

Activation électrochimique de molécules chloro-difluoroacétylées et réaction tandem pour la synthèse de composés *gem*-difluorométhylés

Maurice Médebielle

Résumé Quelques exemples choisis dans le domaine de l'électrosynthèse organique mettent en évidence l'efficacité des processus électrochimiques pour former des liaisons C-C *via* une chimie radicalaire tandem permettant d'accéder facilement à des structures *gem*-difluorométhylées.

Mots-clés Fluor, cyclisation radicalaire, cétones, hétérocycles, énamines.

Abstract **Electrochemical activation of chloro-difluoroacetylated molecules and tandem reactions towards the synthesis of *gem*-difluoromethylated derivatives**

Selected examples in the field of electro-organic synthesis demonstrate the efficacy of electrochemical processes to induce C-C radical couplings, notably with the development of radical tandem processes, with the aim to easily produce *gem*-difluoromethylated structures.

Keywords Fluorine, radical cyclisation, ketones, heterocycles, enamines.

La recherche de méthodes efficaces d'introduction de motifs fluorés en séries aromatique, hétérocyclique mais aussi pour le développement de nouveaux intermédiaires importants en chimie fine, reste un domaine d'activité soutenu, notamment dans le domaine agrochimique, pour le développement de composés biologiquement actifs et de sondes en imagerie médicale, mais aussi dans le domaine des matériaux innovants [1]. En série fluorée, une grande majorité des études électrochimiques concernent la fluoration électrochimique sélective de composés organiques en solvants organiques ou liquides ioniques [2], alors que l'accès à des structures cycliques et hétérocycliques plus complexes incorporant un motif *gem*-difluorométhylé est plus anecdotique [3]. Nous présentons dans cet article quelques exemples choisis de notre laboratoire, permettant de mettre en évidence l'efficacité des processus électrochimiques pour former des liaisons C-C en développant une chimie radicalaire et qui permet d'accéder rapidement à des structures *gem*-difluorométhylées plus ou moins complexes.

L'étude électrochimique en solvant organique aprotique (DMF, CH₃CN) d'une série de cétones chloro-difluorométhylées en séries aromatique, hétérocyclique et acyclique, a été effectuée par voltamétrie cyclique afin de pouvoir déclencher une chimie radicalaire à partir de précurseurs comportant le motif -COCF₂Cl [4-10]. La voltamétrie cyclique de la cétone **1** dérivée de la N,N-diméthyle naphthylamine est représentative du comportement de ces substrats (*figure 1*) ; **1** est réduit en deux étapes de réduction irréversible dans le DMF à des potentiels respectifs de -1,16 et -1,51 V. La première vague de réduction est bi-électronique et conduit à la formation du produit de réduction **2**, qui est alors réduit au potentiel plus cathodique de -1,51 V, par comparaison avec un échantillon authentique [7]. La formation du produit **2** montre qu'il est donc possible de rompre la liaison C-Cl à des potentiels peu cathodiques ; ce dernier doit provenir de la formation initiale du radical α,α -difluoroacétyle électrophile qui est très facilement réduit à la surface de l'électrode pour former l'énoate correspondant, conduisant ensuite après protonation (eau

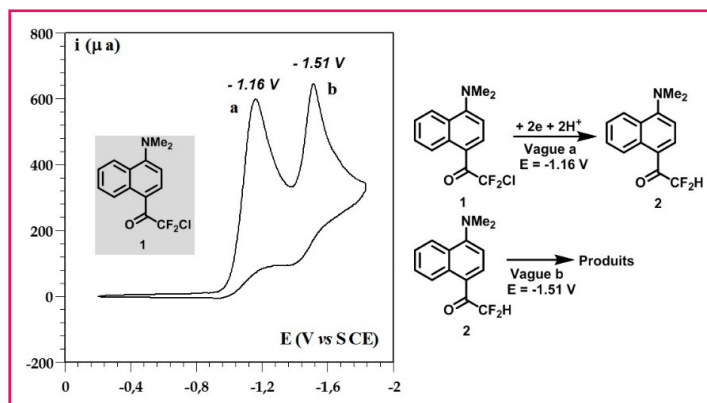


Figure 1 - Voltamétrie cyclique de la cétone **1** dans le DMF + 0,1M NEt₄BF₄. C = 3,13 mM ; vitesse de balayage : 0,2 V/s ; T = 22 °C ; électrode de carbone vitreux.

résiduelle du solvant) au produit d'hydrogénolyse, selon un mécanisme ECE [11].

