# **UNIVERSITE de REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE**

## THESE de DOCTORAT

présentée par

Cédric BRULE

en vue d'obtenir le grade de

# **DOCTEUR de L'UNIVERSITE**

# de REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

# **Spécialité : Chimie Organique**

Sujet de la thèse :

Dithioacétals de perfluorocétènes. Applications à la synthèse d'hétérocycles trifluorométhylés.

Soutenue le 16 décembre 2004

devant le jury composé de :

Mr	Janos SAPI, Professeur à l'Université de Reims	Président
Mme	Danièle BONNET-DELPON, Dir. Rech. CNRS, Univ. Châtenay-Malabry	Rapporteur
Mr	Patrick METZNER, Dir. Rech. CNRS, Université de Caen	Rapporteur
Mr	Eric NICOLAÏ, Directeur chimie thérapeutique, Cerep S.A.	Examinateur
Mr	Jean-Philippe BOUILLON, Professeur à l'Université de Rouen	Examinateur
Mr	Charles PORTELLA, Professeur à l'Université de Reims	Examinateur

# **UNIVERSITE de REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE**

## THESE de DOCTORAT

présentée par

Cédric BRULE

en vue d'obtenir le grade de

# **DOCTEUR de L'UNIVERSITE**

# de REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

# **Spécialité : Chimie Organique**

Sujet de la thèse :

Dithioacétals de perfluorocétènes. Applications à la synthèse d'hétérocycles trifluorométhylés.

Soutenue le 16 décembre 2004

devant le jury composé de :

Mr	Janos SAPI, Professeur à l'Université de Reims	Président
Mme	Danièle BONNET-DELPON, Dir. Rech. CNRS, Univ. Châtenay-Malabry	Rapporteur
Mr	Patrick METZNER, Dir. Rech. CNRS, Université de Caen	Rapporteur
Mr	Eric NICOLAÏ, Directeur chimie thérapeutique, Cerep S.A.	Examinateur
Mr	Jean-Philippe BOUILLON, Professeur à l'Université de Rouen	Examinateur
Mr	Charles PORTELLA, Professeur à l'Université de Reims	Examinateur

A ma famille...

#### **Remerciements**

Ce mémoire est le résultat d'un travail réalisé en majeure partie à l'Université de Reims Champagne-Ardenne, au sein de l'Unité de Recherche associée au CNRS « Réactions Sélectives et Applications » (UMR 6519), dans l'équipe « Hétérochimie Organique » dirigée par le Professeur Charles PORTELLA. Je tiens à le remercier très chaleureusement pour m'avoir accueilli dans son équipe ainsi que pour la confiance qu'il m'a témoignée durant ces trois années de recherche.

Au même titre, je remercie Monsieur Eric NICOLAÏ pour son engagement et son suivi tout au long de ce travail, mais aussi pour m'avoir permis d'effectuer une partie de mes travaux à Cerep pendant une période de six mois.

Je n'omettrai pas de remercier le Professeur Jean-Philippe BOUILLON pour son encadrement, sa rigueur, sa disponibilité ainsi que pour l'autonomie et la confiance qu'il m'a accordées. Je le remercie également pour les bons moments d'amitié partagée.

Je tiens à exprimer ma gratitude à Madame Danièle BONNET-DELPON, Monsieur Patrick METZNER et le Professeur Janos SAPI pour avoir accepté de juger mes tavaux.

J'associe aussi à ces remerciements les personnes qui ont contribué à la réalisation de ces travaux : Henri Baillia, Jacqueline Keller, Dominique Harakat et Sylvie Lanthony.

J'adresse un grand et chaleureux MERCI à tous les chercheurs, étudiants et techniciens que j'ai eu le plaisir de côtoyer à l'Université comme à la Cerep, pour la bonne humeur et la convivialité qu'ils ont répandues au quotidien. Par peur d'en oublier, je ne les cite pas mais n'oublie pas pour autant leur rôle dans cette aventure humaine...

...MERCI.

#### <u>Abstract</u>

Perfluoroketene dithioacetals are extremely versatile building blocks. Although having a limited number of carbon atoms, they possess different reactivities. This work is the result of a collaboration between the Cerep Drug Discovery Company and the University of Reims, dealing with the synthesis of trifluoromethylated heterocycles with potential biological properties starting from these synthons.

The presence of a vinyl fluoride on perfluoroketene dithioacetals allows the introduction of a wide variety of functionalized nucleophilic species, giving diverse heterocycle precursors. In this way, the reaction of perfluoroketene dithioacetals with ketone or ester enolates gives trifluoromethylated  $\gamma$ -ketothioesters or succinic derivatives respectively. The latter synthesis used a silylated ester enolate in an original chain process, based on the silycophilic properties of the fluoride ion.

Then, reactions with  $\gamma$ -keto  $\alpha$ -trifluoromethylthioesters lead not only to 4-trifluoromethylpyridazine derivatives but also bicyclic compounds like 8-trifluoromethyl-1,2,4-triazolo[4,3-*b*]pyridazines.

Despite of their unreactive ester function, the trifluoromethylated succinic derivatives gave the corresponding trifluoromethylated succinimides. The pentafluoroethylated ones gave the selective synthesis of both trifluoromethylated 4-pyrimidinones and 3-hydroxypyrazoles.

Further functionalizations of the 3-pyridazinones were realized for eventual multiparallel synthesis. Thus, two compounds with a free amine function have been recorded in the Cerep database, and qualification tests have highlighted the ability of one of them to participate in a parallel peptide synthesis for a first focused library.

#### **Keywords**

- Perfluoroketene dithioacetals
- Trifluoromethylated heterocycles
- Ketothioesters
- Succinic derivatives
- Silylated nucleophiles

- Palladium catalyzed reactions
- Pharmacophores
- Parallel synthesis
- Focused libraries

### **Abréviations**

APTS : acide *para*-toluènesulfonique Ar: argon Boc : *tert*-butoxycarbonyle C.A.N. : chemical abstract number CCM : chromatographie sur couche mince COSY : corrélation RMN bidimensionnelle <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H. DEAD : diéthylazodicarboxylate DIEA : diisopropyléthylamine DMAP : N,N-diméthyl-4-aminopyridine DME: 1,2-diméthoxyéthane DMF : diméthylformamide DMSO : diméthylsulfoxyde éq.: équivalent GC-MS : chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse GPCR : G protein-coupled receptors HMBC : corrélation RMN bidimensionnelle  ${}^{13}C-{}^{1}H$  à plusieurs liaisons ( ${}^{>1}J$ ). HMPA : hexaméthylphosphorotriamide HMQC : corrélation RMN bidimensionnelle  ${}^{13}C-{}^{1}H$  à une liaison ( ${}^{1}J$ ). HOBt : N-hydroxybenzotriazole HPLC : chromatographie liquide à haute performance HRMS : spectroscopie de masse à haute résolution Hz : hertz IC : ionisation chimique IE : impact électronique IR : infrarouge LC-MS : chromatographie en phase liquide couplée à un spectromètre de masse LDA : diisopropylamidure de lithium LRMS : spectroscopie de masse à basse résolution mL: millilitre mol: mole NB(C)S : *N*-bromo(chloro)succinimide NMP : N-méthylpyrrolidin-2-one ppm : partie par million Rdt: rendement RMN : résonance magnétique nucléaire t.a. : température ambiante TBAF : fluorure de tétrabutylammonium  $T_{Eb}$ : température d'ébullition T<sub>F</sub> : température de fusion TFA : acide trifluoroacétique TMAF : fluorure de tétraméthylammonium TMSCl : chlorotriméthylsilane TT : taux de transformation (conversion)  $\Delta$  : chauffage

# TABLE des MATIERES

INTRODUCTION GENERALE	. 1
	4
CHAPITKET: CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE	. 4
I.1. CARACTERISTIQUES GENERALES DES COMPOSES ORGANOFLUORES	. 5
I.1.1. Propriétés de l'atome de fluor et généralités	. 6
I.1.2. Effets du fluor dans les molécules organiques	. 7
I.1.2.1. Dans les systèmes saturés	. 7
I.1.2.2. Dans les systèmes insaturés	. 8
I.1.2.3. Sur les espèces chargées	10
a / Les espèces cationiques	10
b / Les espèces anioniques	10
I.1.3. Quelques hétérocycles trifluorométhylés d'intérêt biologique	12
I.2. DITHIOACETALS DE CETENES	15
I.2.1. Généralités	15
I.2.2. Méthodes de synthèse	17
I.2.2.1. A partir d'aldéhydes et de cétones par oléfination	17
I.2.2.2. A partir de dérivés d'acides	20
a / A partir d'esters	20
b / A partir de dérivés d'acides (di)thiocarboxyliques	21
I.2.2.3. Vers des dimères	23
I.2.3. Réactivité	23
I.2.3.1. Réactivité normale $(a^1, d^2)$	24
a / Protonation et applications	24
b / Autres électrophiles	25
c / Méthodes oxydantes	26
I.2.3.2. Réactivité « Umpolung » $(d^1, a^2)$	28
a / Envers les organolithiens	28
b / Envers d'autres nucléophiles	31
I.2.3.3. Autres réactivités	31
I.3. DITHIOACETALS DE CETENES FLUORES ET PERFLUORES	34
I.3.1. Synthèse	34

I.3.1.1. Dithioacétals de perfluorocétènes	
a / A partir de perfluoroalcènes	
b / A partir d'aldéhydes perfluorés	
c / A partir de dithioesters perfluorés	
I.3.1.2. Dithioacétals de cétènes fluorés	
I.3.2. Réactivité	
I.3.2.1. Additions électrophiles	
I.3.2.2. Substitutions nucléophiles	39
a / Organométalliques	39
b / Alcoolates, thiolates	40
c / Amidures de lithium	40
d / Enolates de potassium	
I.3.2.3. Réactions péricycliques	
a / cycloadditions [2+2]	
b / cycloadditions 1,3-dipolaires	
I.3.2.4. Autres	
I.4. CONCLUSION	

# 

II.1. SYNTHESE DES DITHIOACETALS DE PERFLUOROCETENES	
II.2. INTRODUCTION D'UNE FONCTION PAR VOIE IONIQUE « CLASS	SIQUE » 47
II.2.1. Fonction cétone	
II.2.2. Fonctions nitrile, éther et thioéther	49
II.2.2.1. Cyanures	49
II.2.2.2. Alcoolates et thiolates	
II.2.3. Fonction ester	
II.3. INTRODUCTION D'UNE FONCTION PAR VOIE SILYLEE	55
II.3.1. Propriétés du silicium	56
II.3.1.1. Comparaison avec le carbone	56
II.3.1.2. Stabilisation des charges	57
a / Stabilisateur d'α-carbanions	57
b / Effet $\beta$ du silicium	57
II.3.2. Concept de la voie silylée	57

II.3.3. Enolates silylés	59
II.3.3.1. α-triméthylsilylacétate d'éthyle	59
II.3.3.2. Enoxysilane	61
II.3.4. Autres nucléophiles silylés	62
II.3.4.1. Si-hétéroatome	63
II.3.4.2. Si-C tétraédrique	64
II.3.4.3. Si-C trigonal	66
II.3.4.4. Si-C digonal	66
a / Cyanotriméthylsilane	66
b / Cas des acétyléniques silylés : synthèse d'un thiophène	68
II.4. CONCLUSION	71

# 

III.1. SYNTHESE DE PYRIDAZINES TRIFLUOROMETHYLEES	. 74
III.1.1. Rappels bibliographiques	. 74
III.1.2. Pyridazin-3-ones fluoroalkylées	. 76
III.1.2.1. En série CF <sub>3</sub>	. 76
III.1.2.2. En série C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	. 78
III.1.3. 4-CF3-3-(alkylhétéro)-pyridazines	. 80
III.1.3.1. Amines simples	. 80
III.1.3.2. Nucléophiles fonctionnalisés	. 81
a / Introduction d'une fonction amine libre	. 81
b / Introduction d'une fonction acide carboxylique libre	. 83
III.2. SYNTHESE D'HETEROBICYCLES TRIFLUOROMETHYLES	. 84
III.2.1. 8-CF <sub>3</sub> -1,2,4-Triazolo[4,3- <i>b</i> ]pyridazines	. 84
III.2.1.1. Rappels bibliographiques	. 85
III.2.1.2. Synthèse	. 86
III.2.2. 8-CF <sub>3</sub> -(7 <i>H</i> )-1,4-Thiazolo[3,2- <i>b</i> ]pyridazin-3-one	. 87
III.3. CONCLUSION	. 89

CHAPITRE IV : SYNTHESE DE SUCCINIMIDES, HYDROXYPYRAZOLES
ET PYRIMIDINONES TRIFLUOROMETHYLES

IV.1. REACTIVITE DU γ-ETHOXYCARBONYLTHIOESTER	
TRIFLUOROMETHYLE	
IV.1.1. Tentatives infructueuses d'hétérocyclisations	
IV.1.1.1. Vers des succinimides	
IV.1.1.2. Vers des pyridazine-3,6-diones	
IV.1.2. Synthèse de succinimides	
IV.1.2.1. Hydrolyse de la fonction ester	
IV.1.2.2. Synthèse de succinimides	
a / Cas des amines primaires	
b / Cas des hydrazines	
c / Réduction sélective	100
IV.2. REACTIVITE DU $\gamma$ -ETHOXYCARBONYLTHIOESTER	
PENTAFLUOROETHYLE	
IV.2.1. Avec des amines	101
IV.2.2. Synthèse d'un 3-hydroxy-5-trifluorométhylpyrazole	
IV.2.2.1. Rappels bibliographiques	
IV.2.2.2. Résultats	
IV.2.3. Synthèse sélective de pyrimidin-4-ones trifluorométhylées	104
IV.3. CONCLUSION	108

# 

V.1.	INTRODUCTION	111	
	V.1.1. Vers des librairies focalisées	111	
	V.1.2. Récepteurs couplés aux protéines G (GPCRs)	112	
<b>V.2</b> .	V.2. REACTIONS SUR LE BROME ARYLIQUE DES 6-(p-BROMOPHENYL)-		
	PYRIDAZINES	113	
	V.2.1. Réactions d'aminopalladation	113	
	V.2.1.1. Considérations générales	113	
	V.2.1.2. Résultats	115	
	V.2.2. Réactions de couplages croisés biaryliques	117	

<b>V.2.3. Perspectives</b>
V.3. QUALIFICATIONS POUR L'ENTREE EN SYNTHESE PARALLELE 124
<b>V.4. CONCLUSION</b>
CONCLUSION GENERALE
PARTIE EXPERIMENTALE
BIBLIOGRAPHIE

**INTRODUCTION GENERALE** 

Ce travail est le fruit d'une collaboration entre la société Cerep et le laboratoire d'hétérochimie organique (UMR 6519) de l'Université de Reims. L'intérêt d'une telle collaboration consiste en la valorisation, au travers d'objectifs industriels, d'un savoir-faire existant à l'Université dans le domaine de la chimie hétérocyclique organofluorée.

Cerep est une société fondée en 1989, spécialisée dans la recherche pharmaceutique. Elle développe depuis peu sa propre recherche interne et vends ses services à des sociétés pharmaceutiques et de biotechnologies pour la recherche de candidats-médicaments. Grâce à une plate-forme intégrée qui combine des techniques de chimie combinatoire et de conception de médicaments à des technologies de criblage et de profilage, elle réalise des chimiothèques focalisées diversifiées et des tests de bioactivité.

Les hétérocycles occupent une place importante dans les processus biochimiques.<sup>1</sup> L'introduction d'un fluor et en particulier d'un groupement trifluorométhyle modifie considérablement les propriétés physico-chimiques mais aussi biologiques des substrats organiques.<sup>2</sup> Dans le contexte d'une telle collaboration, notre travail consiste à synthétiser des hétérocycles trifluorométhylés en vue de réaliser des librairies focalisées qui s'inscrivent dans un cadre de recherche d'activité sur les récepteurs biologiques associés aux protéines G (GPCRs). Les chimiothèques seront réalisées par réactions de couplages peptidiques en parallèle sur une molécule mère possédant une fonction libre comme point d'ancrage, de type amine ou acide carboxylique.

La synthèse d'hétérocycles trifluorométhylés sera réalisée à partir des dithioacétals de perfluorocétènes. En effet, ces « synthons » possèdent un potentiel synthétique important et nous verrons comment l'exploitation de ce potentiel permet d'obtenir des précurseurs d'hétérocycles poly(électrophiles).



Après une première partie consacrée aux rappels bibliographiques, le second chapitre portera sur la fonctionnalisation des dithioacétals de perfluorocétènes afin d'obtenir des précurseurs d'hétérocycles bifonctionnels, et en particulier des  $\gamma$ -cétothioesters et des dérivés

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Pozharskii A.F., Soldatenkov A.T., Katritsky A.R., "*Heterocycles in Life and Society*", Wiley, New York, **1997**.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> a) Welch J.T., Eswarakrishnan S., "*Fluorine in Bioorganic Chemistry*", John Wiley & Sons, **1991**. b) Ojima I., McCarthy J.R., Welch J.T., "*Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*", ACS Symposium series, 639, **1996**.

succiniques trifluorométhylés. Nous traiterons ensuite de la synthèse de différents hétérocycles à partir de ces derniers au travers des troisième et quatrième chapitres respectivement. Enfin la dernière partie concernera le travail réalisé à Cerep sur une période de six mois et qui a consisté en la fonctionnalisation de certains hétérocycles pour en faire des composés susceptibles d'entrer en synthèse parallèle.

# CHAPITRE I

CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE

Après quelques généralités sur les composés organofluorés, nous aborderons dans ce premier chapitre le contexte bibliographique des dithioacétals de cétènes non fluorés dans un premier temps. Puis, dans un second temps, nous verrons les potentialités synthétiques qu'apporte la présence de fluor sur les dithioacétals de perfluorocétènes.

#### **I.1. CARACTERISTIQUES GENERALES DES COMPOSES ORGANOFLUORES**

La chimie organique du fluor a débuté avec les travaux préliminaires de F. Swarts, quelques années après la caractérisation du fluor moléculaire en 1886 par H. Moissan. Toutefois, ce n'est qu'au début du vingtième siècle qu'elle prit réellement son envol avec, d'une part, le « projet Manhattan », où l'utilisation de l'hexafluorure d'uranium (UF<sub>6</sub>) dans le processus de séparation de l'uranium-235 contribua au développement de la bombe atomique et de l'énergie nucléaire, et, d'autre part, le développement des Fréons<sup>®</sup> pour leurs propriétés réfrigérantes et la découverte, à la même époque, du polytétrafluoroéthylène (Téflon<sup>®</sup>), un polymère hautement résistant à la chaleur et aux agressions chimiques.

A partir de là, naît un véritable intérêt pour le fluor dans différents domaines de la chimie, tant inorganique qu'organique. La chimie organofluorée connaît un essor particulier par la présence de plus en plus marquée de fluor dans des composés d'intérêt médicinal (médicaments, anesthésiants, substituts sanguins, tomographie d'émission par positrons (<sup>18</sup>F-TEP)...), agrochimique (pesticides, herbicides...), domestique (matériaux, réfrigérants...), etc.<sup>3</sup> (schéma I-1)





Afin de mieux comprendre cet intérêt pour les molécules fluorées, il est nécessaire de rappeler brièvement quelques caractéristiques de l'atome de fluor et du groupement trifluorométhyle ainsi que leurs effets sur les liaisons voisines au sein de la molécule.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> a) Hewitt C.D., Silvester M.J., *Aldrichimica Acta* **1988**, *21*, 3. b) Silvester M.J., *Aldrichimica Acta* **1995**, *28*, 45.

#### I.1.1. Propriétés de l'atome de fluor et généralités

Après l'hydrogène, le fluor possède le plus petit rayon de Van der Waals ; de la même façon, la liaison C-F est la deuxième plus courte après la liaison C-H (tableau I-1). D'un point de vue encombrement stérique, un hydrogène sur une molécule organique biologiquement active peut donc être remplacé par un fluor sans changement significatif et sans affecter la nature des récepteurs biologiques de cette molécule. En revanche, la forte électronégativité et les doublets libres du fluor sont susceptibles de fortement modifier l'activité biologique qu'il confère à ces molécules. Ces caractéristiques permettent en effet au fluor de participer à des liaisons hydrogènes en tant qu'accepteur d'hydrogène mais aussi de modifier les propriétés des fonctions présentes dans son voisinage.

Elément X	Electronégativité (Pauling)	Longueur de liaison CH <sub>3</sub> -X (Å)	Rayon de Van der Waals (Å)	Energie de liaison CH <sub>3</sub> -X (kJ.mol <sup>-1</sup> )
Н	2,1	1,09	1,20	414
F	4,0	1,39	1,35	485
Cl	3,0	1,77	1,80	339
Br	2,8	1,93	1,95	285
O(OH)	3,5	1,43	1,40	360

#### Tableau I-1

La liaison C-F est de 71 kJ.mol<sup>-1</sup> plus forte que la liaison C-H et bien plus forte que les autres liaisons carbone-halogène. Il en découle une plus grande inertie réactionnelle des molécules organofluorées par rapport à leurs analogues hydrocarbonés. Par exemple, la substitution d'un hydrogène par un fluor augmente la stabilité du composé correspondant visà-vis des réactions d'oxydation ; et cette particularité a souvent été utilisée pour protéger l'action d'un médicament face aux sites biologiques de dégradation oxydante. Chenoweth et McCarty ont appelé ce phénomène « halogénation obstructive ».<sup>4</sup> Ainsi la spécificité du principe actif est accrue et les effets secondaires atténués. Cette propriété intéressante est exploitée dans l'élaboration de substituts sanguins, où l'emploi de molécules perfluorocarbonées permet d'éviter toutes interactions non désirées avec les sites réactionnels du corps humain.

Par ailleurs, l'introduction de fluor sur un composé organique augmente son hydrophobie. En effet, un groupe trifluorométhyle est très lipophile : sa constante  $\pi$  est supérieure à celle des groupements méthyle et éthyle ( $\pi_{CH3} = 0.50$ ;  $\pi_{C2H5} = 1.00$ ;  $\pi_{CF3} =$ 

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Chenoweth M.B., McCarty L.P., Pharmacol. Rev. 1963, 15, 673.

1,07). C'est une des raisons pour lesquelles le fluor est très souvent incorporé dans les composés d'intérêt biologique, pour faciliter son assimilation *in vivo* et notamment son passage au travers de la double couche lipidique des membranes cellulaires.<sup>5</sup>

#### **I.1.2.** Effets du fluor dans les molécules organiques<sup>6</sup>

Le fluor et l'oxygène possèdent certaines similitudes ; leurs rayons de Van der Waals, comme les liaisons qu'ils forment avec le carbone sont très proches, leurs électronégativités voisines (tableau I-1). En outre, un fluor dans une liaison C-F, a la même configuration électronique  $2s^2 2p^6$  que l'oxygène bisubstitué. Par conséquent, un fluoroalcane, un fluoroalcène et un *gem*-difluoroalcane sont considérés comme isostères respectivement d'un alcanol, d'un amide et d'un éther (schéma I-2). Ce sont potentiellement des mimes biologiques de ces fonctions oxygénées.<sup>7</sup>



Schéma I-2

#### I.1.2.1. Dans les systèmes saturés

De part la forte électronégativité du fluor, la liaison C-F est très polarisée par effet inductif ( $-I_{\sigma}$ ), donnant au carbone un caractère électrophile (schéma I-3). La force de cet effet inductif a pour conséquence de polariser aussi, mais dans une moindre mesure, les liaisons carbone-carbone adjacentes.



Schéma I-3 Effet  $-I_{\sigma}$ 

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Smart B.E., J. Fluorine Chem. **2001**, 109, 3.

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Hiyama T., "Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications", Springer-Verlag, 2000.

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Mikami K., Itoh Y., Yamanaka M., Chem. Rev. 2004, 104, 1.

De plus, le remplacement d'une liaison C-H par une liaison C-F s'accompagne d'un raccourcissement des liaisons géminées C-F et C-C (tableau I-2). Avec l'électronégativité du fluor, l'hyperconjugaison négative est invoquée pour rendre compte de ce phénomène.<sup>8</sup>

	H <sub>3</sub> C-F	F <sub>3</sub> C-F	H <sub>3</sub> C-CH <sub>3</sub>	F <sub>3</sub> C-CF <sub>3</sub>
Longueur de liaison (Å)	1,39	1,32	1,54	1,51

#### Tableau I-2

De ce fait, la présence d'un groupement trifluorométhyle adjacent à des fonctions altère sensiblement leur densité électronique. Par son effet inductif attracteur, il diminue la basicité des amines et augmente l'acidité des acides carboxyliques.

#### I.1.2.2. Dans les systèmes insaturés

Les différents groupements fluorés tels que F, CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub> sont tous électroattracteurs. La relation de Hammet, qui permet de quantifier cette notion relative, le confirme au travers de leurs valeurs de  $\sigma_m$  et  $\sigma_p$ . Le tableau I-3 rassemble ces valeurs et les compare à celles de leurs analogues hydrogénés. La référence étant l'hydrogène, un groupe est électroattracteur lorsque ces constantes sont positives. Un groupe trifluorométhyle a des valeurs  $\sigma_m$  et  $\sigma_p$  légèrement plus faibles que celles des groupes nitro et cyano, ce qui confirme sa nature de groupement électroattracteur contrairement au groupement méthyle, électrodonneur. D'une façon générale, quelque soit la nature du groupement, la substitution de ses hydrogènes par des fluors augmente significativement son caractère électroattracteur.

Substituants	$\sigma_{\rm m}$	$\sigma_{p}$	Substituants	$\sigma_{\rm m}$	$\sigma_{p}$
Н	0,00	0,00	CH <sub>3</sub>	-0,07	-0,17
F	0,34	0,06	$CF_3$	0,43	0,54
Cl	0,37	0,23	OCH <sub>3</sub>	0,12	-0,27
Br	0,39	0,23	OCF <sub>3</sub>	0,38	0,35
$NO_2$	0,72	0,78	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0,60	0,72
CN	0,56	0,66	$SO_2CF_3$	0,83	0,96

#### Tableau I-3

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Streitwieser Jr. A., Holtz D., J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 692.

Lorsqu'un atome de fluor est lié à un carbone  $sp^2$ , un effet inductif  $-I_{\sigma}$  intervient à travers la liaison  $\sigma$ .<sup>9</sup> Dès lors, les oléfines fluorées sont moins sensibles aux attaques électrophiles que leurs analogues hydrogénées, mais sont plus susceptibles de subir une attaque nucléophile.<sup>10</sup> Mais également un autre effet contradictoire, de répulsion entre les paires électroniques libres du fluor et les électrons  $\pi$  de l'insaturation, entre en jeu. Ce dernier repousse les électrons  $\pi$  sur le carbone  $\beta$  (effet  $+I_{\pi}$ ), inversant ainsi la polarisation de la double liaison et orientant ainsi une attaque nucléophile sur le carbone  $\alpha$  porteur du fluor (schéma I-4). Ces effets se retrouvent dans les systèmes aromatiques où les fluors aryliques peuvent en effet être aisément substitués par des nucléophiles.

En outre, comme les autres halogènes, le fluor est donneur par effet mésomère et peut entrer en résonance avec les électrons du système  $\pi$  (effet +R), augmentant de ce fait la densité électronique sur le carbone  $\beta$  d'une oléfine ou sur les positions *ortho/para* d'un aromatique.



Schéma I-4 Effet d'un fluor

En revanche, dans le cas d'un groupement CF<sub>3</sub> sur une double liaison, il n'y a plus d'interaction de répulsion entre les doublets non liants du fluor et le système  $\pi$ , car le fluor n'est pas directement sur un carbone  $sp^2$ . Cependant, il y un fort effet de polarisation de la double liaison par induction (-I<sub> $\pi$ </sub>) mais aussi une interaction orbitalaire  $\pi$ - $\sigma$ \*<sub>C-F</sub> appelée hyperconjugaison négative (schéma I-5). Ce phénomène est également observable dans les systèmes aromatiques. Sur un noyau benzénique, contrairement au fluor, un CF<sub>3</sub> est *ortho/para* orienteur vis-à-vis de la substitution nucléophile aromatique.



Schéma I-5 Effet d'un CF<sub>3</sub>

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> a) Henne A.L., Smook M.A., Pelley R.L., *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4756. b) Henne A.L., Nager M., *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5527.

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> Nguyen T., Rubinstein M., Wakselman C., J. Fluorine Chem. 1978, 11, 573.

#### I.1.2.3. Sur les espèces chargées

#### a / Les espèces cationiques

Le fluor exerce sur un  $\alpha$ -carbocation deux influences opposées :

- une déstabilisation par effet inductif attracteur :

$$C \rightarrow F$$
  $-I_{\sigma}$  déstabilise

- une stabilisation par résonance entre une paire non liante du fluor et l'orbitale vide du carbocation :

$$\begin{array}{c} \begin{array}{c} + & & \\ \\ \hline \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} + & \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} + \\ \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} + \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} + \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} + \\ \end{array} \begin{array}{c} + \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} + \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} + \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} + \\ \end{array} \begin{array}{c} + \\ \end{array} \begin{array}{c} + \\ \end{array} \begin{array}{c} + \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} + \\ \end{array} \begin{array}{c} + \\ \end{array} \begin{array}{c} + \\ \end{array} \begin{array}{c} + \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} + \\ \end{array} \begin{array}{c} + \\ \end{array} \end{array} \end{array} \begin{array}{c} + \\ \end{array} \end{array} \end{array}$$

Globalement, l'effet de stabilisation par résonance l'emporte sur l'effet inductif. En fait, si le fluor est directement lié au centre cationique, ou s'il lui est conjugué, alors il exerce une influence stabilisante. Comparé aux autres halogènes, cette interaction est maximale dans le cas du fluor.<sup>11</sup>

Par corollaire, le fluor déstabilise les  $\beta$ -carbocations par effet  $-I_{\sigma}$  et par son incapacité, contrairement aux autres halogènes, à former un ion ponté (schéma I-6).<sup>12</sup> Par analogie, un groupement trifluorométhyle déstabilise les  $\alpha$ -carbocations.



Schéma I-6

#### b / Les espèces anioniques

Le degré de fluoration d'un composé influence l'acidité des liaisons C-H à proximité. Son effet peut être approximativement prédit mais dépend de plusieurs facteurs dont le site de fluoration et la géométrie de la base carbanionique conjuguée. De façon générale, un hydrogène sur un carbone porteur d'un fluor devient acide, mais l'effet reste moins marqué

 <sup>&</sup>lt;sup>11</sup> Olah G.A., Mo Y.K., Halpern Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3551.
<sup>12</sup> Olah G.A., Prakash G.K.S., Krishnamurthy V.V., *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5116.

qu'avec les autres halogènes (tableau I-4). Autrement dit, un  $\alpha$ -fluorocarbanion est moins stable qu'un autre  $\alpha$ -halocarbanion.<sup>13</sup>

Х	Н	F	Cl	Br	Ι
pKa (CX <sub>3</sub> -H)	40	28-31	16	14	14

#### Tableau I-4

Sur un  $\alpha$ -carbanion, un fluor peut exercer aussi bien une action stabilisante que déstabilisante. Lorsque le carbanion possède une géométrie pyramidale (due aux autres substituants), alors il est stabilisé par l'effet inductif attracteur du fluor (-I<sub> $\sigma$ </sub>). Cependant, s'il possède une géométrie plane, l'effet +I<sub> $\pi$ </sub> l'emporte déstabilisant le carbanion par répulsion électronique entre les orbitales non liantes (schéma I-7).



Schéma I-7

En revanche, l'acidité d'une liaison C-H est dans tous les cas augmentée avec une  $\beta$ -fluoration. C'est la combinaison d'un effet -I<sub> $\sigma$ </sub> et d'une hyperconjugaison négative (effet "-R") qui stabilise les  $\beta$ -fluorocarbanions (schéma I-8).



Schéma I-8

L'hyperconjugaison négative, représentée par l'équilibre ci-dessus, se caractérise par une interaction favorable entre le doublet d'électrons non liant du carbanion et l'orbitale antiliante de la liaison C-F (schéma I-9). Le diagramme des orbitales moléculaires met en évidence cette stabilisation : le recouvrement *n*- $\sigma$ \* diminue le niveau énergétique des deux électrons du carbanion.<sup>14</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> Streitwieser A. Jr., Holtz D., Ziegler G.R., Stoffer J.O., Brokaw M.L., Guibe F., J. Am. Chem. Soc. **1976**, 98, 5229.

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> Dixon D.A., Fukunaga T., Smart B.E., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4027.



#### Schéma I-9

L'hyperconjugaison négative du fluor (-R) est une hypothèse couramment avancée pour expliquer la différence de stabilité entre les anions trifluorométhyle et perfluoroterbutyle (tableau I-5).<sup>15</sup> L'augmentation du nombre de fluor en  $\beta$  de la liaison C-H, stabilise d'autant plus la base carbanionique conjuguée.

	H-CF <sub>3</sub>	H-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	$H-CF(CF_3)_2$	$H-C(CF_3)_3$
рКа	28-31	27	18	11

#### **Tableau I-5**

#### I.1.3. Quelques hétérocycles trifluorométhylés d'intérêt biologique

Les hétérocycles jouent un rôle essentiel dans la chimie du vivant, en tant que constituants de l'ADN, ARN, des enzymes et coenzymes... ils interviennent dans chacun des processus biologiques.<sup>1</sup> C'est l'observation de la nature qui conduit l'Homme a l'imiter dans la recherche de nouveaux produits pharmaceutiques et agrochimiques. Pour cette raison, la plupart des médicaments sont des mimes de produits naturels et possèdent donc un motif hétérocyclique.

A l'inverse, le fluor est peu présent au sein des produits naturels<sup>16</sup> et son incorporation dans un composé biologiquement actif s'accompagne de modifications des caractères électroniques, stériques et lipophiles de ce dernier, responsables de ses propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques.<sup>17</sup> Ces propriétés sont de plus en plus exploitées dans l'élaboration de nouveaux médicaments.

 <sup>&</sup>lt;sup>15</sup> Roberts J.D., Webb R.L., Elhill E.A.M., *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 408.
<sup>16</sup> O'Hagan D., Harper D.B., *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127.

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> Ismail F.M.D., J. Fluorine Chem. **2002**, 118, 27.

A ce jour de nombreux composés d'intérêt pharmacologique ou agrochimique sont constitués d'hétérocycles fluorés. Par exemple, les produits <u>1</u> et <u>2</u> sont des pyridines trifluorométhylées possédant des propriétés différentes, qui ont fait l'objet d'une étude approfondie<sup>18</sup> en raison de leurs activités respectivement anti-inflammatoire et vasodilatatrice<sup>19</sup> (schéma I-10). De même le pyrrole <u>3</u> présente de fortes propriétés fongicides.



Les pyrimidines fluorées font également preuve d'un grand intérêt depuis la mise en évidence des propriétés antitumorales du 5-fluorouracile; par exemple, son analogue diméthylé et trifluorométhylé <u>4</u> possède une bonne activité antivirale (schéma I-11). Lorsqu'elles sont sous forme de nucléosides,<sup>20</sup> ces bases azotées agissent comme des inhibiteurs de la dTMP synthétase ; la Trifluridine <u>5</u> est particulièrement active contre le virus de l'herpès.<sup>21</sup>





Certains hétérocycles saturés présentent aussi des propriétés pharmacologiques comme l'imidazolidine <u>6</u> qui est un décontractant musculaire<sup>22</sup> (schéma I-12). Les composés saturés perfluorés font preuve d'un grand intérêt dans l'élaboration de substituts sanguins. En effet,

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> Differding E., Frick W., Lang R.W., Martin P., Schmit C., Veenstra S., Greuter H., *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1990**, *99*, 647.

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup> Lang R.W., Wenk P.F., *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 596.

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> Welch J.T., *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123.

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> Resnati G., *Il Farmaco* **1990**, *45*, 1043.

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> Resnati G., *Il Farmaco* **1990**, *45*, 1137.

ils ont la particularité d'avoir une grande inertie réactionnelle qui leur confère une toxicité quasi nulle, ils solubilisent bien l'oxygène et le dioxyde de carbone ; ces critères parmi de nombreux autres sont essentiels et font de  $\underline{7}$  un candidat potentiel.<sup>23</sup>



Pour l'élaboration de nouveaux médicaments plus actifs et plus spécifiques, le fluor est souvent incorporé à des pharmacophores dont l'activité biologique est reconnue.<sup>24</sup>

La quinine, isolée de l'écorce de quinquina, est le plus ancien agent antipaludique efficace que l'on connaisse. D'autres composés possédant le même squelette ont été développés par incorporation de groupements trifluorométhyles dans le but d'accroître son activité et d'aiguiser sa spécificité.<sup>25</sup> La Méfloquine <u>8</u> est un exemple de composé antipaludique plus actif que la quinine (schéma I-13). Autre exemple plus récent, l'analogue trifluorométhylé <u>9</u> de l'artémisinine<sup>26</sup>, sesquiterpène naturel aux propriétés antipaludiques, possède une plus grande stabilité chimique face aux conditions acides de l'estomac.<sup>27</sup>



<sup>25</sup> Ohnmacht C.J., Patel A.R., Lutz R.E., J. Med. Chem. **1971**, 14, 926.

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> Silvester M.J., Aldrichimica Acta 1991, 24, 31.

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup> Ojima I., Inoue T., Chakravarty S., J. Fluorine Chem. **1999**, 97, 3.

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> Klayman D.L., *Science* **1985**, 228, 1049.

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup> Magueur G., Crousse B., Charneau S., Grellier P., Bégué J.P., Bonnet-Delpon D., *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2694.

#### **I.2. DITHIOACETALS DE CETENES**

#### I.2.1. Généralités

Synthétisés pour la première fois par Freund<sup>28</sup> en 1919, les dithioacétals de cétènes sont aujourd'hui des intermédiaires reconnus en synthèse organique (schéma I-14). Leur large potentiel synthétique a été fortement exploité ces dernières décennies et plusieurs revues y sont consacrées.<sup>29</sup>



Ce sont des analogues structuraux des acétals de cétènes possédant une particularité supplémentaire directement due à la présence de deux atomes de soufre dans la molécule. En effet, les atomes de soufre ont un effet stabilisant sur les charges voisines aussi bien positives que négatives.<sup>30</sup>

La stabilisation des charges positives en  $\alpha$  est rendue possible grâce à la présence de doublets libres sur l'atome de soufre (schéma I-15).



Schéma I-15

Quant à la stabilisation des charges négatives en  $\alpha$ , deux explications sont invoquées<sup>31</sup> :

- la première justifie le rôle de stabilisateur de charge négative du soufre par sa propension à donner des composés « hypervalents » (valence supérieure à 2) et à utiliser ses orbitales *d* vacantes comme acceptrices d'électrons ;

- la seconde, plus récente, invoque plutôt des effets stéréoélectroniques.<sup>32</sup> Les calculs montrent que les  $\alpha$ -thiocarbanions ont une forte tendance à exister dans des conformations ayant le maximum d'interactions gauches entre les paires électroniques adjacentes et/ou les liaisons polaires (schéma I-16). Cet effet, qui semble *a priori* en contradiction avec la théorie

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup> Freund E., *Chem. Ber.* **1919**, *52*, 542.

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> a) Kolb M., Synthesis **1990**, 171. b) Gröbel B.T., Seebach D., Synthesis **1977**, 357.

<sup>&</sup>lt;sup>30</sup> Kolb M., "The chemistry of ketenes, allenes and related compounds", Patai S., Wiley Chichester Ed., **1980**.

<sup>&</sup>lt;sup>31</sup> Caubère P., "Utilisation des dérivés du soufre en chimie organique", Masson Ed., **1984**.

<sup>&</sup>lt;sup>32</sup> a) Bernardi F., Bottoni A., Venturini A., Mangini A., J. Am. Chem. Soc. **1986**, 108, 8171. b) Epiotis N.D., Yates R.L., Bernardi F., Wolfe S., J. Am. Chem. Soc. **1976**, 98, 5435.

VSEPR<sup>33</sup> (*Valence Shell Electron Pair Repulsion*), est connu sous le nom d'« effet gauche ». Les travaux de J. M. Lehn et G. Wipff mettent en évidence l'importance de ces effets stéréoélectroniques sur la stabilisation et la stéréochimie de ces carbanions.<sup>34</sup> Par analogie avec le silicium (cf. II.3.1.2. a/), cette conformation privilégiée est expliquée par l'interaction stabilisante entre l'orbitale  $\sigma^*$  de la liaison S-C (ou S-H) adjacente et l'orbitale occupée du carbanion : elles sont coplanaires.



En d'autres termes, le soufre acidifie le proton porté par son carbone voisin, et aujourd'hui la première explication est unanimement abandonnée au profit de la seconde qui rend mieux compte de ce phénomène.

La conséquence directe de cette propriété du soufre est la possibilité pour les dithioacétals de cétènes de réagir, au niveau du carbone 2 de la double liaison, à la fois avec des électrophiles et des nucléophiles (schéma I-17).



#### Schéma I-17

Les espèces électrophiles  $E^+$  réagissent avec les dithioacétals de cétènes selon une voie normale, dite  $a^1,d^2$ , générant une charge positive stabilisée au pied des deux soufres. En

<sup>&</sup>lt;sup>33</sup> a) Wolfe S., Acc. Chem. Res. 1972, 5, 102. b) théorie VSEPR: Gillepsie R.J., Nyholm R.S., Quart. Rev.,

Chem. Soc. 1957, 11, 339.

<sup>&</sup>lt;sup>34</sup> Lehn J.-M., Wipff G., J. Am .Chem. Soc. 1976, 98, 7498.

revanche, les espèces nucléophiles Nu<sup>-</sup> inversent la polarité des dithioacétals de cétènes. Cette réactivité « Umpolung »,<sup>29b,35</sup> dite d<sup>1</sup>,a<sup>2</sup>, les assimile ainsi à des anions acyles possédant un carbone électrophile en  $\alpha$  (schéma I-18).



Schéma I-18

Ces propriétés offrent à la molécule une plus grande polyvalence synthétique et nous verrons leurs exploitations dans la synthèse et la réactivité des dithioacétals de cétènes.

#### I.2.2. Méthodes de synthèse

#### I.2.2.1. A partir d'aldéhydes et de cétones par oléfination

Parmi les nombreuses méthodes de synthèse des dithioacétals de cétènes existantes, celles qui mettent en jeu une réaction d'oléfination sont les plus répandues.

D'une façon générale, l'espèce  $\alpha$ -dithiocarbanionique <u>11</u>, générée à partir du dithioacétal hétérosubstitué <u>10</u>, réagit avec un composé carbonylé pour donner le dithioacétal de cétène <u>12</u> (schéma I-19). Les réactions d'oléfination de Peterson (X = SiR<sub>3</sub>),<sup>36,37</sup> d'Horner-Wadsworth-Emmons (X = P(O)(OR)<sub>2</sub>)<sup>38</sup> et Wittig (X = <sup>+</sup>PR<sub>3</sub>)<sup>39</sup> sont les plus utilisées.





Habituellement l'oléfination de Peterson, qui met en jeu une espèce  $\beta$ -hydroxysilane, est une bonne alternative à la réaction de Wittig. Cependant, pour la synthèse de dithioacétals

<sup>&</sup>lt;sup>35</sup> Seebach D., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1979, 18, 239.

<sup>&</sup>lt;sup>36</sup> a) Peterson D. J., *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780. b) Gilman H., Tomasi R. A., *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3647.

<sup>&</sup>lt;sup>37</sup> a) Gröbel B.T., Seebach D., *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 852. b) Cohen T., Sherbine J.P., Matz J.R., Hutchins R.R., McHenry B.M., Willey P.R., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3245. c) Andersen N.H., Yamamoto Y., Denniston A.D., *Tetrahedron Lett.* **1975**, *51*, 4547.

<sup>&</sup>lt;sup>38</sup> Mikotajczyk M., Grzeszczak S., Zatorski A., *Tetrahedron Lett.* **1976**, *31*, 2731.

<sup>&</sup>lt;sup>39</sup> Maercker A., Org. React. **1965**, 14, 270.

de cétènes, la disponibilité commerciale des espèces bis(alkylthio)silylméthane  $\underline{14}$  reste limitée ; ces réactifs sont obtenus avec de bons rendements à partir du dithioacétal  $\underline{13}$  dans une séquence de déprotonation-silylation.<sup>40</sup> (schéma I-20)



Schéma I-20

L'oléfination d'Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) est réalisée a partir de phosphonates <u>16</u>, eux-mêmes synthétisés par réaction d'une trialkoxyphosphine sur le dithioacétal halogéné <u>15</u> selon la réaction de Michaelis-Arbuzov (schéma I-21). Une étape préalable de chloration est nécessaire pour obtenir <u>15</u> à partir du bis(alkylthio)méthane <u>13</u>.<sup>41</sup>



Schéma I-21

Dans le même contexte, s'est développée par la suite la synthèse directe, à partir du 1,3dithiane, des 2-diphénylphosphinoyl- et 2-diphénylthiophosphinoyl-1,3-dithianes, également appelés « réactifs de Wittig-Horner / Corey-Seebach »<sup>42</sup> (schéma I-22). La forme carbanionique de ces derniers, générée par réaction acido-basique, réagit ensuite sur un composé carbonylé pour donner les dithioacétals de cétènes correspondants.



<sup>&</sup>lt;sup>40</sup> a) Seebach D., Kolb M., Gröbel B.T., *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 2277. b) Seebach D., Gröbel B.T., Beck A.K., Braun M., Geiss K.H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 443.

<sup>&</sup>lt;sup>41</sup> a) Arai K., Oki M., *Tetrahedron Lett.* **1975**, *26*, 2183. b) Kruse C.G., Broekhof N.L.J.M., Wijsmas A., Van der Gen A., *Tetrahedron Lett.* **1977**, *10*, 885.

<sup>&</sup>lt;sup>42</sup> a) Juaristi E., Valle L., Valenzuela B.A., Aguilar M.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2000. b) Juaristi E., Gordillo B., Valle L., *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1963.

L'approche synthétique de Wittig<sup>43</sup> reste plus limitée de part la faible disponibilité des sels de phosphoniums de départ. De plus, leur synthèse nécessite souvent plusieurs étapes.<sup>29a</sup> (schéma I-23)



Schéma I-23

Le point commun de ces différentes méthodes d'oléfination est l'exploitation de la force des liaisons O-Si (Peterson) et O-P (HWE et Wittig) comme force motrice de la réaction. D'autres voies de synthèse plus marginales existent dans la littérature<sup>44,45</sup>; elles sont résumées dans le schéma I-24.





Ces différentes voies de synthèses permettent une grande flexibilité dans le choix du composé carbonylé ; les cétones ou aldéhydes saturés, insaturés, aryliques réagissent avec de bons rendements. Notons que cette méthode entraîne une homologation du composé carbonylé de départ.

<sup>&</sup>lt;sup>43</sup> Ishikawa K., Akiba K., Inamoto N., Tetrahedron Lett. 1976, 41, 3695.

<sup>44</sup> Carey F.A., Neergaard J.R., J. Org. Chem. 1971, 36, 2731.

<sup>&</sup>lt;sup>45</sup> Matteson D.S. et coll. : J. Org. Chem. 1979, 44, 1352. ; J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 3196. ; J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 1325. ; J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 5608.

#### I.2.2.2. A partir de dérivés d'acides

#### a / A partir d'esters

Initialement, les travaux de Corey ont montré que les esters et lactones pouvaient être protégés des attaques nucléophiles. La protection des lactones sous forme de dithiolane, plus stable envers différentes conditions opératoires que sous forme d'orthoester, permet le passage par un intermédiaire dithioacétal de cétène (schéma I-25).<sup>46</sup> Le réactif utilisé est le bis(diméthylaluminium)-1,2-éthanedithiolate.





Par la suite, ses travaux ont porté sur l'utilisation de l'homologue supérieur, le bis(diméthylaluminium)-1,3-propanedithiolate, pour la synthèse de dithioacétals de cétène à partir d'esters méthyliques possédant au moins un hydrogène en  $\alpha$  (schéma I-26).<sup>47</sup>





Puis la méthode a été étendue aux acides carboxyliques et aux esters avec le tris(phénylthiolate) d'aluminium.<sup>48</sup> (schéma I-27)





 <sup>&</sup>lt;sup>46</sup> Corey E.J., Beames D.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5829.
<sup>47</sup> Corey E.J., Kozikowski A.P., *Tetrahedron Lett.* **1975**, *11*, 925.

<sup>&</sup>lt;sup>48</sup> Cohen T., Gapinski R.E., Hutchins R.R., J. Org. Chem. **1979**, 44, 3599.

#### b / A partir de dérivés d'acides (di)thiocarboxyliques

D'autres voies de synthèse consistent à partir d'un équivalent synthétique d'une fonction carboxylique qui contient déjà les atomes de soufre (schéma I-28).



 $Z = N(alkyl)_2$ , SR avec R = H ou alkyl



Ces dérivés d'acide dithiocarboxylique sont majoritairement synthétisés par réaction d'un carbanion sur le disulfure de carbone, par création d'une liaison C-C.<sup>49</sup> Une procédure « one-pot » de synthèse de dithioacétals de cétènes est décrite via ce schéma réactionnel<sup>50</sup> :



Schéma I-29

Le réactif de Grignard 17 est additionné au disulfure de carbone. Le dithiocarboxylate 18 obtenu est converti en ènedithiolate 19 et S-alkylé pour donner le dithioacétal de cétène correspondant (schéma I-29). Cette méthodologie est appliquée à la synthèse de dithioacétals de cétènes fonctionnalisés, tels que des  $\alpha$ -oxo-dithioacétals de cétènes<sup>51</sup> ou des dithioacétals de cétènes hétéroaromatiques.<sup>52</sup>

D'autres méthodes consistent à partir directement de l'acide dithiocarboxylique<sup>53</sup> (schéma I-30) ou de l'ester correspondant<sup>54</sup> (schéma I-31).

 <sup>&</sup>lt;sup>49</sup> Yokoyama M., Imamoto T., *Synthesis* **1984**, 797.
<sup>50</sup> Kaya R., Beller N.R., *Synthesis* **1981**, 814.

<sup>&</sup>lt;sup>51</sup> Dieter R.K., *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3029.

<sup>&</sup>lt;sup>52</sup> Goodwin J.A., Kwok I.M.Y., Wakefield B.J., Synthesis 1990, 991.

<sup>&</sup>lt;sup>53</sup> Ziegler F.E., Chan C.M., J. Org. Chem. **1978**, 43, 3065.

<sup>&</sup>lt;sup>54</sup> Schuijl P.J.W., Brandsma L., Arens J.F., Recueil Tr. Chim. Pays-Bas 1966, 85, 1263. (C.A.N. 66:65035)

La voie de synthèse partant des dithioesters permet d'accéder à des dithioacétals de cétènes non symétriques. La stéréochimie de la double liaison est contrôlée par la stéréochimie de l'intermédiaire ènethiolate 20, qui dépend des conditions expérimentales (cinétiques ou thermodynamiques), de la nature des substituants et de la base utilisée.<sup>55</sup>



Schéma I-30





Récemment, la réaction d'un ènethioalte, obtenu par déprotonation d'un dithioester<sup>56</sup>, avec une oxaziridine débouche sur un vinylsulfénate intermédiaire 21, qui après alkylation donne un dithioacétal de cétène S-oxydé sur un seul soufre<sup>57</sup> (schéma I-32).



#### Schéma I-32

Les dithioacétals de cétènes peuvent également être synthétisés avec de bons rendements à partir de thioamides, via un sel de S-méthyl onium suivi par un traitement avec du propane-1,3-dithiol.<sup>58</sup> (schéma I-33)

<sup>&</sup>lt;sup>55</sup> Beslin P., Vallée Y., *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2691.

<sup>&</sup>lt;sup>56</sup> Metzner P., *Synthesis* **1992**, 1185.

 <sup>&</sup>lt;sup>57</sup> Sandrinelli F., Fontaine G., Perrio S., Beslin P., *J. Org. Chem.* 2004, *69*, 6916.
<sup>58</sup> Harada T., Tamaru Y., Yoshida K., *Tetrahedron Lett.* 1979, *37*, 3525.



