(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
13 février 2003 (13.02.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/011844 A2

(51) Classification internationale des brevets[7] :
C07D 295/18, C07C 29/38, C07H 9/04, C07C 233/05, 233/13, 49/80, 69/63, C07D 295/22, 313/06, C07C 313/04, C07F 7/18, C07C 29/64, 233/11, 233/36, C07D 213/06, 295/18, C07C 29/38, C07H 9/04

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/02424

(22) Date de dépôt international : 10 juillet 2002 (10.07.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01 09144 10 juillet 2001 (10.07.2001) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **RHODIA CHIMIE** [FR/FR]; 26, quai Alphonse Le Gallo, F-92512 Boulogne-Billancourt Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **LANGLOIS, Bernard** [FR/FR]; 91, rue Dugueselin, F-69006 Lyon (FR). **BILLARD, Thierry** [FR/FR]; 11 bis, rue Saint-Isidore, F-69003 Lyon (FR). **GARLYAUSKAYTE, Romute** [UA/UA]; 22 A rue Industrialnaya, Appartement 44, Kiev (UA).

(74) Mandataire : **RICALENS, François**; Rhodia Services, 40, rue de la Haie-Coq, F-93306 Aubervilliers Cedex (FR).

(81) États désignés *(national)* : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(régional)* : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :
— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) **Title:** REAGENT AND METHOD FOR PERFLUOROALKYLATION

(54) **Titre :** REACTIF ET PROCEDE POUR LA PERFLUOROALCOYLATION

(57) **Abstract:** The invention concerns a composition for perfluoroalkylation of an electrophilic substrate. Said composition comprises for successive or simultaneous addition: a) at least one of the compounds of formula (I) Rf-Z(O)$_n$-Y, wherein: Z represents an O-R group, a N(R')R group or a R'' group, wherein: said R, R' and R'' are selected among the hydrocarbyl groups; n is an integer selected between 1 or 2, provided that when Z is carbon, n is always equal to 1; b) a basic system containing an alcoholate, or capable of generating one. The invention is applicable to the synthesis of a perfluoroalkylated derivative.

(57) **Abrégé :** La présente invention a pour objet une composition pour la perfluoroalcoylation de substrat électrophile. Cette composition comporte pour addition successive ou simultanée: a) au moins un des composés de formule (I): Rf-Z(O)$_n$-Y où Z représente un atome de métalloïde choisi parmi le soufre, le sélénium et le carbone; où Y représente un groupe O-R; un groupe N(R')R ou un groupe R"; dans lesquels lesdits R, R' et R", sont choisis parmi les groupes hydrocarbyles; où n est un entier choisi parmi les valeurs 1 ou 2, avec la condition que lorsque Z est carbone, n est toujours égal à 1; b) un système basique contenant un alcoolate, ou susceptible d'en engendrer. Application à la synthèse de dérivé perfluoroalcoylé.

WO 03/011844 A2

REACTIF ET PROCEDE POUR LA PERFLUOROALCOYLATION

La présente invention a pour objet un nouveau réactif et un procédé d'utilisation de ce dernier pour réaliser des perfluoroalcoylations. Elle concerne plus particulièrement une technique de perfluoroalcoylation dans laquelle tout se passe comme si un anion perfluoroalcoyle attaquait un électrophile.

On a proposé de nombreuses techniques pour réaliser de tels perfluoroalcoylations. Ainsi, le réactif de Ruppert, qui n'est autre qu'un radical trifluorométhyle persilylé, permet d'obtenir des dérivés trifluorométhylés facilement et avec en général de bons rendements. Mais ce réactif présente l'inconvénient majeur d'être difficile à fabriquer et donc extrêmement cher.

Au cours du dernier lustre sont apparues deux techniques qui ont fait l'objet de demandes de brevet déposées par le prédécesseur en droit de la demanderesse, à savoir une technique de décomposition des perfluoroalcanoates et une technique permettant d'utiliser comme source de groupement perfluoroalcoyle le dérivé hydrogéné correspondant (par exemple le fluoroforme est la source du groupement trifluorométhyle). Toutefois, ces techniques n'ont pas résolu tous les problèmes, en particulier la première nécessite des températures relativement élevées, supérieures à 100°C et l'autre nécessite en général des températures basses et l'emploi de solvants très spécifiques.

C'est pourquoi un des buts de la présente invention est de fournir une technique de perfluoroalcoylation qui soit susceptible de donner des bons résultats à des températures au voisinage de l'ambiante, et plus généralement à des températures comprises entre 0°C et 100°C environ.

Un autre but de la présente invention est de fournir un procédé qui permette l'utilisation d'une assez grande variété de solvants.

