

Faculté des sciences

Réactions cupro-catalysées de trifluorométhylcyanation d'allènes

Auteur : Yann Richard

Promoteur : Prof. Olivier Riant

Lecteur·rices : Dr. Ali Ates, Dr. Gabriella Barozzino, Prof. Raphaël Robiette

Année académique 2019-2020

Master [120] en sciences chimiques, à finalité approfondie

Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement les personnes qui m'ont accompagné et soutenu durant ces trois années de Master.

Tout d'abord, je remercie sincèrement mon promoteur de mémoire, le professeur Olivier Riant, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire cette année, pour ses conseils et son encadrement, pour sa patience et sa tolérance, et pour l'atmosphère chaleureuse qu'il a su maintenir au sein de l'équipe malgré une année difficile.

Un immense merci également à Gilles, mon encadrant, pour m'avoir guidé et épaulé tout au long de l'année. Merci pour ta disponibilité et pour tout ce que tu m'as appris.

Je tiens ensuite à remercier infiniment tous les membres de l'équipe du laboratoire, à commencer par François Billard pour le soutien technique et surtout moral qu'il m'a accordé. Merci à chacun d'entre vous pour votre bonne humeur quotidienne et pour vos bons conseils lors des séminaires.

Un grand merci également à Gabriella Barozzino pour le temps qu'elle a consacré aux analyses RMN de mes produits et pour sa disponibilité.

Je souhaiterais aussi remercier mes camarades de classe de Master 2 pour tous les bons moments passés au cours de ces trois années.

J'adresse un remerciement particulier à Yannick, Gaëlle et Gaël, mes cokoteurs sans qui le confinement aurait été bien désagréable. Merci à vous pour les soirées jeu de société et tous les autres bons souvenirs passés en votre compagnie.

Enfin, je remercie mes parents et mon frère pour leur soutien durant toutes ces années, ainsi qu'Elisabeth pour toute l'aide qu'elle m'aura apportée durant l'écriture de ce mémoire.

Table des abréviations

[Ir(ppy)2(dtbbpy)]	[4,4'- <i>Bis</i> (1,1-dimethylethyl)-2,2'-bipyridine- <i>N</i> 1, <i>N</i> 1'] <i>bis</i> [2-(2-pyridinyl- <i>N</i>)phenyl-C]iridium(III)
°C	degré Celsius
5-HT	5-hydroxytryptamine
Å	angström
AcO	acétate
ADME	Absorption-Distribution-Métabolisme-Excrétion
Ar	aryle
BBBPY	4,4'-di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-dipyridyl
cat	catalyseur
COSY	correlation spectroscopy
Cy	cyclohexyle
DMF	N,N-Diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
eq	equivalent
Et	éthyl
EtMgBr	bromure d'éthylmagnésium
GABA	acide γ-aminobutyrique
h	heure
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation

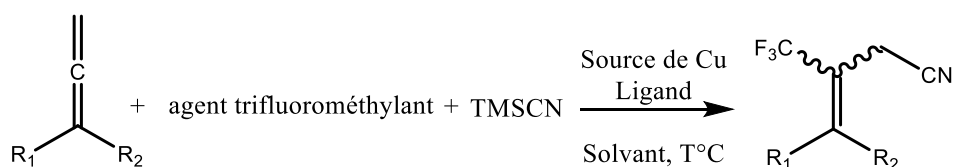
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HMQC	heteronuclear multiple-quantum correlation
Hz	hertz
h ν	excitation lumineuse
iPrCuCl	chloro[1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]cuivre(I)
L	ligand
L*	ligand chiral
LDA	diisopropylamidure de lithium
mCPBA	acide <i>meta</i> -chloroperbenzoïque
Me	méthyl
MeCN	acétonitrile
MeOH	méthanol
min	minute
mol%	pourcentage molaire
n-Bu ₄ NI	iodure de tétrabutylammonium
n-BuLi	n-butyllithium
NOESY	nuclear overhauser effect spectroscopy
O-iPr	isopropoxyde
ON	overnight
pH	potentiel d'hydrogène
Ph	phényl
Ph ₃ PMeBr	bromure de méthyltriphénylphosphonium

RMN	résonance magnétique nucléaire
RT	température ambiante
TBAF	fluorure de tétra-n-butylammonium
tBu	<i>tert</i> -butyl
TCICA	acide trichloroisocyanurique
TfO	triflate
THF	tétrahydrofurane
TM	Trademark symbol
TMSCN	cyanure de triméthylsilyle
TMSN ₃	azoture de triméthylsilyle
TMSNCS	isothiocyanure de triméthylsilyle
Tpy	terpyridine

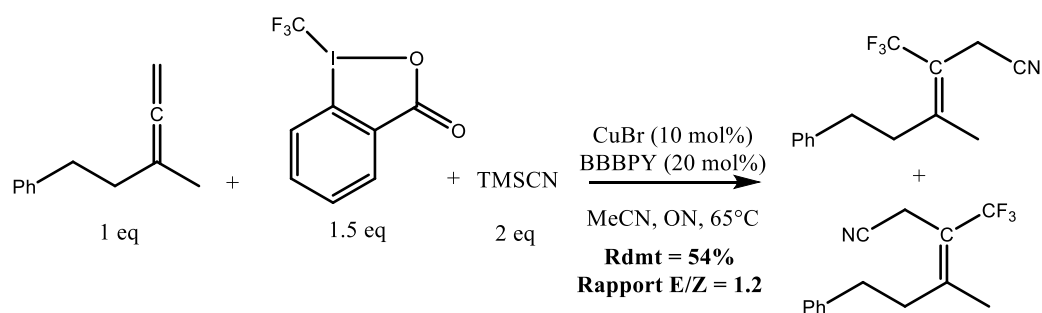
Résumé

Le fluor est un élément qui possède des propriétés uniques. Celles-ci sont à la base des effets biologiques remarquables que peut engendrer l'introduction de fluor, notamment à travers la fonction trifluorométhyle, dans les composés organiques. Depuis 1959 et la première réaction de trifluorométhylation rapportée, de nombreuses stratégies ont été développées à ce sujet. Une approche synthétique des plus prometteuses consiste en l'introduction concomitante d'un groupement trifluorométhyle avec une autre fonction grâce à la catalyse au cuivre.

L'objectif de ce projet était de développer une réaction de trifluorométhylcyanation sur des substrats de type allène par catalyse au cuivre.



La première réaction de catalyse réalisée a permis de valider le caractère régiosélectif de la méthode grâce à la synthèse et à l'isolation de deux isomères de configuration *E/Z*. Un processus d'optimisation a ensuite été mené sur un substrat modèle. Au terme de cette partie, la méthode a été améliorée grâce aux nouvelles conditions de réactions.



Ces conditions ont été appliquées à une courte série d'allènes. Des obstacles au niveau de la purification des produits ont été rencontrés et seul l'un d'entre eux a réussi à être isolé et caractérisé. Les conclusions de ce travail ainsi que les perspectives offertes suite à l'avancée du projet ont été détaillées en fin de manuscrit.

Table des matières

Remerciements	1
Table des abréviations.....	3
Résumé	6
I. Introduction.....	9
I.1. Le fluor en chimie médicinale	9
I.1.1. Le bioisostérisme	9
I.1.2. Les rôles du fluor en chimie médicinale	13
I.1.3. Les médicaments fluorés sur le marché pharmaceutique	18
I.2. Stratégies de trifluorométhylation.....	20
I.2.1. La déoxofluoration	20
I.2.2. La trifluorométhylation nucléophile.....	21
I.2.3. La trifluorométhylation radicalaire	29
I.2.4. La trifluorométhylation electrophile	32
I.3. Réactions de trifluorométhylation cupro-catalysées bifonctionnalisantes	39
II. Objectifs du projet.....	42
III. Résultats et Discussion	46
III.1. Synthèse des réactifs trifluorométhylants	46
III.1.1. Synthèse du réactif de Togni I	46
III.1.2. Synthèse du réactif de Togni II	48
III.2. Synthèse du substrat modèle.....	49
III.3. Optimisation de la méthode	50
III.3.1. Conditions initiales	50
III.3.2. Identification des isomères 10b et 10a	51
III.3.3. Choix du solvant	55
III.3.4. Choix de la source de cuivre.....	56
III.3.5. Choix du ligand	57

III.3.6. Choix de l'agent trifluorométhylant	59
III.3.7. Autres considérations d'optimisation	60
III.3.8. Résultat de l'optimisation	60
III.4. Exemplification de la méthode	62
III. 4. 1. Synthèse de substrats.....	62
III. 4. 2. Application de la méthode	62
III.5. Transformation de produit.....	69
IV. Conclusions et Perspectives	70
V. Experimental Part.....	73
General information	73
Experimental procedures	74
Preparation of trifluoromethyl transfer agents	74
Preparation of allene substrates	80
Copper-catalyzed trifluoromethylcyanation reactions	84
Product transformation.....	99
Bibliographie	100

I. Introduction

I.1. Le fluor en chimie médicinale

Le fluor est un élément qui se distingue par sa petite taille (avec un rayon de van der Waals d'une valeur de 1,47 Å) et sa haute électronégativité (3,98 sur l'échelle de Pauling, la plus haute du tableau périodique). Il forme la plus forte liaison simple covalente avec le carbone¹. Ces particularités sont à la base des propriétés biologiques remarquables engendrées par l'introduction de fluor dans les composés organiques. Ainsi, les substituants de type fluor (-F) et trifluorométhyle (-CF₃) sont fréquemment employés en chimie médicinale dans une approche bioisostérique lors de la conception de médicaments.

I.1.1. Le bioisostérisme²

La notion d'isostérisme est apparue en 1919 avec Irving Langmuir, qui comparait les propriétés physico-chimiques de diverses molécules. Langmuir observa que les molécules dont le nombre et l'arrangement d'électrons étaient similaires présentaient également des propriétés similaires. Cette corrélation lui permit de rassembler différents atomes, groupes d'atomes et molécules parmi 21 groupes de ce qu'il appela des isostères (Tableau 1).

Groupes	Isostères
1	H ⁻ , He, Li ⁺
2	O ²⁻ , F ⁻ , Ne, Na ⁺ , Mg ²⁺ , Al ³⁺
3	S ²⁻ , Cl ⁻ , K ⁺ , Ca ²⁺
...	...
19	SiH ₄ , PH ₄ ⁺
20	MnO ₄ ⁻ , CrO ₄ ²⁻
21	SeO ₄ ²⁻ , AsO ₄ ³⁻

Tableau 1. Liste d'isostères définis par Langmuir en 1919

Il utilisa ce concept afin de prédire des formes cristallines semblables. Par exemple, le fait que les ions Mg^{2+} et O^{2-} soient isostériques aux ions Na^+ et F^- implique que l'oxyde de magnésium possède une structure cristalline identique à celle du fluorure de sodium.

En 1925, le concept d'isostérisme fut étendu par la loi de déplacement des hydrures de Grimm. Celle-ci établit que l'ajout d'un hydrogène à un atome donne lieu à des combinaisons se comportant comme des pseudo-atomes ayant des propriétés similaires à l'atome qui suit dans le tableau périodique. Dans le tableau suivant, chaque colonne représenterait un groupe d'isostères (Tableau 2).

C	N	O	F	Ne
	CH	NH	OH	FH
		CH ₂	NH ₂	OH ₂
			CH ₃	NH ₃
				CH ₄

Tableau 2. Loi de déplacement des hydrures de Grimm

En 1932, Erlenmeyer élargit encore le concept d'isostérisme en définissant les isostères comme des atomes, ions ou molécules dans lesquels les couches périphériques d'électrons peuvent être considérées identiques. Il ajouta trois propositions :

- Les éléments d'un même groupe du tableau périodique sont isostères entre eux. Le silicium et le carbone sont donc isostères l'un de l'autre.
- Les pseudoatomes peuvent caractériser des groupes qui paraissent différents, mais qui présentent des propriétés physiques similaires. Les pseudohalogènes sont un exemple où Cl^- est un isostère des groupements CN^- et SCN^- .
- Les équivalences de cycle permettent de corréler différents systèmes cycliques. Le benzène et le thiophène constituent des exemples où les fonctions $-\text{CH}=\text{CH}-$ et $-\text{S}-$ sont isostères l'un de l'autre. Cela se traduit notamment au niveau des températures d'ébullition (80°C et 84°C respectivement).

C'est en 1951 par Friedman³, puis en 1979 par Thornber⁴ que le terme « bioisostères » fut introduit et défini. Il désigne les groupes ou molécules qui présentent des similitudes physiques et chimiques et qui produisent des effets biologiques similaires. Thornber identifia également un certain nombre de paramètres susceptibles d'être altérés à la suite d'un remplacement bioisostérique, tels que la distribution électronique, la solubilité ou encore la constante d'acidité d'un composé donné. Ces différents paramètres influencent l'effet biologique du composé au niveau de sa structure, de ses interactions avec la cible, de ses propriétés pharmacocinétiques et de son métabolisme.

Les bioisostères peuvent être classés en deux catégories : les classiques et les non-classiques. Ces derniers se distinguent par leur structure et leur nombre d'atomes différents de celui de la fonction qu'ils remplacent. Par exemple, l'acide γ -aminobutyrique (GABA), est un neurotransmetteur que l'on retrouve dans le système nerveux central chez les mammifères. Un certain nombre de dérivés bioisostériques possédant une activité agoniste sur les récepteurs GABA ont été développés, tels que le muscimole qui présente dans sa structure un noyau isoxazole, plutôt que la fonction acide carboxylique du GABA.

Une classification plus étendue des différents types de bioisostères⁵ est présentée dans les figures suivantes (Figure 1a et 1b) :

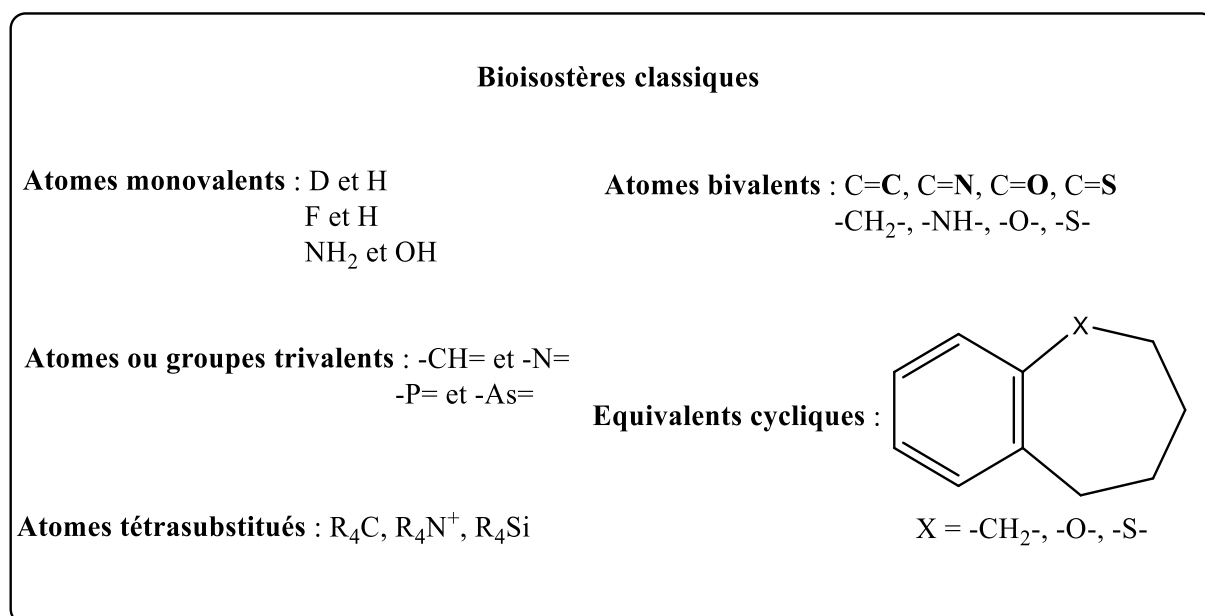
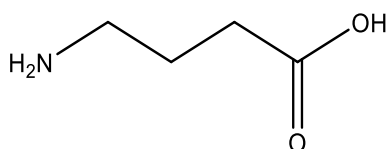


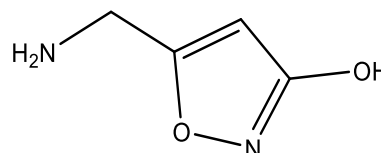
Figure 1a. Classification et exemples de bioisostères classiques

Bioisostères non-classiques

Substitution bioisostérique cyclique vs non-cyclique :



acide 4-aminobutanoïque



Muscimole

Substitution bioisostérique non-classique de groupements fonctionnels :

Hydroxyles phénoliques : OH, CH₂OH, NHCONH₂, NHSO₂CH₃, NHCN

Carbonyles : C=O, C=NOH, S, SO, SO₂

Carboxylates : OH, NHSO₂Ph

Amides : -NHCO-, -CONH-, -NHCONH-, -CH(OH)CH₂-

Halogènes : Cl, CN, CF₃

Figure 1b. Classification et exemples de bioisostères non-classiques

Le cas du groupement trifluorométhyle a été investigué⁶ afin de déterminer l'équivalent bioisostérique qui lui correspondait le mieux. En effet, ce groupement CF₃ que l'on savait plus large qu'un groupement méthyle était considéré au départ comme un remplacement idéal de la fonction isopropyle. Afin d'étudier cette question, des substrats de type barbiturates ont été synthétisés et leur activité inhibitrice envers la metalloprotéase-9 (choisie de sorte à pouvoir discriminer au niveau de la taille et de la forme du substrat) a été mesurée. Les résultats ont montré une différence significative d'activité entre les dérivés isopropyles et les dérivés trifluorométhyles. L'étude supporte l'hypothèse selon laquelle le groupement CF₃ serait bioisostériquement plus proche du groupement éthyle.

I.1.2. Les rôles du fluor en chimie médicinale

L'introduction d'une fonction fluor ou trifluorométhyle au sein d'une molécule organique peut provoquer des modifications importantes sur ses propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Une description non-exhaustive de ces effets sont repris ci-dessous.

a) Effets sur le pKa

L'inclusion de fluor dans une molécule peut modifier significativement ses propriétés acido-basiques. En effet, la nature fortement électronégative du fluor lui confère un effet inductif capteur, dont la conséquence sera l'augmentation de l'acidité (ou la baisse de la basicité) des groupements fonctionnels voisins en témoigne le tableau suivant illustrant la décroissance progressive du pKa de l'acide acétique et ses dérivés fluorés⁷ (Tableau 3).

Composé	pKa
CH ₃ CO ₂ H	4.76
CH ₂ FCO ₂ H	2.59
CHF ₂ CO ₂ H	1.33
CF ₃ CO ₂ H	0.50

Tableau 3. Valeurs de pKa de l'acide acétique et ses dérivés fluorés

La perturbation du pKa diminue en fonction de la proximité du fluor par rapport au groupement fonctionnel. Son influence peut s'opérer jusqu'à la δ -substitution (Figure 2).

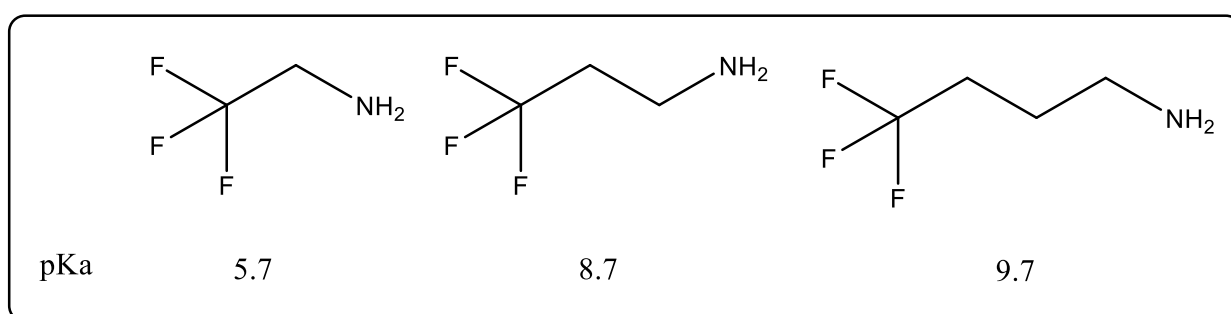


Figure 2. Effets de la proximité du fluor sur le pKa d'une amine primaire⁸

La modification du pKa d'une molécule peut affecter un certain nombre de paramètres pharmacologiques d'un médicament : sa biodisponibilité, son affinité de liaison (et donc sa puissance et sa sélectivité) envers une cible biologique, ses propriétés ADME (Absorption-Distribution-Métabolisme-Excrétion) ou encore sa toxicité. Ainsi, on peut chercher à optimiser sa biodisponibilité plus particulièrement au niveau de l'absorption en ce qui concerne les médicaments administrés oralement. La fluoration d'un composé comportant une amine aura pour effet de baisser sa basicité, ce qui peut améliorer sa biodisponibilité de façon significative, tel qu'illustré par la figure suivante reprenant des ligands indoles du récepteur 5-HT_{1D} humain (Figure 3)⁷.

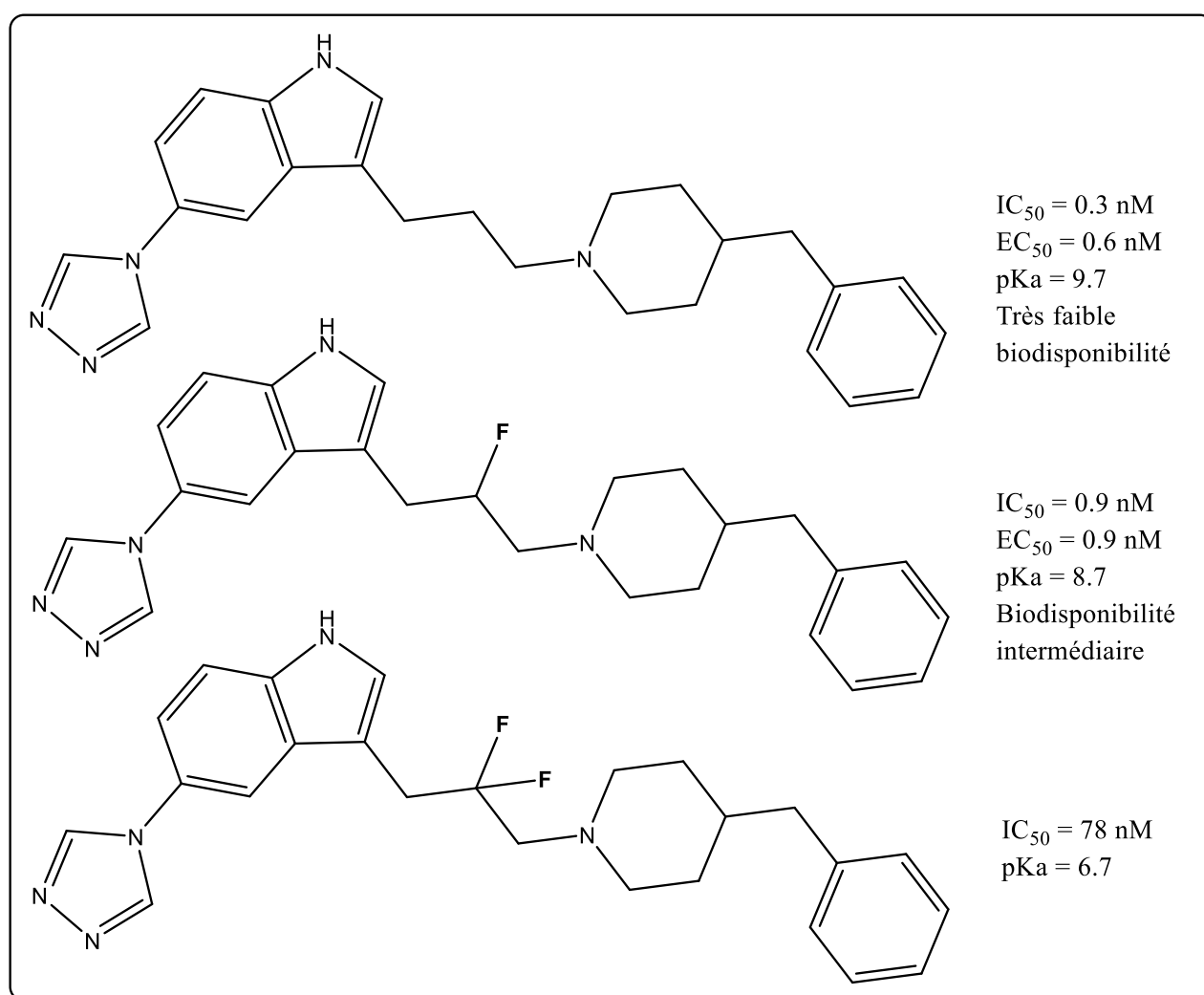


Figure 3. Effets du pKa de ligands agonistes du récepteur 5HT sur leur efficacité et leur biodisponibilité. Le composé difluoré très peu basique ne présente aucune efficacité.

b) Effet sur la lipophilicité⁹

La lipophilicité d'un médicament est un paramètre déterminant dans le cadre de ses propriétés pharmacocinétiques : elle dirige sa capacité à passer la membrane phospholipidique sans y être piégée, ainsi que sa solubilité au sein du milieu physiologique. Elle s'exprime par le coefficient de partition (logP) entre l'octanol et l'eau dans sa forme neutre. Un logP trop faible voire négatif reflète une faible tendance à traverser les membranes, tandis qu'un logP trop élevé peut conduire à une accumulation trop importante ou une solubilité trop faible dans le milieu physiologique. La lipophilicité peut aussi se formuler via le coefficient de distribution (logD) lorsque la charge du composé est considérée à un pH spécifié¹⁰.

La fluoration est couramment supposée augmenter la lipophilicité d'un médicament. En réalité, celle-ci est diminuée dans le cas de la fluoration d'alkyles saturés en raison de son effet inductif capteur entraînant une augmentation de la polarisation du composé alkyle (Tableau 4).

Composé	LogP (octanol-eau)
CH ₃ CH ₃	1.81
CH ₃ CHF ₂	0.75
CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₃	3.11
CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₂ F	2.33

Tableau 4. Effet de la fluoration sur la lipophilicité de composés alkyles¹¹

En revanche, l'ajout de groupements fluor ou trifluorométhyle sur un noyau aromatique ou sur une position adjacente à un système π augmente au contraire la lipophilicité. Cela est dû au recouvrement important des orbitales 2s et 2p du fluor avec les orbitales correspondantes du carbone, rendant cette liaison très peu polarisable et contribuant ainsi à cette augmentation de la lipophilicité. Dans le cas où des hétéroatomes sont présents, la situation est plus difficile à prédire. Cet aspect a été exploré via le développement d'inhibiteurs de récepteurs de leucotriènes. Les composés étudiés ne pouvaient pas supporter d'élongation de leur chaîne alkyle afin d'augmenter la lipophilicité car cela conduisait à une

perte d'affinité avec le récepteur. Pour remédier à ce problème, l'idée d'introduire des substituants fluor a été testée, menant à une amélioration de l'efficacité *in vivo* d'un facteur 10 (Tableau 5)¹².

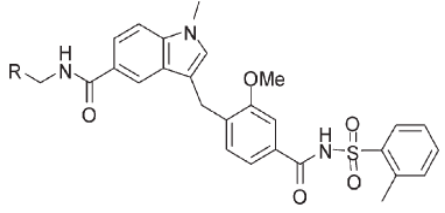
	
R	LogP
CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)	5.85
CF ₃ CH ₂ CH(CH ₃)	6.18
(CH ₃ CH ₂) ₂ CHCH ₂	6.29
CF ₃ CH ₂ CH(CH ₃ CH ₂)CH ₂	6.45

Tableau 5. Effet de la fluoration sur la lipophilicité d'un inhibiteur de récepteur de leucotriènes¹²

c) Effet sur la stabilité métabolique⁸⁻⁹

Afin que de faciliter l'excrétion du médicament hors du corps, il sera le plus souvent oxydé au cours d'un processus de métabolisation afin d'accroître sa polarité. Les enzymes principales qui assurent ces transformations sont les Cytochromes P450, famille d'hémoprotéines exprimées principalement dans le foie. Les médicaments possédant une faible stabilité métabolique sont facilement oxydables, et donc rapidement dégradés, ce qui peut constituer un problème puisqu'ils pourraient ne pas subsister en concentration suffisante pour produire leur effet thérapeutique.

Comme mentionné auparavant, la liaison C-F est une liaison forte pour les composés organiques. Le remplacement d'une liaison C-H labile par une liaison C-F constitue donc une stratégie puissante qui peut permettre d'augmenter significativement le temps de vie du médicament sous sa forme active. Cette stratégie est particulièrement intéressante pour optimiser la stabilité métabolique de molécules possédant un noyau aromatique, étant donné la labilité importante des substituants aromatiques. C'est notamment le cas de l'Ezétimibe, médicament utilisé dans le traitement contre l'excès de cholestérol, ayant pour effet d'inhiber

son absorption dans l'intestin (Figure 4)¹³. Son développement s'est achevé par le remplacement de deux substituants méthoxys aromatiques par des substituants fluor afin d'empêcher la formation d'alcools benzyliques inactifs.

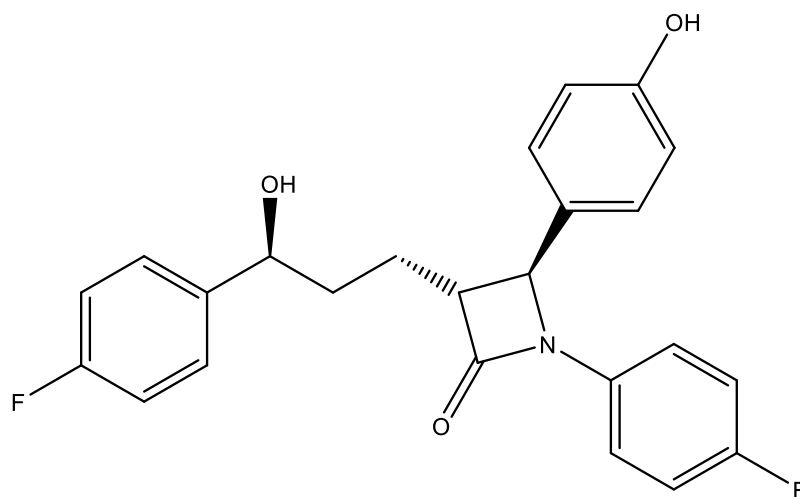


Figure 4. Structure de l'Ezétimibe

I.1.3. Les médicaments fluorés sur le marché pharmaceutique¹⁴

Jusque dans les années 1940-50, l'idée d'employer des composés fluorés comme médicament était encore inconcevable. En effet, les quelques produits naturels fluorés connus de l'époque étaient aussi dangereuses pour la santé.

En 1953, une relation a été établie entre des cortisones halogénés et la taille de l'halogène. Les propriétés anti-inflammatoires de ces cortisones se sont révélées décroissantes par rapport à la taille de l'halogène, ce qui a poussé les auteurs vers l'étude du dérivé fluoré¹⁵ qui s'est révélé remarquablement actif. Ce composé appelé fludrocortisone (Figure 5) constitua le premier composé pharmaceutique contenant un fluor.

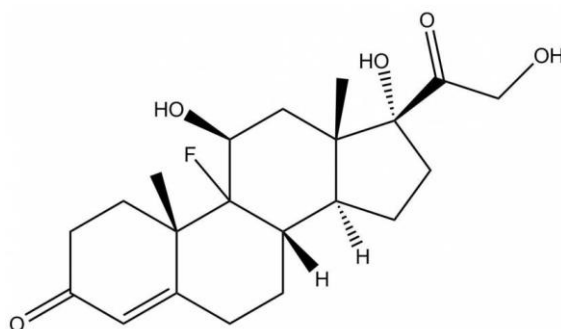


Figure 5. Structure de la fludrocortisone

Les nombreux effets que peuvent engendrer l'introduction de fluor l'ont rendu attractif pour la conception des médicaments. Dans le marché actuel, il n'est plus surprenant de retrouver cet élément dans de nombreux médicaments. Le nombre de composés pharmaceutiques contenant au moins un atome de fluor est passé d'environ 2% en 1970 à environ 25% au début des années 2010. En 2011, le médicament le plus vendu au monde, avec un chiffre d'affaires de 11 milliards de dollars, possède un atome de fluor : il s'agit de l'atorvastatine (Figure 6), commercialisée par Pfizer sous le nom de Lipitor aux Etats-Unis et de Tahor en France.

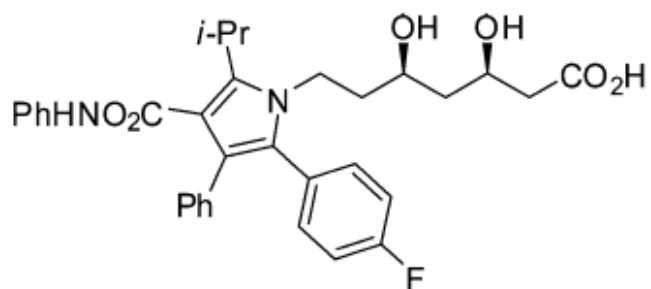


Figure 6. Structure de l'atorvastatine

Les applications de composés fluorés comme médicaments sont extrêmement variées, allant des médicaments anticancéreux à ceux qui agissent sur le système nerveux central, en passant par les antifongiques. L'exploration des composés fluorés et trifluorométhylés est cependant freinée par la difficulté de trouver des méthodologies de synthèse efficaces et sûres, ce qui explique la récente augmentation de l'activité dans la recherche dans le domaine de la trifluorométhylation.

I.2. Stratégies de trifluorométhylation

I.2.1. La déoxofluoruration

La première réaction de trifluorométhylation a été reportée en 1959¹⁶ dans le cadre d'une étude sur la chimie du tétrafluorure de soufre, qui était alors peu connue. Cette réaction appelée déoxofluoruration se déroule en deux étapes à partir d'un acide carboxylique ou d'un dérivé correspondant (Figure 7). La première étape est la formation du fluorure d'acyle. Elle est suivie par le remplacement de l'oxygène carbonyle par deux atomes de fluor. Cette deuxième étape est catalysée par le fluorure d'hydrogène et nécessite des températures relativement élevées (généralement au-delà de 100°C).

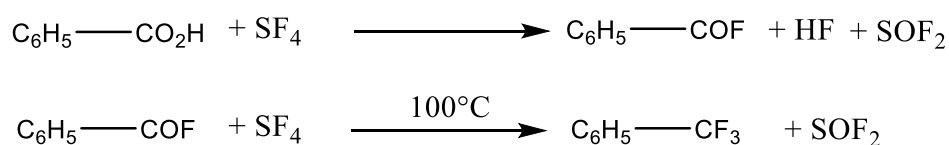


Figure 7. Réaction de déoxofluoruration de l'acide benzylique

Cette méthode souffre de l'emploi de fluorure d'hydrogène, liquide estimé dangereux, et des températures de réaction élevées. Diverses alternatives ont donc été développées par la suite. En 2010, Umemoto développe un agent fluorant versatile de type arylsulfure¹⁷, commercialisé sous le nom de FluoleadTM, capable de convertir les acides carboxyliques et les dithiocarbonates en groupement trifluorométhyle (Figure 8).

