

UNIVERSITÉ FRANÇOIS RABELAIS DE TOURS

ÉCOLE DOCTORALE : SSBCV

Equipe Recherche et Innovation en Chimie Médicinale (RICM)

UMR 1282 Infectiologie et Santé Publique (ISP)

THÈSE

présentée par :

ELLA NDONG Guy Judicaël

soutenue le : **18 Décembre 2015**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université François Rabelais de Tours**

Discipline/ Spécialité : **Chimie Organique**

Synthèses Régiosélectives d'hétérocycles porteurs d'un groupement perfluoroalkyle

THÈSE dirigée par :

M. ABARBRI Mohamed

Professeur, Université François Rabelais de Tours

RAPPORTEURS :

M. MAGNIER Emmanuel

Directeur de Recherche, Université de Versailles

M. MELLAH Mohamed

Maître de Conférences, Université Paris Sud, Orsay

JURY :

M. ABARBRI Mohamed

Professeur, Université François – Rabelais de Tours

M. MAGNIER Emmanuel

Directeur de Recherche, Université de Versailles

M. MELLAH Mohamed

Maître de Conférences, Université Paris Sud, Orsay

Mme GILLAIZEAU Isabelle

Professeur, Université d'Orléans

INVITE :

M. DUCHENE Alain

Professeur (E.R), Université François Rabelais de Tours

A ma mère

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein de l'équipe de Recherche et Innovation en Chimie Médicinal (RICM) du Laboratoire Infectiologie et Santé Publique (ISP) de l'Université François Rabelais de Tours, sous la direction du Professeur ABARBRI Mohamed. Je tiens à lui faire part de ma profonde reconnaissance pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et pour l'attention, l'aide et la confiance dont il a fait preuve durant ces trois années de thèse.

Je voudrais adresser mes remerciements et ma sincère gratitude aux membres de mon jury président, rapporteurs, examinateurs et invité : Je remercie vivement M. MAGNIER Emmanuel et M MELLAH Mohamed, d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Je remercie également Mme GILLAIZEAU Isabelle présidente du jury et M. DUCHÊNE Alain pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de participer au jury de ma thèse.

Mes sincères remerciements sont adressés à l'ANBG (Agence Nationale des Bourses du Gabon) qui a financé mes études non seulement durant cette thèse mais depuis mon arrivée sur le territoire Français.

Je voudrais en particulier remercier aussi Monsieur Thibonnet Jérôme, Professeur à l'Université François-Rabelais de Tours pour sa grande disponibilité, sa gentillesse et les très nombreux conseils.

J'adresse également mes remerciements à l'ensemble des membres de l'équipe : Julien Pétrignet, Emilie Thierry, Vincent Guilloteau, Elsa Anselmi et Ivan Carcenac avec qui j'ai pu agréablement travailler et échanger pendant ce doctorat.

Je remercie naturellement M. INACK Samuel, pour sa disponibilité, ses connaissances scientifiques et les nombreux conseils qu'il ma prodigués.

Je tiens spécialement à exprimer ici toute ma reconnaissance et ma gratitude aux membres du Laboratoire Physicochimie des Matériaux et des Electrolytes pour l'Energie (PCM2E) en particulier à M. TRAN-VAN François qui m'a permis d'effectuer mon stage de Master 2, je remercie très chaleureusement M. SCHMALTZ Bruno mon maître de stage et je tiens aussi à remercier M. GHAMOISS Fouad, pour avoir toujours été à l'attention des étudiants, mais surtout pour la bonne ambiance qu'il a su créer et entretenir au sein du laboratoire.

Je ne saurais terminer sans remercier les miens pour leur soutien constant tout au long de ces années. Messieurs NDONG EYEGUE Calvin, MVE NGUEMA Simon et Madame ABANG ELLANG Marie Cécile, à vous mes parents merci pour votre amour et votre soutien morale. A toi ma chère et tendre mère Claudine ELOGO MVE, les mots ne seront pas suffisants pour te remercier, ce Doctorat est notre victoire. Enfin à mon frère, la porte est grande ouverte.

Résumé

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés à la réactivité du propiolate d'éthyle substitué par un groupement perfluoroalkyle pour synthétiser, d'une manière totalement régiosélective, des hétérocycles fluorés. Ainsi, de nombreux hétérocycles porteurs d'un groupement CF_3 ou C_2F_5 ont été obtenus tels que : des cétales, des dérivés de benzo[1,3]dioxoles, des pyran-2*H*-ones, des isocoumarines, des benzofuranes et des indolo[d][2,3-*c*]pyran-1-ones.

La première partie de notre travail a été consacrée à l'étude bibliographique de l'élément fluor. Nous avons mis en exergue la singularité de l'atome du fluor et les différentes propriétés qu'elles lui confèrent, ainsi l'importance des molécules fluorées dans les domaines biologiques et thérapeutiques.

Dans la seconde partie, nous avons abordé l'hydroalkoxylation intermoléculaire des dérivés du 4,4,4-perfluorobut-2-ynoate d'éthyle en présence d'une quantité catalytique du sodium métallique dans des conditions simples et douces. Cette approche de type Michaël nous a permis la synthèse de cétales perfluoroalkyles d'une manière totalement régiosélective. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans une revue internationale.

Nous avons étendu par la suite notre méthodologie aux dérivés phénols en présence de K_2CO_3 comme base. Nous avons montré que l'addition des phénols en présence de K_2CO_3 conduit sélectivement aux énolates d'éthers fluorés avec un rapport $E/Z \approx 80/20$. Nous avons tenté par la suite de cycliser quelques éthers vinyliques obtenus en utilisant les conditions de Heck, ce qui nous a permis d'accéder aux benzofuranes fluorées avec de bons rendements.

Dans les mêmes conditions et en utilisant des dérivés du catéchol, nous avons réalisé des synthèses totalement régiosélectives des hétérocycles de type : benzo[d]dioxoles, benzo[d][1,3]oxazoles et benzo[d]oxathiole fluorés.

Dans la troisième partie, Nous avons réalisé l'hydrocarboxylation du 4,4,4-perfluorobut-2-ynoate d'éthyle en utilisant des dérivés de l'acide 2-iodobenzoïque, suivi d'une cyclisation intramoléculaire de manière "one-pot" utilisant des sels de cuivres (II) comme catalyseur. Cette approche permet accéder directement aux isocoumarines porteuses d'un groupement fluoroalkyle. Cette réaction a été étendue par la suite aux dérivés indoliques porteurs d'une fonction acide en positions 2 et d'un atome d'iode en position 3, ce qui nous a

permis de synthétiser des hétérocycles fluorés originaux à savoir des indolo[2,3-*c*]pyran-1-ones.

Dans la dernière partie, nous avons exploité une partie du potentiel offert par les structures énynoates fluorées, préalablement synthétisées, pour effectuer des réactions d'iodolactonisation conduisant à des pyran-2-ones porteuses d'un groupement fluoré en position 4 et d'un atome d'iode en position vinylique 5.

Pour tester la réactivité de l'iodure vinylique des réactions du couplage de type Sonogashira ont été réalisées sur ces pyranones iodées. Cette approche a permis le transfert d'un motif acétylénique en position 5 et d'élargir le panel des pyranones synthétisées.

Résumé en anglais

During this work, we were interested by the reactivity of perfluoroalkylated derivative of ethyl propiolate, in order to region-selectively synthesize fluorinated heterocycles. Numerous CF_3 and C_2F_5 substituted heterocycles such as ketals, 1,3-dioxoles derivatives, pyran-2*H*-ones, isocoumarins, benzofurans and indolo[2,3-*c*]pyran-1-ones are described.

The first part of our work was dedicated to a bibliographical study of the fluorine element. We have highlighted the uniqueness of the fluorine atom and the various properties they impart to it and the importance of fluorinated molecules in biological and therapeutic areas.

In the second part, we discussed the intermolecular hydroalkoxylation of 4,4,4-perfluorobut-2-ethyl ynoate derivatives in the presence of a catalytic amount of sodium metal in simple and mild conditions. This Michael like approach we adopted allowed us to synthesize perfluoroalkylated ketals in a completely regioselective manner. This work was subject to publication in international journal.

We extended this methodology to the phenol derivatives in the presence of K_2CO_3 as a base. We have shown that the addition of phenols led to selectively fluorinated ether enolates with an E / Z ratio of 80/20. We tried subsequently to cyclize the obtained vinyl ethers using Heck conditions, which allowed us access to fluorinated benzofuranes in good yields.

Under the same conditions but this time using catechol derivatives, we have made totally regioselective synthesis of heterocyclic type: 1,3-benzo [α] dioxol-2-yl, 1,3-benzo [α] oxazole and 1, 3-benzo [α] oxothiazole.

In the third part, we achieved the hydroxycarboxylation of 4,4,4-perfluorobut-2-ethyl ynoate using 2-iodosobenzoic acid derivatives followed by intramolecular cyclization in a "one-pot" fashion using copper (II) salts, to directly access perfluoroalkylated isocoumarins. This reaction was later extended to indole derivatives carrying a carboxyl function in position 2 of the heterocycle and iodine in position 3. That approach has enabled us to synthesize fluorinated original indolo [2,3 *c*] pyran-1ones heterocycles.

In the last part, we exploited the potential offered by the previously synthesized fluorinated enynoate structures to perform reactions leading to iodolactonisation in order to obtain fluorinated group (position 4) and iodine (position 5) bearing pyran-2-ones. Subsequent Sonogashira type coupling performed on these iodinated pyranones allowed us to transfer an acetylenic pattern in position 5, extending the pannel of the synthesized pyranones.

Table des matières

Résumé.....	5
<i>Résumé en anglais.....</i>	<i>7</i>
<i>Table des matières.....</i>	<i>8</i>
<i>Liste des tableaux.....</i>	<i>13</i>
<i>Introduction.....</i>	<i>15</i>
<i>Partie I : L'élément fluor et Stratégies de synthèse des dérivés perfluoroalkyles</i>	<i>21</i>
<i>Chapitre I. : L'élément fluor.....</i>	<i>22</i>
I Généralités sur le l'atome de fluor	22
II Les propriétés de l'atome de fluor.....	23
III Les Effets inductifs et de résonances de l'atome de fluor	24
III.1 Les effets du fluor sur les molécules organiques ⁵	25
IV Propriétés des groupements perfluoroalkyles.....	27
V Quelques composés perfluoroalkyles d'intérêts biologiques	28
<i>Chapitre II. : Synthèse des molécules organiques perfluoroalkyles¹⁴</i>	<i>32</i>
I. Méthodes de synthèse de propiolate substitué par un groupement perfluoroalkyle.....	32
II. Acquis du laboratoire	33
<i>Partie II : Hydroalkoxylation de 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle et dérivé</i>	<i>35</i>
<i>Chapitre I. : Hydroalkoxylation des alcynes</i>	<i>36</i>
I. Etude bibliographique d'hydroalkoxylation souvent catalysée par des métaux de transitions	36
I.1. Hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcynes	36
I.2 Hydroalkoxylation intermoléculaire des alcynes	41
<i>Chapitre II. : Hydroalkoxylation de 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle.....</i>	<i>46</i>
I. Synthèse de cétales fluorés acycliques.....	46
II. Mécanisme de la réaction d'addition d'alcools sur 1a	49
III. Hydroalkoxylation de tétrolate d'éthyle.....	50
IV. Synthèse de cétales cycliques perfluorés	51
V. Addition d'un diol disposant d'une fonction alcool primaire et d'une fonction alcool secondaire.....	53
<i>Conclusion.....</i>	<i>54</i>
<i>Chapitre II. : Addition des phénols sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle.....</i>	<i>55</i>
I. Rappel bibliographique	55

II.	Addition des dérivés du phénol sur le 4,4,4-trifluorobutynoate d'éthyle.....	57
III.	Application : synthèse de benzofurane fluorées.....	59
	<i>Conclusion</i>	62
	<i>Chapitre IV. : Addition des dérivés du catéchol sur les dérivés 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle : Synthèse de benzo[d][1,3]dioxoles</i>	63
I.	Généralités sur les benzo[d][1,3]dioxoles	63
II.	Addition du catéchol sur les dérivés du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle	67
III.	Mécanisme de la réaction.....	70
IV.	Synthèse de 2,3-dihydrobenzo[d]oxazoles et benzo[d][1,3]oxothiazole	70
V.	Synthèse des dérivés de 2,3-dihydrobenzo[d][1,3]oxazoles et benzo[d][1,3]oxothiazoles fluorés.....	73
VI.	Extension de la méthode au 2-(hydroxyméthyl)-phénol	75
VI.1	Synthèse de cétal fluoré à six chaînons	75
VI.2	Mécanisme de la réaction.....	75
	<i>Conclusion</i>	77
	<i>Partie III : Hydrocarboxylation de propiolate d'éthyle perfluorés : Application à la synthèse d'hétérocycles</i>	78
	<i>Chapitre I. : Hydrocarboxylation du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle</i>	79
I.	Synthèse d'isocoumarines fluorées :	79
I.1	Introduction	79
I.2	Produits naturels possédant un motif isocoumarine	81
I.3	Rappels bibliographiques sur la synthèse des isocoumarines	82
II.	Synthèse des isocoumarines polysubstituées porteuses d'un groupement CF ₃ en position 3 et d'une fonction ester en position 4.....	104
II.1	Synthèse d'isocoumarine substituées par un groupement CF ₃ en position 3	104
III	Extension de la méthode en série indolique : Synthèse d'indolo[2,3-c]pyran-1-ones	105
	<i>Conclusion</i>	110
	<i>Partie IV : Synthèse des pyran-2H-ones fluorées</i>	111
	<i>Chapitre I. : Synthèse de pyran-2H-ones</i>	112
I.	Rappels bibliographiques	112
I.1	Introduction	112
I.2	Cyclisation d'acides β,δ-dicétocarboxyliques : synthèse de 6-alkyl(ou aryl)-4-hydroxy-2H-pyran-2-ones	113

I.3	Utilisation de β -cétoester et d'esters acétyléniques : accès au 4-carboxylate-2-pyrones	116
I.4	Condensation de chlorures d'acides en présence d'acide de Lewis	118
I.5	Utilisation de divers énoles	119
I.5.1	Utilisation de β -cétoesters diénoles	119
I.5.1	Utilisation d'un β -dicétoénolate symétrique et de dérivés propiolates	120
I.5.3	Utilisation d'énoles d'esters et de cétones acétyléniques	121
I.5.5	A partir de thioesters vinyliques et d' α -oxocétène dithioacétals	122
II.5.5	A partir d'un thioester vinylique	123
I.5.6	A partir d'un oxo-cétène dithioacétal	125
I.5.7	Utilisation de cycloaddition de type [4+2]	127
I.6	A partir d'ylures et de cétènes	129
I.6.1	Réaction hétéro-Diels-Alder entre un butadiène et un composé carbonyle	130
I.6.3	Par Pyrolyse	131
I.6.3	Utilisation de cétène silylé	132
I.6.5	Photoisomérisation de 4 <i>H</i> -pyran-4-ones	134
I.6.5	Cyclisation catalysée par des complexes de métaux de transition :	135
I.6.5.1	Cas des alcynes avec du palladium	135
I.6.5.2	Cas des 4-chloro-2,3-disubstitué-2-cyclobutenones avec du palladium	137
I.6.6	Cyclisation catalysée par des complexes au ruthénium	138
I.6.7	Cas des acides propioliques avec les complexes à l'or	139
I.6.8	A partir des acides (Z)-2-en-4-ynoïques	140
I.6.9	A partir d'acide but-3-ynoïque	141
I.7	A partir de la réaction de Wittig	141
I.7.1	A partir de l'iodolactonisation	143
I.7.2	A partir de l'adiut de- Meldrum	143
I.7.3	A partir des phénylacétylènes	144
I.7.4	Autres méthodes synthèse des α -pyrones	145
<i>Chapitre II : Synthèse de 5-iodo-pyran-2<i>H</i>-ones fluorées</i>		<i>148</i>
I.	Préparation stéréosélective des énynes fluorées	148
II.	Iodolactonisation des énynes fluorées : Synthèse de 5-iodopyran-2 <i>H</i> -ones fluorées	153
III.	Réactivité 5-iodopyran-2 <i>H</i> -ones	156

Conclusion.....	159
Conclusion Générale.....	160
Partie expérimentale	162
Partie I : Techniques générales.....	163
1. Spectrométrie	164
1.1. Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)	164
1.2. Spectrométrie de masse (SM).....	164
2. Chromatographie	165
2.1. Chromatographie sur couche mince (CCM)	165
2.2. Chromatographie en phase liquide	165
3. Solvants	166
4. Montages expérimentaux.....	167
4.1. Montage de Grignard	167
5. Matières premières.....	168
5.1. Matières premières organiques.....	168
5.1.1. Préparation du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle ¹	168
Partie II :Hydroalkoxylation des perfluoroalcynes.....	170
I. Addition des alcools sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle:	171
II Synthèse des cétales:	172
I. Addition de dérivés du phénol sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle:	180
II. Application à la synthèse de benzofuranes fluorées.....	188
III. Addition du catéchol sur les dérivés du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle	189
Partie III : Hydrocarboxylation de propiolate d'éthyle perfluorés : Application à la synthèse d'hétérocycles.....	198
I. Synthèse des isocoumarines fluorées:	199
II. Synthèse des pyrano-indoles:	202
II.1. Synthèse du 3-iodo-indole-2(H)-carboxylique d'éthyle	202
II.2. Réaction de protection de l'azote:	203
II.3. Réaction de saponification:	205
II.4. Cyclisation des dérivés d'acides 3-iodo-indoles carboxyliques:	206
Partie IV : synthèses de pyranones	209
I. Synthèse des pyranones fluorées:.....	210
I.1. Réaction d'iodolactonisation:.....	216

I.2. Réactivité de l'iodure vinylique:	220
<i>Résumé</i>	237
<i>Résumé en anglais</i>	237

Liste des tableaux

Tableau 1 : Effet de l'atome de fluor sur l'acidité des molécules.....	25
Tableau 2 : Addition de l'éthanol sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle utilisant différents catalyseurs.....	46
Tableau 3 : Addition d'alcools sur 1a et 1b	48
Tableau 4 : Synthèse des cétales et thiocétales perfluorométhylés cycliques	52
Tableau 5 : Addition du cathécol sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle en présence de différents catalyseurs.....	67
Tableau 6 : Préparation régiosélective des benzo[1,3]dioxoles porteurs d'un groupement perfluoré en position 3.....	68
Tableau 7 : Synthèse benzo[1,3]oxazoles et benzo[1,3]oxothiazole.	74
Tableau 8 : Réactions d'addition des dérivés du phénol sur des composés acétyléniques fonctionnalisés.....	56
Tableau 9 : Addition du phénol sur 1a	58
Tableau 10 : Préparation des isocoumarines fluorées	105
Tableau 11 : Synthèse de structures porteuses d'un groupement fluoré en position 3 et d'un substituant en position 5.....	151
Tableau 12 : : Réaction d'iodolactonisation des énynes fluorées avec le I ₂ ou ICl.....	154
Tableau 13 : Réactivité des 5-iodo-pyrazolones fluorées	156

Liste des figures

Figure 1 : Objectif	17
Figure 2 : Effets du fluor en position α	24
Figure 3 : Effet de fluor sur le radical en α	24
Figure 4 : Effet de conformation	27
Figure 5 : Effets du CF_3 en α du carbocation et du carbanion.....	28
Figure 6 : Etude comparative des radicaux fluorés	28
Figure 7 : Molécules fluorées d'intérêt biologique de la famille des fluorotaxoïdes.....	29
Figure 8 : Efavirenz	29
Figure 9 : Sitagliptine	30
Figure 10 : Bicalutamide	30
Figure 11 : Fulvestrant	31
Figure 12 : Méthylènedioxobenzène	64
Figure 13 : benzo[1,3]oxazoles et benzo[1,3]oxothiazoles	71
Figure 14 : Isocoumarines	79
Figure 15 : les xyridines A et B extraites des fleurs d' <i>Xyris indica</i> et l'artemidine.....	81
Figure 16 : NM-3 et AGI-7	82
Figure 17 : Structure des α -diazophosphonates.....	96
Figure 18 : Acide 3-iodo-1 <i>H</i> -indole-2-carboxylique	106
Figure 19 : Préparation des indolo[2,3- <i>c</i>]pyran-1-ones.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 20 : Squelette d' α -pyrone.....	112

Introduction

Les composés fluorés ont suscité et suscitent encore un intérêt majeur dans les domaines de la chimie organique, la chimie bioorganique, la chimie médicinale et la chimie des matériaux grâce aux propriétés physicochimiques de l'atome de fluor ; sa présence joue un rôle important dans le comportement de la molécule dans ses domaines.

Les molécules fluorées offrent des applications assez variées, grâce à leurs propriétés intrinsèques, dans le domaine biomédical : les principaux exemples sont des inhibiteurs d'enzymes (difluorooronithine, gemcitabine, le 5-fluorouracile). Dans le milieu agrochimique, près de la moitié des composés possédant des propriétés herbicides, fongicides ou insecticides possèdent dans leur structure un ou plusieurs atomes de fluor. Le fluor occupe aussi une place importante dans le domaine des matériaux, on peut citer les agents de transfert de chaleur, les cristaux liquides, les colorants, les tensioactifs, les plastiques, les élastomères, les membranes,...^{1,2}

S'il est vrai que les molécules fluorées montrent une grande différence de réactivité par rapport à leurs homologues non fluorés, en bouleversant la chimie classique.³ Par exemple, l'introduction d'un groupement trifluorométhyle sur la structure d'une molécule biologiquement active pourra induire l'accroissement de la lipophilie et donc son intérêt biologique. Il reste que la synthèse de telles molécules est un véritable défi pour le chimiste organicien.

Vu l'importance des molécules fluorées dans différents domaines et les acquis du laboratoire dans le domaine de la chimie des molécules fluorées, il nous a semblé important d'étendre notre savoir-faire pour l'élaboration de nouvelles molécules organiques fluorées telles que les cétales, les dérivés de benzo[*d*][1,3]dioxoles, les benzofuranes, les isocoumarines, les pyran-2*H*-ones,...en étudiant la réactivité du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle (**Figure 1**).

¹ (a) T. Hiyama, *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer, Berlin. **2000**, (b) P. Kirsch. *Modern Fluoroorganic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2004.

² B. E. Smart. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 109, 3.

³ M. Shimizu et T. Hiyama. *Angew. Chem.* **2005**, 44, 214

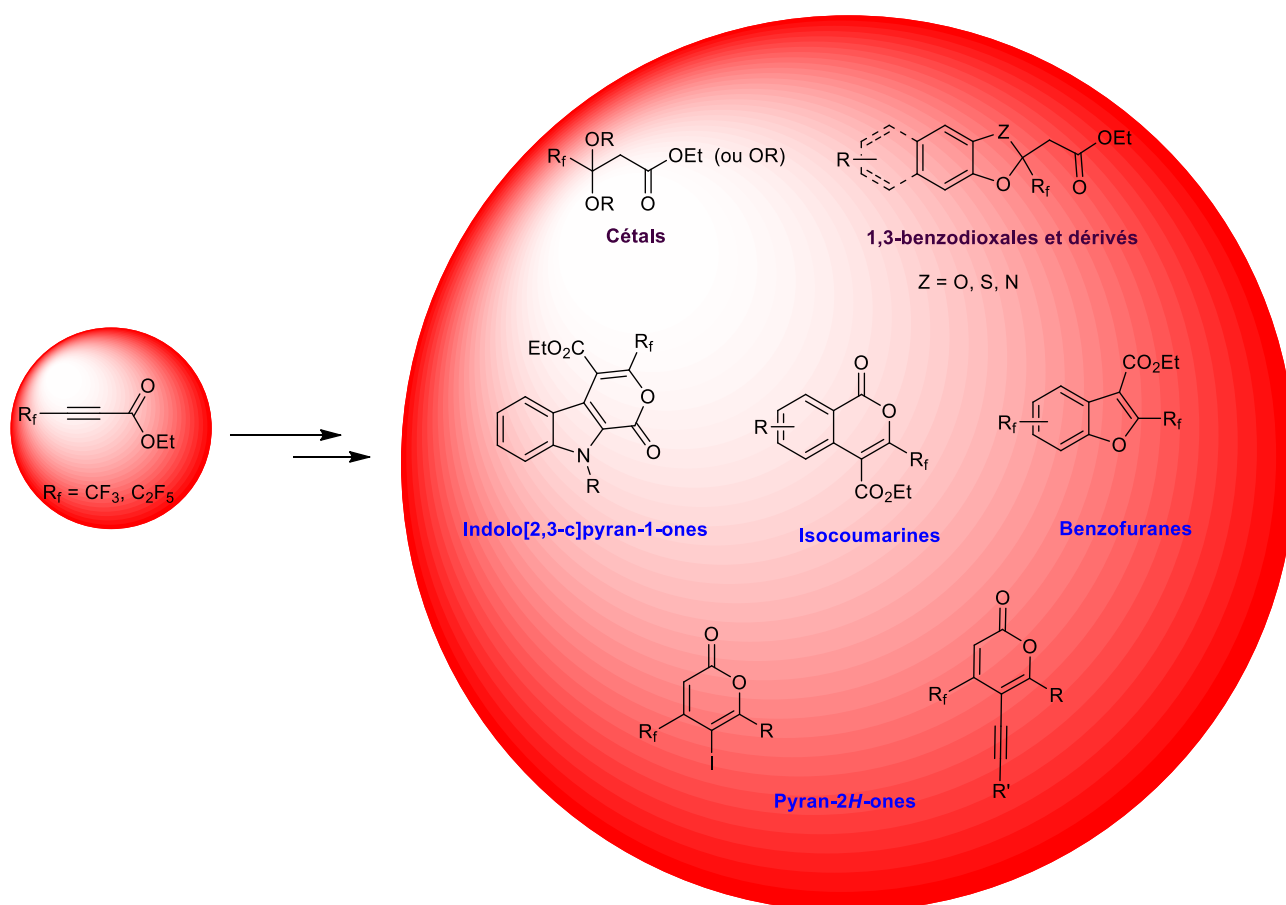


Figure 1 : Résumé des objectifs de notre travail.

Pour atteindre ces objectifs, notre travail sera organisé de la manière suivante :

- La première partie sera consacrée à l'étude bibliographique sur l'élément fluor et les molécules fluorées.
- La deuxième partie traitera de l'hydroxylation du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle.
- La troisième partie abordera l'hydrocarboxylation du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle en utilisant des dérivés de l'acide 2-iodobenzoïque suivie d'une cyclisation "*in-situ*" intramoléculaire conduisant à la synthèse des isocoumarines.
- La dernière partie fera l'objet d'iodolactonisation des énynes fonctionnelles fluorées pour synthétiser des hétérocycles de type 5-iodopyran-2*H*-ones. La réactivité de l'iodure vinylique sera testée dans les conditions de type Sonogashira.

ABBREVIATIONS

Ac₂O : Anhydride acétique

APTS : Acide paratoluènesulfonique

°C : Celsius

Cat : Catalyseur

CF₃CO₂Ag : Trifluoroacétate d'argent

Cs₂CO₃ : Carbonate de césium

Cu(OAc)₂ : Acétate de cuivre (II)

CuCl₂ : Dichlorure de cuivre (II)

CuI (I) : Iodure de cuivre (I)

DABCO : 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane

DMF : Diméthylformamide

DCM : Dichlorométhane

DCE : Dichloroéthane

DMSO : Diméthylsulfoxyde

éq : Equivalent

Et₂O : Ether diéthylique

EtOH : Ethanol

g : Gramme

HI_{aq} : Acide iodhydrique

ICl : Chlorure d'iode ou Monochlorure d'iode

I₂ : Diiode

IR : Infra-rouge

K₂CO₃ : Carbonate de potassium

LDA : Diisopropylamidure de lithium

MeOH : Méthanol

m : méta

mg : Milligramme

mL : Millilitre

MW : Micro onde

Na : sodium

n-BuOH : Butanol

n-ProH : *n*-Propanol

o : ortho

OTf : Trifluorométhanesulfonate

p : para

Pd(OAc)₂ : Acétate de Palladium (II)

PdCl₂(PPh₃)₂ : Dichlorobis(triphénylphosphine)palladium (II)

P.F : Point de fusion

PPh₃ : Triphénylphosphine

ppm : Partie par million

Rdt : Rendement

RMN : Résonance magnétique nucléaire

t.a.: Température ambiante

t-Bu : *ter*-buthyle

THF : Tétrahydrofurane

Tol : Toluène

Triton B : Hydroxyde de *N*-benzyltriméthylammonium

Partie I : L'élément fluor et Stratégies de synthèse des dérivés perfluoroalkyles

Chapitre I. : L'élément fluor

I Généralités sur le l'atome de fluor

Les travaux de Henri Moissan ont permis d'isoler⁴ du fluor en 1886 et depuis son utilisation s'est largement répandue dans le milieu industriel. De par leurs propriétés, les dérivés fluorés organiques ont longtemps suscités et suscitent encore un intérêt particulier pour le chimiste organicien. La chimie du fluor appliquée à la production des molécules organiques a débuté à la fin du 19^{ème} siècle. On peut citer par exemple les premières applications telles que la décomposition des sels d'arènediazonium, la substitution nucléophile aromatique par les fluorures. Cette chimie du fluor a connu son essor par des applications remarquables comme :

- le développement à partir de 1928 des CFC (chlorofluorocarbones) en tant que fluides réfrigérants dans les machines frigorifiques.⁵

- la découverte en 1938 du polymère de tétrafluoroéthylène (Téflon) par Plunkett.⁶

- la découverte en 1944 de l'acide fluoroacétique par Marias et ses nombreuses applications en chimie médicinale mises aux points par Peters.⁷

De nombreuses molécules fluorées qui sont utilisées dans les agents de transfert de chaleur, dans les cristaux liquides, les colorants, les agents tensioactifs, les plastiques, les élastomères,... Les motifs fluorés organiques sont présents aussi dans les domaines de l'agrochimie et la chimie thérapeutique.³ Ainsi, les propriétés illustrées dans le domaine de la chimie du fluor ont permis l'invention de molécules fluorées possédant des activités biologiques importantes comme les anesthésiques fluorés,⁸ les fluorouraciles antitumorales,⁹ les corticostéroïdes fluorés¹⁰ dans les années 1960,...

⁴H. Moissan. *C.R. Acad. Sc.* **1886**, 103, 202.

⁵(a) L. O. BROCKWAY. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 67, 958. (b). L. O. BROCKWAY: *Rev. Modern Phys.* **1936**, 8, 260.

⁶Polymer fume fever, *The Lancet*, Volume 300, Issue 7766, 1 July 1972, Pages 27-28.

⁷J.H. Simons, K.E. Lorentzen, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72,1426.

⁸D. Harperln. *J. Fluorine. Chem.* **2002**, 118, 35.

⁹K. L. Douglas. *Chem. Ind. (London)*. **1994**, 593.

¹⁰J. Fried, E. F. Sabo. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1455.

II Les propriétés de l'atome de fluor

Le remplacement d'un atome d'hydrogène par un atome de fluor dans une molécule organique modifie ces propriétés physiques et chimiques. Autrement dit, le fluor va conférer à la molécule des caractéristiques particulières intéressantes telles que dans les domaines des processus d'absorption, de distribution, de reconnaissance et d'interaction avec la cible biologique (récepteur) pour le métabolisme et l'élimination de cette molécule seront donc affectés.^{11,12}

En effet, le fluor possède un faible rayon de Van der Waals de l'ordre de 1,47 Å compris entre celui de l'atome d'hydrogène 1,20 Å et de l'atome d'oxygène (1,52 Å). Cette valeur de rayon fait qu'on considère que l'atome de fluor est isostère de H et de l'oxygène. D'où le fluor ne modifie pas notablement le volume de la molécule.

Le fluor a une faible polarisabilité mais une très forte électronégativité, la plus importante selon l'échelle de Pauling : [$\chi(\text{F}) = 4$; $\chi(\text{O}) = 3,5$; $\chi(\text{H}) = 2,1$], ce qui explique une stabilité plus importante d'une liaison C-F (485 kJ.mol⁻¹) par rapport à une liaison C-H (412 kJ.mol⁻¹) ou une liaison C-O (356 kJ.mol⁻¹) s'ajoute aussi une forte hydrophobie qui favorise le passage membranaire des substrats fluorés (les membranes cellulaires étant constituées de bicouches lipidiques, pour la traverser, les molécules doivent être lipophiles).¹³ Ces éléments entraînent des modifications importantes sur la répartition des charges électroniques, affectant ainsi la basicité ou l'acidité des groupements voisins, les moments dipolaires, la réactivité intrinsèque de la molécule ainsi que la stabilité des groupements fonctionnels présents. De ce qui précède, il est donc possible de remplacer un atome d'hydrogène par un atome de fluor dans une molécule organique sans que l'affinité avec la cible soit totalement affectée ou modifiée.

¹¹(a) J. T. Welch. *Selective Fluorination in Organic and Bioorganic Chemistry*, ACS Symposium Series 456, Washington DC. **1991**. (b) J. Mann. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 381. (c) M. Schlosser. *Tetrahedron*. **1978**, 34, 3. (d) R. Filler et Y. Kobayashi. *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*, Kodansha Ltd, Tokyo, **1981**. (e) B. Smart. *Organofluorine Chemistry, Principles and Applications*, RE. E. SBanks. B. E. Smart and J. C. Tallow Eds. Plenum Press, **1994**, Chapitre 3.

¹² *L'actualité chimique*, Octobre-Novembre **2006**, 301.

¹³ J. Tonneau. *Tables de chimie*, DeBoeck Université, 2e édition.

III Les Effets inductifs et de résonances de l'atome de fluor

En ce qui concerne la réactivité et la stabilité chimique, les composés fluorés présentent des caractéristiques uniques en raison de leurs effets inductifs et leurs effets de résonance. Ainsi, les carbocations substitués par le fluor sont stabilisés par le caractère donneur de paires d'électrons non liants par mésomérie, mais déstabilisés par l'effet inductif attracteur de l'atome de fluor. Tandis que la répulsion électrostatique p-n entre un centre anionique et les paires d'électrons de l'atome de fluor déstabilisent le centre anionique fluoré alors qu'ils le stabilisent par effet inductif (**Figure 2**).³

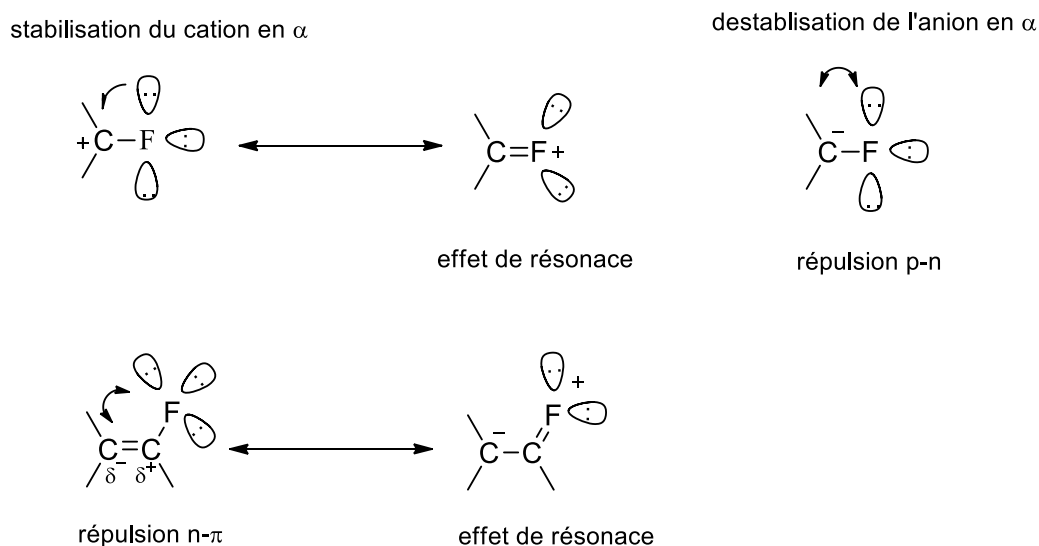


Figure 2 : Effets du fluor en position α .

Par ailleurs, dans le cas d'une espèce radicalaire α -fluorée, l'effet mésomère donneur stabilise l'espèce alors que l'effet attracteur lui confère un caractère électrophile (**Figure 3**).¹⁴

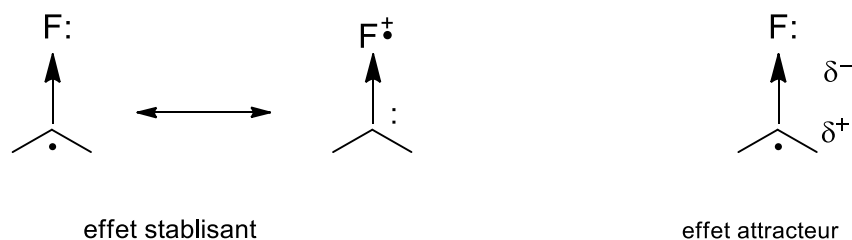


Figure 3 : Effet de fluor sur le radical en α .

¹⁴ Thèse Gildas PRIE. 2000, Université de Tours.

III.1 Les effets du fluor sur les molécules organiques⁵

III.1.1 Stabilisation des molécules

la stabilité métabolique d'une molécule biologiquement active circulant dans l'organisme est peu à peu métabolisée de façon à être éliminée. En diminuant la métabolisation par la présence de l'atome de fluor, la molécule fluorée peut exercer son activité plus longtemps; par conséquent les doses de médicament à prendre sont réduites et plus espacées. Ainsi le remplacement d'une liaison C-H métabolisable par une liaison C-F plus résistante, permet d'augmenter le temps de vie de la molécule dans l'organisme. Ceci peut s'expliquer par la forte énergie de liaison apportée par la liaison C-F (485 KJ.mol⁻¹).

III.1.2 Effet de l'acidité et la basicité des molécules

Le fluor par sa fort électronégativité aura tendance à stabiliser une charge négative en position α dans une molécule, donc il va modifier fortement l'acidité de cette dernière. On prendra par exemple l'augmentation de l'acidité de l'acide acétique dont le pKa diminue progressivement par l'introduction successive de trois atomes de fluor. Cet effet est plus remarqué dans le cas de l'acide méthanesulfonique (**Tableau 1**).¹⁵

Tableau 1 : Effet de l'atome de fluor sur l'acidité des molécules

Acide	pka
CH ₃ COOH	4,8
CH ₂ FCOOH	2,7
CHF ₂ COOH	1,2
CF ₃ COOH	-0,2
CH ₃ SO ₃ H	-2.6
CF ₃ SO ₃ H	-13.6

¹⁵ W. A. Sheppard et C. M. Sharts. *Organic Fluorine Chemistry*, W. A. Benjamin Inc. New York, **1969**.

Ainsi l'insertion d'un groupement CF_3 en position α d'un acide rend ce dernier plus acide et renforce donc les liaisons hydrogènes, contribuant à une forte affinité entre la substance et sa cible biologique. Contrairement à la basicité des amines, qui sera fortement réduite en présence d'un groupement CF_3 en position β . Une telle amine ne sera donc pas protonée dans l'organisme et son absorption sera donc modifiée.

III.1.3 Hydrophobie des molécules fluorées

L'hydrophobie est un caractère essentiel pour qu'une molécule soit bien absorbée par l'organisme. Autrement dit, il faut que la molécule soit soluble dans le sang. Afin de pouvoir franchir les barrières cellulaires (des couches lipidiques hydrophobes), il faut également que la même molécule soit également lipophile. Un véritable challenge qu'il faudra prendre en compte dans le but de trouver le bon compromis entre ces deux propriétés antagonistes. D'où l'importance du fluor qui va favoriser la molécule à pouvoir franchir plus aisément les couches lipidiques hydrophobes.

III.1.4 Les effets conformationnels

Les effets conformationnels peuvent être la conséquence de la substitution d'un atome d'hydrogène par un ou plusieurs atomes de fluor dans une molécule, ce qui peut induire des changements de conformation en raison de la différence de volume. En effet, le rayon de Van der Waals de l'atome de fluor (1,47 Å) est supérieur à celui de l'atome d'hydrogène (1,20 Å). Ainsi la molécule de méthoxybenzène non substituée en ortho est plane alors que son analogue trifluorométhylé a une conformation orthogonale au plan du cycle aromatique (**Figure 4**).¹⁶ Ce changement de conformation a également été observé lors de l'incorporation de groupements fluorés dans les peptides, qui a entraîné une grande stabilité chez les nouveaux peptides fluorés par rapport à leurs analogues non fluorés.¹⁷

¹⁶ J. Kloocker, A. Karpfen, P. Wolschann. *Chem. Phys. Lett.* **2003**, 367, 566.

¹⁷ (a) B. Bilgicer, K. Kumar. *Tetrahedro.* **2002**, 58, 4105, (b) A. Volontario, G. Chiva, S. Fuestero, J. Piera, M. S. Rosello, M. Sani, M. Zanda. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7019.

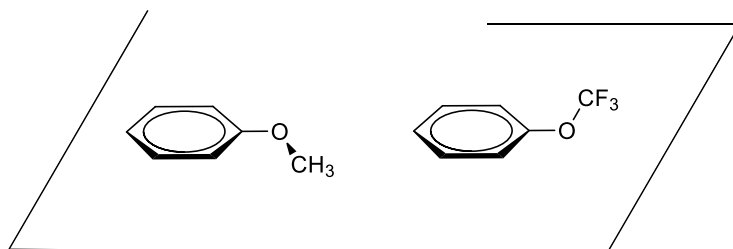


Figure 4 : Effet de conformation

IV Propriétés des groupements perfluoroalkyles

Les groupements perfluoroalkyles présentent deux propriétés principales qui sont l'hydrophobie et le caractère électroattracteur.

En effet, lorsque ces derniers se lient à un carbone, ce dernier devient un centre pauvre en électrons (**Figure 5**). En d'autres termes, les groupements perfluoroalkyles déstabilisent une charge positive en α et stabilisent une charge négative par effet inductif et par hyperconjugaison négative.¹⁸ En raison de leur fort effet inductif électroattracteur ($\sigma_{\text{inductif}} = 0,42$) comparable à celui de l'atome de fluor ($\sigma_{\text{inductif}} = 0,52$).¹⁹

De même, l'effet inductif du groupement perfluoroalkyle déstabilise un radical carboné dans une structure. Ainsi, le radical méthyle est moins stable que les radicaux difluorométhyle et fluorométhyle mais plus stable que le radical trifluorométhyle (**figure 6**).²⁰

¹⁸ D. A. Dixon, T. Fukunaga, B. E. Smart. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 402

¹⁹ R. E. Banks, E. Horwood. *Organofluorine Chemicals and their Industrial Applications*, Halsted Ed, New York, **1979**.

²⁰ X. K. Jiang, X. Y. Li et K. Y. Wang. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5648

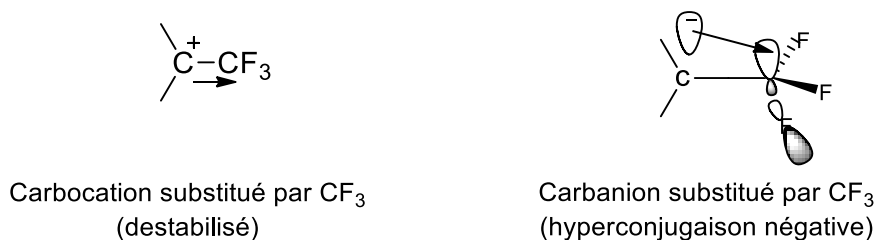


Figure 5 : Effets du CF₃ en α du carbocation et du carbanion.

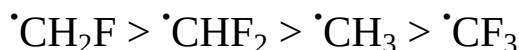


Figure 6 : Etude comparative des radicaux fluorés

V Quelques composés perfluoroalkyles d'intérêts biologiques

Depuis plusieurs années, les molécules organofluorées ont toujours présentés des intérêts particuliers que ce soit dans le domaine de l'industrie agroalimentaire ou dans le domaine pharmaceutique. Ainsi, on retrouve une grande variété de molécules fluorées issues des produits naturels et à partir des molécules déjà existantes. On peut citer la famille des fluorotaxoïdes dont le CF₃-Ac-Docetaxel qui présente une activité cytotoxique vis-à-vis des cellules tumorales bien supérieure à celle de son analogue naturel (paclitaxel) (**Figure 7**).²¹

²¹ A. Abouabdellah, J. P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, N. Truong Thi Thanh, *Synlett*, **1996**, 399. (b) A. Abouabdellah, J. P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, N. Truong Thi Thanh. *J. Org. Chem*, **1997**, 62, 8826. (c) I. Ojima, J. C. Slater, P. Pera, J. M. Veith, A. Abouabdellah, J. P. Bégué. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 133.

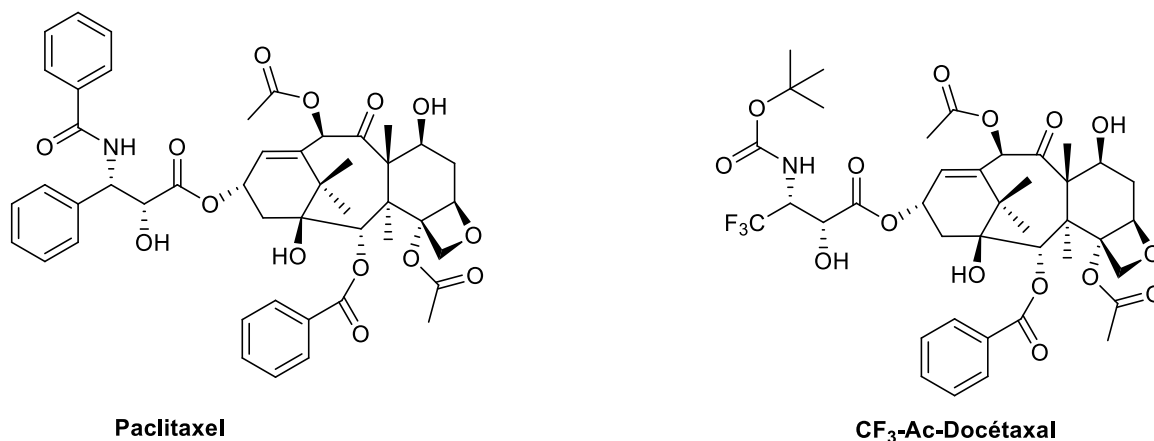


Figure 7 : Molécules fluorées d'intérêt biologique de la famille des fluorotaxoïdes

L'éfavirenz est utilisé dans le traitement des infections causées par le VIH (Figure 8). Il présente un effet inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH, est donc prescrit dans les traitements du SIDA.²²

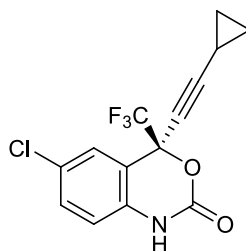


Figure 8 : Efavirenz

La sitagliptine (Figure 9) est un principe actif antidiabétique, appartenant à la classe des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Son mode d'action agit sur l'augmentation de la quantité d'insuline libérée par le corps et en diminue la quantité de sucre produite par l'organisme. Les patients atteints du diabète de type 2, incapables de réguler le

²²M. E. Pierce, R. L. Parsons, L. A. Radesca, Y. S. Lo, S. Silverman, J. R. Moore, O. Islam, D. Nguyen, E. G. Corley. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8536.

niveau de sucre dans le sang par le régime alimentaire et l'effort physique, font souvent recours à l'usage de ce médicament.²³

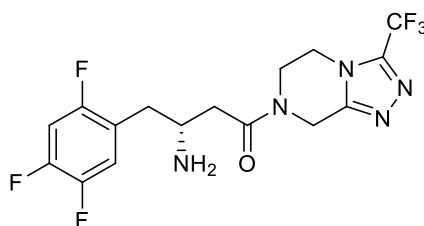


Figure 9 : Sitagliptine

La bicalutamide (**Figure 10**) est une molécule non-stéroïdienne, est utilisée dans le traitement du cancer de la prostate grâce à son contrôle de la croissance des cellules cancéreuses androgènes. Il a été mis au point en 1995 pour le traitement associé à la castration médicale pour une prostate avancée puis à nouveau développée en monothérapie pour le traitement des premiers signes de la maladie.²⁴

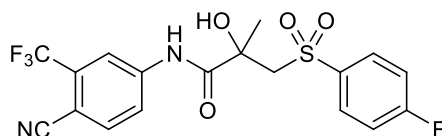


Figure 10 : Bicalutamide

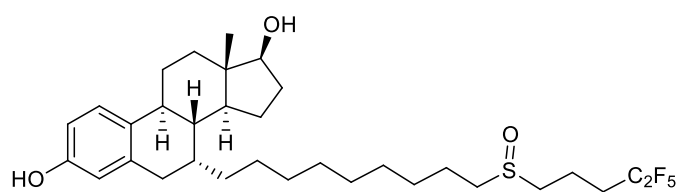
Le fulvestrant (**Figure 11**) est utilisé comme médicament pour le traitement du cancer du sein, chez la femme ménopausée possédant récepteurs aux œstrogènes antagonistes, pour ne pas engendrer des effets agonistes qui peuvent accélérer la dégradation protéasomale du récepteur d'œstrogènes.^{25,26}

²³ D. Kim, L. Wang, M. Beconi, et al. (2R)-4-Oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine: A potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 141.

²⁴ P. Scellhammer. *Exp. Opin. Invest. Drugs.* **1999**, *8*, 849

²⁵ S. M. Scott, M. Brown, S. E. Come SE. Emerging data on the efficacy and la safety of fulvestrant, aunique antiestrogene therapy for advanced breast cancer. *Expert Opin Drug Saf.* **2011**, *10*, 26

²⁶ R. Stevenson, F. W. Kerr, R. Anthony, E. J. Brazier, P. J. Hogan, D. D. P. David. (AstraZeneca) PCT Int. Appl., 2002032922, **2002** (*Chem. Abstr.* 136, 340869)



Fulvestrant

Figure 11 : Fulvestrant

Chapitre II. : Synthèse des molécules organiques perfluoroalkyles¹⁴

Dans la littérature, il existe globalement trois méthodes de synthèse pour l'introduction directe d'un motif perfluoroalkyle dans les molécules organiques.

- La méthode de fluoration d'un trihalogénoalkyle ou d'un groupement fonctionnel présent dans la molécule.^{27,28}
- L'introduction directe d'un groupement perfluoroalkyle par voie anionique ($^-\text{CF}_3$), cationique ($^+\text{CF}_3$) ou radicalaire ($^{\cdot}\text{CF}_3$) sur un site réactif de la molécule cible.^{27,28}
- La synthèse de molécules organiques fluorées à partir de synthon de départ perfluoroalkyles.

Dans ce travail, nous nous limitons uniquement aux synthèses des dérivés perfluoroalcynes en utilisant un synthon de départ préalablement porteur d'un groupement perfluoroalkyle.

I. Méthodes de synthèse de propiolate substitué par un groupement perfluoroalkyle

Deux méthodes de synthèses sont décrites dans la littérature pour la synthèse des perfluoroalcynes porteurs d'une fonction ester. La méthode de Hamper utilisant l'anhydride perfluoroalkyle comme source de groupement fluoré en présence d'un sel phosphonium et d'une base (**Schéma 1**).²⁹ La méthode de Tipping et Tajammal³⁰ qui ont également synthétisé

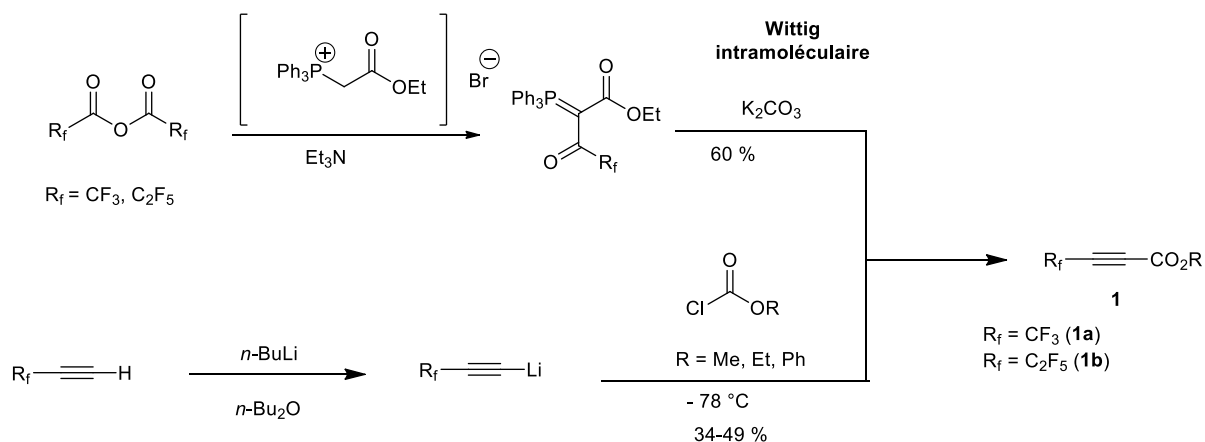
²⁷ G. Prié, Thèse Tours, **2000**.

²⁸ K. Zine, Thèse Tours, **2011**.

²⁹ B. C. Hamper, *Org. Synth.* **1991**, 70, 246.

³⁰ S. Tajammal and A. E. Tipping, *Journal of Fluorine Chemistry*. **1990**, 47, 45.

les perfluoroalcynes fonctionnalisés par métallation de trifluoropropyne suivi d'un piégeage électrophile par le chloroformiate d'éthyle.



De ce qui précède, la méthode que nous retenons pour notre étude est celle de Hamper, car elle est la plus utilisée au sein de notre laboratoire.

La maîtrise au laboratoire de la synthèse des composés fluorés de type **1** nous a conduit à exploiter davantage leur potentiel synthétique et d'orienter nos réactions vers la synthèse de nouvelles molécules à hautes valeurs ajoutées.

II. Acquis du laboratoire

Depuis plusieurs années, notre laboratoire s'intéresse à la réactivité stéréo et régiosélective du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle **1a**. Ainsi, des réactions d'additions, de couplage et d'hydrométallation^{31,32} ont été développées pour accéder à de nouvelles structures fluorées d'une manière régio-controlée (**Schéma 2**).

³¹ G. Prié; J. Thibonnet, M. Abarbri, A. Duchêne, J. L. Parrain.. *Synlett* **1998**, 839.

³² K. Zine, J. Petrignet, J. Thibonnet, M. Abarbri. *Synlett*. **2012**, 23, 755.

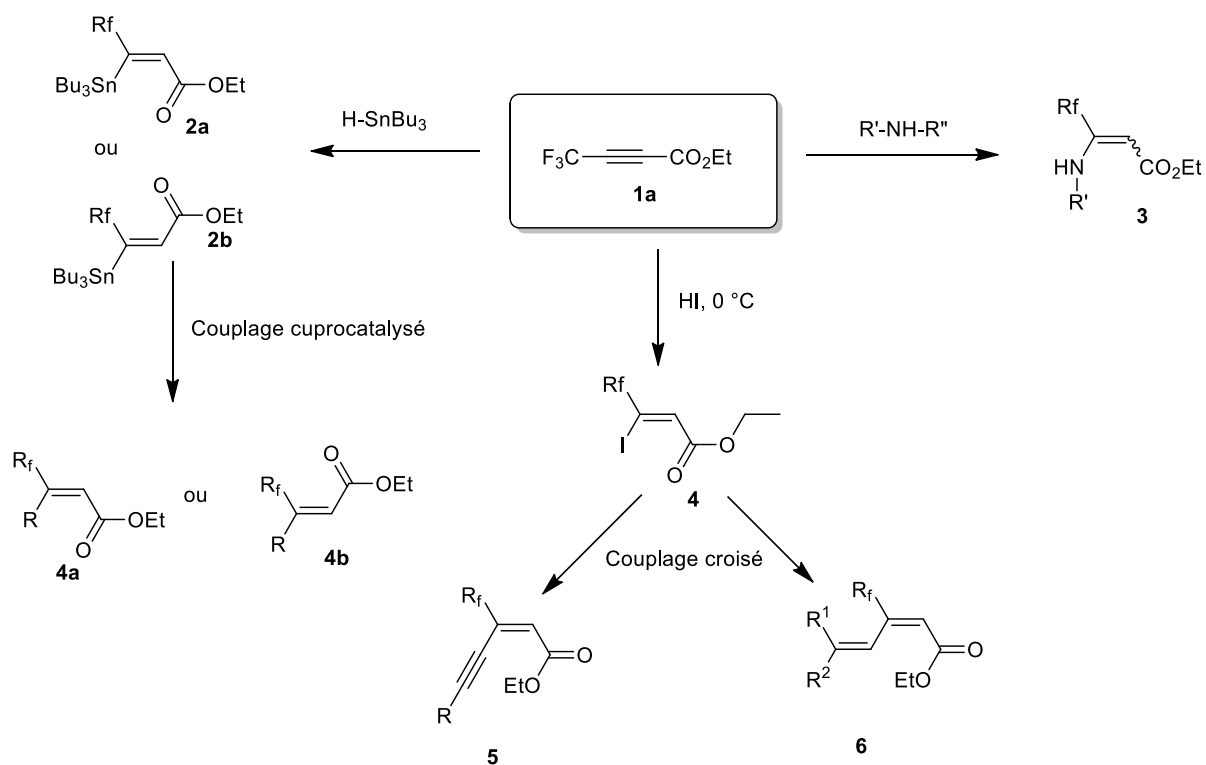


Schéma 2

Dans la continuité de ces travaux, nous avons cherché à valoriser et à développer de nouvelles stratégies de synthèse en utilisant le motif acétylénique fluoré **1a** comme synthon de départ.

L'objectif de ce travail est d'accéder rapidement et de manière régiosélective et originale à des molécules hétérocycliques organiques fluorées.

Partie II : Hydroalkoxylation de 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle et dérivé

Chapitre I. : Hydroalkoxylation des alcynes

I. Etude bibliographique d'hydroalkoxylation souvent catalysée par des métaux de transitions

L'hydroalkoxylation d'alcynes est certainement l'une des méthodes la plus économique pour accéder directement aux éthers vinyliques, aux cétones et aux cétales.³³ Il s'agit d'une addition inter ou intramoléculaire de nucléophiles oxygénés sur une triple liaison carbone-carbone souvent catalysée par des métaux de transitions. Cette addition conduit généralement à la formation des éthers vinyliques, aux cétones ou des cétales cycliques ou acycliques en présence d'un catalyseur métallique (**Schéma 3**).

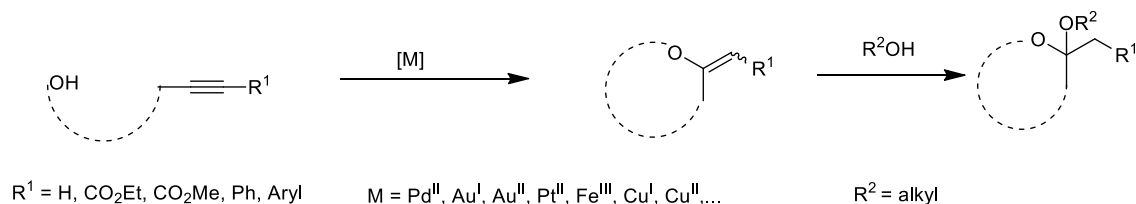


Schéma 3

L'hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcynes est la plus étudiée dans la littérature,³⁴ car elle permet d'accéder aux éthers vinyliques ou aux cétales cycliques, ce qui n'est pas le cas avec l'hydroalkoxylation intermoléculaire qui compte peu de références bibliographiques.

I.1. Hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcynes

Vu le nombre important de publication parues dans la littérature décrivant l'hydroalkoxylation intramoléculaire, nous nous limitons à quelques références bibliographiques dans ce domaine.

³³ (a) C. Avelino, R. V. R. Ruiz, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Adv. Synth. Catal. Int. Ed.* **2010**, 352, 1701; (b) K. Breuer, J. H. Teles, D. Demuth, H. Hibst, A. Schäfer, S. Brode, H. Domgörgen, *Angew. Chem.* 1999, 111, 1497; *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 1401; (c) Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3729

³⁴ (a) J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem.* **1998**, 37, 1415. (b) H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 110, 1475.

En 2005, Michelet et Genet ont rapporté la synthèse de spirocétals par cycloisomérisation intramoléculaire des diols bis-homopropargyliques.³⁵ Catalysée par des complexes d'or (I) ou d'or (III) (**Schéma 4**).

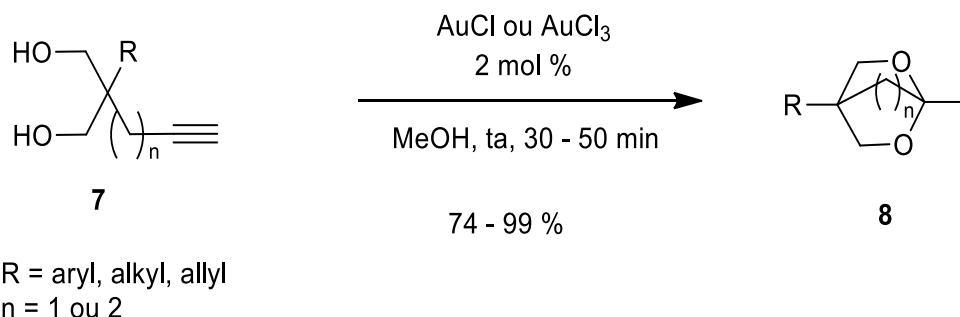


Schéma 4

Dans la même année, Krause et al³⁶ ont mis au point une stratégie de synthèse pour accéder à une nouvelle famille de cétales de type 2-alkoxytétrahydrofuranes à partir d'alcools homopropargyliques en présence d'un acide de Lewis $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuBF}_4]$ et d'un acide de Brønsted (APTS) (**Schéma 5**). Les structures 2-alkoxytétrahydrofuranes sont présentes dans de nombreux produits naturels possédant des activités biologiques tels que le vernolide-A³⁷ et le methoxy protolimonoïde (**Figure 12**)³⁸ qui ont montré une activité inhibitrice contre les formes trypanomastigotes de *Trypanosoma cruzi*.⁴⁶

³⁵ S. Antoniotti, E. Genin, V. Michelet, J.-P. Genêt. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9976.

³⁶ V. Beling, N. Krause, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4489.

³⁷ Y. H. Kuo, Y. J. Kuo, A. S. Yu, M. D. Wu, C. W. Ong, L. M. Yang Kuo, J; T Huang, C. F Chen, S. Y. Li. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 425.

³⁸ M. W. Biavatti, P. C. Vieira, M. F. G. F. Da Silva, J. B. Fernandes, S. Albuquerque. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 562.

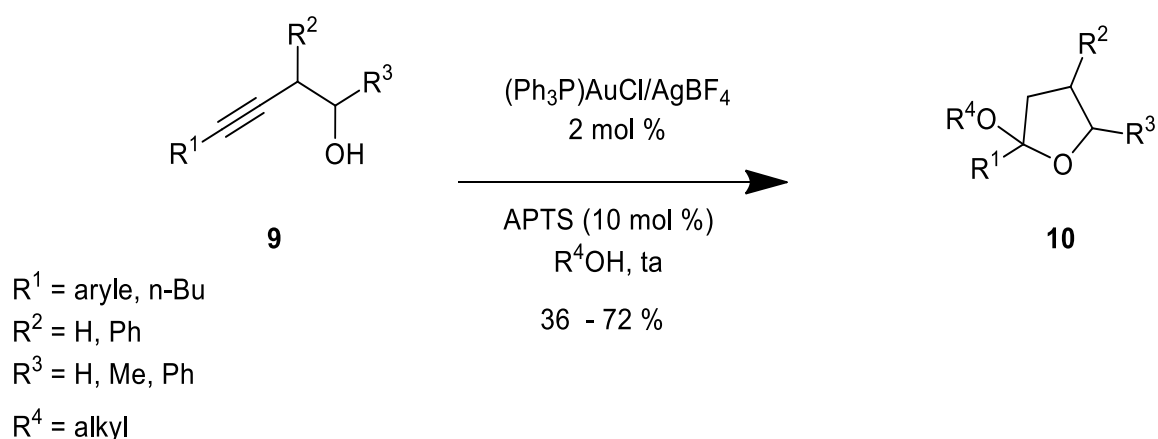


Schéma 5

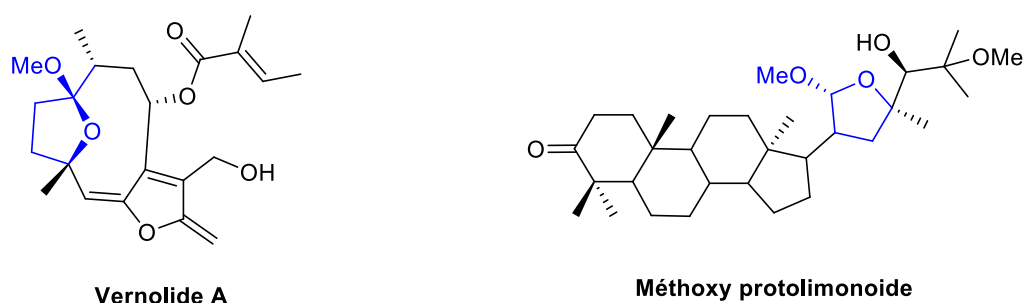


Figure 12

Quelques années plus tard, et dans le même ordre d'idée, le groupe de Fensterbank a mis au point la cycloisamérisation de divers alcools bis-homopropargyliques catalysée par des complexes d'iridium dans le DCE à température ambiante (**Schéma 6**).³⁹

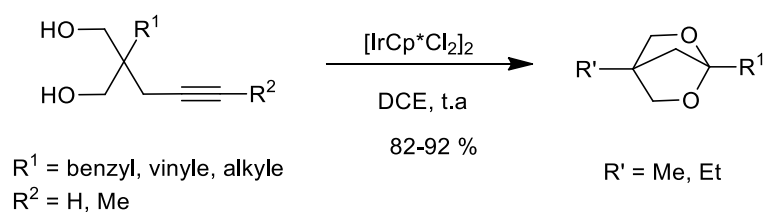


Schéma 6

³⁹ E. Benedetti, A. Simonneau, A. Hours, H. Amouri, A. Penoni, G. Palmisano, M. Malacria, J-P. Goddard, L. Fensterbank. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1908.

La réaction procède par la complexation de Ir(III) avec la triple liaison en générant un électrophile (η^2 -alcyne) **A**. Une addition intramoléculaire *anti* de l'alcool sur l'alcène activé conduit à l'énol vinylique **B**. Une addition de la deuxième fonction d'alcool sur l'éther vinylique conduit finalement à l'acétal bicyclique **C** (Schéma 7).⁴⁰

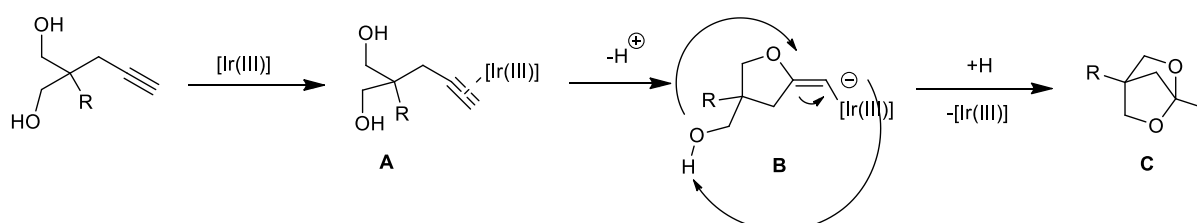


Schéma 7

D'autres variantes d'hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcyne catalysées par des sels Ir(I), Rh(I), Au(I) et Au(II) ont été aussi mises en œuvres conduisant généralement à des spirocétals, qui sont des structures présentes dans des produits naturels biologiquement actifs, mais aussi dans des phéromones d'insectes,^{41,42} d'antibiotiques polyéther⁴³ et de spongistatines. Chai et al⁴⁴ ont décrit la synthèse de spiro-cétals par la double hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcyne aliphatiques ou aromatiques en utilisant comme catalyseurs des complexes à base de Ir(I) et de Rh(I) (Schéma 8).

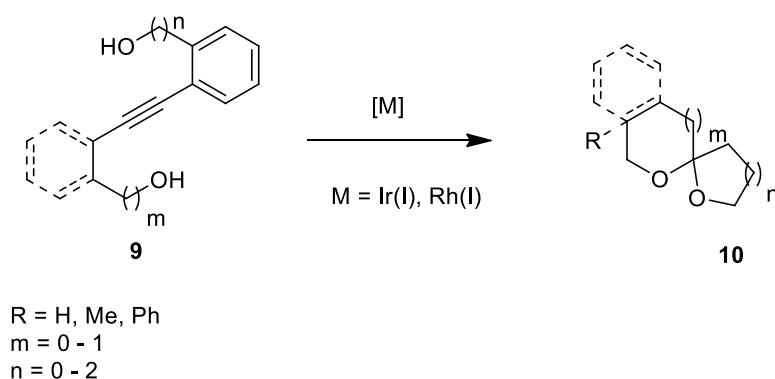


Schéma 8

⁴⁰ J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1415.

