

Université de Montréal

**Synthèse d'amidines et de composés trifluorométhylés par
le biais de molécules hautement réactives**

par Nicolas Diercxsens

Département de chimie
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.) en chimie

Août 2017

© Nicolas Diercxsens, 2017

Résumé

Ce mémoire est séparé en deux parties distinctes visant à analyser les travaux récents relatifs à l'utilisation de deux molécules très réactives en synthèse organique : l'anhydride triflique (Tf_2O) et le trifluorométhyl diazométhane.

Dans un premier temps, la chimie d'activation des amides par l'anhydride triflique a été appliquée à la synthèse d'amidines libres secondaires et tertiaires. Ces molécules trouvent des applications tant dans la synthèse de produits naturels qu'en chimie médicinale. Bien que leur purification à petite échelle soit relativement complexe, leur synthèse et leur caractérisation ont été réalisées avec succès.

Ensuite, les travaux ont été orientés vers la trifluorométhylation de molécules organiques en vue de transformer les intermédiaires activés (obtenus suite à l'activation des amides) en trifluorométhylcétones. Cependant, cette voie de synthèse s'est avérée inefficace. Un autre réactif de trifluorométhylation a alors été exploité : le trifluorométhyl diazométhane.

La seconde partie de cet ouvrage, détaille la synthèse efficace et sécuritaire du trifluorométhyl diazométhane en débit continu. Le trifluorométhyl diazométhane a par la suite été utilisé dans la synthèse de pyrazolines trifluorométhylées. Une tendance réactionnelle influençant la tautomérie spontanée ou non de ces molécules en fonction de la nature du substrat a été observée. Les pyrazolines trifluorométhylées sont d'un intérêt certain pour le domaine pharmaceutique, et servent également comme précurseurs de cyclopropanes trifluorométhylés.

Finalement, quelques idées et projets futurs seront proposés, notamment en ce qui concerne la synthèse en débit continu de cyclopropanes trifluorométhylés, de manière efficace et potentiellement énantiosélective.

Mots-clés : anhydride trifluorométhanesulfonique, activation d'amides, synthèse d'amidines libres, trifluorométhyl diazométhane, synthèse de pyrazolines trifluorométhylées, chimie en débit continu

Abstract

This work is separated in two distinct parts aiming to describe the recent advances concerning the use of highly reactive molecules such as trifluoromethanesulfonic anhydride (Tf₂O) and trifluoromethyldiazomethane in organic synthesis.

In the first section, the amide activation strategy using triflic anhydride was applied in order to synthesize free secondary and tertiary amidines. Those molecules find numerous applications, particularly in natural product synthesis and medicinal chemistry. Although their purification on small scale is quite difficult, their synthesis and characterization were successfully achieved.

Next, investigations were conducted towards the trifluoromethylation of organic compounds. The idea was to trifluoromethylate highly electronegative activated amides in order to transform them into trifluoromethylketones. Unfortunately, this route appeared to be uneffective and was switched to another promising trifluoromethylating source : Trifluoromethyldiazomethane.

In the second section, the safe and efficient synthesis of trifluoromethyldiazomethane in continuous flow is described. That diazo compound was then used in the synthesis of trifluoromethylated pyrazolines. A reactivity trend was unveiled as those molecules spontaneously tautomerize (or not) depending on the nature of the substrate. Trifluoromethylated pyrazolines are interesting compounds on their own, especially for the pharmaceutical industry, but also serve as precursors to trifluoromethylated cyclopropanes.

Finally, some ideas and related future projects are described, in particular in what should be an efficient and possibly enantioselective synthesis of trifluoromethylated cyclopropanes in continuous flow.

Keywords : trifluoromethanesulfonic anhydride, amide activation, free amidine synthesis, trifluoromethyldiazomethane, trifluoromethylated pyrazoline synthesis, continuous flow chemistry.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des figures	vi
Liste des schémas.....	vii
Liste des tableaux.....	ix
Liste des abréviations et sigles.....	x
Remerciements.....	xiii
Introduction.....	1
1. Synthèse d'amidines par activation électrophile d'amides.....	5
1.1 Activation des amides par l'anhydride triflique.....	5
1.2 État de l'art.....	7
1.2.1 Groupe du Pr Ghosez	7
1.2.2 Groupe du Pr Charette	8
1.2.3 Synthèse d'hétérocycles – Groupes des Pr Movassaghi et Charette.....	10
1.2.4 Méthodologies plus récentes et inattendues – Groupe du Pr Maulide.....	11
1.2.5 Utilisation en synthèse totale – Groupe du Pr Bélanger	13
1.3 Les amidines	14
1.3.1 Structures et propriétés	14
1.3.2 Intérêt des amidines : produits naturels et médicinaux	15
1.3.3 Synthèses classiques	16
1.4 Travaux antérieurs au sein du groupe	17
1.5 Synthèse d'amidines libres	19
1.5.1 Optimisation.....	20
1.5.2 Purification.....	27
1.5.3 Résultats : étendue de la réaction.....	28
1.6 Conclusions.....	32

2. Trifluorométhylation de molécules organiques	34
2.1 Idée initiale : synthèse de trifluorométhylcétones	37
2.2 Trifluorométhyl diazométhane.....	41
2.2.1 Synthèse classique	41
2.2.2 Synthèses en débit continu.....	42
2.2.3 Nouvelle synthèse en débit continu – Groupe du Pr Charette	44
2.3 Réactivité du CF_3CHN_2	46
2.3.1 Cyclopropanations	46
2.3.2 Cycloadditions dipolaires [3+2].....	47
2.3.3 Homologations de type Matteson	48
2.3.4 Homologation catalysée par un acide de Lewis.....	48
2.3.5 Additions N-terminales.....	49
2.4 Cyclopropanations organocatalytiques : MacMillan	49
2.4.1 Notre approche.....	50
2.4.2 Analyses par RMN.....	52
2.5 Synthèse de pyrazolines trifluorométhylées	54
2.5.1 Exemples de pyrazolines trifluorométhylées	54
2.5.2 Sélectivité de la réaction de cycloaddition.....	56
2.5.3 Résultats préliminaires avec des sulfoxides α,β -insaturés	57
2.6 Travail futur	59
2.6.1 Sulfoxides chiraux	60
2.6.2 Synthèse de cyclopropanes en débit continu	61
2.7 Conclusions.....	62
3. Conclusions générales.....	64
4. Partie Expérimentale.....	67
Bibliographie.....	69
Annexe I : Amidines	i
Synthèse d'amidines secondaires – procédure A.....	i
Synthèse d'amidines tertiaires – procédure B.....	v

Annexe II : Composés trifluorométhylés	x
Trifluorométhyl diazométhane en débit continu	x
Pyrazolines trifluorométhylées – procédure C.....	xii
Spectres ^1H et ^{13}C RMN respectivement	xvi

Liste des figures

Figure 1.	Profil énergétique de réactions en fonction de l'énergie des réactifs	1
Figure 2.	Origines de la réactivité de certaines molécules	2
Figure 3.	Formes de résonance d'un amide.....	3
Figure 4.	Structure générale et exemples d'amidines courantes	14
Figure 5.	Basicité des amidines.....	14
Figure 6.	Produits naturels : Pyrostatines et Nofomycine	15
Figure 7.	Produits pharmaceutiques : Imipénème et inhibiteur de la NOS	15
Figure 8.	Groupe du Pr Charette – étendue de la réaction	18
Figure 9.	Différenciation des amides et amidines par spectroscopie RMN.....	26
Figure 10.	Structure DRX de la <i>N</i> -isopropylbenzimidamide	29
Figure 11.	Tendances dans le tableau périodique des éléments : électronégativité et rayon atomique	34
Figure 12.	Exemples de composés pharmaceutiques fluorés	35
Figure 14.	Sources de trifluorométhylation et limitations.....	38
Figure 15.	Sources de trifluorométhylation électrophile, nucléophile et radicalaire	41
Figure 17.	Spectre RMN associé – identification des produits obtenus.....	53
Figure 18.	Structure des pyrazolines Δ^1 et Δ^2 obtenues	54
Figure 19.	Intérêt pharmaceutique des pyrazolines et pyrazoles trifluorométhylés.....	55
Figure 20.	Résultats préliminaires de la réaction du F_3CCHN_2 avec le phénylvinyl sulfoxyde	58

Liste des schémas

Schéma 1. Réaction chimique	1
Schéma 2 : Formation d'un lien peptidique entre deux acides aminés	3
Schéma 3. Transformations classiques d'amides	4
Schéma 4. Activation d'un amide par l'anhydride triflique (Tf ₂ O)	5
Schéma 5. Mécanisme d'activation d'amides secondaires en présence d'une pyridine	6
Schéma 6. Mécanisme d'activation d'amides tertiaires en présence d'une pyridine	6
Schéma 7 : Mécanisme d'activation d'amides tertiaires α -énolisables en présence d'une pyridine	7
Schéma 8. Groupe du Pr Ghosez – synthèse de cyclobutanones par cycloaddition [2+2]	8
Schéma 9. Groupe du Pr Ghosez – cycloaddition [2+2] intramoléculaire	8
Schéma 10. Groupe du Pr Charette – synthèse de thioamides, amides- ¹⁸ O et esters	9
Schéma 11 : Groupe du Pr Charette – réduction d'amides tertiaires	9
Schéma 12. Groupe du Pr Charette – réduction d'amides secondaires	10
Schéma 13 : Groupe du Pr Charette – synthèse de cétones	10
Schéma 14. Groupe du Pr Movassaghi – synthèse de pyridines	11
Schéma 15. Groupe du Pr Charette – synthèse de 3-aminoindazoles	11
Schéma 16. Groupe du Pr Maulide – synthèse de lactones par réarrangement sigmatropique [3,3]	12
Schéma 17. Groupe du Pr Maulide – α -amination d'amides	12
Schéma 18. Groupe du Pr Bélanger – activation d'amide en synthèse totale	13
Schéma 19. Réaction de Pinner classique	16
Schéma 20. Réaction de Pinner en présence d'un acide de Lewis	16
Schéma 21. Groupe du Pr Charette – synthèse d'amidines substituées	17
Schéma 22. Synthèse d'amidines libres – idée générale	20
Schéma 23. Exemple de synthèse d'une amidine tertiaire en présence d'ammoniac gazeux ..	25
Schéma 24. Idée initiale : synthèse de trifluorométhylcétones	37
Schéma 25. Trifluorométhylation du benzaldéhyde	39
Schéma 26. Basicité extrême de l'anion trifluorométhyle (CF ₃ ⁻)	40
Schéma 27. Synthèse classique du trifluorométhyl diazométhane par diazotisation	41

Schéma 28 : Synthèse en débit continu développée par le groupe du Pr Kappe	42
Schéma 29 . Synthèse en débit continu développée par le groupe du Pr Koenigs	43
Schéma 30 . Nouvelle synthèse en débit continu développée par l'auteur de ce mémoire.....	44
Schéma 31 . cyclopropanation – Groupe du Pr Carreira.....	46
Schéma 32 . cyclopropanation biocatalytique – Groupe du Pr Fasan.....	46
Schéma 33 . F ₃ CCHN ₂ – cycloadditions [3+2].....	47
Schéma 34 . F ₃ CCHN ₂ – homologation de Matteson	48
Schéma 35 . F ₃ CCHN ₂ – homologation grâce à un acide de Lewis.....	48
Schéma 36 . F ₃ CCHN ₂ – additions N-terminales.....	49
Schéma 37 . Cyclopropanation organocatalytique – MacMillan	50
Schéma 38 . Proposition de cyclopropanation organocatalytique avec F ₃ CCHN ₂	50
Schéma 39 . Réaction du F ₃ CCHN ₂ avec le <i>tert</i> -butylacrylate	52
Schéma 40 . Étude de l'étendue de la réaction sur des amides α,β-insaturés	59
Schéma 41 . Proposition de synthèse de pyrazolines trifluorométhylées énantiomériquement enrichies par organocatalyse	60
Schéma 42 . Synthèse de sulfoxides chiraux – groupe du Pr Ruano	61
Schéma 43 . Synthèse de cyclopropanes trifluorométhylés à partir des pyrazolines correspondantes.....	61
Schéma 44 . Déazotation en débit continu – processus stéréocontrôlé ?	62
Schéma 45 . Synthèse de trifluorométhyl diazométhane en débit continu.....	66

Liste des tableaux

Tableau 1 : Travaux préliminaires de Sophie Régner sur la source d'ammoniac	19
Tableau 2 : Optimisation de la source d'ammoniac et du nombre d'équivalents de celle-ci ..	21
Tableau 3 : Première optimisation de la base	22
Tableau 4 : Seconde optimisation de la base	23
Tableau 5 : Optimisation des températures d'activation et de réaction.....	24
Tableau 6 : Étendue de la réaction de synthèse des amidines secondaires.....	28
Tableau 7 : Étendue de la réaction de synthèse des amidines tertiaires	31
Tableau 8 : Tentatives de trifluorométhylation d'amides activés.....	37
Tableau 9 : Tentatives de trifluorométhylation avec $\text{CF}_3\text{B}(\text{OMe})_3\text{K}$	39
Tableau 10 : Tentatives de cyclopropanations de type MacMillan avec F_3CCHN_2	51
Tableau 11 : Formation de la Δ^1 -pyrazoline Vs. la Δ^2 -pyrazoline	56
Tableau 12 : Synthèse d'amidines	64

Liste des abréviations et sigles

°C	Degré Celcius
ΔH	Enthalpie libre de réaction
h ν	Irradiation électromagnétique
μW	Micro-ondes
-Alk	Alkyle
-Allyl	Allyle
-Cy	Cyclohexyle
-Et	Éthyle
- <i>i</i> Pr	Isopropyle
-Me	Méthyle
Ac	Acétyle
BPR	« Back Pressure Regulator » <i>pour</i> régulateur de pression
C-18	Chaîne alkyle à 18 atomes de carbone
cat.	Quantité catalytique
COSY	COrrelation SpectroscopY
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DFT	Density Functional Theory
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
d.r.	Rapport diastéréoisomérique
DRX	Diffraction de Rayons X
DTBMP	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylpyridine
E _a	Énergie d'activation
<i>e.e.</i>	Excès énantiomérique
éq.	Équivalents
GC	Chromatographie en phase gazeuse
HEH	Hydruure de l'ester de Hantzsch

HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
IC ₅₀	Concentration inhibitrice médiane
<i>in situ</i>	du latin : <i>sur place</i>
<i>i</i> Pr	Isopropyle
IR	Infrarouge
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
kcal/mol	kilocalorie par mole
MDR	Multiple Drug Resistant
MIRC	Michael Initiated Ring Closure
MM2	Mining-Minima algorithm 2 : calcul de champ de force
MS	Mass Spectrometry
NOS	Nitric Oxide Synthase
PET-Scan	Tomographie par Émission de Positrons
pK _a	Constante d'acidité
ppm	part par million
Pyr	Pyridine
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SIDA	Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis
tBu	<i>tert</i> -butyle
Tf	Triflate
THF	Tétrahydrofurane
TMA	Tetraméthylammonium
TMS	Triméthylsilyle
uma	unité de masse atomique
U.V.	Ultraviolet
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

« Si vous n'échouez pas de temps à autre, c'est signe que vous ne faites rien d'innovant »

Woody Allen

À la mémoire du Professeur István E. Markó

Remerciements

J'aimerais commencer par remercier le **Pr André Charette** – mon directeur de recherche – de m'avoir permis d'intégrer son groupe à deux reprises. Sans ton aide, je n'aurais probablement pas pu appréhender la recherche scientifique de haut niveau, ce qui s'est avéré très intéressant et enrichissant ; et je ne serai pas revenu à Montréal où je m'épanouis pleinement.

J'aimerais ensuite remercier **Barbara Bessis** – notre adjointe administrative – pour son aide quotidienne et son dévouement au groupe. Je la remercie de m'avoir aidé à remplir toutes les demandes de bourses sans lesquelles je ne serais certainement pas là aujourd'hui.

Viennent ensuite les **Pr Hélène Lebel** et **Pr Yvan Guindon** – membres du jury – pour avoir accepté d'évaluer ce mémoire et pour leurs conseils judicieux tout au long de mon parcours. J'aimerais remercier Hélène en particulier de m'avoir permis d'utiliser sa GC-MS et son IR ces derniers mois.

Merci aussi à tous les membres passés et présents des **groupes Charette, Collins et Lebel** avec qui j'ai pu interagir de manière constructive tout au long de mon séjour à l'Université de Montréal.

En ce qui concerne le centre de chimie en débit continu, j'aimerais évidemment remercier **Vanessa Kairouz** avec qui j'ai eu un excellent contact et qui m'a tout appris concernant la « flow chemistry ». J'ai énormément apprécié les moments passés au « flow lab » et j'espère encore avoir à en faire dans le futur.

Merci aux membres du **service RMN/DRX** et du **centre de masse** pour avoir réalisé les analyses nécessaires de manière rapide et efficace.

Enfin, j'aimerais remercier **ma famille** et **Sixtine** qui m'ont soutenu dans les moments difficiles ainsi que dans toutes mes décisions. Merci en particulier à mon père de m'avoir donné goût à la chimie au point d'en faire ma passion.

Introduction

Une réaction chimique est décrite par l'IUPAC comme étant « un processus qui conduit à la transformation d'un ensemble de substances chimiques à un autre ». ¹ À titre d'exemple, celle-ci se traduit par un échange d'électrons entre une molécule A et une molécule B, ce qui mène en général à deux nouvelles molécules C et D comme représenté sur le schéma 1 ci-dessous.

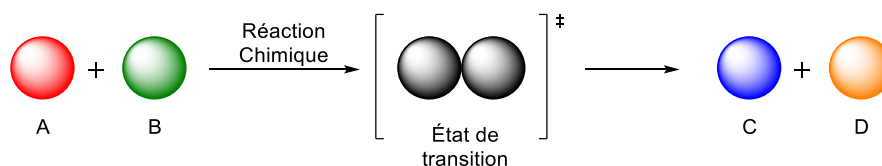


Schéma 1. Réaction chimique

Plus l'énergie totale des réactifs A et B par rapport à celle des produits C et D est élevée, plus la réaction aura de la facilité à se faire. Comme décrit sur la figure 1, l'énergie totale des réactifs A et B doit être supérieure à l'énergie totale des produits C et D pour que la réaction se fasse de manière spontanée. Toute réaction possède une énergie d'activation (E_a) qui doit être « payée » énergétiquement pour que A et B réagissent ensemble, passent par un état de transition élevé en énergie, pour finalement mener aux produits de la réaction C et D dont l'énergie totale est plus faible que celle des réactifs de départ. La différence d'énergie qu'il y a entre les réactifs et les produits est appelée *enthalpie relative* (Δ_H). ²

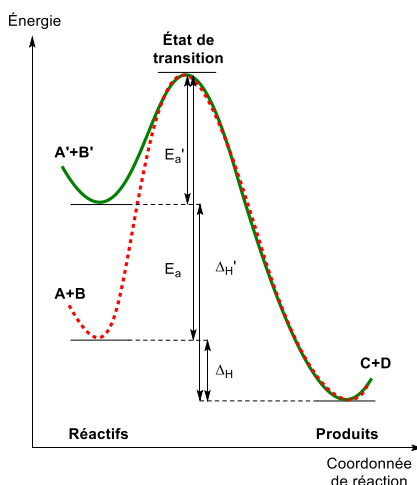


Figure 1. Profil énergétique de réactions en fonction de l'énergie des réactifs

Toutes les molécules n'ont pas la même énergie, et n'ont donc pas la même réactivité. Par exemple, dans une réaction alternative entre deux réactifs **A'** et **B'**, menant aux mêmes produits **C** et **D** en passant par le même état de transition fictif, l'énergie d'activation (E_a') à fournir à cette réaction est plus faible puisque l'énergie totale des réactifs **A'** et **B'** est plus élevée que celle de **A** et **B**. Il en résulte une réaction qui se fera beaucoup plus facilement. En pratique cela se traduit par des réactions qu'il ne faut pas chauffer, voire qui peuvent se faire à froid. Dans ce cas-ci, l'énergie présente dans les réactifs **A'** et **B'** est supérieure à celle de **A** et **B**, de telle sorte que l'*enthalpie* (Δ_H') de réaction est plus grande, ce qui est favorable d'un point de vue thermodynamique. Il est à noter que l'utilisation d'un catalyseur a un effet observé similaire, dans le sens où celui-ci diminue l'énergie de l'état de transition d'une réaction afin de rendre celle-ci plus favorable.

L'énergie des molécules est influencée par plusieurs paramètres notamment la nucléophilie, l'électrophilie, l'électronégativité, la résonance, les charges ou encore les dipôles. À titre d'exemple, voici trois molécules phares présentes dans ce mémoire, et certaines caractéristiques de leur réactivité (figure 2).

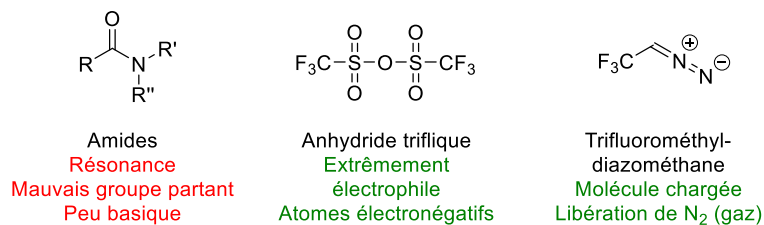


Figure 2. Origines de la réactivité de certaines molécules

La première partie de cet ouvrage concerne les amides et l'anhydride triflique, et la seconde partie vise l'utilisation du trifluorométhyldiazométhane. Les amides sont des composés relativement stables tandis que l'anhydride triflique et le trifluorométhyldiazométhane sont, quant à elles, des molécules très réactives. En effet, la première est extrêmement électrophile car elle comporte beaucoup d'atomes électronégatifs comme l'oxygène et le fluor et un lien S-O facile à briser. La seconde est également très réactive car elle est chargée et qu'elle porte un très bon groupe partant (le diazote), ce qui est favorable d'un point de vue *entropique*. Une réaction libérant une molécule gazeuse (ici le diazote) est très favorisée en vertu du principe de Le Chatelier.

À l'inverse, les amides sont des molécules très stables. Le lien amide est présent dans toutes les protéines sous forme de liaison peptidique. Si cette liaison était facilement clivable, les protéines seraient dénaturées en permanence, ce qui créerait quantité de problèmes pour le bon fonctionnement de l'organisme vivant dont elles font partie. Voici un exemple de peptide hypothétique formé suite à la formation d'une liaison peptidique entre deux acides aminés (schéma 2).

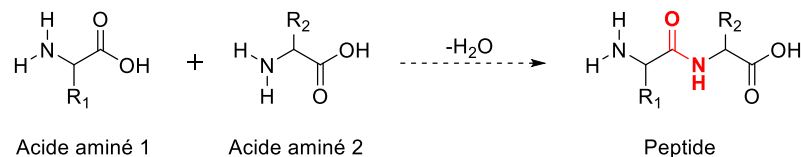


Schéma 2 : Formation d'un lien peptidique entre deux acides aminés

La principale raison de cette stabilité est la délocalisation (ou résonance) des électrons non appariés de l'azote dans le système π du carbonyle. Comme représenté sur la figure 3 ci-dessous, il n'existe pas de représentation fiable du système électronique d'un amide. En effet, bien qu'ils soient couramment représentés par les deux formes limites **1** et **2**, la « vraie » forme de résonance se trouverait quelque part au milieu, où les 4 électrons du système π sont délocalisés sur trois atomes (O, C et N), avec une densité électronique plus importante autour de l'oxygène étant donné que cet atome est le plus électronégatif des trois. Il a été calculé que dans le cas de l'acétamide, les formes de résonance **1** et **2** représenteraient 62% et 28% respectivement, les 10% restant comptant pour des formes de résonance intermédiaires.³

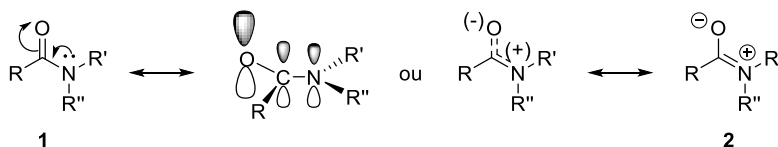


Figure 3. Formes de résonance d'un amide

Cette délocalisation des électrons procure à la liaison C-N une part de caractère double, ce qui empêche la rotation libre autour de celle-ci. Le groupement amide est donc plan, et l'azote hybridé sp^2 . Ceci est confirmé par l'analyse d'un spectre RMN d'un amide tertiaire. En

effet, les deux substituants R' et R'' étant magnétiquement différents, cela se traduit par un dédoublement des signaux. Les deux substituants sont donc discernables en RMN. Cet effet disparaît cependant à température élevée étant donné que la rotation libre autour du lien C-N est à nouveau autorisée (suite à ce gain d'énergie) et plus rapide que la résolution du spectromètre RMN.

Cette forte stabilité fait en sorte que des conditions réactionnelles sévères sont nécessaires afin d'impliquer les amides dans des réactions chimiques. A titre d'exemple voici quelques transformations d'amides classiques (schéma 3).

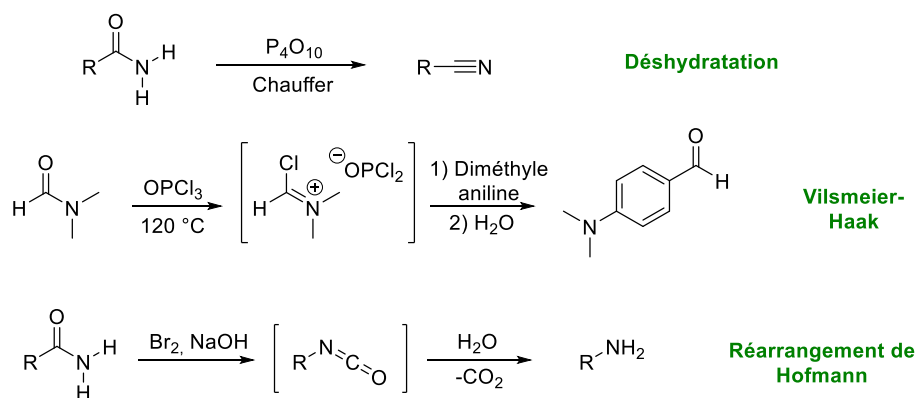


Schéma 3. Transformations classiques d'amides

Dans la plupart des cas, les amides sont « activés » par des réactifs très forts dans des conditions extrêmes de chauffage. L'hydrolyse d'un amide (non représentée ici) est possible en milieu fortement acide (H₂SO₄) ou basique (NaOH), en chauffant au reflux de l'eau. Toutes ces conditions réactionnelles sont bien souvent incompatibles avec d'autres groupements fonctionnels qui pourraient éventuellement être présents sur la molécule d'intérêt dans des étapes de synthèse avancées.¹

C'est pour ces raisons que le groupe de recherche du Pr Charette ainsi que d'autres, ont développé une autre voie d'activation d'amides beaucoup plus douce, qui se base sur l'utilisation de l'anhydride trifluorométhanesulfonique ou triflique. Cette stratégie sera utilisée pour la synthèse d'amidines et sera décrite dans le chapitre suivant.

1. Synthèse d'amidines par activation électrophile d'amides

1.1 Activation des amides par l'anhydride triflique

L'oxygène est l'atome possédant la majorité de la charge partielle négative dans le groupement amide. Ceci en fait le site le plus nucléophile et il réagira avec les électrophiles. Activer un amide avec de l'anhydride triflique (ou Tf_2O) est une bonne stratégie pour augmenter l'électrophilie du carbone, et en faire un bon site d'attaque nucléophile (schéma 4).

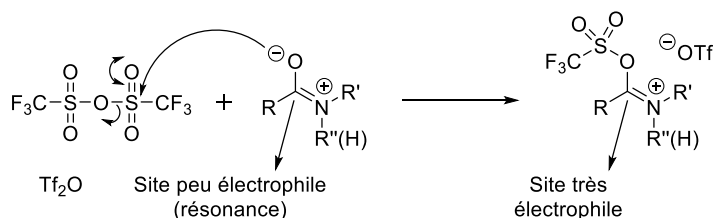


Schéma 4. Activation d'un amide par l'anhydride triflique (Tf_2O)

Ce genre d'activation d'amides permet non seulement de transformer l'oxygène en triflate (qui est un excellent groupe partant) mais également de bloquer la résonance qui stabilisait tant le groupement amide. La synergie de ces deux effets rend le carbone de l'amide extrêmement électrophile et enclin à une attaque nucléophile.

Bien que cette chimie fonctionne avec des rendements modérés, de meilleurs résultats ont été obtenus lorsqu'une base non nucléophile comme la pyridine a été ajoutée au système. Des études RMN menées au sein de notre groupe il y a un peu plus de 15 ans proposent différentes voies mécanistiques pour l'activation d'amides secondaires et tertiaires ayant des protons α -énolisables ou non.⁴ Il a été démontré dans cette étude que l'espèce activante est le sel de pyridinium **3**. Voici un résumé de ces transformations, qu'il est important de bien comprendre pour la suite.

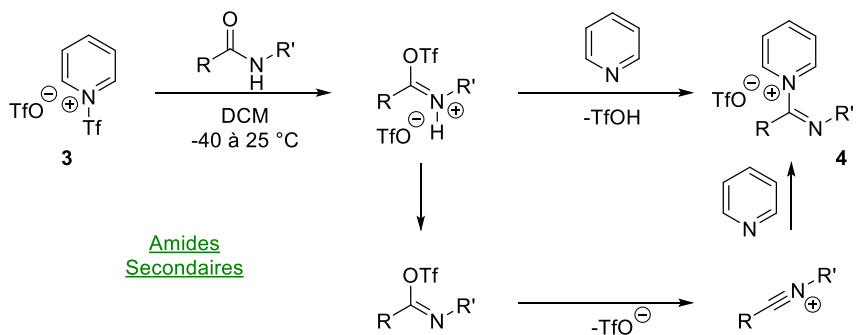


Schéma 5. Mécanisme d'activation d'amides secondaires en présence d'une pyridine

Dans le cas des amides secondaires, le sel de pyridinium **3** va transférer son groupement trifluorométhanesulfonyle à l'oxygène de l'amide, même à basse température (schéma 5). Deux chemins sont ensuite envisageables pour arriver à l'amide activé **4**. Cela peut se faire via une substitution directe du triflate par la pyridine (rappelons qu'il s'agit d'un excellent groupe partant), ou encore via un intermédiaire de type nitrilium.

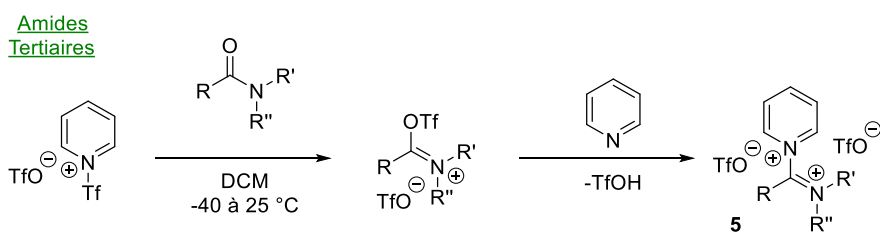


Schéma 6. Mécanisme d'activation d'amides tertiaires en présence d'une pyridine

En ce qui concerne les amides tertiaires, l'intermédiaire de type nitrilium est impossible à imaginer dans ce cas (schéma 6). Seule la première voie (par substitution) semble plausible, menant ainsi à l'amide activé **5**.

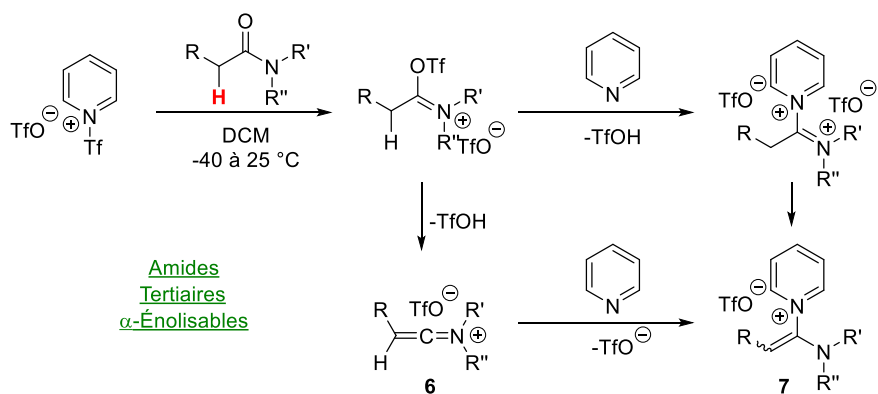


Schéma 7 : Mécanisme d'activation d'amides tertiaires α -énolisables en présence d'une pyridine

Enfin, lorsque l'amide tertiaire possède des protons α -énolisables, il existe probablement un mécanisme parallèle à la simple substitution, comme c'était le cas pour les amides secondaires. Dans ce cas précis, la déprotonation du proton énolisable mène à un intermédiaire de type cétène iminium **6** (schéma 7). Ce dernier donne ensuite l'amide activé **7** après avoir subi une attaque nucléophile de la pyridine.

Toutes ces espèces dites « activées » **4**, **5** et **7** sont très électrophiles, et pourraient être attaquées par un nucléophile adéquat. Une panoplie de tels nucléophiles ont été ajoutés avec succès par notre groupe ainsi que d'autres, et seront abordés ci-après.

1.2 État de l'art

1.2.1 Groupe du Pr Ghosez

Historiquement, la première utilisation de l'anhydride triflique dans le but d'activer un amide a été rapportée par le groupe de recherche du Pr Léon Ghosez en 1981. Dans ces travaux, les chercheurs décrivent la synthèse *in situ* d'intermédiaires de type cétèneiminium **8** (schéma 8). Ces derniers réagissent dans des cycloadditions [2+2] avec des alcènes et des alcynes pour fournir les cyclobutanones et cyclobuténones correspondantes après hydrolyse.⁵

Suivant cette approche, ils sont parvenus à isoler la cyclobutanone **9** suite à la réaction entre la diméthyle acétamide et le styrène dans ces conditions réactionnelles.

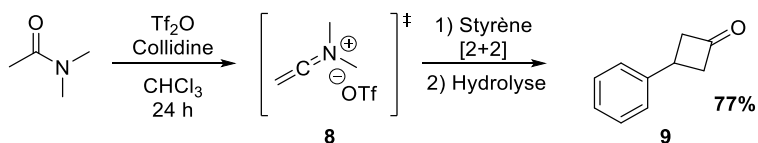


Schéma 8. Groupe du Pr Ghosez – synthèse de cyclobutanones par cycloaddition [2+2]

Le même groupe de recherche a par la suite développé une version intramoléculaire de cette chimie (schéma 9).⁶ Partant du substrat **10** possédant déjà l'alcène terminal nécessaire à la cycloaddition [2+2] subséquente, ils ont obtenu la cyclobutanone bicyclique **11** avec 89% de rendement. Il est à noter que dans ce cas-ci seul le diastéroisomère *cis* est obtenu.

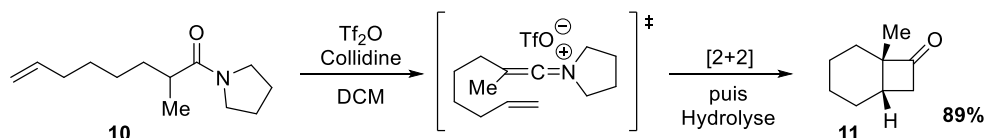


Schéma 9. Groupe du Pr Ghosez – cycloaddition [2+2] intramoléculaire

1.2.2 Groupe du Pr Charette

Au début des années 2000, notre équipe de recherche a réalisé des études par spectroscopie RMN afin de détailler le mécanisme réactionnel impliqué dans ces transformations (voir Introduction).⁴ Cette publication reprend également les dernières avancées du groupe dans le domaine. Une panoplie de nucléophiles portant des hétéroatomes ont été additionnés sur des amides activés en vue de synthétiser des thioamides, amides marqués par l'isotope 18 de l'oxygène et des esters entre autres. Ceci est représenté sur le schéma 10 ci-dessous.

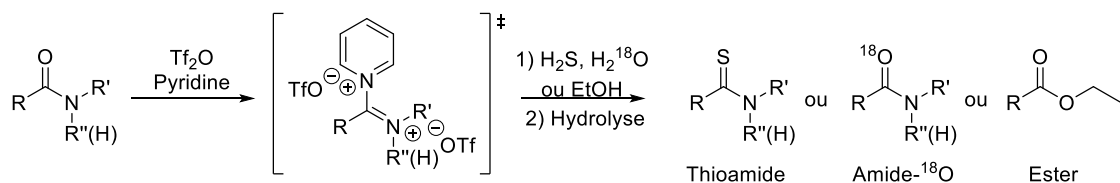


Schéma 10. Groupe du Pr Charette – synthèse de thioamides, amides-¹⁸O et esters

Fort de ces découvertes et de la compréhension générale de cette chimie, notre groupe a ensuite pensé à réduire ces amides activés en vue de donner les amines correspondantes (schéma 11).⁷ L'amide tertiaire **12** est activé par le Tf₂O puis réduit partiellement par l'hydrure de l'ester de Hantzsch (HEH) pour mener à l'iminium **13**. Celui-ci est ensuite réduit par un second hydrure et donne l'amine tertiaire désirée **14** avec d'excellents rendements. Cette transformation est très chimiosélective. Par conséquent, des groupements fonctionnels tels que des cétones, des acétates, des esters, des nitriles, des époxydes et des alcynes sont tolérés. Cette méthode constitue une alternative élégante aux réductions classiques avec des hydrures métalliques.

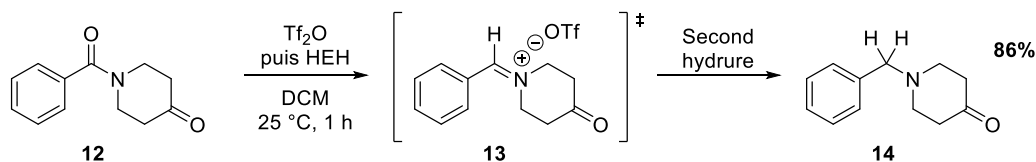


Schéma 11 : Groupe du Pr Charette – réduction d'amides tertiaires

Les amides secondaires ne sont pas repris dans cette étude, mais ont été couverts deux années plus tard dans des travaux sur la réduction contrôlée de ceux-ci.⁸ L'utilisation d'une source d'hydrures faibles tels que le triéthylsilane permet la réduction partielle des amides en imines **15** qui peuvent être isolées (schéma 12). Celles-ci sont sujettes à l'hydrolyse et fournissent les aldéhydes correspondants **16** après parachèvement aqueux de la réaction.

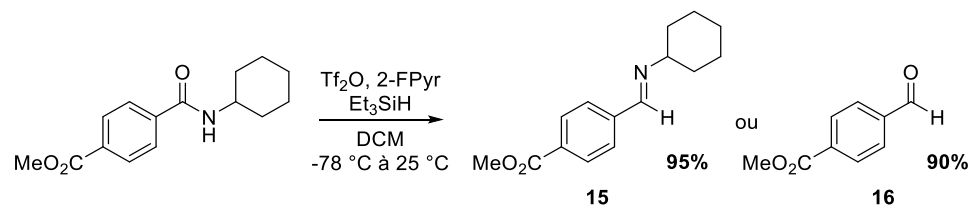


Schéma 12. Groupe du Pr Charette – réduction d'amides secondaires

Enfin, notre groupe a récemment publié des travaux sur l'addition de nucléophiles organométalliques sur des amides activés.⁹ Ces transformations permettent la synthèse de cétones et cétones avec d'excellents rendements. A titre d'exemple, l'activation de l'amide **17** par le Tf₂O dans des conditions classiques mène à l'intermédiaire bien connu **18** (schéma 13). Celui-ci subit ensuite une attaque nucléophile par le chlorure d'isopropylmagnésium pour mener à la cétone **19** correspondante après hydrolyse acide.

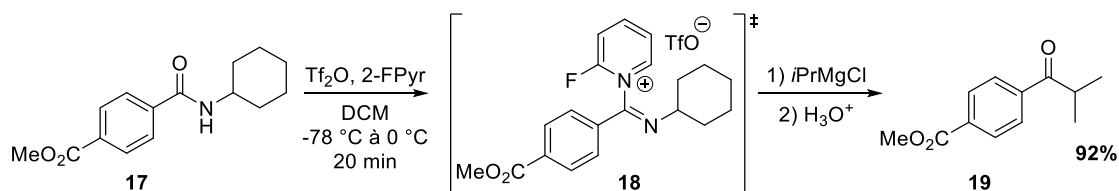


Schéma 13 : Groupe du Pr Charette – synthèse de cétones

Cette méthode se veut complémentaire à celle bien connue de l'amide de Weinreb, mais elle est plus chimiosélective et tolère une multitude d'amides secondaires comme substrats là où la méthode de Weinreb est limitée aux *N,O*-diméthylhydroxamides.