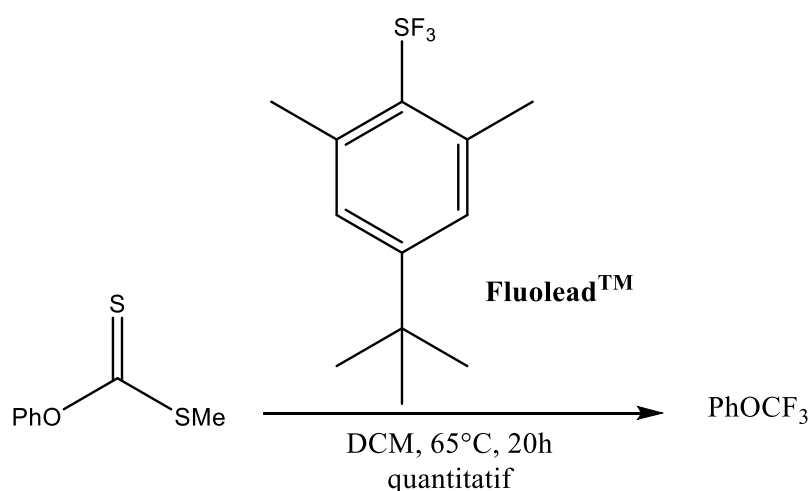


Figure 8. Déoxofluoruration d'un dithiocarbonate par le FluoleadTM

Très récemment, une méthode a été développée pour les acides carboxyliques aliphatiques, reprenant l'utilisation de tétrafluorosulfure avec l'ajout d'eau en tant qu'additif (Figure 9)¹⁸. Le procédé fonctionne à des températures relativement douces et, contrairement à de précédentes méthodes, aboutit à la rétention complète de la configuration absolue des centres chiraux. Grâce à cette nouvelle méthodologie, il a été possible de synthétiser des dérivés trifluorométhylés de composés de types azétidines, pyrrolidines et pipéridines auparavant difficilement accessibles.

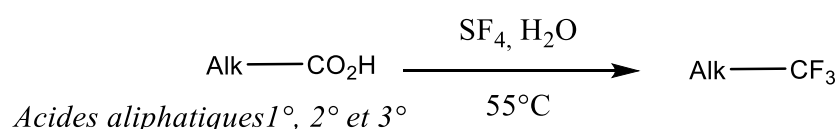


Figure 9. Réaction de déoxofluoruration d'acides carboxyliques aliphatiques par Mykhailiuk (2019)

I.2.2. La trifluorométhylation nucléophile

a) Les espèces de type CuCF_3 ¹⁹

L'emploi de cuivre métallique pour l'introduction de divers groupements fluoroalkyles sur des composés iodoaromatiques a été reporté dès 1969 par McLoughlin et Thrower²⁰. La même année, Kobayashi et Kumadaki approfondissaient l'utilisation de l'iodotrifluorométhane pour adapter cette réaction à l'introduction du groupement trifluorométhyle²¹.

Ce type de réactions passe par la formation de l'intermédiaire CuCF_3 , soit via la préparation de solutions, soit de manière *in situ*. Il existe un large nombre de méthodes (Figure 10) permettant sa préparation, chacune ayant ses avantages et inconvénients.

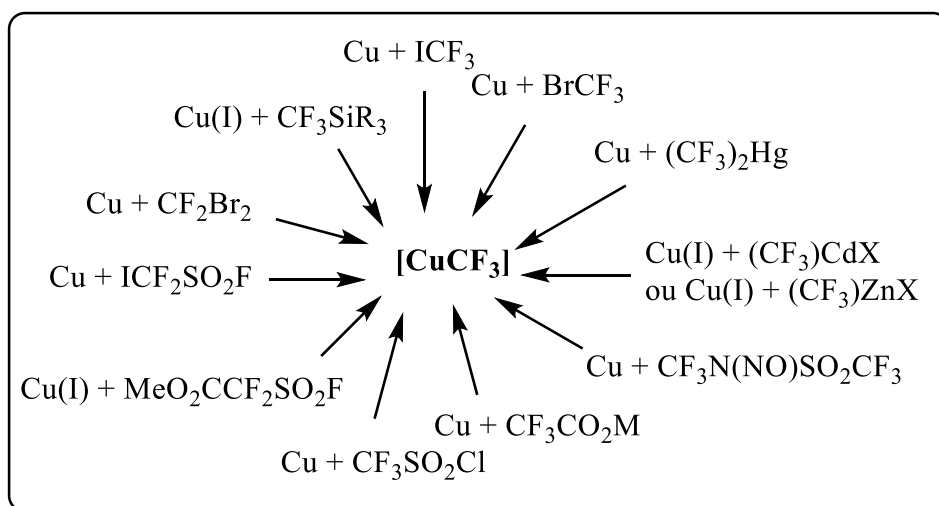


Figure 10. Différentes méthodes de préparation de l'espèce $CuCF_3$

Les réactions impliquant l'intermédiaire $CuCF_3$ étant sensibles à l'air, elles doivent être réalisées sous atmosphère inerte. Sa décomposition aboutit à l'espèce $[CF_3CF_2Cu]^{22}$ par un mécanisme impliquant la génération d'une espèce difluorocarbénoïde. Cette transformation donne souvent lieu à la formation de sous-produits pentafluoroéthylés, en particulier pour les substrats peu réactifs envers $CuCF_3$, tels que les composés chloroaromatiques (Figure 11)²³.

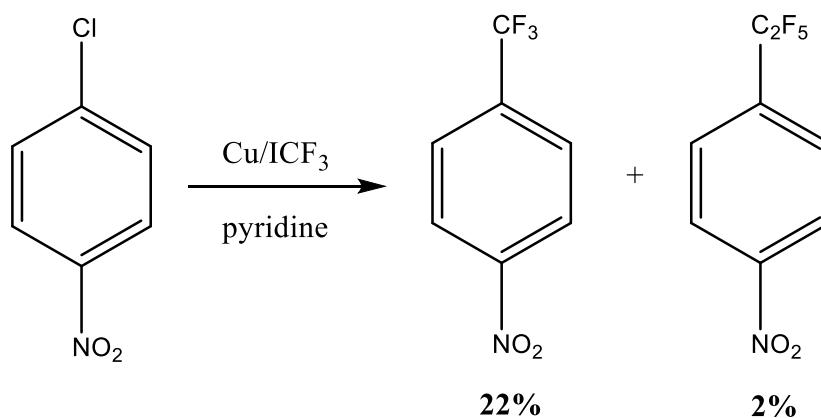


Figure 11. Réaction de trifluorométhylation d'un composé chloroaromatique et formation du sous-produit pentafluoroéthylé

Le système de génération de $CuCF_3$ est choisi en fonction du cas en considérant des facteurs tels que le coût, la toxicité, la disponibilité des réactifs ou les conditions de réaction. Les solvants employés sont de type polaire aprotique, bien qu'il soit difficile de prédire le meilleur solvant pour chaque cas. En ce qui concerne le système CF_3I/Cu , les solvants donnant

les meilleurs résultats semblent pouvoir être classés dans l'ordre : pyridine > HMPA > DMF > acétonitrile²⁴.

Ces méthodes fonctionnent pour les substrats de type halogénure d'alkyle, les alcools, et les halogénures d'aryle pour lesquels le mécanisme, qui consiste en une substitution nucléophile en *ipso* de l'halogène assistée par le cuivre, est repris sur la figure suivante (Figure 12).

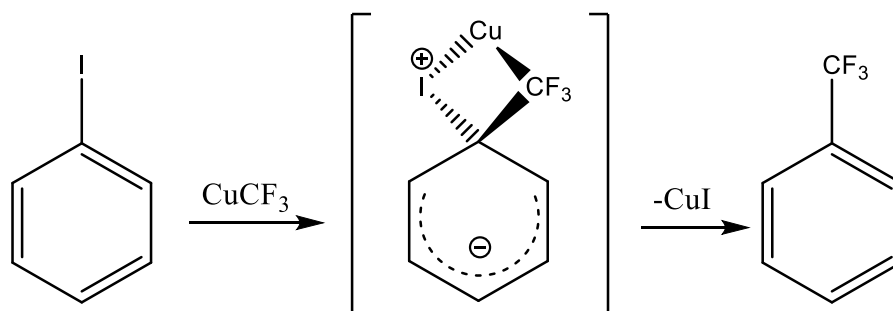


Figure 12. Mécanisme de la trifluorométhylation nucléophile par le CuCF_3 sur les composés aromatiques

Étant donné le caractère nucléophile de la réaction, la présence d'un substituant aromatique de type mésomère capteur aura pour effet d'augmenter la réactivité du substrat, et inversement dans le cas d'un groupement donneur. On peut constater en outre une réactivité plus importante pour les iodures d'aryle que pour les bromures, ceux-ci étant eux-mêmes plus réactifs que les chlorures d'aryle.

Ces réactions de trifluorométhylation peuvent également être appliquées sur les hétéroaromatiques, notamment pour la transformation de nucléosides (Figure 13)²⁵. Il est intéressant de noter que la pyridine réagit également en tant que composé non halogéné.

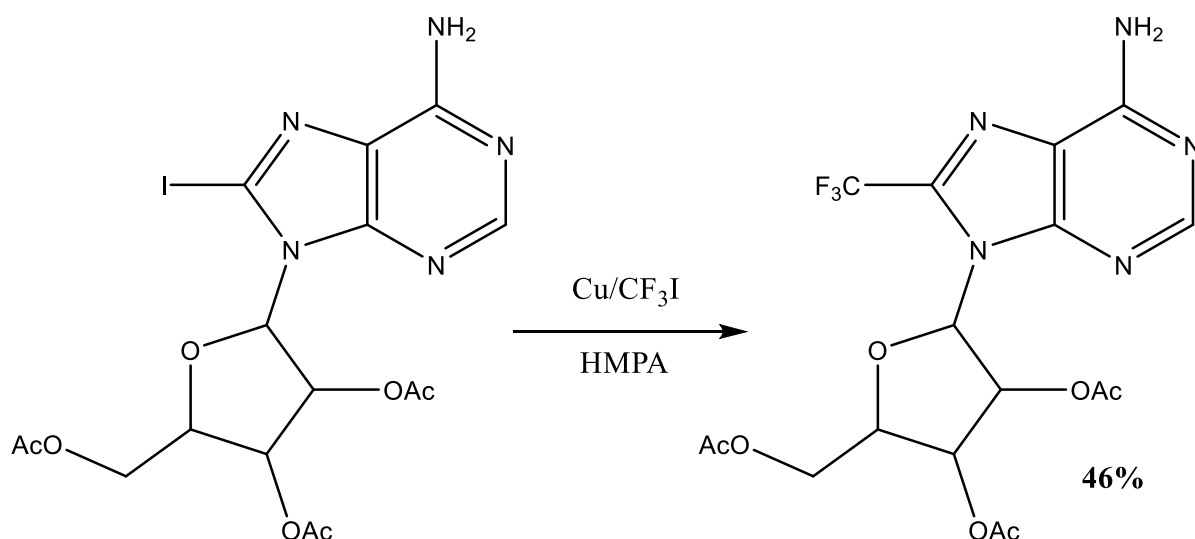


Figure 13. Trifluorométhylation d'une purine

Dans les années 2000, la méthode employant le trifluoroacétate de sodium a été adaptée par Chang et Cai pour la trifluorométhylation de composés carbonyles variés pour donner les alcools correspondants (Figure 14)²⁶.

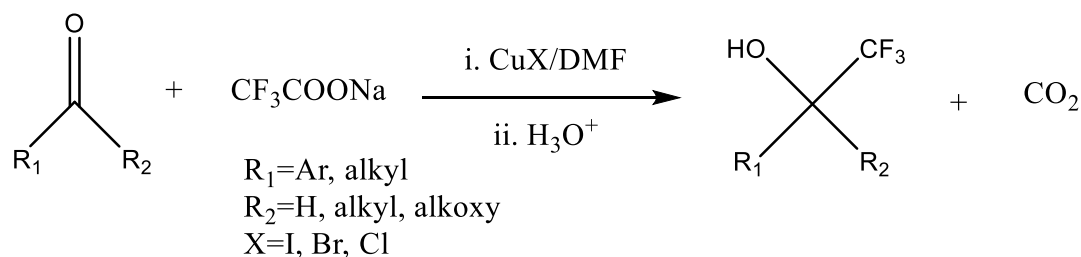


Figure 14. Réaction de trifluorométhylation sur des composés carbonyles par l'emploi de trifluoroacétate de sodium

D'un point de vue mécanistique, la réaction fonctionne sans la présence du catalyseur de cuivre, mais celui-ci permet d'en augmenter le rendement en favorisant la décarboxylation du trifluoroacétate de sodium pour former l'intermédiaire CuCF_3 . L'utilisation de DMF comme solvant est en revanche nécessaire, son rôle étant de piéger de l'anion CF_3^- , formant l'aminoalcoolate correspondant, puis d'assurer son transfert vers la fonction carbonyle du substrat. Cette hypothèse est soutenue par l'obtention d'une petite quantité de *N,N*-diméthyltrifluoroacétamide comme sous-produit de réaction et par les très faibles

rendements obtenus lorsque le THF, la pyridine ou l'acétonitrile sont employés comme solvant.

b) Le réactif de Ruppert-Prakash²⁷⁻²⁸

Dans les années 80, les premiers réactifs de perfluoroalkylation contenant du silicium ont été étudiés. La méthode pour accéder à ce genre de composés était basée sur la réaction entre un halogénure de silyle et un réactif organométallique. Les organosilanes contenant le groupement trifluorométhyle restaient cependant inaccessibles en raison principalement de la décomposition rapide du CF₃ en carbène par α-élimination. Dans ce contexte, Ruppert développa une méthode de synthèse du (trifluorométhyl)triméthylsilane impliquant l'utilisation de bromure de trifluorométhane, de chlorure de triméthylsilane et de tris(diméthylamino)phosphine (Figure 15)²⁹. Quelques années plus tard, la réaction fut étudiée par Prakash qui en simplifia la procédure et qui démontra l'utilité synthétique de ce réactif par des réactions de trifluorométhylation nucléophiles sur divers composés carbonyles.

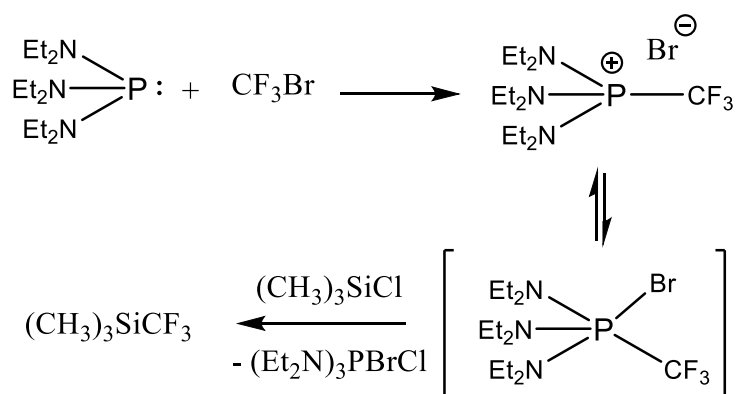


Figure 15. Méthode originale de la préparation du réactif de Ruppert-Prakash

L'inconvénient majeur de cette méthode étant l'emploi de bromure de trifluorométhane, connu pour ses effets néfastes au niveau de la couche d'ozone, d'autres méthodes de préparation ont été étudiées. En 2003, Prakash rapporta un procédé efficace de trifluorométhylation réductrice à l'aide de magnésium métallique au départ de dérivés soufrés (Figure 16)³⁰.

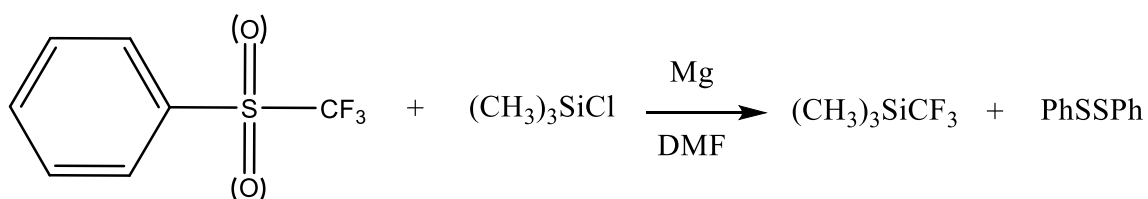


Figure 16. Préparation du réactif de Ruppert-Prakash par trifluorométhylation réductrice

Les réactions de trifluorométhylation à l'aide du réactif de Ruppert-Prakash se basent sur l'activation du centre de silicium par un initiateur nucléophile, suivie du groupe trifluorométhyle sur une fonction électrophile. Les initiateurs les plus communs sont les anions fluorures, connus pour leur capacité à former des liaisons fortes avec le silicium. Les sources les plus communément employées sont les fluorures d'alkylammonium comme le fluorure de tétra-*n*-butylammonium (TBAF), ainsi que le fluorure de césium. Il existe d'autres types d'initiateurs tels que le *tert*-butylate de potassium, l'acétate de lithium ou encore l'oxyde de triméthylamine.

Le réactif de Ruppert-Prakash a été utilisé sur une large gamme d'électrophiles variés. En fonction du substrat étudié, les conditions de réaction peuvent différer au niveau de l'initiateur, du solvant, et si nécessaire de l'agent désilylant. L'initiateur s'emploie généralement en quantité catalytique. Le schéma suivant (Figure 17) représente le mécanisme catalytique de la réaction de trifluorométhylation d'un carbonyle à l'aide de TBAF. Le processus débute par la formation de Me_3SiF gazeux et de l'adduit alcoolate stabilisé par le cation tétrabutylammonium. Celui-ci entre alors dans un cycle catalytique où il sera régénéré, ce qui explique la quantité catalytique de TBAF nécessaire à la réaction. L'alcoolate réagit avec le réactif de Ruppert-Prakash pour former l'intermédiaire anionique de type éther silylé. Enfin, le groupement trifluorométhyle est transféré sur le carbonyle électrophile, préalablement coordonné à l'atome de silicium, pour donner l'alcoolate régénéré ainsi que le produit trifluorométhylé pour lequel une étape de désilylation sera nécessaire afin d'obtenir l'alcool recherché.

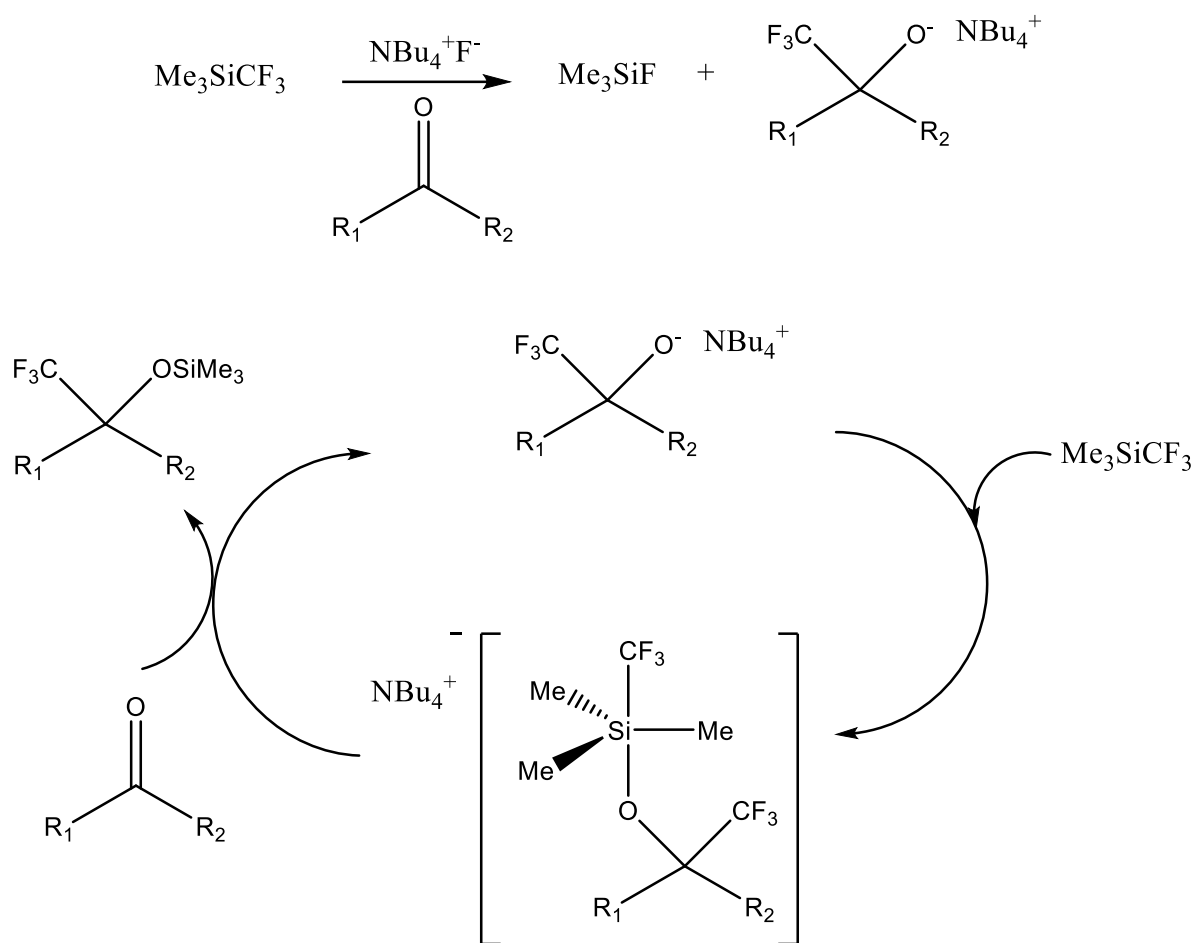


Figure 17. Mécanisme de la trifluorométhylation nucléophile sur un carbonyle, catalysée par le TBAF

La stéréosélectivité de la réaction dans le cadre de la synthèse de produits asymétriques peut être pensée à partir du mécanisme ci-dessus. En effet, puisque le cation *tert*-butylammonium est associé à l'alcoolate au cours de la réaction, il est envisageable de s'attendre à une énantiosélectivité si un cation ammonium chiral était employé. Cette idée a conduit Kobayashi (1994) à proposer l'utilisation du fluorure de N-[4-(trifluorométhyl)benzyl]cinchonium (Figure 18) comme catalyseur potentiel³¹. Les résultats de cette étude sur divers carbonyles font état de l'obtention des alcools chiraux correspondants dans des rendements élevés, mais des excès énantiomériques faibles à modérés (15 à 51%). En 2009, Shibata présentait la trifluorométhylation énantiosélective d'imines d'azométhines à l'aide d'un système catalytique composé d'un dérivé d'alcaloïde de Cinchona et d'hydroxyde de potassium³². La méthode aboutit à des rendements (78-95%) et des excès énantiomériques (71-95%) élevés.

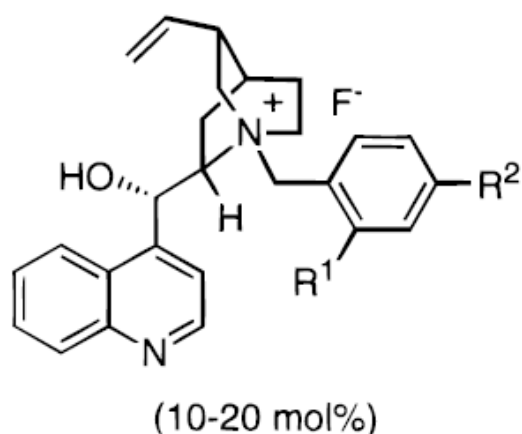


Figure 18. Structure du fluorure de N-[4-(trifluorométhyl)benzyl]cinchonium, avec $R_1 = \text{CF}_3$, H et $R_2 = \text{CF}_3$

La réaction de trifluorométhylation via le réactif de Ruppert-Prakash fonctionne de façon similaire envers les autres types de substrats, dont la réactivité dépendra principalement de leur électrophilie ou de l'affinité du silicium envers la fonction impliquée en vue de sa coordination. Ainsi, les amides simples ne sont pas réactifs, même avec l'emploi d'une quantité stoechiométrique d'initiateur, car le carbonyle n'est pas activé en raison de l'effet mésomère donneur de l'azote. En revanche, le *N*-méthylsuccinimide, réagit de manière à fournir quantitativement le produit correspondant (Figure 19). Le substituant méthyle est nécessaire, car un proton à cette position serait fortement acide et mènerait à la formation de l'espèce CF_3H .

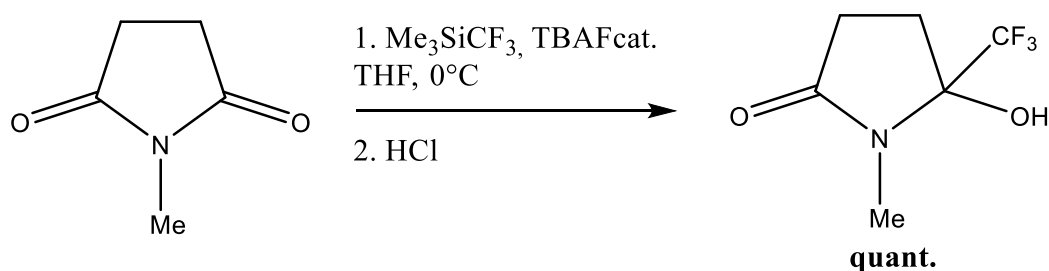


Figure 19. Trifluorométhylation nucléophile du *N*-méthylsuccinimide

Enfin, le réactif de Ruppert-Prakash peut être utilisé pour la préparation *in situ* de CF_3Cu en présence de fluorure de potassium et d'iodure de cuivre(I) dans les réactions de trifluorométhylation d'alkyles et de composés aromatiques, tel que décrit dans le point précédent.

1.2.3. La trifluorométhylation radicalaire^{19, 27}

Les radicaux trifluorométhyles peuvent être générés via des conditions photochimiques, thermiques, électrochimiques, oxydantes ou réductrices. Les sources de radicaux qui ont été exploités ainsi que les méthodes pour générer ceux-ci sont résumés sur la figure suivante (Figure 20).

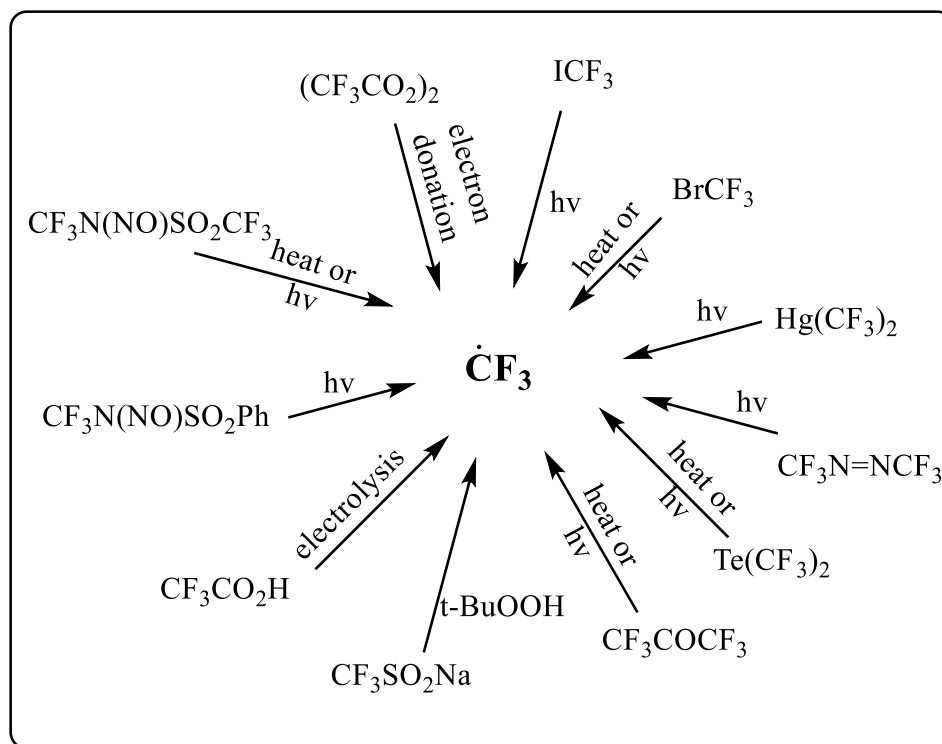


Figure 20. Représentation des méthodes de génération du radical trifluorométhyle¹⁹

Ces radicaux sont par nature électrophiles³³. Cette caractéristique est illustrée par leur réactivité plus importante envers les composés aromatiques riches en électrons. Le précurseur le plus répandu est l'iodure de trifluorométhyle, qui s'est développé à la suite de l'interdiction du bromure de trifluorométhyle. Sa réactivité envers les composés aromatiques a été largement exemplifiée. Il a également été exploité dans des réactions de

trifluorométhylations radicalaires de stéroïdes et d'énamines. En outre, la génération de radicaux à partir de l'iodure de trifluorométhyle peut être assurée par le triéthylborane. Par exemple, des réactions de trifluorométhylations radicalaires en position α de fonctions carbonyles ont été étudiées par Mikami³⁴. La séquence débute par la formation d'énolates suite à l'activation du carbonyle par un complexe de titane jouant le rôle d'acide de Lewis et traitement au LDA (Figure 21). Une version asymétrique de cette réaction a été investiguée à l'aide de ligands chiraux bidentates, ce qui a donné lieu à des rendements (13-39%) et des excès énantiomériques (27-44%) relativement bas, bien que prometteurs pour de futurs développements.

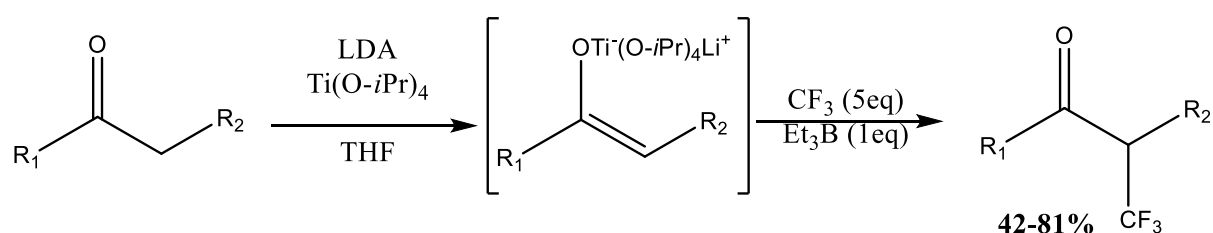


Figure 21. Trifluorométhylation radicalaire d'énolates

Parmi d'autres sources importantes de radicaux trifluorométhyles, les dérivés trifluorométhylacétyles et trifluorométhylsulfonyles méritent d'être évoqués. Ces derniers ont connu un développement plus important. Ils peuvent générer des radicaux par photochimie ou par des réactions d'oxydo-réduction. Leur oxydation mono-électronique en présence de triflate de cuivre (II) a en effet permis la trifluorométhylation radicalaire d'acétates d'énols³⁵.

Il existe relativement peu d'exemples de trifluorométhylation radicalaire énantiosélective³⁶, mais une étude prometteuse a été présentée en 2009 par MacMillan. Celle-ci fait part d'une trifluorométhylation radicalaire en α d'aldéhydes via un système catalytique élaboré (Figure 22). Le cycle débute par l'excitation du photocatalyseur à l'iridium positivement chargé à l'aide d'une simple lampe, qui sera ensuite réduit par l'énamine chirale pour former l'espèce active. Celle-ci est responsable de la formation du radical trifluorométhyle, ce qui régénère dans le même temps le photocatalyseur d'origine. Entretemps, l'aldéhyde a réagi avec le catalyseur imidazolidinone pour former une énamine.

Le radical peut ensuite réagir de manière énantiosélective avec l'énamine et produire un α -amino radical qui sera oxydé par le photocatalyseur à l'état excité. Enfin, l'iminium obtenue est hydrolysée pour régénérer le catalyseur imidazolidinone et fournir l'aldéhyde α -trifluorométhylé énantiosélectivement. Cette méthode a permis l'obtention de rendements corrects (61-86%) et d'excès énantiomériques élevés (93-99%).

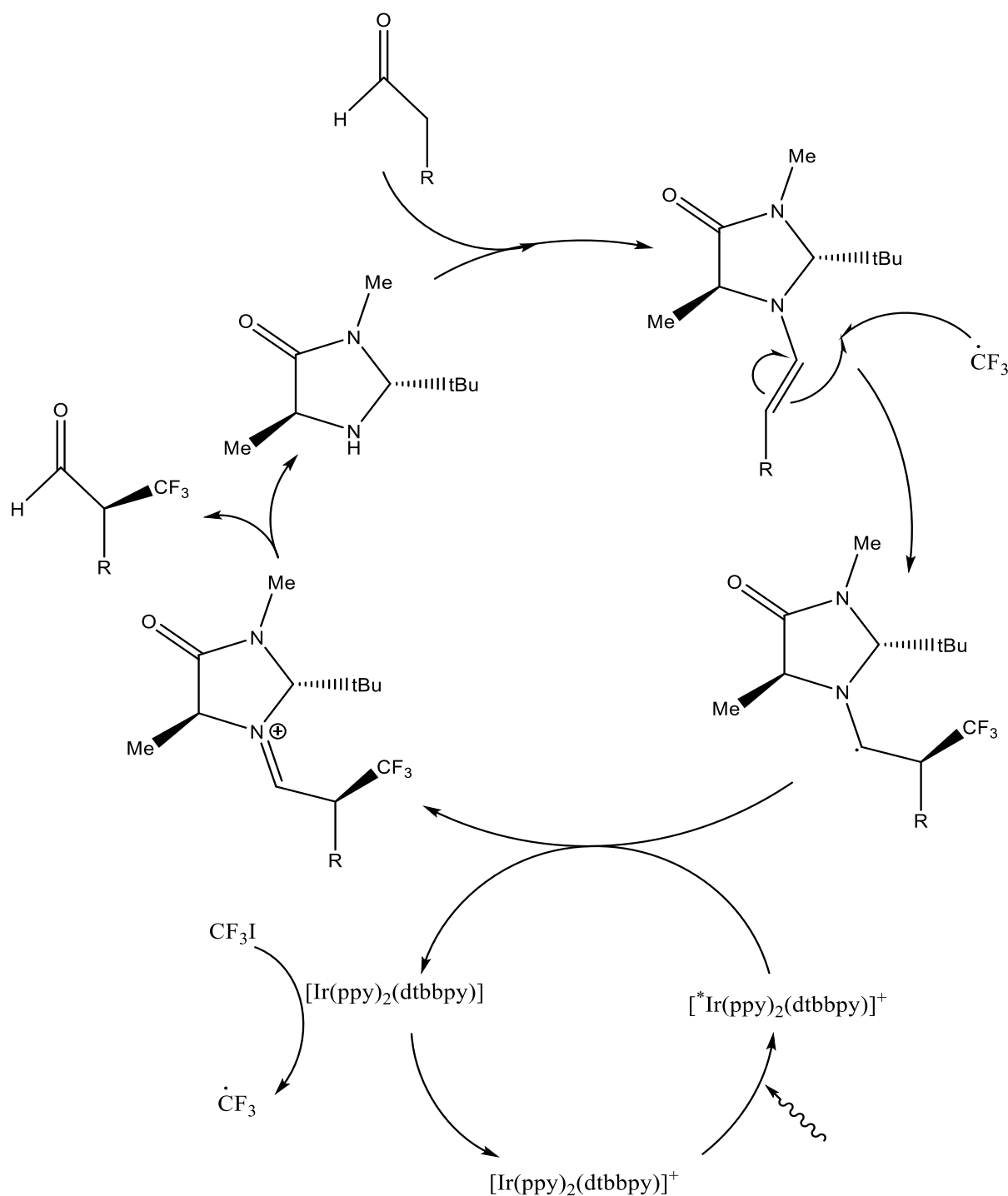


Figure 22. Cycle catalytique de la trifluorométhylation radicalaire d'aldéhydes

I.2.4. La trifluorométhylation electrophile

a) Les sels de trifluorométhylchalcogènes^{27, 37-39}

Le premier agent trifluorométhylant électrophile a été découvert en 1984 par Yagupolskii. Il a été préparé au départ d'un composé trifluorométhylsulfone traité au $\text{SF}_3^+\text{SbF}_6^-$ pour former un sel d'arylsulfonium. Cet intermédiaire a ensuite été mis en réaction avec l'anisole pour fournir l'agent trifluorométhylant (Figure 23). Son potentiel a été démontré via sa réaction avec le *p*-nitrothiophénolate de sodium qui a conduit au produit trifluorométhylé correspondant avec un rendement de 65%.

