

Liste des abréviations

<i>Abréviation</i>	<i>Description</i>
BuB(OH)₂	Acide butyle boronique
CCM	chromatographie sur couche mince
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCM	Dichlorométhane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppf	1,1'-Ferrocenediyle-bis (diphénylphosphine)
EtOAc	Acétate d'éthyle
éq	équivalent
Pd (dppf) Cl₂ · DCM	[1,1'-Bis (diphénylphosphino)ferrocène]dichloropalladium(II), complexe avec dichlorométhane
Pd₂ (dba)₃	Tris (dibenzylidèneacétone)dipalladium(0)
Rdt	Rendement
RMN	résonance magnétique nucléaire
Ru (bpy) Cl₂	Tris (2,2'-bipyridyle)dichlororuthénium(II) hexahydrate
SM	Produit de départ pour la réaction de couplage Suzuki-Miyaura
THF	Tétrahydrofurane
UV	ultra-violet
Xantphos	4,5-Bis (diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène

Table des matières

<i>Introduction générale</i>	1
I. Partie bibliographique	2
1. Description de l'USR 3290 MSAP	3
2. Impact multidisciplinaire du fluor sur l'industrie chimique :	4
3. Réaction de couplage Suzuki-Miyaura (SMC) :	7
4. Comparaison entre les différentes réactions de couplage organométalliques :	11
5. Rappel bibliographique sur les différentes méthodes de synthèses :	13
a) Synthèse du 1-fluoro-1-bromo-alcènes :	13
b) Réaction de couplage croisé avec des partenaires organoboron :	14
c) Réaction de couplage avec d'autres réactifs :	16
6. Stéréochimie géométrique Z/E :	18
8. Recherche antérieure réalisée au MSAP: optimisation par Laetitia Chausset-Boissarie :	22
II. Résultats et discussion	24
1. Présentation et objectifs du sujet :	25
a) <i>Synthèse des partenaires de couplages:</i>	25
b) <i>Optimisation du couplage croisé Suzuki-Miyaura :</i>	25
c) <i>Etendu de la réaction de couplage Suzuki-Miyaura :</i>	26
d) <i>Etude de la stéréosélectivité de la réaction de couplage :</i>	26
2. Synthèse des partenaires de couplage :	27
3. Etendu de la réaction de couplage Suzuki-Miyaura :	29
4. Etude de la stéréosélectivité :	30
III. Partie expérimentale	32
1. Protocole général pour la synthèse des partenaires de couplage :	34

➤ Synthèse des différents produits de départs :	35
a) Formation du SM1 :	35
b) Formation du SM2 :	36
c) Formation du SM3 :	36
2. Protocole général pour les réactions de couplage :	36
➤ Les différentes réactions de couplages :	38
1. Cas de l'acide butyle boronique :	38
2. Cas de l'acide propyle boronique :	38
3. Cas de l'acide méthyle boronique :	39
4. Cas de l'acide isopropyle boronique :	39
5. Cas de l'acide isobutyle boronique :	40
6. Cas de l'acide isopentyle boronique :	40
7. Cas de l'acide 2-butyle boronique :	41
8. Cas de l'acide cyclopropyle boronique :	41
9. Cas de l'acide cyclopentyle boronique :	42
10. Cas de l'acide cyclohexyle boronique :	42
11. Cas de l'acide phénylboronique :	43
12. Cas de l'acide phényléthyle boronique	43
13. Cas de l'acide allyle boronique :	44
3. Protocole général pour vérifier la stéréospécificité de la réaction :	45
IV. Conclusion et recommandation	46
Référence	1
Annexes	3

Introduction générale

Les stratégies de synthèse de nouvelles molécules ont évolué au cours des dernières décennies. En effet, la synthèse linéaire comportant plusieurs étapes successives a rapidement fait place à la synthèse en parallèle des précurseurs clefs, qui sont ensuite reliés afin d'obtenir la molécule désirée. Cette approche est possible entre autre grâce aux avancées dans la chimie des réactions de couplage.

Ces réactions de couplage carbone-carbone sont des réactions essentielles en chimie organique. Les couplages Csp_2-Csp_2 ont longtemps représenté un challenge synthétique majeur. Le développement de méthodes catalytiques s'appuyant sur des complexes de métaux de transition (appelés aussi «complexes organométalliques») a apporté plusieurs solutions à ce problème. Parmi toutes ces approches métallo-catalysées, la réaction de Suzuki-Miyaura est celle qui a connu un développement académique et industriel les plus importants. Elle fut d'abord développée en 1979 par les professeurs Suzuki et Miyaura et porte actuellement leurs noms. L'état de l'art de ce couplage réside dans l'utilisation des dérivés de l'acide boronique. Ces derniers sont moins toxiques et plus stables à l'air que les organostanniques, organozinciques, organomagnésiens et organosilanes qui sont utilisés dans les autres réactions de couplage de type C-C.

Bien que des contributions importantes aient été faites grâce à ces efforts, peu d'attention a été accordée à l'amélioration du partenaire de couplage organobore de la réaction, ce qui pourrait également conduire à des améliorations dans le processus global. De ce fait, nous nous sommes particulièrement intéressés à développer de cette réaction de couplage en utilisant des acides alkyles boroniques pour synthétiser des oléfines fluorées alkylées appelées aussi alkyles-fluorostilbènes. Ces derniers présentent une classe importante de composés ayant des propriétés anti-cancérigènes, anti-œstrogéniques et inhibiteurs d'enzymes.

Par conséquent ce manuscrit sera réparti de la manière suivante :

- *1^{er} chapitre* : étude bibliographique traitant l'importance du fluor, des généralités sur la réaction de Suzuki-Miyaura ainsi qu'une comparaison entre les différentes réactions de couplage organométalliques.
- *2^{ème} chapitre* : décrit les résultats obtenus dans cette recherche.
- *3^{ème} chapitre* : contient les détails expérimentaux relatifs à ce travail suivis de quelques annexes concernant les spectres RMN des différents produits synthétisés.
- une conclusion générale.

Chapitre 1

I. Partie bibliographique

1. Description de l'USR 3290 MSAP

Fondée en janvier 2010, l'USR (Unité de Service et de Recherche) 3290 MSAP: « *Miniaturisation pour la Synthèse, l'Analyse et la Protéomique* » est une unité à l'interface entre la chimie par son appartenance à la FR 2638, Institut Michel Chevreul et la biologie par son appartenance à FRABio FR3688, Biochimie Structurale et Fonctionnelle des Assemblages Biomoléculaires. Pour le volet service, l'USR 3290 MSAP est labellisée IBiSA (Infrastructures en Biologie Santé et Agronomie) fait partie du réseau très grand instrument TGE FT-ICR (FR 3624) et du SIRIC (Site de Recherche Intégrée sur le Cancer) de Lille.

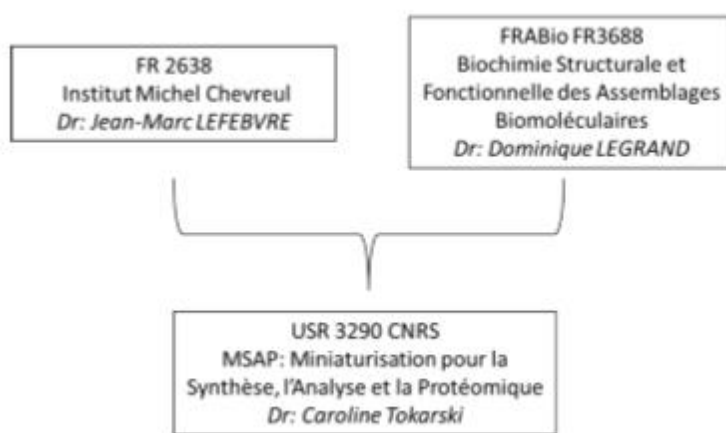


Figure 1 : Appartenance de l'unité

L'USR 3290 est structurée autour de 3 thématiques de recherche : spectrométrie de masse, techniques séparatives et synthèse et physico-chimie organique. L'activité de l'unité est composée d'un volet service centré sur la spectrométrie de masse et la protéomique (responsable : Dr. Christian Rolando et Pr. Caroline Tokarski) et d'un volet recherche qui est centré sur 3 thématiques scientifiques en fortes interactions :

- Le développement instrumental (responsable : Dr. Christian Rolando) est essentiellement axé sur la spectrométrie de masse FT-ICR bidimensionnelle.
- La chimie en flux et chromatographie (responsable : Dr. Maël Penhoat) est axée sur l'étude de la réactivité organique en système microfluidique avec un fort volet de photochimie.
- Le développement analytiques pour l'analyse de molécules biologiques et biosourcées (responsable : Pr. Caroline Tokarski) portent sur (i) l'étude des protéines, lipides et biopolymères dans les matériaux du patrimoine, en partenariat avec des musées français et étrangers et (ii) l'étude des modifications des protéines du plasma transfusionnel en partenariat avec l'Établissement Français du Sang.

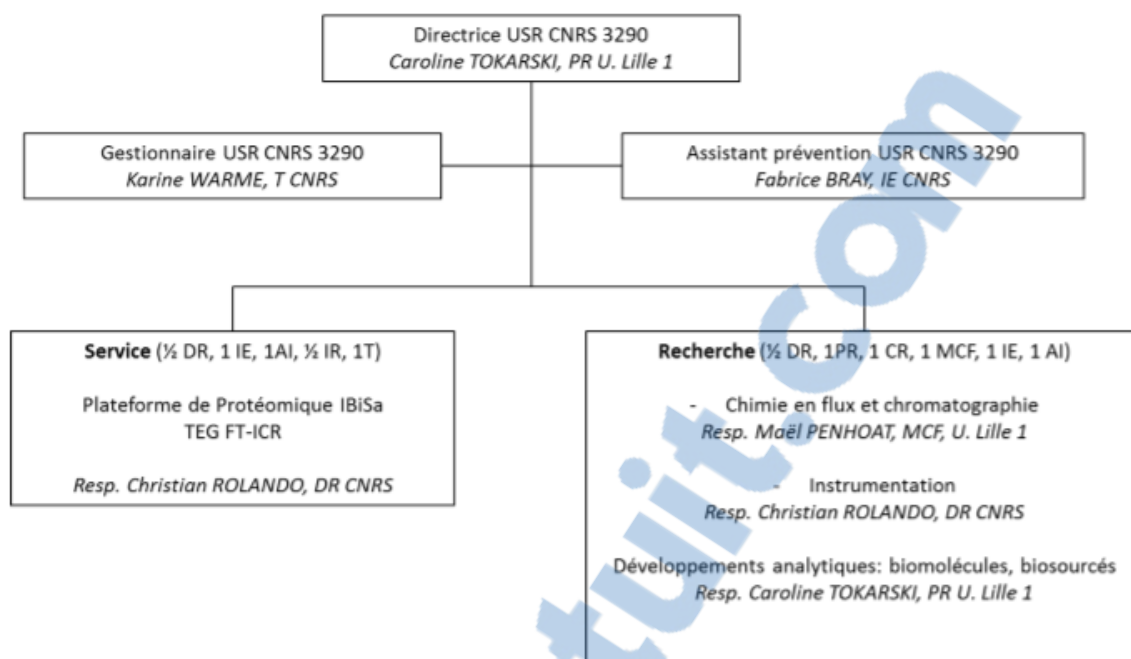


Figure 2: Organigramme de l'unité USR 3290

2. Impact multidisciplinaire du fluor sur l'industrie chimique :

La chimie fluoro-organique est devenue essentielle dans l'évolution de nombreux domaines de recherche différents mais reliés entre eux. Ceux-ci comprennent le développement de nouveaux matériaux avec une large gamme d'applications, représentée par les cellules solaires photovoltaïques ou les outils de diagnostic tels que la tomographie par émission de positons (TEP) qui utilise des radio-traceurs marqués avec des noyaux ^{18}F .

En outre, la haute sensibilité de ^{19}F dans les expériences de résonance magnétique nucléaire (RMN) rend ce noyau idéal pour les études biologiques, nécessitant la préparation préalable d'acides aminés contenant du fluor et leur incorporation ultérieure dans les protéines. Une technique de diagnostic est aussi étroitement liée qui est l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ^{19}F , qui repose habituellement sur la conception et la synthèse de molécules poly-fluorées.

De plus, les réactifs fluorés, les catalyseurs et les supports permettent également l'application de méthodologies de synthèse d'une manière plus efficace qui permet la récupération et le recyclage de matériaux précieux.

Néanmoins, l'impact le plus important du fluor dans les sciences biochimiques est sans aucun doute associé au développement de produits agrochimiques et, plus important encore, en chimie médicinale. Ainsi, la fluoration sélective des molécules bioactives est une stratégie bien établie dans la conception de nouveaux médicaments pour augmenter l'efficacité pharmaceutique, le temps de demi-vie et la bio-absorption. Cela devient considérable dans

l'augmentation continue du nombre de médicaments fluorés déjà approuvés ou des médicaments candidats entrant dans les essais cliniques. En conséquence, certains des médicaments les plus performants et les plus vendus sur le marché pharmaceutique actuel contiennent des atomes de fluor dans leurs structures[1].

À titre d'exemple de la force des composants fluorés, la structure de la vinorelbine (Navelbine®, figure 3) est adoptée. Cette substance appartient à la classe des alcaloïdes de Vinca, c'est-à-dire qu'elle dérive de la plante Vinca, «Madagascar Rosy Pervenche».

La vinorelbine est couramment utilisée en chimiothérapie pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Les atomes de fluor peuvent être introduits dans la vinorelbine par une réaction de di-fluoruration [2] pour créer la structure de la vinflunine (figure 4). Ce produit pharmaceutique, développé par Pierre Potier et ses collègues du CNRS en France, est utilisé pour le traitement du cancer du poumon et du cancer du sein métastatique. [3]La présence du difluorure dans Vinflunine fournit une activité antitumorale supérieure à la substance sans le composant fluor. L'augmentation de l'efficacité n'a pas été rationalisée jusqu'à présent.

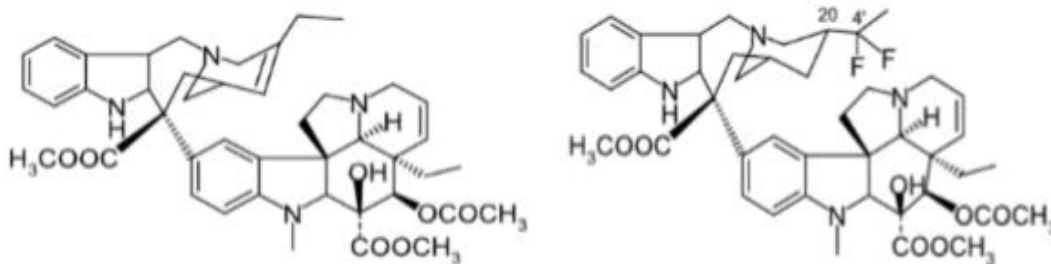


Figure 3: Structure chimique de la Vinorelbine [2]. Figure 4: Structure chimique de la Vinflunine [2].

Les avantages de l'introduction d'atomes de fluor ou de groupes fluoro-alkylés dans les composés organiques est une conséquence de l'altération de leurs caractéristiques physico-chimiques, qui dans certains cas sont sensiblement modifiées par rapport à leurs équivalents non fluorés. Par exemple, la modulation de l'acidité et de la lipophilie, peuvent être obtenue par substitution rationnelle d'atomes d'hydrogène ou de groupes fonctionnels par le fluor, ce qui peut aboutir à une amélioration des propriétés biologique et/ou pharmacologique.

Une autre approche utile est le blocage de sites d'oxydation potentiels afin d'empêcher des voies métaboliques non souhaitées, comme par exemple dans le remplacement des substituants méthyl-arène par du trifluorométhyle. Même s'il existe un certain degré de prévisibilité lors de la conception de composés organiques bioactifs, les chimistes médicaux

doivent encore synthétiser un grand nombre de dérivés par un processus d'essais et d'erreurs jusqu'à ce que la molécule désirée soit finalement atteinte.

De plus, l'accès à une molécule souhaitée contenant du fluor peut ne pas être simple pour des raisons synthétiques, et parfois le choix d'un médicament candidat donné résulte d'un équilibre délicat entre bioactivité optimale et disponibilité synthétique [1].

Le fluor dans les produits pharmaceutiques :

Depuis la première autorisation en 1955 par l'administration américaine des aliments et des médicaments (FDA) d'un médicament contenant du fluor, la stéroïde fludrocortisone (figure 5), près de 150 molécules fluorées ont réussi à atteindre le marché.

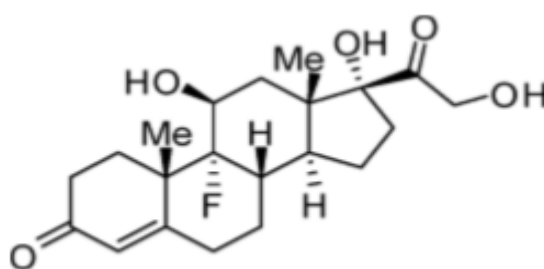


Figure 5: Structure de la fludrocortisone.

En 2010, il a été calculé qu'environ 20% des médicaments administrés contiennent des atomes de fluor ou des groupes fluoralkyle. Cependant, la tendance actuelle est passée de 20% à environ 30% pour tous les nouveaux médicaments approuvés (à l'exclusion des produits biopharmaceutiques) ces dernières années. Ces médicaments fluorés couvrent tous les domaines thérapeutiques possibles, possèdent une large diversité structurale et, malgré la connectivité limitée des atomes de fluor par rapport aux autres hétéroatomes, la variété des fractions fluorées est remarquable [1].

Un autre médicament contenant du fluor est le fluticasone propionate (figure 6) qui, associé au salmétérol (nom commercial: Advair Diskus), est un inhalateur oral pour le traitement de l'asthme, se situant à la sixième place en termes de prescription et de vente. Le fluticasone propionate est un dérivé trifluoré de la fluorocortisone (figure 5) agissant comme agoniste sélectif du récepteur des glucocorticoïdes, également administré pour le traitement de plusieurs autres troubles inflammatoires.

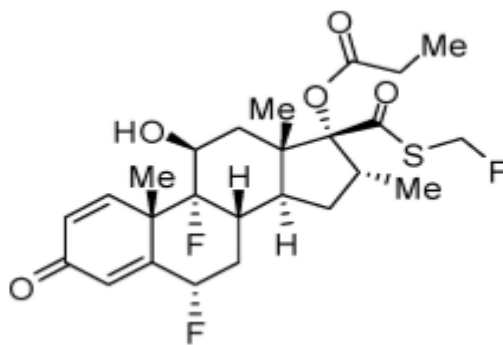


Figure 6: Structure de la fluticasone propionate

Le succès remarquable des médicaments contenant du fluor fournit une motivation énorme aux chimistes pour découvrir de nouvelles méthodes de préparation de composés organofluorés. Cet intérêt pour les méthodes de synthèse incorporant le fluor dans les molécules organiques est à un niveau jamais égalé, brisant tous les records en nombre de publications et de citations.

3. Réaction de couplage Suzuki-Miyaura (SMC) :

Cette réaction de couplage fut d'abord développée en 1979 par les professeurs Suzuki et Miyaura et porte actuellement leurs noms. L'état de l'art de ce couplage réside dans l'utilisation des dérivés de l'acide boronique. Ces derniers sont moins toxiques et plus stables à l'air que les organostanniques, organozinciques, organomagnésiens et organosilanes qui sont utilisés dans les autres réactions de couplage de type C-C.