#### Schéma I-33

Cette approche synthétique de formation des dithioacétals de cétènes à partir de dérivés d'acides, contrairement à celle discutée en section I.2.2.1., laisse inchangé le squelette carboné des produits de départ durant la synthèse.

#### I.2.2.3. Vers des dimères

Les thiocétènes ( $R^1R^2C=C=S$ ) sont des espèces très réactives qui dimérisent rapidement. A partir des cétènes correspondants et d'un agent de thionation, il est possible d'isoler des dimères de dithioacétals de cétènes.<sup>59</sup> (schéma I-34)



#### I.2.3. Réactivité

Le fort potentiel synthétique des dithioacétals de cétènes repose principalement sur leur double réactivité (schéma I-17). De par le caractère intrinsèque respectivement accepteur et donneur des carbones 1 et 2 ( $a^1$ , $d^2$ ), ce sont des équivalents synthétiques d'acides carboxyliques. En outre, la présence du soufre (cf. I.2.1.) fait de ces composés des équivalents d'« anions acyles possédant un carbocation en  $\alpha$  » dans une réactivité inverse de type  $d^1$ , $a^2$  (schéma I-18).



<sup>&</sup>lt;sup>59</sup> Selzer T., Rappoport Z., J. Org. Chem. **1996**, 61, 7326.

#### I.2.3.1. Réactivité normale (a<sup>1</sup>,d<sup>2</sup>...)

Dans la littérature, l'utilisation de cette réactivité  $a^1,d^2$  permet de transformer les dithioacétals de cétènes en acides carboxyliques, esters, lactones, thioesters, aldéhydes et  $\alpha$ -halo esters.<sup>29a</sup> Ils réagissent d'abord avec un électrophile générant ainsi une charge positive au pied des deux soufres, qui est ensuite piégée par un nucléophile (schéma I-35).



Schéma I-35

#### a / Protonation et applications

L'exemple le plus rencontré est celui de la protonation des dithioacétals de cétènes  $(E^+ = H^+)$ . Le carbocation résultant peut être piégé par un hydrure  $(Nu^- = H^-)$ . Cette méthodologie constitue une voie classique de réduction des dithioacétals de cétènes en dithioacétals. L'exemple du schéma I-36, issu des travaux de Carey, utilise un acide de Brönsted organique – évitant ainsi toute hydrolyse de la fonction dithioacétal – et le triéthylsilane comme source d'hydrures.<sup>60</sup>



Schéma I-36

Puisque la fonction dithioacétal est une fonction carbonyle latente, une ultime étape de déprotection donne un aldéhyde homologué par rapport au composé carbonylé de départ.<sup>61</sup> (schéma I-37)

$$R^{1}R^{2}C=0 \quad \longleftarrow \quad R^{1}R^{2}C=C \quad \xrightarrow{SR} \quad \begin{array}{c} 1) \ HBF_{4}.Et_{2}O \\ SR \quad \end{array} \quad R^{1}R^{2}CH \quad \swarrow \quad \begin{array}{c} HgO \\ 35\% \ HBF_{4}aq \\ SR \quad \end{array} \quad R^{1}R^{2}CH-CHO \\ \begin{array}{c} SR \quad \\ deprotection \end{array} \quad R^{1}R^{2}CH-CHO \\ \end{array}$$

Schéma I-37

<sup>&</sup>lt;sup>60</sup> Carey F.A., Court A.S., J. Org. Chem. **1972**, 37, 1926.

<sup>&</sup>lt;sup>61</sup> Ceruti M., Degani I., Fochi R., Synthesis 1987, 79.
Après une première étape de protonation des dithioacétals de cétènes, le carbocation résultant peut aussi être piégé par d'autres nucléophiles :

- un alcène terminal,<sup>62</sup> conduisant ainsi à une cétone cyclique potentielle :



Schéma I-38

- un noyau aromatique.<sup>63</sup> L'équivalent d'un acylium réagit dans une réaction de substitution électrophile type Friedel-Crafts (schéma I-39). L'exemple qui suit est même décrit jusqu'à la déprotection en tétralone.



Schéma I-39

- un alcool terminal.<sup>64</sup> Cette méthode a été développée par Corey pour protéger les lactones des attaques nucléophiles.<sup>46,47</sup> (schéma I-40)



Schéma I-40

## b / Autres électrophiles

D'autres exemples existent dans la littérature, où des électrophiles (acyliums, haloniums) réagissent avec des dithioacétals de cétènes possédant au moins un hydrogène vinylique.

<sup>&</sup>lt;sup>62</sup> a) Andersen N.H., Yamamoto Y., Denniston A.D., *Tetrahedron Lett.* 1975, 51, 4547. b) Brinkmeyer R.S., Tetrahedron Lett. 1979, 3, 207.

 <sup>&</sup>lt;sup>63</sup> Rigby J.H., Kotnis A., Kramer J., J. Org. Chem. **1990**, 55, 5078.
 <sup>64</sup> Lee T.J., Holtz W.J., Smith R.L., J. Org. Chem. **1982**, 47, 4750.

Dans l'exemple du schéma I-41, une réaction d'acylation est réalisée, avec de bons rendements, à partir d'un orthothioester et d'un anhydride<sup>65</sup> ; formellement, un équivalent d'ion acylium substitue le proton oléfinique du dithioacétal de cétène généré *in situ*.





Des halogènes, des amines fonctionnalisées... peuvent être introduits sur les dithioacétals de cétènes à partir de différentes sources électrophiles (NBS, NCS, DEAD...).<sup>44</sup> (schéma I-42)



Schéma I-42

Ces méthodes s'avèrent efficaces pour fonctionnaliser les dithioacétals de cétènes possédant un hydrogène sur la double liaison.

#### c / Méthodes oxydantes

Les dithioacétals de cétènes possèdent un carbone au même degré d'oxydation formel (+II) que celui d'un carbonyle. Par conséquent, leur transformation en dérivés d'acides est une oxydation. Par rapport au composé carbonylé de départ, le passage par un dithioacétal de cétène, puis l'hydrolyse de ce dernier en acide carboxylique, ester ou thioester constitue une homologation (schéma I-43).

<sup>&</sup>lt;sup>65</sup> Hojo M., Masuda R., Kamitori Y., Tetrahedron Lett. 1976, 13, 1009.



# Schéma I-43

La méthode d'hydrolyse des dithioacétals de cétènes en thioesters la plus répandue est celle issue des travaux de Seebach.<sup>66</sup> Elle est réalisée en présence d'acide trifluoroacétique et d'eau. (schéma I-44)



Schéma I-44

D'autres exemples existent où l'hydrolyse conduit jusqu'à l'acide carboxylique ; ils sont résumés dans le schéma I-45.67



# Schéma I-45

<sup>&</sup>lt;sup>66</sup> Seebach D., Bürstinghaus R., *Synthesis* 1975, 461.
<sup>67</sup> a) Marshall J.A., Belletire J.L., *Tetrahedron Lett.* 1971, *13*, 871. b) Caballero G.M., Gros E.G., *J. Chem. Res.* 1989, 320.

La solvolyse des dithioacétals de cétènes en présence d'une source d'ions haloniums, permet d'accéder aux  $\alpha$ -halo esters.<sup>68</sup> (schéma I-46)



# **I.2.3.2.** Réactivité « Umpolung » (d<sup>1</sup>,a<sup>2</sup>...)

Selon une réactivité inverse, les dithioacétals de cétènes deviennent générateurs d'anions acyles  $(d^1)$ , de « cations énolates »  $(a^2)$  ou d'« anions homo-énolates »  $(d^3)$  etc.



Schéma I-47

# a / Envers les organolithiens

En l'absence de proton allylique sur les dithioacétals de cétènes, un organolithien R-Li réagit comme un nucléophile selon le schéma général I-47.<sup>69</sup> D'un point vue synthétique, l'introduction d'un organolithien sur un dithiocarbène <u>22</u> (Eq. 1) et sur le plus simple des dithioacétals de cétènes <u>23</u> (Eq. 2), permet d'homologuer la chaîne organique R de un et deux carbones respectivement (schéma I-48).<sup>70</sup>



<sup>&</sup>lt;sup>68</sup> Gröbel B.T., Bürstinghaus R., Seebach D., *Synthesis* **1976**, 121.

 <sup>&</sup>lt;sup>69</sup> a) Seebach D., Synthesis 1969, 17. b) Seebach D., Bürstinghaus R., Gröbel B.T., Kolb M., Liebigs Ann. Chem.
 1977, 830. (C.A.N. 87:152093)

<sup>&</sup>lt;sup>70</sup> Carlson R.M., Helquist P.M., Tetrahedron Lett. 1969, 3, 173.



## Schéma I-48

En revanche, la présence d'un proton allylique sur les dithioacétals de cétènes pousse les organolithiens à réagir comme bases, générant ainsi deux espèces lithiées tautomères <u>24</u> (schéma I-49). Piégées par un électrophile, elles conduisent aux composés <u>25</u> et/ou <u>26</u>. Les travaux de Seebach et Corey ont montré que l'espèce électrophile réagissait majoritairement sur le carbone C-1 pour conduire à <u>25</u>. Toutefois, Murphy a mis en évidence par la suite qu'il était possible d'aller préférentiellement vers la formation du produit <u>26</u> en se basant sur le principe HSAB<sup>71</sup> (*Hard and Soft Acids and Bases*) : « *The harder the leaving group or the Lewis acid end of the alkylating agent, the higher the proportion of C-1 alkylation of lithium ketene thioacetal* ».<sup>72</sup> Autrement dit, C-1 est plus dur que C-3 et la nature de l'électrophile,<sup>73</sup> la présence ou non d'acides de Lewis<sup>74</sup> ou de sels<sup>75</sup> dans le milieu réactionnel sont autant de paramètres qui vont influencer la régiosélectivité de l'attaque.



## Schéma I-49

Dans la littérature, sont décrits plusieurs exemples de réactivité d<sup>1</sup>, correspondant à celle d'un anion acyle  $\alpha$ , $\beta$ -insaturé.

<sup>&</sup>lt;sup>71</sup> Ho T.L., *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3.

<sup>&</sup>lt;sup>72</sup> Murphy W.S., Wattanasin S., *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 1827.

<sup>&</sup>lt;sup>73</sup> Hünig S., Klaunzer N., Schlund R., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1987**, 26, 1281.

<sup>&</sup>lt;sup>74</sup> Fang J.M., Chen M.Y., Yang W.J., *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5937.

<sup>&</sup>lt;sup>75</sup> Bo L., Fallis A.G., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5193. / Ziegler F.E., Tam C.C., *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3428.



- Homologation de composés carbonylés saturés en cétones  $\alpha$ , $\beta$ -insaturées<sup>76</sup> :



- Transformation d'esters en composés carbonylés  $\alpha$ , $\beta$ -insaturés<sup>47</sup> :



Schéma I-51

On trouve aussi des exemples de réactivité d<sup>3</sup> appliqués à la synthèse de  $\gamma$ -lactones.<sup>77,78</sup> (schéma I-52)



# Schéma I-52

 <sup>&</sup>lt;sup>76</sup> Seebach D., Kolb M., Gröbel B.T., *Tetrahedron Lett.* **1974**, *36*, 3171.
 <sup>77</sup> Kozikowski A.P., Chen Y.Y., *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2236.
 <sup>78</sup> a) Fang J.M., Hong B.C., Liao L.F., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 855. b) Fang J.M., Hong B.C., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3162.

#### b / Envers d'autres nucléophiles

Les organomagnésiens réagissent tout aussi bien sur les dithioacétals de cétènes. Le schéma I-53 traite d'un exemple de cyclisation intramoléculaire entre un réactif de Grignard et un dithioacétal de cétène.<sup>79</sup>



Schéma I-53

La réduction  $a^1, d^2$  d'un dithioacétal de cétène en dithioacétal, vue précédemment (schéma I-36), peut également être réalisée par la réactivité inverse  $d^{1}$ , $a^{2}$ . En effet un hydrure réduit le dithioacétal de cétène 27, dérivé du D-arabinose, en 2-déoxy-D-érythro-pentose 28 (schéma I-54). Cette méthodologie est très utile pour la synthèse de 2-déoxy sucres en général. Le travail réalisé avec le deutérium met en évidence la haute stéréosélectivité de la réduction, avec passage par un intermédiaire à cinq centres ( $\Box C_3 - O - Al(D_2) - D - C_2$ ).<sup>80</sup>



Schéma I-54

#### I.2.3.3. Autres réactivités

Les dithioacétals de cétènes peuvent aussi réagir dans des réactions péricycliques comme diénophiles et 1,3-dipolarophiles.

Dans des réactions de cycloadditions d'hétéro Diels-Alder, selon une polarité a<sup>1</sup>.d<sup>2</sup>, ils réagissent avec des aldéhydes  $\alpha$ , $\beta$ -insaturés (schéma I-55).<sup>81</sup> Une version intramoléculaire a été appliquée dans la synthèse totale stéréospécifique de la (+)-Nepetalactone.<sup>82</sup> (schéma I-56)

<sup>&</sup>lt;sup>79</sup> Andersen N.H., Duffy P.F., Denniston A.D., Grotjahn D.B., *Tetrahedron Lett.* **1978**, 45, 4315.

<sup>&</sup>lt;sup>80</sup> Wong M.Y.H., Gray G.R., J. Am. Chem. Soc. **1978**, 100, 3548. <sup>81</sup> Dvorak D., Arnold Z., *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4401.

<sup>&</sup>lt;sup>82</sup> Denmark S.E., Sternberg J.A., J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 8277.



#### Schéma I-56

Ils réagissent également avec des azides déficients en électrons dans des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires, selon une polarité  $d^{1}$ , $a^{2}$  (schéma I-57).<sup>83</sup> L'instabilité de l'intermédiaire résultant conduit, par la perte d'une molécule d'azote et selon la nature des substituants, à des dithioacétals de cétènes fonctionnalisés ou à un 1,4-dithiépane.



# Schéma I-57

Dans les conditions d'oxydation asymétrique de Sharpless, il est possible d'oxyder les dithioacétals de cétènes en bis(sulfoxydes) *trans*, avec de bons rendements (schéma I-58).<sup>84</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>83</sup> Moss W.O., Bradbury R.H., Hales N.J., Gallagher T., Tetrahedron Lett. 1988, 29, 6475.

<sup>&</sup>lt;sup>84</sup> Aggarwal V.K., Steele R.M., Ritmaleni, Barell J.K., Grayson I., J. Org. Chem. 2003, 68, 4087.



## Schéma I-58

Alors que Staudinger a établi que les cétènes ne donnaient pas lieu, avec des diènes, à des réactions de cycloadditions [4+2] mais [2+2],<sup>85</sup> ces sulfoxydes, équivalents de cétènes chiraux, le permettent. En effet, ils réagissent de façon hautement stéréosélective, voire stéréospécifique, avec les diènes<sup>86</sup> et les nitrones<sup>87</sup> (Schéma I-59). D'un point de vue synthétique plus général, ces sulfoxydes sont de puissantes copules chirales pour la synthèse asymétrique de composés biologiquement actifs.<sup>88</sup>





Quant aux dithioacétals de cétènes fonctionnalisés tels que les dithioacétals de cétènes nitrés ou  $\alpha$ -carbonylés, ils sont considérés comme des intermédiaires bifonctionnalisés<sup>89</sup>; ils réagissent donc en conséquence dans de nombreuses réactions d'hétérocyclisations.<sup>29a,51</sup> L'exemple du schéma I-60, qui met en jeu un  $\alpha$ -céto dithioacétal de cétène avec l'hydroxylamine, souligne l'influence du pH sur l'électrophilie des sites a<sup>1</sup> et a<sup>3</sup> du substrat.

<sup>&</sup>lt;sup>85</sup> a) Staudinger H., *Die Ketene*, Ed. F. Enke., **1912** b) Staudinger H., Suter E., *Chem. Ber.* **1920**, *53B*, 1092. c) Blomquist A.T., Kwiatek J., *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2098.

<sup>&</sup>lt;sup>86</sup> a) Aggarwal V.K., Lightowler M., Lindell S.D., *Synlett* **1992**, 730. b) Aggarwal V.K., Ali A., Coogan M.P., *Tetrahedron* **1999**, 55, 293.

<sup>&</sup>lt;sup>87</sup> Aggarwal V.K., Roseblade S., Alexander R., *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 684.

<sup>&</sup>lt;sup>88</sup> Carreño M.C., Chem. Rev. **1995**, 95, 1717.

<sup>&</sup>lt;sup>89</sup> Junjappa H., Ila H., Asokan C.V., *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5423.

En effet, la réaction conduit à une isoxazole <u>29</u>  $(a^3,a^1)$  ou <u>30</u>  $(a^1,a^3)$  suivant que le milieu est respectivement basique ou acide.<sup>90</sup>



Schéma I-60

## **I.3. DITHIOACETALS DE CETENES FLUORES ET PERFLUORES**

Pour leur synthèse, il est nécessaire de distinguer les dithioacétals de cétènes fluorés  $\underline{31}$  des dithioacétals de perfluorocétènes  $\underline{32}$  (schéma I-61). Dans la grande majorité des cas ces derniers possèdent un atome de fluor sur la double liaison, qui leur offre une plus grande diversité réactionnelle.





## I.3.1. Synthèse

# **I.3.1.1. Dithioacétals de perfluorocétènes**

Actuellement dans la littérature, trois grandes voies de synthèses généralisées des dithioacétals de perfluorocétènes <u>32</u> sont décrites.

<sup>&</sup>lt;sup>90</sup> Purkayastha M.L., Ila H., Junjappa H., *Synthesis* **1989**, 20.

#### <u>a / A partir de perfluoroalcènes</u>

Les premières synthèses des dithioacétals de perfluorocétènes <u>32</u> ont été réalisées à partir des perfluoroalcènes correspondants dans une réaction de substitution nucléophile des fluors vinyliques géminés par des thiolates (schéma I-62).<sup>91</sup>



## Schéma I-62

## b / A partir d'aldéhydes perfluorés

Cette voie de synthèse est la plus utilisée et la plus polyvalente. Sur un aldéhyde perfluoré, commercial ou synthétisé par réduction d'un dérivé d'acide,<sup>92</sup> est réalisé une réaction de thioacétalisation conduisant au dithioacétal <u>33</u> correspondant. Ensuite l'action d'une base sur <u>33</u> permet de créer l'insaturation et d'accéder à <u>34</u> (schéma I-63). Par le choix de l'aldéhyde de départ, il est possible de synthétiser différents dithioacétals de cétènes *gem*-difluorés ( $R_F = F$ )<sup>93</sup> ou possédant une chaîne perfluoroalkyle ( $R_F = C_nF_{2n+1}$ )<sup>94</sup> ou hydroperfluoroalkyle ( $R_F = C_nF_{2n}H$ )<sup>95</sup> (tableau I-6). De la même manière, le choix d'un dithiol pour la réaction de thioacétalisation conduit à des dithioacétals de perfluorocétènes cycliques. <sup>94,96</sup>



<sup>&</sup>lt;sup>91</sup> a) Sterlin S.R., Izmailov V.M., Isaev V.L., Shal A.A., Sterlin R.N., Dyatkin B.L., Knunyants I.L., *Zh. Vses. Khim. Obshchest.* **1973**, *18*, 710. (C.A.N. 80:81973) b) Dashevskaya T.A., Fialkov Y.A., Khranovskii V.A., Cherkasov V.M., *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1984**, 402. (C.A.N. 101:23426)

<sup>&</sup>lt;sup>92</sup> Pierce O.R., Kane T.G., J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 300.

<sup>&</sup>lt;sup>93</sup> a) Gimbert Y., Moradpour A., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4897. b) Tanaka K., Nakai T., Ishakawa N., *Chem. Lett.* **1979**, 175. c) Purrington S.T., Samaha N.F., *J. Fluorine Chem.* **1989**, *43*, 229.

<sup>&</sup>lt;sup>94</sup> Muzard M., Portella C., J. Org. Chem. **1993**, 58, 29.

<sup>&</sup>lt;sup>95</sup> Markovskii L.N., Slyusarenko E.I., Timoshenko V.M., Kaminskaya E.I., Kirilenko A.G., Shermolovich Y.G., *Zh. Org. Khim.* **1992**, *28*, 14. (C.A.N. 117:150502)

<sup>&</sup>lt;sup>96</sup> Gimbert Y., Moradpour A., Dive G., Dehareng D., Lahlil K., J. Org. Chem. 1993, 58, 4685.

R <sub>F</sub>	R-	Réf.
F	Me-, Et-, Ph-	93
$F, CF_3, C_2F_5$	Et-, -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	94
$(CF_2)_3H$ , $(CF_2)_5H$	Bn-, <i>n</i> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -, Tolyl-	95
F	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	96

# **Tableau I-6**

## c / A partir de dithioesters perfluorés

Au même titre que les composés thiocarbonylés,<sup>97</sup> les dithioesters peuvent subir des attaques thiophiles de réactifs organométalliques pour donner des  $\alpha$ -dithiocarbanions stabilisés. La présence d'une chaîne perfluoroalkyle exalte cette réactivité et permet l'élimination ultérieure d'un fluorure pour conduire à des dithioacétals de perfluorocétènes<sup>98</sup> (schéma I-64). Cette méthode permet d'aboutir à des produits dissymétriques par leurs chaînes alkylsulfanyles.



## Schéma I-64

Les perfluorodithioesters peuvent également réagir dans des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires avec des alcynes appauvris en électrons, via un ylure 1,3-dithiole intermédiaire, pour donner un dithioacétal de perfluorocétène cyclique<sup>99</sup> (schéma I-65).



## Schéma I-65

<sup>&</sup>lt;sup>97</sup> Metzner P., Thuillier A., "Sulfur Reagents in Organic Synthesis", Academic Press, 1994.

<sup>&</sup>lt;sup>98</sup> Portella C., Shermolovich Y., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4063.

<sup>&</sup>lt;sup>99</sup> Timoshenko V.M., Bouillon J.P., Chernega A.N., Shermolovich Y.G., Portella C., *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4324.

#### I.3.1.2. Dithioacétals de cétènes fluorés

A l'instar des dithioacétals de cétènes non fluorés, leurs analogues fluorés 35 peuvent être synthétisés au moyen d'une oléfination de Perterson (cf. I.2.2.1.) à partir d'une trifluorométhylcétone<sup>100</sup> (schéma I-66).



## Schéma I-66

Les travaux d'une équipe scandinave ont montré que les dithioacétals de cétènes fluorés pouvaient être synthétisés avec de bons rendements à partir d'un trifluorométhylester et du 2-lithio-1,3-dithiane selon la séquence réactionnelle décrite dans le schéma I-67.<sup>101</sup>



Une autre méthode, basée sur la création d'une liaison C-C, est réalisée par réaction entre un carbanion fluoré et le disulfure de carbone en présence d'un agent alkylant. Le schéma I-68 montre un exemple de synthèse d'un dithioacétal de cétène fluoré fonctionnalisé via cette méthode.<sup>102</sup>



<sup>&</sup>lt;sup>100</sup> Muzard M., Portella C., *Synthesis* **1992**, 965.
<sup>101</sup> Solberg J., Benneche T., Undheim K., *Acta Chim. Scand.* **1989**, 69.

<sup>&</sup>lt;sup>102</sup> Pirrung M.C., Rowley E.G., Holmes C.P., J. Org. Chem. **1993**, 58, 5683.

Selon une réactivité similaire à celle rencontrée précédemment (cf. I.3.1.1 a/), le schéma I-69 montre la synthèse du dithioacétal fluoré par réaction de thiolates sur un *gem*-difluoroalcène, formé in situ à partir de <u>**36**</u>.<sup>103</sup>



Les dithioacétals de cétènes fluorés sont également accessibles à partir de leurs analogues non fluorés par une réaction de perfluoroalkylation radicalaire (schéma I-70).<sup>104</sup> Cette méthode a été exploitée pour la préparation de dérivés C-trifluorométhylés de sucres.<sup>105</sup>



# I.3.2. Réactivité

De façon générale, les dithioacétals de cétènes fluorés et perfluorés possèdent les mêmes types de réactivités normale  $(a^1,d^2)$  et inverse  $(d^1,a^2)$  que leurs analogues non fluorés (cf. I.2.3.). Pour cette raison nous n'aborderons dans cette section que les aspects réactionnels originaux apportés par la présence du fluor sur ces molécules, et à plus forte raison sur les dithioacétals de perfluorocétènes possédant au moins un fluor vinylique.

## **I.3.2.1. Additions électrophiles**

Contrairement à leurs analogues non fluorés qui occasionnent des réactions d'additions électrophiles de type  $a^1,d^2$  (cf. I.2.3.1.), les *gem*-difluorodithioacétals de cétènes <u>37</u> pourraient donner lieu à une autre réactivité lors de telles additions (schéma I-71). En effet,

<sup>&</sup>lt;sup>103</sup> Kovregin A.N., Sizov A.Y., Ermolov A.F., Russ. Chem. Bull., Int. Ed. 2001, 50, 1044. (C.A.N. 136:183369)

<sup>&</sup>lt;sup>104</sup> Bergeron S., Brigaud T., Foulard G., Plantier-Royon R., Portella C., *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1985.

<sup>&</sup>lt;sup>105</sup> Foulard G., Brigaud T., Portella C., J. Org. Chem. **1997**, 62, 9107 ; J. Fluorine Chem. **1998**, 91, 179.

les soufres stabilisent les  $\alpha$ -carbocations (cf. I.2.1.) mais les fluors déstabilisent les  $\beta$ -carbocations et stabilisent en revanche les  $\alpha$ -carbocations (cf. I.1.2.3. a/)



Schéma I-71

Les travaux de Purrington montrent que la stabilisation du carbocation intermédiaire par les atomes de soufre l'emporte sur celle des atomes de fluor<sup>106</sup> (schéma I-72).



Les réactions d'hydrolyse ou d'alcoolyse acides des dithioacétals de perfluorocétènes font également intervenir une addition électrophile  $a^1,d^2$ . Nous ne reviendrons pas sur ce point déjà bien décrit en section I.2.3.1. c/ mais notons que, selon une réactivité similaire, ils permettent d'obtenir des dérivés d'acides carboxyliques  $\alpha$ -hydroperfluorés.<sup>93b</sup>

## I.3.2.2. Substitutions nucléophiles

La forte électronégativité des atomes de fluor d'une part et la présence d'un fluor vinylique d'autre part sur les dithioacétals de perfluorocétènes, favorisent une réactivité « Umpolung »  $(d^1,a^2)$  au travers des réactions de substitutions nucléophiles.

## a / Organométalliques

Les travaux pionniers de Nakai mettent en évidence la réactivité des organolithiens, et des organomagnésiens dans une moindre mesure, sur les *gem*-difluorodithioacétals de cétènes

<sup>&</sup>lt;sup>106</sup> Purrington S.T., Sheu K.W., J. Fluorine Chem. **1993**, 65, 165.

 $(R_F = F)$  par substitution nucléophile du fluor vinylique<sup>93b</sup> (schéma I-73). Par la suite la méthode a été étendue à l'homologue perfluoré supérieur ( $R_F = CF_3$ ).<sup>107</sup>





# b / Alcoolates, thiolates

Les alcoolates<sup>93b</sup> (schéma I-74) et thiolates<sup>93a,96</sup> (schéma I-75) sont aussi de bons partenaires pour des réactions de substitutions nucléophiles des fluors vinyliques de <u>37</u>.



#### c / Amidures de lithium

L'exemple du schéma I-76 montre qu'il est possible d'introduire des amines aliphatiques sur les dithioacétals de perfluorocétènes *via* l'amidure correspondant.<sup>108</sup> Seulement deux amines ont été introduites, une primaire et une secondaire. L'hydrolyse acide de tels aminodithioacétals de cetènes <u>38</u> reste en revanche plus délicate.

<sup>&</sup>lt;sup>107</sup> Huot J.F., Muzard M., Portella C., Synlett 1995, 247.

<sup>&</sup>lt;sup>108</sup> Muzard M., *Thèse de Doctorat*, Reims, **1993**.



#### Schéma I-76

## d / Enolates de potassium

L'intérêt majeur que présente cette réaction de substitution nucléophile, est la possibilité d'introduire une fonction supplémentaire sur les dithioacétals de cétènes au moyen d'un nucléophile fonctionnalisé. De cette manière, la réaction d'énolates sur 39 permet d'introduire une fonction carbonyle et d'aboutir ainsi à des  $\gamma$ -cétodithioacétals de cétènes 40 (schéma I-77). L'hydrolyse ultérieure conduit à des  $\gamma$ -céto  $\alpha$ -perfluoroalkylthioesters <u>41</u>.



Ces composés bifonctionnels 41 peuvent désormais réagir dans des réactions d'hétérocyclisation où la longueur de la chaîne perfluoroalkyle a son importance (schéma I-78). En effet, lorsque  $R_F = CF_3$ , ils peuvent conduire à des  $\gamma$ -lactones<sup>109</sup> et  $\gamma$ -lactames<sup>110</sup> saturés trifluorométhylés. En revanche, lorsque  $R_F = C_2F_5$ , la réaction de <u>41</u> avec des amines primaires débouche sur des furanes, des pyrroles<sup>111</sup> ou encore sur des  $\gamma$ -lactames  $\alpha$ , $\beta$ insaturés.<sup>112</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>109</sup> Huot J.F., Muzard M., Portella C., Synlett 1995, 247.

<sup>&</sup>lt;sup>110</sup> Hénin B., Huot J.F., Portella C., *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 281.
<sup>111</sup> Bouillon J.P., Hénin B., Huot J.F., Portella C., *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1556.

<sup>&</sup>lt;sup>112</sup> Bouillon J.P., Tinant B., Nuzillard J.M., Portella C., Synthesis 2004, 711.



Schéma I-78

# I.3.2.3. Réactions péricycliques

# a / cycloadditions [2+2]

En présence d'une oléfine capto-dative, le *gem*-difluoroalcène que représente <u>37b</u>, donne lieu à une cycloaddition [2+2], conduisant ainsi régiosélectivement à un cyclobutane (schéma I-79). En l'absence de réactif, <u>37b</u> se dimérise selon cette même réactivité.<sup>113</sup>





## b/cycloadditions 1,3-dipolaires

Les *gem*-difluorodithioacétals de cétènes sont aussi de bons 1,3-dipolarophiles (cf. I.2.3.3). Le schéma I-80 met en évidence la cycloaddition correspondante de 37a avec une

<sup>&</sup>lt;sup>113</sup> a) De Cock C., Piettre S., Lahousse F., Janousek Z., Merenyi R., Viehe H.G., *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4183. b) Piettre S., De Cock C., Merenyi R., Viehe H.G., *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4309.

nitrone pour donner une 5,5-difluoroisoxazolidine, qui, par réduction ultérieure, subit une contraction de cycle en  $\beta$ -lactame.<sup>114</sup>



Schéma I-80

## **I.3.2.4.** Autres

Lorsqu'ils possèdent une chaîne perfluoroalkyle suffisamment longue, les dithioacétals de perfluorocétènes réagissent à chaud avec le bromure de magnésium et le soufre octaédrique pour donner une 1,2-dithiole-3-thione<sup>115</sup> en une étape ou via le perhalodithioester  $42^{116}$  (schéma I-81).



#### Schéma I-81

Les fonctions thioéthers des dithioacétals de bis(trifluorométhyl)cétènes peuvent être oxydées en sulfones par réaction avec l'acide trifluoroperacétique.<sup>117</sup> (schéma I-82)

<sup>&</sup>lt;sup>114</sup> Purrington S.T., Sheu K.W., Tetrahedron Lett. 1992, 33, 3289.

 <sup>&</sup>lt;sup>115</sup> Timoshenko V.M., Bouillon J.P., Shermolovich Y.G., Portella C., *Tetrahedron Lett.* 2002, *43*, 5809.
 <sup>116</sup> Bouillon J.P., Shermolovich Y.G., Portella C., *Tetrahedron Lett.* 2001, *42*, 2133.

<sup>&</sup>lt;sup>117</sup> Samusenko Y.V., Aleksandrov A.M., Yagupol'skii L.M., Zh. Org. Khim. 1975, 11, 626. (C.A.N. 82:155642)



Schéma I-82

## **I.4. CONCLUSION**

Les dithioacétals de cétènes sont des intermédiaires réactionnels très polyvalents, équivalents synthétiques d' $\alpha$ -hydroperfluorothioesters. La présence des atomes de soufre leur permet de réagir aussi bien avec des espèces électrophiles que nucléophiles sur le même carbone.

L'introduction de fluor sur ces molécules étend leur champ de réactivités mais aussi représente un bon moyen pour aller vers des molécules perfluoroalkylées plus élaborées. La forte électronégativité des atomes de fluor facilite la substitution nucléophile du fluor vinylique des dithioacétals de perfluorocétènes par différents types de nucléophiles (schéma I-83). Après libération de la fonction thioester, la présence d'une chaîne perfluoroalkyle suffisamment longue ( $R_F \neq F$ ) permet de générer un site électrophile supplémentaire sur la molécule par création d'une insaturation.



## Schéma I-83

Au cours de ce travail, nous utiliserons les dithioacétals de perfluorocétènes comme synthons initiaux, sur lesquels nous introduirons des nucléophiles fonctionnalisés afin d'obtenir des espèces bifonctionnelles, précurseurs d'hétérocycles trifluorométhylés.

# **CHAPITRE II**

PREPARATION DE SYNTHONS PERFLUOROALKYLES BIFONCTIONNELS L'objet de ce chapitre est de transformer les dithioacétals de perfluorocétènes en composés bifonctionnels, par l'introduction d'une fonction supplémentaire. Pour ce faire, nous allons exploiter leur réactivité « Umpolung » ( $d^1$ , $a^2$ ), fortement exacerbée par la présence des fluors, dans une réaction de substitution du fluor vinylique par un nucléophile fonctionnalisé (schéma II-1).



Deux approches seront abordées :

- une voie ionique « classique », où l'espèce nucléophile, de type anionique, est générée par une réaction acido-basique,
- une voie utilisant un nucléophile silylé, activé in situ par la présence de fluorures.

## **II.1. SYNTHESE DES DITHIOACETALS DE PERFLUOROCETENES**

La synthèse des dithioacétals de perfluorocétènes est réalisée selon la séquence réactionnelle mise au point au laboratoire (cf. I.3.1.1. b/). A partir des hydrates d'aldéhydes fluorés commerciaux, une réaction de thioacétalisation permet d'obtenir les dithioacétals correspondants <u>43</u>; puis l'élimination d'un équivalent d'acide fluorhydrique en milieu basique biphasique donne les dithioacétals de perfluorocétènes <u>44</u> (schéma II-2). La synthèse peut être menée avec différents groupements perfluoroalkyles  $R_F$ , sans purification de l'intermédiaire <u>43</u>, avec de bons rendements (tableau II-1).



## Schéma II-2

N°	R <sub>F</sub>	Rdt global (%)
<u>44a</u>	CF <sub>3</sub>	75
<u>44b</u>	$C_2F_5$	71

## **Tableau II-1**

Notons que l'introduction du fluor dès le début de la synthèse augmente considérablement le coût de celle-ci. Elle peut être réalisée, avec une étape supplémentaire, à partir du perfluoroester correspondant, qui est cinq fois moins cher que l'aldéhyde perfluoré (schéma II-3). La réduction de l'ester<sup>92</sup> nous donne un équivalent d'aldéhyde sous forme d'un mélange d'hydrate et d'hémiacétal ; la suite de la synthèse jusqu'au dithioacétal de perfluorocétène est réalisée comme précédemment (schéma II-2). Cette seconde voie de synthèse s'avère très efficace avec la chaîne heptafluoropropyle. En revanche, la purification de l'homologue inférieur (C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>) par distillation après l'étape de réduction est plus difficile car le point d'ébullition du mélange obtenu est trop proche de celui de l'éthanol.



## **II.2. INTRODUCTION D'UNE FONCTION PAR VOIE IONIQUE « CLASSIQUE »**

## II.2.1. Fonction cétone

L'introduction d'une fonction cétone sur les dithioacétals de perfluorocétènes <u>44</u> est réalisée au moyen d'une cétone énolisable et d'un hydrure métallique (schéma II-4). Selon une séquence d'addition-élimination, l'énolate ainsi généré substitue le fluor vinylique de <u>44</u> pour donner les produits <u>45</u> à <u>47</u>. La seconde étape consiste à démasquer la fonction thioester par hydrolyse acide du dithioacétal de cétène et s'accompagne de la formation d'un carbone asymétrique au pied de la chaîne fluoroalkyle. Cette séquence réactionnelle, où les deux types de réactivité des dithioacétals de cétènes - respectivement inverse (d<sup>1</sup>,a<sup>2</sup>) et normale (a<sup>1</sup>,d<sup>2</sup>) (schéma I-17) - sont sollicitées, conduit aux  $\gamma$ -cétothioesters <u>51</u> à <u>53</u>, isolés sous forme d'un mélange racémique.



## Schéma II-4

Cette synthèse a été menée avec des cétones aliphatiques et aryliques en séries trifluorométhylée et pentafluoroéthylée avec de bons rendements (tableau II-2). Le brut réactionnel de la première étape de substitution nucléophile peut être directement utilisé dans la seconde, sans purification.

R <sub>F</sub>	R	<u>45-47</u>	<u>51-53</u>
CF <sub>3</sub>	Me	78% <u><b>45a</b></u>	84% <u><b>51a</b></u>
$C_2F_5$	Me	91% <b><u>45b</u></b>	81% <u><b>51b</b></u>
CF <sub>3</sub>	$pBrC_6H_4$	81% <u><b>46</b></u>	78% <u><b>52</b></u>
CF <sub>3</sub>	2-pyridyl	59% <u>47</u>	55% <u><b>53</b></u>

# Tableau II-2

Ces composés bis(électrophiles) <u>51-53</u>, possédant un groupement perfluoroalkyle, constituent les premiers précurseurs d'hétérocycles ; à ce titre, nous les soumettrons à différentes espèces nucléophiles dans le chapitre III. Le choix de la pyridin-2-ylacétone s'inscrit dans un contexte de valorisation thérapeutique éventuelle de nos produits. De même, la *p*-bromoacétophénone introduit un noyau aromatique réactif sur les futurs hétérocycles, ce qui permettra par la suite d'effectuer d'autres réactions tels que des couplages pallado-catalysés.

La souplesse de cette méthode réside dans le large choix de cétones disponibles qui permettent d'introduire les groupements R et R' que l'on souhaite sur les adduits (schéma II-5). Ainsi, il est possible d'introduire des groupements alkyles en utilisant des cétones aliphatiques linéaires ou cycliques (tableau II-3), ce qui laisse envisager, au final, l'obtention d'hétérocycles diversement substitués ou bicycliques.<sup>118</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>118</sup> Maghioros G., Schlewer G., Vermuth C.G., Bull. Soc. Chim. Fr. 1985, 865.



#### Schéma II-5

R	R'	Rdt (%)	N°
Et	Me	90	<u>48</u>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		78	<u>49</u>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		85	<u>50</u>

## Tableau II-3

L'emploi de cétones symétriques ou possédant un seul côté énolisable, permet de s'affranchir des problèmes de régiochimie.

## II.2.2. Fonctions nitrile, éther et thioéther

Les précédents résultats du laboratoire nous apprennent que les amidures et les organolithiens substituent très bien le fluor vinylique des dithioacétals de perfluorocétènes (cf. I.3.2.2.). Afin de cerner les limites de cette réaction, nous avons essayé d'autres nucléophiles.

# II.2.2.1. Cyanures

L'introduction d'une fonction nitrile sur le dithioacétal de perfluorocétène <u>44a</u>, permettrait d'accéder à des composés bifonctionnels de type  $\beta$ -amino thioesters ou maloniques par réduction ou hydrolyse ultérieure respectivement.

Pour ce faire, nous avons eu recours au cyanure de potassium dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) dans différentes conditions de stoechiométrie et de température. En effet, ce solvant polaire aprotique a la capacité de bien solvater les cations potassium et sodium,<sup>119</sup> ce qui exalte la nucléophilie de l'anion associé. Parmi les différentes tentatives, seul le produit <u>54</u> a pu être isolé ; les conditions du schéma II-6 donnant le meilleur rendement observé. Le produit attendu de substitution du fluor par un ion cyanure n'a pas été observé ; en revanche, le produit isolé correspond à la substitution du fluor par un anion éthanethiolate. Etant donné que le substrat <u>44a</u> est l'unique source de thiolate, ce dernier résulte vraisemblablement d'un déplacement par un ion cyanure. La substitution du fluor

<sup>&</sup>lt;sup>119</sup> Friedman L., Shechter H., J. Org. Chem. **1960**, 25, 877.

vinylique par l'éthanethiolate libéré conduirait au composé <u>54</u>. Cette dernière substitution s'est par ailleurs avérée très efficace (cf. II.2.2.2.).

En se basant sur cette hypothèse, deux molécules de <u>44a</u> sont nécessaires pour former une molécule <u>54</u>, plafonnant de cette façon le rendement théorique à 50%. Ceci pourrait expliquer le faible rendement obtenu pour une conversion totale.



Cette réactivité inattendue du dithioacétal de perfluorocétène pourrait être expliquée par une stabilisation de l'anion intermédiaire due à l'effet électroattracteur des fluors au travers des liaisons  $\sigma$  (-I<sub> $\sigma$ </sub>) et d'une hyperconjugaison négative (-R) (cf. I.1.2.3.b/) (schéma II-7). Il ne s'agit toutefois que d'une hypothèse car le composé <u>55</u> n'a pu être ni isolé, ni détecté.



## Schéma II-7

Dans cette hypothèse, l'utilisation de dithioacétals de perfluorocétènes cycliques nous permettrait d'envisager des hétérocyclisations intramoléculaires vers des dihydro-[1,4]-dithiine ou dithiépine trifluorométhylées originales (schéma II-8).



Dans cette optique, la synthèse de dithioacétals de perfluorocétènes cycliques sous forme de dithiolane <u>56</u> et dithiane <u>57</u> a été menée avec des rendements modérés dans les conditions habituelles (cf. II.1.) avec respectivement l'éthane-1,2-dithiol et le propane-1,3-dithiol (schéma II-9).



## Schéma II-9

Ensuite, <u>56</u> et <u>57</u> ont été mis en réaction avec trois équivalents de cyanure de potassium dans le diméthylsulfoxyde (schéma II-10). Contrairement aux résultats obtenus avec <u>44a</u>, aucune conversion n'est observée avec les dithioacétals de perfluorocétènes cycliques même en chauffant à reflux du solvant.



#### **II.2.2.2.** Alcoolates et thiolates

Comme indiqué dans le schéma II-11, les nucléophiles soufrés ou oxygénés s'additionnent également très bien sur <u>44a</u> quelque soit le contre cation associé. A partir des alcools et thiols, les sels de potassium ou de sodium correspondants sont synthétisés par réaction avec un hydrure métallique. Le choix du diméthylsulfoxyde comme solvant polaire nous a permis de confirmer la forte tendance, dans les mêmes conditions (cf. schéma II-6), des thiolates à substituer le fluor vinylique pour donner <u>54</u>.

 $\underline{44a} \xrightarrow{\text{Nu}-\text{M}} \xrightarrow{\text{F}_3\text{C}} \xrightarrow{\text{SEt}} \underbrace{54,58}_{\text{Nu}}$ 

Nu-M	Stoech.	Temp.	Rdt	$\mathbf{N}^{\circ}$
EtSK	1,5 éq.	t.a.	83%	<u>54</u>
EtONa	3 éq.	t.a.	96%	<u>58</u>
PhSNa	3 éq.	t.a. à 100°C	traces <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> détectées en GC-MS

## Schéma II-11

En revanche, avec le thiophénolate de sodium, nous n'avons pu observer en GC-MS que des traces du produit de substitution attendu. Ceci peut être expliqué par le caractère nucléophile plus faible des thiophénolates ou bien par le fait que ces anions sont aussi de bons groupes partants. Cette dernière hypothèse est en effet très probable ; une fois leur addition sur <u>44a</u> réalisée, l'anion intermédiaire ainsi généré, stabilisé par la présence des deux atomes de soufre, peut évoluer vers l'élimination soit d'un fluorure pour donner le produit attendu, soit d'un thiophénolate pour redonner le substrat de départ.

#### **II.2.3.** Fonction ester

Pour introduire une fonction ester sur <u>44a</u> et envisager ainsi la synthèse de dérivés succiniques, nous avons appliqué dans un premier temps une méthode analogue à celle utilisée avec les cétones (cf. II.2.1.). L'énolate de l'acétate d'éthyle est d'abord généré avec l'hydrure de potassium dans le tétrahydrofurane à 0°C, puis le dithioacétal de perfluorocétène <u>44a</u> est introduit dans le milieu. La réaction est quantitative en faveur du produit <u>58</u>, qui ne correspond pas à celui attendu mais à la condensation entre <u>44a</u> et un anion éthanolate (schéma II-12).





Nous venons de constater que l'éthanolate de sodium, très bon nucléophile, réagissait en effet très bien avec le dithioacétal de perfluorocétène <u>44a</u> (cf. II.2.2.2.). Etant donné que la seule source d'éthanolate possible dans le milieu est le réactif, tout porte à croire que l'éthanolate est libéré lors de la condensation de Claisen entre l'énolate de l'acétate d'éthyle et l'acétate d'éthyle lui-même (schéma II-13, Eq. 1). Cependant envisager cette hypothèse ne permet pas d'expliquer le rendement quantitaif en <u>58</u>. Et même en contrôlant les conditions opératoires de façon à toujours avoir dans le milieu une concentration en dithioacétal de cétène largement supérieure à celle de l'ester, la formation de <u>58</u> reste favorisée. Par ailleurs, des travaux, portant sur la stabilité d'énolates d'esters aliphatiques courts, montrent qu'à des températures plus élevées que -78°C, ces derniers peuvent « s'auto-condenser » en cétènes, libérant ainsi des alcoolates dans le milieu (schéma II-13, Eq. 2).<sup>120</sup> Dans la mesure où nos réactions ont été conduites à de telles températures, cette seconde explication justifie mieux la formation quantitative de <u>58</u> observée.





Par la suite, nous avons soumis <u>44a</u> à un énolate d'ester lithié généré avec le diisopropylamidure de lithium (LDA) à -78°C. Les réactions ont été menées en parallèle deux à deux (entrées A avec B et C avec D), avec la *para*-bromoacétophénone de façon à valider la formation de l'énolate. Les résultats sont réunis dans le tableau du schéma II-14.

entrée	ester (éq.)	LDA (éq.)	substrat	commentaires
А	1,1	1,1	pbromoacétophénone	conversion en β- hydroxyester <sup>a</sup>
В	1,1	1,1	<u>44a</u>	traces en produit de condensation <sup>a,b</sup>
С	6	6	<i>p</i> bromoacétophénone	conversion en $\beta$ - hydroxyester <sup>a</sup>
D	6	6	<u>44a</u>	traces en produit de condensation <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> produit détecté en GC-MS ; <sup>b</sup> singulet en RMN <sup>19</sup>F (-57,0 ppm)

# Schéma II-14

<sup>&</sup>lt;sup>120</sup> a) Sullivan D.F., Woodbury R.P., Rathke M.W., *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2038. b) Häner R., Laube T., Seebach D., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5396. c) Seebach D., Amstutz R., Laube T., Schweizer W.B., Dunitz J.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5403.

La stœchiométrie utilisée est la même pour l'ester et le LDA de façon a éviter toute réaction parasite de condensation de Claisen (si l'ester est en excès) ou d'attaque de l'amidure sur <u>44a</u> (si le LDA est en excès). Nous pouvons constater la formation de traces de produit souhaité après deux jours de réaction (entrée B), le reste correspondant à du substrat de départ. La réaction a également été conduite avec une plus grande quantité de réactifs sans pour autant observer de meilleurs résultats (entrée D). Dans chacun des cas, la réaction témoin donne lieu à une conversion dans le produit attendu de condensation, ce qui signifie que les conditions opératoires sont propices à la formation et à la réaction de l'énolate d'ester. Contrairement à l'énolate de potassium (schéma II-12), l'énolate de lithium ne donne pas lieu à la réaction parasite de formation de <u>58</u>.

Bien que la réaction de Réformatsky<sup>121</sup> soit largement décrite dans des réactions de création de liaison C-C avec des composés carbonylés, des exemples existent aussi dans la littérature avec des doubles liaisons appauvries en électrons.<sup>122</sup> Nous avons donc appliqué cette réaction à notre substrat <u>44a</u> (schéma II-15). L'énolate est synthétisé par réaction du zinc, préalablement activé, sur l' $\alpha$ -bromoacétate d'éthyle, puis mis en réaction avec le dithioacétal de perfluorocétène. La réaction, conduite en conditions anhydres à reflux du THF, n'a donné lieu à aucune conversion.



Devant les échecs rencontrés avec l'acétate d'éthyle, nous avons essayé d'introduire la fonction ester au moyen d'énolates maloniques avec différents cations alcalins. L'énolate lithié du malonate de méthyle est généré avec du LDA, puis mis en réaction avec <u>44a</u> dans le tétrahydrofurane. En suivant la manipulation en RMN <sup>19</sup>F, aucune substitution du fluor vinylique de <u>44a</u> n'a été observée même en portant à reflux le milieu réactionnel (schéma II-16).



Schéma II-16

<sup>&</sup>lt;sup>121</sup> Shriner R.L., Org. React. 1942, 1, 1.

<sup>&</sup>lt;sup>122</sup> Datta A., Ila H., Junjappa H., Synthesis 1998, 248.

D'autres tentatives ont été réalisées avec des malonates de sodium et de potassium, générés à partir des hydrures métalliques correspondants. Comme précédemment, les conditions opératoires sont vérifiées par le biais de réactions témoins (schéma II-17). Alors que les malonates de sodium (entrée A) et de potassium (entrée C) substituent très bien le brome du bromure de benzyle, aucun des deux ne réagit sur le dithioacétal de perfluorocétène (entrées B et D).



entrée	MH	substrat	commentaires
А	NaH	BnBr	conversion <sup>a</sup>
В	NaH	<u>44a</u>	aucune conversion
С	KH	BnBr	conversion <sup>a</sup>
D	KH	<u>44a</u>	aucune conversion

<sup>a</sup> produit détecté en GC-MS

## Schéma II-17

Pour résumer, nous pouvons affirmer que les cétones aliphatiques et aromatiques ainsi que les alcoolates et thiolates donnent des réactions de condensation efficaces avec les dithioacétals de perfluorocétènes. La condensation attendue n'a pas été observée avec les ions cyanures ; en revanche, ils ont vraisemblablement contribué à la formation de <u>54</u> par substitution préalable d'un substituant éthanesulfanyle sur <u>44a</u>. Enfin, devant les difficultés rencontrées à faire réagir un énolate d'ester simple avec notre dithioacétal de perfluorocétène, nous avons envisagé une voie alternative, qui consiste à utiliser des nucléophiles silylés dont le comportement diffère très souvent de leurs analogues métallés.

#### **II.3. INTRODUCTION D'UNE FONCTION PAR VOIE SILYLEE**

Après quelques généralités sur l'atome de silicium, nous aborderons le concept réactionnel qui repose sur l'utilisation de nucléophiles silylés pour fonctionnaliser les dithioacétals de perfluorocétènes. Les fonctions (esters, nitriles) qui n'ont pas donné les résultats escomptés par voie ionique « classique » seront étudiées dans cette nouvelle voie.

## II.3.1. Propriétés du silicium

## II.3.1.1. Comparaison avec le carbone

L'atome de silicium se situe dans la même colonne de la classification périodique que l'atome de carbone ; ils sont isoélectroniques, tétravalents et ont tous deux tendance à former des composés tétraédriques. Cependant, contrairement au carbone, le silicium forme peu de composés trigonaux et linéaires stables. Une des propriétés importantes du silicium est sa grande affinité pour les atomes électronégatifs, ce qui se traduit par des liaisons Si-F et Si-O très fortes (tableau II-4). Une grande partie de la chimie des composés organosilylés est d'ailleurs dominée par la formation de ces liaisons fortes au dépens d'autres liaisons plus faibles telles que les liaisons Si-Si et Si-H.<sup>123</sup>

Energies de liaison moyennes, kJ.mol <sup>-1</sup>								
X	H-X	C-X	O-X	F-X	Cl-X	Br-X	I-X	Si-X
С	416	356	336	485	327	285	213	290
Si	323	290	368	582	391	310	234	230

# Tableau II-4

Un autre facteur important est la longueur de la liaison C-Si qui est significativement plus longue que la liaison C-C (schéma II-18). Le silicium est aussi plus électropositif que le carbone ; la liaison C-Si est donc polarisée par effet inductif vers le carbone, ce qui rend le silicium susceptible de subir des attaques nucléophiles.