1.2.3 Synthèse d'hétérocycles – Groupes des Pr Movassaghi et Charette

Ces dix dernières années, l'activation d'amides par l'anhydride triflique a été étendue à la synthèse d'hétérocycles azotés par notre groupe ainsi que celui du Pr Movassaghi entre autres. Partant des *N*-vinyl amides **20** (un peu plus complexes que de simples amides secondaires ou tertiaires) et des alkoxy acétylènes **21**, le groupe de recherche du Pr

Movassaghi est parvenu à synthétiser des dérivés de la pyridine avec de très bons rendements et un contrôle total de la régiosélectivité (schéma 14).¹⁰

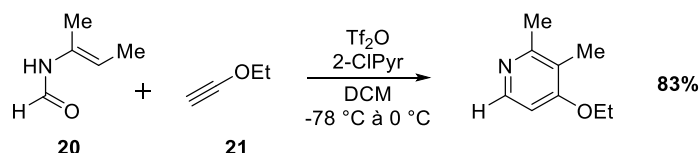


Schéma 14. Groupe du Pr Movassaghi – synthèse de pyridines

Le même groupe de recherche a détaillé la synthèse de pyrimidines de manière analogue, en utilisant des nitriles comme nucléophile π dans ce cas précis.¹¹

Notre groupe de recherche a lui aussi apporté sa pierre à l'édifice en étudiant la synthèse de 3-aminoindazoles suite à une séquence réactionnelle en deux étapes.¹² Cette synthèse fait intervenir la chimie d'activation des amides en présence d'une sulfonylhydrazide pour mener à la tosylhydrazonamide **22** (schéma 15). Celle-ci subit ensuite une réaction d'activation C-H catalysée par un complexe de palladium pour donner la 3-aminoindazole correspondante **23** avec de bons rendements.

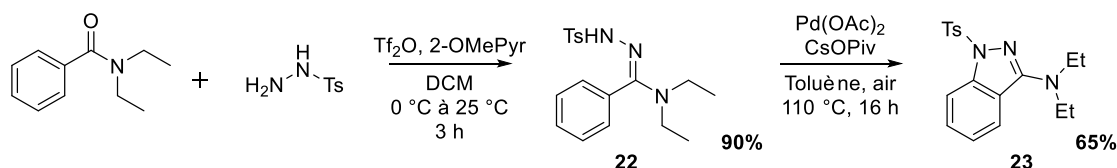


Schéma 15. Groupe du Pr Charette – synthèse de 3-aminoindazoles

D'autres stratégies menant à la synthèse des 1,2,4-triazoles et des 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines ont également été rapportées récemment par notre groupe.¹³

1.2.4 Méthodologies plus récentes et inattendues – Groupe du Pr Maulide

Suivant les travaux pionniers du groupe du Pr Ghosez dont faisait partie István Markó, le directeur de thèse de Nuno Maulide, ce dernier a continué la recherche lancée par ses

mentors 25 ans plus tôt. Le groupe de recherche du Pr Maulide a récemment publié un résultat inattendu permettant la synthèse de lactones substituées.¹⁴ En effet, en traitant le γ -allyloxyamide **24** par le Tf_2O en présence de collidine, ils n'ont pas obtenu le produit de cyclisation attendu, mais plutôt la lactone **26** (schéma 16). Dans ce cas-ci, c'est l'oxygène de l'éther qui attaque l'intermédiaire activé de type cétèneiminium (comme l'intermédiaire **8**, schéma 8) pour donner le précurseur de réarrangement de Claisen **25**. Ce réarrangement se produisant à température élevée, ils ont été contraints de chauffer jusqu'à 120 °C sous micro-ondes. Ils ont par la suite pu isoler la lactone substituée **26** après hydrolyse.

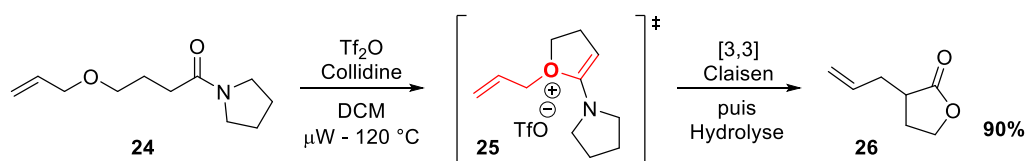


Schéma 16. Groupe du Pr Maulide – synthèse de lactones par réarrangement sigmatropique [3,3]

Le même groupe a récemment ajouté les azotures à la liste des nucléophiles utilisables. En effet, suivant une méthode d'activation d'amides classique en présence d'une pyridine halogénée et de l'azoture **27**, ils sont parvenus à aminer des amides en α avec d'excellents rendements et de manière totalement chimiosélective (schéma 17).¹⁵

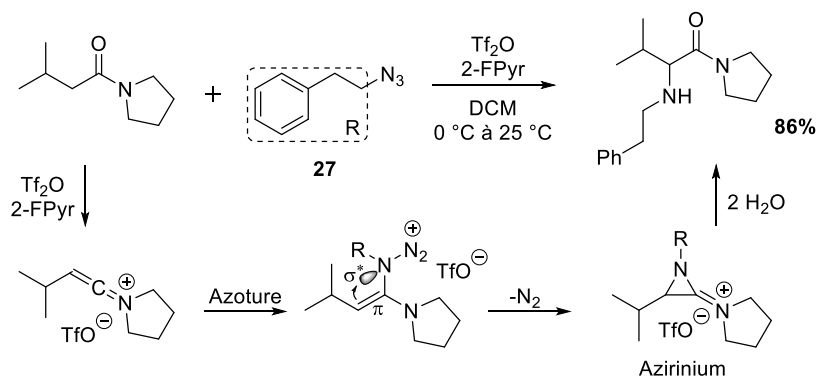


Schéma 17. Groupe du Pr Maulide – α -amination d'amides

Ils ont également effectué des études mécanistiques par des calculs DFT, qui proposent un intermédiaire de type azirinium/amidinium dont la versatilité synthétique pourrait être remarquable (voir exemple ci-dessus, schéma 17). Cet intermédiaire azirinium serait obtenu suite à l'attaque nucléophile des électrons π de la double liaison dans l'orbitale antiliante σ^* de la liaison N-N et extrusion de diazote.

1.2.5 Utilisation en synthèse totale – Groupe du Pr Bélanger

Le groupe du Pr Bélanger a rapporté une synthèse totale faisant intervenir une étape d'activation d'amides suivie d'une cyclisation de type [3+2] pour construire le squelette tétracyclique des alkaloides de la famille des Daphniphyllum.¹⁶ L'intermédiaire **28** synthétisé en 15 étapes à partir d'une lactone commerciale est activé avec le Tf_2O pour donner l'iminium **29** (schéma 18). Celui-ci est ensuite déprotonné en α du groupement cyano afin de donner un ylure d'azométhine qui sera impliqué dans une cycloaddition [3+2] avec l'ester α,β -insaturé présent sur la molécule. De cette manière, ils obtiennent le produit **30** qui présente la structure tétracyclique typique des alkaloides Daphniphyllum.

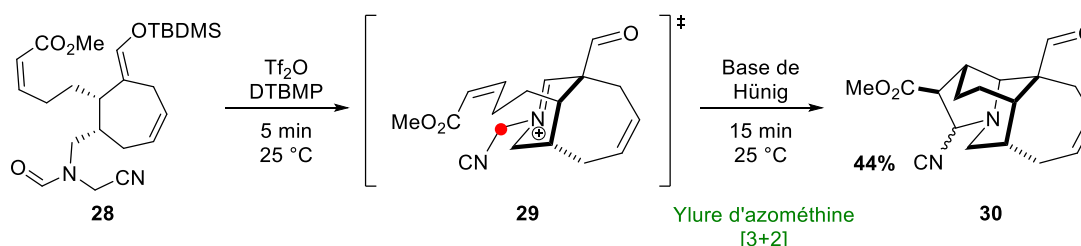


Schéma 18. Groupe du Pr Bélanger – activation d'amide en synthèse totale

La chimie d'activation des amides par l'anhydride triflique est une chimie très versatile qui a suscité beaucoup d'intérêt de la part de la communauté scientifique ces dernières années.¹⁷ Cependant, tout n'a pas encore été fait et c'est pourquoi la synthèse d'amidines libres a été étudiée pour ce mémoire.

1.3 Les amidines

1.3.1 Structures et propriétés

Les amidines sont les équivalents azotés des amides, où le carbonyle a été troqué pour une liaison C=NH.¹⁸ La structure générale de ces composés est représentée ci-dessous (figure 4). Dans cet ouvrage, les amidines « substituées » où $R' \neq H$ seront distinctes des amidines « libres » où $R' = H$.

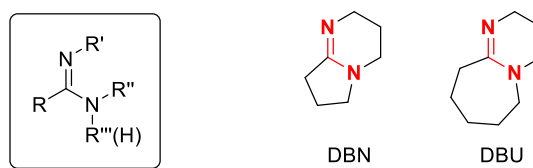


Figure 4. Structure générale et exemples d'amidines courantes

Ces composés sont 10^{13} fois plus basiques que les amides et comptent parmi les bases neutres les plus fortes. En termes de basicité, elles se situent juste avant les guanidines qui possèdent encore un atome d'azote supplémentaire.¹ A titre d'exemple, le DBN et le DBU sont deux bases couramment utilisées en synthèse organique (figure 4).

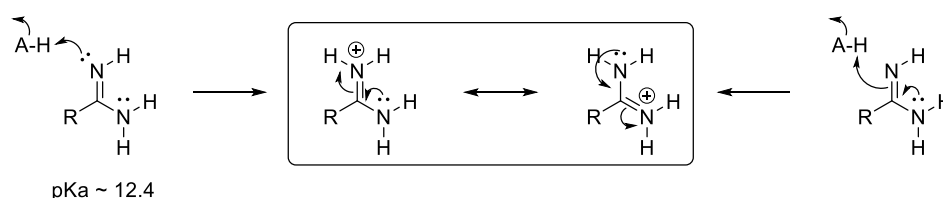


Figure 5. Basicité des amidines

Bien qu'ayant deux atomes d'azote potentiellement basiques, l'un hybridé sp^2 et l'autre sp^3 , les amidines sont protonées seulement à l'azote sp^2 . On obtient de cette manière un ion amidinium dont la charge positive est délocalisée sur trois atomes (comme dans le cas des amides), ce qui ne serait pas possible si la protonation se faisait sur l'azote sp^3 . Les deux formes de résonance possibles sont encadrées à la figure 5.

1.3.2 Intérêt des amidines : produits naturels et médicinaux

Outre le fait d'être utilisées comme bases en synthèse organique, les amidines sont également présentes dans certains produits naturels (figure 6). Les Pyrostatines A et B ont été isolées de la souche SA-3501 de levures *Streptomyces* sp. provenant de sédiments marins.¹⁹ Ces dérivés d'acide carboxylique de la 2-iminopyrrolidine possèdent une activité inhibitrice envers la *N*-acétylglucosaminidase. La Nofomycine présente elle une activité antivirale ainsi qu'une inhibition de l'oxyde nitrique synthase (NOS).

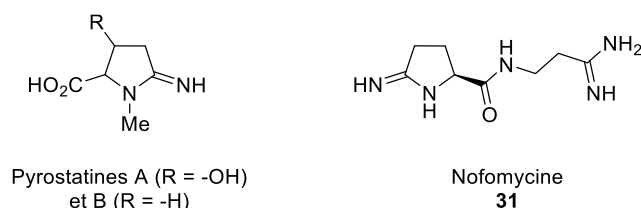


Figure 6. Produits naturels : Pyrostatines et Nofomycine

Les amidines sont également utiles en chimie médicinale, comme le suggèrent les deux structures ci-dessous : l'Imipénème et un inhibiteur de la NOS (figure 7).¹⁸ L'Imipénème fait partie de la famille des carbapénèmes historiquement développés par les laboratoires Merck. Il s'agit d'un β -lactame antibiotique actif contre les bactéries à gram positif et négatif. Étant résistante contre l'action des β -lactamases des bactéries à gram négatif qui visent à la détruire, l'Imipénème est utilisée contre les bactéries particulièrement résistantes (MDR bacteria) en milieu hospitalier. Enfin, la molécule **32** est un inhibiteur de l'oxyde nitrique synthase (NOS) au même titre que la Nofomycine **31**. Cette enzyme, la NOS, est responsable de la production de l'oxyde nitrique ou monoxyde d'azote (le radical NO) qui est un messager cellulaire important. Ce dernier est probablement impliqué dans des maladies neurologiques telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson.¹⁸

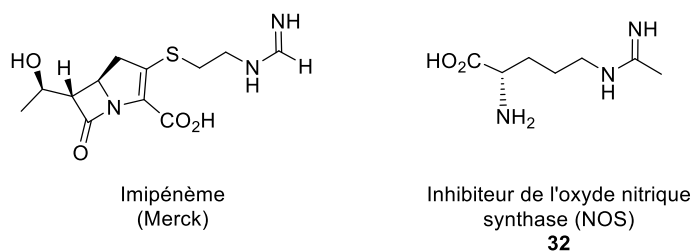


Figure 7. Produits pharmaceutiques : Imipénème et inhibiteur de la NOS

1.3.3 Synthèses classiques

La réaction de Pinner

La réaction développée en 1897 par Adolf Pinner pour synthétiser des amidines consiste en une solvolysse partielle d'un nitrile en un iminoéther (schéma 19).²⁰ Le traitement d'un nitrile avec du HCl gazeux en présence d'un alcool mène à la formation d'un sel dit de Pinner **33**. Ce dernier est isolable et peut ensuite être transformé en sel d'amidinium suite à l'attaque nucléophile de l'ammoniac ou d'une amine. L'amidine libre **34** peut alors être récupérée suite à un lavage basique. L'utilisation de l'acide chlorhydrique gazeux représente néanmoins un désavantage majeur de cette méthode, dû à la nature corrosive et toxique de celui-ci.

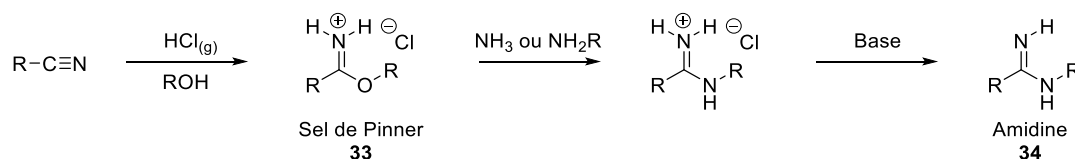


Schéma 19. Réaction de Pinner classique

Réactions de Pinner en présence d'acides de Lewis

L'utilisation d'acides de Lewis à la place du HCl gazeux est une méthode alternative plus simple à mettre en œuvre. Ainsi, le chlorure d'aluminium active les nitriles afin de les rendre plus électrophiles. Un bon nucléophile comme une amine par exemple, peut alors attaquer le carbone du nitrile pour mener à l'amidine désirée (schéma 20). Cependant, ce genre de réactions se fait à température élevée, en général au-dessus de 120 °C.

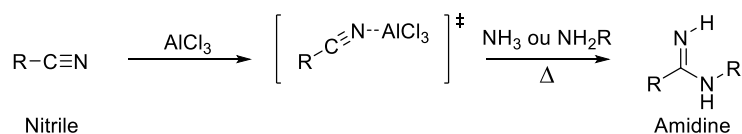


Schéma 20. Réaction de Pinner en présence d'un acide de Lewis

D'autres acides de Lewis comme le CuCl ou encore des Lanthanides ont également été rapportés.²¹ Toutefois, ceux-ci n'améliorent pas de manière significative la méthode décrite par Oxley en 1947.²² En effet, dans la recherche actuelle, c'est encore la méthode utilisant le chlorure d'aluminium qui domine lorsqu'il s'agit de synthétiser des amidines et ce, même si celle-ci va à l'encontre des principes de la chimie verte.²³ De plus, cette méthode n'est pas chimiosélective étant donné que des groupements fonctionnels tels que des aldéhydes, des cétones ou encore des esters, réagissent rapidement en présence d'un acide de Lewis pour mener à des produits secondaires non désirés.

1.4 Travaux antérieurs au sein du groupe

Grâce aux connaissances acquises dans le domaine de l'activation des amides par l'anhydride triflique, Michel Grenon, alors étudiant au doctorat, a développé en 2000 une méthode de synthèse d'amidines substituées qui est plus verte que les méthodes décrites précédemment car elle génère moins de déchets, se fait à basse température et ne nécessite aucune utilisation de métaux (schéma 21).²⁴

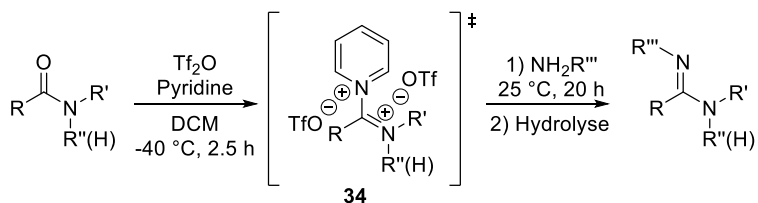


Schéma 21. Groupe du Pr Charette – synthèse d'amidines substituées

En activant des amides secondaires ou tertiaires en présence de pyridine dans des conditions standards développées au sein du groupe, il est parvenu à synthétiser des amidines substituées ou $R''' \neq H$. Lorsqu'un amide secondaire a été utilisé, des amines primaires comme secondaires ont pu être ajoutées sur l'intermédiaire activé **34**.

L'étendue de la réaction est cependant assez limitée et les rendements vont de 45% à 83% (figure 8). La chimiosélectivité de la méthode n'a pas été démontrée puisque seul des amides portant des chaînes alkyle ou aryle non substituées ont été étudiées.

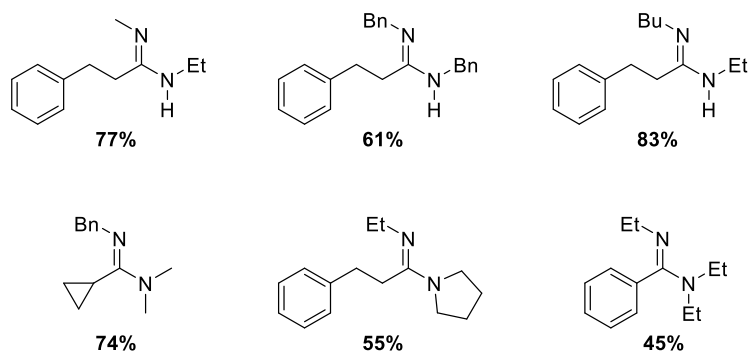
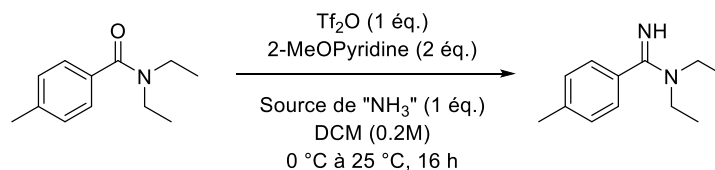


Figure 8. Groupe du Pr Charette – étendue de la réaction

Tous ces rendements sont des rendements isolés après purification. Bien que très basiques et donc normalement difficiles à purifier par chromatographie sur gel de silice, il a été possible de purifier ces amidines par cette méthode en utilisant des conditions d'élution très polaires (0% à 10% de méthanol dans l'acétate d'éthyle). Les temps de réaction étant relativement longs (environ une journée), les rendements moyens, l'étendue de la réaction limitée et les amidines libres n'ayant pas été décrites à ce jour, l'auteur de ce mémoire s'est lancé dans la synthèse de ces dernières de façon concomitante à Sophie Régnier, alors étudiante à la maîtrise.

Lors des premiers essais de synthèse d'amidines tertiaires réalisés par Sophie Régnier, l'ammoniac aqueux a été utilisé comme source d'azote. Les résultats encourageants qu'elle a obtenus ne furent pas publiés mais sont repris dans le tableau 1 ci-dessous.²⁵

Tableau 1 : Travaux préliminaires de Sophie Régnier sur la source d'ammoniac



Entrée	Amide	Source « NH ₃ »	Rendement RMN (%) ^(a)
1		NH ₃ .MeOH (7M)	52 (21)
2		NH ₄ OH (15M)	73 (11)
3		NH ₄ OAc	20 (54)
4		(NH ₄) ₂ CO ₃	11 (96)
5		(NH ₄) ₂ SO ₄	0 (81)
6		NH ₄ HCO ₃	0 (100)

^(a) Les rendements ont été estimés par RMN en utilisant le triphénylméthane comme standard interne. Les chiffres entre parenthèses correspondent au pourcentage de produit de départ récupéré.

À la lueur de ces résultats, on voit que les solutions alcooliques ou aqueuses d'ammoniac donnent les meilleurs rendements (entrées **1** et **2** respectivement, tableau 1). Cependant, lorsque des sels d'ammonium sont utilisés, les rendements chutent drastiquement et mènent dans certains cas à une réactivité nulle et une récupération totale de l'amide de départ (entrées **3** à **6**, tableau 1). C'est donc l'ammoniac aqueux qui donne les meilleurs résultats dans le cas des amides tertiaires.

1.5 Synthèse d'amidines libres

Les amidines libres sont importantes pour la chimie pharmaceutique et leur synthèse est peu décrite et compliquée. L'auteur de ce mémoire a tenu à développer une nouvelle voie de synthèse efficace et plus verte, avec l'aide de l'expertise du groupe du Pr Charette dans la chimie d'activation des amides par le Tf₂O. La principale difficulté de cette recherche résidait

dans le choix du nucléophile azoté qui se devait d'être un équivalent d'ammoniac dans ce cas-ci (schéma 22). Une fois les conditions réactionnelles optimisées, il a fallu étendre la réaction aux amides secondaires et tertiaires, et démontrer la chimiosélectivité exceptionnelle de cette méthode.

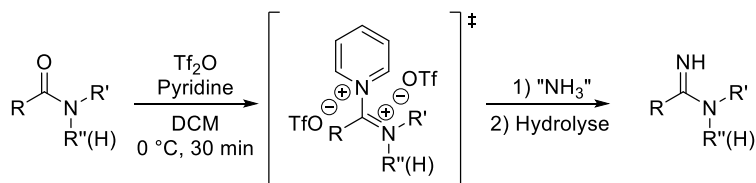
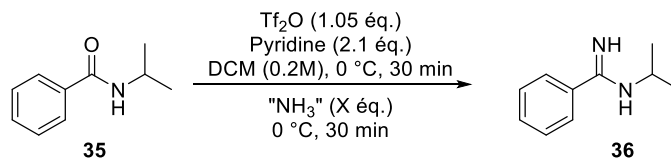


Schéma 22. Synthèse d'amidines libres – idée générale

Bien que ce type de réaction soit déjà bien connu au sein de notre groupe, une rapide optimisation des paramètres réactionnels a été réalisée. En effet, dépendamment de la transformation souhaitée, la température, la base et en particulier le nombre d'équivalents de celle-ci ont une certaine importance.

1.5.1 Optimisation

La *N*-isopropylbenzamide (**35**) a été choisie comme substrat par défaut pour débiter l'optimisation des paramètres réactionnels. Le DCM est un solvant de choix dans la chimie d'activation des amides (voir Introduction). En effet, peu de solvants sont compatibles avec l'utilisation de l'anhydride triflique qui est très électrophile. C'est pourquoi les alcools, les carbonyles, l'acétonitrile et les éthers sont proscrits dans ce genre de réaction. Le DCM est un bon compromis entre son inertie chimique vis-à-vis du Tf₂O et une bonne capacité de solubilisation des molécules organiques. De plus, ce genre de réactions se faisant en général à basse température, l'utilisation d'un solvant volatil ne représente pas de problème appréciable.²⁵ D'autres paramètres réactionnels comme la source d'ammoniac, la nature de la base ainsi que la température ont donc été investigués et seront décrits ci-dessous.

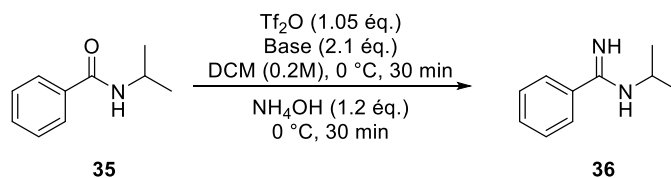
Tableau 2 : Optimisation de la source d'ammoniac et du nombre d'équivalents de celle-ci

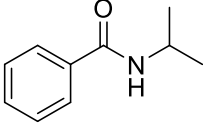
Entrée	Amide	Source « NH ₃ »	Rendement isolé (%)
1		NH ₃ .MeOH	87
2		NH ₄ OTf	33
3		H ₂ PO ₄ .2NH ₃	9
4		NH ₄ OH ^(a)	75
5		NH ₄ OH ^(b)	88
6		NH ₄ OH ^(c)	92

^(a) 1.1 équivalent de NH₄OH, ^(b) 2 équivalents de NH₄OH, ^(c) 10 équivalents de NH₄OH « Quench ».

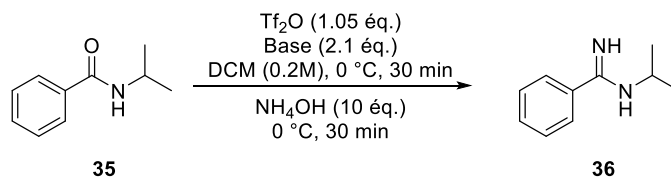
Plusieurs sources d'équivalent d'ammoniac ont été testées au début de notre étude avec l'amide **35**. En premier lieu, le méthanol ammoniacal semblait être un bon choix car simple d'utilisation. Cependant, le méthanol étant un bon nucléophile en tant que tel, la réaction de ce dernier avec l'amide activé n'a pas pu être évitée, de telle manière qu'une partie de l'ester correspondant a été observé (entrée **1**, tableau 2). Deux sels d'ammonium ont alors été utilisés, sans grand succès (entrées **2** et **3**, tableau 2). Le triflate d'ammonium était intéressant dans le sens où le contre-ion (triflate) est identique à celui obtenu suite à l'activation de l'amide par l'anhydride triflique. Bien que pratiques à utiliser, des problèmes de solubilité de ses sels semblent être à l'origine des faibles rendements obtenus. Suivant les premiers résultats obtenus par Sophie Régner (voir entrée **2**, tableau 1), l'hydroxyde d'ammonium aqueux a été retenu comme réactif azoté de choix. Plusieurs rapports stœchiométriques ont été tentés (entrées **4** à **6**, tableau 2), et c'est finalement une quantité sur-stœchiométrique (plus de 10 équivalents) qui a donné les meilleurs rendements et qui était le plus simple à mettre en œuvre sous forme d'un parachèvement au NH₄OH (entrée **6**, tableau 2).

Tableau 3 : Première optimisation de la base



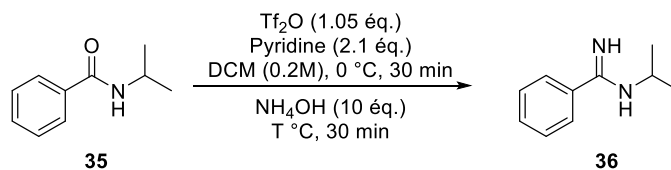
Entrée	Amide	Base	Rendement isolé (%)
1		2-FPyr	35
2		2-ClPyr	29
3		2-BrPyr	52
4		2-IPyr	56
5		2-OMePyr	28
6		Pyridine	64

Différentes bases de type pyridine ont été testées. Bien que les 2-halopyridines (entrées **1** à **4**, tableau 3) soient couramment utilisées dans ce genre de chimie, c'est finalement la pyridine non substituée qui a donné les meilleurs résultats dans ce cas-ci (entrée **6**, tableau 3). La 2-méthoxypyridine, qui donnait pourtant de bons résultats dans les travaux de Sophie Régnier, s'est avérée peu efficace dans mes travaux (entrée **5**, tableau 3). La pyridine non substituée a donc été retenue. De plus elle est sensiblement moins chère que les autres

Tableau 4 : Seconde optimisation de la base

Entrée	Amide	Base	Rendement isolé (%) ^(a)
1		2-FPyr	48
2		2-ClPyr	56
3		2-OMePyr	55
4		Pyridine	86

Une seconde optimisation de la base a ensuite été réalisée juste avant de commencer l'étendue de la réaction, une fois que les autres paramètres réactionnels comme la source d'ammoniac et la température avaient été optimisées (voir tableaux 2 et 5). Les rendements obtenus dans chaque cas sont supérieurs à ceux de la première optimisation (voir tableau 3) et c'est à nouveau la pyridine non substituée qui a donné les meilleurs résultats (voir entrée 4, tableau 4).

Tableau 5 : Optimisation des températures d'activation et de réaction

Entrée	Amide	T° Activation	T° Réaction	Rendement isolé (%)
1		-78	-78	(<50) ^(a)
2		-42	-42	(<50) ^(a)
3		-20	-20	84
4		-10	-10	83
5		0	0	90
6		25	25	87

^(a) Rendement estimé. Conversion non complète par CCM en phase inverse.

Un dernier paramètre réactionnel a finalement été optimisé, soit la température réactionnelle. Deux températures différentes sont à considérer. D'une part celle de l'activation de l'amide, et d'autre part la température réactionnelle après ajout du nucléophile azoté (NH_4OH). La conversion n'est pas complète lorsque la réaction est effectuée à -78 °C ou -42 °C, indiquant que le processus manque d'énergie pour se faire (entrées **1** et **2**, tableau 5). Les rendements deviennent bien meilleurs aux alentours de -20 °C et -10 °C (entrées **3** et **4**, tableau 5). Les meilleurs résultats ont cependant été obtenus lorsqu'un simple bain de glace (0 °C) a été utilisé tout au long de la réaction (entrée **5**, tableau 5). De plus, il est plus simple de faire un bain à 0 °C que -10 °C ou -20 °C car cela nécessite un cryostat ou des mélanges solvants. Enfin, la réaction à température de la pièce a donné un rendement légèrement moins bon (entrée **6**, tableau 5). L'activation d'un amide par l'anhydride triflique étant un procédé exothermique, il est courant de refroidir la réaction et c'est pourquoi l'utilisation d'un bain de glace à 0 °C a été appliquée dans ces réactions.

Ces conditions ont été optimisées pour les amides secondaires, mais ont également très bien marché pour les amides tertiaires. Un petit problème subsistait cependant. En effet, l'hydroxyde d'ammonium étant une solution aqueuse saturée en ammoniac, il existe une compétition entre l'eau et l'ammoniac pour attaquer l'amide activé. Bien que menant à de très bons rendements en amidine, l'utilisation de NH_4OH donnait systématiquement de l'ordre de 5-10 % du produit d'hydrolyse, c'est-à-dire l'amide de départ. Or, la séparation de ces deux molécules est très difficile (voir section 1.5.2). De l'ammoniac gazeux a alors été utilisé afin de remédier à ce problème lors de l'étude des amidines tertiaires (voir schéma 23). Il était nécessaire de faire passer le courant d'ammoniac au travers d'un tube rempli d'un agent dessiccant (comme de la Drierite[®]) afin de limiter au maximum la réaction d'hydrolyse compétitive.

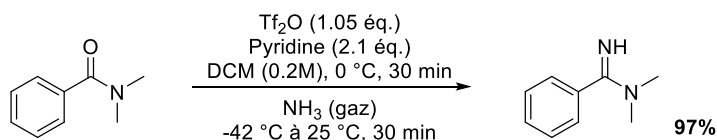
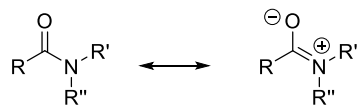
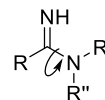


Schéma 23. Exemple de synthèse d'une amidine tertiaire en présence d'ammoniac gazeux

La méthode de synthèse d'amidines secondaires et tertiaires décrite dans ce mémoire est très facile à suivre par ses changements de couleur. En effet, une solution d'amide activé est en général faiblement jaune, mais lorsque l'équivalent d'ammoniac est ajouté, la réaction devient orange puis rouge intense en quelques secondes. Ensuite, lorsque la réaction est terminée (après quelques minutes), elle revient à une teinte jaunâtre. Une autre façon très simple de suivre cette réaction est par GC-MS étant donné que l'amidine et l'amide de départ ont un temps de résidence différents dans la GC ainsi qu'une différence de masse de 1 uma. Dans le cas des amidines tertiaires, il est très intéressant d'observer l'allure des spectres RMN ^1H (figure 9). En effet, les signaux associés aux deux substituants d'un amide tertiaire sont magnétiquement différents, ce qui se traduit par deux signaux distincts sur le spectre (voir Introduction). Ceci n'est plus vrai lorsqu'il a été transformé en amidine. La rotation libre autour du lien C-N étant moins entravée, ces deux signaux se confondent alors en un seul signal. Il est donc très aisé de voir de cette manière si la réaction a fonctionné ou non.



La résonance empêche la rotation autour du lien C-N qui est partiellement double. R' et R'' sont discernables en RMN



La rotation autour du lien C-N n'est plus entravée. R' et R'' sont équivalents en RMN

Figure 9. Différenciation des amides et amidines par spectroscopie RMN

1.5.2 Purification

Un dernier point à discuter en ce qui concerne les amidines est leur purification. Les amidines étant très polaires, il est pratiquement impossible de les purifier par chromatographie flash sur gel de silice. Bien que les amidines substituées puissent être purifiées de cette manière dans des conditions très polaires (10% MeOH dans l'AcOEt), il n'en est rien pour les amidines libres.²⁴ Même en éluant avec des mélanges de méthanol et d'ammoniac aqueux afin de basifier la silice, il n'a pas été possible de récupérer les amidines libres purifiées. Des purifications sur des colonnes d'alumine basique et en phase inverse sur des colonnes en C-18 ont également été tentées, en vain.

Il devrait cependant être possible de profiter du caractère basique des amidines en les faisant précipiter/cristalliser en conditions acides. Toutefois, cette méthode s'est avérée plus compliquée que prévu, menant en général à des précipités très collants et difficiles à isoler par filtration.

Une autre approche consistait à isoler les amidines libres par des séries d'extractions acide/base. L'idée était de séparer l'amide de départ de l'amidine libre et de la pyridine en extrayant ceux-ci dans une phase aqueuse acide. Il fallait ensuite les récupérer en phase organique suite à une basification de cette phase aqueuse, et séparer la pyridine de l'amidine sous un vide poussé. Cette technique a fonctionné dans certains cas, mais menait en général à une perte de rendement considérable de l'ordre de 50 %, même après des extractions répétées. Ceci est probablement dû à la solubilité partielle de l'amidine dans la phase aqueuse.

Il est à noter que dans certains cas, l'amide a un point d'ébullition plus bas que l'amidine correspondante, ce qui permet de les séparer par distillation sous vide à haute température. Même si cette méthode n'est pas idéale, c'est elle qui nous a permis d'obtenir les composés les plus purs.

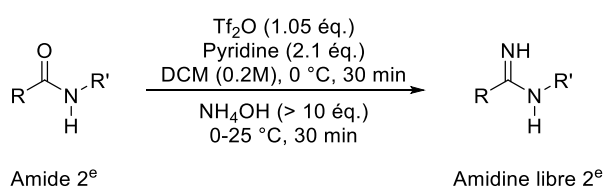
Les conversions en amidines étant en général au-delà de 95% (surtout lorsque de l'ammoniac gazeux sec a été utilisé), il était satisfaisant de retirer la pyridine sous vide en chauffant à 50 °C pour 1 heure. C'est de cette manière que les amidines libres avec un degré de pureté satisfaisant ont été obtenues.

1.5.3 Résultats : étendue de la réaction

Amidines secondaires

L'étendue de la réaction a ensuite été étudiée en utilisant les conditions réactionnelles développées précédemment. Les résultats obtenus pour les amidines secondaires sont repris dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 : Étendue de la réaction de synthèse des amidines secondaires



Entrée	Amide	R ₁	R ₂	Conversions et rendements isolés (%) ^(a)
1		H	<i>i</i> Pr	98 (89)
2		H	Me	90 (64)
3		H	Cy	99 (88)
4		OMe	Cy	97 (85)
5		NO ₂	Cy	99 (64)
6		Ac	Cy	99 (86)
7		Br	Cy	97 (97)
8		-	-	95 (90)

^(a) Les chiffres hors parenthèses sont des conversions estimées par RMN par rapport à l'amide de départ. Les chiffres entre parenthèses sont les rendements isolés.

La synthèse des amidines secondaires débute par l'activation de l'amide en conditions standard à 0 °C pour 30 minutes. Cette activation est suivie du parachèvement à l'ammoniaque aqueux (NH₄OH) également à 0 °C. La température de réaction est alors remontée à température ambiante (\pm 25 °C) sur 30 min. Le solvant réactionnel est retiré sous évaporateur rotatif et la pyridine sous pompe à vide à 50 °C. Toutes les molécules synthétisées ont été caractérisées par RMN (¹H et ¹³C), GC-MS, IR et HRMS (voir partie expérimentale). Toutes les conversions estimées par RMN (les chiffres rapportés hors parenthèses) sont au-delà de 90 %. Celles-ci sont estimées par rapport à l'amide de départ par intégration du proton en α de l'azote sur le groupement R'. En effet, ce proton est discernable dans le cas de l'amide et de l'amidine, car son déplacement chimique est modifié suite à la transformation chimique. En ce qui concerne les rendements isolés (les chiffres entre parenthèses), une partie des amidines (de 5 % à 35 %) est perdue après purification.

L'étendue de la réaction montre que la nature du substituant sur l'amide n'influence pas la réaction. En effet, des groupements -Me, -iPr et cyclohexyle ont été utilisés avec succès (entrées 1 à 3, tableau 6). La présence de groupements électrodonneurs (-OMe, entrée 4, tableau 6), électrocapteurs (-NO₂, entrée 5, tableau 6) ou d'halogènes (-Br, entrée 6, tableau 6) sur l'aryle est tolérée. De plus, la présence d'un groupement fonctionnel tel qu'une cétone est également autorisée (entrée 7, tableau 6). Finalement, les amides aromatiques n'ont pas été les seules à être utilisés dans cette étendue de réaction, mais également des amides ayant des protons α -énolisables (entrée 8, tableau 6). Ces huit exemples de synthèse témoignent de la versatilité et de la chimiosélectivité de cette méthode.

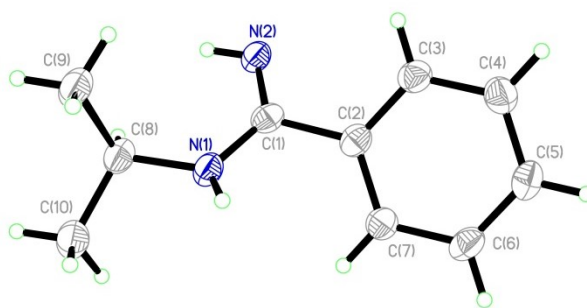


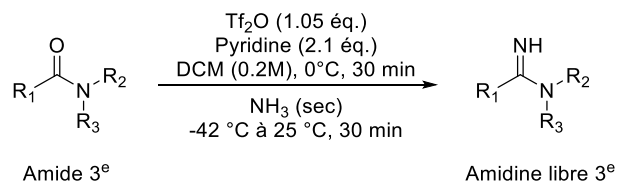
Figure 10. Structure DRX de la *N*-isopropylbenzimidamide

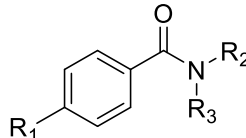
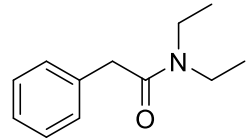
Dans le cas de la première amidine (entrée **1**, tableau 6), un cristal a été isolé et analysé par diffraction de rayons X (DRX) (figure 10). De cette manière, il a été possible de confirmer la structure de cette molécule avec certitude, ainsi que la position de la double liaison qui se trouve entre C(1) et N(2). En effet, cette liaison est plus courte que celle entre C(1) et N(1), ce qui confirme son caractère double. De plus, on voit que N(2) ne porte qu'un seul atome d'hydrogène. Or, il aurait dû en avoir deux si la double liaison était entre C(1) et N(1).