Ces buts, et d'autres qui apparaîtront par la suite, sont atteints par une composition et la mise en œuvre d'une composition qui comporte :

a) au moins un des composés de formule (I):

$$Rf\text{-}Z(O)_n\text{-}Y$$

où Z représente un atome de métalloïde choisi parmi le soufre, le sélénium et le carbone ;

où Y représente un groupe O-R, un groupe N(R')R ou un groupe R" ; R, R'et R" sont choisis parmi les groupes hydrocarbyles, c'est-à-dire les groupes comportant à la fois du carbone et de l'hydrogène et dont la liaison libre est portée par un carbone ;

où n est un entier choisi parmi les valeurs 1 ou 2, avec la condition que lorsque Z est carbone, n est toujours égal à 1 ;

b) un système basique contenant un alcoolate, ou susceptible d'en engendrer ;

avec la condition que le groupe R'', ne soit pas porteur d'hydrogène sur le carbone porteur de la liaison avec l'atome Z.

Quand ils coexistent, R et R' peuvent être identiques ou différents.

Comme la formule l'indique, Il est hautement souhaitable que dans le composé de formule (I) l'atome de Y porteur de la liaison avec Z, ne soit pas porteur d'hydrogène. Il est avisé de choisir les radicaux R, R' et R'' parmi les aliphatiques (c'est-à-dire que l'atome de carbone porteur de la liaison avec le reste de la molécule est d'hybridation sp^3) ou les aromatique (c'est-à-dire que l'atome de carbone porteur de la liaison avec le reste de la molécule appartient à un cycle aromatique et est d'hybridation sp^2).

Lorsque Y est R''et avantageusement le radical R'' le carbone du radical R'' porteur de la liaison avec l'atome Z ne porte pas d'autre fonction que celle constituée par le groupe $Z(O)_n$.

La composition ci-dessus constitue un réactif de perfluoroalcoylation et comporte, en outre, avantageusement un solvant polaire aprotique. Il est préférable que le réactif soit aussi peu protique que possible, de manière à éviter les réactions parasites.

Il est ainsi préférable que la concentration en hydrogène mobile, c'est-à-dire en hydrogène correspondant à des formes acides dont le pKa est inférieur à 18, de préférence inférieur à 20, soit au plus égal à 10% de la concentration exprimée en mole du composé de formule 1.

Parmi les hydrogènes, on comptera pour deux ceux qui sont constitutifs d'une molécule d'eau.

La quantité de base utilisée, ou engendrée in situ est avantageusement au moins égale à 0,8, de préférence à une fois, plus préférentiellement à 1,2 fois la quantité exprimée en mole du composé de formule 1. Le système basique est avantageusement un alcoolate, de préférence secondaire, plus préférentiellement tertiaire. L'alcoolate peut être engendré in situ par les différentes techniques connues de l'homme de métier comme par exemple l'addition simultanée d'alcool et d'une base plus forte que l'alcool ou mieux encore par l'addition d'un ion fluorure (F^-) sur un alcool silylé.

Les cations associés aux alcoolates sont de préférence des cations relativement gros ou rendus gros. Ainsi, il est préférable d'utiliser des alcalins de rang au moins égal à celui du sodium et de préférence au moins égal à celui du potassium. On peut également utiliser les ammoniums quaternaires, mais ces

derniers ont un caractère hygroscopique qui en gêne l'utilisation. On peut utiliser des phosphoniums ou utiliser des cations métalliques plus petits, mais associés avec des agents cryptants tels que les éthers couronnes.

Lorsqu'on utilise comme base un alcool silylé et un ion fluoré, il est possible alors que la fonction alcool soit portée par la même molécule que le groupement perfluoré. Il suffit pour cela que R, R' ou R" comportent une fonction alcool silylé. Si l'on revient au composé de formule 1, il convient de signaler que Rf recouvre une famille de radicaux plus vaste que les radicaux perfluoroalcoyle sensus stricto, c'est-à-dire aux radicaux de formule C_nF_{2n+1}.

Ainsi par Rf on entend un radical de formule :

$$GEA\text{-}(CX_2)_p\text{-}$$

- où les X, semblables ou différents, représentent un chlore, un fluor ou un radical de formule C_nF_{2n+1} avec n entier au plus égal à 5 de préférence à 2, avec la condition qu'au moins un des X soit fluor, fluor avantageusement porté par le carbone relié au soufre ;
- où p représente un entier au plus égal à 2 ;
- où GEA représente un groupe électro-attracteur (c'est à dire sigma p supérieur à zéro, avantageusement à 0,1, de préférence à 0,2), dont les éventuelles fonctions sont inertes dans les conditions de la réaction, avantageusement fluor ou un reste perfluoré de formule C_nF_{2n+1} avec n entier au plus égal à 8, avantageusement à 5.