X	Electronégativité (Pauling)	Longueur de liaison C-X (Å)
С	2,5	1,54
Si	1,8	1,89



#### Schéma II-18

<sup>&</sup>lt;sup>123</sup> Clayden J., Greeves N., Warren S., Wothers P., "Organic Chemistry", Oxford Ed., 2001.

#### II.3.1.2. Stabilisation des charges

#### <u>a / Stabilisateur d'α-carbanions</u>

L'aptitude du silicium à stabiliser un carbanion (ou une liaison carbone-métal) en  $\alpha$  peut être expliquée en termes d'orbitales moléculaires. La polarisation de la liaison C-Si dans le sens du schéma II-18, signifie que de la densité électronique est plus forte sur le carbone. Autrement dit, l'orbitale moléculaire liante  $\sigma$  de la liaison C-Si possède un coefficient plus élevé sur le carbone et, à l'inverse, l'orbitale moléculaire antiliante  $\sigma^*$  possède un plus gros coefficient sur le silicium ; ce qui permet un meilleur recouvrement de l'orbitale non liante *n* du carbone en  $\alpha$  avec l'orbitale  $\sigma^*$  d'une liaison Si-C adjacente (schéma II-19).



#### <u>b / Effet $\beta$ du silicium</u>

La capacité du silicium à stabiliser les charges positives sur le carbone en  $\beta$  est appelé « effet  $\beta$  » <sup>124</sup>; il est attribué au recouvrement entre l'orbitale *p* vacante sur l'atome de carbone  $\beta$  et l'orbitale  $\sigma$  de la liaison Si-C<sub> $\alpha$ </sub> (schéma II-20). Cette stabilisation est maximale lorsque le recouvrement est optimum, c'est-à-dire lorsque ces orbitales sont coplanaires.

Schéma II-20



#### II.3.2. Concept de la voie silylée

Afin de surmonter les échecs rencontrés avec les énolates d'esters métallés (cf. II.2.3.), nous avons envisagé l'emploi d'espèces nucléophiles silylées, dont le comportement, de par leur nature stabilisée, est souvent différent de leur analogues métallés. En effet, nous pouvons

<sup>&</sup>lt;sup>124</sup> Thomas S.E., "Synthèse Organique: les rôles du Bore et du Silicium", De Boeck Université Ed., 1997.

citer l'exemple du trifluorométhyltriméthylsilane (réactif de Ruppert), qui est un réactif de choix pour les réactions de trifluorométhylation alors que la plupart de ses analogues métallés se décomposent en difluorocarbènes (schéma II-21).<sup>125</sup> Autre exemple, le 2-triméthylsilyldithiolane, activé par un fluorure, est un bon nucléophile alors que le 2-lithiodithiolane se décompose par élimination d'éthylène.<sup>126</sup>





Le principe consiste à exploiter les propriétés silycophiles du fluorure libéré lors de la réaction dans un processus en chaîne (schéma II-22). Ce type de stratégie a déjà été exploité au laboratoire pour la synthèse de difluoroénoxysilanes.<sup>127</sup> Une quantité catalytique en fluorures est introduite initialement de façon à amorcer le cycle, dont la force motrice réside dans la formation d'une liaison Si-F forte (cf. II.3.1.1.). L'ion fluorure forme avec le nucléophile silylé une espèce pentavalente stabilisée, source de nucléophile. En effet, la proximité des orbitales *d* vacantes du silicium, lui permet d'accéder à cet intermédiaire hypervalent.<sup>128</sup> Contrairement aux nucléophiles métallés, ceux-ci ne sont pas « nus » dans le milieu réactionnel. Il s'en suit une séquence d'addition-élimination avec <u>44</u> aboutissant à un dithioacétal de cétène fonctionnalisé et un fluorure libre qui réalimente le processus. Ce genre de mécanisme en chaîne s'avère particulièrement efficace dans les réactions faisant intervenir une élimination d'ion fluorure.<sup>129</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>125</sup> a) Prakash G.K.S., Yudin A.K., *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757. b) Singh R.P., Shreeve J.M., *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7613.

<sup>&</sup>lt;sup>126</sup> Degl'Innocenti A., Capperucci A., Nocentini T., Tetrahedron Lett. 2001, 42, 4557.

<sup>&</sup>lt;sup>127</sup> Portella C., Brigaud T., Lefebvre O., Plantier-Royon R., J. Fluorine Chem. 2000, 101, 193.

<sup>&</sup>lt;sup>128</sup> Colvin E., "Silicon in Organic Synthesis", Butterworths Ed., **1981**.

<sup>&</sup>lt;sup>129</sup> Brigaud T., Doussot P., Portella C., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1994, 2117.



Schéma II-22

Différents types de nucléophiles silylés peuvent ainsi être envisagés : énolates d'esters, de cétone, cyanures, acétylures..., comme nous le verrons dans les paragraphes suivants.

## II.3.3. Enolates silylés

#### II.3.3.1. α-triméthylsilylacétate d'éthyle

Tout d'abord, une étude comparative a été menée sur l' $\alpha$ -triméthylsilylacétate d'éthyle dans le THF avec deux sources différentes d'ions fluorures : le fluorure de tétraméthylammonium (TMAF) et le fluorure de césium (schéma II-23). Notre choix s'est porté sur le TMAF plutôt que le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF), afin d'éviter toute dégradation de type élimination d'Hofmann lors de son activation. De même, le THF a été choisi comme solvant car il est très souvent utilisé dans les réactions mettant en jeu des sels fluorés d'ammoniums quaternaires.<sup>130</sup> La réaction se déroule dans des conditions anhydres, selon le processus cyclique du schéma II-22, avec des fluorures préalablement activés par chauffage sous pression réduite. Dans ce genre de réactions utilisant un  $\alpha$ -silyl ester et un

<sup>&</sup>lt;sup>130</sup> Hosomi A., Shirahata A., Sakurai H., Tetrahedron Lett. 1978, 33, 3043.

fluorure d'ammonium quaternaire, la littérature préconise l'introduction des réactifs à -78°C puis de poursuivre à température ambiante (t.a.).<sup>131</sup> Lorsque la réaction n'évolue plus, la conversion n'est pas totale, cependant le TMAF donne de meilleurs rendements en <u>59a</u> que CsF (schéma II-23). D'après une récente étude portant sur la mesure de la « nudité » des ions fluorures de différents sels fluorés, le cation TMA<sup>+</sup> possède en effet un pouvoir donneur en ion fluorure plus fort que le cation Cs<sup>+</sup>.<sup>132</sup>



ester silylé (éq.)	source en F	<b>Rdt</b> (%)	TT (%)	sélectivité (%)
2	TMAF	70	70	100
1,5	TMAF	70	84	83
1,5	CsF	40	58	69

## Schéma II-23

Puisque la sélectivité de la réaction est bonne, la seule optimisation possible est d'aboutir à un taux de conversion total. Dans ce sens, d'autres tentatives ont été réalisées avec le couple TMAF – THF, au travers desquelles il ressort que :

- l'augmentation de la stoechiométrie de l'ester silylé n'améliore pas la conversion (schéma II-23) ;

- il n'est pas nécessaire d'introduire les réactifs à froid ; leur introduction à température ambiante ne joue en rien sur la sélectivité de la méthode ;

- 5% en mole de TMAF sont suffisants pour mener à bien la réaction avec une conversion totale, à condition qu'ils soient introduits en plusieurs fois, réparties sur quatre à cinq heures de réaction. Ceci signifie qu'au cours du temps le processus en chaîne s'essouffle et qu'il est nécessaire, pour transformer tout le substrat, de le réamorcer avec une très faible quantité de fluorures.

En tenant compte de toutes ces observations, la synthèse des dérivés succiniques <u>59</u> a été conduite avec de très bons rendements aussi bien en série trifluorométhylée que pentafluoroéthylée (schéma II-24).

<sup>&</sup>lt;sup>131</sup> a) Nakamura E., Murofushi T., Shimizu M., Kuwajima I., *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2346. b) Nakamura E., Shimizu M., Kuwajima I., *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1699.

<sup>&</sup>lt;sup>132</sup> Christe K.O., Jenkins H.D.B., J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 9457.


Schéma II-24

L'hydrolyse acide des composés <u>59</u> nous permet d'obtenir au final les dérivés soufrés perfluoroalkylés du succinate d'éthyle <u>60</u>. L'intérêt de ces composés, que nous retrouverons au chapitre IV dans des réactions d'hétérocyclisation, réside dans la différenciation des deux fonctions dérivées d'acide carboxylique, due à la présence du soufre mais aussi à la chaîne perfluoroalkyle.

### II.3.3.2. Enoxysilane

L'introduction de fonctions cétones sur <u>44</u> a déjà été réalisée *via* leurs énolates de potassium (cf. II.2.1.). Dans le but d'explorer les possibilités de la méthode silylée, nous avons essayé d'introduire la *para*-bromoacétophénone au moyen de l'énoxysilane correspondant.

Dans un premier temps, il a fallu synthétiser ce réactif. Pour cela nous avons utilisé une méthode douce de la littérature qui consiste à faire réagir sur une cétone énolisable un mélange de chlorotriméthylsilane (TMSCl), d'iodure de sodium et d'une amine tertiaire dans l'acétonitrile (schéma II-25).<sup>133</sup> L'iodure de sodium est présent pour générer *in situ* l'espèce TMSI par échange d'halogènes et ainsi rendre plus électrophile le silicium, la triéthylamine servant à capter l'acide iodhydrique formé lors de la réaction. Par cette méthode, l'éther d'énol silylé <u>61</u> a été obtenu avec un bon rendement.

<sup>&</sup>lt;sup>133</sup> Cazeau P., Duboudin F., Moulines F., Babot O., Dunogues J., Tetrahedron 1987, 43, 2075.



#### Schéma II-25

Le réactif silylé <u>61</u> a ensuite été mis en réaction dans le THF en présence du substrat <u>44a</u> et une quantité catalytique de TMAF selon les conditions précédemment optimisées (cf. II.3.3.1.). La réaction n'est pas totale et le produit <u>46</u> est obtenu avec une sélectivité moyenne de 53% (schéma II-26).



#### Schéma II-26

Par cette réaction, nous montrons qu'il est possible de créer une liaison C-C par condensation d'un nucléophile O-silylé sur <u>44a</u>. Cependant d'un point de vue préparatif, il reste plus efficace d'introduire une fonction cétone sur les dithioacétals de perfluorocétènes au moyen d'énolates de potassium en une seule étape (cf. II.2.1.)

## II.3.4. Autres nucléophiles silylés

Afin d'approfondir l'étendue et les limites de cette réaction, d'autres types de nucléophiles silylés ont été testés dans les mêmes conditions opératoires, dans le cadre d'un travail exploratoire.

#### II.3.4.1. Si-hétéroatome

Nous savons que les alcoolates métalliques (schéma II-11) ainsi que les amidures de lithium<sup>108</sup> substituent très bien le fluor vinylique des dithioacétals de perfluorocétènes. Leurs analogues silylés ont également été étudiés.

La réaction de l'allyloxytriméthylsilane avec <u>44a</u>, en présence de TMAF dans le THF, n'est pas totale mais très sélective (schéma II-27) ; elle conduit au composé <u>62</u>, un allyl vinyl ether, susceptible de conduire à une trifluorométhylcétone  $\gamma$ , $\delta$ -insaturée via une réaction péricyclique de type réarrangement signatropique [3,3].<sup>134</sup>



## Schéma II-27

Les amines secondaires silylées (schéma II-28), issues de la diméthylamine, la pyrrolidine et la morpholine, n'ont en revanche donné lieu à aucune transformation du substrat dans le THF – TMAF, même par chauffage (tableau II-5). Cependant des traces du produit de condensation de la triméthylsilylpyrrolidine sur <u>44a</u> ont pu être détectées en GC-MS lorsque la réaction est conduite dans l'acétonitrile avec la même source en fluorure. La réaction est propre et visible en RMN du fluor, où l'on peut voir apparaître le singulet caractéristique du produit final. Malheureusement, l'ajout d'une quantité supplémentaire de TMAF n'a pas permis d'améliorer la conversion.



#### Schéma II-28

<sup>&</sup>lt;sup>134</sup> Denmark S.E., Harmata M.A., J. Am. Chem. Soc. **1982**, 104, 4972.

R	R'	solvant	commentaires	
Me	Me	THF	aucune conversion	
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		THF	aucune conversion	
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		CH <sub>3</sub> CN	traces <sup>a</sup> de produit	
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		THF	aucune conversion	

<sup>a</sup> détectées en GC-MS

## Tableau II-5

Nous pouvons constater l'importance de la nature du réactif silylé et de l'effet du solvant au travers de ces réactions. Alors que le THF permet aux alcools silylés de réagir sur <u>44a</u>, il ne le permet pas avec les amines silylées. Par contre, ces dernières paraissent plus réactives dans l'acétonitrile. La polarité du solvant joue très certainement un rôle important dans ce type de processus en chaîne où les intermédiaires sont polaires.

## II.3.4.2. Si-C tétraédrique

La réaction du benzyltriméthylsilane avec <u>44a</u> dans les conditions TMAF – THF, conduit au produit de condensation <u>63</u> avec un bon rendement après consommation totale du substrat (schéma II-29). Cette bonne réactivité peut s'expliquer par la présence du noyau aromatique qui fragilise la liaison Si-C, favorisant ainsi la formation du carbanion benzylique et par conséquent son addition nucléophile sur <u>44a</u>.



Les dérivés benzyliques de type <u>63</u> peuvent être considérés comme des précurseurs potentiels d' $\alpha$ -trifluorométhylindanone, via une réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire (schéma II-30).



Schéma II-30

L'introduction d'une fonction allyle sur <u>44a</u> n'a pu être réalisée qu'après différents essais en faisant varier les conditions de solvant et de source en fluorures (schéma II-31). Face à l'échec rencontré dans les conditions standards (entrée A), nous avons essayé avec des fluorures associés au cation césium dans le 1,2-diméthoxyéthane (DME) (entrée B). En effet, le DME permet une exaltation de la réactivité des ions fluorures par solvatation des cations césium. Cependant ces nouvelles conditions opératoires n'ont pas non plus permis d'isoler le produit <u>64</u>. De même, en utilisant un solvant plus polaire que le THF, tel que le dichlorométhane, aucune conversion n'a pu être observée (entrée C). Ce n'est qu'avec le TMAF dans l'acétonitrile que <u>64</u> a pu être isolé avec un faible rendement et une sélectivité moyenne (entrée D). Une fois de plus, l'importance du solvant est mise en évidence.



### Schéma II-31

Les travaux précédents du laboratoire ont déjà permis l'introduction du « carbanion » trifluorométhyle sur un acylsilane *via* un processus en chaîne similaire basé sur l'élimination d'un fluorure.<sup>127,129</sup> Nous avons repris ces conditions pour les adapter à notre substrat <u>44a</u> (schéma II-32). Il s'agit d'une réaction de trifluorométhylation qui fait intervenir le réactif de Ruppert<sup>125b</sup> dans le dichlorométhane avec une quantité catalytique en sel de Gingras,<sup>135</sup> un sel fluoré d'étain associé à un cation ammonium. Seule une faible conversion a pu être observée en GC-MS indiquant un début de réaction favorable dont les conditions opératoires (solvant, source en fluorures) restent à optimiser.





<sup>&</sup>lt;sup>135</sup> Gingras M., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7381.

#### II.3.4.3. Si-C trigonal

Deux essais de création d'une liaison simple C-C entre deux carbones  $sp^2$  ont été réalisés selon cette même voie entre <u>44a</u> et des équivalents silylés d'anions acyle et vinyle (schéma II-33). Dans chacun des cas, aucune conversion n'est observée malgré l'ajout supplémentaire de TMAF et le chauffage à reflux du THF. Toutefois ces résultats négatifs ne semblent pas surprenants car même si le fluor active fortement le dithioacétal de perfluorocétène, il n'en reste pas moins que les carbanions trigonaux sont de mauvais nucléophiles. C'est pour cette raison que la plupart des couplages croisés de ce type font appel à la chimie des métaux de transition tel que le palladium.<sup>136</sup>



Schéma II-33

### II.3.4.4. Si-C digonal

#### a / Cyanotriméthylsilane

L'observation d'une réactivité particulière des ions cyanures sur <u>44a</u> (cf. II.2.2.1.), nous a conduit à considérer le cyanure de triméthylsilyle (schéma II-34). Différentes conditions de solvant et de source en fluorures en quantités catalytique ou stœchiométrique ont permis au mieux une faible conversion en un mélange de plusieurs produits (entrées D et E) parmi lesquels ni le produit attendu ni celui issu d'une attaque des cyanures sur le carbone porteur des deux soufres n'ont pu être détectés.

<sup>&</sup>lt;sup>136</sup> Hatanaka Y., Hiyama T., J. Org. Chem. **1988**, 53, 918.



entrée	source en F <sup>-</sup> (éq.)	solvant	commentaires
А	TMAF (0,1)	THF	aucune conversion
В	CsF (0,1)	$CH_2Cl_2$	aucune conversion
С	CsF (1)	$CH_2Cl_2$	aucune conversion
D	CsF (1)	DMSO	faible conversion en pls produits
E	CsF (1)	DMF	faible conversion en pls produits

#### Schéma II-34

Ces échecs nous ont amenés à envisager, en plus de l'activation du réactif silylé par les fluorures, une activation du substrat <u>44a</u> à l'aide d'un acide de Lewis. Sa coordination avec les soufres permettrait peut-être d'appauvrir leur densité électronique, augmentant ainsi le caractère électrophile de la double liaison qui leur est conjuguée. Ce type d'activation avec le tétrachlorure d'étain et le cyanure de triméthylsilyle dans le dichlorométhane est décrit dans la littérature mais dans des réactions de substitutions nucléophiles sur des carbones  $sp^3$  halogénés.<sup>137</sup> Au vu du schéma II-35, nous constatons, avec ou sans fluorure de césium, une faible conversion en un mélange de plusieurs produits. D'un point de vue expérimental, lors de l'introduction de l'acide de Lewis, une coloration rouge foncée apparaît traduisant un effet batochrome qui laisse penser que la coordination entre le substrat <u>44a</u> et l'acide de Lewis a bien lieu. Cependant il n'y pas d'addition d'ions cyanure sur <u>44a</u> et les réactifs se dégradent lorsque la réaction est chauffée au reflux du solvant.



entrée	CsF	SnCl <sub>4</sub>	résultats
А	-	1 éq.	faible conversion en plusieurs
В	1 éq.	1 éq.	produits et dégradation avec $\Delta$

## Schéma II-35

<sup>&</sup>lt;sup>137</sup> Reetz M.T., Chatziiosifidis I., Künzer H., Müller-Starke H., Tetrahedron 1983, 39, 961.

#### b / Cas des acétyléniques silylés : synthèse d'un thiophène

La réaction de <u>44a</u> avec une cétone et un ester propargyliques silylés dans les conditions TMAF – THF n'a pas permis d'isoler les produits de condensation attendus (schéma II-36). En réalité, plusieurs produits, visibles en CCM, sont formés lors de la réaction mais le suivi en RMN <sup>19</sup>F ne montre aucune conversion du dithioacétal de perfluorocétène. Autrement dit, soit le réactif silylé se dégrade, soit il réagit sur lui-même. En effet, la présence d'une fonction électrophile sur ces réactifs, engendre probablement des réactions parasites lorsque l'acétylure est généré dans le milieu.



## Schéma II-36

L'utilisation du phényl(triméthylsilyl)acétylène permet de s'affranchir d'éventuelles réactions parasites. En effet, dans les mêmes conditions que précédemment, le nucléophile généré ne pouvant plus réagir sur lui-même, réagit avec <u>44a</u> pour donner le composé <u>65</u> avec un bon rendement (schéma II-37).



Schéma II-37

Notons tout de même l'intérêt de cette réaction qui permet aussi la création d'une liaison simple C-C entre un carbone digonal et un carbone trigonal sans l'intervention de métaux de transition. Cette réactivité est particulière aux dithioacétals de perfluorocétènes car la même réaction de couplage croisé sur une double liaison bromée n'est pas réalisable, d'après la littérature, autrement qu'en ayant recours au palladium.<sup>138</sup>

Avec le mono(triméthylsilyl)acétylène nous avons observé une réactivité particulière. Dans un premier temps la réaction a été réalisée dans les conditions opératoires classiques : un équivalent de réactif silylé pour un équivalent de substrat, avec une quantité catalytique de TMAF dans le THF. Le produit isolé n'est pas celui attendu de monocondensation d'une molécule d'alcyne vrai sur <u>44a</u> mais le produit <u>66</u>, correspondant à une double condensation (Rdt = 10% pour une conversion de 91%).

Suite à ces observations, la réaction a été reconduite avec la stoechiométrie adaptée pour optimiser la préparation du bis(adduit) <u>66</u> (schéma II-38). Dans ce cas particulier, le fluorure libéré lors de la première condensation est suffisamment basique pour arracher le proton acétylénique de l'intermédiaire résultant, probablement plus acide que celui de l'alcyne initial, permettant ainsi la formation d'un nouvel alcynure. Ce dernier réagit ensuite avec une deuxième molécule de substrat <u>44a</u> pour donner <u>66</u>. Le fluorure éliminé lors de cette seconde étape de condensation réamorce le processus en chaîne. Il y aurait donc deux processus en chaîne consécutifs ou compétitifs, avec élimination de fluorotriméthylsilane d'une part et d'acide fluorhydrique d'autre part.



### Schéma II-38

Pour confirmer ce résultat, nous avons eu recours au bis(triméthylsilyl)acétylène qui, comme prévu, nous a permis d'obtenir le même composé <u>66</u> de symétrie C<sub>2</sub>, avec des conversion et rendement similaires et moyens (schéma II-38). Au cours de ces réactions, nous avons pu remarquer la formation systématique d'un produit secondaire pâteux orange foncé, vraisemblablement responsable du plafonnement des rendements.

<sup>&</sup>lt;sup>138</sup> Denmark S.E., Ober M.H., Aldrichimica Acta 2003, 36, 75.

Puis ce bis(adduit) <u>66</u> à été soumis à une hydrolyse acide dans le but de libérer les fonctions thioesters vers la formation du produit <u>67</u> (schéma II-39). Or les analyses RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C et <sup>19</sup>F effectuées sur le produit résultant de cette réaction, isolé avec un bon rendement, indiquent une perte de symétrie C<sub>2</sub> par différentiation de tous les signaux. Ceci permet donc de réfuter rapidement la structure du composé <u>67</u>. En effet, les deux fonctions dithioacétals de cétènes du composé <u>66</u> sont conjuguées au travers d'une triple liaison, qui semble modifier leur réactivité vis-à-vis de l'hydrolyse acide. Après de plus amples analyses - RMN 1D, HMBC (<sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H), COSY (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H) – nous avons déterminé la structure de notre produit d'hydrolyse majoritaire comme correspondant au thiophène <u>68</u>, levant ainsi tous les doutes quant à la participation de la triple liaison dans le processus acido-catalysé.



Schéma II-39

Un mécanisme avancé pour expliquer la formation de <u>68</u>, serait en premier lieu la protonation de la triple liaison, conduisant vers une espèce cationique délocalisée (schéma II-40). L'hétérocycle serait ensuite formé par piégeage intramoléculaire de cette dernière par un doublet libre d'un soufre. Enfin, l'hydrolyse acide de la fonction dithioacétal de cétène restante, suivie d'un traitement basique, permettrait d'obtenir le thiophène <u>68</u>.



Schéma II-40

Dans le cadre de notre collaboration industrielle, ce dernier composé s'avère très intéressant car il possède deux groupements trifluorométhyle et une fonction thioester libre, sur laquelle sont envisageables d'autres réactions.

La particularité de ces substrats acétyléniques vis-à-vis de la réaction d'hydrolyse acide est confirmée avec le composé <u>65</u>, qui n'a pas non plus donné une transformation simple en thioester propargylique, mais le  $\beta$ -cétothioester <u>69</u> (schéma II-41). Ce résultat corrobore le précédent dans la mesure où il y a passage par le même type d'intermédiaire cationique résultant de la protonation de la triple liaison. Ce dernier est ensuite piégé par l'eau puisque, pour des raisons stériques, aucune réaction intramoléculaire ne peut avoir lieu.



Schéma II-41

Notons que ce dernier résultat permet d'envisager de nouvelles perspectives. Premièrement, sur l'exemple de l'eau, d'autres nucléophiles pourraient être utilisés pour accéder à des produits finaux différents. Deuxièmement, <u>69</u> est un composé bis(électrophile), voire tris(électrophile) dans la mesure où il peut être aisément déhydrofluoré de par la forte acidité du proton en  $\alpha$ ; ce qui signifie qu'en le soumettant à divers bis(nucléophiles), nous pouvons envisager d'accéder à une large gamme d'hétérocycles.

## **II.4. CONCLUSION**

Les dithioacétals de perfluorocétènes sont des synthons très polyvalents. Ils constituent des intermédiaires clés pour la synthèse de molécules plus complexes

perfluoroalkylées, *via* l'introduction d'une fonction supplémentaire par le biais de deux voies différentes et complémentaires :

- une voie ionique « classique » dans laquelle l'emploi de nucléophiles anioniques métallés a permis principalement l'introduction de cétones et d'obtenir ainsi des  $\gamma$ -céto thioesters ;

- une voie silylée qui fait intervenir un processus en chaîne, basé sur l'exploitation des propriétés silycophiles du fluorure libéré lors de la réaction. Cette méthode a permis entre autre l'obtention, après optimisation, de dérivés succiniques par l'introduction d'une fonction ester.

Ces  $\gamma$ -céto et  $\gamma$ -éthoxycarbonylthioesters ainsi synthétisés ont été exploités dans la synthèse d'hétérocycles trifluorométhylés, objet des chapitres suivants.

# **CHAPITRE III**

DES  $\gamma$ -CETO THIOESTERS AUX PYRIDAZINES ET BICYCLES DERIVES

Les précédents résultats du laboratoire montrent que les  $\gamma$ -céto thioesters perfluoroalkylés sont de très bons précurseurs d'hétérocycles trifluorométhylés à cinq chaînons (cf. I.3.2.2. d/).

L'idée est de soumettre ces précurseurs bis(électrophiles), à des réactifs bis(nucléophiles) telles que des hydrazines afin d'obtenir des hétérocycles à six chaînons perfluoroalkylés de la famille des pyridazines (schéma III-1). De cette manière il sera possible d'accéder à des pyridazin-3-ones, puis par modifications successives à des 3-(alkylamino)-pyridazines<sup>139</sup> et à des hétérobicycles.



Schéma III-1

Dans le cadre de la collaboration qui nous unit à l'industrie pharmaceutique, la synthèse de ce type d'hétérocycles présente un grand intérêt pour deux principales raisons :

- le noyau pyridazine est un pharmacophore que l'on rencontre dans des composés possédant de nombreuses propriétés pharmacologiques<sup>140</sup>;

- la présence d'un groupement perfluoroalkyle apporte une certaine originalité dans un contexte où l'intérêt pour les composés hétérocycliques fluorés est grandissant.<sup>141</sup>

## **III.1. SYNTHESE DE PYRIDAZINES TRIFLUOROMETHYLEES**

## **III.1.1. Rappels bibliographiques**

Les 3-(alkylamino)-pyridazines <u>70</u> sont bien décrites dans la littérature.<sup>142</sup> Elles sont généralement synthétisées *via* les (2*H*)-pyridazin-3-ones <u>71</u> correspondantes,<sup>143</sup> elles-mêmes

<sup>140</sup> a) Schudt C., Winder S., Mueller B., Ukena D., *Biochem. Pharmacol.* 1991, 42, 153. b) Dal Piaz V., Vergelli C., Giovannoni M.P., Scheideler M.A., Petrone G., Zaratin P., *Il Farmaco* 2003, 58, 1063. c) Betti L., Corelli F., Floridi M., Giannaccini G., Macarri L., Manetti F., Strappaghetti G., Botta M., *J. Med. Chem.* 2003, 46, 3555.
 <sup>141</sup> a) Filler R., Kobayashi Y., *"Biomedicinal Aspects of Fluorine Compounds"* 1982, Elsevier Ed., New York. b)

*Med. Chem. Lett.* **1992**, 2, 833. b) Vermuth C.G., *Il Farmaco* **1993**, 48, 253.

<sup>&</sup>lt;sup>139</sup> Brulé C., Bouillon J.P., Nicolaï E., Portella C., *Synthesis* **2003**, 436.

Welch J.T., Eswarakrishnan S., *"Fluorine in Bioorganic Chemistry"* **1991**, John Wiley & Sons Ed., New York. <sup>142</sup> a) Vermuth C.G., Bourguignon J.J., Hoffmann R., Boigegrain R., Brodin R., Kan J.P., Soubrié P., *Bioorg.* 

<sup>&</sup>lt;sup>143</sup> a) Curran W.C., Ross A., *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 273. b) Sircar I., Bobowski G., Bristol J.A., Weishaar R.E., Evans D.B., *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 261.

aisément préparées par réaction de dérivés d'acides  $\gamma$ -cétoniques<sup>144</sup> ou de  $\gamma$ -lactones<sup>145</sup> avec l'hydrazine (schéma III-2). D'autres travaux traitent aussi de synthèses plus marginales de pyridazinones.<sup>146</sup>



## Schéma III-2

Parmi ces composés, nombreux sont ceux qui possèdent des propriétés cardiotoniques.<sup>147</sup> L'imazodan<sup>148</sup> est un exemple d'antihypertenseur possédant un pharmacophore 4,5-dihydropyridazin-3-one (schéma III-3).

La minaprine,<sup>149</sup> bien connue pour ses propriétés d'antidépresseur, est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, comme la tacrine et la rivastigmine déjà utilisées comme agents thérapeutiques pour le traitement palliatif de la démence sénile de type Alzheimer. La (2*H*)-pyridazin-3-one <u>72</u> constitue un exemple tricyclique aux propriétés antiulcéreuses.<sup>150</sup>



#### Schéma III-3

<sup>&</sup>lt;sup>144</sup> a) Wipf P., Methot J.L., *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1253. b) Albright J.D., Moran D.B., Wright W.B., Collins J.B., Beer B., Lippa A.S., Greenblatt E.N., *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 592.

<sup>&</sup>lt;sup>145</sup> a) Breukelman S.P., Meakins G.D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 1627. b) Bourguignon J.J., Vermuth C.G., *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4889. c) Reddy R.S., Saravanan K., Kumar P., *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6553.

<sup>&</sup>lt;sup>146</sup> a) Reichelt I., Reissig H.U., *Synthesis* **1984**, 786. b) Marek R., Potacek M., Marek J., *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6909. c) Snider B.B., Conn R.S.E., Sealfon S., *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 218.

<sup>&</sup>lt;sup>147</sup> a) Sircar I., Weishaar R.E., Kobylarz D., Moos W.H., Bristol J.A., *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1955. b)
Robertson D.W., Jones N.D., Krushinski J.H., Pollock G.D., Swartzendruber J.K., Hayes J.S., *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 623.

<sup>&</sup>lt;sup>148</sup> Bristol J.A., Sircar I., Moos W., Evans D.B., Weishaar R.E., J. Med. Chem. 1984, 27, 1099.

<sup>&</sup>lt;sup>149</sup> Contreras J.-M., Rival Y.M., Chayer S., Bourguignon J.-J., Vermuth C.G., J. Med. Chem. 1999, 42, 730.

<sup>&</sup>lt;sup>150</sup> Baraldi P.G., Bigoni A., Cacciari B., Caldari C., Manfredini S., Spalluto G., *Synthesis* **1994**, 1158.

Un seul exemple de 3-(alkylamino)-4-trifluorométhylpyridazine  $\underline{74}$  était décrit dans la littérature.<sup>149</sup> Il s'agit d'un analogue de la minaprine, dont la synthèse est réalisée à partir de la 4,4,4-trifluoro-1-phénylbut-2-èn-1-one  $\underline{73}$ ,<sup>151</sup> ce qui impose un groupement phényl en position 6 de la pyridazine finale (schéma III-4). Autrement dit, pour introduire d'autres groupements alkyles ou aryles en position 6 de ces pyridazines, il serait nécessaire d'utiliser d'autres ènones trifluorométhylées probablement non commerciales.



#### Schéma III-4

Notre stratégie de synthèse de pyridazines trifluorométhylées, décrite ci-après, a l'avantage de partir d'un synthon flexible, le dithioacétal de perfluorocétène <u>44a</u>, qui permet l'introduction d'une grande diversité de substituants lors de l'étape de substitution du fluor vinylique (cf. chapitre II), débouchant ainsi sur divers précurseurs d'hétérocycles bifonctionnels.

#### III.1.2. Pyridazin-3-ones fluoroalkylées

## III.1.2.1. En série CF<sub>3</sub>

Les  $\beta$ -cétothioesters trifluorométhylés <u>51a</u> et <u>52</u> sont mis en réaction avec différentes hydrazines en présence d'acide *p*-toluènesulfonique (APTS) pour catalyser la réaction d'hétérocyclisation (schéma III-5). Les 4,5-dihydro-pyridazin-3-ones <u>75-79</u> sont ainsi synthétisées de façon régiospécifique. Le choix de deux hydrazines (R<sup>2</sup> = Me, Ph) ayant un caractère nucléophile différent selon l'atome d'azote considéré, face à des bis(électrophiles) présentant deux fonctions aux caractères électrophiles eux aussi différents, autorise quatre réactivités conduisant à deux isomères finaux (schéma III-6). Or, seul le produit correspondant à la substitution sur l'azote 2 a été observé, mettant ainsi en évidence la réversibilité de la réaction qui conduit au produit thermodynamique.

<sup>&</sup>lt;sup>151</sup> Ates C., Janousek Z., Viehe H.G., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5711.



Schéma III-5

entrée	R <sup>1</sup>	$\mathbf{R}^2$	<u>75-79</u>	<u>80-83</u>
А	Me ( <u><b>51a</b></u> )	Н	75% <u><b>75</b></u>	81% <u><b>80</b></u>
В	Me ( <u><b>51a</b></u> )	Me	95% <u><b>76a</b></u>	-
С	Me ( <u><b>51a</b></u> )	Ph	95% <u>77a</u>	93% <u><b>81</b></u>
D	<i>p</i> BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <u><b>52</b></u> )	Н	77% <u><b>78</b></u>	87% <u><b>82</b></u>
Е	<i>p</i> BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <u><b>52</b></u> )	Me	77% <b><u>79</u></b>	98% <u><b>83</b></u>

## Tableau III-1



Schéma III-6

L'étape suivante d'oxydation correspond à une déhydrogénation des composés  $\underline{75}$ ,  $\underline{77}$ -  $\underline{79}$  en pyridazin-3-ones  $\underline{80}$ - $\underline{83}$  (schéma III-5). De nombreuses méthodes différentes existent dans la littérature, <sup>147a,152</sup> nous avons retenu celle qui utilise le chlorure cuivrique à reflux dans

<sup>&</sup>lt;sup>152</sup> a) Coates W.J., McKillop A., *Synthesis* **1993**, 334. b) Desos P., Schlewer G., Vermuth C.G., *Heterocycles* **1989**, 28, 1085. c) Sircar I., Duell B.L., Bobowski G., Bristol J.A., Evans D.B., *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1405.

l'acétonitrile<sup>153</sup> avec laquelle nous avons obtenu les meilleurs rendements (tableau III-1). Il s'agit d'une réaction d'oxydoréduction entre le cuivre (II), et la 4,5-dihydropyridazinone, qui passe par un intermédiaire chloré ; ce dernier subit spontanément une déhydrochloration pour conduire à la pyridazinone. Cette étape est en effet très favorisée puisqu'il s'opère une augmentation de la conjugaison qui stabilise les produits <u>80-83</u>.

Il était intéressant d'envisager dans ce type d'hétérocyclisation l'homologue perfluoré supérieur <u>51b</u> du  $\gamma$ -céto thioester <u>51a</u>. En effet, l'homologation de la chaîne perfluoroalkyle permet plus facilement l'élimination d'acide fluorhydrique (HF), introduisant une insaturation supplémentaire dans la molécule. En soumettant ce nouveau précurseur tris(électrophile) à des hydrazines diversement substituées, il devenait possible d'envisager d'autres types d'hétérocyclisations.

## III.1.2.2. En série C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>

Le précurseur pentafluoroéthylé <u>51b</u>, a été traité par deux équivalents d'hydrazine : un équivalent servant à éliminer HF et un autre pour l'hétérocyclisation. Cependant, dans ce cas précis, l'homologation de la chaîne perfluoroalkyle n'a pas influencé la nature de la cyclisation, qui peut être réalisée sans l'aide d'APTS. Le composé <u>51b</u> réagit avec les hydrazines substituées (R = Me, Ph) pour donner les 4,5-dihydropyridazinones pentafluoroéthylées <u>76b</u> et <u>77b</u> avec la même régiospécificité que celle observée en série trifluorométhylée (schéma III-7). En revanche, l'hydrazine simple permet d'isoler directement la pyridazinone <u>84</u> tétrafluoroéthylée, résultant d'une élimination d'HF suivie d'une migration-1,3 de proton (schéma III-8). La prototropie est favorisée par une plus grande stabilité du composé final possédant la double liaison endocyclique et une conjugaison accrue.

<sup>&</sup>lt;sup>153</sup> Csende F., Szabo Z., Bernath G., Stajer G., Synthesis 1995, 1240.



Schéma III-7

Cette séquence est corroborée par la conversion de <u>76b</u> et <u>77b</u> en pyridazinones tétrafluoroéthylées correspondantes, respectivement <u>85</u> et <u>86</u>, par simple traitement avec la triéthylamine (schéma III-7). Le rendement du produit <u>85</u> n'est pas précisé, de par la présence d'une impureté fluorée résiduelle, mais estimé à plus de 90% par l'intégration en RMN du fluor.



La présence d'une chaîne hydroperfluoroalkyle sur les pyridazines <u>84-86</u> leur confère une originalité supplémentaire. En effet, au même titre qu'un fluor sur une chaîne alkyle peut être considéré comme une fonction, un hydrogène sur une chaîne perfluoroalkyle est également une fonction dans le sens où des transformations ultérieures sont envisageables.<sup>154</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>154</sup> Wakselman C., Nguyen T., J. Org. Chem. **1977**, 42, 565.

#### III.1.3. 4-CF<sub>3</sub>-3-(alkylhétéro)-pyridazines

Lorsque l'azote 2 des pyridazinones est porteur d'un hydrogène ( $R^2 = H$ , schéma III-5), il devient alors possible de les transformer en 3-(alkylamino)- ou 3-(arylamino)pyridazines <u>70</u>. Différentes amines simples ont dans un premier temps été introduites, avant d'aborder la préparation de composés possédant des fonctions libres pour greffages ultérieurs.

#### III.1.3.1. Amines simples

Pour introduire des amines en position 3, les pyridazinones <u>80</u> et <u>82</u> sont au préalable transformées en 3-chloropyridazines, respectivement <u>87</u> et <u>88</u>, plus réactives vis-à-vis des substitutions nucléophiles. Cette étape d'aromatisation est très favorable et est réalisée de façon quantitative par réaction avec un excès d'oxychlorure de phosphore (schéma III-9).

La présence des azotes, mais aussi du CF<sub>3</sub>, dans les composés <u>87</u> et <u>88</u> diminue l'énergie de la LUMO du système  $\pi$  aromatique facilitant la substitution du chlore par des nucléophiles sans avoir recours au palladium comme c'est souvent le cas avec les substrats halogénoaryles. Les 3-(alkylamino ou arylamino) pyridazines <u>89-94</u> ont ainsi été synthétisées par réaction de diverses amines sur les 3-chloropyridazines. Le chlore est aisément substitué aussi bien par des amines primaires aliphatiques linéaires (entrées A, B) et ramifiées (entrées C, E) que par l'aniline (entrée D) (tableau III-2). La réaction marche également très bien avec les amines secondaires (entrée F). Certaines réactions ont été menées dans l'acétonitrile permettant ainsi de diminuer la quantité d'amine utilisée tout en conservant une bonne homogénéité du milieu.



#### Schéma III-9

entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	solvant	Rdt (%)	N°
Α	Me	Н	Bn	-	99	<u>89</u>
В	pBrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	$nC_5H_{11}$	-	96	<u>90</u>
С	pBrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	iPr	-	95	<u>91</u>
D	pBrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	Ph	-	93	<u>92</u>
E	pBrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	CH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NEt <sub>2</sub>	MeCN	86	<u>93</u>
F	pBrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMe <sub>2</sub>	MeCN	98	<u>94</u>

## Tableau III-2

Compte tenu de la linéarité et rigidité occasionnées par l'enchaînement biarylique de ces composés ( $R^1 = pBrC_6H_4$ ), le choix des deux diamines possédant un bras espaceur alkyle de plusieurs carbones (entrées E et F), nous a paru opportun pour introduire une certaine flexibilité a ces molécules, nécessaire pour une meilleure reconnaissance avec leur récepteur biologique. A l'instar de la minaprine (schéma III-3), <u>93</u> et <u>94</u> possèdent un pont hydrocarboné et une fonction amine tertiaire, protonée *in vivo*, susceptible de mimer le groupe quaternaire du neurotransmetteur acétylcholine.<sup>149</sup>

## III.1.3.2. Nucléophiles fonctionnalisés

L'ultime étape de valorisation de ces composés hétérocycliques trifluorométhylés réside dans l'introduction d'une fonction amine ou acide carboxylique libre pour permettre par la suite de réaliser des couplages peptidiques en synthèse parallèle. Pour ce faire, nous avons eu recours à des nucléophiles fonctionnalisés dans la réaction de substitution nucléophile sur la 3-chloropyridazine <u>88</u>.

## a / Introduction d'une fonction amine libre

La réaction des hydrazines avec <u>88</u> donne avec de très bons rendements les 3hydrazinopyridazines <u>96</u> et <u>97</u> (schéma III-10). Dans le cas de la méthylhydrazine, il n'est pas nécessaire de protéger une des deux entités amines pour contrôler la régiosélectivité de la réaction, la différence de nucléophilie entre les deux azotes est suffisante pour induire la spécificité observée. Le seul produit formé est celui correspondant à l'attaque de l'azote secondaire (le plus nucléophile) sur <u>88</u>. En revanche, la N,N-diméthylhydrazine réagit avec perte d'un azote pour donner majoritairement la 3-(N,N-diméthylamino)-pyridazine <u>95</u> avec une faible sélectivité.



Schéma III-10

D'après la littérature, les dérivés de type 3-hydrazinopyridazine constituent aussi des composés importants dans la pharmacothérapie de l'hypertension.<sup>155</sup> Nous verrons également par la suite que ces composés, de part leur fonction amine libre, permettent d'accéder à des hétérocycles polyazotés plus sophistiqués (cf. III.2.).

Une étude récente montre que des pyridazines substituées en position 3 par l'azote d'une diamine (1,4 ou 1,5) cyclique, présentent des propriétés analgésiques par action sur les récepteurs nicotiniques à acétylcholine des systèmes nerveux central et périphérique.<sup>156</sup> C'est pourquoi, nous avons introduit un groupement 3-(*S*)-aminopyrrolidinyle sur <u>88</u> à partir de la diamine commerciale correspondante, où l'amine primaire est protégée par un groupe *tert*-butoxycarbonyle (Boc), dans une séquence de substitution-déprotection. Le produit <u>99</u> avec une fonction amine primaire libre est isolé quantitativement après déprotection en milieu acide du composé <u>98</u> (schéma III-11). Pour une meilleure cristallisation, <u>99</u> est repris dans l'isopropanol chlorhydrique (6N) pour donner la forme monochlorhydrate <u>99</u>'.



#### Schéma III-11

<sup>&</sup>lt;sup>155</sup> Steiner G., Gries J., Lenke D., J. Med. Chem. 1981, 24, 59.

<sup>&</sup>lt;sup>156</sup> Toma L., Quadrelli P., Bunnelle W.H., Anderson D.J., Meyer M.D., Cignarella G., Gelain A., Barlocco D., J. *Med. Chem.* **2002**, *45*, 4011.

A l'heure actuelle, le produit <u>99'</u>, synthétisé à l'échelle de 2 grammes, est référencé dans la base de données CEREP comme appartenant à la famille des « synthons » basiques. Il est désormais susceptible d'être croisé en combinatoire avec différents acides carboxyliques pour donner une librairie focalisée de composés contenant le motif 3-(3'-(S)-aminopyrrolidinyl)-pyridazine trifluorométhylée.

#### b / Introduction d'une fonction acide carboxylique libre

L'introduction d'une fonction acide carboxylique libre sur le substrat <u>88</u> au moyen d'aminoacides pose le problème de la réaction compétitive d'amidation du réactif sur luimême (schéma III-12). La protection de la fonction acide carboxylique sous forme d'ester ne résout qu'à moitié ce problème. L'utilisation de la diisopropyléthylamine (DIEA) et de la Nméthylpyrrolidin-2-one (NMP) comme solvant, permet respectivement de libérer les réactifs de leur sel et de chauffer plus fort pour forcer la conversion. Seul le produit <u>100</u> a été détecté en LC-MS en présence de plusieurs sous-produits non identifiés. Sa purification est réalisable et une saponification ultérieure permettrait d'arriver au produit souhaité. Toutefois la présence simultanée d'une fonction acide carboxylique et d'une amine tertiaire rend difficile une extraction liquide-liquide sans un minimum de perte de produit.



Devant le manque de sélectivité qu'offrent les aminoesters pour introduire une fonction acide carboxylique, nous avons envisagé l'utilisation d'un nucléophile soufré fonctionnalisé. L'acide 3-mercaptopropionique est mis en réaction avec **88** à reflux dans l'acétonitrile en présence d'une amine tertiaire pour piéger l'acide chlorhydrique formé lors de la substitution. La fonction acide libre n'entrave pas la sélectivité de la réaction qui mène quantitativement au produit **101** (schéma III-13). L'avantage réside dans le fait qu'il n'y a aucune perte significative de produit dans des étapes de protection-déprotection qui ne sont plus nécessaires. La présence du soufre sur la molécule permet de s'affranchir des problèmes rencontrés lors de l'extraction liquide-liquide avec l'amine tertiaire, mais par corollaire présente moins d'intérêt sur le plan biologique car il n'a pas l'avantage d'être protoné *in vivo*.



Schéma III-13

## **III.2. SYNTHESE D'HETEROBICYCLES TRIFLUOROMETHYLES**

Les structures de type 3-hydrazinopyridazine (schéma III-10), laissent entrevoir la possibilité de transformations ultérieures. En effet, deux sites nucléophiles (Nu) y sont encore disponibles pour une réaction avec une espèce électrophile (E), pouvant conduire à la formation de composés bicycliques (schéma III-14).



Schéma III-14

## III.2.1. 8-CF<sub>3</sub>-1,2,4-Triazolo[4,3-b]pyridazines

Les 1,2,4-triazolo[4,3-*b*]pyridazines sont des bicycles tétrazotés aromatiques (dix électrons délocalisés) constitués d'un noyau pyridazine accolé à un triazole (schéma III-15).



Schéma III-15

#### **III.2.1.1. Rappels bibliographiques**

Dans la grande majorité des cas, les composés au motif tri- ou tétrazolopyridazine sont synthétisés à partir des 3-hydrazinopyridazines correspondantes<sup>157</sup> (schéma III-16).



X = N, C-OH, C-NH<sub>2</sub>, C-alkyl

#### Schéma III-16

Une autre stratégie consiste au contraire à terminer la synthèse par la fermeture du cycle à six chaînons (schéma III-17).<sup>158</sup>



## Schéma III-17

De nombreux composés biologiquement actifs possèdent le pharmacophore 1,2,4triazolo[4,3-*b*]pyridazine, reconnu pour ces propriétés cardiotonique<sup>159</sup> et anxiolytique.<sup>160</sup> La triazolopyridazine trifluorométhylée CL 218,872 (schéma III-18) a la capacité de se lier aux récepteurs benzodiazépiniques du système nerveux central, modulant ainsi l'action du neurotransmetteur GABA (acide  $\gamma$ -aminobutyrique). C'est un agent très actif dans le traitement de l'anxiété.<sup>161</sup>



#### Schéma III-18

<sup>&</sup>lt;sup>157</sup> a) Cabarès J., Mavoungou-Gomès L., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 401. b) Tarzia G., Occelli E., Barone D., *Il Farmaco* **1987**, *43*, 921. c) Moreau S., Coudert P., Rubat C., Gardette D., Vallee-Goyet D., Couquelet J., Bastide P., Tronche P., *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2153.

<sup>&</sup>lt;sup>158</sup> Lieberman D.F., Albright J.D., J. Heterocyclic Chem. **1988**, 25, 827.

<sup>&</sup>lt;sup>159</sup> Sircar I., J. Heterocyclic Chem. **1985**, 22, 1045.

<sup>&</sup>lt;sup>160</sup> Albright J.D., Moran D.B., Wright W.B., Collins J.B., Beer B., Lippa A.S., Greenblatt E.N., *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 592.

<sup>&</sup>lt;sup>161</sup> Lippa A.S., Coupet J., Greenblatt E.N., Klepner C.A., Beer B., Pharmacol. Biochem. Behav. 1979, 11, 99.

#### III.2.1.2. Synthèse

Nous avons appliqué la stratégie du schéma III-16 au substrat <u>96</u>, précédemment isolé (cf. III.1.3.2. a/). La réaction avec le carbonyldiimidazole a permis, dans une réaction de double condensation, de synthétiser la 8-trifluorométhyl-1,2,4-triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-one <u>102</u> avec un bon rendement (schéma III-19). La présence d'un hydrogène sur l'azote en position 3 du substrat est nécessaire pour que la deuxième condensation puisse avoir lieu.



## Schéma III-19

Le produit <u>102</u> est susceptible d'exister sous plusieurs formes tautomères parmi lesquelles les deux formes céto-énoliques du schéma III-19. Cependant, selon les analyses structurales, seule la forme cétonique est présente. Le spectre infrarouge montre une forte bande à 1724 cm<sup>-1</sup> ( $v_{C=0}$ ) et le spectre RMN <sup>1</sup>H dans le DMSO-d<sub>6</sub> un singulet élargi à 13,1 ppm ( $\delta_{NH}$ ). En outre, cette constatation est confirmée par les résultats de la littérature.<sup>162</sup>

Les réactions de l'acide acétique et du bromure de cyanogène sur <u>96</u> conduisent respectivement aux 3-méthyl- et 3-amino-1,2,4-triazolo[4,3-*b*]pyridazines <u>103</u> et <u>104</u> (schéma III-20).

<sup>&</sup>lt;sup>162</sup> a) Badr M.Z.A., El-Sherief H.A., El-Naggar G.M., Mahgoub S.A., *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, *21*, 471. b) Daunis J., Guerret-Rigail M., Jacquier R., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 3043.



## Schéma III-20

Ces produits sont particulièrement intéressants pour différentes raisons :

- Le composé <u>103</u> a une structure très proche de celle du composé CL 218,872 (schéma III-18) aux propriétés anxiolytiques.

- Le composé <u>104</u> possède une fonction amine libre.

- Ils sont tous deux inexistants dans la littérature et possèdent, en plus du groupement trifluorométhyle, un brome sur le noyau benzénique qui permet des transformations ultérieures mais aussi peut s'avérer être un atout sur le plan biologique. En effet, les travaux de J.D. Albright et collaborateurs montrent que la présence d'un groupement électroattracteur (halogène, CF<sub>3</sub>, CN) sur le noyau phényle de telles structures, exalte les propriétés hypotensives des composés correspondants.<sup>160</sup>

Au même titre que <u>99'</u>, le produit <u>104'</u> (dichlorhydrate de <u>104</u>) est désormais enregistré dans la base de données CEREP en tant que « synthon » basique.