Amidines tertiaires

Après avoir étudié les amidines secondaires, il était nécessaire d'étendre la réaction à la synthèse d'amidines tertiaires. Les conditions réactionnelles sont identiques si ce n'est qu'une source d'ammoniac gazeux et sec a été utilisée à la place de l'hydroxyde d'ammonium aqueux afin de limiter l'hydrolyse compétitive (voir schéma 23, page 25). De plus, la température d'activation a été descendue à -42 °C afin de geler toute trace d'eau éventuellement présente, et encore une fois limiter l'impact de l'hydrolyse sur l'issue de la réaction. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Étendue de la réaction de synthèse des amidines tertiaires



Entr\u00e9e	Amide	R ₁	R ₂ et R ₃	Conversions et rendements isol\u00e9s (%) ^(a)
1		H	Et	99 (99)
2		<i>t</i> Bu	Allyl	92 (92)
3		OMe	Et	93 (88)
4		F	Et	87 (80)
5		Cl	Et	97 (90)
6		CO ₂ Me	Et	(95)
7		-	-	85

^(a) Les chiffres hors parenth\u00e8ses sont des conversions estim\u00e9es par RMN par rapport \u00e0 l'amide de d\u00e9part. Les chiffres entre parenth\u00e8ses sont les rendements isol\u00e9s.

Les amides tertiaires \u00e9tant un peu plus difficiles \u00e0 activer pour des raisons st\u00e9riques, l'activation pendant 30 minutes est n\u00e9cessaire. Comme dans le cas pr\u00e9c\u00e9dent, le solvant r\u00e9actionnel a \u00e9t\u00e9 retir\u00e9 sous \u00e9vaporateur rotatif et la pyridine sous la pompe \u00e0 vide \u00e0 50 \u00b0C. Toutes les mol\u00e9cules synth\u00e9tis\u00e9es ont \u00e9t\u00e9 caract\u00e9ris\u00e9es par RMN (¹H et ¹³C), GC-MS, IR et HRMS (voir partie exp\u00e9rimentale).

L'\u00e9tendue de la r\u00e9action montre encore une fois que les substituants sur l'amide n'ont pas d'influence significative sur l'issue de la r\u00e9action \u00e9tant donn\u00e9 que des groupements -Me

(voir schéma 23), -Et et -Allyl ont été utilisés avec succès (entrées 1 et 2, tableau 7). Des groupements électrodonneurs (-OMe, entrée 3, tableau 7) ou inductifs capteurs (halogènes -F et -Cl, entrées 4 et 5, tableau 7) sont tolérés sur le cycle aromatique. Des groupements fonctionnels tels des esters (entrée 6, tableau 7) ou des alcènes (entrée 2, tableau 7) sont autorisés sur les molécules étudiées et les amides benzyliques portant des protons α -énolisables le sont également (entrée 7, tableau 7). Les conversions estimées par RMN (hors parenthèses) sont toutes supérieures à 85 %, et les rendements isolés (entre parenthèses) au-dessus de 80 %. Les pertes de rendement engendrées par la purification ont été minimisées dans ce cas-ci. Ces résultats témoignent de l'efficacité, la versatilité et la chimiosélectivité de la méthode.

1.6 Conclusions

En conclusion, une synthèse efficace et versatile d'amidines libres secondaires et tertiaires a été développée grâce à la chimie d'activation des amides par l'anhydride triflique. L'hydroxyde d'ammonium a été utilisé avec succès comme nucléophile dans le cas des amidines libres secondaires. Toutefois, des problèmes de conversions élevées mais jamais totales ont été rencontrés avec les amides tertiaires. En effet, il existe une compétition entre l'ammoniac et l'eau pour entrer sur l'amide activé. Ceci avait pour effet de mener à quelques pourcents de l'amide de départ qui n'est autre que le produit d'hydrolyse dans ce genre de réactions. Une source gazeuse d'ammoniac a alors été utilisée afin de remédier à ce problème en prenant le soin de bien sécher celle-ci sur de la Drierite[®]. De plus, la réaction a été refroidie à -42 °C en vue de geler toute trace d'eau restante. De meilleurs rendements ont été obtenus de cette manière pour les amidines libres tertiaires.

Bien que la purification des amidines soit très difficile à effectuer sur petite échelle, celles-ci sont généralement purifiées par distillation sur plus large échelle. Dans le cadre de ce mémoire, la pyridine a simplement été retirée sous pression réduite à chaud (50 °C). Les amidines ont été isolées de cette façon avec un degré de pureté satisfaisant.

Ce travail décrit une nouvelle façon de synthétiser des amidines qui est

complémentaire à la synthèse classique de Pinner. Par ailleurs, la méthode présentée ici est plus verte pour plusieurs raisons : les temps de réaction sont réduits et les températures réactionnelles plus proches de la température ambiante. De plus, aucun métal n'est impliqué dans la transformation et les rendements sont meilleurs (quantitatifs dans la majorité des cas).

Enfin, la chimie d'activation des amides par le Tf_2O est extrêmement chimiosélective comme le montrent certains substrats qui ont été utilisés avec succès bien que portant des fonctions réactives comme des cétones, des esters et des alcènes. Ceci est l'avantage majeur de cette méthodologie, qui permet son utilisation en fin d'une séquence synthétique multi-étapes, ce qui n'est pas le cas des méthodes classiques de synthèse de type Pinner.

2. Trifluorométhylation de molécules organiques

Le fluor est un atome remarquable. Il est non seulement un des plus petits atomes en termes de rayon atomique (après l'hydrogène et l'hélium), mais également le plus électronégatif du tableau périodique des éléments (figure 11).²⁶ Ces deux tendances confèrent au fluor des propriétés très intéressantes.

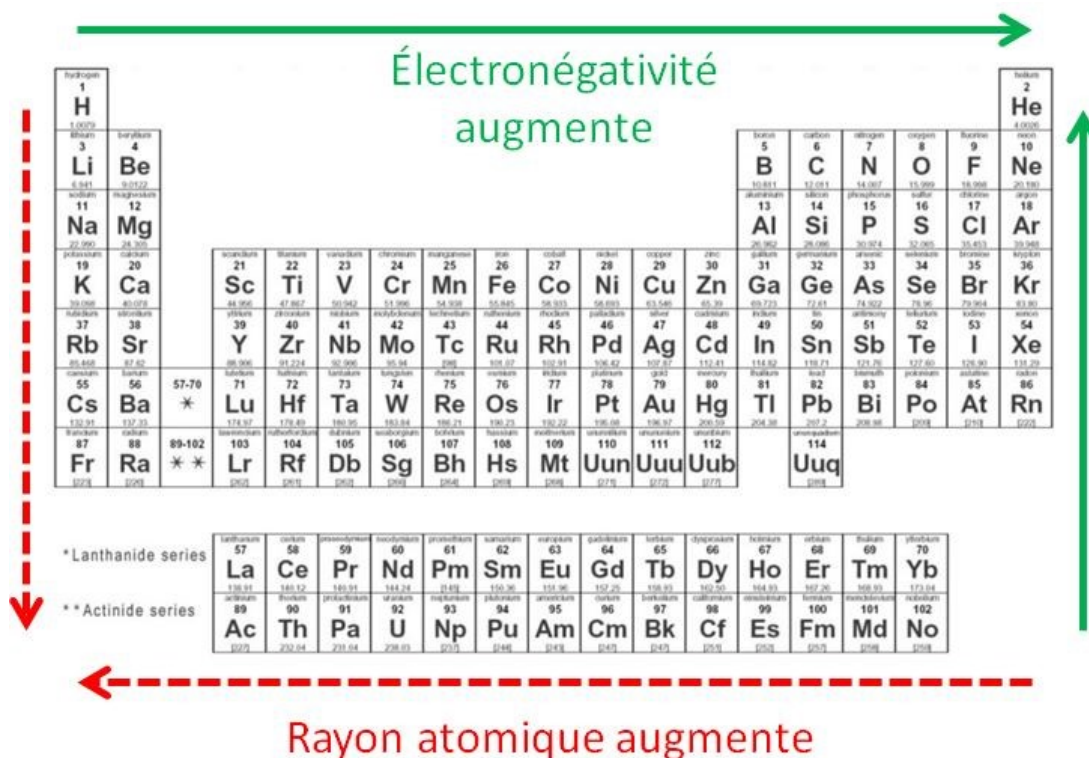


Figure 11. Tendances dans le tableau périodique des éléments : électronégativité et rayon atomique

Les propriétés du fluor permettent de modifier les propriétés électrochimiques des molécules dont il fait partie. En ce sens, il affecte les propriétés acido-basiques et la polarité des liaisons des groupements fonctionnels adjacents, modifiant ainsi l'affinité de la molécule pour son récepteur. La lipophilicité et la biodisponibilité s'en retrouvent également changées, de même que la stabilité métabolique. Tout ceci se fait sans modifier les paramètres stériques

de la molécule étant donné que le rayon atomique du fluor est comparable à celui de l'hydrogène.²⁷ Les groupements fluorés servent donc bien souvent de bioisostères en chimie médicinale, visant ainsi à modifier les propriétés des molécules sans pour autant en modifier leur taille de manière significative. De plus, le ¹⁸F (un isotope radioactif du fluor) est largement utilisé en médecine nucléaire lors de tests de type PET-Scan.

Il est communément accepté que 20 % à 25 % des médicaments comportent au moins un atome de fluor au sein de leur structure. À titre d'exemple, la figure 12 présente un aperçu de quelques composés pharmaceutiques comportant du fluor, visant à témoigner de l'étendue des molécules (et donc des maladies traitées) bénéficiant des propriétés de cet atome.²⁸

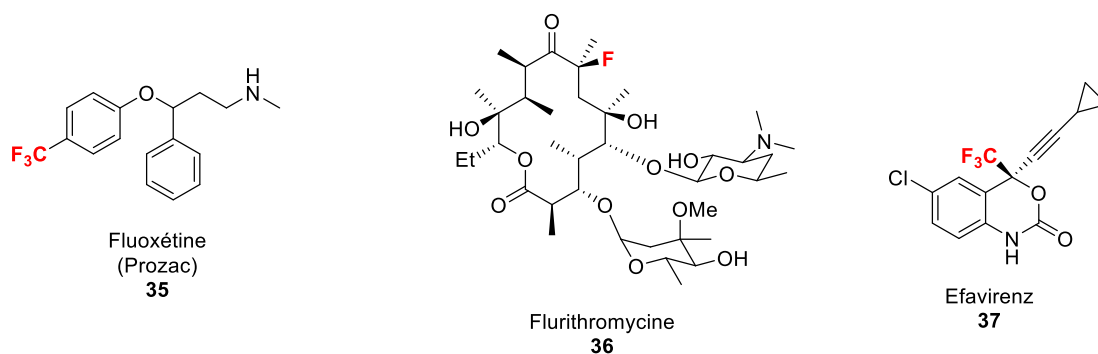


Figure 12. Exemples de composés pharmaceutiques fluorés

La Fluoxétine **35**, plus connue sous le nom commercial Prozac[®], a été développée au sein des laboratoires Eli Lilly dans les années 1980. Il s'agit d'une molécule inhibant la reprise de la sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5-HT) favorisant ainsi une action prolongée de celle-ci en tant que neurotransmetteur. La dépression étant liée à un faible taux de sérotonine à la jonction synaptique, la Fluoxétine permet de traiter cette maladie. Elle représente encore aujourd'hui l'antidépresseur le plus prescrit au monde, atteignant des ventes annuelles de l'ordre du milliard de \$US. Il a été montré que la trifluorométhylation de cette molécule lui permettait d'être six fois plus efficace que lorsqu'elle ne l'était pas.

Le plus connu des antibiotiques macrolides utilisés aujourd'hui est sans nuls doutes l'Érythromycine. Cette molécule est très largement utilisée dans le traitement d'infections bactériennes variées, en particulier chez les patients intolérants aux dérivés de la famille des β -lactames (pénicillines). Cependant, l'Érythromycine ne peut pas être utilisée dans le traitement

de la gastrite étant donné qu'elle se décompose dans les conditions très acides de l'estomac. Son analogue fluoré, la Flurithromycine[®] **36**, a une stabilité métabolique accrue dans l'estomac, lui permettant ainsi d'être utilisée dans le traitement de la gastrite.

L'Éfavirenz **37** (commercialisé sous les noms Sustiva[®] et Stocrin[®]) est un inhibiteur de la transcriptase inverse du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) impliqué dans la maladie du SIDA. Cette molécule bloque la prolifération de la maladie en inhibant la transcription de l'information génétique du VIH. La présence du groupement trifluorométhyle dans l'Éfavirenz permet de diminuer le pKa du carbamate cyclique lui étant adjacent, favorisant ainsi une meilleure interaction de type pont hydrogène avec l'enzyme cible. L'efficacité de l'Éfavirenz en est améliorée.

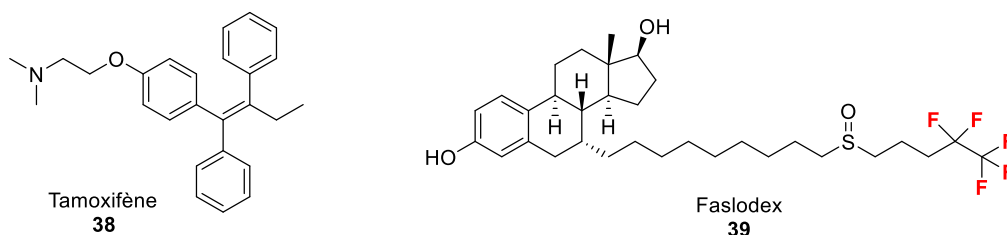


Figure 13. Structures du Tamoxifène et Faslodex

Enfin, le Tamoxifène[®] **38** est largement utilisé depuis les années 1970 dans le traitement du cancer du sein. Bien qu'il soit un excellent antagoniste de l'œstrogène dans les tissus mammaires, il agit également comme agoniste de l'œstrogène dans d'autres parties du corps comme les os. Ceci a pour effet de mener à des effets secondaires indésirables comme un risque accru de développer un cancer du corps utérin par exemple. Afin de palier à ce problème, les chercheurs à AstraZeneca ont développé le Faslodex[®] **39** (un dérivé pentafluoré de l'œstradiol) agissant lui aussi comme un antagoniste de l'œstrogène au sein des tissus mammaires (figure 13). Toutefois, il n'agit pas comme un agoniste et limite dès lors les effets secondaires susmentionnés.

Le groupement trifluorométhyle en particulier est d'intérêt capital en chimie médicinale car il est un bioisostère au groupement isopropyle au même titre qu'un atome de fluor l'est pour un atome d'hydrogène, et une trifluoroéthylamine pour un groupement amide par exemple.²⁹

2.1 Idée initiale : synthèse de trifluorométhylcétones

Dans un premier temps, l'idée consistait à trifluorométyler des amides activés (voir partie I) en vue de synthétiser des trifluorométhylcétones qui sont extrêmement utiles dans la synthèse de molécules bioactives. L'approche générale est décrite au schéma 24 ci-dessous.

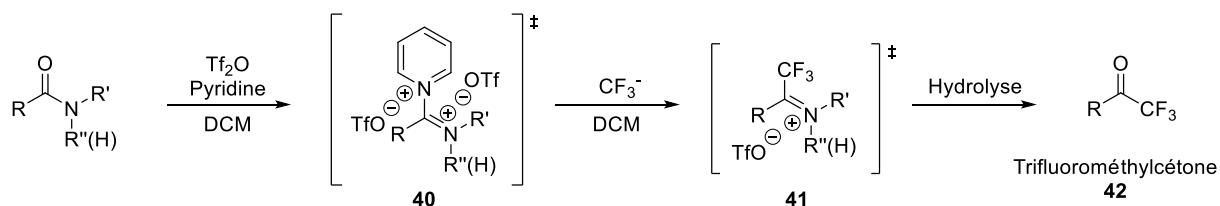
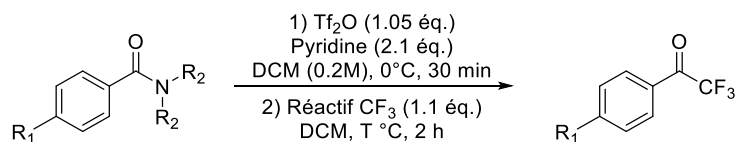


Schéma 24. Idée initiale : synthèse de trifluorométhylcétones

Suivant les connaissances dans la chimie d'activation des amides décrites à la première partie de cet ouvrage, l'objectif initial visait à ajouter un équivalent d'un anion trifluorométhyle (CF_3^-) sur un intermédiaire de type amide activé **40**. L'iminium **41** serait obtenu de cette manière, et ensuite hydrolysé en la trifluorométhylcétone correspondante **42**.

Tableau 8 : Tentatives de trifluorométylation d'amides activés



Entrée	Substrat	Réactif CF_3	Solvant	T° Réaction	Rendement (%)
1	$\text{R}_1 = \text{OMe}, \text{R}_2 = \text{Cy et H}$	$\text{TMSCF}_3^{(a)}$	DCM	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	0%
2	$\text{R}_1 = \text{OMe}$ $\text{R}_2 = \text{Pipéridine}$	$\text{CuCF}_3^{(b)}$	DCM	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	0%
3	$\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{Et}$	$\text{Zn}(\text{CF}_3)_2\text{TMEDA}^{(c)}$	DCM	$40\text{ }^\circ\text{C}$	0%

^(a) En présence de $\text{KO}t\text{Bu}$ et de 18-C-6. ^(b) CuCl , $\text{KO}t\text{Bu}$ et trifluoroacétophénone dans le DMF à $25\text{ }^\circ\text{C}$. ^(c) Activé par le nBu_4NOAc .

La méthode la plus générale pour former des anions trifluorométhyle consiste en l'activation nucléophile du TMSCF_3 . Cette méthode développée par Ruppert et Prakash mène à un intermédiaire de silicium pentacoordonné qui libère spontanément un anion CF_3^- autour de $-50\text{ }^\circ\text{C}$.³⁰ Une source de fluorure ou d'alcoolate est habituellement utilisée comme initiateur et le *tert*-butanolate de potassium fut utilisé en présence d'un éther couronne (le 18-C-6) dans cette étude. Un amide secondaire a été activé par le Tf_2O dans des conditions classiques et mis en réaction avec des anions CF_3^- générés par la méthode décrite plus haut à basse température (entrée **1**, tableau 8). Aucun produit d'addition de cet anion n'a été isolé. L'amide de départ a été récupéré inchangé. Cet échec a été attribué au fait que l'anion trifluorométhyle **43** est non seulement très peu nucléophile, mais également instable au-dessus de $-50\text{ }^\circ\text{C}$ où il décompose spontanément en difluorocarbène (ce qui mène à des réactions secondaires). La zone de formation et de dégradation de cet anion étant sensiblement la même (autour de $-50\text{ }^\circ\text{C}$), cette voie est difficile à mettre en œuvre dans cette chimie.

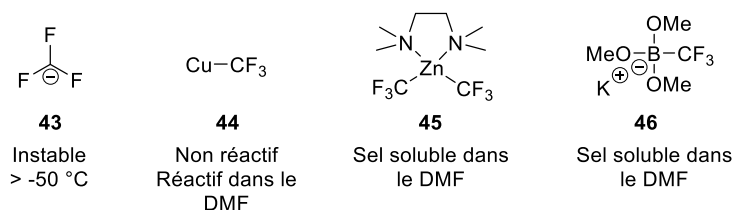


Figure 14. Sources de trifluorométhylation et limitations

Une version plus stable de cet anion existe lorsqu'il est complexé avec du cuivre pour donner le complexe **44**. Bien que capable de trifluorométyler des composés riches en électrons comme des cycles aromatiques et des alcynes, ce réactif n'a pas fonctionné ici lorsqu'il a été utilisé sur un amide tertiaire activé (entrée **2**, tableau 8).³¹

Le choix du solvant est crucial car la chimie d'activation des amides par le Tf_2O est limitée à peu de choses près au DCM ou au DCE qui sont des solvants polaires et aprotiques. Comme mentionné plus haut (voir Introduction), l'utilisation de solvants usuels comme les éthers (THF et Et_2O), les alcools (MeOH et EtOH), l'acétonitrile, les esters (AcOEt) et le DMF est donc proscrite. Le DMF en particulier n'est pas une option étant donné qu'il serait activé par le Tf_2O étant lui-même un amide. Or, la vaste majorité des réactifs de

trifluorométhylation ayant été rapportés dans la littérature sont des sels seulement solubles dans des solvants très polaires comme le DMF (figure 14).³²

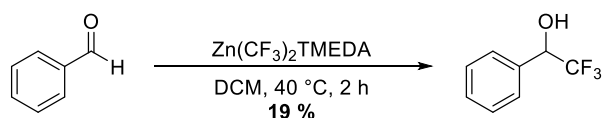
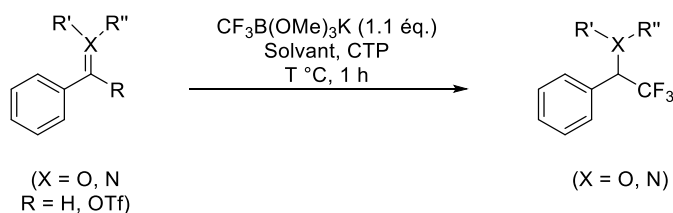


Schéma 25. Trifluorométhylation du benzaldéhyde

Un réactif de trifluorométhylation plus soluble dans le DCM ou le DCE est donc de mise. C'est le cas du $Zn(CF_3)_2TMEDA$ **45** qui est stable à plus haute température et capable de trifluorométhyliser des aldéhydes (schéma 25). Le benzaldéhyde étant un composé pauvre en électrons comme un amide activé, il y avait de l'espoir que le $Zn(CF_3)_2TMEDA$ puisse être utile dans ces études. Malheureusement, aucun produit trifluorométhylé n'a été observé (entrée **3**, tableau 8) lorsqu'il a été mis en réaction avec un amide tertiaire activé.

Tableau 9 : Tentatives de trifluorométhylation avec $CF_3B(OMe)_3K$



Entrée	Substrat	Produit obtenu/attendu	Solvant	CTP	T° Réaction	Rendement (%)
1 ^(a)			DMF	/	50 °C	75%
2			DCE	TBAOTf	50 °C	83%
3			DCE	TBAOTf	50 °C	0%

^(a) Résultats issus des travaux publiés par Levin et Dilman.

Enfin, un dernier réactif de trifluorométhylation a ensuite été utilisé lors de ces études. Le sel de bore **46** décrit par Levin et Dilman en 2011, mène à la trifluorométhylation d'iminiums dont le contre ion est un triflate (entrée **1**, tableau 9).³³ Des amines α -trifluorométhylées sont obtenues de cette manière. Ce genre de sel d'iminium étant très similaire à un amide activé en termes de charge et de contre-ion, il était probable que le réactif **46** parvienne à introduire un groupement CF_3 sur un amide activé. Toutefois, la réaction étant réalisée dans le DMF, il convenait de trouver des conditions permettant de la faire dans le DCM. Tirant profit d'un catalyseur par transfert de phase (CTP) comme le triflate de *tert*-butylammonium (TBAOTf), le benzaldéhyde a été trifluorométhylé en l'alcool correspondant avec succès (entrée **2**, tableau 9). Toutefois, les essais de trifluorométhylation d'amides activés par le sel de bore **46** en présence du même catalyseur par transfert de phase n'ont pas donné le produit attendu (entrée **3**, tableau 9).

De plus, une publication de 2013 fait état de la très forte basicité de l'anion trifluorométhyle.³⁴ En effet, celui-ci a été généré à basse température ($-50\text{ }^\circ\text{C}$) par la méthode classique de Rupert-Prakash dans le DCM ou le MeCN, afin de déprotoner ces derniers. Les anions ainsi obtenus ont pu être additionnés sur des nitrones pour mener aux produits d'addition du DCM **47** et du MeCN **48** respectivement. Le produit secondaire est le fluoroforme (CHCF_3) qui est gazeux à plus haute température (schéma 26). Ces résultats pour le moins inattendus sont une explication plausible aux problèmes rencontrés dans ce projet.

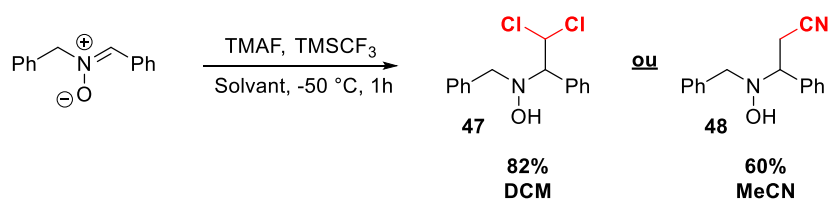


Schéma 26. Basicité extrême de l'anion trifluorométhyle (CF_3^-)

La très faible nucléophilie de l'anion trifluorométhyle, associée à sa grande instabilité à des températures au-dessus de $-50\text{ }^\circ\text{C}$ et son caractère extrêmement basique vis-à-vis du DCM qui est le solvant de choix pour notre chimie nous ont conduit à envisager un nouveau réactif de trifluorométhylation plus stable.

2.2 Trifluorométhyl diazométhane

Il existe des sources de trifluorométhylation électrophiles **47**, nucléophiles **48** et radicalaires **49**, comme en témoignent les trois exemples ci-dessous (figure 15).³⁵ Les mécanismes réactionnels impliqués sont cependant très souvent de nature radicalaire et utilisent la lumière, la chaleur ou encore un initiateur radicalaire afin d'amorcer la réaction.

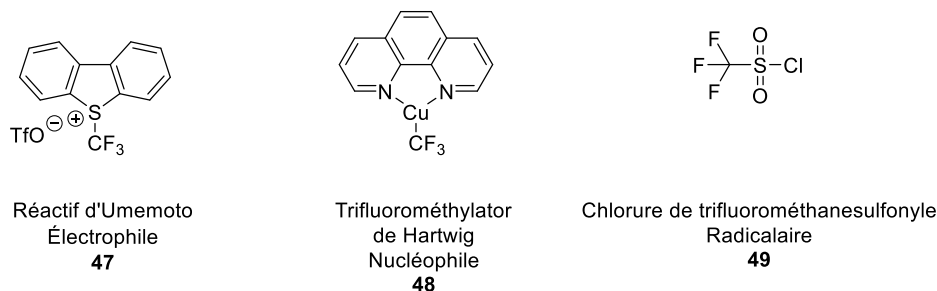


Figure 15. Sources de trifluorométhylation électrophile, nucléophile et radicalaire

Une autre molécule capable d'intégrer un groupement trifluorométhyle sur des substrats bien choisis a été utilisée dans ce travail : le trifluorométhyl diazométhane. Cette molécule faisant partie de la famille des composés diazoïques présente une réactivité bien particulière qui sera couverte plus tard.

2.2.1 Synthèse classique

La première synthèse de ce composé diazoïque a été décrite en 1943 par les chimistes Gilman & Jones.³⁶ Utilisant un protocole classique de diazotisation d'amines par du nitrite de sodium en milieu biphasique *tert*-butyléther/eau, ils sont parvenus à isoler le trifluorométhyl diazométhane **50** en solution dans l'éther avec des rendements compris entre 50% et 70% (schéma 27). Dans cette synthèse, de meilleurs rendements ne peuvent être obtenus en chauffant le milieu réactionnel étant donné que le point d'ébullition du composé diazoïque est de 18 °C.

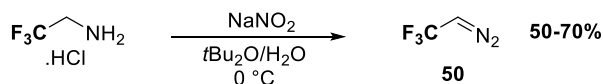


Schéma 27. Synthèse classique du trifluorométhyl diazométhane par diazotisation

Les composés diazoïques étant instables, volatils, toxiques et potentiellement explosifs, leur utilisation sur grande échelle a été très limitée pour des raisons évidentes de sécurité. La chimie en débit continu, une branche assez récente de la chimie en laboratoire, permet de remédier en partie ou totalement à ce genre de problèmes et ouvre une nouvelle ère quant à l'utilisation des composés diazoïques en synthèse organique.

2.2.2 Synthèses en débit continu

Les synthèses en débit continu permettent de limiter les risques associés à la synthèse de molécules dangereuses comme les composés diazoïques. La synthèse se faisant sur petite échelle mais en continu et dans un système fermé, les risques d'exposition, de volatilité et d'explosions sont minimisés. Deux groupes de recherche ont récemment rapporté une synthèse de trifluorométhyl diazométhane en débit continu, elles seront discutées ci-après.

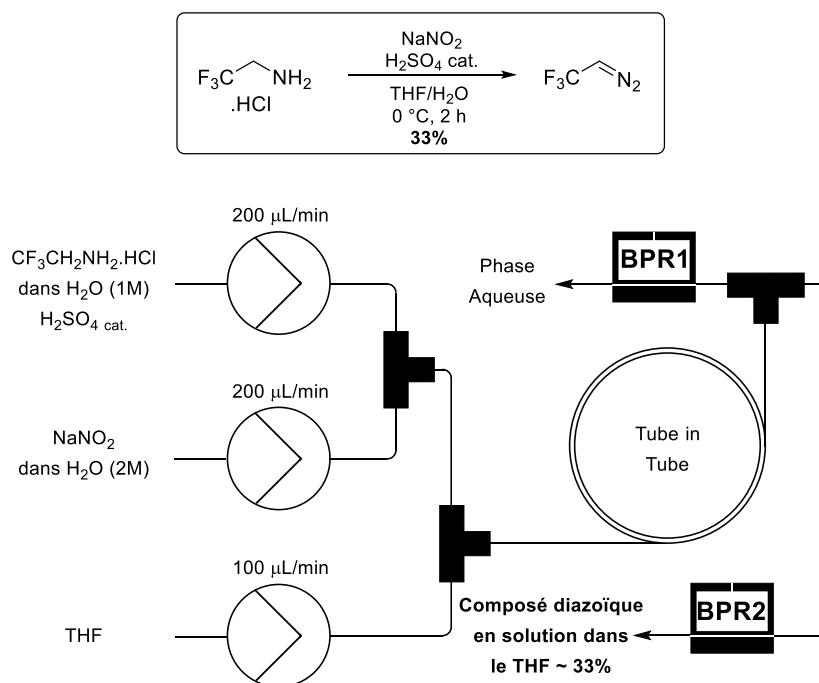


Schéma 28 : Synthèse en débit continu développée par le groupe du Pr Kappe

Le groupe de recherche du Pr Oliver Kappe est le premier à avoir proposé une synthèse en débit continu en 2016 (schéma 28).³⁷ Dans leurs travaux, ils appliquent le système biphasique développé par Gilman & Jones il y a plus de 70 ans à un système en débit continu

tirant profit de la volatilité du composé diazoïque. En effet, ce dernier ayant un point d'ébullition de 18 °C, ils sont parvenus à le faire diffuser de la phase aqueuse vers la phase organique à travers la membrane interne poreuse d'un « tube-in-tube ». En faisant cela, ils ont enrichi la phase organique (ici du THF) en composé diazoïque, jusqu'à obtenir un rendement de l'ordre de 33%. Bien que cette méthode présente une utilisation élégante d'un « tube-in-tube », les rendements restent relativement modestes.

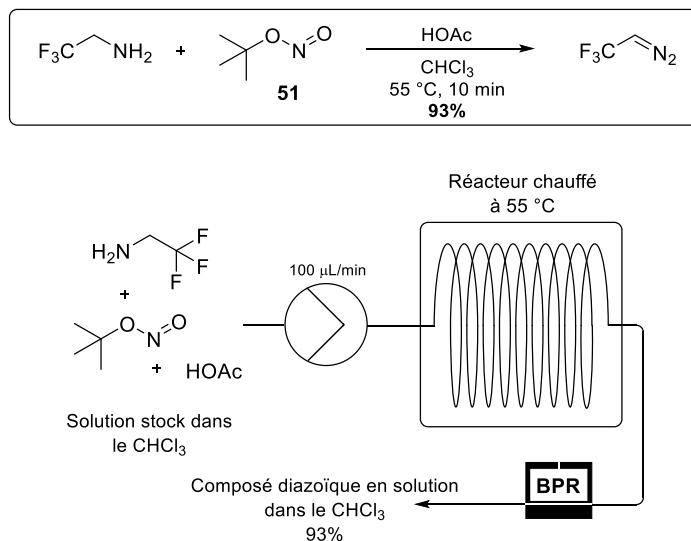


Schéma 29. Synthèse en débit continu développée par le groupe du Pr Koenigs

Un peu plus tard la même année, l'équipe du Pr. Koenigs a décrit une nouvelle synthèse en débit continu, qui présente plusieurs avantages (schéma 29).³⁸ Au lieu d'utiliser un nitrite inorganique comme le nitrite de sodium, ils ont préféré utiliser le *tert*-butylnitrite (**51**) qui est organique. Leur réaction se faisant exclusivement en milieu organique (chloroforme), ils évitent des problèmes de séparation de phase ainsi que les traces d'eau. Le principal avantage de leur système est qu'il est sous pression, ce qui leur permet de chauffer la réaction à 55 °C, bien au-delà du point d'ébullition du composé diazoïque. De cette manière, ils obtiennent de très bons rendements (~93 %) en seulement 10 minutes. Ce système extrêmement simple consiste seulement en un pousse seringue qui injecte une solution stock des trois réactifs (amine, *tert*-butylnitrite et acide acétique) dans un réacteur chauffé sous pression. La solution stock contenant déjà tous les réactifs, cette méthode va à l'encontre du concept de la chimie en débit continu qui tend à être sécuritaire en ne mélangeant les réactifs

qu'à l'entrée du réacteur. De plus, le *tert*-butylnitrite (**51**) mène à la formation de produits secondaires indésirables comme le *tert*-butanol, qui peuvent nuire à la réaction subséquente.

Bien que pionnières dans le domaine de la chimie en débit continu pour la synthèse de trifluorométhyl diazométhane, les deux méthodes décrites ci-dessus présentent toutes deux quelques inconvénients. La méthode du Pr Kappe est compliquée et mène à de faibles rendements, alors que celle décrite par le Pr Koenigs part d'une solution stock qui peut produire du composé diazoïque hors des conditions fermées du système et donne des produits secondaires indésirables. Toutes deux font également intervenir un acide externe comme catalyseur.

2.2.3 Nouvelle synthèse en débit continu – Groupe du Pr Charette

Tirant profit d'un système de séparation de phase liquide/liquide (Zaiput[®]) ayant déjà fait ses preuves dans la synthèse d'aryldiazométhanes en débit continu décrite récemment par notre groupe³⁹, un nouveau système a été imaginé pour la synthèse du trifluorométhyl diazométhane (schéma 30).

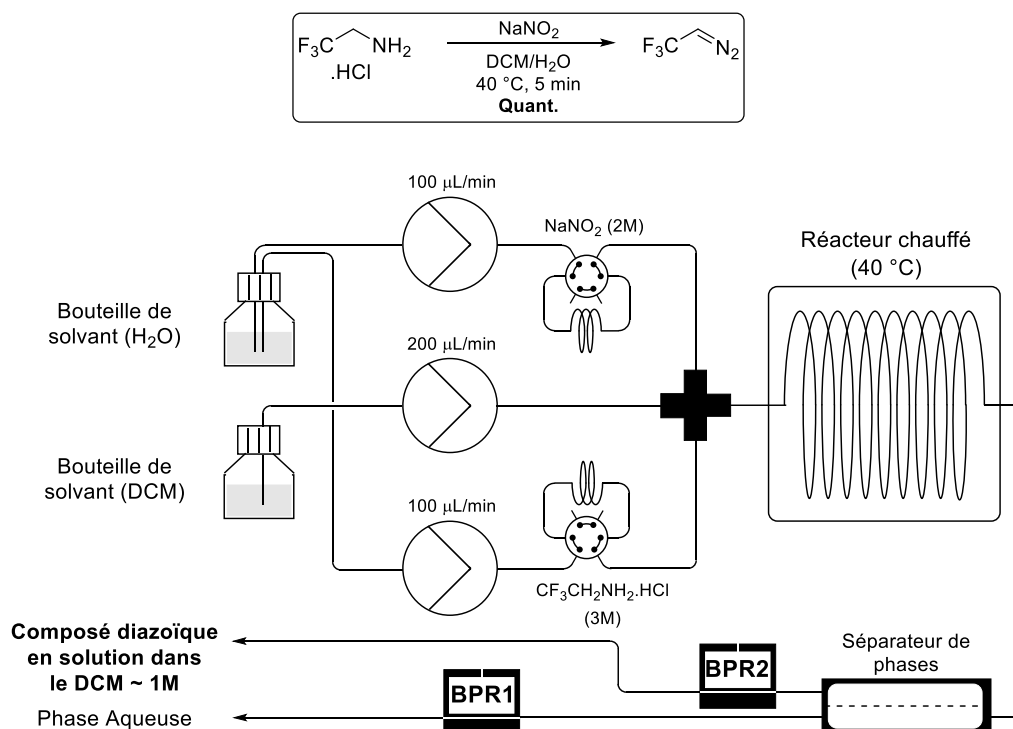


Schéma 30. Nouvelle synthèse en débit continu développée par l'auteur de ce mémoire

Le même type de diazotisation d'amines en milieu biphasique décrit par Gilman & Jones a été étudié dans ce cas-ci, car elle permet d'éviter la formation de produits secondaires non désirés qui peuvent être éliminés dans la phase aqueuse le cas échéant. La synthèse débute avec deux solutions stock aqueuses des réactifs, l'une contenant le sel d'ammonium à 2M et l'autre du nitrite de sodium à 3M, et donne un rendement quantitatif du composé diazoïque en seulement cinq minutes. Ces essais ayant été réalisés avec un millilitre de chaque solution stock, deux millimoles de composé diazoïque peuvent ainsi être produits en 5 minutes.

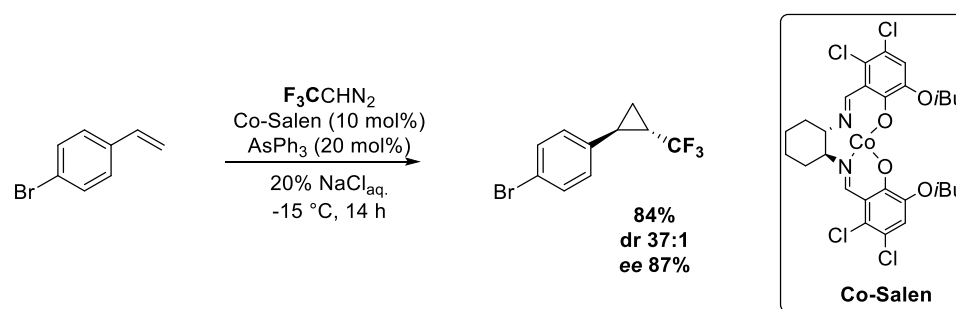
En pratique, les deux solutions stock ont été introduites dans le montage à l'aide de boucles d'injection et ont ensuite été entraînées par un courant d'eau distillée. Les deux réactifs entrent alors en contact au sein d'un joint en X avec un troisième courant qui constitue la phase organique (DCM). La solution biphasique entre alors dans un réacteur chauffé à 40 °C où une coloration jaune intense apparaît rapidement, ce qui témoigne de la présence du composé diazoïque. Les deux phases sont ensuite séparées de part et d'autre d'une membrane poreuse hydrophobe. En ajustant judicieusement la pression appliquée au système par les deux régulateurs de pression (BPR), cette séparation permet de recueillir une phase organique concentrée contenant exclusivement le composé diazoïque désiré. De plus, il est possible de sécher cette solution au besoin, en la faisant passer sur une colonne remplie d'un mélange 1/1 de Célite[®]/MgSO₄ juste avant de la récupérer.

Le système décrit dans ce mémoire combine le meilleur des deux mondes en proposant une synthèse efficace, rapide et sécuritaire du trifluorométhyl diazométhane pur. Ce dernier est obtenu sous forme d'une solution concentrée à ~1M dans le DCM, ce qui est relativement concentré lorsqu'il s'agit de composés diazoïques. De plus, aucun acide externe n'a dû être ajouté à la réaction. Comme cette méthode se base sur une chimie simple, elle pourrait être appliquée à la synthèse d'autres composés diazoïques.

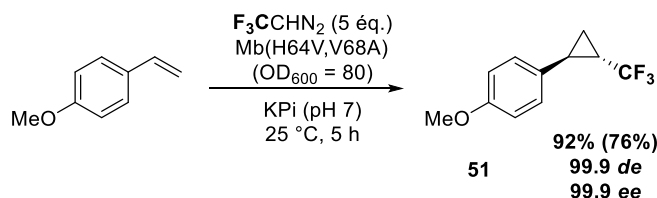
2.3 Réactivité du CF_3CHN_2

Le trifluorométhyl diazométhane étant synthétisé d'une manière efficace, il convenait de trouver une application en synthèse pour celui-ci. Ce composé diazoïque a principalement été utilisé dans la synthèse de cyclopropanes trifluorométhylés via la chimie des carbènes métalliques. Toutefois, au moins quatre autres types de réactivité ont été rapportés à ce jour. Tous seront brièvement décrits ci-après.