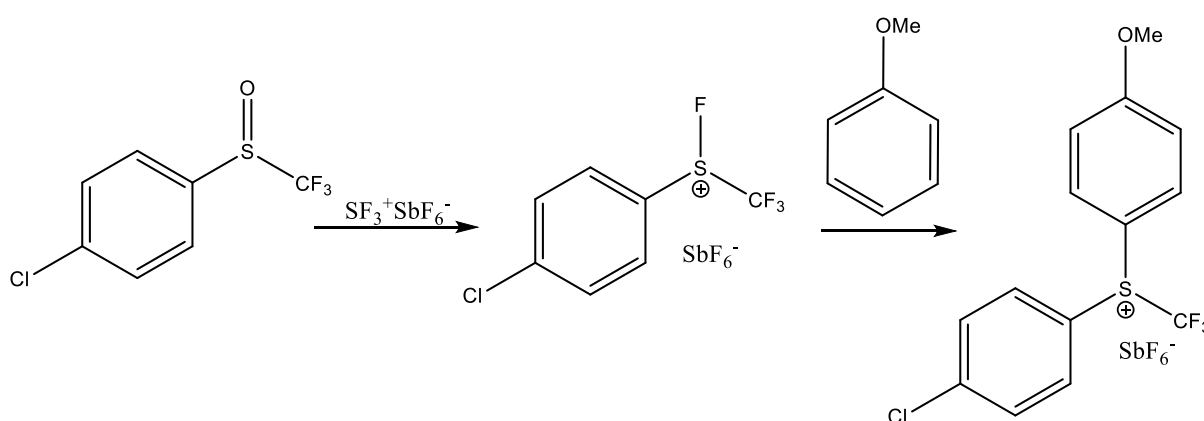


Figure 23. Préparation du premier agent trifluorométhylant électrophile par Yagupolskii

Dans les années 90, Umemoto développa une série de sels de chalcogénium trifluorométhylants (Figure 24). Ces réactifs sont simples à utiliser et stables dans les conditions ambiantes.

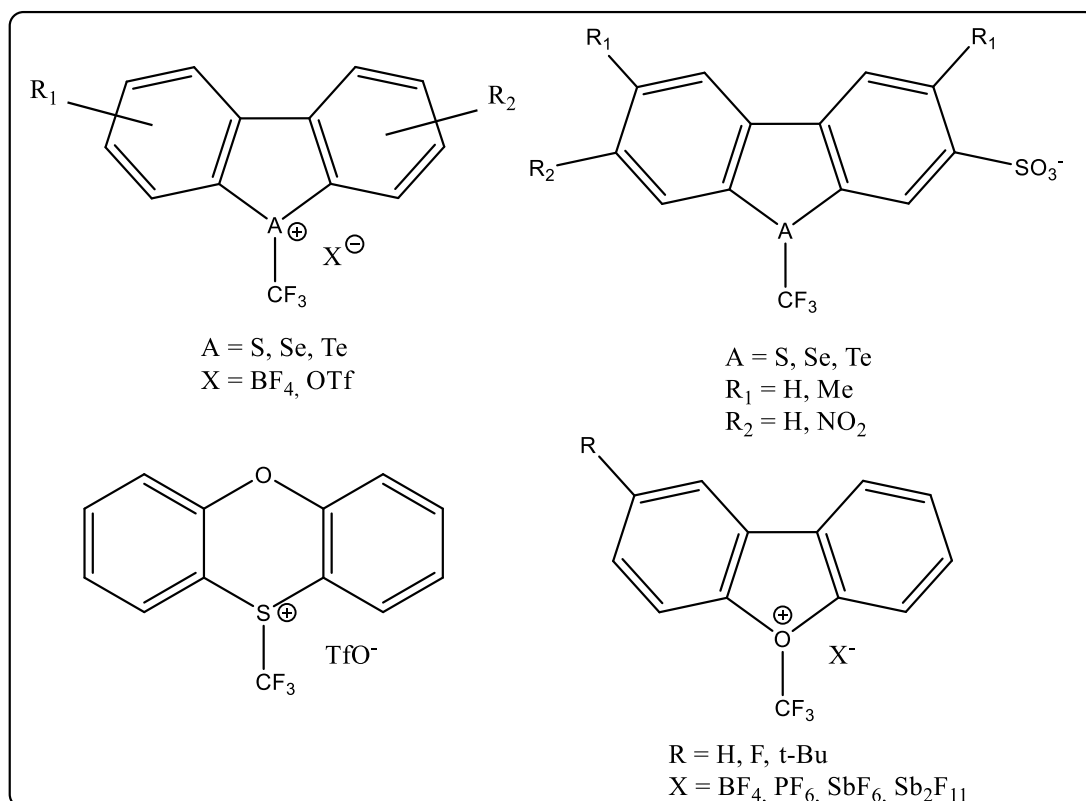


Figure 24. Réactifs trifluorométhylants électrophiles synthétisés par Umemoto

L'intérêt de ces différents composés est de disposer d'une gamme d'agents au pouvoir électrophile différent, ce qui permet une optimisation pointue des réactions de trifluorométhylation électrophiles. Le pouvoir électrophile relatif des différents chalcogènes peut être classé dans l'ordre croissant de leur électronégativité : $Te < Se < S$. Les réactions de ces composés avec différents nucléophiles (carbanion, éther d'énol silylé, énamine, phénol, aniline, phosphine, thiolate) ont démontré qu'ils présentent des réactivités individuelles.

En-dehors de ces différents chalcogènes, des sels de d'-O-trifluorométhyldibenzofuranium ont également été préparés. Ces composés sont thermiquement très instables, ils se décomposent en effet à partir de $-70^\circ C$. Des réactions de trifluorométhylation à basse température ont cependant pu être réalisées avec des nucléophiles variés au niveau d'atomes d'oxygène et d'azote, là où les autres chalcogènes aboutissaient uniquement à des C-trifluorométhylation.

Les réactifs d'Umemoto ont largement été exemplifiés notamment pour la trifluorométhylation de β -cétoesters dans des conditions douces et en présence d'un agent de transfert de phase (Figure 25).

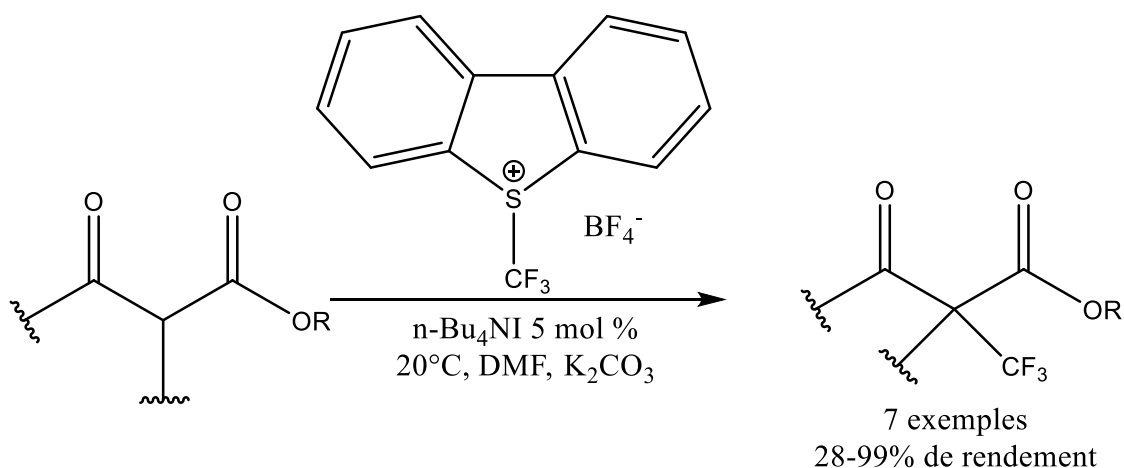


Figure 25. Trifluorométhylation électrophile de β -cétoesters

Dans la mesure où la position à laquelle s'insère la fonction CF_3 est stéréogénique, une variante asymétrique de la réaction a été réalisée. L'utilisation de guanidine ou d'un alcaloïde de Cinchona énantio-pures, jouant le rôle de base de Brønsted pour former les énolates de guanidium et d'ammonium correspondant, conduisent à des excès énantiomériques satisfaisants (60-71%).

Il faut également remarquer qu'une tentative de synthèse d'un sel de *S*-(trifluorométhyl)benzothiophenium chiral a été réalisée. Si le produit attendu a bien été obtenu, sa réaction de trifluorométhylation sur un β -cétoester n'a donné lieu à aucun excès énantiomériques.

b) Les réactifs neutres de type *S*- CF_3 ^{27, 38}

Les premiers agents de trifluorométhylation neutres ont été synthétisés par Adachi en 2003. Ils fonctionnent sur divers types de nucléophiles (Figure 26), sans pour autant fournir de rendements exceptionnels (15 à 73%).

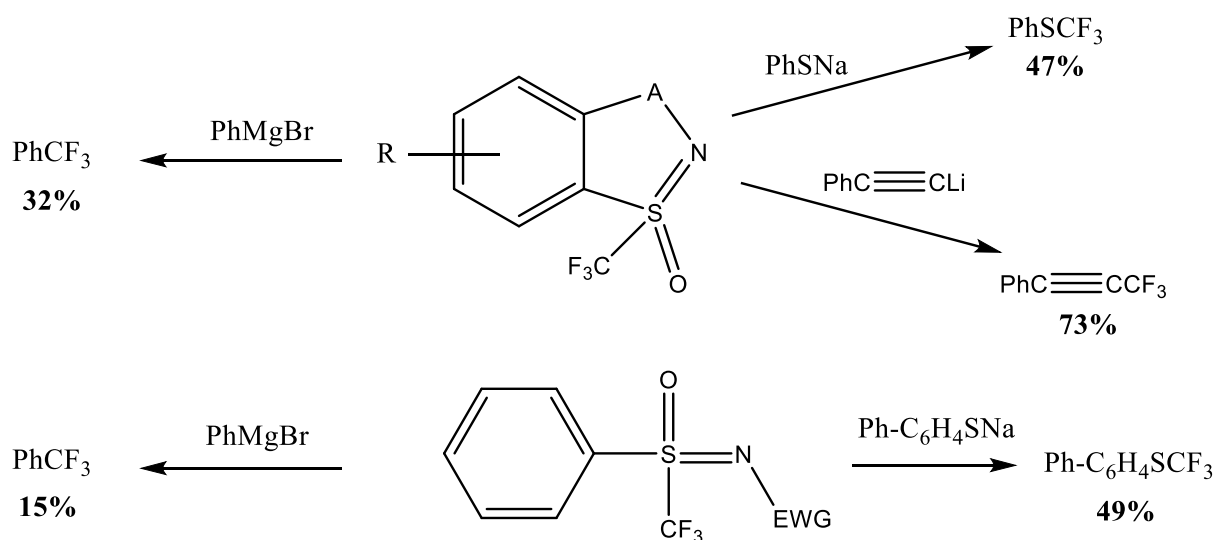


Figure 26. Réactions de trifluorométhylation électrophile avec l'emploi de réactifs neutres de type S-CF_3

c) Les réactifs de type iode hypervalent- CF_3 ^{27, 38, 40}

Alors que certains essais de la part de Yagupolskii et d'Umemoto pour synthétiser des sels d'iodure trifluorométhylés s'étaient révélés infructueux, Togni développe en 2006 un moyen alternatif pour obtenir des composés d'iode hypervalent trifluorométhylés (Figure 27).

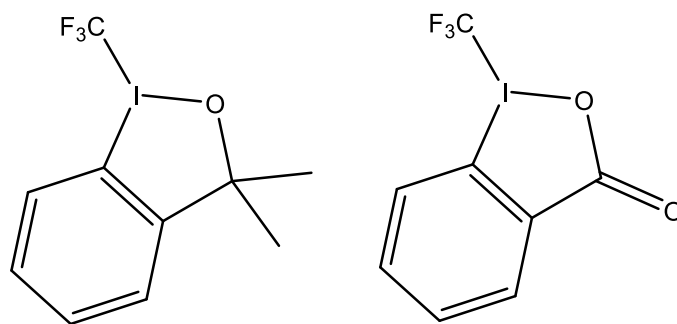


Figure 27. Réactifs de Togni

La réactivité de ces composés étaient étudiée au départ dans le cadre de réactions de trifluorométhylation sur des β -cétoesters et des α -nitroesters. Après avoir démontré de bons résultats, le groupe de Togni étudia leur réactivité avec différents types de nucléophiles. La figure suivante reprend des exemples variés⁴¹⁻⁴², sélectionnés pour illustrer la versatilité de ces composés (Figure 28).

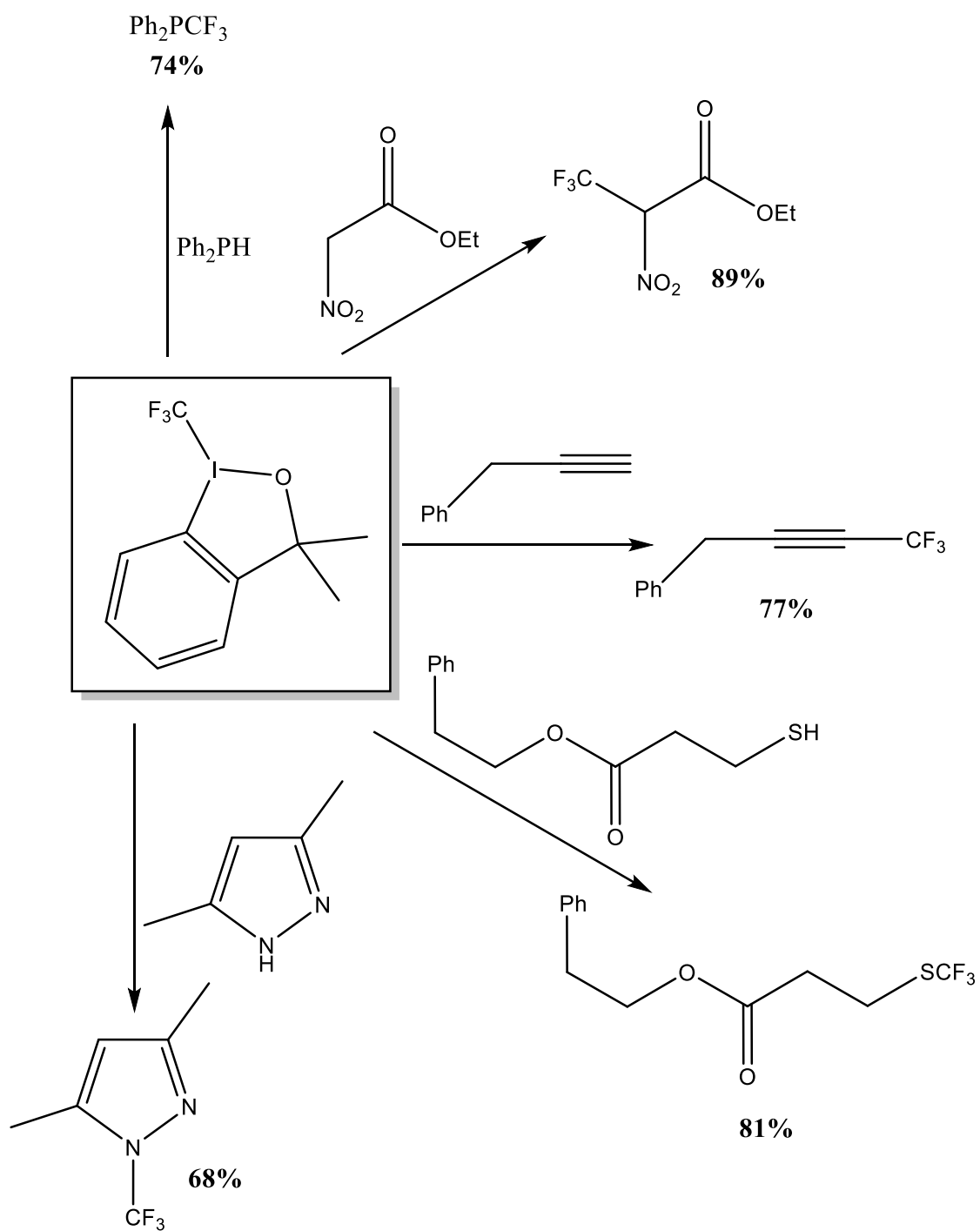


Figure 28. Exemples sélectionnés de trifluorométhylation électrophile par un réactif de Togni

Les réactifs de Togni sont également susceptibles de trifluorométhyliser des atomes d'oxygène, contrairement aux autres types d'agents trifluorométhylants répandus. La méthode est exploitable pour les alcools primaires et secondaires qui réagissent convenablement, contrairement aux alcools tertiaires et aux phénols. La réaction a lieu en présence de sels de zinc (II) (Figure 29). Le zinc, en tant qu'acide de Lewis, se coordonne au réactif de Togni pour former un complexe carboxylate/iodonium, affaiblissant ainsi la liaison I-O et permettant à l'alcool de se lier à l'iode. Le produit désiré est ensuite obtenu par élimination réductive après déprotonation.

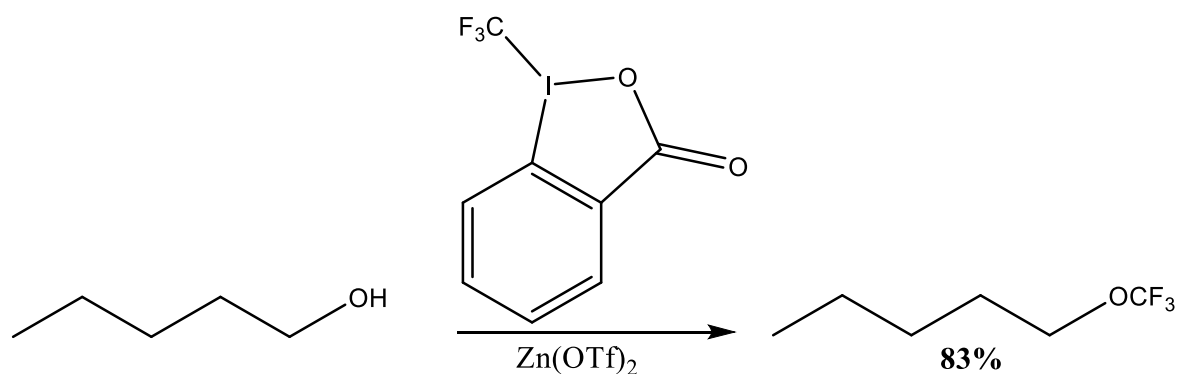


Figure 29. *O*-trifluorométhylation du pentanol par un réactif de Togni

Les réactions de trifluorométhylation par les réactifs de Togni nécessitent généralement une activation par un acide de Lewis, tel que le zinc dans le cas précédent. D'autres métaux peuvent être employés, comme le rhénium ou le palladium, mais les catalyseurs au cuivre restent les plus récurrents. Bien que les réactions de trifluorométhylation cupro-catalysées connaissent depuis quelques années une certaine popularité, le mécanisme n'a pas encore été établi de façon certaine. Certaines hypothèses suggérées seront présentées dans le point suivant.

L'activation des réactifs de Togni peut également se faire au moyen d'un acide de Bröndsted : c'est le cas pour les acides sulfoniques qui constituaient un modèle de choix en vue d'investigations mécanistiques. Le mécanisme plausible de la réaction (Figure 30) est semblable à celui décrit pour les alcools : l'équilibre rapide entre la protonation et la déprotonation du réactif de Togni provoque l'affaiblissement de la liaison I-O, permettant au

substrat de se coordonner à l'iode. Une élimination réductive entraîne la formation du sulfonate trifluorométhylé.

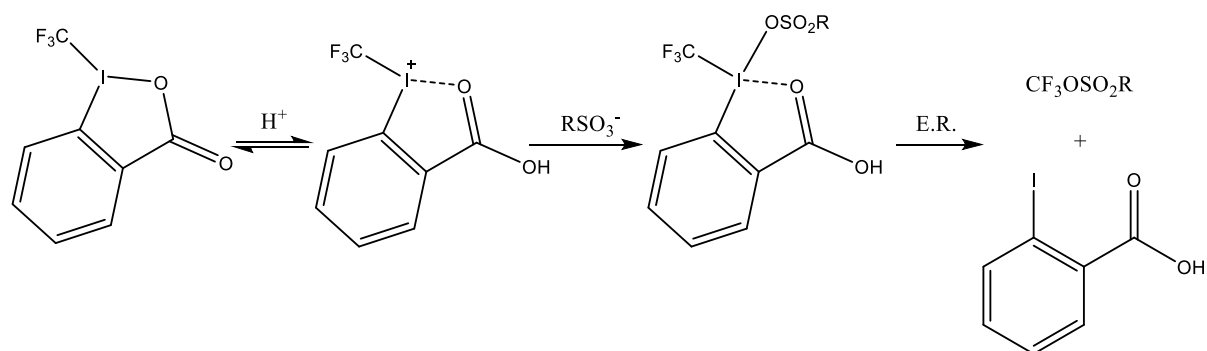


Figure 30. Mécanisme de la réaction de trifluorométhylation d'acides sulfoniques par un réactif de Togni

I.3. Réactions de trifluorométhylation cupro-catalysées bifonctionnalisantes

Suite à la découverte des réactifs présentés précédemment et grâce à leur disponibilité et leur facilité d'utilisation, la chimie de la trifluorométhylation a suscité un intérêt grandissant. En particulier, les réactions de trifluorométhylation catalysées au cuivre ont été considérablement étudiées durant la dernière décennie et ont permis le développement de nombreuses méthodes pour la construction de liaisons C-CF₃⁴³.

Parmi les approches offertes par la catalyse au cuivre, les réactions bifonctionnalisantes au moyen d'un agent trifluorométhylant électrophile attirent une attention particulière. L'incorporation de deux groupements fonctionnels en une seule étape constitue en effet une stratégie de synthèse efficace. Ce type de réactions nécessite l'action de l'agent trifluorométhylant apportant le groupement CF₃ au substrat sur lequel viendra également se greffer un nucléophile. Ces trois composantes vont donc réagir pour former un seul produit.

Les études récentes de ce type de réactions se focalisent particulièrement sur la fonctionnalisation d'alcènes⁴⁴. La figure suivante rapporte l'introduction concomitante d'une fonction cyano et d'un groupement trifluorométhyle sur des alcènes réalisée en 2013⁴⁵, ainsi qu'une version énantiosélective sortie quatre ans plus tard⁴⁶ (Figure 31).

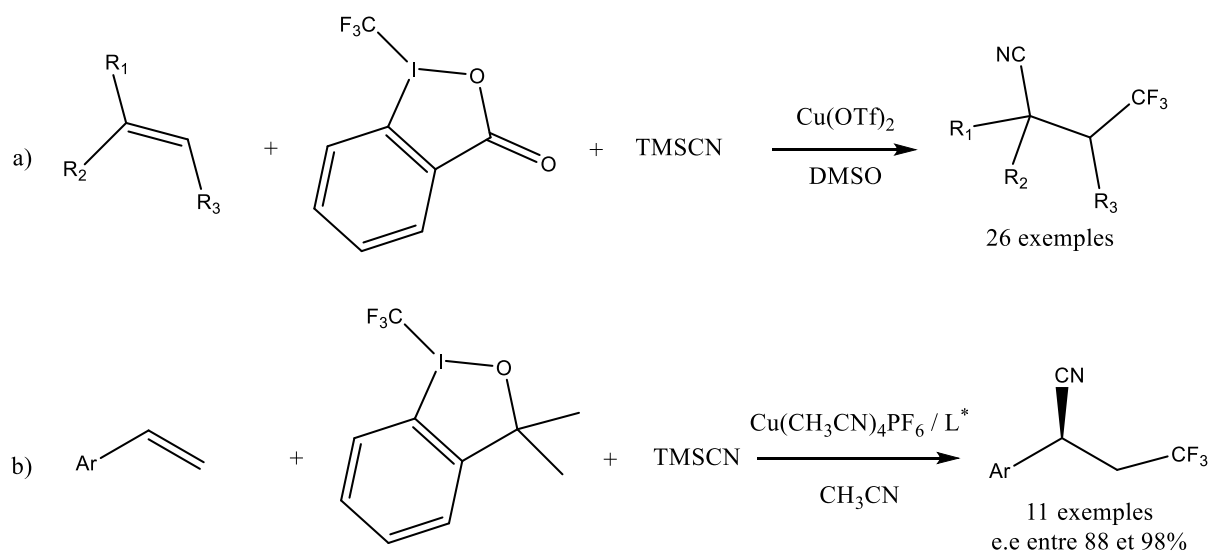


Figure 31. Trifluorométhylcyanation d'alcènes a) en version racémique par le groupe de Liang (2013),
b) en version énantiosélective par le groupe de Liu (2017)

Encore plus récemment, des réactions de trifluorométhylcyanation ont été appliquées sur des composés de type isonitriles (2018)⁴⁷ et vinylcyclopropanes (2019)⁴⁸. En-dehors des nucléophiles de type cyanures, les thiocyanates⁴⁹ et les azotures en vue de la synthèse d'azirines à partir d'alcyne⁵⁰⁻⁵¹ ont également présenté des résultats prometteurs.

Les catalyseurs de cuivre employés varient en fonction des résultats obtenus lors des optimisations. Des sels aussi bien de cuivre (I) que de cuivre (II) sont ressortis des différentes études. Comme mentionné auparavant, le mécanisme intervenant dans les réactions cupro-catalysées impliquant l'utilisation d'un réactif de Togni n'a pas encore été démontré. Plusieurs hypothèses ont été présentées et semblent s'accorder sur le fait que la formation d'un intermédiaire cationique est peu probable. La plupart des rapports suggèrent plutôt un mécanisme de type radicalaire via des processus de transferts mono-électroniques. Les espèces de cuivre impliquées restent cependant sujettes à débat : on retrouve parmi les mécanismes de trifluorométhylcyanations proposés les couples $[Cu^I]/[Cu^{II}]$ ^{45, 47, 52}, $[Cu^{II}/Cu^{III}]$ ^{46, 50, 53}, ou encore les trois espèces $[Cu^I]/[Cu^{II}]/[Cu^{III}]$ ⁴⁸. La figure suivante présente ce dernier cas. Il s'agit du mécanisme de trifluorométhylcyanation proposé le plus récemment (2019), appliqué ici sur les vinylcyclopropanes (Figure 32).

Un radical trifluorométhyle est généré suite au transfert d'électron de l'espèce $Cu[I]$ au réactif de Togni pour fournir l'espèce $L^*Cu[II](CN)_2$ (où L^* est le ligand qui induit la chiralité). Le radical trifluorométhyle réagit rapidement avec la double liaison du substrat et le radical obtenu subit une fragmentation au niveau du cyclopropane, formant un radical benzylique. Ce dernier est capturé énantiosélectivement par l'espèce chirale $L^*Cu[II](CN)_2$, entraînant l'oxydation du cuivre en $Cu(III)$. Le produit désiré est alors obtenu après élimination réductrice et le catalyseur de cuivre (I) est régénéré.

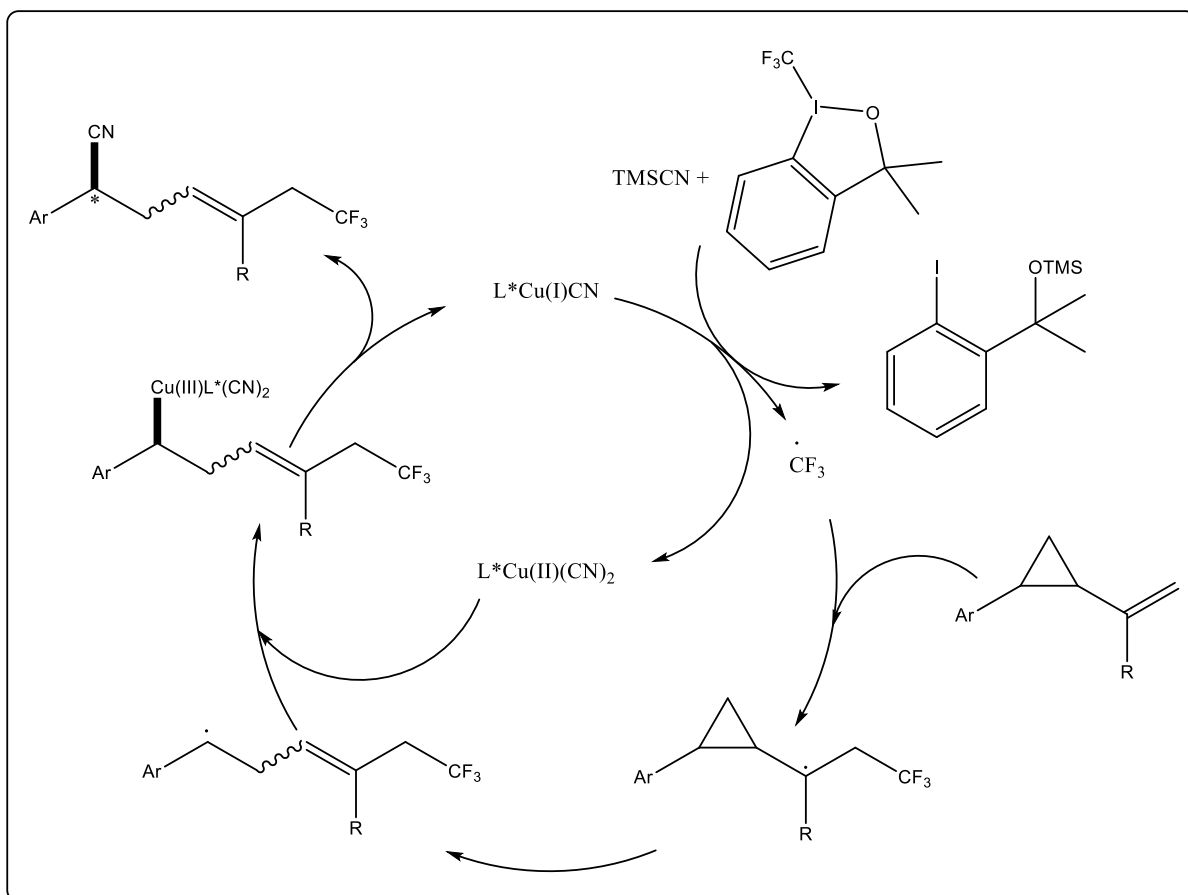


Figure 32. Mécanisme suggéré de la trifluorométhylcyanoaddition cupro-catalysée de vinylcyclopropanes

II. Objectifs du projet

Si les réactions bifonctionnalisantes sont susceptibles de devenir des méthodologies efficaces pour la synthèse de composés trifluorométhylés, leur développement s'est concentré jusqu'à présent sur des substrats de type alcènes ou alcynes. En revanche, les méthodes de trifluorométhylation d'allènes restent peu répandues. Comme les alcènes, les allènes peuvent réagir en tant que nucléophiles ou électrophiles selon le caractère électrodonateur ou électrocapteur des substituants qu'ils portent. Leur réactivité particulière est principalement due à la présence des différents sites de réaction potentiels, ce qui constitue un défi supplémentaire en termes de contrôle de la sélectivité. Cet aspect avait été étudié une première fois en 2004 via la photoaddition de trifluorométhyle radicalaire qui s'est révélée favorisée au niveau du carbone terminal de l'allène (Figure 33)⁵⁴.

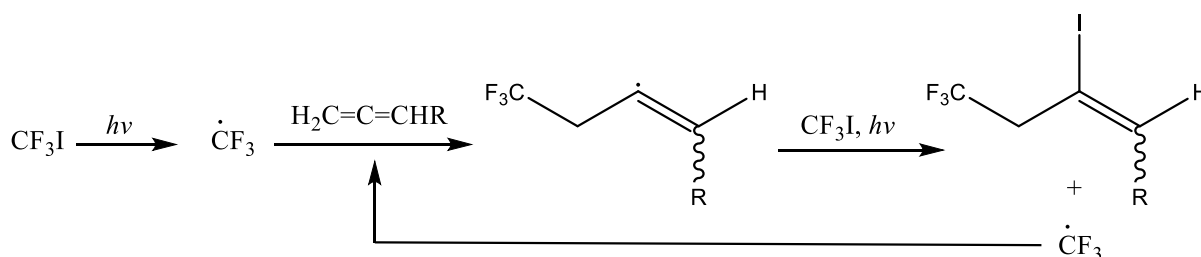


Figure 33. Phototrifluorométhylation d'allènes par le groupe d'Ogawa

En 2013⁵⁵ et 2014⁵⁶, deux méthodes d'oxytrifluorométhylation cupro-catalysées d'allènes par l'emploi d'un réactif de Togni ont été développées, démontrant qu'il est possible de parvenir à introduire régiosélectivement la fonction trifluorométhyle en concomitance avec une seconde fonction via un catalyseur de cuivre.

En 2015, le groupe de Liu publiait une méthodologie permettant l'introduction simultanée de nucléophiles de type azotures ou thiocyanures avec le groupement trifluorométhyle (Figure 34) sur des allènes⁵⁷. La réaction présente à la fois une excellente régiosélectivité et une stéréosélectivité autour de la double liaison allant de modérée ($E/Z=2:1$) à bonne ($E/Z=13:1$) en fonction du substrat, mais elle se limite aux allènes substitués par des aryles.

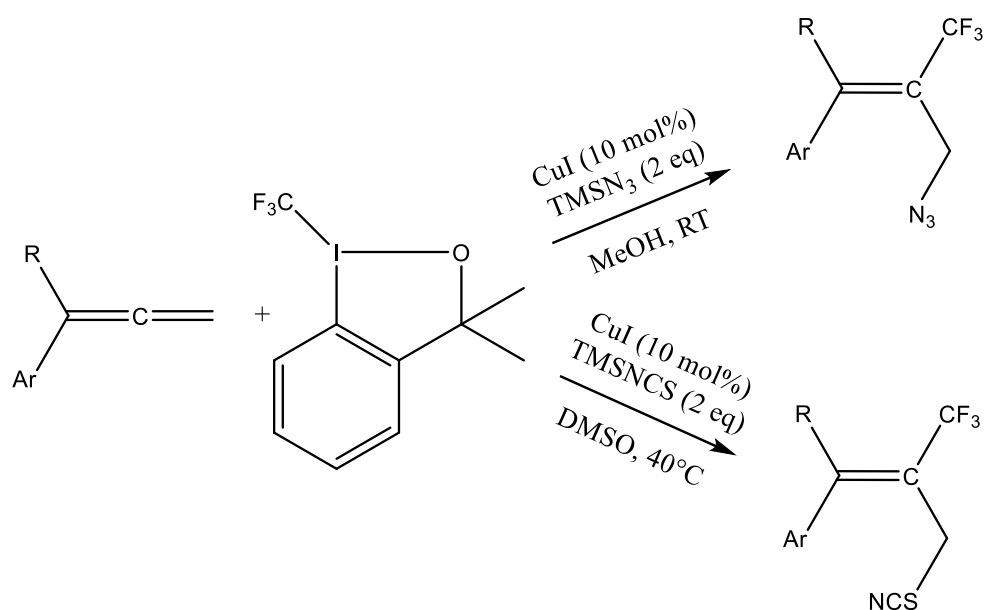


Figure 34. Réactions de trifluorométhylazidation et de trifluorométhylthiocyanation

Parmi les nucléophiles susceptibles d'être employés pour ce type de réactions, le groupement cyanure se présente comme un candidat de choix. En effet, la fonction nitrile offre de multiples possibilités en termes de transformation en diverses autres fonctions (réduction en amine ou en aldéhyde, hydrolyse en acide carboxylique). Cela en fait un intermédiaire de synthèse intéressant. En outre, le groupement cyanure a déjà fait office de nucléophile pour des réactions similaires, notamment sur des substrats de type alcènes, ce qui amène à présumer qu'il se montrera également réactif pour des substrats de type allènes.