## III.2.2. 8-CF<sub>3</sub>-(7H)-1,4-Thiazolo[3,2-b]pyridazin-3-one

D'autres synthèses d'hétérobicycles peuvent également être envisagées en considérant la 4,5-dihydropyridazin-3-one <u>78</u> et des réactifs bis(électrophiles). Dans le but de rendre plus réactif le motif amidique qui sert de bis(nucléophile)-1,3, nous avons réalisé la transformation de <u>78</u> en 4,5-dihydropyridazin-3-thione <u>105</u> à l'aide du réactif de Lawesson<sup>163</sup> (schéma III-21). Cette dernière est ensuite mise en réaction avec l' $\alpha$ -bromoacétate de méthyle dans le

<sup>&</sup>lt;sup>163</sup> Cava M.P., Levinson M.I., *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5061.

DMF pour conduire à la (7H)-1,4-thiazolo[3,2-*b*]pyridazin-3-one <u>**106**</u> dans une réaction d'annellation.

Partir de la 4,5-dihydropyridazin-3-thione <u>105</u>, plutôt que de la pyridazin-3-thione, permet d'éviter la formation d'un ammonium quaternaire sur l'azote en position 4 dans le composé final.<sup>164</sup>



Schéma III-21

A partir de ce premier résultat, nous envisageons d'accéder à des structures similaires possédant des fonctions amine ou acide carboxylique libres pour des greffages ultérieurs (schéma III-22). Une première réaction de <u>105</u> avec le bromoacétonitrile pourrait conduire à l'énamine <u>107</u> qui, après hydrolyse, donnerait le composé <u>106</u>. Puis, selon une réactivité tout a fait comparable à celle du schéma III-21, l'emploi d'un  $\alpha$ -halogénomalonate d'alkyle permettrait d'aboutir à un  $\beta$ -cétoester, saponifiable en <u>108</u>.





<sup>&</sup>lt;sup>164</sup> Potts K.T., Bordeaux K.G., Kuehnling W.R., Salsbury R.L., J. Org. Chem. **1985**, 50, 1677.

## **III.3. CONCLUSION**

Les γ-céto thioesters perfluoroalkylés se sont révélés être de très bons précurseurs pour accéder aux dérivés pyridazines ainsi qu'à des hétérobicycles trifluorométhylés (schéma III-23).



## Schéma III-23

Ces synthèses s'inscrivent dans un contexte de recherche d'originalité apportée par la présence de fluor sur des molécules hétérocycliques susceptibles d'avoir des propriétés pharmacologiques. Actuellement deux d'entre elles (<u>99'</u> et <u>104'</u>) ont déjà intégré la base de données CEREP parce que chacune possède :



- un pharmacophore intéressant,

- une fonction amine libre désaxée qui permet un couplage peptidique ultérieur en synthèse parallèle,

- un groupement trifluorométhyle dans une position originale,

- un atome de brome sur le noyau phényle qui autorise d'autres modifications ultérieures (couplages pallado-catalysés type Suzuki, Buchwald...).

## **CHAPITRE IV**

SYNTHESE DE SUCCINIMIDES, HYDROXYPYRAZOLES ET PYRIMIDINONES TRIFLUOROMETHYLES L'objet de ce chapitre consiste en l'exploitation du potentiel synthétique des dérivés succiniques <u>60</u> au travers de la synthèse d'hétérocycles trifluorométhylés à cinq et six chaînons. Ces synthons sont des 1,4-bis(électrophiles) différenciés chimiquement par deux fonctions dérivées d'acides différentes et par la présence d'une chaîne perfluoroalkyle à fort caractère électroattracteur (schéma IV-1).



L'idée est de soumettre <u>60</u> à des espèces mono ou bis(nucléophiles) azotées afin d'obtenir respectivement des succinimides ou des pyridazinediones (schéma IV-2). L'originalité est apportée par la présence de la chaîne perfluoroalkyle dont la longueur influe sur la réactivité de ces précurseurs. En effet, lorsque  $R_F = C_2F_5$ , l'acidité du proton en  $\alpha$  de la fonction thioester est accrue facilitant ainsi l'élimination d'un équivalent d'acide fluorhydrique, ce qui génère sur la molécule un troisième site électrophile c. Dès lors, de multiples réactions d'hétérocyclisations sont envisageables entre <u>60b</u> et des amines, hydrazines, amidines...





Dans un souci d'accéder à des structures susceptibles de présenter un intérêt pharmacologique, la synthèse de tels hétérocycles azotés est pertinente et valorisée par la présence d'un groupement trifluorométhyle et d'une fonction libre qui permet des couplages ultérieurs en chimie combinatoire.

Nous aborderons ce chapitre sous deux aspects correspondants aux cas des dérivés succiniques <u>60</u> en séries trifluorométhylée et pentafluoroéthylée :

- de <u>60a</u> vers des succinimides,
- de <u>60b</u> vers des 3-hydroxypyrazoles et des pyrimidin-4-ones.

## IV.1. REACTIVITE DU γ-ETHOXYCARBONYLTHIOESTER <u>TRIFLUOROMETHYLE</u>

Nous verrons dans cette section comment la synthèse de succinimides trifluorométhylées a pu être réalisée après plusieurs tentatives infructueuses, qui ont permis de mettre en évidence la non réactivité de la fonction ester du  $\gamma$ -éthoxycarbonylthioester <u>60a</u>.

## IV.1.1. Tentatives infructueuses d'hétérocyclisations

## IV.1.1.1. Vers des succinimides

Les succinimides (ou pyrrolidine-2,5-diones) constituent une classe importante de composés organiques, aussi bien pour les intermédiaires synthétiques qu'ils représentent que pour leurs activités biologiques anticonvulsives<sup>165</sup> et tranquillisantes<sup>166</sup>. La présence supplémentaire d'un groupement trifluorométhyle en position 3 du cycle, non seulement, permet de différencier chimiquement les deux fonctions carbonylées en rompant la symétrie de la molécule, mais peut aussi s'avérer intéressante sur le plan biologique. De tels composés, et de façon plus générale les dérivés d'acides succiniques 2-trifluorométhylés, sont des « synthons » très intéressants qui offrent une large palette de transformations possibles ; nombreuses sont celles déjà décrites dans la littérature.<sup>167</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>165</sup> a) Kornet M.J., Crider A.M., Magarian E.O., *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 405. b) Kornet M.J., Crider A.M., *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 1210. c) Stratford E.S., Curley R.W. Jr., *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 1463.

<sup>&</sup>lt;sup>166</sup> New J.S., Yevich J.P., Eison M.S., Taylor D.P., Eison A.S., Riblet L.A., VanderMaelem C.P., Temple D.L. Jr., *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1476.

<sup>&</sup>lt;sup>167</sup> a) Sewald N., Riede J., Bissinger P., Burger K., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 267. b) Pustovit Y.M., Ogojko P.I., Nazaretian V.P., Faryat'eva L.B., *J. Fluorine Chem.* **1994**, 69, 225. c) Burdon J., Smith T.J., Tatlow J.C., *J. Chem. Soc.* **1961**, 4519.

Dans cette optique, nous avons entrepris la synthèse de 3-trifluorométhylsuccinimides par réaction entre <u>60a</u> et une amine primaire.

La réaction de <u>60a</u> avec la benzylamine dans le toluène à reflux, ne nous a pas permis d'isoler le succinimide attendu (schéma IV-3). Le suivi en RMN du fluor révèle une conversion partielle en un mélange complexe ne contenant apparemment pas de produit fluoré. Il y a donc probablement eu soit dégradation de la benzylamine, ce qui semble peu probable, soit défluoration du substrat.



Schéma IV-3

La même réaction, réalisée cette fois avec cinq équivalents d'isopropylamine sans solvant, conduit au dérivé amidinique <u>110</u> et confirme l'hypothèse d'une défluoration de <u>60a</u> par les amines primaires aliphatiques (schéma IV-4). La formation de <u>110</u> s'explique par la séquence : élimination d'un équivalent d'acide fluorhydrique par réaction acido-basique, générant l'intermédiaire *gem*-difluoré <u>109</u> - substitutions successives des fluors vinyliques par l'isopropylamine - prototropie. La basicité des amines primaires aliphatiques (pKa <sub>(acide conjugué)</sub>  $\approx$  10,7) semble suffisante pour arracher le proton en  $\alpha$  de la fonction thioester, rendu plus acide par le groupement trifluorométhyle. Malgré l'excès d'amine utilisé, aucun produit correspondant à la condensation de l'isopropylamine sur une des deux fonctions esters n'a pu être isolé.



Schéma IV-4

Suite à ces observations, nous avons envisagé l'emploi d'hydrazines, moins basiques que les amines primaires aliphatiques (pKa  $_{(acide conjugué)} < 8$ ), pour contourner le problème de la défluoration et tenter d'aller vers la formation d'hétérocycles à six chaînons.

#### IV.1.1.2. Vers des pyridazine-3,6-diones

Au même titre que les succinimides, les pyridazine-3,6-diones sont d'intéressants intermédiaires réactionnels,<sup>168</sup> qui peuvent être synthétisés de différentes façons,<sup>169</sup> dont certaines font appel à l'électrochimie<sup>170</sup> ou encore aux micro-ondes<sup>171</sup>.

L'utilisation de différentes hydrazines dans des réactions d'hétérocyclisation avec le diester <u>60a</u>, permettait d'envisager différents régioisomères. Cependant aucune pyridazine-3,6-dione <u>111</u> n'a pu être isolée, ni même détectée (schéma IV-5). Seule la méthylhydrazine a réagi avec <u>60a</u> pour donner le produit <u>112</u> sous forme d'un unique régioisomère, issu d'une monocondensation entre l'azote le plus nucléophile de la méthylhydrazine et la fonction thioester. Les autres hydrazines n'ont donné lieu à aucune conversion même après plusieurs jours à reflux du toluène.



#### Schéma IV-5

Différents modes d'activation (catalyse acide, agents de couplage, micro-ondes) ont alors été expérimentés avec la méthylhydrazine de façon à forcer la cyclisation (schéma IV-6). Au vu du tableau IV-1, seule la conversion en produit de monocondensation <u>112</u> est observée. La catalyse acide avec de l'APTS ou de l'acide sulfurique n'est pas suffisante pour réaliser une cyclisation en <u>111</u> (entrées A et B). L'emploi de la DMAP et du HOBt (schéma IV-7), souvent utilisés dans des réactions d'estérifications ou de couplages peptidiques, n'ont

<sup>&</sup>lt;sup>168</sup> Stefanye D., Howard W.L., J. Org. Chem. 1954, 19, 115.

<sup>&</sup>lt;sup>169</sup> Le Bourdonnec B., Meulon E., Yous S., Houssin R., Hénichart J.P., J. Heterocyclic Chem. **2000**, 37, 1209.

<sup>&</sup>lt;sup>170</sup> Degrand C., Jacquin D., *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4955.

<sup>&</sup>lt;sup>171</sup> Bourel L., Tartar A., Melnyk P., Tetrahedron Lett. **1996**, 37, 4145.

pas non plus permis de faire réagir la fonction ester de <u>60a</u> (entrées C et D). Le caractère polaire des intermédiaires réactionnels, nous a conduit à effectuer la réaction sous microondes.<sup>172</sup> A l'aide d'un appareil monomode et sans solvant, la conversion de <u>60a</u> en <u>112</u> est quantitative (entrée E).





entrée	activateur	solvant	commentaires
Α	APTS	PhMe	conversion en <u>112</u>
В	$H_2SO_4$	EtOH	conversion en <u>112</u>
С	DMAP	PhMe	conversion en 112
D	HOBt	PhMe	conversion en <u>112</u>
E	Micro-ondes	-	<u>112</u> (quantitatif)

## Tableau IV-1



4-(*N,N*-diméthylamino)-pyridine

*N*-Hydroxybenzotriazole

## Schéma IV-7

Devant ces échecs lors des différentes tentatives d'hétérocyclisation directe entre <u>60a</u> et l'hydrazine, nous avons essayé d'effectuer la cyclisation à partir du composé intermédiaire <u>112</u>. De cette manière il devient possible d'activer la réaction en augmentant la température sans être limité par le point d'ébullition de l'hydrazine ( $T_{Eb} = 87^{\circ}C$ ). Néanmoins, le substrat <u>112</u> se dégrade par chauffage à 145°C dans le *o*-xylène (schéma IV-8).

<sup>&</sup>lt;sup>172</sup> Lidström P., Tierney J., Wathey B., Westman J., *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225.



## Schéma IV-8

Paradoxalement, aucune de ces différentes méthodes d'activation n'a permis l'observation de la moindre réaction d'amidification entre la fonction ester de <u>60a</u> et la méthylhydrazine. Cette fonction ester, dans les composés <u>60a</u> et <u>112</u>, est donc particulièrement inerte vis-à-vis des amines et hydrazines. On pourrait concevoir que l'absence d'hétérocyclisation de <u>112</u> soit liée à une conformation défavorable de la molécule, due à la rigidité du lien amidique et à des liaisons hydrogènes intramoléculaires (schéma IV-9).



#### Schéma IV-9

Il reste néanmoins que la fonction ester est disponible pour une réaction intermoléculaire qui n'est pas non plus observée. Ceci a été vérifié sur le composé parent <u>59a</u>, qui, soumis à un large excès de benzylamine ou de méthylhydrazine s'est avéré inerte (schéma IV-10).



## Schéma IV-10

L'inertie de cette fonction ester est probablement due à une influence déterminante du groupement trifluorométhyle, sans que l'on soit en mesure de l'expliciter. Nous n'avons pas davantage étudié cette question ; le problème ayant été contourné comme explicité dans la suite.
## IV.1.2. Synthèse de succinimides<sup>173</sup>

### IV.1.2.1. Hydrolyse de la fonction ester

La stratégie initiale consistait à transformer <u>60a</u> en précurseur plus réactif vis-à-vis des nucléophiles, tel qu'en anhydride succinique. Cependant, conserver la fonction thioester sur notre précurseur d'hétérocycles, nous a semblé plus pertinent pour deux raisons :

- nous savons qu'elle est réactive, au moins avec les hydrazines ;

- elle apporte une originalité car la synthèse de succinimides trifluorométhylés n'a jamais été décrite dans la littérature à partir d'un dérivé succinique possédant une fonction thioester.

La saponification de la fonction ester en acide carboxylique <u>113</u> a été réalisée à partir de <u>59a</u>; puis l'hydrolyse acide dans les conditions habituelles a conduit au nouveau dérivé succinique <u>114</u> (schéma IV-11).



Notons que si nous n'avions pas voulu isoler l'intermédiaire, il aurait été très probablement possible d'effectuer la synthèse en une seule étape en réalisant le lavage acide de la saponification directement avec l'acide trifluoroacétique, puis en chauffant.

## IV.1.2.2. Synthèse de succinimides

## a / Cas des amines primaires

La synthèse de succinimides a finalement pu être réalisée à partir du nouveau dérivé succinique <u>114</u>, par réaction avec différentes amines primaires dans le toluène (schéma IV-12). Les résultats sont réunis dans le tableau IV-2. A reflux du toluène, les amines aromatiques conduisent directement aux succinimides <u>120-122</u> (Voie B). Dans le cas des amines aliphatiques, les mêmes conditions opératoires conduisent seulement au produit de

<sup>&</sup>lt;sup>173</sup> Brulé C., Bouillon J.P., Portella C., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9849.

monocondensation <u>115</u> (Voie A) ; la cyclodéshydratation en succinimides <u>116-119</u> n'a lieu qu'après évaporation du toluène en chauffant à 200°C.



Schéma IV-12

entrée	R	Voie	Rdt (%)	N°
А	Bn	Α	73	<u>116</u>
В	$nC_5H_{11}$	Α	71	<u>117</u>
С	iPr	А	56	<u>118</u>
D	(R)-PhCH(CH <sub>3</sub> )	Α	76	<u>119</u>
Е	Ph	В	81	<u>120</u>
F	pMeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	В	81	<u>121</u>
G	2-pyridyl	В	35	<u>122</u>

#### Tableau IV-2

La réaction de la (1R)-phényléthylamine avec  $(\pm)$ -<u>114</u> conduit à un mélange 50/50 de deux diastéréoisomères (3R,1'R)-<u>119</u> et (3S,1'R)-<u>119</u> (entrée D), qui ne se sont pas révélés séparables par HPLC. Il aurait été intéressant, après hydrogénolyse, de récupérer les énantiomères résolus du succinimide le plus simple (R = H) en vue d'effectuer des transformations stéréocontrôlées sur les carbonyles voisins.

#### b / Cas des hydrazines

L'hydrazine et la méthylhydrazine réagissent avec <u>114</u> de la même façon que les amines primaires aromatiques pour donner les *N*-aminosuccinimides <u>123</u> et <u>124</u> (schéma IV-13). Leurs structures ont été confirmées à l'aide de la RMN à deux dimensions. Le spectre HMBC de <u>124</u> révèle que le groupement méthyle et le proton porté par l'azote possèdent chacun des corrélations de même intensité avec les deux carbonyles, en accord avec une structure cyclique à cinq plutôt qu'à six chaînons (schéma IV-14) ; les données spectrales confirment aussi une structure succinimide pour <u>123</u>. Malgré les rendements modérés, aucun autre produit de type pyridazine-3,6-dione n'a été observé.



Quant à la phénylhydrazine et la N,N'-diméthylhydrazine, avec laquelle nous pensions obtenir un cycle à six chaînons, elles ont conduit respectivement aux succinimides <u>120</u> et <u>125</u> avec perte d'un azote durant la réaction (schéma IV-13). Ce phénomène a déjà été observé dans la littérature avec la phénylhydrazine ; le chauffage y est la seule raison invoquée pour justifier de cette perte d'azote.<sup>174</sup>



Schéma IV-14

<sup>&</sup>lt;sup>174</sup> Eltamany E.H., Mourad A.F.E., *Polish J. Chem.* **1987**, *61*, 425.

#### c / Réduction sélective

La présence d'un substituant sur le noyau succinimide permet de différencier les deux carbonyles, notamment vis-à-vis des réactions de réduction.<sup>175</sup> A plus forte raison, un groupement trifluorométhyle augmente le caractère électrophile du carbonyle en  $\beta$ . Effectivement, la réduction de <u>121</u> par le borohydrure de sodium conduit majoritairement au produit de double réduction sélective <u>126</u> (schéma IV-15). L'hémiaminal issu de la première réduction donne l'aldéhyde par ouverture du cycle, qui est réduit une seconde fois en alcool primaire.



Schéma IV-15

Ce premier résultat confirme l'influence du groupement trifluorométhyle sur la sélectivité de la réduction et ouvre d'autres perspectives d'application de ces 3-trifluorométhylsuccinimides.

## <u>IV.2. REACTIVITE DU γ-ETHOXYCARBONYLTHIOESTER</u> <u>PENTAFLUOROETHYLE</u>

Comme nous l'avons évoqué précédemment (schéma IV-2), l'homologue perfluoré supérieur <u>60b</u> devrait subir aisément une élimination d'acide fluorhydrique apportant à la molécule une insaturation supplémentaire, et un centre électrophile. Face à différentes espèces mono et bis(nucléophiles)-1,2 ou -1,3, il peut donner lieu à plusieurs types d'hétérocyclisations vers des cycles à cinq ou six chaînons. Nous traiterons de la synthèse d'un 3-hydroxypyrazole et verrons comment contrôler sélectivement celle de pyrimidin-3-ones isomères.

<sup>&</sup>lt;sup>175</sup> a) Klaver W.J., Hiemstra H., Speckamp W.N., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2588. b) Marson C.M., Pink J.H., Hall D., Hursthouse M.B., Malik A., Smith C., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 792.

#### IV.2.1. Avec des amines

L'ammoniac (pKa <sub>(NH4+)</sub> = 9,2) réagit avec <u>60b</u> pour donner le  $\beta$ -aminothioester <u>128</u> dans une séquence qui met en jeu ses caractères basique puis nucléophile (schéma IV-16). L'élimination d'HF conduit à l'intermédiaire <u>127</u> dont le fluor vinylique est immédiatement substitué par une molécule d'ammoniac. La stabilisation intramoléculaire de <u>128</u> implique la stéréochimie Z de la double liaison empêchant ainsi toute cyclisation entre la fonction ester et l'énamine formée. Notons que ni la cyclisation en succinimide ni une quelconque amidification avec les fonctions esters ne sont observées.

L'utilisation d'une amine tertiaire, en évitant la substitution nucléophile du fluor vinylique de <u>127</u>, permet d'isoler l'intermédiaire sous sa forme la plus stable <u>129</u>, là où la conjugaison est maximale, sous forme d'un seul diastéréoisomère.



#### Schéma IV-16

## IV.2.2. Synthèse d'un 3-hydroxy-5-trifluorométhylpyrazole

#### IV.2.2.1. Rappels bibliographiques

La synthèse classique de 3-hydroxypyrazoles (ou leurs formes tautomères : pyrazol-3ones) par addition d'alkylhydrazines sur des  $\beta$ -cétoesters conduit majoritairement, voire uniquement, aux produits de substitution sur l'azote 2 (<u>130</u>) (schéma IV-17).<sup>176</sup> Il est

<sup>&</sup>lt;sup>176</sup> a) Katritzky A.R., Ostercamp D.L., Yousaf T.I., *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5171. b) Coispeau G., Elguero J., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 2717.

cependant possible d'augmenter la proportion de produits substitués sur l'azote 1 (<u>131</u>) en partant d'esters propargyliques. Hamper et coll. ont mis en évidence l'importance de la nature du groupement R<sup>1</sup> sur la proportion finale en <u>130</u> et <u>131</u>.<sup>177</sup> Il a notamment réalisé la synthèse de 3-hydroxy-5-trifluorométhylpyrazoles <u>131</u> (R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>) avec une bonne sélectivité.<sup>178</sup>



Schéma IV-17

Les 3-hydroxy-5-trifluorométhylpyrazoles représentent des composés intéressants sur le plan biologique. Parmi eux, le produit <u>132</u>, qui contient ce pharmacophore, aide à lutter contre l'hyperglycémie (schéma IV-18).<sup>179</sup>



Schéma IV-18

Nous proposons la synthèse sélective d'un 3-hydroxy-5-trifluorométhylpyrazole substitué sur l'azote 1 à partir d'un 1,3-bis(électrophile) généré *in situ*.

#### IV.2.2.2. Résultats

Parmi les différentes hydrazines utilisées, seule la méthylhydrazine a permis d'isoler un produit de cyclisation avec <u>60b</u>. Le 3-hydroxypyrazole <u>134</u> a ainsi été obtenu comme seul régioisomère avec une conversion quasi totale, *via* l'intermédiaire <u>133</u> (schéma IV-19). Un équivalent de méthylhydrazine (pKa <sub>(acide conjugué)</sub> = 7,9) est requis pour créer l'insaturation sur <u>60b</u> par élimination de HF; un second équivalent vient substituer le fluor vinylique pour donner l'intermédiaire <u>133</u>. Puis une deuxième condensation entre la partie amine primaire de

<sup>&</sup>lt;sup>177</sup> Hamper B.C., Kurtzweil M.L., Beck J.P., J. Org. Chem. **1992**, 57, 5680.

<sup>&</sup>lt;sup>178</sup> Hamper B.C., J. Fluorine Chem. **1990**, 48, 123.

<sup>&</sup>lt;sup>179</sup> Kees K.L., Fitzgerald J.J., Steiner K.E., Mattes J.F., Mihan B., Tosi T., Mondoro D., McCaleb M.L., *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3920.

l'hydrazine et la fonction thioester conduit à <u>134</u>. Les différentes techniques RMN (HMBC <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C et <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N) et la littérature<sup>180</sup> nous ont permis de confirmer la régiochimie du composé ainsi que sa structure 3-hydroxypyrazole plutôt que pyrazol-3-one (schéma IV-20). Aucune trace de l'autre régioisomère substitué sur l'azote 2 n'a été observée en RMN <sup>19</sup>F dans le brut réactionnel.



Schéma IV-19

Une saponification ultérieure de <u>134</u> en <u>135</u> permet à ce 3-hydroxy-5trifluorométhylpyrazole de devenir un candidat intéressant pour entrer dans la base de données de la société Cerep en tant que « synthon acide ».





<sup>&</sup>lt;sup>180</sup> a) Katritzky A.R., Maine F.W., *Tetrahedron* **1964**, *20*, 315. b) Elguero J., Jacquier R., Tarrago G., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 3772. ; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 3780.

Cette méthode de synthèse demeure très originale puisqu'elle permet d'aller sélectivement vers la formation d'un 3-hydroxy-5-trifluorométhylpyrazole substitué sur l'azote 1. Cette régiosélectivité totale est due à la présence d'un site de Michael, sur l'intermédiaire généré *in situ*, au caractère électrophile fortement exacerbé par la présence à la fois d'un groupement trifluorométhyle et d'un fluor vinylique.

Nous avons également exploité le potentiel synthétique du précurseur <u>60b</u> dans des réactions mettant en jeu des espèces 1,3-bis(nucléophiles).

#### IV.2.3. Synthèse sélective de pyrimidin-4-ones trifluorométhylées

Présent naturellement dans les bases azotées qui constituent l'ADN, le noyau pyrimidinone est un pharmacophore notoire. L'introduction de fluor, et particulièrement d'un groupe trifluorométhyle, sur ce motif a suscité, et suscite encore beaucoup d'intérêt. On en compte aujourd'hui de nombreuses synthèses,<sup>181</sup> en particulier celle de l'analogue trifluorométhylé du 5-fluorouracyle (schéma I-11, <u>4</u>) pour son activité antivirale.

Dans cette optique, nous avons soumis <u>60b</u> à différentes amidines et urées. Les amidines, commercialisées sous forme de sels, sont libérées par agitation en présence de potasse dans le dichlorométhane.<sup>182</sup> Puis le synthon pentafluoroéthylé <u>60b</u> est ajouté (schéma IV-21). La potasse est en défaut de façon à ce qu'elle ne puisse pas réagir avec le substrat, et le réactif en excès pour permettre d'abord l'élimination de HF. Chacune des amidines testées a conduit à un mélange complexe inexploitable. La présence, dans le milieu, d'un substrat possédant potentiellement quatre sites électrophiles (tautomères <u>127</u> et <u>129</u>) et d'un réactif bis(nucléophile) basique peut effectivement donner lieu à de multiples réactions.



#### Schéma IV-21

<sup>&</sup>lt;sup>181</sup> a) Bouillon J.P., Bouillon V., Wynants C., Janousek Z., Viehe H.G., *Heterocycles* 1994, *37*, 915. b) Tice C.M., Bryman L.M., *Tetrahedron* 2001, *57*, 2689. c) Sing Y.L., Lee L.F., *J. Heterocylic Chem.* 1989, *26*, 7. d) Inouye Y., Tezuka K., Takeda W., Sugai S., *J. Fluorine Chem.* 1987, *35*, 275. e) Bonacorso H.G., Lopes I.S., Wastowski A.D., Zanatta N., Martins M.A.P., *J. Fluorine Chem.* 2003, *120*, 29.
<sup>182</sup> Chanteau F., *Thèse de Doctorat*, Reims, 2003.

L'urée et la thiourée sont employées en quantité stœchiométrique par rapport au substrat avec de la triéthylamine, présente pour générer l'intermédiaire <u>127</u> *in situ*. Lorsqu'aucune conversion n'a eu lieu à température ambiante (t.a.), le milieu a été porté à reflux. La réaction avec la thiourée mène à un mélange complexe, alors que l'urée est inerte vis-à-vis de l'intermédiaire <u>129</u>, seul composé isolable dans ce cas (schéma IV-22).



#### Schéma IV-22

Seule, la benzamidine, dans les conditions potasse - dichlorométhane, nous a permis d'obtenir un mélange de deux pyrimidin-4-ones isomères <u>136</u> et <u>137</u> (schéma IV-23). Comme précédemment, la potasse, en défaut par rapport au réactif, permet de libérer la benzamidine de son chlorhydrate. Au vu des résultats regroupés dans le tableau IV-3, la réaction menée avec seulement deux équivalents de réactif (entrée A), conduit à un mélange de <u>136</u> - <u>137</u> en proportions 7 – 1 respectivement, avec une conversion de 48%. En revanche, en soumettant <u>60b</u> à un excès de benzamidine, nous avons pu amener la réaction vers une conversion totale (entrée B). Même si la proportion 6:1 en pyrimidinones <u>136</u> - <u>137</u> reste sensiblement équivalente à celle de l'entrée A, les rendements ne sont pas meilleurs. En effet, en augmentant la quantité de réactif, le nombre de sous-produits de réaction a lui aussi augmenté ; ceci peut être expliqué par la présence sur les pyrimidinones d'autres sites susceptibles de réagir.



Schéma IV-23

entrée	X éq.	Y éq.	conversion	<u>136</u>	<u>137</u>	Proportion <u>136</u> : <u>137</u>
А	2,5	2,2	48%	Rdt = 36% sélectivité = 75%	Rdt = 5% sélectivité = 10%	7:1
В	4	3,5	100%	Rdt = 39%	Rdt = 7%	6:1

## Tableau IV-3

Cette méthode est sélective en faveur de la pyrimidinone <u>136</u> et se déroule selon le mécanisme du schéma IV-24. L'élimination par la benzamidine d'un équivalent d'HF sur <u>60b</u>, conduit à <u>127</u>, en équilibre tautomérique avec <u>129</u>. La pyrimidinone <u>136</u> majoritaire résulte d'une attaque de la benzamidine sur le site de Michael de <u>127</u>, avant que la prototropie n'ait lieu, suivie d'une cyclisation avec la fonction thioester. En ce qui concerne <u>137</u>, elle est issue d'une réaction similaire mais sur le substrat <u>129</u>, après prototropie.





Ces pyrimidin-4-ones sont intéressantes car elles possèdent chacune une fonction ester libre, dans la perspective de réactions ultérieures en synthèse parallèle, et un groupement trifluorométhyle, dans un cas directement greffé sur le noyau (<u>136</u>), dans l'autre, homologué par un méthylène (<u>137</u>). La structure de <u>137</u> est très originale et probablement difficile à envisager par d'autres voies de synthèse.

Afin de valoriser cette synthèse, nous avons cherché à renverser la sélectivité vers la formation préférentielle de la pyrimidinone <u>137</u>. Pour cela, nous avons réalisé la synthèse à partir du diester insaturé <u>129</u> (schéma IV-25). Dans les mêmes conditions que précédemment

et avec un équivalent de moins en benzamidine, un mélange de plusieurs produits a été obtenu, parmi lesquels les pyrimidin-4-ones <u>136</u> et <u>137</u> en proportions 1 : 6 respectivement. Même si le produit <u>129</u> est plus favorable que <u>127</u>, en réalisant la synthèse à partir de <u>129</u>, il y a tout de même un léger équilibre qui s'établit avec <u>127</u>, caractérisé par la faible proportion de <u>136</u>.



Schéma IV-25

Même si les rendements restent faibles, la sélectivité de la réaction peut donc être contrôlée vers la formation de la pyrimidinone <u>136</u> ou <u>137</u> suivant que l'on parte respectivement de <u>60b</u> ou <u>129</u>.

Afin d'éviter la formation de sous-produits, probablement due à la présence d'un excès de benzamidine, nous avons eu recours à la triéthylamine dont on sait qu'elle est capable à la fois de générer <u>127</u> (schéma IV-16), et de libérer l'amidine de son sel. La réaction a été menée sur <u>60b</u> pour aller vers la formation sélective de <u>136</u>. Pour ce faire, le substrat a été introduit dans un milieu contenant de la triéthylamine et de la benzamidine, de façon à ce que l'intermédiaire <u>127</u>, dès sa formation *in situ*, soit immédiatement piégé par la benzamidine. La réaction correspondante a montré un taux de conversion total et a permis d'améliorer légèrement le rendement global des deux isomères mais, par contre, conduit à une perte de la sélectivité (schéma IV-26). Les deux pyrimidinones <u>136</u> et <u>137</u> se sont en effet formées en quantités équivalentes, ce qui signifie que les vitesses de réaction de la benzamidine sur <u>127</u> et de la tautomérie de <u>127</u> à <u>129</u>, ont été sensiblement égales. Autrement dit, le fait d'utiliser la triéthylamine, au lieu du réactif lui-même, pour la première réaction acido-basique, ralentit l'attaque de la benzylamine sur <u>127</u>.



#### Schéma IV-26

En somme, pour avoir une bonne sélectivité en faveur de la pyrimidinone <u>136</u>, la vitesse de réaction entre la benzamidine et l'électrophile <u>127</u> doit être supérieure à celle de la prototropie de <u>127</u> vers <u>129</u>. Or la diffusion des molécules est vraisemblablement le facteur limitant. Aussi, lorsque le réactif est également utilisé pour générer l'électrophile <u>127</u>, il se trouve à proximité de ce dernier et peut donc réagir sur lui plus rapidement.

Dans le but d'un réel intérêt préparatif, les conditions d'accès à ces pyrimidinones mériteraient d'être optimisées. Dans cette optique, une première étude comparative a été réalisée sur la réaction décrite dans le schéma IV-26, reprise dans le tétrahydrofurane à différentes températures. Cependant, il ne ressort de cette étude aucune amélioration particulière de la sélectivité de la réaction apportée par l'emploi du tétrahydrofurane d'une part et par la température d'autre part.

## **IV.3. CONCLUSION**

Les dérivés succiniques <u>60</u> se sont révélés être de bons précurseurs d'hétérocycles à cinq et six chaînons. Malgré une fonction ester difficilement réactive, ils ont tout de même permis la synthèse de succinimides trifluorométhylées (schéma IV-27). Ces  $\gamma$ -éthoxycarbonylthioesters offrent également la possibilité, grâce à la présence d'une chaîne pentafluoroéthylée, d'accéder aisément à d'autres précurseurs accepteurs de Michael qui permettent l'accès, avec une certaine sélectivité, à des 3-hydroxypyrazoles et des pyrimidin-4-ones trifluorométhylés ou trifluoroéthylées.



Schéma IV-27

Ces hétérocycles peuvent présenter un grand intérêt pour la société Cerep par la présence du groupement trifluorométhyle, mais aussi parce qu'ils possèdent des fonctions libres de type acide carboxylique (cas de l'hydroxypyrazole et des pyrimidinones) et amine (cas des *N*-aminosuccinimides).

# **CHAPITRE V**

VERS LA SYNTHESE PARALLELE

Ce chapitre est consacré au travail réalisé à Cerep sur une durée de six mois, basé sur la valorisation des 6-(*p*-bromophényl)-4-trifluorométhylpyridazin-3-ones. Après avoir précisé le contexte dans lequel s'inscrit ce travail, nous aborderons les réactions de couplages croisés sur ces substrats ; puis nous traiterons des premières réactions de couplages peptidiques en vue de « qualifier » des synthons destinés à entrer en chimie combinatoire.

## V.1. INTRODUCTION

#### V.1.1. Vers des librairies focalisées

Le sujet d'étude s'est porté sur les 6-(*p*-bromophényl)-4-trifluorométhylpyridazin-3ones car elles constituent des pharmacophores intéressants, aux nombreuses applications thérapeutiques (cf. chapitre III). A partir de quelques unes de ces molécules, l'objectif est d'aboutir à des librairies focalisées, constituées de plusieurs centaines de composés contenant tous le motif pyridazine trifluorométhylée. La conception de ces librairies rentre dans le cadre d'une étude ultérieure de recherche de bioactivité sur la famille des récepteurs type « GPCR » (G Protein-Coupled Receptors). Cette recherche d'activité est basée sur des tests biologiques réalisés à haut débit (criblage) qui permettent de déceler la présence éventuelle de « hits » (molécules qui répondent aux critères d'exigence imposés par ces tests).

Bien en amont dans la recherche de futurs principes actifs, une première sélection s'effectue sur les bases des règles empiriques de Lipinski.<sup>183</sup> Ces règles, appelées « règles des cinq » parce que chacune d'elles contient un multiple de cinq, sont souvent utilisées pour établir le profil des futures chimiothèques. Elles reposent sur de simples caractéristiques moléculaires qui permettent d'assurer une certaine biodisponibilité pour un composé donné :

- masse moléculaire inférieure ou égale à 500 Daltons,
- lipophilie limitée (exprimée par cLogP  $\leq$  5),
- nombre de donneurs d'hydrogène inférieur ou égal à 5,
- nombre d'accepteurs d'hydrogène inférieur ou égal à 10.

Afin de faire des 6-(*p*-bromophényl)-4-trifluorométhylpyridazin-3-ones des candidats pour la synthèse parallèle dans des réactions de couplages peptidiques, il est indispensable qu'elles possèdent une fonction acide carboxylique ou amine libre, en vue de couplages avec d'autres synthons respectivement basiques ou acides (schéma V-1). La fonctionnalisation de ces substrats peut se faire soit sur la position 3 du noyau pyridazine, soit sur le brome arylique par des réactions de couplages au palladium.

<sup>&</sup>lt;sup>183</sup> Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J., Adv. Drug Del. Rev. 1997, 23, 3.



#### Schéma V-1

Dans cette optique, les pyridazines trifluorométhylées <u>99'</u> et <u>104'</u>, dont la synthèse a été réalisée à Cerep, correspondent à ces critères et sont d'ores et déjà enregistrées comme « synthons basiques » dans la base de données industrielle.

#### V.1.2. Récepteurs couplés aux protéines G (GPCRs)

Les récepteurs couplés aux protéines G constituent une « superfamille » de récepteurs membranaires impliqués dans de nombreux phénomènes physiologiques vitaux, tels que les perceptions sensorielles, en assurant la liaison entre le messager chimique et la cellule. Ils font partie de la classe des récepteurs métabotropiques, distingués des récepteurs ionotropiques par la participation dans le processus enzymatique d'une protéine associée, appelée protéine G. Les protéines G sont ainsi nommées car elles se lient avec les nucléotides de la guanine ; elles se composent de trois sous-unités (G $\alpha$ , G $\beta$  et G $\gamma$ ) (schéma V-2).

Ces récepteurs à protéines G sont constitués d'une chaîne protéique unique qui traverse la membrane cellulaire à sept reprises grâce à des segments hydrophobes en forme d'hélice  $\alpha$ .<sup>184</sup> Le récepteur activé par la fixation du ligand, active ainsi la protéine G qui assure la propagation du message à l'intérieur de la cellule en fixant une molécule de GTP (Guanosine TriPhosphate).

Parmi les GPCRs, on peut citer les récepteurs GABA<sub>B</sub>, dopaminergiques ou sérotoninergiques 5-HT (à l'exception des 5-HT<sub>3</sub> qui sont des récepteurs ionotropiques). Les récepteurs couplés aux protéines G représentent la cible de 50 à 60% des médicaments existants, parmi lesquels des  $\beta$ -bloquants, des antidépresseurs et des antihistaminiques.

<sup>&</sup>lt;sup>184</sup> Wolff M.E., "Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Fifth Edition", Vol. 1, John Wiley & Sons, **1994**.



Schéma V-2 Représentation d'un récepteur couplé à une protéine G

## V.2. REACTIONS SUR LE BROME ARYLIQUE DES 6-(p-BROMOPHENYL)-PYRIDAZINES

Pour essayer d'introduire une fonction libre sur les 6-(p-bromophényl)-pyridazines, nous avons eu recours à la chimie du palladium dans des réactions de couplages croisés sur le brome arylique de ces substrats.

### V.2.1. Réactions d'aminopalladation

#### V.2.1.1. Considérations générales

Les substitutions nucléophiles aromatiques catalysées par les métaux de transition tels que le palladium, ont été largement étudiées dans le domaine de la formation de liaisons carbone-carbone.<sup>185</sup> En parallèle, l'équipe de Kosugi développa une méthode de formation d'une liaison carbone-azote par réaction de couplage entre un bromure d'aryle et un aminostannane, catalysée par un complexe de palladium (schéma V-3).<sup>186</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>185</sup> a) Stanforth S.P., *Tetrahedron* 1998, *54*, 263. b) Sonogashira K., Tohda Y., Hagihara N., *Tetrahedron Lett.*1975, *50*, 4467. c) De Meijere A., Meyer F.E., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, *33*, 2379.

<sup>&</sup>lt;sup>186</sup> Kosugi M., Kameyama M., Migita T., *Tetrahedron Lett.* **1983**, 927.

$$R \rightarrow Br + Bu_3Sn - NR'_2 \qquad \xrightarrow{PdCl_2L_2} \qquad R \rightarrow NR'_2 + Bu_3Sn - Br$$

### Schéma V-3

Depuis, Buchwald<sup>187</sup> et Hartwig<sup>188</sup> ont mis au point indépendamment le couplage catalysé par un complexe de palladium entre un bromure d'aryle et une amine primaire ou secondaire (schéma V-4).

ArBr + HN(R)R' 
$$\rightarrow$$
 ArN(R)R'

## Schéma V-4

Cette méthode, dont les conditions réactionnelles optimales ont été définies par Buchwald,<sup>189</sup> est plus efficace que celle décrite par Kosugi et permet d'éviter l'utilisation d'aminostannanes qui sont des composés relativement sensibles à l'air et toxiques. Elle se déroule selon le cycle catalytique décrit dans le schéma V-5.



Schéma V-5

<sup>&</sup>lt;sup>187</sup> Guram A.S., Rennels R.A., Buchwald S.L., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1995, 34, 1348.

<sup>&</sup>lt;sup>188</sup> a) Louie J., Hartwig J.F., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609. b) Hartwig J.F., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2046.

<sup>&</sup>lt;sup>189</sup> Wolfe J.P., Wagaw S., Buchwald S.L., J. Am. Chem. Soc. **1996**, 118, 7215.

#### V.2.1.2. Résultats

La (3S)-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidine constitue un bon réactif afin d'introduire sur le substrat une fonction amine par création d'une liaison C-N. La réaction a été réalisée sur le dérivé bromé <u>78</u> avec une base et un complexe de palladium dans le toluène (schéma V-6). Le palladium au degré d'oxydation (0), nécessaire pour amorcer le processus catalytique, est généré *in situ* par réaction entre le palladium (II) et la phosphine. Dans ces conditions, la formation du produit <u>139</u> n'a pas pu être observée, ni même le produit correspondant à la réduction du brome. Il semblerait qu'il y ait eu dégradation du substrat.



Schéma V-6

La plupart des exemples de la littérature sont décrits sur des substrats simples, sans la présence d'autres fonctions réactives, ou alors elles sont protégées. L'emploi d'une base plus faible, telle que le carbonate de césium, tolère la présence de certains groupes fonctionnels.<sup>190</sup> De même que l'utilisation de ligands bidentés est préférée pour favoriser l'étape d'élimination réductrice du complexe <u>138</u> (schéma V-5) face à la réduction du dérivé bromé.<sup>191</sup>

Une série de réactions a été réalisée avec du carbonate de césium, du BINAP (schéma V-7) et un complexe de palladium (II) dans des solvants aprotiques de polarités différentes sur les substrats <u>78</u> et <u>140</u> (schéma V-8). En effet, le recours au substrat <u>140</u> permettait d'une part d'attester des bonnes conditions opératoires, et d'autre part, de voir si la présence d'un proton acide et d'une fonction électrophile, également présents sur <u>78</u>, constituaient ou non un obstacle au bon déroulement de la réaction. Les réactions ont été menées en parallèle deux à deux (entrées A-B et C-D).

<sup>&</sup>lt;sup>190</sup> Wolfe J.P., Buchwald S.L., J. Org. Chem. 2000, 65, 1144.

<sup>&</sup>lt;sup>191</sup> Hartwig J.F., *Synlett* **1997**, 329.



BINAP 2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle

#### Schéma V-7

Au vu du tableau V-1, aucune conversion n'est observée avec la 4,5dihydropyridazinone <u>78</u> aussi bien dans le toluène que dans l'acétonitrile (entrées A et C). Notons que, par rapport aux conditions opératoires précédentes, le choix d'une base plus faible a en effet permis d'éviter toute réaction parasite avec le substrat. En revanche, la réaction de <u>140</u> dans le toluène, a permis d'isoler le produit attendu <u>141</u>, correspondant au couplage entre l'amine secondaire et le dérivé bromé (entrée B). Le fait que cette réaction ait été menée en parallèle avec celle de l'entrée A, nous permet d'affirmer que l'espèce palladium (0) s'est effectivement formée dans le milieu, et que si aucune addition oxydante ne s'est produite, c'est certainement dû à la nature du substrat. Enfin, lorsque <u>140</u> est mis en réaction dans l'acétonitrile, le produit <u>142</u> majoritaire détecté en LC-MS est celui correspondant à la réaction parasite de crotonisation du substrat sur lui-même (entrée D). Dans ce cas, l'effet du solvant polaire favorise la réaction ionique.





entrée	substrat	solvant	produits
А	<u>78</u>	PhMe	aucune conversion
В	Br 140	PhMe	BocHNIII. N <u>141</u> (32%)
C	<u>78</u>	CH <sub>3</sub> CN	aucune conversion
D	Br 140	CH <sub>3</sub> CN	$\begin{array}{c} Ar \\ O \\ Ar \end{array} = p \cdot BrC_6H_4 \\ Ar \end{array}$

<sup>a</sup> détecté en LC-MS

Tableau V-1

D'une façon générale, on constate que l'utilisation d'un solvant aprotique apolaire favorise l'insertion du palladium sur la liaison carbone-brome du substrat (addition oxydante) ; cette constatation est confirmée par la littérature.<sup>189</sup>

Puisque la 4,5-dihydropyridazin-3-one <u>78</u> n'est pas un bon substrat pour ces réactions d'aminopalladation ; nous avons donc effectué la réaction sur la 3-aminopyridazine <u>94</u> dans les mêmes conditions opératoires que celles des entrées A et B du tableau V-1. Néanmoins, même après un temps réactionnel prolongé (20h), la réaction n'évolue pas ; le seul produit fluoré présent dans le milieu reste le produit de départ, montrant qu'aucune addition oxydante ne s'est produite (schéma V-9).



#### Schéma V-9

Face aux échecs rencontrés dans ces réactions d'aminopalladation, nous avons entrepris d'introduire une fonction amine libre sur les dérivés bromés des pyridazines au moyen d'un réactif organoboré dans des réactions de couplage croisé de Suzuki.

#### V.2.2. Réactions de couplages croisés biaryliques

Les réactions de couplages croisés pallado-catalysés de Suzuki<sup>192</sup> entre des bromures d'aryles et des acides boroniques aryliques ont prouvé leur grande utilité dans la synthèse de biphényles non symétriques.<sup>193</sup> Les travaux de Snieckus et coll. ont montré qu'une grande variété de composés biphényles substitués pouvaient être synthétisés de cette façon.<sup>194</sup> Leur

<sup>&</sup>lt;sup>192</sup> Miyaura N., Suzuki A., Chem. Rev. **1995**, 95, 2457.

<sup>&</sup>lt;sup>193</sup> Miyaura N., Yanagi T., Suzuki A., Synth. Commun. **1981**, 11, 513.

<sup>&</sup>lt;sup>194</sup> a) Sharp M.J., Snieckus V., *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5997. b) Sharp M.J., Cheng W., Snieckus V., *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5093.

important développement a permis entre autre leur application à la synthèse de produits naturels.<sup>195</sup>

En vue d'introduire une fonction amine sur les pyridazines bromées, nous avons utilisé un acide boronique possédant une amine primaire protégée dans une réaction de couplage de Suzuki selon le processus catalytique décrit dans le schéma V-10.



Schéma V-10

Une première série de réactions, menées en présence d'un complexe de palladium (0) et d'une base carbonatée sur différents substrats bromés dans le toluène (schéma V-11), a conduit aux résultats du tableau V-2. Les substrats bromés sont la 4,5-dihydropyridazin-3-one **78**, la pyridazin-3-one **82** et le composé témoin **140**. Les réactions impliquant les composés **78** et **82** ne donnent lieu à aucune conversion après dix heures à 80°C (entrées A et B). Par contre, lorsque le chauffage est poussé jusqu'au reflux du toluène (110°C), au bout de quelques heures, apparaît une conversion du substrat en un mélange complexe, très probablement synonyme de dégradation. Il semble en effet que ces pyridazinones ne permettent pas au palladium de s'insérer dans la liaison carbone-brome. En revanche, le dérivé bromé **140** donne, dans les mêmes conditions opératoires, le produit **143** de façon quantitative après trois heures de réaction. Ce dernier résultat souligne que les conditions de réaction sont parfaitement adaptées et optimales.

<sup>&</sup>lt;sup>195</sup> Brown A.G., Crimmin M.J., Edwards P.D., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1992, 123.





entrée	substrat	résultats
А	Br <u>78</u>	aucune conversion
В	CF <sub>3</sub> O N-NH Br <u>82</u>	aucune conversion
С	Br 0 140	BocHN <u>143</u> (97%)

## Tableau V-2

L'addition oxydante ne se produisant pas sur les 6-(*p*-bromophényl)-pyridazin-3-ones, nous avons tenté de modifier leur réactivité en changeant la nature du ligand du complexe palladié.

#### Influence du ligand

Les effets des ligands du palladium sont de nature électroniques et stériques, ces derniers étant quantifiés par l'angle de Tolman  $\theta$  (schéma V-12).<sup>196</sup> Ils influencent d'une part les équilibres d'association et de dissociation entre le métal et les ligands, d'autre part, les vitesses d'addition oxydante et d'élimination réductrice lors de la réaction de couplage (cf. schéma V-10).

<sup>&</sup>lt;sup>196</sup> Tolman C.A., *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313.



Schéma V-12

Ainsi, nous avons mis en réaction la triphénylphosphine, d'une part, et la tri(o-tolyl)phosphine, d'autre part, avec le complexe de diacétate de palladium afin de former deux complexes de palladium (0) dans des réactions de couplage entre <u>82</u> et l'acide pyridin-3-ylboronique (schéma V-13). Après quinze heures au reflux du toluène, une faible conversion est observée en un mélange de nombreux produits fluorés (RMN <sup>19</sup>F du brut) pour les entrées A et B (tableau V-3). Quelque soit l'encombrement du ligand dans le complexe palladié, l'addition oxydante ne se produit pas sur le substrat <u>82</u>.



## Schéma V-13

entrée	phosphine	observations
А	PPh <sub>3</sub>	faible conversion
В	P(o-tolyl) <sub>3</sub>	en plusieurs produits

## Tableau V-3

Puisque les 6-(*p*-bromophényl)-pyridazin-3-ones <u>78</u> et <u>82</u> sont de mauvais substrats pour les réactions pallado-catalysées de ce type, nous avons effectué la réaction sur la 3-aminopyridazine <u>94</u> d'une part (schéma V-14) et la 3-chloropyridazine <u>88</u> d'autre part (schéma V-15).





Le produit de couplage biarylique <u>144</u>, entre la pyridazine <u>94</u> et l'acide boronique possédant la fonction amine protégée, a pu être isolé. Quant à la chloropyridazine <u>88</u>, elle permet deux couplages conduisant au produit <u>145</u>. Dans ce cas, les quantités de réactifs ont été adaptées pour permettre l'addition oxydante sur les liaisons carbone-brome et carbone-chlore du substrat.



Schéma V-15

Même si leur rendement en produit final isolé reste moyen, ces deux dernières réactions de couplage apparaissent quantitatives. En effet, elles ont été menées sur quelques dizaines de milligrammes de substrat seulement et ont souffert de plusieurs prélèvements au cours du temps.

Au regard de l'ensemble des résultats, nous pouvons conclure que la présence d'un motif pyridazin-3-one sur le substrat bromé est responsable de nos échecs. Si l'étape

d'addition oxydante n'a pas lieu avec les substrats pyridazin-3-ones, c'est peut-être dû au fait que ce motif interfère avec le complexe au palladium (0).

Parallèlement à nos travaux, l'équipe des Professeurs N. Plé et A. Turck<sup>197</sup> a effectué, dans le cadre d'une collaboration, des réactions de couplages croisés biaryliques sur nos substrats 6-(*p*-bromophényl)-pyridazin-3-one et 6-(*p*-bromophényl)-3-chloropyridazine. Ces travaux ont été réalisés en vue d'obtenir des enchaînements 1,4-polyaryliques, qui trouvent leurs applications dans le domaine des cristaux liquides. Ils corroborent l'inertie du substrat **82** dans les conditions de Suzuki (schéma V-16).