⁴¹ F. Perron, K. F. Ibizati. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1617.

⁴² K. Hintzer, R. Weber, V. Schurig. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 55.

⁴³ (a) T. L. B. Boivin. *Tetrahedron*. **1987**, 43, 3309; (b) M. Brasholz, S. Sörgel, C. Azap, H. -U Reibig. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3801.

⁴⁴ S. Selvaratnam, J. H. H. Ho, P. B. Huleatt, B. A. Messerle, C. L. L. Chai. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 5, 1125.

Par suite, Wang et al^{45,46} ont pu réaliser la synthèse d'une série de produits naturels comme les rubromycines (**Schéma 9**), qui sont bien connues pour leurs effets antitumoraux,⁴⁷ grâce au groupement spirocétal qui est à l'origine de l'activité biologique de ces composés.⁴⁸

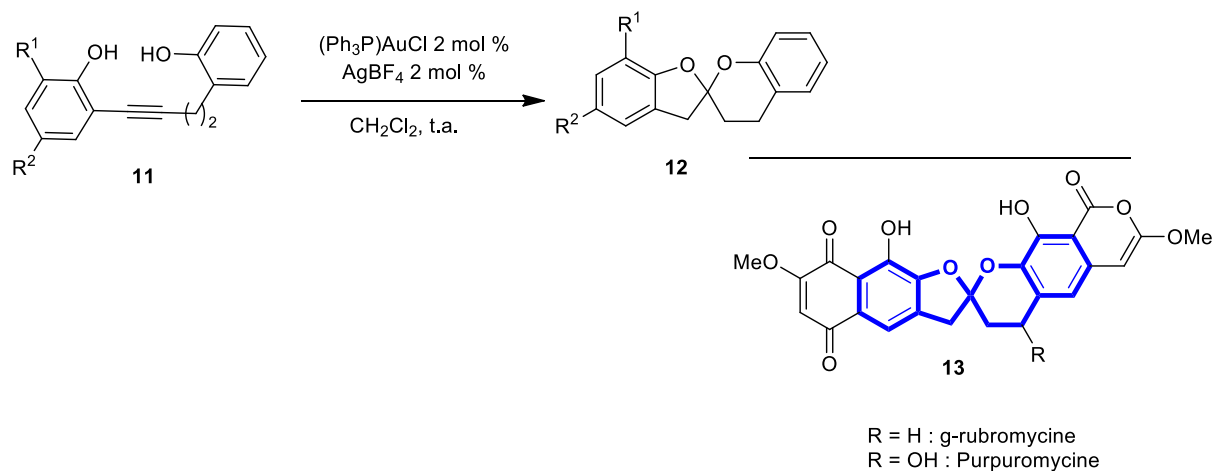


Schéma 9

Utimoto⁴⁹, et l'équipe de Brabander⁵⁰ ont développé la synthèse d'une nouvelle classe de spirocétals par hydroalkoxylation intramoléculaire des alcynols catalysé par les sels de Pd(II) (**Schéma 10**). Ces spirocétals sont présents dans les structures des Bistramide A (**Figure 13**), qui présente des activités cytotoxiques et neurotoxiques importantes et jouent aussi un rôle majeur dans la régulation du cycle cellulaire (l'apoptose).

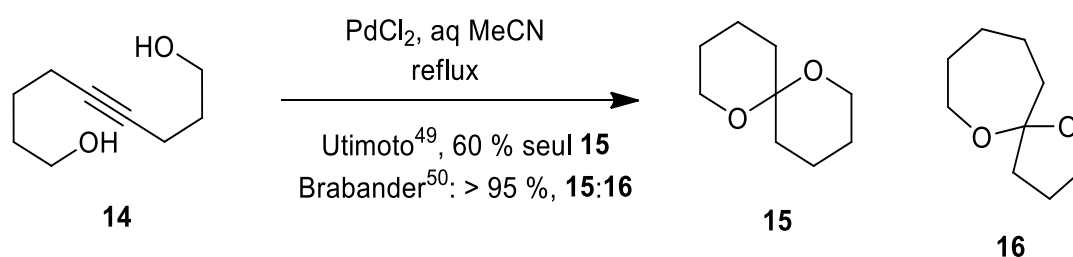


Schéma 10

⁴⁵ Y. Zhang, J. Xue, Z. Xin, Z. Xie, Y. Li, *Synlett*. **2008**, 6, 940.

⁴⁶ W. Wang, J. Xue, T. Tian, J. Zhang, L. Wei, J. Shao, Z. Xie, Y. Li. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2402

⁴⁷ (a) C. Puder, S. Loya, A. Hizi, A. Zeeck. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 729. (b) Y. Ishimi; T. Sugiyama, R. Nakaya, M. Kanamori, T. Kohno, T. Enomoto, M. Chino, *J. FEBS*. **2009**, 276, 3382.

⁴⁸ T. Ueno, H. Takahashi, M. Oda, M. Mizunuma, A. Yokoyama, Y. Goto, Y. Mizushima, K. Sakaguchi, H. Hayashi. *Bio.chem.* **2000**, 39, 5995.

⁴⁹ K. Utimoto. *Pure Appl. Chem.* **1983**, 55, 1845

⁵⁰ B. Lui, J. K. De Brabander. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4807.

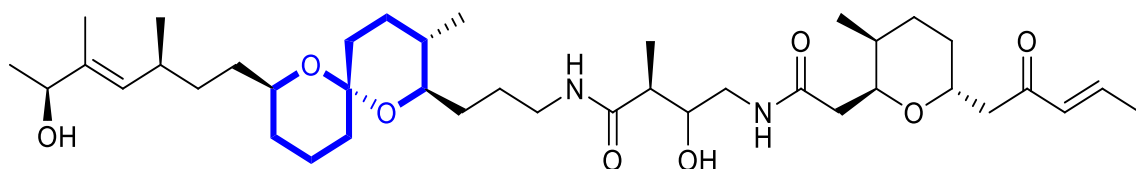


Figure 13 : Bistramide A molécule présentant des effets cytotoxiques et neurotoxiques

De même, Crabtree a montré que des diols de type **17** peuvent subir, en présence des sels de Ir(I), une cyclisation régiosélective, conduisant aux spirocétals correspondants avec de bons rendements (**Schéma 11**).⁵¹

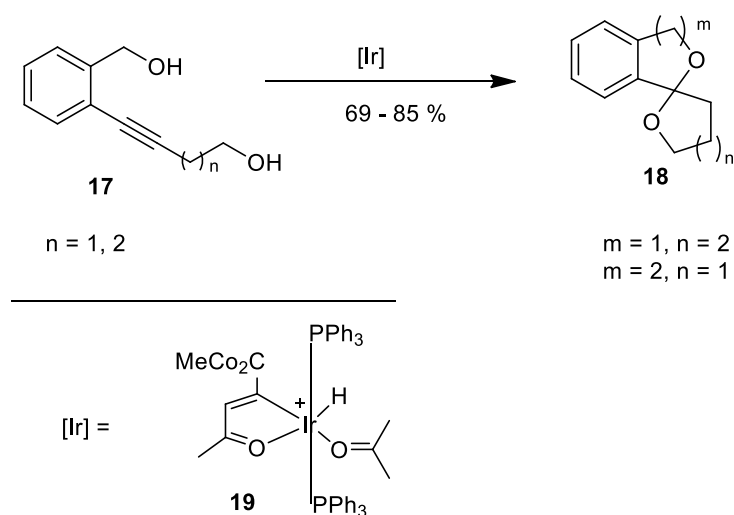


Schéma 11

En résumé, de nombreuses réactions d'hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcynes développées dans la littérature font appel très souvent aux métaux de transition comme catalyseur. Ces approches constituent des voies de choix pour synthétiser des cétales cycliques d'une manière régiosélective.

I.2 Hydroalkoxylation intermoléculaire des alcynes

Les réactions d'hydroalkoxylation intermoléculaires d'alcynes ont été réalisées dans un premier temps en présence des sels de mercure Hg(II).⁵² Cependant, la toxicité des sels de

⁵¹ X. Li, A. R. Chianese, T Vogel, and R. H. Crabtree. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5437.

mercure et la quantité relativement importante utilisée n'ont pas permis le développement de ces approches synthétiques. L'utilisation par la suite des sels d'Au(III) a permis de surmonter les difficultés rencontrées dans le cas des sels de mercure. Cependant, le complexe d'Au(III) à l'inconvénient de se décomposer rapidement en or métallique inactif ce qui se traduit par l'utilisation d'une quantité importante de catalyseur (50 moles de produit synthétisé par mole d'Au(III)).⁵³

En 1998, Teles⁵⁴ a décrit un nouveau catalyseur [(Ph₃P)AuCH₃] qui génère *in-situ* un complexe cationique d'Au(I) par protonolyse permettant de catalyser l'hydroalkoxylation d'alcyne pour accéder aux cétales (**Schéma 12**).

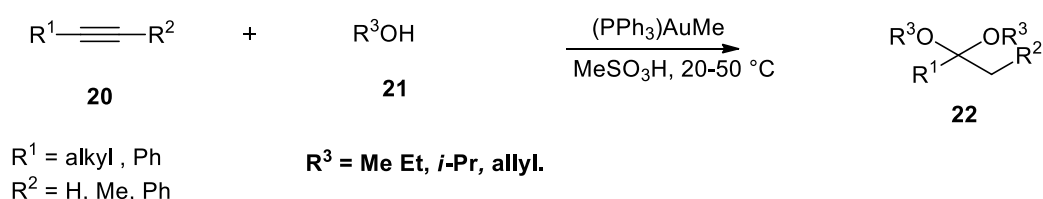


Schéma 12

Quelques années plus tard, Laguna et al⁵⁵ ont utilisé le complexe d'Au(III) [*t*-NBu₄(AuCl₂)] (2,5 mol%) pour catalyser la réaction d'addition du méthanol anhydre sur du *n*-heptyne afin d'obtenir le cétal correspondante. Cette réaction d'addition a conduit à la formation d'un mélange de cétal attendu et d'éther d'énol dans un rapport 1/2. Cependant, l'utilisation d'une quantité élevée de catalyseur (5 mol %) et un prolongement de temps de la réaction s'avèrent efficace et conduit à la formation unique de cétal (**Schéma 13**).

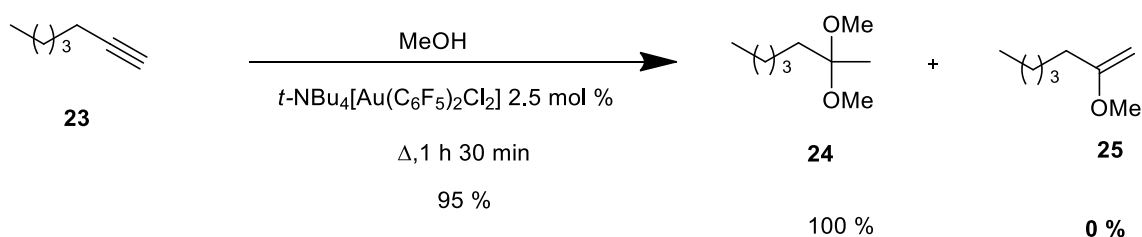


Schéma 13

⁵² (a) Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3729; (b) Y. Fukuda, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 2013.

⁵³ (a) Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3729; (b) Y. Fukuda, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 2013.

⁵⁴ J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 1415.

⁵⁵ R. Casado, M. Contel, M. Laguna, P. Romero, S. Sanz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 11925

En 2006, Messerle et al^{56,57} ont développé l'hydroalkoxylation des dérivés alcynols en utilisant des sels de Ir(I) ou de Rh(I) comme catalyseur. La présence d'un alcool dans le milieu comme le méthanol permet l'obtention de cétal avec un processus d'addition intra et intermoléculaire (**Schéma 14**).

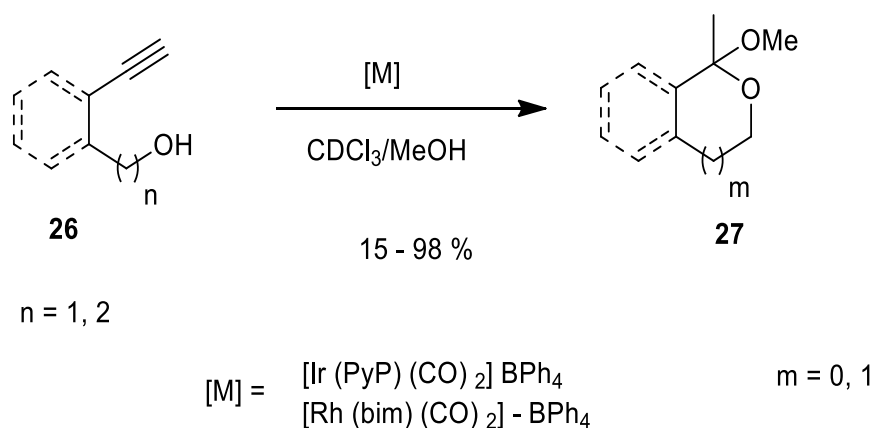


Schéma 14

En s'inspirant des travaux de Teles, le groupe de Corma a additionné divers diols sur des alcynes vrais ou disubstitués pour préparer des étals cycliques, en présence de différentes sources de catalyseur d'Au(I).^{58,34} Au cours de cette étude, les auteurs ont montré que la formation des cétales cycliques nécessite l'association des complexes d'or(I) et des complexes d'Ag(I). En effet, l'utilisation de mélange $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}$ et AgBF_4 permet de générer *in-situ* le complexe $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuBF}_4$ véritable catalyseur de la réaction (**Schéma 15**). Dans les mêmes conditions, l'utilisation d'alcynes disubstitués conduit à la formation d'un mélange de régioisomères.

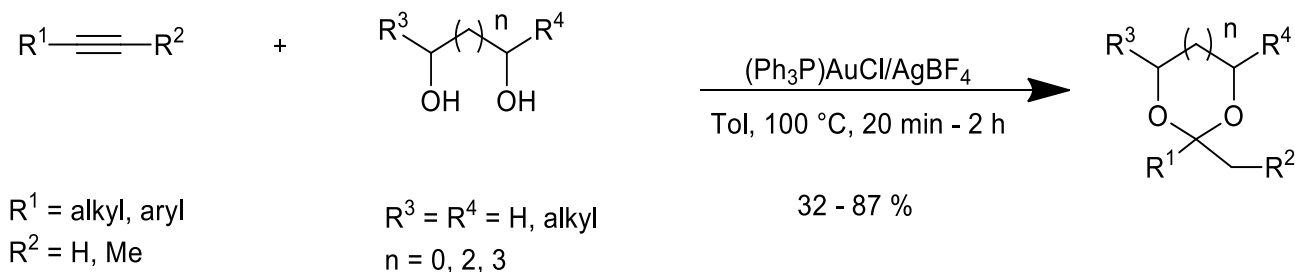


Schéma 15

⁵⁶ A. M. Barbara, Q. V. Khuong. *Pure Appl. Chem.* **2006**, 78, 385.

⁵⁷ A. M. Barbara, Q. V. Khuong. *Organometallics*. **2007**, 26, 3031.

⁵⁸ L. L. Santos, V. R. Ruiz, M. J. Sabater, A. Corma. *Tetrahedron* **2008**, 64 7902.

En revanche, en présence de phényl acétylène et avec un processus purement intermoléculaire, la réaction conduit à la formation d'un mélange d'éther vinylique et de cétal correspondant dans un rapport **1/2**, respectivement. Ce résultat est différent de celui décrit par Teles (**Schéma 16**)³⁴ en utilisant du AuPR₃NTf₂ comme catalyseur.

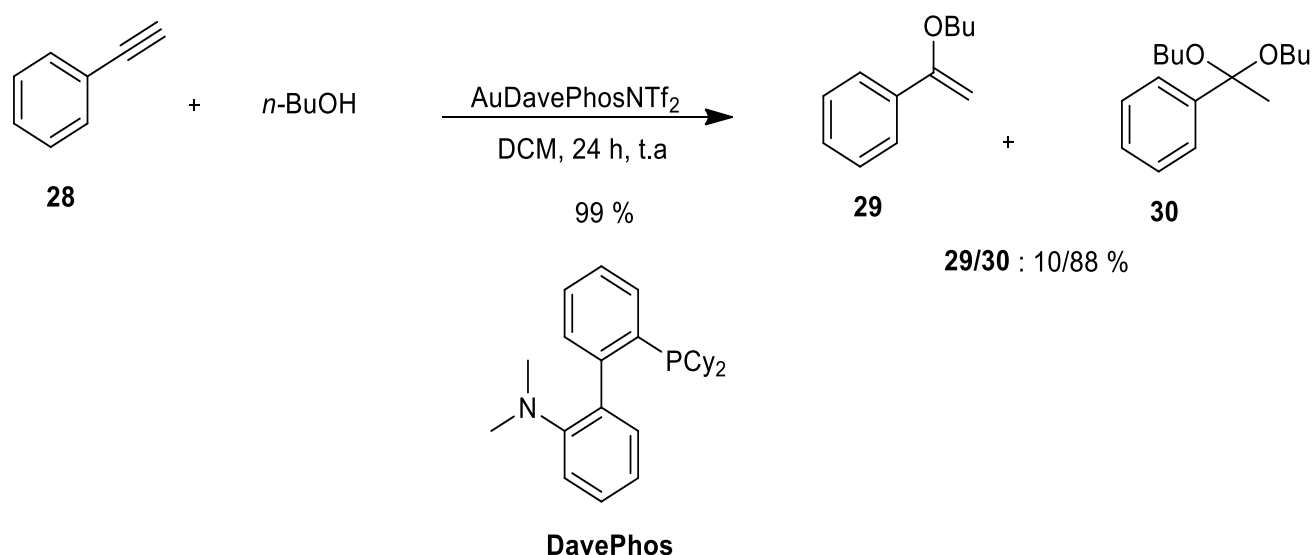


Schéma 16

Le mécanisme d'hydroalkoxylation d'alcyne en présence de catalyseur d'Au a été élucidé récemment par les travaux de Maier et *al* (**Schéma 17**).⁵⁹ La réaction procède d'abord par une addition *anti* réversible de l'alcool sur le complexe préalablement formé par l'alcyne avec l'or(II) **A** et conduit à la formation du produit d'addition instable **BH**. Un transfert de proton permet la formation d'éther d'énol **B**. Une protonation irréversible de **B** conduit par la suite au π -complexe d'éther d'énol **E**. Un échange de ligand permet la formation d'éther d'énol **C**. Le composé **C** peut être isolé en tant que produit final ou se transformer en cétal **L** par catalyse acide.⁶⁰

⁵⁹ (a) A. Zhdanko, M. E. Maier. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3932. (b) A. Zhdanko, M. E. Maier. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1918.

⁶⁰ A. Zhdanko, M. E. Maier. *Am. Chem Soc Catal.* **2014**, *4*, 2770.

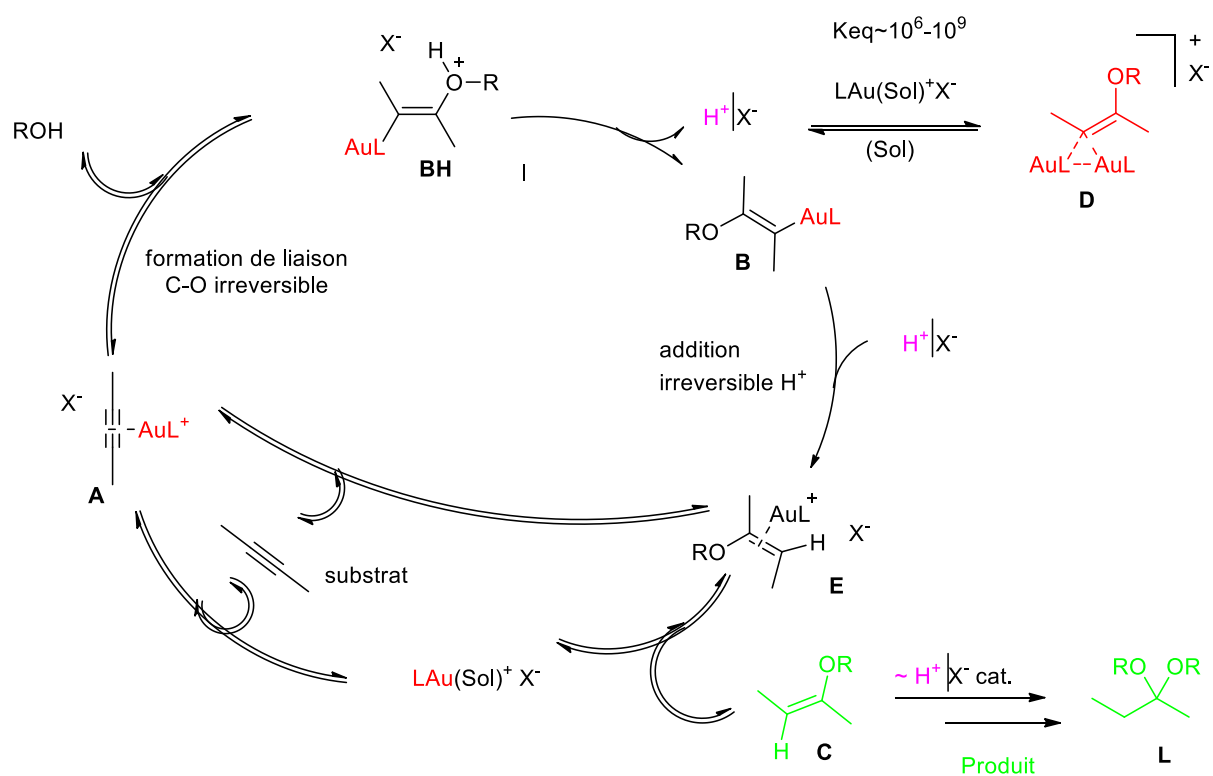


Schéma 17

Chapitre II. : Hydroalkoxylation de 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle

I. Synthèse de cétons fluorés acycliques

Afin d'étudier la réactivité du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle vis-à-vis des alcools, nous avons choisi l'addition de l'éthanol (en tant solvant et nucléophile) sur l'alcyne **1a** comme réaction test afin d'optimiser cette addition de type Michaël. Au cours de cette étude, de nombreux catalyseurs tels que le CuI, CF₃CO₂Ag, ZnCl₂, CuCl₂, AuCl₃, Mg(OTf)₂, DABCO, Et₃N et FeCl₃ ont été testés à température ambiante dans cette réaction d'hydroalkoxylation intermoléculaire. Dans tous les cas, ces réactions ont conduit à un mélange d'isomères de vinyléthers sans la formation d'aucune de céton (Schéma 18 et Tableau).

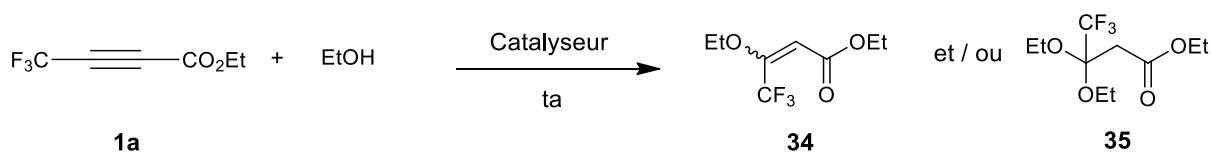


Schéma 18

Tableau 2 : Addition de l'éthanol sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle utilisant différents catalyseurs

Entrée	Catalyseur	Produit	E/Z	Rdt (%)
1	CuI	34	98 : 12	50
2	CF ₃ CO ₂ Ag	34	65 : 53	34
3	ZnCl ₂	34	64 : 36	42
4	CuCl ₂	34	63 : 37	30
5	AuCl ₃	34	72 : 27	56
6	Mg(OTf) ₂	34	55 : 45	24
7	DABCO	34	87 : 13	32
8	Et ₃ N	34	75 : 25	46
9	FeCl ₃	34	56 : 44	23
10	Na	35	-	84

Le **Tableau 2** traduit une monoaddition de l'éthanol sur composé fluoré **1a** en conduisant majoritairement au vinyl éther de configuration E (entrée 1-9).

En revanche, l'utilisation d'une quantité catalytique de Sodium métallique (10 %) conduit à la formation exclusive du cétal **35** d'une manière totalement régiosélective et avec un rendement de 84 % (**Tableau 2**, entrée 10).

La réaction est réalisée à température ambiante en utilisant un large excès d'éthanol (3 mL). Cette réaction procède par une double addition de type Michaël et aucune trace de produit de monoaddition (vinyl éther) n'est observée (**Schéma 19**).

Dans le but de généraliser notre méthode, différents alcools ont été additionnés sur les alcynes **1a** et **1b**. Les résultats sont regroupés dans le **Tableau 3** à la page suivante.

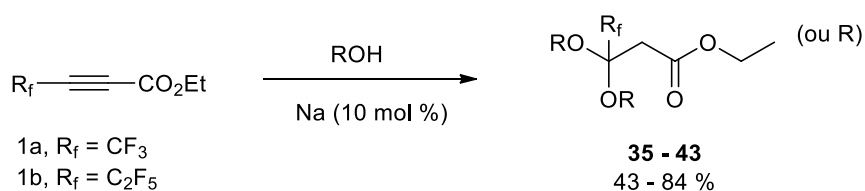
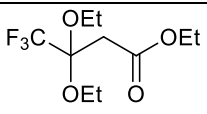
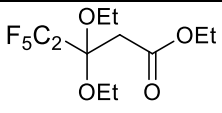
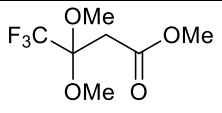
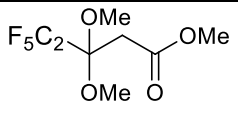
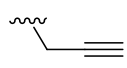
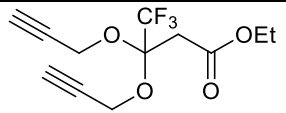
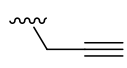
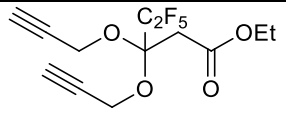
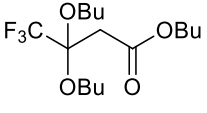
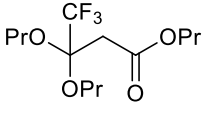
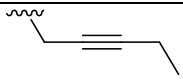
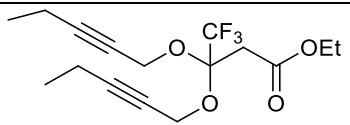
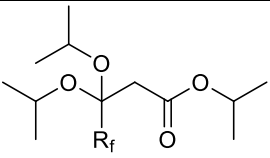
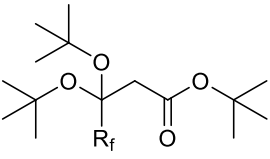


Schéma 19

Tableau 3 : Addition d'alcools sur 1a et 1b

Entrée	R	R _f	Produit	N°	Rdt (%)
1	Et	CF ₃		35	84
2	Et	C ₂ F ₅		36	61
3	Me	CF ₃		37	67
4	Me	C ₂ F ₅		38	50
5		CF ₃		39	65
6		C ₂ F ₅		40	62
7	<i>n</i> -Bu	CF ₃		41	56
8	<i>n</i> -Pr	CF ₃		42	63
9		CF ₃		43	63
10	<i>i</i> -Pr	CF ₃		-	-
11	<i>t</i> -Bu	CF ₃		-	-

Ce tableau montre qu'une diversité de cétales ont été obtenus d'une manière totalement régiosélective avec des rendements allant de 43 à 84 %.

L'utilisation d'alcools primaires comme le méthanol, butanol et propanol (entrées **3**, **4**, **7** et **8**) s'accompagne, en plus de la formation de cétal et d'une transestérification. L'utilisation d'une quantité limitée d'alcool (2 équivalents) pour éviter cette transestérification s'est avérée sans succès, puis qu'on observe la formation de plusieurs produits (cétal avec transestérification, vinyl éther et alcyne fluoré de départ).

En revanche, l'utilisation d'alcool propargylique n'entraîne pas de réaction de transestérification (entrées **5**, **6**, **9**). Notons que l'utilisation d'alcool secondaire (entrée **10 et 11**) et d'alcools tertiaires ne permet pas d'obtenir les cétales escomptés. Un mélange de produits non identifiés est obtenu.

Ainsi, nous avons mis au point une méthode permettant d'accéder à des cétales porteurs d'un groupement perfluoroalkyle et d'une fonction ester.⁶¹

II. Mécanisme de la réaction d'addition d'alcools sur **1a**

La réaction d'hydroalkoxylation de perfluoroalcyne **1** en présence d'une quantité catalytique de sodium procède par une double addition de Michaël selon le mécanisme qui figure dans le schéma **19** ci-dessous.

La réaction débute par une première addition d'alcoolate de sodium, formé préalablement par action d'alcool sur le sodium, conduisant à la formation d'un intermédiaire allénoate **43**. Ce dernier évolue, après protonation, vers la formation d'un éther d'énol **44** qui subit à son tour une deuxième addition de Michaël en formant un intermédiaire énoate **45**. La protonation de l'énoate **45** obtenu permet la formation de cétal **46** attendu et la régénération de l'alcoolate.

⁶¹ J. G. E. Ndong, J.-L. Parrain, M. Abarbri. *Synthesis*, **2015**, 47, 2635

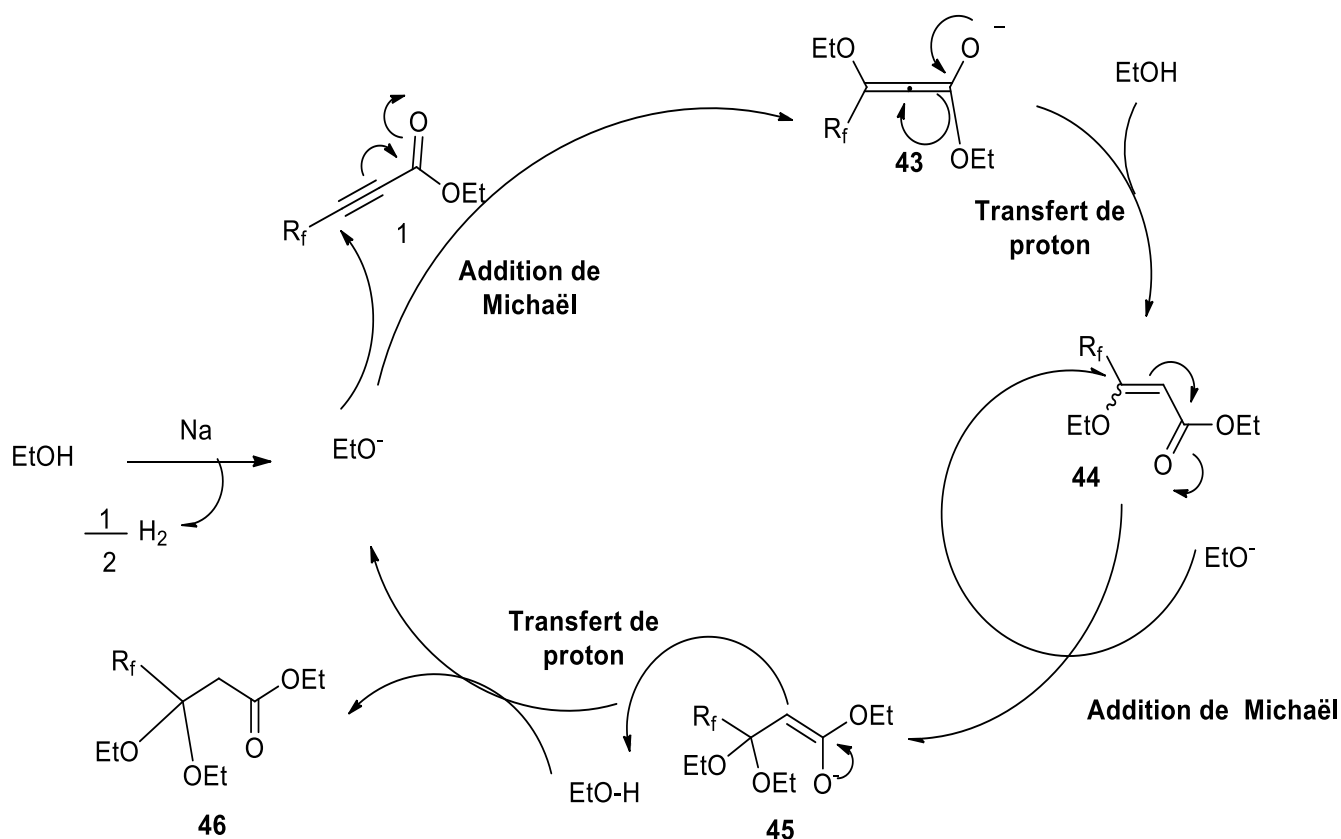


Schéma 19 : Mécanisme d'hydroalkoxylation de l'alcyne **1**

III. Hydroalkoxylation de tétrolate d'éthyle (analogue non fluoré)

Afin d'évaluer l'apport du groupement fluoré dans cette réaction de céatalisation, nous avons choisi de réaliser cette réaction sur le tétrolate d'éthyle **47** comme alcyne de départ en présence d'éthanol dans les conditions d'écrites précédemment dans le cas des dérivés fluorés **1a** et **1b**. Le résultat est sans équivoque, puisqu'aucune trace de céta **48** n'a été observé (**Schéma 20**), seulement un mélange d'isomères *E/Z* d'éther d'énol **49** est obtenu avec un rendement de 40 %. Ce résultat montre bien l'importance de la présence du groupement fluoré qui facilite la deuxième addition de Michaël conduisant à la formation de céta.

En effet, le groupement CF_3 est un électroattracteur, donc il appauvrit ou active le carbone en situé en α , tant dis que le groupement méthyle apporte un effet donneur à l'alcyne, donc il désactive le carbone en α .

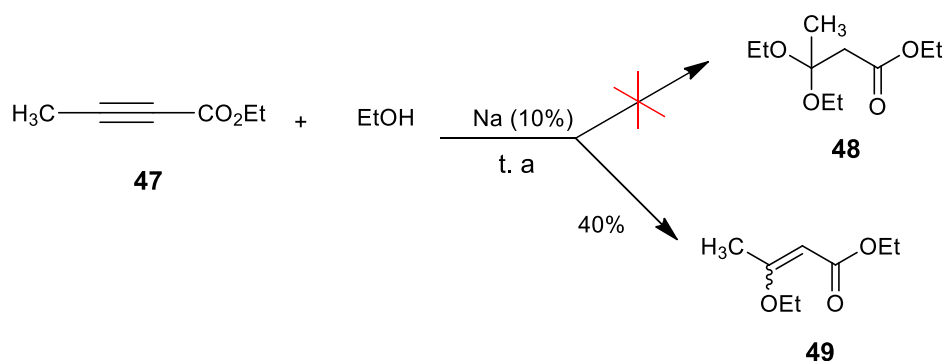


Schéma 20 : Addition d'éthanol sur le tétrolate d'éthyle en présence de 10 % de Na

IV. Synthèse de cétons cycliques perfluorés

La réaction d'hydroalkoxylation d'alcyne fluoré **1a** a été étendue par la suite au 1,2-diols, 1,2-dithiols, et 1,3-diols et aux 1,3-dithiols. en utilisant les mêmes conditions que celles décrites précédemment.

L'objectif est d'étudier l'étendue de cette méthode pour synthétiser des cétons fluorés cette fois-ci cycliques.

En effet, l'utilisation de 1,2-diol ou 1,3-diol (0,6 équivalent) permet des cétons cycliques en position β par rapport à l'ester (entrées 1 et 2, **Tableau 4**). La réaction implique deux additions de type Michaël ; une réaction intermoléculaire et une autre intramoléculaire. Aucune transestérification n'a été observée dans ce cas.

Pour éviter leur décomposition, les cétons **52 et 53** obtenus ont été chromatographiés sur gel de silice préalablement neutralisée avec de la triéthylamine.

En revanche, l'utilisation des mêmes conditions (10 % de Na) dans le cas des 1,2 ou 1,3-dithiols en présence du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle **1a** n'a pas permis d'obtenir les dithiocétons attendus (entrées 3 et 4, **Tableau 4**). On observe uniquement la formation d'un mélange de produits non identifiés. L'utilisation d'un excès de sodium métallique (1 équivalent) n'a pas été couronné de succès non plus. Ce résultat n'est pas surprenant puisqu'il est connu que les thiols réagissent faiblement ou pas du tout avec le sodium métallique pour former des thiolates.

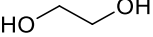
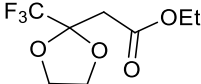
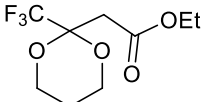
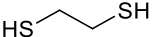
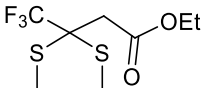
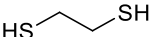
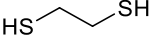
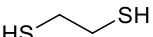
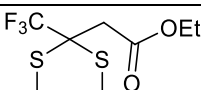
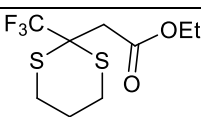
En revanche, l'utilisation d'un équivalent de NaH permet d'accéder aux dithiocétons **54 et 55** avec des rendements acceptables (entrées 6 et 7, **Tableau 4**). Notons que le céton 1,2-

$$\text{F}_3\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{COEt} + \text{HZ}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{ZH} \xrightarrow[\text{t.a, 3h}]{\text{Na ou NaH}}$$

1a **50** **43 - 56 %**

Z = O, S
 n = 0 - 1

51

Entrée	Diols ou dithiols	Catalyseur	Produit	N°	Rdt (%)
1		Na (10 %)		52	56
2		Na (10 %)		53	43
3		Na (10 %)		-	0
4		Na (1 éq)	Mélange de plusieurs produits non identifiables	-	-
5		NaH (10 %)	Mélange de produits de monoaddition (<i>E/Z</i>) et du produit de la double addition (thiocétal) et autres	-	-
6		NaH (1 éq)*		54	53
7		NaH (1 éq)*		55	45

52

V. Addition d'un diol disposant d'une fonction alcool primaire et d'une fonction alcool secondaire

Nous avons montré dans le paragraphe précédent que les alcools secondaires ne conduisent pas aux cétaux correspondants (entrée **10 et 11**, Tableau **3** page 46). A la suite de ce résultat, nous avons décidé de tester la réactivité des diols comportant à la fois une fonction alcool primaire et une fonction alcool secondaire **56**. Le résultat obtenu conduit à la formation de céta **57** issu de la double addition (inter et intramoléculaire).

Sans doute le processus intramoléculaire impliquant l'addition de l'alcool secondaire lors de la deuxième condensation est à l'origine du résultat obtenu.

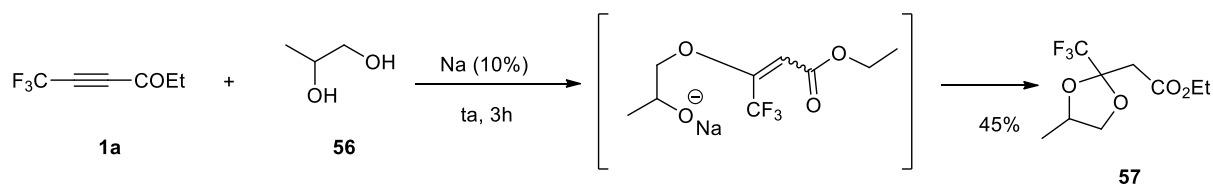


Schéma 22

Conclusion

En conclusion, nous avons montré qu'il était possible d'accéder, d'une manière régiosélective à des cétales fluorés par simple addition d'alcools sur les dérivés propiolates substitués par un groupement fluoré, en présence de sodium métallique (10 mol %). L'utilisation d'hydruure de sodium (1 équivalent) est nécessaire pour synthétiser des thiocétales.

Les résultats obtenus en série aliphatique nous ont incités à étendre notre méthodologie à la série aromatique en utilisant des dérivés de phénols. L'objectif est de synthétiser de nouveaux composés hétérocycliques fluorés.

Chapitre II. : Addition des phénols sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle

I. Rappel bibliographique

Les éthers vinyliques ou les éthers d'énols sont généralement des intermédiaires clés dans la synthèse stéréosélective d'alcènes substitués.⁶² Ils sont aussi impliqués dans de nombreuses réactions comme les réactions de cycloadditions.⁶³ Plusieurs stratégies ont été mises en œuvres pour synthétiser les vinyls aryléthers en effectuant par exemple : des additions des phénols sur des dérivés acétyléniques, des isomérisations des éthers allyliques,^{64,65,66} ou des couplages d'halogénures vinyliques avec des dérivés phénols en présence de catalyseurs métalliques.⁶⁷

Dans cette partie bibliographique, nous nous limitons essentiellement aux réactions d'addition des dérivés du phénol sur des composés acétyléniques fonctionnalisés. Les différentes approches sont résumées dans le tableau 5 ci-dessous.⁶⁸

⁶² (a) J. V. Comasseto, *J. Organomet. Chem.* **1983**, 253, 131; (b) J. V. Comasseto and N. Petragnani, *J. Organomet. Chem.* **1978**, 152, 295.

⁶³ (a) T. Shimizu, Y. Hayashi, K. Teramura, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 3053; (b) M. Hojo, R. Masuda, E. Okada, *Synthesis*, **1990**, 347; (c) I. E. Markó, G. R. Evans, J.-P. Declercq, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 4557; (d) S. N. Savinov, D. Austin, *Chem. Commun.*, **1999**, 1813; (e) H. A. A. El-Nabi, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 1813.

⁶⁴ R. Baharfar, S. M. Vahdat, *Turk. J. Chem.*, **2010**, 34, 869.

⁶⁵ D. E. Jones, R. O. Morris, C. A. Vernon, R. F. White, *J. Chem. Soc. B*, **1960**, 2349.

⁶⁶ (a) C. S. Brandt, A. C. M. P. da Silva, C. G. Pancote, C. L. Brito, M. A. B. da Silveira, *Synthesis*, **2004**, 1557; (b) Z.-P. Xiao, J.-Y. Xue, S.-H. Tan, H.-Q. Li, H.-L. Zhu, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 4212.

⁶⁷ (a) M. Blouin, R. Frenette, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 9043; (b) P. R. Sacasa, J. Zayas and S. F. Wnuk, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 5424.

⁶⁸ C. L. Bumgradner, J. E. Bunch, M. Whangbo, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4082

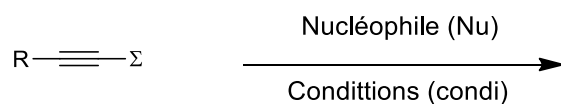
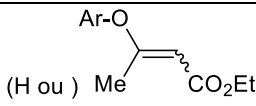
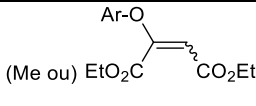
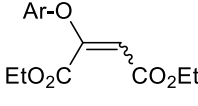
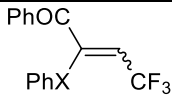
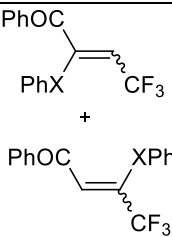
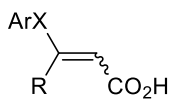


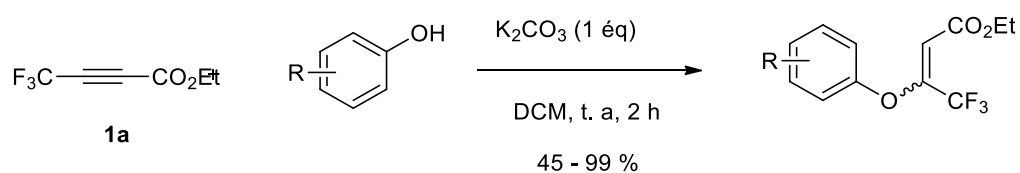
Tableau 5 : Réactions d'addition des dérivés du phénol sur des composés acétyléniques fonctionnalisés

Entrée	R	Σ	Nu	Conditions	Produit	E/Z	Rdt (%)	Ref
1	H / Me	CO ₂ Et	Ar-O ⁻	DABCO, 25 °C		90/10	55-90	64
2	CO ₂ Et ou CO ₂ Me			K ₂ CO ₃ , 25 °C		83/17	> 70	65
3	CO ₂ Et			LiCO ₄ , 25 °C			80	
4	CF ₃	COPh	PhX ⁻ X= O/S	25 °C, 6 h			> 90	68
				150 °C, 2 h				
5	HCF ₂ H(CF ₂) ₃ CF ₃	CO ₂ H	ArXH X= O/S	KOH/EtOH H ₂ O			50-92	

II. Addition des dérivés du phénol sur le 4,4,4-trifluorobutynoate d'éthyle

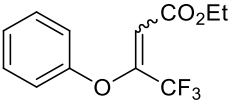
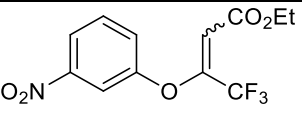
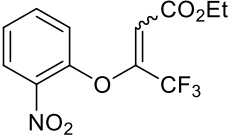
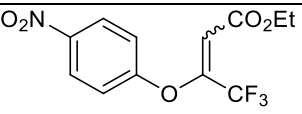
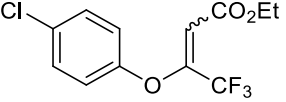
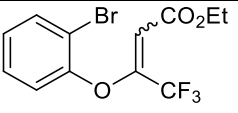
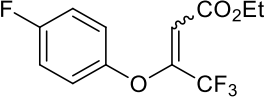
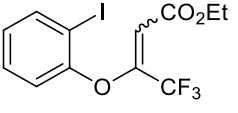
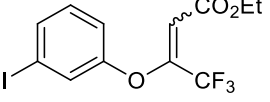
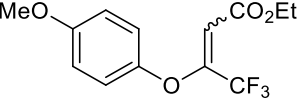
Après avoir réalisé les additions d'alcools aliphatiques sur le 4,4,4-trifluorobutynoate d'éthyle en présence d'une quantité catalytique de sodium, ce qui nous a permis d'accéder aux cétyls fluorés d'une manière totalement régiosélective. Dans cette partie, nous décrivons les résultats obtenus lors de l'addition des dérivés du phénol sur le perfluoroalkyle **1a**. La réaction d'addition est réalisée en présence d'un équivalent de K_2CO_3 dans le dichlorométhane pendant 2 heures. L'alcyne fluoré est utilisé en léger excès par rapport aux dérivés du phénol. Une simple évaporation par la suite du solvant et de l'excès d'alcyne fluoré permet d'isoler l'éther d'énol fluoré sous forme d'un mélange ($E/Z \approx 80/20$), qui ne nécessite pas de purification supplémentaire. Les tentatives de séparation de mélange E/Z n'ont pas été concluantes.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 9 de la page suivante :



Sch\u00e9ma 23

Tableau 6 : Addition du ph\u00e9nol sur **1a**

Entr\u00e9e	R	Produit	N\u00b0	E/Z*	Rdt (%)
1	H		58	90/10	88
2	<i>m</i> -NO ₂		59	63/37	88
3	<i>o</i> -NO ₂		60	87/13	72
4	<i>p</i> -NO ₂		61	87/13	72
5	<i>p</i> -Cl		62	79/21	79
6	<i>o</i> -Br		63	64/36	64
7	<i>p</i> -F		64	88/12	88
8	<i>o</i> -I		65	99/1	99
9	<i>m</i> -I		66	94/6	94
10	<i>p</i> -OMe		67	55/45	45

* : déterminé par RMN ^1H

L'examen de ce **Tableau 6** montre que les éthers d'énols fluorés sont obtenus avec de bons rendements et avec un rapport isomérique *E/Z* largement en faveur de *E*. Les phénols substitués par des groupement électroattracteurs conduisent à d'excellents rendements (entrées **1** à **9**, **Tableau 6**), alors que l'utilisation d'un phénol substitué par un groupement électrodonneur (entrée **10**, **Tableau 6**) se traduit par la formation de produit attendu avec un rendement moyen. Pas de différence significative de rendement liée à la position de substituant sur le noyau aromatique. Le mécanisme de cette réaction d'addition est représenté dans le Schéma 37 ci-dessous :

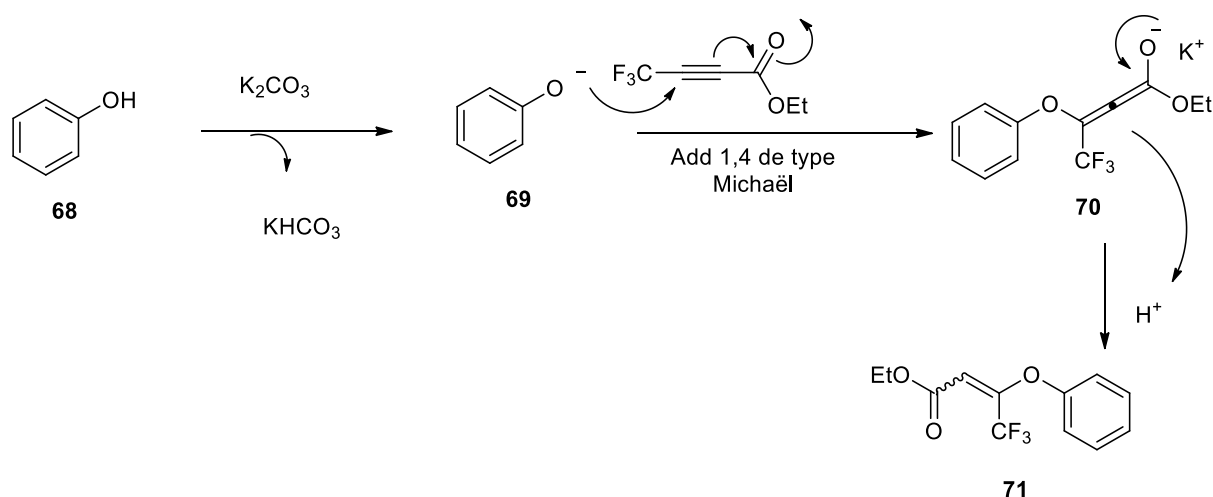


Schéma 24 : Mécanisme d'addition du phénol sur le composé **1a**

III. Application : synthèse de benzofurane fluorées

L'accès aux éthers d'énols aromatiques porteurs d'un halogène en position 2 (entrées **6** et **8**, **Tableau 6**) nous a incité à orienter nos réactions vers la synthèse d'hétérocycles fluorés et notamment vers les benzofuranes fluorés.

Les benzofuranes sont des motifs présents dans de nombreux produits naturels. Des réactions développées à base de benzofuranes ont permis la découverte de nombreux composés présentant des activités biologiques intéressantes tels que par exemple : SKF-64346 (figure 14a)^{82c} qui a été identifié comme inhibiteur puissant que l'agrégation β -amyloïde et a montré un potentiel thérapeutique intéressant envers la maladie d'Alzheimer. L'amidarone (figure 14b) est largement utilisé comme médicament dans le traitement d'arrhythmias cardiaque.^{82c} Le Daphnodorin B est un produit naturel de la famille Daphnodorin et possède un large spectre de fonctions biologiques telles que l'activité antifongique,⁶⁹ l'activité antitumorale⁷⁰ et l'activité cytotoxique.⁷¹ Il permet aussi l'inhibition des α -glucosidases⁷² et de la 12-lipoxygénase.⁷³

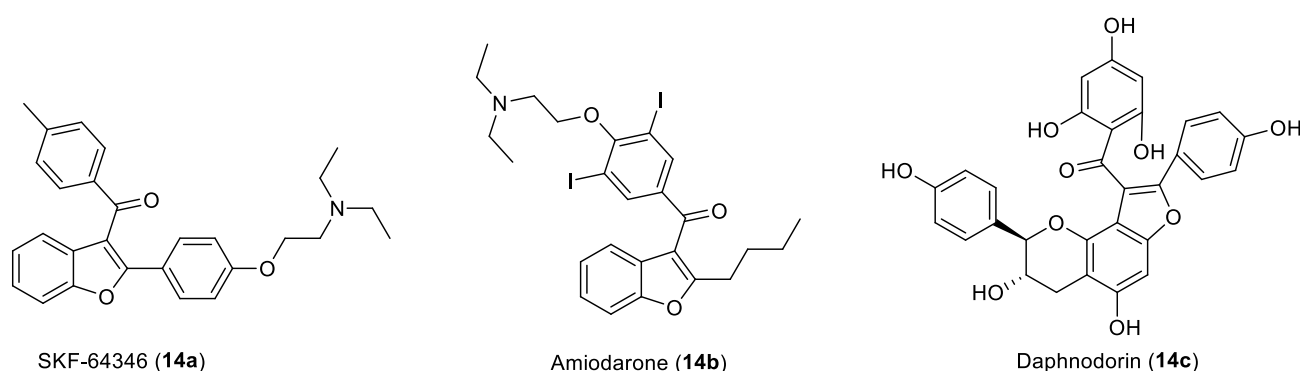


Figure 14

Vu l'importance de cette famille de composé, de nombreux efforts ont été employés par les chimistes pour réaliser la synthèse de ces composés benzofuranes.

Nous décrivons ici les méthodes de synthèse développée seulement à partir d'éthers d'énols aromatiques. En s'inspirant des conditions décrites par Wang^{82a} en 2011 pour la synthèse de benzofuranes, nous avons tenté de cycliser les éthers d'énols synthétisés pour engendrer la formation d'une nouvelle famille de benzofuranes fluorées. En opérant dans le DMF à 120 °C pendant 14 heures en présence de 5 mol % de Pd(OAc)₂, 5,2 mol % de PPh₃ et de 2 équivalents de CF₃CO₂Ag, qui va permettre de régénérer le complexe palladié, seuls les

⁶⁹ Y. Inamori, K. Takeuchi, K. Baba, M. Kozawa. *Chem. Pharm.Bull.* **1987**,35, 3931

⁷⁰ W. -F. Zheng, X. -W. Gao, Chen, C.-F. Tian, R.-X. *Int.Immunopharmacol.* **2007**,7, 117.

⁷¹ W. -J. Song, X. D. Yang, X. -H. Zeng, X. -L. Xu, G. -L. Zhang, H. B. Zhang. *RSC Adv.* **2012**, 2, 4612.

⁷² T. Zhou, S.-W. Zhang, S. -S. Liu, H. -J. Cong, L. -J. Xuan. *Phytochem. Lett.* **2010**,3, 242.

⁷³ S. Takai, D. Jin, M. Sakaguchi, K. Kirimura, J. Ikeda, K. Baba, T. Fujita, M. Miyazaki. *Prostaglandins, Leukotrienes Essent. Fatty Acids.* **1999**, 60, 135.

éthers d'énols **63** et **65** porteurs d'un atome de brome et d'iode en position 2 se sont prêtés à la réaction de cyclisation conduisant à la formation de benzofurane fluorée attendue **72** (Schéma 25).

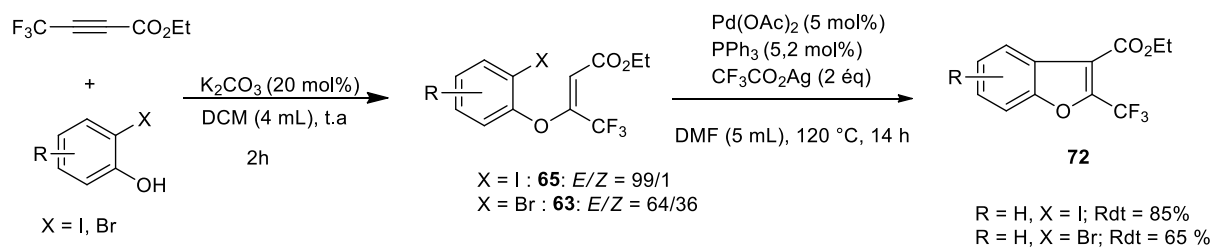


Schéma 25

Conclusion

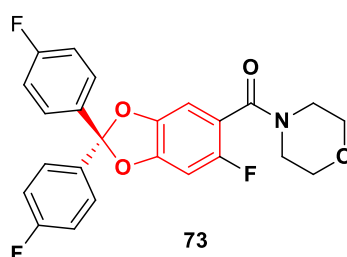
Dans cette partie, nous avons développé une approche simple et efficace pour obtenir des dérivés de (*E*)-4,4,4-trifluoro-3-phénoxybut-2-énoate d'éthyle avec un bon rendement d'une manière totalement stéréosélective.

Des cyclisations dans ces conditions de Heck ont été envisagées sur quelques énols d'éthers aromatiques porteurs d'un atome d'halogène en position 2 du noyau pour synthétiser de nouvelles benzofuranes fluorées. Ces benzofuranes sont largement répandues dans de nombreux composés biologiquement actifs.

Chapitre IV. : Addition des dérivés du catéchol sur les dérivés 4,4,4-trifluobut-2-ynoate déthyle : Synthèse de benzo[d][1,3]dioxoles

I. Généralités sur les benzo[d][1,3]dioxoles

Les dérivés benzo[d][1,3]dioxoles sont présents dans de nombreux produits naturels ou biologiquement actifs. Ils sont largement utilisés comme pesticides, herbicides, mais aussi comme anti-oxydants et inhibiteurs de la mono-oxygénase des enzymes. Un dérivé de ces composés benzodioxoles **73** a montré des effets d'agonistes inverses sur le 1-cannabinoïde du récepteur pour le traitement de l'obésité (**Figure 15**).^{74,75}



(6-fluoro-2,2-bis(4-fluorophenyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)(morpholino)methanone

Figure 15 : Composé utilisé dans le traitement de l'obésité

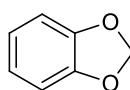
Les dérivés benzo[d][1,3]dioxles ont des propriétés antioxydantes ; ils sont utilisés par exemples dans l'industrie chimique pour éviter le durcissement du caoutchouc, en métallurgie pour protéger les métaux de l'oxydation, en industrie agroalimentaire pour éviter le rancissement des corps gras ou en teinture pour éviter par exemple l'oxydation des colorants

⁷⁴ S. Kumar, Pallvi, S. Chadha, S. Dhamb, T. Hundal, K. K. Kapoor. *Tetrahedron Lett*, **2012**, 53, 1905

⁷⁵ L. Alig, J. Alsenz, M. Andjelkovic, S. Bendels, A. Bénardeau, K. Bleicher, A. Bourson, P. David-Pierson, W. Guba, S. Hildbrand, D. Kube, T. Lübbers, A. V. Mayweg, R. Narquizian, W. Neidhart, M. Nettekoven, J.-M. Plancher, C. Rocha, M. Rogers-Evans, S. Röver, G. Schneider, S. Taylor, and P. Waldmeier. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 2115.

Peu de synthèse des dérivés benzo[d][1,3]dioxoles sont décrites dans la littérature. La première synthèse du benzo[d][1,3]dioxole **74** (**Figure 16**) a été mise au point en 1896 par Moureu,⁷⁶ à partir du catéchol en présence de diiodométhane et de l'éthanolate de sodium.

Dans des conditions similaires, d'autres synthèses de benzo[d][1,3]dioxoles ont été développés en modifiant la nature de la base et le réactif.⁷⁷



74

Figure 16 : benzo[d][1,3]dioxole

En 1972, Gmünder et al⁷⁸ ont rapporté la synthèse du 2-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-benzo[d][1,3]dioxole-2-carboxylate d'éthyle **76** avec un bon rendement de 76 % (**Schéma 25**) à partir du cathécol **75** et du (2*R*,3*S*)-2,3-dibromosuccinate de diéthyle **77** en présence d'éthanolate de sodium.

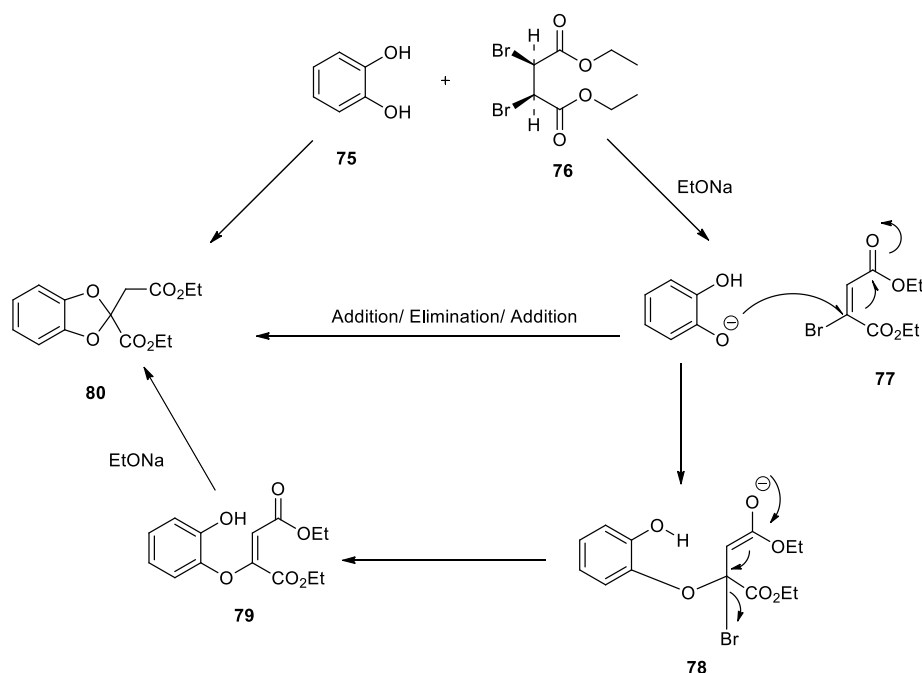


Schéma 25

⁷⁶ C. Moureu, *Bull. Soc. chim. France*, **1896**, 15, 655.

⁷⁷(a) A. Sonn, F. Benirschke, *Bey.* **1921**, 54, 1733. (b) K. N. Campell, P. F. Hopper and B. K. Campell. *Org. Chem.* **1951**, 16, 1736. (c) W. H. Perkin, and V. M. Trikojus. *J. Chem. Soc.* **1926**, 2925. (c) E. Späth and R. Posega. *Bey.* **1929**, 62, 1032. (d) W. Baker, *J. Chem. Soc.* **1915**, 107, 1597.

⁷⁸ V. R. Berthold, J. Gmünderl, F. Troxler. *Helvetica Chimica Acta.* **1972**, 55, 2461.

Par la suite, Kapoor et *al*⁷⁵ ont développé la synthèse de nouveaux dérivés naphtodioxoles **83** (**Schéma 26**) à partir du 2,3-dihydroxynaphtalène **81** et de 2,3-dibromo-3-phényl-propionate d'éthyle **82a** ou de 1,3-diaryl-2,3-dibromocétone **82b** en présence de K₂CO₃ au reflux d'acétone.

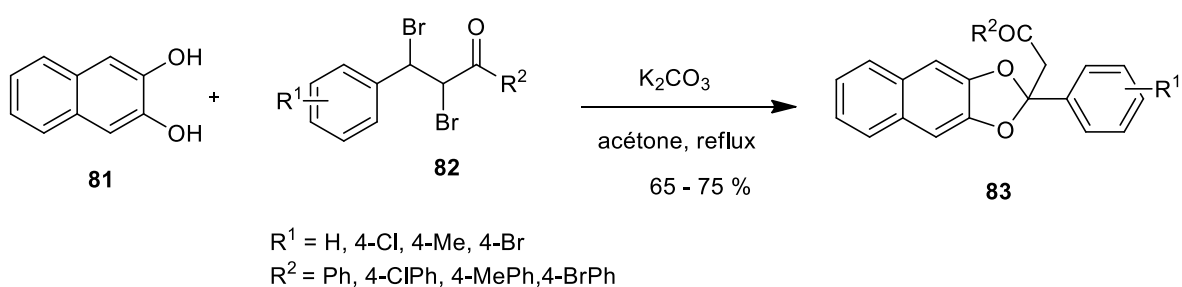


Schéma 26

En s'inspirant des travaux de leurs prédécesseurs, Fittig et Remsen ont effectué, avec des rendements satisfaisants, la méthylation du catéchol à 130 °C en utilisant le dichlorométhane comme agent d'alkylation et dans un solvant aprotique polaire (DMSO).⁷⁹

En 2006, Fan et *al* ont développé une nouvelle approche de synthèse pour la formation des dérivés de benzo[d][1,3]dioxole **86**, par condensation de diphéniols **85** sur du but-2-ynedioate de diméthyles **84** en présence d'une quantité catalytique de DABCO (10% mole).⁸⁰ La réaction a lieu à température ambiante dans le dichlorométhane et conduit à la formation des benzo[1,3]dioxoles fonctionnalisés (**Schéma 26**).

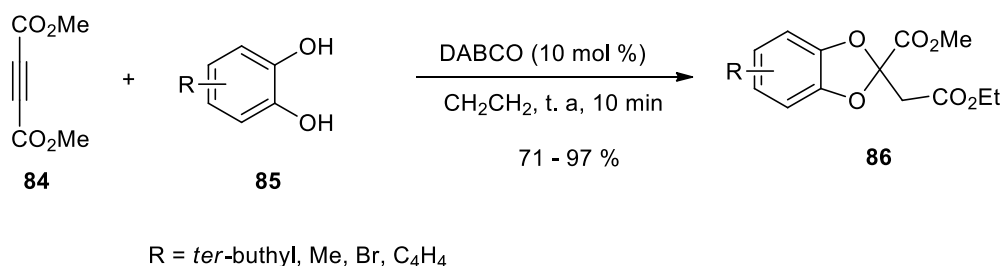


Schéma 26

⁷⁹ R. Fittig, I. Remsen. *J. Chem. Soc.* **1969**, 1202.

⁸⁰ M. J. Fan, G. Q. Li, L-H, Li, S-D. Yang, Y-M. Liang, *Synthesis*, **2006**, 14, 2286.

Quelques années plus tard, Boshta et *al* ont décrit, avec des rendements modérés (23 – 72 %) de nouveaux benzo[1,3]dioxoles **87** fonctionnalisés en position 2. La réaction met en jeu des dérivés de β -cétoester **86** et de catéchol **75** en présence d'une quantité catalytique d'acide paratoluènesulfonique (APTS) au reflux du toluène (**Schéma 27**).⁸¹

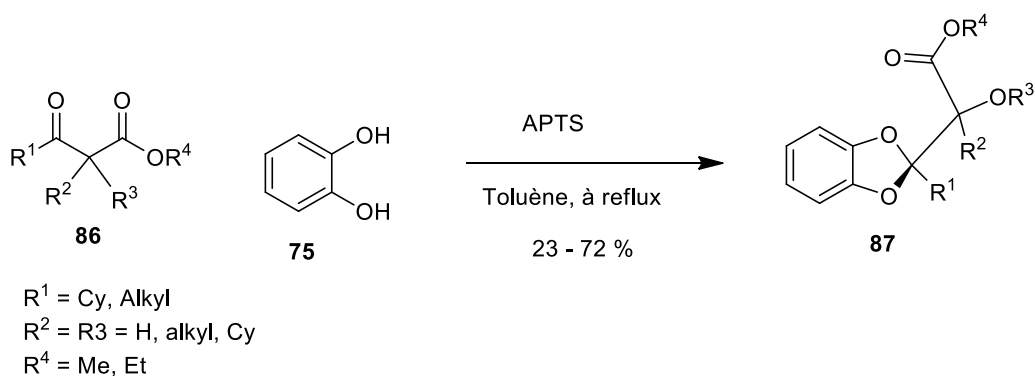


Schéma 27

En suivant la même stratégie de synthèse tout en modifiant la nature des catéchol de départ, Wessig a pu synthétiser une nouvelle famille de composés de type [1,3]-dioxolo[4,5-f]benzodioxole (ou benzo[1,3]dioxoles) présentant des propriétés de fluorescence (**Schéma 28**).⁸²

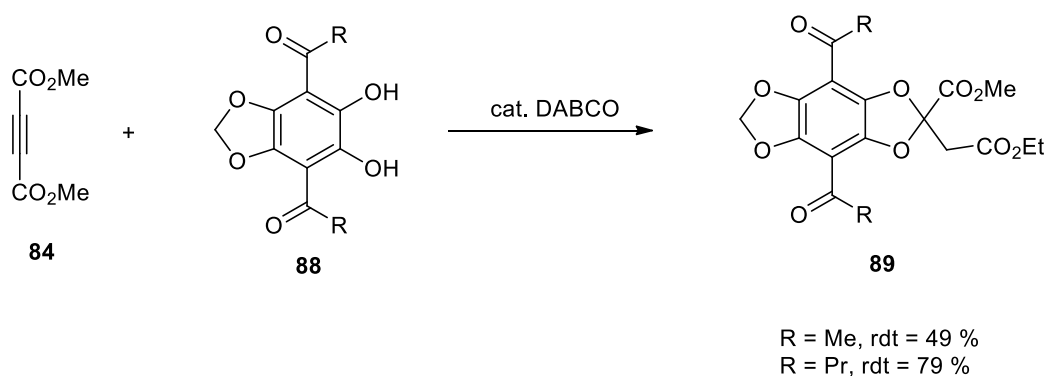


Schéma 28

⁸¹ N. M. Boshta, M. Bomkamp, S. R. Waldvogel. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 3773.