L'objectif de ce projet de mémoire sera donc l'étude de la réaction de trifluorométhylcyanation cupro-catalysée sur des allènes. En se basant sur les publications précédemment évoquées, un modèle de réaction peut être suggéré (Figure 35).

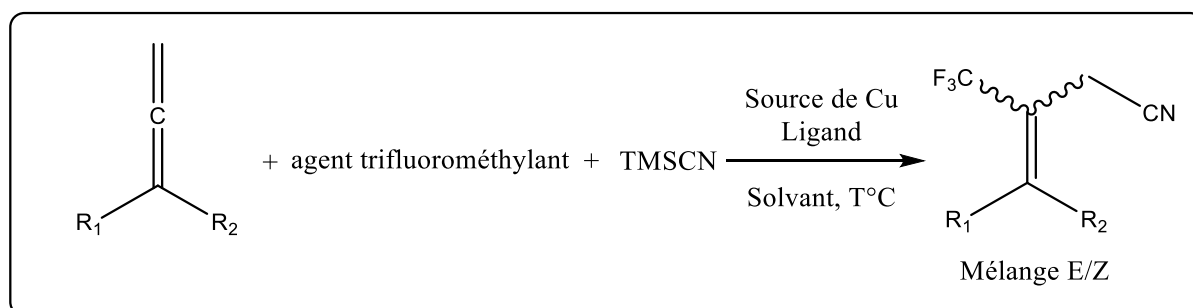


Figure 35. Modèle de la réaction étudiée dans ce projet

Dans un premier temps, les conditions de la réaction seront testées à l'aide d'un allène modèle afin d'en optimiser le rendement et éventuellement la stéréosélectivité E/Z.

Les conditions optimales seront ensuite appliquées sur différents allènes afin de réaliser une exemplification de la réaction, évaluer sa robustesse sur divers substrats et jauger ses limitations.

Enfin, une valorisation de la fonction cyano sera réalisée sur un composé type afin de montrer l'utilité synthétique du motif obtenu. Une idée de transformation de produit serait la synthèse de lactones à cinq ou six chaînons, que l'on retrouve dans la structure de nombreux composés naturels, au moyen d'une réaction de iodolactonisation (Figure 36).

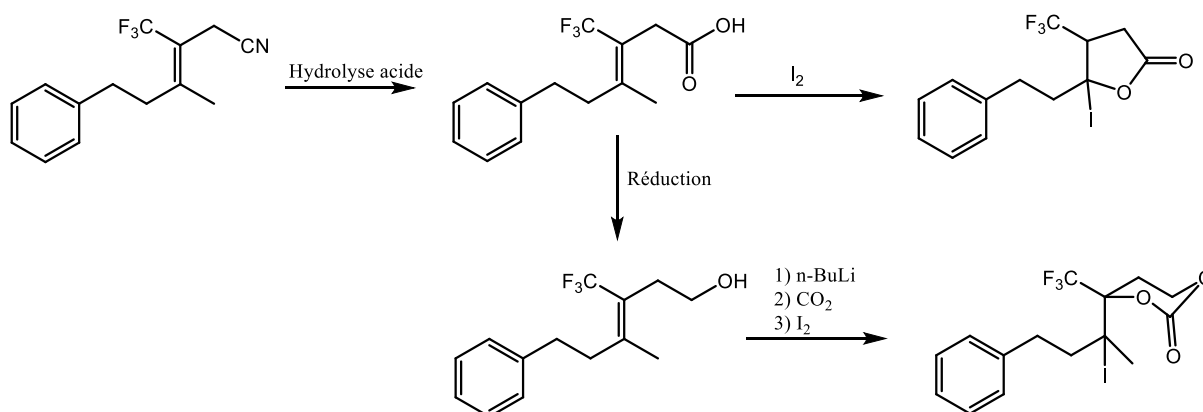


Figure 36. Modèle de synthèse de lactones à partir du produit de trifluorométhylcyanation

Hypothèse mécanistique

Sur base des études citées précédemment, en particulier celle du groupe de Liu portant sur la trifluorométhylazidation et la trifluorométhylthiocyanation d'allènes, un mécanisme de la réaction de ce projet est suggéré à la figure suivante (Figure 36). Le réactif trifluorométhylant $[CF_3^+]$ est activé par la coordination de son oxygène avec le silicium du TMS-CN. Un transfert mono-électronique du cuivre (I) provoque alors la génération simultanée des espèces Cu(II), $CF_3\cdot$ radicalaire et CN^- . Le $CF_3\cdot$ réagit avec l'allène pour former une espèce radicalaire allyl- CF_3 , donnant lieu à deux stéréoisomères possibles. A partir de là, deux scénarios sont envisagés :

- Route a : l'intermédiaire Cu(II)/CN^- se combine à l'espèce allyl- CF_3 radicalaire pour former une espèce allyl- $\text{CF}_3\text{-Cu(III)}$ et une élimination réductive aboutit au produit final. Le cuivre (I) est alors régénéré.
- Route b : l'anion CN^- est oxydé en espèce radicalaire $\text{CN}^\cdot$, régénérant le cuivre (I). Le radical $\text{CN}^\cdot$ réagit directement avec l'espèce radicalaire allyl- CF_3 pour former le produit final.

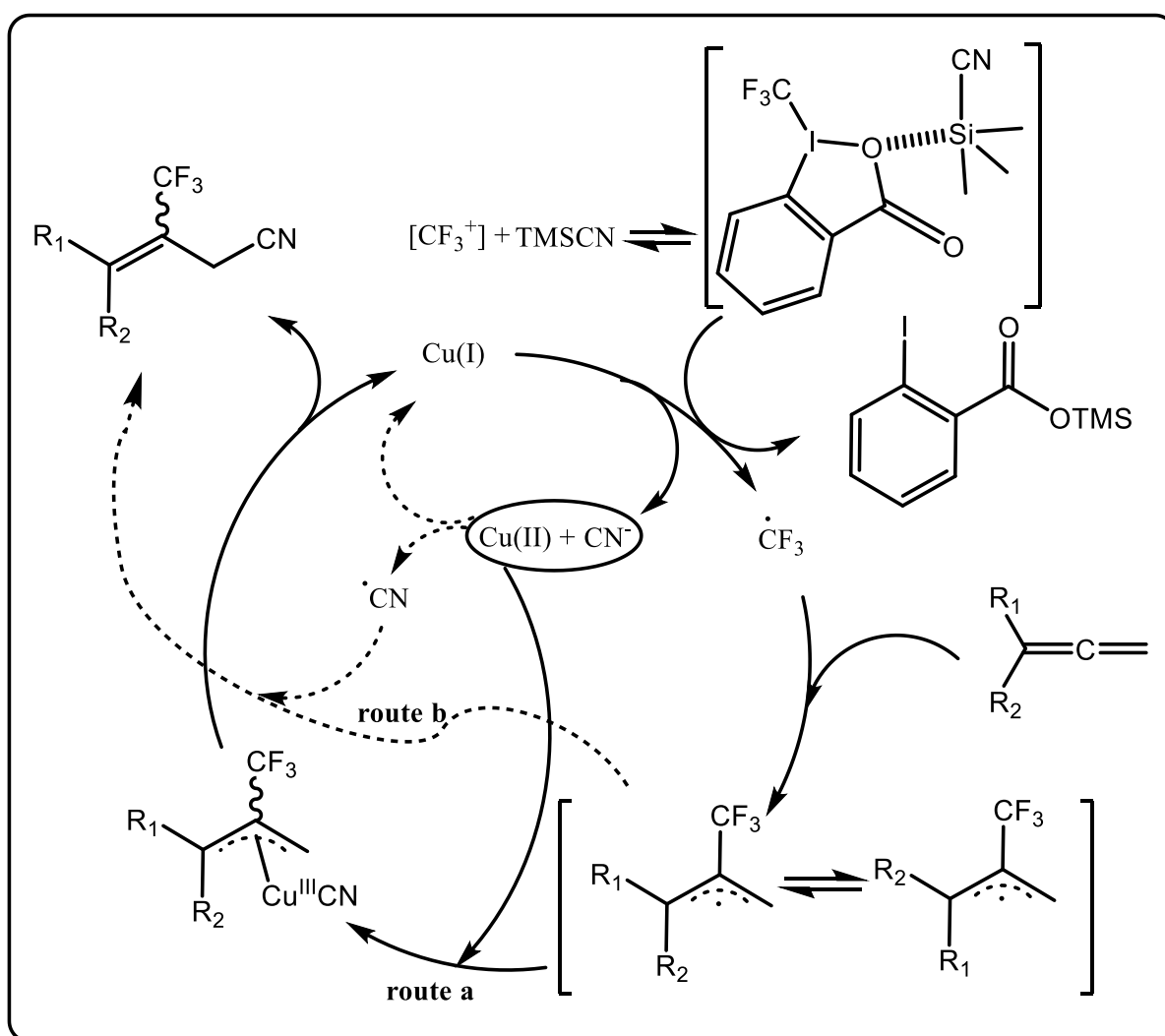


Figure 37. Schéma du mécanisme suggéré de la réaction cupro-catalysée de trifluorométhylcyanation d'allènes

III. Résultats et Discussion

III.1. Synthèse des réactifs trifluorométhylants

Les réactifs de Togni I et II étant relativement chers (respectivement 189 € et 89 € le gramme sur Sigma-Aldrich), ils ont chacun été synthétisés à partir de l'acide 2-iodobenzoïque.

III.1.1. Synthèse du réactif de Togni I

Le réactif de Togni I a été préparé selon une synthèse en quatre étapes. La première étape consistait en l'estérification de l'acide 2-iodobenzoïque **1** avec le méthanol par catalyse acide pour former l'ester de méthyl correspondant **2** (Figure 38). Ce dernier a été obtenu sur plusieurs grammes pour un rendement élevé (89%).

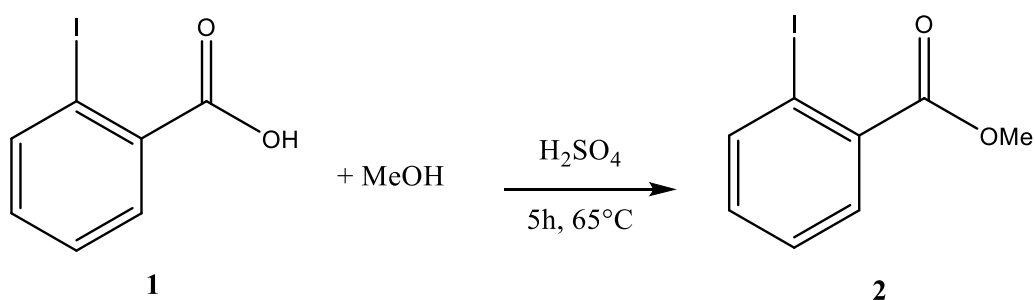


Figure 38. Formation de l'ester **2**

Au cours de la deuxième étape, l'ester **2** est réduit en alcool suite à l'addition nucléophile de deux groupements méthyles via l'emploi d'un réactif de Grignard (Figure 39).

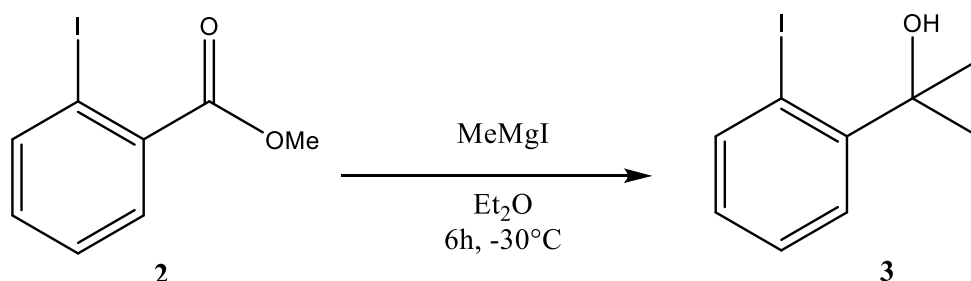


Figure 39. Réduction de l'ester **2** en l'alcool **3**

L'étape de purification ne fut pas aisée, la CCM ayant révélé la présence d'au moins six composés différents. Le rendement en produit **3** obtenu après purification était seulement de 20%, alors que la publication reportait un rendement de 83%. La réaction a été lancée une deuxième fois à partir d'une plus grande quantité de réactif de départ, ce qui a donné lieu à une maigre augmentation du rendement (24%).

La troisième étape de cette synthèse aboutit à l'oxydation de l'alcool et la formation de l'iode hypervalent via la chloration du composé **3** par l'utilisation d'acide trichloroisocyanurique (TCICA) en quantité stoechiométrique. Cet agent donneur de trois atomes de chlore électrophiles réagit pour former l'acide isocyanurique, un solide insoluble dans le milieu de réaction (Figure 40). L'utilisation de cet agent est pratique puisqu'une simple filtration du solide permet d'obtenir le produit sans nécessiter aucune purification. Le produit **4** a pu être obtenu avec un rendement correct de 60 %.

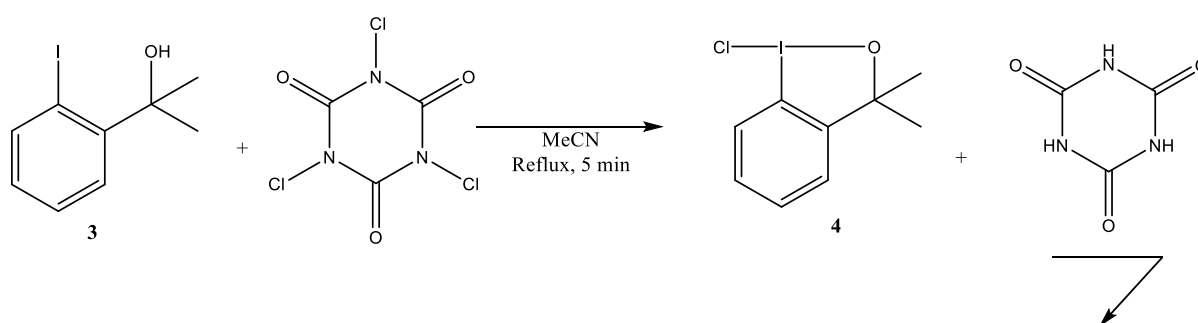


Figure 40. Formation du chloroiodane **4**

La quatrième et dernière étape se déroule en deux temps (Figure 41). Premièrement, le composé **4** est traité à l'aide de fluorure de potassium afin d'induire un échange d'halogène entre le chlore et le fluor, générant un intermédiaire fluoroiodane. Dans un second temps, l'addition du réactif de Ruppert-Prakash dans le milieu réactionnel aboutit à la substitution du fluor pour introduire la fonction trifluorométhyle Umpolung au sein du composé final **5**.

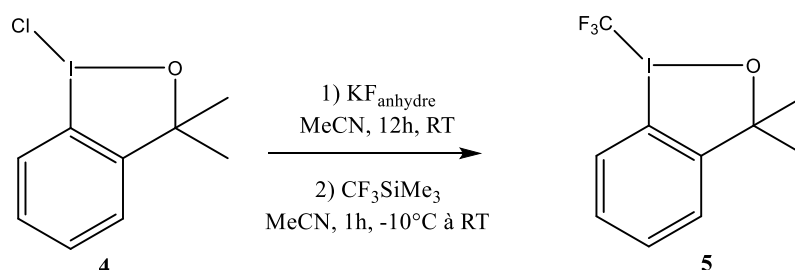
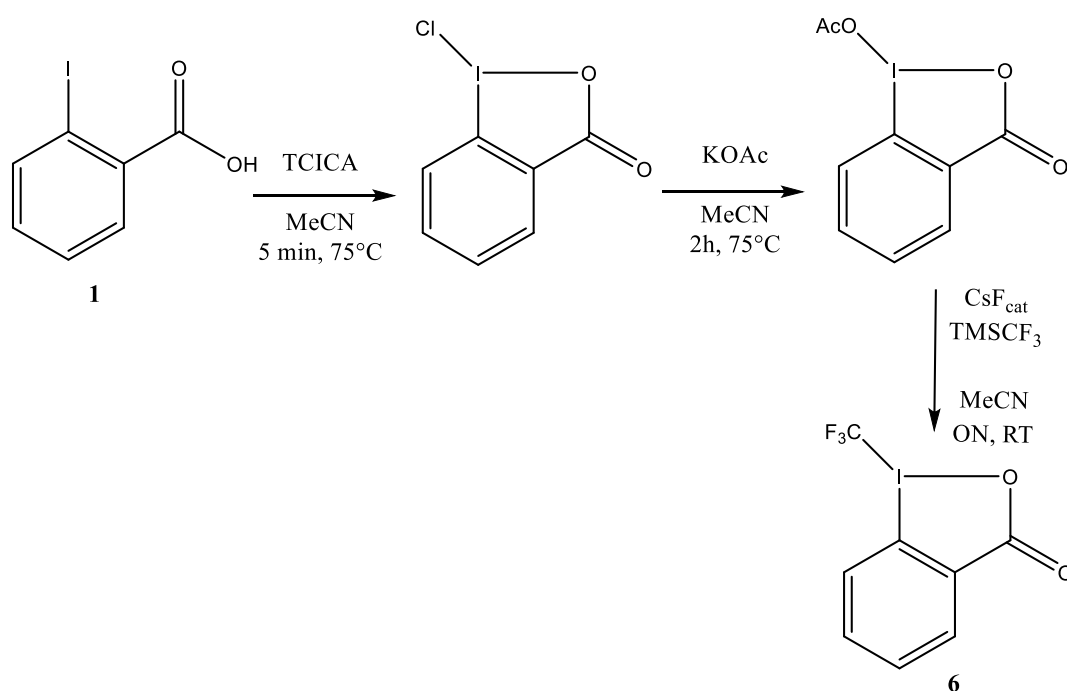


Figure 41. Obtention du réactif de Togni I 5

Le produit final a été obtenu avec une pureté de 75% (estimée par RMN¹H) pour un rendement de 51%. La procédure préconisait en effet une recristallisation dans le pentane à -78°C, mais les cristaux ne sont jamais apparus. La précipitation du produit a été effectuée par redissolution dans l'acétonitrile suivie de l'évaporation du solvant. Des cristaux jaunâtres ont été obtenus plutôt que le solide blanc attendu, signe de la pureté incomplète du composé. Celui-ci sera néanmoins employé tel quel dans les réactions de catalyse lors des expériences d'optimisation, moyennant l'adaptation de la masse engagée.

III.1.2. Synthèse du réactif de Togni II

La préparation du réactif de Togni II **6** a été réalisée via une procédure en trois étapes réalisées en one-pot partant de l'acide 2-iodobenzoïque **1** (Figure 42). La première étape était la formation de l'iode hypervalent par chloration à l'aide de TCICA, suivie de la substitution du chlore par un groupement acétate. Ce dernier sera à son tour substitué par la fonction trifluorométhyle suite à l'ajout du réactif de Ruppert-Prakash et l'emploi de fluorure de césium en quantité catalytique. Le produit final **6** a été obtenu après recristallisation dans l'acétonitrile avec un rendement peu élevé de 24%, mais en quantité suffisante pour être employé dans les expériences de catalyse qui ont été réalisées par la suite.



III.2. Synthèse du substrat modèle

Le substrat choisi comme modèle en vue des études d'optimisation est un allène 1,1-disubstitué **7** (Figure 43). Les substituants sont de type alkyle, ce qui démarque notre substrat des allènes activés par des substituants de type aryle employés par le groupe de Liu lors de son étude sur la trifluorométhylazidation et la trifluorométhylthiocyanation d'allènes (voir partie II. Objectifs).

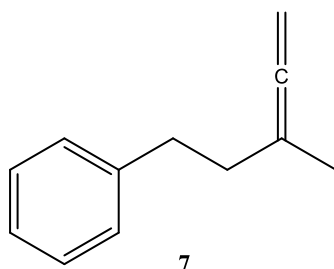


Figure 43. Structure de l'allène **7** employé comme modèle

Sa préparation en trois étapes (Figure 44) débute par une réaction de Wittig à partir du 4-phenylbutan-2-one pour former l'alcène correspondant **8**. Celui-ci réagit avec le carbène formé par la mise en présence de bromoforme en condition basique pour fournir le composé dibromocyclopropane **9**. La réaction nécessite la présence d'un agent de transfert de phase, en l'occurrence le cetrimide qui se compose d'une chaîne alkyle ponctuée d'une fonction ammonium quaternaire. Finalement, le traitement de ce dernier par un réactif de Grignard aboutit à l'allène désiré **7** pour un rendement global de 32% en trois étapes, ce qui peut paraître modeste, bien qu'il faille tenir compte du caractère linéaire de cette synthèse et de sa relative facilité de mise en œuvre (une seule purification nécessaire, effectuée par distillation lors de la deuxième étape).

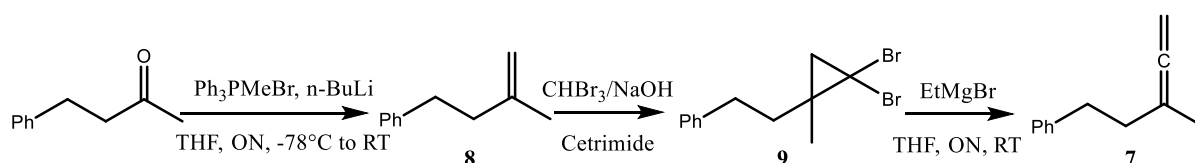


Figure 44. Synthèse du substrat modèle **7**

III.3. Optimisation de la méthode

III.3.1. Conditions initiales

Les conditions choisies pour entamer l'étude de la réaction d'intérêt de ce projet ont été inspirées du protocole d'une réaction de trifluorométhylcyanation d'isocyanures publiée en 2018 par le groupe de Liu⁴⁷. Ces conditions ont donc été appliquées à la réaction modèle de ce projet, comme repris sur la figure suivante (Figure 45).

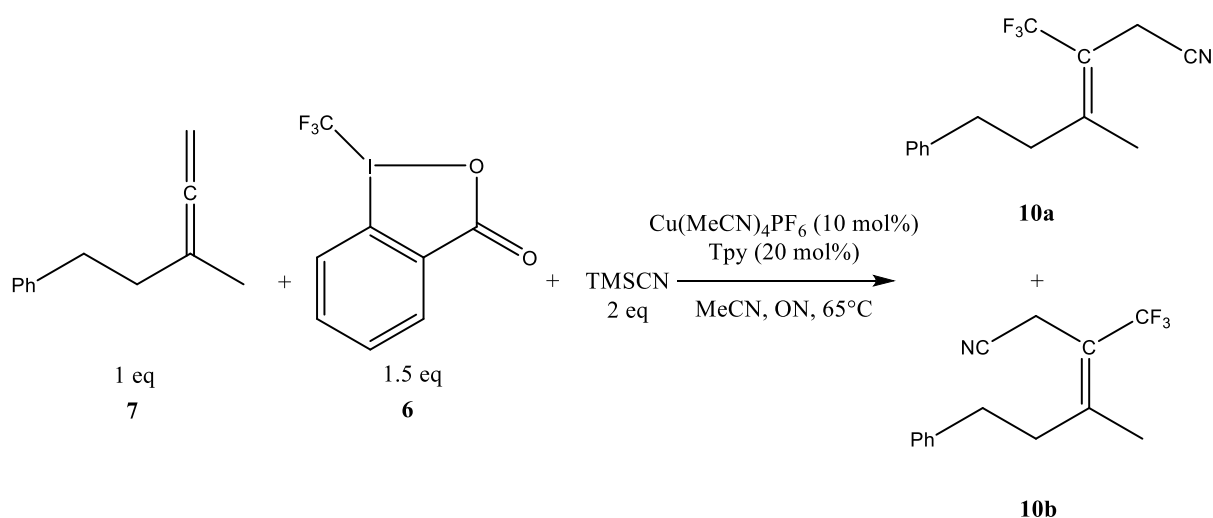


Figure 45. Réaction de catalyse initiale

Dans cette réaction, le cyanure de triméthylsilyle (TMSCN) est un donneur de cyanures nucléophiles couramment utilisé, en particulier pour des réactions similaires. Son utilité dans ce contexte par rapport à d'autres donneurs de cyanure peut être expliquée mécanistiquement par l'action du silicium, qui jouerait le rôle d'acide de Lewis en activant le réactif trifluorométhylant au niveau de l'oxygène lié à l'iode, fragilisant les liaisons portées par l'iode et facilitant ainsi le départ de CF_3 . Pour ces raisons, il s'agira du seul élément qui sera conservé durant tout le processus d'optimisation.

Ces premières conditions ont permis d'isoler les deux isomères présentés **10a** et **10b** pour un rendement respectif de 8 et 9%. Suite à leur séparation sur colonne, leur identification a été permise par la caractérisation complète du produit **10b**. Dû à de trop faibles concentrations, seuls les spectres RMN ^1H et ^{19}F du produit **10a** ont été réalisés.

III.3.2. Identification des isomères 10b et 10a

Comme mentionné auparavant, les allènes représentent un défi en termes de sélectivité. En effet, si l'on considère la réaction étudiée, la présence de deux doubles liaisons, chacune potentiellement réactive, est susceptible d'entraîner la formation de quatre régioisomères différents, dont deux présentant une isométrie *E/Z* (Figure 46).

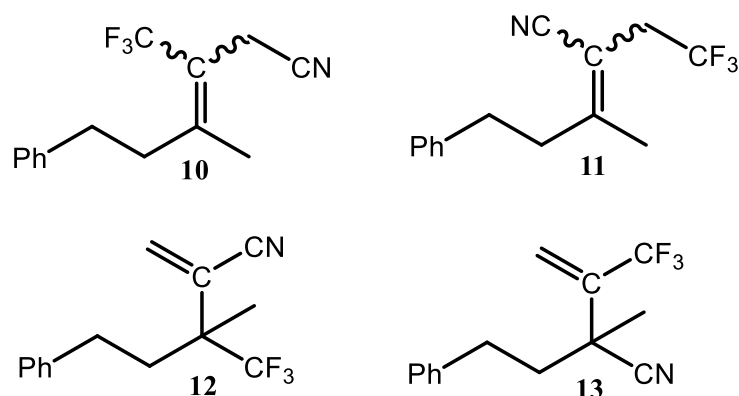


Figure 46. Représentation des régioisomères envisageables

L'analyse RMN¹H a permis de confirmer l'obtention du composé **10**. Le spectre est présenté ci-dessous (Figure 47). Celui-ci permet d'exclure directement les régioisomères **12** et **13**. En effet, aucun proton vinylique ne semble présent selon les déplacements chimiques des pics obtenus. Quant au régioisomère **11**, on aurait remarqué un couplage J^3 entre les protons situés en position alpha du groupement trifluorométhyle et les fluors. La constante de couplage J^3 proton-fluor étant habituellement située autour de 15-20 Hz, un quadruplet avec une telle constante de couplage aurait été observé.

Les multiplicités, ainsi que les intégrations et les déplacements chimiques des pics observés sont cohérents avec la structure du composé **10**. Les spectres RMN¹³C, COSY, HMQC et HMBC confirment également cette hypothèse. On remarque notamment grâce à un zoom sur le spectre RMN¹³C la présence des deux carbones constituant la double liaison, dont les pics se trouvent à des déplacements chimiques proches (aux alentours de 116 ppm), mais dont l'un est représenté par un net quadruplet, dû à son couplage en J^2 avec les fluors (Figure 48).

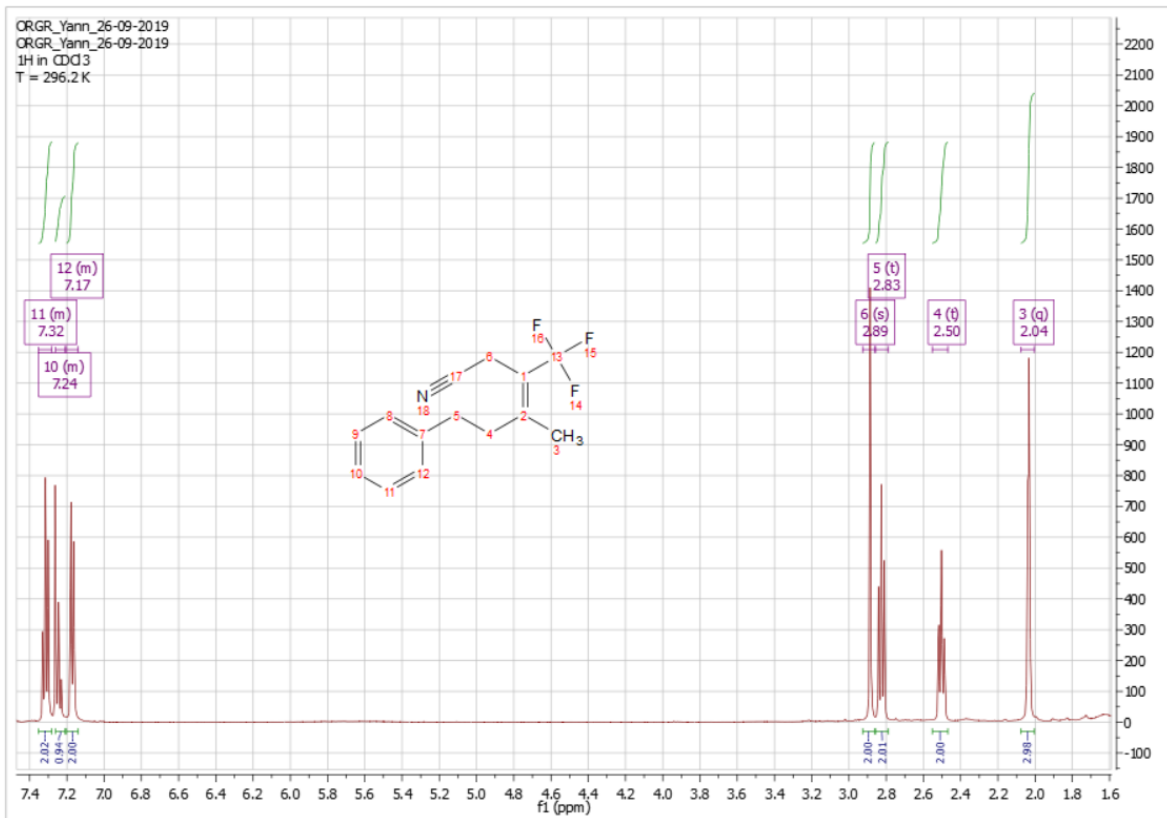


Figure 47. Spectre RMN¹H du composé 10b

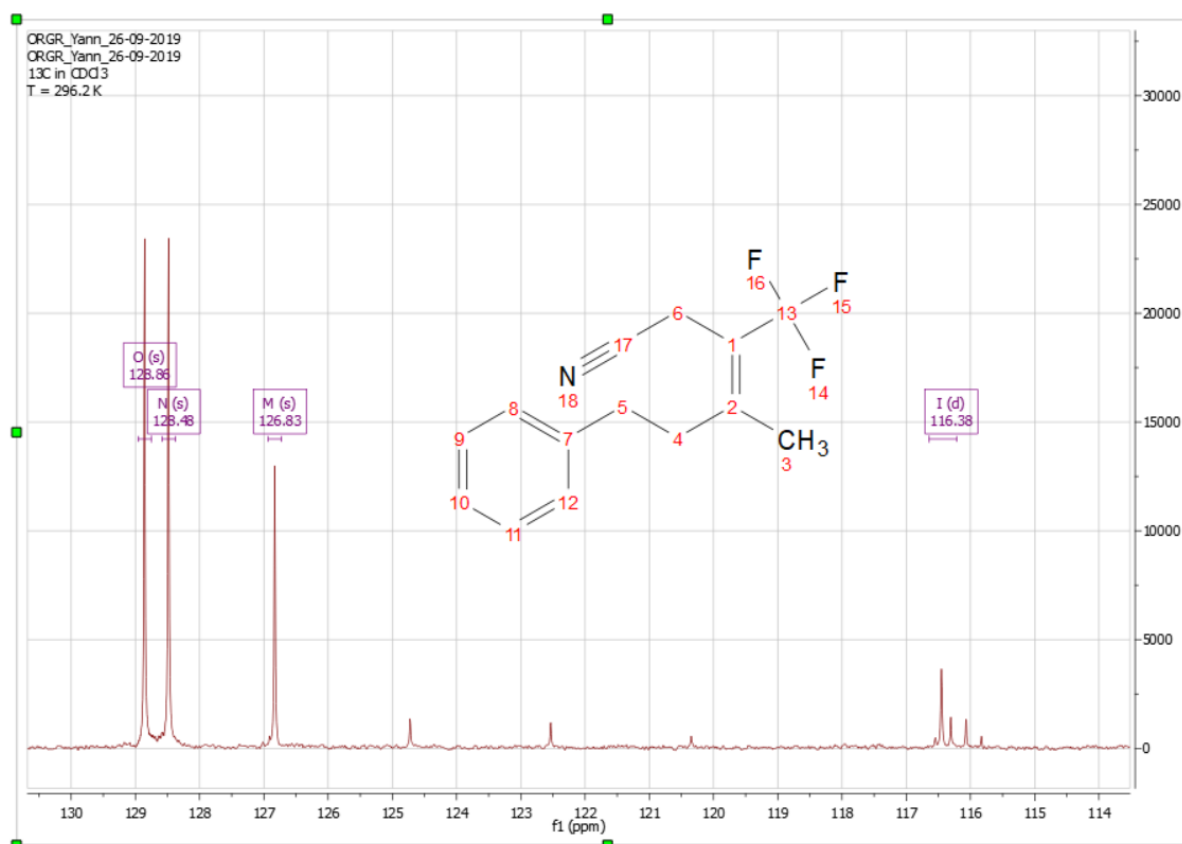


Figure 48. Spectre RMN¹³C du composé **10b**

Le régioisomère désiré ayant été correctement identifié, il restait à confirmer la distinction entre les deux isomères *E/Z* **10b** et **10a**. Celle-ci a été rendue possible sur base d'expériences NOESY du produit **10b** (Figures 49a et 49b). En effet, la NOESY peut permettre de différencier les deux isomères grâce à la position relative du groupement méthyle et de la section -CH₂CN : une corrélation entre les protons concernés serait attendue pour l'isomère *Z* puisqu'ils seraient situés à proximité dans l'espace, au contraire de l'isomère *E*. En l'occurrence, on n'observe chez le composé **10b** aucune corrélation significative entre le signal correspondant au groupement méthyle ($\delta=2.04$ ppm) et celui se rapportant au carbone situé en position alpha du groupement cyano ($\delta=2.89$ ppm). On peut donc en déduire que le produit **10b** correspond bien à l'isomère *E*.