Schéma V-16

Lorsque la 3-chloropyridazine <u>88</u> est mise en réaction avec un excès d'acide boronique, le produit <u>146</u>, correspondant à un double couplage, est isolé majoritairement (schéma V-17).





<sup>&</sup>lt;sup>197</sup> Laboratoire de Chimie Organique Fine et Hétérocycle (L.C.O.F.H.), UMR 6014, IRCOF, Rouen.

#### V.2.3. Perspectives

D'autres transformations du brome arylique de la 6-(p-bromophényl)-pyridazin-3-one 82 sont envisageables pour obtenir des fonctions acide carboxylique ou amine primaire. En effet, par réactions d'échange halogène-métal d'une part, et de cyano-déhalogénation de Rosenmund-Von Braun<sup>198</sup> d'autre part, il est possible d'accéder respectivement aux composés 147 et 148 (schéma V-18). Par suite, une amination électrophile de 147 suivie d'une réduction donnerait accès à la 6-(p-aminophényl)-pyridazin-3-one 149.<sup>199</sup> L'acide carboxylique 150 pourrait être synthétisé par réaction de 147 sur du dioxyde de carbone<sup>200</sup> ou bien à partir de 148 par hydrolyse acide. Enfin, la réduction de 148 conduirait à 151 possédant une fonction amine homologuée par un méthylène.



Schéma V-18

Ces différentes synthèses constituent une bonne alternative aux échecs rencontrés avec les réactions pallado-catalysées pour introduire une fonction libre acide carboxylique ou amine à la place du brome aromatique des pyridazin-3-ones. En outre, même si les fonctions de greffage restent dans l'alignement de l'enchaînement biarylique, elles offrent l'avantage de diminuer la masse moléculaire de ces synthons par rapport à la pyridazinone de départ (perte d'un brome,  $M = 80 \text{ g.mol}^{-1}$ ), dans un souci du respect des règles de Lipinski<sup>183</sup>.

 <sup>&</sup>lt;sup>198</sup> Ellis G.P., Romney-Alexander T.M., *Chem. Rev.* **1987**, 87, 779.
 <sup>199</sup> Reed J.N., Snieckus V., *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3795.

<sup>&</sup>lt;sup>200</sup> De Silva O.S., Reed J.N., Snieckus V., Tetrahedron Lett. **1978**, 19, 5099.

#### V.3. QUALIFICATIONS POUR L'ENTREE EN SYNTHESE PARALLELE

Avant de coupler les synthons basiques <u>99'</u> et <u>104'</u> (schéma V-19) à des synthons acides dans des réactions de couplage peptidique en chimie combinatoire, il est nécessaire de s'assurer qu'ils vont effectivement réagir avec la grande majorité d'entre eux. Pour cela, ils sont soumis à des tests de qualification qui consistent à jauger leur bonne réactivité avec un échantillon de quelques candidats représentatifs de l'ensemble des synthons acides (schéma V-20). Parmi eux, un chlorure d'acyle, un chlorure de sulfonyle et trois acides carboxyliques (aliphatique encombré,  $\alpha$ , $\beta$ -insaturé et aromatique).



Schéma V-19 Synthons basiques



Schéma V-20 Synthons acides

Ces qualifications sont réalisées dans les mêmes conditions expérimentales que celles optimisées pour la synthèse parallèle, où chaque synthon A ( $\underline{99'}$ ) et B ( $\underline{104'}$ ) est croisé avec chacun des dérivés d'acide 1 à 5 (schéma V-21).



Schéma V-21

Par souci de confidentialité des procédés industriels, nous ne décrirons pas en détail le mode opératoire optimisé pour les réactions de couplages peptidiques. La seule chose que nous pouvons dire c'est que la réaction se déroule en présence d'une quantité suffisante de diisopropyléthylamine DIEA (base d'Hünig) pour libérer les synthons de leurs chlorhydrates et capter l'acide chlorhydrique formé au cours de la réaction avec les molécules 1 et 2. Les couplages avec les acides carboxyliques (3-5), moins réactifs que les dérivés d'acides, sont eux réalisés en présence d'un agent de couplage : le TBTU (schéma V-22).



Tétrafluoroborate de O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tétraméthyluronium

#### Schéma V-22

Les réactions d'amidification sont contrôlées, avant et après traitement, par spectrométrie de masse couplée à la chromatographie liquide (LC-MS) indiquant la présence ou non de l'ion moléculaire correspondant au produit de couplage attendu. Les critères de sélection doivent correspondre, pour chaque réaction, à la détection d'un minimum de 80% de pureté en produit de couplage. Les résultats sont reportés dans le tableau V-4.

synthons basiques	synthons acides	agent de couplage	<b>Résultats après traitement</b> <sup>a</sup>
	1	-	quantitatif en produit de couplage
	2	-	quantitatif en produit de couplage
A	3	TBTU	quantitatif en produit de couplage
	4	TBTU	quantitatif en produit de couplage
	5	TBTU	quantitatif en produit de couplage
B	1	-	produit de couplage majoritaire
	2	-	pas de couplage
	3	TBTU	produit de couplage minoritaire
	4	TBTU	produit de couplage minoritaire
	5	TBTU	produit de couplage minoritaire

<sup>a</sup> détection LC-MS

#### Tableau V-4

Après un traitement des bruts réactionnels par lavage basique, les analyses LC-MS révèlent la présence quantitative (>85%) du produit de couplage attendu pour chacun des croisements réalisés avec le synthon A (<u>99'</u>). En revanche le synthon B (<u>104'</u>) réagit plus difficilement, voire aucunement. Ceci peut s'expliquer par le fait que <u>104'</u> possède une fonction amine primaire aromatique, moins nucléophile.

Pour résumer, parmi les deux synthons basiques, seul <u>99'</u> réagit positivement aux tests de qualifications. Il est donc apte à entrer en chimie combinatoire pour l'élaboration de librairies focalisées. Par la suite, des tests de bioactivité par criblage à haut débit pourront être réalisés sur ces librairies.

### V.4. CONCLUSION

De façon générale, les pyridazines sont des pharmacophores intéressants et la présence d'un groupement trifluorométhyle accroît leur intérêt dans la réalisation de librairies focalisées destinées à l'étude d'activités biologiques sur les récepteurs couplés aux protéines G. Ces librairies sont élaborées par des réactions de couplages peptidiques effectuées en parallèle, impliquant la présence sur la molécule mère d'une fonction libre comme point d'ancrage. Au cours de ce travail, réalisé à la société Cerep sur une période de six mois, nous avons montré la possibilité d'introduire une fonction libre sur les 6-(p-bromophényl)-4trifluorométhylpyridazin-3-ones, soit en position 3 du noyau pyridazine (produits <u>99'</u> et <u>104'</u>), soit sur le brome aromatique (produits <u>144</u> et <u>145</u>). Les différentes tentatives de réactions pallado-catalysées sur le brome aromatique de ces substrats, ont révélé l'inertie des composés possédant le motif 4,5-dihydropyridazin-3-one et pyridazin-3-one. Par contre, l'introduction d'une fonction, par création d'une liaison carbone-carbone dans les conditions de Suzuki, s'est révélée possible sur les substrats de type 3-(alkylamino)-6-(*p*-bromophényl)-pyridazine.

Parallèlement, les tests de qualification sur  $\underline{99'}$  et  $\underline{104'}$ , réalisés dans les conditions optimisées pour la synthèse parallèle, ont mis en évidence l'aptitude du synthon  $\underline{99'}$  à réagir quantitativement avec différents dérivés d'acides dans des réactions d'amidification. Le caractère positif des qualifications, fait de  $\underline{99'}$  un parfait candidat pour la réalisation d'une première librairie focalisée.

# **CONCLUSION GENERALE**

Les dithioacétals de perfluorocétènes sont des « synthons » très polyvalents. Avec seulement quelques atomes de carbones, ils possèdent différentes réactivités. Ils présentent en effet une fonction carboxylique masquée, un fluor vinylique pouvant être substitué par des nucléophiles variés, et une chaîne perfluoroalkyle dont la longueur influence leur réactivité. Les dithioacétals de perfluorocétènes peuvent être assimilés à des équivalents de composés carbonylés possédant deux ou trois carbones vicinaux électrophiles.



Le potentiel synthétique des dithioacétals de perfluorocétènes a permis la synthèse de  $\gamma$ -cétothioesters et de dérivés succiniques au moyen de deux méthodes complémentaires, respectivement « ionique » et silylée. Cette dernière a nécessité la mise au point d'une réaction en chaîne originale, faisant intervenir un réactif silylé et basée sur l'affinité du fluor pour le silicium.

Les  $\gamma$ -cétothioesters se sont révélés être de bons précurseurs pour la synthèse de diverses pyridazines et hétérobicycles trifluorométhylés. Les  $\gamma$ -éthoxycarbonylthioesters en sérié trifluorométhylée ont permis la synthèse de succinimides. En revanche, en série pentafluoroéthylée, ils ont conduit à la synthèse sélective de 3-hydroxypyrazoles et de pyrimidin-4-ones.



Dans le cadre de la collaboration avec à la société Cerep, ces différentes synthèses sont valorisées par :

- l'accessibilité aisée à de nombreux hétérocycles azotés trifluorométhylés par synthèses divergentes à partir d'un même « synthon »,
- le potentiel pharmacologique que représentent ces hétérocycles trifluorométhylés,
- la présence d'une fonction libre sur ces structures en vue de greffages ultérieurs en synthèse parallèle.

Durant ces travaux (six mois dans la société Cerep), l'introduction d'une fonction amine libre sur les 4-trifluorométhylpyridazin-3-ones a conduit aux deux composés <u>99'</u> et <u>104'</u> qui ont été intégrés à la base de données Cerep en tant que « synthons basiques ». Puis les tests de qualification ont révélé l'aptitude de <u>99'</u> à entrer en synthèse parallèle dans des réactions de couplage peptidique pour la réalisation d'une première librairie focalisée.



Suite à ces travaux, des perspectives sont envisageables, parmi lesquelles :

- l'optimisation de la synthèse sélective des pyrimidin-4-ones dans le but de la rendre préparative,
- la réalisation d'une librairie focalisée à partir du synthon <u>99'</u>, destinée à être testée sur la famille des récepteurs couplés aux protéines G par criblage à haut débit,
- l'exploitation de la réactivité des dithioacétals de cétènes propargyliques pour aller vers la synthèse de nouveaux hétérocycles.

# PARTIE EXPERIMENTALE

## **Indications Générales**

#### Purification des solvants et réactifs :

Le THF et l'éther ont été séchés et purifiés par distillation sur sodium/benzophénone sous atmosphère d'argon. Le chlorure de méthylène, l'acétonitrile et le DMSO sont distillés sur hydrure de calcium. Le toluène est séché par distillation fractionnée en présence de chlorure de calcium.

Le fluorure de tétraméthylammonium est séché par chauffage à 200°C sous pression réduite.

#### **Chromatographies** :

L'avancement des réactions a été suivi par chromatographie sur couche mince (CCM) de silice Merck 60  $PF_{254}$  ou par chromatographie en phase gazeuse (CPG) sur un chromatographe HP 5890.

Les purifications par chromatographie éclair sont réalisées sur silice Merck 60 (0,040-0,063 mm).

#### Caractérisation des produits :

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN <sup>1</sup>H), du carbone (RMN <sup>13</sup>C) et du fluor (RMN <sup>19</sup>F) ont été enregistrés, sauf indication contraire, dans le chloroforme deutérié (CDCl<sub>3</sub>) sur un appareil BRUCKER AC 250 (à 250,13 ; 62,89 et 235,36 MHz) à l'UFR Sciences de Reims ou sur un appareil BRUCKER AC 400 (400,13 ; 100,62 MHz) à Cerep. Les déplacements chimiques  $\delta$  sont exprimés en ppm par rapport au CDCl<sub>3</sub> (<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C) et au trichlorofluorométhane (<sup>19</sup>F) pris comme références internes. Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz et la multiplicité des signaux est représentée comme suit : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), quint (quintuplet), sext (sextuplet), sept (septuplet), m (multiplet). La notation est la suivante :

 $\delta$  (multiplicité, constante de couplage, intégration, attribution)

Les spectres infrarouge (IR) ont été réalisés sur un appareil à transformée de Fourier AVATAR 320 FT-IR en film (pour les liquides) ou en pastille KBr (pour les solides). Les nombres d'ondes sont exprimés en cm<sup>-1</sup>.
Les spectres de masse basse résolution ont été enregistrés sur un spectromètre couplé à la chromatographie en phase gazeuse (GC-MS, THERMOQUEST Trace GC 2000 Series), en impact électronique (IE) ou en ionisation chimique (IC) avec de l'ammoniac. Les spectres de masse haute résolution (HRMS) ont été réalisés à l'aide d'un spectromètre Q-TOFmicro de Micromass en électrospray, mode positif (ES+, EC = 30 volts).

Les analyses élémentaires ont été effectuées au Service de Microanalyse de l'UFR Sciences de Reims, sur un appareil Perkin-Elmer CHN 2400.

Les points de fusion (non corrigés) ont été déterminés en tube capillaire à l'aide d'un appareil Büchi.

# **CHAPITRE II**



### Modes opératoires :

#### • Voie A

A une solution d'hydrate d'aldéhyde perfluoré (0,120 mol) dans 80 mL de  $CH_2Cl_2$  est ajouté l'éthanethiol (0,240 mol, 2 éq.). Le milieu, sous atmosphère inerte, est refroidi à - 20°C ; puis le tétrachlorure de titane (0,360 mol, 3 éq.) dans 50 mL de  $CH_2Cl_2$  est introduit goutte-à-goutte. On laisse remonter la réaction à température ambiante. Après une nuit d'agitation, le milieu réactionnel est à nouveau refroidi à -5°C et hydrolysé lentement avec 60 mL d'eau. Les deux phases sont séparées, la phase aqueuse est reprise au dichlorométhane (2 x 100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous vide. Le brut est purifié par distillation. Toutefois, il est suffisamment propre pour être directement utilisé dans l'étape suivante.

### • Voie B

A une solution d'ester (3,73 g, 1,54.10<sup>-2</sup> mol, 1 éq.) dans 10 mL d'éther sec, est ajoutée à  $-70^{\circ}$ C et à l'aide d'une ampoule à brome, une suspension d'aluminohydrure de lithium (322 mg, 8,5.10<sup>-3</sup> mol, >0,5 éq.) dans 10 mL d'éther sec par petites quantités. Puis l'agitation est poursuivie pendant 30 minutes sous argon à -70°C. La réaction est ensuite quenchée avec ~2 mL d'éthanol absolu. Le milieu réactionnel est versé dans ~5 mL d'eau glacée contenant 2 mL d'acide sulfurique concentré. Agiter jusqu'à ce que la phase aqueuse soit d'un gris homogène (s'il reste des petits solides blancs, on rajoute un peu d'acide). Les deux phases sont séparées ; la phase aqueuse est reprise à l'éther (2 x 15mL) et la phase organique est lavée à l'eau pour éliminer le maximum d'éthanol (1 x 10 mL). Les phases éthérées sont recombinées et séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le mélange d'hydrate d'aldéhyde et d'hémiacétal est purifié par distillation à pression atmosphérique (T<sub>Eb</sub> = 95-99°C pour R<sub>F</sub> = C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>), puis utilisé dans l'étape de thioacétalisation (*Voie A*).

# <u>1,1-Bis(éthylsulfanyl)-2,2,3,3,3-pentafluoropropane</u> (Voie A)



Rendement: 86%

Caractérisation :

Liquide,  $T_{Eb} = 75^{\circ}C / 32$  mbar

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,30 (t,  ${}^{3}J_{H,H}$  = 7,4 Hz, 6H, H-5), 2,79 (m, 4H, H-4), 4,14 (t,  ${}^{3}J_{H,F}$  = 14,7 Hz, 1H, H-1).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) : 13,9 (C-5), 25,8 (C-4), 50,2 (t,  ${}^{2}J_{C,F} = 25,0$  Hz, C-1), C-2,3 non visibles.

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -111,9 (dm,  ${}^{3}J_{F,H} = 14,7$  Hz, 2F, F-2), -80,4 (m, 3F, F-3).

 $C_7H_{11}F_5S_2$ , M = 254,29

1,1-Bis(éthylsulfanyl)-2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutane (Voie A ou Voie B)



Rendements : 82% (Voie A) 71% (Voie B)

Caractérisation :

Liquide,  $T_{Eb} = 83^{\circ}C / 22$  mbar

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,30 (t,  ${}^{3}J_{H,H}$  = 7,4 Hz, 6H, H-6), 2,80 (m, 4H, H-5), 4,22 (t,  ${}^{3}J_{H,F}$  = 15,1 Hz, 1H, H-1).
- **RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 13,8 (C-6), 25,7 (C-5), 50,6 (t,  ${}^{2}J_{C,F} = 25,0$  Hz, C-1), C-2,3,4 non visibles.
- **RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -123,5 (m, 2F, F-2), -108,7 (m, 2F, F-3), -81,2 (t,  ${}^{3}J_{F,F} = 10,5$  Hz, 3F, F-4).

 $C_8H_{11}F_7S_2$ , M = 304,29



#### Mode opératoire général :

Le dithioacétal perfluoré (0,100 mol, 1 éq.) est mis en solution dans 100 mL de chlorure de méthylène. Une solution de potasse 3M (100 mL) et une quantité catalytique de bromure de tétrabutylammonium (1 g, 0,03 éq.) sont ajoutées. Le milieu réactionnel est agité pendant 12h à température ambiante. La phase organique est extraite au dichlorométhane (2 x 100 mL), lavée à l'eau (50 mL), séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis le solvant est évaporé sous vide. Le produit est purifié par distillation sous pression réduite.

### 1,1-Bis(éthylsulfanyl)-2,3,3,3-tétrafluoropropène



Rendement: 87%

Caractérisation :

Liquide,  $T_{Eb} = 73^{\circ}C / 10$  mbar

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,26 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,2$  Hz, 3H, H-5 ou H-5'), 1,28 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,2$  Hz, 3H, H-5 ou H-5'), 2,81 (q,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,2$  Hz, 2H, H-4 ou H-4'), 2,90 (q,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,2$  Hz, 2H, H-4 ou H-4').
- **RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) : 14,3 et 14,9 (C-5,5'), 26,9 et 27,9 (C-4,4'), 118,8 (qd,  ${}^{1}J_{C,F} = 273,9 \text{ Hz} / {}^{2}J_{C,F} = 42,3 \text{ Hz}, \text{ C-3}$ ), 123,0 (dq,  ${}^{2}J_{C,F} = 20,7 \text{ Hz} / {}^{3}J_{C,F} = 2,8 \text{ Hz}, \text{ C-1}$ ), 146,3 (dq,  ${}^{1}J_{C,F} = 268,1 \text{ Hz} / {}^{2}J_{C,F} = 36,8 \text{ Hz}, \text{ C-2}$ ).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -103,2 (q,  ${}^{3}J_{F,F} = 7,6 \text{ Hz}, 1F, F-2$ ), -63,0 (d,  ${}^{3}J_{F,F} = 7,6 \text{ Hz}, 3F, F-3$ ).

 $C_7H_{10}F_4S_2$ , M = 234,28

### 1,1-Bis(éthylsulfanyl)-2,3,3,4,4,4-hexafluorobutène



Rendement: 87%

Caractérisation :

Liquide,  $T_{Eb} = 70^{\circ}C / 6$  mbar

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,26 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,2$  Hz, 3H, H-6 ou H-6'), 1,28 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,2$  Hz, 3H, H-6 ou H-6'), 2,83 (q,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,2$  Hz, 2H, H-5 ou H-5'), 2,91 (q,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,2$  Hz, 2H, H-5 ou H-5').

**RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 14,3 et 14,6 (C-6,6'), 27,2 et 28,1 (C-5,5'), 110-130 (C-3,4), 126,6 (d,  ${}^{2}J_{C,F} = 20,0 \text{ Hz}, \text{ C-1}), 145,2 (dt, {}^{1}J_{C,F} = 263,9 \text{ Hz} / {}^{2}J_{C,F} = 26,2 \text{ Hz}, \text{ C-2}).$ 

**RMN**<sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -112,1 (m, 2F, F-3), -101,3 (m, 1F, F-2), -83,6 (m, 3F, F-4).

 $C_8H_{10}F_6S_2$ , M = 284,29



Mode opératoire général :

A une suspension d'hydrure de potassium à 35% dans l'huile (0,060 mol, 2 éq.) dans 30 mL de THF anhydre, on ajoute, sous argon et à 0°C, une solution de cétone (0,036 mol, 1,2 éq.) dans 25 mL de THF sec. Après 15 min. d'agitation, une solution du dithioacétal de perfluorocétène (0,030 mol, 1 éq.) dans 35 mL de THF sec est introduite. On laisse agiter à température ambiante pendant une heure. Puis, la réaction est hydrolysée avec 50 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite à l'éther (2 x 80 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le brut est distillé ou chromatographié sur colonne de silice (cyclohexane/AcOEt : 95/5) ; toutefois, il est assez propre pour être directement utilisé dans l'étape d'hydrolyse.

# 5,5-Bis(éthylsulfanyl)-4-trifluorométhylpent-4-èn-2-one



Rendement: 78%

Caractérisation :

Liquide,  $T_{Eb} = 93^{\circ}C / 0.2$  mbar

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,22 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,2 Hz, 3H, H-7 ou H-7'), 1,28 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,2 Hz, 3H, H-7 ou H-7'), 2,20 (s, 3H, H-1), 2,84 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,2 Hz, 2H, H-6 ou H-6'), 2,85 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,2 Hz, 2H, H-6 ou H-6'), 3,82 (s, 2H, H-3).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 14,6 et 14,9 (C-7,7'), 27,8 (C-1), 28,8 et 29,2 (C-6,6'), 46,5 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,6 \text{ Hz}, \text{ C-3}$ ), 122,7 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 275,5 \text{ Hz}, \text{ C-8}$ ), 130,5 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 29,0 \text{ Hz}, \text{ C-4}$ ), 146,3 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 3,2 \text{ Hz}, \text{ C-5}$ ), 203,0 (C-2).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -57,1 (s, 3F, F-8).

 $C_{10}H_{15}F_3OS_2$ , M = 272,35

### 5,5-Bis(éthylsulfanyl)-4-pentafluoroéthylpent-4-èn-2-one



Rendement: 91%

Caractérisation :

Liquide,  $T_{Eb} = 92^{\circ}C / 0.2$  mbar

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,21 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,2 Hz, 3H, H-7 ou H-7'), 1,29 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,4 Hz, 3H, H-7 ou H-7'), 2,21 (s, 3H, H-1), 2,85 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,3 Hz, 4H, H-6,6'), 3,75 (m, 2H, H-3).

**RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 14,5 et 14,8 (C-7,7'), 28,2 (C-1), 29,2 et 29,3 (C-6,6'), 46,9 (t,  ${}^{3}J_{C,F} = 4,5$  Hz, C-3), 105-130 (C-8,9), 127,6 (tm,  ${}^{2}J_{C,F} = 21,1$  Hz, C-4), 148,2 (t,  ${}^{3}J_{C,F} = 3,4$  Hz, C-5), 202,4 (C-2).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -107,3 (m, 2F, F-8), -83,3 (t,  ${}^{3}J_{F,F}$  = 3,4 Hz, 3F, F-9).

 $C_{11}H_{15}F_5OS_2$ , M = 322,36

# 1-(p-Bromophényl)-4,4-bis(éthylsulfanyl)-3-trifluorométhylbut-3-èn-1-one



<u>Rendement :</u> 81% (10,02 g)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 45-47^{\circ}C$ 

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,21 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,3 Hz, 3H, H-10 ou H-10'), 1,34 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,3 Hz, 3H, H-10 ou H-10'), 2,84 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,3 Hz, 2H, H-9 ou H-9'), 2,87 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,3 Hz, 2H, H-9 ou H-9'), 4,39 (s, 2H, H-2), 7,64 (dm, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8,5 Hz, 2H, H-7), 7,86 (dm, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8,5 Hz, 2H, H-6).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 14,7 et 15,0 (C-10,10'), 27,8 et 28,9 (C-9,9'), 42,1 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,6$  Hz, C-2), 122,7 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 275,3$  Hz, C-11), 128,6 (C-8), 129,6 (C-6), 130,4 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 28,9$  Hz, C-3), 132,0 (C-7), 134,8 (C-5), 146,1 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,9$  Hz, C-4), 193,7 (C-1).

**RMN**<sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -57,2 (s, F-11).

IR (KBr): 2965, 2927, 2871, 1691, 1586, 1569, 1307, 1210, 1155.

**GC-MS (IE) :** 414 (M<sup>+</sup>+1), 412, 353, 351, 263, 261, 229 (100), 185, 183, 139.

**HRMS (ES+) :** pour  $C_{15}H_{16}^{79}BrF_3OS_2+H^+$ 

calculée :	412,9856
trouvée :	412,9866

# 4,4-Bis(éthylsulfanyl)-1-(pyridin-2-yl)-3-trifluorométhylbut-3-èn-1-one



<u>Rendement :</u> 59% (5,93 g)

Caractérisation :

Huile

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,18 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,3 Hz, 3H, H-6,6'), 1,31 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,3 Hz, 3H, H-6,6'), 2,81 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,3 Hz, 2H, H-5,5'), 2,84 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,3 Hz, 2H, H-5,5'), 4,69 (s, 2H, H-2), 7,5 (m, 1H, H-10), 7,8 (m, 1H, H-9), 8,03 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,8 Hz, 1H, H-8), 8,68 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4,7 Hz, 1H, H-11).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 14,6 et 14,9 (C-6,6'), 27,7 et 28,8 (C-5,5'), 41,9 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,6$  Hz, C-2), 121,9 (C-8), 122,8 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 275,4$  Hz, C-12), 127,4 (C-10), 131,4 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 28,8$  Hz, C-3), 136,9 (C-9), 145,2 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 3,0$  Hz, C-4), 148,9 (C-11), 152,4 (C-7), 196,4 (C-1).

**RMN**<sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -57,2 (s, F-12).

**IR (film) :** 2968, 2928, 1704, 1570, 1303, 1156, 1128.

**GC-MS (IE) :** 336 (M<sup>+</sup>+1), 306, 274 (100), 229, 139, 78.

 $C_{14}H_{16}F_3NOS_2$ , M = 335,41

# 6,6'-Bis(éthylsulfanyl)-4-méthyl-5-trifluorométhyl-hex-5-èn-3-one



<u>Rendement :</u> 90% (8,10 g)

Caractérisation :

Liquide

Rf = 0,2 (Essence G/AcOEt : 98/2).

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,05 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,3$  Hz, 3H, H-1), 1,27 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,3$  Hz, 3H, H-10,10'), 1,28 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,0$  Hz, 3H, C-7), 1,30 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,3$  Hz, 3H, H-10,10'), 2,40 (q,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,3$  Hz, 2H, H-2), 2,9 (m, 4H, H-9,9'), 4,40 (q,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,0$  Hz, 1H, H-4),

**RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 7,8 (C-1), 14,1 (C-7), 14,6 et 15,3 (C-10,10'), 28,0 et 28,8 (C-9,9'), 33,4 (C-2), 51,2 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 1,4$  Hz, C-4), 123,2 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 277,6$  Hz, C-8), 137,5 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 26,7$  Hz, C-5), 145,2 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 3,7$  Hz, C-6), 208,0 (C-3).

**RMN**<sup>19</sup>**F**(**CDCl**<sub>3</sub>): -54,2 (s, F-8).

**IR (film) :** 2963, 2929, 1724, 1297, 1158, 1131.

**GC-MS (IE) :** 300 [M<sup>+</sup>], 243 (100), 181, 153, 133, 89, 57.

 $C_{12}H_{19}F_3OS_2$ , M = 300,41

# 2-(2',2'-Bis(éthylsulfanyl)-1'-trifluorométhylvinyl)-cyclopentane



<u>Rendement :</u> 78% (6,97 g)

Caractérisation :

Liquide

Rf = 0,2 (Essence G/AcOEt : 95/5).

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,22 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,3 \text{ Hz}, 3H, \text{H-9,9'}), 1,23 (t, {}^{3}J_{H,H} = 7,3 \text{ Hz}, 3H, \text{H-9,9'}), 1,7-2,4 (m, 6H, H-3,4,5), 2,82 (q, {}^{3}J_{H,H} = 7,3 \text{ Hz}, 2H, \text{H-8,8'}), 2,83 (q, {}^{3}J_{H,H} = 7,3 \text{ Hz}, 2H, \text{H-8,8'}), 4,2 (s, 1H, \text{H-2}).$
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 14,4 et 14,6 (C-9,9'), 21,0 (C-3 ou C-4), 28,1 et 28,6 (C-8,8'), 29,4 (C-4 ou C-3), 37,2 (C-5), 54,2 (C-2), 122,8 (q,  ${}^{1}J_{C,F}$  = 277,2 Hz, CF<sub>3</sub>), 134,6 (q,  ${}^{2}J_{C,F}$  = 27,2 Hz, C-6), 146,0 (m, C-7), 215,5 (C-1).

**RMN**<sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -53,5 (s, CF<sub>3</sub>).

IR (film): 2967, 2928, 2875, 1743, 1299, 1258, 1136.

**GC-MS (IE) :** 298 [M<sup>+</sup>], 241, 213 (100), 165, 87.

**HRMS (ES+) :** pour  $C_{12}H_{17}F_3OS_2+Na^+$ 

calculée : 321,0571 trouvée : 321,0578

# 2-(2',2'-Bis(éthylsulfanyl)-1'-trifluorométhylvinyl)-cyclohexanone



<u>Rendement :</u> 85% (7,96 g)

Caractérisation :

Liquide

Rf = 0,3 (Essence G/AcOEt : 95/5).

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,17 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,3 Hz, 3H, H-10,10'), 1,21 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,3 Hz, 3H, H-10,10'), 1,5-2,1 (m, 6H, H-3,4,5), 2,30 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6,6 Hz, 2H, H-6), 2,78 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,3 Hz, 4H, H-9,9'), 4,3 (m, 1H, H-2).
- **RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) : 14,9 et 15,3 (C-10,10'), 25,1/25,4/27,4 (C-3,4,5), 28,3 et 28,9 (C-9,9'), 41,5 (C-6), 55,7 (C-2), 122,8 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 277,2$  Hz, CF<sub>3</sub>), 136,9 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 27,4$  Hz, C-7), 143,9 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 3,2$  Hz, C-8), 212,1 (C-1).

**RMN**<sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -54,1 (s, CF<sub>3</sub>).

**IR (film) :** 2934, 2871, 1713, 1296, 1130.

**GC-MS (IE) :** 312 [M<sup>+</sup>], 283, 255, 193 (100), 165.

**HRMS (ES+) :** pour  $C_{13}H_{19}F_{3}OS_{2}+H^{+}$ 

calculée : 313,0908 trouvée : 313,0908



#### Mode opératoire général :

A une solution du  $\gamma$ -céto dithioacétal de cétène (0,022 mol, 1 éq.) dans l'acide trifluoroacétique (0,20 mol, 9 éq.), est ajouté de l'eau (0,066 mol, 3 éq.). Le mélange est porté à reflux pendant une dizaine d'heures. Après refroidissement, le milieu est neutralisé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL). La phase aqueuse est extraite au chlorure de méthylène (2 x 20 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et évaporées sous vide. Le brut réactionnel est chromatographié (essence G/AcOEt : 92/8) ou distillé sous pression réduite.

### 4-Oxo-2-trifluorométhylpentanthioate de S-éthyle



<u>Rendement :</u> 84% (4,21 g)

Caractérisation :

Liquide,  $T_{Eb} = 58^{\circ}C / 0.3$  mbar

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,27 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,2 Hz, 3H, H-7), 2,21 (s, 3H, H-5), 2,83 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 18,3 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 3,0 Hz, 1H, H-3), 2,95 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,2 Hz, 2H, H-6), 3,30 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 18,3 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 10,3 Hz, 1H, H-3), 3,88 (m, 1H, H-2).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 14,0 (C-7), 24,1 (C-6), 29,5 (C-5), 39,6 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 1,5$  Hz, C-3), 51,6 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 27,0$  Hz, C-2), 123,9 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 280,4$  Hz, C-8), 192,7 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,0$  Hz, C-1), 203,1 (C-4).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -67,8 (d,  ${}^{3}J_{F,H} = 7,6$  Hz, 3F, F-8).

 $C_8H_{11}F_3O_2S$ , M = 228,23

### 4-Oxo-2-pentafluoroéthylpentanthioate de S-éthyle



<u>Rendement :</u> 72% (4,40 g)

Caractérisation :

Liquide,  $T_{Eb} = 50^{\circ}C / 0.1$  mbar

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,26 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,2 Hz, 3H, H-7), 2,21 (s, 3H, H-5), 2,8-3,1 (m, 3H, H-6,3), 3,29 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 18,3 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9,9 Hz, 1H, H-3), 3,9 (m, 1H, H-2).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 14,0 (C-7), 24,3 (C-6), 29,6 (C-5), 39,4 (C-3), 49,5 (t,  ${}^{2}J_{C,F} = 20,9$  Hz, C-2), 105-115 (m, C-8), 118,7 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 287,5$  Hz, C-9), 192,9 (C-1), 202,8 (C-4).
- **RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -116,8 (ddm,  ${}^{2}J_{F,F} = 274,1 \text{ Hz} / {}^{3}J_{F,H} = 14,5 \text{ Hz}, 1F, F-8)$ , -115,1 (ddm,  ${}^{2}J_{F,F} = 274,1 \text{ Hz} / {}^{3}J_{F,H} = 14,5 \text{ Hz}, 1F, F-8)$ , -82,5 (m, 3F, F-9).

 $C_9H_{11}F_5O_2S$ , M = 278,24

#### 4-(p-Bromophényl)-4-oxo-2-trifluorométhylbutanthioate de S-éthyle



<u>Rendement :</u> 78% (6,33 g)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 101^{\circ}C$ 

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,28 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,5 Hz, 3H, H-10), 2,96 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,5 Hz, 1H, H-9), 2,98 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,5 Hz, 1H, H-9), 3,30 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 17,9 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 3,1 Hz, 1H, H-3), 3,86 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 17,9 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 10,3 Hz, 1H, H-3), 4,08 (m, 1H, H-2), 7,63 (dm, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8,8 Hz, 2H, H-7), 7,83 (dm, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8,8 Hz, 2H, H-6).

**RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 14,1 (C-10), 24,3 (C-9), 35,4 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,0$  Hz, C-3), 51,9 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 26,9$  Hz, C-2), 124,1 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 280,9$  Hz, C-11), 129,2 (C-8), 129,6 (C-6), 132,1 (C-7), 134,3 (C-5), 192,7 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,0$  Hz, C-1), 193,9 (C-4).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -67,6 (d,  ${}^{3}J_{F,H} = 9,0$  Hz, 3F, F-11).

**IR (KBr) :** 3096, 2981, 2934, 2881, 1685, 1585, 1307, 1210, 1165, 1121.

**GC-MS (IE) :** 368 [M-1]<sup>+</sup>, 309, 307, 185, 183 (100), 157, 155, 118.

Analyse élémentaire :  $C_{13}H_{12}BrF_3O_2S$ , M = 369,20

calculée :	C 42,29	Н 3,28
trouvée :	C 42,37	Н 3,03

## 4-Oxo-4-(pyridin-2-yl)-2-trifluorométhyl-butanthioate de S-éthyle



<u>Rendement :</u> 55% (3,52 g)

Caractérisation :

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,25 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,4 Hz, 3H, H-11), 2,94 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,4 Hz, 2H, H-10), 3,6 (m, 1H, H-3), 4,1 (m, 2H, H-2,3), 7,8 (m, 1H, H-8), 8,2 (m, 2H, H-6,7), 8,86 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4,7 Hz, 1H, H-9).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 13,9 (C-11), 24,2 (C-10), 35,4 (C-3), 51,9 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 27,2$  Hz, C-2), 123,7 (C-6), 123,9 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 280,6$  Hz, C-12), 128,9 (C-8), 140,6 (C-7), 147,5 (C-9), 149,0 (C-5), 192,8 (C-1), 193,9 (C-4).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -67,6 (d,  ${}^{3}J_{F,H} = 7,8$  Hz, F-12).

IR (film) : 2936, 1705, 1682, 1169.

**GC-MS** (**IE**) : 292 [M+1]<sup>+</sup>, 230, 210, 202, 182, 162, 78.

 $C_{12}H_{12}F_3NO_2S$ , M = 291,29



### 1,1,2-Tris(éthylsulfanyl)-3,3,3-trifluoropropène

### Mode opératoire 1 :

A une solution de dithioacétal de perfluorocétène <u>44a</u> (400 mg, 1,7 mmol, 1 éq.) dans le DMSO anhydre (8 mL), est ajouté un excès de cyanure de potassium (334 mg, 5,1 mmol, 3 éq.). Le milieu réactionnel est chauffé à 100°C sous atmosphère inerte. Le mélange se colore en rouge. Après 3 heures de réaction, le milieu est hydrolysé avec une solution de potasse 1M (8 mL). La phase organique est extraite au  $CH_2Cl_2$  (3 x 15 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié sur silice (Essence G/AcOEt : 99/1) et 186 mg sont isolés (Rdt = 39%).

#### Mode opératoire 2 :

A une solution de dithioacétal de perfluorocétène <u>44a</u> (100 mg, 0,4 mmol, 1 éq.) dans le DMSO anhydre (2 mL), est ajouté le thioéthylate de potassium (64 mg, 0,6 mmol, 1,5 éq.). La réaction est agitée à température ambiante sous atmosphère inerte pendant 10 heures. Ensuite, le DMSO est évaporé et le brut dilué dans l'éther (10 mL), refroidi à 0°C et neutralisé avec une solution d'acide chlorhydrique 1N. Les phases sont séparées et la phase aqueuse reprise à l'éther (3 x 8 mL). La phase éthérée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (Essence G/AcOEt : 99/1), 98 mg de produit sont obtenus (Rdt = 83%).

# Caractérisation :

liquide

- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 14,4 / 14,5 / 14,9 (C-5,7,7'), 28,7 / 30,9 / 32,8 (C-4,6,6'), 122,7 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 275,0 \text{ Hz}, \text{ C-3}), 126,0 (q, {}^{2}J_{C,F} = 31,6 \text{ Hz}, \text{ C-2}), 155,2 (q, {}^{3}J_{C,F} = 1,8 \text{ Hz}, \text{ C-1}).$

**RMN**<sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -54,5 (s, 3F, F-3).

**IR (film) :** 2965, 2928, 2871, 1495, 1449, 1242, 1124.

**GC-MS (IE) :** 276 [M<sup>+</sup>], 247, 187, 157, 93, 89, 61. C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>S<sub>3</sub>, M = 276,41



Mode opératoire général :

Dans un premier temps, une réaction de thioacétalisation sur l'hydrate de perfluoropropanal est réalisée avec un dithiol selon le mode opératoire de la page 143 (*Voie A*). Le dithioacétal de perfluorocétène est obtenu dans un second temps par la réaction décrite en page 145.

### 2-Tétrafluoroéthylidène-1,3-dithiolane



Rendement: 66%

Caractérisation :

Liquide,  $Eb = 53^{\circ}C / 5mbar$ 

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 3,40 (m, 2H, H-4 ou H-5), 3,47 (m, 2H, H-5 ou H-4).

**RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 37,0 et 39,3 (C-4 et C-5), 119,2 (qd,  ${}^{1}J_{C,F} = 270,3 \text{ Hz} / {}^{2}J_{C,F} = 39,8 \text{ Hz}$ , C-7), 131,0 (dq,  ${}^{2}J_{C,F} = 21,5 \text{ Hz} / {}^{3}J_{C,F} = 2,1 \text{ Hz}$ , C-2), 133,7 (dq,  ${}^{1}J_{C,F} = 241,2 \text{ Hz} / {}^{2}J_{C,F} = 42,0 \text{ Hz}$ , C-6).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -122,6 (q,  ${}^{3}J_{F,F}$  = 12,9 Hz, 1F, F-6), -67,0 (d,  ${}^{3}J_{F,F}$  = 12,9 Hz, 3F, F-7). C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>F<sub>4</sub>S<sub>2</sub>, M = 204,21

## 2-Tétrafluoroéthylidène-1,3-dithiane



Rendement: 63%

Caractérisation :

Liquide

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 2,18 (quint,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,0$  Hz, 2H, H-5), 2,9-3,1 (m, 4H, H-4,6).

**RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 23,4 et 23,6 (C-4 et C-6), 26,9 (C-5), 118,5 (qd,  ${}^{1}J_{C,F} = 289,0 \text{ Hz} / {}^{2}J_{C,F} = 40,0 \text{ Hz}, \text{ C-8}$ ), 128,8 (dm,  ${}^{2}J_{C,F} = 21,0 \text{ Hz}, \text{ C-2}$ ), 137,5 (dq,  ${}^{1}J_{C,F} = 249,0 \text{ Hz} / {}^{2}J_{C,F} = 29,0 \text{ Hz}, \text{ C-7}$ ).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -119,1 (q,  ${}^{3}J_{F,F} = 11,0$  Hz, 1F, F-7), -65,7 (d,  ${}^{3}J_{F,F} = 11,0$  Hz, 3F, F-8). C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>F<sub>4</sub>S<sub>2</sub>, M = 218,24



## 2-Ethoxy-1,1-bis(éthylsulfanyl)-3,3,3-trifluoropropène

Mode opératoire 1 :

Un mélange de sodium (90 mg, 3 éq.), coupé en fins morceaux, dans l'éthanol (10 mL) est porté à reflux sous atmosphère inerte pendant 2 heures. L'éthanol est ensuite évaporé et l'éthanolate de sodium obtenu est introduit à une solution de dithioacétal de perfluorocétène **44a** (300 mg, 1,3 mmol, 1 éq.) dans le DMSO anhydre (10 mL). La réaction est agitée à température ambiante sous atmosphère inerte pendant 3 heures. Ensuite, le DMSO est évaporé et le brut dilué dans l'éther (15 mL), refroidi à 0°C et hydrolysé avec 10 mL d'eau. Les phases sont séparées et la phase aqueuse reprise à l'éther (3 x 10 mL). La phase éthérée est séchée sur

sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice ou distillé. 320 mg de produit sont isolés (Rdt = 96%).

# Mode opératoire 2 :

A une suspension d'hydrure de potassium à 35% dans l'huile (0,98 g, 8 mmol, 2 éq.) dans 4,5 mL de THF anhydre, on ajoute, sous argon et à 0°C, une solution d'acétate d'éthyle (0,49 mL, 5 mmol, 1,2 éq.) dans 3 mL de THF anhydre. Après 15 min d'agitation, une solution du dithioacétal de perfluorocétène <u>44a</u> (1 g, 4 mmol, 1 éq.) dans 5 mL de THF sec est introduite. On laisse agiter à température ambiante pendant cinq heures. Le mélange est ensuite refroidi dans un bain de glace et hydrolysé avec 5 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite à l'éther (2 x 7 mL). Les phases organiques recombinées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le brut est distillé ou chromatographié sur colonne de silice et on récupère 1,05 g de produit (Rdt = 95%).

# Caractérisation :

liquide

Rf = 0.5 (essence G/AcOEt : 99/1)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,24 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,2 Hz, 3H, H-7 ou H-7'), 1,26 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,2 Hz, 3H, H-7 ou H-7'), 1,36 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,0 Hz, 3H, H-5), 2,76 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,2 Hz, 2H, H-6 ou H-6'), 2,87 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,2 Hz, 2H, H-6 ou H-6'), 3,96 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,0 Hz, 2H, H-4).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 14,3 (C-5 ou C-7 ou C-7'), 15,0 (C-5 ou C-7 ou C-7'), 15,2 (C-5 ou C-7 ou C-7'), 26,5 (C-6 ou C-6'), 28,4 (C-6 ou C-6'), 69,6 (C-4), 121,0 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 277,8$  Hz, C-3), 128,8 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,5$  Hz, C-1), 145,7 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 31,9$  Hz, C-2).

**RMN**<sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -60,3 (s, 3F, F-3).

**IR (film) :** 2926, 2855, 1576, 1450, 1295, 1131 cm<sup>-1</sup>.

**GC-MS (IE) :** 260 [M<sup>+</sup>], 231 (100), 203, 141, 61.

 $C_9H_{15}F_3OS_2$ , M = 260,34



#### Mode opératoire général :

Au préalable, le fluorure de tétraméthylammonium (TMAF) est séché par chauffage à 200°C sous vide pendant plusieurs heures. A une suspension de TMAF sec (100 mg, 1mmol, 0,025 éq.) dans 100 mL de THF anhydre, sous argon, est ajouté le dithioacétal de cétène (43 mmol, 1 éq.). Puis l'ester silylé (9,4 mL, 51 mmol, 1,2 éq.) est additionné goutte-à-goutte au mélange. Le milieu réactionnel est agité sous argon et à température ambiante. Toutes les heures est introduite une quantité supplémentaire de TMAF sec (50 mg, 0,5 mmol, 0,012 éq.) jusqu'à conversion totale du substrat de départ. Ensuite, le brut est lavé avec 60 mL d'une solution de NaCl saturée. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2 x 50 mL). La phase éthérée recombinée est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée. Au final, le brut est chromatographié sur silice ou directement réutilisé pour les réactions ultérieures de saponification ou d'hydrolyse acide.

#### 4,4-Bis(éthylsulfanyl)-3-trifluorométhylbut-3-ènoate d'éthyle



<u>Rendement :</u> 94% (12,21 g)

Caractérisation :

Liquide

Rf = 0,2 (essence G/AcOEt : 99/1)

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,23 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,3 Hz, 3H, H-6,6'), 1,25 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,1 Hz, 3H, H-8), 1,27 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,3 Hz, 3H, H-6,6'), 2,84 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,3 Hz, 2H, H-5,5'), 2,86 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,3 Hz, 2H, H-5,5'), 3,74 (s, 2H, H-2), 4,16 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,1 Hz, 2H, H-7).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) : 14,0 (C-8), 14,6 et 15,0 (C-6,6'), 27,9 et 28,8 (C-5,5'), 37,5 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,8$  Hz, C-2), 61,2 (C-7), 122,7 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 275,6$  Hz, C-9), 130,2 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 29,0$  Hz, C-3), 146,0 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 3,1$  Hz, C-4), 169,3 (C-1).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -57,0 (s, 3F, F-9).

**IR (film) :** 2981, 2930, 1740, 1302, 1159, 1132.

**GC-MS (IE) :** 302 [M<sup>+</sup>], 274, 253, 229, 139 (100), 75.

**Analyse élémentaire :**  $C_{11}H_{17}F_3O_2S_2$ , M = 302,38

calculée :	C 43,69	Н 5,67
trouvée :	C 43,37	Н 5,95

# 4,4-Bis(éthylsulfanyl)-3-pentafluoroéthylbut-3-ènoate d'éthyle



<u>Rendement :</u> 91% (13,77 g)

Caractérisation :

Liquide

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,22 / 1,25 / 1,26 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,2 \text{ Hz}, 9\text{H}, \text{H-6,6',8}), 2,84 / 2,86 (q, <math>{}^{3}J_{H,H} = 7,2 \text{ Hz}, 4\text{H}, \text{H-5,5'}), 3,66 (s, 2\text{H}, \text{H-2}), 4,15 (q, {}^{3}J_{H,H} = 7,2 \text{ Hz}, 2\text{H}, \text{H-7}).$
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 14,0 / 14,6 / 14,8 (C-6,6',8), 28,3 / 29,3 (C-5,5'), 38,1 (t,  ${}^{3}J_{C,F} = 4,3$  Hz, C-2), 61,2 (C-7), 113,3 (tq,  ${}^{1}J_{C,F} = 257,4$  Hz /  ${}^{2}J_{C,F} = 39,0$  Hz, C-9), 119,2 (qt,  ${}^{1}J_{C,F} = 288,0$  Hz /  ${}^{2}J_{C,F} = 39,2$  Hz, C-10), 127,2 (t,  ${}^{2}J_{C,F} = 20,7$  Hz, C-3), 148,8 (t,  ${}^{3}J_{C,F} = 3,2$  Hz, C-4), 169,3 (C-1).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -107,1 (m, 2F, F-9), -83,3 (m, 3F, F-10).

**IR (film) :** 2982, 2931, 1741, 1197, 1130.

**GC-MS (IE) :** 352 [M<sup>+</sup>], 323, 303, 279 (100), 189, 75.

 $C_{12}H_{17}F_5O_2S_2$ , M = 352,39



#### Mode opératoire général :

A une solution du dithioacétal de cétène fonctionnalisé (22 mmol, 1 éq.) dans l'acide trifluoroacétique (15 mL, 200 mmol, 9 éq.), est ajoutée de l'eau (1,2 mL, 66 mmol, 3 éq.). Le mélange est porté à reflux pendant une dizaine d'heures. Après refroidissement, le milieu est neutralisé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL). La phase aqueuse est extraite au chlorure de méthylène (2 x 20 mL).Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et évaporées sous vide. Le brut réactionnel est chromatographié sur silice ou distillé sous pression réduite.

### 3-Ethylsulfanylcarbonyl-4,4,4-trifluorobutyrate d'éthyle



<u>Rendement :</u> 83% (4,71 g)

Caractérisation :

Liquide

Rf = 0,5 (essence G/AcOEt : 95/5)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,25 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,1$  Hz, 3H, H-6), 1,27 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,4$  Hz, 3H, H-8), 2,73 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 17,2$  Hz /  ${}^{3}J_{H,H} = 4,0$  Hz, 1H, H-2), 2,97 (qd,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,4$  Hz / J = 1,5 Hz, 2H, H-7), 3,08 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 17,2$  Hz /  ${}^{3}J_{H,H} = 10,3$  Hz, 1H, H-2), 3,82 (dqd,  ${}^{3}J_{H,H} = 10,3$  Hz /  ${}^{3}J_{H,F} = 8,5$  Hz /  ${}^{3}J_{H,H} = 4,0$  Hz, 1H, H-3), 4,15 (q,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,1$  Hz, 2H, H-5).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 14,0 et 14,1 (C-6,8), 24,2 (C-7), 31,0 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,5$  Hz, C-2), 52,7 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 27,0$  Hz, C-3), 61,4 (C-5), 123,6 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 280,8$  Hz, C-4), 169,4 (C-1), 192,4 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,1$  Hz, C-9).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -68,2 (d,  ${}^{3}J_{F,H} = 8,5$  Hz, 3F, F-4).

IR (film) : 2984, 2937, 1742, 1686, 1306, 1259, 1170, 1123. GC-MS (IE) : 259  $[M+1]^+$ , 213, 197 (100), 169, 149, 121, 101. Analyse élémentaire : C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, M = 258,26 calculée : C 41,86 H 5,07 trouvée : C 42,06 H 5,08

## 3-Ethylsulfanylcarbonyl-4,4,5,5,5-pentafluoropentanoate d'éthyle



<u>Rendement :</u> 84% (5,69 g)

Caractérisation :

Liquide,  $T_{Eb} = 55^{\circ}C / 5.10^{-2}$  mbar

Rf = 0.4 (essence G/AcOEt : 95/5)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,26 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,1$  Hz, 3H, H-7), 1,27 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,4$  Hz, 3H, H-9), 2,80 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 17,2$  Hz /  ${}^{3}J_{H,H} = 3,6$  Hz, 1H, H-2), 2,9-3,2 (m, 3H, H-8,2), 3,84 (m, 1H, H-3), 4,17 (q,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,1$  Hz, 2H, H-6).
- **RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) : 13,87 et 13,92 (C-7,9), 24,2 (C-8), 30,7 (m, C-2), 50,5 (t,  ${}^{2}J_{C,F} = 20,7$  Hz, C-3), 61,4 (C-6), 113,1 (tq,  ${}^{1}J_{C,F} = 257,5$  Hz /  ${}^{2}J_{C,F} = 37,9$  Hz, C-4), 118,5 (qt,  ${}^{1}J_{C,F} = 287,1$  Hz /  ${}^{2}J_{C,F} = 37,8$  Hz, C-5), 169,3 (C-1), 192,4 (m, C-10).
- **RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -117,5 (dd,  ${}^{2}J_{F,F} = 274,1 \text{ Hz} / {}^{3}J_{F,H} = 13,8 \text{ Hz}, 1F, F-4$ ), -115,6 (dd,  ${}^{2}J_{F,F} = 274,1 \text{ Hz} / {}^{3}J_{F,H} = 13,8 \text{ Hz}, 1F, F-4$ ), -82,6 (m, 3F, F-5).