⁸² P. Wessig, R. Wawrzinek, K. Möllnitz, E. Feldbusch, U Schilde. *Tetrahedron Lett*. **2011**, 25, 6192.

II. Addition du catéchol sur les dérivés du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle

Afin d'optimiser les conditions d'addition du catéchol sur l'alcyne fluoré **1a** pour obtenir le dérivé benzo[d][1,3]dioxole, différentes bases ont été testées à température ambiante pendant une heure et les résultats obtenus figurent dans le Tableau 5 ci-dessous.

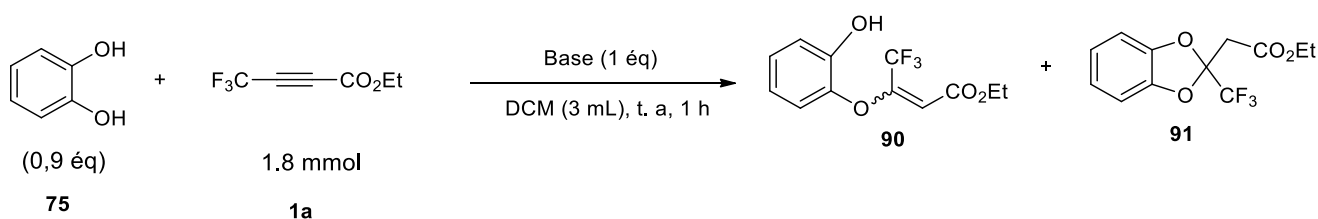


Schéma 26

Tableau 6 : Addition du catéchol sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle

Entrée	Base	Produit (s)	Rdt (%)	<i>E/Z</i> ^b
1	DABCO	91	77	—
2	Na ₂ CO ₃	91	89	—
3	Ph ₃ P	91	0	—
4	NaH	90 + 91	47 ^a	43:57
5	Cs ₂ CO ₃	90 + 91	40 ^a	40:60
6	Et ₃ N	90	54	—
7	K ₂ CO ₃	91	92	—

^b Déterminé par RMN ¹H (300 MHz).

^a Rendement global.

Au vu de ces résultats, K₂CO₃ ou le Na₂CO₃ semblent être les meilleurs choix de base pour obtenir le dérivé fluoré benzo[d][1,3]dioxole **91** avec le meilleur rendement (entrées **2** et **7**, **Tableau 5**). L'utilisation de NaH ou Cs₂CO₃ conduit à un mélange composé de produit désiré **91** et de produit de monoaddition de Michaël **90** (entrées **4** et **5**, **Tableau 5**). Le

DABCO et la triéthylamine conduisent au produit souhaité **91** mais avec des rendements de 77 et de 54 % , respectivement (entrées **1** et **6**, Tableau 5).

La triphénylphosphine s'est avéré inefficace pour accéder au dérivé benzo[*d*][1,3]dioxole **91** (entrée **3**, Tableau 6).

Notons que dans des conditions proches, Fan et al⁷⁹ ont montré que l'utilisation du DABCO en présence de but-2-ynedioate de diméthyle et des dérivés de catéchol conduit à la formation des dérivés des benzo[*d*][1,3]dioxoles avec des rendements modérés.

Les conditions retenues pour réaliser cette double addition de type Michaël pour accéder aux dérivés benzo[*d*][1,3]dioxoles fluorés sont l'emploi d'un équivalent de K₂CO₃ comme base dans le dichlorométhane à température ambiante pendant une heure (**Schéma 27**). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le **Tableau 7** de la page suivante :

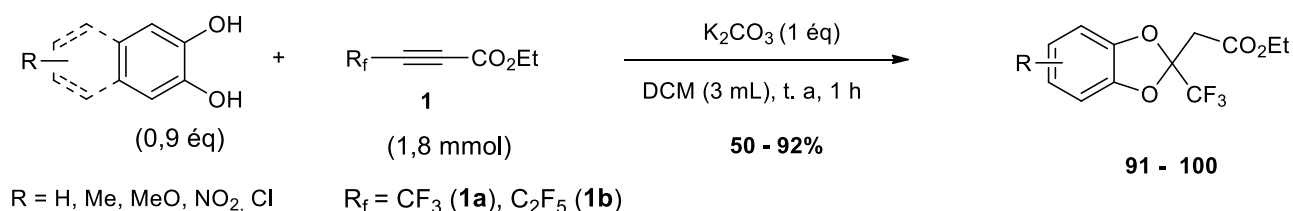
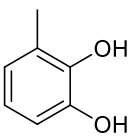
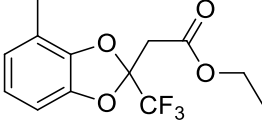
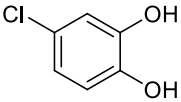
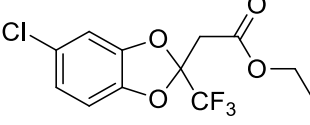
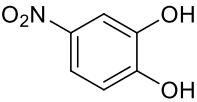
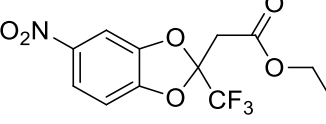
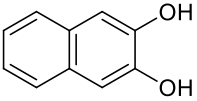
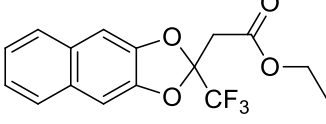
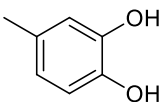
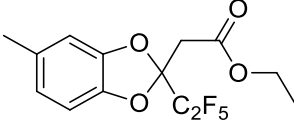
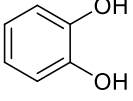
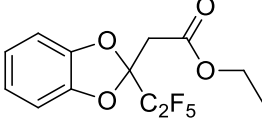
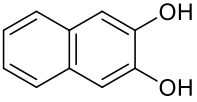
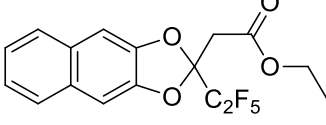


Tableau 7 : Préparation régiosélective des benzo[*d*][1,3]dioxoles porteurs d'un groupement perfluoré en position 3.

Entrée	Cathécol	R _f	Produit	N°	Rdt (%)
1		CF ₃		91	92
2		CF ₃		92	63
3		CF ₃		93	58

4		CF ₃		94	64
5		CF ₃		95	51
6		CF ₃		96	50
7		CF ₃	 7a	97	83
8		C ₂ F ₅		98	55
9		C ₂ F ₅		99	70
10		C ₂ F ₅		100	77

Le Tableau 6 montre que les benzo[d][1,3] oxol-2-yl fluorés **91- 100** ont été obtenus avec des rendements satisfaisants.

Cette double condensation a lieu d'une manière totalement régiosélective puisque seuls les β-cétalesters sont formés

Cette réaction est réalisée dans des conditions douces (t. a. pendant 1 h) et tolère la présence de groupements fonctionnels tels que la fonction éther, halogène et nitro. Notons qu'il n'y a pas de différence significative de rendement quel que soit la nature du substituant sur le noyau aromatique. Ces composés benzo[d][1,3]dioxoles **91 - 100** fluorés sont stables,

leur chromatographie sur colonne de silice ne nécessite pas de précaution particulière (comme d'ajout de triéthylamine par exemple).

III. Mécanisme de la réaction

Le mécanisme de l'addition du catéchol sur les dérivés fluorés **1a** et **1b** en présence de K_2CO_3 est similaire à celui décrit précédemment dans le cas de la formation des cétales aliphatiques (page 43).

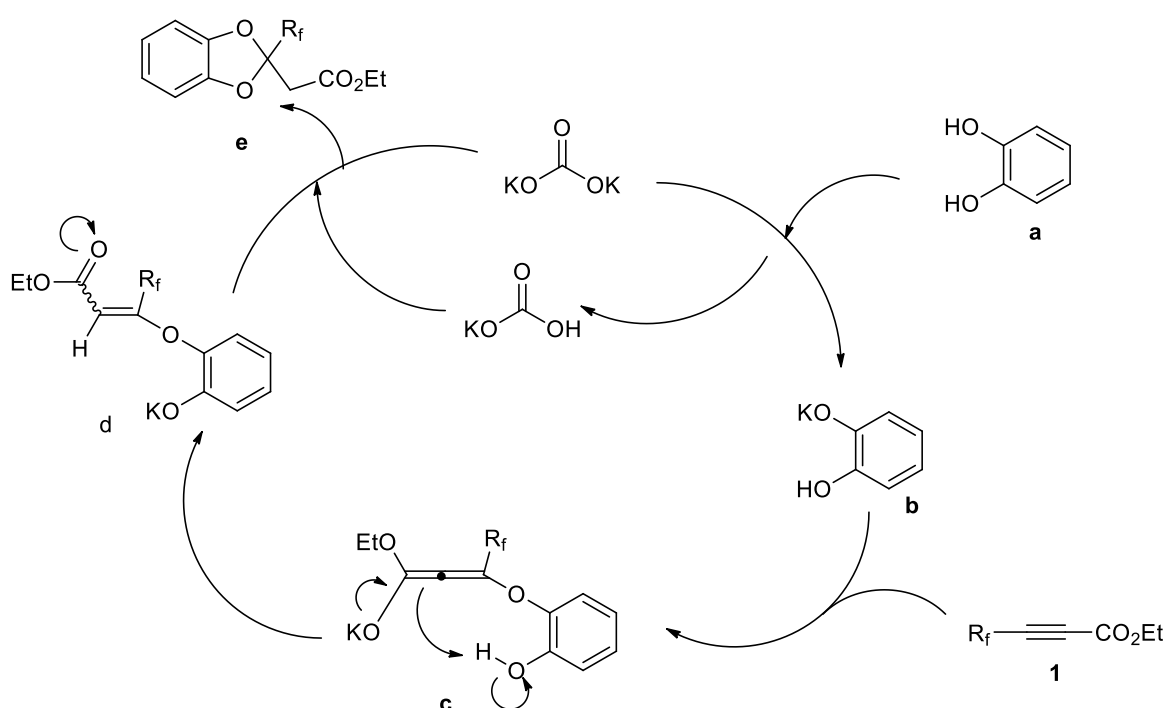


Schéma 28 : Mécanisme de l'addition du cathécol sur **1**

IV. Synthèse de 2,3-dihydrobenzo[d]oxazoles et benzo[d][1,3]oxothiazole

Les 2,3-dihydrobenzo[d]oxazoles **101** et benzo[d][1,3]oxothiazole **102** (**Figure 17**) présentent de nombreuses activités et dans différents domaines, exemple comme régulateurs de croissance des plantes, herbicides, anticonvulsivants dans la prévention ou dans le

traitement d'épilepsie et des colorants photochromiques, mais aussi dans le traitement de troubles du déficit de l'attention (TDA).⁸³



Figure 17 : 2,3-dihydrobenzo[d][1,3]oxazoles et benzo[d][1,3]oxothiazoles

Prakash et al⁸⁴ ont développé une stratégie de synthèse d'hétérocycles fluorés de type benzimidazolines **105a** (X = NH), benzothiazolines **105b** (X = S) et 2,3-dihydrobenzo[d][1,3]oxazoles **105c** (X = O) à partir des dérivés de 2-aminophénol et de 1,1,1-trifluoropropan-2-one **104** en présence de Ga(OTf)₃ comme catalyseur dans du dichlorométhane. La réaction conduit à la formation régiosélective d'hétérocycles à 5 chaînons **105** avec de bons rendements (**Schéma 29**).

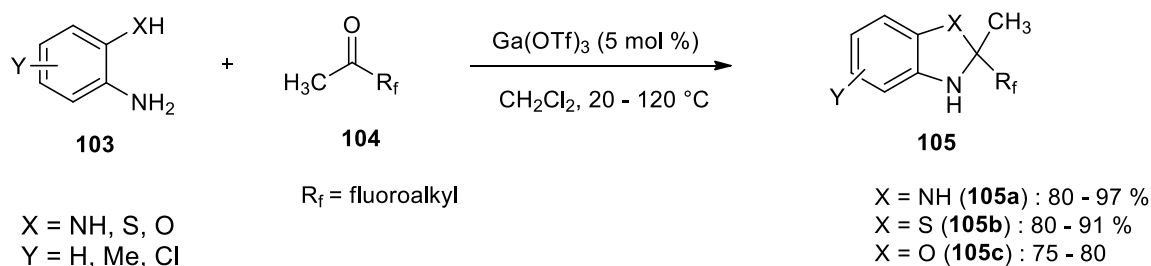


Schéma 29

Szeto et al⁸⁵ ont également œuvré pour la synthèse d'une variété de composés de types 1,3-benzodioxoles, 1,3-benzoxazolines et 1,3-benzothiazolines. Les auteurs ont mis au point une nouvelle voie de synthèse en opposant des dérivés du 2-aminophénol **106** à des allènes β-carbonylés **107** diversement substitués, en présence de triméthylphosphine (10 mol %) dans l'acétonitrile. La réaction est réalisée en tube scellé à 90 °C. Cette réaction procède

⁸³ (a) D. P. Robert, A. H. Frank. US Patent 4708810, **1987**. (b) K. V. Park, N. O. Kitteringham, P. M. O'Neill. *Annu. Pharmacol. Toxicol.* **2001**, 41, 443.

⁸⁴ G. K. S. Prakash, T. Mathew, C. Panja, H. Vaghoo, K. Venkataraman, G. A. Olah *Org. Lett.* **2007**, 9, 179

⁸⁵ J. Szeto, V. Sriramurthy, O. Kwon. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5420

par une double addition de Type Michaël et conduit aux produits attendus avec de bons rendements (**Schéma 30**).

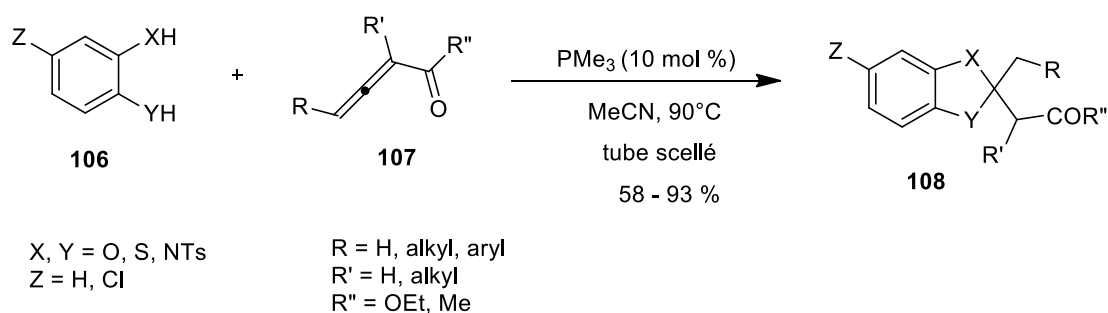


Schéma 30

En 2012 et dans la continuité de ses travaux, Prakash a optimisé sa méthodologie décrite précédemment⁸³ pour effectuer de nouvelles synthèses de benzimidazolines **111a**, 2,3-dihydrobenzo[d][1,3]oxazoles **111b** et de benzothiazolines **111c** (**Schéma 31**),⁸⁶ en remplaçant le ligand trifluorométhanesulfonate (OTf) de gallium par le tétrafluoroethanesulfonate ($\text{HC}_2\text{F}_4\text{SO}_3$). Ce changement s'est avéré efficace puisque le catalyseur $\text{Ga}(\text{HC}_2\text{F}_4\text{SO}_3)_3$ a donné de meilleurs résultats lors de la condensation de Strecker et présente l'avantage d'être inerte vis-à-vis de l'oxydation des acides forts de Brønsted.

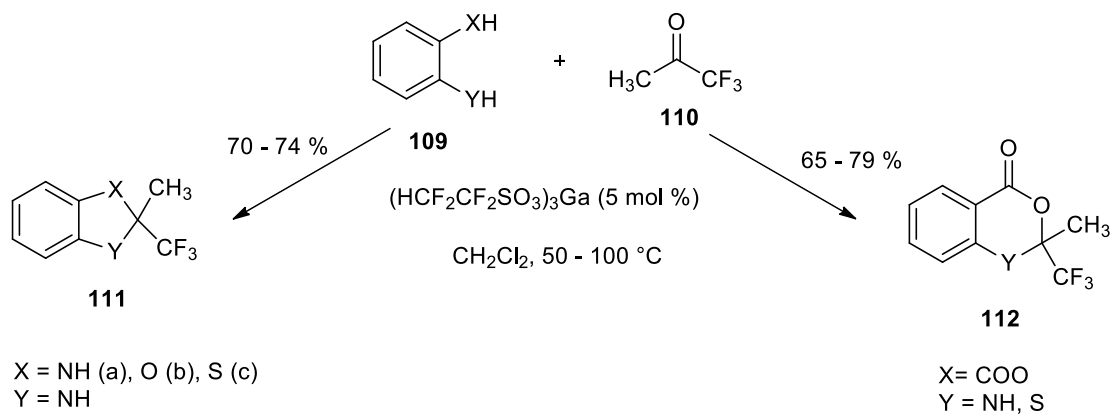


Schéma 31

⁸⁶ G. K. S. Prakash, T. Mathew, C. Panja, H. Vaghoo, K. Venkataraman, G. A. Olah, M. A. Harmer. *synthesis. catal.* **2012**, 354, 2163.

Tout récemment en 2013, Bian et al⁸⁷ ont développé une nouvelle méthode de synthèse basée sur une double addition de Michaël pour accéder aux 1,3-benzoxazolines **115a** et aux 1,3-benzothiazolines **115b** (Schéma 32). Cette approche consiste à condenser des dérivés de 2-aminophénol **113** sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate de méthyle **114** au reflux du méthanol pendant au moins 10 heures.

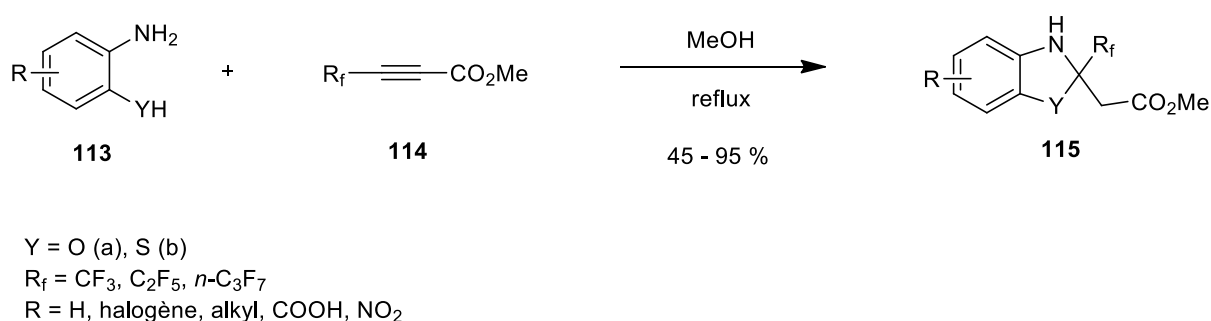


Schéma 32

La réaction est réalisée dans des conditions neutres ce qui signifie que c'est l'atome d'azote qui est impliqué dans la première de l'addition de Michaël pour permettre la synthèse d'hétérocycle après une deuxième addition intramoléculaire effectuée par l'atome d'oxygène ou de soufre.

Notons que l'utilisation du catéchol dans les mêmes conditions ne permet pas la formation de benzo[d][1,3]dioxole attendu

V. Synthèse des dérivés de 2,3-dihydrobenzo[d][1,3]oxazoles et benzo[d][1,3]oxothiazoles fluorés

Dans notre cas, l'utilisation d'un milieu basique (K_2CO_3) permet de surmonter la limite de cette réaction puisque des catéchols, des 2-aminophénols et des 2-aminothiophénols ont pu être condensés sur le dérivé fluoré **1a** pour conduire aux hétérocycles correspondant avec de bons rendements (Tableau 7 pages 65-66, et Tableau 8). C'est dans ce contexte nous

⁸⁷ L. Bian, X. Lu, J. Xu, J. Chen, H. Deng, M. Shao, Y. Jin, H. Zhang, W. Cao. *J. Fluorine Chem.* **2013**, 151, 20

avons donc étendu notre méthode aux dérivés 2-aminophénol et 2-mercaptophénol (**Schéma 33**).

Les 2,3-dihydrobenzo[d]oxazoles **104-107** et le benzo[d][1,3]oxothiazole **108** sont obtenus d'une manière totalement régiosélective avec des rendements allant de 53 à 64 %, ce qui confère à notre stratégie un caractère plus général.

Les résultats sont obtenus regroupés dans le **tableau 8** ci-dessous.

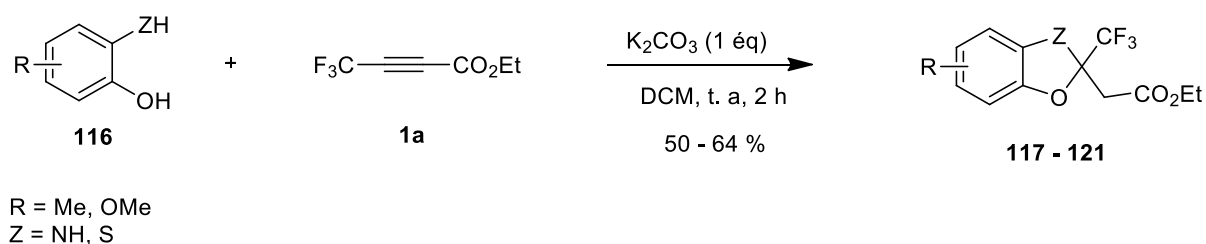


Schéma 33

Tableau 8 : 2,3-dihydrobenzo[d]oxazoles et le benzo[d][1,3]oxothiazole.

Entrée	Z	R	Produit	N°	Rdt (%)
1	NH	H		117	64
2	NH	<i>p</i> -Me		118	58
3	NH	<i>m</i> -Me		119	53
4	NH	<i>p</i> -OMe		120	63
5	S	H		121	50

Ces hétérocycles fluorés fonctionnalisés **117–121** présentent un centre stéréogène ce qui offre des possibilités pour synthétiser des dérivés benzo[d][1,3]oxazoles optiquement actifs.

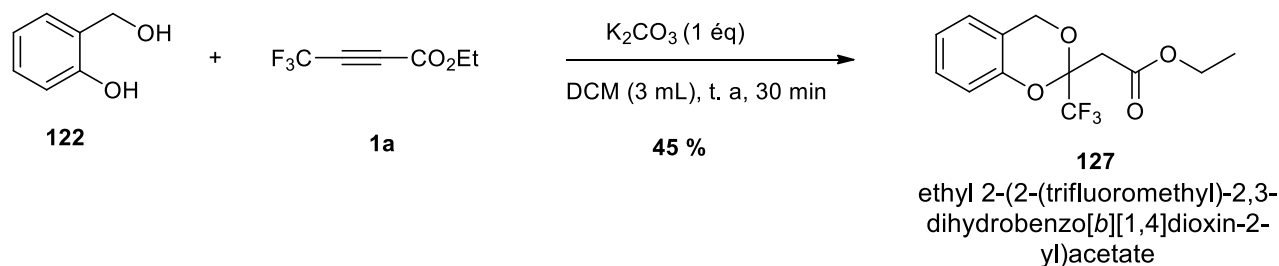
VI. Extension de la méthode au 2-(hydroxyméthyl)-phénol

VI.1 Synthèse de cétal fluoré à six chaînons

Les résultats obtenus en série aliphatique et en série aromatique et qui ont permis la synthèse des cétales fluorés nous ont conduits à envisager d'étendre la méthode à un diol comportant à la fois une fonction alcool aliphatique et une fonction alcool aromatique (**Schéma 34**).

En effet, la condensation du diol **122** sur le dérivé fluoré **1a** en présence d'un équivalent de K_2CO_3 à température ambiante dans le dichlorométhane a permis d'une manière totalement régiosélective la synthèse du cétal **123** à six chaînons avec un rendement de 45 %.

Ce résultat, issu de la double addition de Michaël, est très encourageant et laisse envisager la synthèse d'une nouvelle famille de cétal fluoré de ce type.



VI.2 Mécanisme de la réaction

Le mécanisme impliqué dans cette réaction est globalement similaire aux précédents (pages 47 et 60).

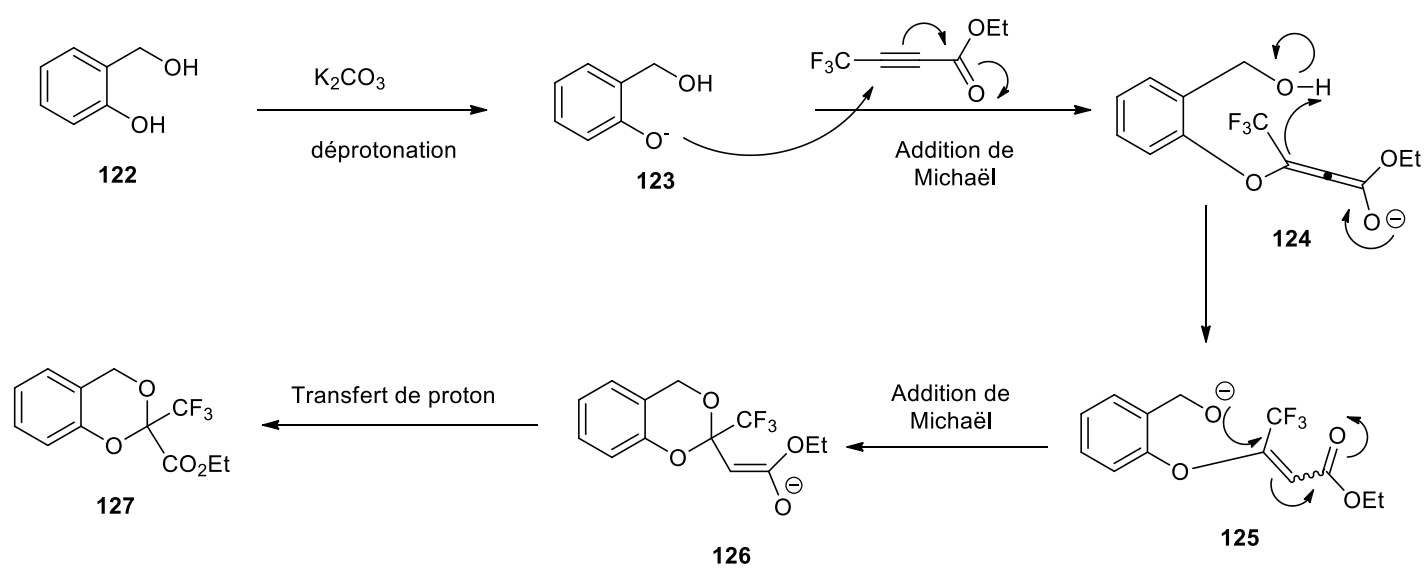


Schéma 35

Conclusion

Dans cette partie, nous avons développé, dans des conditions douces, une stratégie de synthèse générale et régiosélective d'accès aux dérivés benzo[d][1,3]dioxoles fonctionnalisés porteurs d'un groupement fluoré, en opposant les dérivés de catéchol aux perfluoroalcynes **1a** et **1b** en présence d'un équivalent de K_2CO_3 .

La méthode a été étendue aux aminophénols et au 2-mercaptophénol pour élargir le pannel d'accès à de nouveaux hétérocycles fluorés de type 2,3-dihydrobenzo[d]oxazole et benzo[d][1,3]oxothiazoles

Partie III : Hydrocarboxylation de
propiolate d'éthyle perfluorés : Application
à la synthèse d'hétérocycles

Chapitre I. : Hydrocarboxylation du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle

I. Synthèse d'isocoumarines fluorées :

I.1 Introduction

Les isocoumarins⁸⁸ (Fig. 14) sont une classe importante de lactones naturelles qui présentent un large éventail d'activités biologiques tels que des antimicrobiens et anti-allergique,⁸⁹ antifongique, anticancéreuse^{90,91} et des propriétés anti-VIH⁹² et sont également utilisés comme intermédiaires importants pour la synthèse de certains produits naturels.

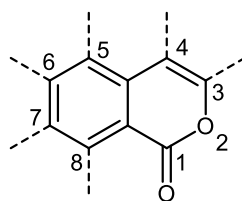


Figure 18 : Isocoumarines

Dans ce travail on s'intéressera essentiellement aux isocoumarines qui sont présentes comme motif de base : les rubromycines⁹³ qui possèdent une activité inhibitrice de la reverse

⁸⁸ (a) R. S. Mali, K. N. Babu. *J. Org. Chem.* **1998**, **63**, 2488. (b) F. M. Hauser, V. M. aghdanov. *J. Org. Chem.* **1988**, **53**, 4676. (c) R. D. Barry. *Chem. Rev.* **1964**, **64**, 229.

⁸⁹ M. Yoshikawa, E. Harada, Y. Naitoh, K. Inoue, H. Matsuda, H. Shimoda, J. Yamahara, N. Murakami. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, **42**, 222.

⁹⁰ (a) K. Nozawa, M. Yamada, Y. Tsuda, K. Kawai, S. Nakajima. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, **29**, 2689. (b) K. M. Meepagala, G. Sturtz, D. E. Wedge. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, **50**, 6989. (c) D. Engelmeier, F. Hadacek, O. Hofer, G. Lutz-Kutschera, M. Nagl, G. Wurz, H. Greger. *J. Nat. Prod.* **2004**, **67**, 19.

⁹¹ (a) T. Kawano, N. Agata, S. Kharbanda, D. Avigan, D. Kufe. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2007**, **59**, 329. (b) M. E. Riveiro, A. Moglioni, R. Vazquez, N. Gomez, G. Facorro, L. Piehl, E. R. De Celis, C. Shayo, C. Davio. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, **16**, 2665.

⁹² (a) Y. Shikishima, Y. Takaishi, G. Honda, M. Ito, Y. Takeda, O. K. Kodzhimatov, O. Ashurmetov, K. H. Lee. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, **49**, 877. (b) M. E. Goldman, G. S. Salituro, J. A. Bowen, J. M. Williamson, L. Zink, W. A. Schleif, E. A. Emini, E. A. *Mol. Pharmacol.* **1990**, **38**, 20.

⁹³ H. Brockmann, A. Zeeck, A. *Chem. Ber.*, **1970**, **103**, 1709.

transcriptase du HIV-1⁹⁴ et agit contre la télomérase humaine qui est produite d'une manière excessive dans les cellules cancéreuses,⁹⁵ le purpuromycine⁹⁶ (semi-synthétique) qui est actuellement un agent potentiel contre les infections vaginales,⁹⁷ l'héliquinomycine⁹⁸ qui est un inhibiteur de l'hélicase de l'ADN,⁹⁹ le coriandrine¹⁰⁰ extrait des feuilles du coriandre qui est un agent antiviral et qui a montré une activité anti HIV-1 *in vitro*¹⁰¹, et les xyridines A et B¹⁰² extraites des fleurs d'*Xyris indica* et l'artemidine¹⁰³ (Fig. 15).

⁹⁴ M. E. Goldman, G. S. Salituro, J. A. Bowen, J. M. Williamson, L. Zink, W. A. Schlieff, E. A. Emini, *Mol. Pharmacol.*, **1990**, 38, 20.

⁹⁵ T. Ueno, H. Takahashi, M. Oda, M. Mizunuma, A. Yokoyama, Y. Goto, Y. Mizushima, K. Sakaguchi, H. Hayashi, *Biochemistry*, **2000**, 39, 5995.

⁹⁶ a) C. Coronelli, H. Pagani, M. R. Bardone, G. C. Lancini, *J. Antibiot.*, **1974**, 27, 161. b) M. R. Bardone, E. Martinelli, E. F. Zerilli, C. Coronelli, *Tetrahedron*, **1974**, 30, 2747.

⁹⁷ A. Trani, C. Dallanoce, G. Pranzzone, R. Gianbattista, F. Ripamonti, B. P. Goldstein, R. Cibatti, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 967.

⁹⁸ A. Trani, C. Dallanoce, G. Pranzzone, R. Gianbattista, F. Ripamonti, B. P. Goldstein, R. Cibatti, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 967.

⁹⁹ a) M. Chino, K. Nishikawa, M. Umekita, C. Hayashi, T. Yamazaki, T. Tsuchida, R. Sawa, H. M. Hamada, T. Takeuchi, *J. Antibiot.*, **1996**, 49, 752. b) M. Chino, K. Nishikawa, T. Tsuchida, R. Sawa, H. Nakamura, K. T. Nakamura, M. Y. Muraoka, D. Ikeda, H. Naganawa, T. Sawa, T. Takeuchi, *J. Antibiot.*, **1997**, 50, 143. c) M. Chino, K. Nishikawa, A. Yamada, M. Oshono, t. sawa, F. Hanaoka, M. Ishizuka, T. Takeuchi, *J. Antibiot.*, **1998**, 51, 480.

¹⁰⁰ O. Ceska, S. K. Chaudhary, P. Warrington, M. J. Ashwood-Smith, G.W. Bushnell, G. A. Poulton, *Phytochem. Photobiol.*, **1988**, 27, 2083.

¹⁰¹ J. B. Hudson, E. A. Graham, L. Harris, M. J. Ashwood-Smith, *Phytochem. Photobiol.*, **1993**, 51, 491.

¹⁰² N. Ruangrunsi, T. Sekine, T. Phadungcharoen, S. Suriyagan, I. Murakoshi, *Phytochemistry*, **1995**, 38, 481.

¹⁰³ G. Batu, R. Stevenson, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 1532.

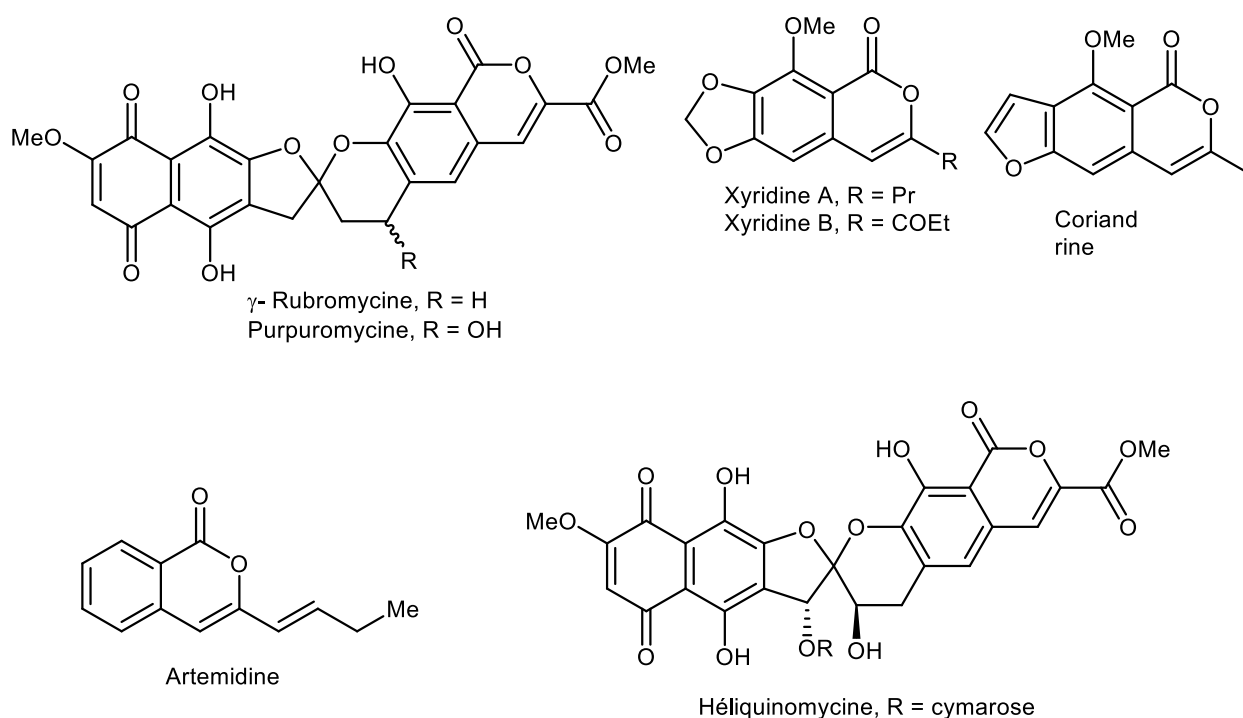


Figure 19 : les xyridines A et B extraites des fleurs d'*Xyris indica* et l'artemidine

I.2 Produits naturels possédant un motif isocoumarine

Les isocoumarines sont présentes aussi dans d'autres composés possédant des activités diverses comme des activités antiallergiques,¹⁰⁴ antimicrobiennes,¹⁰⁷ immunomodulatrices,¹⁰⁵ cytotoxiques,¹⁰⁶ antifongiques,¹⁰⁷ anti-inflammatoires,¹⁰⁸ antiangiogéniques,¹⁰⁹ phosphodiésterase de la guanosine cyclique 3',5-monophosphate sensible à l'antimoduline,¹¹⁰ et des activités toxiques pour les cellules leucémiques.¹¹¹

¹⁰⁴ a) H. Matsuda, H. Shimoda, M. Yoshikawa, *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, 7, 1445. b) M. Yoshikawa, E. Harada, Y. Naitoh, K. Inoue, H. Matsuda, H. Shimoda, J. Yamahara, N. Murakami, *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, 42, 2225.

¹⁰⁵ a) H. Matsuda, H. Shimoda, J. Yamahara, M. Yoshikawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 215. b) H. Shimoda, H. Matsuda, J. Yamahara, M. Yoshikawa, *Biol. Pharm. Bull.*, **1998**, 21, 809.

¹⁰⁶ A. C. Whyte, J. B. Gloer, J. A. Scott, D. Mallock, *J. Nat. Prod.*, **1996**, 59, 765.

¹⁰⁷ K. Nozawa, M. Yamada, Y. Tsuda, K. Kawai, S. Nakajima, *Chem. Pharm. Bull.*, **1981**, 29, 2689

¹⁰⁸ T. Furuta, Y. Fukuyama, Y. Asakawa, *Phytochemistry*, **1986**, 25, 517.

¹⁰⁹ J. H. Lee, Y. J. Park, H. S. Kim, Y. S. Hong, K-W. Kim, J. Lee, *J. Antibiot.*, **2001**, 54, 463.

¹¹⁰ V. R. Hedge, H. Wittreich, M. G. Patel, A. C. Horan, R. F. Hart, J. J. Troyanovich, M. S. Puar, V. P. Gullo, *J. ind. Microbiol.*, **1989**, 4, 209

Plusieurs médicaments à base d'isocoumarines ont été récemment synthétisés, on cite par exemple le NM-3¹¹² qui est un inhibiteur du processus de développement et de croissance des tissus vasculaires nommé angiogénèse, un processus naturel impliqué dans des maladies comme l'arthrite, le psoriasis et surtout le cancer¹¹⁵ et l'AGI-7¹¹³ qui assure pratiquement le même rôle que le NM-3 (**Figure. 20**).

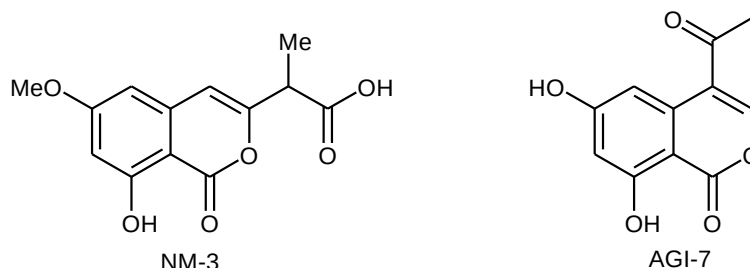


Figure 20 : NM-3 et AGI-7

I.3 Rappels bibliographiques sur la synthèse des isocoumarines

Plusieurs approches de synthèse d'isocoumarines ont été réalisées ces deux dernières décennies, parmi ces approches on peut citer les travaux suivants :

I.3.1 Synthèse d'isocoumarines à partir des *N*-méthoxy-*N*-méthylamides et de 2-méthoxy ou 2,4-diméthoxy-6-méthyl-benzoate d'éthyle

Lewis et *al*¹¹⁴ ont réalisé une synthèse régiosélective de 8-méthoxy et 6,8-diméthoxy isocoumarines substituées en position 3 en traitant le 2-méthoxy ou le 2,4-diméthoxy-6-méthyl-benzoate d'éthyle **130** par le LDA à -78 °C puis par le *N*-méthoxy-*N*-méthylamide pour obtenir après hydrolyse l'ester **131**. Le traitement de l'ester **131** par NaH conduit à l'anion intermédiaire. Cet anion évolue par la suite en entraînant une condensation intramoléculaire par l'intermédiaire de la forme énolate pour donner l'isocoumarine **132**. huit

¹¹¹ K. Umehara, M. Matsumoto, M. Nakamura, T. Miyase, M. Kuronyanagi, H. Noguchi, *Chem. Pharm. Bull.*, **2000**, 48, 566

¹¹² W. E. Bauta, D. P. Lovett, W. R. Jr. Cantrell, B. D. Burke, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 5967

¹¹³ S. Kim, G-J. Fan, J. Lee, J. J. Lee, D. Kim, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3127

¹¹⁴ C. L. Lewis, P. L. Spargo, J. Staunton, *Synthesis*, **1986**, 11, 944.

exemples ont été synthétisés par cette méthode avec des rendements satisfaisants (**Schéma 39**).

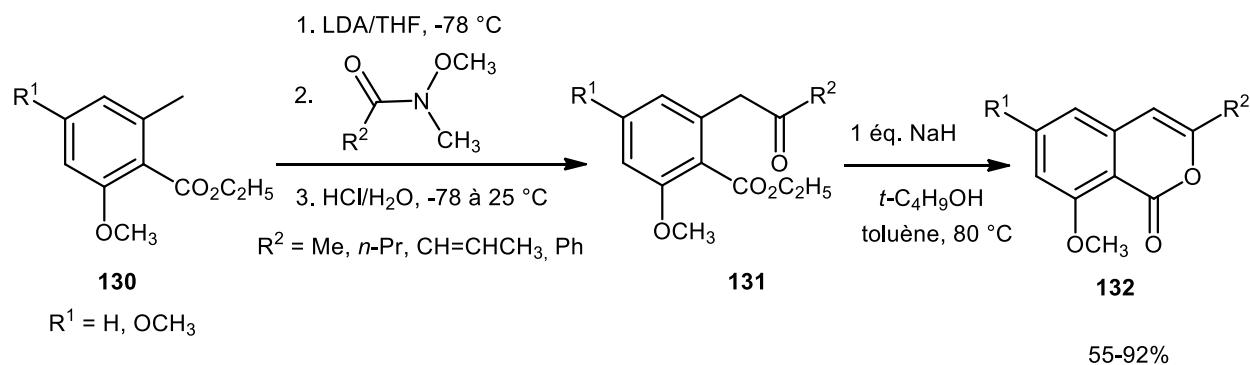
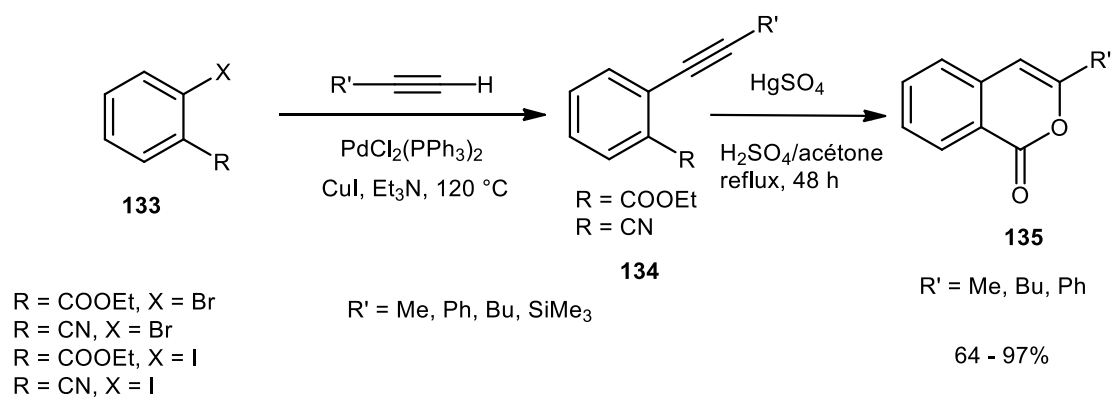


Schéma 39

I.3.2 Synthèse d'isocoumarines à partir des dérivés de l'acide 2-halobenzoïque

Sakamoto et al¹¹⁵ ont montré que l'hydratation d'acides *o*-alkynylbenzoïques en présence d'acide sulfurique et une quantité catalytique de sulfate de mercure HgSO₄ conduit aux isocoumarines substituées en position 3. Les acides ont été préparés en faisant réagir le 2-halobenzoate d'éthyle ou le 2-halobenzonitrile avec des alcynes vrais selon une réaction de couplage de type Sonogashira (**Schéma 40**) :



¹¹⁵ T. Sakamoto, M. An-Naka, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.*,

Schéma 40

Les rendements obtenus sont meilleurs avec le 2-bromobenzoate d'éthyle. Dans le cas de triméthysilylacétylène, l'hydratation par $\text{HgSO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ conduit à un produit non cyclisé. Cette méthode utilise des noyaux aromatiques non substitués avec un choix limité d'alcynes vrais.

Pour synthétiser une isocoumarine possédant un groupement ester en position 3, Sakamoto et al¹¹⁶ ont réalisé le couplage entre le 2-iodobenzoate d'éthyle et le 2-éthoxyacrylate d'éthyle en présence du 5% de Pd/charbon et du carbonate de potassium dans l'acétonitrile à 120 °C pendant 24 h. Le cinnamate formé est ensuite cyclisé en présence d'acide paratoluènesulfonique (APTs) au reflux du benzène pendant 20 h pour donner le 3-éthoxycarbonylisocoumarine avec un rendement de 70 % (**Schéma 41**).

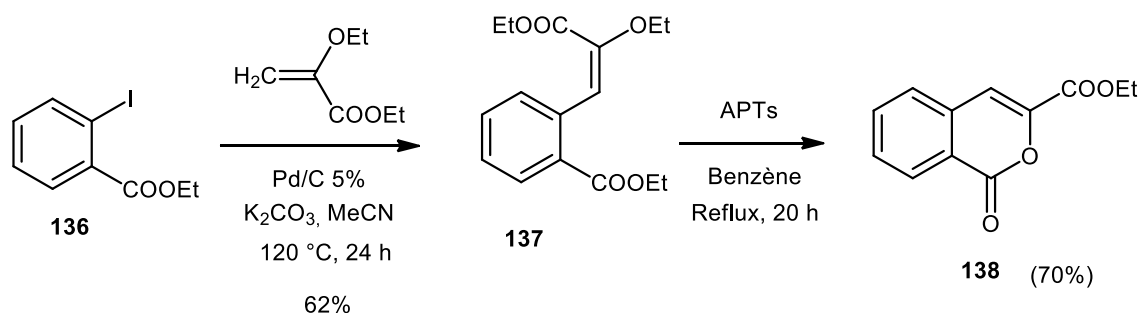


Schéma 41

Cette méthode n'est pas générale, seule l'isocoumarine substituée en position 3 par une fonction ester a été synthétisée. La méthode a été étendue à la synthèse d'isoquinolin-1-ones et aux indoles.

I.3.3 Synthèse d'isocoumarines à partir de 3-hydroxyisobenzofuran-1(3H)-one

Hauser et al¹¹⁷ ont réussi la synthèse des isocoumarines substituées en position 3 en condensant tout d'abord la 3-hydroxy isobenzofuran-1(3H)-one **149** sur un dérivé nitré **150**. Cette condensation dite de Henry conduit après réaction dans l'hydroxyde de

¹¹⁶T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Heterocycles*, **1988**, 27, 453

¹¹⁷ . F. M. Hauser, V. M. Baghdanov, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4676

sodium/méthanol au nitroalkylbenzofuranone **151** avec des rendements de 40 à 86%. Une réduction en présence du NaBH₄ dans le DMSO du composé **151** permet l'ouverture du cycle en acide nitroalkylbenzoïque **152** avec des rendements de 70 à 95%. L'auteur a proposé par la suite deux méthodes pour la transformation du groupement nitro en carbonyle. La première méthode (méthode A) consiste à utiliser de trichlorure de titane (procédure de McMurry¹¹⁸) en présence du NH₄OAc suivi d'une hydrolyse acide, on obtient un mélange constitué du céto-acide désiré **153**, de l'hémiacétal **154** et de l'isocoumarine **155**. Après traitement du mélange par l'anhydride acétique au reflux d'acétate d'éthyle en présence d'une quantité catalytique d'acide perchlorique,¹¹⁹ **153** et **154** sont cyclisés en isocoumarine **155** avec des rendements de l'ordre de 40%. Ces faibles rendements ont conduit l'auteur à examiner l'hydrolyse du produit **152** en présence du peroxyde d'hydrogène et de carbonate de potassium (méthode B).¹²⁰ Cette méthode donne uniquement l'hémiacétal **154** non isolé qui se cyclise dans les conditions cités précédemment pour donner l'isocoumarine **155** avec des rendements de 79 à 85 % (**Schéma 42**).

¹¹⁸ J. E. McMurry, J. Melton, *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 4367.

¹¹⁹ B. E. Edwards, P. N. Rao, *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 324.

¹²⁰ G. A. Olah, M. Arvanaghi, Y. D. Vankar, G. K. S. Prakash, *Synthesis*, **1980**, 662.

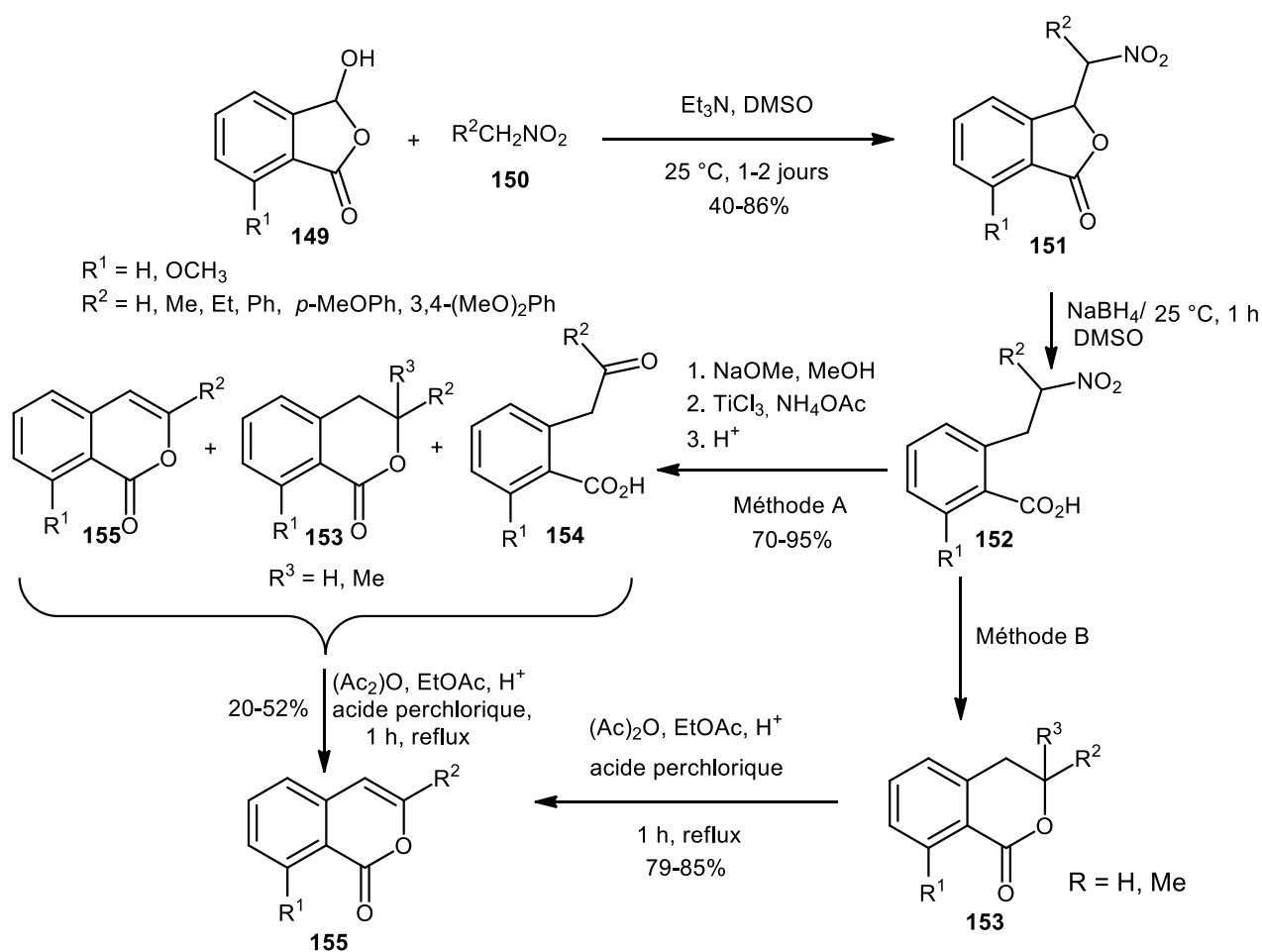
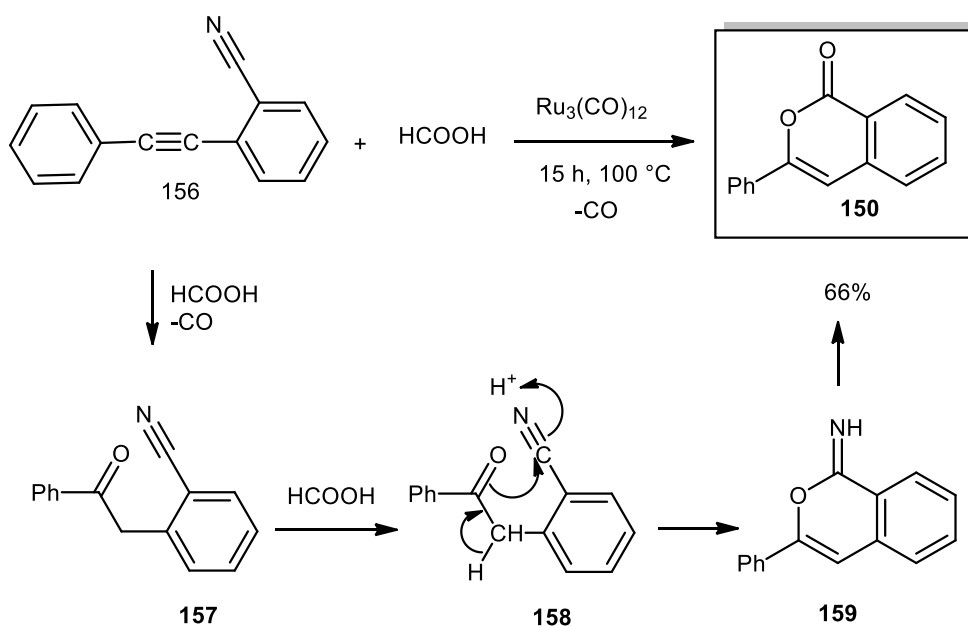


Schéma 42

I.3.4 Synthèse d'isocoumarines par hydratation d'alcynes disubstitués

Menashe et al¹²¹ ont montré que l'hydratation d'alcynes disubstitués en présence d'acide formique et de catalyseur tel que le $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ a permis la synthèse de 3-phénylisocoumarine avec un rendement de 66% à partir du (2-cyanophényl)phénylacétylène (**Schéma 43**). Malheureusement une tentative de généralisation de la méthode pour la synthèse des différentes isocoumarines n'a pas été concluante.

¹²¹ N. Menashe, Y. Shvo, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 7434.



I.3.5 Synthèse des 3-phénylisocoumarines à partir des acides 2-styrylbenzoïques et des *N*-phénylsélénosuccinimide (*N*-PSS)

La réaction des acides 2-styrylbenzoïques **161** avec le *N*-phénylsélénosuccinimide a été rapportée par Izumi et *al*¹²² en 1994. Les acides 2-styrylbenzoïques sont synthétisés à partir des dérivés d'acide 2-bromobenzoïque **160** et du styrène en présence de sels de palladium (II) selon une réaction de type Heck.¹²³ La condensation de ces acides sur le *N*-phénylsélénosuccinimide conduit à un mélange de 3-phénylisocoumarine **162** comme produit majoritaire et de 3,4-dihydroisocoumarine **163** comme produit minoritaire. Ce dernier est transformé par la suite en isocoumarine **162** après élimination spontanée du PhSeOH lors d'un traitement par l'acide 3-chloroperbenzoïque (Schéma 44).

¹²²T. Izumi, N. Morishita, *J. Heterocyclic. Chem.*, **1994**, 31, 145.

¹²³H. A. Dieck, F.R. Heck, *J. Organometal. Chem.*, **1975**, 93, 259.

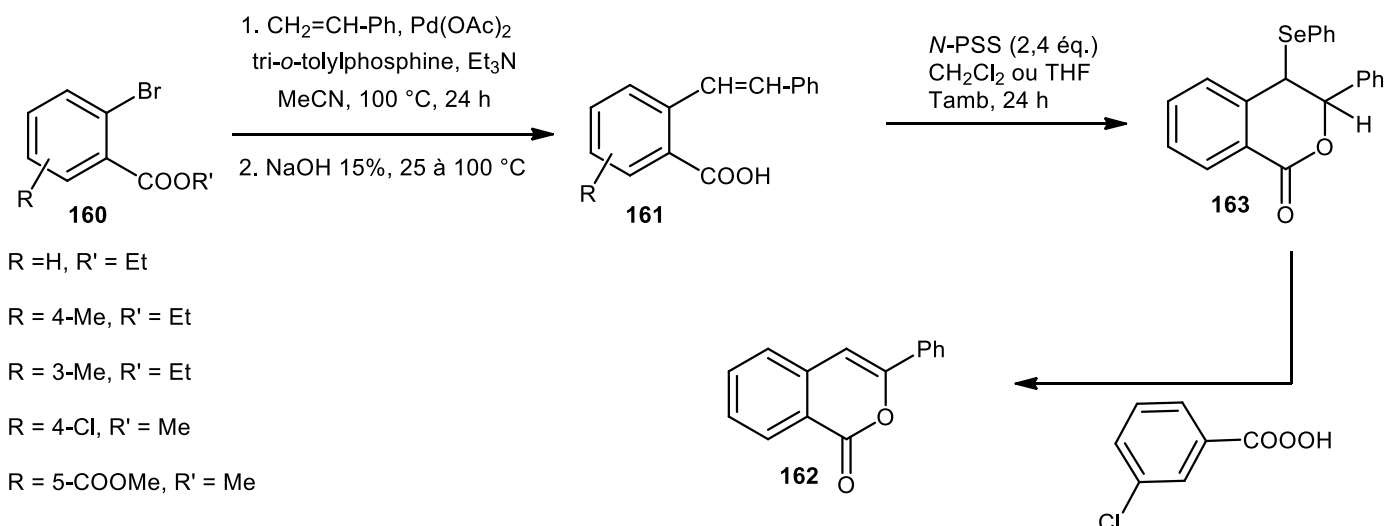


Schéma 44

Cinq exemples d'isocoumarines ont été synthétisés par cette méthode avec des rendements satisfaisants. La méthodologie utilisée a l'inconvénient d'utiliser des dérivés sélénés qui possèdent une toxicité non négligeable.

I.3.6 Synthèse d'isocoumarines à partir des acides 4,5-diméthoxy-2-alkylidènebenzoïques

Minami et *al*¹²⁴ ont mis en évidence une synthèse d'isocoumarines substituées en position 3 par cyclisation intramoléculaire de l'acide 4,5-diméthoxy-2-alkylidènebenzoïque **164** en présence de complexe du palladium. La réaction n'est pas totalement régiosélective car il y a formation des phthalides **166** dont les proportions varient selon la nature du groupement R utilisé (Schéma 45).

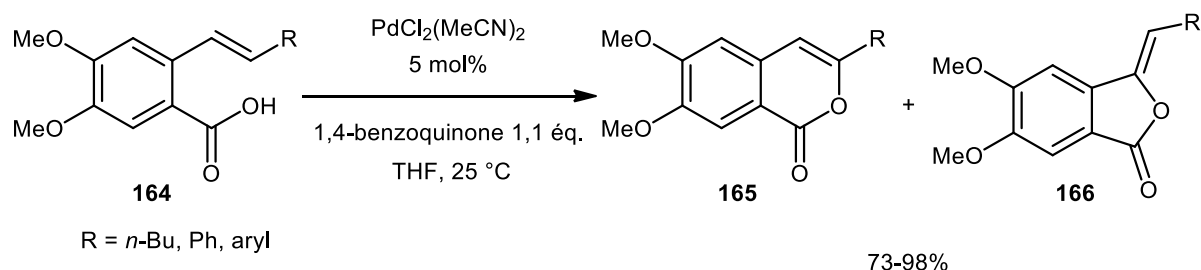


Schéma 45

¹²⁴ T. Minami, A. Nishimoto, Y. Nakamura, M. Hanaoka, *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, 42, 1700

I.3.7 Synthèse d'isocoumarines à partir de l'acide 2-iodobenzoïque et différents alcynes

Liao et al¹²⁵ ont fait réagir l'acide 2-iodobenzoïque avec divers alcynes vrais en présence du Pd(PPh₃)₄, Et₃N et ZnCl₂ dans le DMF pour obtenir des isocoumarines substituées en position 3. Les auteurs ont constaté qu'en absence du palladium ou de ZnCl₂, aucune réaction ne se produit. Il est aussi nécessaire d'utiliser du ZnCl₂ pour que la réaction soit totale. Sans la triéthylamine, les isocoumarines sont obtenues avec de très faibles rendements (<10%). Les alcynes ont été utilisés en large excès (3 éq) (**Schéma 46**).

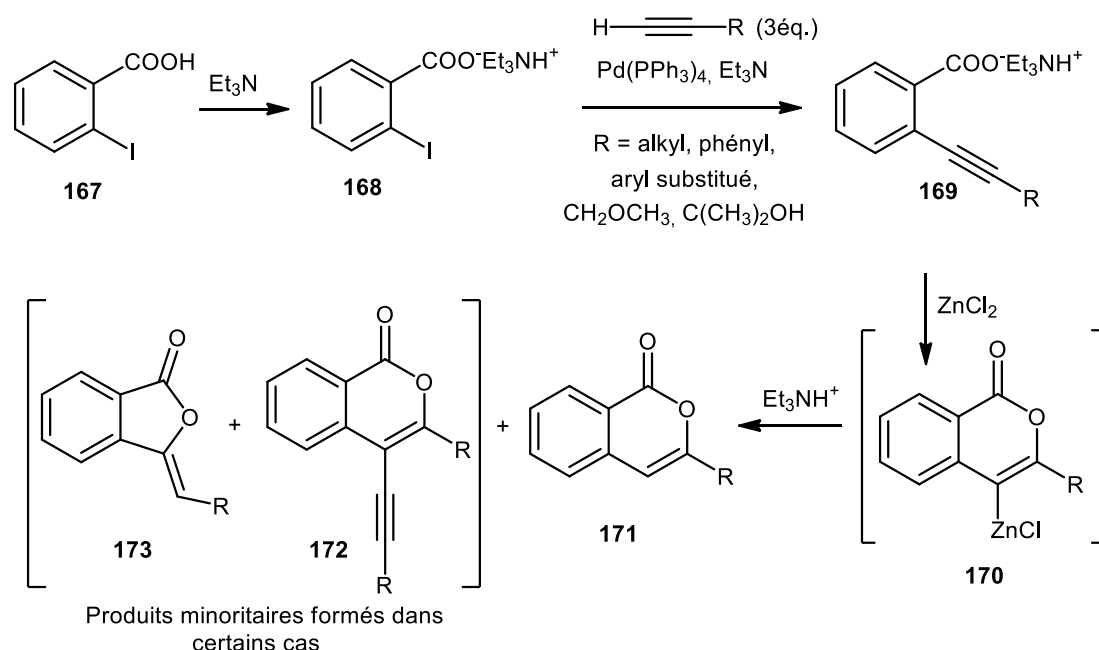


Schéma 46

I.3.8 Synthèse d'isocoumarines à partir des phtalides

En 1998, Mali et al¹²⁶ ont mis en évidence une synthèse des 3-alkyl-8-hydroxy isocoumarines à partir de phtalides. Cette méthode consiste à déprotoner les phtalides **174** par le LDA dans le THF à -78 °C suivi d'un piégeage électrophile par un aldéhyde conduisant aux composés intermédiaires de type **175**. Les composés **175** conduisent sélectivement au (Z)-5-

¹²⁵ H-Y. Liao, C-H Cheng, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 3711.

¹²⁶ R. Mali, K. N. Babu, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 2488

alkylidènephtalides **176** par action d'acide phosphorique et d'acide formique. En revanche le traitement de **175** par l'acide *para*-toluènesulfonique (APTS) à 110 °C, conduit à un mélange d'isocoumarines **177** deméthylé et d'isocoumarines **178** avec des rendements globaux satisfaisants (**Schéma 47**). Les 3-alkyl-8-hydroxyisocoumarines obtenues possèdent différentes activités biologiques et se présentent comme des intermédiaires de synthèse des différents produits naturels comme le canesin, le méthyl éther α - et β -Sorigenin et le 3,4-dihydro-3-alkylisocoumarines.¹²⁸

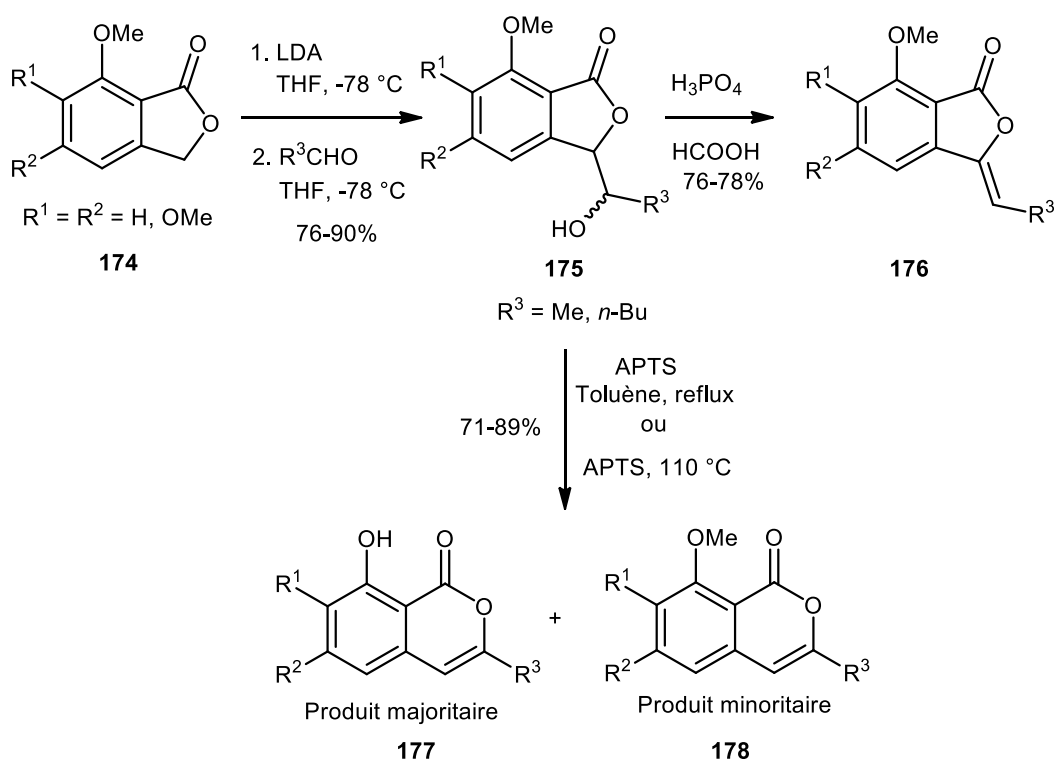


Schéma 47

I.3.9 Synthèse d'isocoumarines à partir de 2-(2', 2'-dibromovinyl)benzoate de méthyle et d'un vinyl ou aryl organostannique

Dans son étude de la réactivité des 1,1-dibromoalcènes vis-à-vis du couplage de type Stille, Wang et al¹²⁷ ont montré que le chauffage d'un mélange de 2-(2', 2'-

¹²⁷ . L. Wang, W. Shen, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 7625

dibromovinyl)benzoate de méthyle, d'un organostannique, en présence du tris-(dibenzylidene-acétone)dipalladium [$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$] et d'un ligand dans un solvant de faible polarité conduit à des isocoumarines substituées en position 3 avec de bons rendements (**Schéma 48**). Les meilleurs résultats sont obtenus en utilisant la tris-(2-furyl) phosphine (TFP)¹²⁸ dans le toluène à 100 °C :

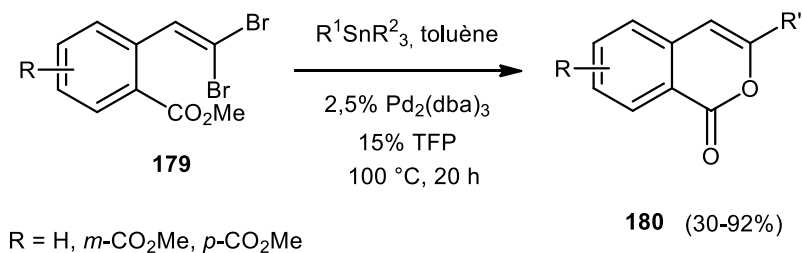


Schéma 48

Cette méthode ne permet pas de synthétiser des isocoumarines substituées par des groupements alkyles. Elle est limitée à la synthèse des isocoumarines substituées en position 3 par des alkylidènes ou des arylidènes.