Le nombre total de carbones de Rf est avantageusement compris entre 1 et 15, de préférence entre 1 et 10.

En ce qui concerne la valeur de n, il est préférable que n soit égal à 1. En ce qui concerne la valeur de Z, il convient de signaler que le cas où Z est soufre conduit à des composés de formule 1 plus réactifs mais légèrement plus fragiles que dans le cas où Z est carbone.

Quoique les valeurs de Y donnent de bons résultats dans tous les cas, la valeur préférée de Y est une fonction amino disubstituée pour former un amide avec le groupement $Z(O)_n$.

Selon la présente invention, il a été montré que la présence d'un oxygène et surtout d'un azote en position gamma, delta ou epsilon, par rapport à Z améliorait la réactivité du réactif, en particulier tant est le cas des amides correspondant à la pipérazine 1,4.

Il est préférable, dans les composés de formule 1, qu'il n'y ait pas d'amines porteuses d'hydrogène. En ce qui concerne les solvants, ils sont très fréquemment source d'amélioration des résultats, et même parfois nécessaires

lorsque les composés ne sont pas liquides ou ne sont pas miscibles aux températures ambiantes.

Comme solvant aprotique polaire, il est ainsi préférable d'utiliser ceux qui aient un moment dipolaire significatif. Ainsi, sa constante diélectrique relative ε est avantageusement au moins égale à environ 5. De préférence l'ε est inférieur ou égal à 50 (les zéros de position ne sont pas considérés comme des chiffres significatifs dans la présente description à moins qu'il en soit précisé autrement) et supérieur ou égal à 5.

On préfère en outre que les solvants de l'invention soient susceptibles de bien solvater les cations (ce qui est souvent relié à la basicité du solvant), ce qui peut être codifié par l'indice donneur D de ces solvants. Il est ainsi préférable que l'indice donneur D de ces solvants soit compris entre 10 et 30.

Pour ce qui est des exigences concernant la basicité du solvant organique à mettre en œuvre, on rappellera que «l'indice donneur», le «nombre donneur» ou «donor number», est parfois désigné de manière abrégée «DN», donne une indication sur le caractère nucléophile du solvant et révèle son aptitude à donner son doublet.

Dans l'ouvrage de Christian REICHARDT, [Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry - VCH p.19 (1988)], on trouve la définition du «donor number» qui est défini comme le négatif (-ΔH) de l'enthalpie (Kcal/mol) de l'interaction entre le solvant et le pentachlorure d'antimoine, dans une solution diluée de dichloroéthane.

Selon la présente invention, il est préférable que le réactif ne présente pas d'hydrogène acide sur le ou les solvants polaires qu'il utilise. En particulier lorsque le caractère polaire du ou des solvants est obtenu par la présence de groupes électro-attracteurs, il est souhaitable qu'il n'y ait pas d'hydrogène en alpha de la fonction électro-attractrice.

De manière plus générale, il est préférable que le pKa correspondant à la première acidité du solvant soit au moins égal à environ 20 («environ» soulignant que seul le premier chiffre est significatif), avantageusement au moins égal à 25, de préférence compris entre 25 et 35.

Il est préférable que les composants du milieu réactionnel, notamment ladite base et en particulier ledit matériau R_fH, soient au moins partiellement, de préférence complètement, solubles dans le milieu constituant le réactif.

Les solvants donnant de bons résultats peuvent être notamment des solvants de type amide. Parmi les amides, on comprend aussi les amides à caractère particulier comme les urées tétrasubstituées et les lactames monosubstitués. Les amides sont, de préférence, substitués (disubstitués pour

les amides ordinaires). On peut citer par exemple les dérivés de pyrrolidone, tels que la N-méthylpyrrolidone, ou encore le N,N-diméthylformamide, ou le N,N-diméthylacétamide.

Une autre catégorie particulièrement intéressante de solvants est constituée par les éthers, qu'ils soient symétriques ou non symétriques, qu'ils soient ouverts ou non. Dans la catégorie des éthers doivent être incorporés les différents dérivés des éthers de glycol tels que les différents glymes, le diglyme par exemple.

Ainsi les solvants les plus adéquats, en raison de leurs prix et de leurs propriétés, sont avantageusement choisis parmi les éthers, notamment cycliques, tel le THF ou polyfonctionnels tels les glymes, ceux des amides qui, tels le DMF ou les DAAU (N,N'-DiAlcoylAlcoylèneUrée) tels que la DMEU (N,N'-DiMéthylEthylène-Urée) ou la DMPU (N,N'-DiMéthylPropylèneUrée) n'ont pas d'hydrogène acide. Les hétérocycles à caractère basique tels la pyridine, peuvent être utilisés sans qu'ils constituent une classe de solvants préférés.