**IR (film) :** 2983, 2936, 1743, 1686, 1276, 1210.

**GC-MS (IE) :** 309 [M+1]<sup>+</sup>, 263, 247, 219, 199 (100), 151, 77.

 $C_{10}H_{13}F_5O_3S$ , M = 308,27



### 1-(p-Bromophényl)-vinyloxytriméthylsilane

### Mode opératoire :

L'iodure de sodium (2,7g, 18 mmol, 1,2 éq.) est ajouté lentement, à température ambiante et sous argon, à une solution de *para*-bromoacétophénone (3g, 15 mmol, 1 éq.), triéthylamine (2,5 mL, 18 mmol, 1,2 éq.) et chlorotriméthylsilane (2,3 mL, 18 mmol, 1,2 éq.) dans 15 mL d'acétonitrile sec. Un précipité blanc de  $Et_3NH^+T$  se forme. Après 30 min de réaction, 15 mL de pentane glacé puis 15 mL d'eau glacée sont additionnés successivement. Après décantation, les phases sont séparées et la phase aqueuse reprise dans le pentane (2 x 15 mL). Les phases organiques recombinées sont séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et le solvant est évaporé. Enfin le brut est distillé sous pression réduite.

<u>Rendement :</u> 71% (2,88 g)

Caractérisation :

- Liquide,  $T_{Eb} = 55^{\circ}C / 6.10^{-2}$  mbar
- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 0,27 (s, 9H, H-7), 4,45 (d,  ${}^{2}J_{H,H} = 2,0$  Hz, 1H, H-2), 4,91 (d,  ${}^{2}J_{H,H} = 2,0$  Hz, 1H, H-2), 7,46 (m, 4H, H-4,5).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 0,0 (C-7), 91,5 (C-2), 122,2 (C-6), 126,8 et 131,2 (C-4,5), 136,4 (C-3), 154,7 (C-1).

 $C_{11}H_{15}BrOSi, M = 271,23$ 



### 2-Allyloxy-1,1-bis(éthylsulfanyl)-3,3,3-trifluoropropène

Mode opératoire :

A une suspension de TMAF anhydre (4 mg, 0,1 éq.) dans le THF sec (2 mL) est ajouté le dithioacétal de perfluorocétène <u>44a</u> (100 mg, 0,4 mmol, 1 éq.). Puis l'allyloxytriméthylsilane (108  $\mu$ L, 0,6 mmol, 1,5 éq.) est additionné lentement à 0°C. Après une nuit d'agitation à température ambiante et sous atmosphère inerte, le milieu réactionnel est lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium (2 mL). Après séparation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (2 x 2 mL). Les phases éthérées recombinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut est chromatographié sur silice : 43 mg de produit sont isolés et 62 mg de substrat récupérés.

<u>Rendement :</u> 37% (TT = 38%, sélectivité = 97%)

Caractérisation :

Liquide

Rf = 0.3 (essence G/AcOEt : 99/1)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,24 et 1,26 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,4$  Hz, 2 x 3H, H-8,8'), 2,77 et 2,88 (q,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,4$  Hz, 2 x 2H, H-7,7'), 4,41 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 5,8$  Hz, 2H, H-4), 5,3 (m, 2H, H-6), 6,0 (m, 1H, H-5).
- **RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) : 14,3 et 15,0 (C-8,8'), 26,6 et 28,4 (C-7,7'), 74,3 (C-4), 119,2 (C-6), 120,9 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 277,6$  Hz, C-3), 130,8 (C-1), 132,6 (C-5), 145,6 (C-2).

**RMN**<sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -60,1 (s, 3F, F-3).

**IR (film) :** 2971 , 2932, 1726, 1295, 1156.

**GC-MS (IE) :** 272 [M<sup>+</sup>], 231, 211, 197, 175, 85 (100).

 $C_{10}H_{15}F_3OS_2$ , M = 272,35



### 1,1-Bis(éthylsulfanyl)-3-phényl-2-trifluorométhylprop-1-ène

Mode opératoire :

A une suspension de TMAF anhydre (16 mg, 0,1 éq.) dans le THF sec (10 mL) est ajouté le dithioacétal de perfluorocétène <u>44a</u> (400 mg, 1,7 mmol, 1 éq.). Puis le benzyltriméthylsilane (392  $\mu$ L, 2 mmol, 1,2 éq.) est ajouté goutte-à-goutte. Le mélange est agité sous argon et à température ambiante pendant une heure. Le milieu réactionnel est lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium (8 mL). Après séparation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (2 x 10 mL). Les phases éthérées recombinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut est chromatographié sur silice.

<u>Rendement :</u> 73% (382 mg)

Caractérisation :

Liquide

Rf = 0.6 (essence G/AcOEt : 97/3)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,25 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,3 Hz, 3H, H-5,5'), 1,28 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,3 Hz, 3H, H-5,5'), 2,85 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,3 Hz, 2H, H-4,4'), 2,89 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,3 Hz, 2H, H-4,4'), 4,07 (s, 2H, H-3), 7,1-7,4 (m, 5H, H-7,8,9).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 14,7 et 15,0 (C-5,5'), 27,9 et 28,8 (C-4,4'), 37,7 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2$  Hz, C-3), 123,3 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 276,5$  Hz, C-10), 126,3 (C-9), 127,9 et 128,5 (C-7,8), 135,6 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 27,5$  Hz, C-2), 138,2 (C-6), 143,8 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 3$  Hz, C-1).

**RMN**<sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -55,9 (s, 3F, F-10).

IR (film): 3030, 2968, 2928, 1561, 1453, 1300, 1126.

**GC-MS (IE) :** 306 [M<sup>+</sup>], 277, 215, 195, 151, 91 (100).

```
Analyse élémentaire : C_{14}H_{17}F_3S_2, M = 306,41
```

calculée :	C 54,88	Н 5,59
trouvée :	C 55,27	Н 5,49



### 1,1-Bis(éthylsulfanyl)-2-trifluorométhylpenta-1,4-diène

### Mode opératoire :

A une suspension de TMAF sec (20 mg, 0,1 éq.) dans l'acétonitrile (10 mL) est ajouté le dithioacétal de perfluorocétène <u>44a</u> (500 mg, 2,1 mmol, 1 éq.) sous argon. Puis l'allyltriméthylsilane (407  $\mu$ L, 2,6 mmol, 1,2 éq.) est additionné goutte-à-goutte. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé et le brut est redilué dans l'éther (10 mL). Le milieu est lavé avec une solution saturée de NaCl (8 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est reprise à l'éther (2 x 10 mL). Les phases éthérées sont recombinées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées. Le brut est distillé au four à boules. On récupère 208 mg de produit et 165 mg de substrat.

<u>Rendement :</u> 38% (conversion = 67%, sélectivité = 57%)

Caractérisation :

Liquide

Rf = 0,7 (Essence G/AcOEt : 99/1).

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,24 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,3$  Hz, 3H, H-7 ou H-7'), 1,25 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,3$  Hz, 3H, H-7 ou H-7'), 2,82 (q,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,3$  Hz, 2H, H-6 ou H-6'), 2,86 (q,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,3$  Hz, 2H, H-6 ou H-6'), 3,42 (dm,  ${}^{3}J_{H,H} = 5,8$  Hz, 2H, H-3), 5,0-5,1 (m, 2H, H-5), 5,7-5,9 (m, 1H, H-4).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 14,6 et 15,1 (C-7,7'), 27,6 et 28,7 (C-6,6'), 36,0 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2$  Hz, C-3), 116,2 (C-5), 123,2 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 276,4$  Hz, CF<sub>3</sub>), 133,7 (C-4), 134,9 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 26,2$  Hz, C-2), 142,7 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 3,0$  Hz, C-1).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -56,7 (s, CF<sub>3</sub>).

**IR (film) :** 2980, 2929, 1562, 1298, 1159, 1128.

**GC-MS** (**IE**) : 257 [M+1]<sup>+</sup>, 227, 195, 165 (100), 139.

 $C_{10}H_{15}F_3S_2$ , M = 256,35



# 1,1-Bis(éthylsulfanyl)-4-phényl-2-trifluorométhylbut-1-èn-3-yne

Mode opératoire :

A une suspension de TMAF sec (4 mg, 0,1 éq.) dans le THF anhydre (2 mL), est ajouté le dithioacétal de perfluorocétène <u>44a</u> (100 mg, 0,4 mmol, 1 éq.) sous argon. Puis le phényltriméthylsilylacétylène (126  $\mu$ L, 0,6 mmol, 1,5 éq.) est additionné lentement à 0°C. Le mélange est agité à température ambiante pendant une heure. Le milieu réactionnel est lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium (2 mL). Après séparation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (2 x 2 mL). Les phases éthérées recombinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut est chromatographié sur silice.

<u>Rendement :</u> 78% (105 mg)

Caractérisation :

Liquide

Rf = 0.3 (essence G/AcOEt : 99/1)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,33 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,4$  Hz, 3H, H-10,10'), 1,37 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,4$  Hz, 3H, H-10,10'), 2,95 (q,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,4$  Hz, 2H, H-9,9'), 3,07 (q,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,4$  Hz, 2H, H-9,9'), 7,3 7,6 (m, 5H, H-6,7,8).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 14,8 et 14,9 (C-10,10'), 28,9 et 30,3 (C-9,9'), 83,8 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 3$  Hz, C-3), 100,4 (C-4), 116,7 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 33,7$  Hz, C-2), 121,2 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 274,9$  Hz, C-11), 122,6 (C-5), 128,4 et 131,4 (C-6,7), 128,8 (C-8), 153,6 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2$  Hz, C-1).

**RMN**<sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -56,9 (s, 3F, F-11).

 $C_{15}H_{15}F_3S_2$ , M = 316,41



### 1,1,6,6-Tétrakis(éthylsulfanyl)-2,5-bis(trifluorométhyl)-hexa-1,5-dièn-3-yne

Mode opératoire :

#### • Voie A

A une suspension de TMAF sec (6 mg, 0,1 éq.) dans le THF anhydre (5 mL), est ajouté le dithioacétal de perfluorocétène <u>44a</u> (300 mg, 1,3 mmol, 2 éq.) sous argon. Puis le triméthylsilylacétylène (91  $\mu$ L, 0,6 mmol, 1 éq.) est additionné goutte-à-goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant une heure. Le milieu réactionnel est lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium (4 mL). Après séparation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (2 x 5 mL). Les phases éthérées recombinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut est chromatographié sur silice. 204 mg de produit sont isolés et 90 mg de substrat récupérés. (Rdt = 35%, TT = 70%, sélectivité = 50%)

#### • Voie B

A une suspension de TMAF sec (6 mg, 0,1 éq.) dans le THF anhydre (5 mL), est ajouté le dithioacétal de perfluorocétène <u>44a</u> (300 mg, 1,3 mmol, 2 éq.) sous argon. Puis le bis(triméthylsilyl)-acétylène (146  $\mu$ L, 0,6 mmol, 1 éq.) est additionné goutte-à-goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant dix heures. Le milieu réactionnel est lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium (4 mL). Après séparation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (2 x 5 mL). Les phases éthérées recombinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut est chromatographié sur silice. 204 mg de produit sont isolés et 78 mg de substrat récupérés. (Rdt = 35%, TT = 74%, sélectivité = 47%)

#### Caractérisation :

Solide

Rf = 0.5 (essence G/AcOEt : 95/5)

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,30 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,2 Hz, 6H, H-5 ou H-5'), 1,31 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,4 Hz, 6H, H-5 ou H-5'), 2,95 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,2 Hz, 4H, H-4,4'), 3,03 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,4 Hz, 4H, H-4,4').

**RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 14,8 (C-5,5'), 14,9 (C-5,5'), 29,2 (C-4,4'), 30,4 (C-4,4'), 94,4 (C-3), 116,1 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 34,0$  Hz, C-2), 121,2 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 275,3$  Hz, C-6), 155,2 (C-1). **RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -56,8 (s, 6F, F-6). **GC-MS (IE)** : 454 (M<sup>+</sup>, 100), 396, 336. C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>S<sub>4</sub>, M = 454,58



# <u>2-(2'-Ethylsulfanyl-3'-trifluorométhylthiophèn-5'-yl)-3-trifluoropropanethioate de S</u>-<u>éthyle</u>

Mode opératoire :

A une solution de bis(adduit) <u>66</u> (100 mg, 0,2 mmol, 1 éq.) dans l'acide trifluoroacétique (153  $\mu$ L, 2 mmol, 9 éq.), est ajouté de l'eau (12  $\mu$ L, 0,7 mmol, 3 éq.). Le mélange est chauffé à 70-75°C pendant deux heures. Le milieu est ensuite refroidi dans un bain de glace et neutralisé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (~ 0,5 mL). La phase aqueuse est extraite au chlorure de méthylène (2 x 2 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le brut réactionnel est chromatographié et 74 mg de produit sont isolés.

Rendement: 88%

Caractérisation :

### Liquide

Rf = 0.5 (essence G/AcOEt : 95/5)

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,30 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,4 Hz, 3H, H-7,12), 1,35 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,4 Hz, 3H, H-7,12), 2,99 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,4 Hz, 2H, H-6,11), 3,00 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,4 Hz, 2H, H-6,11), 4,65 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = 8,0 Hz, 1H, H-9), 7,22 (s, 1H, H-4). **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 14,0 et 14,3 (C-7,12), 24,7 et 32,2 (C-6,11), 57,4 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 29,4$  Hz, C-9), 121,7 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 271,8$  Hz, C-8), 122,3 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 282,1$  Hz, C-13), 128,4 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,7$  Hz, C-4), 130,3 (C-5), 131,2 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 34,1$  Hz, C-3), 141,7 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,1$  Hz, C-2), 190,0 (C-10).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -67,8 (d,  ${}^{3}J_{F,H} = 8,0$  Hz, 3F, F-13), -58,4 (s, 3F, F-8).

**LC-MS (ES-)**: 381 [M-1]<sup>-</sup> (100).

**IR (KBr) :** 2972, 2932, 1683, 1450, 1126.

**HRMS (ES-)** : pour  $C_{12}H_{12}F_6OS_3-H^+$ 

calculée : 380,9876 trouvée : 380,9887



# 3-Oxo-4-phényl-2-trifluorométhylbutanthioate de S-éthyle

## Mode opératoire :

Le composé <u>65</u> (65 mg, 0,2 mmol, 1 éq.) est hydrolysé selon le mode opératoire précédent (page 160). Après purification du brut sur colonne de silice, 26 mg de produit sont isolés.

Rendement: 44%

Caractérisation :

Liquide

Rf = 0.3 (essence G/AcOEt : 95/5)

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,29 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,4 Hz, 3H, H-6), 2,99 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,4 Hz, 2H, H-5), 3,88 (d, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 16 Hz, 1H, H-4a), 3,96 (d, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 16 Hz, 1H, H-4b), 4,52 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = 8,0 Hz, 1H, H-2), 7,1-7,4 (m, 5H, H-Ph).

**RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 14,0 (C-6), 24,7 (C-5), 49,3 (C-4), 67,2 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 26,3$  Hz, C-2), 121,5 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 281,5$  Hz, C-7), 127,8 / 129,0 / 129,7 / 131,7 (C-Ph), 186,5 / 193,1 (C-1,3).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -64,0 (d,  ${}^{3}J_{F,H} = 8,0$  Hz, F-7).

**LC-MS (ES-)**: 289 [M-1]<sup>-</sup>, 243 (100), 227, 217.

 $C_{13}H_{13}F_3O_2S$ , M = 290,31

### CHAPITRE III



Mode opératoire général :

A un mélange de  $\gamma$ -cétothioester (22 mmol, 1 éq.) dans le toluène (60 mL), sont ajoutées successivement une quantité catalytique d'acide *p*-toluènesulfonique (2,2 mmol, 0,1 éq.), puis l'hydrazine (33 mmol, 1,5 éq.). On laisse agiter à reflux du toluène pendant 4 à 5 heures. Ensuite, le milieu réactionnel est refroidi et le solvant est évaporé sous pression réduite. Enfin, le brut est purifié par chromatographie sur silice.

### 6-Méthyl-4-trifluorométhyl-4,5-dihydro-(2H)-pyridazin-3-one



<u>Rendement :</u> 75% (2,97 g)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 108^{\circ}C$ 

Rf = 0,4 (essence G/AcOEt : 50/50)

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 2,10 (s, 3H, H-7), 2,71 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 17,5 \text{ Hz} / {}^{3}J_{H,H} = 9,0 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-5}),$ 2,80 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 17,5 \text{ Hz} / {}^{3}J_{H,H} = 8,0 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-5}), 3,24 (sext, {}^{3}J_{H,H} = {}^{3}J_{H,F} = 8,5 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-4}), 8,97 (s, 1\text{H}, \text{NH}).$ 

**RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 22,8 (s, C-7), 26,3 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 3,0$  Hz, C-5), 40,7 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 28,5$  Hz, C-4), 124,2 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 279,6$  Hz, C-8), 151,2 (s, C-6), 159,9 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,0$  Hz, C-3).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -69,2 (d,  ${}^{3}J_{F,H} = 8,5 \text{ Hz}, 3F, F-8$ ).

**IR** (**KBr**) : 3263, 2963, 2923, 2853, 1675, 1168, 1119.

**GC-MS (IE) :** 180 (M<sup>+</sup>,100), 152, 111, 83, 56.

Analyse élémentaire :  $C_6H_7F_3N_2O$ , M = 180,13

calculée :	C 40,01	Н 3,92	N 15,55
trouvée :	C 40,13	Н 3,71	N 15,41

#### 2,6-Diméthyl-4-trifluorométhyl-4,5-dihydro-(2H)-pyridazin-3-one



<u>Rendement :</u> 95% (4,05 g)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 69^{\circ}C$ 

Rf = 0.5 (essence G/AcOEt : 50/50)

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 2,10 (s, 3H, H-7), 2,69 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 17,7 \text{ Hz} / {}^{3}J_{H,H} = 8,6 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-5}),$ 2,77 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 17,7 \text{ Hz} / {}^{3}J_{H,H} = 7,8 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-5}), 3,23 (sext, {}^{3}J_{H,H} = {}^{3}J_{H,F} = 8,5 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-4}), 3,35 (s, 3\text{H}, \text{H-9}).$ 

**RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 22,9 (C-7), 26,7 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,8$  Hz, C-5), 36,5 (C-9), 41,1 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 28,0$  Hz, C-4), 124,4 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 280,2$  Hz, C-8), 151,0 (C-6), 158,0 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,0$  Hz, C-3).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -69,4 (d,  ${}^{3}J_{F,H} = 8,8$  Hz, 3F, F-8).

IR (KBr): 2984, 2922, 2853, 1675, 1431, 1332, 1263.

**GC-MS (IE) :** 194 (M<sup>+</sup>,100), 166, 146, 125, 97, 77.

Analyse élémentaire :  $C_7H_9F_3N_2O$ , M = 194,15

calculée :	C 43,30	Н 4,67	N 14,43
trouvée :	C 43,20	H 4,70	N 14,40

# 6-Méthyl-2-phényl-4-trifluorométhyl-4,5-dihydro-(2H)-pyridazin-3-one



<u>Rendement :</u> 95% (5,35 g)

Caractérisation :

Solide

Rf = 0.3 (essence G/AcOEt : 80/20)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 2,21 (s, 3H, H-7), 2,85 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 18,0 \text{ Hz} / {}^{3}J_{H,H} = 9,0 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-5}), 2,92 (dd, <math>{}^{2}J_{H,H} = 18,0 \text{ Hz} / {}^{3}J_{H,H} = 8,0 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-5}), 3,41 (sext, {}^{3}J_{H,H} = {}^{3}J_{H,F} = 8,5 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-4}), 7,1-7,7 (m, 5\text{H}, \text{H-10},11,12).$
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 23,0 (C-7), 26,5 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,6$  Hz, C-5), 41,8 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 28,0$  Hz, C-4), 124,4 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 280,0$  Hz, C-8), 125,0 (C-10), 127,1 (C-12), 128,6 (C-11), 140,3 (C-9), 152,1 (C-6), 157,9 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,0$  Hz, C-3).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -69,1 (d,  ${}^{3}J_{F,H} = 8,5 \text{ Hz}, 3F, F-8$ ).

**IR** (**KBr**) : 3067, 3045, 2921, 1686, 1596, 1495, 1119.

**GC-MS (IE) :** 256 (M<sup>+</sup>, 100), 187, 159, 118, 91, 77.

**Analyse élémentaire :**  $C_{12}H_{11}F_3N_2O$ , M = 256,22

calculée :	C 56,25	Н 4,33	N 10,93
trouvée :	C 56,29	Н 4,36	N 10,67

### 6-(p-Bromophényl)-4-trifluorométhyl-4,5-dihydro-(2H)-pyridazin-3-one



<u>Rendement :</u> 77% (5,44 g)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 188-190^{\circ}C$ 

Rf = 0,6 (essence G/AcOEt : 65/35)

**RMN** <sup>1</sup>**H** (acétone-d<sub>6</sub>) : 3,22 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 17,2 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 10,7 Hz, 1H, H-5), 3,50 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 17,2 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,3 Hz, 1H, H-5), 3,80 (m, 1H, H-4), 7,62 (dm, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8,7 Hz, 2H, H-9), 7,79 (dm, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8,7 Hz, 2H, H-8), 10,60 (s, 1H, NH).

**RMN** <sup>13</sup>**C** (acétone-d<sub>6</sub>) : 23,5 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,9$  Hz, C-5), 41,2 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 27,6$  Hz, C-4), 124,4 (C-10), 126,0 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 278,7$  Hz, C-11), 128,7 (C-8), 132,5 (C-9), 135,6 (C-7), 148,4 (C-6), 160,9 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,1$  Hz, C-3).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (acétone-d<sub>6</sub>) : -68,0 (d,  ${}^{3}J_{F,H} = 9,5$  Hz, 3F, F-11).

IR (KBr) : 3224, 3111, 2924, 1672, 1615, 1253, 1116.

**GC-MS (IE) :** 322 [M+1]<sup>+</sup>, 320 (100), 251, 183, 144, 113, 111, 102, 75.

Analyse élémentaire :  $C_{11}H_8BrF_3N_2O$ , M = 321,09

calculée :	C 41,15	H 2,51	N 8,72
trouvée :	C 41,46	Н 2,14	N 8,77

6-(p-Bromophényl)-2-méthyl-4-trifluorométhyl-4,5-dihydro-(2H)-pyridazin-3-one



<u>Rendement :</u> 77% (5,68 g)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 144-145^{\circ}C$ 

Rf = 0,4 (essence G/AcOEt : 80/20)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 3,12 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 16,8 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9,5 Hz, 1H, H-5), 3,23 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 16,8 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,2 Hz, 1H, H-5), 3,2-3,5 (m, 1H, H-4), 3,49 (s, 3H, H-12), 7,55 (dm, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8,4 Hz, 2H, H-9), 7,62 (dm, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8,4 Hz, 2H, H-8).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 23,3 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,9$  Hz, C-5), 37,2 (C-12), 41,1 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 28,2$  Hz, C-4), 124,4 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 280,1$  Hz, C-11), 124,7 (C-10), 127,3 (C-8), 131,9 (C-9), 133,5 (C-7), 147,4 (C-6), 158,2 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,0$  Hz, C-3).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -69,2 (d,  ${}^{3}J_{F,H} = 9,0 \text{ Hz}, 3F, F-11$ ).

**IR** (**KBr**) : 2923, 1677, 1341, 1260, 1157, 1101, 1007.

**SM (IE) :** 336 [M+1]<sup>+</sup>, 334 (100), 239, 237, 184, 158, 125, 115, 102.

Analyse élémentaire :  $C_{12}H_{10}BrF_3N_2O$ , M = 335,12

calculée :	C 43,01	Н 3,01	N 8,36
trouvée :	C 43,37	H 2,81	N 8,10



### Mode opératoire général :

A une solution de pyridazinone (5 mmol, 1 éq.) dans 15 mL d'acétonitrile distillé et sous atmosphère d'argon, est ajouté du chlorure cuivrique  $CuCl_2$  (10 mmol, 2 éq.). Le milieu réactionnel est porté à reflux de l'acétonitrile pendant 7h. Après refroidissement, le mélange est filtré pour éliminer les sels de cuivre et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut est ensuite chromatographié sur colonne de silice.

# 6-Méthyl-4-trifluorométhyl-(2H)-pyridazin-3-one



<u>Rendement :</u> 81% (721 mg)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 190-191^{\circ}C$ 

Rf = 0.3 (cyclohexane/AcOEt : 70/30)

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 2,43 (s, 3H, H-7), 7,50 (s, 1H, H-5), NH non visible.

**RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 20,7 (C-7), 121,0 (q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 273,0 Hz, C-8), 129,3 (q, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 32,5 Hz, C-4), 132,4 (q, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 4,6 Hz, C-5), 144,7 (C-6), 157,6 (q, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 2,0 Hz, C-3).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -67,8 (s, 3F, F-8).

IR (KBr): 3160, 3109, 3058, 2998, 2919, 1672, 1616, 1339, 1151.

**GC-MS (IE) :** 178 (M<sup>+</sup>,100), 149, 121, 101, 75, 69.

Analyse élémentaire :  $C_6H_5F_3N_2O$ , M = 178,11

calculée :	C 40,46	Н 2,83	N 15,73
trouvée :	C 40,75	Н 2,58	N 15,24

**HRMS (ES+) :** pour  $C_6H_5F_3N_2O+H^+$ 

calculée : 179,0432

trouvée : 179,0434

## 6-Méthyl-2-phényl-4-trifluorométhyl-(2H)-pyridazin-3-one



<u>Rendement :</u> 93% (1,18 g)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 77-78^{\circ}C$ 

Rf = 0.3 (essence G/AcOEt : 90/10)

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 2,47 (s, 3H, H-7), 7,3-7,7 (m, 6H, H-5,10,11,12).

**RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 20,9 (C-7), 121,1 (q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 273,4 Hz, C-8), 125,3 (C-12), 128,6 et 128,7 (C-10,11), 130,0 (q, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 32,4 Hz, C-4), 131,3 (q, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 4,9 Hz, C-5), 140,7 (C-9), 143,6 (C-6), 155,0 (m, C-3).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -67,9 (s, 3F, F-8).

**IR (KBr) :** 3067, 1684, 1625, 1494, 1350, 1143.

**GC-MS (IE) :** 254 [M<sup>+</sup>], 225, 157, 121, 101, 77 (100).

Analyse élémentaire :  $C_{12}H_9F_3N_2O$ , M = 254,21

calculée :	C 56,70	Н 3,57	N 11,02
trouvée :	C 56,83	Н 3,36	N 10,77

# 6-(p-Bromophényl)-4-trifluorométhyl-(2H)-pyridazin-3-one



<u>Rendement :</u> 87% (1,39 g)
Caractérisation :

Solide,  $T_F = 246-250^{\circ}C$ 

Rf = 0,3 (essence G/AcOEt : 80/20)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**DMSO-d**<sub>6</sub>) : 7,64 (d,  ${}^{3}J_{H,H}$  = 8,5 Hz, 2H, H-8 ou H-9), 7,86 (d,  ${}^{3}J_{H,H}$  = 8,5 Hz, 2H, H-8 ou H-9), 8,38 (s, 1H, H-5), 13,93 (s, 1H, N-H).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**DMSO-d**<sub>6</sub>) : 121,6 (q,  ${}^{1}J_{C,F}$  = 272,9 Hz, C-11), 123,2 (C-10), 127,7 (q,  ${}^{2}J_{C,F}$  = 31,5 Hz, C-4), 128,0 (C-8), 130,0 (q,  ${}^{3}J_{C,F}$  = 4,8 Hz, C-5), 131,8 (C-9), 133,0 (C-7), 142,4 (C-6), 156,1 (m, C-3).
- **RMN** <sup>19</sup>**F** (**DMSO-d**<sub>6</sub>) : -65,4 (s, 3F, F-11).
- **IR** (**KBr**) : 3220, 3156, 3029, 2861, 1684, 1613, 1154.

**GC-MS** (**IE**) : 320 [M+1]<sup>+</sup>, 318 (100), 263, 261, 213, 211, 182, 132, 113.

Analyse élémentaire :  $C_{11}H_6BrF_3N_2O$ , M = 319,08

calculée :	C 41,38	H 1,88	N 8,78
trouvée :	C 41,14	Н 2,13	N 8,29

6-(p-Bromophényl)-2-méthyl-4-trifluorométhyl-(2H)-pyridazin-3-one



<u>Rendement :</u> 98% (1,63 g)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 223-228^{\circ}C$ 

Rf = 0.5 (essence G/AcOEt : 80/20)

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 3,94 (s, 3H, H-12), 7,5-7,8 (m, 4H, H-8,9), 7,97 (s, 1H, H-5).

**RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 41,0 (C-12), 121,2 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 273,5$  Hz, C-11), 124,5 (C-10), 127,3 (C-8), 127,8 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 4,8$  Hz, C-5), 128,9 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 32,4$  Hz, C-4), 132,3 (C-9), 132,5 (C-7), 142,0 (C-6), 155,6 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 1,3$  Hz, C-3).

**RMN**<sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -67,9 (s, 3F, F-11).

**IR** (**KBr**) : 3061, 2925, 2855, 1670, 1613, 1394, 1278, 1151, 1000.

**GC-MS (IE) :** 334 [M+1]<sup>+</sup>, 332, 293, 263, 261, 182, 149 (100).

**HRMS (ES+) :** pour  $C_{12}H_8^{79}BrF_3N_2O+Na^+$ 

calculée :	354,9670
trouvée :	354,9677



Mode opératoire général :

A une solution du  $\gamma$ -cétothioester (1,8 mmol, 1 éq.) dans 5 mL de toluène anhydre, est ajoutée l'hydrazine (3,6 mmol, 2 éq.). Le mélange est porté à reflux du toluène pendant 3 heures. Ensuite, il est dilué dans 10 mL d'éther, séché sur sulfate de magnésium, filtré puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

## 2,6-Diméthyl-4-pentafluoroéthyl-4,5-dihydro-(2H)-pyridazin-3-one



<u>Rendement :</u> 84% (367 mg)

Caractérisation :

Huile

Rf = 0.2 (essence G/AcOEt : 80/20)

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 2,10 (s, 3H, H-7), 2,77 (m, 2H, H-5), 3,1-3,3 (m, 1H, H-4), 3,36 (s, 3H, H-10).

**RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 22,7 (C-7), 26,1 (m, C-5), 36,7 (C-10), 39,4 (tm,  ${}^{2}J_{C,F} = 22,0$  Hz, C-4), 110-130 (C-8,9), 151,4 (C-6), 157,4 (m, C-3).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -118,7 (ddm,  ${}^{2}J_{F,F} = 274,1 \text{ Hz} / {}^{3}J_{F,H} = 16,4 \text{ Hz}, 1F, F-8), -117,3 (ddm, {}^{2}J_{F,F} = 274,1 \text{ Hz} / {}^{3}J_{F,H} = 14,7 \text{ Hz}, 1F, F-8), -82,7 (m, 3F, F-9).$ 

**GC-MS (IE) :** 244 (M<sup>+</sup>, 100), 216, 175, 127, 97, 77.

 $C_8H_9F_5N_2O$ , M = 244,17

## 6-Méthyl-4-pentafluoroéthyl-2-phényl-4,5-dihydro-(2H)-pyridazin-3-one



<u>Rendement :</u> 69% (380 mg)

Caractérisation :

Huile

Rf = 0.3 (essence G/AcOEt : 80/20)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 2,15 (s, 3H, H-7), 2,84 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 18,0 \text{ Hz} / {}^{3}J_{H,H} = 5,0 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-5}), 2,92 (dd, <math>{}^{2}J_{H,H} = 18,0 \text{ Hz} / {}^{3}J_{H,H} = 6,9 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-5}), 3,3-3,5 (m, 1\text{H}, \text{H-4}), 7,2-7,5 (m, 5\text{H}, \text{H-11},12,13).$
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 22,9 (C-7), 26,1 (m, C-5), 40,4 (ddm,  ${}^{2}J_{C,F} = 22,0 \text{ Hz} / {}^{2}J_{C,F} = 21,5 \text{ Hz}$ , C-4), 110-130 (C-8,9), 125,1 (C-11), 127,3 (C-13), 128,7 (C-12), 140,4 (C-10), 152,2 (C-6), 157,4 (dd,  ${}^{3}J_{C,F} = 5,1 \text{ Hz} / {}^{3}J_{C,F} = 2,2 \text{ Hz}$ , C-3).
- **RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -118,9 (ddm,  ${}^{2}J_{F,F} = 274,1 \text{ Hz} / {}^{3}J_{F,H} = 17,2 \text{ Hz}, 1F, F-8)$ , -116,9 (ddm,  ${}^{2}J_{F,F} = 274,1 \text{ Hz} / {}^{3}J_{F,H} = 13,8 \text{ Hz}, 1F, F-8)$ , -82,6 (m, 3F, F-9).

**IR (film) :** 3068, 2921, 1683, 1596, 1496, 1337, 1209.

**GC-MS (IE) :** 306 [M<sup>+</sup>], 286, 159, 92, 91, 77 (100).

**HRMS (ES+) :** pour  $C_{13}H_{11}F_5N_2O+H^+$ 

calculée : 307,0870 trouvée : 307,0872



# 6-Méthyl-4-(1,2,2,2-tétrafluoroéthyl)-(2H)-pyridazin-3-one

Mode opératoire :

A une solution du  $\gamma$ -cétothioester <u>51b</u> (0,25 mmol, 1 éq.) dans 1 mL de toluène, est ajoutée l'hydrazine monohydrate (0,5 mmol, 2 éq.). Le mélange est porté à reflux du toluène pendant 3 heures. Ensuite, il est dilué dans 2 mL d'éther, séché sur sulfate de magnésium, filtré puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Rendement: 64% (34 mg)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 108-110^{\circ}C$ 

Rf = 0,1 (essence G/AcOEt : 80/20)

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 2,43 (s, 3H, H-7), 6,13 (dq,  ${}^{2}J_{H,F} = 44,0 \text{ Hz} / {}^{3}J_{H,F} = 5,5 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-8}), 7,44 (s, 1\text{H}, \text{H-5}), 12,7 (s, 1\text{H}, \text{NH}).$ 

- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 20,8 (C-7), 82,0 (dq,  ${}^{1}J_{C,F} = 186,5 \text{ Hz} / {}^{2}J_{C,F} = 36,4 \text{ Hz}, \text{ C-8}$ ), 121,6 (qd,  ${}^{1}J_{C,F} = 282,6 \text{ Hz} / {}^{2}J_{C,F} = 28,5 \text{ Hz}, \text{ C-9}$ ), 131,6 (dm,  ${}^{2}J_{C,F} = 20,4 \text{ Hz}, \text{ C-4}$ ), 133,1 (d,  ${}^{3}J_{C,F} = 6,4 \text{ Hz}, \text{ C-5}$ ), 145,6 (C-6), 159,7 (d,  ${}^{3}J_{C,F} = 6,4 \text{ Hz}, \text{ C-3}$ ).
- **RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -204,6 (dq,  ${}^{2}J_{F,H} = 44,0 \text{ Hz} / {}^{3}J_{F,F} = 12,5 \text{ Hz}, 1F, F-8$ ), -78,8 (dd,  ${}^{3}J_{F,F} = 12,5 \text{ Hz} / {}^{3}J_{F,H} = 5,5 \text{ Hz}, 3F, F-9$ ).

**IR (film) :** 3181, 2962, 1666, 1614, 1366, 1179.

**GC-MS (IE) :** 210 (M<sup>+</sup>, 100), 190, 153, 133, 113, 83, 57.

**HRMS (ES+) :** pour  $C_7H_6F_4N_2O+Na^+$ 

calculée : 233,0314 trouvée : 233,0305



### Mode opératoire général :

A une solution de pyridazinone (0,7 mmol, 1 éq.) dans 2 mL de toluène, est ajoutée la triéthylamine (0,7 mmol, 1 éq.). La réaction peut avoir lieu à température ambiante ou à reflux du toluène pendant quelques heures. Ensuite le toluène est évaporé sous pression réduite et le brut chromatographié sur colonne de silice.

# 2,6-Diméthyl-4-(1,2,2,2-tétrafluoroéthyl)-(2H)-pyridazin-3-one



<u>Rendement</u> : > 90% (présence d'un autre produit non fluoré)

Caractérisation :

Huile

Rf = 0.4 (essence G/AcOEt : 80/20)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 2,38 (s, 3H, H-7), 3,78 (s, 3H, H-10), 6,11 (dq,  ${}^{2}J_{H,F} = 44,0 \text{ Hz} / {}^{3}J_{H,F} = 5,6 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-8}), 7,34 (s, 1\text{H}, \text{H-5}).$
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 20,8 (C-7), 40,2 (C-10), 82,4 (dq,  ${}^{1}J_{C,F} = 186,0 \text{ Hz} / {}^{2}J_{C,F} = 36,1 \text{ Hz}, \text{ C-8}$ ), 115-125 (C-9), 129-133 (C-5), 143,7 (C-6), 157,8 (d,  ${}^{3}J_{C,F} = 6,0 \text{ Hz}, \text{ C-3}$ ).
- **RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -203,5 (dq,  ${}^{2}J_{F,H} = 44,0 \text{ Hz} / {}^{3}J_{F,F} = 12,5 \text{ Hz}, 1F, F-8$ ), -78,8 (dd,  ${}^{3}J_{F,F} = 12,5 \text{ Hz} / {}^{3}J_{F,H} = 5,6 \text{ Hz}, 3F, F-9$ ).
- **GC-MS (IE) :** 224 (M<sup>+</sup>, 100), 196, 153, 127, 83, 69, 57.

 $C_8H_8F_4N_2O$ , M = 224,16

# 6-Méthyl-2-phényl-4-(1,2,2,2-tétrafluoroéthyl)-(2H)-pyridazin-3-one



<u>Rendement :</u> 96% (192 mg)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 73^{\circ}C$  (recristallisé dans l'essence G)

Rf = 0.7 (essence G/AcOEt : 80/20)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 2,47 (s, 3H, H-7), 6,19 (dqd,  ${}^{2}J_{H,F}$  = 44,0 Hz /  ${}^{3}J_{H,F}$  = 5,5 Hz /  ${}^{4}J_{H,H}$  = 0,9 Hz, 1H, H-8), 7,4-7,5 (m, 4H, H-5,12,13), 7,6-7,7.(m, 2H, H-11).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 21,0 (C-7), 82,5 (dq,  ${}^{1}J_{C,F} = 186,6 \text{ Hz} / {}^{2}J_{C,F} = 36,2 \text{ Hz}, \text{C-8}$ ), 121,7 (qd,  ${}^{1}J_{C,F} = 282,2 \text{ Hz} / {}^{2}J_{C,F} = 28,3 \text{ Hz}, \text{C-9}$ ), 125,3 (C-11), 128,4 (C-13), 128,8 (C-12), 131,7 (d,  ${}^{3}J_{C,F} = 7,1 \text{ Hz}, \text{C-5}$ ), 132,5 (d,  ${}^{2}J_{C,F} = 20,3 \text{ Hz}, \text{C-4}$ ), 141,0 (C-10), 144,4 (C-6), 157,2 (d,  ${}^{3}J_{C,F} = 6,2 \text{ Hz}, \text{C-3}$ ).
- **RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -203,4 (dq,  ${}^{2}J_{F,H}$  = 44,0 Hz /  ${}^{3}J_{F,F}$  = 12,5 Hz, 1F, F-8), -78,7 (dd,  ${}^{3}J_{F,F}$  = 12,5 Hz /  ${}^{3}J_{F,H}$  = 5,5 Hz, 3F, F-9).
- **IR (KBr) :** 3065, 2927, 1670, 1621, 1493, 1194.
- **GC-MS (IE)**: 286 [M<sup>+</sup>], 266, 189, 153, 133, 91, 77 (100).

**Analyse élémentaire :**  $C_{13}H_{10}F_4N_2O$ , M = 286,22

calculée :	C 54,55	Н 3,51	N 9,79
trouvée :	C 54,32	Н 3,01	N 9,57



## Mode opératoire général :

La pyridazin-3-one (4 mmol, 1 éq.) est chauffée à 70-80°C dans un excès d'oxychlorure de phosphore (40 mmol, 10 éq.). La réaction est effectuée sous atmosphère d'argon et sous agitation pendant 4h. Le mélange est ensuite refroidi et concentré par évaporation sous pression réduite. Le brut est purifié par distillation au four à boules.

# 3-Chloro-6-méthyl-4-trifluorométhylpyridazine



Rendement: 92% (723 mg)

Caractérisation :

Liquide

**RMN**<sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 2,83 (s, 3H, H-7), 7,62 (s, 1H, H-5).

**RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 21,7 (C-7), 121,0 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 274,3 \text{ Hz}, \text{ C-8}$ ), 128,2 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,6 \text{ Hz}, \text{ C-5}$ ), 125-135 (C-4), 150,8 (m, C-3), 160,4 (C-6).

**RMN**<sup>19</sup>**F**(**CDCl**<sub>3</sub>): -66,2 (s, 3F, F-8).

**IR (film) :** 3078, 2926, 2853, 1597, 1526, 1392, 1254, 1181.

**GC-MS (IE) :** 198 [M+1]<sup>+</sup>, 196, 167, 133 (100), 99, 67.

 $C_6H_4ClF_3N_2$ , M = 196,56

# 6-(p-Bromophényl)-3-chloro-4-trifluorométhylpyridazine



<u>Rendement :</u> 91% (1,23 g)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 158-159^{\circ}C$ 

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 7,68 (dm,  ${}^{3}J_{H,H} = 8,7$  Hz, 2H, H-9), 7,96 (dm,  ${}^{3}J_{H,H} = 8,7$  Hz, 2H, H-8), 8,07 (s, 1H, H-5).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 120,9 (q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 274,4 Hz, C-11), 122,2 (q, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 4,7 Hz, C-5), 126,2 (C-10), 128,6 (C-8), 129,0 (q, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 34,9 Hz, C-4), 132, 6 (C-9 et C-7), 151,2 (q, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 1,4 Hz, C-3), 158,2 (C-6).

**RMN**<sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -66,1 (s, 3F, F-11).

**IR** (**KBr**) : 3077, 2925, 2854, 1587, 1387, 1262, 1191, 1160.

**GC-MS** (**IE**) : 340 [M+2]<sup>+</sup>, 338, 336, 310, 308, 180 (100), 125, 101, 75.

Analyse élémentaire :  $C_{11}H_5BrClF_3N_2$ , M = 337,52

calculée :	C 39,14	Н 1,49	N 8,30
trouvée :	C 39,09	Н 1,35	N 8,11



• Méthode A

Mode opératoire général :

La 3-chloropyridazine (1,0 mmol, 1 éq.) est chauffée à reflux dans un excès d'amine (5,0 mmol, 5 éq.). La réaction est effectuée sous atmosphère d'argon et agitation (5 à 10h). Le mélange est ensuite refroidi et lavé à l'eau (10 mL). Après décantation, la phase aqueuse est séparée et réextraite à l'éther (2 x 10 mL). Les phases organiques sont recombinées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

## 3-(N-Benzylamino)-6-méthyl-4-trifluorométhylpyridazine



<u>Rendement :</u> 99% (265 mg)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 72-75^{\circ}C$ 

Rf = 0,3 (essence G/AcOEt : 80/20)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 2,63 (s, 3H, H-7), 4,85 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 5,2$  Hz, 2H, H-9), 5,05 (s, 1H, NH), 7,26 (s, 1H, H-5), 7,2-7,5 (m, 5H, H-11,12,13).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 21,2 (C-7), 45,9 (C-9), 114,3 (q,  ${}^{2}J_{C,F}$  = 32,9 Hz, C-4), 122,9 (q,  ${}^{1}J_{C,F}$  = 273,6 Hz, C-8), 124,1 (q,  ${}^{3}J_{C,F}$  = 4,8 Hz, C-5), 127,5 (C-13), 127,9 (C-11), 128,7 (C-12), 138,4 (C-10), 151,0 (C-6), 152,0 (q,  ${}^{3}J_{C,F}$  = 2,8 Hz, C-3).
- **RMN**<sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -66,5 (s, 3F, F-8).
- **IR** (**KBr**) : 3354, 3022, 2924, 1618, 1568, 1491, 1133.

**GC-MS (IE) :** 267 [M<sup>+</sup>], 163, 157, 121, 106, 91 (100), 65.

Analyse élémentaire	$e: C_{13}H_{12}F_3N_3$	, M = 267,25	
calculée :	C 58,42	Н 4,53	N 15,72
trouvée :	C 58,71	Н 4,55	N 15,62

#### 3-(N-n-pentylamino)-6-(p-bromophényl)-4-trifluorométhylpyridazine



<u>Rendement :</u> 96% (373 mg)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 81-83^{\circ}C$ 

Rf = 0.7 (essence G/AcOEt : 90/10)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 0,92 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 6,7$  Hz, 3H, H-16), 1,40 (m, 4H, H-14,15), 1,74 (m, 2H, H-13), 3,72 (dt,  ${}^{3}J_{H,H} = 6,6$  Hz /  ${}^{3}J_{H,H} = 6,6$  Hz, 2H, H-12), 4,96 (s, 1H, N-H), 7,59 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 8,5$  Hz, 2H, H-9), 7,71 (s, 1H, H-5), 7,86 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 8,5$  Hz, 2H, H-8).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 13,9 (C-16), 22,3 (C-15), 28,8 et 29,0 (C-13,14), 42,1 (C-12), 114,2 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 33,1$  Hz, C-4), 120,9 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 5,1$  Hz, C-5), 123,0 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 273,2$  Hz, C-11), 123,5 (C-10), 127,2 (C-8), 132,1 (C-9), 134,6 (C-7), 149,6 (C-6), 152,7 (q, {}^{3}J\_{C,F} = 1,0 Hz, C-3).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -66,5 (s, 3F, F-11).

**IR (KBr) :** 3464, 3060, 2961, 2930, 2856, 1562, 1436, 1259, 1131.

**GC-MS (IE)**: 389 [M+1]<sup>+</sup>, 387, 346, 344, 319, 317 (100), 190, 182, 180, 155.

## Analyse élémentaire : $C_{16}H_{17}BrF_3N_3$ , M = 388,23

calculée :	C 49,50	H 4,41	N 10,82
trouvée :	C 49,62	Н 4,22	N 10,91

# 3-(N-Isopropylamino)-6-(p-bromophényl)-4-trifluorométhylpyridazine



<u>Rendement :</u> 95% (342 mg)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 105 - 108^{\circ}C$ 

Rf = 0.4 (essence G/AcOEt : 92/8)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,35 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 6,4$  Hz, 6H, H-13), 4,66 (sept,  ${}^{3}J_{H,H} = 6,4$  Hz, 1H, H-12), 4,74 (s, 1H, NH), 7,60 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 8,7$  Hz, 2H, H-9), 7,71 (s, 1H, H-5), 7,86 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 8,7$  Hz, 2H, H-8).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 22,6 (C-13), 43,5 (C-12), 113,9 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 32,8$  Hz, C-4), 121,0 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 5,1$  Hz, C-5), 123,0 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 273,3$  Hz, C-11), 123,5 (C-10), 127,2 (C-8), 132,1 (C-9), 134,7 (C-7), 149,4 (C-6), 152,2 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 1,0$  Hz, C-3).

**RMN**<sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -66,5 (s, 3F, F-11).

IR (KBr): 3387, 3072, 2970, 2930, 2871, 1559, 1438, 1262, 1132.

**GC-MS (IE) :** 361 [M+1]<sup>+</sup>, 359, 344, 319, 317, 190, 182, 180, 58 (100).

Analyse élémentaire :  $C_{14}H_{13}BrF_3N_3$ , M = 360,17

calculée :	C 46,67	Н 3,61	N 11,67
trouvée :	C 46,69	Н 3,45	N 11,53

## 3-(N-Phénylamino)-6-(p-bromophényl)-4-trifluorométhylpyridazine



<u>Rendement :</u> 93% (367 mg)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 135^{\circ}C$ 

Rf = 0.5 (essence G/AcOEt : 90/10)

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 6,75 (s, 1H, NH), 7,17 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,7$  Hz, 1H, H-15), 7,41 (dd,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,7$  Hz /  ${}^{3}J_{H,H} = 7,7$  Hz, 2H, H-14), 7,63 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 8,0$  Hz, 2H, H-9), 7,69 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,7$  Hz, 2H, H-13), 7,85 (s, 1H, H-5), 7,91 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 8,0$  Hz, 2H, H-8).

**RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 115,1 (q,  ${}^{2}J_{C,F}$  = 33,1 Hz, C-4), 121,3 (q,  ${}^{3}J_{C,F}$  = 5,1 Hz, C-5), 121,5 (C-13), 122,7 (q,  ${}^{1}J_{C,F}$  = 273,6 Hz, C-11), 124,1 (C-10), 124,3 (C-15), 127,5 (C-8), 129,1 (C-14), 132,2 (C-9), 134,1 (C-7), 138,0 (C-12), 151,2 (q,  ${}^{3}J_{C,F}$  = 1,0 Hz, C-3), 151,6 (C-6).

**RMN**<sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -65,5 (s, 3F, F-11).

**IR** (**KBr**) : 3454, 3053, 1564, 1442, 1261, 1140.

**GC-MS (IE) :** 395 [M+1]<sup>+</sup>, 394, 392 (100), 315, 313, 184, 182, 77.

Analyse élémentaire :  $C_{17}H_{11}BrF_3N_3$ , M = 394,19

calculée :	C 51,78	Н 2,79	N 10,66
trouvée :	C 51,53	Н 2,60	N 10,85

#### • Méthode B

Mode opératoire général :

La 3-chloropyridazine <u>88</u> (1,5 mmol, 1 éq.) et l'amine (3,0 mmol, 2 éq.) sont mises à reflux dans 10mL d'acétonitrile pendant 4 à 6 heures. Le mélange est ensuite refroidi et lavé à l'eau (8 mL). Après décantation, la phase aqueuse est séparée et réextraite à l'éther (2 x 10

mL). Les phases organiques sont recombinées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

# <u>6-(*p*-Bromophényl)-3-[*N*-(4'-(diéthylamino)-1'-méthylbutyl)amino]-4trifluorométhylpyridazine</u>



Rendement: 86% (593 mg)

Caractérisation :

Solide

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,31 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,3 Hz, 6H, H-16), 1,35 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6,4 Hz, 3H, H-17), 1,6-1,8 (m, 4H, H-12,13), 2,9-3,3 (m, 6H, H-14,15), 4,6 (m, 1H, H-11), 7,62 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,8 Hz, 2H, H-9), 1,75 (s, 1H, H-5), 7,84 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,8 Hz, 2H, H-8), 11,6 (s, 1H, NH).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 8,2 (C-16), 20,6 (C-17), 29,6 et 33,4 (C-12,13), 46,1 (C-14), 46,6 (C-15), 51,4 (C-11), 114,5 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 33,1$  Hz, C-4), 121,5 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 5,0$  Hz, C-5), 122,7 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 273,2$  Hz, CF<sub>3</sub>), 123,8 (C-10), 127,3 (C-8), 132,2 (C-9), 134,4 (C-7), 150,1 (C-6), 152,5 (C-3).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -66,7 (s, CF<sub>3</sub>).

 $C_{20}H_{26}BrF_3N_4$ , M = 459,36

# <u>6-(*p*-Bromophényl)-3-[*N*-méthyl-*N*-(3'-(diméthylamino)propyl)amino]-4trifluorométhylpyridazine</u>



<u>Rendement :</u> 98% (613 mg)

Caractérisation :

Solide

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,82 (m, 2H, H-12), 2,14 (s, 6H, H-15), 2,25 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,2$  Hz, 2H, H-13), 3,11 (s, 3H, H-14), 3,64 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,2$  Hz, 2H, H-11), 7,55 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 8,6$  Hz, 2H, H-9), 7,74 (s, 1H, H-5), 7,83 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 8,6$  Hz, 2H, H-8).