I.4 Synthèse d'isocoumarines à partir des acides 2-alkynylbenzoïques

Sashida et al¹²⁹ ont réalisé la synthèse des isocoumarines substituées en position 3 à partir des acides 2-alkynylbenzoïques **181**. La cyclisation intramoléculaire de ces acides en présence des sels du Pd (II) dans le THF à température ambiante conduit à un mélange des isocoumarines **182** et des phtalides **183** dans un rapport qui varie selon la nature du substituant R (**Schéma 49**).

¹²⁸ V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 9585

¹²⁹ H. Sashida, A. Kawamukai, *Synthesis*, **1999**, 7, 1145

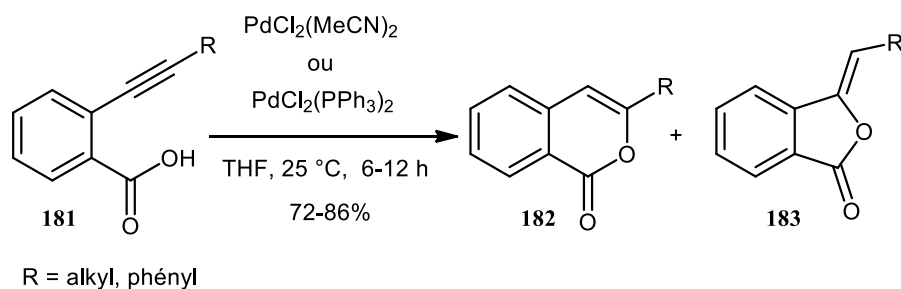


Schéma 49

I.4.1 Synthèse d'isocoumarines à partir d'isochromanes

Dans le but de développer une méthode générale de synthèse des isocoumarines et des dihydroisocoumarines à partir des isochromanes,¹³⁰ Bovicelli et al¹³¹ ont testé la réaction d'oxydation des 3-arylisochromanes **184** par le diméthyldioxirane (DMD). Cette oxydation conduit à un mélange de trois produits **185**, **186** et **187** (Schéma 50).

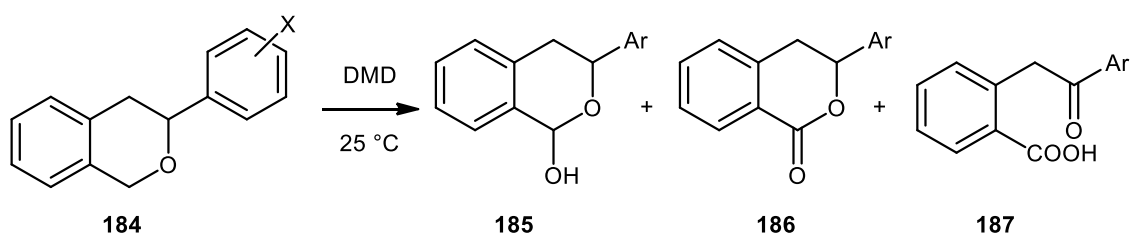


Schéma 50

L'utilisation d'un large excès de DMD permet d'oxyder le mélange en céto-acides **191** correspondants. Le traitement de ces derniers par POCl_3 conduit à des isocoumarines substituées en position 3 par des groupements aryles (Schéma 51).

¹³⁰ R. Antonioletti, P. Bovicelli, B. Crescenzi, P. Lupatelli, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6751.

¹³¹ P. Bovicelli, P. Lupatelli, B. Crescenzi, A. Sanetti, R. Bernini, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 14719.

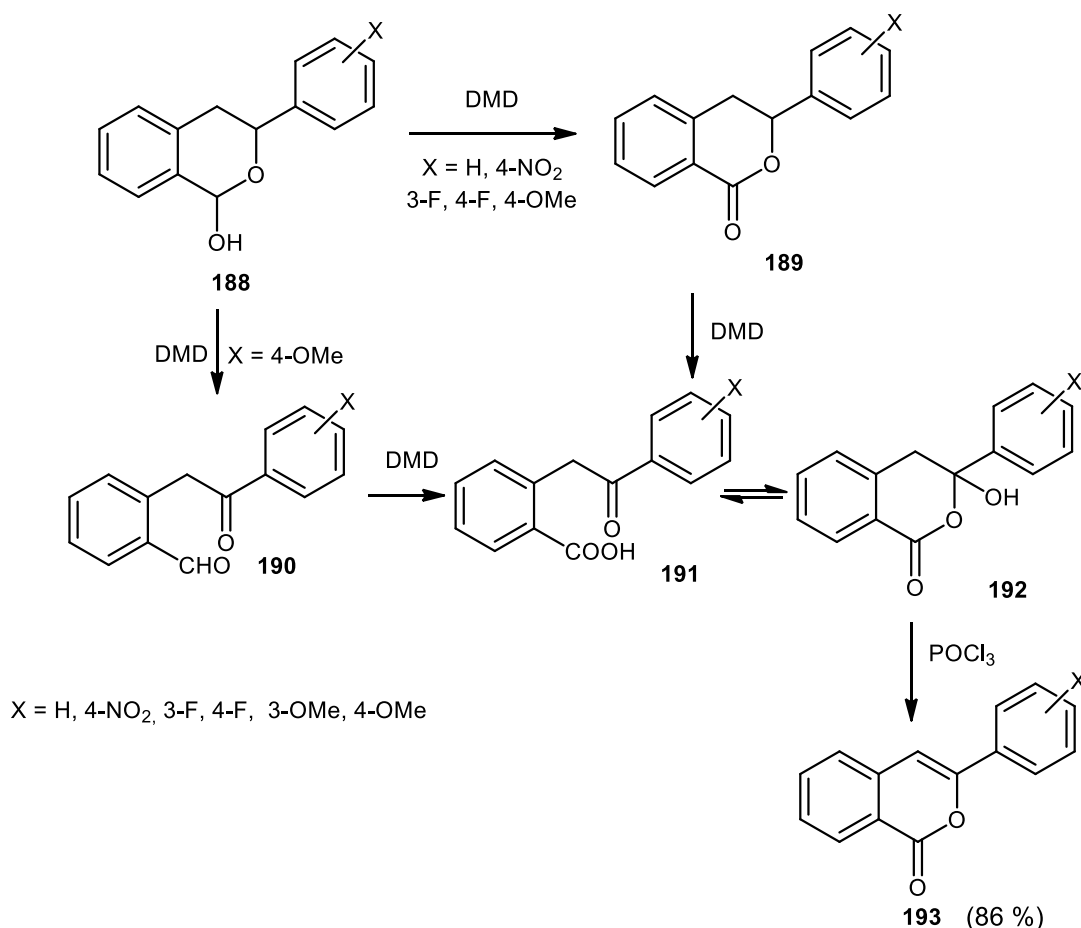


Schéma 51

I.4.2 Synthèse d'isocoumarines à partir des indénones

Dans le but de synthétiser le coriandrine, Mal¹³² a mis en évidence une nouvelle méthode pour la synthèse des isocoumarines à partir des indénones **194**. L'oxydation de ces indénones par H_2O_2 en présence de Na_2CO_3 donne les époxydes correspondants **195** avec des rendements satisfaisants. La pyrolyse effectuée, sur ces époxydes, sous vide conduit par une réaction de rétro Diels-Alder aux intermédiaires de type **196**. Ces intermédiaires **196** se cyclisent pour donner les isocoumarines correspondantes **197** avec de bons rendements (Schéma 52).

¹³² D. Mal, M. Bandyopadhyay, S. K. Ghorai, K. Datta, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 3677

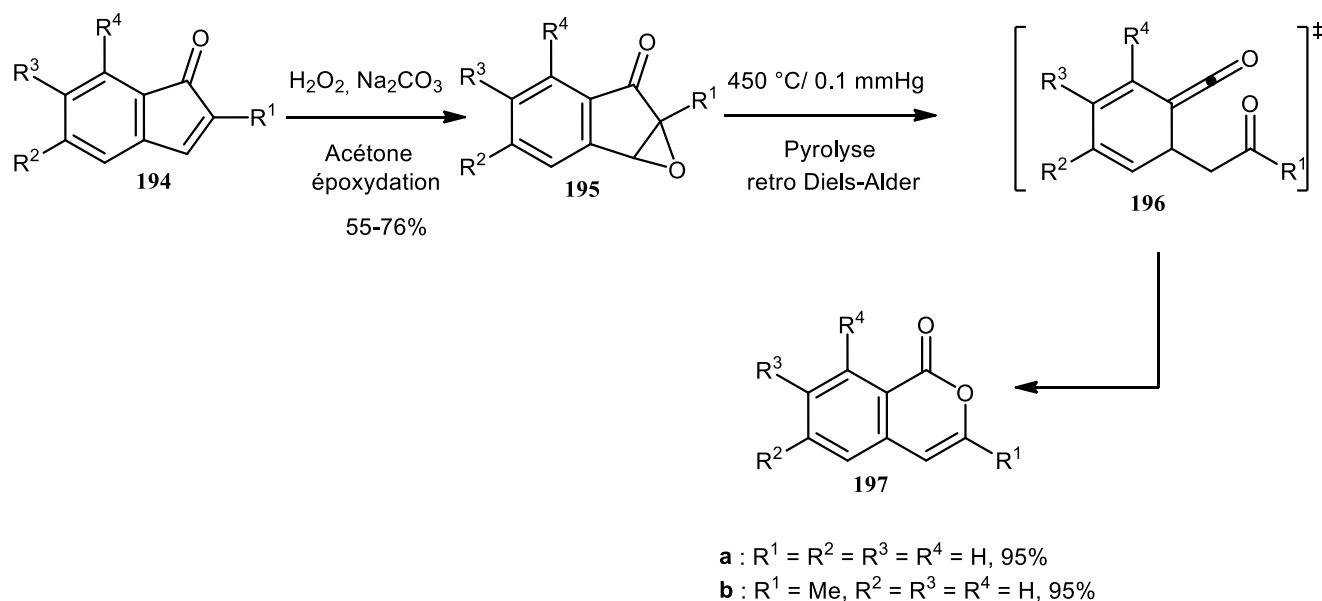


Schéma 52

I.4.3 A partir de 2-hydroxybenzoate de méthyle

En 2000, Rossi et *al*¹³³ ont réalisé la synthèse des (Z)-3-(1-alkylidène)phthalides et des isocoumarines substituées en position 3 à partir des dérivés de 2-hydroxybenzoate de méthyle **198**. Le traitement de ce dernier par NaH puis par $\text{C}_4\text{F}_9\text{SO}_2\text{F}$ conduit à la sulfone **199**. Une réaction de couplage avec des acétylures de zinc en présence de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ou avec des alcynes vrais dans les conditions de Sonogashira conduit à l'ester **200** qui est saponifié par la suite en donnant l'acide **201**. Une hétérocyclisation par la suite en présence de sels d'argent conduit à un mélange de phthalides **202** et d'isocoumarines **203** dans des proportions variables (Schéma 53).

¹³³ F. Bellina, D. Ciucci, P. Vergamini, R. Rossi, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 2533.

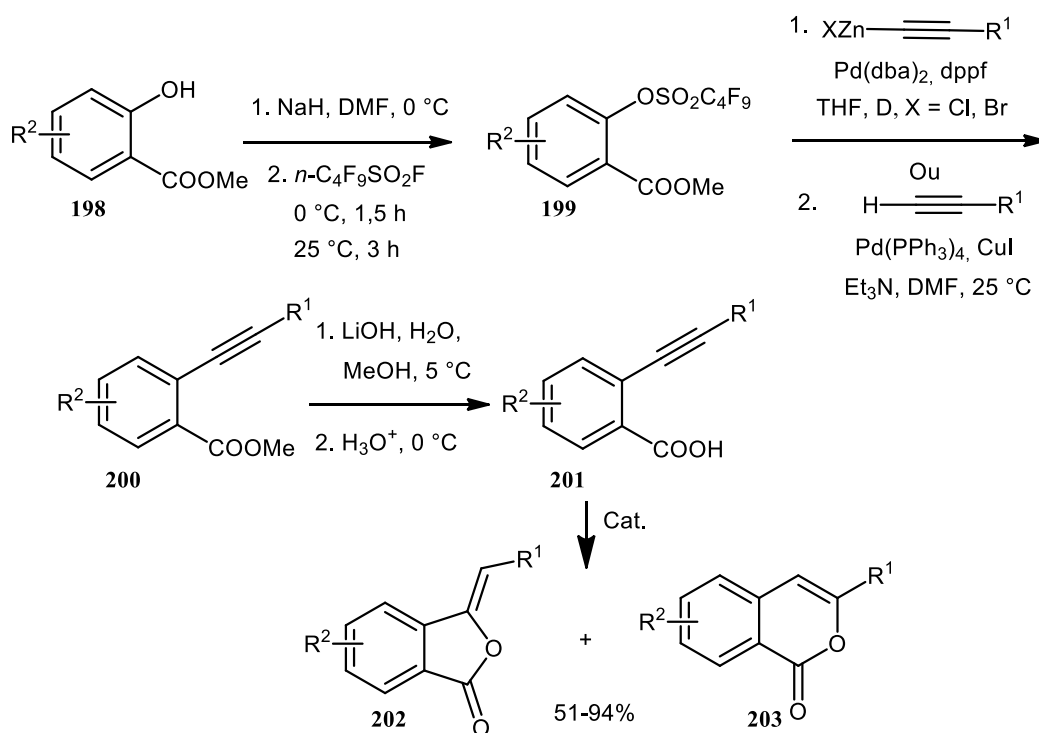
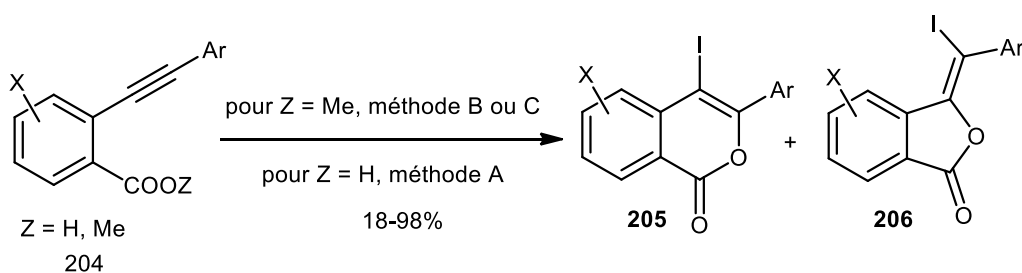


Schéma 53

Dans la continuité de leurs travaux sur la synthèse des hétérocycles, Rossi et *al*¹³⁴ ont réalisé une synthèse de 3-aryl-4-iodoisocoumarines par iodolactonisation des acides 2-alcynylbenzoïques ou des 2-alcynylbenzoates de méthyle. La méthode n'est pas totalement régiosélective car on observe dans plusieurs cas une formation de phtalides **206** dans un rapport qui varie selon les substituants (Schéma 54) :



Méthodes : A : 3 éq. I_2 , 3 éq. de NaHCO_3 , MeCN, 25°C , 1,5 h
 B : 1 éq. ICl , CH_2Cl_2 , 3,5 h
 C : 3 éq. I_2 , MeCN, $25\text{-}50^\circ\text{C}$, 3 h

Schéma 55

¹³⁴ . M. Biagetti, F. Bellina, A. Carpita, P. Stabile, R. Rossi, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5023.

I.4.4 A partir des α -diazophosphonates

Les α -diazophosphonates sont facilement préparés et possèdent une stabilité relativement importante en comparaison avec les α -diazocarbonyles grâce au groupement phosphoryle. Le carbone sp^2 de diazophosphonate est considéré comme un carbène¹³⁵ :

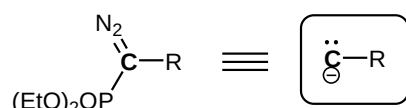
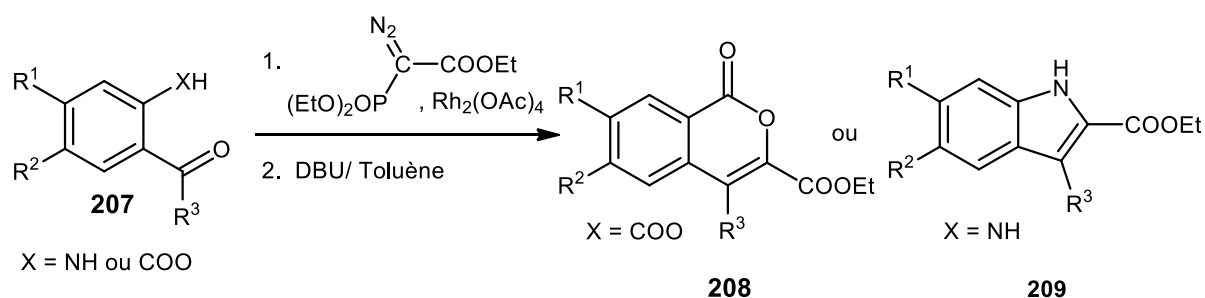


Figure 21 : Structure des α -diazophosphonates.

La réaction de ces α -diazophosphonates avec des composés aromatiques porteurs de fonction carbonyles en position 1 et 2 en présence de complexes de rhodium (II) suivi d'un traitement par le 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU) conduit à la formation d'indoles et d'isocoumarines avec des rendements satisfaisants (**Schéma 56**).



$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Ph}, 81\%$
 $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{H}, 54\%$
 $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{OMe}, R^3 = 3,4,5-(\text{OMe})_3\text{Ph}, 73\%$
 $R^1 = \text{OCH}_2\text{Ph}, R^2 = \text{H}, R^3 = 3,4,5-(\text{OMe})_3\text{Ph}, 73\%$

Schéma 56

¹³⁵ Y. Nakamura, T. Ukita, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2317

I.4.5 Synthèse d'isocoumarines à partir des orthobenzoates acétyléniques

Inspiré des travaux de Rossi¹³⁶ décrivant la synthèse d'isocoumarines par iodolactonisation des esters correspondants, Tuanli et al¹³⁷ ont utilisé la même méthodologie pour synthétiser des α -pyrones et des isocoumarines disubstituées en position 3 et 4 à partir des structures énynoates. Ces énynes fonctionnels sont synthétisés par une réaction de couplage de type Sonogashira¹³⁸ entre des esters β -iodés- α,β -insaturés et des alcynes vrais. Ces énynes sont cyclisés suite à une addition d'un électrophile (ICl, I₂, *p*-O₂NC₆H₄SCl, PhSeCl ou HI) suivi d'une attaque nucléophile du doublet libre de l'oxygène. La réaction suit un mode de cyclisation 6-*endo*-dig dans le cas où R² = alkyl ou phényl, conduisant ainsi à la synthèse des isocoumarines. En revanche, cette cyclisation s'oriente vers la formation des phthalides dans le cas où R² = H ou Si(*i*-Pr)₃ (**Schéma 57**).

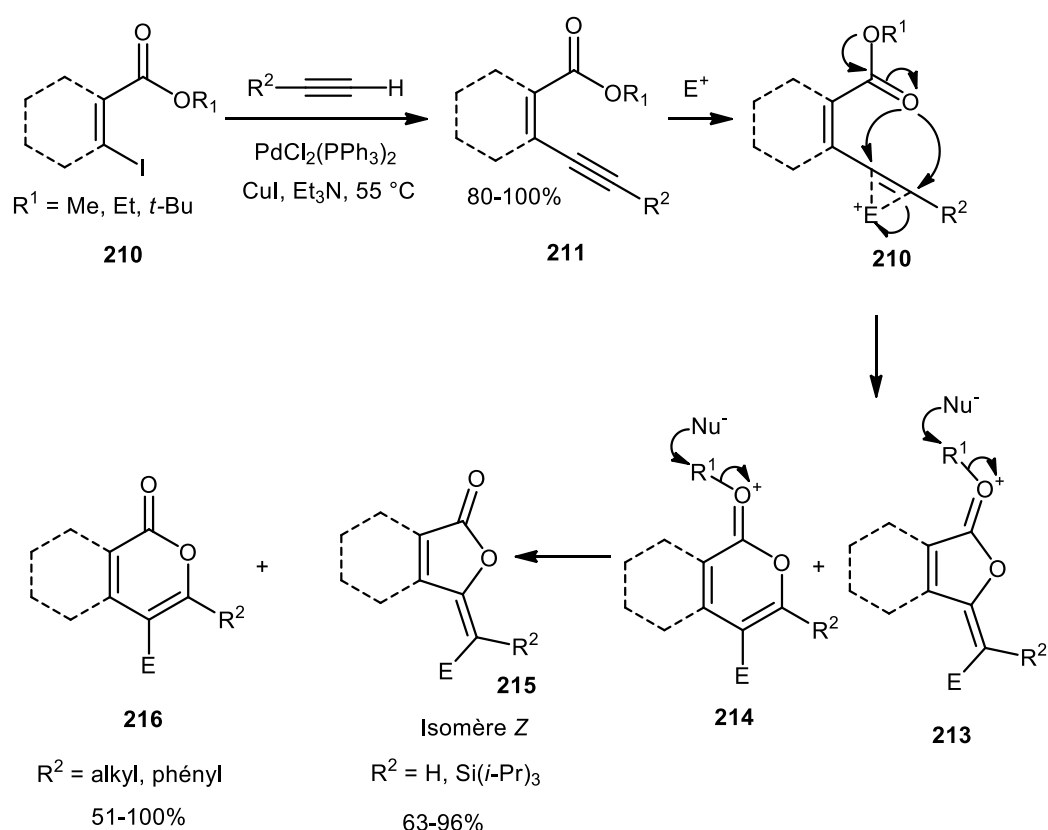


Schéma 57

¹³⁶ 43. Y. Nakamura, T. Ukita, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2317.

¹³⁷ . Y. Tuanli, R. Larock, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 5936.

¹³⁸ K. Sonogashira, *In Compréhensive Organic Synthesis*, Trost. B. M., Ed., Pergamon : Oxford, UK, **1991**, 3, 521.

I.4.6 A partir des dérivés du 2-iodo-*N*-phenyl benzamide

Pour accéder aux isocoumarines substituées en position 6 et sur le noyau aromatique, Kavala¹³⁹ a développé une stratégie à partir de 2-iodo-*N*-phenylbenzamides en présence des 1,3-dicétones, de carbonate de césium et d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre (I). Cette réaction nécessite un chauffage à 100 °C dans le DMSO et ne permet pas d'introduire une variété de groupement en position 3 (**Schéma 58**).

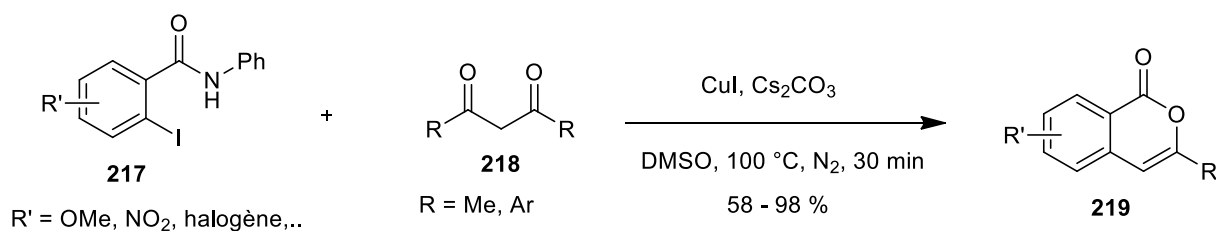


Schéma 58

I.4.7 A partir de dérivés d'acide *o*-halobenzoïque

Dans le même ordre d'idée et en utilisant des conditions légèrement modifiées, Cai *et al.*,¹⁴⁰ ont montré que les acides 2-halobenzoïques peuvent être condensés sur les β-dicarbonylés pour conduire à leur tour aux isocoumarines substituées en position 3 et sur le noyau aromatique. Cette approche présente les mêmes limites que précédemment puisque seuls les groupements alkyles et aryles peuvent être introduits en positions 3 (**Schéma 59**).

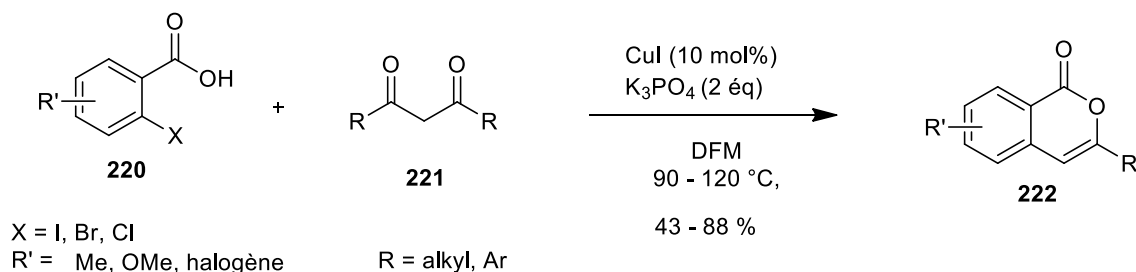


Schéma 59

¹³⁹ V. Kavala, C.-C. Wang, D. K. Barange, C.-W. Kuo, P.-M. Lei, C.-F. Yao. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5022.

¹⁴⁰ S. Cai, F. Wang, C. Xi, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 2331.

I.4.8 A partir de dérivés de 1-(2-halophényl)-1,3-dione

Les dérivés du 1-(2-halophényl)-1,3-dione ont pu être utilisés par Ge et *al.*¹⁴¹ Pour synthétiser des isocoumarines substituées en positions 3 en présence d'acide picolique (20 mol %) et de K₂CO₃ (2 éq). La réaction se déroule en cascade en passant un intermédiaire cétène instable évoluant par la suite vers la formation de benzopyranones 225 (**Schéma 60**).

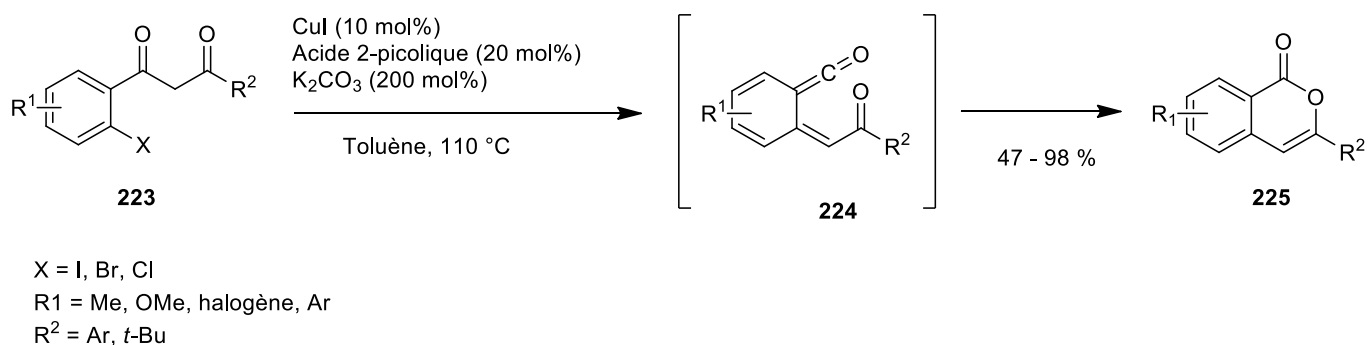


Schéma 60

I.4.9 A partir des dérivés de 1-(2-bromophényl)propan-2-one

Pour synthétiser des isocoumarines substituées en positions 3 et 4, Fei et *al.*¹⁴² ont décrit une méthodologie originale et régiosélective basée sur l'incorporation de cyanure de *tert*-butyle en présence de Pd(OAc)₂ comme catalyseur et de DPEPhos comme ligand (**Schéma 61**).

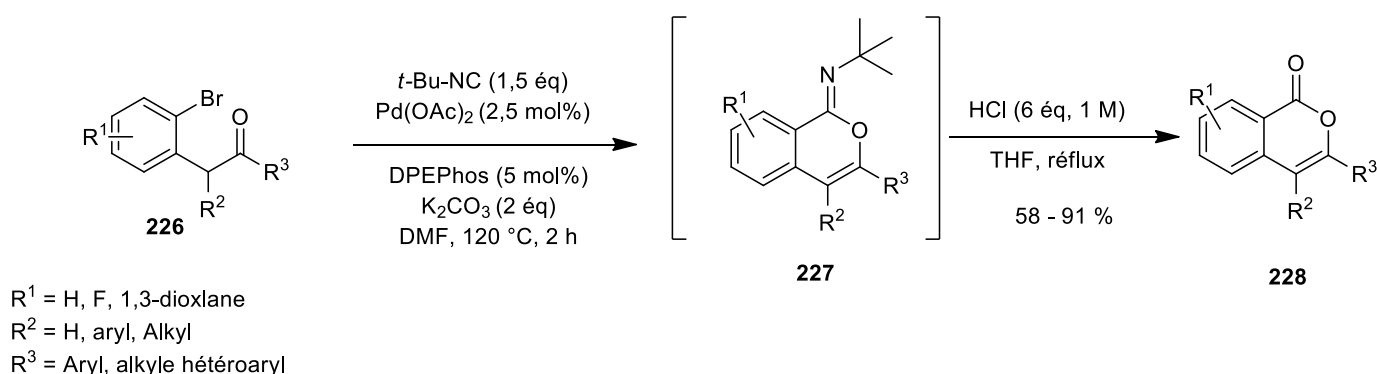


Schéma 61

¹⁴¹ Z.-Y. Ge, X.-D. Fei, T. Tang, Y.-M. Zhu, J.-K. Shen, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5736.

¹⁴² X.-D. Fei, Z.-Y. Ge, T. Tang, Y.-M. Zhu, S.-J. Ji, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 10321-10328.

I.5 A partir de diarylalcynes

Une autre approche permettant de synthétiser des isocoumarines substituées en position 3 par un groupement aryle a été développée par Alami et *al.*¹⁴³ Cette réaction nécessite des conditions drastiques ; chauffage à 160 °C au micro-onde, en utilisant des diarylacétyléniques porteurs d'une fonction ester et d'un motif acétylénique en position 2 (**Schéma 62**). Cette méthode a l'avantage de ne pas faire appel aux catalyseurs à base de métaux de transitions.

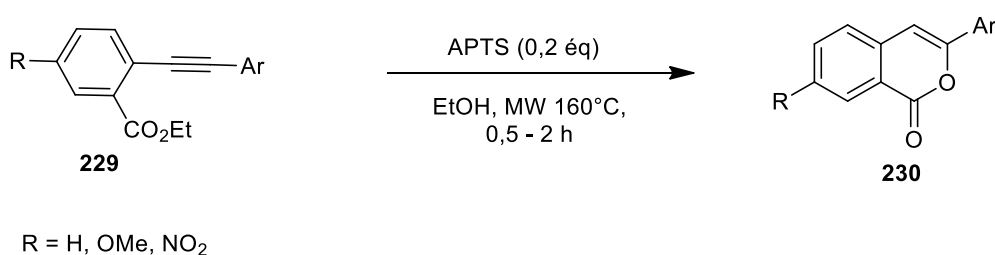


Schéma 62

I.5.1 A partir d'o-(alcynyl)benzoates

Les dérivés de phénylacétylène porteurs d'une fonction ester en position 2 peuvent conduire aussi aux 4-haloisocoumarines par halolactonisation en utilisant une quantité catalytique de CuX₂ et de Cy₂NH, HX (**Schéma 63**).¹⁴⁴

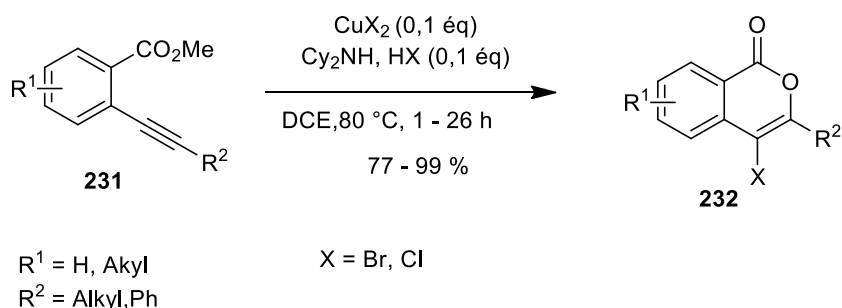


Schéma 63

¹⁴³ G. Le Bras, A. Hamze, S. Messaoudi, O. Provot, P.-B. Le Calvez, J.-D. Brion, M. Alami, *Synthesis*, **2008**, 1607.

¹⁴⁴ Y. Liang, Y.-X. Xie, J.-H. Li, *Synthesis*, **2007**, 400.

I.5.2 A partir d'acides o-halobenzoïques : Acquis du laboratoire

1) En utilisant des allényltributhylétain :

Nous avons montré au laboratoire qu'il était possible d'accéder d'une manière "one-pot" aux isocoumarines substituées en position 3 à partir des acides 2-iodobenzoïques et d'allényltributhylétains en présence des complexes au palladium.¹⁴⁵ Cette méthode est totalement régiosélective et procède par une séquence de couplage de type Stille et oxacyclisation (**Schéma 64**).

La difficulté d'obtenir une grande variété d'allényltributhylétains semble constituer la limite de la stratégie.

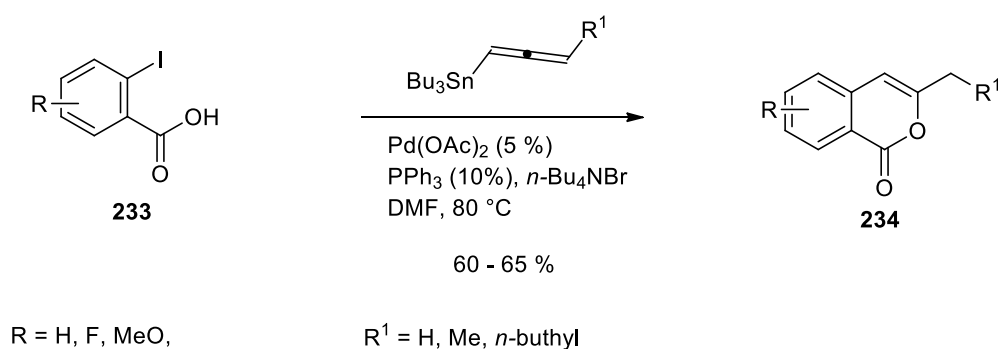


Schéma 64

2) En utilisant des alcynes vrais

Le laboratoire a montré également qu'il était possible de réaliser la synthèse d'isocoumarine substituées en position 3 en utilisant une approche peu coûteuse ne nécessitant pas l'emploi de catalyseur au palladium. En effet, les acides 2-iodobenzoïques opposés aux alcynes vrais en présence de CuI (20 mol %), K₂CO₃ (2 éq) à 60 °C dans le DMF conduisent aux benzopyranones attendues (**Schéma 65**).¹⁴⁶

¹⁴⁵ K. Cherry, J.-L. Parrain, J. Thibonnet, A. Duchêne, M. Abarbri. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6669.

¹⁴⁶ S. Inack-Ngi, Rahmani, L. Commeiras, G. Chouraqui, J. Thibonnet, A. Duchêne, M. Abarbri, J.-L. Parrain. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 779.

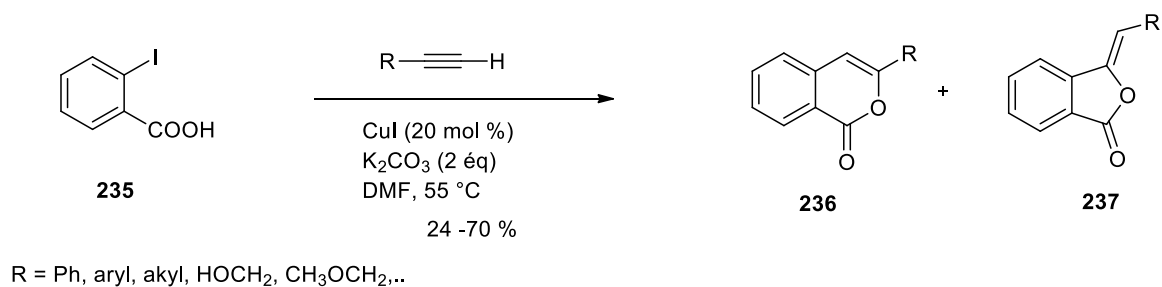


Schéma 65

Le mécanisme de la réaction est le suivant :

Déprotonation de la fonction acide, puis addition du cuivre pour donner l'intermédiaire 1, suivi d'une addition oxydante et formation du substrat 2 qui va se complexer à l'alkyne, changement de ligand avec élimination HI, puis formation d'un cupronium 4, ensuite on a une cyclisation intramoléculaire pour donner le composé 5, après transfert de proton on obtient le produit final 6.

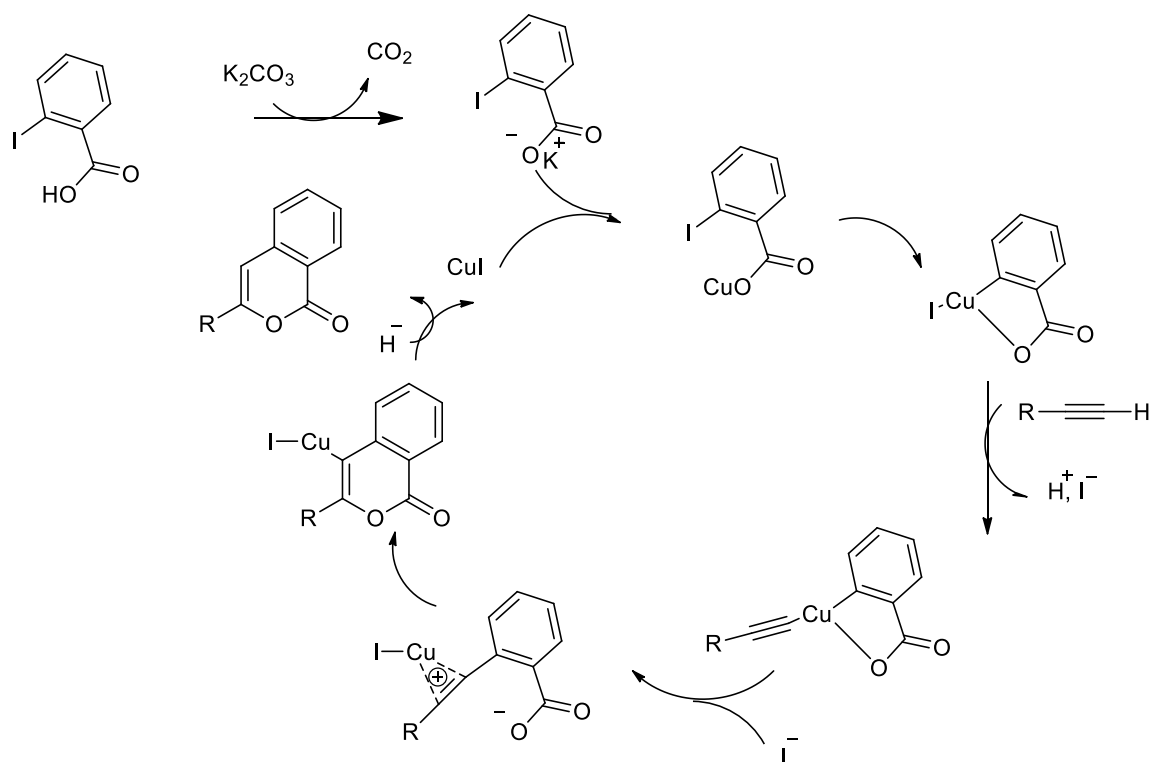


Schéma 66 : Mécanisme de synthèse d'isocoumarine

Par la suite et en utilisant des conditions très proches, Lee a montré que l'élévation de la température à 100 °C permet de résoudre le problème de régiosélectivité puisque dans la majorité des cas seuls les isocoumarines sont isolées (**Schéma 66**).¹⁴⁷

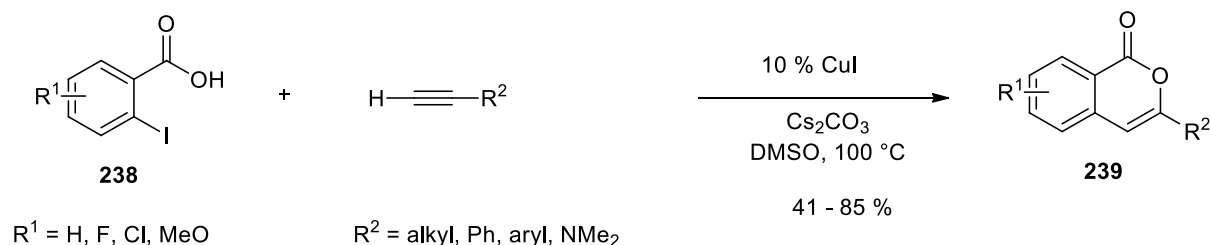


Schéma 66

3) En utilisant des alcynes disubstitués

Tout récemment, Guo¹⁴⁸ a mis au point une méthodologie de synthèse pour accéder aux isocoumarines fonctionnalisées par hydrocarboxylation des dérivés tétrolates suivi d'une C-alkylation de type Hullman en utilisant des acides 2-halobenzoïques en présence de CuCl₂ (10 mol %) et de K₂CO₃ (2 éq) (**Schéma 67**).

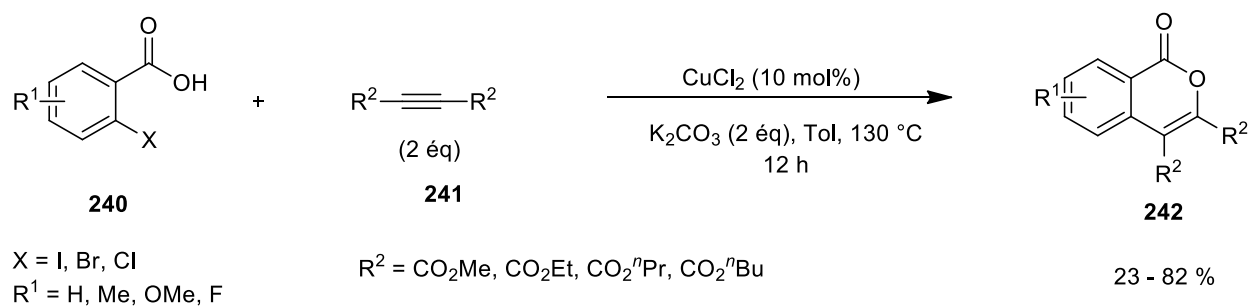


Schéma 67

La limite de cette réaction réside dans l'utilisation d'alcynes disubstitués symétriques pour mieux contrôler la régiosélectivité.

¹⁴⁷ M. R. Kumar, F. M. Irudayanathan, J. H. Moon, S. Lee. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 3221.

¹⁴⁸ X.-X. Guo, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 1660.

II. Synthèse des isocoumarines polysubstituées porteuses d'un groupement CF₃ en position 3 et d'une fonction ester en position 4

II.1 Synthèse d'isocoumarine substituées par un groupement CF₃ en position 3

Nous nous sommes inspirés des travaux de Guo¹⁴⁹ pour tester la réactivité de notre synthon fluoré **1a** vis-à-vis des acides 2-halobenzoïques en utilisant les mêmes conditions décrites précédemment. La transformation est totalement régiosélective puisque seules les isocoumarines substituées par un groupement CF₃ en position 3 ont été obtenues (**Schéma 68**, **Tableau 10**).

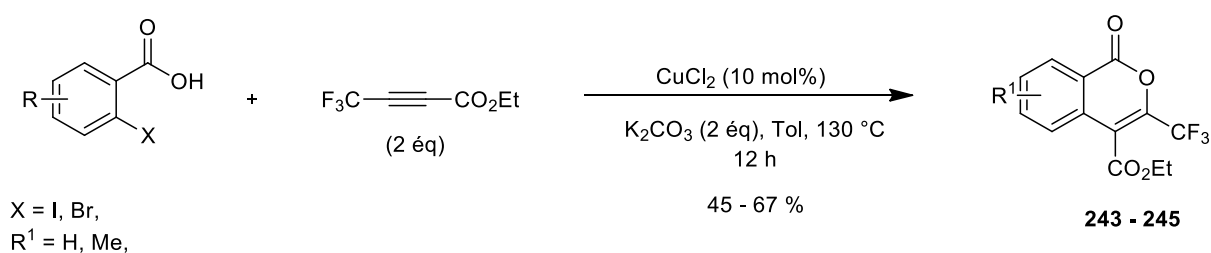
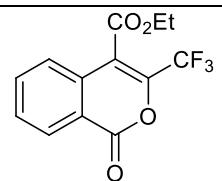
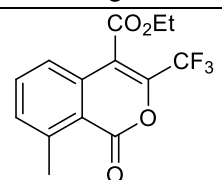
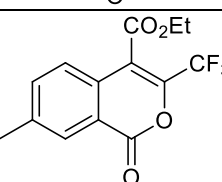
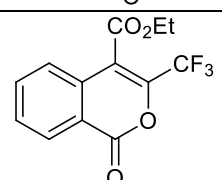


Schéma 68

¹⁴⁹ X. -X. Guo. *J. Org. Chem.* **2013**, 78 1660

Tableau 5 : Préparation des isocoumarines fluorées

Entrée	R	X	Produit	Rdt (%)	N°
1	H	I		67	243
2	<i>o</i> -Me	Br		54	244
3	<i>m</i> -Me	I		45	245
4	H	Br		64	243

Les benzopyranones **243** à **245** ont été isolées avec des rendements satisfaisants. Pas de différence significative en terme de rendement selon que l'halogène soit un atome d'iode ou un atome de brome (entrées **1** et **4**, **Tableau 10**). Les isocoumarines obtenues sont originales puis que seules trois références sont rapportées dans la littérature décrivant la synthèse d'une isocoumarine substituée par un groupement CF₃ en position 3.¹⁵⁰

D'autres dérivés d'acides 2-iodobenzoïques peuvent être condensés pour synthétiser de nouvelles isocoumarines et de généraliser la méthode.

III Extension de la méthode en série indolique : Synthèse d'indolo[2,3-*c*]pyran-1-ones

¹⁵⁰a) Y. Chemykh, B. Jurásek, P. Beier. *J. Fluorine. Chemistry*. **2014**, 162, 71. b) Y. V. Zonov, V. M. Kaprov, V. E. Platonov. *J. Fluorine. Chemistry*. **2007**, 128, 1065. c) Brevet **2001**.

Depuis quelques années, le laboratoire s'intéresse à la chimie des indoles et en particulier à la synthèse et à la réactivité de l'acide 3-iodo-1*H*-indole-2-carboxylique (**Figure 22**).

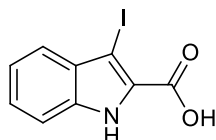
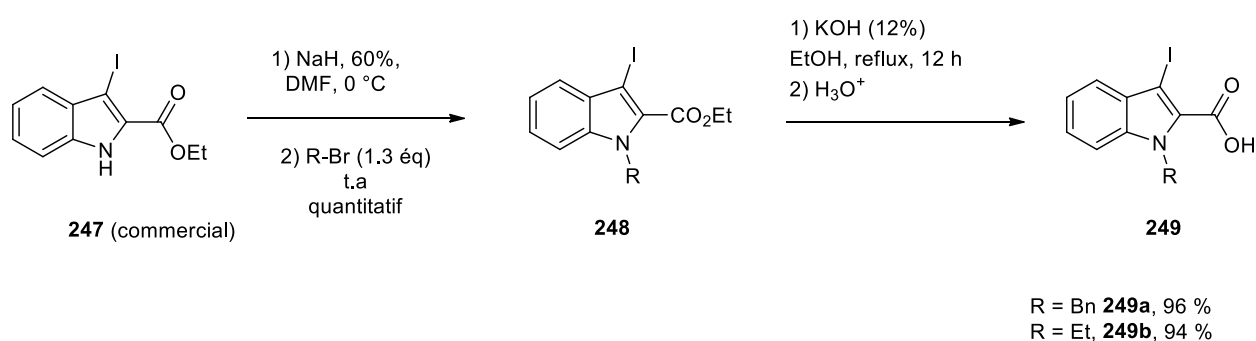


Figure 22 : Acide 3-iodo-1*H*-indole-2-carboxylique

Notre maîtrise pour la synthèse de ses dérivés indoliques porteurs d'une fonction acide en position 2 et d'un atome d'iode en position 3, nous a incité à tester leur réactivité vis-à-vis du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle en utilisant les conditions décrites précédemment dans la cas de l'acide 2-iodobenzoïque.

Nous avons dans un premier temps condensé le dérivé fluoré **1a** sur l'acide 3-iodo-1*H*-indole-2-carboxylique dans l'objectif d'introduire un noyau pyranone. Cette réaction a conduit à un mélange de plusieurs produits et seuls des traces de produit de cyclisation attendu sont observées en RMN du proton.

Nous avons donc décidé d'utiliser des dérivés indoliques substitués sur l'atome d'azote par un groupement alkyle dont la stratégie de synthèse est décrite dans le schéma **69** ci-dessous :



Les indoles **249a** et **249b** protégés en position 1 par un groupement benzyle ou éthyle ont été à nouveau condensé les dérivés fluorés **1a** et **1b** dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment. Il en résulte que les produits de cyclisations sont obtenus avec de bons rendements.

La réaction est complètement régiosélective puisque seuls un noyau pyranone est introduit sur le motif indolique (**Schéma 50**).

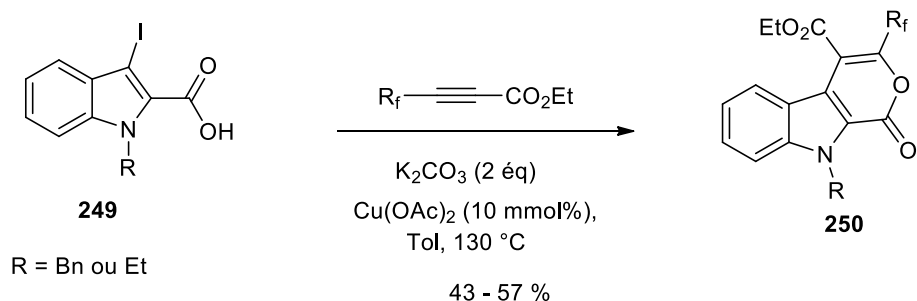
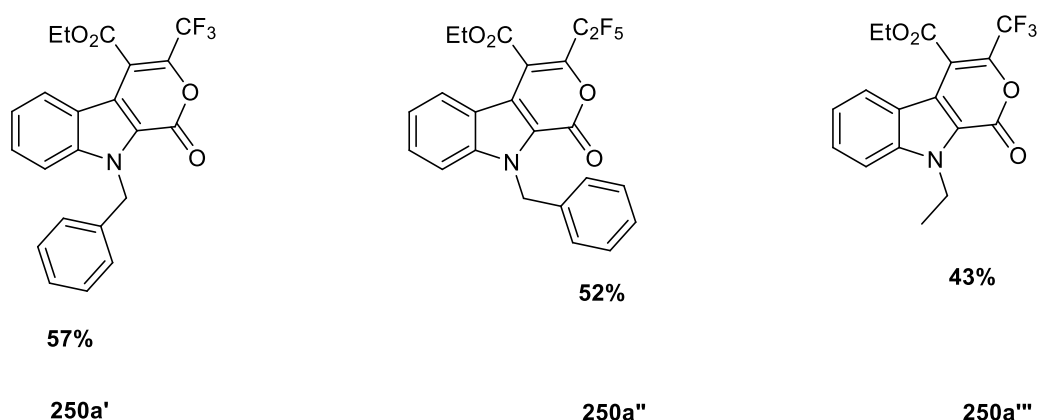
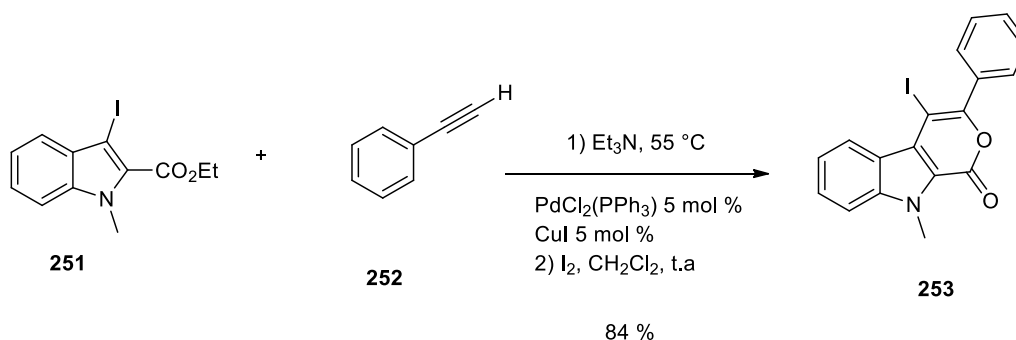


Schéma 70 : Préparation des indolo[2,3-c]pyran-1-ones.

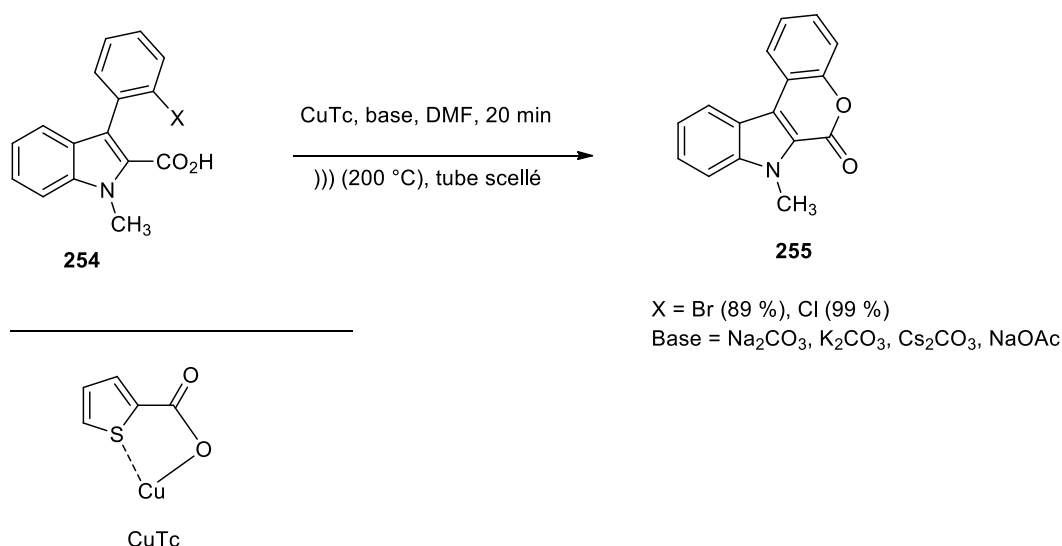


La synthèse de ce type de molécules est très peu décrite dans la littérature. Parmi ces rares méthodes, on peut citer les travaux de Larock et *al*¹⁵¹ qui utilisent le couplage de type Sonogashira sur les indoles porteurs d'une fonction ester en 2 et d'un atome d'iode en 3 pour transférer un motif acétylénique. Une iodolactonisation de produit obtenu permet d'accéder au pyrano indole 253 avec un rendement de 84 % (**Schéma 71**).

¹⁵¹ T. Yao, R. C. Larock. *J. Org. Chem.* **2003**,68, 5936.



Ces mêmes dérivés ont été synthétisés aussi par Thasana¹⁵² a obtenu ces structures en couplant la fonction acide en position 2 de l'indole avec un atome d'halogène porté par le phényle en position 3 en présence de thiophène-2-carboxylate de cuivre (CuTc) en tube scellé avec une activation par micro-ondes (**Schéma 72**).



Plus récemment, Inack¹⁵³ a montré au laboratoire que les indoles de type **249a** et **249b** se prêtent à des réactions de cyclisation en présence d'alcynes vrais, de K₂CO₃ (2 éq), de CuI (1 éq) dans le DMF à 110 °C pour conduire régiosélectivement à des indolo[2,3-c]pyranones avec des rendements satisfaisants (**Schéma 73**).

¹⁵² N. Thasana, R. Worayuthakarn, P. Kradanrat, E. Hohn, L. Young, S. Ruchirawat. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9379.

¹⁵³ S. N. Inack, V. Guilloteau, M. Abarbri, J. Thibonnet. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8347.

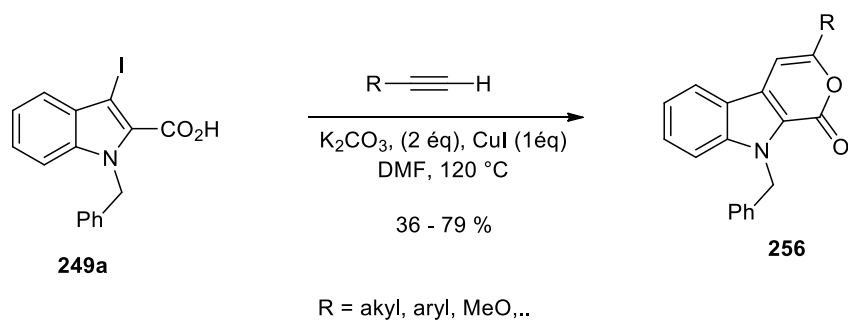


Schéma 73

Il serait intéressant dans ce cas d'étendre notre réaction à d'autres dérivés hétéroatomiques porteurs d'une fonction acide carboxylique et d'un halogène en position adjacentes. Le but est d'élargir le pannel de ses dérivés hétérocycliques fluorés.

Notons aussi que c'est la première fois que ces dérivés indolo[2,3-c]pyranones fluorés porteurs d'un groupement perfluoroalkyle ont été synthétisés.

Il sera également intéressant d'effectuer des tests biologiques sur cette famille de composé.

Conclusion

Dans cette partie, nous avons montré que la condensation des dérivés de l'acide 2-iodobenzoïque sur le dérivé fluoré **1a** en présence des sels de Cuivre (II) permet l'accès à des hétérocycles originaux porteurs d'un groupement perfluoroalkyle. La méthodologie a été étendue aux dérivés indoliques pour conduire aux nouveaux dérivés indolo[2,3-*c*]pyranones fluorés.

Partie IV : Synthèse des pyran-2*H*-ones fluorées

Dans ce travail, nous aborderons la synthèse des 5-iodopyran-2*H*-ones diversement substituées par iodolactonisation de structure énynoate d'éthyles.

L'atome d'iode en position vinylique fera l'objet par la suite de couplage de type Sonogashira.

La première partie de ce travail sera consacrée à l'étude bibliographique des pyran-2*H*-ones diversement substituées. Puis nous présenterons notre approche synthétique pour réaliser la synthèse de nouvelles pyran-2*H*-ones fluorées.

Chapitre I. : Synthèse de pyran-2*H*-ones

I. Rappels bibliographiques

I.1 Introduction

Les α -pyrones¹⁵⁴ sont des intermédiaires clés très utilisés dans la synthèse de divers hétérocycles et carbocycles tels les pyridones et de nombreux composés aromatiques. Ces lactones sont également présentes comme sous-unités dans de nombreux produits naturels. Le motif α -pyrone est présent dans certaines familles de plantes telles que les *piperaceae*, *laureaceae* et *annonaceae*¹⁵⁵ mais a également été isolé de champignon.

Des activités biologiques intéressantes ont été observées¹⁵⁶ et récemment l'action inhibitrice d'une α -pyrone a été mise en évidence contre une protéase H.I.V. 1.¹⁵⁷

Lors de ce rappel bibliographique, nous nous intéresserons uniquement à la synthèse d' α -pyrone (ou 2*H*-pyran-2-one) dont la structure est la suivante :

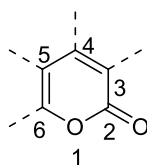


Figure 23 : Squelette d' α -pyrone.

Plusieurs approches ont été rapportées ces dix dernières années :

¹⁵⁴ G. H. Posner, T. Nelson, C. Kinter, N. Jonhson, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4083

¹⁵⁵ P. E. Brenneisen, T. E. Acker, S. W. Tennenbaum, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1264

¹⁵⁶ a) R. A. Hill, *In Progress in the Chemistry of Organic Natural Product*. Springer-Verlag-Weinheim : New-York **1986**, 49, 1. b) J. Dickinson, *Nat. Prod. Rep.* **1993**, 10, 7

¹⁵⁷ J. V. N. Vara Prasad, K. S. Para, E. A. Lunney, D. F. Ortwine, J. B. Dunbar, D. Fergusson, P. J. Tummino, D. Hupe, B. D. Tait, J. M. Domagala, C. Humlet, T. N. Bhat, B. Liu, D. A. M. Guerin, E. T. Baldwin, J. W. Erickson, T. K. Sawyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6989

- Cyclisation d'acides β,δ -dicétocarboxyliques
- Utilisation de β -cétoesters et d'esters acétyléniques
- Condensation de chlorures d'acides en présence d'acides de Lewis
- Utilisation de divers anions énolates
- Utilisation de cycloadditions [4+2]
- Photoisomérisation de 4*H*-pyran-4-ones
- Cyclisation catalysée par des complexes de métaux de transition
- A partir des acides (*Z*)-2-en-4-ynoïques
- A partir des acides but-3-ynoïques
- Réaction de Wittig
- Réaction d'iodolactonisation
- A partir de l'adduit de Meldrum
- A partir des phénylacétylènes
- Autres méthodes de synthèse d' α -pyrones

Pour chacun de ces cas nous présenterons quelques exemples

I.2 Cyclisation d'acides β,δ -dicétocarboxyliques : synthèse de 6-alkyl(ou aryl)-4-hydroxy-2*H*-pyran-2-ones

La carbonatation sélective des carbanions issus des composés β -dicarbonylés obtenus par action d'amidures conduit aux 3,5-dioxoacides (**Schéma 74**).¹⁵⁸

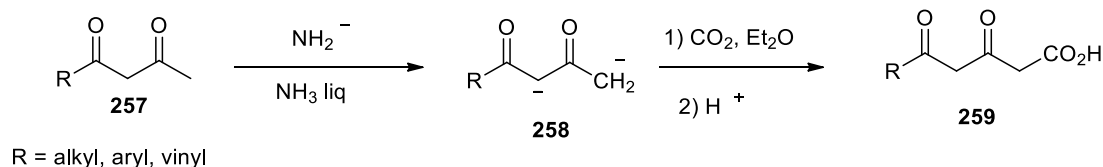


Schéma 74

¹⁵⁸ a) C. R. Hauser, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 6360. b) J. F. Wolfe, T. M. Harris, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 3249 c) T. M. Harris, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1750. d) W. I. O'Sullivan, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1110

Les dicétoacides obtenus sont ensuite cyclisés en 4-hydroxypyrones en utilisant de fluorure d'hydrogène (**Schéma 75**).¹⁵⁹

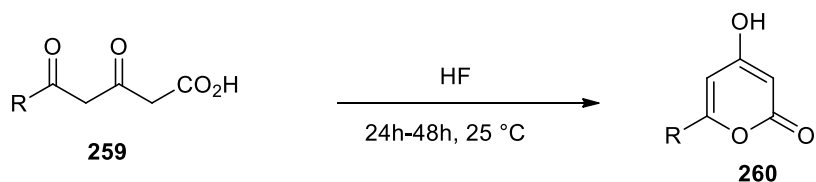


Schéma 75

Le composé 4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one **260** possède la propriété de stimuler la formation de l'alcool gentisyle par *Penicillium urticae*.¹⁶⁰

La réaction de condensation cyclisante est la méthode de synthèse la plus connue pour la formation des 2*H*-pyran-2-ones. C'est une réaction qui peut se dérouler en milieu acide ou en milieu basique selon les espèces mises en jeux.

- **Milieu acide**

En milieu acide, les β-cétoesters tels que l'acétoacétate d'éthyle en présence d'acide chlorhydrique gazeux subit une auto-condensation suivie d'une cyclisation pour former le 3-acetyl-4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one **262** qui va subir à son tour une décarboxylation en présence d'acide sulfurique pur pour donner le 4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one **263** (**Schéma 76**).¹⁶¹

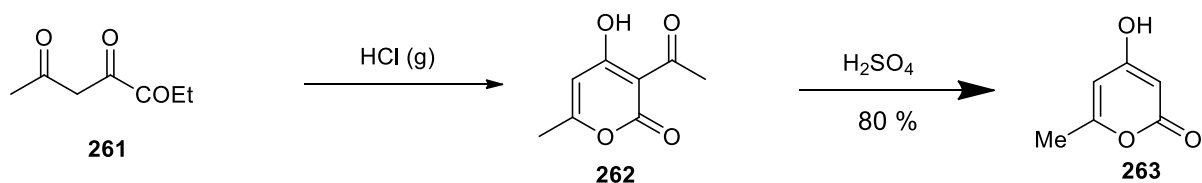


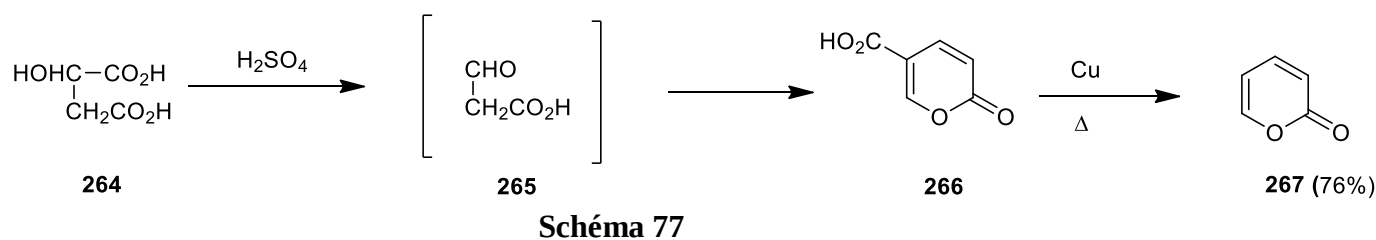
Schéma 76 : Réaction d'auto-condensation cyclisante de l'acétoacétate en milieu acide.

¹⁵⁹ T. M. Harris, C. M. Harris. *J.Org. Chem.* **1966**, 31, 1032.

¹⁶⁰ G. Ehrensvärd, *Exptl. Cell Res., Suppl.* **1955**, 3, 102.

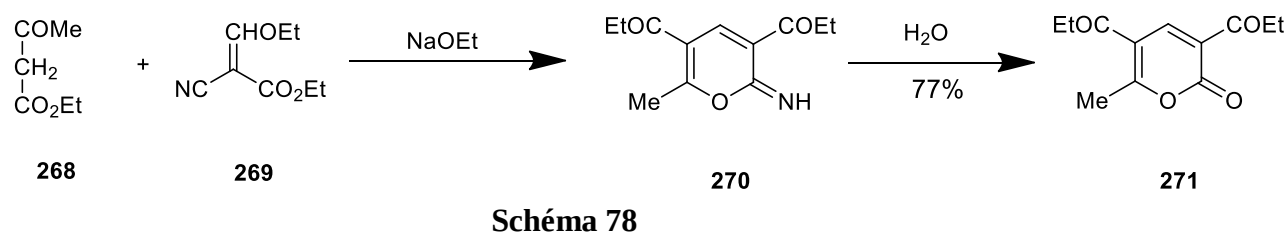
¹⁶¹ K. H. Engel, R. A. Flat, R. G. Buttery, T. R. Mon, D. W. Ramming, R. Teranishi. *J., Agric. Food Chem.* **1988** .36. 549.

L'acide coumarique **266** (acide 2*H*-pyran-2-one-5-carboxylique) a été obtenu par auto-condensation de l'acide formylacétique **265**, en milieu acide, provenant de décarbonylation de l'acide α-hydroxysuccinique **264**, suivi d'une déshydratation. La décarboxylation de l'acide coumarique en présence du catalyseur au cuivre conduit à la formation de 2*H*-pyran-2-one désiré **267** (Schéma 77).¹⁶²



• Milieu basique

En milieu basique, l'addition de l'acétoacétate d'éthyle **268** sur l'éthoxyméthyllèncyanoacétate **269** en présence de NaOEt conduit à un intermédiaire **270**, qui subit par la suite une hydrolyse conduisant ainsi au composé 6-méthyl-2*H*-pyran-2-one-3,5-dicarboxylate **271** (Schéma 78).