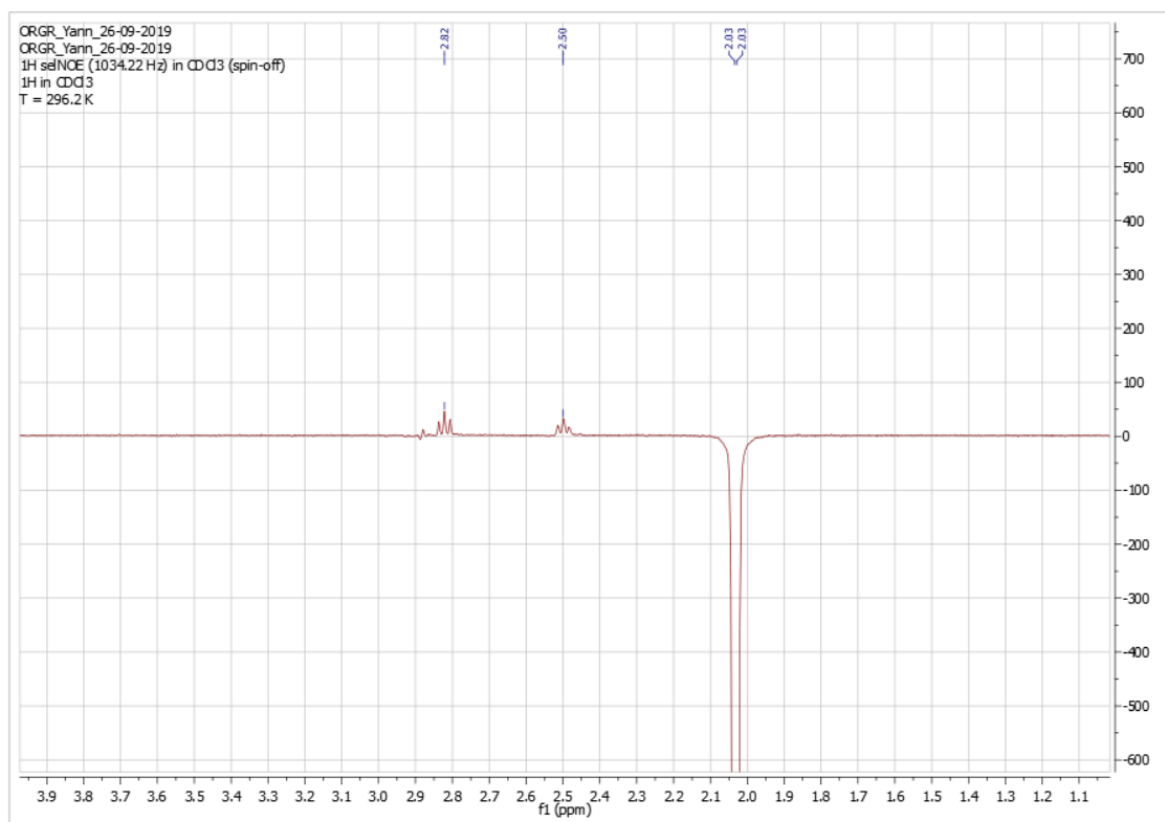


Figure 49a. Spectre RMN¹H 1D NOESY du composé **10b**
(inversion sélective du signal du groupement méthyle)

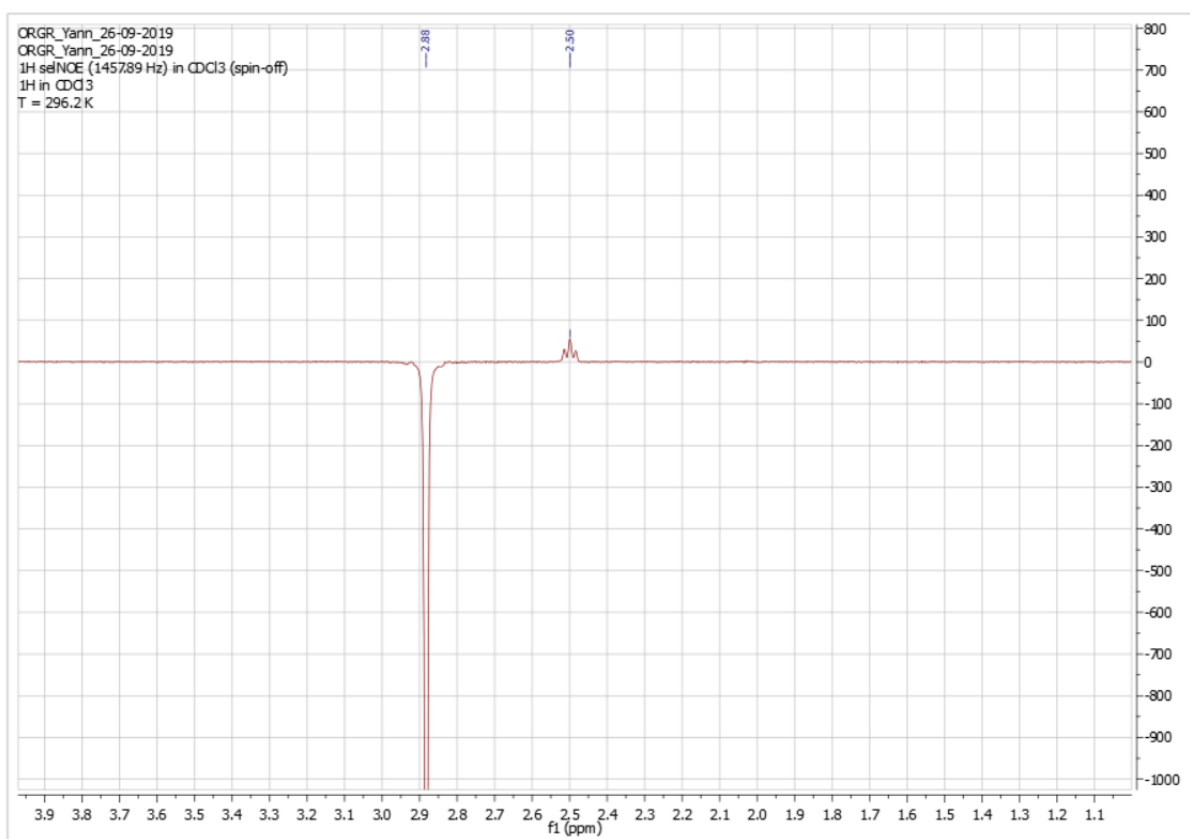


Figure 49b. Spectre RMN¹H 1D NOESY du composé **10b**
(inversion sélective du signal du groupement méthyle)

En conclusion, cette première expérience aura permis de démontrer la bonne régiosélectivité de cette réaction, du moins pour le substrat dont il est question. On n'observe cependant aucune stéréosélectivité *E/Z*, ce qui constituerait donc un point à investiguer.

Des pics facilement identifiables en RMN ¹H (Figure 50) ont été repérés pour chacun des isomères d'intérêt. Ceux-ci correspondent aux protons situés en alpha du groupement cyano (**10a** : $\delta=3,24$ ppm et **10b** : $\delta= 2,89$ ppm). Cela permettra donc de profiter des analyses RMN¹H afin d'évaluer les rendements de la réaction grâce à l'emploi d'un standard interne.

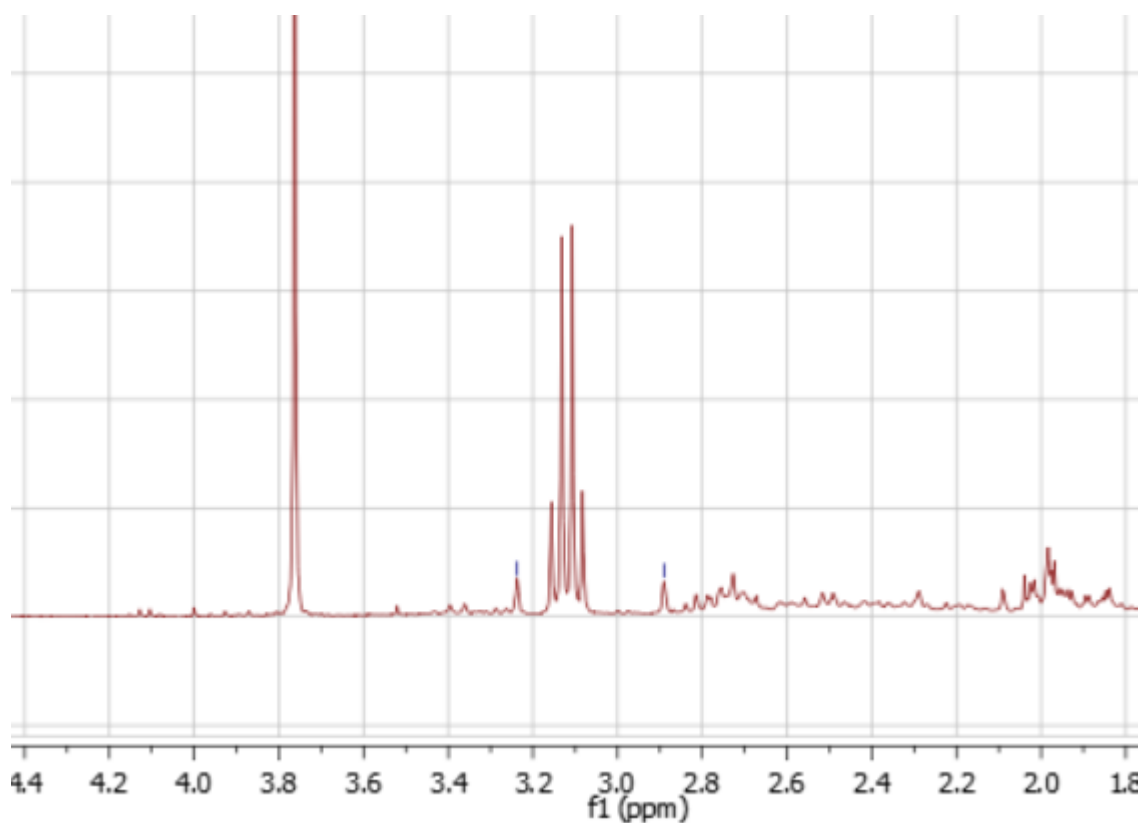
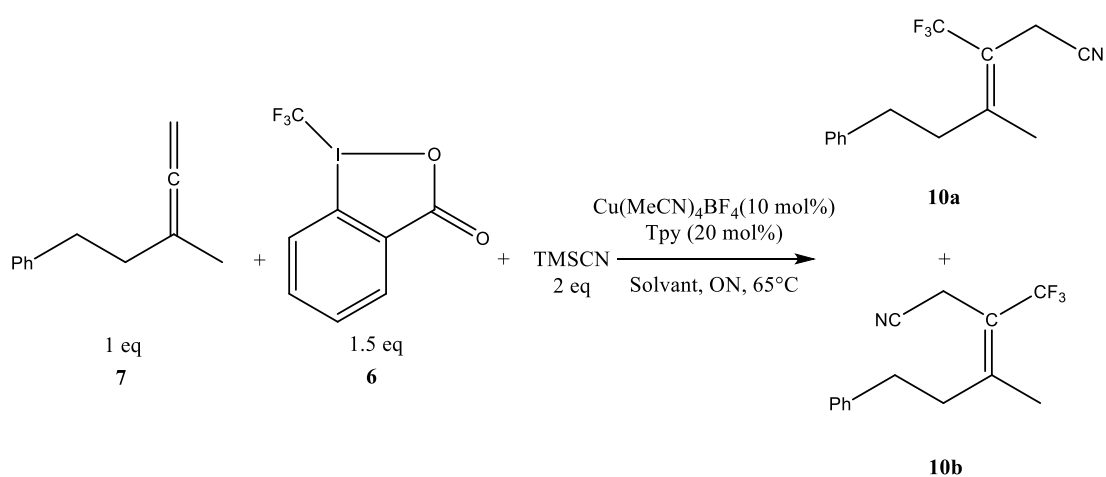


Figure 50. Illustration des pics RMN¹H tenus en compte pour les calculs de rendement lors des réactions d'optimisation

III.3.3. Choix du solvant

Quelques solvant choisis sur base de réactions similaires ont été testés. Les résultats sont repris dans le tableau suivant (Tableau 6).



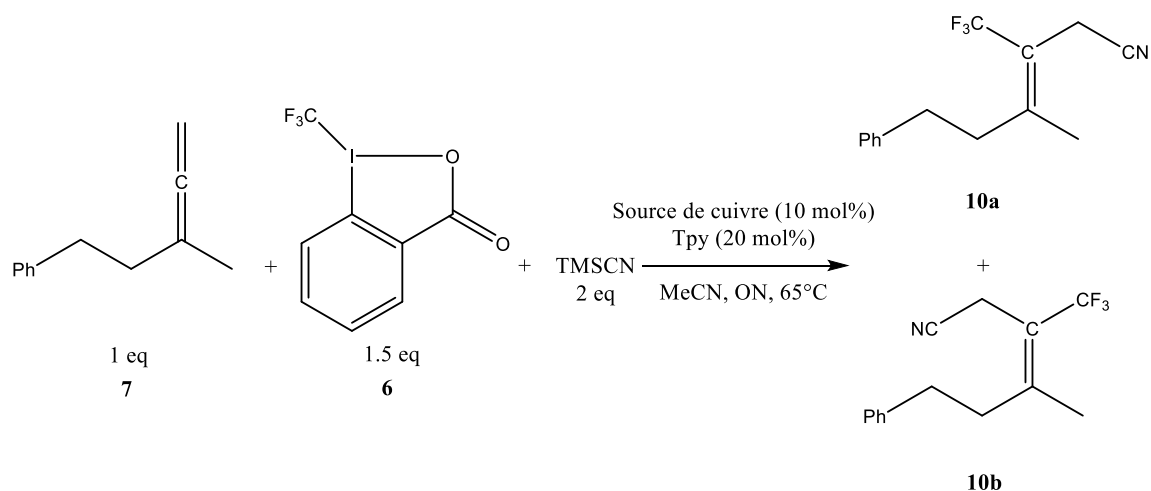
Entrée	Solvant	Rendement global (%)	Rapport E/Z
1	MeCN	37	1,6
2	MeOH	4	1,0
3	DMSO	31	1,6

Tableau 6. Optimisation du solvant

On constate que l'emploi de est nettement moins efficace que les deux autres solvants testés qui ont en commun le fait d'être polaires et aprotiques, contrairement au méthanol qui est un solvant protique. On peut supposer que l'acidité du méthanol est responsable de la mauvaise conduite de la réaction. Malgré une proximité au niveau des conversions entre le diméthylsulfoxyde (DMSO) et l'acétonitrile, c'est ce dernier qui s'est révélé le plus efficace. Il sera donc employé comme solvant pour cette réaction.

III.3.4. Choix de la source de cuivre

Le tableau suivant (Tableau 7) résume les catalyseurs testés afin de déterminer le plus efficace d'entre eux.



Entrée	Catalyseur	Rendement global (%)	Rapport E/Z
1	Cu(MeCN) ₄ PF ₆	17	1,1
2	Cu(MeCN) ₄ BF ₄	37	1,6
3	iPrCuCl	34	1,3
5	Cu(OAc) ₂	35	1,5
6	Cu(OTf) ₂	25	1,3
7	CuBr	42	1,5

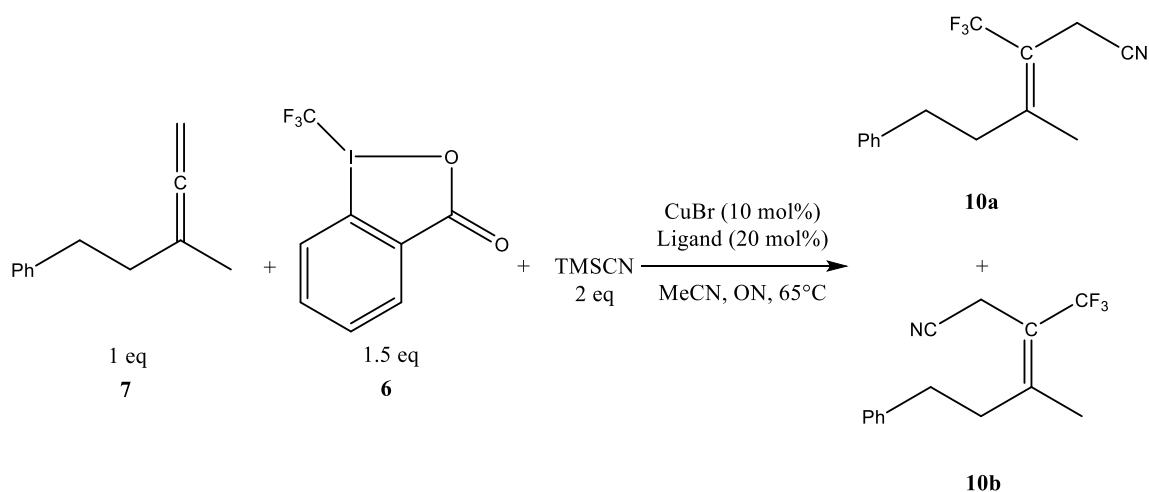
Tableau 7. Optimisation de la source de cuivre

Ces tests démontrent que la réaction est susceptible de fonctionner à partir de catalyseurs de cuivre (I) comme de cuivre (II). Une hypothèse pouvant expliquer ce phénomène est que les précurseurs constitués de cuivre (II) soient réduits *in situ* en cuivre (I) avant d'entamer le cycle catalytique.

Le bromure de cuivre (I) (entrée 7) donnant lieu aux meilleurs résultats à la fois en termes de conversion et de sélectivité E/Z, une nouvelle investigation aura été réalisée une fois les autres conditions établies afin de comparer différents halogénures de cuivre (I).

III.3.5. Choix du ligand

Quelques ligands N-chélatants, ont été testés. Le tableau suivant présente les résultats obtenus. Les structures sont présentées à la suite de ce tableau (Figure).



Entrée	Ligand	Rendement global (%)	Rapport E/Z
1	TerPy 11a	42	1,5
2	2,2'-Isopropylidenebis[(4S)-4-tert-butyl-2-oxazoline] 11b	8	1,0
3	BBBPY 11c	54	1,2
4	Neocuproïne 11d	12	1,4

Tableau 8. Optimisation du ligand

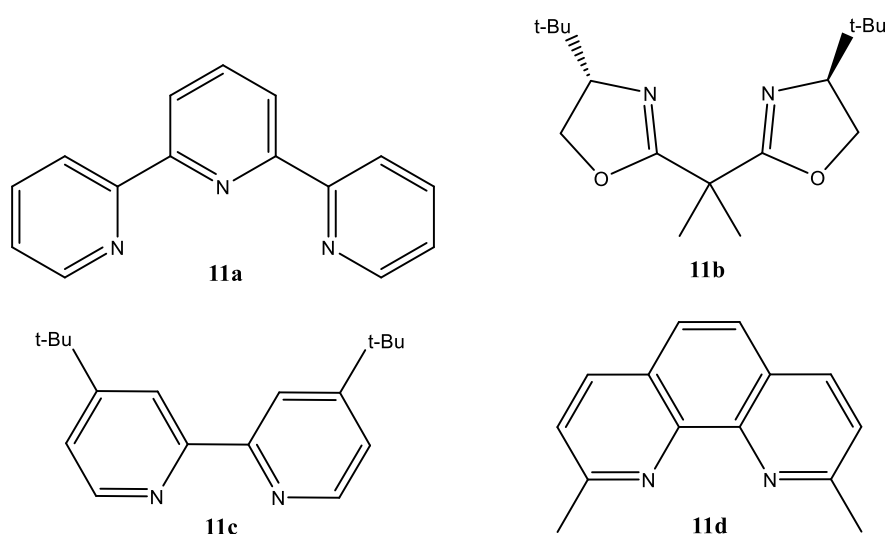
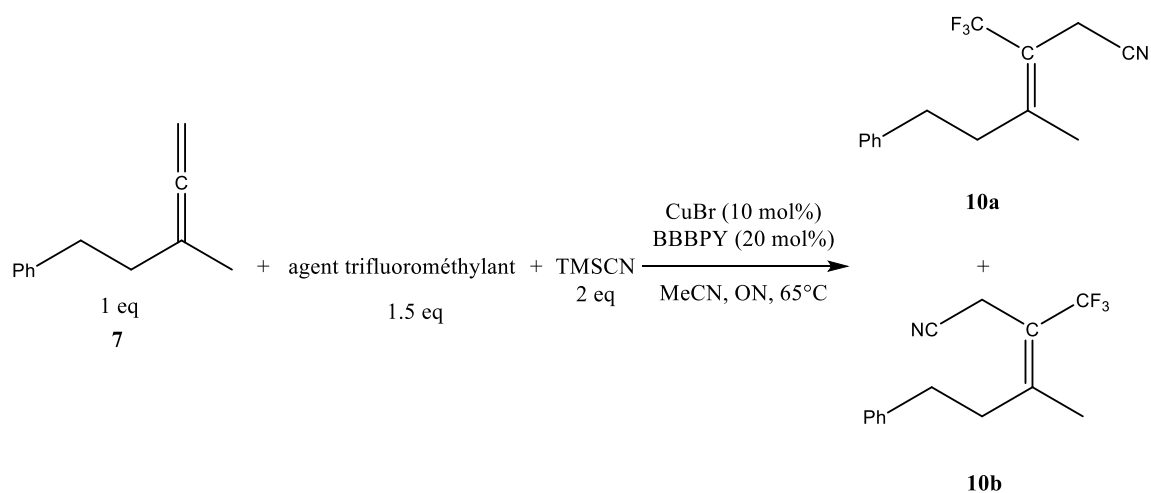


Figure 51. Structure des différents ligands testés

Après un test peu probant impliquant l'utilisation de la bisoxazoline **11b** un résultat encourageant a pu être remarqué lorsque le 4,4'-di-tert-butyl-2,2'-dipyridyl (BBBPY **11c**, entrée 3) était employé. Suite à ce résultat, la néocuproïne **11d** (entrée 4), un dérivé de la phénantroline, a été testée en tant que ligand également N,N'-bidentate, sans succès. Malgré une stéréosélectivité plus importante présentée par la terpyridine **11a**, nous avons choisi de considérer le rendement de la réaction en priorité. Le BBBPY **11c** sera donc sélectionné comme ligand pour cette réaction. Il s'est cependant révélé parfois problématique lors de purifications par colonne chromatographique, ayant une tendance à co-éluer avec certains produits.

III.3.6. Choix de l'agent trifluorométhylant

Les deux réactifs de Togni devaient évidemment être comparés. Un test employant un réactif d'Umemoto a également été effectué. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.



Entrée	Agent trifluorométhylant	Rendement global (%)	Rapport E/Z
1	Réactif de Togni II 6	54	1,2
2	Réactif de Togni I 5	45	1,4
3	Réactif d'Umemoto 12	0	0,0

Tableau 9. Optimisation de l'agent trifluorométhylant

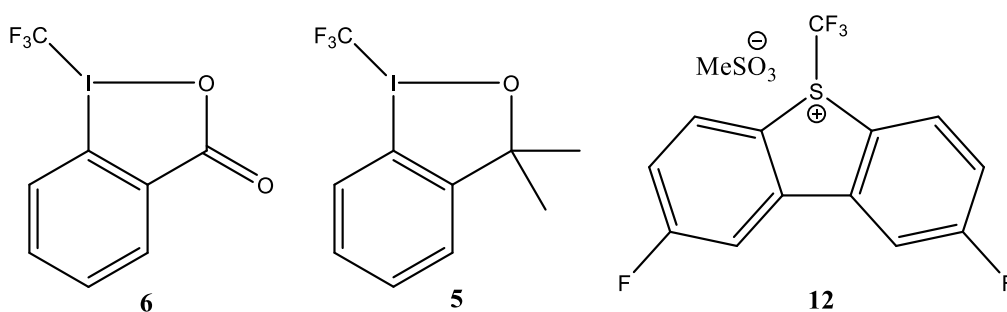


Figure 52. Structure des différents agents trifluorométhylants testés

Comme attendu compte tenu des publications antérieures, l'emploi du réactif d'Umemoto n'a donné lieu à aucun résultat. Il s'agit d'un résultat logique si l'on considère que ce composé est un agent électrophile donneur de cation CF_3^+ , tandis que le mécanisme supposé de cette réaction passe par un intermédiaire $\text{CF}_3^\cdot$ radicalaire.

Entre les deux réactifs de Togni, le réactif de Togni II **5** (entrée 1) présente la meilleure efficacité. Une hypothèse serait la capacité de la fonction ester à établir des liaisons coordinantes, soit pour stabiliser les intermédiaires de cuivre qui sont en jeu, soit en favorisant la création d'une liaison OTMS libérant à la fois l'anion nucléophile CN^- et l'intermédiaire $\text{CF}_3^\cdot$ radicalaire.

III.3.7. Autres considérations d'optimisation

D'autres essais ont été effectués mettant en jeu un changement dans le protocole, tels que l'ordre d'addition des réactifs ou le lancement de la réaction à température ambiante. Aucune amélioration n'a cependant été décelée par rapport à procédure habituelle.

III.3.8. Résultat de l'optimisation

Faute de temps et de moyens, cette partie du projet, qui aura néanmoins concentré la plupart de nos efforts, ne sera pas investiguée plus profondément. Les résultats de l'optimisation sont présentés ci-dessous (Figure 53).

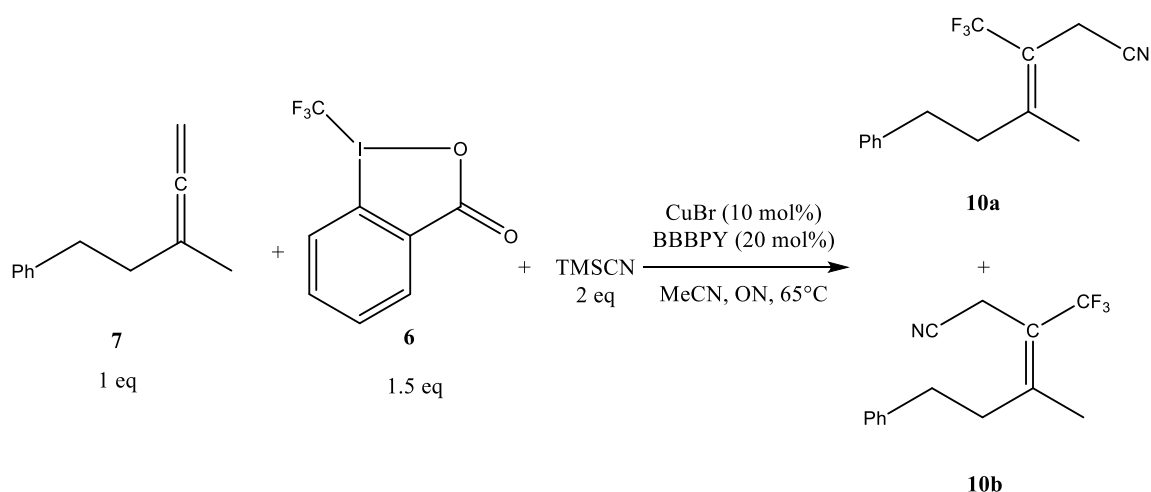


Figure 53. Résultats de l'optimisation

Le processus d'optimisation nous aura finalement permis d'améliorer la méthode, en passant d'un rendement global de 17% à un rendement global encourageant de 54% pour obtenir les produits de trifluorométhylcyanation **10a** et **10b**.

Le rapport de sélectivité *E/Z* demeure faible (1,2), il pourrait donc être intéressant d'améliorer la méthode en jouant notamment sur le ligand. Le tableau 7 présenté auparavant et repris ci-dessous montre en effet que l'utilisation de le terpyridine atteint un ratio de 1,5 ou plus par trois fois, ce que le ligand BBBPY n'a jamais pu amener.

<i>Entrée</i>	<i>Catalyseur</i>	<i>Rendement global (%)</i>	<i>Rapport E/Z</i>
1	Cu(MeCN) ₄ PF ₆	17	1,1
2	Cu(MeCN)₄BF₄	37	1,6
3	iPrCuCl	34	1,3
5	Cu(OAc)₂	35	1,5
6	Cu(OTf) ₂	25	1,3
7	CuBr	42	1,5

Tableau 7. Optimisation de la source de cuivre

III.4. Exemplification de la méthode

III. 4. 1. Synthèse de substrats

En plus du modèle employé lors des réactions d'optimisation, deux autres substrats ont été synthétisés en vue d'être engagés dans la réaction de catalyse.

Le premier a été préparé par la même méthode que l'allène modèle à partir d'un alcène **11** (Figure 54). Le rendement global de la réaction est de 32%.

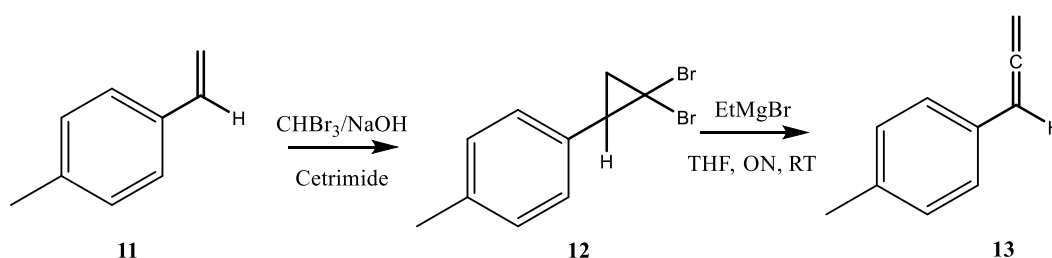


Figure 54. Synthèse du 1-Méthyl-4-(1,2-propadien-1-yl)benzene **13**

Le second substrat synthétisé a été préparé en une étape à partir de l'alcyne terminal **14** par une réaction catalysée à l'iodure de cuivre dérivée de la réaction de Mannich (Figure 55). L'allène **15** a été obtenu avec un rendement de 74%.

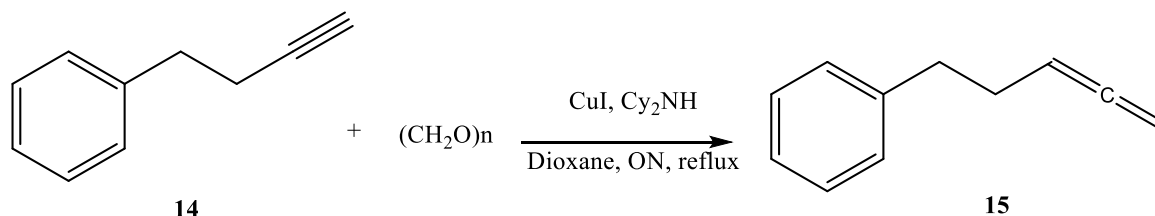


Figure 55. Synthèse du 1-Méthyl-4-(1,2-propadien-1-yl)benzene **15**

III. 4. 2. Application de la méthode

Différents substrats parmi les allènes qui ont été soit synthétisés, soit disponibles dans le laboratoire, ont été engagés dans des réactions de trifluorométhylcyanation cupro-catalysées dans les conditions précédemment établies lors de l'optimisation (Figure 56).

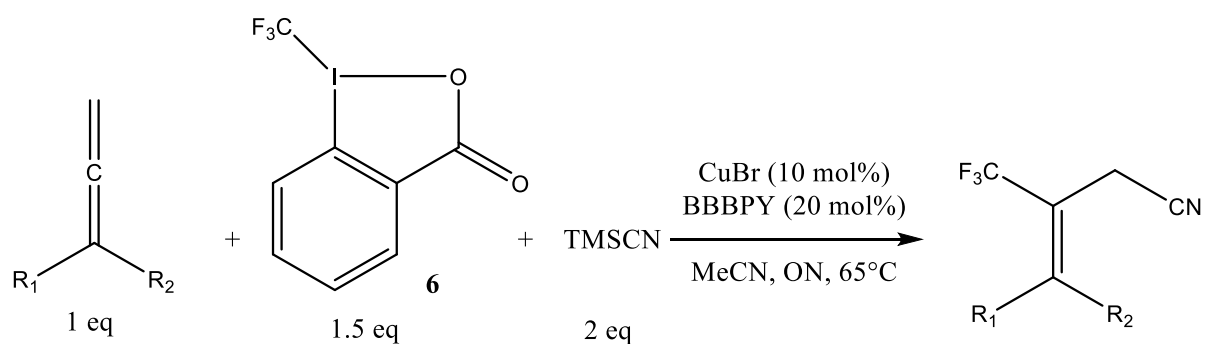


Figure 56. Application de la méthode sur divers allènes

Après réaction, les produits bruts ont été analysés par RMN ¹H et ¹⁹F afin de déterminer si la conversion a eu lieu et évaluer la présence d'éventuels produits. Des purifications sur colonne de silice ont ensuite été mises en œuvre afin de tenter d'isoler ces produits. Les résultats obtenus sont présentés ci-dessous (Tableau 8).

Entrée	Produit attendu	Conversion	Résultat de la purification	Rendement obtenu (%)
1	 16	Incomplète	Aucun produit isolé	/
2	 17	Incomplète	Aucun produit isolé	/
3	 18	Complète	Mélange de deux isomères	46% (global)
4	 19	Incomplète	Isolation de l'isomère <i>E</i>	38%

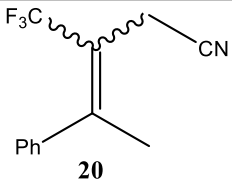
5	 20	Incomplète	Produit non isolé	/
---	--	------------	-------------------	---

Tableau 8. Résultats des expériences d'exemplification

Les analyses RMN ^1H des produits bruts des réactions 1,2,4 et 5 présentaient les pics des protons alléniques des substrats, révélant une conversion incomplète. En revanche, le spectre RMN ^1H de la réaction 3, dont le substrat était le plus proche en structure du substrat modèle **7**, indiquait la conversion complète de celui-ci. Une tentative d'explication pourrait être un encombrement stérique moins important qui faciliterait l'accès du complexe de cuivre-ligand au substrat, le ligand BBBPY étant relativement imposant. Les spectres RMN ^{19}F présentaient quant à elles des amas de pics signalant la présence de multiples produits fluorés pour chacune des réactions. La réaction 2 donnait cependant lieu à des pics d'intensités très faibles. On peut déduire des analyses RMN ^{19}F que la méthode fournit bien des composés trifluorométhylés, bien que la sélectivité semble assez variable.

Après de multiples tentatives de purification, seule la réaction 4 a abouti un produit isolé et caractérisable **19** avec un rendement de 38%. Le spectre RMN ^1H est présenté ci-dessous (Figure 57). On remarque notamment un pic caractéristique à $\delta=7,31$ ppm correspondant au proton vinylique. Les informations de multiplicité, d'intégration et de déplacement chimique concordent avec la structure du produit attendu. Le spectre RMN ^{13}C , repris dans la partie expérimentale, est moins clair à interpréter en raison des faibles signaux dûs à la faible concentration en produit. Il présente cependant des informations intéressantes car, si certains pics se démarquent très faiblement du bruit de fond, il est possible de les assigner, notamment par l'étude des spectres RMN 2D. Malgré cela, on constate l'absence de deux pics de carbone. L'explication vient du fait qu'il s'agit des pics correspondant aux carbones couplés aux fluors (c'est-à-dire le carbone du groupement trifluorométhyle et celui positionné en alpha de ce dernier), ce qui implique l'apparition de quadruplets de faible intensité. L'information s'est donc certainement noyée dans le bruit de fond. La structure correcte a toutefois pu être confirmée grâce à l'étude combinée des spectres RMN ^1H , ^{13}C , COSY, HMQC et HSBC, qui sont repris dans la partie expérimentale.