2.3.1 Cyclopropanations



Le groupe du Pr Erick Carreira a été très actif dans le développement de cyclopropanations énantiosélectives de styrènes catalysées par des métaux de transition. Bien que des versions au fer⁴⁰ et au rhodium⁴¹ aient été rapportées, la méthode la plus efficace à ce jour se base sur la chimie du cobalt (schéma 31).⁴² En effet, ils sont parvenus à cyclopropaner une panoplie de dérivés du styrène avec le trifluorométhyl diazométhane en présence d'un catalyseur de type salen de cobalt. Cette réaction se fait en présence d'un ligand arsine à -15 °C et mène à d'excellents rendements, rapports diastéréoisomériques et énantiomériques comme en témoigne l'exemple du schéma 31.



Une alternative biocatalytique a été décrite récemment par le groupe du Pr Fasan qui est très actif dans le domaine de l'ingénierie des protéines.⁴³ Dans ces études, ils ont troqué les résidus histidine 64 et la valine 68 pour une valine et une alanine respectivement, modifiant ainsi l'environnement stérique autour de l'atome de fer du groupement hème dans la myoglobine. Ce biocatalyseur a ensuite été utilisé dans la cyclopropanation de styrènes par le trifluorométhyl diazométhane. Les résultats obtenus sont tout à fait remarquables comme en témoigne l'exemple ci-dessus (schéma 32). Le 4-vinylanisole donne le cyclopropane **51** avec 92% de rendement (76 % de rendement isolé) et un contrôle total de la diastéréosélectivité et de l'énantiosélectivité. La structure proposée du site actif de la métalloprotéine modifiée est reprise ci-dessous (figure 16).

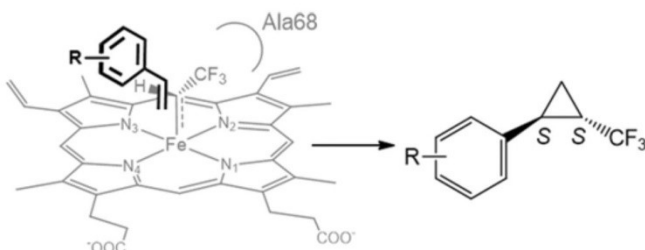


Figure 16. géométrie plausible de l'attaque du styrène sur le trifluorométhylcarbène menant au cyclopropane-(1S,2S).

2.3.2 Cycloadditions dipolaires [3+2]

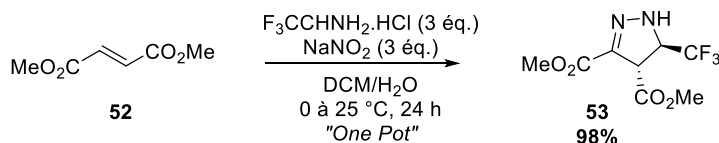


Schéma 33. F₃CCHN₂ – cycloadditions [3+2]

Les composés diazoïques étant des dipôles-1,3, elles peuvent intervenir dans des réactions de cycloaddition au même titre que des nitrones et des azotures. Le groupe du Pr Mykhailiuk a donc utilisé le trifluorométhyl diazométhane avec succès dans des cycloadditions [3+2] sur des alcènes pauvres en électrons.⁴⁴ A titre d'exemple, le diméthylmaléate **52** réagit

de manière quantitative avec le trifluorométhyl diazométhane généré *in situ* pour mener à la pyrazoline conjuguée correspondante **53** (schéma 33). Le diastéréoisomère *trans* est obtenu exclusivement.

2.3.3 Homologies de type Matteson

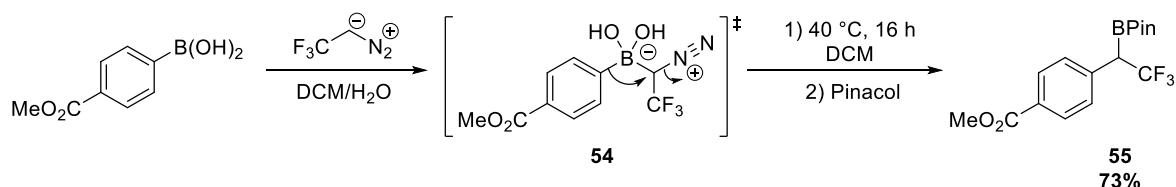


Schéma 34. F_3CCHN_2 – homologation de Matteson

Les composés diazoïques sont connus pour réagir avec des acides boroniques dans des réactions d'homologation de Matteson.⁴⁵ Ce type de réarrangement s'opère suite à une migration-1,2 au sein du complexe « ate » intermédiaire **54**. Dans l'exemple ci-dessus, le composé diazoïque attaque l'orbitale libre de l'atome de bore pour donner l'intermédiaire chargé **54** (schéma 34). Ensuite, tout le groupement aryle va subir un réarrangement-1,2 afin d'expulser la molécule de diazote qui est un excellent groupe partant. Enfin, l'acide boronique sera transformé en ester boronique **55** plus stable suite à l'action du pinacol. Le produit d'homologation est ainsi obtenu avec de bons rendements.

2.3.4 Homologation catalysée par un acide de Lewis

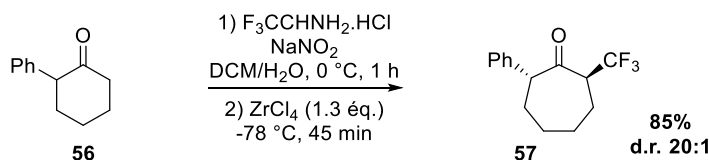


Schéma 35. F_3CCHN_2 – homologation grâce à un acide de Lewis

Un autre type d'homologation peut survenir en présence d'un acide de Lewis.⁴⁶ En effet, le trifluorométhyl diazométhane s'additionne sur des substrats portant un groupement carbonyle **56** lorsque ceux-ci sont complexés à un acide de Lewis judicieusement choisi (ici le ZrCl_4). Après un réarrangement-1,2 d'alkyle, le produit homologué **57** est isolé avec de très

bons rendements (schéma 35). De plus, de très bons rapports diastéréoisomériques sont obtenus lorsqu'il y a groupement volumineux tel qu'un phényle en α du carbonyle, le diastéréoisomère *trans* étant majoritaire.

2.3.5 Additions N-terminales

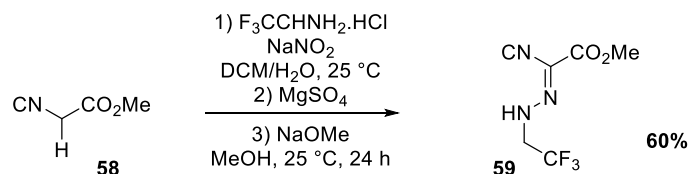


Schéma 36. F₃CCHN₂ – additions N-terminales

Enfin, un dernier mode de réactivité a été découvert récemment.⁴⁷ Celui-ci ne commence pas par une attaque nucléophile du composé diazoïque comme précédemment, mais fait plutôt attaquer un autre nucléophile sur l'azote terminal du composé diazoïque qui est lui électrophile (schéma 36). Dans le cas présenté ci-dessus, l'anion du cyanoacétate de méthyle **58** s'additionne sur l'azote terminal du trifluorométhyldiazométhane généré *in situ* pour mener à l'hydrazone **59** correspondante avec des rendements acceptables.

Toutes ces synthèses montrent que le trifluorométhyldiazométhane a une réactivité très large et versatile. Il peut notamment être transformé en cyclopropanes, en pyrazolines, en produits d'homologation ou encore en hydrazones. Dans le cadre de ce mémoire c'est la synthèse de pyrazolines trifluorométhylées qui sera rapportée.

2.4 Cyclopropanations organocatalytiques : MacMillan

Inspiré par les travaux publiés par le groupe du Pr MacMillan en 2005, l'auteur de ce mémoire souhaitait développer une cyclopropanation organocatalysée utilisant le trifluorométhyldiazométhane comme réactif de cyclopropanation.⁴⁸ Cette méthode paraissait d'autant plus intéressante qu'elle ne nécessite pas la formation d'un carbène métallique comme c'est le cas dans toutes les cyclopropanations avec le trifluorométhyldiazométhane

connues à ce jour, rejoignant ainsi le concept de « chimie verte » qui vise, entre autres, à éviter d'utiliser des métaux.

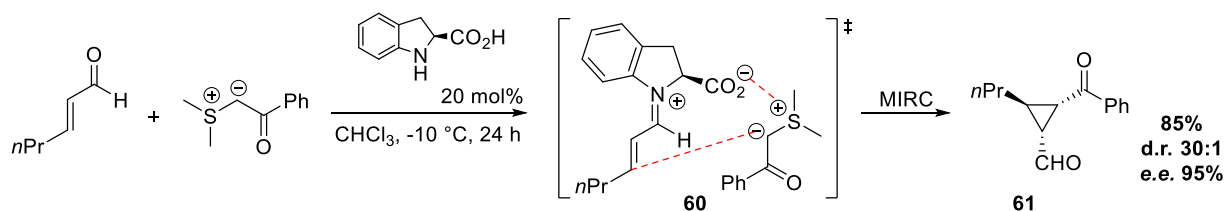


Schéma 37. Cyclopropanation organocatalytique – MacMillan

Leur synthèse énantiosélective se base sur l'interaction électrostatique qui existe entre l'intermédiaire de type iminium et l'ylure de soufre qui sont toutes deux des espèces chargées (schéma 37). L'iminium est obtenu suite à la condensation de l'aldéhyde de départ et du catalyseur (ici l'acide 2-indolinique). L'attaque de l'ylure de soufre sur l'iminium est dirigée par les interactions électrostatiques dans l'état de transition **60**, menant ainsi à un très bon contrôle de la diastéréosélectivité et de l'énantiosélectivité du produit final **61** suite à un mécanisme réactionnel de type MIRC (Michael Initiated Ring Closure).

2.4.1 Notre approche

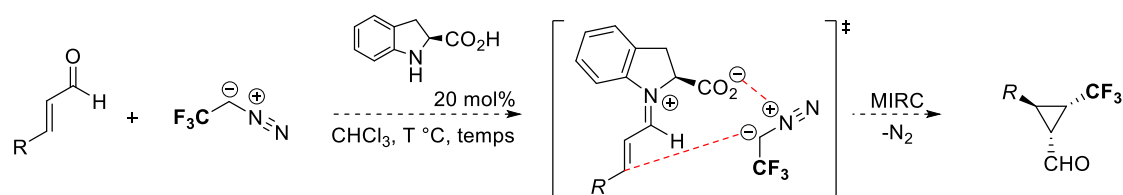
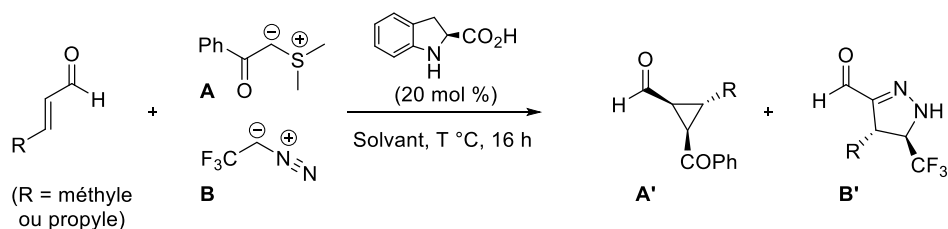


Schéma 38. Proposition de cyclopropanation organocatalytique avec F_3CCHN_2 .

Le trifluorométhyl diazométhane étant également une espèce chargée portant un site nucléophile ainsi qu'un excellent groupe partant, le même style de mécanisme MIRC pourrait fonctionner dans ce cas-ci pour mener à des cyclopropanes trifluorométhylés (schéma 38). Les essais préliminaires sont repris dans le tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10 : Tentatives de cyclopropanations de type MacMillan avec F₃CCHN₂



Entrée	R	Nucléophile	Solvant	Température	Rendements (%)
1	Pr	A	CHCl ₃	5 °C	74% A'
2	Pr	B	CHCl ₃	5 °C	0%
3	Pr	B	CHCl ₃	25 °C	0%
4	Me	B	CHCl ₃	25 °C	0%
5	Me	B	THF	45 °C	0%
6	Me	B	THF	85 °C	0%
7	Me	B	MeCN/Saumure	45 °C	0%
8	Me	B	MeCN/Saumure	85 °C	90 % B'

Les résultats présentés par le groupe du Pr MacMillan ont tout d'abord été répétés. Une réaction test avec l'ylure de soufre **A** a donc été réalisée sur le 2-hexénal qui est leur substrat de choix. Cette réaction a donné 74% du cyclopropane désiré **A'** (entrée **1**, tableau 10), ce qui confirme le bon fonctionnement de la méthode. Les réactions impliquant le trifluorométhyl diazométhane **B** ont ensuite été tentées. Lorsque le trifluorométhyl diazométhane a été utilisé comme nucléophile sur le même substrat à des températures de 5 °C et 25 °C, aucun produit n'a été récupéré (entrées **2** et **3**, tableau 10), mais seulement les réactifs de départ inchangés. Un autre substrat moins encombré stériquement a ensuite été utilisé (entrée **4**, tableau 10), sans succès. Des problèmes de solubilité semblent être à l'origine de ces échecs, d'autres solvants comme le THF (entrées **5** et **6**, tableau 10) ou un mélange MeCN/Saumure (entrée **7** et **8**, tableau 10) ont été utilisés, en vain. Ce dernier

système a été utilisé par l'équipe de recherche du Pr Jun-An Ma dans la synthèse de cyclopropanes trifluorométhylés avec le même composé diazoïque à plus haute température.⁴⁹ La pyrazoline conjuguée **B'** a toutefois été isolée de manière quantitative dans cet essai réalisé à 85 °C.

Le spectre ¹H RMN de la pyrazoline conjuguée **B'** présente certains signaux très caractéristiques, en particulier le signal du N-H qui sort autour de 6.4 ppm sous forme d'un singulet élargi (figure 17). L'analyse des bruts réactionnels suffit donc en général pour déterminer la présence ou l'absence de ces pyrazolines.

2.4.2 Analyses par RMN

Lorsque d'autres substrats insaturés tels que des cétones, des esters et des amides ont été étudiés, d'autres signaux sont apparus sur le spectre ¹H RMN. Ceci porte à croire qu'une nouvelle molécule autre qu'une pyrazoline a été synthétisée. À titre d'exemple, voici le brut réactionnel obtenu suite à la réaction entre le *tert*-butyl acrylate **63** et le trifluorométhyldiazométhane (schéma 39).

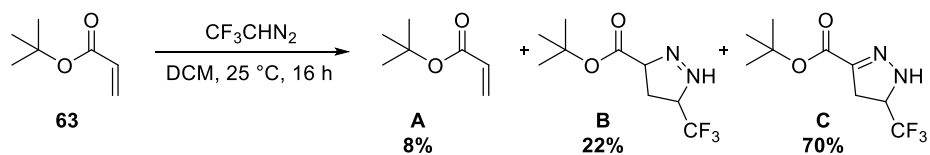


Schéma 39. Réaction du F_3CCHN_2 avec le *tert*-butylacrylate

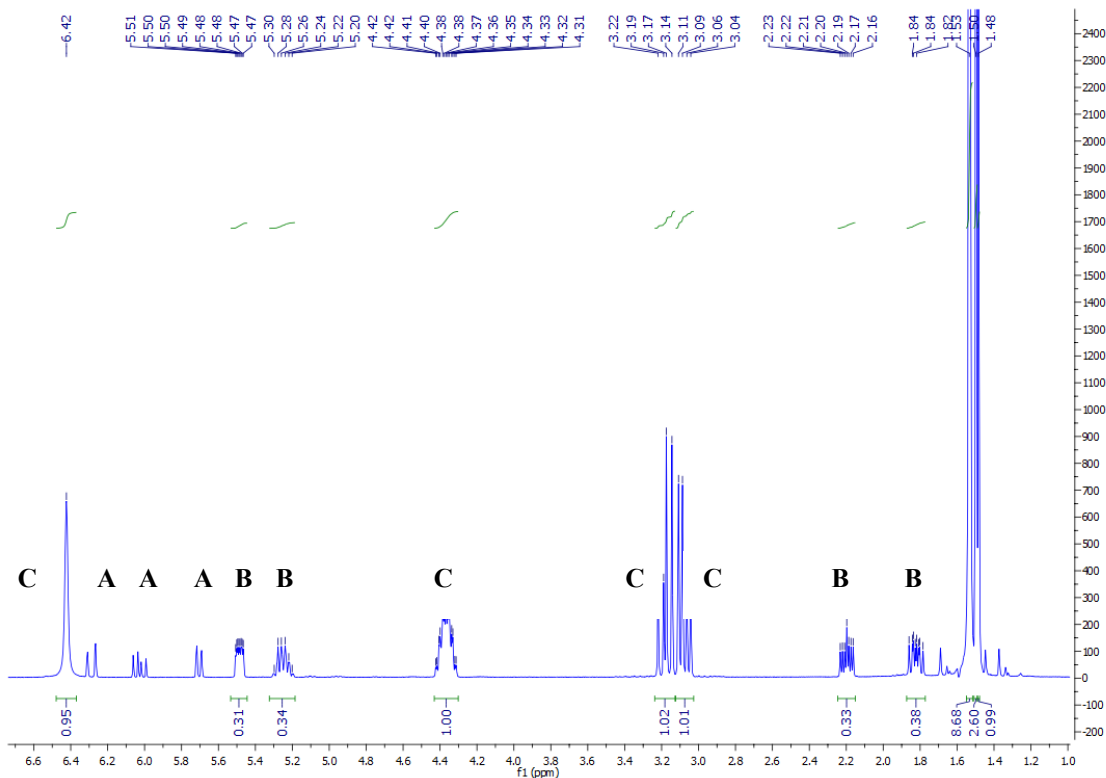


Figure 17. Spectre RMN associé – identification des produits obtenus

Ce spectre indique la présence de trois molécules différentes (figure 17). En premier lieu, il reste de l'acrylate de départ comme en témoignent les signaux oléfiniques caractéristiques de **A**. Les signaux caractéristiques de la pyrazoline **C** sont également présents, en particulier le N-H qui sort à 6.42 ppm. Enfin, une nouvelle molécule **B** est obtenue. À première vue, il semblerait qu'un cyclopropane ait été synthétisé car toutes les analyses spectroscopiques concordent. En effet, les signaux associés à la molécule inconnue **B** ressemblent très fortement à des signaux caractéristiques des cyclopropanes, bien que très hauts en terme de déplacement chimique. De plus, une expérience COSY effectuée sur le produit **B** isolé confirme que les quatre signaux lui appartenant couplent ensemble et feraient donc tous potentiellement partie d'un même cycle. Les expériences ^{19}F en RMN montrent un doublet, ce qui concorde avec un groupement CF_3 ayant un proton en α .

Peu de molécules semblables ont été trouvées dans la littérature afin de confirmer ou infirmer cette hypothèse, jusqu'à ce qu'une publication du groupe de recherche du Pr

Mykhailiuk vient lever tout doute.⁴¹ C'est finalement par spectrométrie de masse qu'il a été possible de confirmer qu'il s'agissait non pas d'un cyclopropane, mais d'un isomère de la pyrazoline **C**, dans laquelle l'insaturation n'est pas conjuguée au carbonyle de l'ester mais se situe entre les deux azotes. Voici donc la structure des deux pyrazolines identifiées autrement appelées Δ^1 et Δ^2 -pyrazolines, dépendamment de où se situe l'insaturation (figure 18).

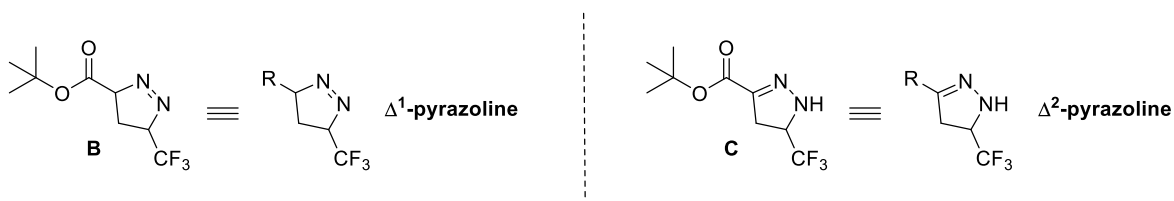


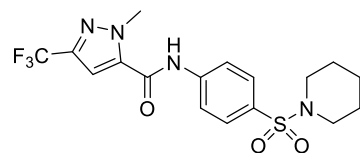
Figure 18. Structure des pyrazolines Δ^1 et Δ^2 obtenues

2.5 Synthèse de pyrazolines trifluorométhylées

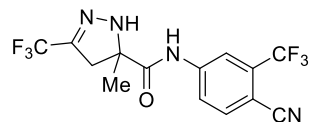
Il convient d'en savoir un peu plus sur les pyrazolines trifluorométhylées avant de poursuivre leur synthèse. Les pyrazolines au sens général jouent un rôle important dans la découverte de composés bioactifs pour le domaine pharmaceutique ainsi qu'en chimie organique de synthèse. Leur activité biologique est variée et ils servent de précurseurs aux cyclopropanes, pyrazoles et diamines.⁴¹ Comme mentionné plus tôt, le fluor et plus particulièrement le groupement trifluorométhyle sont d'intérêt capital pour la chimie médicinale. L'union d'une pyrazoline et d'un groupement trifluorométhyle représente donc une structure moléculaire très prometteuse pour l'industrie pharmaceutique.

2.5.1 Exemples de pyrazolines trifluorométhylées

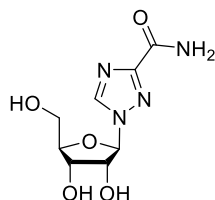
Afin de souligner l'importance de ce genre de motifs moléculaires, voici trois molécules qui ont été étudiées comme candidats potentiels pour le traitement de diverses maladies (figure 19).⁵⁰



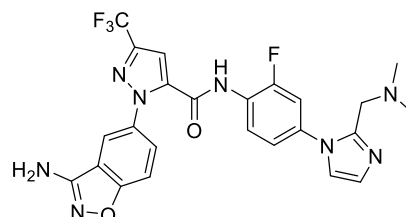
AS-136a
Antiviral
64



Modulateur sélectif du récepteur des androgènes
65



Ribavirine
Antiviral
66



Razaxaban
Inhibiteur du facteur Xa
67

Figure 19. Intérêt pharmaceutique des pyrazolines et pyrazoles trifluorométhylés

La première molécule AS-136a **64** présente un hétérocycle de type pyrazole substitué par un groupement trifluorométhyle.⁵¹ Cette molécule a été identifiée comme étant la plus prometteuse dans l'inhibition du virus de la rougeole lors d'une étude de criblage à haut débit réalisé par des chercheurs à l'Université Emory à Atlanta (USA). Elle possède une très bonne activité (IC_{50} de l'ordre 50 à 250 nM) envers une panoplie de virus de la rougeole de par le monde. De plus, elle est très sélective, contrairement aux traitements courants comme la Ribavirine® **66**, et présente donc une cytotoxicité virtuellement nulle.

La seconde molécule **65**, dont le nom n'est pas spécifié dans la littérature, a été étudiée au sein des laboratoires Johnson & Johnson en Pennsylvanie il y a une décennie.⁵² Cette molécule présente un pyrazole trifluorométhylé et s'est avérée être un agoniste sélectif et non stéroïdien des récepteurs des androgènes chez le rat. Elle est sélective dans le sens où elle cible certains tissus comme les tissus musculaires plutôt que d'autres, ce qui en fait un candidat potentiel pour réduire la fonte musculaire associée à la prise de traitements lourds dans la lutte contre le cancer et le SIDA par exemple.

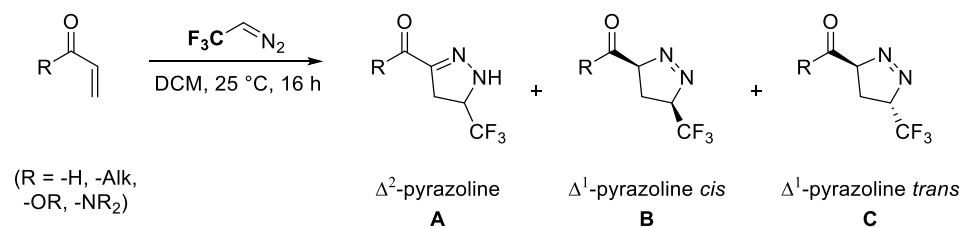
Enfin, la troisième molécule, le Razaxaban **67**, est un médicament appartenant à la famille des « xabanés » qui interviennent dans l'inhibition du facteur plaquettaire Xa.⁵³ Ce

facteur Xa est un enzyme directement impliqué dans la coagulation sanguine. Le Razaxaban est une bonne alternative à l'héparine ou aux antagonistes de la vitamine K qui sont habituellement administrés pour liquéfier le sang et/ou réduire la formation de caillots sanguins. Ce candidat clinique est donc étudié dans le traitement de maladies thromboemboliques.

2.5.2 Sélectivité de la réaction de cycloaddition

La sélectivité pour former des Δ^1 et Δ^2 -pyrazolines dépend de la nature du substrat α,β -insaturé qui est impliqué dans la réaction. En effet, plus le groupement carbonyle est électrocapteur, plus le proton en α de celui-ci est acide et donc la tautomérisation spontanée dans les conditions réactionnelles. En partant des aldéhydes α,β -insaturés jusqu'aux amides α,β -insaturés, voici la composition des bruts réactionnels obtenus dans chaque cas (tableau 11).

Tableau 11 : Formation de la Δ^1 -pyrazoline Vs. la Δ^2 -pyrazoline



Entrée	Substrat R =	Rendement A (%)	Rendement B (%)	Rendement C (%)
1	H	Quantitatif	0	0
2	Me	Quantitatif	0	0
3	<i>Ot</i> Bu	8	33	59
4	Pyrrolidine	11	9	80

Lorsque l'acroléine, un aldéhyde α,β -insaturé, a été mis en réaction avec le trifluorométhyl diazométhane à 25 °C, seule la Δ^2 -pyrazoline conjuguée **A** a été obtenue (entrée **1**, tableau 11). La même chose s'est produite lorsque la méthylvinylcétone a été

utilisée. Seule la Δ^2 -pyrazoline conjuguée **A** a été obtenue (entrée **2**, tableau 11). Cependant, les choses ont commencé à changer lorsque des substrats dont le proton en α du carbonyle est moins acide ont été utilisés. En effet, dans le cas du *tert*-butyl acrylate (un ester α,β -insaturé), un mélange de trois pyrazolines a été observé (entrée **3**, tableau 11). La tautomérisation n'étant plus spontanée dans ce cas-ci, les Δ^1 -pyrazolines non conjuguées ont été obtenues majoritairement dans un rapport diastéréoisomérique de 2 :1 en faveur du diastéréoisomère *trans* **C** par rapport au *cis* **B**. Cet effet est encore plus marqué dans le cas d'un amide α,β -insaturé. Le proton en α étant encore moins acide que l'acrylate et présentant des paramètres stériques plus marqués, il mène à un mélange 9 :1 des deux diastéréoisomères **C** et **B** susmentionnés (entrée **4**, tableau 11).

À la lueur de ces résultats, on voit effectivement que les aldéhydes et les cétones α,β -insaturés mènent au produit de tautomérisation de manière spontanée et quantitative. Les esters et amides α,β -insaturés donnent eux un mélange des Δ^1 -pyrazolines dont le rapport est probablement régi par des effets stériques et/ou électroniques. Les deux diastéréoisomères sont discernables par RMN ^1H et ^{19}F .

Des essais ont été faits en présence d'acides des Lewis tels que le : ZnI_2 , $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, ZrCl_4 , TiCl_4 , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ et $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Tous ont mené à la formation de Δ^2 -pyrazolines, ce qui est effectivement attendu d'après l'hypothèse selon laquelle un groupement carbonyle rendant le proton en α plus acide favorise la formation de Δ^2 -pyrazolines. La tautomérisation est également favorisée à plus haute température. Les pyrazolines concernées ont été analysées par RMN et GC-MS (voir partie expérimentale).

2.5.3 Résultats préliminaires avec des sulfoxides α,β -insaturés

Bien que le groupe du Pr Koenigs ait récemment décrit la synthèse de pyrazolines sur base de sulfones α,β -insaturées⁵⁶, les sulfoxides s'avéraient non réactives dans leur cas. Étant donné que des conversions de l'ordre de 50% ont été obtenues lors de nos premières tentatives sur les sulfoxides, cette voie devrait être approfondie car elle était prometteuse. Un mélange de 8 diastéréoisomères a en toute logique été obtenu en partant d'un mélange racémique du phénylvinylsulfoxide comme en témoigne le spectre RMN ^{19}F suivant (figure 20). Seuls 4 signaux sont visibles car ils sont énantiomères deux-par-deux.

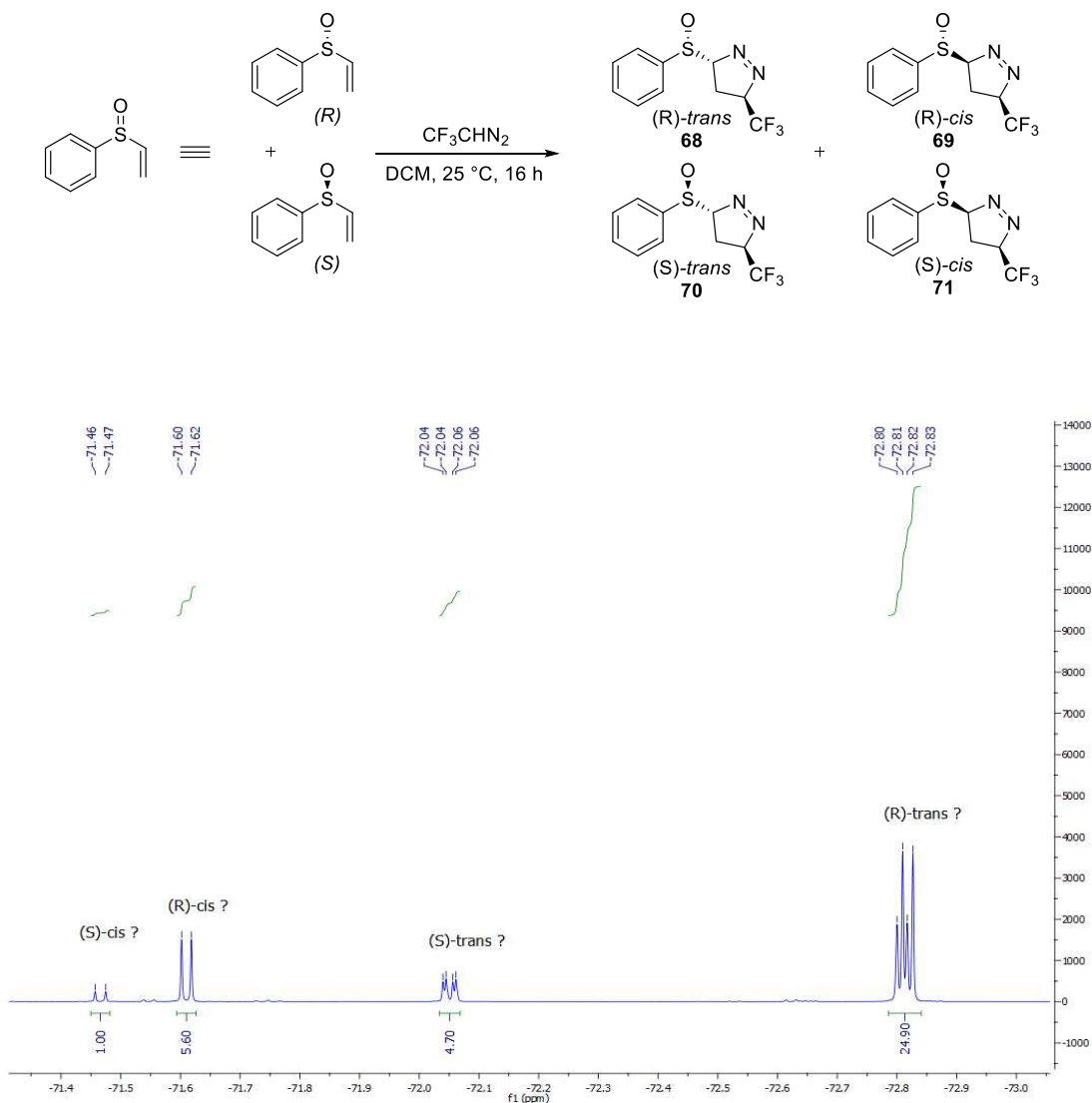


Figure 20. Résultats préliminaires de la réaction du F_3CCHN_2 avec le phénylvinyl sulfoxyde

A la vue des résultats antérieurs (voir amides point 2.5.2) où le produit majoritaire est le *trans* pour des raisons stériques, il est probable que les produits majoritaires dans ce cas-ci soient donc le *(R)-trans* **68** et le *(S)-trans* **70** des Δ^1 -pyrazolines. Un rapide calcul de type MM2 (via la logiciel ChemDraw 15.1[®]) de la conformation la plus stable corrobore l'hypothèse susmentionnée car la pyrazoline *trans* aurait une énergie totale de 7.06 kcal/mol contre 7.83 kcal/mol pour la *cis*. La conformation *trans* est donc, d'après des calculs physico-chimiques théoriques, moins haute en énergie et de ce fait plus stable. Ceci dit, des études

spectroscopiques plus poussées sont nécessaires afin de lever tout doute sur l'issue de cette réaction et la configuration des molécules en question. Il est à noter qu'aucun signal caractéristique au lien N-H n'a été observé dans le spectre RMN ^1H , mais que celui-ci apparaît après une tentative de purification sur colonne de silice. La tautomérisation est donc favorisée sur de la silice acide.

2.6 Travail futur

Dans un premier temps, il serait judicieux d'étudier d'avantage l'étendue de la réaction de synthèse des pyrazolines trifluorométhylées car les seules à avoir été décrites à ce jour sont assez exotiques.⁴⁴ En particulier, des amides α,β -insaturés substitués seraient des substrats de choix car c'est dans le cas des amides que les meilleurs rapports diastéréoisomériques ont été obtenus (schéma 40). De plus, les produits ainsi formés seraient sujets à toutes les transformations impliquant l'anhydride triflique dont il a été question au chapitre 1.

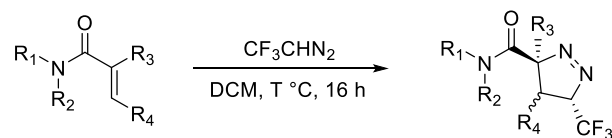


Schéma 40. Étude de l'étendue de la réaction sur des amides α,β -insaturés

Étant donné que la synthèse de Δ^2 -pyrazolines sur base d'aldéhydes en présence d'une amine comme organocatalyseur est quantitative, il serait intéressant de mesurer l'énantiosélectivité de cette réaction si un organocatalyseur chiral de type McMillan était utilisé (schéma 41).⁴⁵ Pourrait-il y avoir une influence de ce catalyseur chiral sur l'issue de la réaction de cycloaddition [3+2] ?

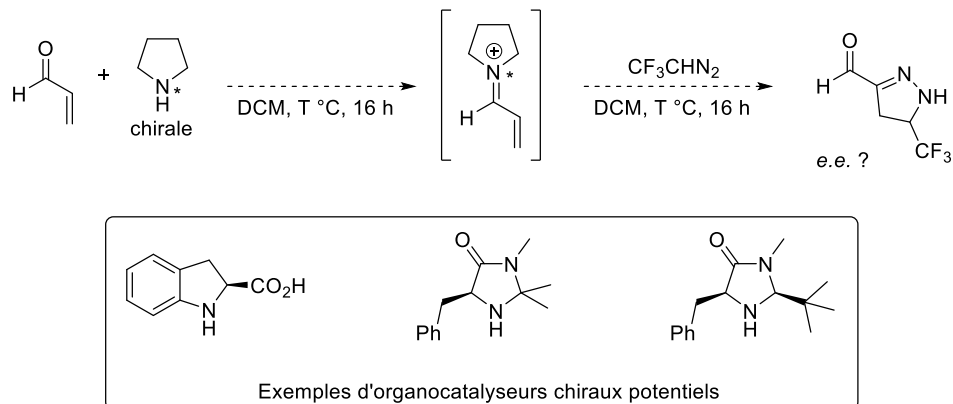


Schéma 41. Proposition de synthèse de pyrazolines trifluorométhylées énantiomériquement enrichies par organocatalyse

2.6.1 Sulfoxydes chiraux

Un test préliminaire sur des sulfoxydes α,β -insaturés a été réalisé (voir section 2.5.3). Ces substrats ont ceci d'intéressant qu'ils sont chiraux et qu'ils peuvent donc potentiellement induire une certaine énantiosélectivité dans la réaction. Il serait intéressant d'étudier ces substrats plus en détail dans la synthèse des pyrazolines trifluorométhylées.

La synthèse des sulfoxydes chiraux est largement décrite dans la littérature et peut se faire de plusieurs manières. Soit via l'oxydation du sulfure par l'eau oxygénée en présence d'un catalyseur au vanadium, soit via l'oxydation du sulfure par des enzymes/bactéries. Ils peuvent également être obtenus suite à une oxydation de Sharpless modifiée ou encore par une synthèse faisant intervenir une étape de résolution (par séparation des diastéréoisomères) entre autres.⁵⁴ À titre d'exemple, voici la synthèse par résolution décrite par le groupe du Pr Ruano 2003, qui part de la norephédrine (schéma 42).⁵⁵

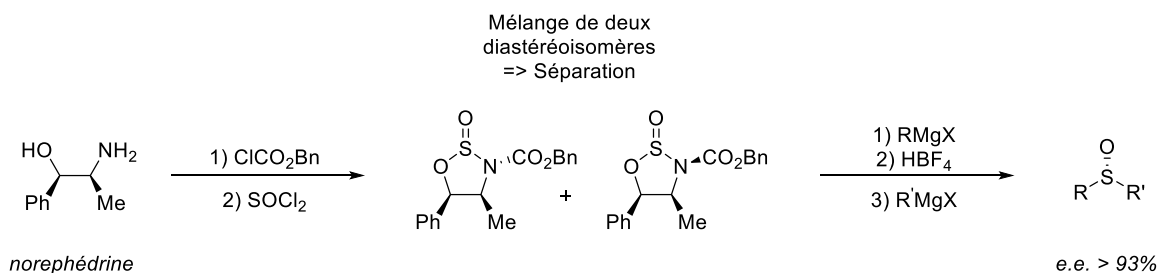


Schéma 42. Synthèse de sulfoxydes chiraux – groupe du Pr Ruano

2.6.2 Synthèse de cyclopropanes en débit continu

Pour terminer, une dernière chose qu'il serait intéressant de faire serait de synthétiser les cyclopropanes trifluorométhylés **73** à partir des pyrazolines **72** (schéma 43). Les pyrazolines sont connues comme étant des précurseurs de cyclopropanes.⁵⁷ En effet, ces hétérocycles perdent spontanément une molécule de diazote de manière irréversible sous irradiation U.V. ou sous l'effet de la chaleur pour mener au produit de contraction de cycle, à savoir le cyclopropane correspondant.

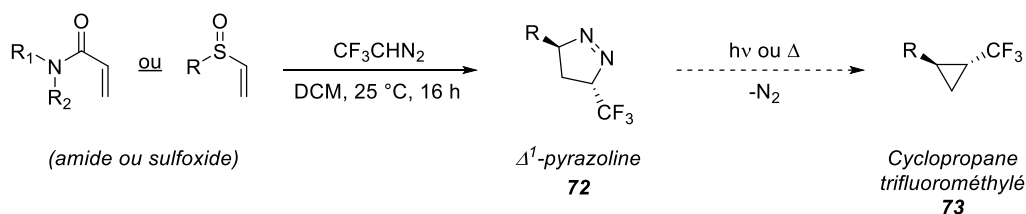


Schéma 43. Synthèse de cyclopropanes trifluorométhylés à partir des pyrazolines correspondantes

Les amides et sulfoxydes α,β -insaturés sont des substrats de choix dans ces études étant donné qu'ils ne tautomérisent pas spontanément vers la Δ^2 -pyrazoline, l'insaturation étant déjà entre les deux atomes d'azote, la libération de N_2 n'en est que plus aisée.