En utilisant une approche modifiée, Wiley et Smith ont récemment rapporté une modification de méthodologie pour la préparation de 2*H*-pyran-2-ones **274**, en utilisant la condensation de composés 1,3-dicarbonyl **272** avec des esters acétyléniques **273**, catalysée par le NaOEt (Schéma 79).¹⁶³

¹⁶² H. Takeshita, R. Kikuchi, Y. Shoji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 690.

¹⁶³ R. H. Wiley, N. R. Smith. *Org. Synth.* **1951**, 31, 23.



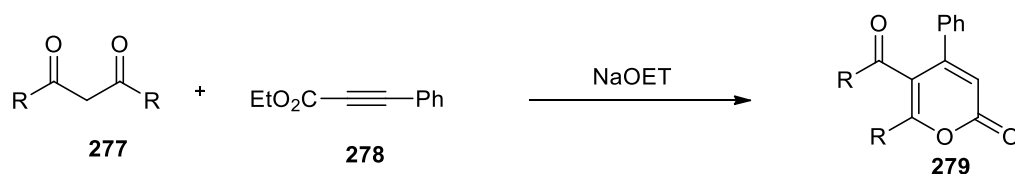


Schéma 81

Les esters β -chloro- α,β -insaturés réagissent de façon analogue avec des β -cétoesters et conduisent à la synthèse de 5-alkoxy(ou aryloxy)carbonyl-2H-pyran-2-ones.¹⁶⁷

Jung¹⁶⁸ s'est inspiré par la suite de ces travaux pour réaliser la synthèse de l'aklavinone qui est un agent antitumoral de la famille des anthracyclines (**Schéma 82**).

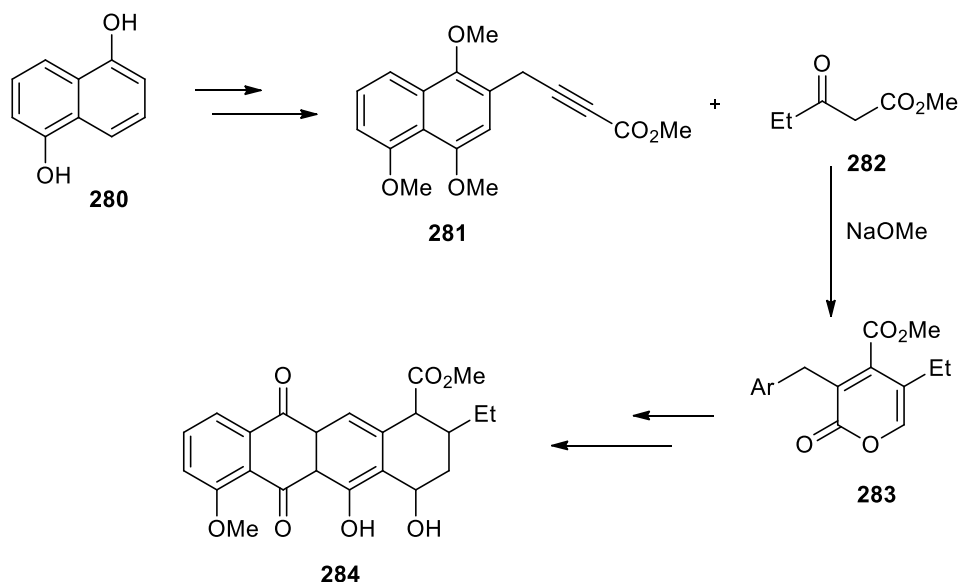


Schéma 82

¹⁶⁷ R. Anschütz, P. Bendix, W. Kerp, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1890**, 259, 148

¹⁶⁸ M. E. Jung, J. A. Hagenah, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1889

I.4 Condensation de chlorures d'acides en présence d'acide de Lewis

La condensation d'un chlorure d'acide en présence d'acides de Lewis peut conduire au motif 4-hydroxy-2*H*-pyran-2-one.¹⁶⁹

Le complexe (RCH_2CO^+ , AlCl_4^-) est capable de réagir avec le chlorure d'acide. Cette réaction de déshalogénéation, strictement contrôlée, s'effectue soit par « cross-condensation » soit par « self-condensation » (**Schéma 83**).

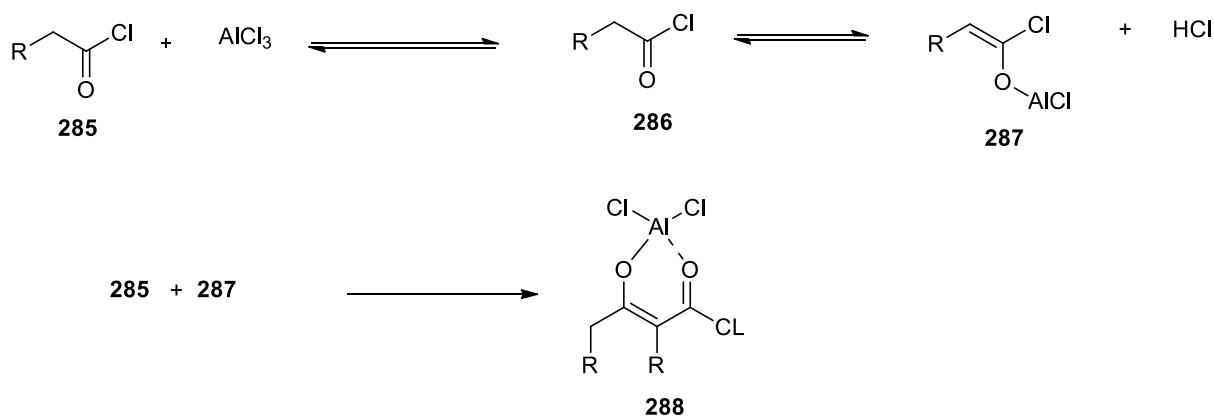


Schéma 83

La condensation par la suite de l'intermédiaire **288** sur des chlorures d'acides aliphatiques conduit aux 4-hydroxy-2*H*-pyran-2-ones. En revanche, la présence d'un chlorure d'acide aromatique conduit plutôt aux 2-acétylinda-1,3-diones (**Schéma 84**).

¹⁶⁹ G. Sartori, G. Castani, F. Bigi, D. Baraldi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 19, 2153.

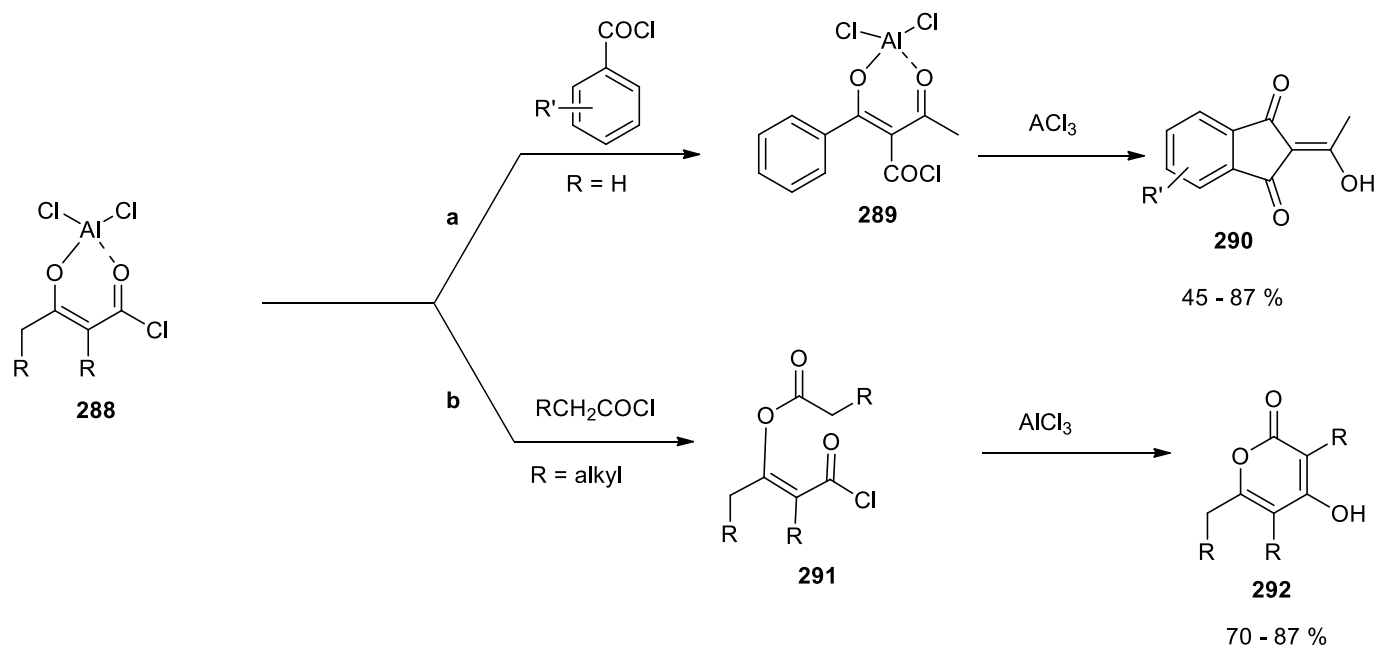


Schéma 84

I.5 Utilisation de divers énolates

I.5.1 Utilisation de β -cétoesters diénolates

Les α -pyrones¹⁷⁰ ont également été synthétisées par cyclisation des acides β -oxocarboxyliques en milieu acide (Schéma 85).

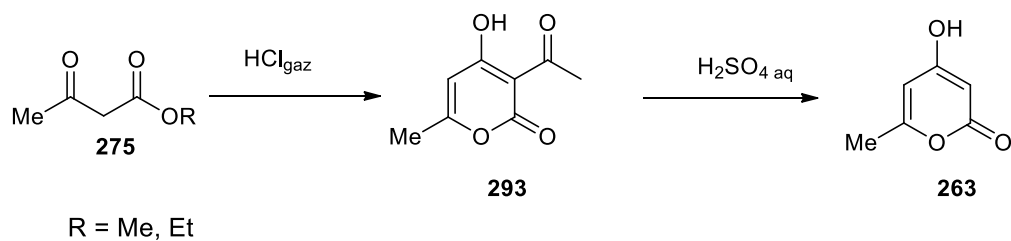
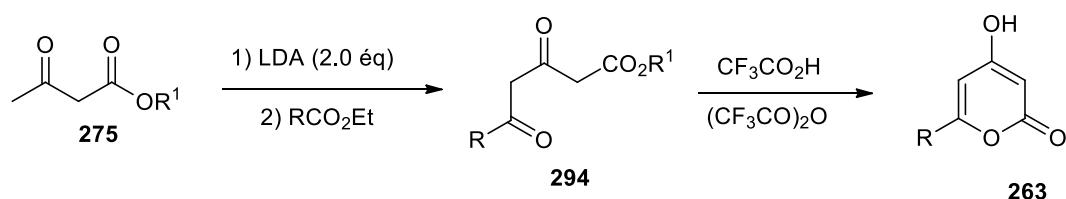


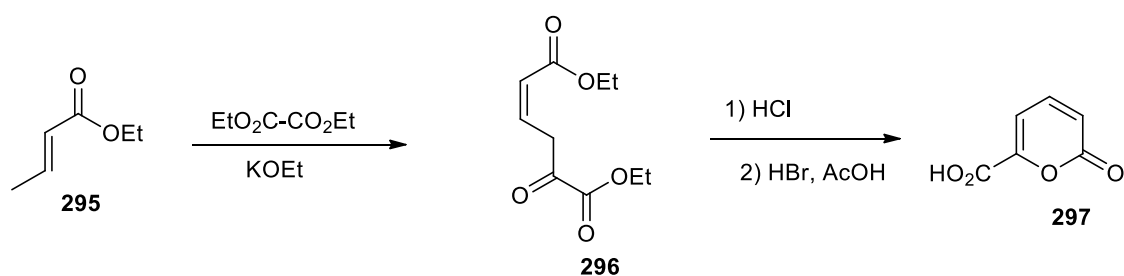
Schéma 85

¹⁷⁰ J. Staunton, *In Comprehensive Organic Chemistry :The Synthesis and Reactions of Organic Compounds* ;P.G. Sammes, Ed. ; Pergamon Press : Oxford, England, **1979**, Vol.4, Part. 18.2, pp 629-646

Mais, la méthode la plus simple pour obtenir les 4-hydroxypyrones est l'acylation sélective d'un β -cétoester diénolate (**Schéma 86**).^{7,171}



Dans le cas de dérivés d'oxalates d'alkyles,¹⁷² cette méthode permet d'accéder à des α -pyrones porteuses d'une fonction acide carboxylique en position 6 (**Schéma 87**).



I.5.1 Utilisation d'un β -dicétoénolate symétrique et de dérivés propiolates

La réaction de l'énolate d'une β -dicétone symétrique et d'un ester acétylénique conduit à des α -pyrones substituées par des groupements alkyles(ou aryles) en position 4 et 6 (**Schéma 88**).^{113a}

¹⁷¹ S. N. Huckin, L. Weiler, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2405.

¹⁷² a) J. Fried, R. C. Elderfield, *J. Org. Chem.* **1941**, 6, 566. b) M. J. D. Van Dam, F. Koegl, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1964**, 83, 39

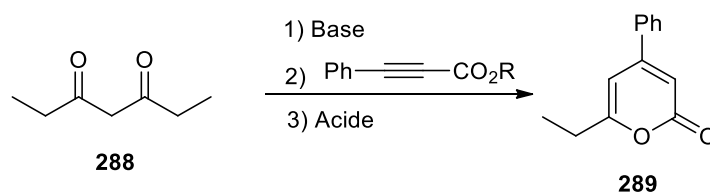


Schéma 88

I.5.3 Utilisation d'énolates d'esters et de cétones acétyléniques¹⁷³

Cette stratégie a souvent fait appel à la réaction de Michaël des malonates ou des β -cétoesters avec des cétones α,β -acétyléniques¹⁷⁴ ou des β -chloro¹⁷⁵ (ou alkoxy^{120b})- α,β -énones. On obtient des 3-alkoxycarbonyl- α -pyrones qui peuvent facilement être décarboxylées en présence d'un acide fort. L'utilisation de cétones acétyléniques en présence de malonates substitués donnent des pyrones substituées en position 3, 4 et 6 (Schéma 89).

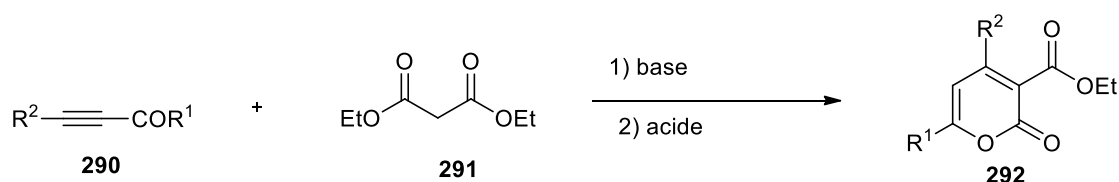


Schéma 89

L'utilisation des α -chloro- α,β -énones donne des motifs hautement substitués, mais leur préparation générale à partir des β -dicétones symétriques limite leur emploi.

Néanmoins, les énones simples permettent d'obtenir facilement des 6-alkylpyrones ou 3,6-dialkylpyrones à partir de β -dicétones substituées.¹²³

¹⁷³ F. R. Goss, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc.* **1923**, 327

¹⁷⁴ R. M. Anker, A. H. Cook, *J. Chem. Soc.* **1945**, 311

¹⁷⁵ a) N. K. Kotschetkow, L. Kudriashow, *Zh. Obshch. Khim.* **1958**, 28, 1511. b) N. K. Kotschetkow, L. J. Kudriashow, B. P. Gottich, *Tetrahedron* **1961**, 12, 63

L'utilisation d' α,β -énones substituées par un groupe partant sur le carbone β conduit à une réaction d'addition nucléophile de type 1,2 mais aussi à une transposition de type 1,3. Cette méthodologie permet l'utilisation d'énolates d'esters au lieu de malonate d'éthyle.

Cette stratégie a été employée avec des acides,¹⁷⁶ esters¹⁷⁷ et des thioesters¹⁷⁸ vinyliques (**Schéma 90**).

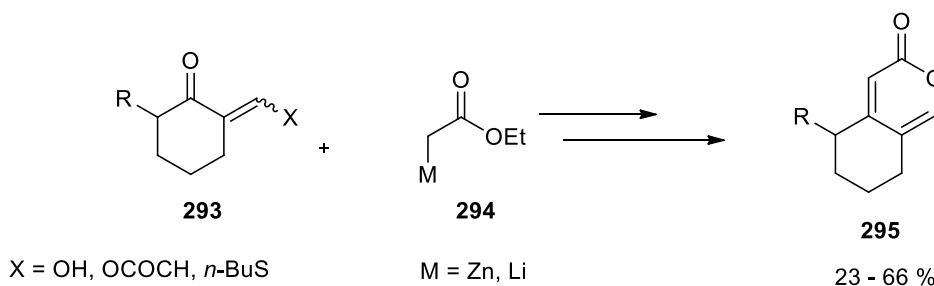


Schéma 90

Seul le thioester vinylique donne de bons rendements en α -pyrone mais la méthode est limitée par l'impossibilité d'introduire facilement des substituants en position 6 de l' α -pyrone qui est souvent la position privilégiée dans le cas des produits naturels porteurs d'un motif α -pyrone.¹⁷⁹

I.5.5 A partir de thioesters vinyliques et d' α -oxocétène dithioacétals

Cette stratégie est basée sur l'addition nucléophile de type 1,2 d'un anion énolate d'un ester, d'une cétone ou d'une hydrazone, sur la fonction carbonyle d'un thioester vinylique **296** ou d'un oxo-cétène dithioacétal **297**, suivie d'une transposition 1,3 et d'une énol-lactonisation conduisant au motif α -pyrone.^{180,181}

¹⁷⁶ N. K. Kotschekow, L. Kudriashov, *Zh. Obshch. Khim.* **1958**, 28, 1511.

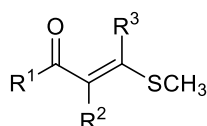
¹⁷⁷ P. P. A. Plattner, P. treadwell, C. Scholtz, *Helv. Chim. Acta* **1945**, 28, 771.

¹⁷⁸ A. J. G. M. Peterse, A. de Groot, P. M. Van Leeuwen, N. H. G Penners, B. H. Konning, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1978**, 97, 124

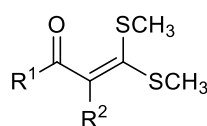
¹⁷⁹ N. Adityachaudhury, A. K. Das, *J. SCI. Ind. Res.* **1979**, 38, 265

¹⁸⁰ R. K. Dieter, J. R. Fishpauqh, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4439

¹⁸¹ R. K. Dieter, J. R. Fishpauqh, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2031



296



297

La transposition 1,3 est l'étape clé pour obtenir des δ -cétoesters, thioesters ou des acides carboxyliques insaturés qui pourront ensuite se cycliser en α -pyrones (**Schéma 91**).

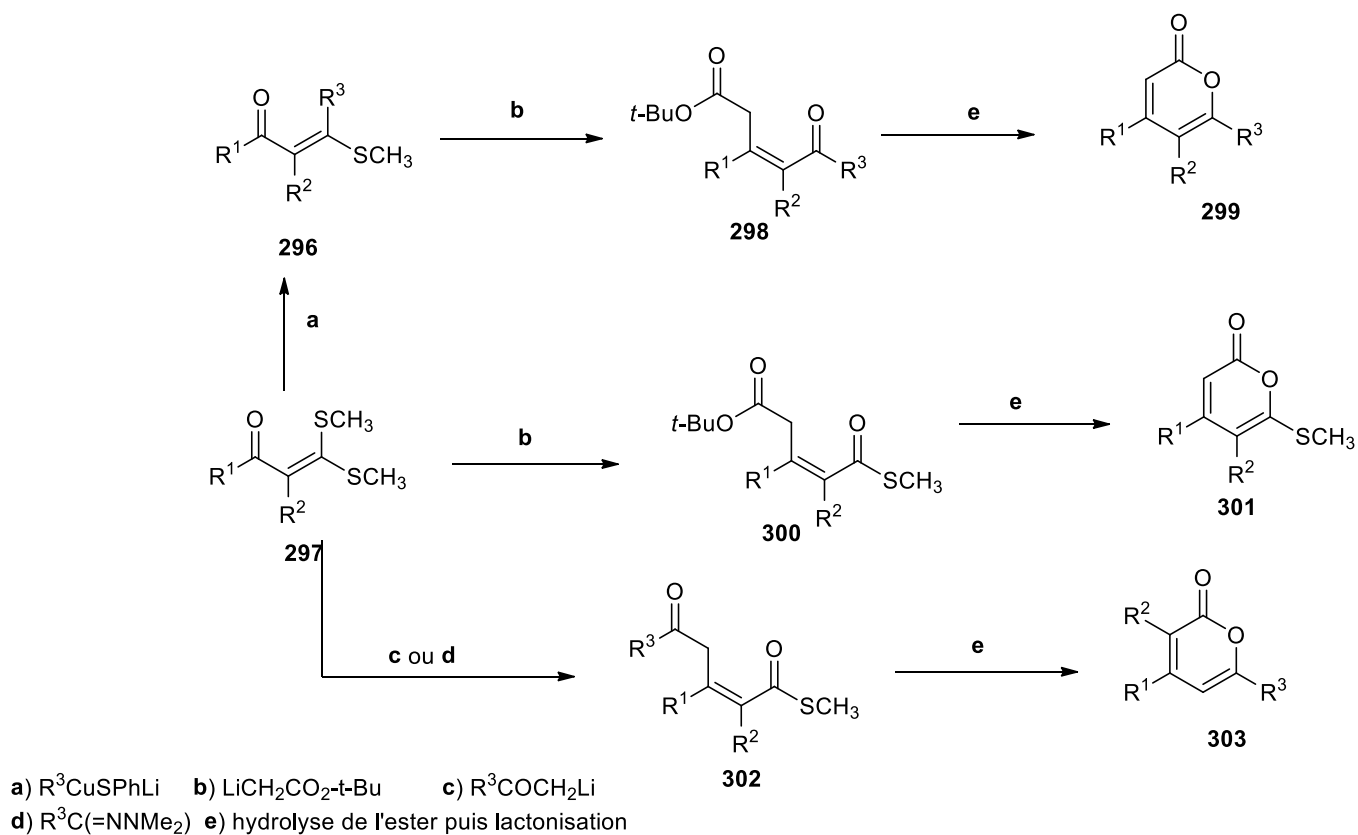


Schéma 91

II.5.5 A partir d'un thioester vinylique

La voie utilisant des thioesters vinyliques permet d'obtenir des α -pyrones substituées.¹²⁹ L'étape clé de cette stratégie est la transposition 1,3 qui permet d'accéder aux δ -cétoacides ou δ -cétoesters. Elle s'effectue avec des rendements modestes lorsque le

thioester est acyclique et que l'énolate porte une fonction carboxylate (24-43 %) (**Schéma 92**).¹²⁹

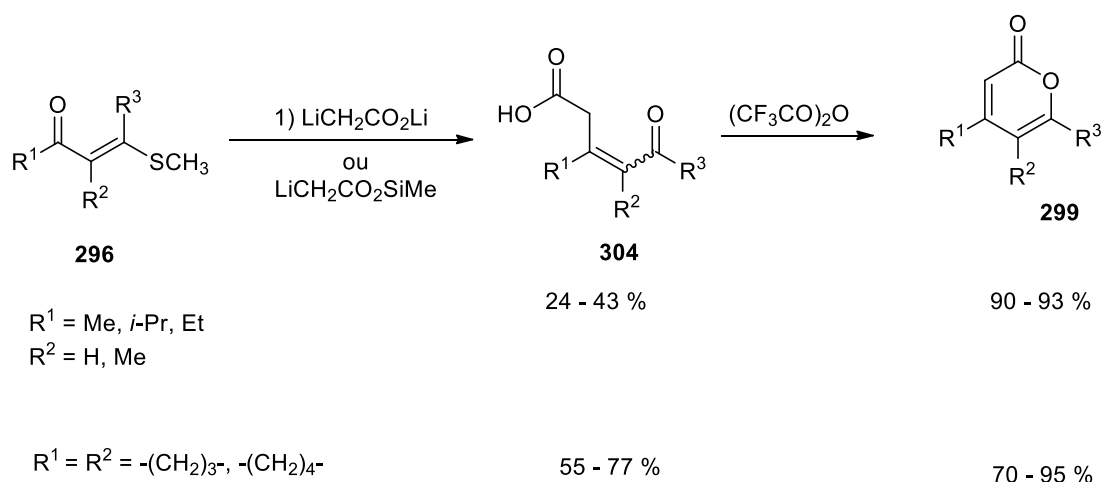


Schéma 92

En revanche, lorsque l'énolate porte une fonction ester. Les thioesters acycliques conduisent aux cétoacides avec un mélange *E/Z*, qui sera convertis en pyrones avec des rendements satisfaisants (49-88 %) (**Schéma 93**).

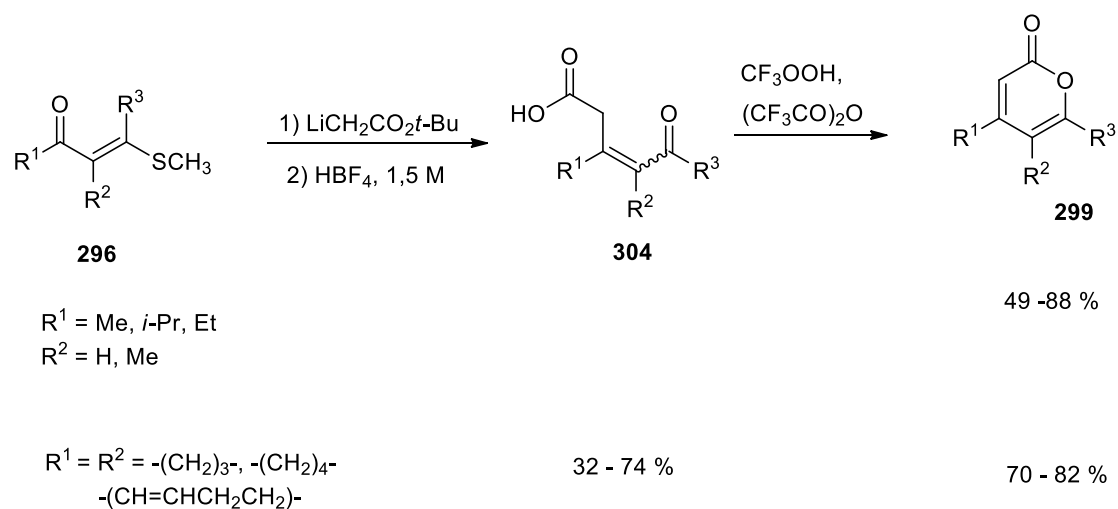


Schéma 93

I.5.6 A partir d'un oxo-cétène dithioacétal

a)- utilisation d'énolates d'esters.¹²⁹

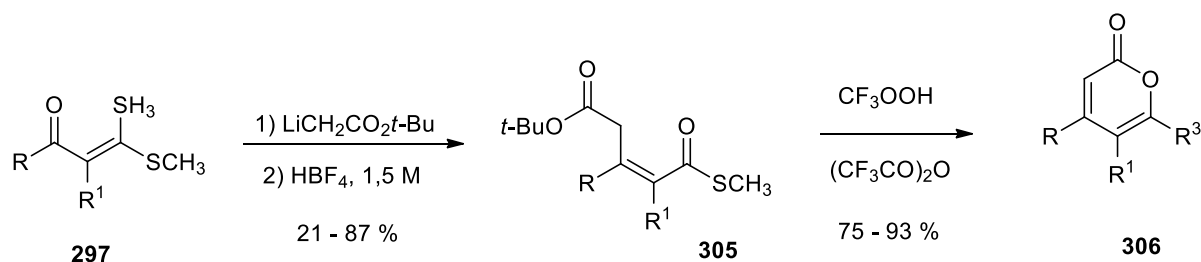


Schéma 94

La préparation des thioesters **305** s'effectue avec de faibles rendements à partir des α-oxo-cétènes dithioacétals acycliques. Cependant la synthèse de 6-(alkylthio)-α-pyrone se fait avec de bons rendements (Schéma 94).

b)- utilisation d'énolates de cétones.¹²⁹

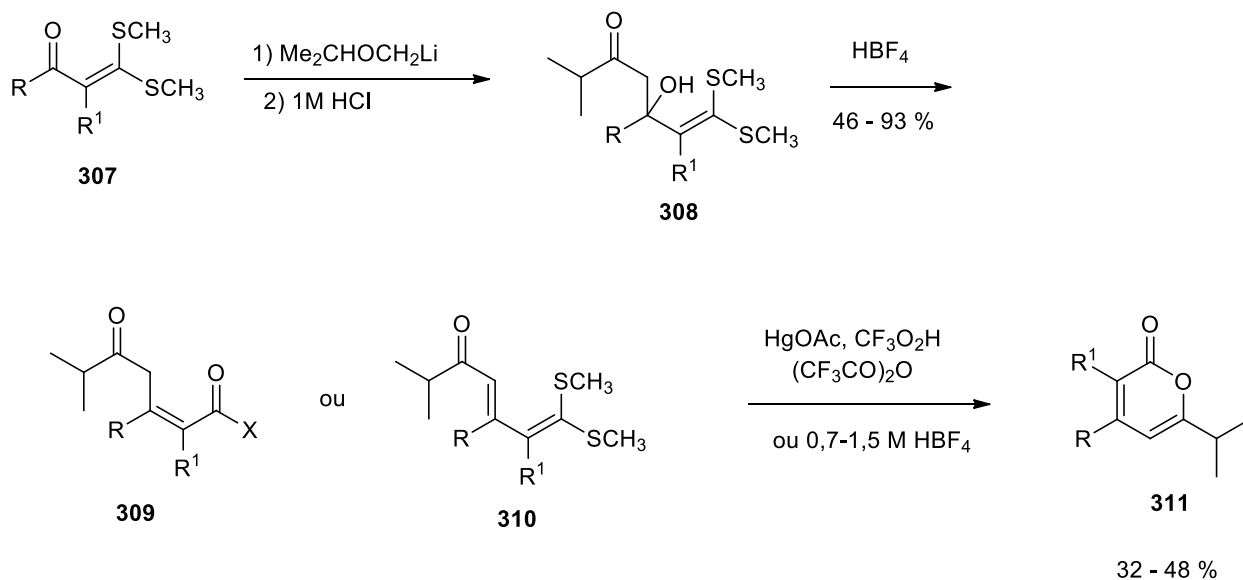


Schéma 95

L'utilisation d'α-oxo-cétènes dithioacétals acycliques et de cétones énoles permet d'obtenir l'alcool allylique **308** avec de faibles rendements, mais en aucune façon d'accéder

aux énones et par conséquent aux α -pyrones **311**. C'est pourquoi, l'utilisation d'énolate d'hydrazone a été étudiée.

c)- utilisation d'énolate d'hydrazone¹²⁹

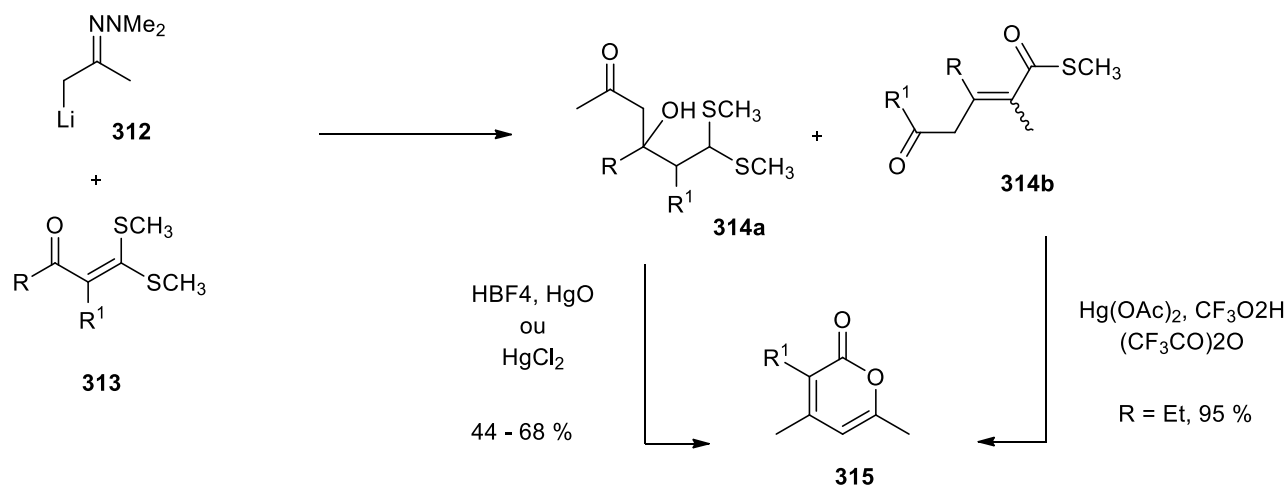


Schéma 96

Les α -oxo-cétènes dithioacétals cycliques donnent seulement l'alcool allylique **314a**, en présence d'une hydrazone énonate, la cyclisation de cet alcool permet de conduire aux α -pyrones avec de bons rendements.

Les composés acycliques quant à eux donnent un mélange d'alcool allylique et le δ -céto thioester **314b** qui permettent d'obtenir des α -pyrones substituées en position 3, 4 et 6.

De la même façon, les énoles d'hydrazones permettent d'obtenir des diénones qui pourront être cyclisées en pyran-2-ones.¹²⁹

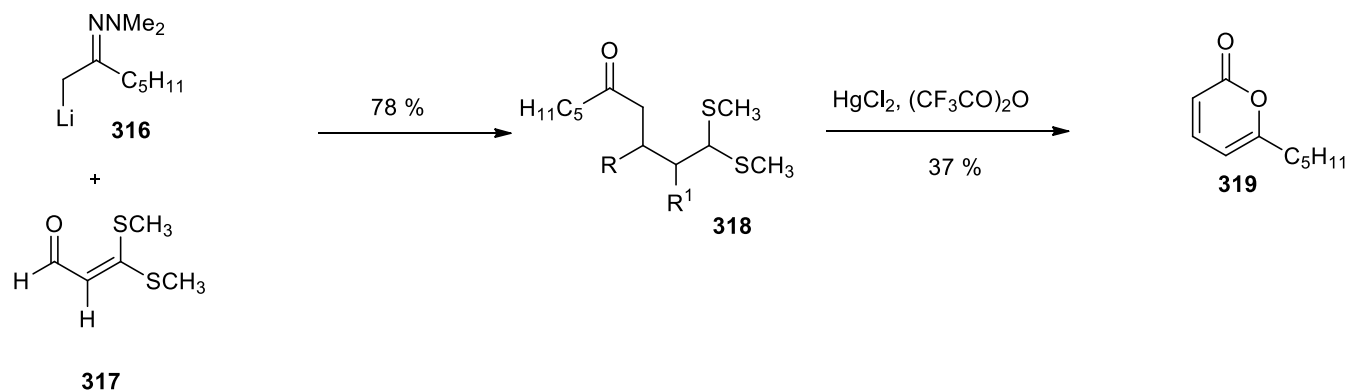


Schéma 97

Par conséquent, les α -oxo-cétène dithioacétals et les thioesters vinyliques sont de bons synthons pour synthétiser des α -pyrones avec de bons rendements. Bien que le processus nécessite de nombreuses étapes, les réactions peuvent être enchainées sans isolation ni purification des intermédiaires réactionnels. Ces deux stratégies de synthèse permettent d'obtenir diverses α -pyrones substituées.

I.5.7 Utilisation de cycloaddition de type [4+2]

Le β -diéthylaminocrotonate d'éthyle **320** réagit avec deux équivalents de chlorure de benzoyle **321** et conduit ainsi au 2,4-dibenzoyl-3-diéthylaminocrotonate d'éthyle **322** qui se cyclise, en 2*H*-pyran-2-one **323**, en présence d'une base (**Schéma 98**).¹⁸²

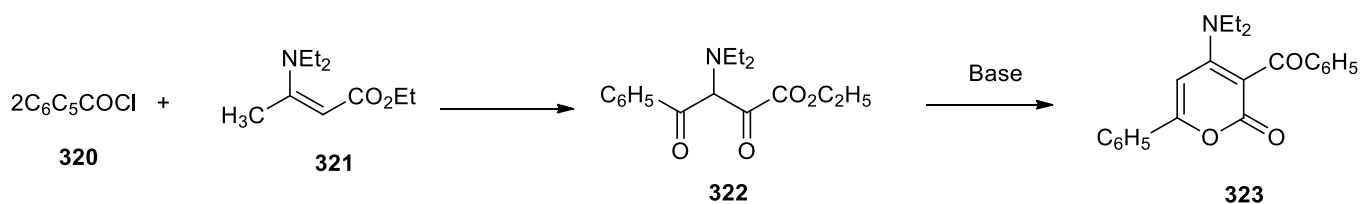
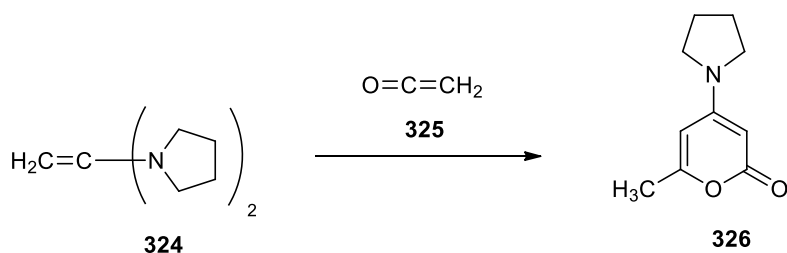


Schéma 98

Opitz et Zimmerman¹⁸³ ont montré que la réaction entre le 1,1-bis(dialkylamino)éthylène **324** et un excès de cétène **325** pouvait conduire à la formation du 4-dialkylamino-2*H*-pyran-2-one. Le 1,1-di(pyrrolidino)éthylène conduit au 4-*N*-pyrrolidino-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one **326** avec un rendement modeste.



¹⁸² W. M. Lauer, N. H. Cromwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 612

¹⁸³ G. Opitz, F. Zimmermann, *Chem. Ber.* **1964**, 97, 1266

Schéma 99

D'autre part, Opitz et Temple¹⁸⁴ ont converti le 4*N*-pyrrolidinopent-3-èn-2-one **82** en 5-acétyl-4,6-diméthyl-2*H*-pyran-2-one **83** en présence de cétène **325** (Schéma 100)

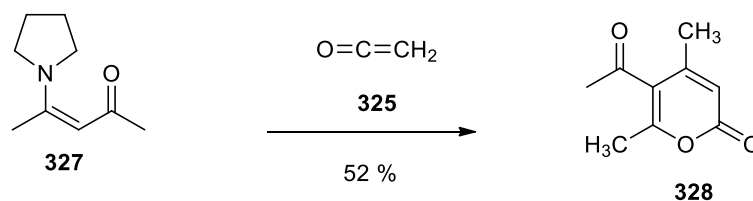


Schéma 100

De la même manière, les énamines **329-331**, traitées par un excès de cétène, conduisent aux 2*H*-pyran-2-ones¹⁸⁵ **332-334** avec des rendements modestes (Schéma 101).

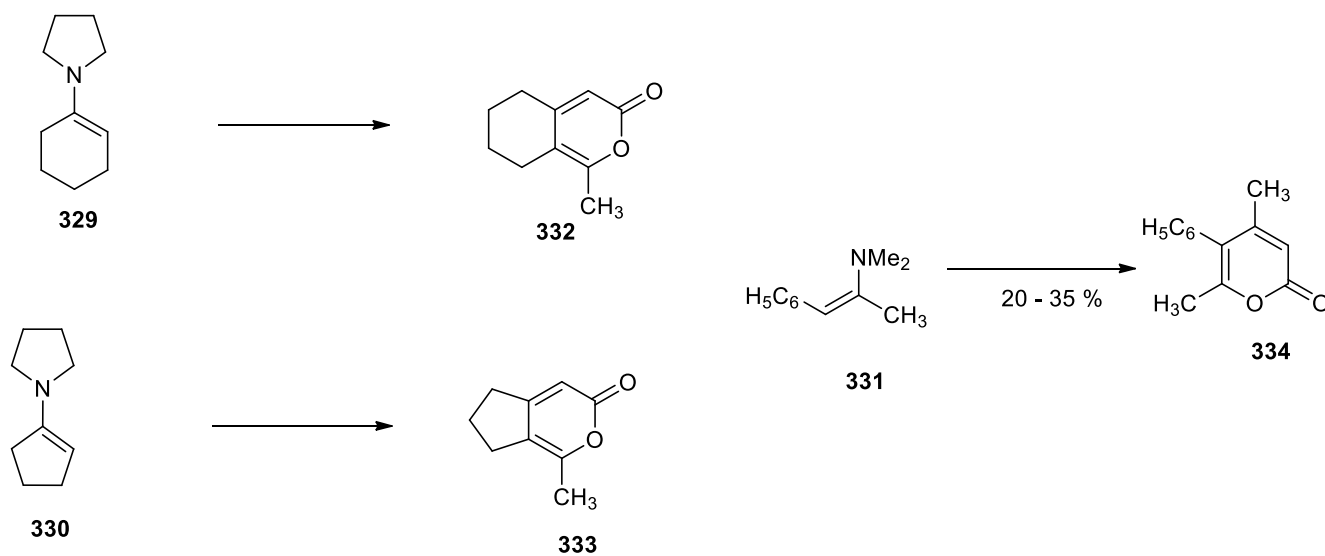
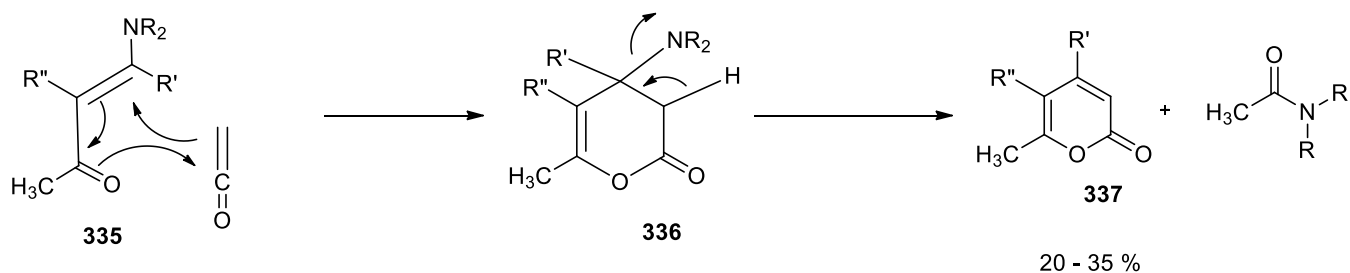


Schéma 101

L'énamine acétylée **335** en présence de cétène conduit par une réaction de cycloaddition [2+4] à l'intermédiaire 4-amino-3,4-dihydro-2*H*-pyran-2-one **336** qui ensuite traité par une nouvelle molécule de cétène conduit à la formation du *N,N*-dialkylacétamide et à la 2*H*-pyran-2-one **337** (Schéma 102).

¹⁸⁴G. Opitz, E. Tempel, *Angew. Chem.* **1964**, 3, 754

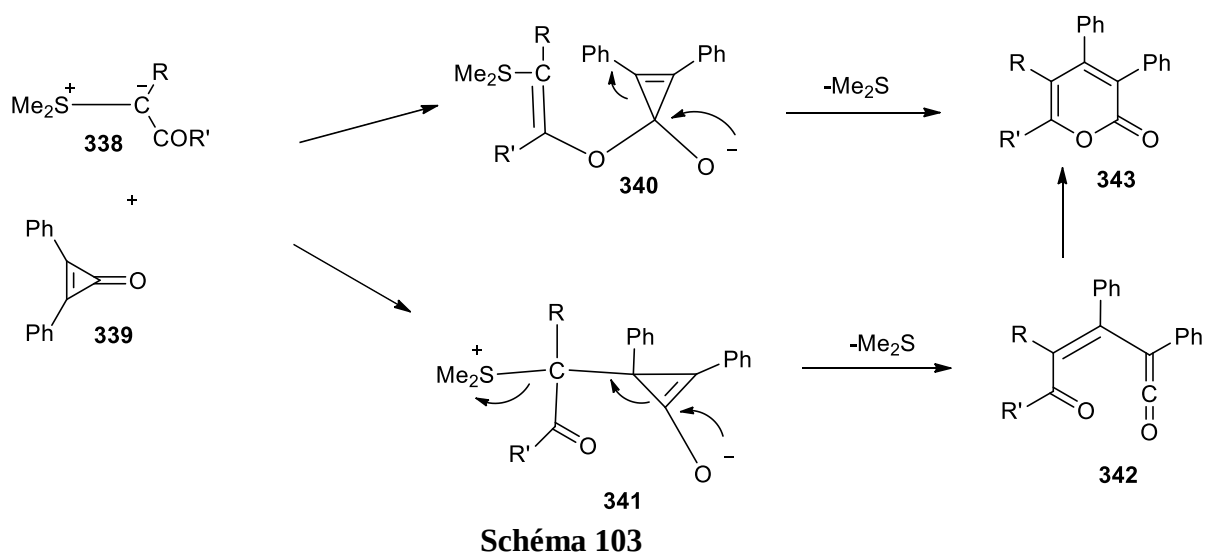
¹⁸⁵G. A. Berchtold, G. R. Harvey, G. Edwin Wilson Jr, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2642



Le faible taux de rendement de ces réactions est dû à la polyacétylation par les cétènes pour former des polycétones et/ou des énol-lactones.

I.6 A partir d'ylures et de cétènes

De nombreux auteurs ont décrit la synthèse de composés hétérocycliques en utilisant des ylures thermolabiles comme le diméthylsulphonium,¹⁸⁶ Hayas¹⁸⁷; i a montré que l'utilisation d'un composé carbonylé stabilisé **338**, qui est beaucoup moins réactif que le précédent, en présence de diphenylcyclopropénone **339** constitue une nouvelle méthode pour préparer le motif α-pyrone **343** (**Schéma 103**).



¹⁸⁶ a) A. W. Johnson, *Ylide Chemistry*, Academic Press Inc., New York **1966**. b) P. Bravo, G. Gaudiano, A. Umami-Ronchi, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 679.

¹⁸⁷ Y. Hayasi, H. Nozaki, *Tetrahedron* **1971**, 27, 3085

On peut envisager deux possibilités de mécanisme, une voie consiste en une addition nucléophile de l'anion énolate du composé **338** sur le groupement carbonyle de la cyclopropénone, suivie de la fermeture du cycle avec élimination de diméthylsulfide ou un passage par un intermédiaire cétène, conduisant également au motif α -pyrone.

I.6.1 Réaction hétéro-Diels-Alder entre un butadiène et un composé carbonylé

L'objectif de cette méthode est l'extension de la réaction de Diels-Alder entre un buta-1,3-diène et des composés carbonylés afin de préparer des pyranones.¹⁸⁸ Les composés **344** et **345**, précurseurs des δ -lactones naturelles, peuvent être obtenus par cycloaddition à haute pression à partir du 1-méthoxybuta-1,3-diène et de l'aldéhyde approprié. La synthèse d'hétérodiène à haute pression permet l'accès à divers 5,6-dihydro-2*H*-pyranes substitués, qui sont difficilement obtenus par d'autres méthodes. La cycloaddition du 1-méthoxybuta-1,3-diène et d'un aldéhyde aliphatique ou aromatique conduit avec des rendements acceptables (16-79%) au 2-méthoxy-6-alkyl (ou aryl)-5,6-dihydro-2*H*-pyrane. Une oxydation par la suite de ces composés conduit aux 6-alkyl(ou aryl)-5,6-dihydro-pyran-2-ones. Les 6-alkyl(ou aryl)-pyran-2-ones sont obtenues après une déshydrogénation, en présence de palladium sur charbon (**Schéma 104**).

¹⁸⁸ . Chemielewski, J. Jurczak, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2230

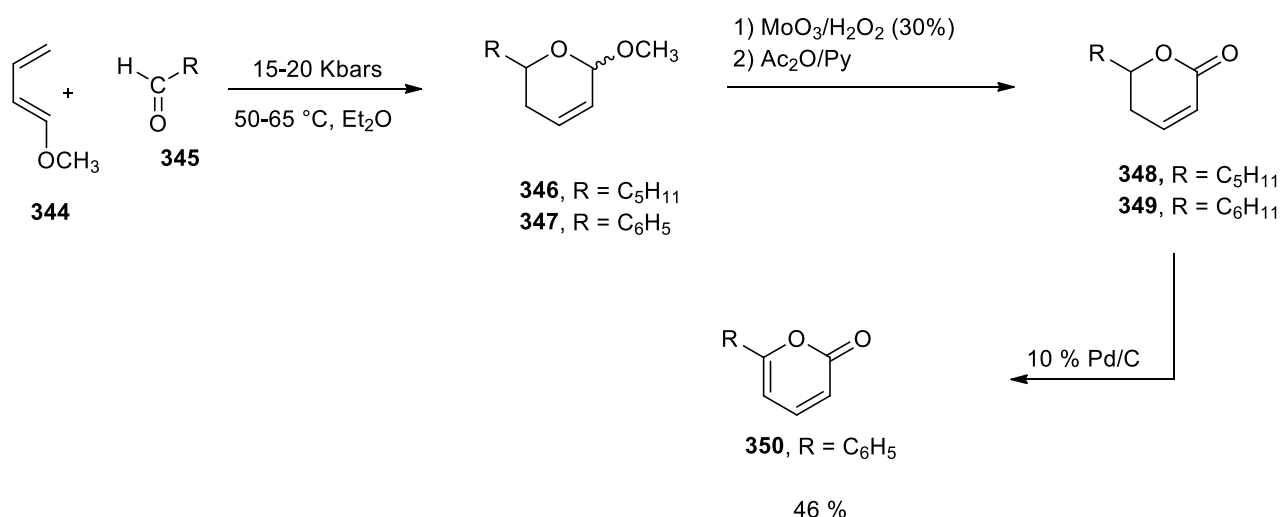


Schéma 104

I.6.3 Par Pyrolyse

La pyrolyse de l'anhydride crotonique **351** conduit à un mélange de produits tels que le propyne, l'acide crotonique **352** et un mélange *Z/E* de vinylcétène **353**.¹⁸⁹

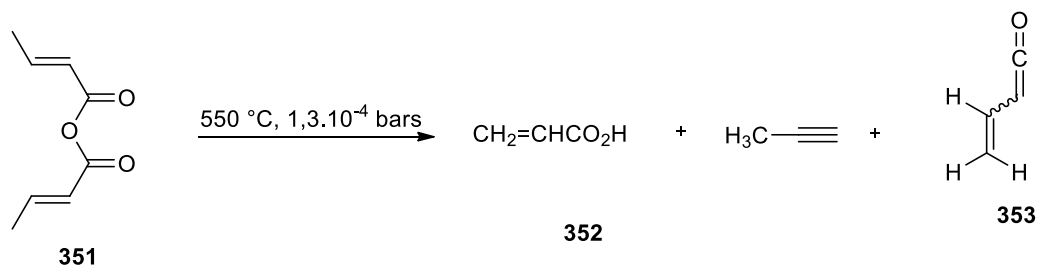


Schéma 105

A température ambiante, le vinylcétène **353** conduit par une réaction de cycloaddition [4+2] de dimère au composé **354**. L'isomérisation basique ou acide de ce composé donne deux isomères, la sibirinone¹⁹⁰ **355** et le 6-allyl-2*H*-pyran-2-one¹⁹¹ **356** (Schéma 106).

¹⁸⁹ W. S. Trahanovsky, B. W. Surber, M. C. Wilkes, M. M. Preckel, *J Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6779

¹⁹⁰ M. S. R. Nair, S. T. Carey, *Phytochemistry* **1977**, 16, 1613

¹⁹¹ M. Rey, E. Dunkelblum, R. Allain, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1970**, 53, 2159

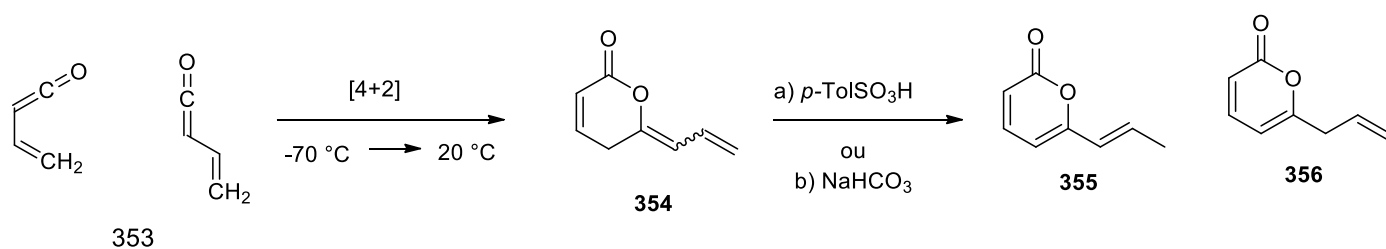


Schéma 106

I.6.3 Utilisation de cétène silylé

La cycloaddition [2+2] des silylcétènes avec des composés insaturés est connue pour donner des composés cycliques à 4 chaînons.¹⁹² Par contre, la cycloaddition [4+2] du cétène avec un 1,3-diène, mise au point par Ito,¹⁹³ conduit à la formation des pyran-2-ones (**Schéma 107**).

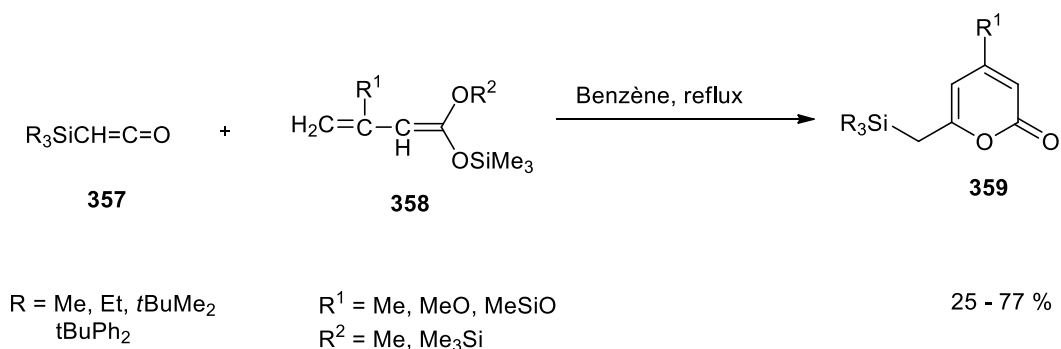


Schéma 107

Il semble que le mécanisme de la réaction s'effectue selon un processus en plusieurs étapes et non par une cycloaddition concertée. En effet, l'attaque nucléophile du diène **358** sur l'atome de carbone sp du cétène **357** conduit à un l'intermédiaire bétaine **360**. L'hydrolyse immédiate de la bétaine conduit à l'ester acyclique correspondant. En revanche, la cyclisation

¹⁹² a) K. Maruoka, A. B. Conepcion, H. Yamamoto, *Synlett* **1992**, 31. b) O. P. Novikova, L. I. Livantsova, G. S. Zaitseva, *Zh. Obshch. Khim.* **1989**, 59, 2630. c) W. T. Brady, K. Saidi, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 727

¹⁹³ a) T. Ito, T. Aoyama, T. Shiori, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6583. b) T. Shiori, *J. Heterocycle Chem.* **1999**, 36, 1555

de l'intermédiaire réactionnel donne le dihydropyrane **361** qui est ensuite isomérisé en α -pyrone **359** par chauffage suivi d'une hydrolyse (**Schéma 108**).

Les cétones silylées offrent donc par voie de cycloaddition [4+2], une approche importante pour la préparation de divers 2H-pyran-2-ones substituées par un groupement trialkylsilyle.

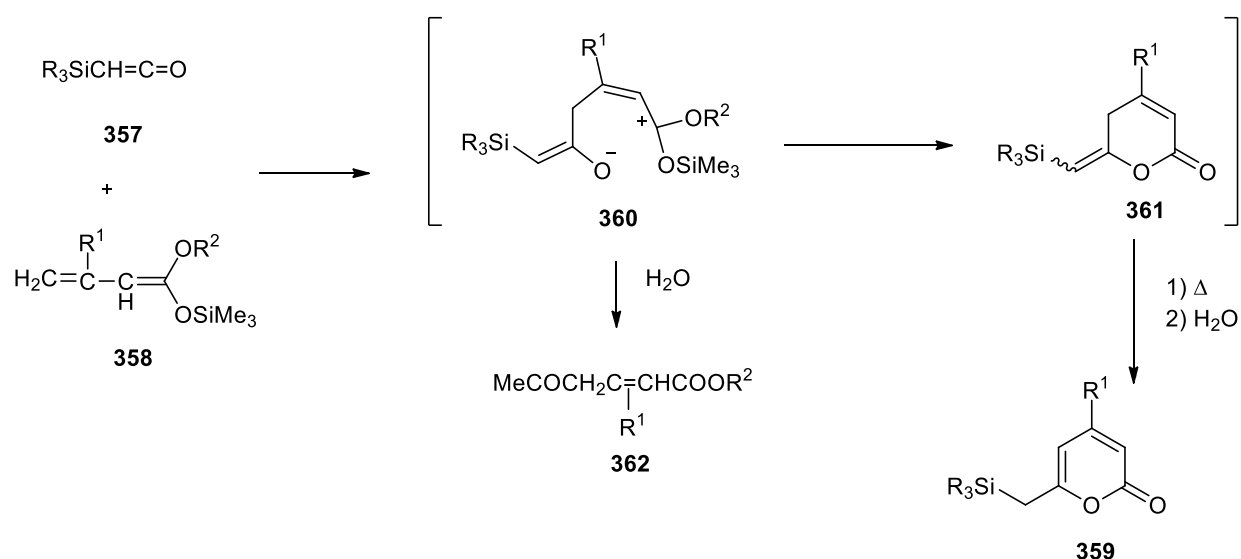
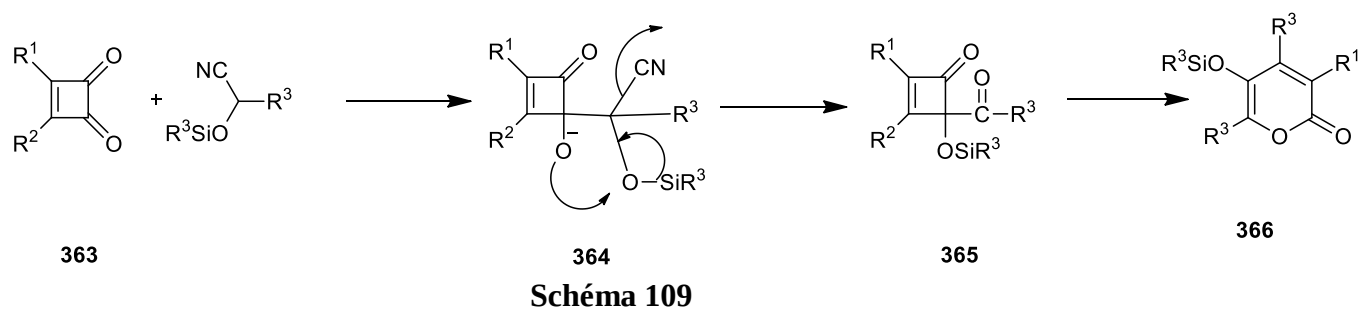


Schéma 108

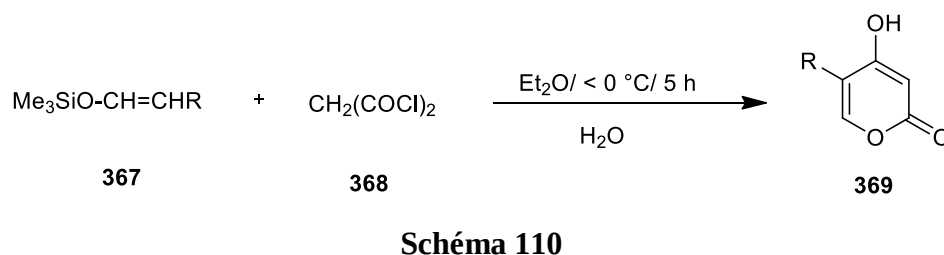
Lorsque qu'on additionne les Cyanhydrines O-silylées sur les cyclobutènediones **363** la réaction conduit à une production d'ions cyanure et la formation d'intermédiaire instable silylé **364** rapidement qui génère à son tour un intermédiaire la 4-acylcyclobutènone clé **365** qui va subir un réarrangement donner un cycle à six chaînons correspondant aux 2-pyrones substitués **366** (**Schéma 109**).^{194,195}

¹⁹⁴ P. Mingo, S. L. Zhang, S. Liesbekind. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2145.

¹⁹⁵ L. S. Liebeskind, J. Y. Wang. *Tetrahedron*. **1993**, 49, 5461.



On peut noter également les travaux du groupe de Effenberger qui a rapporté la synthèse des 4-hydroxy-2*H*-pyran-2-ones **369**, substituées sur les positions 3 et 6, qui sont préparées à partir de la réaction des 1-triméthylsiloxyalcènes **367** et le dichlorure de malonyl **368** à une température en dessous de 0 °C avec un bon rendement (**Schéma 110**).¹⁹⁶



I.6.5 Photoisomérisation de 4*H*-pyran-4-ones

Les réactions de photoisomérisation¹⁹⁷ peuvent également conduire au motif α -pyrone. Ainsi, l'irradiation du 2,6-diméthyl-3,5-diphényl-4*H*-pyran-4-one **370**, conduit exclusivement à la 2*H*-pyran-2-one **371** (**Schéma 111**).^{142d}

¹⁹⁶ F. Effenberger, T. Ziegler, K. H. Schönwälder, T. Kesmarszky, B. Bauer. *Chem. Ber.* **1986**, 119, 3394.

¹⁹⁷ a) F. G. West, C. Harte-Karger, D. Koch, C. E. Kuehn, A. M. Arif, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6795. b) J. W. Pavlik, E. B. Keil, E. L. Sullivan, *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29, 1829. c) J. W. Pavlik, A. D. Patten, D. R. Bolin, K. C. Bradford, E. L. Clennan, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4523. d) N. Ishibe, S. Yutaka, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2138. e) N. Ishibe, M. Sunami, M. Odani, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95.

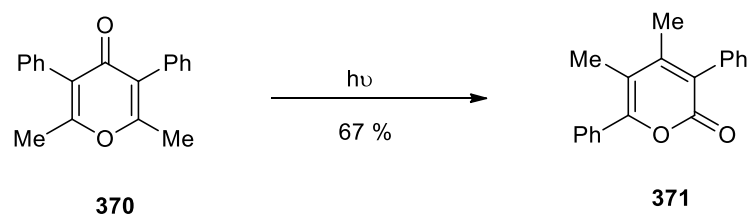


Schéma 111

I.6.5 Cyclisation catalysée par des complexes de métaux de transition :

I.6.5.1 Cas des alcynes avec du palladium

L'utilisation de catalyseurs à base de palladium a suscité une grande importance dans la préparation des α -pyrones ou dérivés, ces dix dernières années.^{198,199} En 1989, Heck a réalisé la synthèse directe de la 3,4-diphénylcoumarine à partir de catalyseurs au palladium, du 2-iodobenzoate de méthyle et du diphenylacétylène.²⁰⁰

La simplicité de mise en œuvre de ce processus de cyclisation a inspiré de nombreux chimistes pour la synthèse d'hétérocycles et notamment Larock qui a réalisé de nombreux travaux dans ce domaine, dans le but de préparer des α -pyrones²⁰¹ et des isocoumarines.²⁰²

Larock a décrit un processus utilisant des alcynes disubstitués et des esters α,β -insaturés substitué par un halogène ou un triflate, en présence de complexes de palladium (**Schéma 112**).^{146,203}

¹⁹⁸ T. Izumi, A. Kasahara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, 48, 1673.

¹⁹⁹ M. Pfeffer, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1990**, 109, 567.

²⁰⁰ W. Tao, L. J. Silverberg, A. L. Reihngold, R. F. Heck, *Organometallics* **1989**, 8, 2550.

²⁰¹ R. C. Larock, X. Han, M. J. Doty, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5713.

²⁰² R. C. Larock, E. K. Yum, M. J. Doty, K. C. Sham, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3270.

²⁰³ R. C. Larock, M. J. Doty, X. Han, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8770.

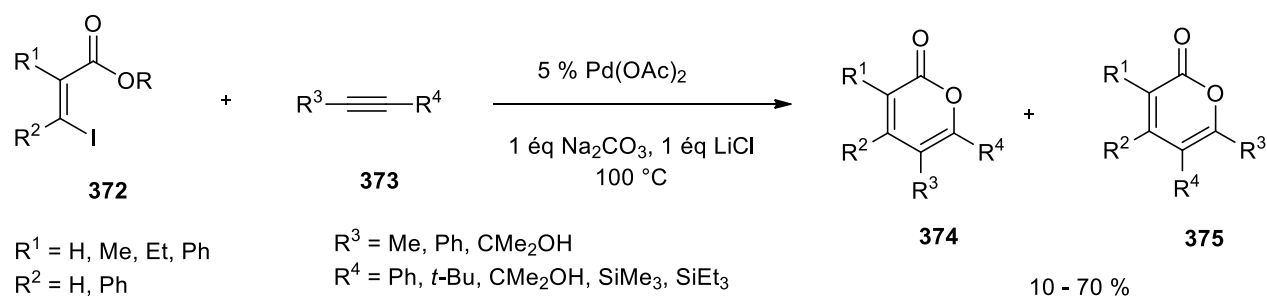


Schéma 112

Compte tenu des résultats obtenus, nous pouvons constater que ces réactions de cyclisation ne sont pas toujours régiosélectives ainsi le (Z)-3-iodo-2-méthyl-2-propénoate de méthyle conduit en présence de 4,4-diméthylpent-2-yne ou de 2-méthyl-4-phénylbut-3-yn-2-ol à un mélange de deux régioisomères.

De même, les α -pyrones substituées par un groupement trialkylsilyl ont été synthétisées avec des rendements modestes à partir des alcynes silylés correspondants.

L'utilisation de triflate dans ce processus conduit aux α -pyrones désirées mais avec de faibles rendements. Larock a proposé le mécanisme suivant (Schéma 113) :¹⁴⁸

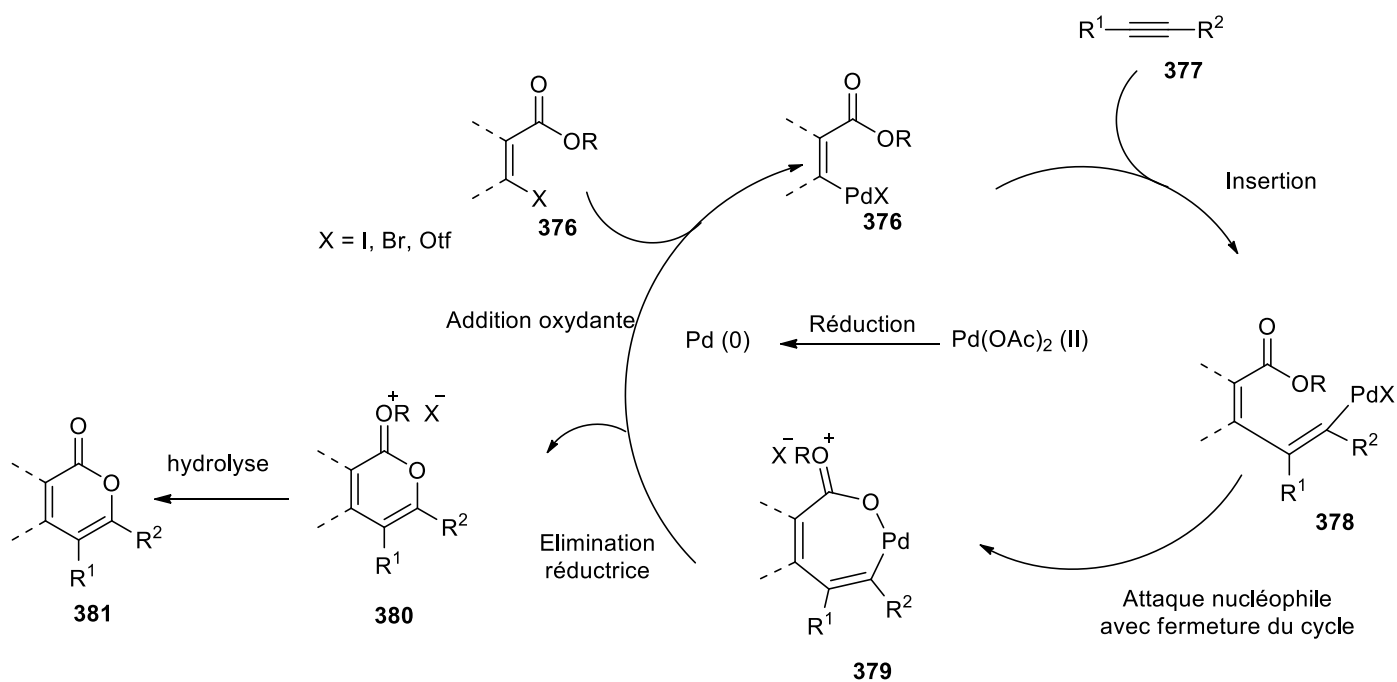


Schéma 113

Dans ces réactions, les substrats vinyliques substitués en position 2 donne généralement des α -pyrones avec de bons rendements (30-77 %). La présence d'un hydrogène en β sur le composé iodé de départ donne de faibles rendements (30-54 %) probablement dû à l'élimination β -hydride dans l'intermédiaire vinylique palladié.