La réaction de couplage de Suzuki-Miyaura est apparue comme l'une des plateformes les plus puissantes pour la formation de liaisons carbone-carbone en raison de ses conditions réactionnelles douces et de son adaptation avec une grande diversité de groupes fonctionnels. Les principaux avantages de la SMC sont les conditions douces dans lesquelles elles sont conduites, la haute tolérance envers les groupes fonctionnels observée, la disponibilité commerciale et la stabilité des acides boroniques à la chaleur, l'oxygène et l'eau, et la facilité de manipulation et de séparation du bore contenant des sous-produits des mélanges réactionnels.

Ces caractéristiques souhaitables font de la SMC un outil important en chimie médicinale ainsi que dans la synthèse à grande échelle de produits pharmaceutiques et de chimie fine[4].

Donc les avantages de cette réaction sont :

- l'obtention de rendements très élevés,
- la facilité d'accès et la stabilité du produit de départ (acide ou ester boronique),
- l'utilisation de faibles quantités de catalyseur,
- la possibilité d'être réalisée à grande échelle,
- la possibilité de présence de nombreux groupements fonctionnels sensibles.

Le schéma général de la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura est comme suivant :



- R₁= groupement électro-attracteur ou électro-donneur
- R₂= aryle, vinyne, alkyle
- R= acide, ester boroniques, sel de trifluoroborate RBF₃K
- X= I, Br, Cl, OTf, OTs, OMs
- [Pd]= Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂/PPh₃, Pd(PPh₃)₂Cl₂, etc...
- Base=NaOH, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, K₃PO₄, NaHCO₃...
- Solvant= aqueux ou organique.

Les vingt-cinq premières années de recherche consacrées à la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura se sont concentrées sur l'optimisation des systèmes catalytiques métal/ligand à l'aide de l'ensemble standard de réactifs organoborons. Bien que des contributions importantes aient été faites grâce à ces efforts, peu d'attention a été accordée à l'amélioration du partenaire de couplage organobore de la réaction, ce qui pourrait également conduire à des améliorations dans le processus global.

Le cycle catalytique du couplage de Suzuki-Miyaura (figure 7) débute par l'addition oxydante du palladium dans son état réduit (1.1) sur l'halogénure d'aryle (1.2) afin de former le complexe organométallique (1.3).

Il en suit une réaction avec la base afin d'obtenir l'intermédiaire (1.4). Le complexe organométallique (1.8) est quant à lui formé suite à la transmétallation entre l'intermédiaire (1.4) et le complexe boronate (1.6). Le produit de couplage désiré (1.9) est obtenu via une réaction d'élimination réductrice. Cette dernière étape régénère l'espèce catalytique (1.1) permettant de procéder, en théorie, à un second cycle de couplage.

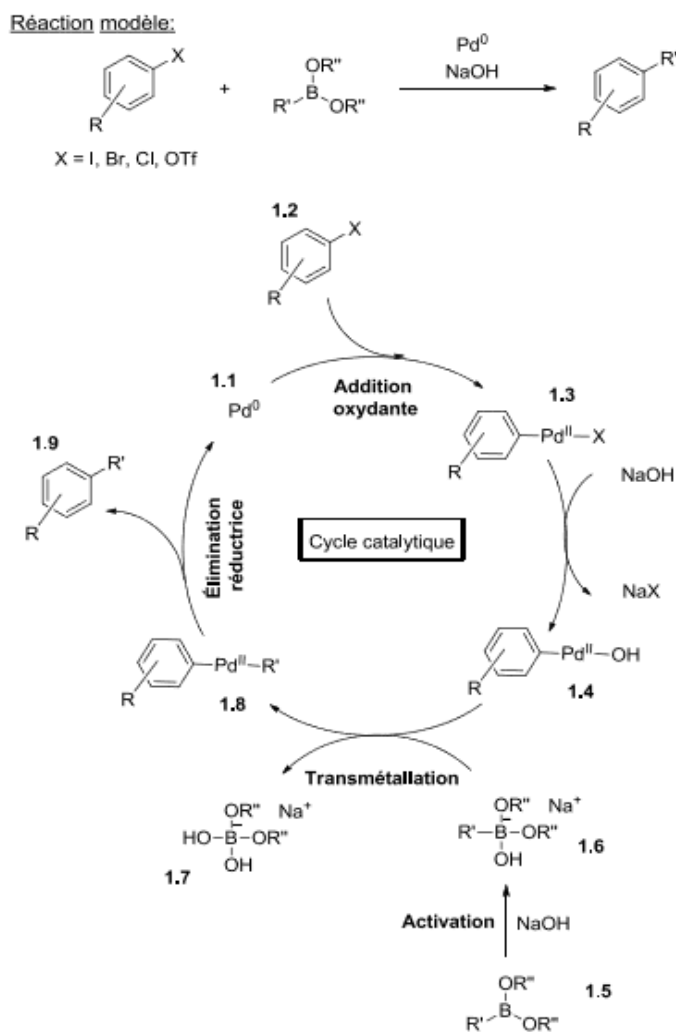


Figure 7: Cycle catalytique d'une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura entre un acide boronique et un halogénure d'aryle [5].

L'addition oxydante est généralement l'étape limitante du cycle catalytique. En ce qui a trait aux substrats aromatiques, lors de cette étape, le lien entre l'atome d'halogène et l'atome de carbone se brise afin de permettre l'addition du palladium via un état de transition concerté (figure 8) Ainsi, le palladium s'oxyde et passe de l'état d'oxydation 0 à l'état d'oxydation 2.

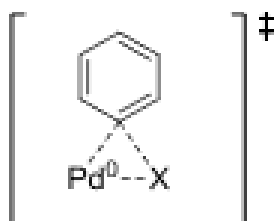


Figure 8: État de transition proposé pour l'étape d'addition oxydante du cycle catalytique du couplage de Suzuki-Miyaura.

La présence de la base dans le milieu réactionnel est primordiale et joue trois rôles majeurs. Tout d'abord celle-ci permet la formation du complexe organométallique (1.4), ensuite elle active l'acide boronique (1.6) et finalement elle favorise la formation du produit de couplage (1.9) via la coordination de l'anion sur le complexe organométallique (1.8) (figure 9). Cependant un grand excès de base inhibe la réaction[5].

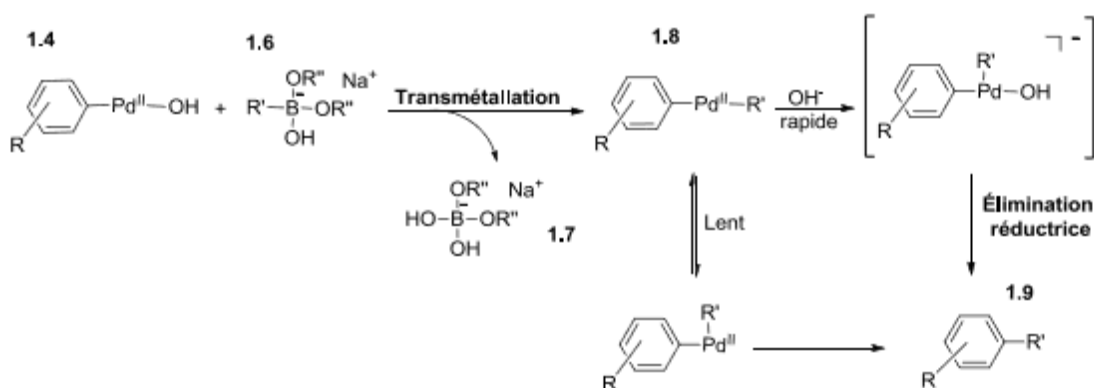


Figure 9: Rôle de la base dans les étapes de transmétallation et d'élimination réductrice du cycle catalytique du couplage de Suzuki-Miyaura.

L'étape de la transmétallation est une réaction organométallique où les ligands de l'acide boronique activé (1.6) sont transférés au complexe organométallique (1.4). Cette étape est promue par le caractère oxophile de l'atome de bore [5].

• Réactifs du bore :

Les électrons de liaison de la couche externe (2s², 3p¹) dans le bore neutre peuvent s'engager dans trois liaisons hybridées sp², résultant en une géométrie planaire trigonale, avec le p-orbital vacant non lié résultant orthogonal au plan. Cette orbitale p vides domine les schémas de réactivité et les caractéristiques physiques de tous les composés boroniques sp² neutres et de ceux qui ont des conséquences sur le don d'électrons à partir des bases de Lewis. Lors de la coordination, un complexe tétraédrique 'ate' anionique (ou zwitterionique) est formé avec des propriétés très différentes du précurseur trigonal neutre.

4. Comparaison entre les différentes réactions de couplage organométalliques :

Bien qu'ils procèdent selon des cycles catalytiques similaires, les composés organométalliques voient leur réactivité et leurs caractéristiques fortement influencées par la nature du dérivé métallique utilisé. Afin d'évaluer les avantages et les inconvénients associés à chacun d'entre eux, plusieurs facteurs sont à considérer : (i) leur réactivité, (ii) les chimio-, stéréo- et régiosélectivité, (iii) la facilité avec laquelle ils peuvent être préparés, (iv) ainsi que différents facteurs incluant la simplicité des manipulations mises en œuvre, la toxicité des réactifs et des sous-produits de réaction, le coût...

Réactivité et sélectivité :

L'électronégativité du métal utilisé a une forte influence sur les propriétés (réactivité, chimiosélectivité...) du réactif organométallique (figure 10). Ainsi, les organolithiens et organomagnésiens ne peuvent être utilisés lors de couplages réalisés sur des substrats hautement fonctionnalisés en raison de leur caractère fortement électronégatif qui leur confère une forte réactivité vis-à-vis de nombreux groupes.

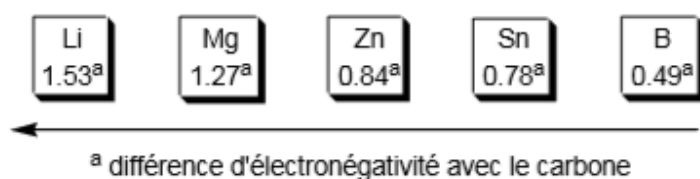


Figure 10: Différence d'électronégativité de certains métaux avec le carbone [6].

Par ailleurs, les rendements obtenus avec les organolithiens, lors de nombreuses réactions de couplage, sont inférieurs à ceux des autres réactifs organométalliques tels que Sn, Zn.... De ce fait, les organolithiens ont rarement été utilisés, bien que quelques exemples aient été rapportés dans la littérature. En effet, il a été postulé que les réactifs organolithiés, en raison de leur forte réactivité intrinsèque, réagissent, au moins dans certains cas, selon des réactions parasites, avec des complexes de Pd, inhibant ainsi la réaction de couplage.

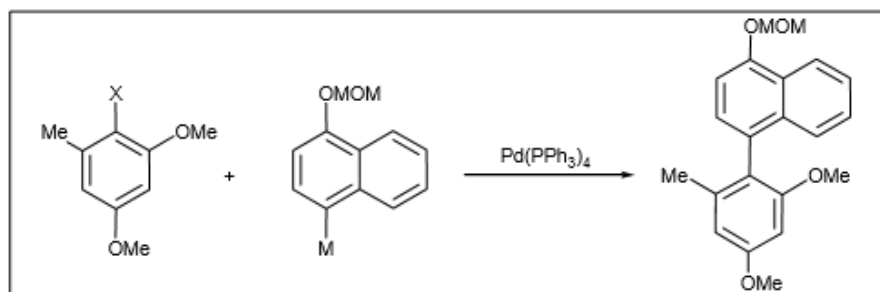
Contrairement aux organomagnésiens et organolithiens, les organoboranes, -stannanes et -zinciques qui présentent une excellente compatibilité avec la plupart des groupes fonctionnels. Toutefois, alors que les réactifs organométalliques contenant du B ou du Sn sont en majorité stables vis-à-vis de l'eau ou des alcools, les organozinciques ne le sont en général pas. Cela exclut leur utilisation dans des solvants aqueux ou du moins protiques.

Par ailleurs, la gamme de produits accessibles par réaction de couplage ne permet pas de distinguer réellement les organoboranes, -zinciques et -stannanes. En effet, à partir de ces trois métaux, les groupes aryles, alcényles, alcynyles ou alkyles peuvent être transférés.

De façon similaire, les halogénures aryliques, vinyliques, allyliques ou benzyliques peuvent être utilisés avec ces trois réactifs organométalliques [6].

En outre, les couplages s'effectuent avec des chémo-, régio- et stéréosélectivité globalement comparables pour les trois métaux. On peut toutefois noter que s'il est souvent nécessaire de chauffer le milieu réactionnel pour réaliser les couplages à base de bore, un grand nombre de réactions utilisant les organozinciques sont effectuées à température ambiante. Par ailleurs, une comparaison directe des trois méthodes de couplage a rarement été réalisée et ces études doivent être considérées avec précaution car dans la plupart des cas les conditions réactionnelles du couplage n'étaient pas totalement optimisées. Ceci rend la comparaison des efficacités respectives de ces trois réactifs peu aisée. Dans le cadre de la synthèse de dérivés de la Korupensamine (un anti-VIH), une étude comparative des réactions de Suzuki, Stille et Negishi pour la synthèse de biaryles encombrés a toutefois été réalisée (tableau 1).

Tableau 1: Réactions de couplage d'un halogénure d'aryle substitué en position 2, 4 et 6 avec un composé organométallique [6].



Entrée	X	M	Méthode ^a	Rendement (%)
1	Br	SnBu ₃	A	0 ^b
2	I	SnBu ₃	A	0 ^b
3	Br	B(OH) ₂	B	56 ^c
4	I	B(OH) ₂	B	79 ^c
5	Br	ZnCl	C	16 ^b
6	I	ZnCl	C	50

a) méthode A : ArX, Ar'SnBu₃ (2 éq.); Pd(PPh₃)₄ (10 mol%), PhMe, 110°C ; méthode B : ArX, Ar'B(OH)₂ (2 éq.), Pd(PPh₃)₄ (10 mol%), PhMe, NaHCO₃ aq., 110°C ; méthode C : Ar'Li et ZnCl₂ dans THF (-78°C puis T.A.) ajoutés à ArX, Pd(PPh₃)₄ (10 mol%), dans THF, reflux. *b)* déterminé par CPG. *c)* rendement isolé.

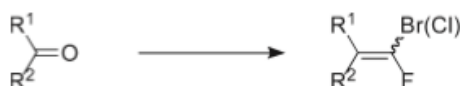
Pour le biaryle encombré testé, le couplage de Suzuki se révèle être la méthode de synthèse la plus efficace (entrées 3, 4 tableau 1).

5. Rappel bibliographique sur les différentes méthodes de synthèses :

a) Synthèse du 1-fluoro-1-bromo-alcènes :

Le 1-fluoro-1-bromo-alcène a été obtenu par une réaction de Wittig impliquant un aldéhyde et du bromofluorométhylène ylides ($\text{Ph}_3\text{P} = \text{CBrF}$) (tableau 2). Selon le substrat, le rendement de la réaction varie ainsi de légères variations du rapport Z/E sont obtenues grâce à cette réaction.

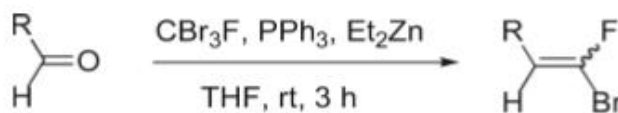
Tableau 2: Synthèse des bromofluoroalkènes[7].



substrate	PR ₃	carbene source	base or metal	solvent	temp. (°C)	product	yield (%)	Z / E
PhCHO	PPh ₃	CBr ₃ F	--	triglyme	70	PhCH=CBrF	64	54:46
PhCHO	PPh ₃	Ph ₃ P(Br)CBr ₂ F	--	THF	70	PhCH=CBrF	70	55:45
PhCHO	--	Ph ₃ P(Br)CBr ₂ F	Zn	triglyme	rt	PhCH=CBrF	64	55:45
PhC(O)CH ₃	PPh ₃	CBr ₃ F	--	triglyme	70	PhC(CH ₃)=CBrF	18	53:47
PhC(O)CH ₃	PPh ₃	Ph ₃ P(Br)CBr ₂ F	--	THF	70	PhC(CH ₃)=CBrF	45	46:54
PhC(O)CH ₃	--	Ph ₃ P(Br)CBr ₂ F	Zn	triglyme	rt	PhC(CH ₃)=CBrF	55	51:49
PhC(O)CF ₃	PPh ₃	CBr ₃ F	--	CH ₃ CN	rt	PhC(CF ₃)=CBrF	92	58:42
PhC(O)CF ₃	PPh ₃	Ph ₃ P(Br)CBr ₂ F	--	CH ₃ CN	rt	PhC(CF ₃)=CBrF	97	56:44
PhC(O)CF ₃	--	Ph ₃ P(Br)CBr ₂ F	Zn	triglyme	rt	PhC(CF ₃)=CBrF	86	52:48

Deuxièmement, une réaction de Wittig modifiée [20] utilise du diéthylzinc (Et_2Zn) en combinaison avec PPh_3 et CBr_3F pour générer l'intermédiaire ylides pour synthétiser des 1-fluoro-1-bromo-alcènes (tableau 3). La réaction a généré de bons rendements et une stéréosélectivité.

Tableau 3: Etendu de la réaction de Wittig développée par Pannecoucke et son collègue [7].

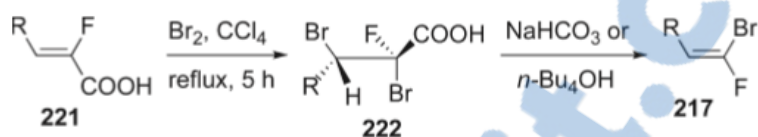


R ^a	yield (%)	E/Z
PhCH ₂ CH ₂	88	1/1.05
TBDPSOCH ₂ CH ₂	90	1/0.88
4-O ₂ NC ₆ H ₄	85	1/0.73
4-MeOC ₆ H ₄	94	1/1.03
4-FC ₆ H ₄	73	1/0.96

^aOnly representative examples are reported.

Une troisième voie possible pour synthétiser les 1-fluoro-1-bromo-alcènes est l'addition de bromure à un alcène, suivie d'une élimination[8]. La réaction est stéréosélective car seul l'isomère Z est formé. Cependant, dans le cas de 221b et 221j, la bromation n'était pas sélective, ainsi un mélange Z / E a été synthétisé (tableau 4).

Tableau 4: Réaction de bromation et d'élimination développées par Eddarir et ses collègues [7] [8].

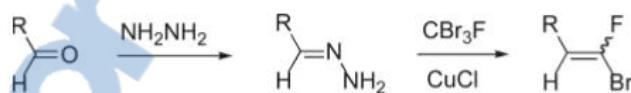


	R	222 yield (%)	217 yield (%)
b	MeOC ₆ H ₄	93	70 ^a
g	Ph	84	82
h	4-ClC ₆ H ₄	88	59
i	4-O ₂ NC ₆ H ₄	82	83
j	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	72	60 ^b

^aZ/E = 63/27, ^bZ/E = 86/14

Enfin, le produit a pu être obtenu via un intermédiaire hydrazine généré à partir d'un aldéhyde par addition de CBr₃F en présence de CuCl (tableau 5) avec un bon rendement et une faible stéréosélectivité[9]. La réaction est compatible avec les groupes donneurs d'électrons.

Tableau 5: Synthèse du 1-Fluoro-1-Bromoalcènes développée par Shastin et ses collaborateurs[7][9].