La chimie en débit continu pourrait être une bonne voie à explorer dans ce cas-ci. En effet, l'irradiation aux U.V. et le chauffage sont connus comme étant plus efficaces en débit

continu car la surface d'irradiation ou de transfert de chaleur est grandement augmentée dans un tube de petit diamètre interne par rapport à un ballon réactionnel classique.⁵⁸ De plus, il serait possible de tirer parti du « tube-in-tube » (voir section 2.2.2) utilisé par le groupe du Pr Kappe, afin de faciliter l'extrusion d'azote en mettant le système sous vide. Enfin, les temps de réaction devraient être écourtés en débit continu car le seul exemple de déazotation semblable décrit à ce jour prend 48 h pour se faire.⁴⁹

Enfin, advenant que la synthèse d'un diastéréoisomère majoritaire puisse être optimisée dans le cas des sulfoxides α,β -insaturés et la pyrazoline correspondante isolée, une déazotation stéréocontrôlée de ces molécules pourrait être envisagée, ce qui mènerait à la formation de cyclopropanes trifluorométhylés énantiomériquement enrichis (schéma 44). En effet, ce type de déazotation a été décrit comme étant un processus stéréocontrôlé sous irradiation.⁵⁹ L'avantage de cette méthode, si elle s'avère fructueuse, réside dans le fait qu'elle est très verte et évite l'utilisation de catalyseurs métalliques comme c'est le cas pour toutes les synthèses de cyclopropanes trifluorométhylés énantiopurs décrits à ce jour.

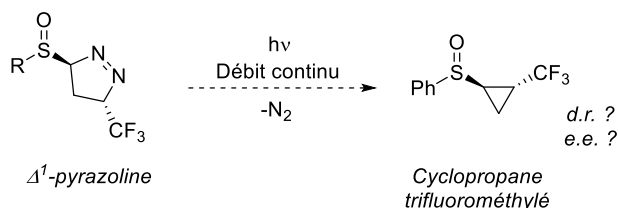


Schéma 44. Déazotation en débit continu – processus stéréocontrôlé ?

2.7 Conclusions

En conclusion, une synthèse très efficace du trifluorométhyldiazométhane en débit continu a été développée. Ce type d'approche sécuritaire et verte est d'intérêt majeur dans la chimie d'aujourd'hui, et trouve un bon nombre d'applications dans des domaines variés, principalement dans le domaine pharmaceutique.

Ce composé diazoïque a ensuite été utilisé dans la synthèse d'hétérocycles azotés de type pyrazoline. Celles-ci tautomérisent spontanément ou non en fonction de la nature du substrat insaturé de départ. En effet, alors que les aldéhydes et cétones α,β -insaturés mènent à

la synthèse quantitative de Δ^2 -pyrazolines, les amides et sulfoxides α,β -insaturés donnent principalement des Δ^1 -pyrazolines. Les acrylates ont une réactivité intermédiaire et mènent eux à un mélange de ces deux types de pyrazolines.

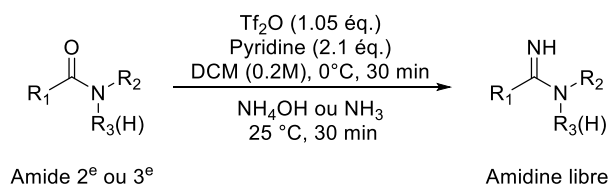
Enfin, plusieurs idées ont été lancées quant à la suite de ce projet. En particulier, la synthèse de cyclopropanes trifluorométhylés pourrait être envisagée en débit continu avec des temps de réaction beaucoup plus courts que ce qui est décrit actuellement dans la littérature.

3. Conclusions générales

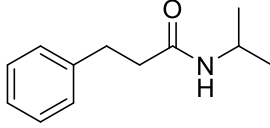
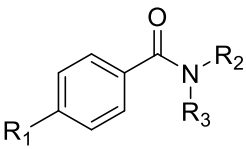
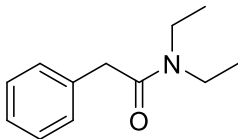
En conclusion, ce travail a été divisé en deux parties bien distinctes qui étaient cependant liées dans le fait que chacune d'entre elles faisait intervenir des molécules hautement réactives en vue de faire des transformations chimiques.

Dans la première partie, c'est l'anhydride trifluorométhanesulfonique (Tf₂O) qui a été utilisé en vue d'activer des amides autrement très stables et donc peu réactifs. Cette chimie est très bien connue du groupe du Pr Charette qui a grandement contribué aux connaissances dans le domaine ces 20 dernières années. Ces connaissances ont mené au développement d'une méthodologie de synthèse d'amidines libres secondaires et tertiaires. Bien que leur purification sur petite échelle soit compliquée, les conversions et rendements obtenus étaient toujours très bons et en général au-dessus de 90% (voir tableau 12). Les amidines sont des composés importants en chimie médicinale et la synthèse proposée ici est nettement plus verte et efficace que la synthèse classique de Pinner qui a été décrite il y a plus d'un siècle.

Tableau 12 : Synthèse d'amidines



Entrée	Amide	R ₁	R ₂	Conversions et rendements isolés (%) ^(a)
1		H	<i>i</i> Pr	98 (89)
2		H	Me	90 (64)
3		H	Cy	99 (88)
4		OMe	Cy	97 (85)
5		NO ₂	Cy	99 (64)

6		Ac	Cy	99 (86)
7		Br	Cy	97 (97)
8		-	-	95 (90)
9		H	Me	(97)
10		H	Et	99 (99)
11		<i>t</i> Bu	Allyl	92 (92)
12		OMe	Et	93 (88)
13		F	Et	87 (80)
14		Cl	Et	97 (90)
15		CO ₂ Me	Et	(95)
16		-	-	85

Entrées 1 à 8 : amidines 2°. Entrées 9 à 16 : amidines 3°. ^(a) Les chiffres hors parenthèses sont des conversions calculées par ¹H RMN. Les chiffres entre parenthèses sont les rendements isolés.

La seconde partie de ce mémoire visait à synthétiser des trifluorométhylcétones sur base de la chimie d'activation des amides décrite à la première partie. Le projet a malheureusement dû être abandonné car il faisait face à de nombreux problèmes associés à la nature même du projet. En particulier, la génération d'anions trifluorométhyle est compliquée et ceux-ci sont très instables et donc difficiles à contrôler. De plus, cet anion est extrêmement basique, ce qui empêche son utilisation dans le DCM qu'il parvient à déprotoner, même à basse température.

Une autre source de trifluorométhylation plus prometteuse a alors été envisagée : le trifluorométhyldiazométhane. Cette molécule hautement réactive est toutefois volatile, toxique et potentiellement explosive. C'est pourquoi une méthode de synthèse efficace et sécuritaire tirant profit des nombreux avantages de la chimie en débit continu a été décrite (schéma 45).



Schéma 45. Synthèse de trifluorométhyldiazométhane en débit continu

Ce composé diazoïque a ensuite été utilisé dans la synthèse de pyrazolines trifluorométhylées (voir tableau 11). Celles-ci tautomérisent spontanément ou non en fonction de la nature du substrat de départ.

En ce qui concerne les perspectives de ce mémoire, c'est principalement sur la chimie des pyrazolines trifluorométhylées que certaines idées ont été émises. Dans un premier temps, il serait intéressant de vérifier l'éventuel excès énantiomérique des pyrazolines obtenues lors de la réaction entre un aldéhyde α,β -insaturé et le trifluorométhyldiazométhane si un organocatalyseur chiral était utilisé. De plus, les sulfoxides α,β -insaturés seraient des substrats à étudier d'avantage étant donné qu'ils sont chiraux et pourraient donc potentiellement influencer l'issue de la réaction. Enfin, une synthèse de cyclopropanes trifluorométhylés a été envisagée en débit continu et devrait faire l'objet d'études plus poussées dans le domaine.

L'utilisation de molécules hautement réactives a longtemps été laissée de côté par les chimistes de synthèse car trop dangereuses ou instables à leurs yeux, et ce à juste titre. Cependant, l'avènement de la chimie en débit continu ouvre une toute nouvelle dimension quant à l'utilisation sécuritaire de ces molécules et reçoit de plus en plus d'attention de la part de la communauté scientifique. La chimie en débit continu possède des avantages indéniables et a de beaux jours devant elle.

4. Partie Expérimentale

En absence de précision, toutes les réactions ont été effectuées sous agitation magnétique et sous atmosphère d'argon. Les solvants utilisés ont été séchés sur colonne d'alumine ou distillés avant utilisation. La pyridine a été distillée avant utilisation.

Les spectres RMN ^1H (400 MHz), RMN ^{13}C (100 MHz) et RMN ^{19}F (376 MHz) ont été réalisés sur un appareil BRUKER Avance. Le solvant utilisé est le CDCl_3 et le signal du chloroforme (singulet fixé à 7.26 ppm) a été utilisé comme référence interne en RMN ^1H ainsi qu'en RMN ^{13}C (triplet fixé à 77.16 ppm). Le trifluorotoluène a été utilisé comme standard interne en RMN ^{19}F (singulet fixé à -63.72 ppm). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm sur l'échelle de déplacement chimique et les constantes de couplage sont exprimées en Hz. Les spectres RMN ^1H sont décrits comme suit : déplacement chimique (multiplicité, constantes de couplage Hz, intégration) et les spectres RMN ^{13}C comme suit : déplacement chimique. Les abréviations pour la multiplicité sont :

s	singulet
bs	singulet élargi
d	doublet
t	triplet
q	quadruplet
m	multiplet
dd	doublet dédoublé
dt	triplet dédoublé

Les spectres infrarouges ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Bruker FTIR par ATR. Les bandes d'absorption importantes sont exprimées en cm^{-1} .

Les chromatographies analytiques en phase gazeuse couplées avec un spectromètre de masse (GC-MS) ont été effectuées à l'aide d'un chromatographe Hewlett Packard 7890A GC

System, équipé d'un injecteur automatique HP 7683 series injector et d'un détecteur de masse HP 5975 inert XL EI/CI MSD équipé d'une source CI. Les produits sont injectés sur une colonne capillaire HP 5-MS (30mx0.250mm). La température des injecteurs et des détecteurs étaient de 250 °C, et le débit total du gaz porteur (hydrogène) était de 1.2 mL/min.

Les spectres de masse haute résolution (HRMS) ont été réalisés par le centre de masse de l'Université de Montréal et sont rapportés comme suit : m/Z (calculé/attendu), m/Z (mesuré/expérimental).

Bibliographie

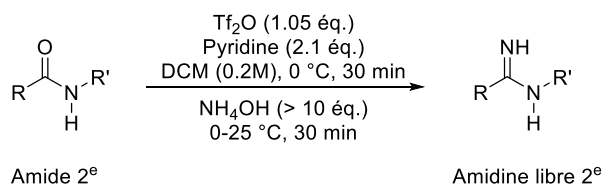
1. <https://goldbook.iupac.org/html/C/C01033.html> (accessed 23-03-2017).
2. Clayden J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P., *Organic Chemistry*. Oxford University Press, Great Clarendon Street, Oxford ox2 6DP: 2001.
3. Kemnitz C. R.; Loewen, M. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 2521-2528
4. Charette A. B.; Grenon, M., *Can. J. Chem.*, **2001**, *79*, 1697-1703
5. Falmagne J.-B.; Escudero, J.; Taleb-Sahraoui, S.; Ghosez, L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1981**, *20*, 879-880
6. Markó I.; Ronsmans, B.; Hesbain-Frisque, A.-M.; Dumas, S.; Ghosez, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2192-2194
7. Barbe G.; Charette, A. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 18-19
8. Pelletier G.; Bechara, W. S.; Charette, A. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 12817-12819
9. Bechara W. S.; Pelletier, G.; Charette, A. B., *Nat. Chem.*, **2012**, *4*, 228-234
10. Movassaghi M.; Hill, M. D.; Ahmad, O. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 10096-10097
11. Hill M. D.; Movassaghi, M., *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 6836-6844
12. Cyr P.; Régnier, S.; Bechara, W. S.; Charette, A. B., *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 3386-3389
13. (a) Bechara W. S.; Khazhieva, I. S.; Rodriguez, E.; Charette, A. B., *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 1184-1187; (b) Régnier S.; Bechara, W. S.; Charette, A. B., *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 10348-10356
14. Madelaine C.; Valerio, V.; Maulide, N., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 1583-1586
15. Tona V.; Torre, A. I. d. I.; Padmanaban, M.; Ruider, S.; González, L.; Maulide, N., *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 8348-8351
16. Belanger G.; Boudreault, J.; Lévesque, F., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 6204-6207
17. Madelaine C.; Valerio, V.; Maulide, N., *Chem. Asian J.*, **2011**, *6*, 2224-2239
18. Shriner R. L.; Neumann, F. W., *Chem. Rev.*, **1944**, 351-425
19. Kumamoto T., Amidines and Guanidines in Natural Products and Medicines. In *Superbases for Organic Synthesis: Guanidines, Amidines, Phosphazenes and Related Organocatalysts*, Ishikawa, T., Ed. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK: 2009.
20. <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/pinner-reaction.shtm> (accessed 23-03-2017).
21. Rousselet G.; Capdevielle, P.; Maumy, M., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 6395-6398
22. Oxley P.; Partridge, M. W.; Short, W. F., *J. Chem. Soc.*, **1947**, 1110-1116
23. Anastas P. T.; Kirchhoff, M. M., *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 686-694
24. Charette A. B.; Grenon, M., *Tetrahedron*, **2000**, *41*, 1677-1680
25. Régnier S. Synthèse efficace d'hétérocycles azotés par activation d'amides engendrée par l'anhydride trifluorométhanesulfonique. Mémoire de Maîtrise, Université de Montréal, 2016.
26. Fluorine. <http://www.rsc.org/periodic-table/element/9/fluorine> (accessed 23-03-2017).
27. Hans-Joachim Böhm; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M., *ChemBioChem*, **2004**, *5*, 637-643
28. Purser S.; Moore, P. R.; Swallowb, S.; Gouverneur, V., *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 320-330

29. Gauthier J. Y.; Chauret, N.; Cromlish, W.; Desmarais, S.; Duong, L. T.; Falgueyret, J.-P.; Kimmel, D. B.; Lamontagne, S.; Léger, S.; LeRiche, T.; Li, C. S.; Massé, F.; McKay, D. J.; Nicoll-Griffith, D. A.; Obella, R. M.; Palmer, J. T.; Percival, M. D.; Riendeau, D.; Robichaud, J.; Rodan, G. A.; Rodan, S. B.; Seto, C.; Thérien, M.; Truong, V.-L.; Venuti, M. C.; Wesolowski, G.; Young, R. N.; Zambonia, R.; Black, W. C., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 923-928
30. Prakash G. K. S.; Panja, C.; Vaghoo, H.; Surampudi, V.; Kultyshev, R.; Mandal, M.; Rasul, G.; Mathew, T.; Olah, G. A., *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6806-6813
31. Serizawa H.; Aikawa, K.; Mikami, K., *Chem. - Eur. J.*, **2013**, *19*, 17692-17697
32. (a) Aikawa K.; Nakamura, Y.; Yokota, Y.; Toya, W.; Mikami, K., *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 96-100; (b) Dilman A. D.; Levin, V. V., *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 831-841
33. Levin V. V.; Dilman, A. D.; Belyakov, P. A.; Struchkova, M. I.; Tartakovsky, V. A., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 281-284
34. Behr J.-B.; Chavaria, D.; Plantier-Royon, R., *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 11477
35. A. S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 8950-8958
36. Gilman; Jones, *Journal of the American Chemical Society*, **1943**, *65*, 1459
37. Pieber B.; Kappe, C. O., *Organic Letters*, **2016**, *18*, 1076 - 1079
38. Mertens L.; Hock, K. J.; Koenigs, R. M., *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 9542-9545
39. Lévesque É.; Laporte, S. T.; Charette, A. B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 837-841
40. Morandi B.; Carreira, E. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 938-41
41. Morandi B.; Carreira, E. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 4294-6
42. Morandi B.; Mariampillai, B.; Carreira, E. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 1101-1104
43. Tinoco A.; Steck, V.; Tyagi, V.; Fasan, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 5293-5296
44. Slobodyanyuk E. Y.; Artamonov, O. S.; Shishkin, O. V.; Mykhailiuk, P. K., *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 2487-2495
45. Argintaru O. A.; Ryu, D.; Aron, I.; Molander, G. A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 13656-13660
46. Morandi B.; Carreira, E. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 9085-9088
47. Arkhipov A. V.; Arkhipov, V. V.; Cossy, J.; Kovtunencko, V. O.; Mykhailiuk, P. K., *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 3406
48. Kunz R. K.; MacMillan, D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 3240-3241
49. Zhu C.-L.; Yang, L.-J.; Li, S.; Zheng, Y.; Ma, J.-A., *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 3442-3445
50. Zhang F.-G.; Wei, Y.; Yi, Y.-P.; Nie, J.; Ma, J.-A., *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3122-3125
51. Sun A.; Chandrakumar, N.; Yoon, J.-J.; Plemperb, R. K.; Snyder, J. P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 5199-5203
52. Zhang X.; Li, X.; Allan, G. F.; Sbriscia, T.; Linton, O.; Lundeen, S. G.; Sui, Z., *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 3857-3869
53. Varnes J. G.; Wacker, D. A.; Pinto, D. J. P.; Michael J. Orwat; Theroff, J. P.; Wells, B.; Galemo, R. A.; Joseph M. Luetzgen; Knabb, R. M.; Steven Bai, K. H.; Lam, P. Y. S.; Wexler, R. R., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 749-754
54. Fernández I.; Khair, N., *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 3651-3705
55. Ruano J. L. G.; Alemparte, C.; Aranda, M. T.; Zarzuelo, M. M., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 75-78
56. Hock K. J.; Mertens, L.; Metze, F. K.; Schmittmann, C.; Koenigs, R. M., *Green Chem.*, **2017**, *19*, 905-909

57. Crawford R. J.; Mishra, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 3963-3969
58. Wegner J.; Ceylan, S.; Kirschning, A., *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354, 17-57
59. Auken T. V. V.; Rinehart, K. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 3736-3

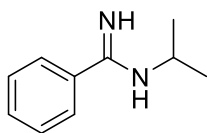
Annexe I : Amidines

Synthèse d'amidines secondaires – procédure A



L'amide secondaire (1 mmol, 1 \u00e9q.) et la pyridine (170 \u00b5L, 2.1 mmol, 2.1 \u00e9q.) sont dissous sous agitation avec du DCM anhydre (5 ml) dans un ballon monocol de 25 ml pr\u00e9alablement s\u00e9ch\u00e9 \u00e0 la flamme sous argon. La solution est alors refroidie \u00e0 0 \u00b0C en utilisant un bain de glace/eau. L'anhydride triflique (178 \u00b5L, 1.05 mmol, 1.05 \u00e9q.) est alors ajout\u00e9 goutte-\u00e0-goutte (la solution prend une teinte l\u00e9g\u00e8rement jaun\u00e2tre). Le bain refroidissant est alors retir\u00e9 et l'activation prolong\u00e9e pour 30 minutes \u00e0 temp\u00e9rature ambiante. Le m\u00e9lange r\u00e9actionnel est ensuite refroidi \u00e0 nouveau \u00e0 0 \u00b0C gr\u00e2ce \u00e0 un bain de glace et l'hydroxyde d'ammonium (1 ml, >10 \u00e9q. - 37% dans l'eau) est alors ajout\u00e9. La solution devient instantan\u00e9ment orange fonc\u00e9 et le bain refroidissant est retir\u00e9. Apr\u00e8s 30 minutes d'agitation \u00e0 la temp\u00e9rature pi\u00e8ce, de l'eau (5 ml) est ajout\u00e9e et les deux phases s\u00e9par\u00e9es \u00e0 l'aide d'une ampoule \u00e0 d\u00e9canter. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec du DCM (3 ml). Les phases organiques sont combin\u00e9es, s\u00e9ch\u00e9es sur Na₂SO₄, filtr\u00e9es et concentr\u00e9es sous pression r\u00e9duite. L'huile orange/jaune obtenue est alors mise sous la pompe \u00e0 vide \u00e0 50 \u00b0C pour 30 minutes afin de donner l'amidine secondaire libre d'une puret\u00e9 satisfaisante sous forme d'une huile color\u00e9e. L'amidine est caract\u00e9ris\u00e9e par RMN ¹H et ¹³C, Infrarouge, GC-MS et HRMS.

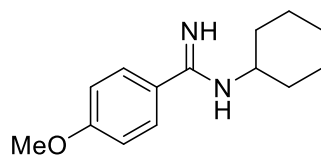
N-isopropylbenzimidamide (ND-566)



La *N*-isopropylbenzimidamide a \u00e9t\u00e9 isol\u00e9e \u00e0 89% de rendement sous forme d'une huile orange en suivant la proc\u00e9dure A d\u00e9crite plus haut.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 5.29 (bs, 1H), 4.07 (dt, J = 12.3, 6.2 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.4, 6H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :** 163.70, 138.69, 130.02, 128.79, 126.09, 43.11, 22.91. **IR (cm⁻¹) :** 2967, 1595, 1565, 1530, 1447, 1363, 1175, 1027, 908, 751, 730, 696, 651, 594 **GC-MS :** / **HRMS (m/Z) :** 163.1223 (calculé), 163.12297 (mesuré)

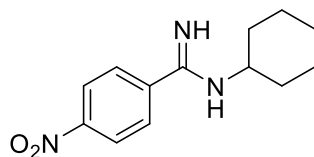
***N*-cyclohexyl-4-méthoxybenzimidamide (ND-596)**



La *N*-cyclohexyl-4-méthoxybenzimidamide a été isolée à 85% de rendement sous forme d'une huile orange en suivant la procédure **A** décrite plus haut.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.51 – 7.44 (m, 2H), 6.91 – 6.85 (m, 2H), 5.31 (bs, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 – 3.70 (m, 1H), 2.09 – 2.05 (m, 1H), 1.79 – 1.69 (m, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 1H), 1.47 – 1.36 (m, 2H), 1.28 – 1.14 (m, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :** 161.00, 127.53, 113.98, 55.50, 50.06, 33.30, 25.94, 25.08. **IR (cm⁻¹) :** 2925, 2851, 1606, 1507, 1444, 1249, 1172, 1029, 837 **GC-MS :** 234.0 m/Z à 10.359 min. **HRMS (m/Z) :** 233.1654 (calculé), 233.1648 (mesuré)

***N*-cyclohexyl-4-nitrobenzimidamide (ND-597)**

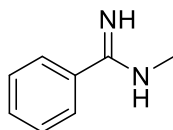


La *N*-cyclohexyl-4-nitrobenzimidamide a été isolée à 64% de rendement sous forme d'une huile orange en suivant la procédure **A** décrite plus haut.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.29 (bs, 1H), 3.71 – 3.74 (m, 1H), 2.09 – 1.97 (m, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.59 (m,

1H), 1.48 – 1.32 (m, 2H), 1.32 – 1.14 (m, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :** 148.72, 144.43, 127.48, 124.00, 33.13, 25.82, 25.01. **IR (cm⁻¹) :** 3237, 2921, 2848, 1579, 1540, 1514, 1342, 1312, 1197, 1148, 860, 831, 785, 712 **GC-MS :** 248.0 m/Z à 10.840 min. **HRMS (m/Z) :** 248.1394 (calculé), 248.13969 (mesuré)

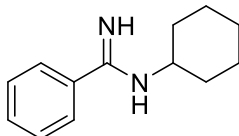
***N*-méthylbenzimidamide (ND-598)**



La *N*-méthylbenzimidamide a été isolée à 64% de rendement sous forme d'une huile orange en suivant la procédure **A** décrite plus haut.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 3H), 5.44 (bs, 1H), 2.87 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :** 164.39, 137.64, 129.93, 128.53, 126.03, 29.33. **IR (cm⁻¹) :** 3244, 3059, 2934, 2894, 1598, 1566, 1488, 1445, 1412, 1365, 1199, 1152, 1029, 778, 697 **GC-MS :** 135.9 m/Z à 6.682 min. **HRMS (m/Z) :** 135.0917 (calculé), 135.09118 (mesuré)

***N*-cyclohexylbenzimidamide (ND-575)**



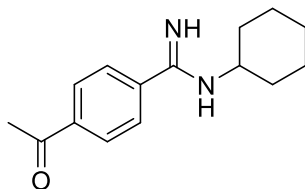
La *N*-cyclohexylbenzimidamide a été isolée à 88% de rendement sous forme d'une huile orange en suivant la procédure **A** décrite plus haut.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.53 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 3H), 5.59 – 4.64 (bs, 1H), 3.82 – 3.71 (m, 1H), 2.13 – 2.04 (m, 2H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.69 – 1.59 (m, 1H), 1.50 – 1.36 (m, 2H), 1.31 – 1.15 (m, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :** 138.76, 130.01, 128.78, 126.09, 77.36, 50.07, 33.23, 25.92, 25.05. **IR (cm⁻¹) :** 3022,

2927, 2850, 1594, 1560, 1489, 1450, 1354, 1194, 1148, 1087, 1076, 889, 830, 782, 693, 582

GC-MS : 203.0 m/Z à 9.002 min. **HRMS (m/Z)** : 203.1543 (calculé), 203.15444 (mesuré)

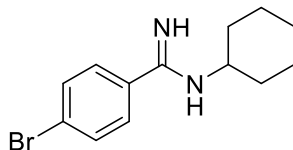
4-acetyl-*N*-cyclohexylbenzimidamide (ND-601)



La 4-acetyl-*N*-cyclohexylbenzimidamide a été isolée à 86% de rendement sous forme d'une huile orange en suivant la procédure **A** décrite plus haut.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.30 (bs, 1H), 3.79 – 3.66 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.13 – 2.03 (m, 2H), 1.82 – 1.72 (m, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 1H), 1.50 – 1.37 (m, 2H), 1.31 – 1.17 (m, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** : 197.50, 142.78, 138.13, 128.78, 128.56, 127.29, 126.52, 33.18, 26.84, 25.87, 25.04. **IR (cm⁻¹)** : 3272, 2925, 2851, 1676, 1597, 1519, 1360, 1265, 1148, 847, 793, 608, 578 **GC-MS** : 245.0 m/Z à 10.731 min. **HRMS (m/Z)** : 245.1648 (calculé), 245.1642 (mesuré)

4-bromo-*N*-cyclohexylbenzimidamide (ND-603)

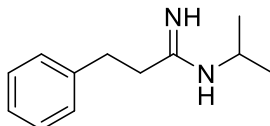


La 4-bromo-*N*-cyclohexylbenzimidamide a été isolée à 97% de rendement sous forme d'une huile orange en suivant la procédure **A** décrite plus haut.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.29 (bs, 1H), 3.73 – 3.59 (m, 1H), 2.09 – 1.97 (m, 2H), 1.78 – 1.67 (m, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 1H), 1.46 – 1.32 (m, 2H), 1.27 – 1.13 (m, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** : 162.12, 137.54, 131.82, 127.81, 124.12, 50.34, 33.14, 25.84, 25.00. **IR (cm⁻¹)** : 3260, 2929, 2850, 1590, 1551, 1482, 1448, 1196, 1148, 1065, 1008, 838, 796, 782, 732 **GC-MS** : 2 pics de

281.0 et 283.0 (~50/50) m/Z à 10.271 min. **HRMS (m/Z)** : 281.0648 (calculé), 281.06486 (mesuré)

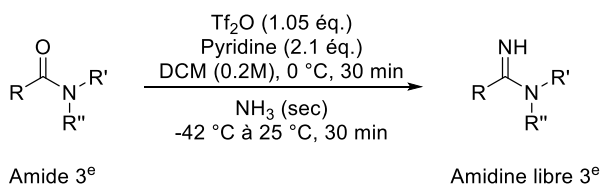
N-isopropyl-3-phenylpropanimidamide (ND-605)



La N-isopropyl-3-phenylpropanimidamide a été isolée à 90% de rendement sous forme d'une huile orange en suivant la procédure **A** décrite plus haut.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.20 – 7.13 (m, 3H), 5.02 (bs, 1H), 3.78 (dt, J = 12.9, 6.4 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.06 (d, J = 6.5 Hz, 6H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** : 164.29, 140.65, 128.50, 128.34, 126.26, 42.25, 33.52, 33.45, 22.60. **IR (cm⁻¹)** : 2971, 2931, 2872, 1576, 1449, 1377, 1361, 1217, 1099, 1075, 1030, 751, 697, 637, 572, 519 **GC-MS** : 191.0 m/Z à 7.908 min. **HRMS (m/Z)** : 191.1543 (calculé), 191.15377 (mesuré)

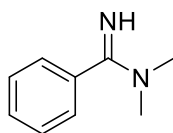
Synthèse d'amidines tertiaires – procédure B



L'amide tertiaire (1 mmol, 1 éq.) et la pyridine (89 µL, 1.1 mmol, 1.1 éq. - distillée) ont été dissous sous agitation avec du DCM anhydre (5 ml) dans un ballon monocol de 25 ml préalablement séché à la flamme sous argon. La solution est alors refroidie à 0 °C en utilisant un bain de glace/eau. L'anhydride triflique (178 µL, 1.05 mmol, 1.05 éq.) est alors ajouté goutte-à-goutte (la solution prend une teinte légèrement jaunâtre). Le bain refroidissant est alors retiré et l'activation prolongée pour 30 minutes à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à -42 °C grâce à un bain de glace sèche/acétonitrile et de

l'ammoniac gazeux (séché sur une cartouche de Drierite[®]) est alors bullé dans la solution. La solution devient orange foncé instantanément, puis redevient jaune, après quoi le bullage est arrêté (~15 secondes). Le bain refroidissant est retiré et la réaction agitée pendant 30 minutes à température ambiante. De l'eau (5 ml) est ensuite ajoutée et les deux phases séparées à l'aide d'une ampoule à décanter. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec du DCM (3 ml). Les phases organiques sont combinées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. L'huile orange/jaune obtenue est alors mise sous la pompe à vide à 50 °C pour 30 minutes afin de donner l'amidine tertiaire libre d'une pureté satisfaisante sous forme d'une huile colorée. L'amidine est caractérisée par RMN ¹H et ¹³C, Infrarouge, GC-MS et HRMS.

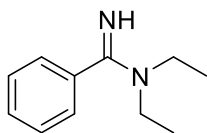
***N,N*-diméthylbenzimidamide (ND-612)**



La *N,N*-diméthylbenzimidamide a été isolée à 97% de rendement sous forme d'une huile orange en suivant la procédure **B** décrite plus haut.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.39 – 7.31 (m, 5H), 2.93 (s, 6H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 170.17, 138.81, 129.04, 128.63, 126.90, 38.86. **IR (cm⁻¹) :** 3057, 2926, 1586, 1566, 1509, 1478, 1444, 1401, 1361, 1279, 1174, 1060, 1027, 988, 777, 741, 696, 637, 575 **GC-MS :** 148.9 m/Z à 6.332 min. **HRMS (m/Z) :** 149.1077 (calculé), 149.10732 (mesuré)

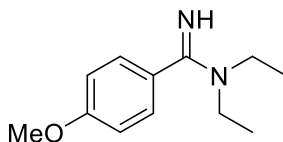
***N,N*-diéthylbenzimidamide (ND-615)**



La *N,N*-diéthylbenzimidamide a été isolée à 99% de rendement sous forme d'une huile orange en suivant la procédure **B** décrite plus haut.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.29 – 7.24 (m, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 3H), 6.18 (bs, 1H), 3.23 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 6H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 168.42, 138.92, 128.53, 128.34, 126.27, 41.90, 13.10. **IR (cm⁻¹) :** 2970, 2922, 1562, 1501, 1443, 1378, 1218, 1174, 1069, 773, 701 **GC-MS :** 178.0 m/Z à 7.383 min. **HRMS (m/Z) :** 177.1379 (calculé), 177.13862 (mesuré)

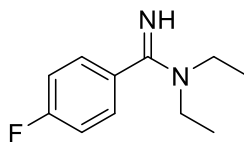
***N,N*-diethyl-4-méthoxybenzimidamide (ND-616)**



La *N,N*-diethyl-4-méthoxybenzimidamide a été isolée à 88% de rendement sous forme d'une huile orange en suivant la procédure **A** décrite plus haut.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.18 – 7.13 (m, 2H), 6.82 – 6.75 (m, 2H), 6.04 (bs, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.27 – 3.17 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 6H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 168.60, 159.67, 131.77, 127.75, 113.62, 55.16, 41.88, 13.14. **IR (cm⁻¹) :** 2966, 2931, 2870, 2836, 1609, 1561, 1512, 1422, 1376, 1290, 1244, 1171, 1071, 1029, 923, 835, 782, 580, 498 **GC-MS :** 207.0 m/Z à 8.324 min. **HRMS (m/Z) :** 207.1483 (calculé), 207.14919 (mesuré)

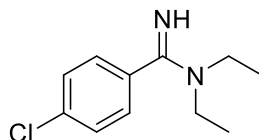
***N,N*-diethyl-4-fluorobenzimidamide (ND-622)**



La *N,N*-diethyl-4-fluorobenzimidamide a été isolée à 80% de rendement sous forme d'une huile orange en suivant la procédure **B** décrite plus haut.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.25 – 7.17 (m, 2H), 7.02 – 6.93 (m, 2H), 6.01 (bs, 1H), 3.22 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 6H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 167.67, 163.85, 161.38, 135.44, 135.40, 128.34, 128.25, 115.49, 115.28, 41.95, 13.16. **IR (cm⁻¹) :** 2971, 2932, 2871, 1600, 1565, 1510, 1457, 1423, 1378, 1220, 1176, 1156, 1072, 923, 842, 784, 729, 555 **GC-MS :** 195.0 m/Z at 6.967 min. **HRMS (m/Z) :** 195.1292 (calculé), 195.12909 (mesuré)

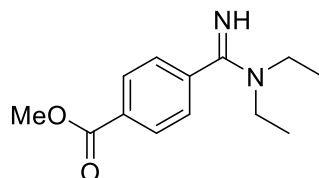
4-chloro-*N,N*-diethylbenzimidamide (ND-623)



La 4-chloro-*N,N*-diethylbenzimidamide a été isolée à 90% de rendement sous forme d'une huile orange en suivant la procédure **B** décrite plus haut.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.23 – 7.16 (m, 2H), 7.15 – 7.08 (m, 2H), 5.97 (bs, 1H), 3.22 – 3.11 (m, 4H), 1.03 – 0.93 (m, 6H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 167.31, 137.61, 134.26, 128.51, 128.50, 127.67, 127.66, 41.78, 13.05. **IR (cm⁻¹) :** 2970, 2932, 2871, 1575, 1558, 1455, 1421, 1377, 1362, 1291, 1087, 1014, 923, 832, 785, 727, 551 **GC-MS :** 211.0 m/Z à 7.930 min. **HRMS (m/Z) :** 211.0996 (calculé), 211.09901 (mesuré)

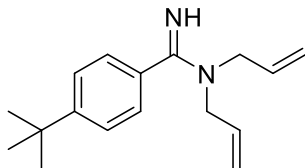
Méthyl 4-(*N,N*-diethylcarbamimidoyl)benzoate (ND-626)



La Méthyl 4-(*N,N*-diethylcarbamimidoyl)benzoate a été isolée à 95% de rendement sous forme d'une huile orange en suivant la procédure **B** décrite plus haut.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.95 (bs, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.28 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 6H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 167.45, 166.30, 143.57, 143.56, 130.09, 129.73, 129.72, 126.35, 126.34, 52.10, 52.08, 41.81, 13.14. **IR (cm⁻¹) :** 3315, 2970, 2932, 2871, 1720, 1579, 1433, 1272, 1224, 1172, 1100, 1071, 1018, 852, 820, 778, 716 **GC-MS :** 235.1 m/Z à 9.046 min. **HRMS (m/Z) :** 235.1441 (calculé), 235.14392 (mesuré)

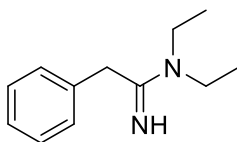
***N,N*-diallyl-4-(*tert*-butyl)benzimidamide (ND-629)**



La *N,N*-diallyl-4-(*tert*-butyl)benzimidamide a été isolée à 92% de rendement sous forme d'une huile orange en suivant la procédure **B** décrite plus haut.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 6.29 (bs, 1H), 5.87 – 5.74 (m, 2H), 5.18 (t, J = 1.4 Hz, 2H), 5.14 (dq, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 1.32 (s, 9H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ : 169.39, 152.07, 135.79, 134.05, 126.28, 125.35, 116.71, 49.68, 34.72, 31.30. **IR (cm⁻¹)** : 3077, 2961, 2905, 2867, 1639, 1610, 1578, 1456, 1408, 1363, 1267, 1198, 1111, 991, 918, 837, 704, 598, 568 **GC-MS** : 257.1 m/Z à 9.133 min. **HRMS (m/Z)** : 257.2012 (calculé), 257.20077 (mesuré)

***N,N*-diethyl-2-phenylacetimidamide (ND-632)**

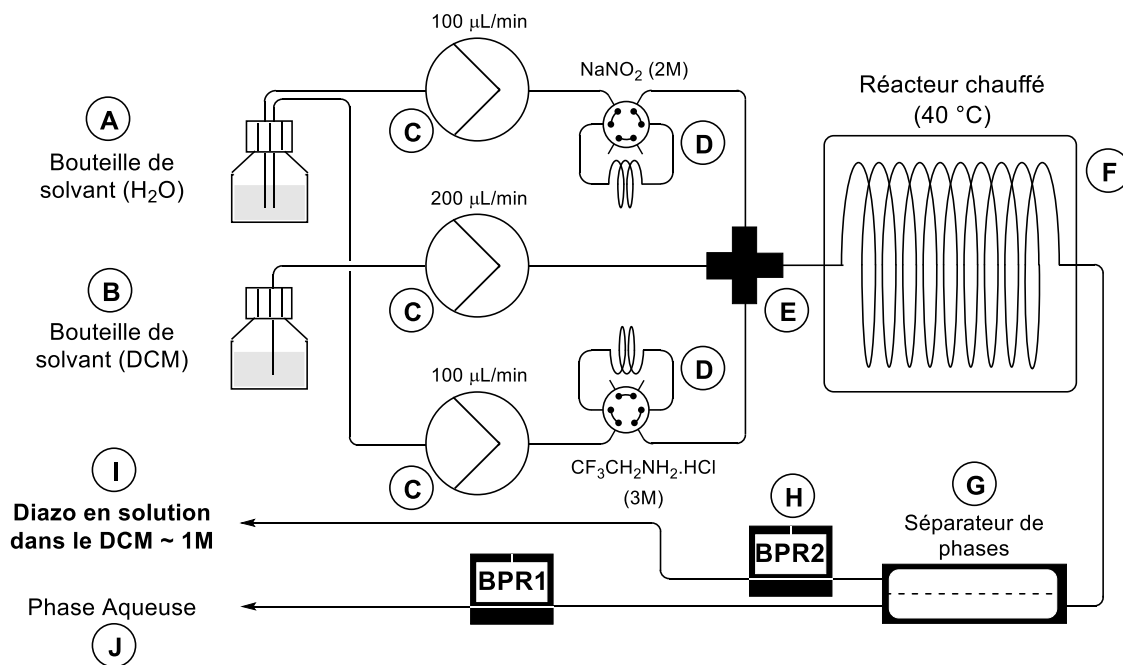


La *N,N*-diethyl-2-phenylacetimidamide a été estimée à 85% de conversion sous forme d'une huile orange en suivant la procédure **B** décrite plus haut.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.34 – 7.15 (m, 5H), 5.77 (bs, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.32 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 6H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ : 165.03, 135.83, 129.14, 128.78, 126.99, 42.00, 41.38, 13.33. **IR (cm⁻¹)** : 2971, 2931, 2872, 1576, 1449, 1377, 1361, 1217, 1099, 1075, 1030, 751, 697, 637, 572, 519 **GC-MS** : 191.0 m/Z à 7.886 min. **HRMS (m/Z)** : 191.1542 (calculé), 191.15362 (mesuré)

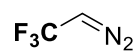
Annexe II : Composés trifluorométhylés

Trifluorométhyldiazométhane en débit continu

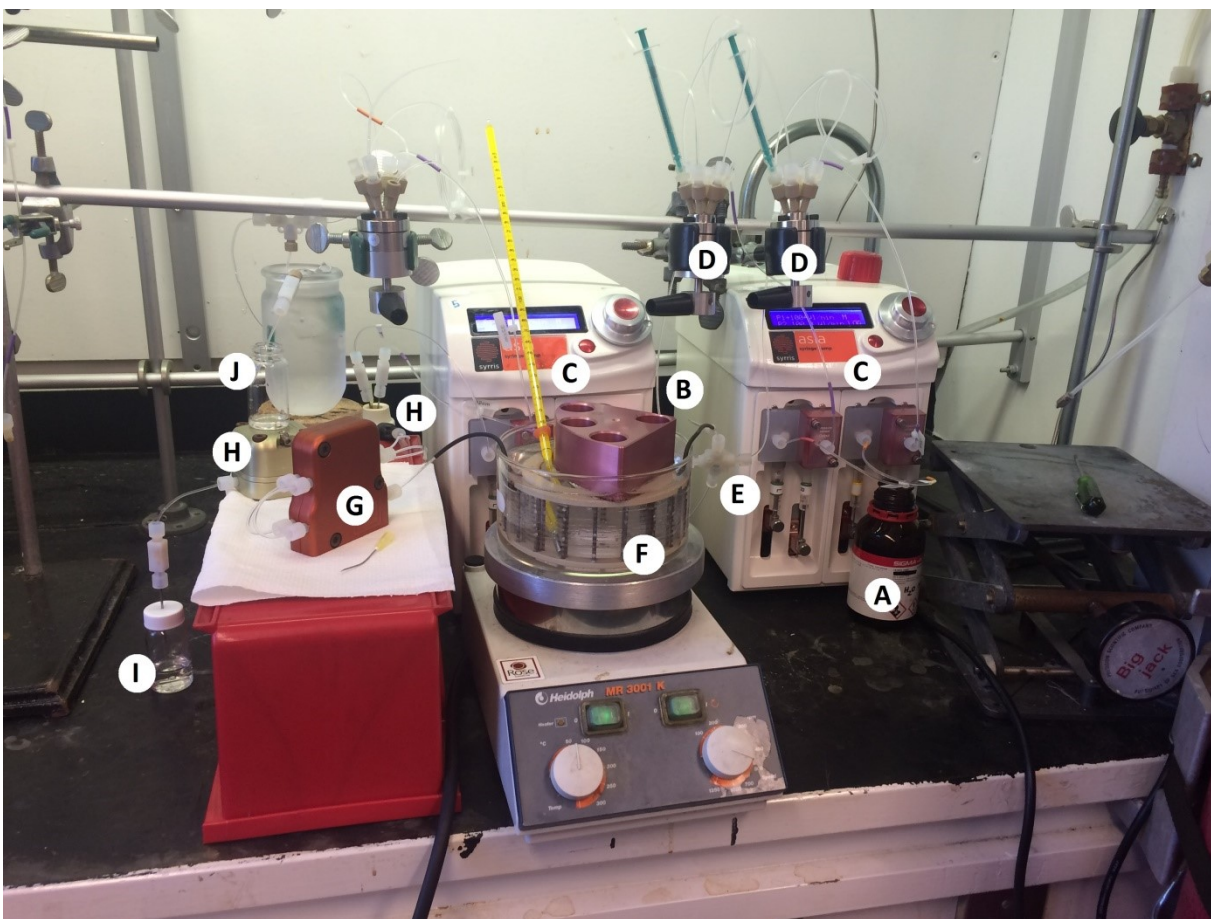


Le trifluorométhyldiazométhane fut synthétisé en utilisant le montage en débit continu suivant (voir schéma ci-dessus et photo du montage avec légende ci-dessous). Deux solutions aqueuses (une de NaNO₂ à 2M et l'autre de CF₃CH₂NH₂.HCl à 3M) sont injectées dans le système au niveau des boucles d'injection **D** (d'un volume de 500 µL chacune) pour un volume total de 1 ml. Les deux solutions rencontrent un flux de DCM (technique) **A** au niveau d'une pièce en X **E** après avoir été pompées par des pompes Syris® (Asaia) **C**. Les solutions aqueuses ont un débit de 100 µL/min chacune et le flux de DCM est pompé à 200 µL/min pour un débit total de 400 µL/min. Le mélange biphasique entre alors dans un réacteur chauffé à 40 °C **F** d'un volume de 5 ml pour un temps de résidence de 12,5 min. On voit la formation du composé diazoïque qui est jaune intense. Les deux phases sont alors séparées au niveau d'un séparateur de phases liquide/liquide Zaiput® **G**, de part et d'autre d'une membrane hydrophobe microporeuse (pores de 1µm). La séparation est très efficace si la pression du côté organique est ajustée à 6.6 bar **H** alors qu'elle est fixée à 40 psi du côté aqueux **H**. On récupère de cette manière une solution de trifluorométhyldiazométhane dans le DCM à ~1M **I**.