Parmi les diluants, on peut citer les hydrocarbures aliphatiques ou aromatiques, tels les alcanes ou les dérivés aryliques. Mention doit être faite des arylméthanes qui peuvent à la fois servir de diluant, (car inerte dans les conditions de la réaction) et de sources de base lorsque cette dernière est faite préalablement in situ.

La mise en œuvre des réactifs et des compositions selon l'invention est aisée à réaliser en mettant le substrat cible de la perfluoroalcoylation en présence du réactif à des températures comprises entre –10°C et 100°C, de préférence entre 0°C et 70°C, plus préférentiellement entre l'ambiante et 50°C.

Ainsi que cela a été mentionné ci-dessus, les substrats cible sont essentiellement des électrophiles. Les résultats les meilleurs sont ceux qui sont obtenus avec des substrats cibles susceptibles d'agir par addition entre l'électrophile et le nucléophile.

L'utilisation de ce réactif comme agent perhalogénoalcoylant, se fait simplement en ajoutant ledit réactif au substrat cible considéré ou vice versa, les dérivés d'amide constituent à ce jour les meilleurs réactifs (formule IV).

Les substrats cibles sont avantageusement choisis parmi ceux porteurs d'au moins une fonction électrophile par addition. En d'autres termes que la réaction se fasse, en tout cas à titre transitoire, par addition sur une fonction présentant une double liaison (naturellement y compris celle de type donneur accepteur) ou un doublet appartenant à un métalloïde de période de rang au moins égale à 3.

Ainsi, selon une mise en œuvre particulièrement avantageuse de la présente invention, une telle fonction électrophile par addition est choisie parmi les fonctions carbonyle, thiocarbonyle (>C=S), éventuellement conjuguées avec une ou plusieurs liaisons de type éthylénique, les chalcogénures (dont le chalcogène est de rang atomique au moins égal à celui du soufre) portant un bon groupe partant (voir ci-dessus) et notamment les dichalcogénures (dont les chalcogènes sont des rangs atomique au moins égal à celui du soufre). Il est alors à noter que la réaction est défavorisée dans le cas où le chalcogène est porteur d'un radical encombré (radical secondaire et surtout tertiaire) et/ou dont le carbocation est stabilisé (radical de type benzylique ou tertioalcoyle).

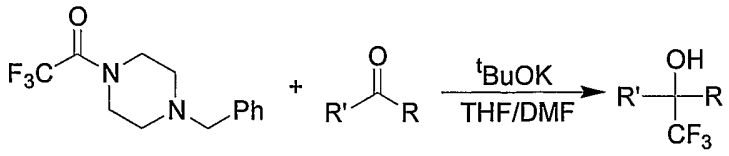
Ainsi, le réactif réagit également avantageusement sur un composé choisi parmi les composés carbonylés de type cétone, aldéhyde, ester activé ou (voire halogénure d'acide), en réalisant une addition sur la fonction carbonyle. Le produit de la réaction est un alcool(ate) dont l'atome de carbone porteur de la fonction hydroxyle est substitué par un groupement difluorométhyle substitué. Ces alcoolates transitoires, après hydrolyse (en général acide), donnent le composé de substitution ou d'addition.

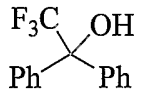
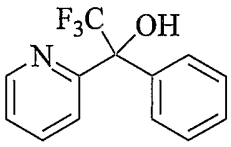
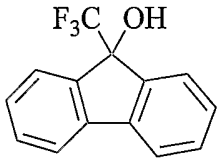
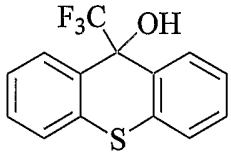
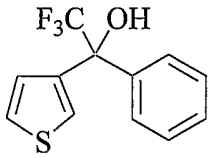
Lorsque la fonction électrophile du substrat risque de donner des réactions de type transestérification avec la base, il est alors souhaitable que la basicité du groupe partant soit similaire ou supérieure à celle de la base mise initialement comme réactif.

Quoiqu'il n'y ait pas de limite absolue, il convient d'indiquer les composés de formule 1 présentent avantageusement au plus 50 atomes de carbone, de préférence au plus 30 atomes de carbone et plus préférentiellement au plus 20 atomes de carbone.

Les exemples non limitatifs suivants illustrent l'invention.