R ^a	yield (%)	E/Z
4-NO ₂ C ₆ H ₄	87	3.5:1
2-NO ₂ C ₆ H ₄	86	3.3:1
4-ClC ₆ H ₄	86	6:1
2-Py	95	1.8:1
2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	48	21:1

^aOnly representative examples are reported.

b) Réaction de couplage croisé avec des partenaires organoboron :

La littérature actuelle sur les réactions de couplage croisé avec des réactifs au bore accorde une attention particulière au couplage de deux systèmes aromatiques. Dans le tableau 6, une réaction de couplage de Suzuki a été obtenue avec l'acide arylboronique et l'acide E-styrylboronique en tant que partenaires de couplage.

Shimizu et ses collaborateurs[7] ont développé une réaction de couplage croisé complètement stéréosélective. La même méthodologie a été appliquée par McCarty et ses collègues (figure 11) avec divers acides boroniques, ce qui a donné des rendements élevés[10].

Tableau 6: Couplage de Suzuki catalysé par le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ avec des acides boroniques développé par Shimizu et un collègue[7].

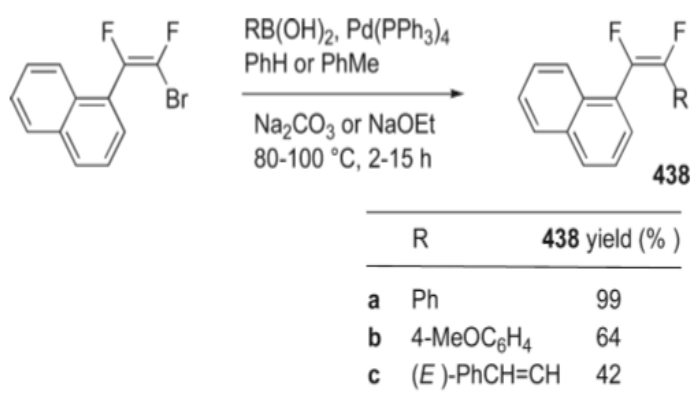
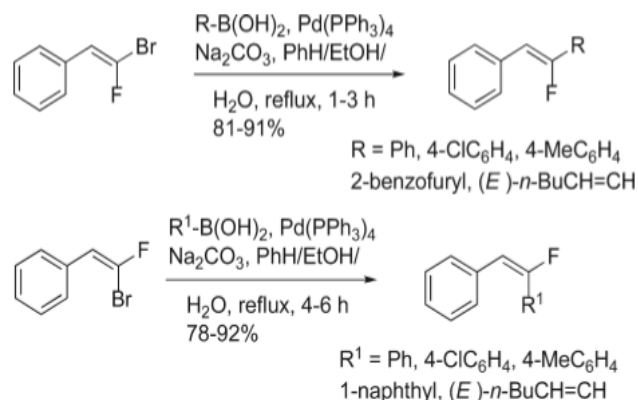
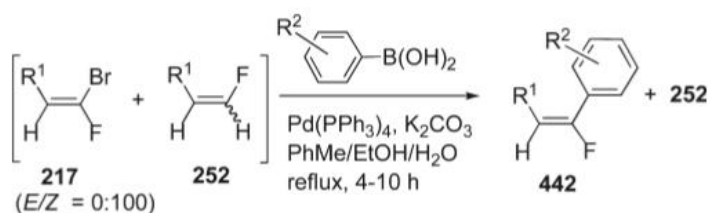


Figure 11: Suzuki-couplage développé par McCarthy et ses collègues.



En faisant varier à la fois le substituant du produit de départ R¹ et R³ (substituant du cycle benzène sur l'acide boronique), cette réaction a été réalisée. Le produit de départ de cette réaction a été obtenu par une réduction sélective et introduit dans la réaction de Suzuki (tableau 7). Cela a conduit au produit désiré sous forme pure, facilement séparé du SM n'ayant pas réagi. Du fait que l'acide boronique ne pouvait réagir qu'avec un seul isomère (217), le produit désiré (442) pourrait facilement être séparé du produit n'ayant pas réagi (252).



R ¹	R ²	442 yield (%) ^a
Ph	3-MeC(O)	83
2-ClC ₆ H ₄	H	82
2-ClC ₆ H ₄	3-NO ₂	90
2-ClC ₆ H ₄	3-Cl	90
1-naphthyl	H	85
PhCH(Me)	2-Cl	92
PhCH(Me)	3-MeC(O)	93

^aYield based on the amount of **442** in the starting mixture of **217** and **252**.

Tableau 7: Réaction de Suzuki effectuée après une réduction sélective du produit de départ [7]

c) Réaction de couplage avec d'autres réactifs :

Bien que toutes les réactions dans cette recherche soient effectuées avec des acides boroniques, nos composés pourraient également être obtenus avec d'autres partenaires de couplage.

Au début, les réactifs organostanniques peuvent fournir un nouvel aperçu sur la réaction de couplage. Ces composés réagissent par réaction de Stille avec une stéréosélectivité élevée, comme le montre le tableau 8. Un mélange avec un rapport E/Z élevé pourrait être couplé pour obtenir le produit désiré (447) avec un rapport Z/E encore plus élevé [4], [11]. Le couplage avec un partenaire de couplage alkylétain a également été rapporté dans la littérature (figure 12) [7].

Tableau 8: Réaction de Stille sur le 1-bromo-1-fluoroalcène avec des taux E/Z élevés [7].

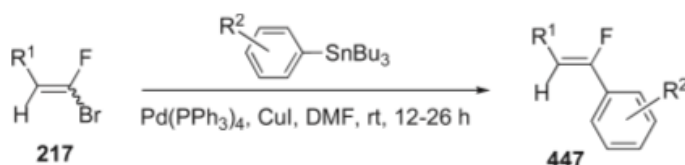
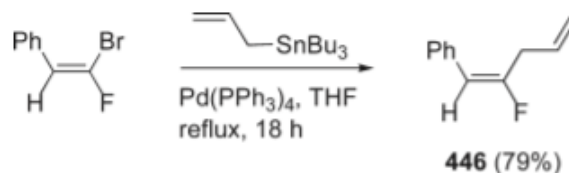


Figure 12: Réaction de couplage de Stille avec une structure aliphatique [7].

217 E/Z	R ¹	R ²	447 yield (%) ^a	447 Z/E
88:12	Ph	H	73	98:2
88:12	Ph	3-F	67	98:2
82:18	2-ClC ₆ H ₄	H	71	94:6
82:18	2-ClC ₆ H ₄	3-F	52	94:6
83:17	4-MeOC ₆ H ₄	H	61	93:7
83:17	4-FC ₆ H ₄	H	69	96:4
76:24	3-O ₂ NC ₆ H ₄	H	53	87:13
88:12	3-ClC ₆ H ₄	3-F	72	98:2
79:21	Ph(Me)CH	H	36	95:5

^aYield based on the amount of the (Z)-isomer in the starting E/Z mixture



Les réactifs organoziniques peuvent être des partenaires de couplage adéquats. Un exemple (figure 13) est un couplage croisé avec un dérivé E- pur de naphthalène comme produit de départ. La réaction a été réalisée avec du (4-méthoxyphényl) zinc (II) comme catalyseur, conduisant au produit désiré avec un rendement élevé [30]. Les dérivés de zinc aliphatiques ont également été bien tolérés. (Tableau 9). La littérature [12] décrit que les catalyseurs Pd₂(dba)₃ et PdCl₂(dppd) ont généré plus de rendement, mais plus le Pd(PPh₃)₄ est moins réactif plus on obtient un meilleur résultat stéréochimique.

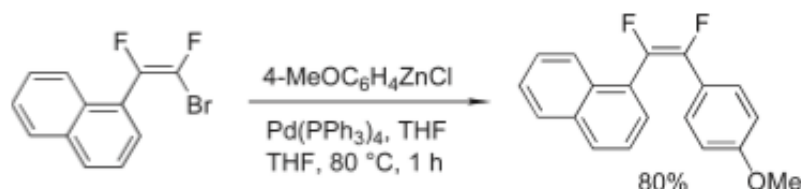
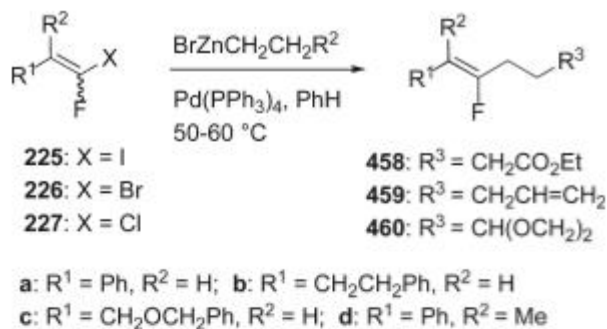


Figure 13: Arylation de Negishi avec un réactif organozinque[7].

Tableau 9: Couplage croisé de Negishi sur les fluoroalkènes [7].



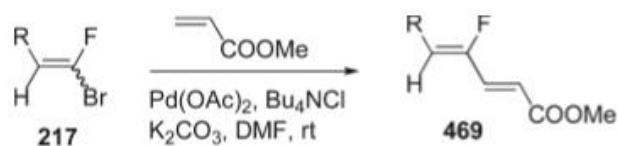
entry ^a	substrate(E/Z)	product (Z)	yield (%)
1	225a (95/5)	458a	70
2	225a (95/5)	458a^b	93
3	226a (93/7)	458a	70
4	227a (93/7)	458a	80
5	225a (95/5)	459a	65
6	225a (95/5)	460a^b	94
7	225b (84/16)	458b^b	82
8	225b (78/22)	459b	66
9	225b (15/85)	460b	14
10	225c (75/25)	459c^c	56
11	225c (67/33)	459c^b	86 ^d
12	225d (49/51)	458d	45
13	225d (49/51)	458d^b	60 ^e
14	225d (49/51)	459d	45
15	225d (49/51)	460d	46

^aOnly representative results are reported.

^bPdCl₂(dppb)₂ is used. ^cPd₂(dba)₃ is used

^dE/Z = 20/80. ^eE/Z = 16/84.

Tableau 10: Réaction de Heck pour le couplage des alkènes[7].



R	217 E/Z	469 yield (%)	(E,Z)/(E,E) ^a
Ph	85:15	70	95:5
2-ClC ₆ H ₄	82:18	77	86:14
4-MeOC ₆ H ₄	83:17	74	88:12
4-ClC ₆ H ₄	88:12	82	96:4
4-FC ₆ H ₄	87:13	78	91:9
3-O ₂ NC ₆ H ₄	81:19	61	nd

^aRatio of the crude reaction mixture

Enfin, les alcènes peuvent être couplés via une réaction de Heck (Tableau 10). La réaction a été effectuée avec un produit de départ ayant un rapport E/Z élevé et le rapport E/Z du produit formé pourrait encore augmenter au cours de la réaction. La purification de l'isomère Z était plus difficile en raison de leur tendance à s'isomériser pendant le processus de purification [13].

Dans cette recherche, une nouvelle méthodologie basée sur la réaction de Suzuki-Miyaura sera développée pour obtenir des alkylfluorostilbènes (figure 14). Les fluorostilbènes sont une classe importante de composés ayant des propriétés anti-cancérogènes, anti-œstrogéniques et inhibitrices d'enzymes[3].

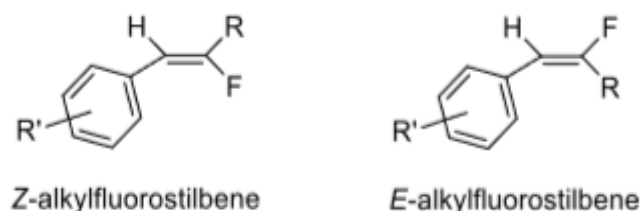


Figure 14: Structure générale des alkylfluorostilbenes (R = aliphatique).

6. Stereochimie géométrique Z/E :

Comme le montre la figure 14, les alkylfluorostilbènes peuvent apparaître sous la forme de deux isomères différents, en raison de la présence d'une double liaison, E-Z décrit la stéréochimie absolue de la double liaison. Les isomères peuvent avoir des propriétés physiques et chimiques très différentes[14]

Dans la nomenclature IUPAC, ce phénomène est désigné par «cis-trans» ou «E-Z». Pour les composés constitués uniquement de carbone et d'hydrogène autour de la liaison insaturée, on peut utiliser «cis-trans». D'autres structures utilisent 'E-Z', auquel les règles de priorité Cahn-Ingold-Prelog (CIP) peuvent être utilisées pour déterminer la forme E et Z du composé.

Le CIP se base essentiellement sur le poids moléculaire des atomes directement à côté du carbone insaturé pour déterminer la priorité des groupes. L'atome de poids moléculaire le plus élevé reçoit la plus haute priorité [15] (voir figure 15). Si les groupes de priorité supérieure sont directement sur les côtés opposés de la double liaison, un 'E-' est ajouté devant le nom. 'Z-' est ajouté si les groupes sont du même côté de la liaison.

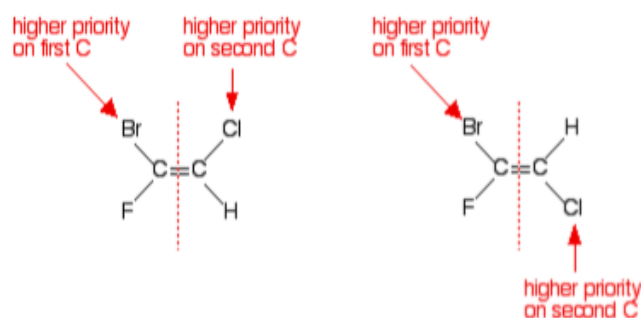


Figure 15: Exemple d'isomère Z (à gauche) et d'isomère E.

Lorsque les règles de priorité CIP sont appliquées et que la stéréochimie est comparée avant et après la réaction de Suzuki-Miyaura, il semble que la forme E-Z soit inversée. Ceci est dû à la perte de brome pendant la réaction. Dans le produit de départ, le brome a la priorité sur le fluor (Figure 16) alors que dans le produit couplé, le fluor a la priorité sur le carbone du groupe butyle.

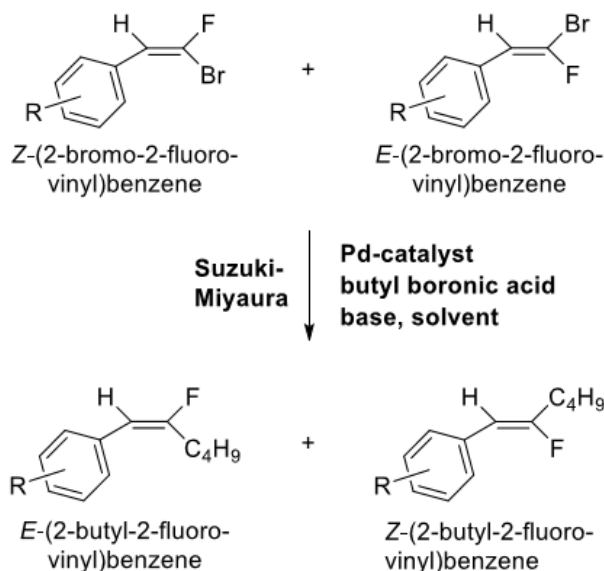


Figure 16: Changement de stéréochimie lors de la réaction de Suzuki-Miyaura sur les fluorostilbènes

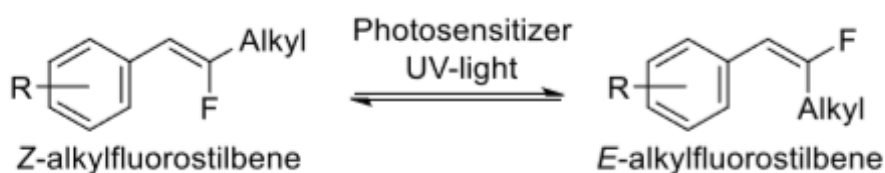
7. Méthodes pour obtenir un isomère E ou Z pur de bromofluoro-1-alcènes :

Les produits de la réaction de Suzuki-Miyaura sont très probablement formés dans un mélange d'isomères E et de Z (paragraphe précédent). Comme seul un des produits est généralement désiré, l'autre doit être converti à la forme désirée, ce processus est appelé isomérisation.

Puisque l'isomère E est le produit thermodynamique (plus stable), l'isomérisation de Z à E est plus décrite dans la littérature. En conséquence, l'isomérisation de E en isomère Z est plus difficile à réaliser.

La séparation des 2 isomères n'est pas possible par les techniques habituelles de purification comme la chromatographie sur colonne ou la distillation. Giorgio [7] a décrit une série de méthodes pour obtenir un seul isomère, à l'exception de l'isomérisation avec de la lumière UV et un photosensibilisateur :

Figure 17: Isomérisation à l'aide d'un photosensibilisateur et de la lumière UV.



Premièrement, une quantité catalytique de brome peut fournir un isomère E presque propre (taux E/Z de 92:8) de 1-bromo-1-fluoro-2-phényléthyléthylène, mais avec un faible rendement [4] [16]. Cependant, des quantités catalytiques de brome pourraient même provoquer une isomérisation des bromofluoroalcènes lorsqu'ils sont stockés à -20 °C pendant une semaine (tableau 11). Le rapport E/Z est passé d'environ 50:50 à des rapports E/Z d'au moins 75:25. Le même groupe de recherche a réalisé une isomérisation par photolyse à 254 nm qui a également formé E/Z ratios au-dessus de 75:25.

Tableau 11: Isomérisation à l'aide du brome ou lumière UV [7].

R	E/Z starting alkene	yield (%) (E/Z) product
Ph	44:56	77 (82:18)
2-ClC ₆ H ₄	48:52	67 (82:18)
4-MeOC ₆ H ₄	66:34	62 (81:19) ^a
4-FC ₆ H ₄	72:28	45 (87:13)
3-O ₂ NC ₆ H ₄	63:37	53 (76:24)
1-naphthyl	49:51	46 (49:51)
PhCH(Me)	42:58	52 (42:58)
n-C ₇ H ₁₅	46:54	72 (46:54)

^aPhotolysis gave an E/Z ratio of 78:22

Deuxièmement, une isomérisation catalysée par un métal a été développée (tableau 12). Le Pd(OAc)₂ est décrit comme un catalyseur possible pour la réaction. Cependant, les résultats de cette isomérisation ne sont que partiellement concluants, car le substituant sur le cycle aromatique semble avoir un impact important sur le rapport E/Z.

Tableau 12: Isomérisation catalysée par un métal [7].

R	E/Z	R	E/Z
H	89:11	OMe	50:50
Cl	88:12		

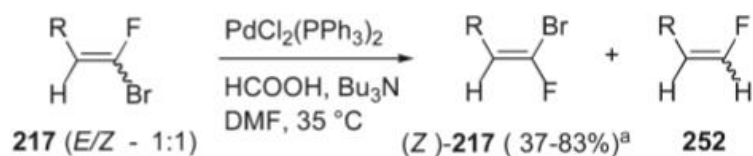
Troisièmement, l'exploitation de la réactivité différente entre les deux isomères peut fournir une base pour la synthèse d'un seul isomère. Les réactions de Negishi et de Nozaki-Hiyama-Kishi (figure 18) ont été développées où seul l'E-isomère a réagi, laissant l'isomère Z correspondant n'ayant pas réagi et facilitant la séparation. De cette manière, même l'isomère Z n'ayant pas réagi a pu être isolé avec un rendement de 89 et 62% [13], [17].