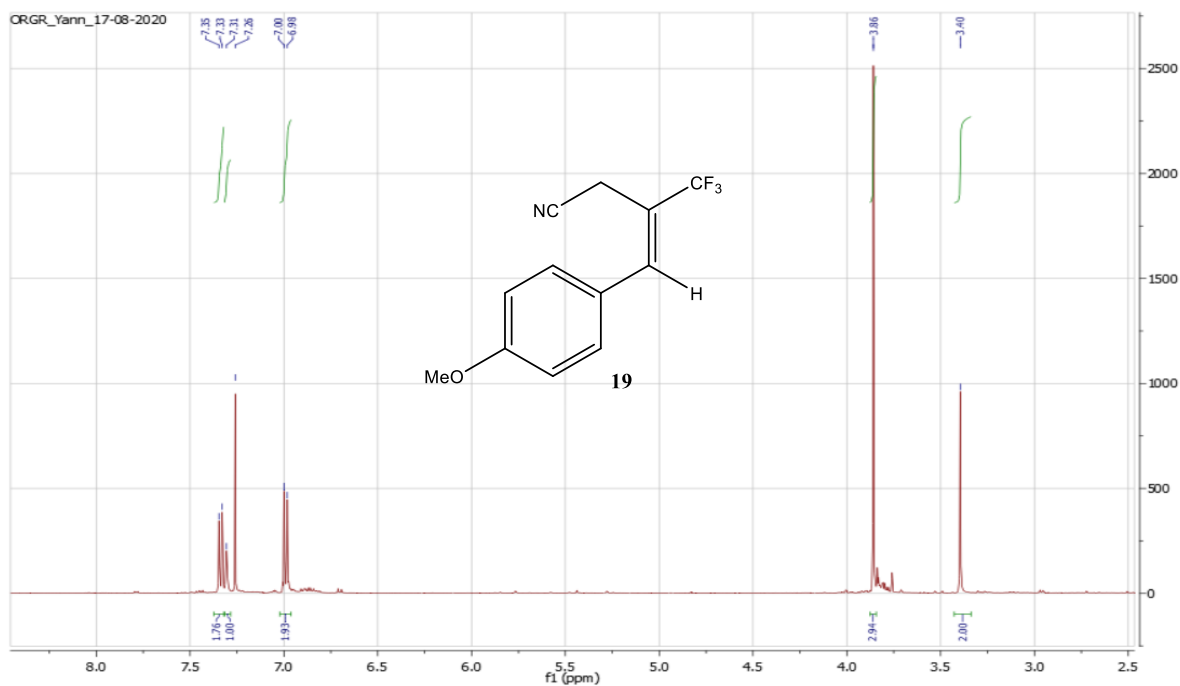


Figure 57. Spectre RMN¹H du composé **19**

En outre, une analyse NOESY 1D a une nouvelle fois permis d'identifier la nature de l'isomère obtenu (Figure 58a et 58b). De la même manière que pour le composé **10b**, ce sont les protons situés en alpha de la fonction cyano ($\delta = 3,40$ ppm) qui ont été étudiés, cette fois en parallèle au proton vinylique ($\delta = 7,31$ ppm). L'isomère *Z* impliquerait une corrélation entre ces deux types de proton, contrairement à l'isomère *E*. Les spectres tendent à montrer qu'il n'y a aucune corrélation significative entre eux. Afin de confirmer ces informations, une analyse NOESY 2D a été réalisée (Figure 58c), appuyant les observations tirées des spectres 1D. Il pourrait cependant subsister un doute provenant de la proximité entre les pics du proton vinylique et ceux des protons aromatiques ($\delta = 7,35 - 7,33$ ppm) qui pourrait causer une perturbation et dissimuler une corrélation possible. Néanmoins, ces observations tendent à confirmer qu'il s'agit de l'isomère *E*.

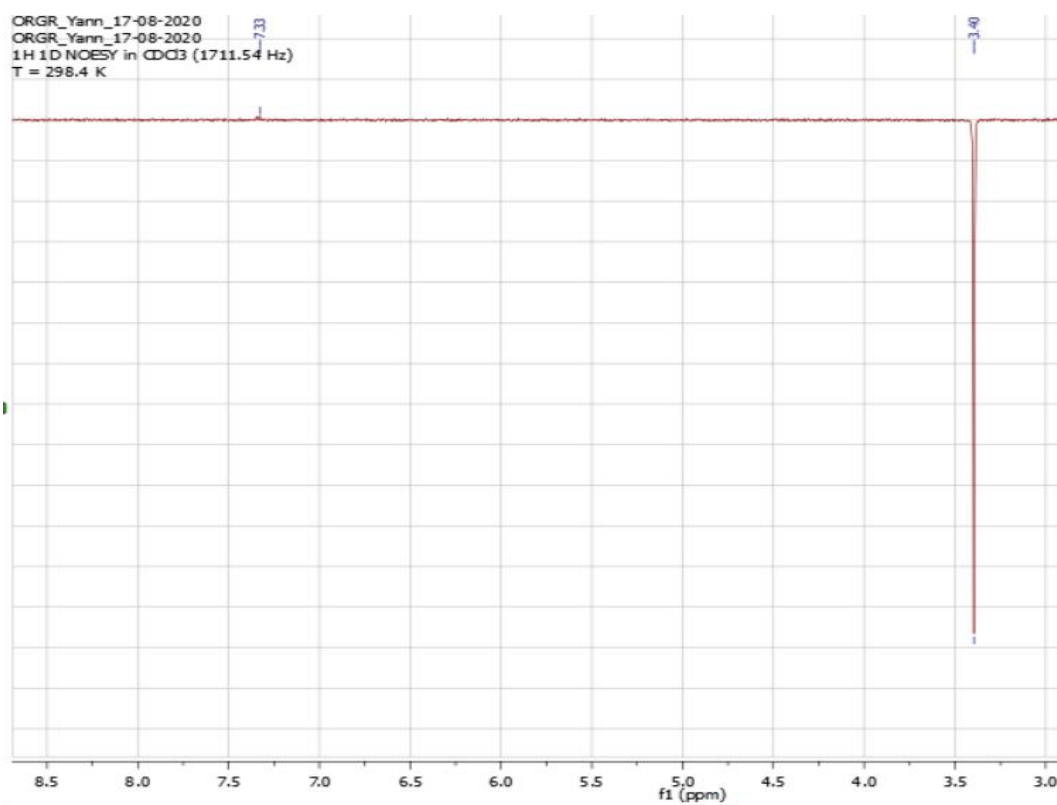


Figure 58a. Spectre RMN¹H 1D NOESY du composé **19**
(inversion sélective du signal des protons en alpha de la fonction cyano)

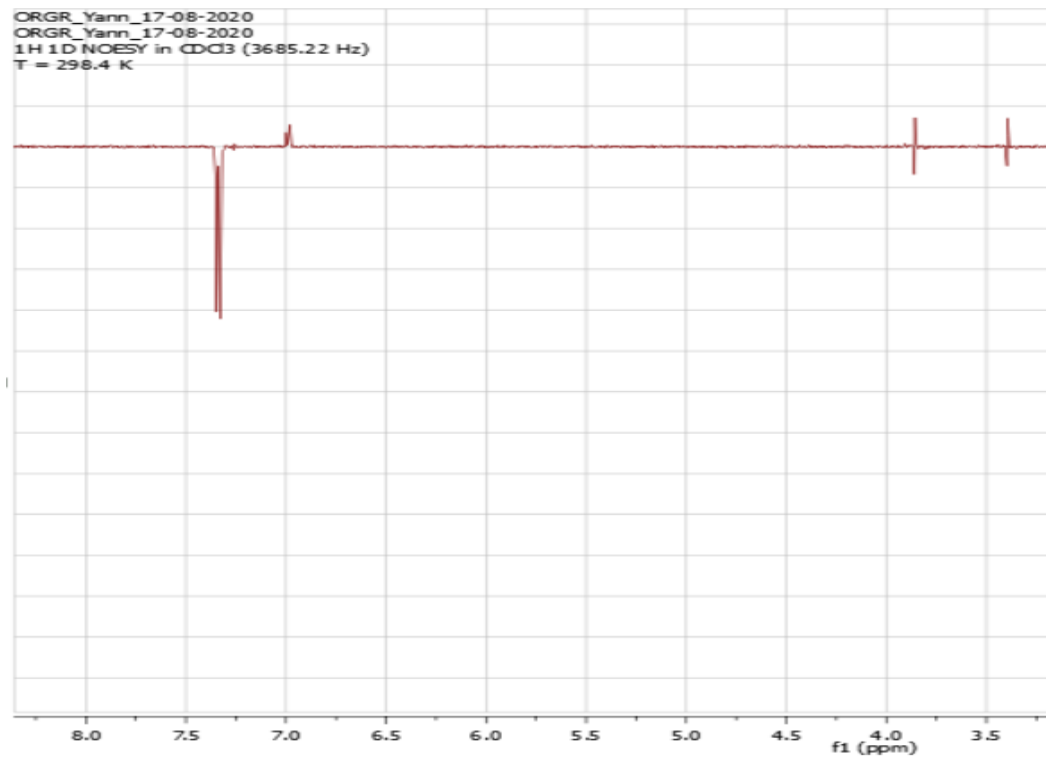


Figure 58b. Spectre RMN¹H 1D NOESY du composé **19**
(inversion sélective du signal du proton vinylique)

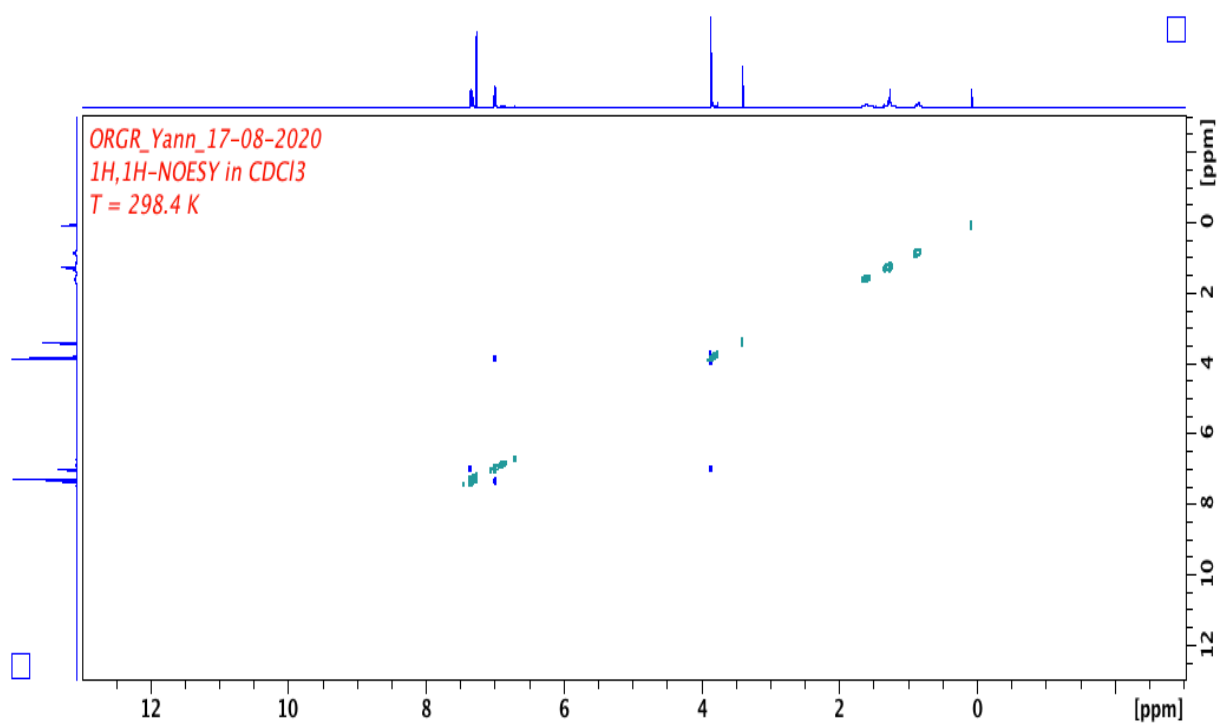


Figure 58c. Spectre RMN¹H 2D NOESY du composé **19**

D'autres produits trifluorométhylés ont été détectés après leur sortie de colonne sans pouvoir être isolés.

Les purifications des réactions 1 et 2 n'ont malheureusement donné aucun résultat. Le pic RMN¹ caractéristique de ce type de produits, qui correspond aux protons situés en alpha du groupement cyano, n'a en effet jamais été détecté, probablement en raison de la quantité trop faible de substrat ayant été convertie.

En ce qui concerne réactions 3 et 5, les purifications ont abouti à des produits qui semblent inséparables par chromatographie flash, malgré les différentes conditions d'élution ayant été testées. Le spectre RMN¹H des produits de la réaction 3 peut s'interpréter facilement étant leur structure similaire par rapport aux produits modèles **10a** et **10b**. Le spectre semble bien indiquer la présence des deux isomères recherchés, bien qu'il soit difficile de s'en assurer avec certitude. Ces produits ont en tout cas été obtenus avec 48% de rendement en proportions 2.3 :1. Le spectre RMN¹H de la réaction 5 est moins évidente à interpréter, mais puisque le spectre RMN¹⁹F indique qu'il s'agit bien de produits fluorés, il est raisonnable d'estimer qu'il s'agit des isomères attendus, obtenus en proportions 3,2:1.

III.5. Transformation de produit

Le manque de temps ne nous a pas permis d'entamer sérieusement cette partie du projet. Néanmoins, une expérience a été réalisée afin de tester la réactivité de la double liaison des produits **10a** et **10b**. Il s'agissait d'une réaction d'époxydation via l'utilisation d'acide m-chloroperbenzoïque (Figure 59).

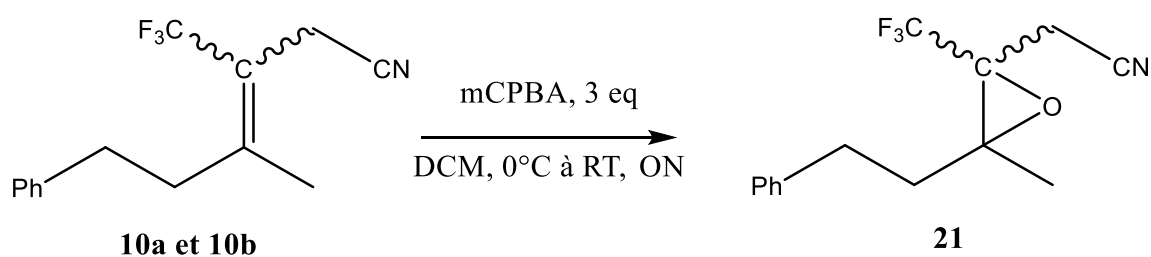


Figure 59. Tentative d'époxydation des produits **10a** et **10b**

Malheureusement, cette réaction n'a pas abouti. Le spectre RMN¹H ne présentait en effet aucun signe de conversion. Une hypothèse pouvant justifier ce résultat est que la double liaison du substrat possède une densité d'électrons trop faible en raison de l'effet inductif capteur du groupement CF₃. Cela le rendrait très peu nucléophile, donc incapable de réagir avec l'oxygène électrophile du composé peroxydé.

IV. Conclusions et Perspectives

Au terme de ce mémoire, une méthode permettant l'introduction simultanée des groupements trifluorométhyle et cyano sur des allènes par catalyse au cuivre de façon régiosélective a été développée (Figure 48).

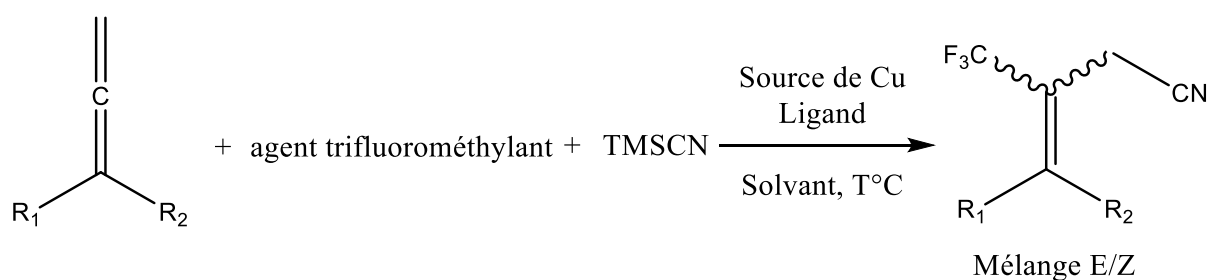


Figure 48. Schéma général de la réaction étudiée

Une étude d'optimisation sur un substrat modèle a été menée afin de ressortir les conditions optimales de cette réaction (Figure 49). Cette étude a permis l'obtention et l'isolation de stéréoisomères de configuration Z (**10a**) et E (**10b**) sur un rendement global de 54% (amélioré à partir de 17%) et un rapport E/Z de 1,2.

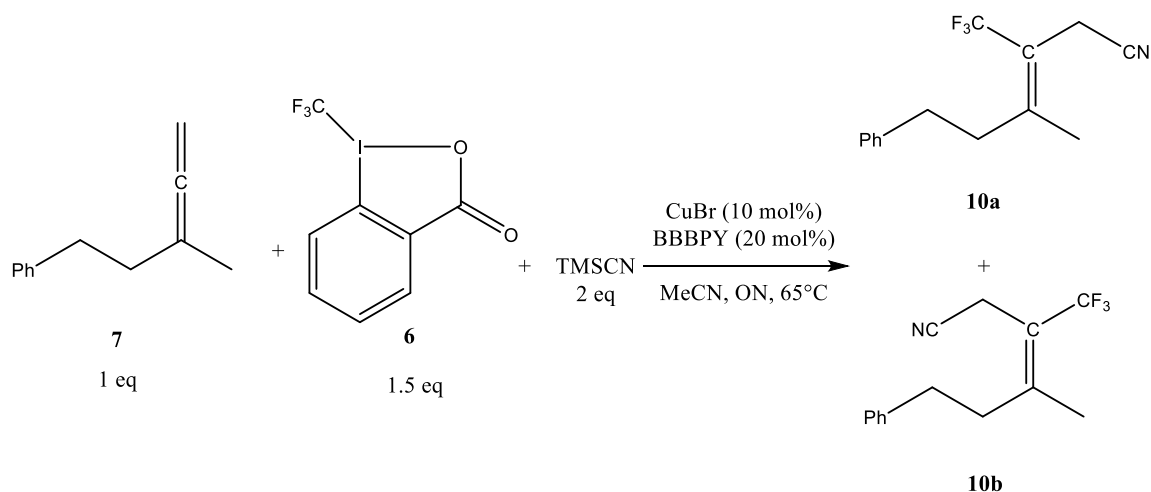


Figure 49. Conditions optimisées de la réaction étudiée

Les conditions étudiées étant cependant loin d'être exhaustives, il est évidemment possible d'améliorer plus encore la réaction. Une meilleure connaissance du mécanisme permettrait peut-être de donner une direction plus claire concernant les éléments à modifier. Cela vaut aussi bien pour l'amélioration du rendement de la réaction que pour la sélectivité *E/Z*, qu'il paraît difficile de rationaliser en se basant sur les résultats obtenus.

Suite à l'optimisation, la méthode a été appliquée sur d'autres allènes (Figure 50).

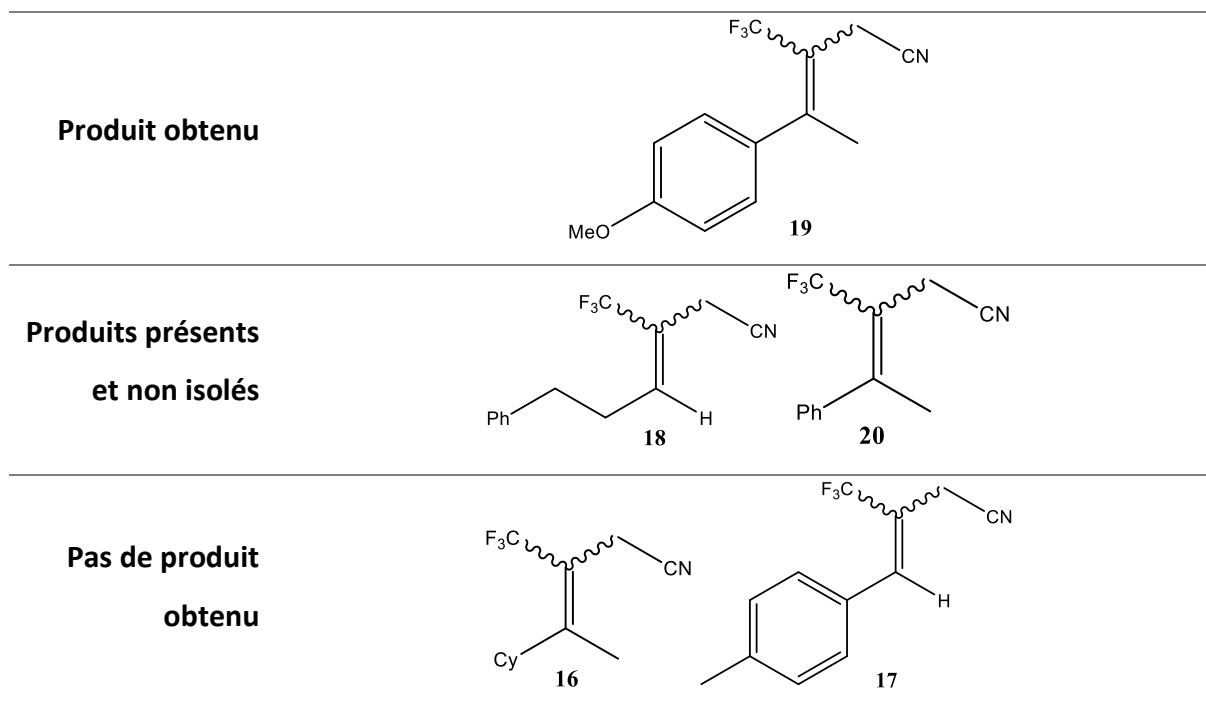


Figure 50. Application de la méthode sur divers substrats

Le problème principalement rencontré a été la purification des produits qui aura abouti, soit à des mélanges que l'on supposera être les isomères *E/Z* recherchés, soit à leur perte. Il est donc nécessaire d'envisager des moyens d'améliorer la méthode de purification, par exemple grâce à l'emploi de silice activée (indisponible au moment des expériences).

Faute de temps, seule une courte série de substrats ont pu être testés. Il serait alors intéressant d'expérimenter notre méthode sur des allènes de type 1,3-disubstitués, ou des allènes tri- voire tétrasubstitués. Une possibilité plus ambitieuse serait d'envisager une version énantiosélective de cette réaction afin de profiter du caractère chiral que peuvent présenter les allènes, ce qui serait alors d'un grand intérêt pour la synthèse de composés bioactifs.

Enfin, nous n'avons pas pu entamer sérieusement la valorisation des produits obtenus. Une réaction d'époxydation au mCPBA a été lancée, mais n'a pas abouti au produit recherché. Il serait pourtant intéressant d'expérimenter les possibilités de transformation du groupement cyano et d'évaluer la réactivité de la double liaison de notre motif, afin de démontrer la versatilité de ces produits en tant qu'intermédiaires synthétiques. Dans cette optique, la réduction de la fonction cyano en amine ou l'hydrogénation asymétrique de la double liaison peuvent constituer des points de départ simples à mettre en œuvre (Figure 51).

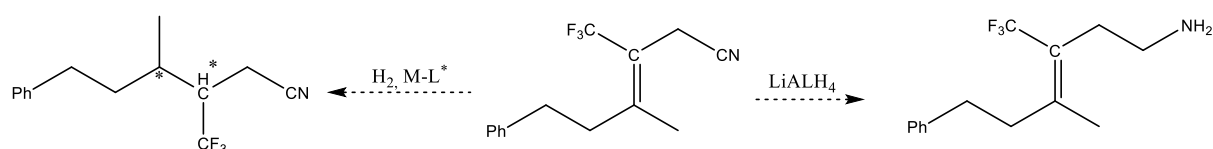


Figure 51. Propositions de transformation de produit

V. Experimental Part

General information

Unless otherwise noted, all manipulations were performed under an argon atmosphere using flame-dried standard Schlenk-type glassware. THF and diethylether were distilled on sodium/benzophenone under an argon atmosphere. Acetonitrile, methanol and DMSO (over molecular sieves) were used as received from Sigma-Aldrich for the Cu-catalyzed experiments. Solvents used for work-up were of technical grade. Commercial reagents were purchased from Acros, Sigma-Aldrich, ABCR or TCI and used as received unless stated otherwise.

Column chromatography was carried out on silica gel (ROCC 60, 40-63 μm) with solvents of technical grade. TLC analysis was carried out with E. Merck silica gel plates (Kieselgel 60 F₂₅₄). Components were visualized by illumination with a short-wavelength UV light and/or staining in a solution of potassium permanganate followed by heating.

^1H , ^{13}C , ^{19}F , NMR were carried out on Bruker-300 or Bruker-500 spectrometers. Chemical shifts are reported relative to CDCl_3 for ^1H (7.26 ppm) and ^{13}C (77.16 ppm). Multiplicity is given as follows: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, bs = broad singlet.

High Resolution Mass Spectra were recorded on a Thermo Scientific QExactive, with accurate mass reported for the molecular ion $[\text{M}+\text{H}]^+$ or suitable fragment ions.

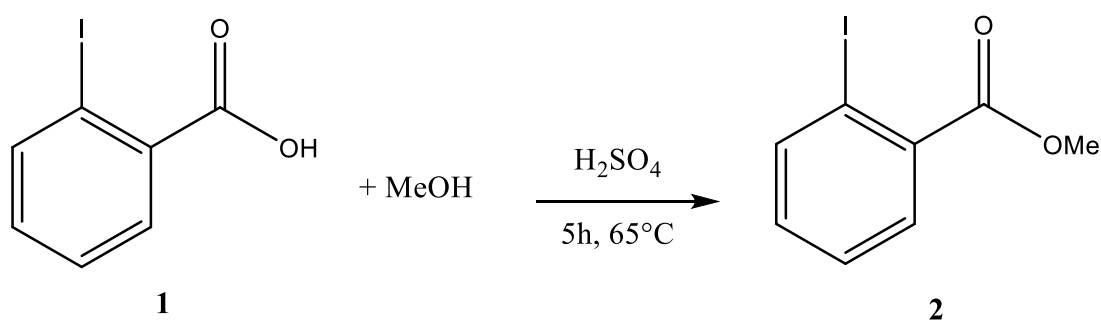
Infrared spectra (IR) were recorded on a Shimadzu FTIR-8400S spectrometer. Wave numbers are given in cm^{-1} .

Experimental procedures

Preparation of trifluoromethyl transfer agents

a) Synthesis of 1-trifluoromethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole (Togni's Reagent I)

Step 1 : Methyl 2-iodobenzoate

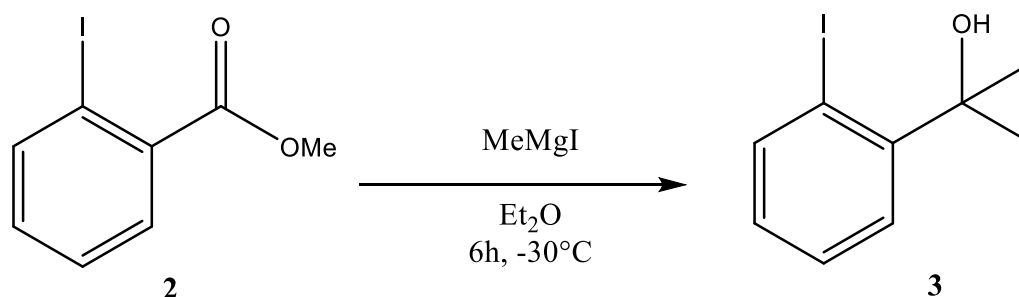


A round-bottomed flask equipped with a Dean-Stark apparatus and a magnetic stir bar was charged with 2-iodobenzoic acid (30.2 mmol, 7.5 g, 1 eq), which was dissolved in methanol (150 mL). Concentrated sulfuric acid was added slowly, and the reaction mixture was stirred under reflux temperature for 5h. The mixture was then allowed to warm to room temperature, and diluted with diethylether (300 mL). The organic layer was separated from the aqueous phase, and washed with a saturated solution of sodium bicarbonate (200 mL) and a saturated solution of sodium chloride (200 mL). It was then dried over magnesium sulfate and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford product **2** (6.65 g, 89% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.23 – 7.09 (m, 1H), 3.95 (s, 3H)

Step 2 : 2-(2-Iodophenyl)propan-2-ol

The preparation of compound **3** was adapted from literature method⁵⁸.

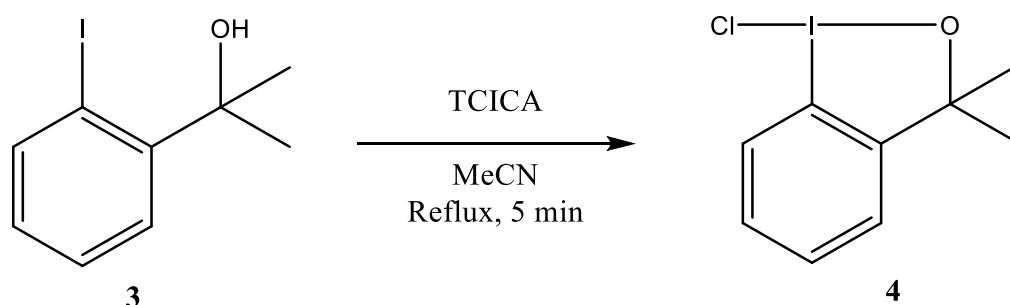


A three-necked, round-bottomed flask equipped with a reflux condenser, an argon inlet, a dropping funnel with a rubber septum and a magnetic stir bar was charged with a 3.0 M methylmagnesium iodide solution in diethyl ether (56 mmol, 18.6 mL, 2.2 eq), and cooled to -30°C. The dropping funnel was charged with a solution of methyl 2-iodobenzoate (25 mmol, 6.65 g, 1.0 equiv) in diethyl ether (10 mL). The solution was added dropwise under vigorous stirring over 10 min. Additional diethyl ether (3 mL) was used to rinse the dropping funnel. The reaction mixture was left in the cooling bath and allowed to warm to ambient temperature for 6h. The brown suspension was then cooled to 0°C and treated carefully with a saturated aqueous ammonium chloride solution (30 mL). A thick yellow precipitate formed and water (2 × 30 mL) was added until most of the solid material dissolves, and then the yellow suspension was filtered through a pad of celite. The organic phase was separated from the aqueous phase, and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 × 40 mL). The combined ethereal phases were dried over magnesium sulfate, filtered, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude compound was purified by flash column chromatography using dichloromethane as eluent. The product **3** was obtained as a yellow oil (1.579 g, 24% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.33 (ddd, *J* = 8.6, 5.9, 1.4 Hz, 1H), 6.90 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 2.19 (bs, 1H), 1.76 (s, 6H)

Step 3 : 1-Chloro-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole

The preparation of compound **4** was adapted from literature method⁵⁹

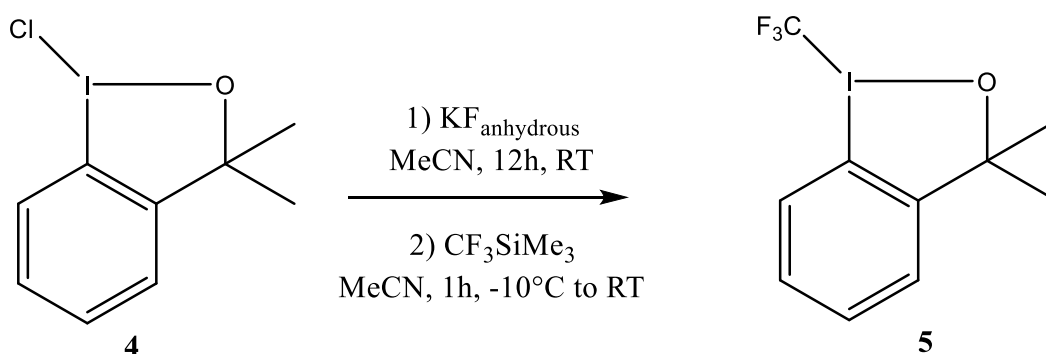


A three-necked round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar, Ar inlet and a condenser was charged under Ar with solid 2-(2-iodophenyl)propan-2-ol (0.546 g, 2.1 mmol, 1 eq) and anhydrous MeCN (4 ml) was added. The resulting stirred suspension was heated to 75°C in an oil bath. A solution of trichloroisocyanuric acid (0.165 g, 0.7 mmol, 1.02 Cl⁺ eq) in 1 mL anhydrous MeCN was added into the vigorously stirred reaction mixture within 5 minutes. During the addition of trichloroisocyanuric acid, formation of insoluble isocyanuric acid became apparent. After addition was complete, the reaction mixture was refluxed for further 5 minutes. The hot reaction mixture was filtered over a tightly packed pad of Celite® (1 cm thick) and the filter cake was rinsed with a few addition milliliters of hot MeCN. The combined filtrates were evaporated to near dryness, then cooled to -20°C. The resulting yellow solid was filtered and washed with little cold MeCN. The mother liquor from filtration was partially concentrated on a rotavap giving a second crop of crystals. The combined crops were dried under high vacuum to give the desired product **4** as light-yellow crystals (0.298 g, 48% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 – 7.95 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.20 – 7.11 (m, 1H), 1.55 (s, 6H)

Step 4 : 1-Trifluoromethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole

The preparation of compound **5** was adapted from literature method⁵⁹.



A two-necked round bottom flask equipped with a magnetic stirring bar was charged with oven-dried potassium fluoride (0.421 g, 7.2 mmol, 2 eq) and solid 1-chloro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole **4** (1.074 g, 3.62 mmol, 1 eq). Anhydrous MeCN (11 mL) was added. The resulting suspension was vigorously stirred for 12h during which the color changed from yellowish to white. After the halogen exchange is finished, the resulting suspension was cooled in an ice-salt bath to -10°C and trifluoromethyltrimethylsilane (0.59 mL, 3.98 mmol, 1.1 eq) was injected in one portion. The resulting suspension was vigorously stirred for 1h allowing to warm up to room temperature, filtered over a pad of Celite® (1 cm thick), and the filter cake was washed with little MeCN. The brown solution was concentrated to dryness under reduced pressure. The crystalline crude residue was redissolved in a little MeCN at room temperature and filtered over a pad of activated alumina covered by a protective compressed Celite®. The clear almost colorless filtrate was concentrated under reduced pressure, causing precipitation of the target product **5** which was dried in high vacuum (0.612 g, 51% yield, 75% purity).

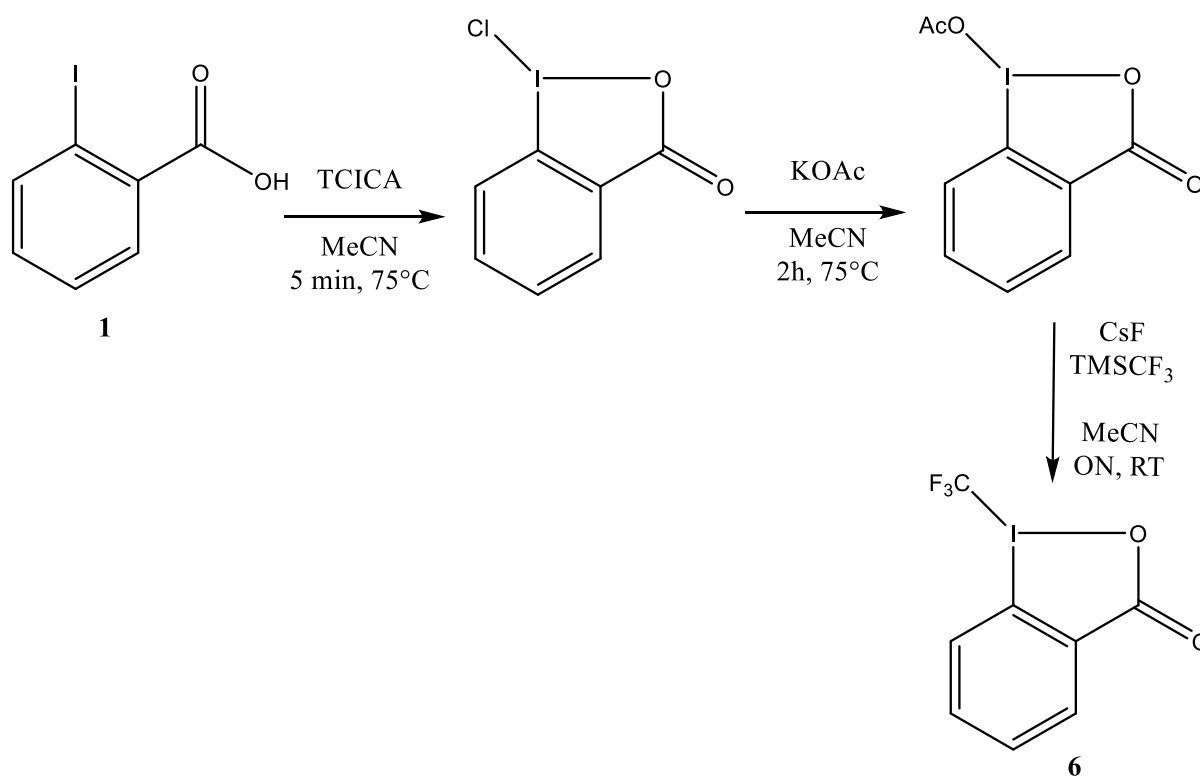
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 1.48 (s, 6H)

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -40.06 (s)

This compound was already characterized as RN= 887144-97-0

b) One-pot synthesis of 1-(trifluoromethyl)-1,2-benziodoxol-3(1H)-one (Togni's Reagent II)

The preparation of compound **6** was adapted from literature method⁵⁹.