Une électrolyse à potentiel contrôlé de -1,25 V dans le DMF + 0,1 M NEt₄BF₄ contenant un excès de **3** (10 équivalents) conduit après 2F/mole (anode et cathode en feutre de carbone, cellule divisée) au seul produit de réduction **2** avec un rendement proche de 60 % (RMN ¹⁹F). La réduction du radical α,α -difluoroacétyle est donc la réaction prédominante. L'utilisation d'un médiateur redox [11] afin de travailler dans des conditions moins réductrices a donc été envisagée afin de pouvoir engager le radical α,α -difluoroacétyle dans une réaction d'addition radicalaire sur l'oléfine **3**. Nous avons choisi le nitrobenzène (E° = -1,10 V) à raison de 25 mole % pour la réduction de la cétone **1**. Dans ces conditions, à un potentiel de réduction de -1,25 V sur cathode de feutre de carbone (cellule divisée) et en présence d'un excès de **3**, le suivi de l'électrolyse par RMN ¹⁹F, CCM et HPLC permet d'observer la formation d'un nouveau produit identifié comme

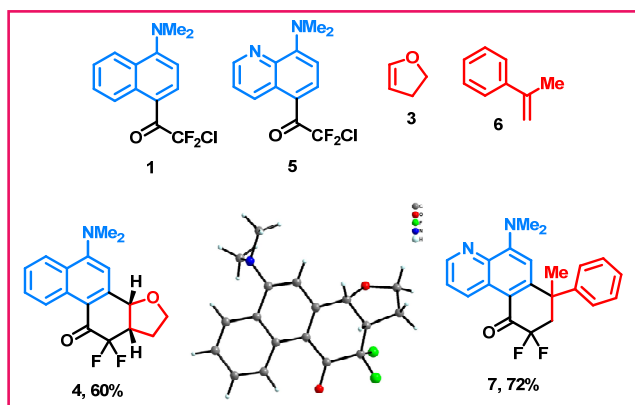


Figure 2 - Cyclisation radicalaire tandem par activation électrochimique de cétones aromatiques et hétérocycliques chloro-difluoroacétylés : exemples représentatifs.

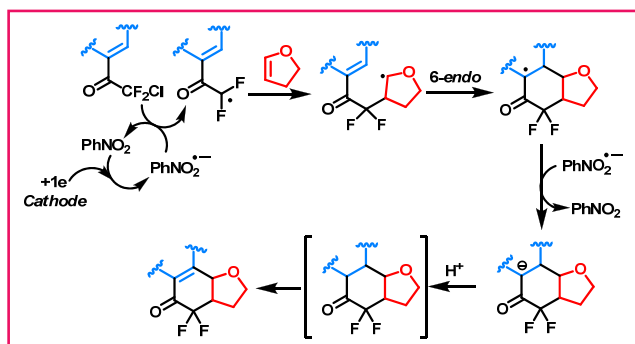


Figure 3 - Mécanisme proposé pour la formation des produits de cyclisation.

étant le produit de cyclisation **4**, avec un rendement isolé de 60 % (figure 2) ; la conversion totale de **1** en **4** nécessite environ 2,1-2,2F/mole de substrat de départ.

La généralisation de cette cyclisation radicalaire tandem à d'autres oléfines et d'autres substrats permet de démontrer que la méthode est utile pour accéder en une seule étape à des α,α -difluorocétone cycliques originales (figure 2 pour deux exemples choisis), en précisant qu'aucun des rendements obtenus n'est optimisé. Dans toutes ces réactions, **2** est le sous-produit majoritaire. Le mécanisme de formation de ces produits cyclisés peut être expliqué par une addition du radical α,α -difluoroacétylé sur l'oléfine suivie d'une cyclisation 6-endo pour générer un radical stabilisé qui doit être réduit par le radical-anion du catalyseur (le nitrobenzène) pour conduire après protonation de l'énolate au produit de ré-aromatation (force motrice) (figure 3). Une limitation certaine à ce procédé est la nécessité d'utiliser une cellule à compartiments séparés afin d'éviter l'oxydation des substrats, des oléfines et des produits de cyclisation. Cependant, il faut remarquer que nous pouvons préparer en un seul pot, avec des temps d'électrolyses courts (1 à 3 h), des quantités appréciables (50 à 500 mg) de composés présentant un intérêt certain pour des développements en chimie thérapeutique du fait de la présence du motif α,α -difluoroacétylé, notamment pour le développement de nombreux inhibiteurs d'enzymes (protéase, estérase) [3].