Figure 18: Les réactions de Negishi et Nozaki-Hiyama-Kishi sur l'isomère E d'un mélange 50:50[7].

Enfin, d'autres techniques qui réagissent sélectivement avec la forme E ou Z ont été développées comme une réduction sélective [18], [11] où la plupart du temps l'isomère E était réduit (figure 19). Une distillation répétée pourrait finalement isoler la forme Z n'ayant pas réagi. Une autre méthode [20] était basée sur une déshydrobromation sélective de l'isomère Z à partir de mélanges E/Z (tableau 13). De cette façon, les isomères E purs pourraient être créés avec un bon rendement, basé sur les isomères E de départ.

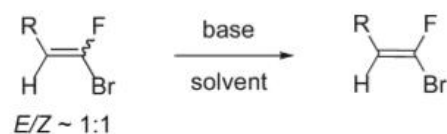
Figure 19: Réduction sélective de l'isomère E [7].



^aYield based on the amount of the (Z)-isomer in the starting E/Z mixture

R = Ph, 2-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 1-naphthyl, Ph(Me)CH, *n*-C₇H₁₅

Tableau 13: Déshydrobromation sélective de l'isomère Z.



R ^a	base/solvent	yield (%) ^b (E)-isomer
PhCH ₂ CH ₂	LiN(SiMe ₃) ₂ /THF	88
TBDPSOCH ₂ CH ₂	LiN(SiMe ₃) ₂ /THF	98
4-O ₂ NC ₆ H ₄	DBU/DMSO	55
4-MeOC ₆ H ₄	DBU/DMSO	85
4-FC ₆ H ₄	LiN(SiMe ₃) ₂ /THF	67

^aOnly representative examples are reported.

^bBased on starting (E)-isomer.

8. Recherche antérieure réalisée au MSAP: optimisation par Laetitia

Chausset-Boissarie :

Dr. Laetitia Chausset-Boissarie a déjà réalisé quelques expériences sur la réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura. Elle a établi une base fondamentale pour la poursuite des recherches en effectuant la réaction en dessous sur les fluorostilbènes et l'acide butylboronique.

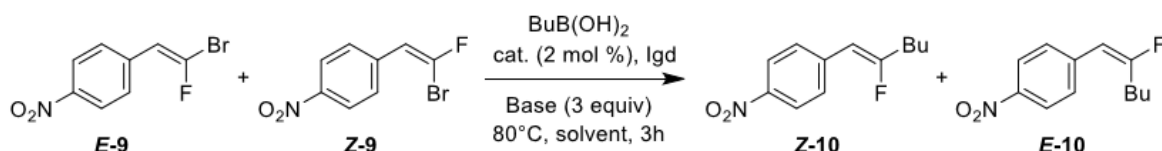


Figure 20: la réaction de Suzuki-Miyaura entre les fluorostilbènes et l'acide butylboronique.

Laetitia Chausset-Boissarie a testé 5 catalyseurs au palladium, 8 ligands, 5 bases et 4 solvants dans son optimisation car chacun de ces produits joue un rôle différent dans le mécanisme de la réaction de Suzuki-Miyaura. La sélectivité de la réaction et le rendement ont été optimisés et les résultats sont décrits dans le tableau suivant :

Tableau 14: Résumé de la recherche réalisée par Laetitia Chausset-Boissarie sur la réaction Suzuki-Miyaura.

entry	E/Z-9	catalyst	ligand	base	Solvent ^a	Z/E-10	yield ^b
1	55:45	$\text{Pd(Ph}_3)_4$	-	Cs_2CO_3	Toluene/ H_2O	-	-
2	55:46	$\text{Pd}_2\text{dba}_3\cdot\text{CHCl}_3$	-	Cs_2CO_3	Toluene/ H_2O	-	-
3	46:54	$\text{Pd}_2\text{dba}_3\cdot\text{CHCl}_3$	PPh_3	Cs_2CO_3	Toluene/ H_2O	-	-
4	46:54	$\text{Pd}_2\text{dba}_3\cdot\text{CHCl}_3$	dppe	Cs_2CO_3	Toluene/ H_2O	48:52	41
5	46:54	$\text{Pd}_2\text{dba}_3\cdot\text{CHCl}_3$	Xantphos ^c	Cs_2CO_3	Toluene/ H_2O	49:51	86
6	46:54	$\text{Pd}_2\text{dba}_3\cdot\text{CHCl}_3$	Xphos ^d	Cs_2CO_3	Toluene/ H_2O	60:40	35
7	46:54	$\text{Pd}_2\text{dba}_3\cdot\text{CHCl}_3$	TFP ^e	Cs_2CO_3	Toluene/ H_2O	42:58	78
8	49:51	$\text{Pd}_2\text{dba}_3\cdot\text{CHCl}_3$	$(\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4)_3\text{P}$	Cs_2CO_3	Toluene/ H_2O	54:46	42
9	39:61	$\text{Pd}_2\text{dba}_3\cdot\text{CHCl}_3$	PPh_3	Cs_2CO_3	Toluene/ H_2O	52:48	21
10	55:45	$\text{Pd}_2\text{dba}_3\cdot\text{CHCl}_3$	dppf	Cs_2CO_3	Toluene/ H_2O	51:49	91
11	44:58	Pd(OAc)_2	dppf	Cs_2CO_3	Toluene/ H_2O	78:27	37
12	44:58	PdCl_2	dppf	Cs_2CO_3	Toluene/ H_2O	-	-
13	55:45	PdCl_2dppf	-	Cs_2CO_3	Toluene/ H_2O	55:45	97 ^f
14	55:45	PdCl_2dppf	-	K_2CO_3	Toluene/ H_2O	46:54	76
15	55:46	PdCl_2dppf	-	Na_2CO_3	Toluene/ H_2O	57:43	44
16	55:45	PdCl_2dppf	-	K_3PO_4	Toluene/ H_2O	51:49	93
17	55:46	PdCl_2dppf	-	Ba(OH)_2	Toluene/ H_2O	-	-
18	39:61	PdCl_2dppf	-	Cs_2CO_3	Toluene	38:62	95
19	39:61	PdCl_2dppf	-	Cs_2CO_3	Dioxane	SM ^g	-
20	39:61	PdCl_2dppf	-	Cs_2CO_3	THF	SM ^g	-

^a The volume ratio of Toluene/ H_2O was 10/1. ^b E/Z-1 (0.12 mmol) and 2a (0.146 mmol) were used; yield was determined by ^1H NMR using trimethoxybenzene as interne standard.

^c 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene. ^d 2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl. ^e Tris(2-furanyl)phosphine. ^f the reaction time was 30min.

^g Only the starting material (SM) was found after the reaction.

[17, p. 1]

Les catalyseurs qui se sont avérés donné les meilleurs rendements sont $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$ en combinaison avec le ligand Xantphos et le catalyseur PdCl_2dppf (voir figure 22 et 23) ; d'autres études seront effectuées pour démontrer la généralité du système catalytique.

La meilleure base pour la réaction est Cs_2CO_3 . En ce qui concerne les solvants, le toluène / H_2O dans un rapport volumique de 10/1 s'avère être le meilleur solvant. L'utilisation du solvant toluène (sans eau) donne un bon rendement, mais la réaction n'est pas stéréospécifique. La réaction ne fonctionne pas dans le dioxane et le tétrahydrofurane.

Chapitre 2

II. Résultats et discussion

1. Présentation et objectifs du sujet :

Une nouvelle méthodologie basée sur la réaction de couplage Suzuki-Miyaura sera développée pour la synthèse d'oléfines fluorées alkylées.

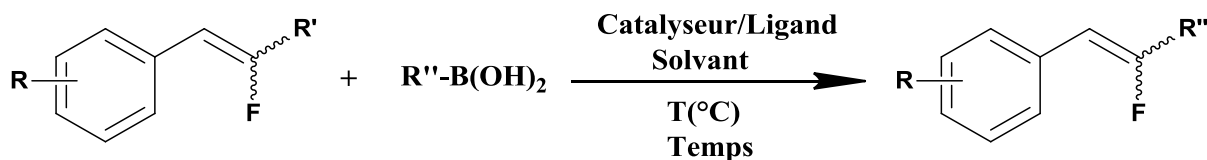


Figure 21: Réaction générale de Suzuki-Miyaura pour la synthèse d'oléfines fluorées alkylées.

Cette recherche peut être divisée en deux parties. Dans un premier temps, la synthèse des partenaires de couplage sera décrite. Ensuite, la démarche de la réaction sera présentée pour la synthèse du (2-bromo-2-fluorovinyl) benzène ainsi que le développement du scope de la réaction de Suzuki-Miyaura. En parallèle, la stéréosélectivité de la réaction a été vérifiée.

a) Synthèse des partenaires de couplages:

Comme cité précédemment, il existe plusieurs méthodes pour synthétiser les 1-fluoro-1-bromo-alcènes. Les partenaires de couplages ont été synthétisés via une réaction de Wittig (voir figure 24) avec de la triphénylphosphine PPh_3 et le tribromofluorométhane $CFBr_3$.

b) Optimisation du couplage croisé Suzuki-Miyaura :

Des recherches antérieures à la MSAP ont été effectuées pour optimiser la réaction de couplage Suzuki-Miyaura, de ceci on inclut que le meilleur solvant pour le couplage croisé est un mélange de toluène et d'eau. La base qui a donné les meilleurs résultats est Cs_2CO_3 . Deux systèmes catalytiques montrent des résultats favorables, ce sont $PdCl_2dppf$ (Figure 23) et Pd_2dba_3 en combinaison avec Xantphos (Figure 22).

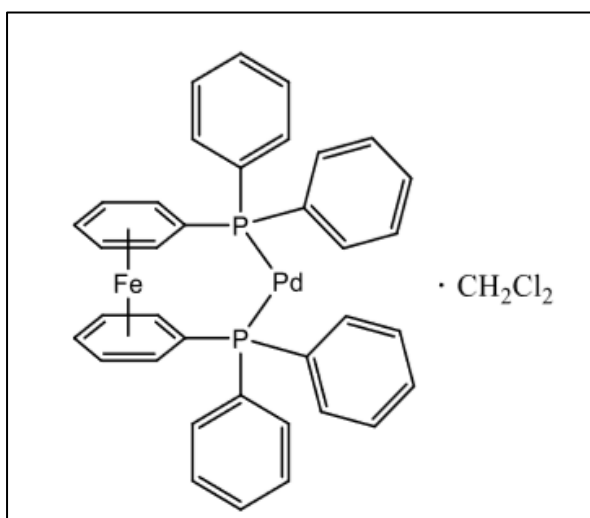


Figure 23: Structure chimique de $PdCl_2dppf \cdot CH_2Cl_2$, le premier système catalytique.

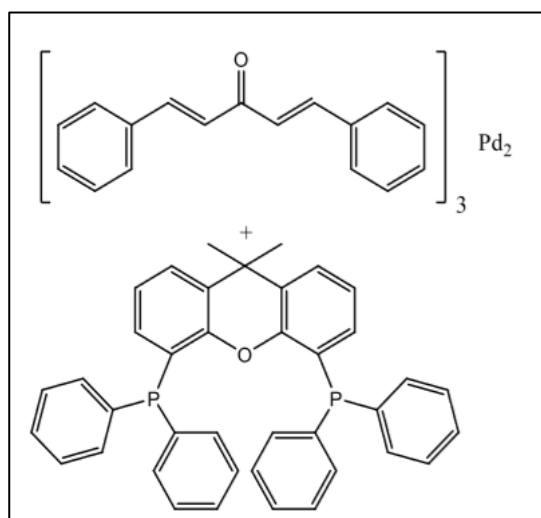


Figure 22: Structure chimique du Pd_2dba_3 et du Xantphos, le second système catalytique.

La flexibilité de la réaction de Suzuki-Miyaura nous permet d'utiliser une variété d'acides boroniques en fonction du type de groupe que nous voulons connecter au fluorostilbène. Cependant, le changement de l'acide boronique pourrait également avoir un effet sur le rendement et la stéréochimie de la réaction. Pour cette raison, et vu qu'il n'existe aucune version dans la littérature à ce jour décrivant le protocole de la réaction Suzuki-Miyaura en utilisant des acides boroniques aliphatiques nous nous sommes intéressé à développer cette partie de la méthodologie.

c) Etendu de la réaction de couplage Suzuki-Miyaura :

L'étendu de la réaction est réalisée en utilisant les produits de départs synthétisés sur lesquelles on varie les différents acides boroniques Iair, IIair et allyliques : butyle, propyle, méthyle, isopropyle, isobutyle, isopentyle, 2-butyle, cyclohexyle, cyclopropyle, cyclopentyle, benzyle, phényléthyle et allyle.

d) Etude de la stéréosélectivité de la réaction de couplage :

Les fluorostilbènes se forment généralement sous forme d'un mélange d'isomères Z et E et il est nécessaire de connaître les formes et le rendement des produits formés. Ceci peut être déterminé par spectroscopie RMN-1H du produit synthétisé. Néanmoins, une réaction a été réalisée pour tester la stéréosélectivité de la réaction.

Pour mieux développer la réaction de Suzuki-Miyaura sur les alkylfluorostilbènes, des variations susmentionnées de l'acide borique seront testées. Une variation devra remplir les critères suivants:

- ❖ un rendement (après purification) d'au moins 70%, de préférence 80%
- ❖ Le rapport Z/E du produit doit être mentionné pour chaque réaction
- ❖ Aucun sous-produit formé (l'atome de fluor doit rester sur le produit)

Compte tenu du scope de la réaction, des rendements isolés (après chromatographie sur colonne) des produits doivent être obtenus. Une conversion complète est nécessaire pour obtenir un rendement aussi élevé que possible.

2. Synthèse des partenaires de couplage :

Les partenaires de couplage ont été synthétisés par réaction de Wittig avec de la triphénylphosphine PPh_3 et le tribromofluorométhane $CFBr_3$.

La réaction de Wittig est un cas particulier des additions nucléophiles. Il s'agit de l'addition d'un ylure de phosphore (phosphorane) (souvent appelé réactif de Wittig) sur un composé carbonylé (aldéhydes et cétones) pour former des composés éthyléniques (éthylène substitué).

La réaction débute tout d'abord par la préparation du sel phosphonium suivi par formation de l'ylure de phosphore et enfin l'addition nucléophile eu lieu. Le mécanisme de la réaction peut être illustré dans le schéma proposé en dessous :

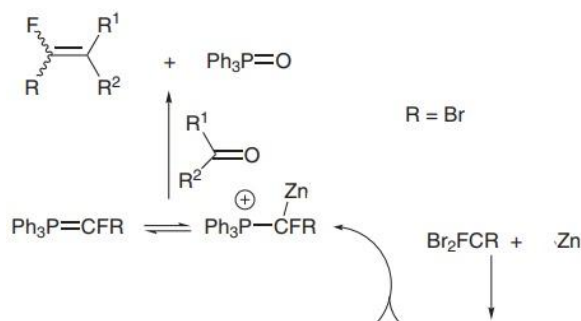


Figure 24: Mécanisme proposé pour la réaction de Wittig.

- Synthèse du (2-bromo-2-fluorovinyl)-4-nitro-benzène (SM1) :

La synthèse du SM1 pour la réaction de Suzuki-Miyaura est réalisée par une réaction de Wittig avec le 4-benzaldéhyde, $CFBr_3$, le zinc et la triphénylphosphine (figure 25). La procédure est décrite dans le chapitre suivant.

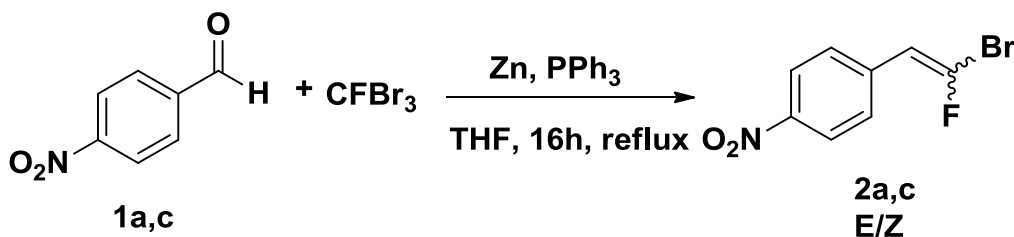


Figure 25: Réaction de Wittig pour synthétiser le (2-bromo-2-fluorovinyl)-4-nitro-benzène à partir du 4-nitrobenzaldéhyde.

Cette synthèse du SM1 a été refaite trois fois afin d'avoir une quantité considérable pour tester les différents acides boroniques ultérieurement.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant et les rendements sont interprétés après purification par colonne chromatographique :

Entrée	Poids du produit de départ	E/Z	Rdt(%)
1a	2g	57/43	73
1b	4g	55/45	41
1c	4g	58/42	55

- Synthèse du (4- bromo-4- fluorobut-3-èn-1-yl) benzène (SM2) :

La réaction de Wittig a été appliquée dans les mêmes conditions qui précèdent c'est-à-dire avec CFBr_3 , le zinc et la triphénylphosphine ; mais cette fois à partir du 3-phénylpropanal.

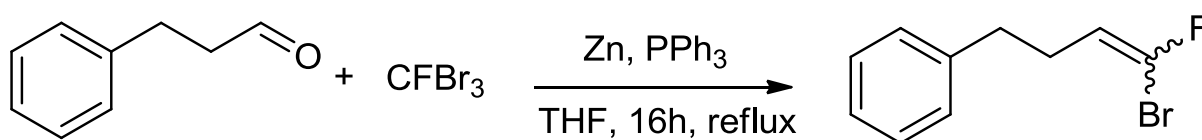


Figure 26: Réaction de Wittig pour synthétiser le (4- bromo-4- fluorobut-3-èn-1-yl) benzène à partir du 3-phénylpropanal.

Après avoir effectué une analyse RMN du produit obtenu, on a pu constater qu'il s'agit bien du produit désiré avec un rendement, obtenu après purification par colonne chromatographique, de 57%.

- Synthèse du 3-(2-bromo-2-fluorovinyl) thiophène (SM3) :

Afin de tester l'étendu de la méthodologie étudiée, nous avons décidé de tester la réaction de couplage avec des hétérocycles. Pour cela, en premier lieu la réaction de Wittig est testé à partir du thiophène-3-carbaldéhyde ; dans les mêmes conditions cités précédemment.

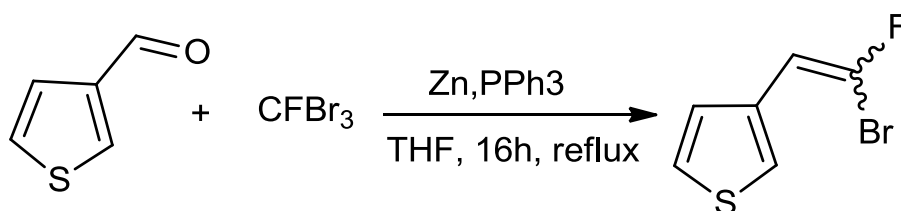


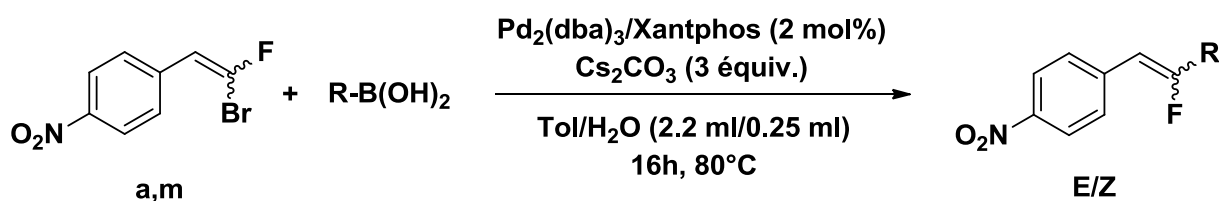
Figure 27: Réaction de Wittig pour synthétiser le 3-(2-bromo-2-fluorovinyl) thiophène à partir du thiophène-3-carbaldéhyde.