**RMN**<sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -60,4 (s, CF<sub>3</sub>).

LC-MS (ES+): 419 [M+1+H]<sup>+</sup>, 417 [M-1+H]<sup>+</sup>.

 $C_{17}H_{20}BrF_3N_4$ , M = 417,27



#### 6-(p-Bromophényl)-3-(N,N-diméthylamino)-4-trifluorométhylpyridazine

Mode opératoire :

La 3-chloropyridazine <u>88</u> (250 mg, 0,7 mmol, 1 éq.) est chauffée à 65°C dans la *N*,*N*diméthylhydrazine (320  $\mu$ L, 4,2 mmol, 6 éq.). Après 6 heures, le milieu est refroidi et dilué dans 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le mélange est lavé avec 4 mL d'une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>. Après décantation, les phases sont séparées et la phase aqueuse reprise au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 X 5mL). La phase organique recombinée est ensuite séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur silice. 65 mg de produit sont isolés et 25 mg de substrat récupérés.

<u>Rendement :</u> 27%, TT = 90%, sélectivité = 30%

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 94-95^{\circ}C$ 

Rf = 0.5 (essence G/AcOEt : 90/10)

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 3,23 (q, <sup>7</sup>J<sub>H,F</sub> = 0,9 Hz, 6H, H-11), 7,59 (dm, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8,8 Hz, 2H, H-9), 7,79 (s, 1H, H-5), 7,88 (dm, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8,8 Hz, 2H, H-8).

**RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 41,4 (q,  ${}^{5}J_{C,F}$  = 2,6 Hz, C-11), 116,2 (q,  ${}^{2}J_{C,F}$  = 33,7 Hz, C-4), 122,7 (q,  ${}^{3}J_{C,F}$  = 5,5 Hz, C-5), 123,1 (q,  ${}^{1}J_{C,F}$  = 273,5 Hz, CF<sub>3</sub>), 123,7 (C-10), 127,3 (C-8), 132,1 (C-9), 134,3 (C-7), 150,2 (C-6), 156,5 (q,  ${}^{3}J_{C,F}$  = 1,0 Hz, C-3).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -60,1 (s, 3F, CF<sub>3</sub>).

**IR** (**KBr**) : 3050, 2958, 2921, 1597, 1545, 1125.

**GC-MS (IE) :** 347 [M+1]<sup>+</sup>, 345, 318, 316, 182, 180, 137 (100), 136.

**HRMS (ES+) :** pour  $C_{13}H_{11}^{79}BrF_3N_3+H^+$ .

calculée :	346,0167	
trouvée :	346,0169	



Mode opératoire général :

A une solution de 3-chloropyridazine <u>88</u> (500 mg, 1,5 mmol, 1 éq.) dans l'acétonitrile (10 mL), est ajoutée l'hydrazine (7,5 mmol, 5 éq.). Le mélange est porté à 80°C pendant 3 heures. Après conversion totale, l'acétonitrile est évaporé ; puis, le brut est dilué dans  $CH_2Cl_2$  (10 mL) et lavé avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (8 mL). Après décantation, les phases sont séparées et la phase aqueuse est reprise au  $CH_2Cl_2$ . La phase organique recombinée est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, puis filtrée. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut peut être chromatographié ou bien directement utilisé pour réaction ultérieure.

## 6-(p-Bromophényl)-3-hydrazino-4-trifluorométhylpyridazine



<u>Rendement :</u> 85% (425 mg)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 91^{\circ}C$ 

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**DMSO-d**<sub>6</sub>) : 4,7 (m, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,66 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 8,0$  Hz, 2H, H-8 ou H-9), 8,02 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 8,0$  Hz, 2H, H-9 ou H-8), 8,08 (s, 1H, H-5), 8,4 (m, 1H, NH).

**RMN** <sup>13</sup>**C** (**DMSO-d**<sub>6</sub>) : 112,3 (m, C-4), 121,6 (m, C-5), 122,5 (C-10), 122,6 (q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 273,3 Hz, CF<sub>3</sub>), 127,7 (C-8), 131,8 (C-9), 134,8 (C-7), 149,0 (C-6), 153,6 (C-3).

**RMN**<sup>19</sup>**F** (**DMSO-d**<sub>6</sub>) : -66,4 (s, CF<sub>3</sub>).

 $C_{11}H_8BrF_3N_4$ , M = 333,11

# 6-(p-Bromophényl)-3-(N-(N-méthylhydrazino))-4-trifluorométhylpyridazine



<u>Rendement :</u> 97% (505 mg)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 130-132^{\circ}C$ 

Rf = 0.3 (essence G/AcOEt : 80/20)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 3,51 (s, 3H, H-11), 4,1 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,62 (dm,  ${}^{3}J_{H,H} = 8,8$  Hz, 2H, H-9), 7,9 (m, 3H, H-8,5).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 43,7 (C-11), 118,5 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 34,2$  Hz, C-4), 122,9 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 272,2$  Hz, C-11), 123,5 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 5,9$  Hz, C-5), 123,9 (C-10), 127,5 (C-8), 132,2 (C-9), 134,4 (C-7), 151,6 (C-6), 157,5 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 0,9$  Hz, C-3).

**RMN**<sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -60,6 (s, 3F, CF<sub>3</sub>).

**GC-MS (IE) :** 348 [M+1]<sup>+</sup>, 346, 332, 330 (100), 263, 261 (100), 182, 180.

Analyse élémentaire :  $C_{12}H_{10}BrF_3N_4$ , M = 347,13

calculée :	C 41,52	Н 2,90	N 16,14
trouvée :	C 41,45	Н 2,73	N 15,87



# <u>6-(*p*-Bromo-phényl)-3-[3'-(S)-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1'-yl]-4trifluorométhylpyridazine</u>

Mode opératoire :

A une solution de 3-chloropyridazine <u>88</u> (1,5 g, 4,5 mmol, 1 éq.) dans l'acétonitrile (40 mL), est ajoutée l'amine (1,65 g, 9 mmol, 2 éq.). Le mélange est porté à reflux (80°C) pendant 6 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est lavé avec 30 mL d'une solution de NaHCO<sub>3</sub> (1M) jusqu'à pH basique. Puis la phase organique est extraite à l'acétate d'éthyle (2 x 40 mL), séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée. Le brut est chromatographié sur silice.

<u>Rendement :</u> 98% (2,15 g)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 150-153^{\circ}C$ 

Rf = 0,4 (cyclohexane/AcOEt : 80/20)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,44 (s, 9H, H-17), 2,0 (m, 1H, H-13), 2,3 (m, 1H, H-13), 3,6 (m, 1H, H-11), 3,9 (m, 2H, H-14), 4,0 (m, 1H, H-11), 4,4 (m, 1H, H-12), 4,9 (massif, 1H, NH), 7,59 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 8,6$  Hz, 2H, H-8 ou H-9), 7,79 (s, 1H, H-5), 7,86 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 8,6$  Hz, 2H, H-8 ou H-9).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 28,3 (C-17), 31,3 (C-13), 47,7 (C-14), 50,1 (C-12), 55,2 (C-11), 79,8 (C-16), 113,6 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 33,6$  Hz, C-4), 122,1 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 6,1$  Hz, C-5), 123,0 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 272,8$  Hz, CF<sub>3</sub>), 123,5 (C-10), 127,2 (C-8), 132,1 (C-9), 134,4 (C-7), 149,1 (C-6), 153,2 (C-3), 155,2 (C-15).
- **RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -57,8 (s,  $CF_3$ ).

**IR (KBr) :** 3358 (NH), 2980, 1681 (CO), 1525.

**LC-MS (ES+) :** 489 [M+1+H]<sup>+</sup>, 487 [M-1+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ES+) :** pour  $C_{20}H_{22}^{79}BrF_3N_4O_2+H^+$ .

calculée :	487,0956
trouvée :	487,0960



#### 6-(p-Bromophényl)-3-(3'-aminopyrrolidinyl)-4-trifluorométhylpyridazine

Mode opératoire :

L'amine protégée <u>98</u> (2 g, 4 mmol, 1 éq.) est dissout dans du chlorure de méthylène (40 mL). Le milieu est refroidit à 0°C et l'acide trifluoroacétique (3,2 mL, 40 mmol, 10 éq.) y est introduit goutte-à-goutte. Après addition, la réaction est poursuivie pendant 5 heures à température ambiante. Après consommation totale du substrat, le milieu réactionnel est refroidit à 0°C et neutralisé avec une solution saturée de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> jusqu'à pH 10. Après décantation, les phases sont séparées et la phase aqueuse extraite au chlorure de méthylène (2 x 40 mL). Les phases organiques sont rassemblées en une, qui est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée. Un lavage de <u>99</u> avec de l'isopropanol chlorhydrique permet d'isoler quantitativement le chlorhydrate correspondant <u>99'</u>.

<u>Rendement :</u> 96% (1,49 g)

#### Caractérisation de 99 :

#### Solide

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,8 (m, 1H, H-13), 2,2 (m, 1H, H-13), 3,49 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 11,0 \text{ Hz} / {}^{3}J_{H,H} = 4,2 \text{ Hz}, 1H, H-11), 3,7-4,1 (m, 4H, H-11,12,14), 7,60 (d, {}^{3}J_{H,H} = 8,4 \text{ Hz}, 2H, H-9), 7,80 (s, 1H, H-5), 7,88 (d, {}^{3}J_{H,H} = 8,4 \text{ Hz}, 2H, H-8), NH<sub>2</sub> non visible.$
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 34,3 (C-13), 48,1 (q, "<sup>5</sup>J<sub>C,F</sub>" = 2,8 Hz, C-14), 50,8 (C-12), 58,0 (C-11), 113,2 (q,  ${}^{2}J_{C,F}$  = 33,8 Hz, C-4), 122,1 (q,  ${}^{3}J_{C,F}$  = 6,3 Hz, C-5), 123,1 (q,  ${}^{1}J_{C,F}$  = 272,7 Hz, CF<sub>3</sub>), 123,3 (C-10), 127,1 (C-8), 132,1 (C-9), 134,6 (C-7), 148,6 (C-6), 153,3 (C-3).

**RMN**<sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -57,5 (s, CF<sub>3</sub>).

**LC-MS (ES+) :** 389 [M+1+H]<sup>+</sup>, 387 [M-1+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ES+) :** pour  $C_{15}H_{14}^{79}BrF_3N_4+H^+$ .

calculée :	387,0432
trouvée :	387,0421

Caractérisation de 99' :

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz**) : 2,1-2,4 (m, 2H, H-13), 3,3-4,0 (m, 5H, H-11,12,14), 7,72 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 8,4$  Hz, 2H, H-9), 8,10 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 8,4$  Hz, 2H, H-8), 8,28 (s, 1H, H-5), 8,45 (s, 2H, NH<sub>2</sub>).

**IR (KBr) :** 3426, 2926, 1536, 1444, 1129.

Pureté HPLC: 97,6%

**Dosage d'halogénures :**  $C_{15}H_{15}BrClF_3N_4$ , M = 423,66

calculé :	Cl	8,37
trouvé :	Cl	8,39



### 6-(p-Bromo-phényl)-3-[2'-carboxy-éthylsulfanyl]-4-trifluorométhylpyridazine

Mode opératoire :

A une solution de chloropyridazine <u>88</u> (100 mg, 0,3 mmol, 1 éq.) et de thiolacide (104  $\mu$ L, 1,2 mmol, 4 éq.) dans 3 mL d'acétonitrile, est ajoutée la triéthylamine (208  $\mu$ L, 1,5 mmol, 5 éq.). Le mélange est porté à reflux pendant 12 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est traité avec de l'acide chlorhydrique 1N jusqu'à pH acide. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2 x 5 mL). La phase organique recombinée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le brut peut être purifié par chromatographie sur silice ou par recristallisation dans un mélange pentane / éther (5/1).

<u>Rendement : 93% (114 mg)</u>

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 157-159^{\circ}C$ 

Rf = 0.3 (cyclohexane/AcOEt : 50/50).

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 3,02 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6,9 Hz, 2H, H-12), 3,74 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6,9 Hz, 2H, H-11), 7,69 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8,6 Hz, 2H, H-9), 7,88 (s, 1H, H-5), 7,96 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8,6 Hz, 2H, H-8), COOH non visible.
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 25,0 (C-11), 33,8 (C-12), 120,1 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 5,1$  Hz, C-5), 121,9 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 274,7$  Hz, CF<sub>3</sub>), 125,5 (C-10), 127,7 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 34,7$  Hz, C-4), 128,2 (C-8), 132,5 (C-9), 133,5 (C-7), 155,3 (C-6), 157,6 (C-3), 177,2 (C-13).

**RMN**<sup>19</sup>**F**(**CDCl**<sub>3</sub>): -66,2 (s, CF<sub>3</sub>).

**IR (KBr) :** 3415 (OH), 1729 (C=O), 1638, 1618, 1388, 1174.

**LC-MS (ES+) :** 409 [M+1+H]<sup>+</sup>, 407 [M-1+H]<sup>+</sup>.

Analyse élémentaire :  $C_{14}H_{10}BrF_3N_2O_2S$ , M = 407,21

calculée :	C 41,29	Н 2,48	N 6,88
trouvée :	C 41,24	Н 2,55	N 6,87



# 6-(p-Bromophényl)-8-trifluorométhyl-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazin-3-one

Mode opératoire :

A une solution de 3-hydrazinopyridazine <u>96</u> (85 mg, 0,25 mmol, 1 éq.) dans l'acétonitrile (1,5 mL), est ajouté le carbonyldiimidazole (83 mg, 0,5 mmol, 2 éq.). Le mélange est porté à reflux (80°C) pendant 4 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est lavé avec NaCl saturée (2 mL). Puis la phase organique est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 2 mL), séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée. Le brut est recristallisé dans l'acétonitrile.

Rendement: 84% (75 mg)

Caractérisation :

Solide jaune

Rf = 0,3 (cyclohexane/AcOEt : 60/40), révélateur KMnO<sub>4</sub>

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**DMSO-d**<sub>6</sub>) : 7,77 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8,4 Hz, 2H, H-11), 8,05 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8,4 Hz, 2H, H-10), 8,16 (s, 1H, H-7), 13,1 (massif, 1H, NH).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**DMSO-d**<sub>6</sub>) : 120,9 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 273,5 \text{ Hz}, \text{CF}_3$ ), 121,1 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 4,8 \text{ Hz}, \text{C-7}$ ), 124,8 (C-12), 125,2 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 35,8 \text{ Hz}, \text{C-8}$ ), 129,1 (C-10), 132,1 (C-11), 132,5 (C-9), 133,0 (C-8a), 149,2 et 149,3 (C-3 et C-6).
- **RMN**<sup>19</sup>**F** (**DMSO-d**<sub>6</sub>) : -64,1 (s, CF<sub>3</sub>).

**IR (KBr) :** 3135 (NH), 1724 (CO).

**LC-MS (ES+) :** 361 [M+1+H]<sup>+</sup>, 359 [M-1+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ES+) :** pour  $C_{12}H_6^{79}BrF_3N_4O+H^+$ .

calculée :	358,9755
trouvée :	358,9770



# 6-(p-Bromophényl)-3-méthyl-8-trifluorométhyl-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine

Mode opératoire :

La 3-hydrazinopyridazine <u>96</u> (100 mg, 0,3 mmol, 1 éq.) est chauffée à 100°C dans un excès d'acide acétique (0,5 mL) pendant 6 heures. Puis le milieu réactionnel est refroidi à 0°C, dilué dans 5 mL d'AcOEt et neutralisé par une solution saturée de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Lorsqu'il n'y a plus de dégagement gazeux, les phases sont séparées. La phase aqueuse est reprise à l'AcOEt (3 x 10 mL) et les phases organiques recombinées. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée. Le produit est purifié par recristallisation dans l'acétonitrile.

<u>Rendement :</u> 80% (86 mg)

Caractérisation :

Solide,  $T_F > 220^{\circ}C$  (recristallisation dans MeCN)

Rf = 0,4 (cyclohexane/AcOEt : 50/50), révélateur UV 365 nm.

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 2,93 (s, 3H, H-13), 7,74 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 8,4$  Hz, 2H, H-11), 7,77 (s, 1H, H-7), 7,91 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 8,4$  Hz, 2H, H-10).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 10,0 (C-13), 115,7 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 4,8$  Hz, C-7), 120,9 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 274,0$  Hz, CF<sub>3</sub>), 126,6 (C-12), 127,3 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 36,9$  Hz, C-8), 128,7 (C-10), 132,2 (C-9), 132,8 (C-11), 138,6 (C-8a), 148,4 (C-3), 152,0 (C-6).

**RMN**<sup>19</sup>**F**(**CDCl**<sub>3</sub>): -65,3 (s, CF<sub>3</sub>).

 $C_{13}H_8BrF_3N_4$ , M = 357,13



## 3-Amino-6-(p-bromophényl)-8-trifluorométhyl-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine

## Mode opératoire :

Une solution de 3-hydrazinopyridazine <u>96</u> (2,85 g, 8,6 mmol, 1 éq.) et de bromure de cyanogène (1,09 g, 10,3 mmol, 1,2 éq.) dans l'éthanol (80 mL) est agitée à température ambiante pendant 5 heures. Puis le milieu est refroidit dans un bain de glace et neutralisé avec une solution de potasse (2M) jusqu'à pH 10. Un précipité apparaît, qui est filtré, lavé à l'éther glacé et recristallisé dans l'acétonitrile. Un lavage de <u>104</u> avec de l'isopropanol chlorhydrique permet d'isoler quantitativement le dichlorhydrate correspondant <u>104</u><sup>2</sup>.

<u>Rendement :</u> 82% (2,52 g)

# Caractérisation de 104 :

Solide jaune,  $T_F = 260-261^{\circ}C$  (recristallisation dans MeCN)

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**DMSO-d**<sub>6</sub>) : 6,97 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,80 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 8,4$  Hz, 2H, H-11), 8,05 (s, 1H, H-7), 8,24 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 8,4$  Hz, 2H, H-10).

**RMN** <sup>13</sup>**C** (**DMSO-d**<sub>6</sub>) : 115,1 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 4,9$  Hz, C-7), 121,4 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 273,6$  Hz, CF<sub>3</sub>), 124,7 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 35,6$  Hz, C-8), 125,0 (C-12), 129,4 (C-10), 132,0 (C-11), 132,6 (C-9), 134,6 (C-8a), 149,9 (C-6), 151,3 (C-3).

**RMN**<sup>19</sup>**F** (**DMSO-d**<sub>6</sub>) : -63,3 (s, CF<sub>3</sub>).

**IR (KBr) :** 3425 (NH<sub>2</sub>), 3098, 1653, 1138.

**LC-MS (ES+) :** 360 [M+1+H]<sup>+</sup>, 358 [M-1+H]<sup>+</sup>.

```
HRMS (ES+) : pour C_{12}H_7^{79}BrF_3N_5+H^+.
```

calculée : 357,9915 trouvée : 357,9906

Caractérisation de 104' :

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz**) : 7,5 (m, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,80 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 8,4$  Hz, 2H, H-11), 8,18 (s, 1H, H-7), 8,24 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 8,4$  Hz, 2H, H-10).

**IR (KBr) :** 3420, 3039, 2655, 1694, 1349, 1146.

Pureté HPLC : 96,5%

**Dosage d'halogénures :**  $C_{12}H_9BrCl_2F_3N_5$ , M = 431,04

calculé : Cl 16,4 trouvé : Cl 16,2



## 6-(p-Bromophényl)-4-trifluorométhyl-4,5-dihydro-(2H)-pyridazine-3-thione

## Mode opératoire :

A une solution de 4,5-dihydropyridazin-3-one  $\underline{78}$  (300 mg, 0,9 mmol, 1 éq.) dans le toluène (5 mL), est ajouté le réactif de Lawesson (416 mg, 1,0 mmol, 1,1 éq.). Le mélange est porté à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, le milieu est lavé avec une solution saturée de NaCl (4mL). La phase organique est extraite à l'éther (2 x 5 mL), séchée sur MgSO<sub>4</sub> et filtrée. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le brut chromatographié sur silice.

Rendement : 84% (255 mg)

Caractérisation :

Solide jaune,  $T_F = 220-222^{\circ}C$ 

Rf = 0.6 (essence G/AcOEt : 80/20)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (acétone-d<sub>6</sub>) : 3,0 (s, 1H, NH), 3,28 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 18,3 \text{ Hz} / {}^{3}J_{H,H} = 7,7 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-5}), 3,42 (dd, <math>{}^{2}J_{H,H} = 18,3 \text{ Hz} / {}^{3}J_{H,H} = 3,3 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-5}), 4,1 (m, 1\text{H}, \text{H-4}), 7,67 (d, {}^{3}J_{H,H} = 8,5 \text{ Hz}, 2\text{H}, \text{H-9}), 7,85 (d, {}^{3}J_{H,H} = 8,5 \text{ Hz}, 2\text{H}, \text{H-8}).$
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (acétone-d<sub>6</sub>) : 21,7 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,7$  Hz, C-5), 47,8 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 26,7$  Hz, C-4), 125,3 (C-10), 125,6 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 281,2$  Hz, CF<sub>3</sub>), 128,8 (C-8), 132,7 (C-9), 135,0 (C-7), 152,7 (C-6), 185,3 (C-3).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (acétone-d<sub>6</sub>) : -67,9 (d,  ${}^{3}J_{F,H} = 9,5$  Hz, 3F, CF<sub>3</sub>).

IR (KBr): 3253 (NH), 2942, 1584, 1476, 1342.

# Analyse élémentaire : $C_{11}H_8BrF_3N_2S$ , M = 337,16

calculée :	C 39,19	Н 2,39	N 8,31
trouvée :	C 39,14	Н 2,26	N 8,33



#### 6-(p-Bromophényl)-8-trifluorométhyl-7H-thiazolo[3,2-b]pyridazine-3-one

#### Mode opératoire :

A une solution de 4,5-dihydropyridazine-3-thione <u>105</u> (200 mg, 0,6 mmol, 1 éq.) dans le DMF (5 mL), est ajouté l' $\alpha$ -bromoacétate de méthyle (68  $\mu$ L, 0,7 mmol, 1,2 éq.). Le mélange est porté à 100°C pendant 5 heures. Après refroidissement, le DMF est avaporé, le mélange est solubilisé dans l'éther (10 mL) et neutralisé, à 0°C, avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>. Après décantation, les phases sont séparées et la phase aqueuse est lavée à l'éther (3 x 10 mL). Les phases éthérées sont recombinées, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et flitrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifé par chromatographie sur colonne de silice.

Rendement: 57% (129 mg)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 190-192^{\circ}C$ 

Rf = 0,4 (essence G/AcOEt : 80/20)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**DMSO-d**<sub>6</sub>) : 3,62 (s, 2H, H-7), 4,07 (s, 2H, H-2), 7,71 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 8,5$  Hz, 2H, H-11), 7,85 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 8,5$  Hz, 2H, H-10).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**DMSO-d**<sub>6</sub>) : 23,1 (C-7), 30,0 (C-2), 91,9 (q,  ${}^{2}J_{C,F}$  = 33,8 Hz, C-8), 124,7 (q,  ${}^{1}J_{C,F}$  = 269,7 Hz, CF<sub>3</sub>), 124,9 (C-12), 128,5 (C-10), 131,6 (C-11), 133,4 (C-9), 135,9 (C-8a), 150,7 (C-6), 165,9 (C-3).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**DMSO-d**<sub>6</sub>) : -61,8 (s, CF<sub>3</sub>).

**IR (KBr) :** 1720, 1668, 1612, 1381.

**GC-MS** (**IE**) : 378 [M+1]<sup>+</sup>, 376 (M<sup>+</sup>-1, 100), 349, 309, 221, 183.

Analyse élémentaire :  $C_{13}H_8BrF_3N_2OS$ , M = 377,18

calculée :	C 41,40	H 2,14	N 7,43
trouvée :	C 41,37	Н 1,95	N 7,27

## CHAPITRE IV



#### 3-(N,N'-diisopropyl-carbamimidoyl)-3-éthylsulfanylcarbonyl-propionate d'éthyle

## Mode opératoire :

Le diester <u>60a</u> (100 mg, 0,4 mmol, 1 éq.) est mis en réaction dans un excès d'isopropylamine (165  $\mu$ L, 2 mmol, 5 éq.) sans solvant. Le mélange est agité à température ambiante pendant une heure. Un précipité apparaît et l'excès d'amine est avaporé. Le brut est dilué dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) et lavé avec de l'eau (4mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse reprise au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). Les phases organiques recombinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice. 53 mg de produit sont isolés et 19 mg de substrat récupérés.

<u>Rendement :</u> 42% (TT = 81%, Sélectivité = 52%)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 55^{\circ}C$ 

Rf = 0.3 (essence G/AcOEt : 70/30)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,08 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6,4 Hz, 6H, H-11,11'), 1,09 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> =6,4 Hz, 6H, H-11,11'), 1,20 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,1 Hz, 3H, H-5), 1,31 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,4 Hz, 3H, H-8), 2,71 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 16,2 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4,6 Hz, 1H, H-2), 3,0 (m, 3H, H-2,7), 3,9 (m, 3H, H-3,10,10'), 4,08 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,1 Hz, 2H, H-4), 6,5 (s, 1H, NH).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 14,1 et 14,9 (C-5,8), 22,2 / 22,3 / 22,4 et 22,7 (C-11,11'), 25,5 (C-7), 37,6 (C-2), 41,3 (C-3), 49,3 et 52,5 (C-10), 60,6 (C-4), 160,9 (C-9), 168,4 (C-6), 171,1 (C-1).

**IR** (**KBr**) : 3285, 2972, 2928, 1734, 1644, 1615, 1547, 1178.

**GC-MS (IE) :** 317 [M+1]<sup>+</sup>, 255, 213, 167 (100), 139, 125.

# Analyse élémentaire : $C_{15}H_{28}N_2O_3S$ , M = 316,18

calculée :	C 56,93	Н 8,92	N 8,85
trouvée :	C 57,30	Н 9,23	N 8,57



#### 3-(N-Méthylhydrazinocarbonyl)-4,4,4-trifluorobutyrate d'éthyle

#### Mode opératoire :

A une solution de diester <u>60a</u> (200 mg, 0,8 mmol, 1 éq.) dans le toluène (5 mL), est ajoutée la méthylhydrazine (415  $\mu$ L, 8 mmol, 10 éq.). Le mélange est agité à température ambiante pendant 4 heures. Puis le milieu est lavé avec une solution saturée de NaCl (4 mL). Après séparation, la phase aqueuse est reprise à l'éther (3 x 5 mL) et les phases organiques sont recombinées, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut est chromatographié sur silice.

Rendement: 43% (83 mg)

Caractérisation :

Liquide

Rf = 0,2 (essence G/AcOEt : 60/40)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,21 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,1 Hz, 3H, H-6), 2,66 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 17,4 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 3,3 Hz, 1H, H-2), 3,13 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 17,4 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 11,5 Hz, 1H, H-2), 3,21 (s, 3H, H-7), 3,9 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,08 (qd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,1 Hz / C<sup>te</sup> = 2,4 Hz, 2H, H-5), 4,99 (dqd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 11,5 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = 9,0 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 3,3 Hz, 1H, H-3).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 13,9 (C-6), 30,9 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,4$  Hz, C-2), 38,8 (C-7), 39,9 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 26,8$  Hz, C-3), 61,0 (C-5), 124,9 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 279,9$  Hz, C-4), 168,0 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,4$  Hz, C-8), 170,8 (C-1).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -68,5 (d,  ${}^{3}J_{E,H} = 9,0 \text{ Hz}, 3F, F-4$ ).

IR (film) : 3340, 3231, 2985, 2931, 1736, 1672, 1321, 1164, 1125.

**GC-MS (IE) :** 242 [M<sup>+</sup>], 197 (100), 169, 149, 121, 101. C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, M = 242,20



#### Acide 4,4-bis(éthylsulfanyl)-3-trifluorométhylbut-3-ènoïque

#### Mode opératoire :

A une solution de <u>59a</u> (9,97 g, 33 mmol, 1 éq.) dans 50 mL d'ethanol, est ajoutée 50 mL d'une solution de KOH (3M). Le mélange est chauffé à 80°C pendant 3 heures. Ensuite, le milieu est refroidi à 0°C et acidifié avec de l'acide chlorhydrique (1M) jusqu'à pH acide. Le mélange est extrait à l'éther (3 x 100 mL) et la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée. Le produit est recristalisé dans un mélange d'essence G et d'acétate d'éthyle.

<u>Rendement :</u> 98% (8,86 g)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 79-80^{\circ}C$ 

Rf = 0.3 (essence G/AcOEt : 60/40)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,23 et 1,26 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,2$  Hz, 6H, H-6,6'), 2,84 et 2,87 (q,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,2$  Hz, 4H, H-5,5'), 3,79 (s, 2H, H-2), 11,5 (s, 1H, CO<sub>2</sub>H).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 14,6 et 14,9 (C-6,6'), 28,0 et 28,9 (C-5,5'), 37,3 (C-2), 122,7 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 275,6 \text{ Hz}, \text{ C-7}$ ), 129,1 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 29,4 \text{ Hz}, \text{ C-3}$ ), 147,0 (C-4), 176,2 (C-1).

**RMN**<sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -57,0 (s, 3F, F-7).

**IR** (**KBr**) : 3100, 2965, 1697, 1570, 1411.

**HRMS (ES+) :** pour  $C_9H_{13}F_3O_2S_2+H^+$ 

calculée : 275,0387 trouvée : 275,0377



# Acide 3-(éthylsulfanylcarbonyl)-4,4,4-trifluorobutanoïque

# Mode opératoire :

Le composé <u>**113**</u> (8,50 g, 31 mmol, 1 éq.) est hydrolysé selon le mode opératoire décrit en page 154. Le dérivé succinique <u>**114**</u> est ensuite purifié par distillation ou chromatographie sur colonne de silice.

<u>Rendement :</u> 87% (6,21 g)

Caractérisation :

Liquide

Rf = 0,4 (essence G/AcOEt : 80/20)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,27 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,4$  Hz, 3H, H-7), 2,80 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 17,8$  Hz /  ${}^{3}J_{H,H} = 3,9$  Hz, 1H, H-2), 2,97 (q,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,4$  Hz, 2H, H-6), 3,16 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 17,8$  Hz /  ${}^{3}J_{H,H} = 10,1$  Hz, 1H, H-2), 3,80 (m, 1H, H-3), 11,3 (s, 1H, CO<sub>2</sub>H).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 14,0 (C-7), 24,3 (C-6), 30,7 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,0$  Hz, C-2), 52,4 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 27,4$  Hz, C-3), 123,5 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 280,8$  Hz, C-4), 175,8 (C-1), 192,2 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 1,5$  Hz, C-5).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -68,1 (d,  ${}^{3}J_{F,H} = 8,6$  Hz, F-4).

**IR** (film) : 3053, 2971, 2937, 1720, 1684, 1260, 1171, 1124.

**GC-MS (IE)**: 231 [M+1]<sup>+</sup>, 169, 149, 121, 101, 95, 62 (100).

 $C_7H_9F_3O_3S$ , M = 230,21



• Méthode A

#### Mode opératoire général :

A une solution de  $\gamma$ -carboxythioester <u>114</u> (230 mg, 1 mmol, 1 éq.) dans le toluène (6 mL), est ajoutée l'amine primaire (1,05 mmol, 1,05 éq.). Le mélange est chauffé à 110°C pendant 2 à 5 heures (formation de l'intermédiaire <u>115</u>). Après évaporation du toluène, le milieu réactionnel est chauffé à 200°C pendant 1 à 3 heures. Le milieu est refroidi, dilué dans l'éther (8 mL), puis lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium (5 mL). Après décantation et séparation des phases, la phase aqueuse est reprise à l'éther (3 x 5 mL). La phase éthérée est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le brut est ensuite chromatographié sur silice.

#### Acide 3-benzylcarbamoyl-4,4,4-trifluorobutyrique



<u>Rendement :</u> 68% (187 mg)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 167-169^{\circ}C$  (recristallisation dans le toluène)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CD**<sub>3</sub>**OD**) : 2,75 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 17,2 \text{ Hz} / {}^{3}J_{H,H} = 3,4 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-2}$ ), 3,09 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 17,2 \text{ Hz} / {}^{3}J_{H,H} = 11,1 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-2}$ ), 3,7 (m, 1H, H-3), 4,4 (m, 2H, H-6), 7,3 (m, 5H, H-8,9,10), NH et CO<sub>2</sub>H non visibles.
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CD**<sub>3</sub>**OD**) : 31,1 (m, C-2), 44,4 (C-6), 47,7 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 26,7$  Hz, C-3), 126,5 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 279,2$  Hz, C-4), 128,2 (C-10), 128,4 (C-8), 129,5 (C-9), 139,3 (C-7), 167,6 (m, C-5), 173,2 (C-1).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CD**<sub>3</sub>**OD**) : -68,2 (d,  ${}^{3}J_{F,H} = 8,6$  Hz, F-4).

IR (KBr): 3297, 3098, 2971, 2941, 1710, 1656, 1242, 1169.

**LRMS (ES+) :** 314 [M+K]<sup>+</sup>, 298 [M+Na]<sup>+</sup>.

Analyse	e élé	émentaire	:(	$C_{12}H_{12}F_3NC$	)3, N	1 = 275,08		
	1	17	0	F0.07		1.00	ът	,

calculée :	C 52,37	Н 4,39	N 5,09
trouvée :	C 51,82	Н 4,24	N 4,94

## 1-Benzyl-3-trifluorométhylpyrrolidine-2,5-dione



<u>Rendement :</u> 73% (188 mg)

Caractérisation :

Huile

Rf = 0.3 (essence G/AcOEt : 85/15)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 2,86 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 18,5 \text{ Hz} / {}^{3}J_{H,H} = 5,4 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-4}$ ), 2,99 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 18,5 \text{ Hz} / {}^{3}J_{H,H} = 9,4 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-4}$ ), 3,6 (m, 1H, H-3), 4,68 (d,  ${}^{2}J_{H,H} = 17,2 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-6}$ ), 4,73 (d,  ${}^{2}J_{H,H} = 17,2 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-6}$ ), 7,3 (m, 5H, H-8,9,10).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 29,4 (q, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 1,7 Hz, C-4), 43,1 (C-6), 44,4 (q, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 30,0 Hz, C-3), 123,7 (q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 278,5 Hz, C-11), 128,3 (C-10), 128,7 et 128,8 (C-8,9), 134,8 (C-7), 169,3 (q, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 2,6 Hz, C-2), 173,0 (C-5).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -69,3 (d,  ${}^{3}J_{F,H} = 9,5$  Hz, F-11).

**IR (Film) :** 3036, 2954, 1789, 1716, 1456, 1402.

**GC-MS (IE) :** 258 [M<sup>+</sup>+1], 257 [M<sup>+</sup>], 160, 104, 95, 77 (100), 51.

# **HRMS (ES+) :** pour $C_{12}H_{10}F_{3}NO_{2}+H^{+}$

calculée : 258,0742 trouvée : 258,0736

# 1-(n-Pentyl)-3-trifluorométhylpyrrolidine-2,5-dione



<u>Rendement :</u> 71% (168 mg)

Caractérisation :

Huile

Rf = 0.5 (essence G/AcOEt : 80/20)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 0,88 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 6,9$  Hz, 3H, H-10), 1,3 (m, 4H, H-8,9), 1,6 (m, 2H, H-7), 2,83 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 18,5$  Hz /  ${}^{3}J_{H,H} = 5,2$  Hz, 1H, H-4), 2,98 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 18,5$  Hz /  ${}^{3}J_{H,H} = 9,4$  Hz, 1H, H-4), 3,54 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,4$  Hz, 2H, H-6), 3,5-3,6 (m, 1H, H-3).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 13,8 (C-10), 22,1 (C-9), 27,0 et 28,7 (C-7,8), 29,4 (m, C-4), 39,5 (C-6), 44,3 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 29,9$  Hz, C-3), 123,7 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 278,5$  Hz, C-11), 169,6 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 3,0$  Hz, C-2), 173,4 (C-5).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -69,4 (d,  ${}^{3}J_{F,H} = 8,6 \text{ Hz}, \text{F-11}$ ).

**IR (film) :** 2960, 2874, 1716, 1405, 1353, 1256, 1186.

**GC-MS (IE) :** 238 [M+1]<sup>+</sup>, 237 [M<sup>+</sup>], 181, 168 (100), 41.

**HRMS (ES+) :** pour  $C_{10}H_{14}F_{3}NO_{2}+H^{+}$ 

calculée : 238,1055 trouvée : 238,1064

# 1-Isopropyl-3-trifluorométhylpyrrolidine-2,5-dione



<u>Rendement :</u> 56% (117 mg)

Caractérisation :

Huile

Rf = 0.5 (essence G/AcOEt : 80/20)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,38 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 6,9$  Hz, 6H, H-7), 2,78 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 18,5$  Hz /  ${}^{3}J_{H,H} = 5,1$  Hz, 1H, H-4), 2,93 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 18,5$  Hz /  ${}^{3}J_{H,H} = 9,5$  Hz, 1H, H-4), 3,5 (m, 1H, H-3), 4,40 (sept,  ${}^{3}J_{H,H} = 6,9$  Hz, 1H, H-6).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 18,9 (C-7), 29,3 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 1,8$  Hz, C-4), 44,0 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 29,5$  Hz, C-3), 44,7 (C-6), 123,8 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 278,7$  Hz, C-8), 169,5 (m, C-2), 173,4 (C-5).
- **RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -69,6 (d,  ${}^{3}J_{F,H} = 9,5$  Hz, F-8).

**IR (film) :** 2982, 1785, 1716, 1404, 1369.

**GC-MS (IE) :** 210 [M+1]<sup>+</sup>, 209 [M<sup>+</sup>], 194, 168 (100), 123, 95, 44.

**HRMS (ES+) :** pour  $C_8H_{10}F_3NO_2+H^+$ 

calculée : 210,0742 trouvée : 210,0740

## 1-(1'-Phényléthyl)-3-trifluorométhylpyrrolidine-2,5-dione



<u>Rendement :</u> 76% (206 mg)

Caractérisation :

Huile, mélange 50/50 de 2 diastéréoisomères

Rf = 0.5 (essence G/AcOEt : 80/20)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,82 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,3$  Hz, 6H, H-7), 2,78 et 2,79 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 18,5$  Hz /  ${}^{3}J_{H,H} = 5,0$  Hz, 2H, H-4), 2,90 et 2,92 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 18,5$  Hz /  ${}^{3}J_{H,H} = 9,5$  Hz, 2H, H-4), 3,5 (m, 2H, H-3), 5,45 et 5,46 (q,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,3$  Hz, 2H, H-6), 7,2-7,5 (m, 10H, H-9,10,11).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 16,1 et 16,4 (C-7), 29,3 (m, C-4), 44,0 (q,  ${}^{2}J_{C,F}$  = 29,9 Hz, C-3), 51,0 et 51,2 (C-6), 123,7 et 123,8 (q,  ${}^{1}J_{C,F}$  = 278,8 Hz, C-12), 127,3 et 127,5 (C-9 ou C-10), 128,0 et 128,1 (C-11), 128,5 (C-9 ou C-10), 138,5 et 138,7 (C-8), 169,3 (m, C-2), 173,1 et 173,2 (C-5).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -69,5 et -69,4 (d,  ${}^{3}J_{F,H} = 9,5$  Hz, F-12).

**IR (film) :** 2981, 1713, 1606, 1505, 1455, 1385.

**GC-MS (IE) :** 271 [M<sup>+</sup>], 228 (100), 146, 104, 77. C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, M = 271,24

• Méthode B

Mode opératoire général :

La procédure est identique à celle décrite en *Méthode A* (page 208), à l'exception que le milieu n'est pas chauffé à 200°C, mais simplement à 110°C pendant deux heures. Après traitement et purification sur colonne de silice, les succinimides <u>120</u> à <u>124</u> sont isolées.

#### 1-Phényl-3-trifluorométhylpyrrolidine-2,5-dione



<u>Rendement :</u> 81% (197 mg)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 117^{\circ}C$  (recristallisation dans le toluène)

Rf = 0,4 (essence G/AcOEt : 80/20)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 2,86 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 18,6 \text{ Hz} / {}^{3}J_{H,H} = 5,5 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-4}$ ), 2,99 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 18,6 \text{ Hz} / {}^{3}J_{H,H} = 9,5 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-4}$ ), 3,6 (m, 1H, H-3), 7,1 (dm,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,5 \text{ Hz}, 2\text{H}, \text{H-7}$ ), 7,4 (m, 3H, H-8,9).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 29,4 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,0$  Hz, C-4), 44,4 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 29,9$  Hz, C-3), 123,7 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 278,5$  Hz, C-10), 126,3 (C-7), 129,2 (C-9), 129,3 (C-8), 131,0 (C-6), 168,7 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,7$  Hz, C-2), 172,5 (C-5).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -69,2 (d,  ${}^{3}J_{F,H} = 9,5$  Hz, F-10).

**IR** (**KBr**) : 3074, 2960, 1717 (CO), 1406, 1212.

**GC-MS (IE) :** 243 [M<sup>+</sup>], 174, 120, 95, 91 (100), 77.

Analyse élémentaire :  $C_{11}H_8F_3NO_2$ , M = 243,18

calculée :	C 54,33	Н 3,32	N 5,76
trouvée :	C 54,56	Н 3,13	N 5,72

# 1-(p-Méthoxyphényl)-3-trifluorométhylpyrrolidine-2,5-dione



<u>Rendement :</u> 81% (221 mg)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 148-150^{\circ}C$ 

Rf = 0.3 (essence G/AcOEt : 70/30)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 2,95 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 18,6 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5,3 Hz, 1H, H-4), 3,09 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 18,6 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9,6 Hz, 1H, H-4), 3,6 (m, 1H, H-3), 3,82 (s, 3H, H-10), 6,98 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8,6 Hz, 2H, H-7 ou H-8), 7,15 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8,6 Hz, 2H, H-7 ou H-8).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 29,4 (q,  ${}^{3}J_{C,F}$  = 2,0 Hz, C-4), 44,3 (q,  ${}^{2}J_{C,F}$  = 30,1 Hz, C-3), 55,4 (C-10), 114,5 (C-7 ou C-8), 123,5 (C-6), 123,7 (q,  ${}^{1}J_{C,F}$  = 279,1 Hz, C-11), 127,5 (C-7 ou C-8), 159,8 (C-9), 169,0 (q,  ${}^{3}J_{C,F}$  = 3,2 Hz, C-2), 172,8 (C-5).
- **RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -69,3 (d,  ${}^{3}J_{F,H} = 8,6$  Hz, F-11).
- **IR (KBr) :**3020, 2955, 1714, 1609, 1445, 1411.
- **GC-MS (IE) :** 273 (M<sup>+</sup>, 100), 204, 122.

Analyse élémentair	$\mathbf{re}: C_{12}H_{10}F_{3}$	$NO_3, M = 273, 21$	
calculée :	C 52,75	Н 3,69	N :

calculee :	C 52,75	H 3,69	N 5,13
trouvée :	C 52,89	Н 3,63	N 4,80

## 1-(Pyridin-2-yl)-3-trifluorométhylpyrrolidine-2,5-dione



<u>Rendement :</u> 31% (76 mg)

Caractérisation :

Huile

Rf = 0.5 (essence G/AcOEt : 60/40)
- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 3,04 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 18,6 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5,4 Hz, 1H, H-4), 3,20 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 18,6 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9,7 Hz, 1H, H-4), 3,8 (m, 1H, H-3), 7,30 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,9 Hz / <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 0,9 Hz, 1H, H-7), 7,41 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,9 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4,9 Hz / <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 0,9 Hz, 1H, H-9), 7,89 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,9 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,9 Hz / <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1,8 Hz, 1H, H-8), 8,65 (dm, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4,9 Hz, 1H, H-10).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 29,8 (m, C-4), 44,7 (q,  ${}^{2}J_{C,F}$  = 30,1 Hz, C-3), 122,2 (C-7 ou C-9), 123,7 (q,  ${}^{1}J_{C,F}$  = 278,8 Hz, C-11), 124,6 (C-9 ou C-7), 138,7 (C-8), 145,3 (C-6), 149,9 (C-10), 168,2 (m, C-2), 171,9 (C-5).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -69,0 (d,  ${}^{3}J_{F,H} = 9,5$  Hz, F-11).

IR (KBr): 3064, 2930, 1798, 1736, 1594, 1472, 1439, 1387.

**HRMS (ES+) :** pour  $C_{10}H_7F_3N_2O_2+H^+$ 

calculée : 245,0538

trouvée : 245,0534

#### 1-Amino-3-trifluorométhylpyrrolidine-2,5-dione



<u>Rendement :</u> 45% (82 mg)

Caractérisation :

Huile

Rf = 0.3 (essence G/AcOEt : 40/60)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CD**<sub>3</sub>**OD**) : 2,86 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 18,3 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4,8 Hz, 1H, H-4), 3,09 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 18,3 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9,5 Hz, 1H, H-4), 3,97 (qdd, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = 9,5 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9,5 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4,8 Hz, 1H, H-3), NH<sub>2</sub> non visible.
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CD**<sub>3</sub>**OD**) : 29,5 (q, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 2,1 Hz, C-4), 44,8 (q, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 29,9 Hz, C-3), 126,5 (q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 277,4 Hz, C-6), 170,8 (q, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 3,2 Hz, C-2), 174,7 (C-5).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CD**<sub>3</sub>**OD**) : -68,7 (d,  ${}^{3}J_{F,H} = 9,5$  Hz, F-6).

**GC-MS (IE)**: 183 [M+1]<sup>+</sup>, 156, 123, 95 (100), 77, 69.

**HRMS (ES+) :** pour  $C_5H_5F_3N_2O_2+H^+$ 

calculée :	183,0381
trouvée :	183,0376

#### 1-Méthylamino-3-trifluorométhylpyrrolidine-2,5-dione



Rendement: 47% (92 mg)

Caractérisation :

Huile

Rf = 0.4 (essence G/AcOEt : 50/50)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 2,71 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5,2 Hz, 3H, H-6), 2,83 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 18,6 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4,8 Hz, 1H, H-4), 3,00 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 18,6 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9,5 Hz, 1H, H-4), 3,6 (m, 1H, H-3), 4,73 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5,2 Hz, 1H, NH).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 27,8 (q, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 2,1 Hz, C-4), 37,5 (C-6), 42,7 (q, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 30,1 Hz, C-3), 123,5 (q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 279,0 Hz, C-7), 167,0 (q, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 3,2 Hz, C-2), 170,9 (C-5).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -69,5 (d,  ${}^{3}J_{F,H} = 9,5$  Hz, F-7).

**IR** (**KBr**) : 3497, 3303, 2944, 1717, 1361, 1259, 1178.

**GC-MS (IE) :** 197 [M+1]<sup>+</sup>, 168, 95, 77, 69 (100).

**HRMS (ES+) :** pour  $C_6H_7F_3N_2O_2+H^+$ 

calculée : 197,0538 trouvée : 197,0543



#### 1-Méthyl-3-trifluorométhylpyrrolidine-2,5-dione

#### Mode opératoire :

A une suspension d'éthylate de sodium (68 mg, 1 mmol, 2 éq.) dans le toluène anhydre (3 mL), est ajoutée la N,N'-diméthylhydrazine dichlorhydratée (69 mg, 0,52 mmol, 1,05 éq.). Le mélange est agité à température ambiante pendant une heure. Puis le  $\gamma$ carboxythioester <u>114</u> (120 mg, 0,50 mmol, 1 éq.) est additionné au milieu réactionnel, qui est chauffé à 110°C pendant 2 heures. Le milieu est refroidi, dilué dans l'éther (5 mL), puis lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium (3 mL). Après décantation et séparation des phases, la phase aqueuse est reprise à l'éther (3 x 5 mL). La phase éthérée est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le brut est ensuite chromatographié sur silice.

Rendement: 30% (54 mg)

Caractérisation :

Liquide Rf = 0,3 (essence G/AcOEt : 80/20) RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 2,87 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 18,5 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5,3 Hz, 1H, H-4), 3,01 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 18,5 Hz / <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9,5 Hz, 1H, H-4), 3,07 (s, 3H, H-6), 3,6 (m, 1H, H-3). RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>) : -69,3 (d, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 8,6 Hz, F-7). GC-MS (IE) : 182 [M+1]<sup>+</sup>, 181 [M<sup>+</sup>], 124, 96 (100). C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, M = 181,12



#### 4-Hydroxyl-3-trifluorométhyl-N-(p-méthoxyphényl)-butyramide

Mode opératoire :

A une solution de succinimide <u>121</u> (80 mg, 0,3 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol absolu (1 mL), est ajouté le borohydrure de sodium (55 mg, 1,5 mmol, 5 éq.) à -20°C et sous atmosphère d'argon. Puis le mélange est agité à température ambiante pendant une heure. Après évaporation de l'éthanol et dilution dans le  $CH_2Cl_2$  (2 mL), le milieu est hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique 1N. Après séparation, la phase aqueuse est reprise dans le  $CH_2Cl_2$  (3 x 2 mL) et les phases organiques séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Rendement: 42% (35 mg)

Caractérisation :

Solide

Rf = 0,4 (essence G/AcOEt : 50/50)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (acétone-d<sub>6</sub>) : 2,64 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 15,6 \text{ Hz} / {}^{3}J_{H,H} = 5,5 \text{ Hz}$ , 1H, H-2), 2,79 (dd,  ${}^{2}J_{H,H} = 15,6 \text{ Hz} / {}^{3}J_{H,H} = 7,7 \text{ Hz}$ , 1H, H-2), 2,9-3,1 (m, 1H, H-3), 3,76 (s, 3H, H-9), 3,79 (m, 2H, H-4), 4,27 (m, 1H, OH), 6,86 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 9,1 \text{ Hz}$ , 2H, H-7), 7,57 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 9,1 \text{ Hz}$ , 2H, H-6), 9,3 (m, 1H, NH).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (acétone-d<sub>6</sub>) : 33,2 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,1$  Hz, C-2), 43,4 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 24,5$  Hz, C-3), 56,0 (C-9), 59,8 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 3,0$  Hz, C-4), 115,0 (C-7), 122,1 (C-6), 129,2 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 280,0$  Hz, C-10), 133,7 (C-5), 157,3 (C-8), 169,1 (C-1).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (acétone-d<sub>6</sub>) : -68,8 (d,  ${}^{3}J_{F,H} = 9,5$  Hz, CF<sub>3</sub>).

 $C_{12}H_{14}F_3NO_3$ , M = 277,25



#### 4-Amino-3-éthylsulfanylcarbonyl-5,5,5-trifluoropent-3-ènoate d'éthyle

#### Mode opératoire :

Un barbotage d'ammoniac gazeux est réalisé dans une solution de diester <u>60b</u> (200 mg, 0,6 mmol, 1 éq.) dans l'éther (2 mL). La réaction est conduite pendant 10 min à -10°C. L'éther est évaporé et le brut est chromatographié sur colonne de silice.

Rendement: 74% (127 mg)

Caractérisation :

Liquide

Rf = 0.4 (essence G/AcOEt : 90/10)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,25 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,1 Hz, 3H, H-10), 1,26 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,4 Hz, 3H, H-8), 2,91 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,4 Hz, 2H, H-7), 3,46 (q, <sup>5</sup>J<sub>H,F</sub> = 1,4 Hz, 2H, H-2), 4,16 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,1 Hz, 2H, H-9), 7,3 (m, 2H, NH<sub>2</sub>).
- **RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) : 14,1 et 14,5 (C-8,10), 23,5 (C-7), 32,0 (C-2), 60,9 (C-9), 99,2 (C-3), 120,5 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 278,7$  Hz, C-5), 143,8 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 31,0$  Hz, C-4), 171,1 (C-1), 193,5 (C-6).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -66,9 (s, 3F, F-5).