Exemple 1

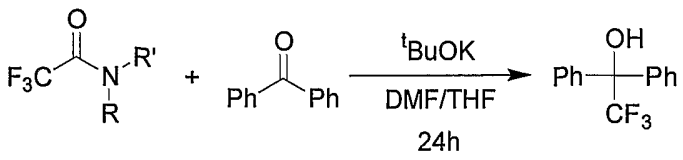


Cétone	Produit	Rendement (%) (dosé par RMN)
Benzophénone	 **2a**	95 (100)
2-benzoylpyridine		95 (100)
Fluorenone		95 (100)
Thioxanthone		60 (60)
2-benzoylthiohene		10 (13)
Chalcone	-	-
Benzaldhédyde	-	-

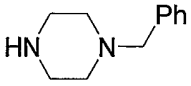
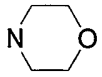
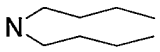
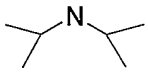
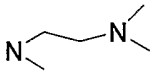
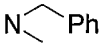
Mode opératoire type :

L'acétamide (1 mmol) et la cétone (1 mmol) sont mis en solution le DMF (1 ml), puis le tBuOK en solution 1M dans le THF est ajouté (1 ml). Le mélange est laissé sous agitation 24 h puis est hydrolysé par HCl 1M. Le mélange est extrait par de l'éther, séché sur Na_2SO_4 puis purifié par chromatographie.

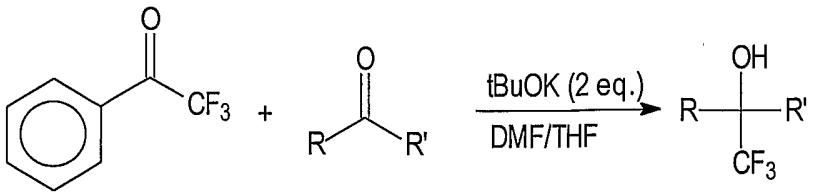
Exemple 2



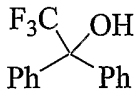
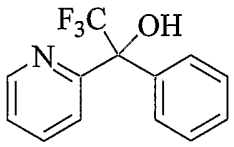
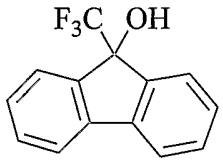
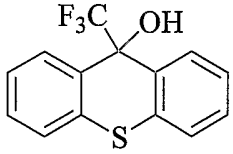
5

NRR'	Rendement (%)	Trifluoroacétamide restant
	100	0
	90	7
	92	7
	53	0
	77	7
	60	30
	41	45
	50	1

Exemple 3



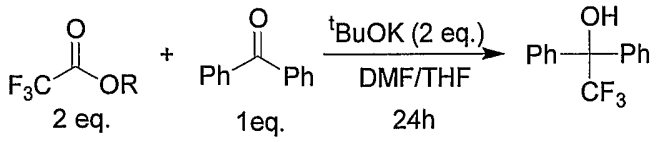
2 eq. 1 eq.

Cétone	Produit	Rendement (%) (dosé par RMN)
Benzophénone		98 (100)
2-benzoylpiridine		99 (100)
Fluorenone		50 (55)
Thioxanthone		(100)
Chalcone	-	-
Benzaldédhyde	-	-

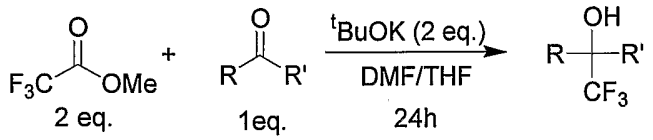
Mode opératoire type :

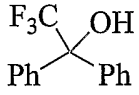
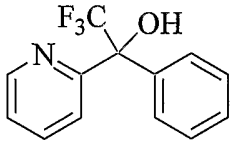
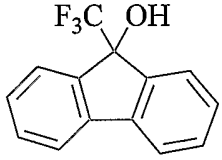
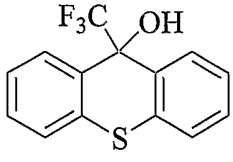
La trifluoroacétophénone (2 mmol) et la cétone (1 mmol) sont mises en solution le DMF (1 ml), puis le tBuOK en solution 1M dans le THF est ajouté (2 ml). Le mélange est laissé sous agitation 20 mn puis est hydrolysé par HCl 1M. Le mélange est extrait par de l'éther, séché sur Na_2SO_4 puis purifié par chromatographie.

Exemple 4



R	Rdt (%)
Me	77
Menthyle	61

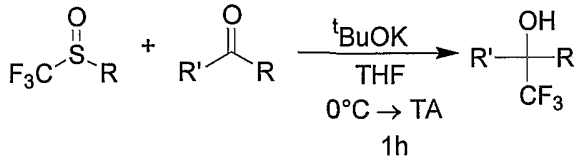


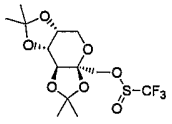
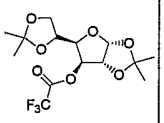
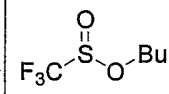
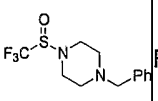
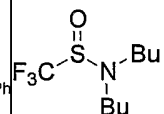
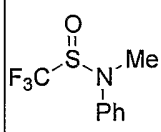
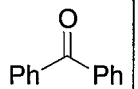
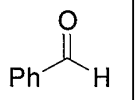
Cétone	Produit	rendement (%) dosé par RMN
Benzophénone		77
2-benzoylpiridine		27
Fluorenone		23
Thioxanthone		25