Le produit désiré a été effectivement obtenu, et cela a été vérifié par un spectre RMN effectué après purification par colonne chromatographique avec un rendement de 28%.

3. Etendu de la réaction de couplage Suzuki-Miyaura :

Pour déterminer les limites de la réaction, un étendu a été réalisée. Ce dernier incluait un ensemble varié d'acides boroniques testés sur les produits de départ synthétisés précédemment. Les résultats des expériences effectuées sont comme suivant :

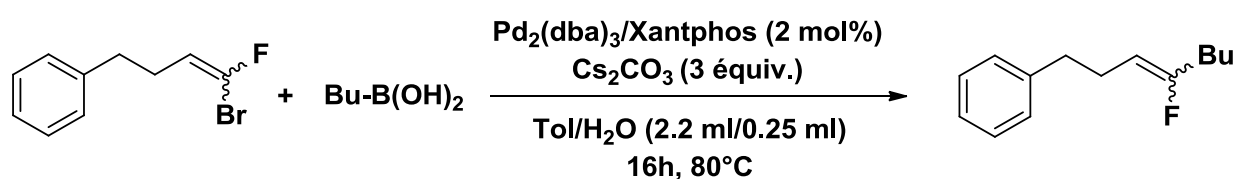
 Avec SM1:



Entrée	-R	E/Z	Rdt (%)
a	Butyle	56/44	86
b	Propyle	53/47	85
c	Méthyle	51/49	90
d	Isopropyle	×	×
e	Isobutyle	55/45	77
f	Isopentyle	57/43	87
g	2-Butyle	×	×
h	Cyclopropyle	51/49	84
i	Cyclopentyle	×	×
j	Cyclohexyle	×	×
k	Phényléthyle	52/48	87
l	Benzyle	×	×
m	Allyle	55/45	89

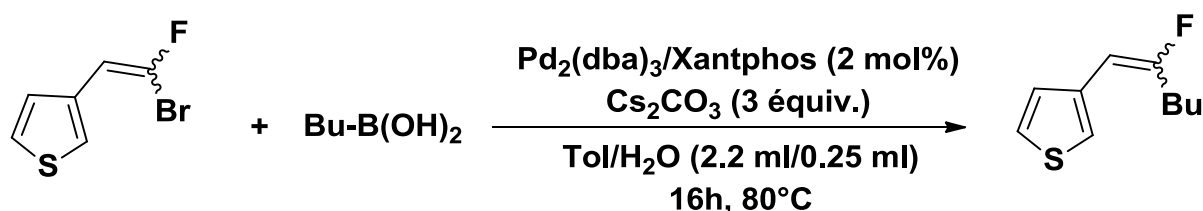
On peut donc remarquer d'après ces résultats que les produits de couplage désirés ont été obtenus, dans la plupart des cas, sous les deux formes isomères E et Z et avec d'excellents rendements. Alors que n'en utilisant l'acide isopropyle, 2-butyle, cyclopentyle, cyclohexyle et benzyle boronique on ne récupère à la fin de la réaction que les produits de départ. Ceci peut être dû aux encombrements stériques ou d'une protodéhalogénéation qui peut se produire entre l'addition oxydante et la transmétallation. On peut donc conclure que la réaction de marche particulièrement pas avec les dérivés secondaires d'acides boroniques.

 Avec SM2:



La réaction de couplage a été réalisée sur la SM2, dans les mêmes conditions, avec l'acide butyle boroniques. D'après les résultats RMN, le produit désiré n'a pas été obtenu et ceci peut être dû à cause de la présence de groupements alkyles séparant le cycle benzène de la double liaison portant le fluor et le brome.

 Avec SM3:



De même, après plusieurs tentatives, le produit désiré n'a pas été obtenu avec le thiophène donc ça serai le cas avec les autres hétérocycles tel que la pyridine ; et cela peut être expliqué par la sensibilité et la faible stabilité des hétérocycles.

4. Etude de la stéréosélectivité :

En parallèle de l'étude de l'étendu de la réaction de Suzuki-Miyaura, la réaction de couplage est réalisée avec un produit de départ 100% E afin de vérifier la stéréosélectivité de la réaction. Ceci est réalisé en synthétisant un produit de départ 100% E via une réaction du (2-bromo-2-fluorovinyl)-4-nitro-benzène avec le 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undéc-7-ène (DBU) et le diméthylsulfoxyde (DMSO).

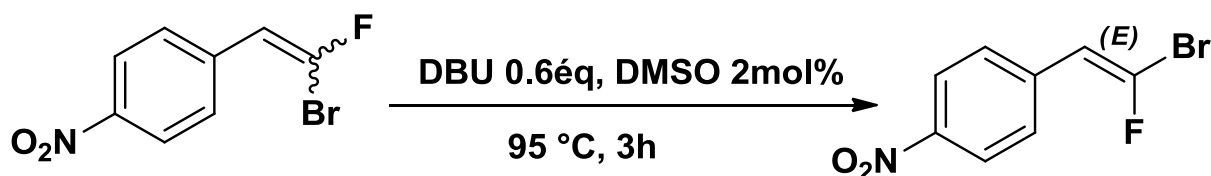
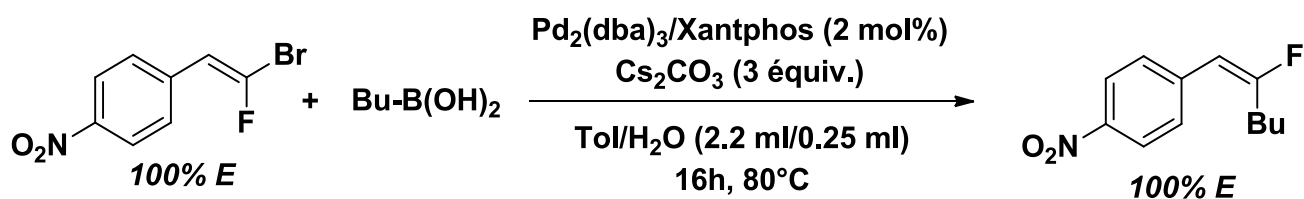


Figure 28: Isomérisation du (2-bromo-2-fluorovinyl)-4-nitro-benzène.

La réaction a réussi avec obtention d'un composé de configuration 100% E d'un rendement de 96%. Donc, une réaction de couplage a été réalisée sur le produit synthétisé avec l'acide butyle boronique dans les mêmes conditions mentionnées précédemment.



Le produit de couplage synthétisé est de configuration 100% E avec un rendement de 85%, on peut donc conclure que la stéréosélectivité de la réaction a été bien confirmé.

Chapitre 3

III. Partie expérimentale

Les réactions organiques réalisées durant cette recherche sont effectuées sous atmosphère inerte, car elles peuvent être perturbées par l'oxygène dans l'air. Pour obtenir cette atmosphère inerte, une rampe à vide est utilisée (Figure 29). Cette rampe à vide permet de basculer l'atmosphère entre le vide (Pompe Edwards RV3) et le gaz d'azote inerte (AlphagarTM1, Air Liquide®). La pompe à vide est protégée par un piège refroidi avec l'azote liquide.



Figure 29: équipement de la rampe à vide.

Pour les produits liquides, il est également nécessaire de créer un flux de bulles avec une longue aiguille pour enlever les traces d'air. Pour cette raison, les produits solides sont toujours ajoutés en premier et l'atmosphère inerte est appliquée avant que les produits liquides ne soient ajoutés au mélange réactionnel.

Pour évaporer les solvants utilisés lors des synthèses, deux évaporateurs rotatifs sont disponibles dans le laboratoire, ce sont des évaporateurs rotatifs BUCHI. Le bain chauffant chauffe le fond rond des flacons à une température d'environ 35 ° C. La pression est réglée par un contrôleur de vide et une pompe à vide. Un système de refroidissement interne (Isotemp®, Fisher Scientific) avec de l'isopropanol, liquide de refroidissement utilisé pour condenser les solvants après évaporation.

Les structures chimiques des produits synthétisés ont été analysées par spectroscopie par résonance magnétique nucléaire. Les spectres RMN donnent des informations spécifiques sur la nature des composés. Les spectres RMN ^1H sont enregistrés à 300 MHz sur un appareil à transformée de Fourier Bruker AVANCE 300, avec le tétraméthylsilane comme référence interne, dans le laboratoire d'application de RMN du service commun de physico-chimie de l'Université de Lille 1. Les spectres sont enregistrés à température ambiante et chaque signal est repéré par son déplacement chimique (δ en ppm), son intensité (nombre de protons), sa multiplicité (s, singulet ; d, doublet ; dd, doublet de doublet ; t, triplet ; dt, doublet de triplet ; q, quadruplet ; quint, quintuplet ; sex, sextuplet ; sept, septuplet ; m, multiplet) et éventuellement sa constante de couplage (J en Hertz).

Dans le cas des spectres ^1H -RMN des alkylfluorostilbènes, deux doublets d'environ 6,5 ppm sont présents. Ce sont les pics caractéristiques de l'isomère E et Z et sont causés par couplage du fluor et de l'atome d'hydrogène autour de la liaison carbone-carbone vinylique. Plus d'informations sur ces spectres et des exemples sont donnés en annexe.

1. Protocole général pour la synthèse des partenaires de couplage :

Les partenaires de couplage ont été synthétisés par une réaction de Wittig. Cette réaction implique l'utilisation d'un produit sensible à l'air, qui est le dibromofluorométhane CFBr_3 . Cela signifie que le produit est toujours ajouté au mélange réactionnel dans une atmosphère inerte.

Dans un ballon rodé de 100 ml (bi- ou tri-colle) contenant du PPh_3 (1,2 équivalent, Alfa Aesar®) et du Zn poudre (1,2 équivalent, Janssen Chimica®), le SM ($1,00 \times 10^{-2}$ mol) est ajouté. Un des colles est ensuite connecté à un condenseur Liebig et les autres sont recouverts de joint(s) en caoutchouc (Figure 32). Le condenseur Liebig, à son tour, est connecté à une rampe à vide, l'air est alors aspiré par le vide, avant d'ajouter l'azote inerte. Ensuite, le THF sec (30 ml, Sigma-Aldrich®) et le CFBr_3 (1,2 équivalents, Alfa Aesar®) sont ajoutés à l'aide d'une seringue (avec une fine aiguille qui peut pénétrer dans les joints en caoutchouc). Le récipient de la réaction est chauffé (80°C) dans un bain d'huile et agité magnétiquement (300 tr/min) par un barreau magnétique. Le liquide de chauffage est de l'huile thermique HL45 dont la plage de température est comprise entre -45°C et $+250^\circ\text{C}$. Le temps de réaction est toujours de 16 heures.



Figure 30: Mise en place de la réaction de Wittig (à gauche) et étapes de purification (filtration sous vide au milieu et chromatographie sur colonne à droite).

Après fin de réaction, le ballon est refroidi à température ambiante. La purification implique d'abord une filtration sous vide avec de la Celite © 545 (SiO₂, Acros Organics) et de l'acétate d'éthyle comme solvant (Figure 32, au milieu). Ensuite, le solvant est évaporé et le produit est dissous dans de petites quantités de DCM. Ce produit peut ensuite être purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice 60 (0,063-0,2 mm, Macherey-Nagel) avec l'éther de pétrole comme éluant. Le principe de séparation est basé sur la polarité des produits.

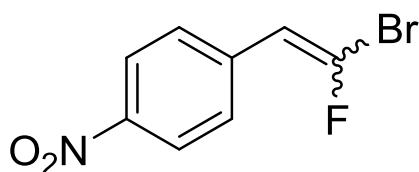
L'expérience commence avec un éluant de 100% d'éther de pétrole (200 ml), ensuite la polarité est progressivement augmentée en ajoutant l'acétate d'éthyle. Un ml d'EtAc est ajouté par 44 ml d'éther de pétrole, jusqu'à ce que le rapport volumique éther de pétrole / EtAc soit de 60/40. Les fractions collectées sont testées avec des plaques CCM Merck TLC Gel de silice 60 F254 pour confirmer l'élution du produit. Un nouveau prélèvement RMN (en CDCl₃) confirmera alors la structure chimique du produit obtenu. Le rendement est calculé par gravimétrie (en pesant la masse d'un ballon à fond rond, avec et sans le produit purifié).

➤ **Synthèse des différents produits de départs :**

a) **Formation du SM1 :**

Dans un ballon soumis sous azote, on introduit le zinc poudre (1.04g, 16 mmol, 1.2éq), le 4-nitrobenzaldéhyde (2g, 13.2 mmol, 1.0 éq), la *PPh*₃ (4.19g, 16 mmol, 1.2 éq) et le THF sec (30ml, 0.3 éq). On ajoute ensuite à l'aide d'une seringue le *CFBr*₃ (1.56 ml, 16 mmol, 1.2éq). La réaction est portée sous chauffage avec agitation pour une nuit. La réaction est laissée refroidir à température ambiante, filtrée sous vide puis évaporée. Le produit pur est obtenu après purification.

❖ **1-(2-bromo-2-fluorovinyl)-4-nitrobenzène (molécule1) :**



Formule brute : C₈H₅BrFNO₂

Masse molaire : 246,04 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune

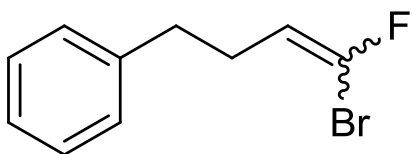
Rendement moyen : 73%

RMN ¹H (δ en ppm/CDCl₃) : 8.20 (dd, J=8.8, 6.2 Hz, 14H), 7.65 (d, J=8.6 Hz, 6H), 7.54 (d, J=8.9 Hz, 8H), 6.73 (d, J=14.4 Hz, 3H), 6.10 (d, J=31.7 Hz, 4H).

b) Formation du SM2 :

Même protocole précédent, sauf dans ce cas par le 3-phénylpropanal (0.98g, 7.49 mmol, 1éq) est le produit de départ.

❖ **(4-bromo-4-fluorobut-3-én-1-yl) benzène (molécule2) :**



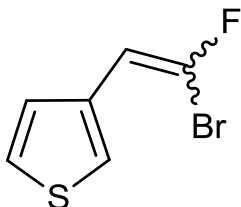
Formule brute : C₁₀H₁₀BrF
Masse molaire : 229,09 g.mol⁻¹
Aspect : solide blanc
Rendement moyen : 57%

RMN ¹H (δ en ppm/CDCl₃) : 7.29, 6.92 (m, 11H), 5.41 (dt, J=13, 7.5 Hz, 1H), 4.94 (dt, J=31.2, 7.7 Hz, 1H), 2.61 (td, J=7.7, 3.9 Hz, 4H), 2.42- 2.12 (m, 4H).

c) Formation du SM3 :

Même protocole avec ajout du thiophène-3-carbaldéhyde (1g, 8.91 mmol, 1éq) comme produit de départ.

❖ **3-(2-bromo-2-fluorovinyl) thiophène (molécule3) :**



Formule brute : C₆H₄BrFS
Masse molaire : 207,06 g.mol⁻¹
Aspect : solide marron foncé
Rendement moyen : 28%

RMN ¹H (δ en ppm/CDCl₃) : 7.04 – 6.69 (m, 5H), 6.13 (d, J=32.1 Hz, 1H).

2. Protocole général pour les réactions de couplage :

Un ballon rodé de 100 ml (bi- ou tri-colle) ou une fiole Schlenk (50 - 100 ml) peuvent être utilisés pour cette réaction. D'abord, les solides sont ajoutés: Cs₂CO₃ (3 équivalents, Aldrich), R – B(OH)₂ (1,2 équivalents) et le système catalytique qui est le Pd₂dba₃ (2 mol%, Fluorochem Ltd) en combinaison avec le Xantphos (2 mol%, Aldrich). Si le SM est un solide, il est également ajouté.



Un des colles du ballon est connecté à une rampe à vide, tandis que l'autre colle est couverte de joint(s) en caoutchouc. L'air est ensuite éliminé par le vide, avant d'ajouter l'azote inerte. Ensuite, les liquides sont ajoutés (avec une fine aiguille peut pénétrer dans le joint en caoutchouc): SM (60,0 mg, 1 équivalent), toluène (2,2 ml) et de l'eau (0,25 ml). Le système de chauffage et d'agitation est le même que décrit dans le paragraphe précédent et le temps de la réaction est de 16h.

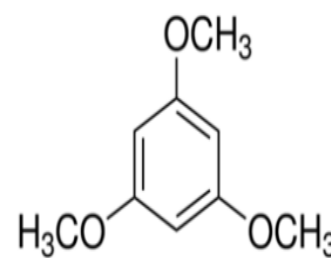


Figure 31: structure chimique du triméthoxybenzène.

Lorsque la réaction est terminée, une extraction avec du dichlorométhane est effectuée (trois fois) et la phase organique est lavée avec de l'eau, séchée par ajout du desséchant MgSO_4 (Acros Organics) et filtrée avec entonnoir bouchée par un coton. Les solvants sont éliminés sous vide. Ensuite, une petite partie du produit (5-10 mg) est dissoute dans du CDCl_3 pour effectuer des expériences RMN afin de vérifier l'avancement la réaction ; pour éviter la perte du produit, l'échantillon RMN est ensuite récupéré.

Après l'étape précédente, un produit relativement propre est obtenu (produit brut). Cependant, il contient encore des traces du produit de départ, produits dégradés ou du catalyseur et des impuretés comme solvants, graisses ou produits dégradés qui sont visibles uniquement par spectroscopie RMN. Une purification par colonne chromatographique s'impose.

Une petite colonne de gel de silice est utilisée (figure 33), l'éluant commence avec 100% d'éther de pétrole puis l'acétate d'éthyle est ajouté progressivement jusqu'à ce qu'un mélange de 95% d'éther de pétrole et 5% d'EtAc sont atteints. Un nouveau test de RMN dans CDCl_3 confirmera alors la pureté du produit.



Figure 32: Petites colonnes utilisées pour purification.

Le rendement isolé est calculé par gravimétrie, alors que le rendement RMN est extrait à partir du spectre après utilisant d'un étalon interne. Ce dernier est le triméthoxybenzène (1équivalent) (figure 34), il est rajouté au mélange à la fin de la réaction. Cet étalon interne présente de nombreux avantages grâce à sa résonance qui a lieu à champ plus fort dans la plupart des cas donc son pic d'absorption est bien séparé des autres et il présente aussi une grande inertie chimique et ne risque pas de réagir avec l'échantillon. Les rendements RMN et isolés obtenus sont presque les mêmes, ainsi le rendement moyen est précisé dans les résultats ci-dessous.

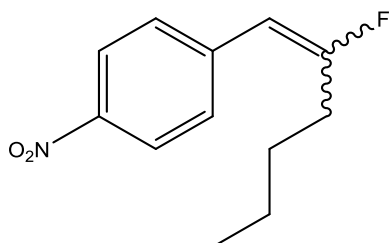
➤ **Les différentes réactions de couplages :**

Suivant le protocole décrit en dessus, les expériences utilisant les différents acides boroniques sont comme suivantes :

1. Cas de l'acide butyle boronique :

SM1 (0.06g, 0.24 mmol, 1éq), BuB(OH)₂ (0.032g, 0.31 mmol, 1.2éq), Cs₂CO₃ (0.256g, 0.78 mmol, 3éq), Pd₂dba₃ (0.0048g, 0.00524 mmol, 0.02éq), Xantphos (0.003g, 0.00524 mmol, 0.02éq), Toluène/eau (2.2ml/0.25ml).