**IR (Film) :** 3416, 3283, 2982, 1736, 1634, 1176.

**GC-MS (IE) :** 285 [M<sup>+</sup>], 224, 196, 168, 150 (100), 54.

 $C_{10}H_{14}F_3NO_3S$ , M = 285,29



#### 3-Ethylsulfanylcarbonyl-4-fluoro-5,5,5-trifluoropent-2-ènoate d'éthyle

Mode opératoire :

A une solution de diester <u>60b</u> (500 mg, 1,6 mmol, 1 éq.) dans le toluène (10 mL), est introduite la triéthylamine (226  $\mu$ L, 1,6 mmol, 1 éq.). Après 16 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est lavé avec une solution saturée de NaCl (7 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est reprise à l'éther (3 x 10 mL). Les phases organiques sont recombinées, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit est chromatographié sur colonne de silice. 374 mg de produit sont isolés et 35 mg de substrat récupérés.

<u>Rendement :</u> 81%, TT = 93%, Sélectivité = 87%

Caractérisation :

Liquide

Rf = 0.3 (essence G/AcOEt : 95/5)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,30 et 1,31 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,3$  Hz, 6H, H-8,10), 3,03 (q,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,3$  Hz, 2H, H-7), 4,24 (m, 2H, H-9), 5,49 (dq,  ${}^{2}J_{H,F} = 44,0$  Hz /  ${}^{3}J_{H,F} = 6,0$  Hz, 1H, H-4), 6,39 (s, 1H, H-2).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 13,8 et 14,0 (C-8,10), 24,2 (C-7), 61,8 (C-9), 85,8 (dq,  ${}^{1}J_{C,F} = 196,6 \text{ Hz} / {}^{2}J_{C,F} = 36,0 \text{ Hz}, \text{C-4}$ ), 121,1 (qd,  ${}^{1}J_{C,F} = 282,8 \text{ Hz} / {}^{2}J_{C,F} = 27,8 \text{ Hz}, \text{C-5}$ ), 126,4 (d,  ${}^{3}J_{C,F} = 10,7 \text{ Hz}, \text{C-2}$ ), 141,7 (d,  ${}^{2}J_{C,F} = 16,7 \text{ Hz}, \text{C-3}$ ), 163,4 (C-1), 189,9 (d,  ${}^{3}J_{C,F} = 3,2 \text{ Hz}, \text{C-6}$ ).
- **RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -199,5 (dq,  ${}^{2}J_{F,H} = 44,0 \text{ Hz} / {}^{3}J_{F,F} = 12,1 \text{ Hz}, 1F, F-4$ ), -77,5 (dd,  ${}^{3}J_{F,F} = 12,1 \text{ Hz} / {}^{3}J_{F,H} = 6,0 \text{ Hz}, 3F, F-5$ ).
- **IR (film) :** 2984, 2937, 1735, 1670, 1193, 1148.

 $C_{10}H_{12}F_4O_3S$ , M = 288,26



#### 4-(Ethoxycarbonylméthyl)-3-hydroxy-1-méthyl-5-trifluorométhylpyrazole

#### Mode opératoire :

A une solution de diester <u>60b</u> (200 mg, 0,6 mmol, 1 éq.) dans le toluène (5 mL), est ajoutée la méthylhydrazine (73 mL, 1,4 mmol, 2,1 éq.). Le mélange est chauffé à 80°C pendant une heure. Le toluène est évaporé sous pression réduite et le brut est chromatographié sur colonne de silice. 100 mg de produit sont isolés et 24 mg de substrat récupérés.

Rendement : 66%, TT = 88%, sélectivité = 75%

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 92-94^{\circ}C$ 

Rf = 0.3 (essence G/AcOEt : 80/20)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,27 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,1 Hz, 3H, H-9), 3,53 (s, 2H, H-6), 3,80 (s, 3H, H-10), 4,18 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,1 Hz, 2H, H-8), 11,1 (s, 1H, N-H).
- **RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) : 14,1 (C-9), 27,6 (C-6), 37,5 (C-10), 61,2 (C-8), 99,9 (C-4), 120,0 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 269,9$  Hz, CF<sub>3</sub>), 130,2 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 37,8$  Hz, C-5), 159,3 (C-3), 170,5 (C-7).

**RMN**<sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -59,9 (s, 3F, CF<sub>3</sub>).

**IR** (**KBr**) : 3058, 2991, 2648, 1736, 1553, 1294, 1129.

**GC-MS (IE) :** 252 [M<sup>+</sup>], 206, 179 (100), 110.

**Analyse élémentaire :**  $C_9H_{11}F_3N_2O_3$ , M = 252,19

calculée :	C 42,86	Н 4,40	N 11,11
trouvée :	C 43,14	Н 4,49	N 10,56



#### 4-(Carboxyméthyl)-3-hydroxy-1-méthyl-5-trifluorométhylpyrazole

#### Mode opératoire :

A une solution de pyrazole <u>134</u> (60 mg, 0,2 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol (1 mL), est introduite une solution de potasse 3M (1 mL). Le mélange est chauffé à 80°C pendant 2 heures. Après refroidissement et évaporation du solvant sous pression réduite, le milieu est dilué dans l'éther (2 mL), puis neutralisé avec une solution d'acide chlorhydrique 1N. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est reprise à l'éther (3 x 2 mL). Les phases éthérées sont recombinées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées. Le produit obtenu est cristallin et peut être recristallisé.

Rendement: 99% (44 mg)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 210-213^{\circ}C$ 

Rf = 0,2 (essence G/AcOEt : 40/60)

**RMN** <sup>1</sup>**H** (acétone-d<sub>6</sub>) : 3,51 (s, 2H, H-6), 3,77 (s, 3H, H-8).

**RMN** <sup>13</sup>**C** (acétone-d<sub>6</sub>) : 27,6 (C-6), 38,0 (C-8), 101,3 (C-4), 121,3 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 268,8$  Hz, CF<sub>3</sub>), 129,7 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 37,2$  Hz, C-5), 159,4 (C-3), 172,0 (C-7).

**RMN**<sup>19</sup>**F** (acétone-d<sub>6</sub>) : -58,7 (s, 3F, CF<sub>3</sub>).

**IR** (**KBr**) : 3062, 2966, 2644, 1712, 1185, 1123, 1037.

**HRMS (ES+) :** pour  $C_7H_7F_3N_2O_3+H^+$ 

calculée : 225,0487 trouvée : 225,0488

$$C_{2}F_{5}$$

$$C_{2}F_{5}$$

$$C_{2}E_{1}$$

$$C_{$$

#### 5-(Ethoxycarbonylméthyl)-2-phényl-6-trifluorométhylpyrimidin-4-one

#### Mode opératoire :

A une suspension de benzamidine chlorhydratée (1,2 g, 6,5 mmol, 4 éq.) dans un mélange de  $CH_2Cl_2$  (5 mL) et d'eau (1 mL) est ajouté l'hydroxyde de potassium en pastilles (318 mg, 5,7 mmol, 3,5 éq.). Le mélange est agité pendant 30 min à température ambiante. Puis le diester <u>60b</u> (500 mg, 1,6 mmol, 1 éq.) est additionné. Après 10 heures de réaction à température ambiante, le milieu est lavé à l'eau (3 mL) et les phases séparées. La phase aqueuse est reprise dans  $CH_2Cl_2$  (3 x 5 mL) et les phases organiques sont recombinées, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut est chromatographié sur plaques de silice préparatives. Les deux pyrimidinones <u>136</u> et <u>137</u> sont isolées dans un rapport 6 : 1.

<u>Rendement :</u> 39% (204 mg, <u>136</u>) / 7% (37 mg, <u>137</u>)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 218-221^{\circ}C$ 

Rf = 0.2 (essence G/AcOEt : 70/30)

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,24 (t,  ${}^{3}J_{H,H}$  = 7,1 Hz, 3H, H-10), 3,83 (s, 2H, H-7), 4,17 (q,  ${}^{3}J_{H,H}$  =7,1 Hz, 2H, H-9), 7,5-7,7 (m, 3H, H-14,15), 8,2-8,4 (m, 2H, H-13), 13,3 (m, 1H, NH).

**RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 14,1 (C-10), 30,7 (C-7), 61,4 (C-9), 119,4 (C-5), 121,2 (q,  ${}^{1}J_{C,F} = 277,0$ Hz, C-11), 127,9 (C-13), 129,1 (C-14), 130,6 (C-12), 132,8 (C-15), 150,8 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 34,0$  Hz, C-6), 155,9 (C-2), 165,4 (C-4), 169,3 (C-8).

**RMN**<sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -65,9 (s, F-11).

**IR** (**KBr**) : 3084, 2997, 1741, 1652, 1555.

**Analyse élémentaire :**  $C_{15}H_{13}F_{3}N_{2}O_{3}$ , M = 326,27

calculée :	C 55,22	Н 4,02	N 8,59
trouvée :	C 54,99	Н 3,92	N 8.39



#### 6-(Ethoxycarbonyl)-2-phényl-5-(2,2,2-trifluoroéthyl)-pyrimidin-4-one

#### Mode opératoire :

A une suspension de benzamidine chlorhydratée (163 mg, 1 mmol, 1,5 éq.) dans un mélange de  $CH_2Cl_2$  (2 mL) et d'eau (0,5 mL) est ajoutée l'hydroxyde de potassium en pastilles (47 mg, 0,8 mmol, 1,2 éq.). Le mélange est agité pendant 30 min à température ambiante. Puis le diester insaturé **129** (200 mg, 0,7 mmol, 1 éq.) est additionné. Après 10 heures de réaction à température ambiante, le milieu est lavé à l'eau (1 mL) et les phases séparées. La phase aqueuse est reprise dans  $CH_2Cl_2$  (3 x 3 mL) et les phases organiques sont recombinées, séchées sur  $Na_2SO_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut est chromatographié sur plaques de silice préparatives. Les deux pyrimidinones **137** et **136** sont isolées dans un rapport 6 : 1 et 90 mg de substrat sont récupérés.

<u>Rendement</u>: 18% (41 mg), TT = 55%, sélectivité = 33% (<u>137</u>) 3% (7 mg), TT = 55%, sélectivité = 5% (<u>136</u>)

Caractérisation :

Solide,  $T_F = 222-225^{\circ}C$ 

Rf = 0.3 (essence G/AcOEt : 70/30)

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,45 (t,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,1$  Hz, 3H, H-9), 3,89 (q,  ${}^{3}J_{H,F} = 10,5$  Hz, 2H, H-10), 4,49 (q,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,1$  Hz, 2H, H-8), 7,5-7,7 (m, 3H, H-13,14,15), 8,2-8,3 (m, 2H, H-13,14,15), 13,3 (m, 1H, NH).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 14,0 (C-9), 28,8 (q,  ${}^{2}J_{C,F} = 31,7$  Hz, C-10), 62,6 (C-8), 115,3 (q,  ${}^{3}J_{C,F} = 2,7$  Hz, C-5), 120-130 (C-11), 128,0 et 129,0 (C-13,14), 130,8 (C-12), 132,9 (C-15), 155,0 et 156,8 (C-2,6), 164,9 et 165,2 (C-4,7).

**RMN** <sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -65,0 (t,  ${}^{3}J_{F,H} = 10,5 \text{ Hz}, \text{ F-11}$ ).

IR (KBr): 3432, 2969, 1745, 1654, 1547.

**GC-MS (IE) :** 327 [M+1]<sup>+</sup>, 281, 220, 205 (100), 145.

**HRMS (ES+) :** pour  $C_{15}H_{13}F_3N_2O_3+H^+$ 

calculée : 327,0957 trouvée : 327,0951

#### CHAPITRE V



#### 1-[4-(3'-(S)-tert-Butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1'-yl)-phényl]-propan-2-one

#### Mode opératoire :

Dans un bicol équipé d'un réfrigérant, sont introduits le palladium diacétate (32 mg, 0,1 éq.) et le BINAP racémique (132 mg, 0,15 éq.) dans 12 mL de toluène anhydre et désoxygéné par barbotage d'argon. On laisse agiter le mélange pendant 15 min, puis sont ajoutés successivement le dérivé bromé <u>140</u> (300 mg, 0,2 mmol, 1 éq.), l'amine secondaire (314 mg, 1,2 éq.) et le carbonate de césium en poudre (642 mg, 1,4 éq.). Le milieu réactionnel est chauffé à 80°C sous atmosphère inerte. Le milieu se colore en rouge. Après 3 heures, le mélange est refroidi et lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium (10 mL). Après décantation et séparation des phases, la phase aqueuse est reprise à l'acétate d'éthyle (3 x 15 mL). Les phases organiques sont recombinées, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le brut est chromatographié sur colonne de silice.

Rendement: 32% (144 mg)

Caractérisation :

Rf = 0.2 (essence G/AcOEt : 80/20)

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,28 (s, 9H, H-14), 2,01 (s, 3H, H-3), 2,0-4,5 (m, 7H, H-8,9,10,11), 3,65 (s, 2H, H-1), 7,05 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,6$  Hz, 2H, H-5 ou H-6), 7,35 (d,  ${}^{3}J_{H,H} = 7,6$  Hz, 2H, H-6 ou H-5), > 7,5 (m, 1H, NH).

**LC-MS (ES+) :** 319,5 [M+H]<sup>+</sup>, 263.

 $C_{18}H_{26}N_2O_3$ , M = 318,42



#### 1-[4'-(tert-Butoxycarbonylamino)-3'-fluoro-biphényl-4-yl]-propan-2-one

#### Mode opératoire :

Le dérivé bromé <u>140</u> (500 mg, 2,3 mmol, 1 éq.) et l'acide boronique (900 mg, 3,5 mmol, 1,5 éq.) sont dissous dans du toluène (25 mL), préalablement désoxygéné par barbotage d'argon pendant 15 min. Sont ensuite introduits une solution de carbonate de sodium 2M (2,5 mL, 4,7 mmol, 2 éq.) et de l'éthanol (1,25 mL). Le milieu est agité et dégazé sous flux d'argon pendant 30 min. Puis le tétrakis(triphénylphosphine) palladium (135 mg, 0,05 éq.) est additionné et le mélange est porté à reflux du toluène pendant 2 heures. Le milieu se colore en jaune. Après refroidissement, le mélange est lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium (20 mL) et la phase aqueuse est reprise à l'acétate d'éthyle (3 x 25 mL). Les phases organiques recombinées sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié sur colonne de silice.

Rendement: 97% (780 mg)

Caractérisation :

Solide blanc

Rf = 0,4 (essence G/AcOEt : 80/20), révélateur : ac. phosphomolybdique ou ninhydrine.

- **RMN** <sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 1,60 (s, 9H, H-16), 2,25 (s, 3H, H-3), 3,79 (s, 2H, H-1), 6,83 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7,2-7,6 (m, 6H, H<sub>arom</sub>), 8,2 (m, 1H, NH).
- **RMN** <sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>) : 28,2 (C-16), 29,3 (C-3), 50,5 (C-1), 81,1 (C-15), 113,1 (d,  ${}^{2}J_{C,F} = 20,2$ Hz, C-9 ou C-11), 120,2 (C-4 ou C-7), 122,8 (d,  ${}^{3}J_{C,F} = 3,2$  Hz, C-8 ou C-12), 126,0 (d,  ${}^{2}J_{C,F} = 10,6$  Hz, C-11 ou C-9), 127,0 et 129,9 (C-5,6), 133,3 (C-7 ou C-4), 135,7 (d,  ${}^{3}J_{C,F} = 7,4$  Hz, C-12 ou C-8), 138,3 (d,  ${}^{4}J_{C,F} = 1,8$  Hz, C-13), 152,2 (d,  ${}^{1}J_{C,F} = 242,2$  Hz, C-10), 152,3 (C-14), 206,2 (C-2).

**RMN**<sup>19</sup>**F** (**CDCl**<sub>3</sub>) : -132,8 (s, F-10).

**GC-MS** (**IE**) : 243 [M-Boc]<sup>+</sup>, 200 (100).

 $C_{20}H_{22}FNO_3$ , M = 343,40



### <u>6-[4'-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3'-fluoro-biphényl-4-yl]-3-[*N*-méthyl-*N*-(3'-(diméthylamino)propyl)amino]-4-trifluorométhylpyridazine</u>

Mode opératoire :

Le dérivé bromé <u>94</u> (20 mg, 1 éq.) et l'acide boronique (15 mg, 1,2 éq.) sont dissous dans du toluène (0,5 mL), préalablement désoxygéné par barbotage d'argon pendant 15 min. Sont ensuite introduits une solution de carbonate de sodium 2M (36  $\mu$ L, 1,5 éq.) et de l'éthanol (20  $\mu$ L). Le milieu est agité et dégazé sous flux d'argon pendant 30 min. Puis le tétrakis(triphénylphosphine) palladium (5 mg, 0,1 éq.) est additionné et le mélange est chauffé à 80°C pendant 20 heures. Après refroidissement, le mélange est dilué dans 3 mL de toluène, lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium (2 mL) et la phase aqueuse est reprise à l'acétate d'éthyle (3 x 3 mL). Les phases organiques recombinées sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié sur colonne de silice.

Rendement: 46% (12 mg)

Caractérisation :

Solide

LC-MS (ES+): 548,5 [M+H]<sup>+</sup>, 448,5 [M-Boc+H]<sup>+</sup>.

 $C_{28}H_{33}F_4N_5O_2$ , M = 547,60



# <u>6-[4'-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3'-fluoro-biphényl-4-yl]-3-[4'-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3'-fluoro-phényl]-4-trifluorométhylpyridazine</u>

Mode opératoire :

Le dérivé dihalogéné **<u>88</u>** (50 mg, 0,15 mmol, 1 éq.) et l'acide boronique (95 mg, 0,37 mmol, 2,5 éq.) sont dissous dans du toluène (1 mL), préalablement désoxygéné par barbotage d'argon pendant 15 min. Sont ensuite introduits une solution de carbonate de sodium 2M (222  $\mu$ L, 0,45 mmol, 3 éq.) et de l'éthanol (150  $\mu$ L). Le milieu est agité et dégazé sous flux d'argon pendant 30 min. Puis le tétrakis(triphénylphosphine) palladium (18 mg, 0,1 éq.) est additionné et le mélange est chauffé à 80°C pendant 20 heures. Après refroidissement, le mélange est dilué dans 2 mL de toluène, lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium (2 mL) et la phase aqueuse est reprise à l'acétate d'éthyle (3 x 3 mL). Les phases organiques recombinées sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié sur colonne de silice.

Rendement: 42% (40 mg)

<u>Caractérisation :</u> Solide Rf = 0,4 (cyclohexane/AcOEt : 50/50) **LC-MS (ES+) :** 543,4 [M-Boc+H]<sup>+</sup>, 443,4 [M-2Boc+H]<sup>+</sup>.  $C_{33}H_{31}F_5N_4O_4$ , M = 642,63

#### **QUALIFICATIONS des SYNTHONS 99'(A) et 104'(B)**

#### Procédure :

Chacun des synthons <u>99'</u>(A) et <u>104'</u>(B) est mis en réaction avec chacun des synthons 1 à 5 dans des conditions opératoires que nous garderons sous silence. Les réactions sont effectuées en parallèle dans des minis tubes à essai. Elles sont menées en présence d'une quantité suffisante de diisopropyléthylamine pour libérer les molécules de leur chlorhydrate mais aussi pour capter l'acide chlorhydrique formé au cours des réactions avec les synthons 1 et 2. Les couplages avec les acides carboxyliques 3 à 5 sont réalisés en présence de TBTU. Le suivi est effectué par LC-MS. Les caractérisations suivantes ont été réalisées après traitement.



 $C_{24}H_{20}BrF_{3}N_{4}O, M = 517,35$ LC-MS (ES+) : 519 [M+1+H]<sup>+</sup>, 517 [M-1+H]<sup>+</sup>. Pureté HPLC : 89%



 $C_{23}H_{22}BrF_{3}N_{4}O_{4}S, M = 587,42$ LC-MS (ES+) : 589 [M+1+H]<sup>+</sup>, 587 [M-1+H]<sup>+</sup>. Pureté HPLC : 96%



 $C_{29}H_{30}BrF_{3}N_{4}O, M = 587,49$ LC-MS (ES+) : 589,5 [M+1+H]<sup>+</sup>, 587,5 [M-1+H]<sup>+</sup>. Pureté HPLC : 100%



 $C_{25}H_{22}BrF_{3}N_{4}O, M = 531,38$ LC-MS (ES+) : 533 [M+1+H]<sup>+</sup>, 531 [M-1+H]<sup>+</sup>. Pureté HPLC : 100%



 $C_{25}H_{24}BrF_{3}N_{4}O_{2}, M = 549,39$ LC-MS (ES+) : 551 [M+1+H]<sup>+</sup>, 549 [M-1+H]<sup>+</sup>. Pureté HPLC : 88%



 $C_{21}H_{13}BrF_{3}N_{5}O, M = 488,27$ LC-MS (ES+) : 490 [M+1+H]<sup>+</sup>, 488 [M-1+H]<sup>+</sup>. Pureté HPLC : 50%



 $C_{20}H_{15}BrF_3N_5O_4S$ , M = 558,34 Aucune trace en HPLC

В2



 $C_{26}H_{23}BrF_{3}N_{5}O, M = 558,41$ LC-MS (ES+) : 560 [M+1+H]<sup>+</sup>, 558 [M-1+H]<sup>+</sup>. Pureté HPLC : 27%



 $C_{22}H_{15}BrF_{3}N_{5}O, M = 502,30$ LC-MS (ES+) : 504 [M+1+H]<sup>+</sup>, 502 [M-1+H]<sup>+</sup>. Pureté HPLC : 48%



 $C_{22}H_{17}BrF_{3}N_{5}O_{2}, M = 520,31$ LC-MS (ES+) : 522 [M+1+H]<sup>+</sup>, 520 [M-1+H]<sup>+</sup>. Pureté HPLC : 45%

## **BIBLIOGRAPHIE**

- 1. Pozharskii A.F., Soldatenkov A.T., Katritsky A.R., "*Heterocycles in Life and Society*", Wiley, New York, **1997**.
- a) Welch J.T., Eswarakrishnan S., "Fluorine in Bioorganic Chemistry", John Wiley & Sons, 1991. b) Ojima I., McCarthy J.R., Welch J.T., "Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry", ACS Symposium series, 639, 1996.
- 3. a) Hewitt C.D., Silvester M.J., *Aldrichimica Acta* **1988**, *21*, 3. b) Silvester M.J., *Aldrichimica Acta* **1995**, *28*, 45.
- 4. Chenoweth M.B., McCarty L.P., *Pharmacol. Rev.* 1963, 15, 673.
- 5. Smart B.E., J. Fluorine Chem. 2001, 109, 3.
- 6. Hiyama T., "Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications", Springer-Verlag, **2000**.
- 7. Mikami K., Itoh Y., Yamanaka M., Chem. Rev. 2004, 104, 1.
- 8. Streitwieser Jr. A., Holtz D., J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 692.
- a) Henne A.L., Smook M.A., Pelley R.L., J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 4756. b) Henne A.L., Nager M., J. Am. Chem. Soc. 1951, 73, 5527.
- 10. Nguyen T., Rubinstein M., Wakselman C., J. Fluorine Chem. 1978, 11, 573.
- 11. Olah G.A., Mo Y.K., Halpern Y., J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 3551.
- 12. Olah G.A., Prakash G.K.S., Krishnamurthy V.V., J. Org. Chem. 1983, 48, 5116.
- 13. Streitwieser A. Jr., Holtz D., Ziegler G.R., Stoffer J.O., Brokaw M.L., Guibe F., J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 5229.
- 14. Dixon D.A., Fukunaga T., Smart B.E., J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 4027.
- 15. Roberts J.D., Webb R.L., Elhill E.A.M., J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 408.
- 16. O'Hagan D., Harper D.B., J. Fluorine Chem. 1999, 100, 127.
- 17. Ismail F.M.D., J. Fluorine Chem. 2002, 118, 27.
- Differding E., Frick W., Lang R.W., Martin P., Schmit C., Veenstra S., Greuter H., Bull. Soc. Chim. Belg. 1990, 99, 647.
- 19. Lang R.W., Wenk P.F., Helv. Chim. Acta 1988, 71, 596.
- 20. Welch J.T., Tetrahedron 1987, 43, 3123.
- 21. Resnati G., *Il Farmaco* **1990**, *45*, 1043.
- 22. Resnati G., Il Farmaco 1990, 45, 1137.
- 23. Silvester M.J., Aldrichimica Acta 1991, 24, 31.
- 24. Ojima I., Inoue T., Chakravarty S., J. Fluorine Chem. 1999, 97, 3.
- 25. Ohnmacht C.J., Patel A.R., Lutz R.E., J. Med. Chem. 1971, 14, 926.
- 26. Klayman D.L., Science 1985, 228, 1049.

- Magueur G., Crousse B., Charneau S., Grellier P., Bégué J.P., Bonnet-Delpon D., J. Med. Chem. 2004, 47, 2694.
- 28. Freund E., Chem. Ber. 1919, 52, 542.
- 29. a) Kolb M., Synthesis 1990, 171. b) Gröbel B.T., Seebach D., Synthesis 1977, 357.
- 30. Kolb M., "*The chemistry of ketenes, allenes and related compounds*", Patai S., Wiley Chichester Ed., **1980**.
- Caubère P., "Utilisation des dérivés du soufre en chimie organique", Masson Ed., 1984.
- 32. a) Bernardi F., Bottoni A., Venturini A., Mangini A., J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 8171. b) Epiotis N.D., Yates R.L., Bernardi F., Wolfe S., J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 5435.
- a) Wolfe S., Acc. Chem. Res. 1972, 5, 102. b) théorie VSEPR: Gillepsie R.J., Nyholm R.S., Quart. Rev., Chem. Soc. 1957, 11, 339.
- 34. Lehn J.-M., Wipff G., J. Am . Chem. Soc. 1976, 98, 7498.
- 35. Seebach D., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1979, 18, 239.
- a) Peterson D. J., J. Org. Chem. 1968, 33, 780. b) Gilman H., Tomasi R. A., J. Org. Chem. 1962, 27, 3647.
- 37. a) Gröbel B.T., Seebach D., *Chem. Ber.* 1977, *110*, 852. b) Cohen T., Sherbine J.P.,
  Matz J.R., Hutchins R.R., McHenry B.M., Willey P.R., *J. Am. Chem. Soc.* 1984, *106*, 3245. c) Andersen N.H., Yamamoto Y., Denniston A.D., *Tetrahedron Lett.* 1975, *51*, 4547.
- 38. Mikotajczyk M., Grzeszczak S., Zatorski A., Tetrahedron Lett. 1976, 31, 2731.
- 39. Maercker A., Org. React. 1965, 14, 270.
- 40. a) Seebach D., Kolb M., Gröbel B.T., *Chem. Ber.* 1973, *106*, 2277. b) Seebach D.,
  Gröbel B.T., Beck A.K., Braun M., Geiss K.H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1972, *11*, 443.
- 41. a) Arai K., Oki M., *Tetrahedron Lett.* **1975**, *26*, 2183. b) Kruse C.G., Broekhof N.L.J.M., Wijsmas A., Van der Gen A., *Tetrahedron Lett.* **1977**, *10*, 885.
- 42. a) Juaristi E., Valle L., Valenzuela B.A., Aguilar M.A., *J. Am. Chem. Soc.* 1986, *108*, 2000. b) Juaristi E., Gordillo B., Valle L., *Tetrahedron* 1986, *42*, 1963.
- 43. Ishikawa K., Akiba K., Inamoto N., Tetrahedron Lett. 1976, 41, 3695.
- 44. Carey F.A., Neergaard J.R., J. Org. Chem. 1971, 36, 2731.
- 45. Matteson D.S. et coll. : J. Org. Chem. **1979**, 44, 1352. ; J. Am. Chem. Soc. **1977**, 99, 3196. ; J. Am. Chem. Soc. **1978**, 100, 1325. ; J. Am. Chem. Soc. **1975**, 97, 5608.
- 46. Corey E.J., Beames D.J., J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 5829.

- 47. Corey E.J., Kozikowski A.P., Tetrahedron Lett. 1975, 11, 925.
- 48. Cohen T., Gapinski R.E., Hutchins R.R., J. Org. Chem. 1979, 44, 3599.
- 49. Yokoyama M., Imamoto T., Synthesis 1984, 797.
- 50. Kaya R., Beller N.R., Synthesis 1981, 814.
- 51. Dieter R.K., *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3029.
- 52. Goodwin J.A., Kwok I.M.Y., Wakefield B.J., Synthesis 1990, 991.
- 53. Ziegler F.E., Chan C.M., J. Org. Chem. 1978, 43, 3065.
- 54. Schuijl P.J.W., Brandsma L., Arens J.F., *Recueil Tr. Chim. Pays-Bas* **1966**, *85*, 1263. (C.A.N. 66:65035)
- 55. Beslin P., Vallée Y., *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2691.
- 56. Metzner P., Synthesis 1992, 1185.
- 57. Sandrinelli F., Fontaine G., Perrio S., Beslin P., J. Org. Chem. 2004, 69, 6916.
- 58. Harada T., Tamaru Y., Yoshida K., Tetrahedron Lett. 1979, 37, 3525.
- 59. Selzer T., Rappoport Z., J. Org. Chem. 1996, 61, 7326.
- 60. Carey F.A., Court A.S., J. Org. Chem. 1972, 37, 1926.
- 61. Ceruti M., Degani I., Fochi R., Synthesis 1987, 79.
- 62. a) Andersen N.H., Yamamoto Y., Denniston A.D., *Tetrahedron Lett.* **1975**, *51*, 4547. b) Brinkmeyer R.S., *Tetrahedron Lett.* **1979**, *3*, 207.
- 63. Rigby J.H., Kotnis A., Kramer J., J. Org. Chem. 1990, 55, 5078.
- 64. Lee T.J., Holtz W.J., Smith R.L., J. Org. Chem. 1982, 47, 4750.
- 65. Hojo M., Masuda R., Kamitori Y., Tetrahedron Lett. 1976, 13, 1009.
- 66. Seebach D., Bürstinghaus R., Synthesis 1975, 461.
- 67. a) Marshall J.A., Belletire J.L., *Tetrahedron Lett.* 1971, *13*, 871. b) Caballero G.M., Gros E.G., *J. Chem. Res.* 1989, 320.
- 68. Gröbel B.T., Bürstinghaus R., Seebach D., Synthesis 1976, 121.
- 69. a) Seebach D., *Synthesis* 1969, 17. b) Seebach D., Bürstinghaus R., Gröbel B.T., Kolb M., *Liebigs Ann. Chem.* 1977, 830. (C.A.N. 87:152093)
- 70. Carlson R.M., Helquist P.M., Tetrahedron Lett. 1969, 3, 173.
- 71. Ho T.L., *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3.
- 72. Murphy W.S., Wattanasin S., Tetrahedron Lett. 1979, 20, 1827.
- 73. Hünig S., Klaunzer N., Schlund R., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1987, 26, 1281.
- 74. Fang J.M., Chen M.Y., Yang W.J., Tetrahedron Lett. 1988, 29, 5937.
- Bo L., Fallis A.G., *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 5193. / Ziegler F.E., Tam C.C., *J. Org. Chem.* 1979, 44, 3428.

- 76. Seebach D., Kolb M., Gröbel B.T., Tetrahedron Lett. 1974, 36, 3171.
- 77. Kozikowski A.P., Chen Y.Y., J. Org. Chem. 1980, 45, 2236.
- a) Fang J.M., Hong B.C., Liao L.F., J. Org. Chem. 1987, 52, 855. b) Fang J.M., Hong B.C., J. Org. Chem. 1987, 52, 3162.
- Andersen N.H., Duffy P.F., Denniston A.D., Grotjahn D.B., *Tetrahedron Lett.* 1978, 45, 4315.
- 80. Wong M.Y.H., Gray G.R., J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 3548.
- 81. Dvorak D., Arnold Z., Tetrahedron Lett. 1982, 23, 4401.
- 82. Denmark S.E., Sternberg J.A., J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 8277.
- 83. Moss W.O., Bradbury R.H., Hales N.J., Gallagher T., Tetrahedron Lett. 1988, 29, 6475.
- 84. Aggarwal V.K., Steele R.M., Ritmaleni, Barell J.K., Grayson I., J. Org. Chem. 2003, 68, 4087.
- 85. a) Staudinger H., *Die Ketene*, Ed. F. Enke., 1912 b) Staudinger H., Suter E., *Chem. Ber.*1920, *53B*, 1092. c) Blomquist A.T., Kwiatek J., *J. Am. Chem. Soc.* 1951, *73*, 2098.
- 86. a) Aggarwal V.K., Lightowler M., Lindell S.D., *Synlett* 1992, 730. b) Aggarwal V.K., Ali A., Coogan M.P., *Tetrahedron* 1999, 55, 293.
- 87. Aggarwal V.K., Roseblade S., Alexander R., Org. Biomol. Chem. 2003, 1, 684.
- 88. Carreño M.C., Chem. Rev. 1995, 95, 1717.
- 89. Junjappa H., Ila H., Asokan C.V., Tetrahedron 1990, 46, 5423.
- 90. Purkayastha M.L., Ila H., Junjappa H., Synthesis 1989, 20.
- 91. a) Sterlin S.R., Izmailov V.M., Isaev V.L., Shal A.A., Sterlin R.N., Dyatkin B.L., Knunyants I.L., *Zh. Vses. Khim. Obshchest.* 1973, *18*, 710. (C.A.N. 80:81973) b)
  Dashevskaya T.A., Fialkov Y.A., Khranovskii V.A., Cherkasov V.M., *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1984, 402. (C.A.N. 101:23426)
- 92. Pierce O.R., Kane T.G., J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 300.
- 93. a) Gimbert Y., Moradpour A., *Tetrahedron Lett.* 1991, *32*, 4897. b) Tanaka K., Nakai T., Ishakawa N., *Chem. Lett.* 1979, 175. c) Purrington S.T., Samaha N.F., *J. Fluorine Chem.* 1989, *43*, 229.
- 94. Muzard M., Portella C., J. Org. Chem. 1993, 58, 29.
- 95. Markovskii L.N., Slyusarenko E.I., Timoshenko V.M., Kaminskaya E.I., Kirilenko A.G., Shermolovich Y.G., *Zh. Org. Khim.* **1992**, *28*, 14. (C.A.N. 117:150502)
- 96. Gimbert Y., Moradpour A., Dive G., Dehareng D., Lahlil K., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4685.
- 97. Metzner P., Thuillier A., "Sulfur Reagents in Organic Synthesis", Academic Press, 1994.

- 98. Portella C., Shermolovich Y., Tetrahedron Lett. 1997, 38, 4063.
- 99. Timoshenko V.M., Bouillon J.P., Chernega A.N., Shermolovich Y.G., Portella C., *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4324.
- 100. Muzard M., Portella C., Synthesis 1992, 965.
- 101. Solberg J., Benneche T., Undheim K., Acta Chim. Scand. 1989, 69.
- 102. Pirrung M.C., Rowley E.G., Holmes C.P., J. Org. Chem. 1993, 58, 5683.
- 103. Kovregin A.N., Sizov A.Y., Ermolov A.F., Russ. Chem. Bull., Int. Ed. 2001, 50, 1044.
   (C.A.N. 136:183369)
- Bergeron S., Brigaud T., Foulard G., Plantier-Royon R., Portella C., *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 1985.
- Foulard G., Brigaud T., Portella C., J. Org. Chem. 1997, 62, 9107 ; J. Fluorine Chem. 1998, 91, 179.
- 106. Purrington S.T., Sheu K.W., J. Fluorine Chem. 1993, 65, 165.
- 107. Huot J.F., Muzard M., Portella C., Synlett 1995, 247.
- 108. Muzard M., Thèse de Doctorat, Reims, 1993.
- 109. Huot J.F., Muzard M., Portella C., Synlett 1995, 247.
- 110. Hénin B., Huot J.F., Portella C., J. Fluorine Chem. 2001, 107, 281.
- 111. Bouillon J.P., Hénin B., Huot J.F., Portella C., Eur. J. Org. Chem. 2002, 1556.
- 112. Bouillon J.P., Tinant B., Nuzillard J.M., Portella C., Synthesis 2004, 711.
- 113. a) De Cock C., Piettre S., Lahousse F., Janousek Z., Merenyi R., Viehe H.G., *Tetrahedron* 1985, 41, 4183. b) Piettre S., De Cock C., Merenyi R., Viehe H.G., *Tetrahedron* 1987, 43, 4309.
- 114. Purrington S.T., Sheu K.W., Tetrahedron Lett. 1992, 33, 3289.
- Timoshenko V.M., Bouillon J.P., Shermolovich Y.G., Portella C., *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 5809.
- 116. Bouillon J.P., Shermolovich Y.G., Portella C., Tetrahedron Lett. 2001, 42, 2133.
- 117. Samusenko Y.V., Aleksandrov A.M., Yagupol'skii L.M., *Zh. Org. Khim.* 1975, *11*, 626.
   (C.A.N. 82:155642)
- 118. Maghioros G., Schlewer G., Vermuth C.G., Bull. Soc. Chim. Fr. 1985, 865.
- 119. Friedman L., Shechter H., J. Org. Chem. 1960, 25, 877.
- 120. a) Sullivan D.F., Woodbury R.P., Rathke M.W., J. Org. Chem. 1977, 42, 2038. b)
  Häner R., Laube T., Seebach D., J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 5396. c) Seebach D.,
  Amstutz R., Laube T., Schweizer W.B., Dunitz J.D., J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 5403.
- 121. Shriner R.L., Org. React. 1942, 1, 1.

- 122. Datta A., Ila H., Junjappa H., Synthesis 1998, 248.
- Clayden J., Greeves N., Warren S., Wothers P., "Organic Chemistry", Oxford Ed., 2001.
- 124. Thomas S.E., "Synthèse Organique: les rôles du Bore et du Silicium", De Boeck Université Ed., **1997**.
- 125. a) Prakash G.K.S., Yudin A.K., *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757. b) Singh R.P., Shreeve J.M., *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7613.
- 126. Degl'Innocenti A., Capperucci A., Nocentini T., Tetrahedron Lett. 2001, 42, 4557.
- 127. Portella C., Brigaud T., Lefebvre O., Plantier-Royon R., J. Fluorine Chem. 2000, 101, 193.
- 128. Colvin E., "Silicon in Organic Synthesis", Butterworths Ed., 1981.
- 129. Brigaud T., Doussot P., Portella C., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1994, 2117.
- 130. Hosomi A., Shirahata A., Sakurai H., Tetrahedron Lett. 1978, 33, 3043.
- 131. a) Nakamura E., Murofushi T., Shimizu M., Kuwajima I., *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 2346. b) Nakamura E., Shimizu M., Kuwajima I., *Tetrahedron Lett.* 1976, 17, 1699.
- 132. Christe K.O., Jenkins H.D.B., J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 9457.
- Cazeau P., Duboudin F., Moulines F., Babot O., Dunogues J., *Tetrahedron* 1987, 43, 2075.
- 134. Denmark S.E., Harmata M.A., J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 4972.
- 135. Gingras M., Tetrahedron Lett. 1991, 32, 7381.
- 136. Hatanaka Y., Hiyama T., J. Org. Chem. 1988, 53, 918.
- 137. Reetz M.T., Chatziiosifidis I., Künzer H., Müller-Starke H., Tetrahedron 1983, 39, 961.
- 138. Denmark S.E., Ober M.H., Aldrichimica Acta 2003, 36, 75.
- 139. Brulé C., Bouillon J.P., Nicolaï E., Portella C., Synthesis 2003, 436.
- a) Schudt C., Winder S., Mueller B., Ukena D., *Biochem. Pharmacol.* 1991, 42, 153. b)
  Dal Piaz V., Vergelli C., Giovannoni M.P., Scheideler M.A., Petrone G., Zaratin P., *Il Farmaco* 2003, 58, 1063. c) Betti L., Corelli F., Floridi M., Giannaccini G., Macarri L., Manetti F., Strappaghetti G., Botta M., *J. Med. Chem.* 2003, 46, 3555.
- 141. a) Filler R., Kobayashi Y., "Biomedicinal Aspects of Fluorine Compounds" 1982, Elsevier Ed., New York. b) Welch J.T., Eswarakrishnan S., "Fluorine in Bioorganic Chemistry" 1991, John Wiley & Sons Ed., New York.
- 142. a) Vermuth C.G., Bourguignon J.J., Hoffmann R., Boigegrain R., Brodin R., Kan J.P., Soubrié P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1992, 2, 833. b) Vermuth C.G., *Il Farmaco* 1993, 48, 253.

- 143. a) Curran W.C., Ross A., J. Med. Chem. 1974, 17, 273. b) Sircar I., Bobowski G., Bristol J.A., Weishaar R.E., Evans D.B., J. Med. Chem. 1986, 29, 261.
- a) Wipf P., Methot J.L., *Org. Lett.* 1999, *1*, 1253. b) Albright J.D., Moran D.B., Wright W.B., Collins J.B., Beer B., Lippa A.S., Greenblatt E.N., *J. Med. Chem.* 1981, *24*, 592.
- 145. a) Breukelman S.P., Meakins G.D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1985, 1627. b)
  Bourguignon J.J., Vermuth C.G., *J. Org. Chem.* 1981, 46, 4889. c) Reddy R.S.,
  Saravanan K., Kumar P., *Tetrahedron* 1998, 54, 6553.
- 146. a) Reichelt I., Reissig H.U., *Synthesis* 1984, 786. b) Marek R., Potacek M., Marek J., *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 6909. c) Snider B.B., Conn R.S.E., Sealfon S., *J. Org. Chem.* 1979, 44, 218.
- 147. a) Sircar I., Weishaar R.E., Kobylarz D., Moos W.H., Bristol J.A., *J. Med. Chem.* 1987, 30, 1955. b) Robertson D.W., Jones N.D., Krushinski J.H., Pollock G.D., Swartzendruber J.K., Hayes J.S., *J. Med. Chem.* 1987, 30, 623.
- 148. Bristol J.A., Sircar I., Moos W., Evans D.B., Weishaar R.E., J. Med. Chem. 1984, 27, 1099.
- 149. Contreras J.-M., Rival Y.M., Chayer S., Bourguignon J.-J., Vermuth C.G., *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 730.
- Baraldi P.G., Bigoni A., Cacciari B., Caldari C., Manfredini S., Spalluto G., Synthesis 1994, 1158.
- 151. Ates C., Janousek Z., Viehe H.G., Tetrahedron Lett. 1993, 34, 5711.
- 152. a) Coates W.J., McKillop A., *Synthesis* 1993, 334. b) Desos P., Schlewer G., Vermuth C.G., *Heterocycles* 1989, 28, 1085. c) Sircar I., Duell B.L., Bobowski G., Bristol J.A., Evans D.B., *J. Med. Chem.* 1985, 28, 1405.
- 153. Csende F., Szabo Z., Bernath G., Stajer G., Synthesis 1995, 1240.
- 154. Wakselman C., Nguyen T., J. Org. Chem. 1977, 42, 565.
- 155. Steiner G., Gries J., Lenke D., J. Med. Chem. 1981, 24, 59.
- 156. Toma L., Quadrelli P., Bunnelle W.H., Anderson D.J., Meyer M.D., Cignarella G., Gelain A., Barlocco D., J. Med. Chem. 2002, 45, 4011.
- 157. a) Cabarès J., Mavoungou-Gomès L., *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1986, 401. b) Tarzia G., Occelli E., Barone D., *Il Farmaco* 1987, 43, 921. c) Moreau S., Coudert P., Rubat C., Gardette D., Vallee-Goyet D., Couquelet J., Bastide P., Tronche P., *J. Med. Chem.* 1994, 37, 2153.
- 158. Lieberman D.F., Albright J.D., J. Heterocyclic Chem. 1988, 25, 827.
- 159. Sircar I., J. Heterocyclic Chem. 1985, 22, 1045.
- Albright J.D., Moran D.B., Wright W.B., Collins J.B., Beer B., Lippa A.S., Greenblatt E.N., J. Med. Chem. 1981, 24, 592.

- 161. Lippa A.S., Coupet J., Greenblatt E.N., Klepner C.A., Beer B., *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1979**, *11*, 99.
- 162. a) Badr M.Z.A., El-Sherief H.A., El-Naggar G.M., Mahgoub S.A., *J. Heterocyclic Chem.* 1984, 21, 471. b) Daunis J., Guerret-Rigail M., Jacquier R., *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1971, 3043.
- 163. Cava M.P., Levinson M.I., Tetrahedron 1985, 41, 5061.
- 164. Potts K.T., Bordeaux K.G., Kuehnling W.R., Salsbury R.L., J. Org. Chem. 1985, 50, 1677.
- 165. a) Kornet M.J., Crider A.M., Magarian E.O., *J. Med. Chem.* 1977, 20, 405. b) Kornet M.J., Crider A.M., *J. Med. Chem.* 1977, 20, 1210. c) Stratford E.S., Curley R.W. Jr., *J. Med. Chem.* 1983, 26, 1463.
- 166. New J.S., Yevich J.P., Eison M.S., Taylor D.P., Eison A.S., Riblet L.A., VanderMaelem C.P., Temple D.L. Jr., J. Med. Chem. 1986, 29, 1476.
- 167. a) Sewald N., Riede J., Bissinger P., Burger K., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1992, 267. b) Pustovit Y.M., Ogojko P.I., Nazaretian V.P., Faryat'eva L.B., J. Fluorine Chem. 1994, 69, 225. c) Burdon J., Smith T.J., Tatlow J.C., J. Chem. Soc. 1961, 4519.
- 168. Stefanye D., Howard W.L., J. Org. Chem. 1954, 19, 115.
- Le Bourdonnec B., Meulon E., Yous S., Houssin R., Hénichart J.P., J. Heterocyclic Chem. 2000, 37, 1209.
- 170. Degrand C., Jacquin D., Tetrahedron Lett. 1978, 4955.
- 171. Bourel L., Tartar A., Melnyk P., Tetrahedron Lett. 1996, 37, 4145.
- 172. Lidström P., Tierney J., Wathey B., Westman J., Tetrahedron 2001, 57, 9225.
- 173. Brulé C., Bouillon J.P., Portella C., Tetrahedron 2004, 60, 9849.
- 174. Eltamany E.H., Mourad A.F.E., Polish J. Chem. 1987, 61, 425.
- 175. a) Klaver W.J., Hiemstra H., Speckamp W.N., *J. Am. Chem. Soc.* 1989, *111*, 2588. b)
  Marson C.M., Pink J.H., Hall D., Hursthouse M.B., Malik A., Smith C., *J. Org. Chem.* 2003, 68, 792.
- 176. a) Katritzky A.R., Ostercamp D.L., Yousaf T.I., *Tetrahedron* 1987, 43, 5171. b)
  Coispeau G., Elguero J., *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1970, 2717.
- 177. Hamper B.C., Kurtzweil M.L., Beck J.P., J. Org. Chem. 1992, 57, 5680.
- 178. Hamper B.C., J. Fluorine Chem. 1990, 48, 123.
- Kees K.L., Fitzgerald J.J., Steiner K.E., Mattes J.F., Mihan B., Tosi T., Mondoro D., McCaleb M.L., J. Med. Chem. 1996, 39, 3920.
- 180. a) Katritzky A.R., Maine F.W., *Tetrahedron* **1964**, 20, 315. b) Elguero J., Jacquier R., Tarrago G., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 3772. ; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 3780.

- 181. a) Bouillon J.P., Bouillon V., Wynants C., Janousek Z., Viehe H.G., *Heterocycles* 1994, 37, 915. b) Tice C.M., Bryman L.M., *Tetrahedron* 2001, 57, 2689. c) Sing Y.L., Lee L.F., *J. Heterocylic Chem.* 1989, 26, 7. d) Inouye Y., Tezuka K., Takeda W., Sugai S., *J. Fluorine Chem.* 1987, 35, 275. e) Bonacorso H.G., Lopes I.S., Wastowski A.D., Zanatta N., Martins M.A.P., *J. Fluorine Chem.* 2003, 120, 29.
- 182. Chanteau F., Thèse de Doctorat, Reims, 2003.
- 183. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J., Adv. Drug Del. Rev. 1997, 23,3.
- 184. Wolff M.E., "Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Fifth Edition", Vol. 1, John Wiley & Sons, 1994.
- 185. a) Stanforth S.P., *Tetrahedron* 1998, *54*, 263. b) Sonogashira K., Tohda Y., Hagihara N., *Tetrahedron Lett.* 1975, *50*, 4467. c) De Meijere A., Meyer F.E., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, *33*, 2379.
- 186. Kosugi M., Kameyama M., Migita T., Tetrahedron Lett. 1983, 927.
- Guram A.S., Rennels R.A., Buchwald S.L., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1995, 34, 1348.
- 188. a) Louie J., Hartwig J.F., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609. b) Hartwig J.F., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2046.
- 189. Wolfe J.P., Wagaw S., Buchwald S.L., J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 7215.
- 190. Wolfe J.P., Buchwald S.L., J. Org. Chem. 2000, 65, 1144.
- 191. Hartwig J.F., Synlett 1997, 329.
- 192. Miyaura N., Suzuki A., Chem. Rev. 1995, 95, 2457.
- 193. Miyaura N., Yanagi T., Suzuki A., Synth. Commun. 1981, 11, 513.
- 194. a) Sharp M.J., Snieckus V., *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 5997. b) Sharp M.J., Cheng W., Snieckus V., *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 5093.
- 195. Brown A.G., Crimmin M.J., Edwards P.D., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1992, 123.
- 196. Tolman C.A., Chem. Rev. 1977, 77, 313.
- Laboratoire de Chimie Organique Fine et Hétérocycle (L.C.O.F.H.), UMR 6014, IRCOF, Rouen.
- 198. Ellis G.P., Romney-Alexander T.M., Chem. Rev. 1987, 87, 779.
- 199. Reed J.N., Snieckus V., Tetrahedron Lett. 1983, 24, 3795.
- 200. De Silva O.S., Reed J.N., Snieckus V., Tetrahedron Lett. 1978, 19, 5099.

#### <u>Résumé</u>

Les dithioacétals de perfluorocétènes sont des « synthons » très polyvalents. Avec seulement quelques atomes de carbones, ils possèdent différentes réactivités. Plus précisément, cette thèse porte sur leurs applications à la synthèse d'hétérocycles trifluorométhylés d'intérêt biologique, sujet développé en collaboration avec la société pharmaceutique Cerep.

La présence d'un fluor vinylique sur les dithioacétals de perfluorocétènes permet l'introduction de nucléophiles fonctionnalisés afin d'aboutir à des espèces bifonctionnelles, précurseurs d'hétérocycles. Ainsi, la substitution nucléophile de ce fluor par des énolates de cétones ou d'esters donne respectivement des  $\gamma$ -cétothioesters ou des dérivés succiniques. La synthèse de ces derniers a nécessité la mise au point d'une réaction en chaîne originale faisant intervenir un réactif silylé.

A partir des  $\gamma$ -céto  $\alpha$ -trifluorométhylthioesters, la synthèse de 4-trifluorométhylpyridazines, mais aussi de composés bicycliques tels que des 8-trifluorométhyl-1,2,4triazolo[4,3-*b*]pyridazines, a ainsi pu être réalisée.

Bien que leur fonction ester se soit révélée peu réactive, les dérivés succiniques en série trifluorométhylée ont conduit à une famille de succinimides trifluorométhylées. En revanche, la série pentafluoroéthylée a permis la synthèse sélective de pyrimidin-4-ones et de 3-hydroxypyrazoles trifluorométhylés.

La fonctionnalisation ultérieure des pyridazin-3-ones, notamment l'introduction d'une fonction libre en vue d'applications en synthèse parallèle, a permis en particulier l'isolement de deux molécules, qui ont été enregistrées dans la base de données Cerep. Des tests de qualification ont révélé l'aptitude d'un des composés à entrer en synthèse parallèle dans des réactions de couplages peptidiques pour la réalisation d'une première librairie focalisée.

#### Mots clés

- Dithioacétals de perfluorocétènes
- Hétérocycles trifluorométhylés
- Cétothioesters
- Dérivés succiniques
- Nucléophiles silylés

- Couplages pallado-catalysés
- Pharmacophores
- Synthèse parallèle
- Librairies focalisées