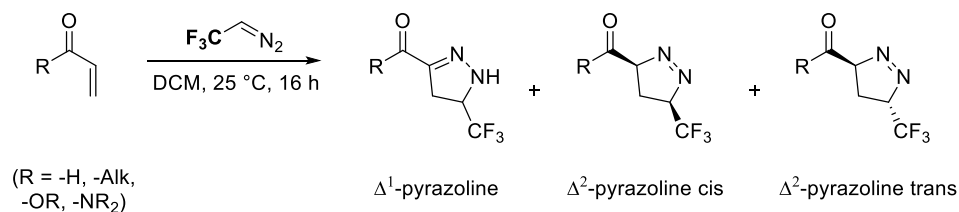
La phase aqueuse est récupérée en **J**. Il est préférable de récupérer la solution à froid (0 °C ou moins) car le composé diazoïque est volatil au dessus de 18 °C. La concentration de la solution finale est alors estimée par analyse ^1H et ^{19}F RMN avec le trifluorotoluène (fixé à -63.72 ppm) comme standard interne (voir spectres RMN en annexe).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.43 (q, $^3J_{\text{H-F}} = 3.95$ Hz, 1H). RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3)
 δ : -56.02 (d, $^3J_{\text{F-H}} = 3.86$ Hz, 3F).



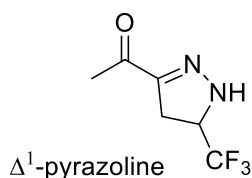
Pyrazolines trifluorométhylées – procédure C



Le substrat α,β -insaturé (0.5 mmol, 1 éq.) est dissous dans 1 ml de DCM anhydre dans un vial micro-ondes de 5 ml préalablement séché à la flamme sous argon. La solution est alors agitée à température ambiante pour 5 min. Le composé diazoïque (1 ml à 1M, 1 mmol, 2 éq.) sortant du système en débit continu est ensuite additionné goutte-à-goutte. La solution jaune est alors agitée à température ambiante pendant 16 h (vial bouché hermétiquement par une capsule). Il n'y a pas dévolution de N₂ remarquable, et la solution semble se décolorer avec le temps.

Le lendemain matin, le DCM est directement évaporé sous pression réduite, et le produit brut (généralement sous forme d'un solide blanc ou d'une huile jaunâtre lorsqu'il s'agit d'une pyrazoline- Δ^1 ou - Δ^2 respectivement) est analysé par RMN ¹H et ¹⁹F et le cas échéant GC-MS et IR. Lorsque possible, le produit fut purifié par chromatographie flash sur gel de silice 25% à 50% AcOEt dans l'Hexane (attention : les pyrazolines- Δ^2 sont susceptibles à la tautomérisation sur la silice pour mener aux pyrazolines- Δ^1 plus stables).

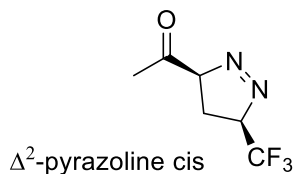
1-(5-(trifluorométhyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)ethan-1-one (ND491)



La pyrazoline a été isolée à 33% de rendement sous forme d'un solide blanc en suivant la procédure C décrite plus haut.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.61 (s, 1H), 4.44 – 4.32 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 18.0, 12.4 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 18.0, 8.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). **RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ :** -77.48 (d, J = 7.0 Hz)

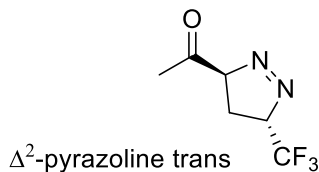
1-((3S,5R)-5-(trifluorométhyl)-4,5-dihydro-3H-pyrazol-3-yl)ethan-1-one (ND491)



La pyrazoline a été isolée à 12% de rendement sous forme d'une huile jaune en suivant la procédure C décrite plus haut.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.34 (td, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 5.04 – 4.93 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.03 (td, J = 9.1, 1.0 Hz, 2H). **RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ :** -71.61 (d, J = 7.9 Hz)

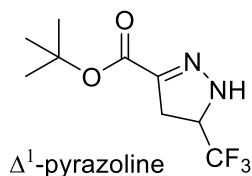
1-((3S,5S)-5-(trifluorométhyl)-4,5-dihydro-3H-pyrazol-3-yl)ethan-1-one (ND491)



La pyrazoline a été isolée à 55% de rendement sous forme d'une huile jaune en suivant la procédure C décrite plus haut.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.71 (ddd, J = 9.6, 5.2, 2.8 Hz, 1H), 5.23 – 5.13 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.35 (ddd, J = 13.7, 9.9, 5.2 Hz, 1H), 1.71 (ddd, J = 13.7, 9.6, 6.6 Hz, 1H). **RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ :** -71.90 (d, J = 8.2 Hz).

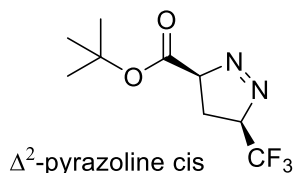
tert-butyl 5-(trifluorométhyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxylate (ND-470)



La pyrazoline a été isolée à 44% de rendement sous forme d'un solide blanc en suivant la procédure C décrite plus haut.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.40 (s, 1H), 4.47 – 4.29 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 18.0, 12.3 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 18.0, 8.5 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H). **RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ :** -78.13 (d, J = 6.9 Hz).

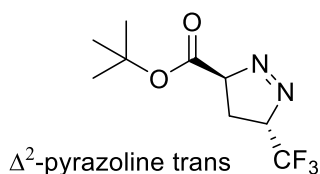
***tert*-butyl (3S,5R)-5-(trifluorométhyl)-4,5-dihydro-3H-pyrazole-3-carboxylate (ND472)**



La pyrazoline a été estimée à 53% de rendement sous forme d'une huile jaune en suivant la procédure C décrite plus haut.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.07 (td, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 5.00 – 4.88 (m, 1H), 2.22 – 2.12 (m, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 1H), 1.49 (s, 9H). **RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ :** -72.32 (d, J = 7.9 Hz).

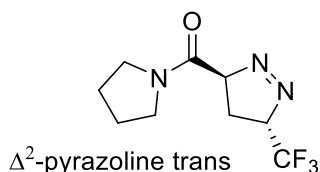
***tert*-butyl (3S,5S)-5-(trifluorométhyl)-4,5-dihydro-3H-pyrazole-3-carboxylate (ND472)**



La pyrazoline a été estimée à 27% de rendement sous forme d'une huile jaune en suivant la procédure C décrite plus haut.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.46 (ddd, J = 9.5, 4.7, 2.5 Hz, 1H), 5.26 – 5.16 (m, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 1.91 – 1.75 (m, 1H), 1.46 (s, 9H). **RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ :** -72.72 (d, J = 8.2 Hz).

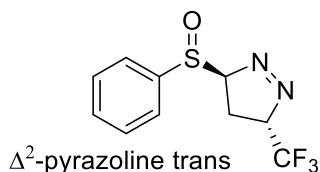
**pyrrolidin-1-yl((3S,5S)-5-(trifluorométhyl)-4,5-dihydro-3H-pyrazol-3-yl)méthanone
(ND653)**



Le diastéréoisomère *trans* (majoritaire à 9:1) a été isolé à 81% de rendement sous forme d'une huile jaune en suivant la procédure C décrite plus haut.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.82 – 5.74 (m, 1H), 5.34 – 5.21 (m, 1H), 4.29 (dt, $J = 10.1, 6.7$ Hz, 1H), 3.80 (dt, $J = 10.0, 7.0$ Hz, 1H), 3.57 – 3.41 (m, 2H), 2.56 (ddd, $J = 13.3, 9.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 2H), 2.01 – 1.87 (m, 2H), 1.69 (ddd, $J = 13.1, 9.2, 7.5$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 162.95, 124.01 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 278.9$ Hz), 92.53, 90.08 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 27.6$ Hz), 47.30, 46.69, 26.19, 24.42, 20.41. **RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ :** -71.70 (d, $J = 8.2$ Hz). **IR (cm^{-1}) :** 3225, 2975, 2948, 2885, 1634, 1450, 1375, 1264, 1230, 1181, 1158, 1116, 984, 940, 889, 515. **HRMS (m/Z) :** 236.1011 (calculé), 236.1008 (mesuré)

(3R,5S)-3-((S)-phenylsulfinyl)-5-(trifluorométhyl)-4,5-dihydro-3H-pyrazole (ND636)

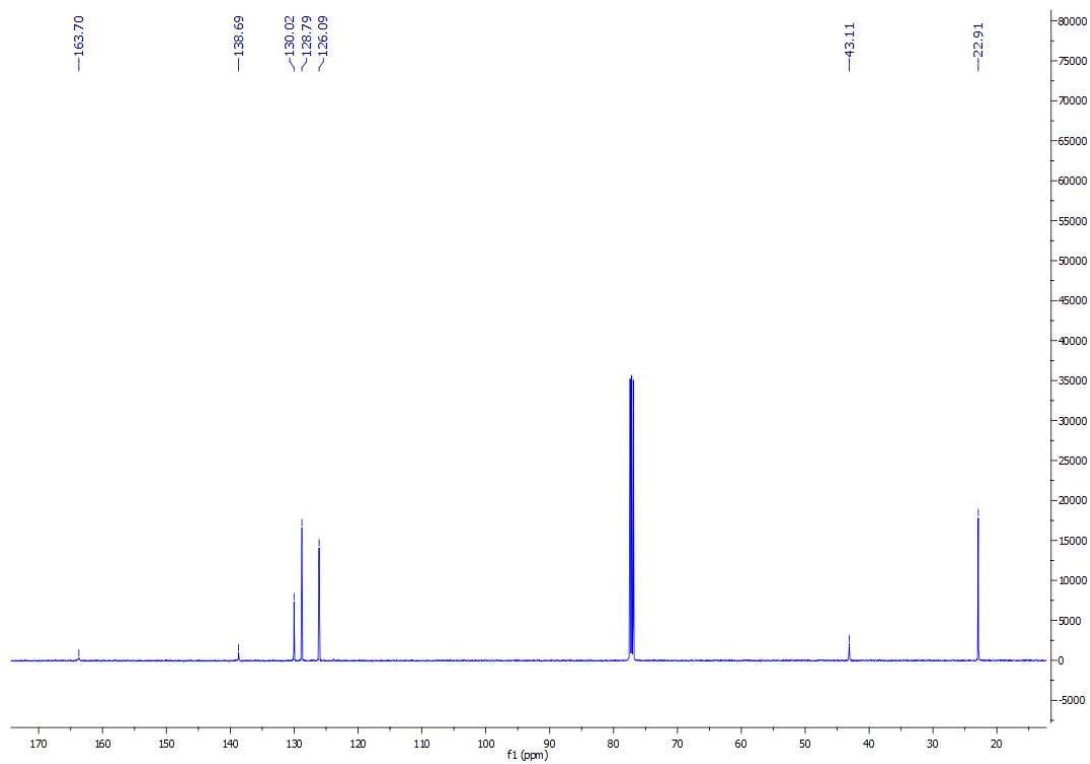
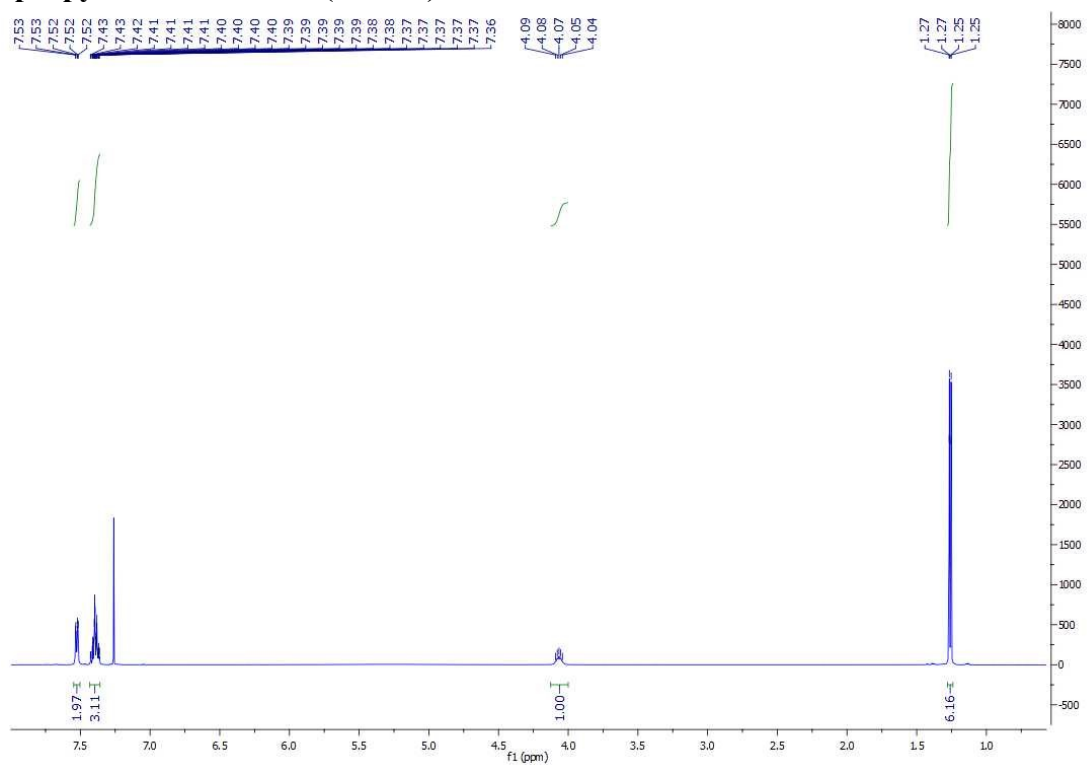


Le diastéréoisomère *trans* a été estimé à 47% de rendement sous forme d'une huile jaune en suivant la procédure C décrite plus haut.

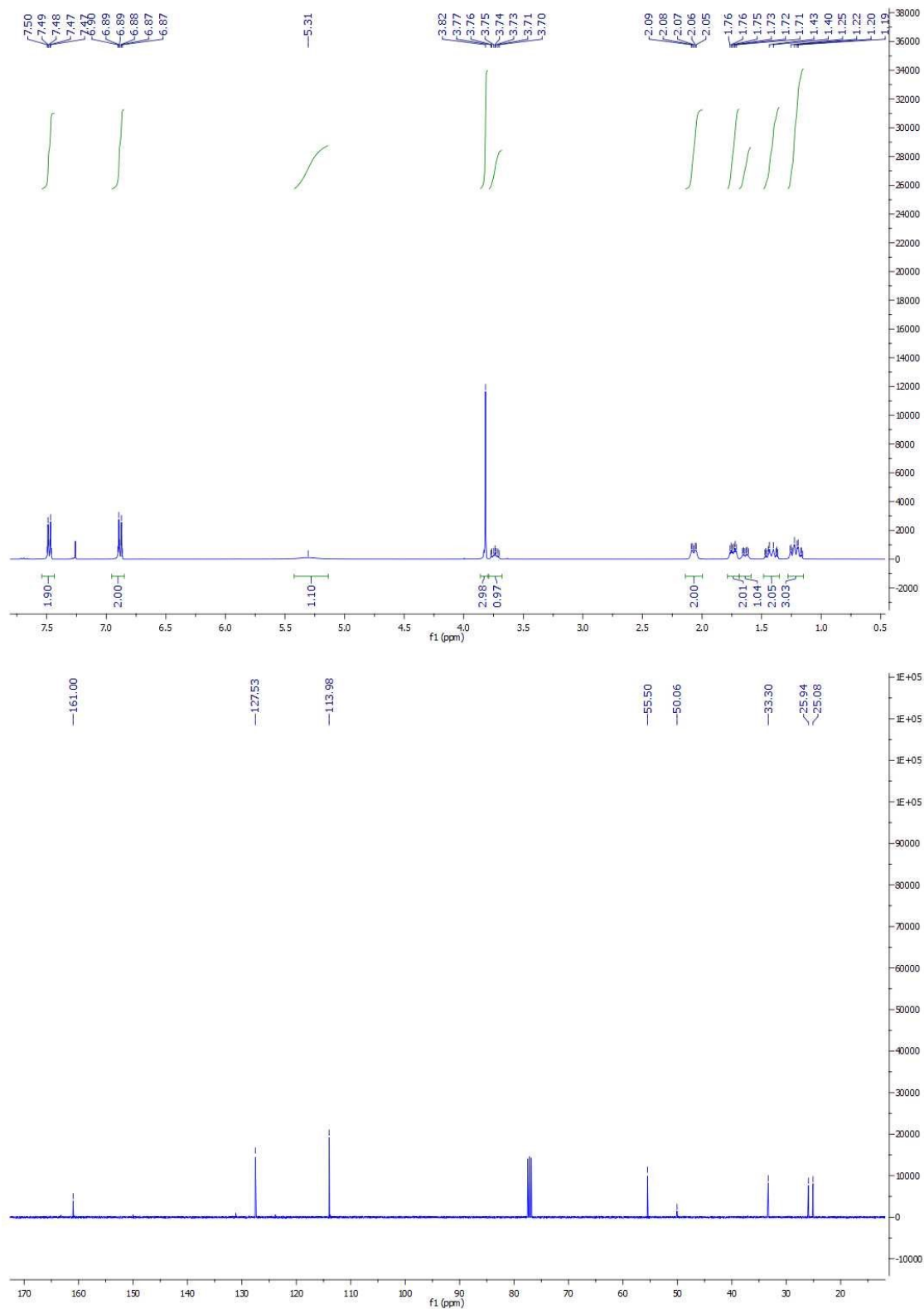
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.68 – 7.54 (m, 5H), 5.84 (ddd, $J = 9.2, 4.3, 2.7$ Hz, 1H), 5.28 – 5.15 (m, 1H), 2.32 (ddd, $J = 14.2, 9.8, 4.4$ Hz, 1H), 1.65 – 1.50 (m, 1H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 140.22, 131.98, 130.03, 124.02, 109.29, 89.47 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 28.24$ Hz), 14.54. **RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ :** -71.79 (d, $J = 8.1$ Hz). **IR (cm^{-1}) :** 2923, 1445, 1368, 1262, 1240, 1183, 1150, 1113, 1085, 1065, 1040, 994, 951, 885, 749, 708, 689, 527, 484. **HRMS (m/Z) :** 235.0399 (calculé), 235.0389 (mesuré)

Spectres ^1H et ^{13}C RMN respectivement

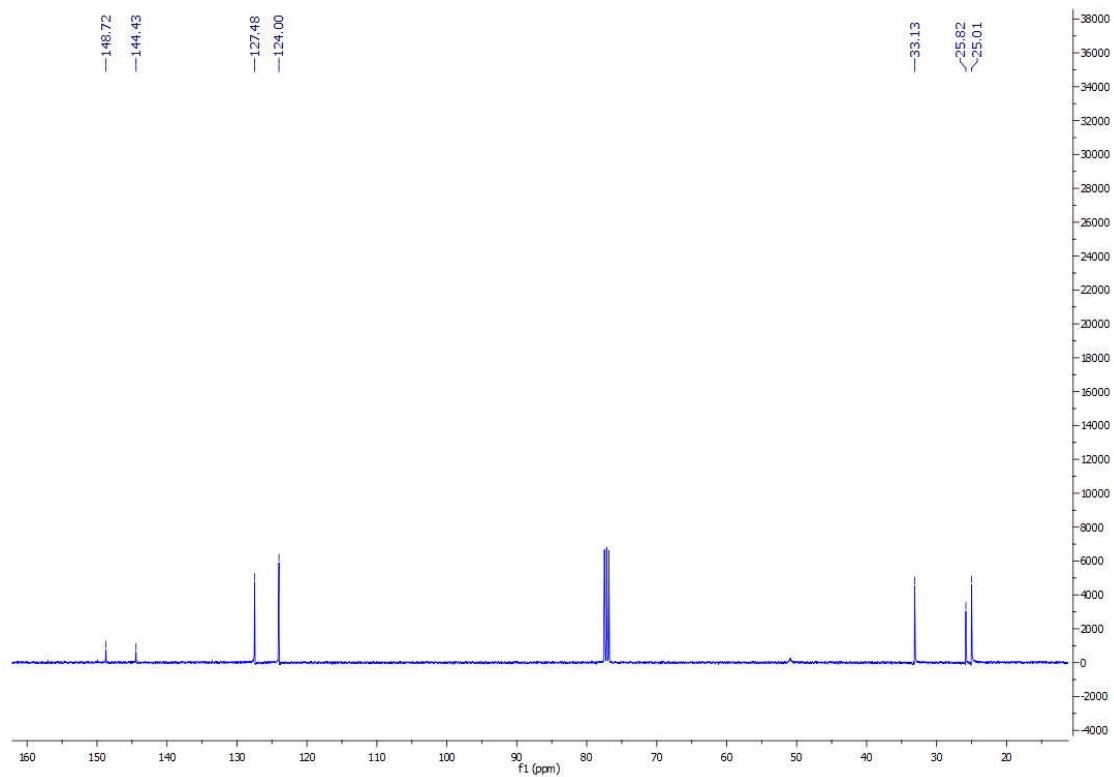
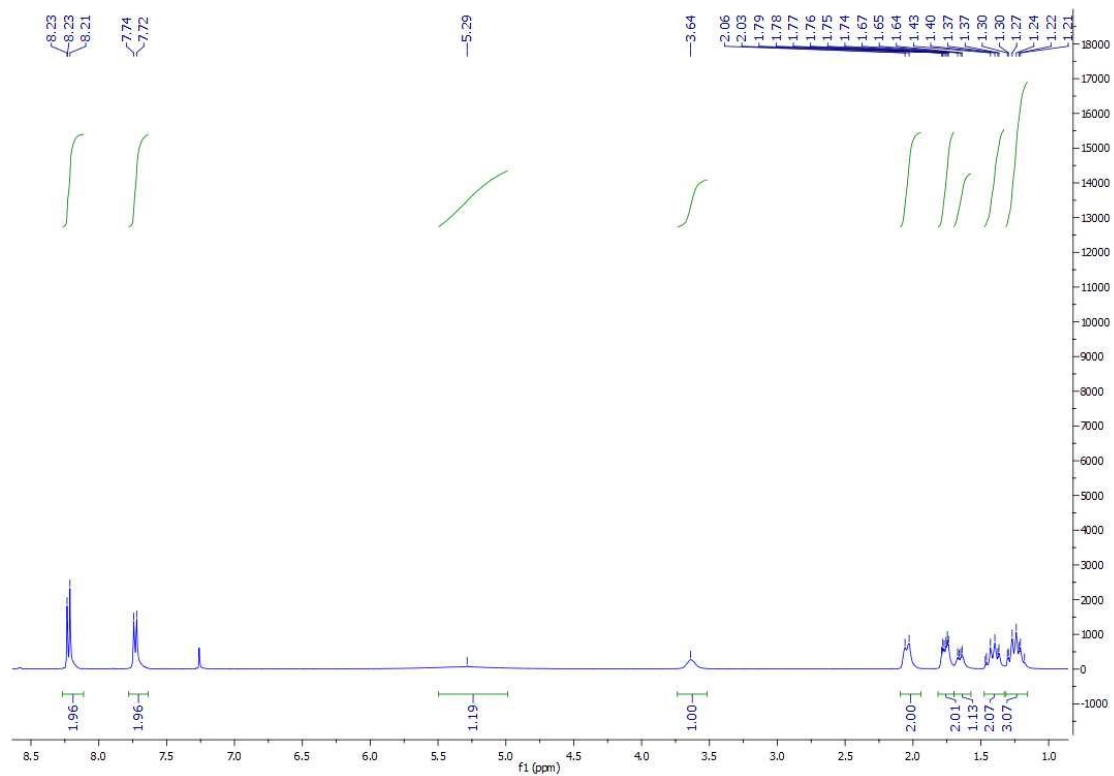
N-isopropylbenzimidamide (ND566)



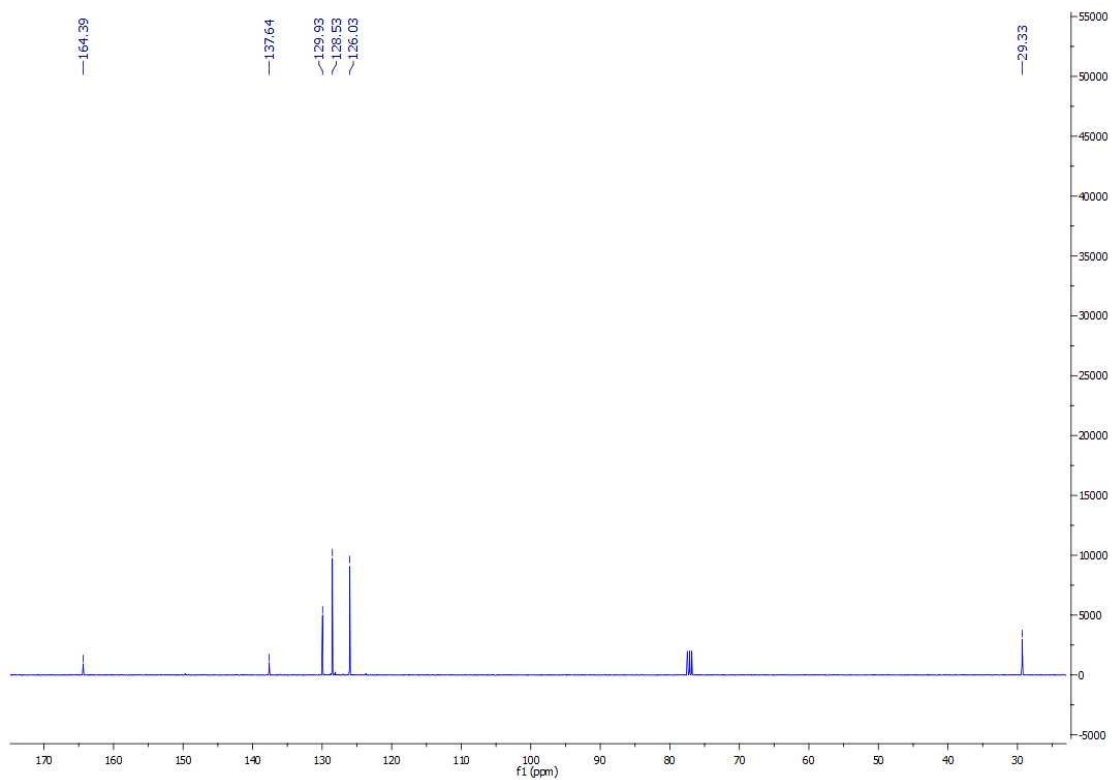
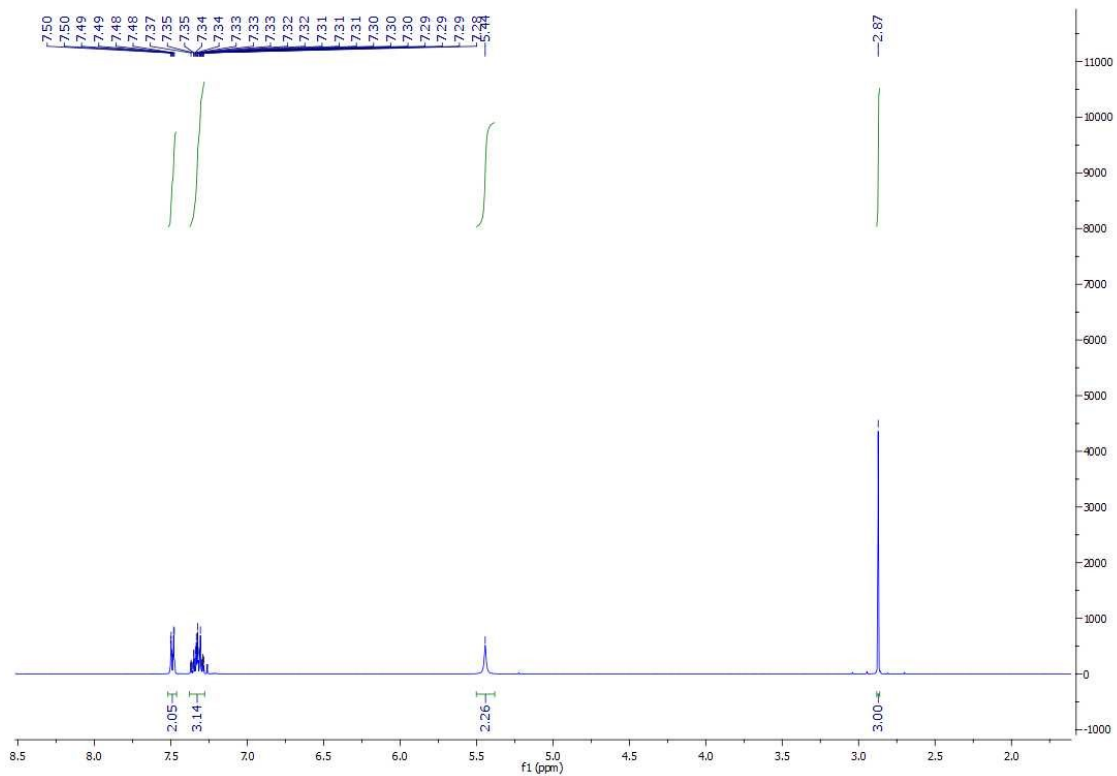
N-cyclohexyl-4-méthoxybenzimidamide (ND-596)



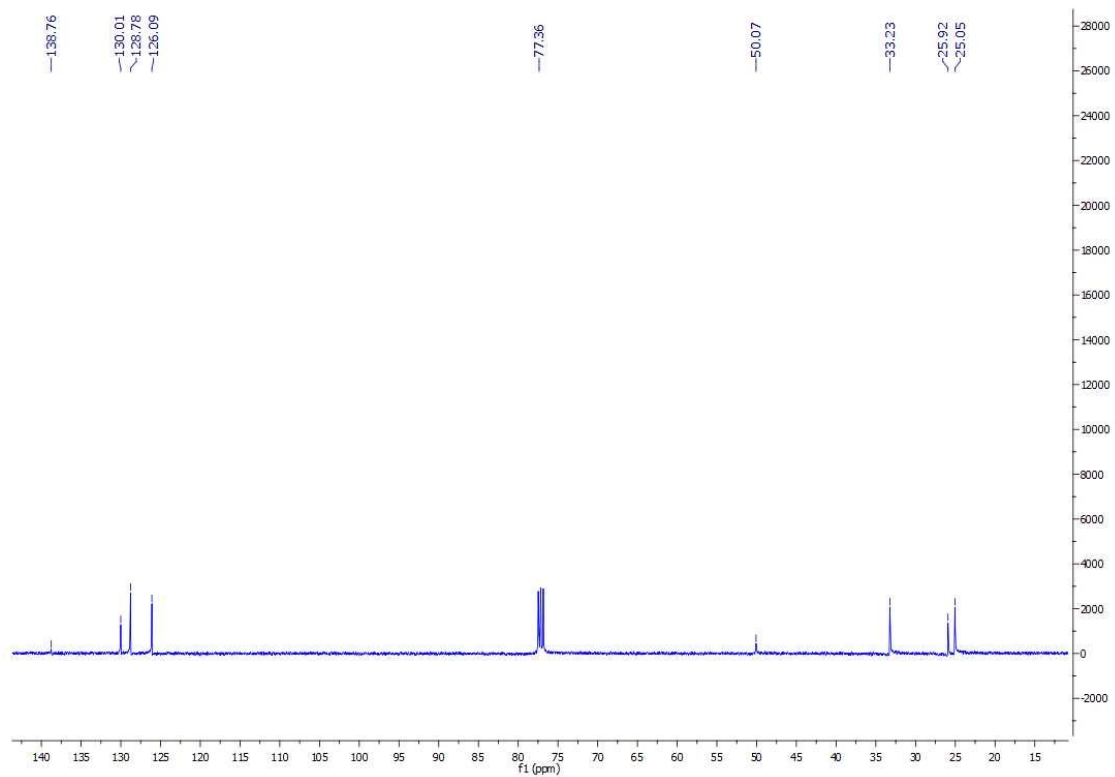
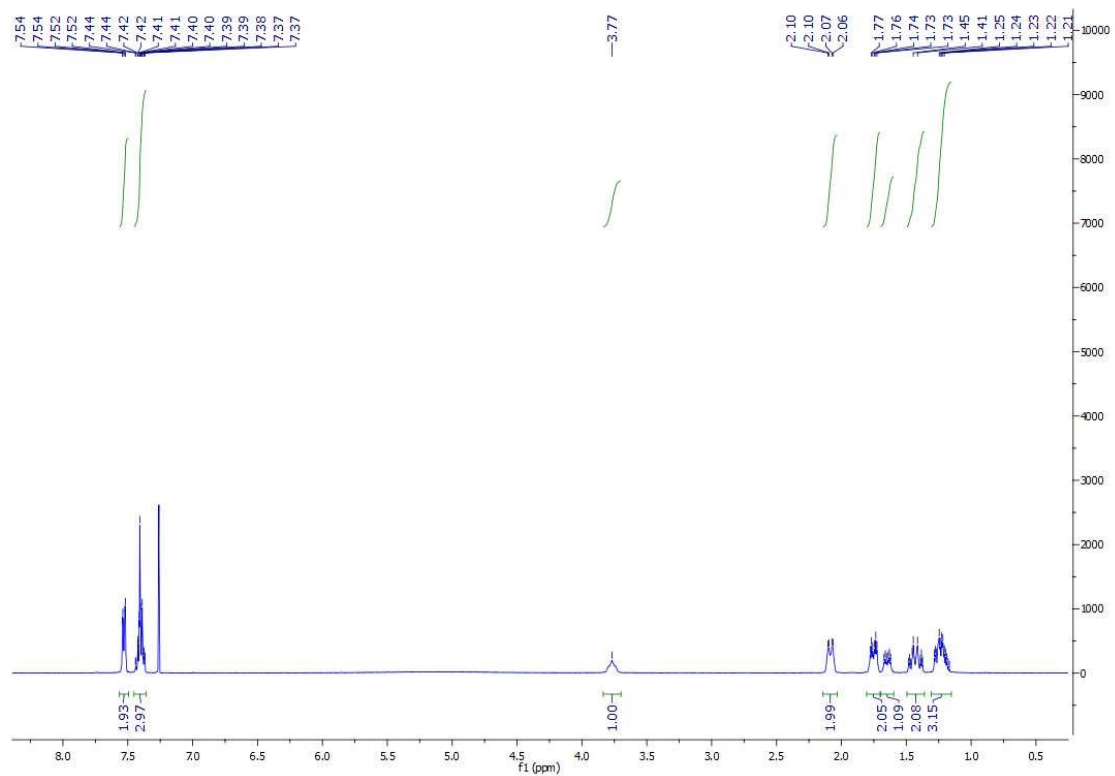
N-cyclohexyl-4-nitrobenzimidamide (ND-597)