A 250 mL three-necked round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar, a condenser, dropping funnel with pressure-equalizing side-arm and Ar inlet was charged with 2-iodobenzoic acid **1** (5 g, 20.16 mmol, 1 eq) followed by dry MeCN (50 mL). The resulting stirred suspension was heated to 75 °C. Meanwhile, the dropping funnel was charged with a solution of trichloroisocyanuric acid (1.61 g, 6.85 mmol, 1.02 Cl⁺ eq) in MeCN (25 mL). The solution of trichloroisocyanuric acid was added within 5 minutes. After the addition was complete, the reaction mixture was stirred at 75 °C for 5 min, then potassium acetate (3.78 g, 40.32 mmol, 2 eq) was added under a flow of Ar and the resulting suspension was again stirred at 75 °C for 2h and then cooled to RT. Cesium fluoride (0.153 g, 1.01 mmol, 0.05 eq) and trifluoromethyltrimethylsilane (4.1 mL, 28.22 mmol, 1.4 eq) were added and the resulting mixture was vigorously stirred for 12h. After this time, further dry MeCN (15 mL) was added, the resulting suspension brought to reflux and filtered over a pad of Celite® (1 cm thick). The brown filtrate was concentrated in a rotavapor to about 1/3 of its original volume and cooled

to -20 °C under stirring. The formed crystals were filtered off and washed with little cold MeCN. The mother liquor from filtration was further concentrated in a rotavapor to 1/3, cooled to -20 °C, and a second crop of crystals was isolated by filtration. Both crystal crops were dried under high vacuum to give the product **6** as white solid. (1.509 g, 24% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.92 – 7.71 (m, 3H)

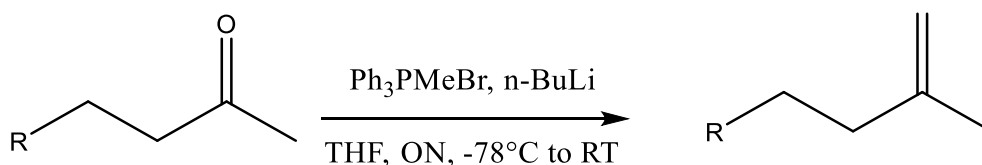
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -34.00 (s)

This compound was already characterized as RN= 887144-94-7

Preparation of allene substrates

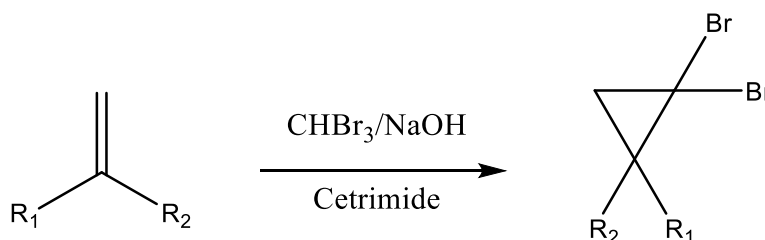
Method A : General procedure for the synthesis of mono- and 1,1-disubstituted allenes from ketones

Step 1 : preparation of alkenes from ketones, adapted from literature method⁶⁰



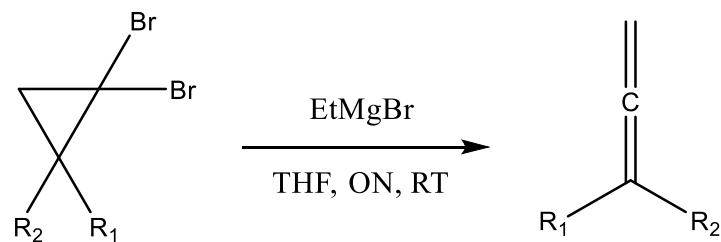
A suspension of methyltriphenylphosphonium bromide (22.85 g, 64 mmol, 1.6 eq) on anhydrous THF (80 mL) was chilled at -78°C and $n\text{-BuLi}$ (2.5M in hexanes, 25.6 mL, 64 mmol, 1.6 eq) was added dropwise. The achieved reddish solution was stirred at RT for 1 hour. Ketone (40 mmol) in anhydrous THF (80 mL) was added to this solution dropwise. The achieved yellow suspension was stirred at RT overnight and quenched with water. The aqueous layer was extracted with petroleum ether. The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO_4), filtered on a pad of packed Celite® with petroleum ether, and concentrated to give the desired product.

Step 2 : preparation of 2,2-dibromosubstituted cyclopropanes from alkenes, adapted from literature method⁶¹

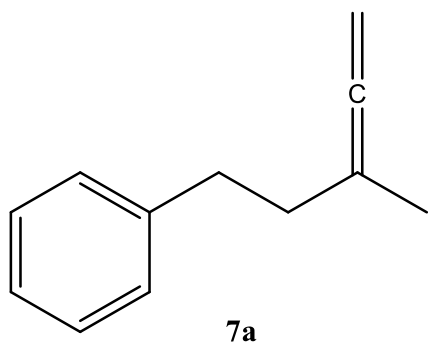


To a vigorously stirred mixture of alkene (1 eq), CHBr_3 (2.2 eq) and cetrimide (0.004 eq) was added 50% aqueous solution of NaOH (2.7 eq) dropwise. The reaction mixture was vigorously stirred overnight, and then distilled H_2O was added. The organic phase was separated, and the aqueous phase was extracted with CHCl_3 . The combined organic phases were washed with H_2O , 2% HCl and brine, and dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated. The residue was either distilled in a glass oven under vacuum or used for the next step without further purification.

Step 3 : preparation of allenes from 2,2-dibromosubstituted cyclopropanes, adapted from literature method⁶²



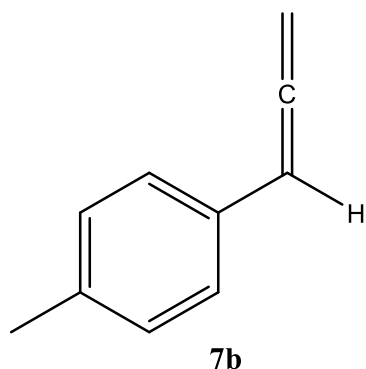
EtMgBr (3.0 M in THF, 1.5 eq) was added dropwise to a solution of 2,2-dibromocyclopropane in dry THF under Ar at room temperature. The resulting mixture was allowed to stir at room temperature for an additional 30 minutes. Then the reaction was quenched by saturated NH_4Cl solution and extracted with petroleum ether. The combined organic layers were washed with brine and dried with anhydrous MgSO_4 . After removing the solvent under reduced pressure, the desired product was obtained without need of further purification.



(3-Methyl-3,4-pentadien-1-yl)benzene **7a** was obtained as a colourless oil (2.045 g, 32% overall yield) according to the method A general procedure from step 1 to step 3.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.16 (m, 5H), 4.66 (h, $J = 3.2$ Hz, 2H), 2.87 – 2.70 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.77 (t, $J = 3.1$ Hz, 3H)

This compound was already characterized as RN= 1082207-38-2



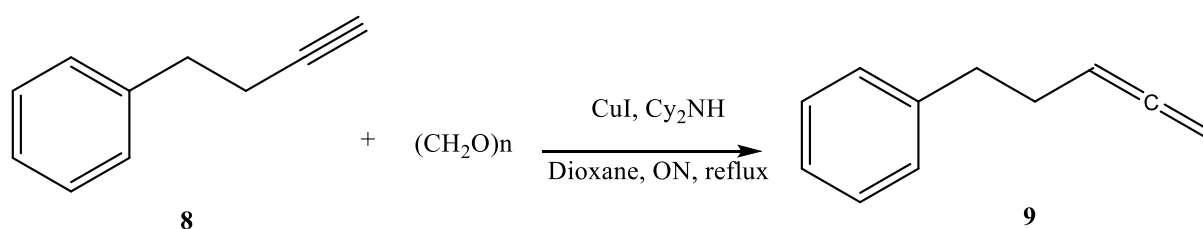
1-Methyl-4-(1,2-propadien-1-yl)benzene **7b** was obtained as a yellow oil (1.753 g, 32% overall yield) according to the method A general procedure from step 2 to step 3.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 – 7.07 (m, 4H), 6.15 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.36 – 2.32 (m, 3H)

This compound was already characterized as RN= 2749-96-4

Method B : One-step synthesis of monosubstituted allenes from terminal alkynes

The preparation of penta-3,4-dienylbenzene **9** was adapted from literature method⁶³.



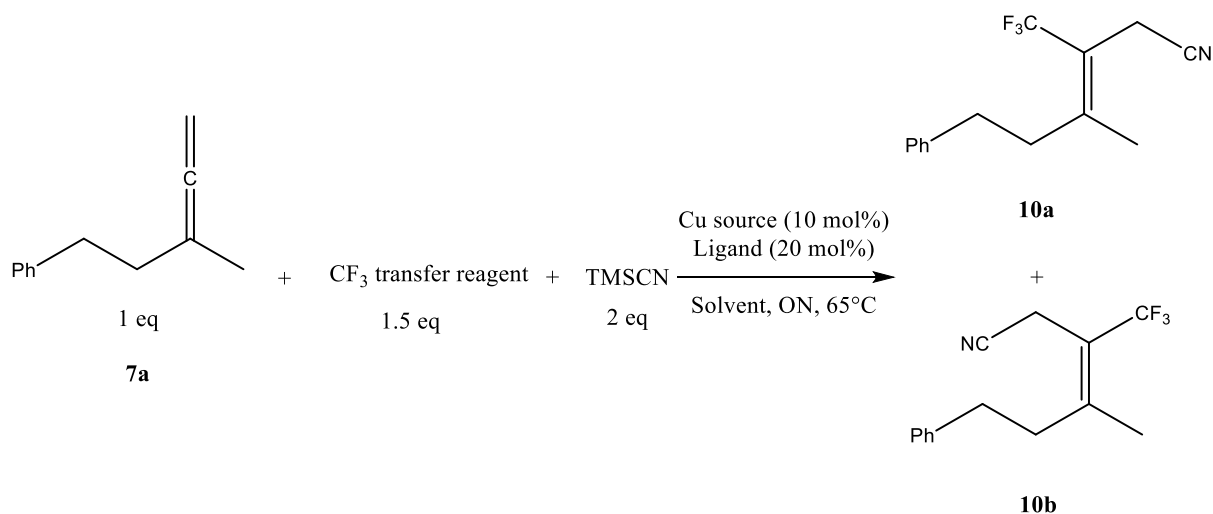
Alkyne **8** (1 g, 7.7 mmol, 1 eq), amine (2.8 mL, 13.86 mmol, 1.8 eq), dioxane (35 mL), CuI (0.733 g, 3.85 mmol, 0.5 eq) and $(\text{CH}_2\text{O})_n$ (0.578 g, 19.25 mmol, 2.5 eq), and were added sequentially into a flame-dried round-bottomed flask equipped with a magnetic stirrer and a reflux condenser under an argon atmosphere. The resulting mixture was stirred overnight under reflux. After the reaction was complete it was cooled to RT. The mixture was then filtrated twice over a pad of silica gel with petroleum ether, and the solvent was evaporated to afford the desired allene **9** (0.822 g, 74% yield) without need of further purification.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.08 (m, 5H), 5.14 (s, 1H), 4.78 – 4.54 (m, 2H), 2.81 – 2.63 (m, 2H), 2.31 (m, 2H)

This compound was already characterized as RN= 40339-21-7

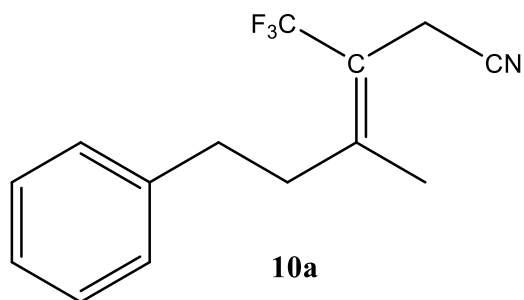
Copper-catalyzed trifluoromethylcyanation reactions

General procedure for the optimization



A flame-dried Schlenk tube equipped with a magnetic stirrer was put under Ar atmosphere and charged with the trifluoromethyl transfer reagent (0.3 mmol, 1.5 eq), the copper source (0.02 mmol, 0.1 eq) and the ligand (0.04 mmol, 0.2 eq). 1 mL of dry solvent was added, followed by (3-Methyl-3,4-pentadien-1-yl)benzene **7a** (32 mg, 0.2 mmol, 1 eq) in solution in 1 mL of dry solvent. The reaction mixture was stirred for 1 min at RT before TMS-CN (65 μ L, 0.4 mmol, 2 eq) was added. The reaction mixture was then stirred overnight at 65°C. After it was allowed to warm to RT, a saturated solution of ammonium chloride (5 mL) along with triethylamine (1 mL) and ethyl acetate (5 mL) were added. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The yields were estimated by ¹H and ¹⁹F NMR spectroscopy using 1,3,5-trimethoxybenzene and 3,3'-Bis(trifluoromethyl)benzophenone as internal standards. The isomeric products **10a** and **10b** were isolated by flash column chromatography using EP/AcOEt (90:10) mixture as eluent and were obtained as yellowish oils.

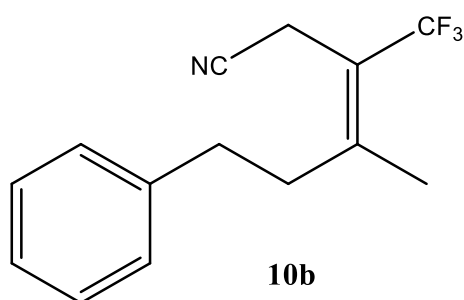
(Z)-4-methyl-6-phenyl-3-(trifluoromethyl)hex-3-enenitrile (**10a**)



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 3.24 (s, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.64 – 2.54 (m, 2H), 1.99 (q, J = 2.1 Hz, 3H)

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -58.23 (s)

(E)-4-methyl-6-phenyl-3-(trifluoromethyl)hex-3-enenitrile (**10b**)



IR (Thin film) : 3035, 2924, 2854, 2251, 1661, 1600, 1497, 1455, 1338, 1305, 1213, 1181, 1118, 1068, 1041, 753, 701, 617, 544

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.83 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.04 (q, J = 2.5 Hz, 3H)

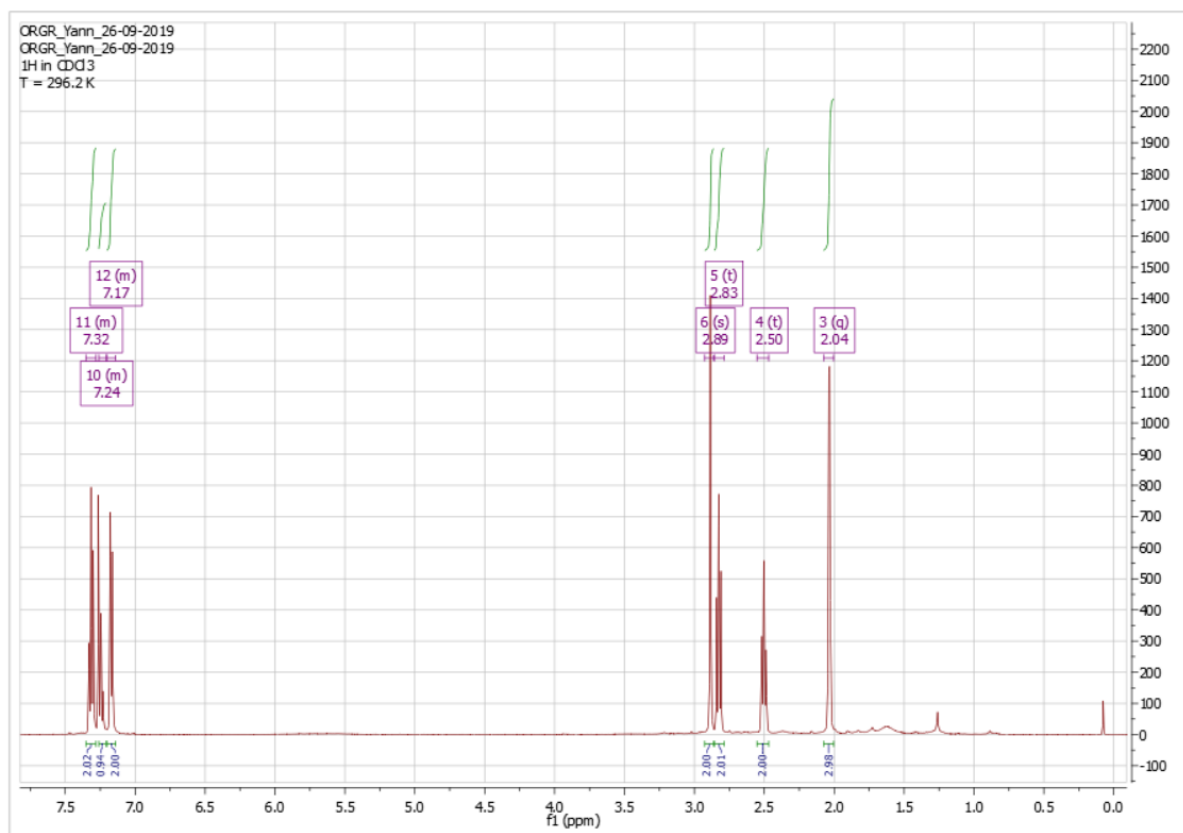
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -58.54 (s)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 149.78 (s), 139.95 (s), 128.86 (s), 128.48 (s), 126.83 (s), 123.62 (q, J =276 Hz), 116.44 (s), 116.18 (q, J = 30 Hz), 38.40 (s), 33.35 (s), 19.86 (s), 15.92 (s)

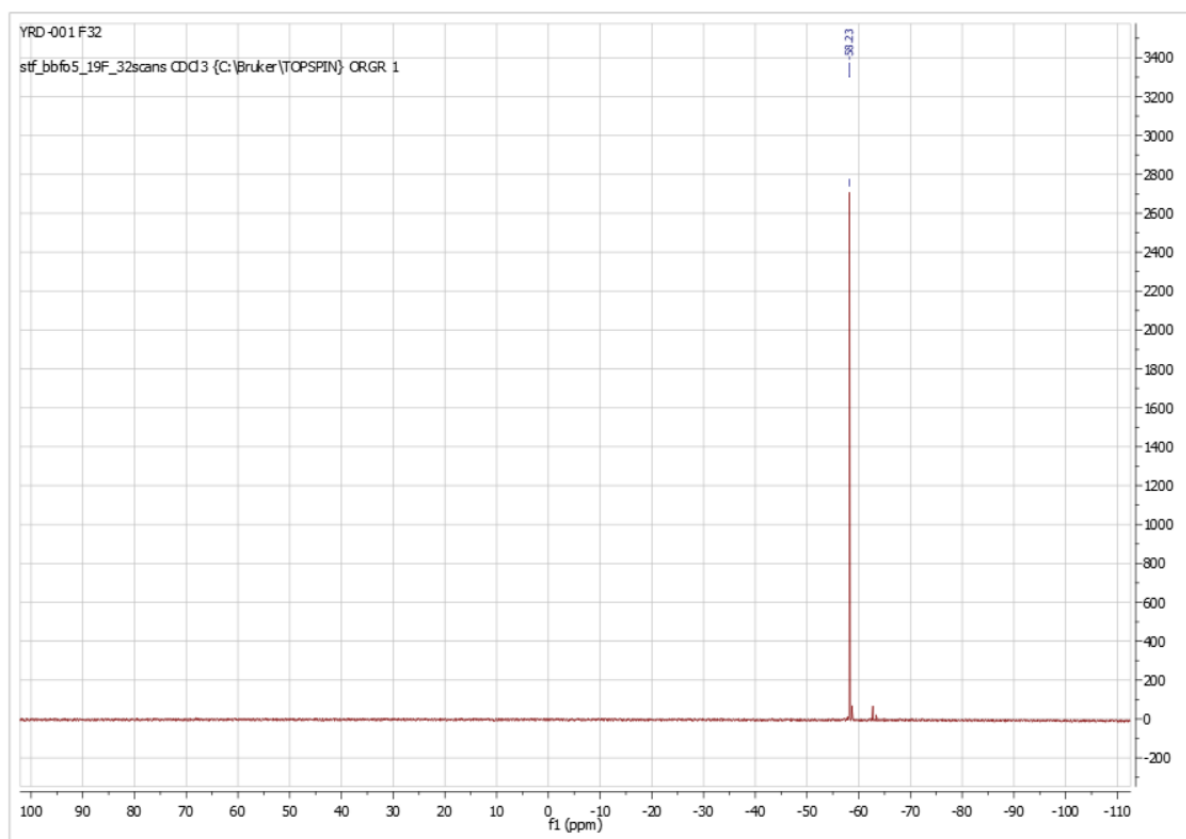
HRMS m/z calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NF}_3^{23}\text{Na}_1$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 276.09706, found 276.09691

Product 10b spectra

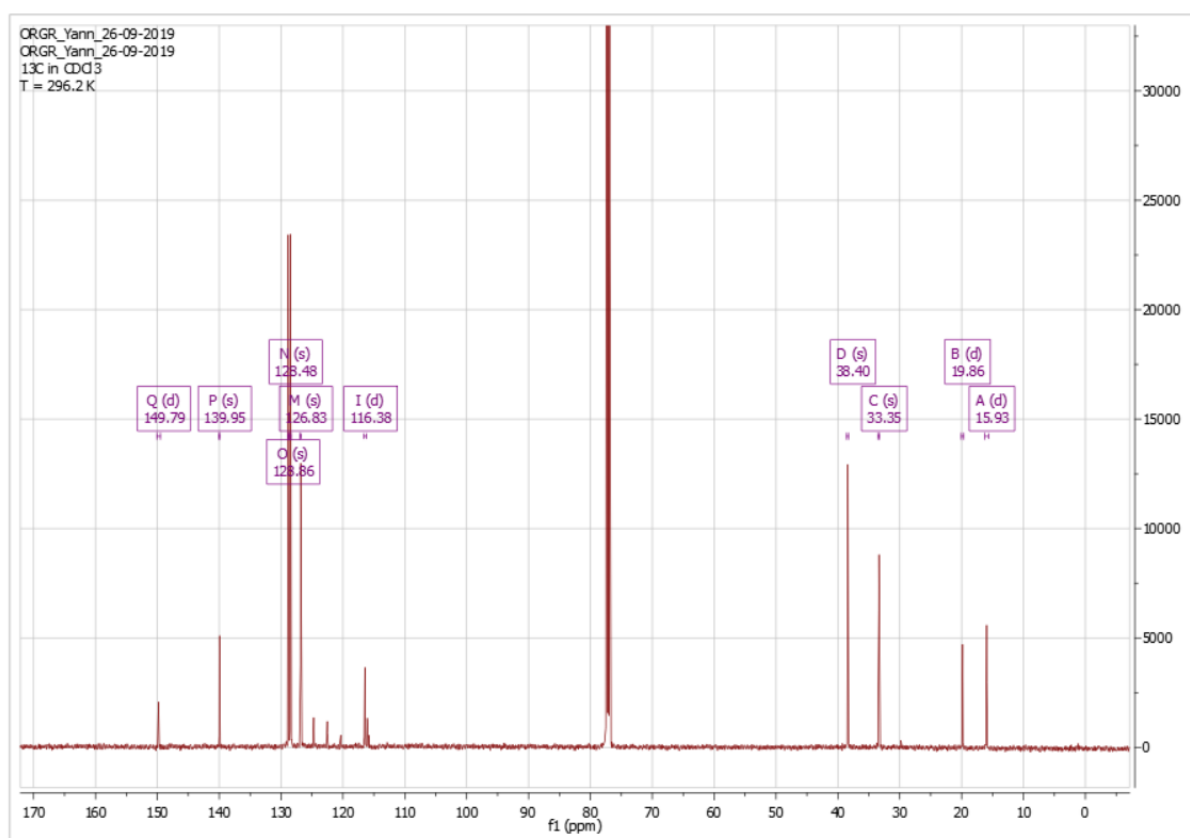
^1H NMR spectrum



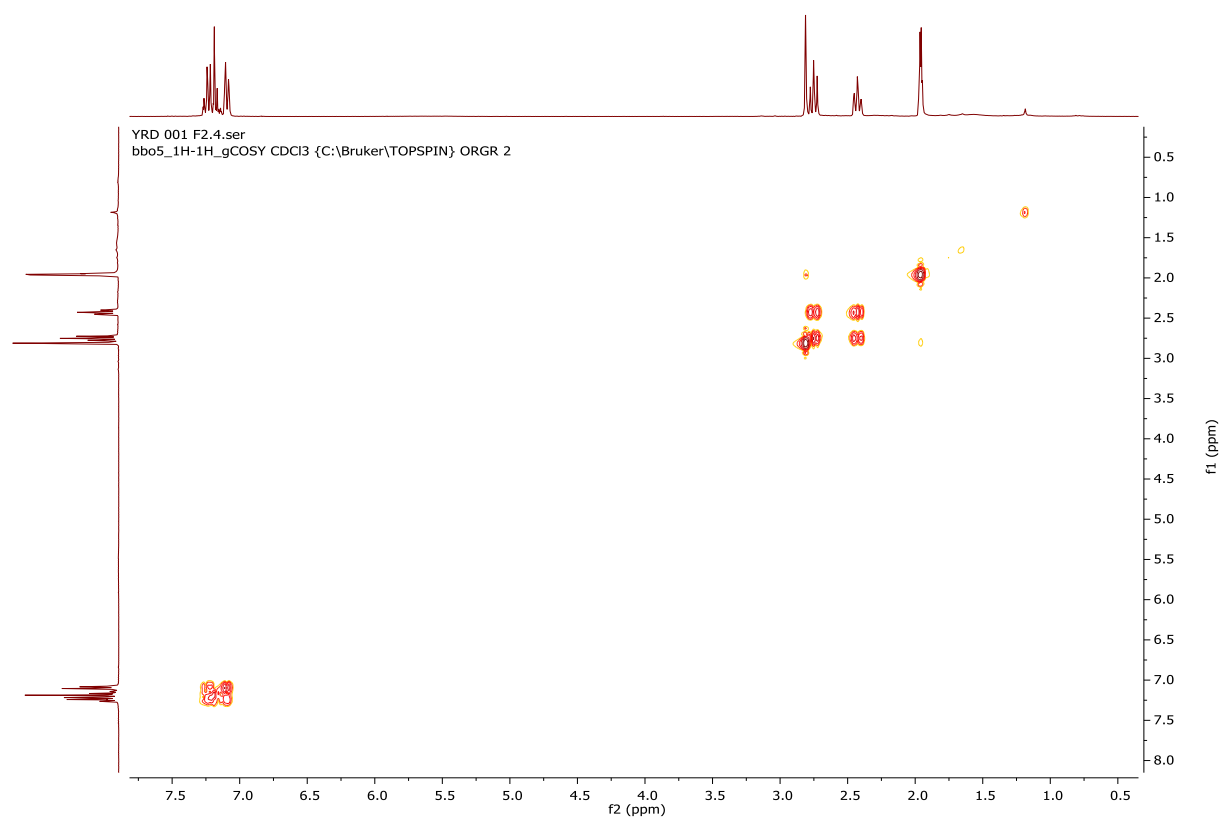
^{19}F NMR spectrum



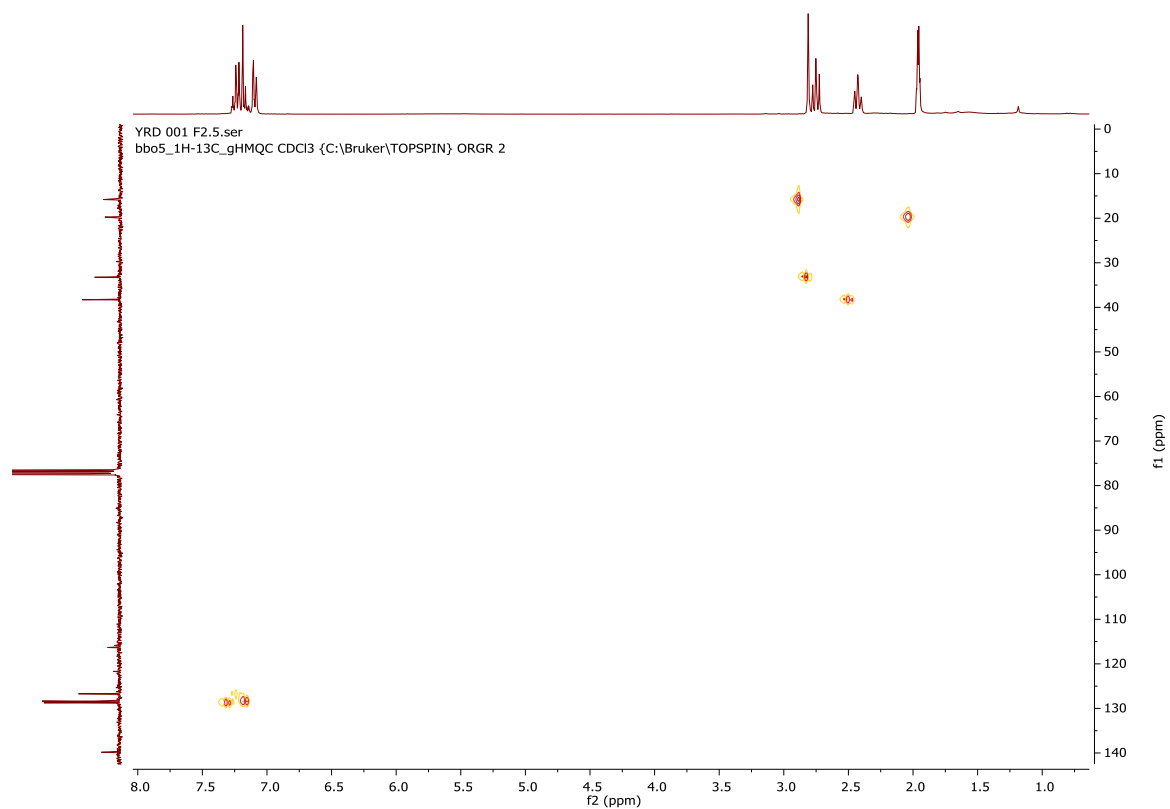
^{13}C NMR spectrum



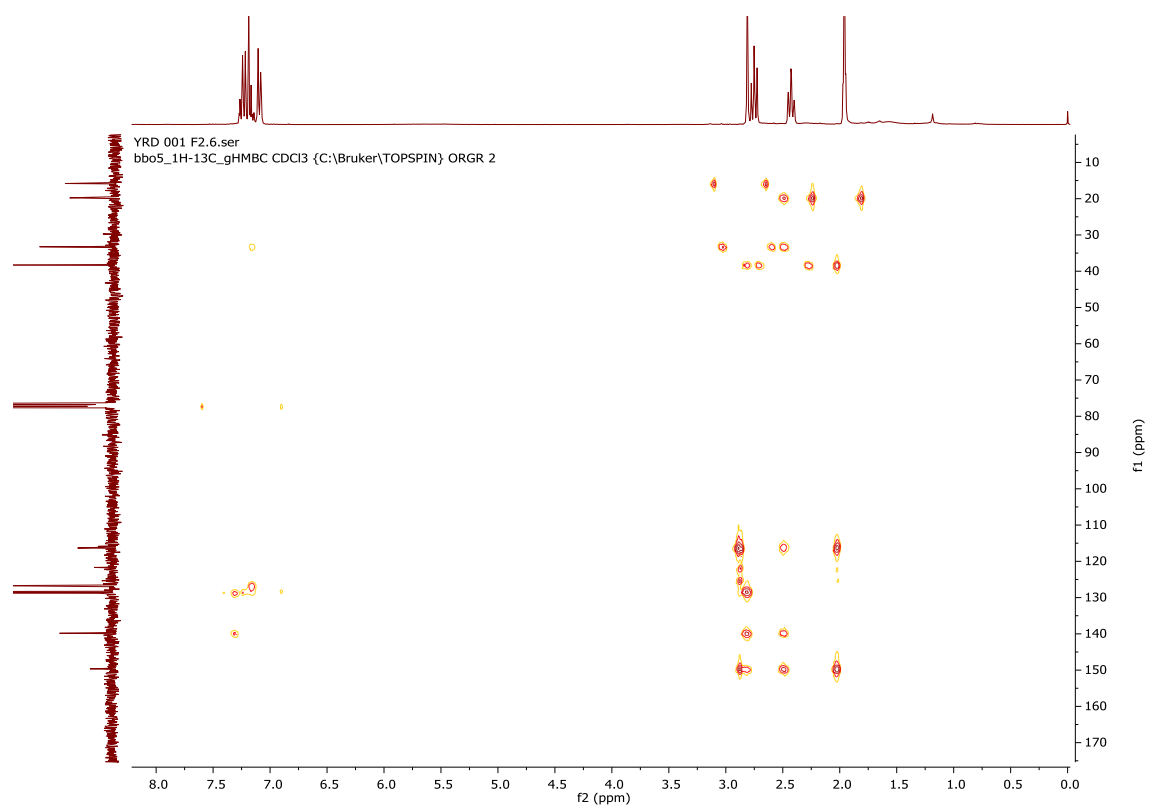
COSY spectrum



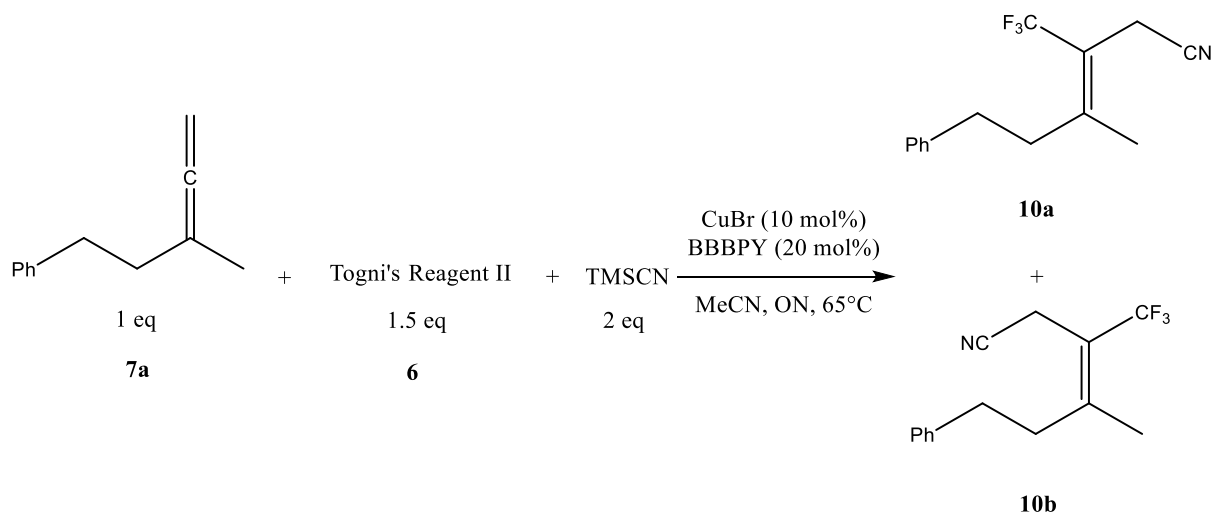
HMQC spectrum



HMBC spectrum



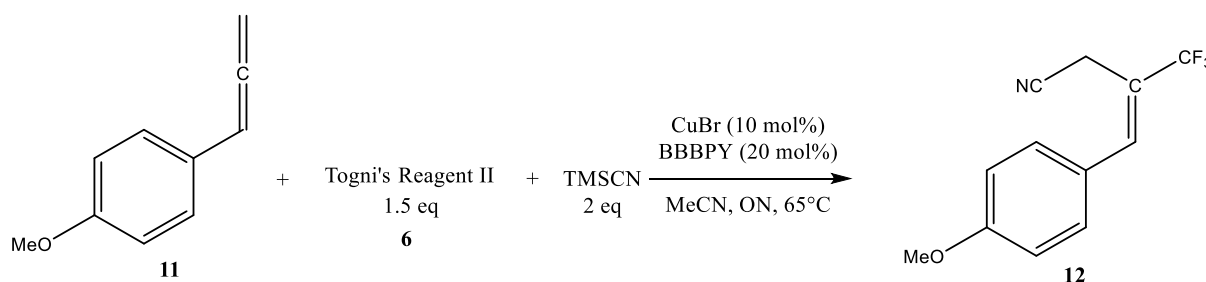
Procedure with the optimized conditions



A flame-dried Schlenk tube equipped with a magnetic stirrer was put under Ar atmosphere and charged with Togni's Reagent II **6** (95 mg, 0.3 mmol, 1.5 eq), copper bromide (2.87 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq) and BBBPY (10.7 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq). 1 mL of dry MeCN was added, followed by (3-Methyl-3,4-pentadien-1-yl)benzene **7a** (32 mg, 0.2 mmol, 1 eq) in solution in 1 mL of MeCN. The reaction mixture was stirred for 1 min at RT before TMSCN (65 μ L, 0.4 mmol, 2 eq) was added. The reaction mixture was then stirred overnight at 65°C. After it was allowed to warm to RT, a saturated solution of ammonium chloride (5 mL) along with triethylamine (1 mL) and ethyl acetate (5 mL) were added. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The yields were estimated by ¹H and ¹⁹F NMR spectroscopy using 1,3,5-trimethoxybenzene and 3,3'-Bis(trifluoromethyl)benzophenone as internal standards. The isomeric products **10a** and **10b** were obtained as yellowish oils (54% overall yield, E/Z ratio = 1.2).