1-(2-fluorohex-1-en-1-yl)-4-nitrobenzene (molécule 4) :



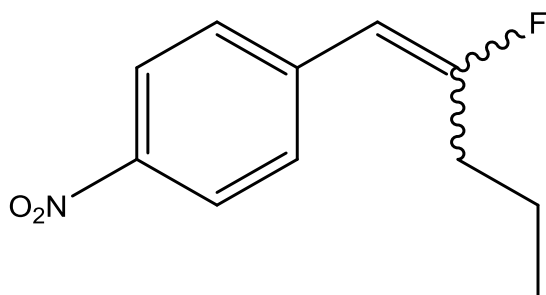
Formule brute : C₁₂H₁₄FNO₂
Masse molaire : 223,25 g.mol⁻¹
Aspect : solide orange
Rendement moyen : 86%

RMN ¹H (δ en ppm/CDCl₃) : 7.57-7.42 (m, 2H), 7.33-7.21 (m, 2H), 6.15 (d, J= 21.1 Hz, 1H), 5.49 (d, J= 38.1 Hz, 1H), 2.51-2.05 (m, 4H), 1.66-1.44 (m, 4H), 1.44-1.09 (m, 4H), 0.99-0.71 (m, 6H).

2. Cas de l'acide propyle boronique :

SM1 (0.06g, 0.24 mmol, 1éq), C₃H₇B(OH)₂ (0.025g, 0.29 mmol, 1.2éq), Cs₂CO₃ (0.238g, 0.732 mmol, 3éq), Pd₂dba₃ (0.0044g, 0.00487 mmol, 0.02éq), Xantphos (0.0022g, 0.00487 mmol, 0.02éq), Toluène/eau (2.2ml/0.25ml).

1-(2-fluoropent-1-en-1-yl)-4-nitrobenzene (molécule 5) :



Formule brute : C₁₁H₁₂FNO₂
Masse molaire : 209,22 g.mol⁻¹
Aspect : solide jaunâtre
Rendement moyen : 85%

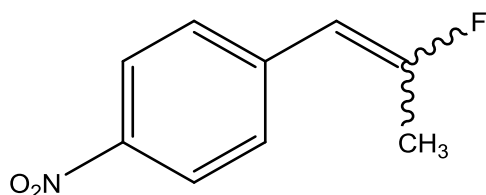
RMN ¹H (δ en ppm/CDCl₃) : 8.18 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J= 8.4 Hz, 9H), 6.24 (d, J= 21.1 Hz, 4H), 5.57 (d, J= 38.1 Hz, 7H), 2.66- 2.20 (m, 23H), 1.82- 1.59 (m, 23H), 1.00(dd, J= 15.7, 7.7 Hz, 35 H).

RMN ¹³C (δ en ppm/CDCl₃) : 164.32, 138.73, 123, 105, 102, 75, 54, 33.

3. Cas de l'acide méthyle boronique :

SM1 (0.06g, 0.24 mmol, 1éq), CH₃B(OH)₂ (0.017g, 0.29 mmol, 1.2éq), Cs₂CO₃(0.238g, 0.732 mmol, 3éq), Pd₂dba₃(0.0044g, 0.00487 mmol, 0.02éq), Xantphos (0.0022g, 0.00487 mmol, 0.02éq), Toluène/eau (2.2ml/0.25ml).

1-(2-fluoroprop-1-en-1-yl)-4-nitrobenzene (molécule 6) :



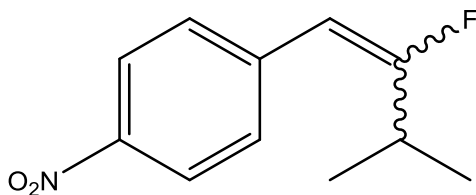
Formule brute : C₉H₈FNO₂
Masse molaire : 181,17 g.mol⁻¹
Aspect : solide orange
Rendement moyen : 90%

RMN ¹H (δ en ppm/CDCl₃) : 8.19- 8.01 (m, 12H), 7.63- 7.38 (m, 12H), 6.04 (d, J= 31.7 Hz, 2H), 5.58 (d, J= 21.1 Hz, 3H), 2.08 (d, J= 16.1 Hz, 14H).

4. Cas de l'acide isopropyle boronique :

SM1 (0.06g, 0.24 mmol, 1éq), iPrB(OH)₂ (0.025g, 0.29 mmol, 1.2éq), Cs₂CO₃(0.238g, 0.73 mmol, 3éq), Pd₂dba₃(0.0044g, 0.0048 mmol, 0.02éq), Xantphos (0.0022g, 0.0048 mmol, 0.02éq), Toluène/eau (2.2ml/0.25ml).

1-(2-fluoro-3-methylbut-1-en-1-yl)-4-nitrobenzene (molécule 7) :



Formule brute : $C_{12}H_{12}FNO_2$
Masse molaire : 209,22 g.mol⁻¹

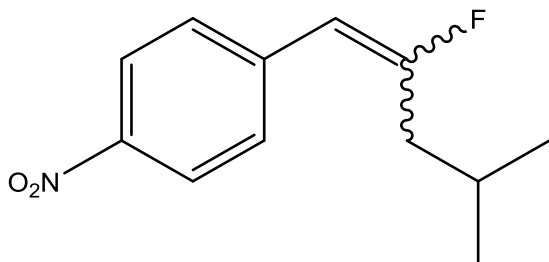
Aspect : ×

Rendement moyen : ×

5. Cas de l'acide isobutyle boronique :

SM1 (0.06g, 0.24 mmol, 1éq), $C_4H_9B(OH)_2$ (0.03g, 0.29 mmol, 1.2éq), Cs_2CO_3 (0.238g, 0.732 mmol, 3éq), Pd_2dba_3 (0.0044g, 0.00487 mmol, 0.02éq), Xantphos (0.0022g, 0.00487 mmol, 0.02éq), Toluène/eau (2.2ml/0.25ml).

1-(2-fluoro-4-methylpent-1-en-1-yl)-4-nitrobenzene (molécule 8) :



Formule brute : $C_{12}H_{14}FNO_2$
Masse molaire : 223,25 g.mol⁻¹

Aspect : solide orange

Rendement moyen : 77%

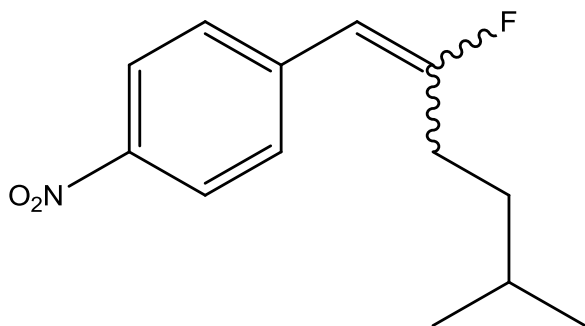
RMN ¹H (δ en ppm/CDCl₃) : 8.10 (dd, J= 8.9, 7.5 Hz, 14H), 7.52 (d, J= 9.0 Hz, 8H), 7.28 (dd, J=8.9, 0.5 Hz, 6H), 6.21 (d, J= 21.6 Hz, 3H), 5.49 (d, J= 37.9 Hz, 4H), 2.23 (ddd, J= 28.5, 22.4, 7.2 Hz, 16 H), 2.03-1.88 (m, 8H), 0.91 (ddd, J=11.9, 6.6, 0.5 Hz, 44H).

RMN ¹³C (δ en ppm/CDCl₃) : 183.9, 120, 77.4, 50, 22, 16, 13.6.

6. Cas de l'acide isopentyle boronique :

SM1 (0.06g, 0.24 mmol, 1éq), $C_5H_9B(OH)_2$ (0.034g, 0.29 mmol, 1.2éq), Cs_2CO_3 (0.238g, 0.732 mmol, 3éq), Pd_2dba_3 (0.0044g, 0.00487 mmol, 0.02éq), Xantphos (0.0022g, 0.00487 mmol, 0.02éq), Toluène/eau (2.2ml/0.25ml).

1-(2-fluoro-5-methylhex-1-en-1-yl)-4-nitrobenzene (molécule 9) :



Formule brute : $C_{13}H_{16}FNO_2$
Masse molaire : 237,27 g.mol⁻¹
Aspect : solide jaune
Rendement moyen : 87%

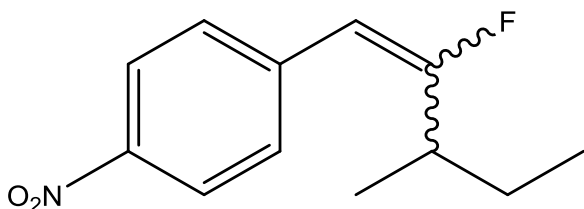
RMN ¹H (δ en ppm/CDCl₃) : 8.32 -7.98 (m, 14H), 7.59 (d, J= 8.9 Hz, 10H), 7.33 (d, J= 8.4 Hz, 4H), 6.21 (d, J= 21.0 Hz, 2H), 5.57 (d, J= 38.1 Hz, 5H), 2.66- 2.24 (m, 15H), 1.82- 1.44 (m, 29H), 0.92 (dd, J= 15.3, 6.4 Hz, 47 H).

RMN ¹³C (δ en ppm/CDCl₃) : 175.5, 123.78, 117, 102, 99, 98.7, 26.14, 22.21.

7. Cas de l'acide 2-butyle boronique :

SM1 (0.06g, 0.24 mmol, 1éq), $C_4H_9B(OH)_2$ (0.03g, 0.29 mmol, 1.2éq), Cs_2CO_3 (0.238g, 0.732 mmol, 3éq), Pd_2dba_3 (0.0044g, 0.00487 mmol, 0.02éq), Xantphos (0.0022g, 0.00487 mmol, 0.02éq), Toluène/eau (2.2ml/0.25ml).

1-(2-fluoro-3-methylpent-1-en-1-yl)-4-nitrobenzene (molécule 10) :

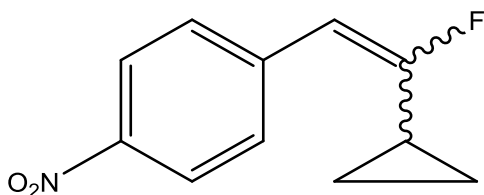


Formule brute : $C_{12}H_{14}FNO_2$
Masse molaire : 223,25 g.mol⁻¹
Aspect : ×
Rendement moyen : ×

8. Cas de l'acide cyclopropyle boronique :

SM1 (0.06g, 0.24 mmol, 1éq), $C_3H_5B(OH)_2$ (0.025g, 0.29 mmol, 1.2éq), Cs_2CO_3 (0.238g, 0.732 mmol, 3éq), Pd_2dba_3 (0.0044g, 0.00487 mmol, 0.02éq), Xantphos (0.0022g, 0.00487 mmol, 0.02éq), Toluène/eau (2.2ml/0.25ml).

1-(2-cyclopropyl-2-fluorovinyl)-4-nitrobenzene (molécule 11) :



Formule brute : $C_{11}H_{10}FNO_2$
Masse molaire : 207,20 g.mol⁻¹
Aspect : solide jaune
Rendement moyen : 84%

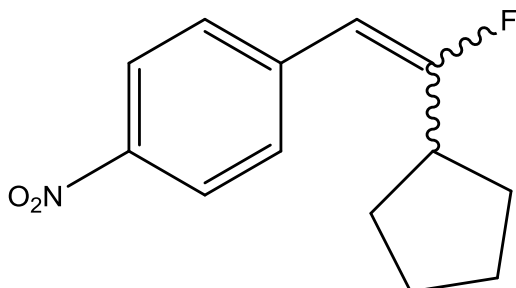
RMN ¹H (δ en ppm/CDCl₃) : 8.17 (dd, J= 13.4, 8.9 Hz, 4H), 7.60-7.42 (m, 4H), 6.23 (d, J=19.9 Hz, 1H), 5.66 (d, J= 37.9, 1H), 2.07-1.81 (m, 1H), 1.80-1.58 (m, 1H), 1.06-0.73 (m, 9H).

RMN ¹³C (δ en ppm/CDCl₃) : 198, 132, 120, 78, 60, 39, 21, 15.

9. Cas de l'acide cyclopentyle boronique :

SM1 (0.06g, 0.24 mmol, 1éq), C₅H₉B(OH)₂ (0.03g, 0.29 mmol, 1.2éq), Cs₂CO₃ (0.238g, 0.732 mmol, 3éq), Pd₂dba₃ (0.0044g, 0.00487 mmol, 0.02éq), Xantphos (0.0022g, 0.00487 mmol, 0.02éq), Toluène/eau (2.2ml/0.25ml).

1-(2-cyclopentyl-2-fluorovinyl)-4-nitrobenzene (molécule 12) :

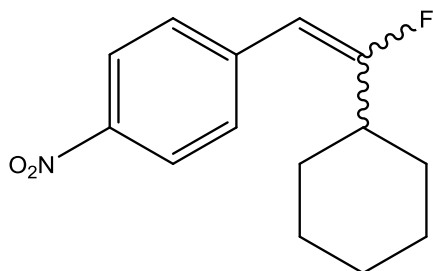


Formule brute : $C_{13}H_{14}FNO_2$
Masse molaire : 235,26 g.mol⁻¹
Aspect : ×
Rendement moyen : ×

10. Cas de l'acide cyclohexyle boronique :

SM1 (0.06g, 0.24 mmol, 1éq), C₆H₁₁B(OH)₂ (0.037g, 0.29 mmol, 1.2éq), Cs₂CO₃ (0.238g, 0.732 mmol, 3éq), Pd₂dba₃ (0.0044g, 0.00487 mmol, 0.02éq), Xantphos (0.0022g, 0.00487 mmol, 0.02éq), Toluène/eau (2.2ml/0.25ml).

1-(2-cyclohexyl-2-fluorovinyl)-4-nitrobenzene (molécule 13) :



Formule brute : $C_{14}H_{16}FNO_2$

Masse molaire : $249,29 \text{ g.mol}^{-1}$

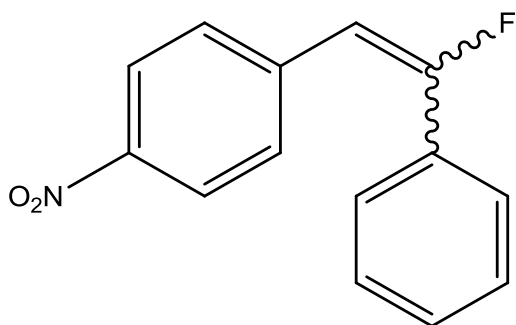
Aspect : ×

Rendement moyen : ×

11. Cas de l'acide phénylboronique :

SM1 (0.06g, 0.24 mmol, 1éq), $C_6H_5B(OH)_2$ (0.04g, 0.29 mmol, 1.2éq), Cs_2CO_3 (0.238g, 0.732 mmol, 3éq), Pd_2dba_3 (0.0044g, 0.00487 mmol, 0.02éq), Xantphos (0.0022g, 0.00487 mmol, 0.02éq), Toluène/eau (2.2ml/0.25ml).

1-(2-fluoro-2-phenylvinyl)-4-nitrobenzene (molécule 14) :



Formule brute : $C_{14}H_{10}FNO_2$

Masse molaire : $243,23 \text{ g.mol}^{-1}$

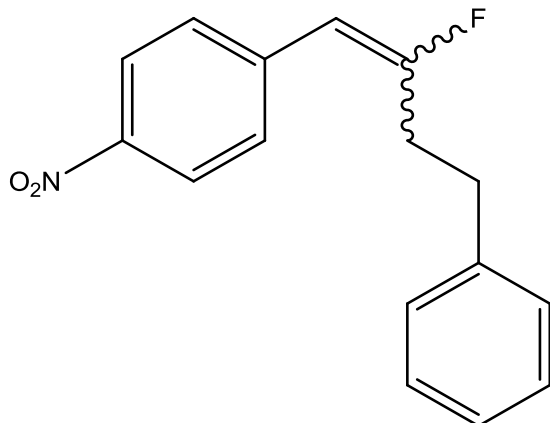
Aspect : ×

Rendement moyen : ×

12. Cas de l'acide phényléthyle boronique

SM1 (0.06g, 0.24 mmol, 1éq), $C_8H_9B(OH)_2$ (0.044g, 0.29 mmol, 1.2éq), Cs_2CO_3 (0.238g, 0.732 mmol, 3éq), Pd_2dba_3 (0.0044g, 0.00487 mmol, 0.02éq), Xantphos (0.0022g, 0.00487 mmol, 0.02éq), Toluène/eau (2.2ml/0.25ml).

1-(2-fluoro-5-phenylpent-1-en-1-yl)-4-nitrobenzene (molécule 15) :



Formule brute : $C_{17}H_{16}FNO_2$
Masse molaire : $285,32 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect : solide blanc
Rendement moyen : 87%

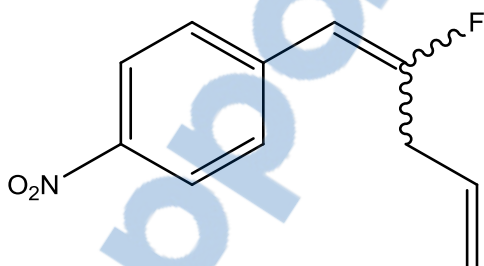
RMN 1H (δ en ppm/ $CDCl_3$) : 8.16 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 16H), 8.08 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 10H), 7.57 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 17H), 7.42- 7.13 (m, 74H), 7.09- 6.95 (m, 10H), 6.25 (d, $J = 20.9 \text{ Hz}$, 5H), 5.53 (d, $J = 38.0 \text{ Hz}$, 8H), 2.95 (dd, $J = 8.8, 6.9 \text{ Hz}$, 27H), 2.70 (ddd, $J = 16.2, 10.9, 7.4 \text{ Hz}$, 27H).

RMN ^{13}C (δ en ppm/ $CDCl_3$) : 165, 161.52, 146.03, 75, 34, 30, 22.

13.Cas de l'acide allyle boronique :

SM1 (0.06g, 0.24 mmol, 1éq), $C_3H_5B(OH)_2$ (0.05g, 0.29 mmol, 1.2éq), Cs_2CO_3 (0.238g, 0.732 mmol, 3éq), Pd_2dba_3 (0.0044g, 0.00487 mmol, 0.02éq), Xantphos (0.0022g, 0.00487 mmol, 0.02éq), Toluène/eau (2.2ml/0.25ml).

1-(2-fluoropenta-1,4-dien-1-yl)-4-nitrobenzene (molécule 16) :



Formule brute : $C_{11}H_{10}FNO_2$
Masse molaire : $207,20 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect : solide jaune
Rendement moyen : 89%

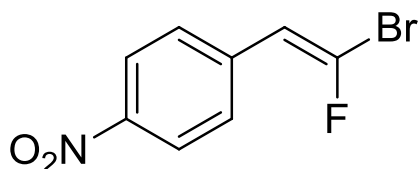
RMN 1H (δ en ppm/ $CDCl_3$) : 8.11 (dd, $J = 8.9, 7.1 \text{ Hz}$, 8H), 7.53 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 4H), 7.32 (dd, $J = 20.1, 8.4 \text{ Hz}$, 4H), 6.26 (d, $J = 20.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.82 (ddd, $J = 10.1, 8.5, 5.0 \text{ Hz}$, 3H), 5.54 (d, $J = 10.1, 8.5, 5.0 \text{ Hz}$, 3H), 5.54 (d, $J = 37.7 \text{ Hz}$, 2H), 5.29-5.09 (m, 7H), 3.24-2.99 (m, 6H).