La possibilité d'aménagements fonctionnels de ces produits de cyclisation est également un atout non négligeable. L'utilisation d'une anode soluble [12] permettant de travailler dans une cellule non divisée sans séparateur est une option attrayante pour améliorer le procédé d'électrosynthèse et nous y travaillons. Nous avons aussi récemment démontré qu'il était possible de préparer le composé **4** par catalyse photoredox [13], avec cependant un rendement isolé inférieur à celui obtenu par électrochimie.

Ces premiers résultats encourageants en séries aromatique et hétérocyclique ont pu être étendus récemment à des énamines

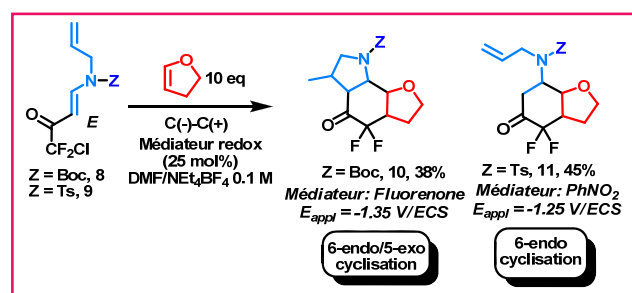


Figure 4 - Cyclisation radicalaire tandem d'énamines chloro-difluorométhylées.

nonnes chloro-difluorométhylées [8-10], qui sont faciles d'accès et facilement modulables. La même énamine présentant un groupement protecteur de l'azote différent (Boc, **8** et Tosyle, **9**) conduit à deux produits de cyclisation différents : **10** résultant d'une cyclisation radicalaire tandem 6-endo/5-exo et **11** résultant d'une cyclisation 6-endo (figure 4). Les rendements sont encore modestes mais le procédé est intéressant car il permettrait, suivant le groupement protecteur installé sur l'azote, d'orienter la réaction soit vers un bicyclic soit vers un tricyclic. Nombre de ce type de structures cycliques (non fluorées) sont retrouvées dans des produits naturels, montrant ainsi l'intérêt notable de ce procédé électrochimique.

L'électrochimie organique est un outil de choix pour la synthèse de molécules fluorées à haute valeur ajoutée. Les quelques résultats présentés dans cet article sont des exemples probants que la synthèse électrochimique peut être utile pour produire rapidement et en quantité suffisante des molécules assez complexes pour des évaluations biologiques futures. L'optimisation des réactions présentées ici ainsi que l'étendue et la limite des approches sont en cours dans notre laboratoire. Nous avons également démontré que la catalyse photoredox pouvait reproduire une réaction électrochimique, avec cependant une efficacité moindre.

Références

- [1] *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, P. Kirsch (ed.), 2nd ed., Wiley VCH, 2013.
- [2] Fuchigami T., Inagi S., *Chem. Commun.*, **2011**, 47, p. 10211.
- [3] a) Noel M., Suryanarayan V., *J. Applied. Electrochem.*, **2004**, 34, p. 357 ; b) Tozer M.J., Herpin T.F., *Tetrahedron*, **2006**, 52, p. 8619.
- [4] Médebielle M., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, p. 2071.
- [5] Médebielle M., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, p. 5119.
- [6] Hapiot P., Médebielle M., *J. Fluorine Chem.*, **2001**, 107, p. 285.
- [7] Dolbier W.R. Jr, Ait-Mohand S., Médebielle M., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, p. 4811.
- [8] Médebielle M., Onomura O., Keirouz R., Okada E., Yano H., Terauchi T., *Synthesis*, **2002**, p. 2601.
- [9] Médebielle M., Hohn S., Okada E., Myoken H., Shibata D., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, p. 7817.
- [10] Fenain F., Médebielle M., Rocher M., Onomura O., Okada E., Shibata D., *J. Fluorine Chem.*, **2007**, 128, p. 1286.
- [11] Savéant J.-M., *Elements of molecular and biomolecular electrochemistry. An electrochemical approach to electron transfer chemistry*, Wiley-Interscience, **2006**.
- [12] Chaussard J., Folest J.-C., Nedelec J.-Y., Perichon J., Sibille S., Troupel M., *Synthesis*, **1990**, p. 369.
- [13] Prier C.K., Rankic D.A., MacMillan D.W.C., *Chem. Rev.*, **2013**, 113, p. 5322.



Maurice Médebielle

est directeur de recherche au CNRS à l'Université Claude Bernard Lyon 1*.

* Université de Lyon - Université Claude Bernard Lyon 1, ICBMS UMR 5246, 43 bd du 11 Novembre 1918, F-69622 Villeurbanne Cedex.
Courriel : maurice.medebielle@univ-lyon1.fr