Exemplification

(*E*)-4-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)but-3-enenitrile



A flame-dried Schlenk tube equipped with a magnetic stirrer was put under Ar atmosphere and charged with Togni's Reagent II **6** (95 mg, 0.3 mmol, 1.5 eq), copper bromide (2.87 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq) and BBBPY (10.7 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq). 1 mL of dry MeCN was added, followed by 1-methoxy-4-(propa-1,2-dien-1-yl)benzene **11** (29 mg, 0.2 mmol, 1 eq) in solution in 1 mL of MeCN. The reaction mixture was stirred for 1 min at RT before TMSCN (65 μ L, 0.4 mmol, 2 eq) was added. The reaction mixture was then stirred overnight at 65°C. After it was allowed to warm to RT, a saturated solution of ammonium chloride (5 mL) along with triethylamine (1 mL) and ethyl acetate (5 mL) were added. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Product **12** was isolated by flash column chromatography using EP/AcOEt (90:10) mixture as eluent and was obtained as a yellowish oil (18 mg, 38% yield).

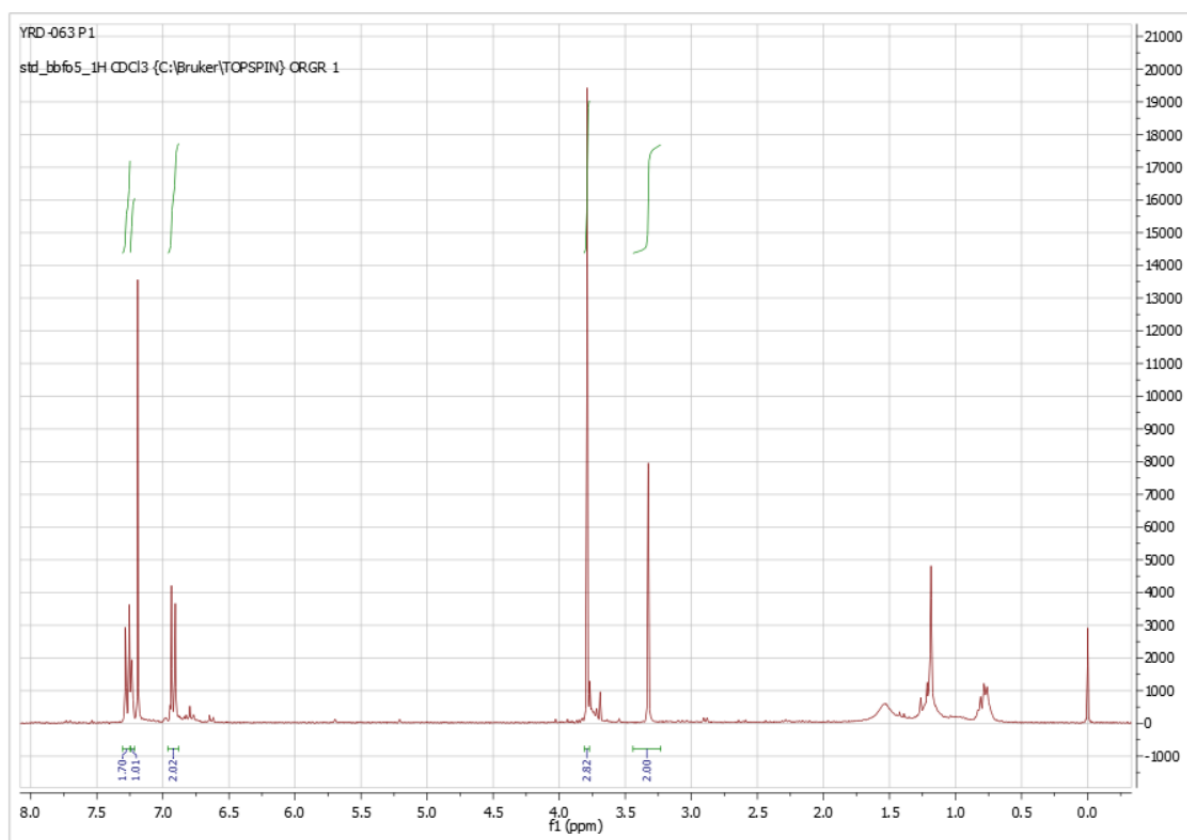
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.02 – 6.95 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.40 (s, 2H)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 160.70 (s), 137.01 (s), 130.70 (s), 124.65 (s), 114.61 (s), 55.41 (s), 15.52 (s) ; two peaks missing due to low intensity

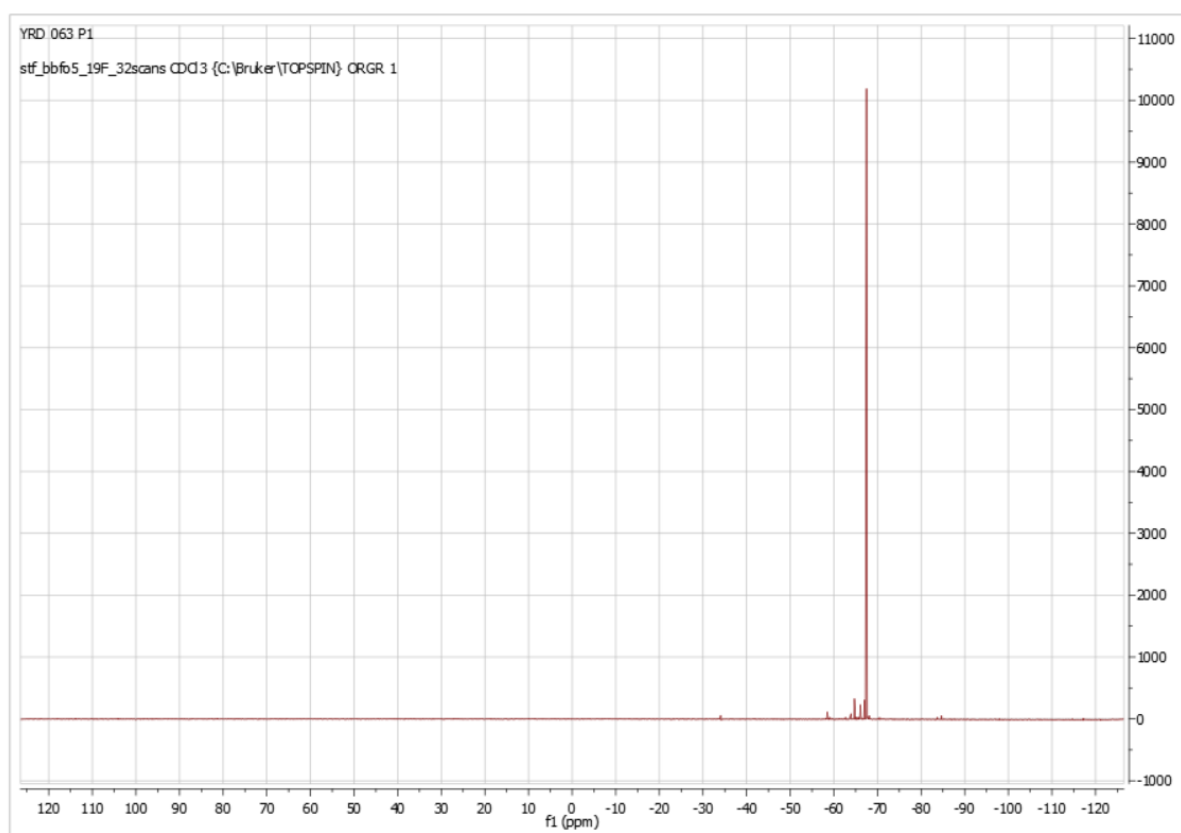
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -67.48 (s)

Product 12 spectra

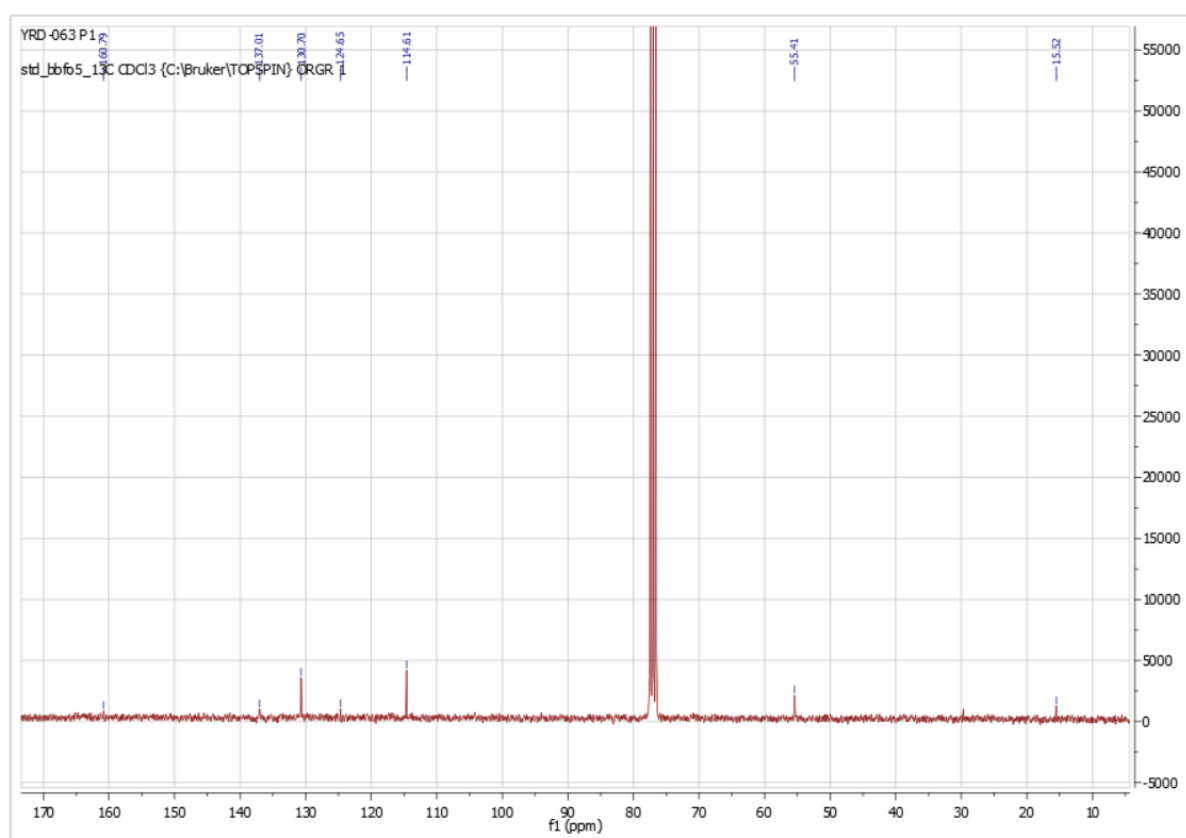
^1H NMR spectrum



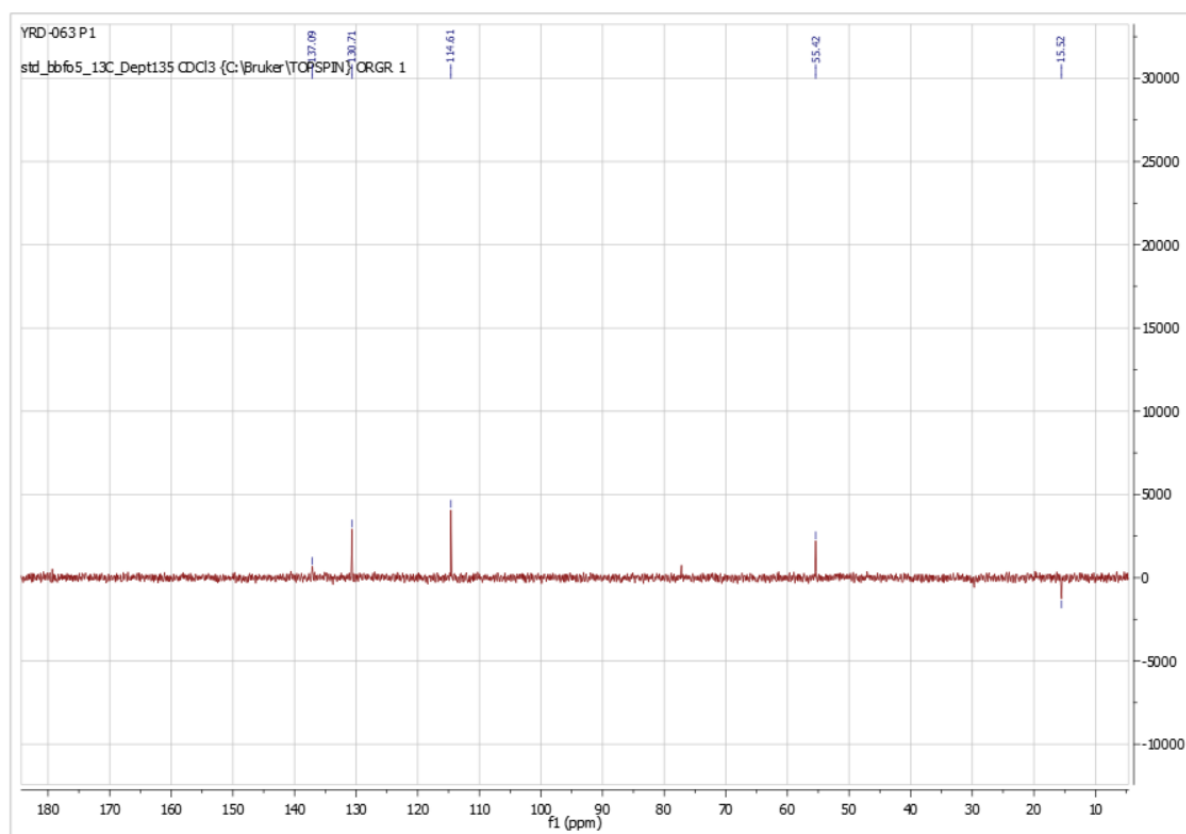
^{19}F NMR spectrum



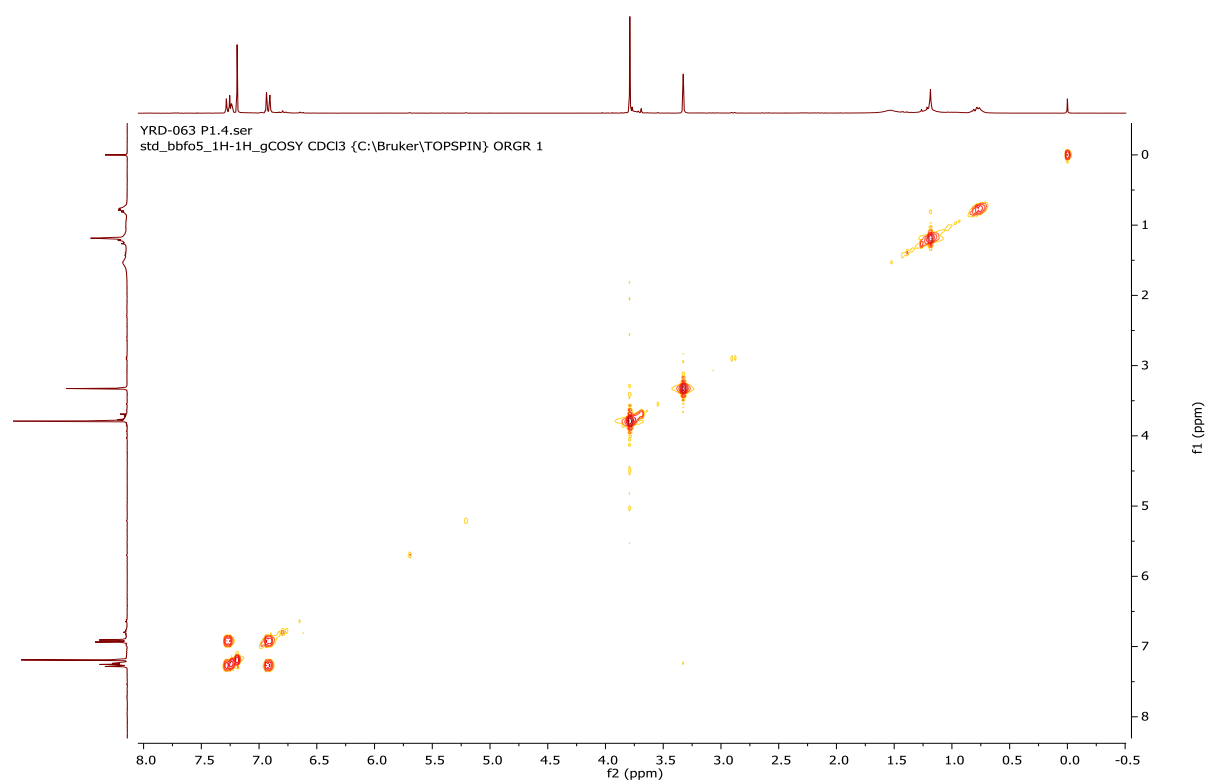
^{13}C NMR spectrum



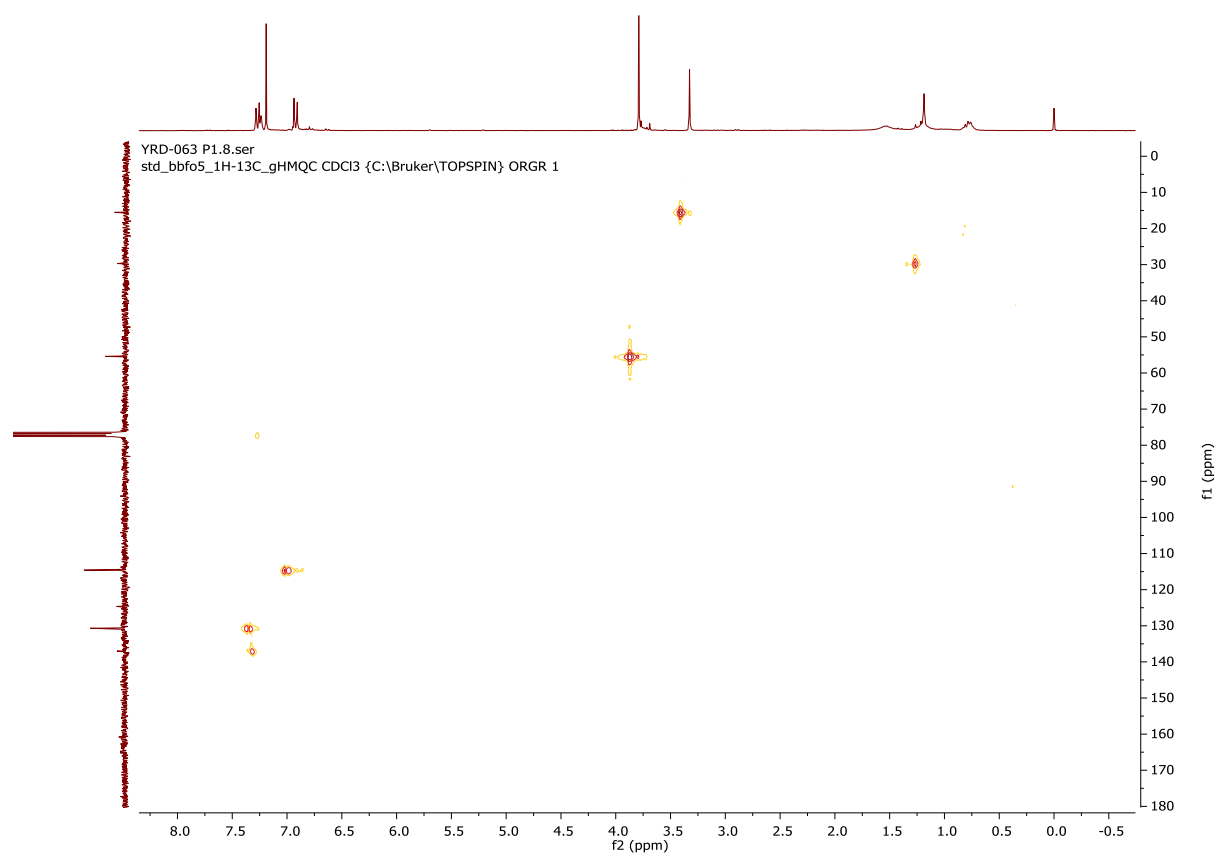
DEPT spectrum



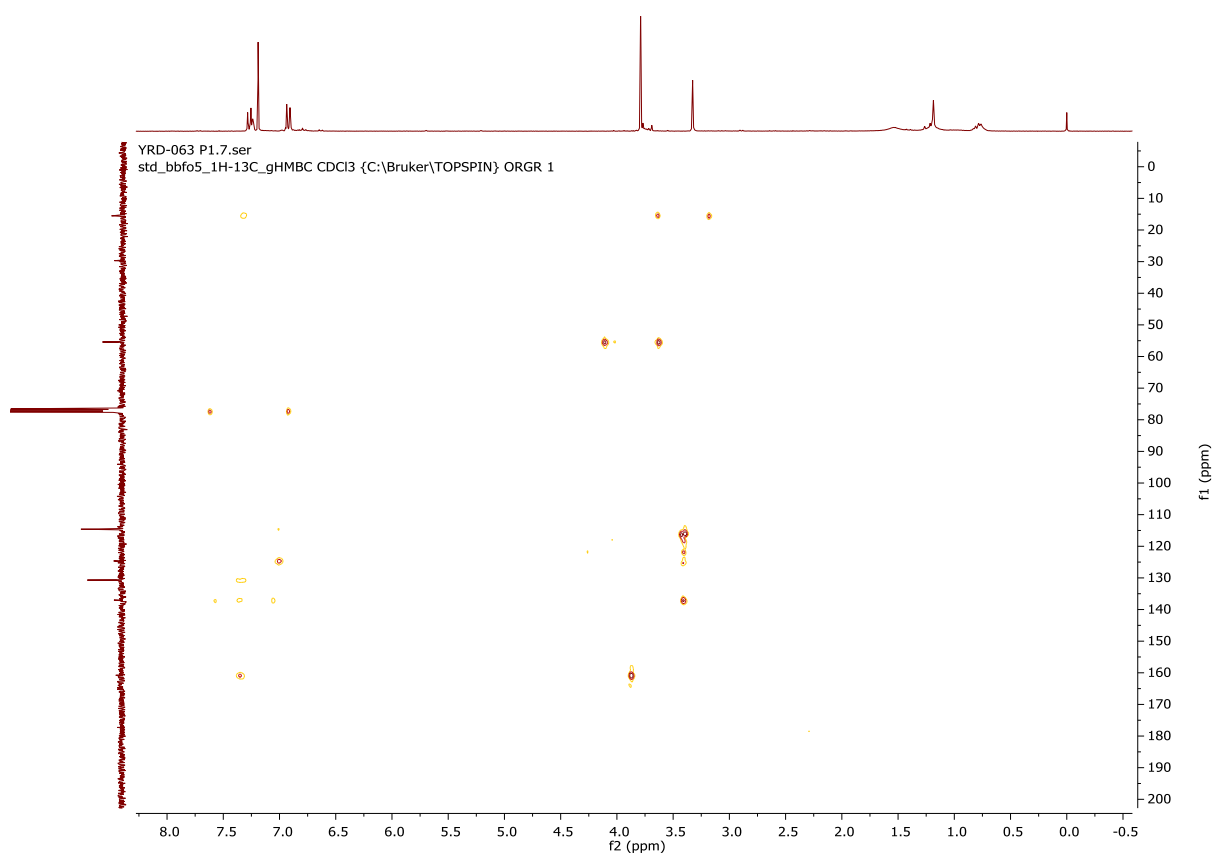
COSY spectrum



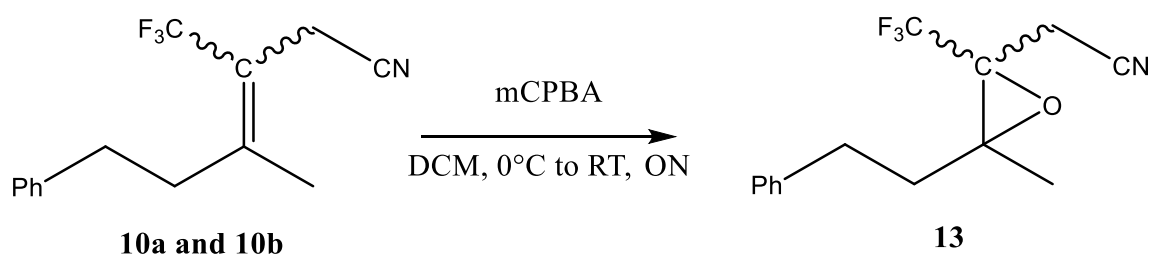
HMQC spectrum



HMBC spectrum



Product transformation



A solution of **10a and 10b** (25 mg, 0.1 mmol, 1 eq) in anhydrous DCM (2 mL) was added flame-dried Schlenk flask equipped with a magnetic stir bar under Ar atmosphere. mCPBA (0.3 mmol, 3 eq) in DCM (1 mL) was added dropwise to the mixture at 0 °C, and the reaction mixture was allowed warm to room temperature and stirred overnight. After completion, the mixture was extracted with DCM, and the organic layer was washed with sat. NaHCO₃ (aq.) and then brine, dried over MgSO₄. The filtrate was concentrated under vacuum. The reaction led to no conversion.

Bibliographie

1. O'Hagan, D., *Chem Soc Rev* **2008**, 37 (2), 308-19.
2. Brown, N., *Bioisosteres in Medicinal Chemistry* **2012**, 1-14.
3. Friedman, H. L., *NASNRS* **1951**, (206), 295-358.
4. Thornber, C. W., *Chemical Society Reviews* **1979**, 8 (4), 563-580.
5. Patani, G. A.; LaVoie, E. J., *Chemical Reviews* **1996**, 96 (8), 3147-3176.
6. Jagodzinska, M.; Huguenot, F.; Candiani, G.; Zanda, M., *ChemMedChem* **2009**, 4 (1), 49-51.
7. Mahrous, M., **2014**.
8. Fadeyi, N., Fluorine in Medicinal Chemistry.
9. Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V., *Chemical Society Reviews* **2008**, 37 (2), 320-330.
10. Frédérick, R., Medicinal Chemistry LCHM2244. UCLouvain, 2019.
11. Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J., *Advanced Drug Delivery Reviews* **1997**, 23 (1), 3-25.
12. Jacobs, R. T.; Bernstein, P. R.; Cronk, L. A.; Vacek, E. P.; Newcomb, L. F.; Aharony, D.; Buckner, C. K.; Kusner, E. J., *Journal of Medicinal Chemistry* **1994**, 37 (9), 1282-1297.
13. *Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*. IMPERIAL COLLEGE PRESS: 2011; Vol. Volume 6, p 572.
14. Wang, J.; Sanchez-Rosello, M.; Acena, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H., *Chem Rev* **2014**, 114 (4), 2432-506.
15. Fried, J.; Sabo, E. F., *Journal of the American Chemical Society* **1953**, 75 (9), 2273-2274.
16. Smith, W. C.; Tullock, C. W.; Muetterties, E. L.; Hasek, W. R.; Fawcett, F. S.; Engelhardt, V. A.; Coffman, D. D., *Journal of the American Chemical Society* **1959**, 81 (12), 3165-3166.
17. Umemoto, T.; Singh, R. P.; Xu, Y.; Saito, N., *J Am Chem Soc* **2010**, 132 (51), 18199-205.
18. Bugera, M.; Trofymchuk, S.; Tarasenko, K.; Zaporozhets, O.; Pustovit, Y.; Mykhailiuk, P. K., *The Journal of Organic Chemistry* **2019**, 84 (24), 16105-16115.
19. McClinton, M. A.; McClinton, D. A., *Tetrahedron* **1992**, 48 (32), 6555-6666.
20. McLoughlin, V. C. R.; Thrower, J., *Tetrahedron* **1969**, 25 (24), 5921-5940.
21. Kobayashi, Y.; Kumadaki, I., *Tetrahedron Letters* **1969**, 10 (47), 4095-4096.
22. Wiemers, D. M.; Burton, D. J., *Journal of the American Chemical Society* **1986**, 108 (4), 832-834.
23. Kobayashi, Y.; Kumadaki, I., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1980**, (0), 661-664.
24. Kobayashi, Y.; Kumadaki, I.; Sato, S.; Hara, N.; Chikami, E., *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN* **1970**, 18 (11), 2334-2339.
25. Kobayashi, Y.; Yamamoto, K.; Asai, T.; Nakano, M.; Kumadaki, I., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1980**, (0), 2755-2761.
26. Chang, Y.; Cai, C., *Journal of Fluorine Chemistry* **2005**, 126 (6), 937-940.
27. Ma, J.-A.; Cahard, D., *Journal of Fluorine Chemistry* **2007**, 128 (9), 975-996.
28. Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K., *Chemical Reviews* **1997**, 97 (3), 757-786.
29. Ruppert, I.; Schlich, K.; Volbach, W., *Tetrahedron Letters* **1984**, 25 (21), 2195-2198.
30. Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Olah, G. A., *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, 68 (11), 4457-4463.
31. Iseki, K.; Nagai, T.; Kobayashi, Y., *Tetrahedron Letters* **1994**, 35 (19), 3137-3138.
32. Kawai, H.; Kusuda, A.; Nakamura, S.; Shiro, M.; Shibata, N., *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, 48 (34), 6324-6327.
33. Stefani, A. P.; Herk, L.; Szwarc, M., *Journal of the American Chemical Society* **1961**, 83 (23), 4732-4736.

34. Itoh, Y.; Mikami, K., *Organic Letters* **2005**, 7 (4), 649-651.
35. Langlois, B. R.; Laurent, E.; Roidot, N., *Tetrahedron Letters* **1992**, 33 (10), 1291-1294.
36. Valero, G.; Companyó, X.; Rios, R., *Chemistry – A European Journal* **2011**, 17 (7), 2018-2037.
37. Barata-Vallejo, S.; Lantaño, B.; Postigo, A., *Chemistry – A European Journal* **2014**, 20 (51), 16806-16829.
38. Shibata, N.; Matsnev, A.; Cahard, D., *Beilstein J Org Chem* **2010**, 6, 65.
39. Zhang, C., *Organic & Biomolecular Chemistry* **2014**, 12 (34), 6580-6589.
40. Charpentier, J.; Früh, N.; Togni, A., *Chemical Reviews* **2015**, 115 (2), 650-682.
41. Niedermann, K.; Früh, N.; Senn, R.; Czarniecki, B.; Verel, R.; Togni, A., *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, 51 (26), 6511-6515.
42. Weng, Z.; Li, H.; He, W.; Yao, L.-F.; Tan, J.; Chen, J.; Yuan, Y.; Huang, K.-W., *Tetrahedron* **2012**, 68 (11), 2527-2531.
43. Li, G.-b.; Zhang, C.; Song, C.; Ma, Y.-d., *Beilstein J Org Chem* **2018**, 14, 155-181.
44. Egami, H.; Sodeoka, M., *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, 53 (32), 8294-8308.
45. Wang, F.; Wang, D.; Wan, X.; Wu, L.; Chen, P.; Liu, G., *Journal of the American Chemical Society* **2016**, 138 (48), 15547-15550.
46. He, Y.-T.; Li, L.-H.; Yang, Y.-F.; Zhou, Z.-Z.; Hua, H.-L.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M., *Organic Letters* **2014**, 16 (1), 270-273.
47. Chen, S.; Feng, D.-F.; Li, D.-Y.; Liu, P.-N., *Organic Letters* **2018**, 20 (17), 5418-5422.
48. Zhang, Z.-Q.; Meng, X.-Y.; Sheng, J.; Lan, Q.; Wang, X.-S., *Organic Letters* **2019**, 21 (20), 8256-8260.
49. Liang, Z.; Wang, F.; Chen, P.; Liu, G., *Organic Letters* **2015**, 17 (10), 2438-2441.
50. Liang, Y.-M.; He, Y.-T.; Wang, Q.; Zhao, J.; Liu, X.-Y.; Xu, P., *Chem. Commun.* **2015**, 51.
51. Wang, F.; Zhu, N.; Chen, P.; Ye, J.; Liu, G., *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, 54 (32), 9356-9360.
52. Chen, S.; Li, D.-Y.; Jiang, L.-L.; Liu, K.; Liu, P.-N., *Organic Letters* **2017**, 19 (8), 2014-2017.
53. Zhang, T. S.; Hao, W. J.; Cai, P. J.; Li, G.; Tu, S. J.; Jiang, B., *Front Chem* **2020**, 8, 234.
54. Tsuchii, K.; Imura, M.; Kamada, N.; Hirao, T.; Ogawa, A., *The Journal of Organic Chemistry* **2004**, 69 (20), 6658-6665.
55. Yu, Q.; Ma, S., *Chemistry – A European Journal* **2013**, 19 (40), 13304-13308.
56. Wang, Y.; Jiang, M.; Liu, J.-T., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2014**, 356 (14-15), 2907-2912.
57. Zhu, N.; Wang, F.; Chen, P.; Ye, J.; Liu, G., *Organic Letters* **2015**, 17 (14), 3580-3583.
58. Eisenberger, P.; Gischig, S.; Togni, A., *Chemistry – A European Journal* **2006**, 12 (9), 2579-2586.
59. Matoušek, V.; Pietrasiak, E.; Schwenk, R.; Togni, A., *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, 78 (13), 6763-6768.
60. Fei, J.; Wang, Z.; Cai, Z.; Sun, H.; Cheng, X., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2015**, 357 (18), 4063-4068.
61. Rubin, M.; Gevorgyan, V., *Synthesis* **2004**, 2004 (05), 796-800.
62. Yang, X.; She, Y.; Chong, Y.; Zhai, H.; Zhu, H.; Chen, B.; Huang, G.; Yan, R.-L., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2016**, 358.
63. Kuang, J.; Ma, S., *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, 74 (4), 1763-1765.