Mode opératoire type :

L'ester (2 mmol) et la cétone (1 mmol) sont mis en solution le DMF (1 ml), puis le tBuOK en solution 1M dans le THF est ajouté (2 ml). Le mélange est laissé sous agitation 24 h puis est hydrolysé par HCl 1M. Le mélange est extrait par de l'éther, séché sur Na_2SO_4 puis purifié par chromatographie.

Exemple 5

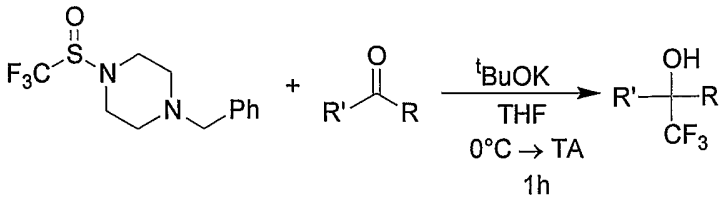


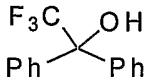
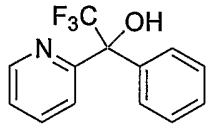
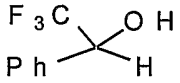
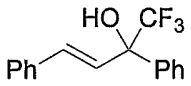
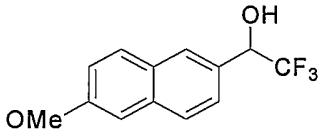
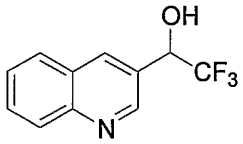
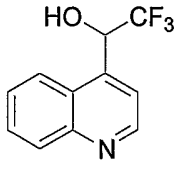
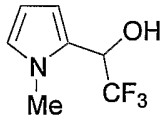
						
	73	77	63	88	42	77
	28	19		95	39	21

Mode opératoire type :

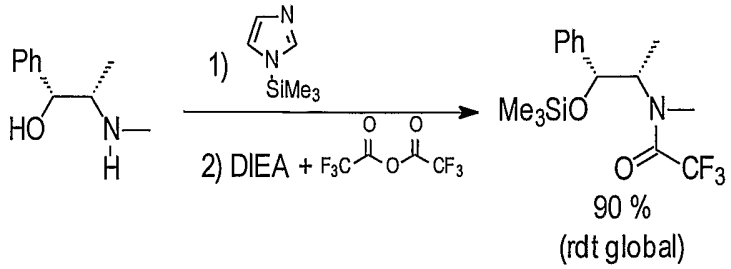
1 mmol de réactif (trifluorométhanesulfinamide, CF_3SONR_2, ou trifluorométhanesulfinate, $CF_3SO(OR)$) ainsi qu'1 mmol de substrat sont dissous, sous azote, dans 1 ml de THF fraîchement distillé. On refroidit ensuite le mélange à 0°C, et on coule goutte à goutte 1 ml d'une solution 1M de ^tBuOK dans le THF (temps de coulée : 10 à 15 mn). A la fin de la coulée, la réaction est laissée sous agitation pendant 1 h en laissant la température remonter à TA. La réaction est ensuite hydrolysée avec 1 ml de HCl 1M puis extraite à l'éther éthylique. Après séchage sur sulfate de sodium anhydre, filtration puis évaporation le brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Exemple 6



Composé carbonylé	Produit	Rdt (%) (dosé par RMN)
Benzophénone		72 (88)
2-benzoyl pyridine		80 (91)
Benzaldéhyde		80 (95)
Chalcone		53 (55)
6-méthoxy 2-formyl naphtalène		91 (95)
3-formyl quinoléine		40 (55)
4-formyl quinoléine		(30)
2-formyl Nméthyl pyrole		75 (86)

Exemple 7 - Synthèse du tifluoroacétamide dérivé de l'éphédrine

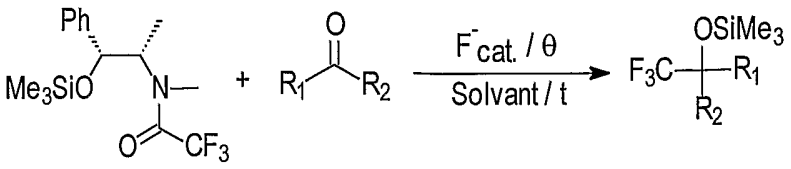


90 %
(rdt global)