Les esters possédant un groupement phényle adjacent à l'iode donne des cyclisations avec de faibles rendements (20-70 %).

Un groupement alkyle ou aryle en position β augmente la régiosélectivité pendant l'étape de carbopalladation, conduisant dans la plupart des cas à la formation d'un seul régioisomère. Contrairement aux triflates vinyliques acycliques, les triflates vinyliques cycliques et certains analogues bromés peuvent être utilisés avec des alcynes disubstitués pour donner régiosélectivement des α -pyrones bicycliques avec de bons rendements (**Schéma 114**).

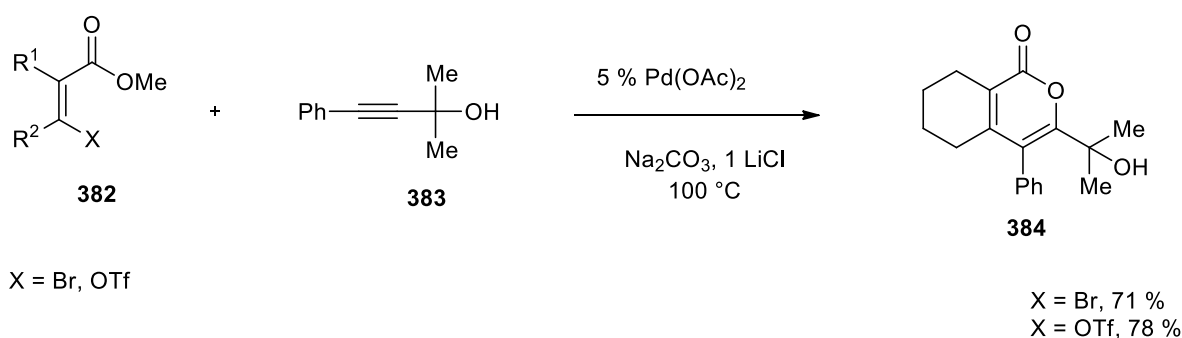
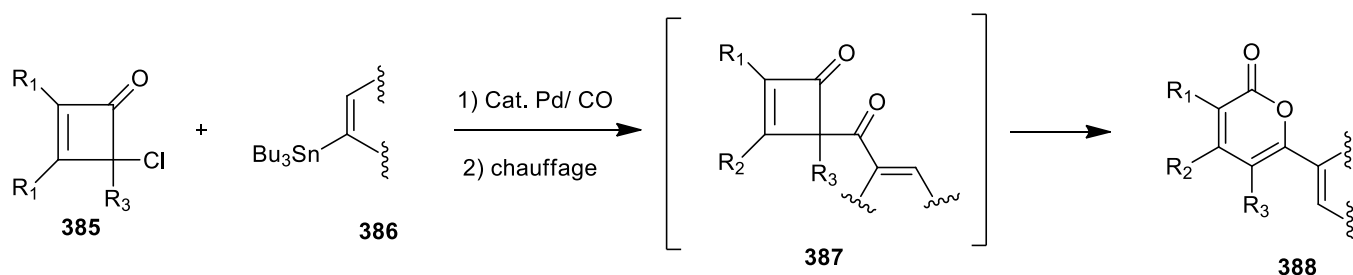


Schéma 114

I.6.5.2 Cas des 4-chloro-2,3-disubstitué-2-cyclobutenones avec du palladium

La synthèse des 2*H*-pyranones peut également être élaborée à partir des systèmes à quatre chaînons. D'ailleurs Liebeskind et al²⁰⁴ ont démontré que la catalyse au palladium des 4-chloro-2,3-disubstitué-2-cyclobutenones sur les alcényles, aryles, et les hétéoaryles étain conduisent à la formation des 2*H*-pyranones. Et cette réaction est régiospécifique avec de bons rendements (**Schéma 115**).

²⁰⁴ L. S. Liebeskind and J. Wang *Tetrahedron*. **1993**, 49,5461.



$R^1 = Me, Et, n\text{-}Bu, Ph$
 $R^2 = Me, Et, n\text{-}Bu, i\text{-}PrO, n\text{-}BuO$
 $R^3 = H$

Schéma 115

I.6.6 Cyclisation catalysée par des complexes au ruthénium

Dans la même direction, une nouvelle synthèse stéréosélective a été mise en oeuvre pour accéder à ces pyranones, à partir d'une réaction d'ouverture de la dimérisation cyclobuténones, catalyser par les complexes de ruthénium ou de rhodium (**Schéma 116**). Dans cette réaction, le catalyseur au rhodium complexe $[\{ RhCl(CO)_2 \}_2]$ a montré une grande efficacité par couplage direct des cyclobuténones avec des alcènes suivie d'un clivage de la liaison carbone-carbone.²⁰⁵

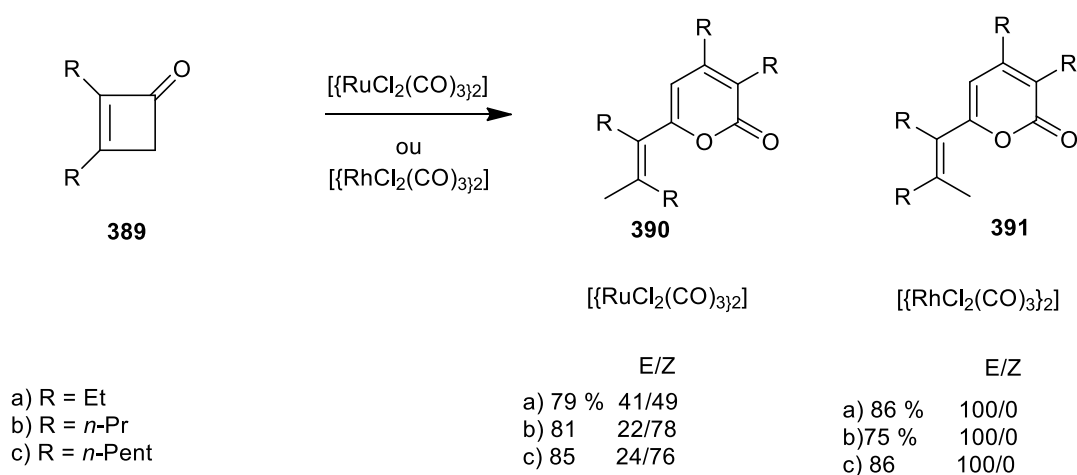


Schéma 116

²⁰⁵ T. Kondo, Y. Taguchi, Y. Kancko, M. Nimi, T. Mitsuda. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5483.

Le traitement de cyclobuténones avec 5% en moles de $[\{\text{RuCl}_2(\text{CO})_3\}_2]$ dans du toluène à 100 °C, pendant 12 heures, a donné de nouveaux produits de dimérisation des 6-alcényl-2-pyranones, avec des rendements élevés et une grande sélectivité de l'isomère (Z). Par contre l'usage du complexe $[\{\text{RhCl}_2(\text{CO})_3\}_2]$ comme catalyseur entraîne une forte stéréosélectivité inverse.

Il existe deux voies possibles pour avoir accès aux composés 3-acylamino-2H-pyran-2-ones **394**. La méthode est d'addition soit des cétones alkoxyvinylpolyfluoroalkyles²⁰⁶ **392a** ou des énamines²⁰⁷ **392b** sur les dérivés N-acylglycines **393** en présence d'anhydride acétique (Schéma 117).

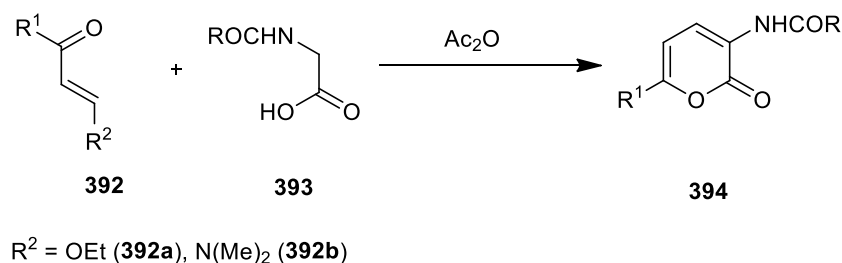


Schéma 117

I.6.7 Cas des acides propioliques avec les complexes à l'or

En 2011 Luo et al²⁰⁸ ont mis au point deux nouvelles méthodes de synthèse pour accéder aux α -pyranones (pryan-2H-ones) **396** et **397**, l'une met en évidence des dérivés d'acide propiolique et un alcyne vrai et l'autre met uniquement en jeu des dérivés d'acide propiolique. Elles sont toutes catalysées à l'or à température ambiante avec trifluoromethanesulfonate d'argent et (AgOTf) hexafluoroantimonate d'argent (AgSbF_6) respectivement. Ces réactions procèdent par une cyclisation 6-endo-dig et conduisent aux produits désirés avec de bon rendements (Schéma 118).

²⁰⁶ I. I. Gerus, N. A. Tolmachova, S. I. Vdovenko, R. Frohlich, Haufe. *Synthesis*. **2005**, 1269.

²⁰⁷ V. Kepe, M. Kocivar, S. Polanc. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1707.

²⁰⁸ T. Luo, M. Dai, S. -L. Zheng, S. L. Schreiber. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2834.

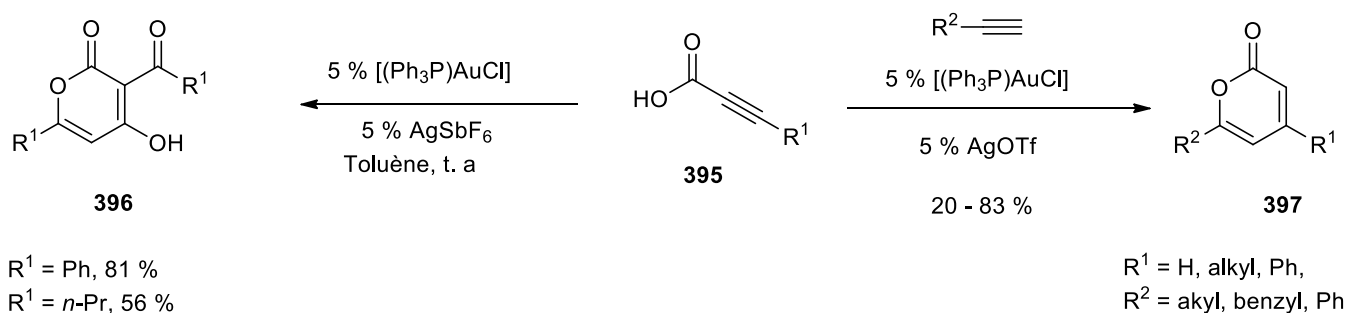


Schéma 118

I.6.8 A partir des acides (Z)-2-en-4-ynoïques

Pour la synthèse des dérivés 5-aryl-2H-pyran-2-ones substituées **400**, il a fallu une réaction de couplage métallique de Heck-Stonogorishira cyclisante,²⁰⁹ en mettant en jeu les substrats de types acides (Z)-5-alkyl-2-en-4-ynoïque **398** avec les aryles halogénés **399** en présence du K₂CO₃ et une quantité catalytique de Pd(PPh₃)₄, offrant ainsi un mélange de produits de 2-pyranones **400** et une stéréochimie bien définie des 5-[(1,1-assymétrique)méthylidène]-2-(5H)-furanones **401** voir schéma **120a** à la page suivante. Cette réaction n'ayant pas donné de bon rendement satisfaisante pour les composés **400** désirés, la stratégie a été modifiée en utilisant uniquement le substrats **56** en présence du ZnBr₂, dans le THF à 23 °C, donnant ainsi la formation des produits 6-alkyl-2H-pyran-2-ones **402** sans aucune trace du sous-produit (Z)-5-alkylidène-furan-2-(5H)-ones²¹⁰ voire schéma **120b**.

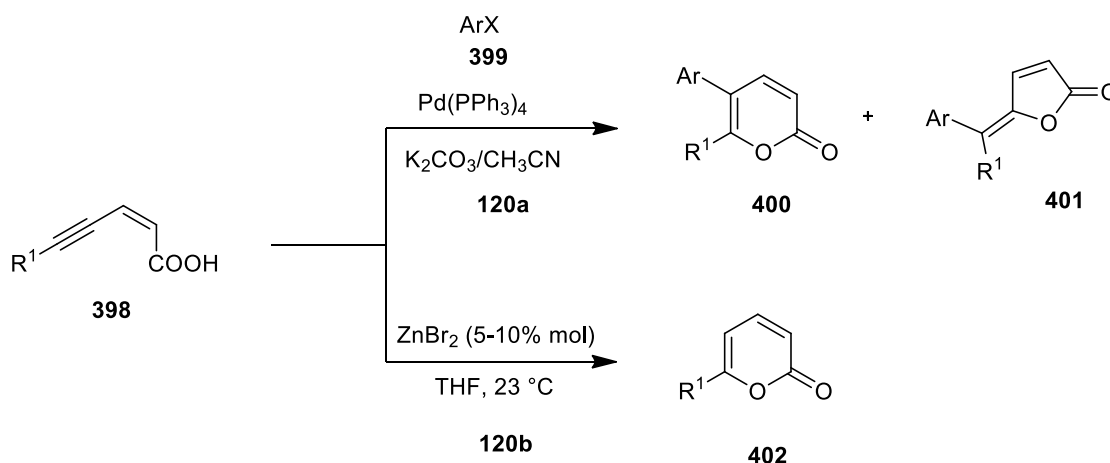


Schéma 120

²⁰⁹ F. Bellina, M. Biagetti, A. Carpita, R. Rossi. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 2857.

²¹⁰ L. Anastasia, C. Xu, E. Negishi. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5673.

I.6.9 A partir d'acide but-3-ynoïque

Thibonnet a récemment mis au point une nouvelle stratégie de synthèse stéréosélective des 2-pyranones **405** avec un bon rendement (**Schéma 121**),^{211,212} en travaillant dans les conditions standards de Stille. Il synthétise d'abord un précurseur de Stille à partir d'une réaction d'hydrostannation²¹³ radicalaire de l'acide but-3-ynoïque **403** en présence du Bu₃SnH offrant un mélange d'isomères E/Z (85/15) de vinylétain fonctionnels **404** avec un très bon rendement 83%, qui va subir à son tour un couplage de type Stille avec des chlorures d'acides pour donner une famille de composés 6-substitué-2H-pyranones désirés.

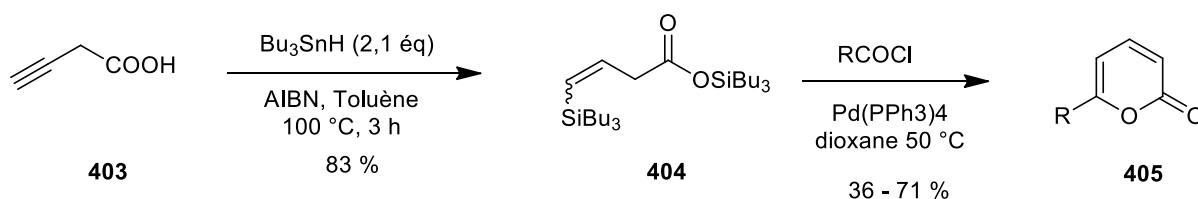


Schéma 121

I.7 A partir de la réaction de Wittig

En général, la réaction de Wittig est une addition impliquant un ylure de phosphore (phosphorane appelé réactif de Wittig) sur un composé carbonyle (aldéhydes et cétones) pour former des composés éthyléniques (éthylène substitué). Cependant, elle peut également être employée pour la synthèse des 4,6-disubstitués-2H-pyran-2-ones **408** par chauffage en présence d'un phosphorane **407** en présence des dérivés de 1,3-dicétones **406** (**Schéma 122**).²¹⁴

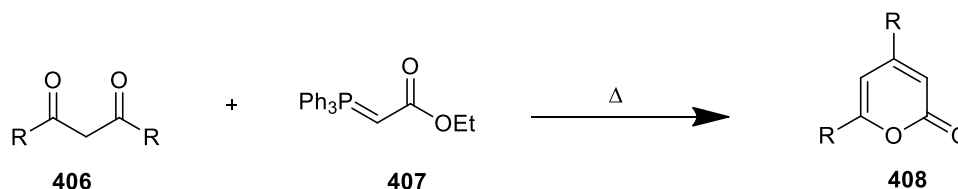


Schéma 122

²¹¹ J. Thibonnet, M. Abarbri, J. Parrain, A. Duchene, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3941.

²¹² S. Rousset, M. Abarbri, J. Thibonnet, J. Parrain, A. Duchene. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7633.

²¹³ F. B. Thole, J. F. Thorpe. *J. Chem. Soc.* **1911**, 99, 2208.

²¹⁴ Li, X.; Kim, M. K.; Lee, U.; Kim, S. K.; Kang, J. S.; Choi, H. D.; Son, B. W. *Chem. Pharm. Bull.* **2005** (53) 453.

Les énones α , β -insaturées sont des cibles potentielles pour la synthèse des 2-pyranones et sont généralement obtenues par réaction acétylation des oléfines.^{215,216}

Les allènes d'énones pauvres en électrons sont de très bon substrat pour l'addition nucléophile de l'anion du malonate de diéthyle en présence du K_2CO_3 pour générer des intermédiaires d'alcènes β,γ -insaturés substitués en position β , à température ambiante. Ces derniers subiront une réaction de cyclisation offrant ainsi des dérivés de 2H-pyran-2-ones (**Schéma 123**)²¹⁷

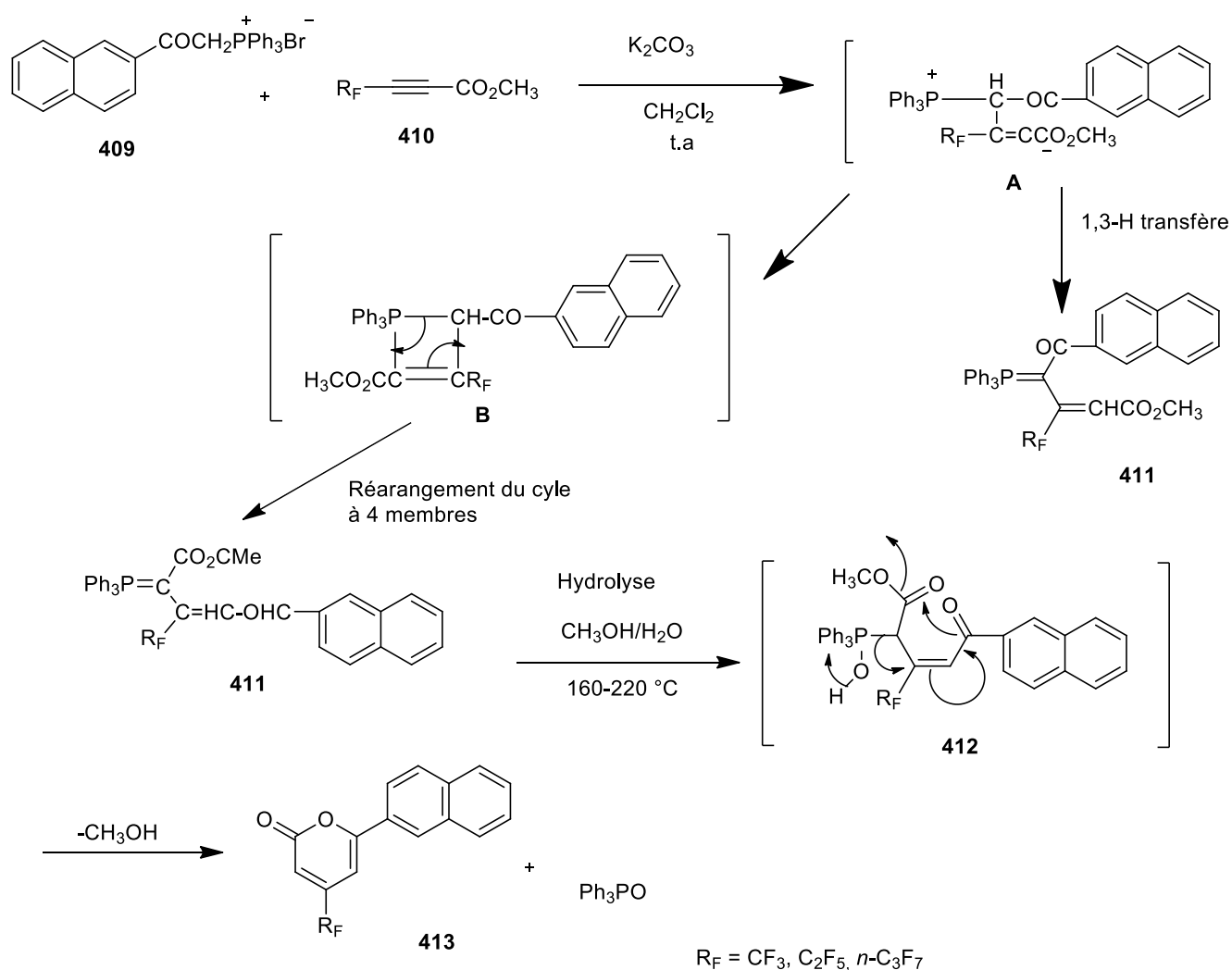


Schéma 123

²¹⁵ (a) M. S. Newman, W. T. Both. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 154; (b) R. Cala, J. Dunogues, J. P. Pillot, C. Brain, F. Piscioti, B. J. Arreguy. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 85, 149.

²¹⁶ M. Kosugi, Y. Shimizu, T. Migita. *J. Organomet. Chem.* **1977**, 129, 36.

²¹⁷ S. Ma, S. Yu, S. Yin. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8996.

I.7.1 A partir de l'iodolactonisation

Dans le cas des dérivés de (Z)-2-alcèn-4-ynoate, on assiste à une réaction d'iodolactonisation en présence ICl, (ou I₂, PhSeCl, *p*-O₂NC₆H₄SCl et HI) conduisant ainsi à la formation des isocoumarines et les α -pyranones désirées avec de bons rendements.^{218,219} Il est à signaler que la stratégie par iodolactonisation sera la voie de prédilection de la synthèse de nos 2*H*-pyranones fluorées., nous présenterons que la synthèse des α -pyranones via l'iodolactonisation met en jeu des (Z)-2-alcèn-4-ynoates avec du ICl ou I₂ (**Schéma 124**).

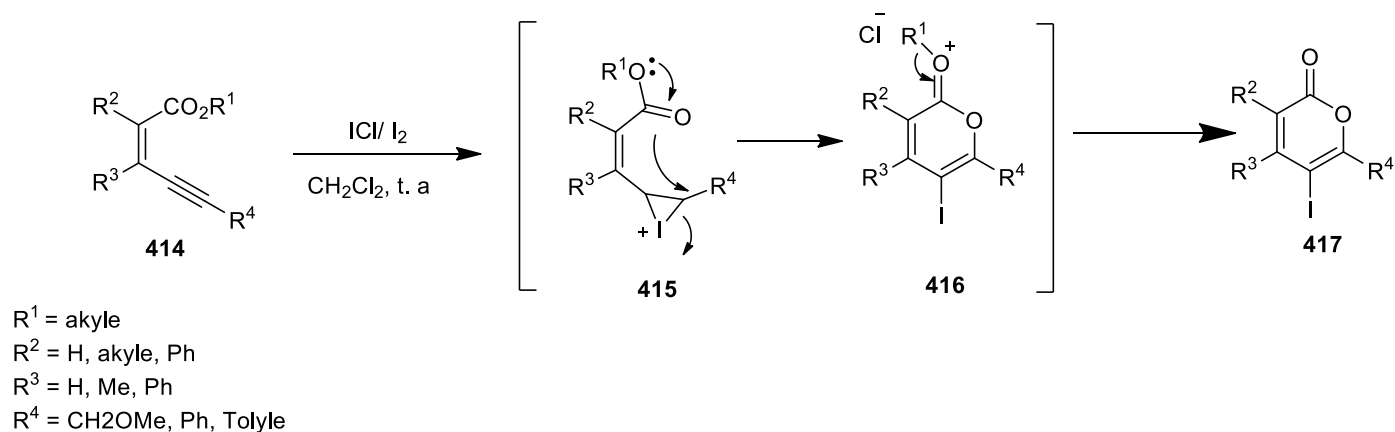


Schéma 124

I.7.2 A partir de l'adiut de- Meldrum

Les 2*H*-pyran-2-one-4-carboxaldehyde d'acetals **175** substituées sur la position 3 ont été obtenues à partir de l'addition du monacétal de dialdéhyde acétylénique **174** sur l'adiut de-Meldrum **173**, dans le triméthoxyéthoxyéthylamine (TMEEA) à reflux pendant 24 heures, catalysée par le K₂CO₃ donnant ainsi bon rendement (**Schéma 125**).²²⁰

²¹⁸ (a) T. Yao, R. C. Larock R.C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 740. (b) *J.Org. Chem.* **2003**, 68, 5936.

²¹⁹ M. Biagetti, F. Bellina, A. Carpita, P. Stabile, R. Rossi. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5023.

²²⁰ R. Akué-Gédu, J. Hénichart, D. Couturier, B. Rigo. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9197.

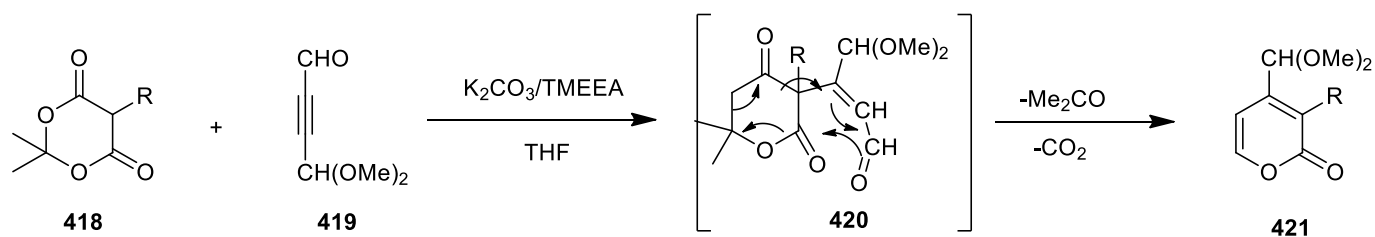


Schéma 125

I.7.3 A partir des phénylacétylènes

Les 3,4,6-triaryl-2H-pyran-2-ones **425** ont pu être obtenus à partir des dérivés 1,3-diarylprop-2-yn-1-ols qui sont quant eux former par opposition des phénylacétylènes **422** et les composés benzaldéhydes **423** en présence du *n*-butyllithium, l'intermédiaire réactionnel issu de cette réaction subira une réaction d'oxydation dans les conditions douces, activer par le MnO_2 conduisant aux produits 1,3-diarylprop-2-yn-1-ones **424**, avec un bon rendement, qui sera condensé sur les dérivés d'acide *para*-phénylacétiques d'esters dans les condition basiques offrant le produit désirée le 3,4,6-triaryl-2H-pyran-2-ones **425** (Schéma 126) avec des rendements modérés.²²¹

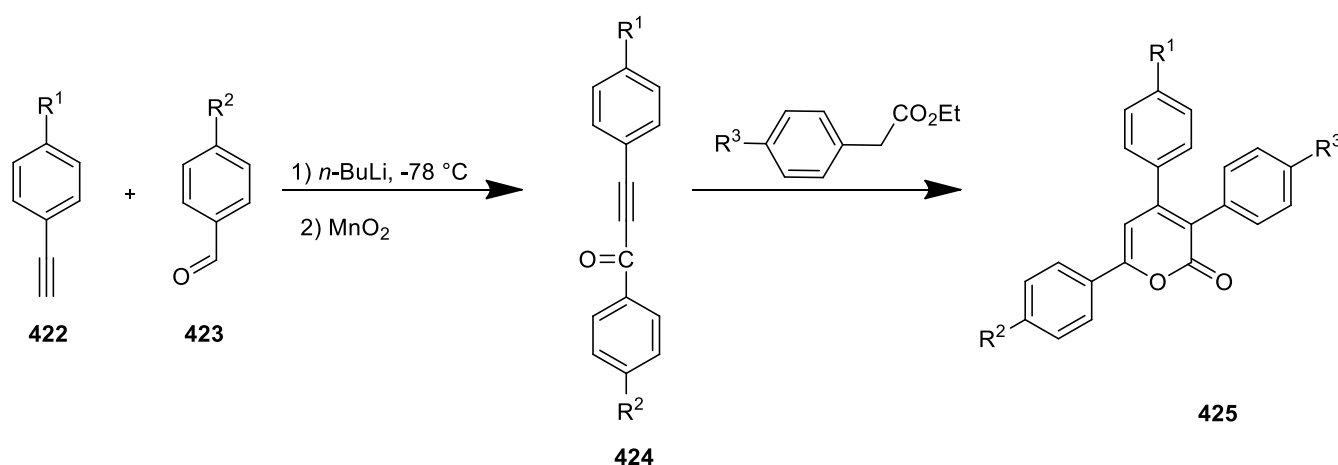


Schéma 126

²²¹ P. N. P. Rao; M. D. J. Uddin, E. E. Knaus, E. E. J. Med. Chem. **2004**, 47, 3972.

I.7.4 Autres méthodes synthèse des α -pyrones

Tout récemment en 2014 plusieurs méthodologies de synthèse ont été élaborées pour la formation de pyran-2H-ones, on peut citer les de Usachev et al²²² qui ont développé une stratégie de synthèse pyran-2-ones **429** porteuses d'un groupement trifluorométhyl en position six à partir d'aryl-4,4,4-trifluorobutane-1,3-diones **426** en présence de PCl_5 et de diéthylmalonate de sodium. La réaction débute par une complexation de PCl_5 sur l'aryl-4,4,4-trifluorobutane-1,3-diones **426** pour former l'intermédiaire **A** qui va donner l'intermédiaire 4-argio-4-chloro-1,1,1-trifluorobutan-2-one **B**. Ce dernier va s'additionner sur le diéthylmalonate de sodium **427** pour conduire au substrat **C**, par transfert de proton on a la formation de **D** qui va se cycliser pour donner, par élimination d'une molécule d'éthanol, la pyranone **428**, celle-ci va subir une réaction de décarboxylation pour offrir aux produits **429** souhaités des bons rendements (**Schéma 127**). Ces composés peuvent être utilisés pour la construction de nouvelles molécules organiques plus complexes²²³ et constituent une sous-unité structural importante d'une variété de produits biologiquement actifs.²²⁴

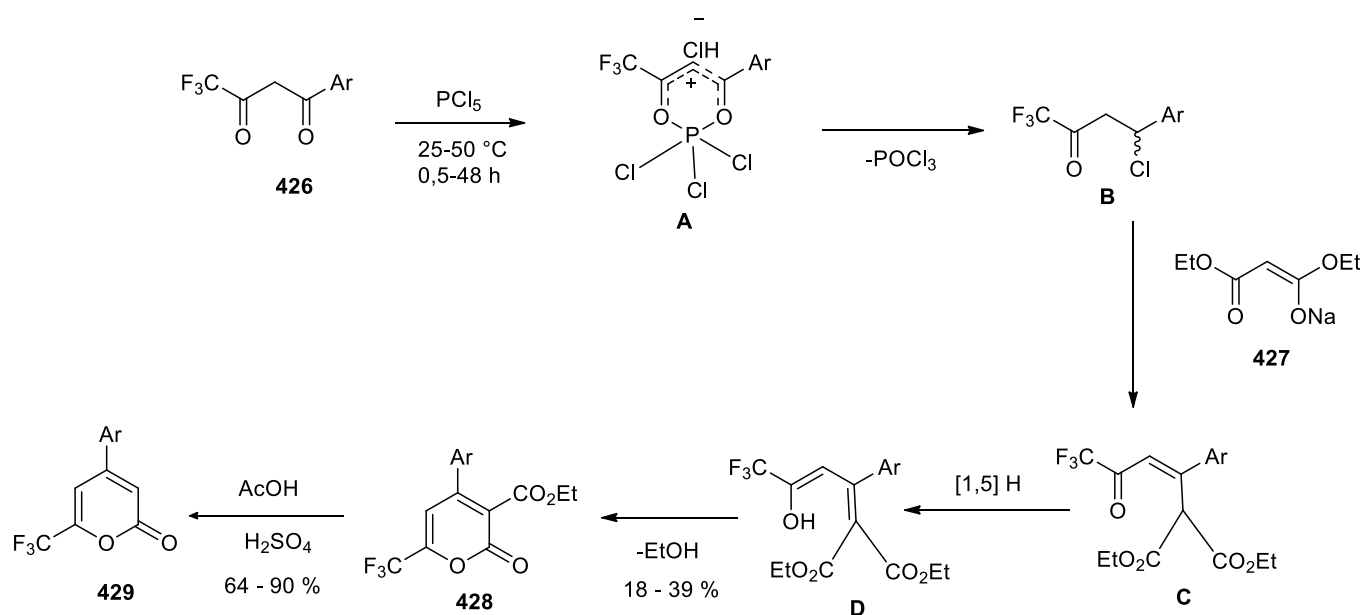


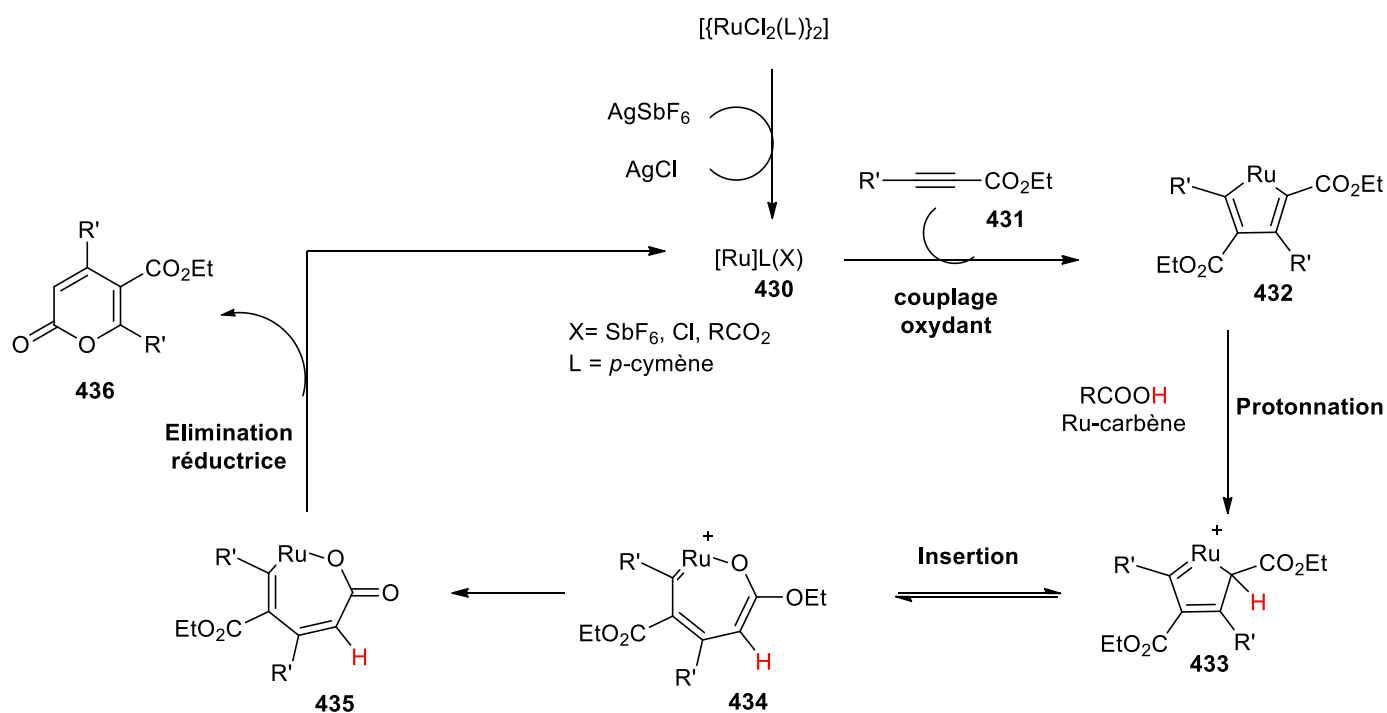
Schéma 127

²²² S. A. Usachev, B. I. Usachev, V. Y. Sosnovskikh. *Tetrahedron*. **2014**, 70, 60.

²²³ (a) N. T. Tam, E.-J. Jung, C.-G. Cho. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2012. (b) R. Sagar, J. Park, M. Koh, S. B. Park. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2171.

²²⁴ (a) A. Goel, V. J. Ram. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 7865. (b) K. K. Hen, A. Kovarikova. *J. Pharm. Sci.* **1967**, 56, 1535. (c) P. N. P. Rao, M. J. Uddin, E. E. Knaus. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3972.

Dans la même année, Manikandan et Jeganmohan²²⁵ ont décrit une synthèse hautement régiosélective d'une nouvelles classe de α -pyrones, à travers la dimérisation intermoléculaire de dérivés de phénylpropiolate d'éthyle en présence d'un catalyseur au ruthénium. La réaction débute probablement par l'élimination de ligand chlore par le sel d'argent (AgSbF_6) à partir du complexe $[\{\text{RuCl}_2(\text{p-cymène})\}_2]$ complexe, puis la formation d'un complexe de ruthénium cationique **430**, ensuite une coordination hautement régiosélective du propiolate d'éthyle **431** avec le complexe **430**, suivie d'une couplage oxydant qui conduit à l'intermédiaire **432**, ce dernier sera protoné de manière régiosélective par un acide organique pour donner l'intermédiaire **433** qui va subir une réaction d'insertion par l'intermédiaire du carbonyle de l'ester avec le ruthénium pour former un nouveau cycle **434** à sept chaînons, par élimination d'une molécule d'éthane, on obtient le substrat **435** qui va à tour subir une élimination réductrice pour conduire aux pyran-2*H*-ones **436** désirés avec de bons rendements 70 à 85 % (**Schéma 128**).



$\text{R}' = \text{alkyl, Ph, Aryl}$

Schéma 128

²²⁵ R. Manikandan, M. Jeganmohan. *Org. Lett.* **2014**, 16, 652.

Dans le même contexte, une synthèse de trifluorométhyl substitué de pyran-2*H*-ones a été mise point par le groupe Yeh.²²⁶ La réaction oppose des dérivés d'isothiourée **192** et des intermédiaires fluorés **195** de Michaël en présence d'un catalyseur organique de type 3,4-dihydro-2*H*-pyrimido[2,1-*b*]benzothiazole (DHPB) **437** et d'une base. La première étape une *N*-acylation de l'isothiourée **438** par DHPB **447** pour donner l'intermédiaire **439**, suivi d'une déprotonation de **439** qui conduit au substrat **440**, celui-ci va subir une addition de type Michaël avec l'intermédiaire fluoré **441** pour donner l'énolate (Z) **442** qui va subir à son tour une réaction de lactonisation pour former une dihydropyrone **443**, avec une régénération de DHPB et d'une élimination du thiophénol permet l'accès aux pyran-2*H*-ones fluorées **444** désirés (Schéma 129).

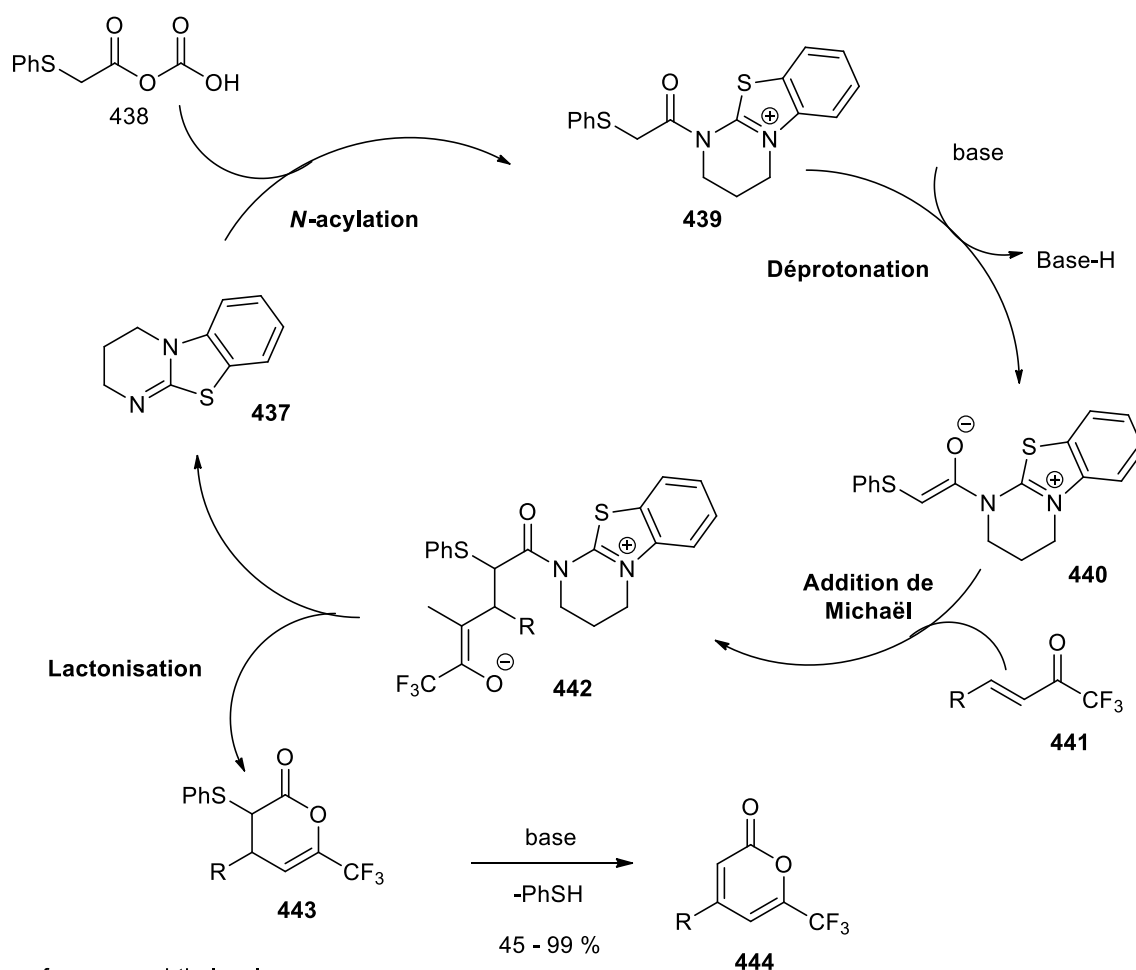


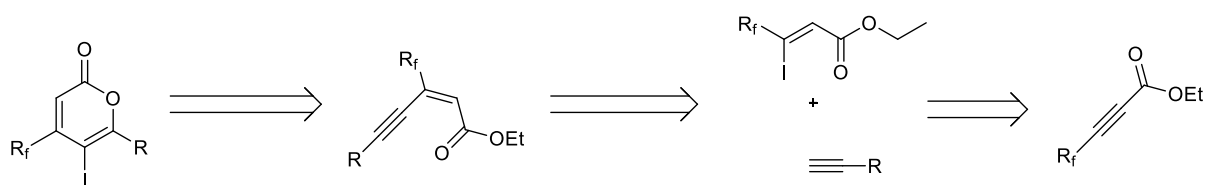
Schéma 129

²²⁶ P.-P Yeh, D. S. B. Daniels, D. B. Cordes, A. M. Z. Slawin, A. D. Smith. *Org. Lett.* **2014**, 16, 967.

Chapitre II : Synthèse de 5-iodo-pyran-2*H*-ones fluorées

Dans ce chapitre, nous allons présenter une approche synthétique pour la première fois, la synthèse des α -pyrones porteuses d'un groupement perfluoroalkyle en position 4 et d'un atome d'iode en position 5.

Cette stratégie repose sur l'iodolactonisation des structures énynoates fluorées obtenues préalablement par couplage de Sonogashira entre l'acrylate d'éthyle fluoré β -iodé et l'alcyne vrai selon le schéma rétrosynthétique suivante :



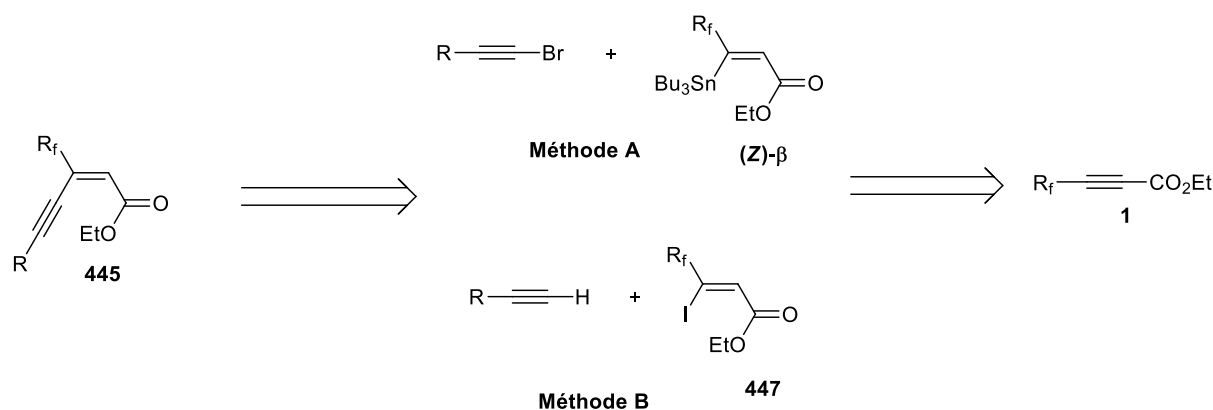
I. Préparation stéréosélective des énynes fluorées

Deux méthodes de synthèse ont été utilisées pour préparer sélectivement les structures alk-2-én-4-ynoate d'éthyle (**Schéma 130**) porteuses d'un groupement perfluoroalkyle en position 3.

La première méthode repose sur un couplage cupro-catalysé entre le (*Z*)-4,4,4-trifluoro-3-(tributylstannyl)but-2-énoate d'éthyle²²⁷ (**(Z)-2 β**) et des bromoalcynes (**méthode A**).

La deuxième stratégie consiste à effectuer un couplage palladié de type Sonogashira entre le (*Z*)-4-perfluoro-3-iodobut-2-énoate d'éthyle et un alcyne vrai (**méthode B**)

²²⁷ Synlett. **2012**, 23, 755-759.



a) Méthode A

Dans la littérature, la réactivité des vinylétains avec des halogénoalcynes et des halogénures vinyliques est réalisée soit en présence de complexe de palladium seuls^{228,229} ou de complexes de palladium associés à un co-catalyseur.^{230,231,232,233} Aucune réactivité de vinylétains avec ces halogénures, en absence de palladium, n'a été mentionnée dans la littérature.

Dans notre cas, nous avons opposé le vinylétain **(Z)-2β** aux différents bromoalcynes en présence d'une quantité catalytique d'iodure cuivreux (10% mole) dans le DMF (**Schéma 35**). Ce couplage a permis d'obtenir des structures énynoates d'éthyle avec de bons rendements et avec rétention totale de la configuration de la double liaison de vinylétain de départ (**Schéma 35**, **Tableau 11**).

²²⁸ (a) J. K. Stille. *Angew. Chem., Ed. Engl.* **1986**, 25, 508. (b) J. K. Stille. *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 1771.

²²⁹ (a) V. Farina, S. Kapadia, B. Krishnan, C. Wang, L. S. Liebieskind. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5905. (b) V. Farina. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 73. (c) A. L. Casado, P. Espinet, P. J. Am. Chem. Soc. **1998**, 120, 8978. (d) V. Farina, S. Kapadia, B. Krishnan, C. Wang, L. S. Liebieskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5905.

²³⁰ S. David, A. Thieffry. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5063. (b) J. P. Finet, A. Y. Fedorov, S Combes, G. Boyer. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 597.

²³¹ X. Han, B. M. Stoltz. Corey, *E.* **1999**, 121, 7600.

²³² S. P. H. Mee, V. Lee, J. E. Baldwin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1132

²³³ T. Takeda, Y. Kabasawa, T. Fujiwara. *Tetrahedron* **1995**, 9, 2515.

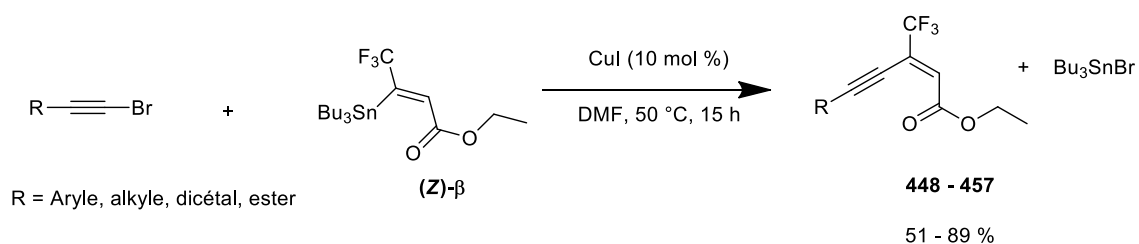


Schéma 131

b) Méthode B

Pour accéder aussi à ces énynes fluorées, nous avons utilisé la méthode décrite par Qing²³⁴ en 1997 qui consiste à réaliser un couplage palladié entre (Z)-3-iodo-4,4,4-trifluorobut-2-énoate d'éthyle **447** et les alcynes vrais.

Des énynes fonctionnalisées porteuses d'un groupement perfluoroalkyle ont ainsi été synthétisées selon cette méthode (**Schéma 132**).

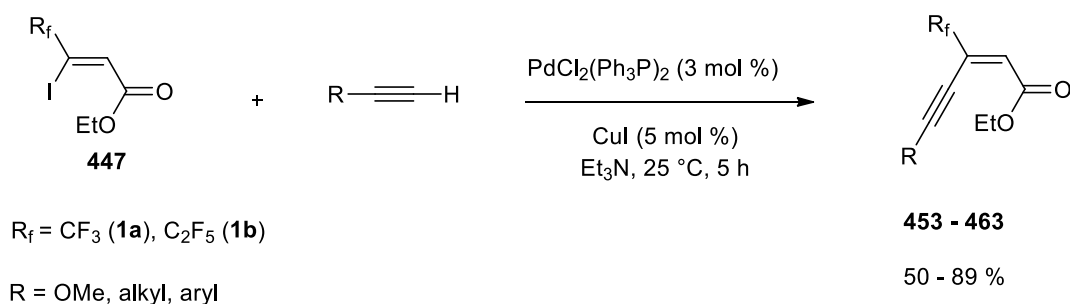
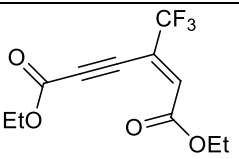
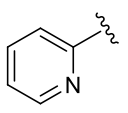
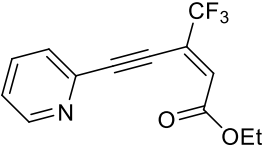
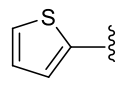
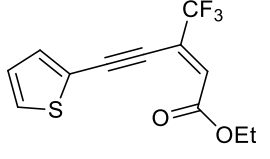
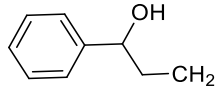
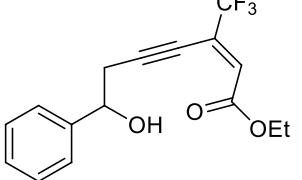
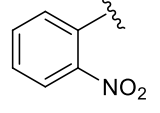
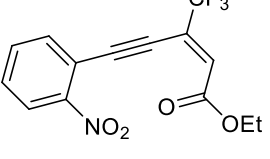
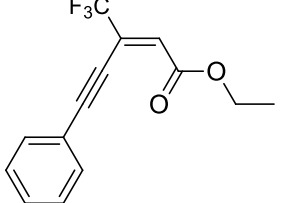
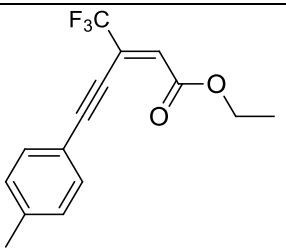
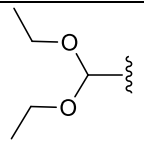
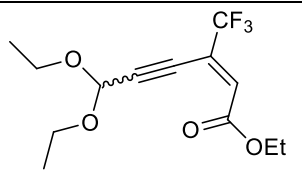


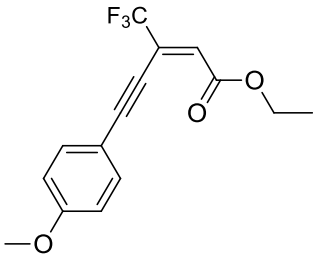
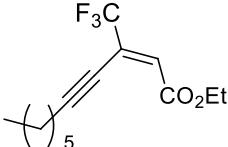
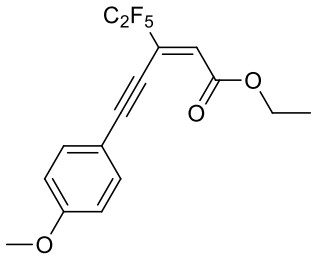
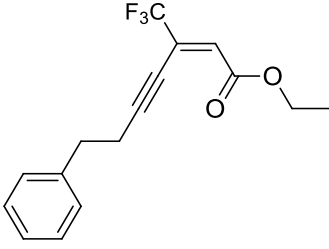
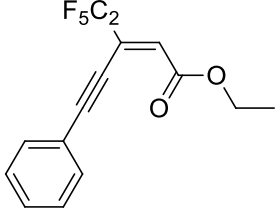
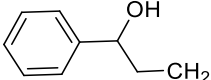
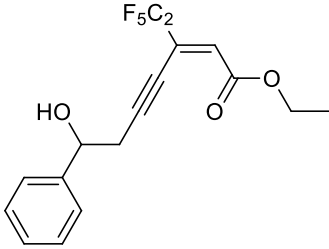
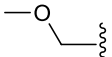
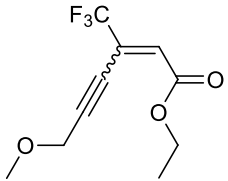
Schéma 132

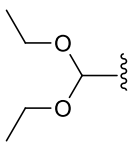
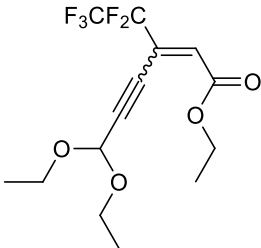
Les énynes obtenues figurent dans le **Tableau 11** ci-dessous.

²³⁴F. L. Qing, Y. Zhang Y., *Tetrahedron Letters*, **1997** (38) 6729-6732.

Tableau 6 : Enynolate d'éthyles fluorées

Entrée	R _f	R	Produit	Méthode	N°	Rdt (%)
1	CF ₃	CO ₂ Et		A	448	73
2	CF ₃			A	449	64
3	CF ₃			A	450	68
4	CF ₃			A	451	79
5	CF ₃			A	452	51
6	CF ₃	Ph		A et B	453	77
8	CF ₃	Ph-Me		A et B	454	81
9	CF ₃			A et B	455	89

10	CF ₃	Ph-OMe		A et B	456	64
11	CF ₃	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃		A et B	457	83
12	CF ₃	Ph-OMe		B	458	60
13	CF ₃	Ph-C ₂ H ₄		B	459	67
13	C ₂ F ₅	Ph		B	460	84
14	C ₂ F ₅			B	461	50
15	CF ₃			B	462	50

16	C ₂ F ₅			B	463	50
----	-------------------------------	---	--	---	------------	----

L'examen de ce tableau montre que les structures ényoates d'éthyle β -perfluorées **453** - **463** sont obtenues avec des bons rendements. Dans la majorité des cas, la stéréochimie de la double liaison du (**Z**)- β et du composé iodé **447** est conservée (entrée **1** à **14**, **Tableau 11**).

En revanche, dans certains cas, une isomérisation partielle de la double liaison est observée ($E/Z \approx 90/10$) (entrées **9**, **15** et **16**, **Tableau 10**). Lors de ce couplage, les motifs acétyléniques porteurs d'une fonction alcool, acétal, ou éther ont été transféré avec succès permettant de mettre en évidence la souplesse des conditions utilisées.

II. Iodolactonisation des énynes fluorées : Synthèse de 5-iodopyran-2*H*-ones fluorées

Disposant de diverses structures énynoates fluorées de configurations bien définies, nous avons tenté d'exploiter leur potentiel synthétique afin de synthétiser des 5-iodopyran-2*H*-ones fluorées.

Pour atteindre notre objectif, nous avons soumis les énynes **453** - **463** aux conditions d'iodolactonisation en opérant en présence d'iode moléculaire (I₂) ou de chlorure d'iode (ICl) dans le dichlorométhane à température ambiante. Le résultat est une cyclisation intramoléculaire conduisant d'une manière totalement régiosélective aux 4-perfluoro-5-iodopyran-2*H*-ones diversement substituées en position 6. Les différentes pyranones synthétisées sont regroupées dans le **Tableau 12** ci-dessous :

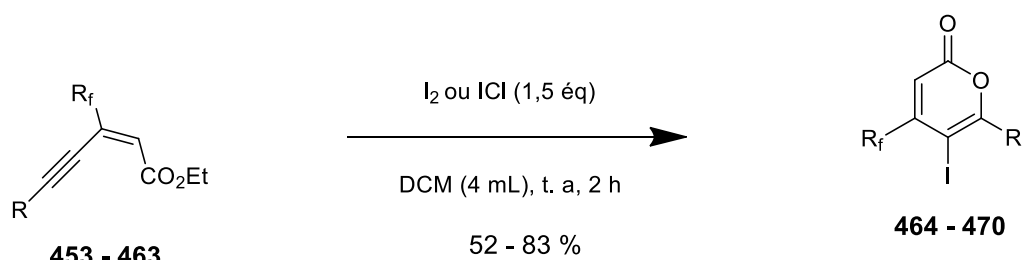
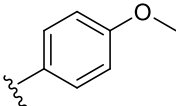
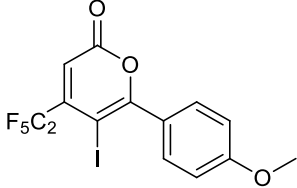
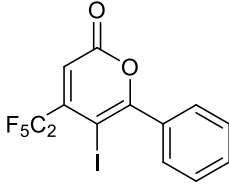
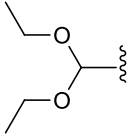
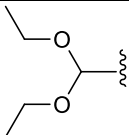


Schéma 24

Tableau 7 : Réaction d'iodolactonisation des énynes fluorées avec le I₂ ou ICl.

Entrée	R _f	I ₂ / ICl	R	Produit	N°	Rdt (%)
1	CF ₃	ICl	Ph		464	83
2	CF ₃	I ₂	Ph-C ₂ H ₄		465	53
3	CF ₃	I ₂			466	56
4	CF ₃	ICl			467	64
5	CF ₃	I ₂	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃		468	46

6	C ₂ F ₅	I ₂			469	62
7	C ₂ F ₅	ICl	Ph		470	76
8	CF ₃	I ₂	-CH ₂ OMe	-	-	
9	CF ₃	I ₂		-	-	
10	C ₂ F ₅	I ₂		-	-	

L'examen de ce Tableau montre que :

- Les 5-iodopyran-2*H*-ones fluorées sont obtenues d'une manière totalement régiosélective et avec des rendements probablement bons.

- Les rendements sont meilleurs dans le cas des énynes substituées d'un groupement aryle (entrées **1**, **3**, **4**, **6** et **7**, **Tableau 12**) que dans le cas des énynes porteuses d'un groupement alkyle (entrées **2** et **5**, **Tableau 2**).

- L'utilisation de ICl dans cette réaction d'iodolactonisation semble conduire à un meilleur rendement que I₂. Ce résultat semble tout à fait logique au regard de la polarité des deux espèces.

- Les α-pyrones fluorées obtenues sont diversement substituées puisque les positions 4, 5 et 6 sont occupées.

III. Réactivité 5-iodopyran-2*H*-ones

Disposant d'un iodure vinylique en position 5, il était donc normal de soumettre quelques pyrones iodées aux conditions des réactions du couplage palladié dans le but d'engendrer de nouvelles structures α -pyrones diversement substituées.

En effet, nous avons soumis les α -pyrones **464** et **470** aux conditions des réactions de type Sonogashira.²³⁵ La réactivité a lieu à température ambiante en présence d'alcynes vrais, de PdCl₂(Ph₃P)₂ (3 mol %), CuI (5 mol %) et de la triéthylamine et conduit aux produits de couplage attendus avec le transfert d'un motif acétylénique en position 5 (**Tableau 13**) Ce couplage est réalisé avec de bons rendements et permet d'introduire une variété de motif acétylénique en position 5 pour engendrer une nouvelle famille d' α -pyrones jamais décrites dans la littérature.

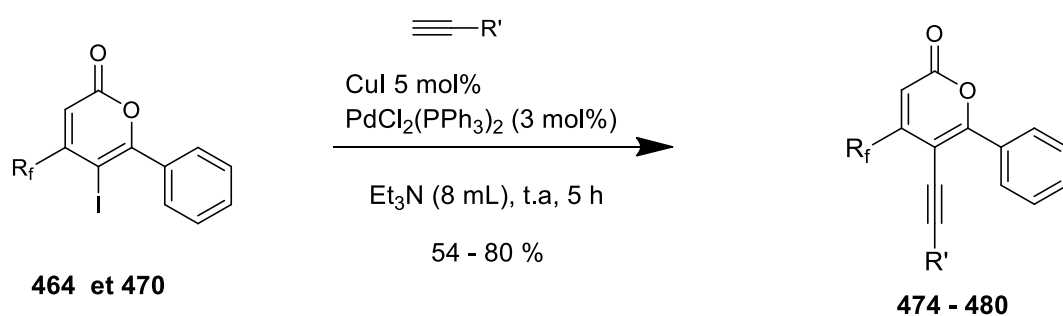
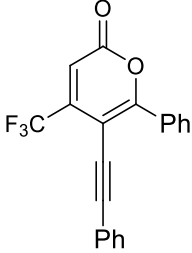
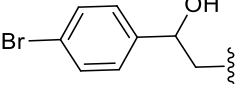
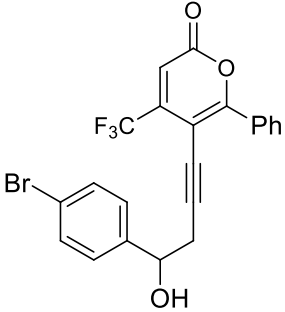
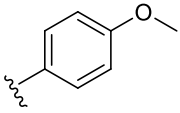
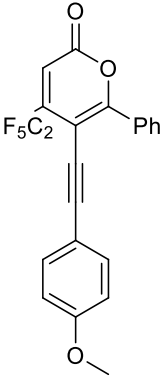
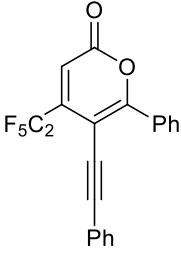
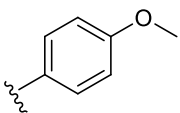
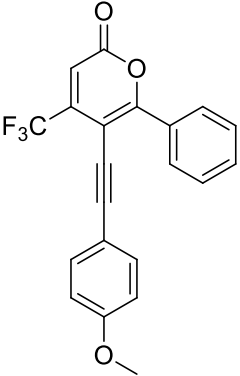
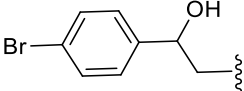
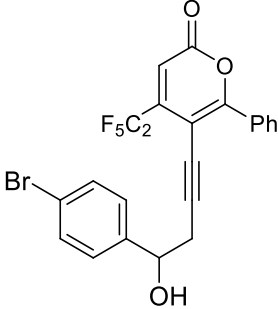


Tableau 8 : Réactivité des 5-iodo-pyran-2*H*-ones fluorées

Entrée	R _f	R'	Produit	Rdt (%)	N°
1	CF ₃	Me ₃ Si-CH ₂		60	474

²³⁵ K. Sonogashira, T. Tohda, N. Hagihara. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4497.

2	CF ₃	Ph		80	475
3	CF ₃			58	476
4	C ₂ F ₅			76	477
5	C ₂ F ₅	Ph		68	478
6	CF ₃			67	479

7	C ₂ F ₅			54	480
---	-------------------------------	---	--	----	------------

L'examen du **Tableau 13** montre qu'il n'y a pas de différence significative dans les rendements des α -pyrones substituées par un groupement CF₃ d'une part et un groupement C₂F₅ d'autre part

Conclusion

Au cours de ce travail, nous avons réalisé d'une manière stéréosélective la synthèse de structures énynoates fluorées en utilisant des couplages cupro-catalysé et Sonogashira à partir de vinylétain fluoré (**Z**)-**2β** et d'acrylate d'éthyle β-iodé porteurs d'un motif fluoré.

Des pyran-2*H*-ones ont été obtenues régiosélectivement par iodolactonisation de ces structures énynoates avec de bons rendements. Les pyranones synthétisées ont la particularité d'être substituées par un groupement CF₃ ou C₂F₅ en position 4, d'un atome d'iode en 5 et d'un groupement alkyle ou aryle en position 6.

La réactivité de l'iodure vinylique a été testé par la suite dans des réaction du couplage de type Sonogashira, offrant la possibilité d'introduire des motifs acétyléniques en position 5. D'autre réactivités seront envisagées pour créer de nouvelles liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome pour élargir le pannel de ses hétérocycliques fluorés originaux

Conclusion Générale

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés à la réactivité du propiolate d'éthyle substitué par un groupement perfluoroalkyle pour synthétiser d'une manière totalement régiosélective des hétérocycles fluorés. Ainsi, de nombreux hétérocycles porteurs d'un groupement CF_3 ou C_2F_5 ont été décrits tels que : des cétals, des dérivés de benzo[d][1,3]dioxoles, des pyran-2*H*-ones, des isocoumarines, des benzofuranes et des indolo[2,3-*c*]pyran-1-ones.

La première partie de notre travail a été consacrée à l'étude bibliographique de l'élément fluor. Nous avons mis en exergue la singularité de l'atome de fluor et les différentes propriétés qu'elles lui confèrent, ainsi l'importance des molécules fluorées dans les domaines biologiques et thérapeutiques.

Dans la seconde partie, nous avons abordé l'hydroalkoxylation intermoléculaire des dérivés du 4,4,4-perfluorobut-2-ynoate d'éthyle en présence d'une quantité catalytique du sodium métallique dans des conditions simples et douces. Cette approche de type Michaël nous a permis d'obtenir des cétals perfluoroalkyles d'une manière totalement régiosélective. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans une revue internationale.

Nous avons étendu par la suite notre méthodologie aux dérivés phénols en présence de K_2CO_3 comme base. Nous avons montré que l'addition des phénols conduit sélectivement aux éthers d'énols fluorés avec un rapport $E/Z \approx 80/20$. Nous avons tenté par la suite de cycliser quelques éthers vinyliques obtenus en utilisant les conditions de Heck, ce qui nous a permis d'accéder aux benzofuranes fluorées avec de bons rendements.