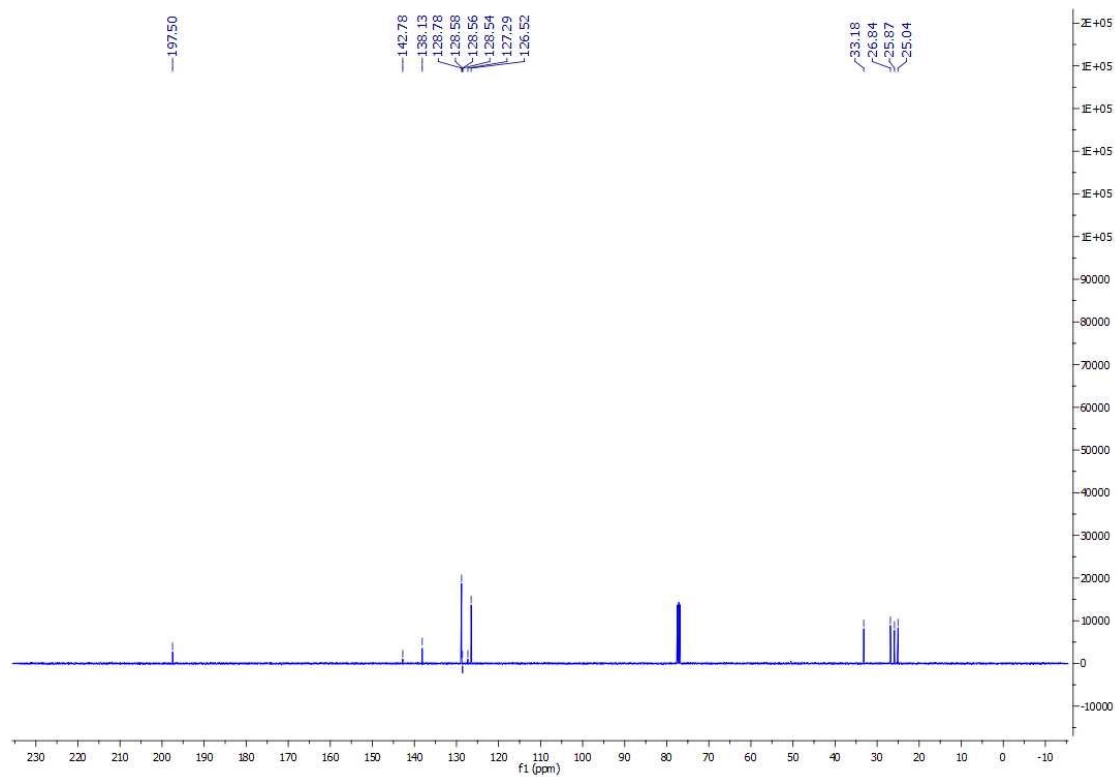
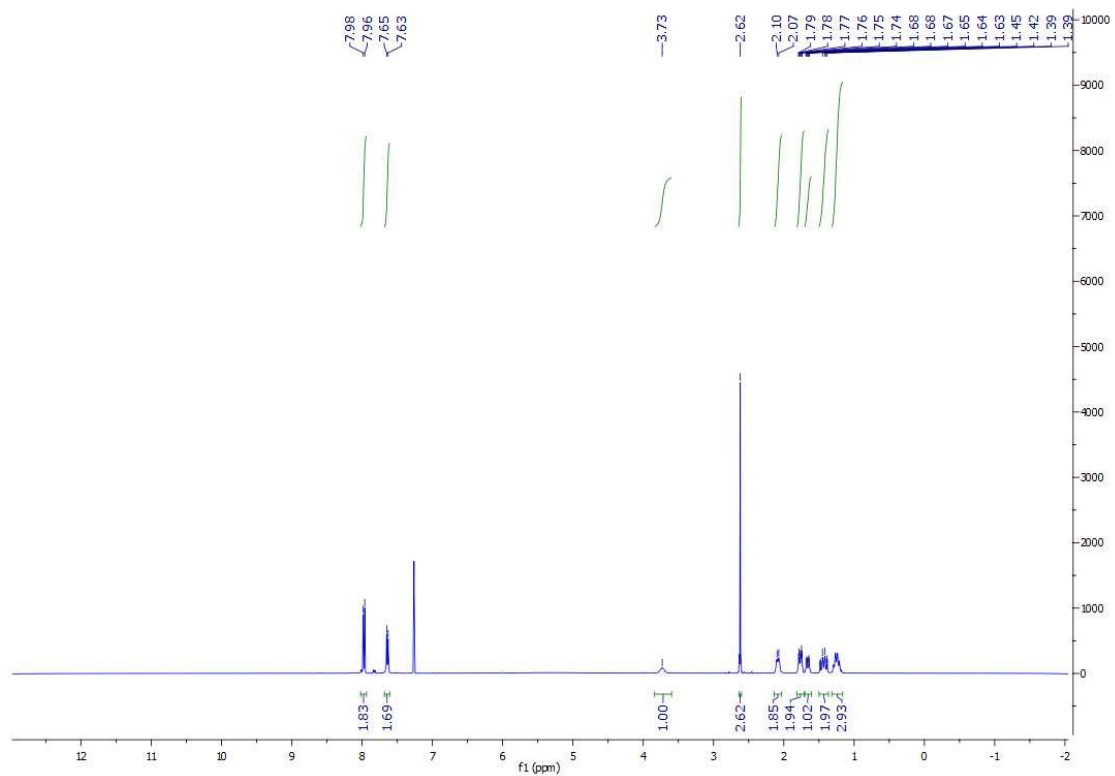
N-méthylbenzimidamide (ND-598)



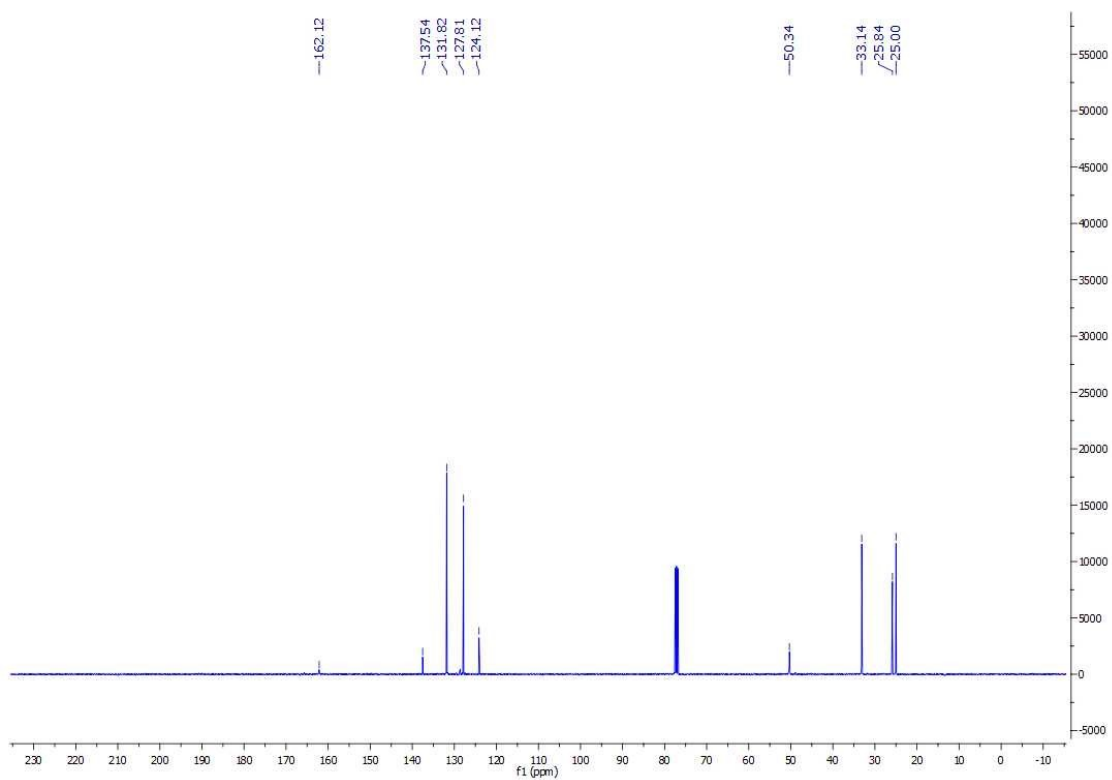
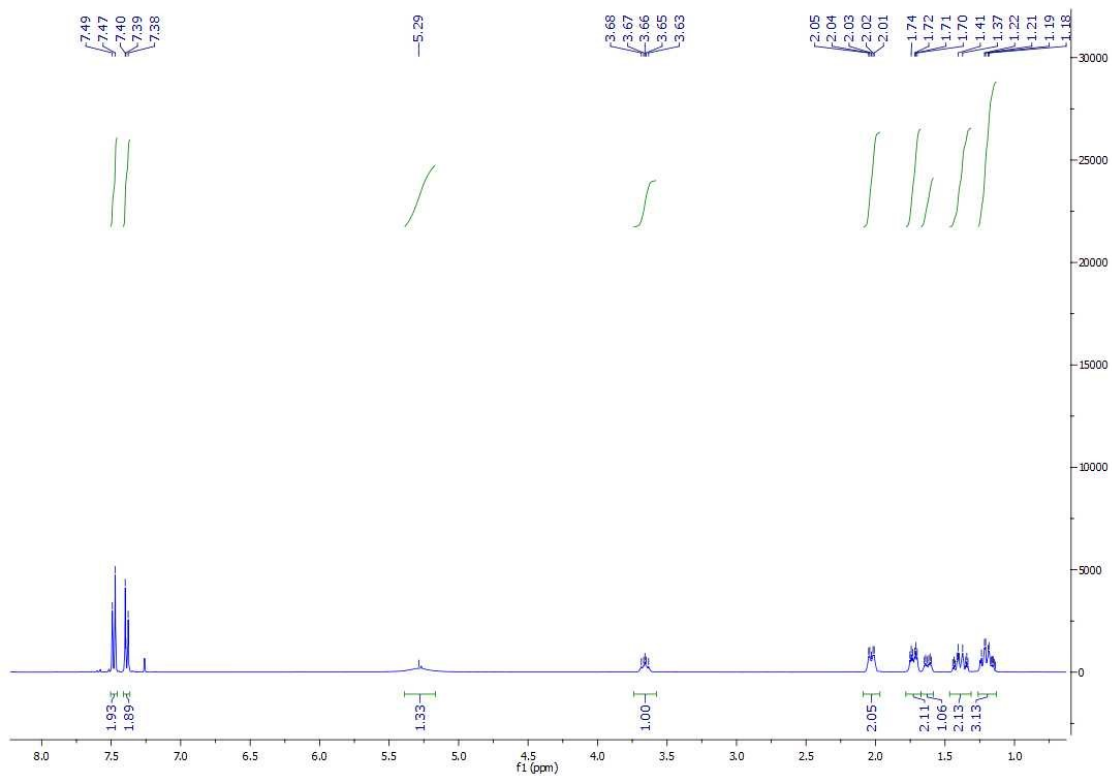
N-cyclohexylbenzimidamide (ND-575)



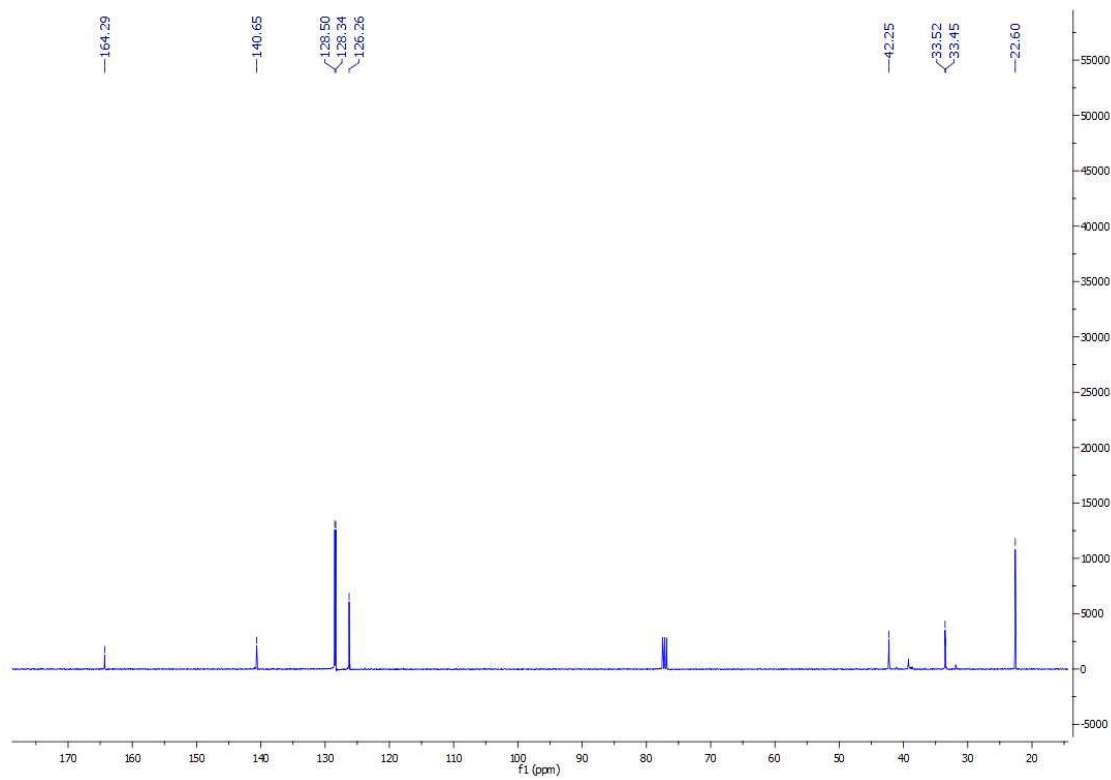
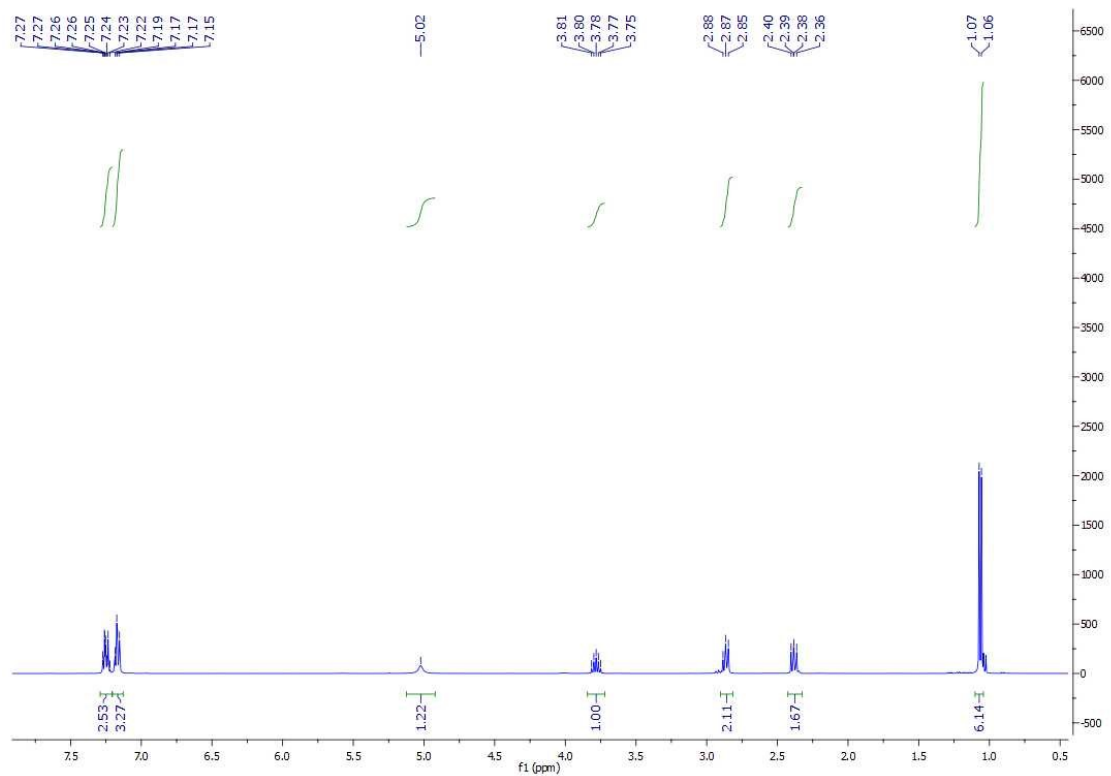
4-acetyl-N-cyclohexylbenzimidamide (ND-601)



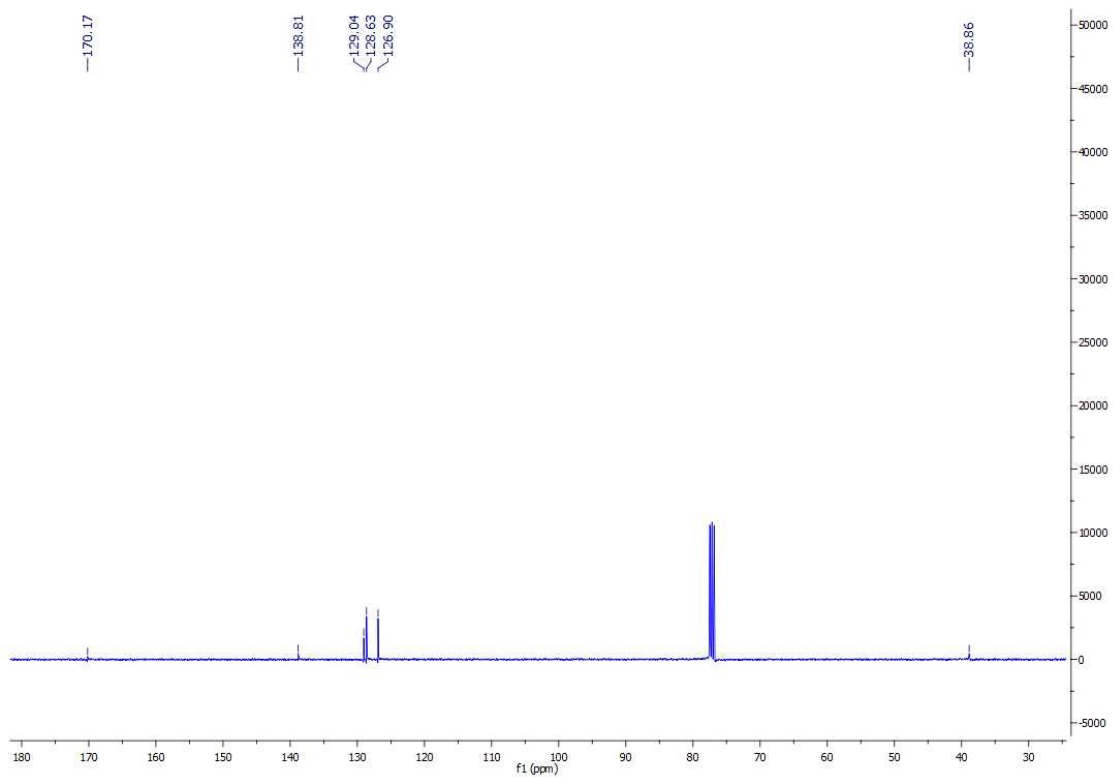
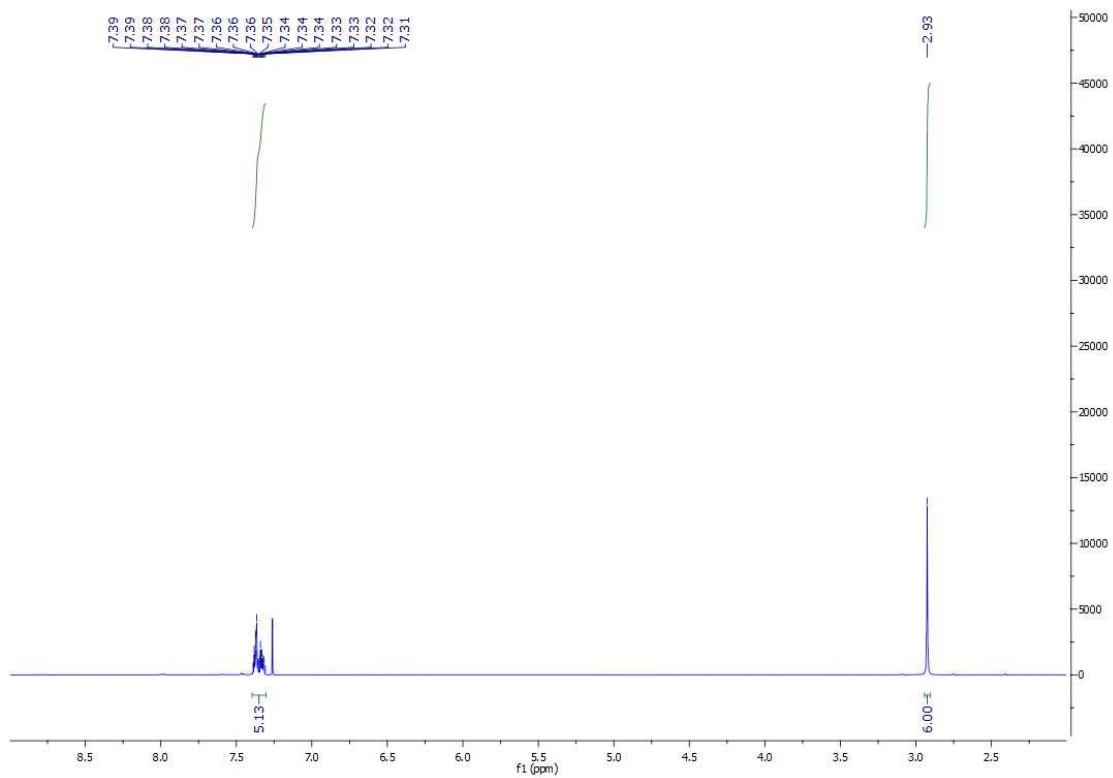
4-bromo-N-cyclohexylbenzimidamide (ND-603)



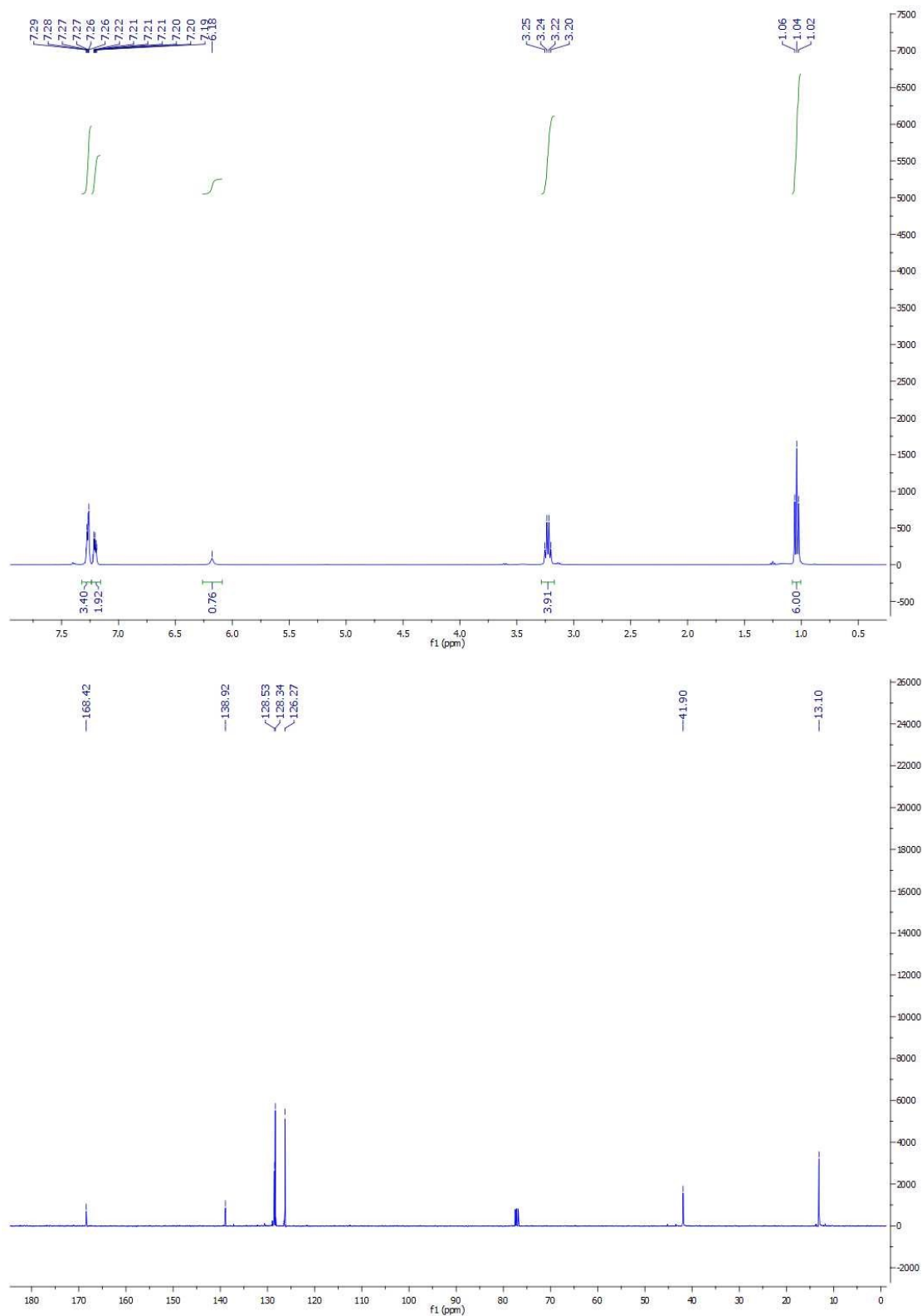
N-isopropyl-3-phenylpropanimidamide (ND-605)



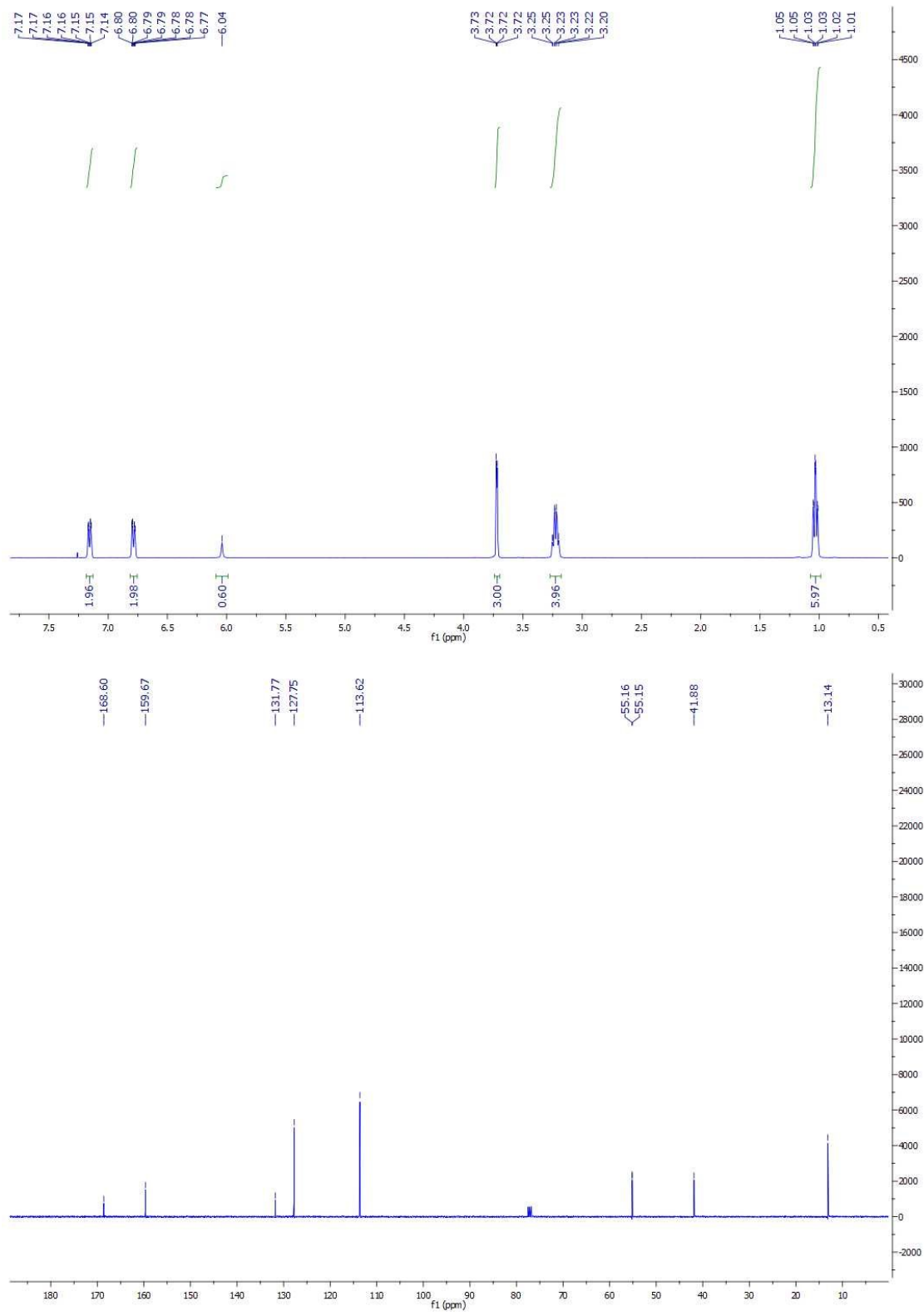
***N,N*-diméthylbenzimidamide (ND-612)**



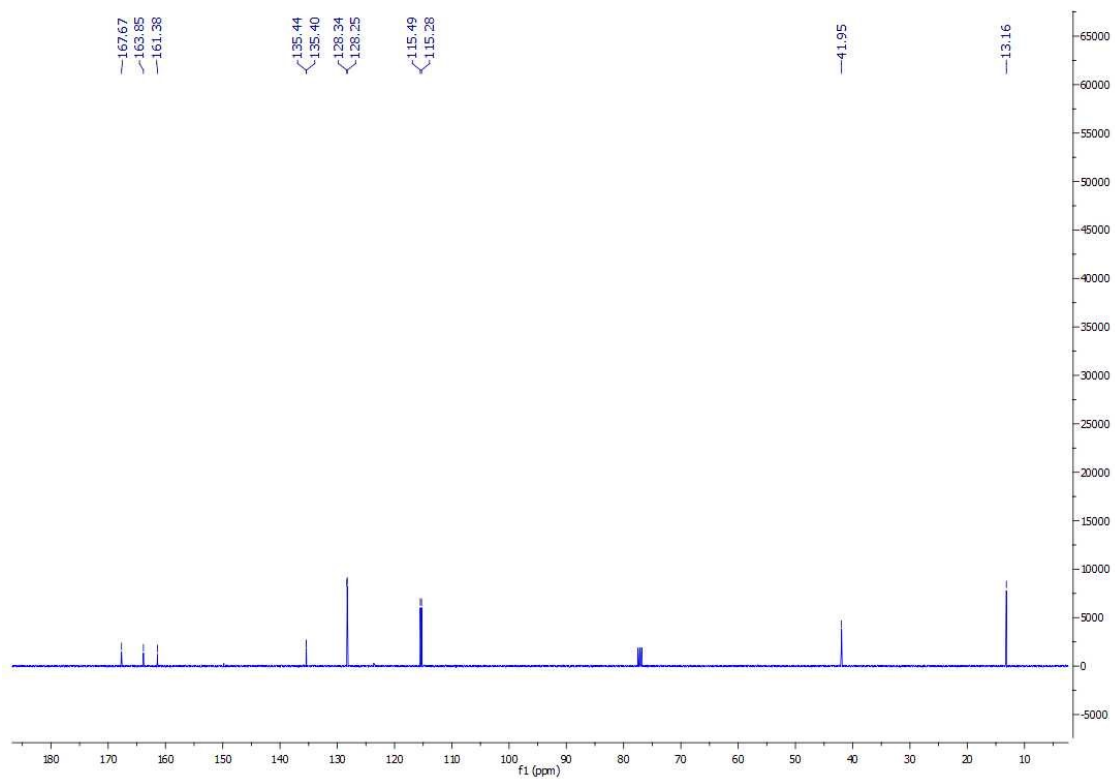
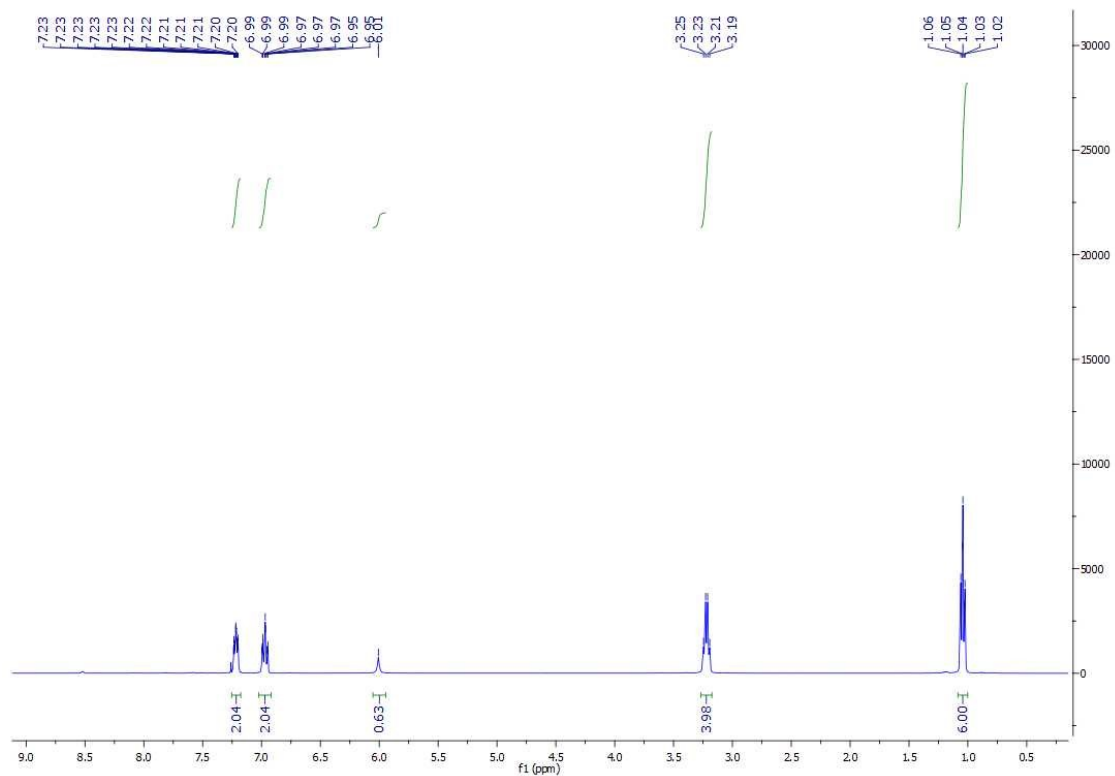
N,N-diethylbenzimidamide (ND-615)



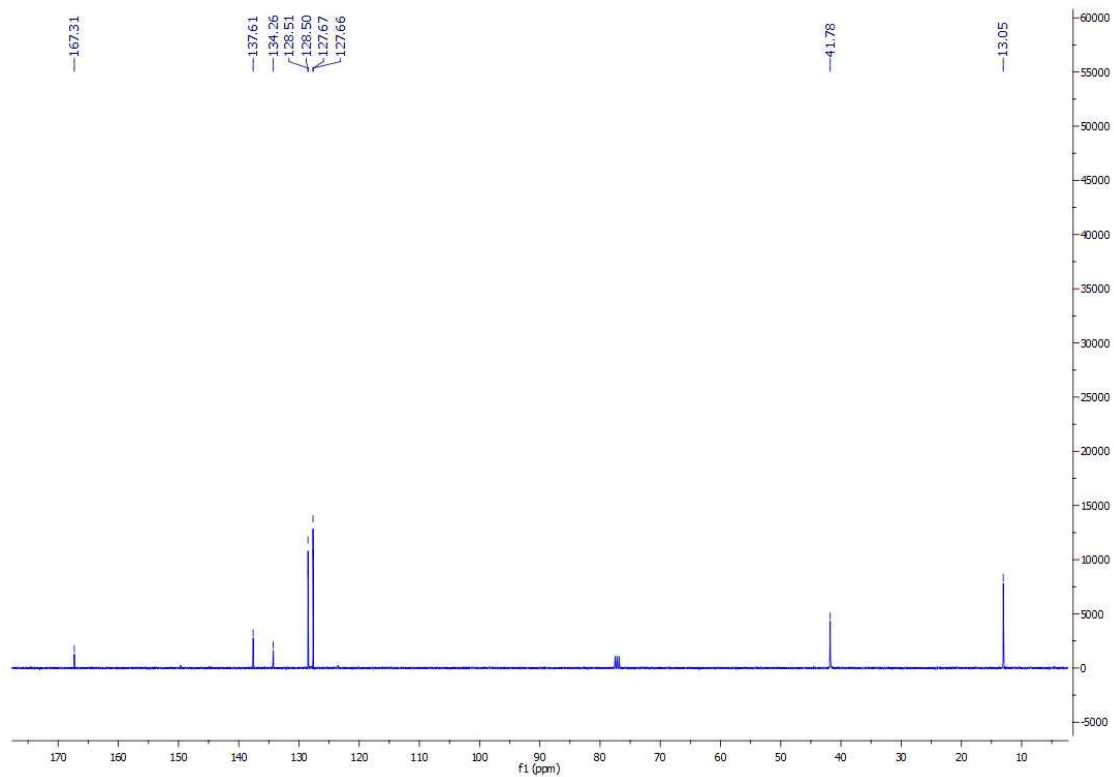
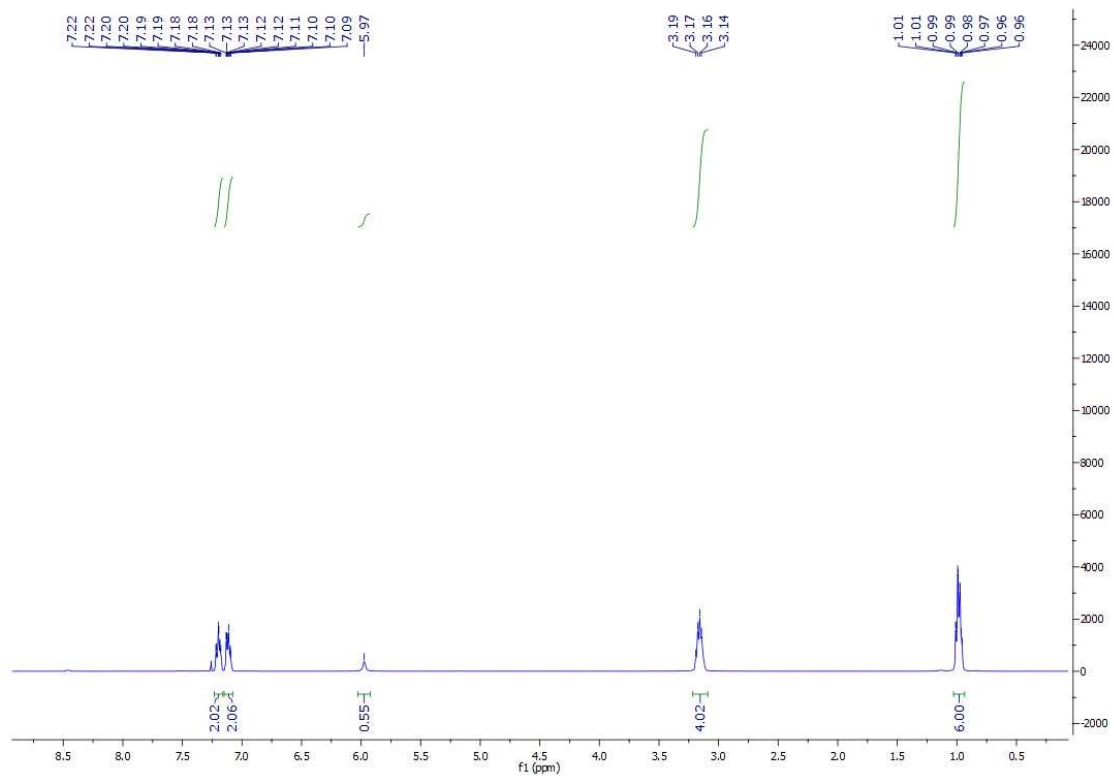
N,N-diethyl-4-méthoxybenzimidamide (ND-616)