RMN ^{13}C (δ en ppm/ $CDCl_3$) : 135.5, 129, 83.6, 35, 22.1, 15.

3. Protocole général pour vérifier la stéréospécificité de la réaction :

Dans un ballon rodé de 100 ml, on introduit SM1 (1g, 0,037 mmol, 1éq), le DBU (0,33 ml, 0,22 mmol, 0.6 éq) et le DMSO (20ml, 0.2 éq). La réaction est agitée pendant 3h à 95°C.

❖ **1-(2-bromo-2-fluorovinyl)-4-nitrobenzène 100% E (molécule 17) :**



Formule brute : C₈H₅BrFNO₂

Masse molaire : 246,04 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune

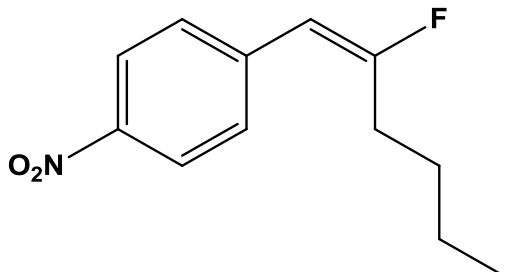
Rendement moyen : 74%

RMN ¹H (δ en ppm/CDCl₃) : 8.20 (dd, J=8.8, 6.2 Hz, 14H), 7.65 (d, J=8.6 Hz, 6H), 7.54 (d, J=8.9 Hz, 8H), 6.73 (d, J=14.4 Hz, 3H), 6.10 (d, J=31.7 Hz, 4H).

❖ **Couplage avec l'acide butyle boronique :**

SM1 (0.06g, 0.24 mmol, 1éq), BuB(OH)₂ (0.032g, 0.31 mmol, 1.2éq), Cs₂CO₃ (0.256g, 0.78 mmol, 3éq), Pd₂dba₃ (0.0048g, 0.00524 mmol, 0.02éq), Xantphos (0.003g, 0.00524 mmol, 0.02éq), Toluène/eau (2.2ml/0.25ml).

1-(2-fluorohex-1-en-1-yl)-4-nitrobenzene (molécule 18) :



Formule brute : C₁₂H₁₄FNO₂

Masse molaire : 223,25 g.mol⁻¹

Aspect : solide orange

Rendement moyen : 80%

RMN ¹H (δ en ppm/CDCl₃) : 7.57-7.42 (m, 2H), 7.33-7.21 (m, 2H), 6.15 (d, J= 21.1 Hz, 1H), 5.49 (d, J= 38.1 Hz, 1H), 2.51-2.05 (m, 4H), 1.66-1.44 (m, 4H), 1.44-1.09 (m, 4H), 0.99-0.71 (m, 6H).

IV. Conclusion et recommandation

Les partenaires de couplages ont été synthétisés avec un rapport E/Z d'environ 50/50 via une réaction de Wittig avec l'aldéhyde correspondant.

La réaction de couplage Suzuki-Miyaura a été développée pour synthétiser des alkylesfluorostilbènes. Elle est réalisée dans les conditions suivantes : Cs_2CO_3 comme base, le catalyseur Pd_2dba_3 en combinaison avec le ligand Xantphos.

L'étendu de la réaction est réalisé en variant les différents acides boroniques. Ces réactions ont donnés des rendements de 77 à 89% après purification par colonne chromatographique.

La stéréosélectivité de la réaction a été vérifiée en synthétisant un produit de départ via une réaction avec DBU et DMSO en obtenant un produit de départ 100% E sur laquelle une réaction de couplage avec l'acide butyle boronique à été réalisée et le produit désiré a été obtenu avec une configuration 100% E.

De futures recherches pourraient se concentrer sur le développement de cette méthodologie de couplage en utilisant des acides aminés.

Référence

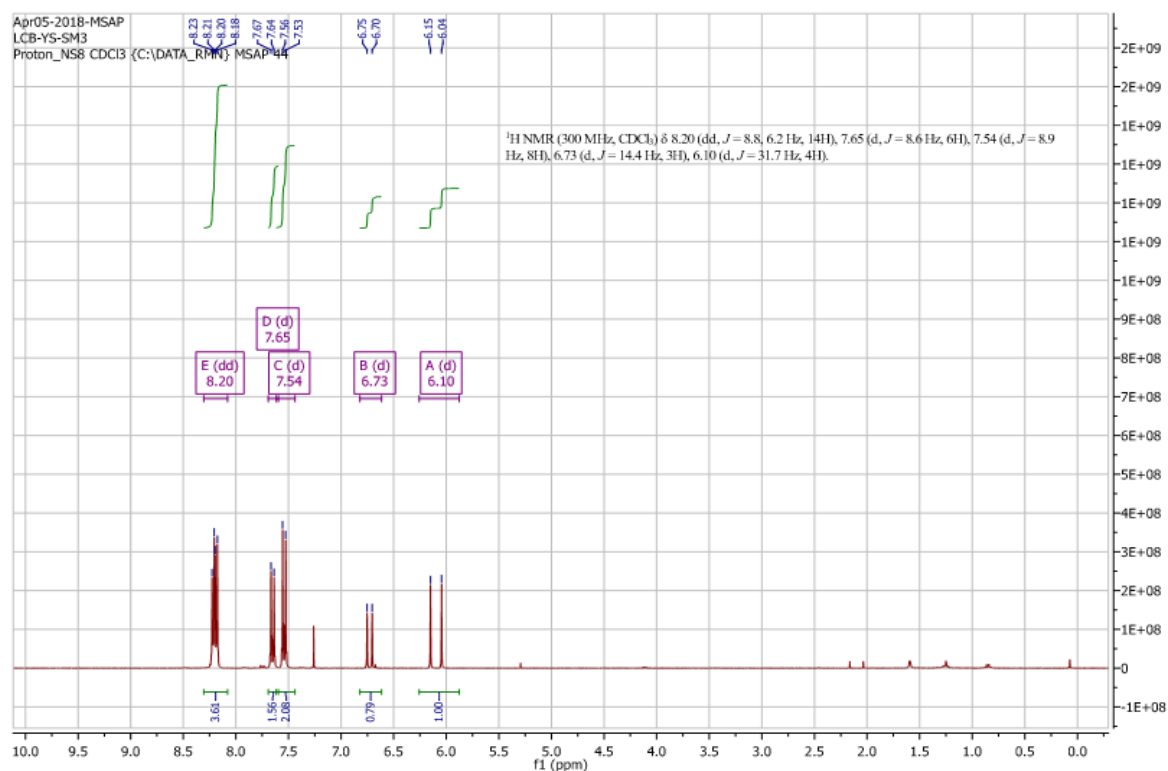
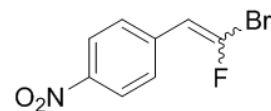
- [1] Y. Zhou *et al.*, "Next Generation of Fluorine-Containing Pharmaceuticals, Compounds Currently in Phase II-III Clinical Trials of Major Pharmaceutical Companies: New Structural Trends and Therapeutic Areas," *Chem. Rev.*, vol. 116, no. 2, pp. 422–518, 2016.
- [2] J.-P. Bégué and D. Bonnet-Delpon, *Chim. bioorganique médicinale du fluor*, vol. Alcaloïdes, pp. 135–136, 2005.
- [3] "Pierre Potier, disparition d'un grand scientifique - Communiqués et dossiers de presse - CNRS." [Online]. Available: <http://www2.cnrs.fr/presse/communiqué/816.htm>. [Accessed: 05-Jun-2018].
- [4] J. Xu and D. J. Burton, "Stereoselective preparation of (E)- and (Z)- α -fluorostilbenes via palladium-catalyzed cross-coupling reaction of high E/Z ratio and (Z)-1-bromo-1-fluoroalkenes," *J. Org. Chem.*, vol. 71, no. 10, pp. 3743–3747, 2006.
- [5] V. Kairouz, "Design , synthèse et application en catalyse verte d ' un ligand alkyl imidazolium -cyclodextrine par Résumé," 2014.
- [6] P.-E. Broutin, "Pierre-Emmanuel Broutin," 2005.
- [7] G. Chelucci, "Synthesis and Metal-Catalyzed Reactions of gem -Dihalovinyl Systems," *Chem. Rev.*, vol. 112, no. 3, pp. 1344–1462, 2012.
- [8] V. I. A. B. Alkenes, "No Title," no. 1, pp. 69–72, 1991.
- [9] A. V. Shastin, V. M. Muzalevsky, E. S. Balenkova, and V. G. Nenajdenko, "Stereoselective synthesis of 1-bromo-1-fluorostyrenes," *Mendeleev Commun.*, vol. 16, no. 3, pp. 179–180, 2006.
- [10] C. Chen, K. Wilcoxon, N. Strack, and J. R. McCarthy, "Synthesis of fluorinated olefins via the palladium catalyzed cross- coupling reaction of 1-fluorovinyl halides with organoboranes," *Tetrahedron Lett.*, vol. 40, no. 5, pp. 827–830, 1999.
- [11] J. Xu and D. J. Burton, "Kinetic Separation Methodology for the Stereoselective Synthesis of (E) - and (Z) - r -Fluoro- r , -unsaturated Esters via the Palladium-Catalyzed Carboalkoxylation of," no. 5, pp. 1259–1260, 2002.
- [12] D. Andrei and S. F. Wnuk, "Synthesis of the multisubstituted halogenated olefins via cross-coupling of dihaloalkenes with alkylzinc bromides," *J. Org. Chem.*, vol. 71, no. 1, pp. 405–408, 2006.
- [13] X. Lei, G. Dutheuil, X. Pannecoucke, and J. C. Quirion, "A facile and mild method for the synthesis of terminal bromofluoroolefins via diethylzinc-promoted wittig reaction,"

Org. Lett., vol. 6, no. 13, pp. 2101–2104, 2004.

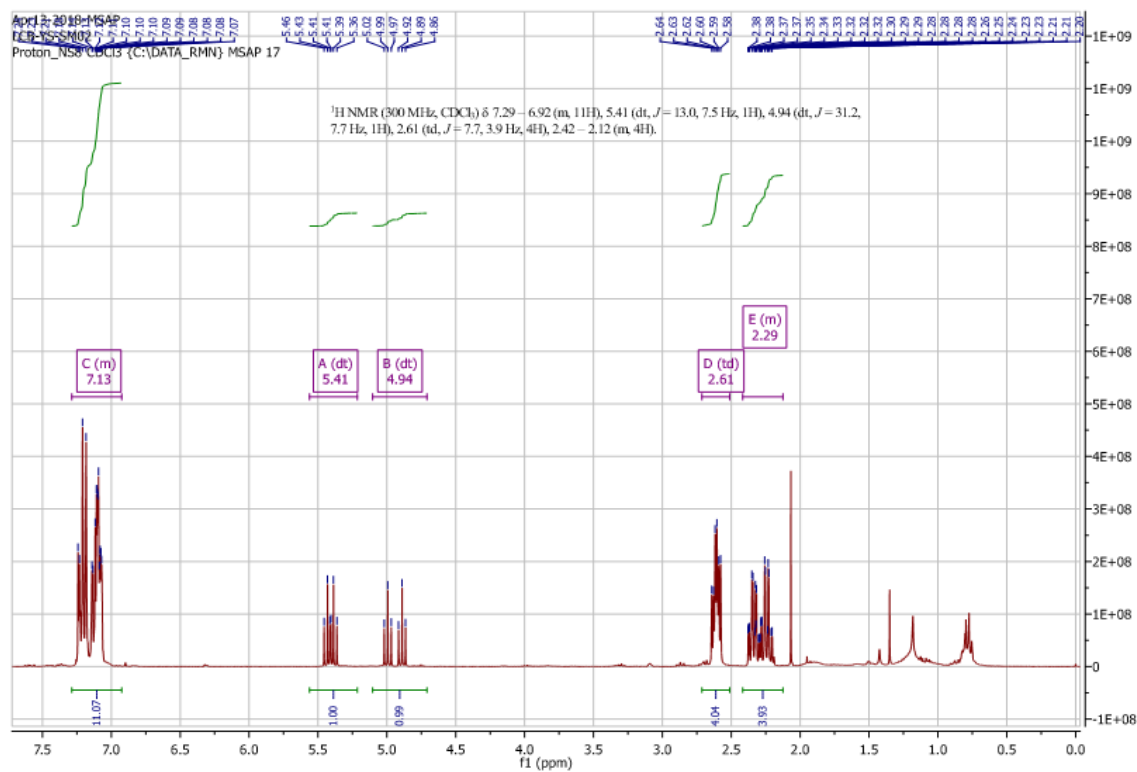
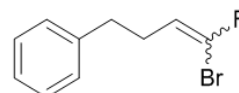
- [14] “Compound Interest - A Brief Guide to Types of Isomerism in Organic Chemistry.” [Online]. Available: <http://www.compoundchem.com/2014/05/22/typesofisomerism/>. [Accessed: 05-Jun-2018].
- [15] “E-Z notation for geometric isomerism.” [Online]. Available: <http://www.chemguide.co.uk/basicorg/isomerism/ez.html#top>. [Accessed: 05-Jun-2018].
- [16] Y. Fang and M. Lautens, “A Highly Selective Tandem Cross-Coupling of gem - Dihaloolefins for a Modular , Efficient Synthesis of Highly Functionalized Indoles,” no. c, pp. 538–549, 2008.
- [17] G. Dutheuil, X. Lei, X. Pannecoucke, and J. C. Quirion, “A novel diastereoselective synthesis of (Z)-fluoroalkenes via a Nozaki-Hiyama-Kishi-type reaction,” *J. Org. Chem.*, vol. 70, no. 5, pp. 1911–1914, 2005.
- [18] J. Xu and D. J. Burton, “Highly Stereoselective Synthesis of (E) - and (Z) - r - Fluoro- r , -unsaturated Esters and (E) - and (Z) - r -Fluoro- r , -unsaturated Amides from 1-Bromo-1-fluoroalkenes via Palladium-Catalyzed Carbonylation Reactions,” vol. 9, no. 7, pp. 4346–4353, 2005.