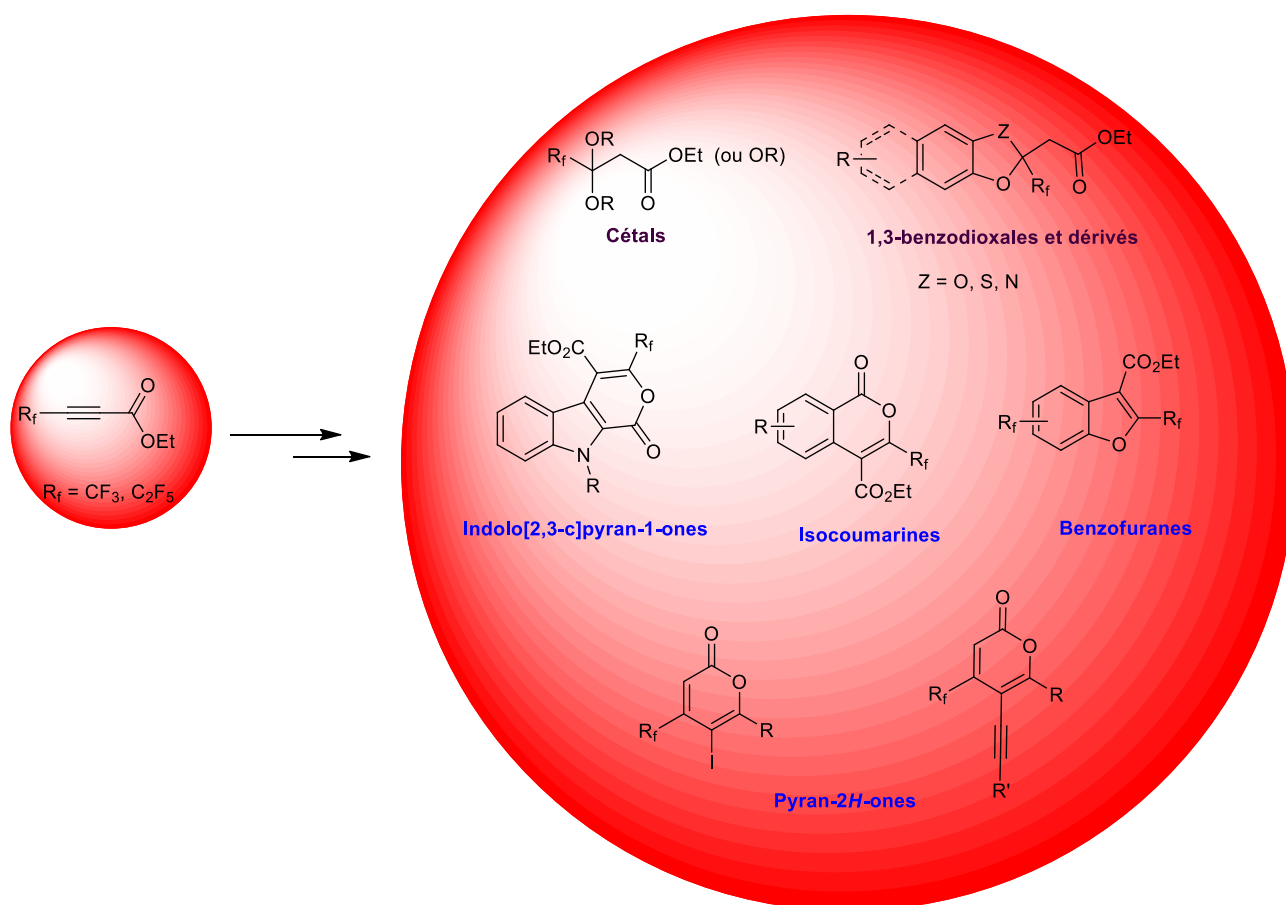
Dans les mêmes conditions et en utilisant des dérivés du catéchol, nous avons réalisé des synthèses totalement régiosélectives des hétérocycles de type : benzo[d][1,3]dioxole, 2,3-dihydrobenzo[d]oxazole et benzo[d][1,3]oxothiazole.

Dans la troisième partie, Nous avons réalisé l'hydrocarboxylation du 4,4,4-perfluorobut-2-ynoate d'éthyle en utilisant des dérivés de l'acide 2-iodobenzoïque, suivi d'une cyclisation intramoléculaire de manière "one-pot," en présence des sels de cuivres (II), pour accéder directement aux isocoumarines porteuses d'un groupement fluoroalkyle. Cette

réaction a été étendue par la suite aux dérivés indoliques porteurs d'une fonction acide en positions 2 et d'un atome d'iode en position 3. Cette approche a permis de synthétiser des hétérocycles fluorés originaux à savoir des indolo[2,3-c]pyran-1-ones.

Dans la dernière partie, nous avons exploité une partie du potentiel offert par les structures énynoates fluorées, préalablement synthétisées, pour effectuer des réactions d'iodolactonisation conduisant à des pyran-2-ones porteuses d'un groupement fluoré en position 4 et d'un atome d'iode en position vinylique 5.

La réaction du couplage de type Sonogashira effectuée sur ces pyranones iodées a permis le transfert d'un motif acétylénique en position 5 et d'élargir le panel des pyranones synthétisées.



Partie expérimentale

Partie I : Techniques générales

1. Spectrométrie

1.1. Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un spectromètre *Bruker Avance* 300 MHz, dans le CDCl_3 et le CD_3OD . Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en partie par million (ppm) et se réfèrent au pic du solvant : chloroforme deutérié (CDCl_3), et le méthanol deutérié (CD_3OD): pour les spectres ^1H , ^{13}C , ^{19}F .

Les constantes de couplage sont exprimées en hertz.

Les abréviations suivantes indiquent la multiplicité des signaux :

s : singulet

qt : quintuplet

d : doublet

m : multiplet ou massif complexe

t : triplet

b : élargissement des signaux

q : quadruplet

1.2. Spectrométrie de masse (SM)

Les spectres de masse ont été réalisés sous impacte électronique (70 eV) à l'aide d'un spectromètre Hewlett Packard 5989A à analyseur quadripolaire.

Les spectres sont obtenus :

-soit par introduction directe,

- soit par couplage avec la chromatographie en phase gazeuse (chromatographie Hewlett Packard 5890 série II)

*système d'injection : splitless,

*colonne HP1 (1= 25 m, D_i = 0.25 mm, d_f = 0,2 μm).

2. Chromatographie

2.1. Chromatographie sur couche mince (CCM)

Cette méthode de séparation nous a permis de suivre l'évolution de certaines réactions. Elle a été réalisée sur des plaques de silices **Kieselgel 60F₂₃₄ Merck** en utilisant un mélange de solvants approprié.

2.2. Chromatographie en phase liquide

Les chromatographies préparatives sont effectuées sur colonnes ouvertes contenant comme phase stationnaire la silice Merck (de granulométrie 0.070 à 0.20 mm).

3. Solvants

Les solvants utilisés en synthèse sont été distillés sous atmosphère d'argon avant utilisation :

- le tétrahydrofurane (THF) et l'éther diéthylique (Et_2O) sur sodium et benzophénone ;
- l'éther de pétrole (EP, T_{eb} : 40-65 °C), le diméthylformamide (DMF) et le dichlorométhane (DCM) sur l'hydruure de calcium (CaH_2) ;
- le toluène sur le chlorure de calcium (CaCl_2).

4. Montages expérimentaux

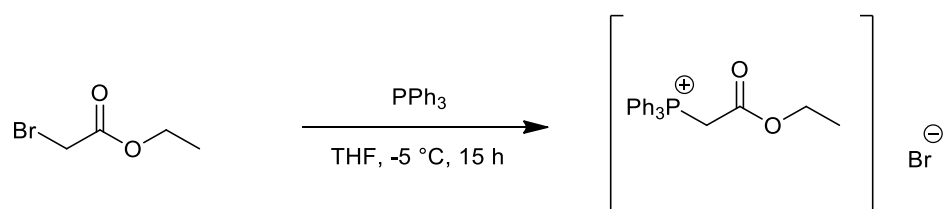
4.1. Montage de Grignard

Ce montage désigne un tricol portant une ampoule à brome et un réfrigérant. Le ballon est séché à la flamme, sous flux d'argon. A température ambiante et sous flux d'argon, on introduit rapidement les réactifs et le volume de solvant nécessaire.

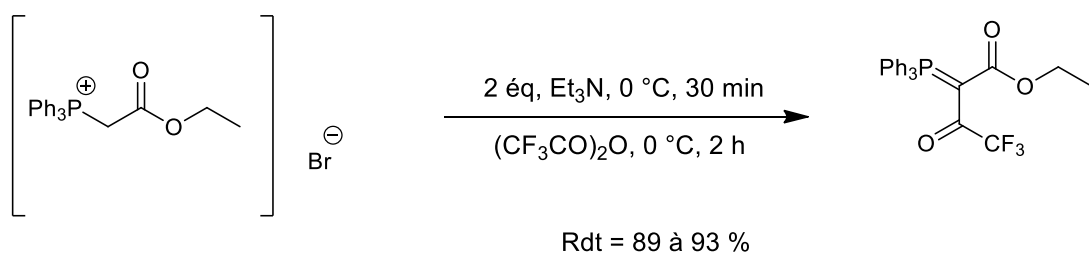
5. Matières premières

5.1. Matières premières organiques

5.1.1. Préparation du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle¹



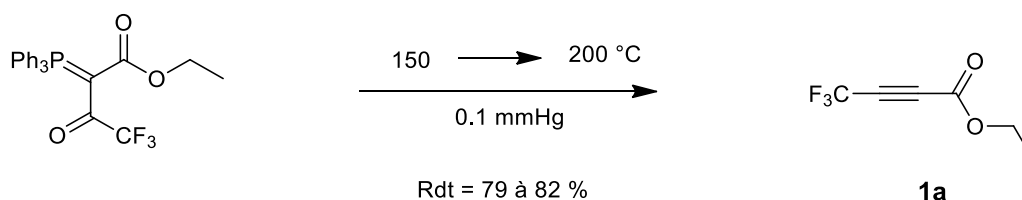
Dans un montage de type Grignard de contenance 2 litre, on dissout 132 g de triphénylphosphine (0.5 mol) dans 500 mL de THF distillé, on refroidit la solution à 5 °C environ. On additionne alors 56 mL (0.5 mol) de bromoacétate d'éthyle goutte à goutte. Le mélange est agité toute la nuit puis refroidi à 0 °C.



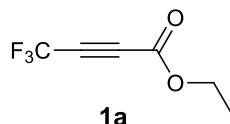
On ajoute goutte à goutte 150 mL de triéthylamine puis on laisse agiter pendant 30 minutes. On additionne ensuite 78 mL (0.55 mol) d'anhydride trifluoroacétique en 1 heure de manière à ce que la température reste entre 5 et 10 °C puis le mélange réactionnel est agité

pendant 2 heures. On filtre alors la solution, le précipité est lavé avec du THF (3 x 100 mL), le filtrat est évaporé sous vide pour donner une huile jaune épaisse.

On ajoute alors 600 mL d'eau et on triture le mélange liquide + solide de manière à obtenir une poudre fine. On filtre alors le solide sur verre fritté et on le lave par de l'eau (3 x 100 mL). Le solide est séché sous vide à 60 °C environ. On obtient 200 à 208 g (89-93%) de 4,4,4- trifluoro-2-(triphénylphosphoranylidène)-acétoacétate d'éthyle sous la forme d'un solide jaune pâle.



Dans un ballon de 1 litre, on place 200 g de 4,4,4- trifluoro-2-(triphénylphosphoranylidène)-acétoacétate d'éthyle et 40 g de carbonate de potassium. La sortie est connectée à un condenseur refroidi à -100 °C muni d'un ballon de récupération. Le condenseur est relié à un piège à azote lui-même relié à une pompe à vide. Le milieu réactionnel est progressivement chauffé à 150 °C, température à laquelle le phosphorane fond et la production d'acétylène débute. La solution est alors agitée et chauffée graduellement de 150 à 220 °C pendant 5 heures. On obtient dans le ballon de récupération 65 à 67 g d'un liquide jaune pâle. Celui-ci est séché sur sulfate de magnésium et filtré. Une distillation sous pression atmosphérique donne 59 à 61 g (79-82%) de 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle.



IR : 2989, 2280, 1734, 1275, 1155, 1018.

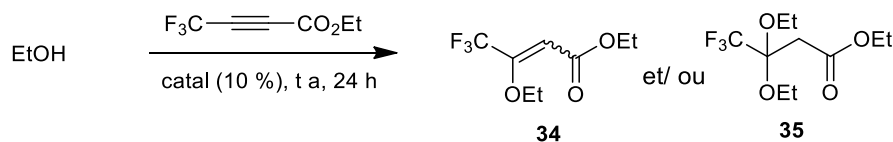
RMN ¹H : 1.39 (3H, t, ³J_{2H} = 7.1 Hz), 4.36 (2H, q, ³J_{3H} = 7.1 Hz).

RMN ¹³C : 13.1 (C₆), 63.1 (C₅), 69.2 (C₃, q, ²J_{C-F} = 54.8 Hz), 75.3 (C₂, q, ³J_{C-F} = 6.5 Hz),

113.2 (C₄, q, ¹J_{C-F} = 259.7 Hz), 150.3 (C₁, q, ⁴J_{C-F} = 1.7 Hz)

Partie II :Hydroalkoxylation des perfluoroalcynes

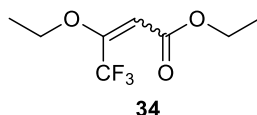
I. Addition des alcools sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle:



Catal = CuI, CF₃CO₂Ag, ZnCl, AuCl, CuCl₂, Mg(OTf)₂, DABCO, Et₃N, Na

Dans un ballon monocol de 25 mL, séché à la flamme et mis sous argon, contenant 3 mL d'alcool, on introduit de catalyseur (0.18 mmol), après dissolution complète de ce dernier, on additionne goutte à goutte 300 mg (1.8 mmol) de 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle à la seringue et on laisse agiter le mélange réactionnel à température ambiante pendant toute la nuit. La réaction est suivie par RMN ¹H, lorsque la réaction est finie, on arrête l'agitation puis on évapore le solvant sous pression réduite et on obtient produit désiré.

3-éthoxy-4,4,4-trifluorobut-2-énoate d'éthyle



Rdt : 23 - 56 %

Majoritaire : *E* : 60 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 5.68 (s, 1H), 4.12 (q, *J* = 6 Hz, 2H), 4.06 (q, *J* = 6 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 6 Hz, 3H), 1.31 (t, *J* = 6 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 167.91, 159.66 (q, *J* = 285.2 Hz), 123.39 (q, *J* = 35 Hz), 93.70, 92.24, 63.94, 16.49 (2C)

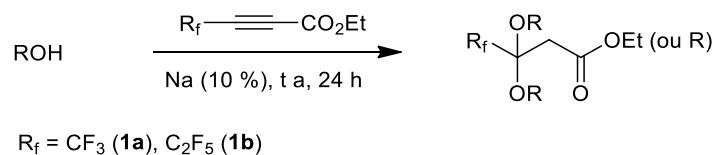
RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz): δ = -71.10

Minoritaire : *Z* : 40 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 5.73 (s, 4H), 4.24 (q, *J* = 6 Hz, 2H), 4.09 (q, *J* = 6 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 6 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 6 Hz, 3H).

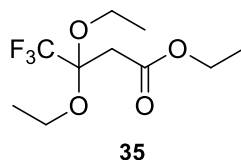
RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz): δ = -71.10

II Synthèse des cétales:



Dans un ballon monocol de 25 mL, séché à la flamme et mis sous argon, contenant 3 mL d'alcool, on introduit 4 mg de sodium (0.18 mmol), après dissolution complète de ce dernier, on additionne goutte à goutte 300 mg (1.8 mmol) de 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle à la seringue et on laisse agiter le mélange réactionnel à température ambiante pendant toute la nuit. La réaction est suivie par RMN ^1H , lorsqu'elle est finie, on arrête l'agitation puis on évapore le solvant sous pression réduite et on obtient produit désiré.

3,3-diéthoxy-4,4,4-trifluorobutanoate d'éthyle:



Rdt : 84 %

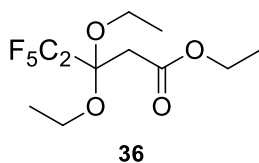
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 4.15 (q, J = 15 Hz, 2H), 3.82-3.59 (m, 4H), 2.80 (s, 2H), 1.24 (t, J = 15 Hz, 3H), 1.23 (m, 6H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 75 MHz): δ = 167.91, 120.77 (q, J = 288.75 Hz), 97.58 (q, J = 30.75 Hz), 60.99, 58.74 (2C); 38.38, 15.06, 14.08 (2C)

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -78.16

HRMS : recherché 258.11, trouvé 259.11533 (M+H) à 0.60045 ppm près.

2) 3,3-diéthoxy-4,4,5,5,5-pentafluoropentanoate d'éthyle



Rdt: 71 %

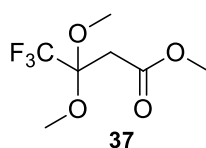
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 4.15 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.84-3.65 (m, 4H), 2.90 (s, 2H), 1.28-1.20 (tm, J = 7.5, 9H).

RMN ^{13}C (CD_3Cl , 75 MHz): δ = 167.49, 132.20, 128.68, 98.64 (t, J = 22.87 Hz), 60.91, 59.37 (2C), 38.06, 14.86, 13.91 (2C).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -79.74, -121.07

HRMS: recherché 331.09447, trouvé 331.09344 ($\text{M} + \text{Na}$) à -1.44427 ppm près.

3) 4,4,4-trifluoro-3,3-diméthoxybutanoate de méthyle



Rdt : 73 %

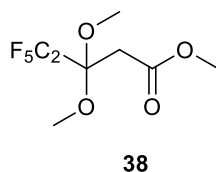
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 3.70 (s, 3H), 3.44 (s, 6H), 2.82 (s, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 167.79, 124 (q, J = 289.50 Hz), 97.86 (q, J = 30.00 Hz); 52.20, 50.72 (2C); 37.61.

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -77.77

HRMS : recherché 216.06, trouvé 217.07082 ($\text{M} + \text{H}$) à 11.97240 ppm près.

4) 4,4,5,5,5-pentafluoro-3,3-diméthoxypentanoate de méthyle



Rdt : 68 %

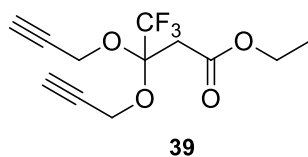
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 3.60 (s, 3H), 3.40 (s, 6H), 3.04 (s, 2H), 3.03 (s, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 166.96, 131.49, 128.63, 98.65, (t, J = 23.25 Hz), 51.41 (2C), 50.74, 35.77.

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -79.15, -120.16

HRMS: recherché 289.04752, trouvé 289.04674 ($\text{M} + \text{H}$) à -0.78793 ppm près.

5) 4,4,4-trifluoro-3,3-bis(prop-2-yn-1-yloxy)butanoate d'éthyle



Rdt : 73 %

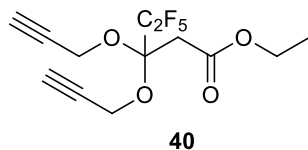
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 4.71-4.34 (m, 4H), 4.19 (q, J = 15 Hz, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.49 (m, 2H), 1.27 (t, J = 15 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 166.24, 123.83 (q, J = 288.75 Hz), 121.00 (q, J = 31.50 Hz), 97.80 (2C); 77.91, 76.59, 61.06, 51.96 (2C), 37.70, 13.63.

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -78.17

HRMS : recherché 278.08, trouvé 279.08404 (M+H) à 0.59556 ppm près.

4,4,5,5,5-pentafluoro-3,3-bis(prop-2-yn-1-yloxy)pentanoate d'éthyle



Rdt : 70 %

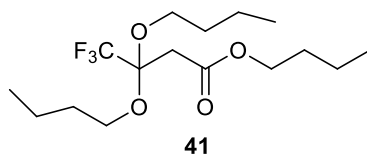
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 4.72-4.59 (d, J = 3 Hz, 2H), 4.44-4.38 (d, J = 3 Hz, 2H), 4.18 (q, J = 15 Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.49 (s, 2H), 1.27 (t, J = 15 Hz, 3H) .

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 166.58, 120.35 (t, J = 69.00 Hz), 112.74 (q, J = 36. Hz), 99.02 (t, J = 46.5 Hz), 78.26 (2C), 75.37(2C), 61.37, 52.71 (2C), 38.22, 13.84

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -79.67, -121.72

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{O}_4\text{Na}$: 351.06317; found: 351.06221 (-1.17359 ppm).

3,3-dibutoxy-4,4,4-trifluorobutanoate de butyle



Rdt : 62 %

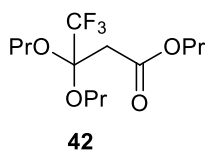
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 4.07 (t, J = 12 Hz, 2H), 3.66 (4H), 2.81 (2H, s), 1.40 (tm, J = 12 Hz, 6H), 1.36 (m, 6H), 0.92 (m, 9H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 167.71, 120.81 (q, J = 289.9 Hz); 97.88 (q, J = 30.0 Hz), 64.93, 62.85 (2C), 38.45, 31.34 (3C), 30.58 (3C), 13.96 (2C), 19.17 (C);

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -77.80

HRMS: recherché 342.2, trouvé 343.20911 (M+H) à 0.12217 ppm près.

4,4,4-trifluoro-3,3-dipropoxybutanoate de propyle



Rdt : 71 %

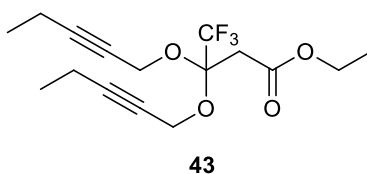
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 4.15 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.88 (s, 2H); 3.71-3.66 (m, 2H), 3.53-3.50 (m, 2H), 2.83 (s, 2H); 1.68-1.59 (m, 6H), 0.95 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 6.0 Hz, 6H);

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 167.7, 120.8 (q, J = 289.9 Hz), 97.4 (q, J = 30.0 Hz), 66.6, 64.6 (2C), 38.4, 23.0 (2C), 22.0, 10.7 (2C), 10.5.

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -77.8

HRMS : recherché 301.16267, trouvé 301.16510 (M+H) à 0.37845 ppm près.

4,4,4-trifluoro-3,3-bis(pent-2-yn-1-yloxy)butanoate d'éthyle



Rdt : 69 %

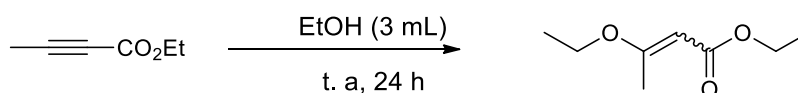
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 4.52 (s, 2H), 4.30 (s, 4H), 4.15 (q, J = 12 Hz, 2H), 2.88 (s, 2H); 2.22 (m, 4H); 1.28 (t, J = 12 Hz, 3H), 1.14 (6H₁₁, m);

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 167.35, 124.47 (q, J = 288.75 Hz), 98.39 (q, J = 26.25 Hz), 89.19 (4C), 74.53 (2C), 61.72, 53.17(2C), 38.31, 14.23, 13.91 (2C).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz): δ = -77.96

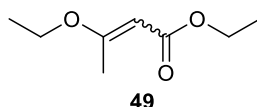
HRMS : recherché 334.14, trouvé 335.14660 (M+H) à 0.37845 ppm près.

III) Hydroalkoxylation de tétrolate d'éthyle



Dans un ballon monocol de 25 mL, séché à la flamme et mis sous argon, contenant 3 mL d'éthanol, on introduit 4 mg de sodium (0.18 mmol), après dissolution complète de ce dernier, on additionne goutte à goutte 300 mg (1.9 mmol) de tétrolate d'éthyle à la seringue et on laisse agiter le mélange réactionnel à température ambiante pendant toute la nuit. La réaction est suivie par RMN ¹H, lorsqu'elle est finie, on arrête l'agitation puis on évapore le solvant sous pression réduite et on obtient produit désiré

3-éthoxybut-2-énoate d'éthyle



Rdt : 40 %

Majoritaire : *E* : 60 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 4.97 (s, 1H), 4.23 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.06 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.36 (t, J = 6 Hz, 3H), 1.33 (t, J = 6 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 169.77, 168.48, 89.38, 64.36, 61.36, 17.82, 14.70 (2C).

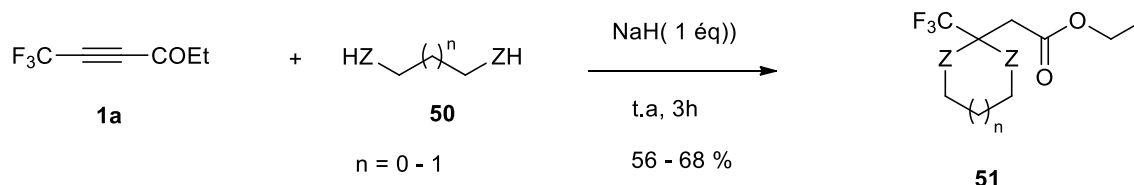
Minoritaire : Z : 40 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 4.99 (s, 1H), 4.25 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.06 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.36 (t, J = 6 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 6 Hz, 3H).

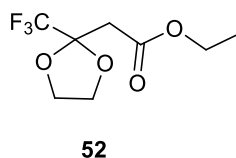
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 169.77, 168.48, 89.38, 64.36, 61.36, 17.82, 14.70 (2C).

II. Synthèse de cétales perfluoroalkyles cycliques

L'utilisation d'un équivalent de NaH permet d'accéder aux composés dithiols **54** et **55** avec des rendements acceptables. Notons que le cétales 1,2-dithiol est meilleur que celui de 1,3-dithiol obtenu, mais dans les deux cas les rendements sont moins bons en série oxygénée



2-(2-(trifluorométhyl)-1,3-dioxolan-2-yl)acétate d'éthyle



Rdt : 68 %

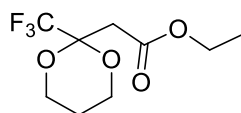
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 4.22-4.20 (m, 4H), 4.15 (q, J = 12 Hz, 2H), 2.87 (s, 2H), 1.25 (t, J = 12, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 167.15, 120.88 (q, J = 288.00 Hz), 104.21 (q, J = 30.75 Hz), 104.21 (q, J = 30.75 Hz), 67.33 (2C), 60.90 (C), 36.97, 14.01.

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -83.52

HRMS : recherché 229.17369, trouvé 229.06822 (M+H) à 0.02182 ppm près.

2-(2-(trifluorométhyl)-1,3-dioxan-2-yl)acétate d'éthyle



53

Rdt: 56 %

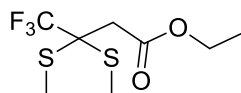
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 4.12 (q, J = 12 Hz, 2H), 4.08 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 1.73 (m, 1H); 1.70 (m, 1H); 1.22 (t, J = 12 Hz, 3H);

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 167.28, 121.11 (q, J = 290.63 Hz); 94.52 (q, J = 30.75 Hz), 61.75 (2C), 60.90, 38.45, 23.57, 14.09.

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -78.48.

HRMS : recherché 243.20027, trouvé 243.08376 (M+H) à -0.47267 ppm près.

11) 2-(2-(trifluorométhyl)-1,3-dithiolan-2-yl)acétate d'éthyle



54

Rdt : 57 %

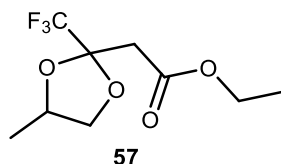
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 4.17 (q, J = 15 Hz, 2H), 3.40 (s, 4H), 3.10 (s, 2H), 1.25 (t, J = 15 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 167.7, 126.5 (q, J = 267.00 Hz), 66.80 (5 (q, J = 28.50 Hz), 61.00, 41.10, 40.19, 13.09

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -73.62

HRMS: recherché 261.30489; trouvé: 261.02263 (M+H) à 0.39 ppm

10) 2-(4-méthyl-2-(trifluorométhyl)-1,3-dioxolan-2-yl)acétate d'éthyle



57

Rdt : 57 %

Majoritaire: 60

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 4.25(m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.13 (q, J = 9 Hz, 2H), 3.67 (m, 1H); 2.85 (s, 2H), 1.36-1.25 (tm, J = 9 Hz, 6H);

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 167.42, 128.44 (q, J = 281.6 Hz), 105.21 (q, J = 32.3 Hz), 75.70, 73.13, 60.98, 37.47, 17.47, 14.13

RMN ^{19}F CDCl_3 , 282 MHz): δ = -83.83

Minoritaire: 40

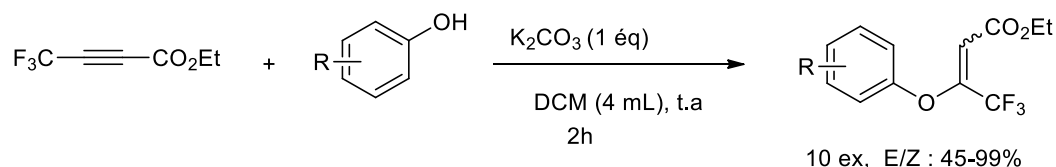
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 4.25(m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.13 (q, J = 9 Hz, 2H), 3.67 (m, 1H); 2.85 (s, 2H), 1.36-1.25 (tm, J = 9 Hz, 6H);

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 167.28, 128.62 (q, J = 288.8 Hz), 105.12 (q, J = 31.88 Hz), 75.70, 73.52, 60.98, 37.37, 17.60, 14.19

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -83.65

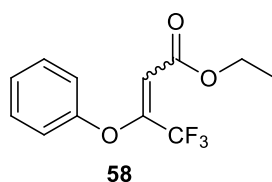
HRMS : recherché 243.20027, trouvé 243.08376 (M+H) à -0.47267 ppm près.

I. Addition de dérivés du phénol sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle:



Dans un monocol de 25 mL, séché à la flamme et mis sous argon, contenant 4 mL de DCM, on introduit 1.62 mmol (225 mg, 0.9 éq) de phénol, puis 1.8 mmol (248 mg, 1 éq) de K_2CO_3 , on laisse le mélange réactionnel agiter pendant 15 minutes ensuite on additionne goutte à goutte à la seringue, 1.8 mmole du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle et on laisse agiter le système pendant 2 heures à température ambiante. La réaction est suivie par CMM (E.P/Et₂O : 90/10). Lorsque la réaction est finie, on évapore le solvant et on obtient le produit sous forme d'huile incolore, avec un mélange d'isomère E/Z de masse de 373 mg et un rendement de 88%.

4,4,4-trifluoro-3-phénoxybut-2-énoate d'éthyle :



Rdt : 88

Majoritaire : (E) : 90 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.49-7.44 (m, 1H), 7.36-7.36 (m, 2H), 7.12-7.7.00 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 3.98 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 161.94, 152.27, 148.79 (q, J = 35.6 Hz), 130.87, 127.73, 124.97-113.98 (q, J = 274.5 Hz), 124.78, 123.79, 115.85, 110.33 (q, J = 3 Hz), 61.46, 13.65

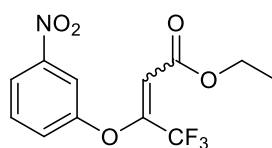
RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz): δ = -71.68

Minoritaire : (Z) 10 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.49-7.44 (m, 1H), 7.36-7.36 (m, 2H), 7.12-7.7.00 (m, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.19 (q, J = 6 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 6 Hz, 3H).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -66.94

4,4,4-trifluoro-3-(3-nitrophénoxy)but-2-énoate d'éthyle



59

Rdt : 88 %

Majoritaire : (E) : 63 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.00 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 3 Hz, 1H) 7.37 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.07 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.85 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 161.57, 156.98, 148.27 (q, J = 36.0 Hz), 130.50, 124.84 – 113.84 (q, J = 275.3 Hz), 122.06, 118.63, 112.83 (q, J = 3.0 Hz), 110.98, 61.63, 13.75

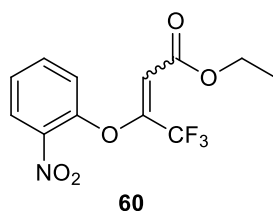
RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -71.66

Minoritaire : (Z) : 37 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.00 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 3 Hz, 1H) 7.37 (d, J = 3 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.23 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -66.78

4,4,4-trifluoro-3-(2-nitrophénoxy)but-2-énoate d'éthyle :



Rdt : 72 %

Majoritaire : (E) : 87 %

RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz): δ = 7.66-7.61 (m, 1H), 7.34-7.7.26 (m, 2H), 6.78-6.72 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.99 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.04(t, J = 7.5 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz): δ =

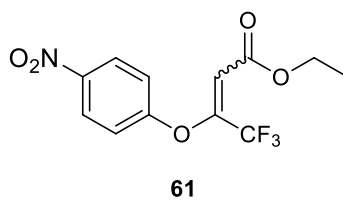
RMN ^{19}F (CD_3OD , 282 MHz): δ = -73.33

Minoritaire : (Z) : 13 %

RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz): δ = 8.03-7.95 (dd, J = 3 Hz, et J = 3 Hz, 2H), 7.46-7.741 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.02-6.98 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.18 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.25(t, J = 7.5 Hz, 3H).

RMN ^{19}F (CD_3OD , 282 MHz): δ = -68.33

4,4,4-trifluoro-3-(4-nitrophénoxy)but-2-énoate d'éthyle :



Rdt : 72 %

Majoritaire : (E) : 87

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.28 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.08 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ =

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -71.80

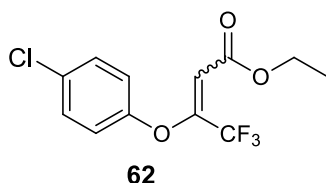
Minoritaire : (Z) 13

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.35 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 9 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.25 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ =

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -66.66

3-(4-chlorophénoxy)-4,4,4-trifluorobut-2-énoate d'éthyle



Rdt : 79 %

Majoritaire : (E) : 79 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.51-7.17 (m, 2H), 7.08-7.6.95 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 3.99 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.07(t, J = 7.5 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 161.82, 152.27, 148.67 (q, J = 34.9 Hz), 130.85, 127.76, 125.04-114.05 (q, J = 274.5 Hz), 124.80, 115.87, 110.37 (q, J = 3.4 Hz), 61.40, 13.52

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -71.63

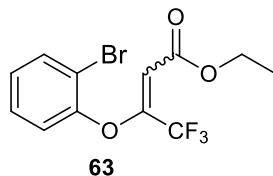
Minoritaire : (Z) : 21%

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.51-7.17 (m, 2H), 7.08-7.6.95 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.19 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.26(t, J = 7.5 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 163.03, 148.67 (q, J = 34.9 Hz), 147.99, 131.40, 128.79, 128.01, 125.04-114.05 (q, J = 274.5 Hz), 124.80, 115.87, 110.37 (q, J = 3.4 Hz), 61.40, 13.52

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -66.69

3-(4-bromophénoxy)-4,4,4-trifluorobut-2-énoate d'éthyle :



Rdt : 64 %

Majoritaire : (E) : 64 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.57 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.04 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 162.04, 155.80, 149.01 (q, J = 35.3 Hz), 132.72, 125.01-114.01 (q, J = 274.9 Hz), 117.77, 116.39, 111.40 (q, J = 3.4 Hz), 61.54, 13.91

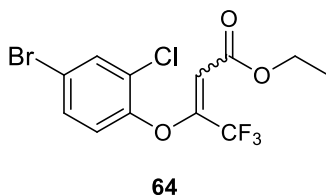
RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -71.62

Minoritaire : (Z) : 36 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.57 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.19 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -66.93

3-(4-bromo-2-chlorophénoxy)-4,4,4-trifluorobut-2-énoate d'éthyle:



Rdt : 88 %

Majoritaire : (E) : 88 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.58 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 3 Hz et J = 3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.05 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 162.24, 156.56, 149.15 (q, J = 35.3 Hz), 129.65, 125.06-114.06 (q, J = 275.6 Hz), 123.75, 115.09, 110.44 (q, J = 3.0 Hz), 61.25, 13.70

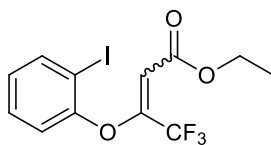
RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -71.57

Minoritaire : (Z) : 12 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.67 (s, 1H), 7.40 (d, J = 3 Hz et J = 3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.20 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -66.70

4,4,4-trifluoro-3-(2-iodophénoxy)but-2-énoate d'éthyle



65

Rdt : 99 %

Majoritaire : (E) : 99 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.84 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.30-7.24 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.19 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 162.36, 156.30, 152.58, 149.10 (q, J = 36 Hz), 140.47, CDCl_3 129.91, 125.39-114.40 (q, J = 274.5 Hz), 114.61, 111.26 (q, J = 3 Hz), 86.32, 61.95, 14.23

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -71.63

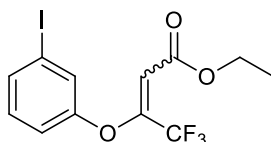
Minoritaire : (Z) : 1%

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.91 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.46-7.42 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.89-6.81 (d, J = 6 Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.99 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 163.63, 156.30, 152.90, 149.10 (q, J = 36 Hz), 141.12, 130.90, 128.85, 125.39-114.40 (q, J = 274.9 Hz), 114.61, 111.26 (q, J = 3 Hz), 89.71, 61.86, 14.23

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -66.52

4,4,4-trifluoro-3-(3-iodophénoxy)but-2-énoate d'éthyle.



66

Rdt : 94 %

Majoritaire : (*E*) : 94 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.62 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.04 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 162.32, 156.31, 152.57, 149.10 (q, J = 36 Hz), 140.47, 129.91, 125.39-114.40 (q, J = 274.5 Hz), 114.61, 111.26 (q, J = 3 Hz), 86.32, 61.95, 14.24

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -71.63

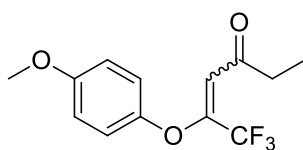
Minoritaire : (*Z*) : 6%

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.76 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 9 Hz, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.19 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ =

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -66.91

4,4,4-trifluoro-3-(3-méthoxyphénoxy)but-2-énoate d'éthyle



67

Rdt : 45 %

Majoritaire: (E) : 56 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.11-6.85 (m, 4H), 6.09 (s, 1H), 3.93 (q, J = 7.5 Hz, 2H),
3.88 (s, 3H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 162.30, 155.99, 150.44, 149.92 (t, J = 50.30 Hz), 121.94,
117.00, 116.06, 115.38, 114.59, 110.85, 104.89, 61.29,
55.39, 13.59

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -71.34

Minoritaire : (Z) : 44 %

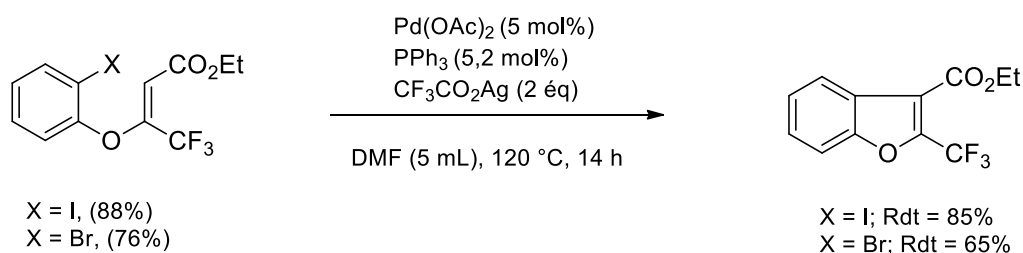
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.11-6.85 (m, 4H), 5.15 (s, 1H), 4.17 (q, J = 7.5 Hz, 2H),
3.84 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 163.66, 157.95, 153.39, 149.92 (t, J = 50.30 Hz), 121.94,
117.00, 116.06, 115.38, 114.59, 110.85, 104.89, 61.29,
55.39, 13.59

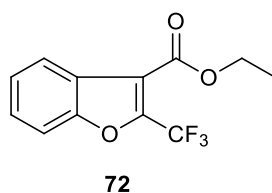
RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -66.61

II. Application à la synthèse de benzofuranes fluorées

Dans un tube scellé, séché à la flamme, on introduit 1.6 mmol **C**, puis on ajoute 0,08 mmol de Pd(OAc)₂, 0.08 mmol de PPh₃ et 3, 2 mmol de CF₃CO₂Ag, ensuite on met le système sous argon, après on ajoute 8 mL de DMF, et on remet le système de nouveau sous argon, et enfin on chauffe le mélange réactionnel à 120 °C pendant toute la nuit. La réaction est suivie par CCM (E.P/Et₂O : 95/). Lorsque la réaction est finie, on ramène le système à température ambiante, puis on dilue le milieu réactionnel avec 20 mL de DCM, on effectue le lavage avec du NH₄Cl (3x10 mL) et 10 mL de NaCl, puis on sèche sur du MgSO₄, on évapore le solvant et on effectue une chromatographie sur gel de silice (E.P/Et₂O : 95/). On obtient un solide blanc.



2-(trifluorométhyl)benzofuran-3-carboxylate d'éthyle

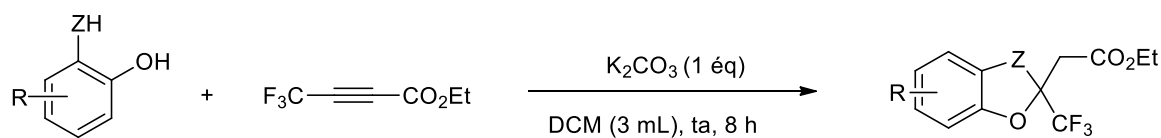


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.12 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.53-7.41 (m, 2H), 4.48 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 161.19, 153.52 (2C), 146.18 (q, J = 4.1 Hz), 127.66, 125.16, 123.36-113.60 (q, J = 269.3 Hz), 123.34, 114.49 (q, J = 2.3 Hz), 112.01, 61.64, 14.01

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz): δ = -61.76

III. Addition du catéchol sur les dérivés du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle

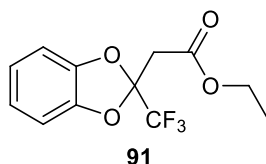


R = Me, MeO, H

Z = O, NH,

Dans un ballon monocol de 25 mL, séché à la flamme et mis sous argon, contenant 3 mL de dichlorométane (préalablement distillé), on introduit 1.62 mmol de catécol (0.9 éq) et 1.8 mmol de K_2CO_3 (1 éq), après 15 minutes, on additionne goutte à goutte 300 mg (1.8 mmol) de 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle à la seringue et on laisse agiter le mélange réactionnel à température ambiante pendant 8 heures. La réaction est suivie par CCM (Ether de pétrole / Ether diéthylique : 95/5). Lorsqu'elle est finie, on arrête l'agitation puis on évapore le solvant sous pression réduite et on effectue une chromatographie sur gel de silice (Ether de pétrole / Ether diéthylique : 95/5).

2-(2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl) acétate d'éthyle



Rdt : 83 %

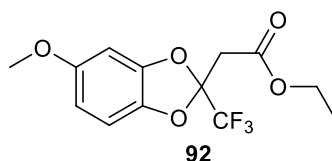
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 6.89 (s, 4H), 4.07 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 1.01 (t, J = 7.5, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 165.79, 147.22 (2C), 126.58 (q, J = 287.25 Hz), 124.49, (q, J = 128.89 Hz), 122.55 (2C), 108.75 (2C), 61.47, 37.15, 13.72

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -85.96

HRMS: (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{O}_4$: 277.06877; found: 277.06808 (-0.50849 ppm).

2-(5-méthoxy-2-(trifluorométhyl)benzo[d][1,3]dioxol-2-yl)acétate d'éthyle



Rdt : 63 %

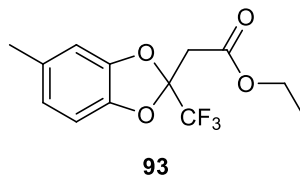
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 6.84 (dd, J = 9 Hz, J = 9 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 9, 2H), 4.08 (q, J = 15 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 1.03 (t, J = 15 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 165.75, 148.53, 143.68, 135.20 126.55(q, J = 287.25 Hz), 122.72, 108.35, 102.18 (2C), 61.45, 56.71, 37.11, 13.75

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -85.85

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{O}_5$: 307.07933; found: 307.07855 (-0.76221 ppm).

2-(5-méthyl-2-(trifluorométhyl)benzo[d][1,3]dioxol-2-yl)acétate d'éthyle



Rdt : 80 %

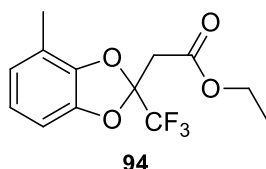
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 6.68 (m, 3H), 4.08 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 165.86, 147.24, 145.17, 132.49 126.65 (q, J = 287.25 Hz),
122.47, 109.84 (q, J = 33.38 Hz), 109.58, 108.11, 61.44,
37.09, 21.26, 13.79

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -85.91

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{O}_4$: 291.08442; found: 291.08347 (-1.37376 ppm).

2-(4-methyl-2-(trifluorométhyl)benzo[d][1,3]dioxol-2-yl)acétate d'éthyle



Rdt : 58 %

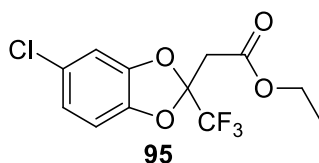
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 6.72 (m, 3H), 4.06 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.00 (t, J = 6 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 165.86, 147.67, 145.63, 126.65 (q, J = 286.88 Hz), 124.36, 122.16, 109.55 (q, J = 33.75 Hz), 106.11, 61.39, 37.38, 14.55, 13.70

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -85.85

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{O}_4$: 291.08442; found: 291.08347 (-1.37376 ppm).

2-(5-chloro-2-(trifluorométhyl)benzo[d][1,3]dioxol-2-yl)acétate d'éthyle



Rdt : 51 %

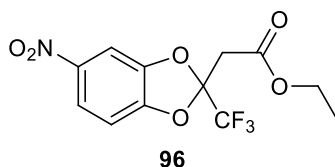
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 6.90 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 15 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 1.07 (t, J = 15 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 165.42, 147.98, 146.28, 127.30, 126.35 (q, J = 286.5 Hz), 122.22 (2C), 110.91 (q, J = 33.75 Hz), 109.65 (2C), 108.94 (2C), 61.42, 36.55, 13.58

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -85.97$

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{ClO}_4$: 311.02980; found: 311.02910 (-0.48346 ppm).

2-(5-nitro-2-(trifluorométhyl)benzo[d][1,3]dioxol-2-yl)acétate d'éthyle



Rdt : 50 %

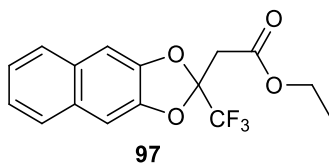
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 6.89$ (dd, $J = 3\text{ Hz}$, 2H), 6.81 (d, $J = 3\text{ Hz}$, 1H), 4.10 (q, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 3.19 (s, 2H), 1.07 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 166.26$, 152.52, 148.02, 143.57, 126.06 (q, $J = 286.5\text{ Hz}$), 120.50 (2C), 112.28 (q, $J = 34.5\text{ Hz}$), 107.91, 104.74, 61.72, 36.09, 13.82

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -85.94$

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} - \text{H}]$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}_6$: 320.03820; found: 320.03879 (3.57223 ppm).

2-(2-(trifluorométhyl)naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-2-yl)acétate d'éthyle



Rdt : 92 %

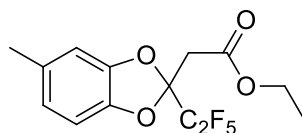
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7.71$ (dd, $J = 3\text{ Hz}$, $J = 3\text{ Hz}$, 2H), 7.37 (dd, $J = 3\text{ Hz}$, $J = 3\text{ Hz}$, 2H), 7.20 (s, 2H), 4.06 (q, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 3.26 (s 2H), 1.00 (t, $J = 2\text{ Hz}$, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 166.66$, 147.21 (2C), 130.52, 127.42 (2C), 127.07 (2C), 122.81 (q, $J = 286.5$), 109.52 (q, $J = 33.75$), 104.38 (2C), 61.51, 36.71, 13.77.

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -85.65$

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{O}_4$: 327.08442; found: 327.08379 (-0.23140 ppm).

2-(5-methyl-2-(perfluoroéthyl)benzo[d][1,3]dioxol-2-yl)acétate d'éthyle



98

Rdt : 55 %

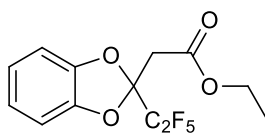
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 6.68$ (m, 3H), 4.05 (q, $J = 9$ Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 9$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 165.75, 147.19, 145.11, 132.56, 122.53$ (2C), 109.48 (2C), 108.11 (2C), 61.37, 37.79, 21.10, 13.62

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -79.64, -127.46$

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{O}_4$: 341.08122; found 341.08066 (-0.03361 ppm).

2-(2-(perfluoroéthyl)benzo[d][1,3]dioxol-2-yl)acétate d'éthyle



99

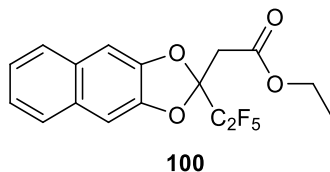
Rdt : 70 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 6.89$ (s, 4H), 4.04 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 0.98 (q, $J = 7.5$ Hz, 3H)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 165.68, 147.16$ (2C), 122.59 (4C), 108.64 (3C), 61.39, 37.83, 13.32

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -79.63, -127.51$

2-(2-(perfluoroethyl)naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-2-yl)acetate d'éthyle



Rdt : 77 %

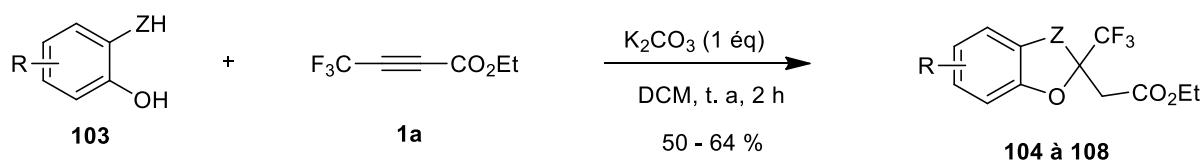
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.70 (dd, J = 3 Hz, J = 3 Hz, 2H), 7.37 ((dd, J = 3 Hz, J = 3 Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 4.05 (q, J = 15 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 0.97(q, J = 15 Hz, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 165.81, 147.16 (, 145.11, 132.56, 122.53 (2C), 109.48 (2C), 108.11 (2C), 61.37, 37.79, 21.10, 13.62

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz): δ = -79.54, -127.28

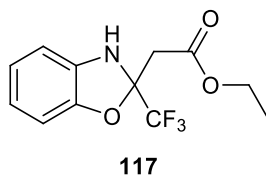
HRMS (ESI) m/z [M + H]⁺ calcd for C₁₄H₁₄F₃O₄: 341.08122; found 341.08066 (-0.03361 ppm).

III. Synthèse des dérivés de 1,3-benzoxazolines et 1,3-benzothiazole fluorés



R = Me, OMe
Z = NH, S

2-(2-(trifluorom\u00e9thyl)-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-2-yl)ac\u00e9tate d'\u00e9thyle



Rdt : 64 %

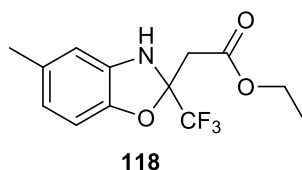
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 6.82 (m, 4H), 5.27 (NH), 4.16 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 1.18 (t, J = 6 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 167.96, 149.96, 136.02, 128.15 (q, J = 285 Hz), 122.37, 122.19, 112.13, 108.54, 96.40 (q, J = 33 Hz), 61.89, 37.05, 13.93

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -85.93

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_3$: 276.08475; found 276.08414 (-0.22127 ppm).

2-(5-méthyl-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-2-yl)acétate d'éthyle



Rdt : 58 %

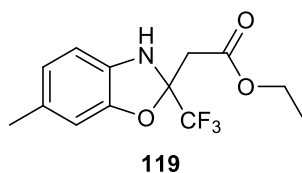
RMN ^1H CDCl_3 , 300 MHz): δ = 6.65 (m, 3H), 5.21 (NH), 4.16 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.19 (t, J = 6 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CD_3Cl , 75 MHz): δ = 168.02, 147.94, 136.03, 132.01, , 128.21 (q, J = 285 Hz), 122.20, 113.00, 107.95, 96.47 (q, J = 32.25 Hz), 61.84, 36.97, 21.09, 13.92

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -85.98

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_3$: 290.10040; found: 290.09975 (-0.36317 ppm).

2-(6-méthyl-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-2-yl)acétate d'éthyle



Rdt : 53 %

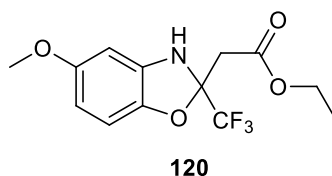
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 6.65 (m, 3H), 5.14 (NH), 4.16 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.19 (t, J = 6 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 167.96, 150.35, 133.55, 132.41, 128.21 (q, J = 285 Hz),
122.43, 112.10, 109.44, 96.64 (q, J = 33 Hz), 61.85,
36.78, 21.24, 13.95

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -85.99

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_3$: 290.10040; found: 290.09950 (-1.22514 ppm).

2-(5-méthoxy-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-2-yl)acétate d'éthyle



Rdt : 63 %

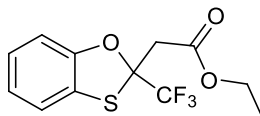
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 6.86 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.31 (d, J = 9 Hz),
5.30 (NH), 4.17 (q, J = 15 Hz, 2H), 3.03 (s, 2H), 1.19 (t,
 J = 15 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 168.01, 150.70, 144.11, 137.00, 128.19 (q, J = 285.38 Hz),
108.01, 105.28, 100.01, 96.73 (q, J = 32.25 Hz), 61.87,
55.96, 37.09, 13.97

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -85.86

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_4$: 306.09532; found: 306.09457 (-0.65065 ppm).

2-(2-(trifluorométhyl)benzo[d][1,3]oxathiol-2-yl)acétate d'éthyle



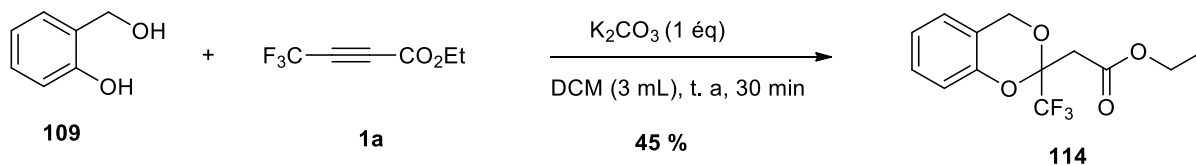
Rdt : 50 %

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.13-6.86 (m, 4H), 4.15 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 18 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 18 Hz, 1H), 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

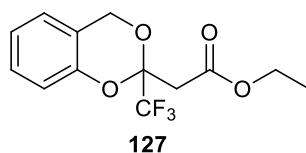
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ =

^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz) $\delta = -82.61$

IV. Essai d'extension de la méthode au 2-(hydroxyméthyl)-phénol



2-(2-(trifluorométhyl)-4H-benzo[d][1,3]dioxin-2-yl)acétate d'éthyle



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7.22$ (m, 1H), 6.99 (m, 3H), 5.04 (q, $J = 15$ Hz, 2H), 4.13 (q, $J = 15$ Hz, 2H), 3.03 (d, $J = 15$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 15$ Hz, 3H) .

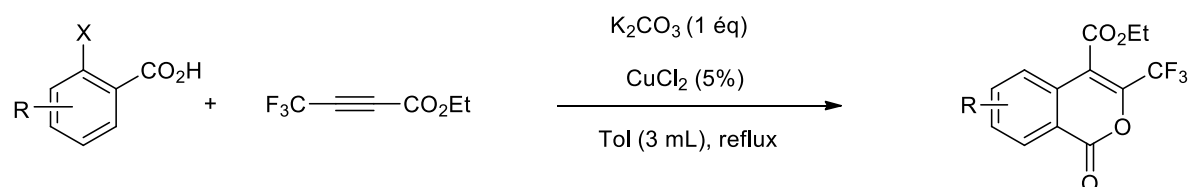
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 166.44$, 149.18, 128.72, 127.78-116.26 (q, $J = 288$ Hz), 124.60, 121.98, 116.67, 96.27 (q, $J = 32.25$ Hz), 62.32, 61.06, 38.25, 13.85

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -81.08$

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_4\text{Na}$: 313.06636; found: 313.06538 (-1.39096

Partie III : Hydrocarboxylation de propiolate d'éthyle perfluorés : Application à la synthèse d'hétérocycles

I. Synthèse des isocoumarines fluorées:

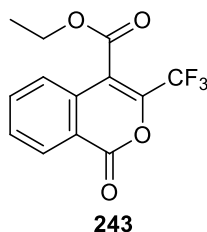


R = Me, H

X = I, Br

Dans un tube scellé, séché à la flamme et mis sous argon, contenant 3 mL de toluène on introduit 1.62 mmol (402 mg, 0.9 éq) de l'acide 2-iodobenzoïque et 1.8 mmol (248 m, 1 éq) de K_2CO_3 , on agite le mélange réactionnel à température ambiante pendant 15 minutes, après on additionne 1.8 mmol de 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle, goutte à goutte à la seringue, puis on laisse le système agiter pendant 2 heures à température ambiante. Ensuite, on ajoute 0.09 mmol de CuCl_2 et on chauffe à 110 °C pendant tout la nuit. La réaction a été suivie par CCM (E.P/Et₂O : 95/5). Lorsque la réaction est terminée, on ramène le système à température ambiante, on effectue un lavage avec du Et₂O (3x10 mL) et 10 mL de NH_4Cl , on sèche sur du MgSO_4 , après évaporation du solvant, on réalise une chromatographie sur gel de silice (E.P/Et₂O : 95/5).

1-oxo-3-(trifluorométhyl)-1H-isochromene-4-carboxylate d'éthyle



Rdt : 64 %

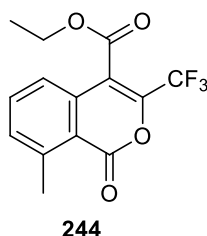
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.40 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 9 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 9 Hz, 3H)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 166.44, 149.18, 128.72, 127.78-116.26 (q, J = 288 Hz), 124.60, 121.98, 116.67, 96.27 (q, J = 32.25 Hz), 62.32, 61.06, 38.25, 13.85

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -67.28

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_4\text{Na}$: 313.06636; found: 313.06538 (-1.39096 ppm).

8-methyl-1-oxo-3-(trifluorométhyl)-1H-isochromene-4-carboxylate d'éthyle



Rdt : 54 %

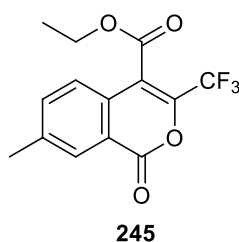
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.19 (s, H), 7.68 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 166.44, 149.18, 128.72, 127.78-116.26 (q, J = 288 Hz), 124.60, 121.98, 116.67, 96.27 (q, J = 32.25 Hz), 62.32, 61.06, 38.25, 13.85

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -67.17

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_4\text{Na}$: 313.06636; found: 313.06538 (-1.39096 ppm)

6-methyl-1-oxo-3-(trifluorométhyl)-1H-isochromene-4-carboxylate d'éthyle



Rdt : 45 %

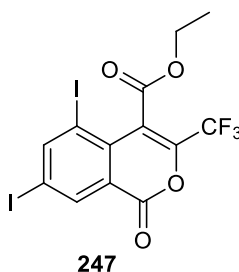
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.19 (s, H), 7.68 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 166.44, 149.18, 128.72, 127.78-116.26 (q, J = 288 Hz), 124.60, 121.98, 116.67, 96.27 (q, J = 32.25 Hz), 62.32, 61.06, 38.25, 13.85

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz): δ = -67.15

HRMS (ESI) m/z [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₁₃F₃O₄Na: 313.06636; found: 313.06538 (-1.39096 ppm)

5,7-diiodo-1-oxo-3-(trifluorométhyl)-1H-isochromene-4-carboxylate d'éthyle



Rdt : 65 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.32 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

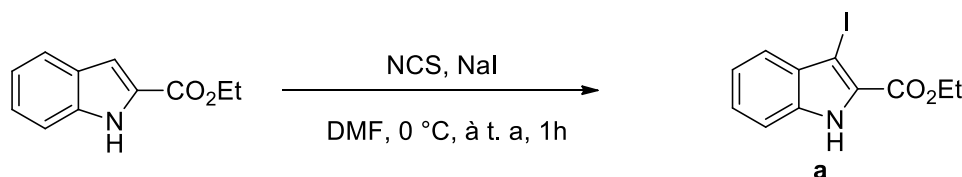
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 166.44, 149.18, 128.72, 127.78-116.26 (q, J = 288 Hz), 124.60, 121.98, 116.67, 96.27 (q, J = 32.25 Hz), 62.32, 61.06, 38.25, 13.85

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz): δ = -67.15

HRMS (ESI) m/z [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₁₃F₃O₄Na: 313.06636; found: 313.06538 (-1.39096 ppm)

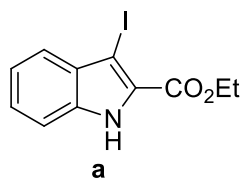
II. Synthèse des pyrano-indoles:

II.1. Synthèse du 3-iodo-indole-2(*H*)-carboxylique d'éthyle



Dans un ballon tricol, on mélange 1,2 équivalent de *N*-chlorosuccinimide (74 mmol, 16.74 g) dans 100 mL de DMF, puis on additionne 1,2 équivalent d'iodure de sodium (74 mmol, 11.15 g) par petites portions et le mélange est agité pendant 30 min. On ajoute alors à 0° C goutte à goutte l'indole-2-carboxylate d'éthyle (62 mmol, 11,72 g) dissous dans 40 mL de DMF et on abandonne le mélange réactionnel à température ambiante pendant 1 heure. Le milieu est hydrolysé successivement par une solution de thiosulfate à 10% (60 mL) et par de l'eau (40 mL), après 30 min d'agitation on observe un précipité. Le mélange est filtré sur Büchner, le solide est lavé à l'éther de pétrole puis séché sous vide. Nous obtenons le composé avec un rendement quantitatif.

3-Iodo-indole-2(*1H*)-carboxylate d'éthyle



Rdt: 95 %

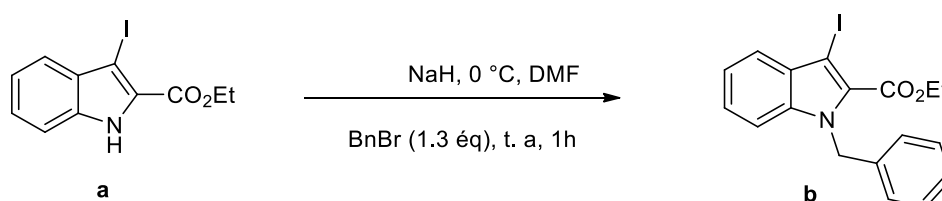
Mp: 202-203 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1,32 (t, 3H, J = 7,3); 4,34 (q, 2H, J = 7,3); 7,08-7,13 (dd, 1H, J = 8,1/7,7); 7,21-7,29 (m, 2H); 7,45 (d, 1H, J = 8,1); 9,42 (s, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 14,3; 61,5; 66,0; 112,0; 121,6; 123,5; 126,6; 127,1; 131,4; 136,2; 161,1.

Les données spectrales (RMN ^1H , et ^{13}C) sont identiques avec celles de la littérature.

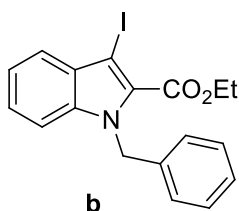
II.2. Réaction de protection de l'azote:



Dans un ballon tricol préalablement séché, on place le composé iodé (44 mmol, 14 g) dans 80 mL de DMF distillé. On additionne à 0 °C l'hydrure de sodium à 60% (68,2 mmol, 2,73 g, 1,1 éq.). Après dégagement d'hydrogène on ajoute à 0 °C le bromure de benzyle (80,6 mmol, 9,59 mL, 1,3 éq.) goutte à goutte et le mélange est agité pendant 2 heures à température ambiante. Puis on hydrolyse avec 100 mL d'eau le mélange réactionnel. Après extraction à l'acétate d'éthyle (2 x 30 mL) puis séchage sur MgSO_4 , le solvant est évaporé à pression réduite. Le brut réactionnel est contrôlé par RMN ^1H puis engagé directement dans l'étape suivante.

Par la même méthode nous avons effectué les protections en utilisant le bromure d'éthyle ou le 3-bromoprop-1-yne.

1-Benzyl-3-iodo-indole-2(1*H*)-carboxylate d'éthyle

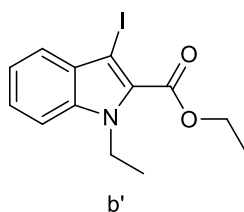


Rdt: 97 %

Mp: 139-139 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,50 (m, 8H), 7,20-7,64 (d, 1H, J = 7,9), 5,86 (s, 2H); 4,46 (q, 2H, J = 7,1), 1,43 (t, 3H, J = 7,1);

Les données spectrales (RMN ¹H) sont identiques avec celles de la littérature.



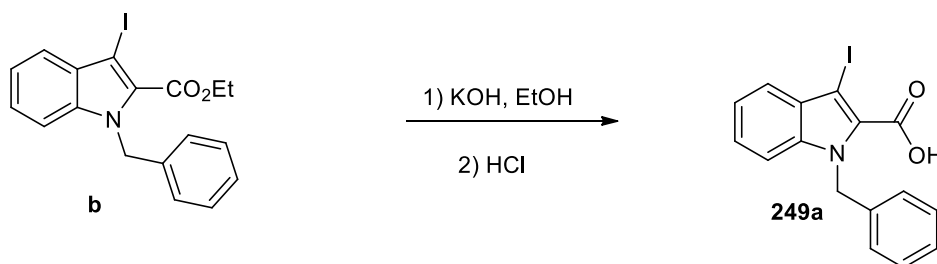
Rdt: 83%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.60 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 4.16 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.51-4.43 (qq, J = 7.5 Hz et J = 7.5 Hz, 1, 2H), 1.53-1.38 (tt, J = 7.5 Hz et J = 7.5 Hz, 1, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 14,3; 61,5; 66,0; 112,0; 121,6; 123,5; 126,6; 127,1; 131,4; 136,2; 161,1.

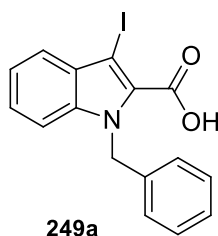
Les données spectrales (RMN ¹H) sont identiques avec celles de la littérature

II.3. Réaction de saponification:



Dans un ballon on place l'ester (25,11 g, 62 mmol) dans 80 mL d'éthanol et on ajoute 3 équivalents de KOH à 12 % (76,5 mL, 186 mmol). Le mélange est chauffé à reflux pendant une nuit. Après évaporation de l'éthanol le mélange réactionnel est acidifié par une solution d'HCl 1M. La phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique (2 x 30 mL) et lavée avec une solution de NaCl saturée (20 mL). Le solvant est évaporé et l'acide carboxylique est obtenu sous forme d'un solide beige.

Acide 1-benzyl-3-iodo-indole-2(1*H*)-carboxylique



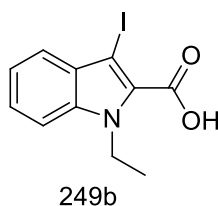
Rdt: 96 %

Mp: 202-203 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,54-7,64 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,20-7,34 (m, 5H), 7,12 (dd, 2H, J = 1,2), 5,99 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 161.7, 139,07, 138.5, ; 131.0, 130.5, 129.1, 128.6, 127.2, 126.4, 123.6, 121.8, 111.6, 67.3, 48,6.

Acide 1-éthyl-3-iodo-1*H*-indole-2-carboxylique



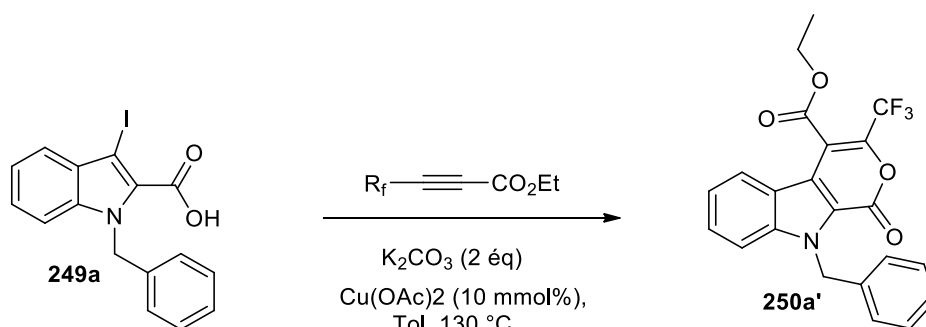
Rdt: 96 %

Mp: 202-203 °C

RMN ¹H ((CD₃)₂SO, 300 MHz): δ = 7.60 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.46-7.19 (md, *J* = 9 Hz, 1H), 4.60 (q, *J* = 7.5, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H)

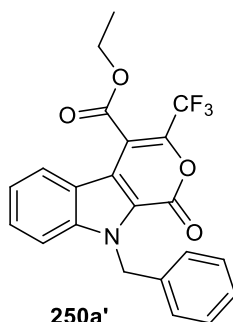
RMN ¹³C ((CD₃)₂SO, 75 MHz): δ = 162.64, 138.02, 130.16, 128.38, 126.13, 123.49, 122.75, 121.79, 111.62, 67.27, 40.50, 16.19.

II.4. Cyclisation des dérivés d'acides 3-iodo-indoles carboxyliques:



Dans un tube scellé, on introduit 12 mL de toluène, l'acide 1-benzyl-3-iodo-indole-2(1*H*)-carboxylique (1.3 mmol, 500 mg) et du K₂CO₃ (2.6 mmol, 360 mg, 2 éq). Le mélange est agité pendant 15 minutes, puis dégazé à froid. Ensuite, on additionne deux équivalents d'alcyne fluoré et 10 % de Cu(OAc)₂ (0.13 mmol, 17 mg). Le mélange est dégazé à nouveau, puis mis chauffé à 130 °C pendant 24h. Lorsque la réaction est finie, on dilue le milieu réactionnel avec 20 mL d'acétate d'éthyle, suivi d'une filtration sur célite, ensuite on évapore le solvant et effectue une chromatographie sur gel de silice (E.P/ AcOEt: 70/3).