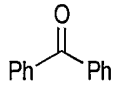
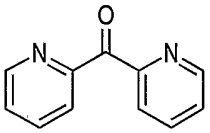
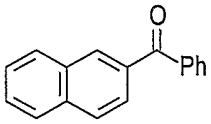
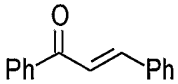
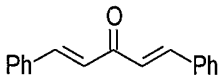
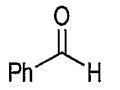
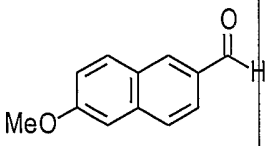
6,6 g d'éphédrine sont introduits dans un ballon muni d'une ampoule de coulée isobare ensuite purgé à l'azote. Après introduction de 40 ml de CH_2Cl_2, le mélange réactionnel est refroidi à 0°C puis 6 ml de N-triméthylsilylimidazole sont introduits, le tout est maintenu à 0°C pendant 40 mn. La réaction est maintenue sous agitation à TA pendant 2 h. 7,2 ml de DIEA sont ajoutés puis le mélange réactionnel est refroidi à 0°C. Une solution de 5,6 ml d'anhydride trifluoroacétique dans 16 ml de CH_2Cl_2 est coulée par l'ampoule en 1,5 h. A la fin de la coulée, le mélange est maintenu à 0°C pendant 10 mn puis à TA pendant 5 h.

Le milieu réactionnel est ensuite lavé avec une solution aqueuse de $NaHCO_3$ (6%) La phase organique est séchée par Na_2SO_4, filtrée et évaporée. Le produit attendu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (éluent Ep/Et_2O 9/1).

Exemple 8



5

Substrat	F⁻	Solvant	θ	t	Rdt [a]
	CsF CsF CsF CsF	Glyme Glyme Glyme Glyme	TA 40°C 60°C 80°C	26h 8h 5h 2h	70% 71% 80% (71%) 74%
	CsF	Glyme	TA	26h	60% (60%)
	CsF	Glyme	TA	26h	56% (66%)
	CsF	Glyme	TA	26h	86% (70%)
	CsF	Glyme	TA	13h	51% (36%)
	CsF CsF TBAT [b]	Glyme Glyme Toluène	TA 60°C TA	21h 5h 26h	95% (90%) 95% 95%
	CsF	Glyme	60°C	5h	95% (74%)
	CsF TBAT [b]	Glyme THF	TA TA	5 jours 26h	65% 76%

a) rendement dosé par RMN ^{19}F. Entre parenthèses, rendement isolé en alcool après désilylation.

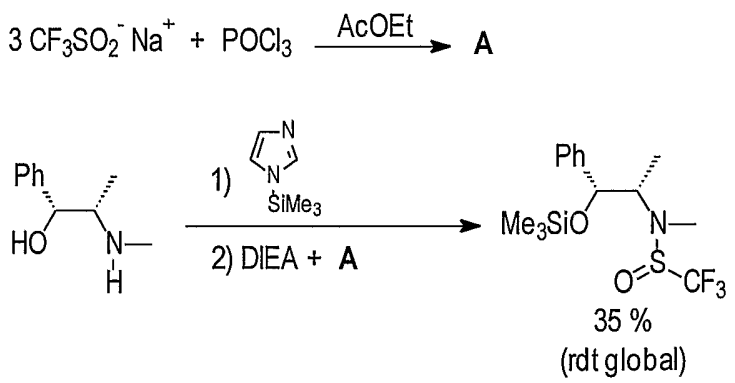
b) triphényldifluorosilicate de tétrabutylammonium.

Mode opératoire type :

1 mmol de l'acétamide dérivé de l'éphédrine est introduite dans un ballon et dissoute dans 1 ml de glyme (DME). 1 mmol de composé carbonylé est ensuite ajouté et le tout est mis sous agitation. CsF est introduit en quantité catalytique (10%) et le milieu est maintenu sous agitation pendant les temps indiqués dans le tableau, à la température donnée.

A la fin de la réaction, 1 ml de TBAF 1M dans le THF est ajouté et la désilylation est ainsi poursuivie à température ambiante pendant 3 h. Le mélange réactionnel est ensuite lavé par éther/saumure puis la phase organique est séchée par Na_2SO_4.