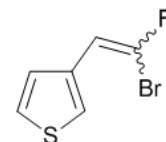
Annexes

¹H-NMR du SM1 : (2-bromo-2-fluorovinyl)-4-nitro-benzène

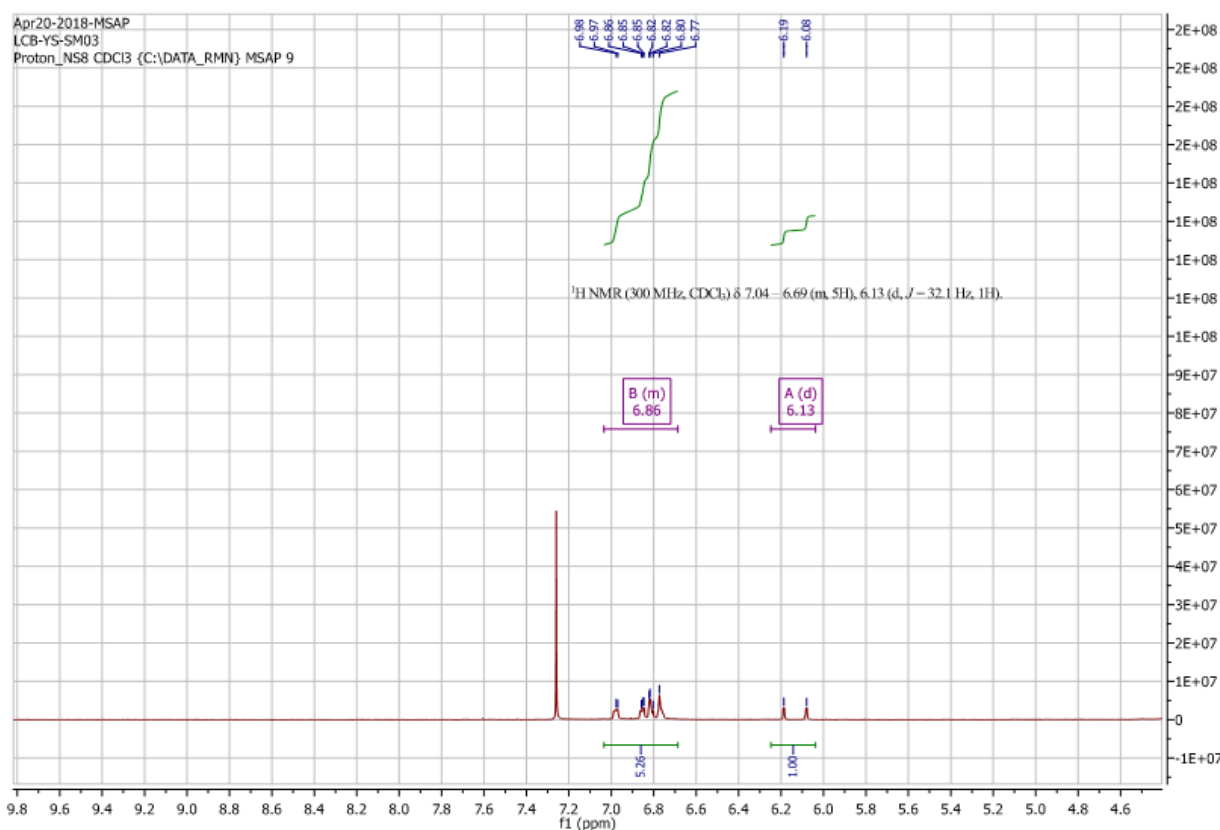


¹H-NMR du SM2 : (4-bromo-4-fluorobut-3-èn-1-yl) benzène

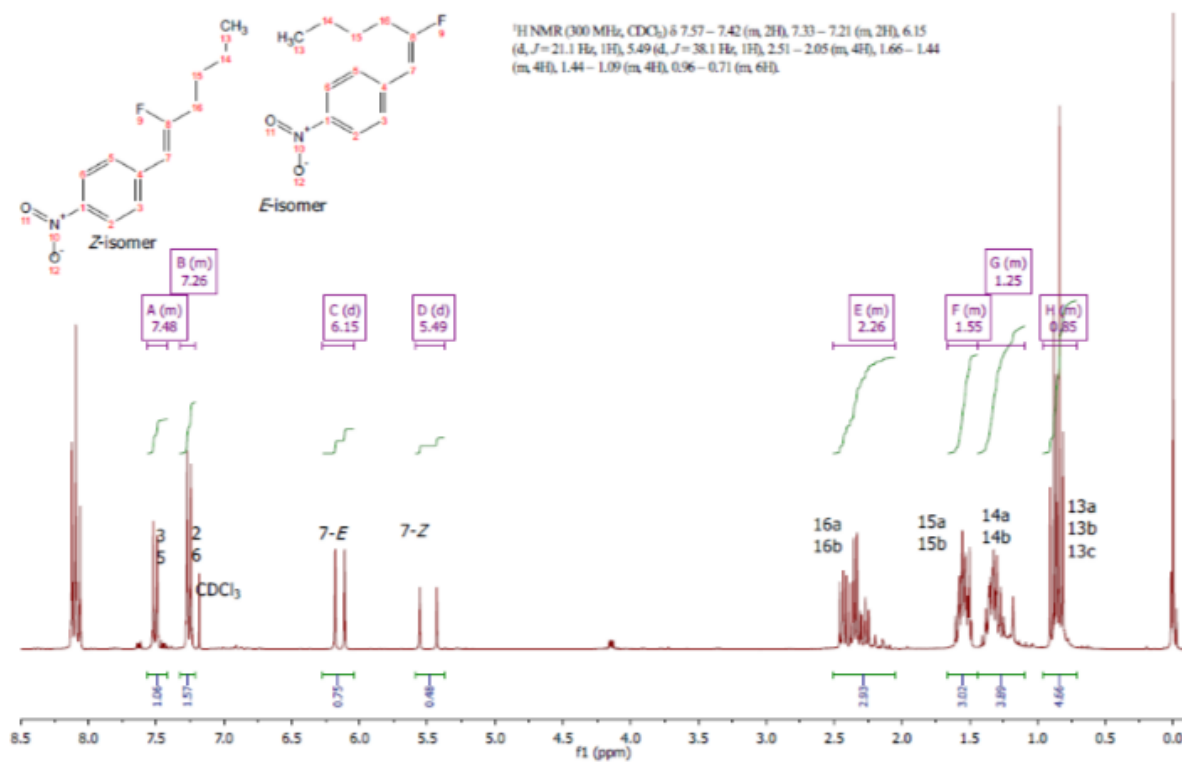




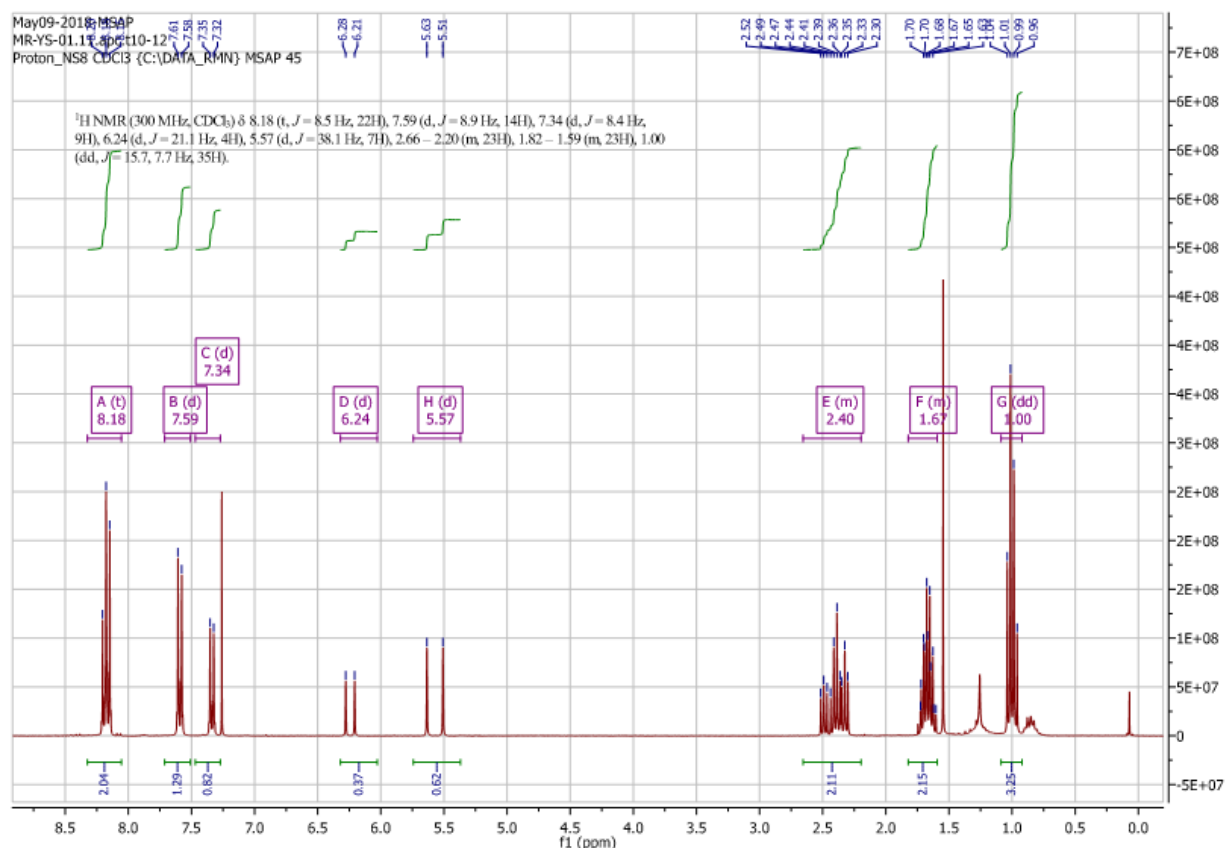
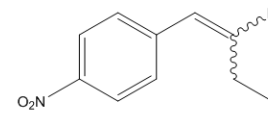
¹H-NMR du SM3 : 3-(2-bromo-2-fluorovinyl) thiophène



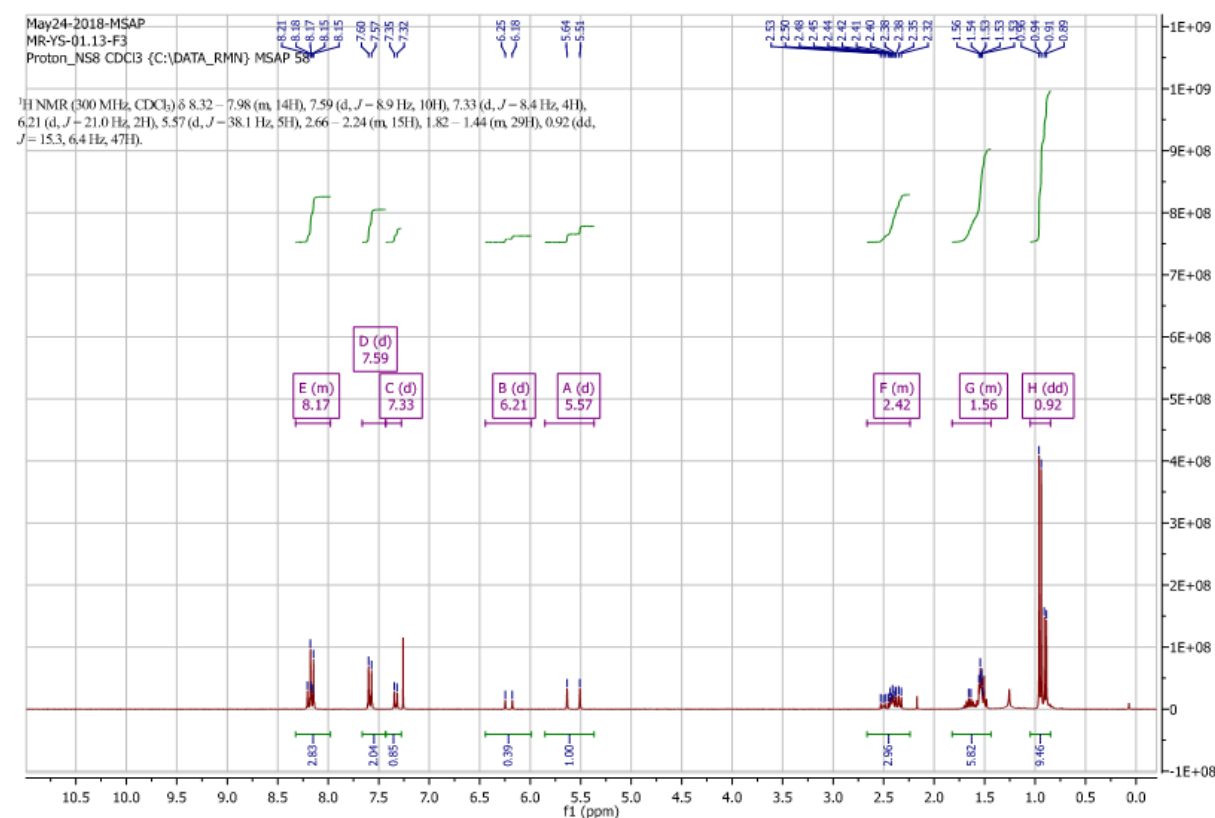
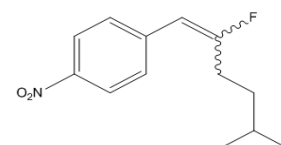
¹H-NMR de la molécule 4 : 1-(2-fluorohex-1-en-1-yl)-4-nitrobenzene



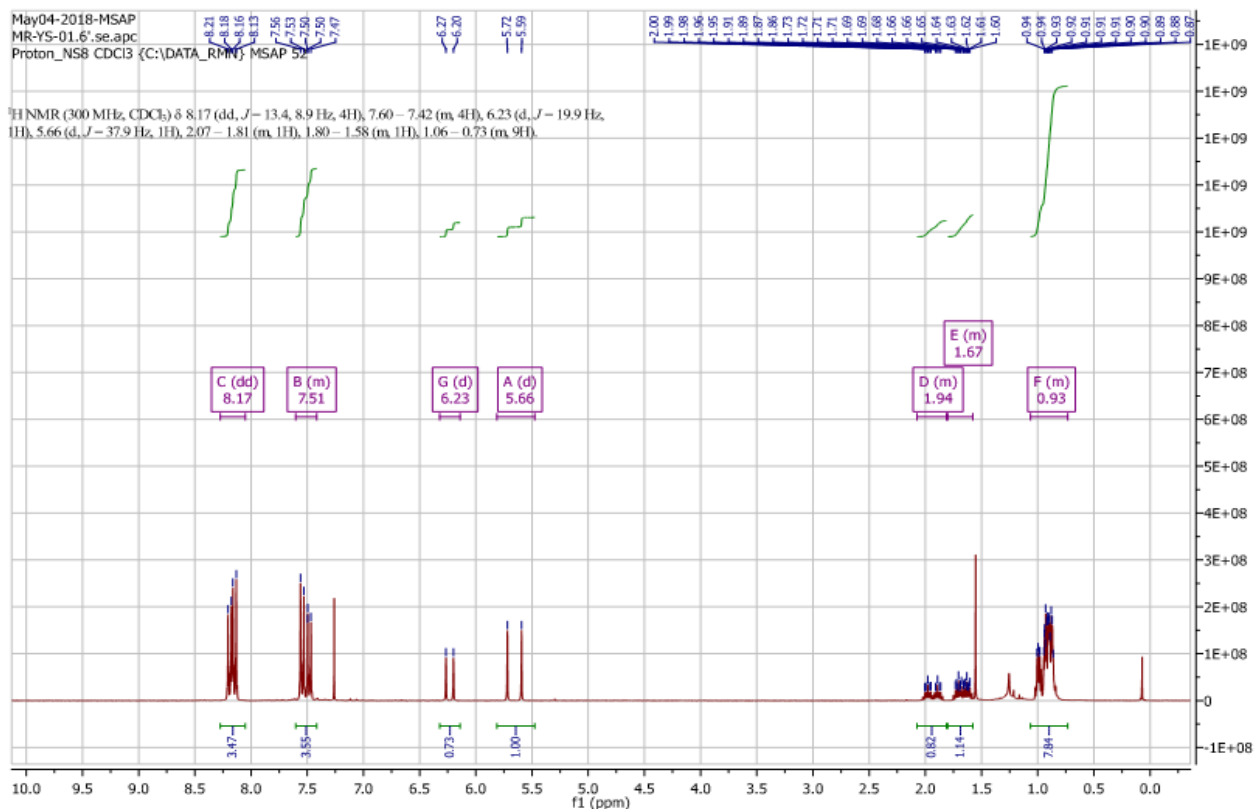
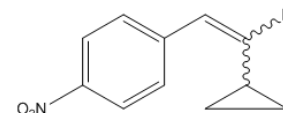
¹H-NMR de la molécule 5 : 1-(2-fluoropent-1-en-1-yl)-4-nitrobenzene



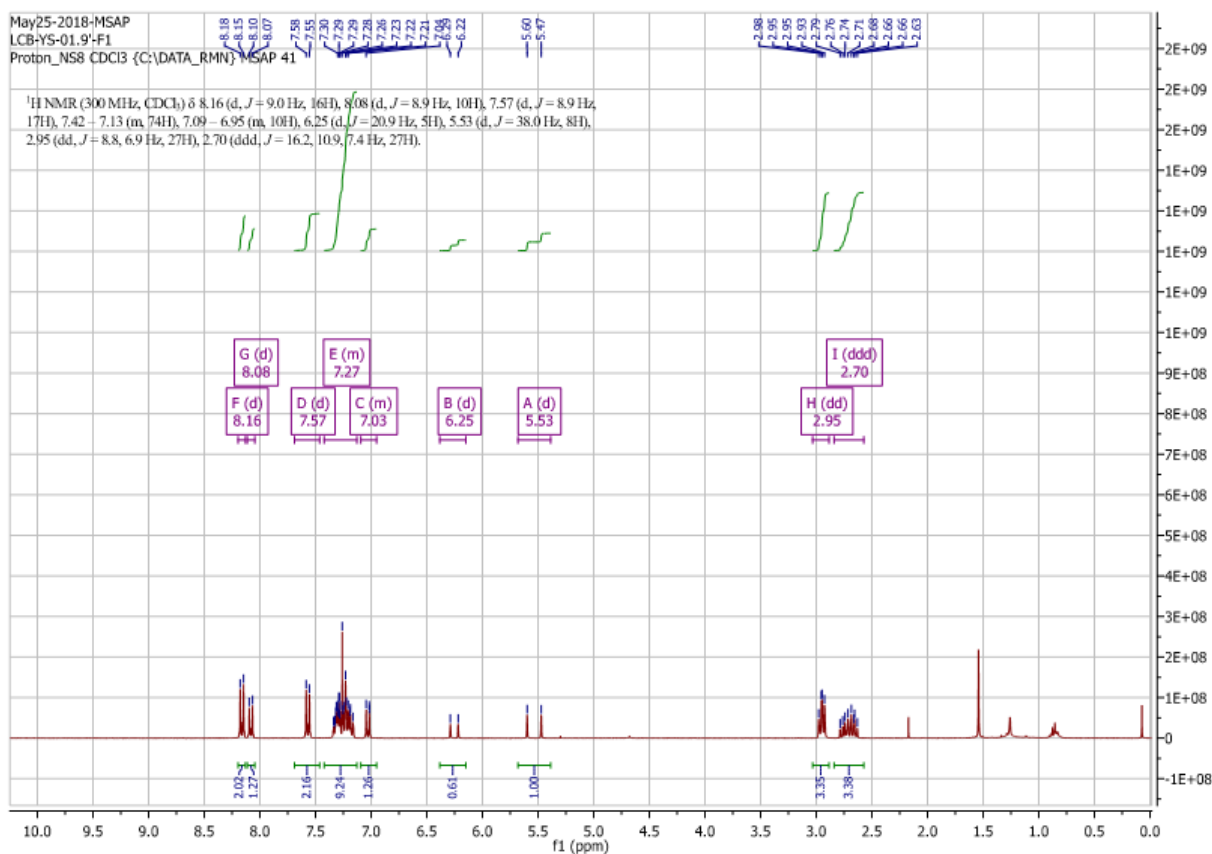
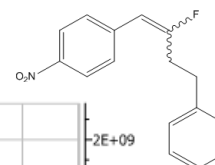
¹H-NMR de la molécule 9 : 1-(2-fluoro-6-methylhept-1-en-1-yl)-4-nitrobenzene



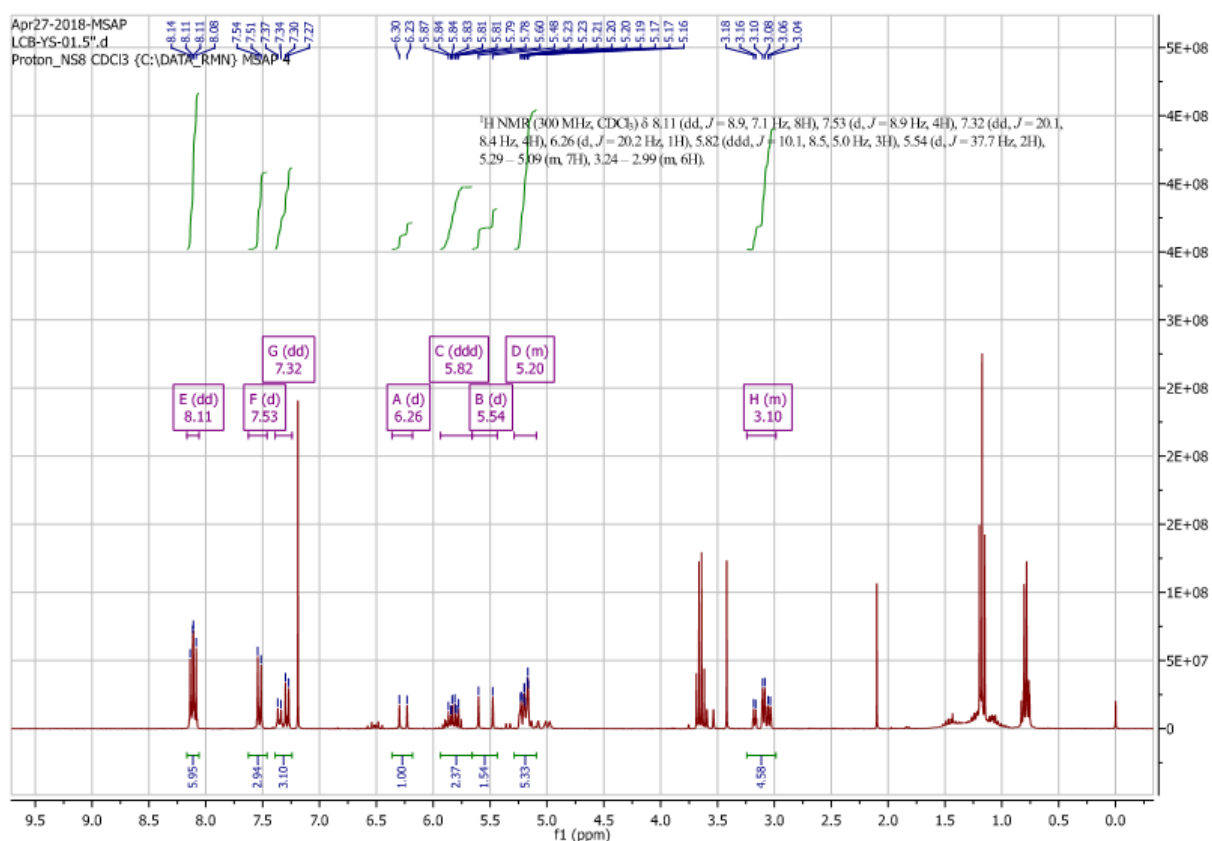
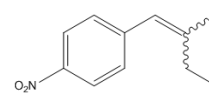
¹H-NMR de la molécule 11 : 1-(2-cyclopropyl-2-fluorovinyl)-4-nitrobenzene



¹H-NMR de la molécule 15 : 1-(2-fluoro-5-phenylpent-1-en-1-yl)-4-nitrobenzene



^1H -NMR de la molécule 16 : 1-(2-fluoropenta-1,4-dien-1-yl)-4-nitrobenzene



^1H -NMR de la molécule 17 : 1-(2-bromo-2-fluorovinyl)-4-nitrobenzène 100% E