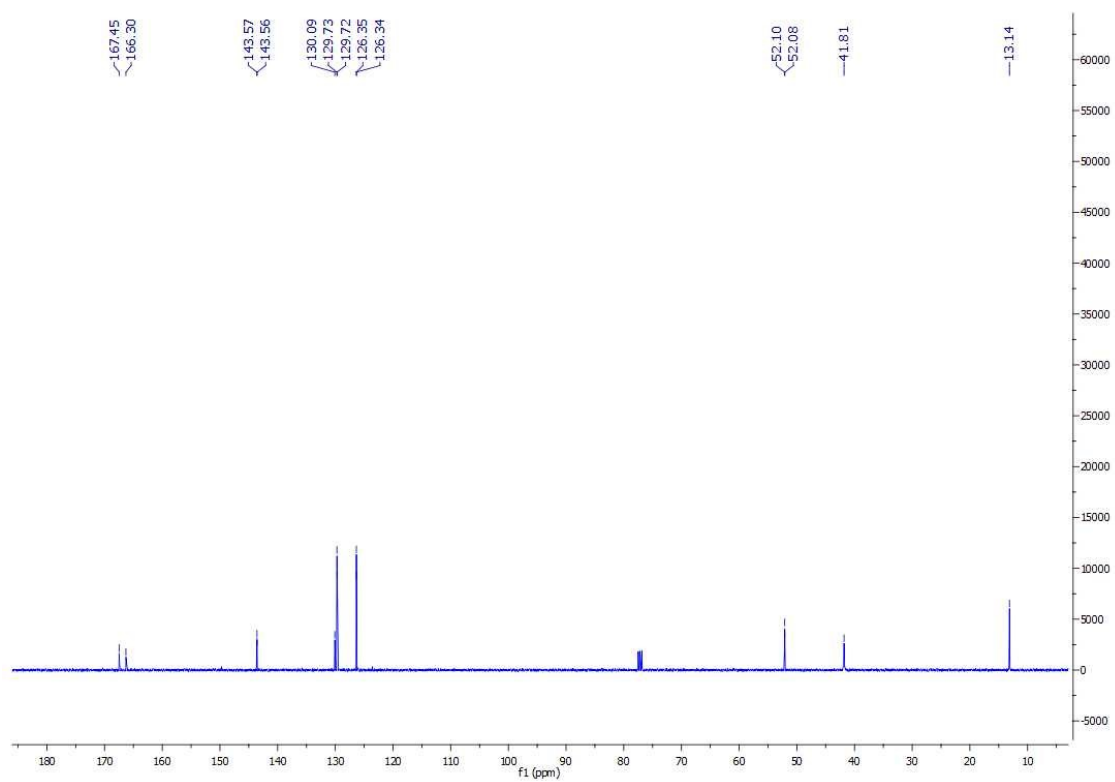
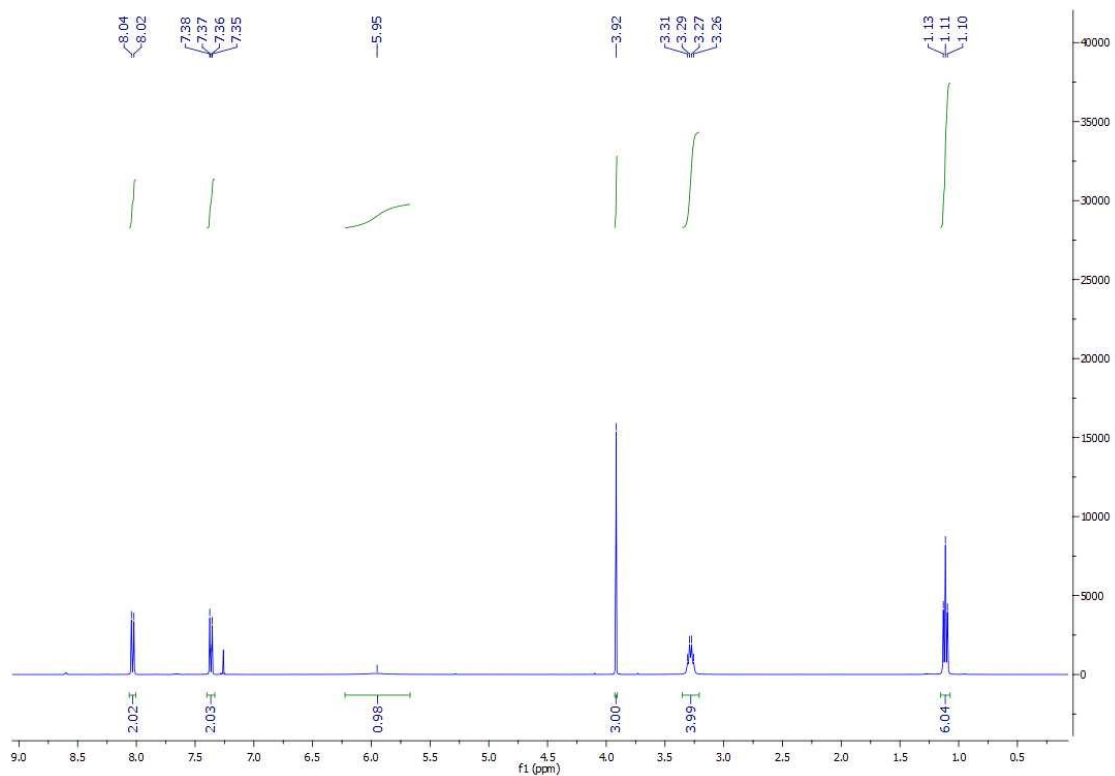
N,N-diethyl-4-fluorobenzimidamide (ND-622)



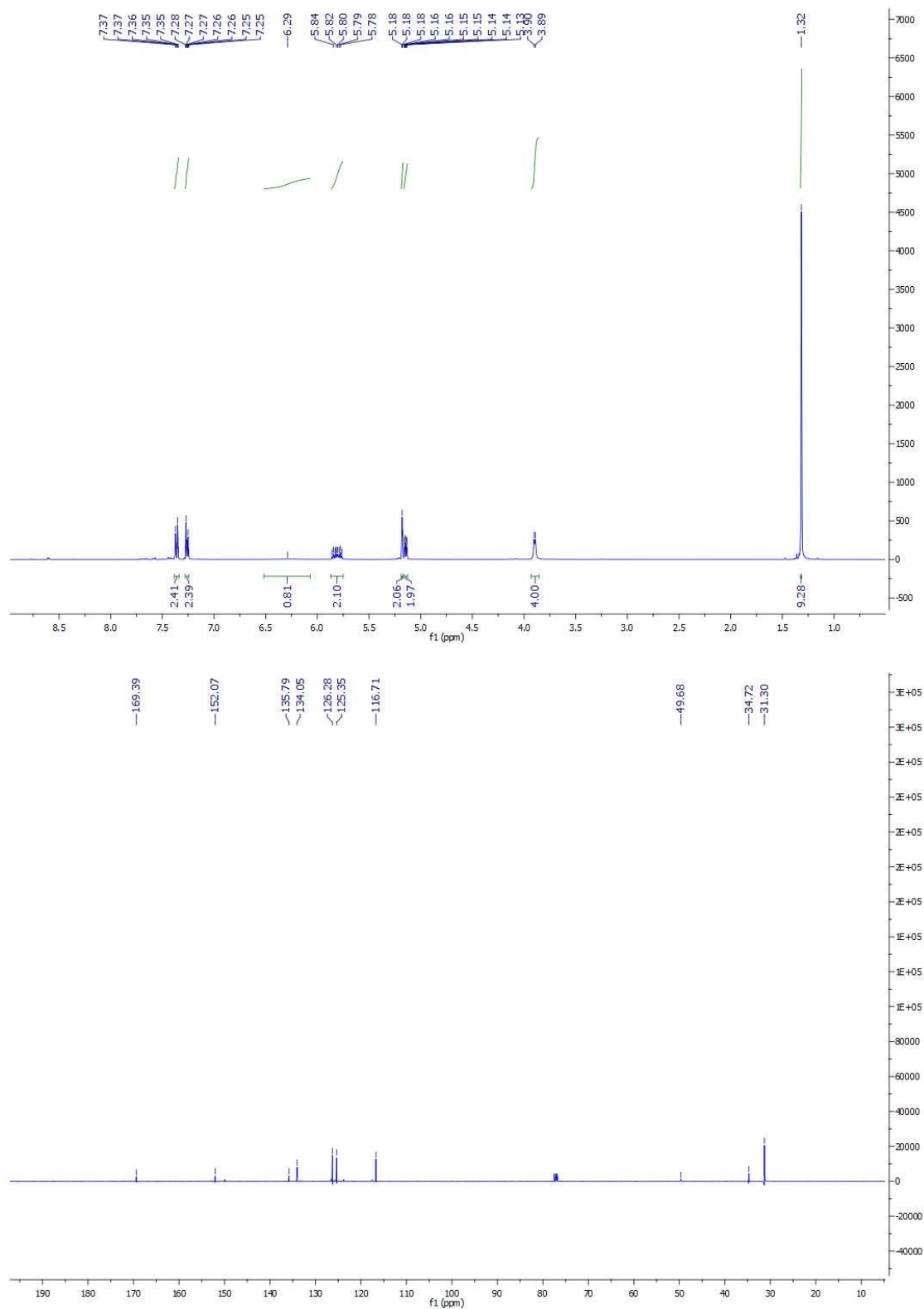
4-chloro-*N,N*-diethylbenzimidamide (ND-623)



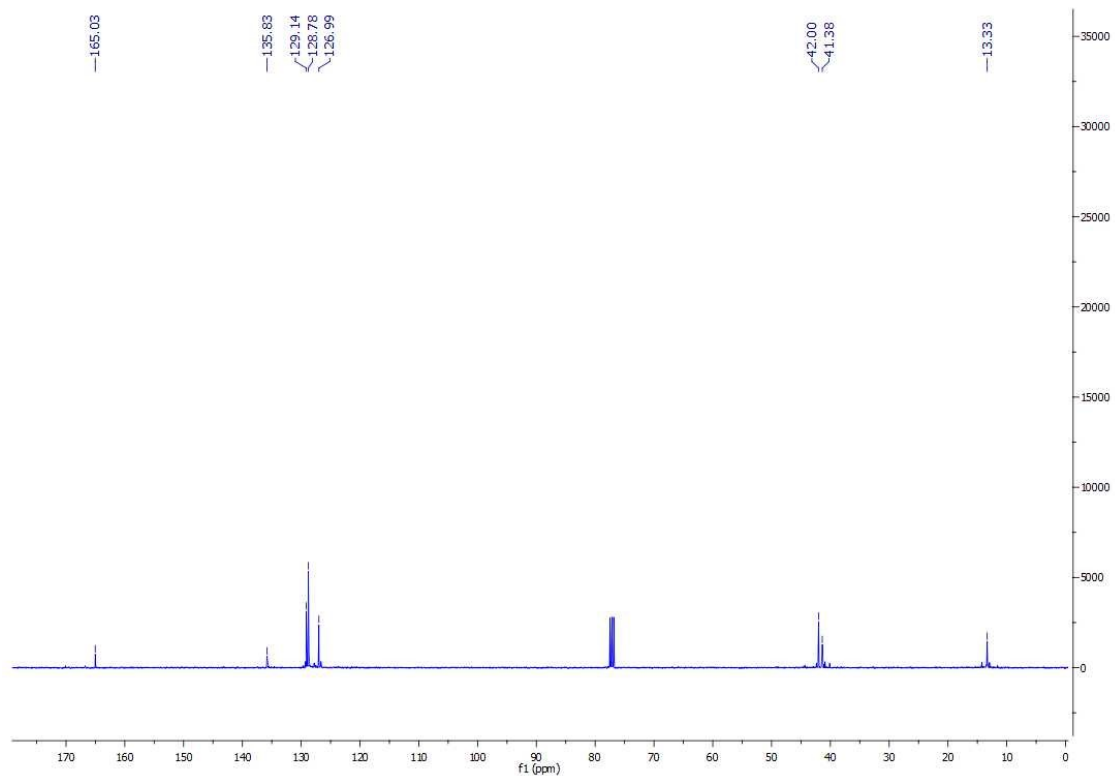
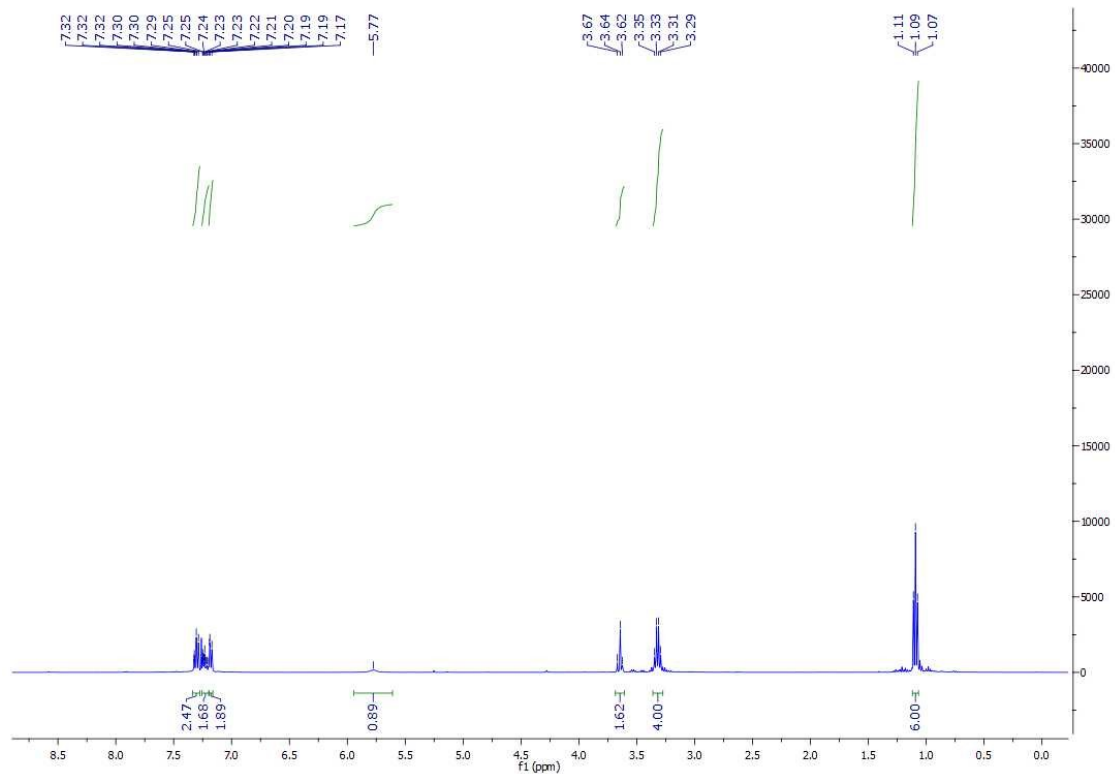
Méthyl 4-(*N,N*-diethylcarbamimidoyl)benzoate (ND-626)



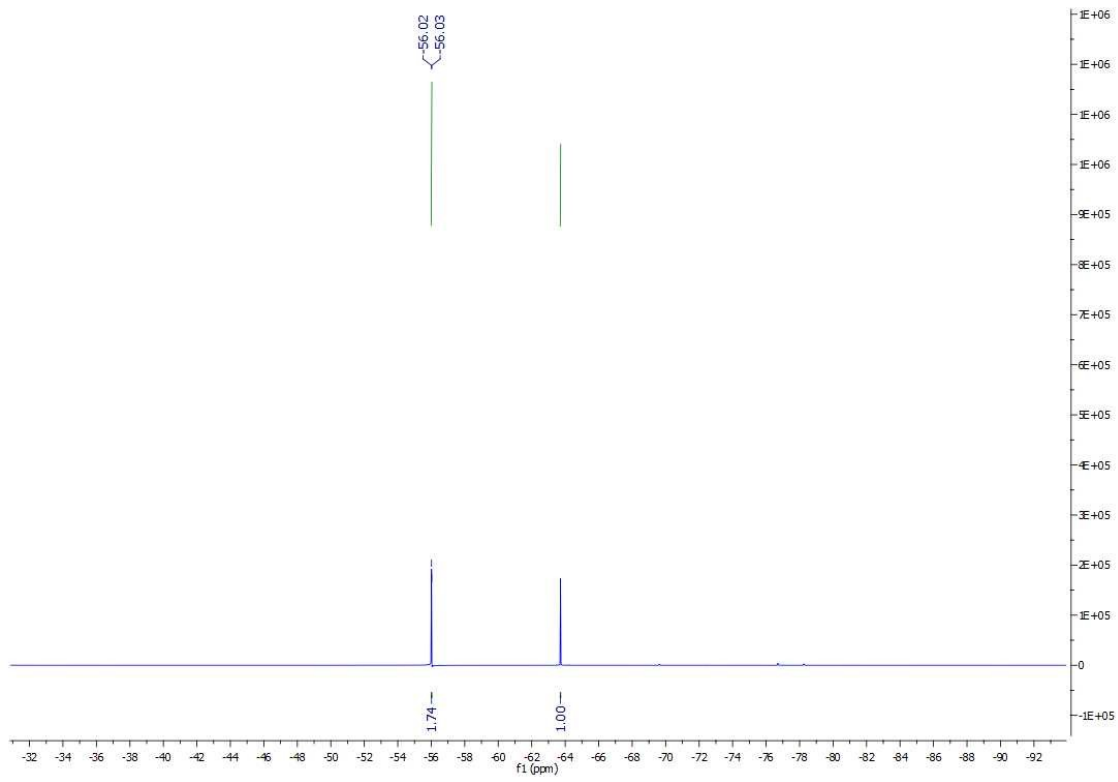
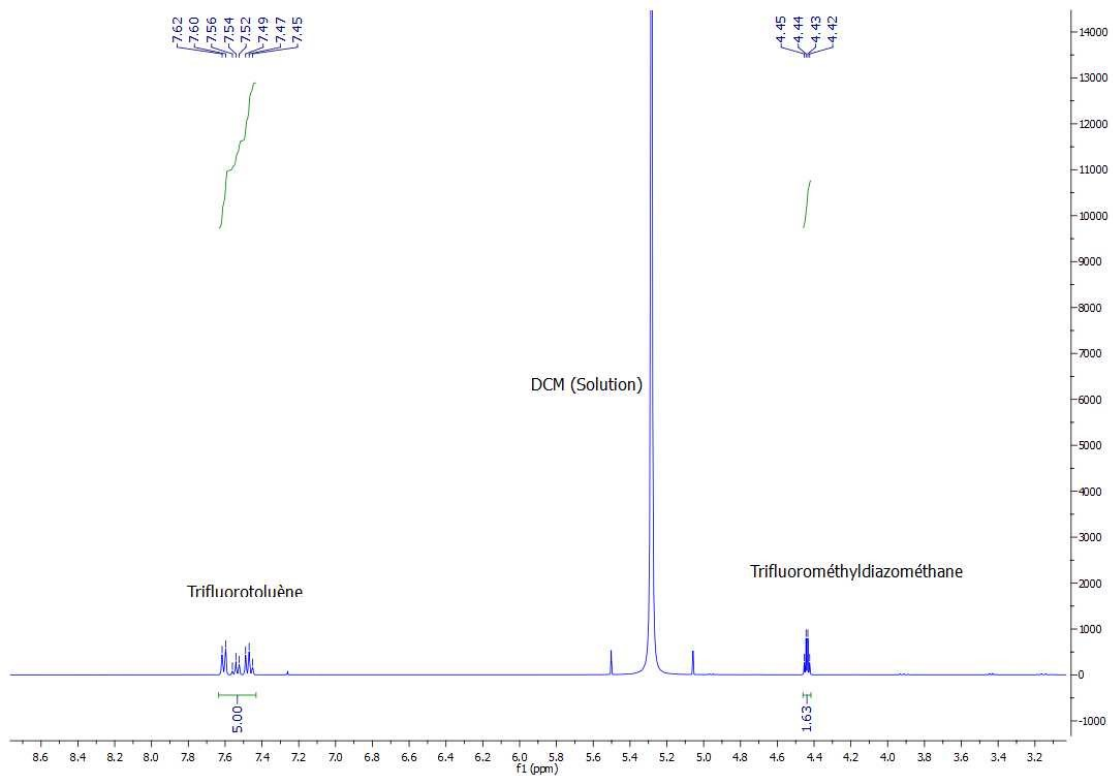
N,N-diallyl-4-(*tert*-butyl)benzimidamide (ND-629)



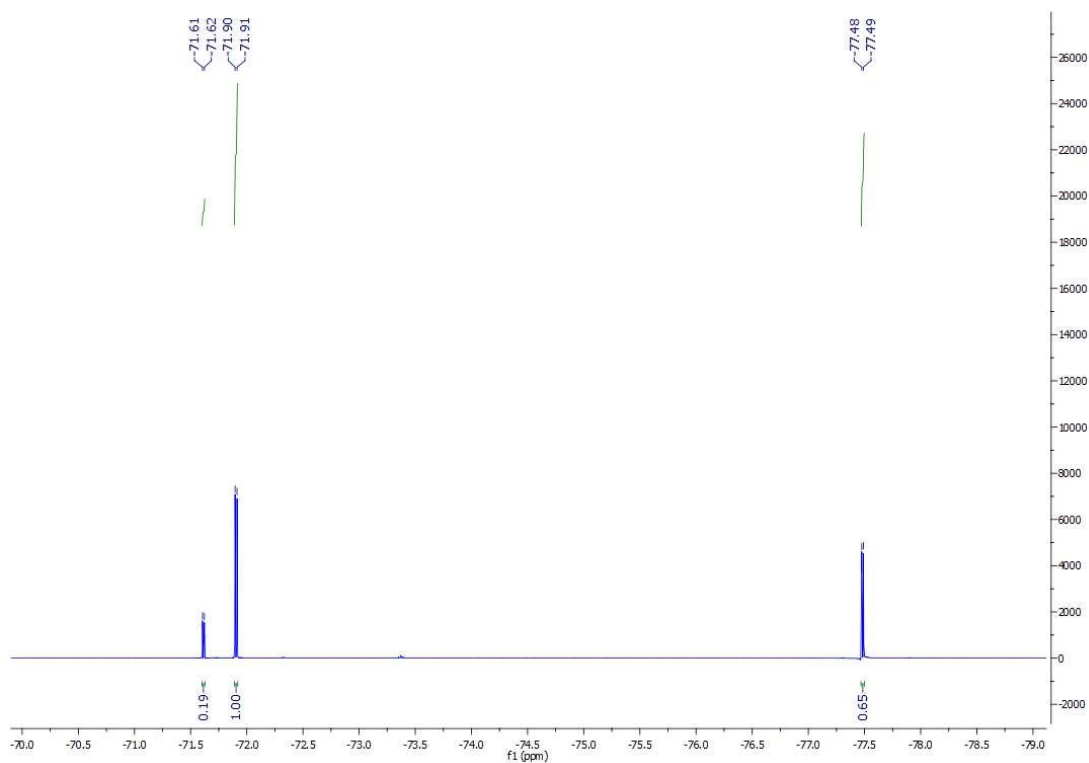
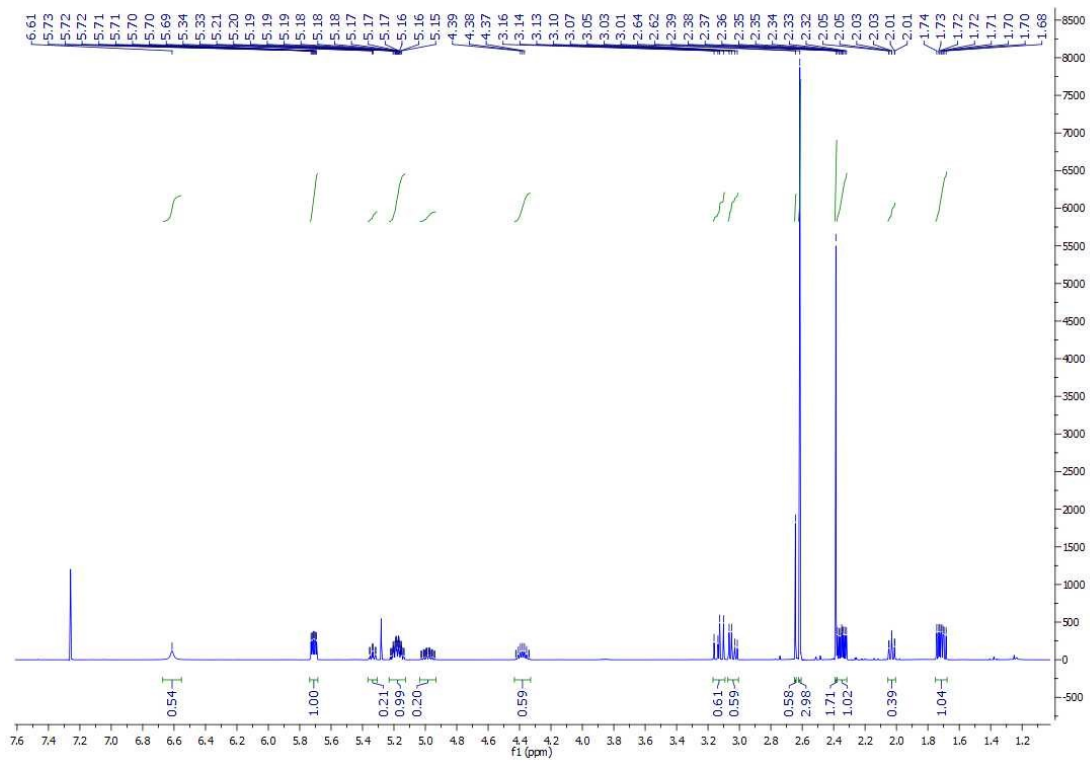
N,N-diethyl-2-phenylacetimidamide (ND-632)



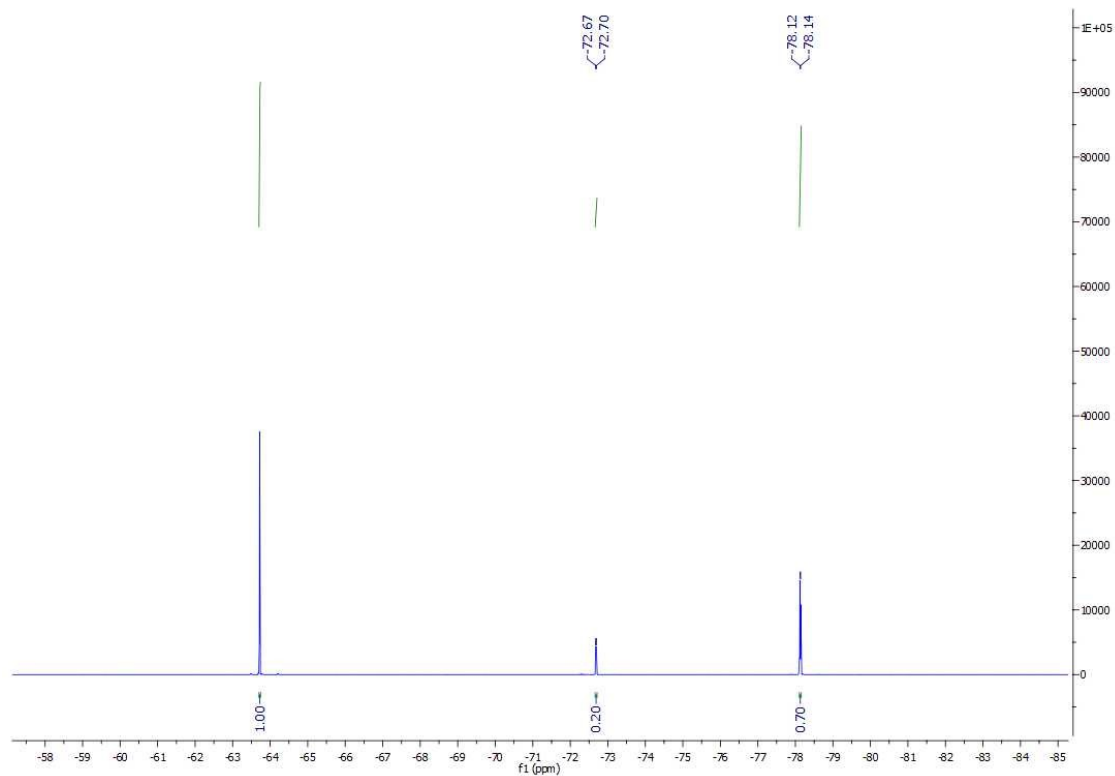
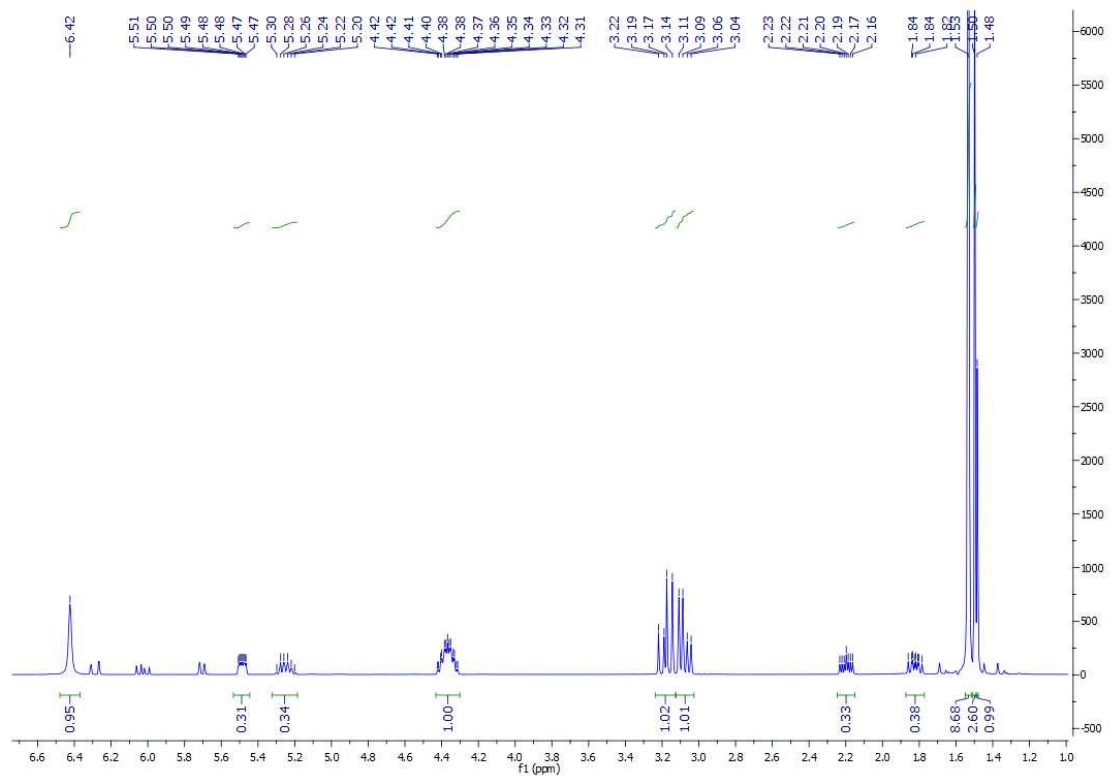
Trifluorométhyl diazométhane



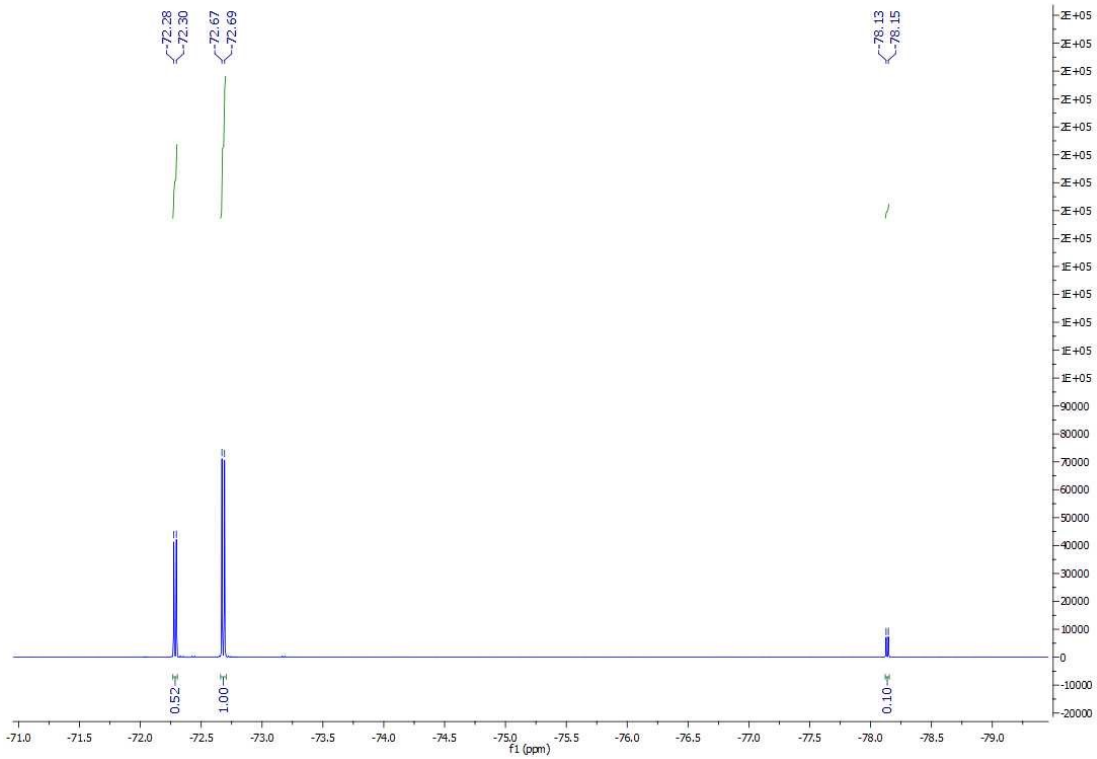
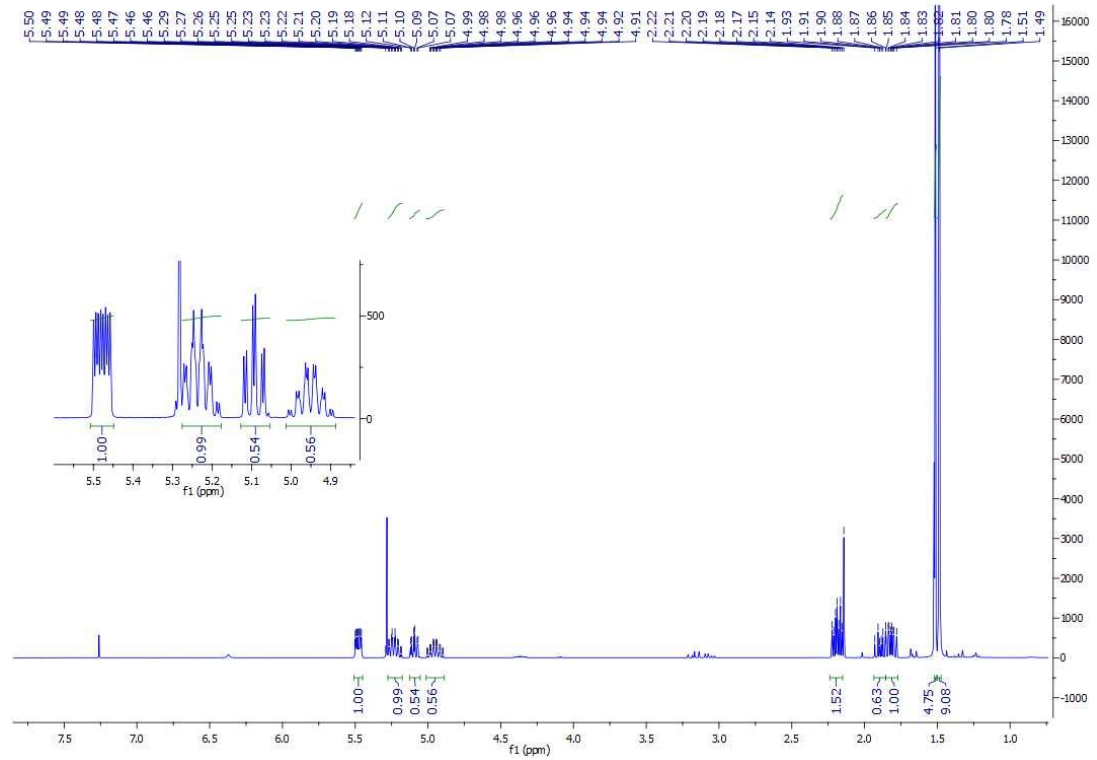
1-(5-(trifluorométhyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)ethan-1-one (ND491)
1-((3S,5R)-5-(trifluorométhyl)-4,5-dihydro-3H-pyrazol-3-yl)ethan-1-one (ND491)
1-((3S,5S)-5-(trifluorométhyl)-4,5-dihydro-3H-pyrazol-3-yl)ethan-1-one (ND491)



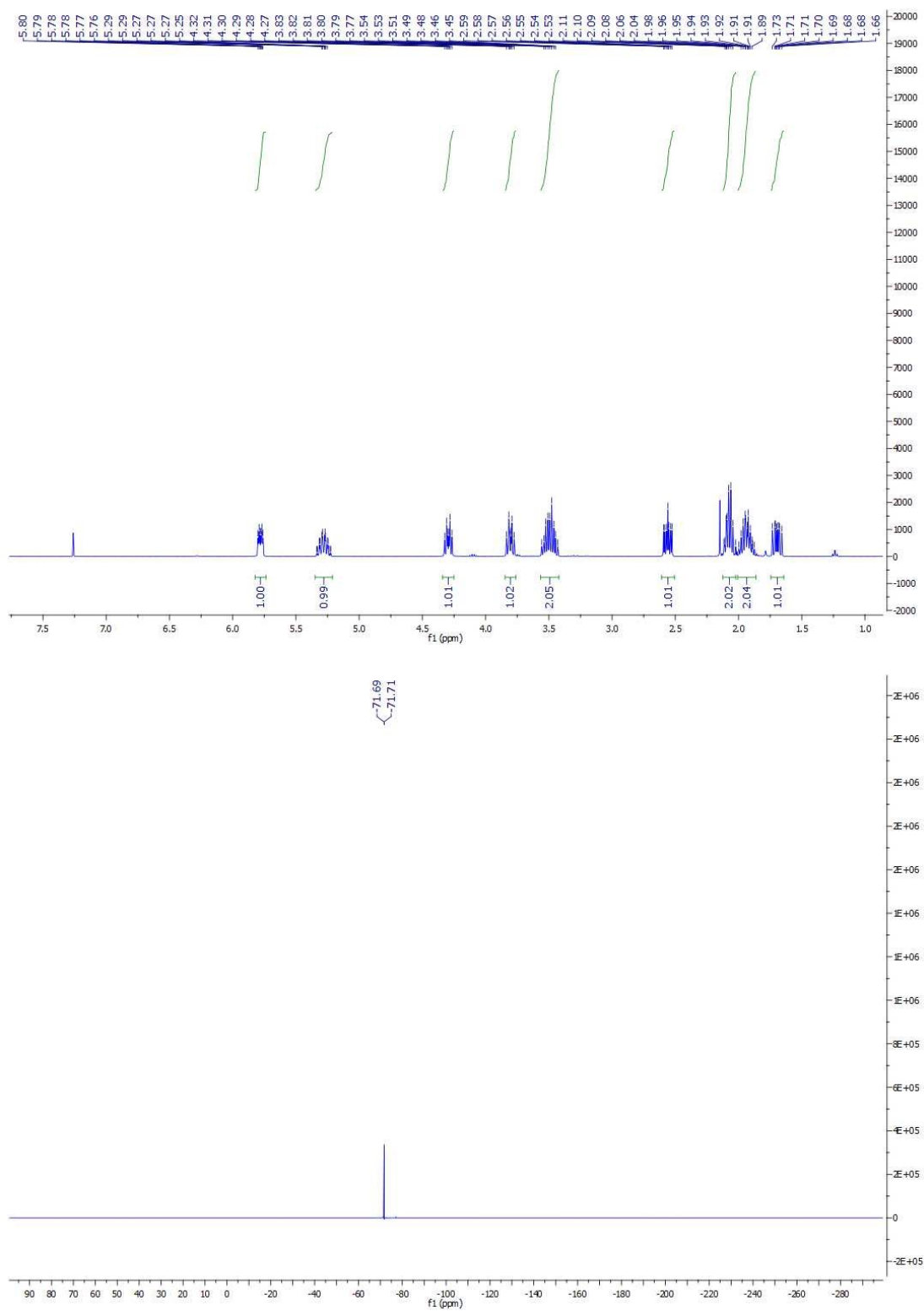
***tert*-butyl 5-(trifluorométhyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxylate (ND-470)**



***tert*-butyl (3*S*,5*R*)-5-(trifluorométhyl)-4,5-dihydro-3*H*-pyrazole-3-carboxylate (ND472)**
***tert*-butyl (3*S*,5*S*)-5-(trifluorométhyl)-4,5-dihydro-3*H*-pyrazole-3-carboxylate (ND472)**



**pyrrolidin-1-yl((3S,5S)-5-(trifluorométhyl)-4,5-dihydro-3H-pyrazol-3-yl)méthanone
(ND653)**



(3R,5S)-3-((S)-phenylsulfinyl)-5-(trifluorométhyl)-4,5-dihydro-3H-pyrazole (ND636)