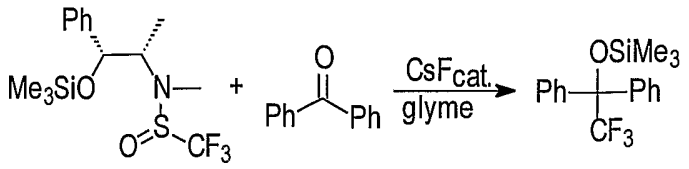
Exemple 9 - Synthèse du tifluorosulfinamide dérivé de l'éphédrine



Dans un bicol muni d'une ampoule de coulée isobare, on introduit sous azote et à 0°C 1 éq. d'éphédrine et 1 éq. de N-(triméthylsilyl)imidazole en solution dans du CH_2Cl_2 anhydre. Le mélange est agité à 0°C pendant 30 mn. puis à TA pendant 3 h. On transfère sous azote dans l'ampoule de coulée une solution de triflinate de sodium (3 eq.) et de $POCl_3$ (1 eq.) dans l'acétate d'éthyle. Après addition de DIEA dans le mélange réactionnel, on coule à 0°C et goutte à goutte l'équivalent de CF_3SO^+. On laisse ensuite le mélange sous agitation 2 h à TA.

Après addition d'éther, on lave le mélange réactionnel avec une solution aqueuse 6% de $NaHCO_3$. Après séchage sur Na_2SO_4, le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice.

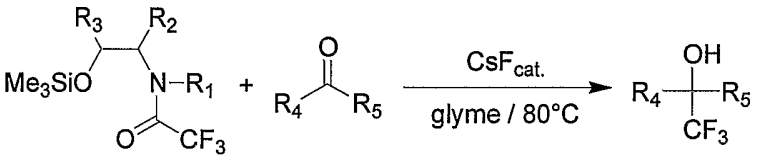
Exemple 10

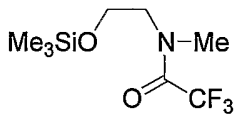
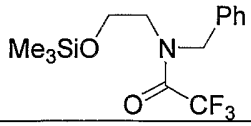
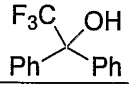
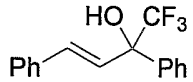
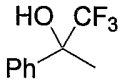
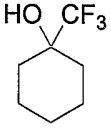
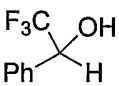
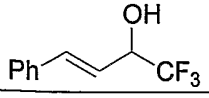


Température	Durée	Rdt
TA	5 h	1%
	29 h	76%
60°C	5 h	5% (plus de réactif)

Même mode opératoire que précédemment.

Exemple 11



Produit		
	80 (100)	90 (100)
	(80)	80 (87)
	75 (100)	85 (100)
	90 (100)	80 (86)
	6	50 (100)
	0	70 (77)

Mode opératoire type :

1 mmol de l'acétamide dérivé de l'éthanolamine est introduite dans un ballon et dissoute dans 1 ml de glyme (DME). 1 mmol de composé carbonylé est ensuite ajoutée et le tout est mis sous agitation. CsF est introduit en quantité catalytique (10%) et le milieu est maintenu sous agitation pendant 2 h à 80°C.

A la fin de la réaction, le brut réactionnel est hydrolysé par HCl 1M puis extrait à l'éther et séché par Na_2SO_4.

REVENDICATIONS

1. Composition qui comporte pour addition successive ou simultanée :
   a) au moins un des composés de formule (I):

$$Rf\text{-}Z(O)_n\text{-}Y$$

   où Z représente un atome de métalloïde choisi parmi le soufre, le sélénium et le carbone ;
   où Y représente un groupe O-R ; un groupe N(R')R ou un groupe R'' ; dans lesquels lesdits R, R'et R'', qui quand ils coexistent R et R' peuvent être identiques ou différents, sont choisis parmi les groupes hydrocarbyles, c'est-à-dire les groupes comportant à la fois du carbone et de l'hydrogène dont la liaison libre est portée par un carbone ;
   où n est un entier choisi parmi les valeurs 1 ou 2, avec la condition que lorsque Z est carbone, n est toujours égal à 1 ;
   b) un système basique contenant un alcoolate, ou susceptible d'en engendrer ;
   avec la condition que le groupe R'', ne soit pas porteur d'hydrogène sur le carbone porteur de la liaison avec l'atome Z.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que dans le composé de formule (I), l'atome de Y porteur de la liaison avec Z, ne soit pas porteur d'hydrogène.

3. Composition selon les revendications 1 et 2, caractérisée par le fait que les radicaux R, R' et R'' sont choisis parmi les aliphatiques (c'est-à-dire que l'atome de carbone porteur de la liaison avec le reste de la molécule est d'hybridation sp^3) ou les aromatiques (c'est-à-dire que l'atome de carbone porteur de la liaison avec le reste de la molécule appartient à un cycle aromatique et est d'hybridation sp^2).

4. Composition selon les revendications 1 à 3, caractérisée par le fait que Y est R'' et que dans le radical R'' le carbone du radical R'' porteur de la liaison avec l'atome Z n'est pas d'autre fonction que celle constituée par le groupe $Z(O)_n$.

5. Utilisation, pour la perfluoroalcoylation, des compositions selon les revendications 1 à 4.