9-benzyl-1-oxo-3-(trifluoromethyl)-1,9-dihydropyrano[3,4-b]indole-4-carboxylate d'éthyle



Rdt: 43 %

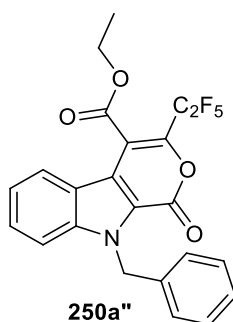
Mp: 202-203 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.62 (t, J = 3 Hz, 1H), 7.36-7.21 (m, 6H), 7.03 (d, J = 3 Hz, 2H), 5.82 (s, 2H), 4.40 (q, J = 6 Hz), 1.39 (t, J = 6 Hz, 3H)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 161.21, 138.92 (2C), 137.92 (2C), 130.52, 128.70 (3C), 128.44, 127.36, 126.46, 126.22 (3C), 124.13, 121.84, 111.04, 67.96, 61.41, 49.13, 14.25.

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -70.10

9-benzyl-1-oxo-3-(perfluoroéthyl)-1,9-dihydropyrano[3,4-b]indole-4-carboxylate d'éthyle



Rdt: 60 %

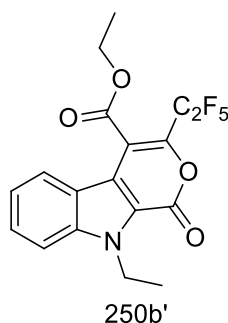
Mp: 202-203 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.75 (t, J = 3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 3 Hz, 2H), 7.36-7.18 (m, 6H), 5.97 (s, 2H), 4.58 (q, J = 6 Hz), 1.39 (t, J = 6 Hz, 3H)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 163.69, 153.36, 141.11, 136.46 (2C), 129.01 (3C), 128.95 (2C), 128.11 (2C), 127.11 (3C), 123.03(2C), 121.78 (2C), 120.75, 63.24, 48.47, 13.99.

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -82.42, -115.75.

9-éthyl-1-oxo-3-(perfluoroéthyl)-1,9-dihydropyrano[3,4-b]indole-4-carboxylate d'éthyle



Rdt: 60 %

Mp: 202-203 °C

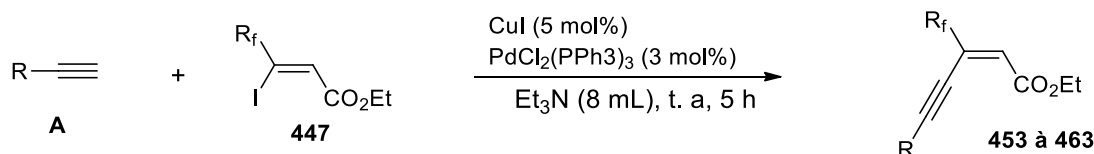
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.71-7.62 (m, 1H), 7.41-7.10 (m, 3H), 4.65 (q, J = 6 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 9 Hz, 3H), 4.18 (q, J = 9 Hz, 2H), 1.54-1.48 (dd, J = 9 Hz et J = 6 Hz, 3H), 1.46-1.40 (t, J = 9 Hz, 3H)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 163.69, 153.36, 141.11, 136.46 (2C), 129.01 (3C), 128.95 (2C), 128.11 (2C), 127.11 (3C), 123.03(2C), 121.78 (2C), 120.75, 63.24, 48.47, 13.99.

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -82.42, -115.75.

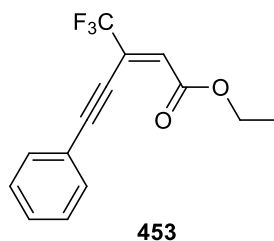
Partie IV : synthèses de pyranones

I. Synthèse des pyranones fluorées:



Dans un ballon monocol de 25 mL, séché à la flamme et mis sous argon, on introduit 1.7 mmol (500 mg) de **B**, 2 mmol (208 mg, 1.2 éq) de phénylacétylène **A**, puis 0.085 mmol (16 mg) de CuI, ensuite 0.051 mmol (36 mg) PdCl₂(PPh₃)₂, et de Et₃N (8 mL). Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 5 h, on réalise une CCM (E.P/ACO₂Et : 98/2). Lorsque la réaction finie, on ajoute 30 mL d'éther et 5% de HCl (20 mL). Après extraction de la phase organique, on la sèche sur MgSO₄, suivi d'évaporation du solvant, et on effectue une chromatographie sur gel de silice (E.P/AcOEt : 98/2).

(E)-5-phényl-3-(trifluorométhyl)pent-2-en-4-ynoate



Rdt : 77 %

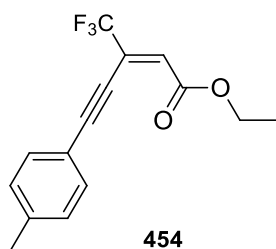
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.62-7.38(m, 5H), 6.66 (s, 1H), 4.32 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 163.3, 132.3 (2C), 130.0, 163.5(2C), 128.4 (2 CH), 127.7 (q, *J* = 4.4 Hz), 125.9 (q, *J* = 34.8 Hz), 121.3, 120.9 (q, *J* = 273.5 Hz), 120.9, 103.5, 80.7, 61.3, 14.1.

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz): δ = 67.4.

Les données spectrales (RMN ¹H, ¹³C et ¹⁹F) sont identiques avec celles de la littérature.

(E)-5-*p*-tolyl-3-(trifluorométhyl)pent-2-en-4-ynoate d'éthyle



Rdt : 81 %

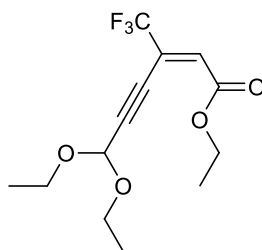
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.50 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 5.2 Hz, J = 1.1 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 163.5, 132.2 (2C), 129.3 (2C), 127.1 (q, J = 4.1 Hz), 126.1 (q, J = 34.7 Hz), 120.9 (q, J = 273.5 Hz), 118.3, 104.6, 104.1, 80.4, 61.3, 21.6, 14.1.

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -67.3.

Les données spectrales (RMN ^1H , ^{13}C et ^{19}F) sont identiques avec celles de la littérature.

(E)-6,6-diéthoxy-3-(trifluorométhyl)hex-2-en-4-ynoate d'éthyle



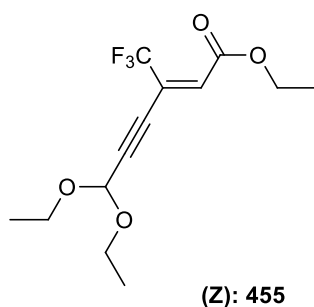
(E): 455

Rdt : 89 %

Majoritaire: 60

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : δ = 6.45 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.23 (q, J = 9 Hz, 2H), 3.74-3.63 (m, 4H), 1.30 (t, J = 9 Hz, 3H), 1.25-1.20 (m, 12H).

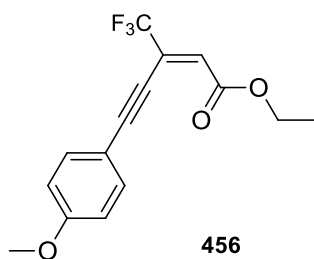
(Z) 6,6-diéthoxy-3-(trifluorométhyl)hex-2-en-4-ynoate d'éthyle



Minoritaire: 40

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : δ = 6.44 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.23 (q, J = 9 Hz, 2H), 3.61-3.56 (m, 4H), 1.30 (t, J = 9 Hz, 3H), 1.25-1.20 (m, 12H).

(E)-5-(4-méthoxyphényl)-3-(trifluorométhyl)pent-2-en-4-ynoate d'éthyle



Rdt : 64 %

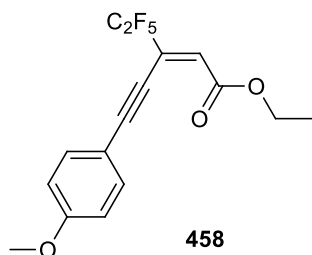
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.54 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 6.89 (dd, J = 5.2 Hz, J = 1.1 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H),

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 163.7, 161.2, 134.2 (2C), 126.6 (q, J = 4.2 Hz), 126.4 (d, J = 23.6 Hz), 121.2 (q, J = 273.6 Hz), 114.3 (2C), 114.2, 81.3, 61.2, 55.5, 14.5.

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -67.4.

Les données spectrales (RMN ^1H , ^{13}C et ^{19}F) sont identiques avec celles de la littérature.

5-(4-méthoxyphényl)-3-(perfluoroethyl)pent-2-en-4-ynoate d'éthyle



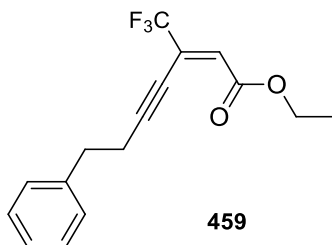
Rdt : 60 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.54-7.43 (m, 2H), 6.90-6.84 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.34-4.26 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.84 (s 3H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 3H),

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ =

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -82.88, -115.35.

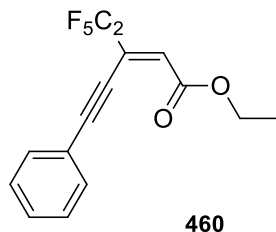
(E)-7-phényl-3-(trifluorométhyl)hept-2-en-4-ynoate d'éthyle



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.34-7.21 (m, 5H), 6.57 (s, 1H), 4.27 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -67.5

(E)-3-(perfluoroethyl)-5-phenylpent-2-en-4-ynoate d'éthyle

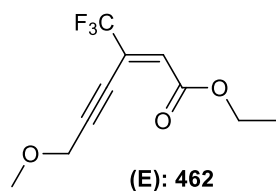


RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.60-7.57 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 162.87, , 135.33 (t, J = 7.9 Hz, 3C), 123.91 (t, J = 37.9 Hz), 120.10 (t, J = 37.9 Hz), 116.29 (t, J = 37.5 Hz), 114.29 (q, J = 37.9 Hz), 112.48 (t, J = 37.9 Hz), 110.88 (q, J = 37.9 Hz), 107.46 (q, J = 38.3 Hz), 97.07 (t, J = 26.3 Hz, 2C), 61.74, 13.73.

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -82.89, -115.40.

(E) 6-methoxy-3-(trifluorométhyl)hex-2-en-4-ynoate d'éthyle

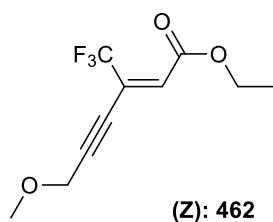


Rdt : 50 %

Majortaire : (E) : 55

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 6.63 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.28 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

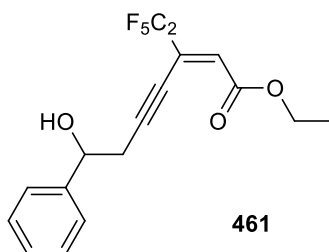
(Z) 6-méthoxy-3-(trifluorométhyl)hex-2-en-4-ynoate d'éthyle



Minoritaire : (Z) : 45

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 6.63 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.28 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H),

7-hydroxy-3-(perfluoroéthyl)-7-phénylhept-2-en-4-ynoate d'éthyle



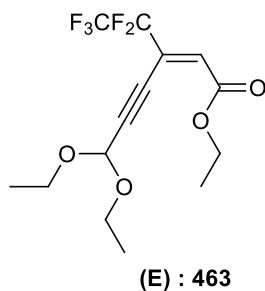
Majoritaire :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.41-7.32 (m, 10H), 6.66 (s, 1H), 4.89 (st, J = 3 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 6 Hz, OH), 2.66 (d, J = 3 Hz, 2H), 2.40 (d, J = 3 Hz, 1H), 1.33 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : δ =

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -82.98, -115.71.

6,6-diéthoxy-3-(perfluoroéthyl)hex-2-en-4-ynoate d'éthyle



Rdt : 50 %

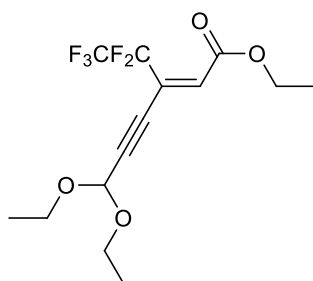
Majoritaire : (E): 58

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : δ = 6.45 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.23 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.73-3.65 (m, 4H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.24-1.19 (m, 12H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : δ = 160.03, 142.49 (t, J = 40.1 Hz), 137.74 (t, J = 7.9 Hz), 120.43 (t, J = 37.1 Hz), 111.94 (q, J = 37.9 Hz), 108.53 (q, J = 38.3 Hz), 99.00, 91.52, 78.84, 61.48, 60.84 (2C), 14.84 (2C), 13.68

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -82.33, -114.28

(Z) 6,6-diéthoxy-3-(perfluoroéthyl)hex-2-en-4-ynoate d'éthyle



(Z): 463

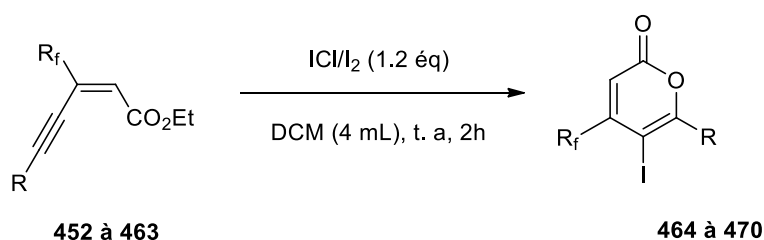
Minoritaire : (Z) : 42

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 6.45 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.23 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.61-3.55 (m, 4H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.24-1.19 (m, 12H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : δ = 160.03, 142.49 (t, J = 40.1 Hz), 137.74 (t, J = 7.9 Hz), 120.43 (t, J = 37.1 Hz), 111.94 (q, J = 37.9 Hz), 108.53 (q, J = 38.3 Hz), 99.00, 91.52, 78.84, 61.75 (2C), 61.48, 14.99 (2C), 13.68

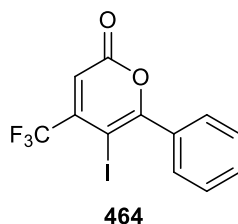
RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -82.34, -114.29

I.1.Réaction d'iodolactonisation:



Dans un ballon monocol 25 mL, s\u00e9ch\u00e9 \u00e0 la flamme et mis sous argon, on introduit l'enyne **3** (1,9 mmol), dans le DCM (4 mL), puis on additionne une solution, goutte \u00e0 goutte, 2.28 mmol de ICl (1,2 \u00e9q) dans 2 mL le DCM. Le m\u00e9lange r\u00e9actionnel a \u00e9t\u00e9 agit\u00e9 \u00e0 temp\u00e9rature ambiante pendant 2 h. Suit par CCM (E.P/ACO₂Et : 98/2). Lorsque la r\u00e9action est finie, on dilue le milieu r\u00e9actionnel avec une solution de 10 mL de Na₂S₂O₃ (10%), et on effectue un lavage avec (3\u00d710ml) Et₂O, puis 10 mL de NaCl, et s\u00e9chage sur MgSO₄, \u00e9vaporation du solvant. On r\u00e9alise une chromatographie sur gel de silice (E.P/ AcOEt : 95/5).

5-iodo-6-ph\u00e9nyl-4-(trifluorom\u00e9thyl)-2H-pyran-2-one



Rdt : 83 %

Mp: 83 \u00b0C

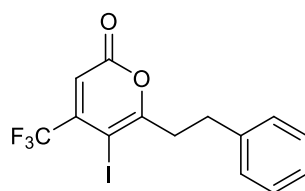
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.64-7.61 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 3H), 6.72 (s, 1H),

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 145.45, 143.06, 132.58, 129.28, 129.02, 128.58 (2C),
128.49 (2C), 128.29, 96.39, 81.07

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz): δ = -69.95.

HRMS (ESI) m/z [M + H]⁺ calcd for C₁₂H₇F₃IO₂: 367.08246; found 366.94370 (-0.08773 ppm)

5-iodo-6-ph\u00e9nyl\u00e9thyl-4-(trifluorom\u00e9thyl)-2H-pyran-2-one



465

Rdt : 52 %

Mp : 80 – 82 °C

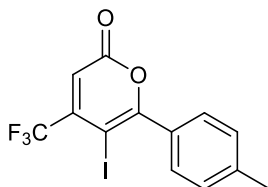
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.33-7.25 (m, 5), 6.58 (s, 1H), 3.22 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.03-2.79 (t, J = 7.5 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 167.24, 159.51, 146.17 (q, J = 31.5 Hz), 139.27, 128..43 (2C), 128.02 (2C), 126.45, 122.28 (q, J = 275.25 Hz), 114.07 (q, J = 6.75 Hz), 61.90, 39.85, 33.02.

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -67.5.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{IO}_2$ 395.13562; found 394.97508 (0.11573 ppm)

5-iodo-6-(p-tolyl)-4-(trifluorométhyl)-2H-pyran-2-one



466

Rdt : 56 %

Mp : 78 – 83 °C

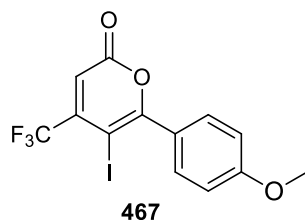
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.42-7.7.33 (m, 4), 6.70 (s, 1H), 3.22 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 164.74, 159.44, 146.87 (q, J = 31.5 Hz), 138.44, 134.21, 132.07, 130.14, 128.30, 126.93, 118.81 (q, J = 273.75 Hz), 114.79 (q, J = 6 Hz), 60.89, 21.48..

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -67.5.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{IO}_2$ 395.13562; found 394.97508 (0.11573 ppm).

5-iodo-6-(4-méthoxyphényl)-4-(trifluorométhyl)-2H-pyran-2-one



Rdt : 64 %

Mp: 80 – 85 °C

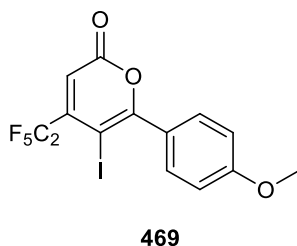
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.09 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.96 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 164.38, 159.28, 146.71 (q, J = 31.9 Hz), 134.21, 131.24, 129.69 (2C), 128.41 (2C), 122.39 (q, J = 274.5 Hz), 114.96 (q, J = 6.4 Hz), 61.46, 60.99.

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz): δ = -65.53.

HRMS (ESI) m/z [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₉F₃IO₃, 397.10844; found 396.95426 (-0.09109 ppm).

5-iodo-6-(4-méthoxyphényl)-4-(perfluoroéthyl)-2H-pyran-2-one



Rdt : 62 %

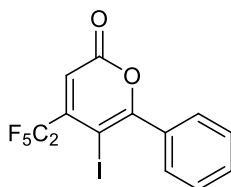
Mp : 86 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.69-7.53 (m, 2H), 7.02 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.98 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ =

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz): δ = -80.94, -110.80.

5-iodo-4-(perfluoroéthyl)-6-phenyl-2H-pyran-2-one



Rdt : 76 %

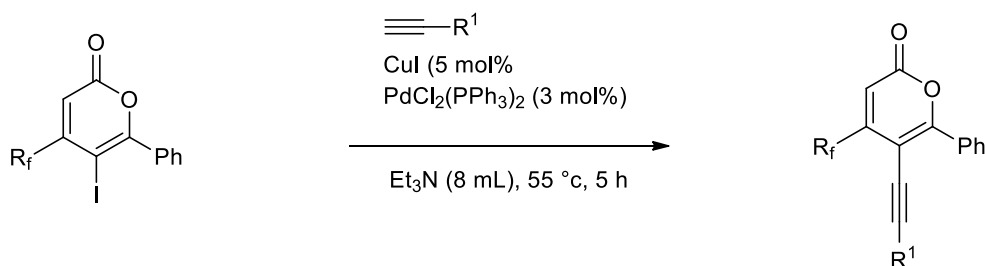
Mp : 85 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.61-7.57 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 3H), 6.68(s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃ 75 MHz): δ = 164.73, 158.87, 145 (t, J = 22.5 Hz), 131.20, 129.75 (2C), 128.45 (2C), 120.24 (t, J = 36.0, Hz), 117.79 (t, J = 9.8 Hz), 116.42 (t, J = 36.0 Hz), 111.42 (q, J = 39.0 Hz), 107.97 (q, J = 39.8 Hz), 2C), 60.92

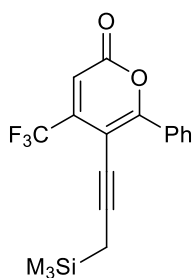
RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz): δ = -80.96, -110.91.

I.2.Réactivité de l'iodure vinylique:



Dans un ballon monocol de 25 mL, séché à la flamme et mis sous argon, on introduit 1.7 mmol (500 mg) de **B**, 2 mmol (208 mg, 1.2 éq) de phénylacétylène **A**, puis 0.085 mmol (16 mg) de CuI , ensuite 0.051 mmol (36 mg) PdCl₂(PPh₃)₂, et de Et₃N (8 mL). Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 5 h, on réalise une CCM (E.P/ACO₂Et : 98/2). Lorsque la réaction finie, on ajoute 30 mL d'éther et 5% de HCl (20 mL). Après extraction de la phase organique, on la sèche sur MgSO₄, suivi d'évaporation du solvant, et on effectue une chromatographie sur gel de silice (E.P/AcOEt : 98/2).

6-phényl-4-(trifluorométhyl)-5-(3-(triméthylsilyl)prop-1-yn-1-yl)-2H-pyran-2-one



474

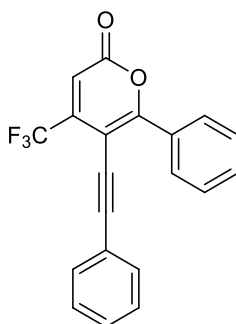
Rdt : 60 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.86 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 2.43 (s, 1H), 1.55 (s, 1H), 0.13 (t, J = 7.5 Hz, 9H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 160.01, 145.16 (q, J = 34.1 Hz), 131.80, 129.10 (2C), 120.27 (2C), 111.37 (q, J = 4.5 Hz), 105.76, 105.12, 96.12 (q, J = 2.6 Hz), 85.47, 83.07, 61.00, 19.97, 8.65, 0.23, 00, -2.29.

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -67.38.

6-phényl-5-(phényléthynyl)-4-(trifluorométhyl)-2H-pyran-2-one



475

Rdt : 80 %

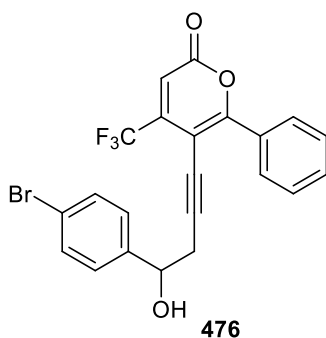
Mp : 85 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.19-8.16 (m, 2H), 7.55-7.52 (m, 3H), 7.43-7.34 (m, 5H), 6.73 (s, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 164.87, 158.74, 145.99 (q, J = 31.5 Hz), 131.97, 131.29, 129.21, 129.04, 128.63, 128.48, 126.92-115.62 (q, J = 274.1 Hz), 122.30, 113.02 (q, J = 6.0 Hz).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -66.51.

5-(4-(4-bromophényl)-4-hydroxybut-1-yn-1-yl)-6-phényl-4-(trifluorométhyl)-2H-pyran-2-one



Rdt : 58 %

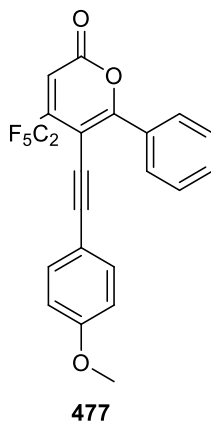
Mp 84 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.97-7.93 (m, 2H), 7.54-7.39 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 4.85 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 6 Hz, OH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 165.13, 158.77, 145.97 (q, J = 31.5 Hz), 1131.72, 1131.43 (2C), 130.78, 128.66 (2C), 128.31 (2C), 127.57 (2C), 126.33-115.37 (q, J = 274.1 Hz), 121.69, 112.67 (q, J = 5.6 Hz), 73.04, 71.50, 45.35 30.31.

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -66.46

5-((4-méthoxyphényl)éthynyl)-4-(perfluoroéthyl)-6-phényl-2H-pyran-2-one



Rdt : 76 %

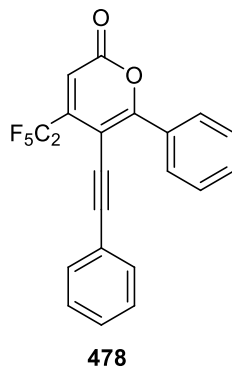
Mp : 84

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.17-8.14 (m, 1H), 7.56-7.47 (m, 3H), 7.33-7.28 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.84 (s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ =

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -82.10, -113.78

4-(perfluoroéthyl)-6-phényl-5-(phényléthynyl)-2H-pyran-2-one



Rdt : 68 %

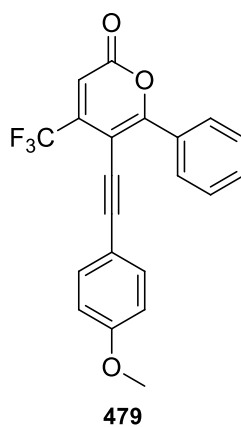
Mp : 89 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.15-8.12 (m, 2H), 7.55-7.52 (m, 3H), 7.35 (s, 5H), 6.71 (s, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 165.36, 158.38, 144.91 (t, J = 22.5 Hz), 131.98 (2C), 131.26, 131.16 (2C), 129.36 (2C), 129.14 (2C), 128.64 (2C), 128.39 (2C), 122.39, 115.70 (t, J = 6.75 Hz), 97.55, 97.35, 80.44

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -82.12, -113.80.

5-((4-méthoxyphényl)éthynyl)-6-phényl-4-(trifluorométhyl)-2H-pyran-2-one



Rdt : 67 %

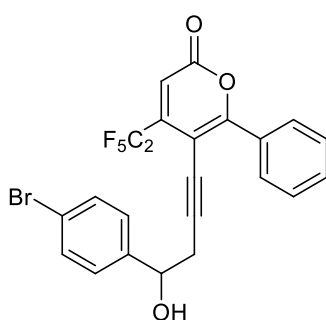
Mp : 87 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8.19-8.16 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 3H), 7.37-7.34 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.83 (s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 164.22, 160.40, 158.87, 146.06 (q, J = 31.5 Hz), 134.16, 133.87, 131.83, 131.28, 128.98, 128.44, 122.97 (q, J = 273.8 Hz), 114.39, 114.32, 113.01 (q, J = 5.6Hz), 98.23, 97.05, 78.69, 55.48.

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -66.54

5-(4-(4-bromophényl)-4-hydroxybut-1-yn-1-yl)-4-(perfluoroéthyl)-6-phényl-2H-pyran-2-one



480

Rdt : 54 %

Mp : 83 - 86 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.91-7.88 (m, 2H), 7.54-7.38 (m, 5H), 7.19-7.16 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.83-4.77 (m, 1H), 2.80 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 6 Hz, OH).

RMN ^{13}C (CD_3Cl , 75 MHz): δ = 165.73, 158.42, 144.97 (t, J = 22.1Hz), 145.51, 131.75, 131.50, 130.96, 129.00 (2C), 128.26 (C), 127.54 (2C), 121.79, 120.36 (t, J = 36.0 Hz), 115.35 (t, J = 8.6 Hz), 111.83 (q, J = 39.4 Hz), 108.39 (q, J = 39.8 Hz), 97.25, 94.62, 73.54, 71.58, 30.26.

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -82.12, -113.74.

Bibliographie

- ¹ (a) T. Hiyama, *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer, Berlin. **2000**, (b) P. Kirsch.
Modern Fluoroorganic Chemistry, Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- ² B. E. Smart. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 109, 3.
- ³ M. Shimizu et T. Hiyama. *Angew. Chem.* **2005**, 44, 214.
- ⁴ H. Moissan H. *C.R. Acad. Sc.* **1886**, 103, 202
- ⁵ (a) L. O. BROCKWAY. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 67, 958. (b). L. O. BROCKWAY: *Rev. Modern Phys.* **1936**, 8, 260.
- ⁶ Polymer fume fever, *The Lancet*, Volume 300, Issue 7766, 1 July 1972, Pages 27-28
- ⁷ J.H. Simons, K.E. Lorentzen, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 1426.
- ⁸ D. Harperln. *J. Fluorine. Chem.* **2002**, 118, 35
- ⁹ K. L. Douglas. *Chem. Ind. (London)*. **1994**, 593
- ¹⁰ J. Fried, E. F. Sabo. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1455
- ¹¹ (a) J. T. Welch. *Selective Fluorination in organic and Bioorganic Chemistry*, ACS Symposium Series 456, Washington DC. **1991**. (b) J. Mann. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 381. (c) M. Schlosser. *Tetrahedron*. **1978**, 34, 3. (d) R. Filler et Y. Kobayashi. *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*, Kodansha Ltd, Tokyo, **1981**. (e) B. Smart. *Organofluorine Chemistry, Principles and Applications*, R.E. E. SBanks. B. E. Smart and J. C. Tallow Eds. Plenum Press, **1994**, Chapitre 3
- ¹² *L'actualité chimique*, Octobre-Novembre **2006**, 301.
- ¹³ J. Tonneau. *Tables de chimie*, DeBoeck Université, 2^e édition
- ¹⁴ Thèse de Gildas PRIE
- ¹⁵ W. A. Sheppard et C. M. Sharts. *Organic Fluorine Chemistry*, W. A. Benjamin Inc. New York, **1969**
- ¹⁶ J. Kloocker, A. Karpfen, P. Wolschann. *Chem. Phys. Lett.* **2003**, 367, 566.
- ¹⁷ (a) B. Bilgicer, K. Kumar. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 4105, (b) A. Volontario, G. Chiva, S. Fuestero, J. Piera, M. S. Rosello, M. Sani, M. Zanda. *Tetrahedron Lett*, **2003**, 44, 7019
- ¹⁸ Dixon, D.A. ; Fukunaga, T. ; Smart, B.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 402
- ¹⁹ Banks, R. E.; Horwood, E. *Organofluorine Chemicals and their Industrial Applications*, Halsted Ed, New York, **1979**.
- ²⁰ X. K. Jiang, X. Y. Li et K. Y. Wang, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5648

- ²¹ A. Abouabdellah, J. P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, N. Truong Thi Thanh, *Synlett*. **1996**, 399.
 (b) A. Abouabdellah, J. P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, N. Truong Thi Thanh,, *J. Org. Chem*, **1997**, 62, 8826. (c) I. Ojima, J. C. Slater, P. Pera, J. M. Veith, A. Abouabdellah, J. P. Bégué. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 133
- ²² M. E. Pierce, R. L. Parsons, L. A. Radesca, Y. S. Lo, S. Silverman. J. R. Moore, O. Islam, D. Nguyen, E. G. Corley. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8536.
- ²³ D. Kim, L. Wang , M. Beconi, et al. (2 R)- 4-Oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3- a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine: A potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes . *J. Med. Chem.* **2005**, 48 , 141
- ²⁴ P. Scellhammer. *Exp. Opin. Invest. Drugs.* **1999**, 8, 849
- ²⁵ S. M. Scott, M. Brown, S. E. Come SE. Emerging data on the efficacy and la safety of fulvestrant, aunique antiestrogene therapy for advanced breast cancer, *Expert Opin Drug Saf.* **2011**, 10 , 26
- ²⁶ R. Stevenson, F. W. Kerr, R. Anthony, E. J. Brazier, P. J. Hogan, D. D. P. David. (AstraZeneca) PCT Int. Appl., 2002032922, **2002** (*Chem. Abstr.* 136, 340869)
- ²⁷ a) M. Hudlickyl, *Chemistry of Organic Fluorine Compounds*, E. Horwood 2nd Ed, Chischester, **1976**, 100,
 b) J. H. Simmons et C. J. Lewis, *J. Am. Chem. Soc*, **1938**, 60, 492, (c) D. P. Matthews, J. P Whitten et J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett*, **1986**, 27, 4861. (d) W. R. Hasek, W. C. Smith et V. A. Engelhart, *J. Am, Chem. Soc*, **1960**, 82, 543.
- ²⁸ (a) D. Grée, V. Madiot et Grée, *Tétrohedron lett*, **1999**, 40, 6399, (b) Umemoto, T, Ishihara, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3579. (c) Umemoto, T.; Ishihara, S. *J. Am.Chem. Soc.* **1993**, 115, 2156. (d) Umemoto, T.; Ishihara, S.; Adachi, K. *J. Fluorine Chem.* **1995**, 74, 77. (e) Umemoto, T.; Ishihara, S. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 92, 181. (f) Umemoto, T.; Adachi, K. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5692. (g) Kieltsch, I.; Eisenberger, P.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 754. (h) Blazejewski, J.C.; Wilmshurst, M. P.; Popkin, M. D.; Wakselman, C.; Laurent, G.; Nonclercq. D.; Cleeren, A.; Ma, Y.; Seo, H. S.; Leclercq, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 335. (i) Koller, R.; Huchet, Q.; Battaglia, P.; Welch, J. M.; Togni, A. *Chem. Commun.* **2009**, 5993. (j) Kieltsch, I.; Eisenberger, P.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 754. (k) Kieltsch, I.; Eisenberger, P.; Stanek, K.; Togni, A. *Chimia* **2008**, 62, 260. (k) Eisenberger, P.; Kieltsch, I.; Armanino, N.; Togni, A. *Chem. Commun.* **2008**, 1575. (l) Yang, J-J.; Kirchmeier, R. L. Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2656. (m) Burton, D.J, Yang,

- Z. Y. *Tetrahedron*, **1992**, 48, 189. (n) Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 757. (o) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 7613.
- ²⁹ B. C. Hamper, *Org. Synth.* **1991**, 70, 246.
- ³⁰ S. Tajammal and A. E. Tipping. *Journal of Fluorine Chemistry*. **1990**, 47, 45.
- ³¹ G. Prié; J. Thibonnet, M. Abarbri, A. Duchène, J. L. Parrain.. *Synlett* **1998**, 839.
- ³² K. Zine, J. Petrignet, J. Thibonnet, M. Abarbri. *Synlett*. **2012**, 23, 755.
- ³³ (a) C.Avelino.R, V. R. Ruiz, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Adv. Synth. Catal.* 2010, 352, 1701; (b) K. Breuer, J. H. Teles, D. Demuth, H. Hibst, A. Schä-fer, S. Brode, H. Domgçrgen, *Angew. Chem.* 1999, 111, 1497; *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38,1401; (c) Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.*1991, 56, 3729
- ³⁴ (a) J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem.***1998**, 37, 1415. (b) H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 110, 1475.
- ³⁵ S. Antoniotti, E. Genin, V. Michelet, J.-P. Genêt. *J. Am. Chem. Soc.***2005**, 127, 9976.
- ³⁶ V. Beling, N. Krause, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4489
- ³⁷ Y. H. Kuo, Y. J. Kuo, A. S. Yu, M. D. Wu, C. W. Ong, L. M. Yang Kuo, J; T Huang, C. F Chen, S. Y. Li. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 425.
- ³⁸ M. W. Biavatti, P. C. Vieira, M. F. G. F. Da Silva, J. B. Fernandes, S. Albuquerque. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 562.
- ³⁹ E. Benedetti, A. Simonneau, A. Hours, H. Amouri, A. Penoni, G. Palmisano, M. Malacria, J-P. Goddard, and L. Fensterbank. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1908.
- ⁴⁰ J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas. *Angew.Chem.* **1998**, 110, 1475; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1415.
- ⁴¹ .F. Perron, K. F lbizati. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1617.
- ⁴² K. Hintzer, R. Weber, V. Schurig. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 55.
- ⁴³ (a) T. L. B. Boivin. *Tetrahedron*. **1987**, 43, 3309; (b) M. Brasholz, S Sörgel, C. Azap, H. – U Reibig. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3801.
- ⁴⁴ S. Selvaratnam , J. H. H. Ho, P. B. Huleatt . B. A. Messerle, C. L. L. Chai. *Tetrahedron Letters*. **2009**, 5, 1125.
- ⁴⁵ Y. Zhang, J. Xue, Z. Xin, Z. Xie, Y. Li, *Synlett*. **2008**, 6, 940.
- ⁴⁶ W Wang, J Xue, T. Tian, J. Zhang, L. Wei, J. Shao, Z. Xie, and Y. Li. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2402.

- ⁴⁷ (a) C. Puder, S. Loya, A. Hizi, A. Zeeck. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 729. (b) Y. Ishimi; T. Sugiyama, R Nakaya, M. Kanamori, T. Kohno, T. Enomoto, M. Chino, *J. FEBS.* **2009**, 276, 3382.
- ⁴⁸ T. Ueno, H. Takahashi, M. Oda, M. Mizunuma, A Yokoyama, Y. Goto, Y. Mizushina, K. Sakaguchi, H Hayashi. *Biochemistry.* **2000**, 39, 5995.
- ⁴⁹ K. Utimoto. *Pure Appl. Chem.* **1983**, 55, 1845
- ⁵⁰ B. Lui, J. K. De Brabander. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4807.
- ⁵¹ X. Li, A. R. Chianese, T Vogel, and R. H. Crabtree. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5437.
- ⁵² (a) Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3729; (b) Y. Fukuda, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 2013.
- ⁵³ (a) Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3729; (b) Y. Fukuda, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 2013.
- ⁵⁴ J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 1415.
- ⁵⁵ R. Casado, M. Contel, M. Laguna, P. Romero, S. Sanz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 1192.
- ⁵⁶ Barbara A. Messerle* and Khuong Q. Vuong *Pure Appl. Chem.* **2006**, 78, 385.
- ⁵⁷ Barbara A. Messerle* and Khuong Q. Vuong. *Organometallics.* **2007**, 26, 3031.
- ⁵⁸ L. L. Santos, V. R. Ruiz, M. J. Sabater, A. Corma. *Tetrahedron* **2008**, 64 7902.
- ⁵⁹ (a) A. Zhdanko, M. E. Maier. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 3932. (b) A. Zhdanko, M. E. Maier. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 1918.
- ⁶⁰ A. Zhdanko, M. E. Maier. *Am. Chem Soc Catal.* **2014**, 4, 2770.
- ⁶¹ J. G. E. Ndong, J.-L. Parrain, M. Abarbri. *Synthesis*, **2015**, 47, 2635.
- ⁶² S. Kumar , Pallvi, S. Chadha , S . Dhamb, T.Hundal , K. K. Kapoor. *Tetrahedron Lett*, **2012**, 53 ,1905
- ⁶³ L. Alig, J Alsenz, M. Andjelkovic, S. Bendels, A. Bénardeau, K. Bleicher, A. Bourson, P. David-Pierson, W. Guba, S. Hildbrand, D. Kube, T Lübbers, A. V. Mayweg, R. Narquizian, W. Neidhart, M. Nettekoven, J-M. Plancher, C Rocha, M. Rogers-Evans. S. Röver, G. Schneider, S. Taylor, and P. Waldmeier. . *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 2115.
- ⁶⁴ C. Moureu, *Bull. Soc. chim. France*, **1896**, 15, 655.
- ⁶⁵ (a) A. Sonn, F. Benirschke, *Bey.* **1921**, 54, 1733. (b) K. N. Campell, P. F. Hopper and B. K. Campell. *Org. Chem.* **1951**, 16, 1736. (c) W. H. Perkin, and V. M. Trikojus. *J. Chem. Soc.* **1926**, 2925. (c) E. Späth and R. Posega. *Bey.* **1929**, 62, 1032. (d) W. Baker, *J. Chem. Soc.* **1915**, 107, 1597.
- ⁶⁶ V. R. Berthold, J. Gmiinderl, F. Troxler. *Hevetica Chimica Acta.* **1972**, 55, 2461.

- ⁶⁷ R. Fittig, I. Remsen. *J. Chem. Soc.* **1969**, 1202.
- ⁶⁸ M. J. Fan, G. Q. Li, L-H. Li, S-D. Yang, Y-M. Liang, *Synth*, **2006**, *14*, 2286.
- ⁶⁹ N. M. Boshta, M. Bomkamp, S. R. Waldvogel. *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 3773.
- ⁷⁰ P. Wessig, R. Wawrzinek, K. Möllnitz, E. Feldbusch, U Schilde. *Tetrahedron Lett* .**2011**, *25*, 6192.
- ⁷¹ (a) D. P. Robert, A. H. Frank. US Patent 4708810, **1987**. (b) K. V. Park, N. O. Kitteringham, P. M. O'Neill. *Annu. ReV. Pharmacol. Toxicol.* **2001**, *41*, 443.
- ⁷² G. K. S. Prakash, T. Mathew, C. Panja, H. Vaghoo, K. Venkataraman, G. A. Olah. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 179.
- ⁷³ J. Szeto, V. Sriramurthy, O. Kwon. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5420.
- ⁷⁴ G. K. S. Prakash, T. Mathew, C. Panja, H. Vaghoo, K. Venkataraman, G. A. Olah, M. A. Harmer. *synth. catal.* **2012**, *354*, 2163.
- ⁷⁵ L. Bian, X. Lu, J. Xu, J. Chen, H. Deng, M. S hao, Y. Jin, H. Zhang, W. Cao. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *151*, 20.
- ⁷⁶ (a) J. V. Comasseto. *J. Organomet. Chem.*, **1983**, *253*, 131; (b) J. V. Comasseto and N. Petraghani, *J. Organomet. Chem.*, **1978**, *152*, 295.
- ⁷⁷ (a) T. Shimizu, Y. Hayashi, K. Teramura, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3053; (b) M. Hojo, R. Masuda, E. Okada, *Synthesis*, **1990**, 347; (c) I. E. Mark' o, G. R. Evans, J.-P. Declercq. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4557; (d) S. N. Savinov, D. Austin, *Chem. Commun.*, **1999**, 1813; (e) H. A. A. El-Nabi, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 1813.
- ⁷⁸ R. Baharfar, S. M. Vahdat, *Turk. J. Chem.*, **2010**, *34*, 869.
- ⁷⁹ D. E. Jones, R. O. Morris, C. A. Vernon, R. F. White, *J. Chem. Soc. B*, **1960**, 2349.
- ⁸⁰ (a) C. S. Brandt, A. C.M. P. da Silva, C. G. Pancote, C. L. Brito, M. A. B. da Silveira, *Synthesis*, **2004**, 1557; (b) Z.-P Xiao, J.-Y Xue, S.-H Tan, H.-Q. Li, H.-L. Zhu, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 4212.
- ⁸¹ (a) M. Blouin, R. Frenette, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 9043; (b) P. R. Sacasa, J. Zayas and S. F. Wnuk, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 5424.
- ⁸² Y. Inamori, K. Takeuchi, K. Baba, M. Kozawa. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 3931
- ⁸³ W. -F. Zheng, X. -W. Gao, Chen, C.-F. Tian, R.-X. *Int. Immunopharmacol.* **2007**, *7*, 117.
- ⁸⁴ W. -J. Song, X. D. Yang, X. -H. Zeng, X. -L. Xu, G. -L. Zhang, H. B. Zhang. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 4612.
- ⁸⁵ T. Zhou, S.-W. Zhang, S. -S. Liu, H. -J. Cong, L. -J. Xuan. *Phytochem. Lett.* **2010**, *3*, 242.

- ⁸⁶ S. Takai, D. Jin, M. Sakaguchi, K. Kirimura, J. Ikeda, K. Baba, T. Fujita, M. Miyazaki. *Prostaglandins, Leukotrienes Essent. Fatty Acids*. **1999**, 60, 135.
- ⁸⁷ R. A. Hill, Naturally Occuring Isocoumarines, *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe*, Vol 49, Springer-Verlag, Wien, New York, **1986**, 1.
- ⁸⁸ H. Brockmann, A. Zeeck, *A. Chem. Ber.*, **1970**, 103, 1709.
- ⁸⁹ . M. E. Goldman, G. S. Salituro, J. A. Bowen, J. M. Williamson, L. Zink, W. A. Schlieff, E. A. Emini, *Mol. Pharmacol.*, **1990**, 38, 20.
- ⁹⁰ T. Ueno, H. Takahashi, M. Oda, M. Mizunuma, A. Yokoyama, Y. Goto, Y. Mizushima, K. Sakaguchi, H. Hayashi, *Biochemistry*, **2000**, 39, 5995.
- ⁹¹ . (a) C. Coronelli, H. Pagani, M. R. Bardone, G. C. Lancini, *J. Antibiot.*, **1974**, 27, 161. b) M. R. Bardone, E. Martinelli, E. F. Zerilli, C. Coronelli, *Tetrahedron*, **1974**, 30, 2747.
- ⁹² A. Trani, C. Dallanoce, G. Pranzone, R. Gianbattista, F. Ripamonti, B. P. Goldstein, R. Cibatti, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 967.
- ⁹³ A. Trani, C. Dallanoce, G. Pranzone, R. Gianbattista, F. Ripamonti, B. P. Goldstein, R. Cibatti, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 967
- ⁹⁴ (a) M. Chino, K. Nishikawa, M. Umekita, C. Hayashi, T. Yamazaki, T. Tsuchida, R. Sawa, H. M. Hamada, T. Takeuchi, *J. Antibiot.*, **1996**, 49, 752. b) M. Chino, K. Nishikawa, T. Tsuchida, R. Sawa, H. Nakamura, K. T. Nakamura, M. Y. Muraoka, D. Ikeda, H. Naganawa, T. Sawa, T. Takeuchi, *J. Antibiot.*, **1997**, 50, 143. c) M. Chino, K. Nishikawa, A. Yamada, M. Oshono, t. sawa, F. Hanaoka, M. Ishizuka, T. Takeuchi, *J. Antibiot.*, **1998**, 51, 480.
- ⁹⁵ O. Ceska, S. K. Chaudhary, P. Warrington, M. J. Ashwood-Smith, G.W. Bushnell, G. A. Poulton, *Phytochem. Photobiol.*, **1988**, 27, 2083
- ⁹⁶ J. B. Hudson, E. A. Graham, L. Harris, M. J. Ashwood-Smith, *Phytochem. Photobiol.* **1993**, 51, 491.
- ⁹⁷ N. Ruangrunsi, T. Sekine, T. Phadungcharoen, S. Suriyagan, I. Murakoshi, *Phytochemistry*, **1995**, 38, 481
- ⁹⁸ G. Batu, R. Stevenson, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 1532
- ⁹⁹ (a) H. Matsuda, H. Shimoda, M. Yoshikawa, *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, 7, 1445. b) M. Yoshikawa, E. Harada, Y. Naitoh, K. Inoue, H. Matsuda, H. Shimoda, J. Yamahara, N. Murakami, *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, 42, 2225.
- ¹⁰⁰ (a) H. Matsuda, H. Shimoda, J. Yamahara, M. Yoshikawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 215. b) H. Shimoda, H. Matsuda, J. Yamahara, M. Yoshikawa, *Biol. Pharm. Bull.*, **1998**, 21, 809.

- ¹⁰¹ A. C. Whyte, J. B. Gloer, J. A. Scott, D. Mallock, *J. Nat. Prod.*, **1996**, 59, 765.
- ¹⁰² K. Nozawa, M. Yamada, Y. Tsuda, K. Kawai, S. Nakajima, *Chem. Pharm. Bull.*, **1981**, 29, 2689
- ¹⁰³ T. Furuta, Y. Fukuyama, Y. Asakawa, *Phytochemistry*, **1986**, 25, 517.
- ¹⁰⁴ J. H. Lee, Y. J. Park, H. S. Kim, Y. S. Hong, K-W. Kim, J. Lee, *J. Antibiot.*, **2001**, 54, 463.
- ¹⁰⁵ V. R. Hedge, H. Wittreich, M. G. Patel, A. C. Horan, R. F. Hart, J. J. Troyanovich, M. S. Puar, V. P. Gullo, *J. ind. Microbiol.*, **1989**, 4, 209
- ¹⁰⁶ K. Umehara, M. Matsumoto, M. Nakamura, T. Miyase, M. Kuronyanagi, H. Noguchi, *Chem. Pharm. Bull.*, **2000**, 48, 566
- ¹⁰⁷ W. E. Bauta, D. P. Lovett, W. R. Jr. Cantrell, B. D. Burke, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 5967
- ¹⁰⁸ S. Kim, G-J. Fan, J. Lee, J. J. Lee, D. Kim, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3127.
- ¹⁰⁹ C. L. Lewis, P. L. Spargo, J. Staunton, *Synthesis*, **1986**, 11, 944.
- ¹¹⁰ T. Sakamoto, M. An-Naka, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.*,
- ¹¹¹ T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Heterocycles*, **1988**, 27, 453.
- ¹¹² F. M. Hauser, V. M. Baghdanov, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4676
- ¹¹³ J. E. McMurry, J. Melton, *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 4367.
- ¹¹⁴ B. E. Edwards, P. N. Rao, *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 324.
- ¹¹⁵ G. A. Olah, M. Arvanaghi, Y. D. Vankar, G. K. S. Prakash, *Synthesis*, **1980**, 662.
- ¹¹⁶ T. Izumi, N. Morishita, *J. Heterocyclic. Chem.*, **1994**, 31, 145.
- ¹¹⁷ H. A. Dieck, F.R. Heck, *J. Organometal. Chem.*, **1975**, 93, 259.
- ¹¹⁸ T. Minami, A. Nishimoto, Y. Nakamura, M. Hanaoka, *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, 42, 1700.
- ¹¹⁹ H-Y. Liao, C-H Cheng, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 3711.
- ¹²⁰ R. Mali, K. N. Babu, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 2488.
- ¹²¹ L. Wang, W. Shen, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 7625.
- ¹²² V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 9585.
- ¹²³ H. Sashida, A. Kawamukai, *Synthesis*, **1999**, 7, 1145.
- ¹²⁴ R. Antonioletti, P. Bovicelli, B. Crescenzi, P. Lupatelli, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6751.
- ¹²⁵ P. Bovicelli, P. Lupattelli, B. Crescenzi, A. Sanetti, R. Bernini, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 14719.
- ¹²⁶ D. Mal, M. Bandyopadhyay, S. K. Ghorai, K. Datta, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 3677.
- ¹²⁷ F. Bellina, D. Ciucci, P. Vergamini, R. Rossi, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 2533.
- ¹²⁸ M. Biagetti, F. Bellina, A. Carpita, P. Stabile, R. Rossi, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5023.

- ¹²⁹ Y. Nakamura, T. Ukita, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2317.
- ¹³⁰ Y. Nakamura, T. Ukita, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2317.
- ¹³¹ . Y. Tuanli, R. Larock, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 5936.
- ¹³² K. Sonogashira, *In Compréhensive Organic Synthesis*, Trost. B. M., Ed., Pergamon : Oxford, UK, **1991**, 3, 521.
- ¹³³ V. Kavala, C-C. Wang, D. K. Barange, C-W. Kuo, P-M. Lei, C-F. Yao. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5022.
- ¹³⁴ S. Cai, F. Wang, C. Xi, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 2331.
- ¹³⁵ Z.-Y. Ge, X.-D. Fei, T. Tang, Y.-M. Zhu, J.-K.. Shen, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5736.
- ¹³⁶ X.-D. Fei, Z.-Y. Ge, T. Tang, Y.-M. Zhu, S.-J. Ji. *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 10321-10328.
- ¹³⁷ G. Le Bras, A. Hamze, S. Messaoudi, O. Provot, P.-B. Le Calvez, J.-D. Brion, M. Alami, *Synthesis*, **2008**, 1607.
- ¹³⁸ Y. Liang, Y.-X. Xie, J.-H. Li, *Synthesis*, **2007**, 400.
- ¹³⁹ K. Cherry, J.-L. Parrain, J. Thibonnet, A. Duchêne, M. Abarbri. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6669.
- ¹⁴⁰ S. Inack-Ngi, Rahmani, L. Commeiras, Ga. Chouraqui, J. Thibonnet, A. Duchêne, M. Abarbri, J.-L. Parrain. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 779.
- ¹⁴¹ M. R. Kumar, F. M. Irudayanathan, J. H. Moon, S. Lee. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 3221.
- ¹⁴² X. Guo, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 1660.
- ¹⁴³ T. Yao, R. C. Larock. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5936.
- ¹⁴⁴ N. Thasana, R. Worayuthakarn, P. Kradanrat, E. Hohn, L. Young, S. Ruchirawat. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9379.
- ¹⁴⁵ S. N. INACK, V. Guilloteau, M. Abarbri, J. Thibonnet. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8347.
- ¹⁴⁶ G. H. Posner, T. Nelson, C. Kinter, N. Jonhson, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4083
- ¹⁴⁷ P. E. Brenneisen, T. E. Acker, S. W. Tennenbaum, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1264
- ¹⁴⁸ (a) R. A. Hill, *In Progress in the Chemistry of Organic Natural Product*. Springer-Verlag-Weinheim : New- York **1986**, 49, 1. b) J. Dickinson, *Nat. Prod. Rep.* **1993**, 10, 7
- ¹⁴⁹ J. V. N. Vara Prasad, K. S. Para, E. A. Lunney, D. F. Ortwine, J. B. Dunbar, D. Fergusson, P. J. Tummino, D. Hupe, B. D. Tait, J. M. .Domagala, C. Humlet, T. N. Bhat, B. Liu, D. A. M. Guerin, E. T. Baldwin, J. W. Erickson, T. K. Sawyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6989.

- ¹⁵⁰ (a) C. R. Hauser, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6360. (b) J. F. Wolfe, T. M. Harris, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3249 (c) T. M. Harris, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1750. d) W. I. O'Sullivan, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1110.
- ¹⁵¹ T. M. Harris, C. M. Harris, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1032
- ¹⁵² G. Ehrensvärd, *Exptl. Cell Res., Suppl.* **1955**, *3*, 102
- ¹⁵³ K. H. Engel, R. A. Flat, R. G. Buttery, T. R. Mon, D. W. Ramming, R. Teranishi. *J., Agric. Food Chem.* **1988** .36. 549
- ¹⁵⁴ H. Takeshita, R. Kikuchi, Y. Shoji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 690.
- ¹⁵⁵ R. H. Wiley, N. R. Smith. *Org. Synth.* **1951**, *31*, 23.
- ¹⁵⁶ R. H. Wiley, N. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3531.
- ¹⁵⁷ (a) S. Ruheman, *J. Chem. Soc.* **1899**, *75*, 245. b) S. J. Ruheman, A. Cunnington, *J. Chem. Soc.* **1899**, *75*, 778
- ¹⁵⁸ G. Walker, , *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 309.
- ¹⁵⁹ R. Anschütz, P. Bendix, W. Kerp, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1890**, *259*, 148
- ¹⁶⁰ M. E. Jung, J. A. Hagenah, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1889.
- ¹⁶¹ G. Sartori, G. Castani, F. Bigi, D. Baraldi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 19, 2153.
- ¹⁶² J. Staunton, *In Comprehensive Organic Chemistry :The Synthesis and Reactions of Organic Compounds ;P.G. Sammes, Ed. ; Pergamon Press : Oxford, England, 1979*, Vol.4, Part. 18.2, pp 629-646.
- ¹⁶³ S. N. Huckin, L. Weiler, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2405.
- ¹⁶⁴ (a) J. Fried, R. C. Elderfield, *J. Org. Chem.* **1941**, *6*, 566. (b) M. J. D. Van Dam, F. Koegl, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1964**, *83*, 39.
- ¹⁶⁵ F. R. Goss, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc.* **1923**, 327
- ¹⁶⁶ R. M. Anker, A. H. Cook, *J. Chem. Soc.* **1945**, 311
- ¹⁶⁷ (a) N. K. Kotschetkow, L. Kudriashow, *Zh. Obshch. Khim.* **1958**, *28*, 1511. (b) N. K. Kotschetkow, L. J. Kudriashow, B. P. Gottich, *Tetrahedron* **1961**, *12*, 63.
- ¹⁶⁸ N. K. Kotschetkow, L. Kudriashow, *Zh. Obshch. Khim.* **1958**, *28*, 1511.
- ¹⁶⁹ P. P. A. Plattner, P. treadwell, C. Scholtz, *Helv. Chim. Acta* **1945**, *28*, 771.
- ¹⁷⁰ A. J. G. M. Peterse, A. de Groot, P. M. Van Leeuwen, N. H. G Penners, B. H. Konning, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1978**, *97*, 124
- ¹⁷¹ N. Adityachaudhury, A. K. Das, *J. SCI. Ind. Res.* **1979**, *38*, 265.
- ¹⁷² R. K. Dieter, J. R. Fishpauqh, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4439.
- ¹⁷³ R. K. Dieter, J. R. Fishpauqh, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2031.

- ¹⁷⁴ W. M. Lauer, N. H. Cromwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 612
- ¹⁷⁵ G. Opitz, F. Zimmermann, *Chem. Ber.* **1964**, 97, 1266.
- ¹⁷⁶ G. Opitz, E. Tempel, *Angew. Chem.* **1964**, 3, 754
- ¹⁷⁷ G. A. Berchtold, G. R. Harvey, G. Edwin Wilson Jr, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2642.
- ¹⁷⁸ (a) A. W. Johnson, *Ylide Chemistry*, Academic Press Inc., New York **1966**. (b) P. Bravo, G. Gaudiano, A. Umami-Ronchi, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 679.
- ¹⁷⁹ Y. Hayasi, H. Nozaki, *Tetrahedron* **1971**, 27, 3085.
- ¹⁸⁰ Chemielewski, J. Jurczak, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2230.
- ¹⁸¹ W. S. Trahanovsky, B. W. Surber, M. C. Wilkes, M. M. Preckel, *J Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6779.
- ¹⁸² M. S. R. Nair, S. T. Carey, *Phytochemistry* **1977**, 16, 1613
- ¹⁸³ M. Rey, E. Dunkelblum, R. Allain, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1970**, 53, 2159.
- ¹⁸⁴ (a) K. Maruoka, A. B. Conepcion, H. Yamamoto, *Synlett* **1992**, 31. (b) O. P. Novikova, L. I. Livantsova, G. S. Zaitseva, *Zh. Obshch. Khim.* **1989**, 59, 2630. (c) W. T. Brady, K. Saidi, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 727
- ¹⁸⁵ (a) T. Ito, T. Aoyama, T. Shiori, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6583. (b) T. Shiori, *J. Heterocycle Chem.* **1999**, 36, 1555.
- ¹⁸⁶ P. Mingo, S. L. Zhang, S. Liesbekind. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2145.
- ¹⁸⁷ L. S. Liebeskind, J. Y. Wang. *Tetrahedron.* **1993**, 49, 5461.
- ¹⁸⁸ F. Effenberger, T. Ziegler, K. H. Schönwälder, T. Kesmarszky, B. Bauer. *Chem. Ber.* **1986**, 119, 3394.
- ¹⁸⁹ (a) F. G. West, C. Harte-Karger, D. Koch, C. E. Kuehn, A. M. Arif, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6795. (b) J. W. Pavlik, E. B. Keil, E. L. Sullivan, *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29, 1829. (c) J. W. Pavlik, A. D. Patten, D. R. Bolin, K. C. Bradford, E. L. Clennan, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4523. (d) N. Ishibe, S. Yutaka, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2138. (e) N. Ishibe, M. Sunami, M. Odani, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95.
- ¹⁹⁰ T. Izumi, A. Kasahara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, 48, 1673.
- ¹⁹¹ M. Pfeffer, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1990**, 109, 567.
- ¹⁹² W. Tao, L. J. Silverberg, A. L. Reihngold, R. F. Heck, *Organometallics* **1989**, 8, 2550.
- ¹⁹³ R. C. Larock, X. Han, M. J. Doty, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5713.
- ¹⁹⁴ R. C. Larock, E. K. Yum, M. J. Doty, K. C. Sham, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3270.
- ¹⁹⁵ R. C. Larock, M. J. Doty, X. Han, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8770.
- ¹⁹⁶ L. S. Liebeskind and J. Wang *Tetrahedron.* **1993**, 49, 5461.
- ¹⁹⁷ T. Kondo, Y. Taguchi, Y. Kancko, M. Nimi, T. Mitsuda. *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5483.

- ¹⁹⁸ I. I. Gerus, N. A. Tolmachova, S. I. Vdovenko, R. Frohlich, Haufe. *Synthesis*. 2005, 1269.
- ¹⁹⁹ V. Kepe, M. Kocevar, S. Polanc. *J. Heterocycl. Chem.* 1996, 33, 1707.
- ²⁰⁰ T. Luo, M. Dai, S. -L. Zheng, S. L. Schreiber. *Org. Lett.* 2011, 13, 2834.
- ²⁰¹ F. Bellina, M. Biagetti, A. Carpita, R. Rossi. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 2857.
- ²⁰² L. Anastasia, C. Xu, E. Negishi. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5673.
- ²⁰³ J. Thibonnet, M. Abarbri, J. Parrain, A. Duchene,. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3941.
- ²⁰⁴ S. Rousset, M. Abarbri, J. Thibonnet, J. Parrain, A. Duchene. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7633.
- ²⁰⁵ F. B. Thole, J. F. Thorpe. *J. Chem. Soc.* **1911**, 99, 2208.
- ²⁰⁶ Li, X.; Kim, M. K.; Lee, U.; Kim, S. K.; Kang, J. S.; Choi, H. D.; Son, B. W. *Chem. P^{harm.} Bull.* **2005** (53) 453.
- ²⁰⁷ (a) M. S. Newman, W. T. Both. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 154; (b) R. Cala, J. Dunogues, J. P. Pillot, C Brain, F. Piscioti, B. J. Arreguy. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 85, 149.
- ²⁰⁸ M. Kosugi, Y Shimizu, T. Migita. *J. Organomet. Chem.* **1977**, 129, 36.
- ²⁰⁹ S. Ma, S. Yu, S. Yin. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8996.
- ²¹⁰ (a) T. Yao, R. C. Larock R.C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 740. (b) *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5936.
- ²¹¹ M. Biagetti, F. Bellina, A. Carpita, P. Stabile, R. Rossi. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5023.
- ²¹² R. Akué-Gédu, J .Hénichart, D. Couturier, B. Rigo. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9197.
- ²¹³ P. N. P. Rao; M. D. J. Uddin, E. E. Knaus, E. E. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3972.
- ²¹⁴ S. A. Usachev, B. I. Usachev, V. Y. Sosnovskikh. *Tetrahedron*. **2014**, 70, 60.
- ²¹⁵ (a) N. T. Tam, E.-J. Jung, C.-G. Cho. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2012 .(b) R. Sagar, J. Park, M. Koh, S. B. Park. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2171.
- ²¹⁶ (a) A. Goel, V. J. Ram. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 7865. (b) K K. hen, A. Kovarikova. *J. Pharm. Sci.* **1967**, 56, 1535.(c) P. N. P. Rao, M. J. Uddin, E. E. Knaus. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3972.
- ²¹⁷ R. Manikandan, M. Jeganmohan. *Org. Lett.* **2014**, 16, 652.
- ²¹⁸ P.-P Yeh, D. S. B. Daniels, D. B. Cordes, A. M. Z. Slawin, A. D. Smith. *Org. Lett.* **2014**, 16, 967.
- ²¹⁹ *Synlett*. **2012**, 23, 755-759.
- ²²⁰ (a) J. K. Stille. *Angew. Chem., Ed. Engl.* **1986**, 25, 508. (b) J. K. Stille. *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 1771.

- ²²¹ (a) V. Farina, S. Kapadia, B. Krishnan, C. Wang, L. S. Liebieskind. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5905. (b) V. Farina. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 73. (c) A. L. Casado, P. Espinet, P. J. Am. Chem. Soc. **1998**, 120, 8978. (d) V. Farina, S. Kapadia, B. Krishnan, C. Wang, L. S. Liebieskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5905.
- ²²² S. David, A. Thieffry. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5063. (b) J. P. Finet, A. Y. Fedorov, S Combes, G. Boyer. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 597.
- ²²³ X. Han, B. M. Stoltz. Corey, *E.* **1999**, 121, 7600.
- ²²⁴ S. P. H. Mee, V. Lee, J. E. Baldwin, . *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1132
- ²²⁵ T. Takeda, Y. Kabasawa, T. Fujiwara. *Tetrahedron* **1995**, 9, 2515.
- ²²⁶ F. L Qing., Y. Zhang Y., *Tetrahedron Letters*, **1997** (38) 6729-6732.
- ²²⁷ K. Sonogashira, T. Tohda, N. Hagihara. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4497.

ELLA NDONG Guy Judicaël

Synthèse régiosélective d'hétérocycles porteurs d'un groupement perfluoroalkyle

Résumé

Dans ce travail, de nombreux hétérocycles porteurs d'un groupement CF_3 ou C_2F_5 ont été décrits : des cétales, des benzo[1,3]dioxoles, des pyran-2H-ones, des isocoumarines, des benzofuranes et des indolo[2,3-c]pyran-1-ones. Ces hétérocycles représentent une classe importante de produits biologiquement actifs. L'hydroalkoxylation intermoléculaire des dérivés du 4,4,4-perfluorobut-2-ynoate d'éthyle en présence d'une quantité catalytique de sodium métallique dans des conditions simples et douces a permis la synthèse de cétales fluorés d'une manière totalement régiosélective. La méthodologie a été étendue par la suite aux dérivés phénols pour préparer, dans un premier temps, stérioselectivement des éthers d'énols. Des benzofuranes fluorées ont été synthétisées par la suite par cyclisation de quelques éthers vinyliques dans les conditions de Heck. Dans les mêmes conditions et en utilisant des dérivés du catéchol, nous avons réalisé des synthèses totalement régiosélective des hétérocycles de type : benzo[1,3]dioxoles, benzo[1,3]oxazoles et benzo[1,3]oxothiazoles. L'hydrocarboxylation du 4,4,4-perfluorobut-2-ynoate d'éthyle en utilisant des dérivés de l'acide 2-iodobenzoïque suivi d'une cyclisation intramoléculaire de manière "one-pot" utilisant des sels de cuivres (II) nous a permis d'accéder régiosélectivement aux isocoumarines porteuses d'un groupement fluoroalkyle. Cette réaction a été étendue par la suite à la série hétéroaromatique faisant appel aux dérivés indoliques porteurs d'une fonction acide en positions 2 et d'un atome d'iode en position 3. Cette approche a permis de synthétiser de nouveaux hétérocycles fluorés à savoir des indolo[2,3-c]pyran-1-ones. Nous avons exploité aussi une partie de potentiel offert par les structures énynoates synthétisées pour synthétiser des pyran-2H-ones originales porteuses d'un groupement fluoroalkyle par une stratégie d'iodolactonisation. Les réactions du couplage de type Sonogashira ont permis la synthèse d'une diversité d'alpha pyrones.

Mots clés : 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle, Hydroalkoxylation, hydrocarboxylation, Iodolactonisation, addition de Michael, régiosélectivité, couplage palladié, benzo[1,3]dioxoles, benzo[1,3]oxazoles, benzo[1,3]oxothiazoles isocoumarines, pyran-2H-ones, indolo[2,3-c]pyran-1-ones

Résumé en anglais

Fluorinated heterocyclic compounds can be found among potent pharmaceuticals, crop protection agents, and products of technical importance. This merging area of organic, heterocyclic, and fluoroorganic chemistry is still rapidly growing and in the past decades a large number of fluorinated heterocyclic materials have been discovered. In this work, an efficient and original method was developed for the synthesis of 3,3-dialkoxy propionate bearing a perfluoroalkyl group in b-position from fluorinated alkyne and alcohols using base-catalyzed double Michael addition reaction. This method provides easy access to a-perfluoro ketals with reasonable to good yields with total regioselectivity. This procedure was extended to the phenol derivatives, and a fluorinated enol ether derivatives were selectively synthesized. The use of catechol and derivative allowed the synthesis of fluorinated heterocycles such as benzo[1,3]dioxoles, benzo[1,3]oxazoles and benzo[1,3]oxothiazoles. Copper-catalyzed annulation of aromatic and heteroaromatic b-iodo-a,b-unsaturated carboxylic acids with fluorinated alkyne **1** was developed. This strategy offers a simple and efficient route for the synthesis of isocoumarins and indolo[2,3-c]pyran-1-ones. This family of compounds are known to have various biological properties; indolo[2,3-c]pyran-1-one derivatives exhibit anti-cancer potential towards human cervix adenocarcinoma and antinociceptive and anti-inflammatory activity. Fluorinated pyran-2H-ones bearing an iodine atom in position 5 have been also described. The a-pyrones constitute an important class of biologically active compounds.

Keywords: ethyl 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate, Hydroalkoxylation, hydrocarboxylation, iodolactonisation, Michael addition, regioselectivity, palladium coupling, ketals, benzo[1,3]dioxoles, benzo[1,3]oxazoles, benzo[1,3]oxothiazoles, benzofurans, isocoumarins, pyran-2H-ones, indolo[2,3-c]pyran-1-ones