



HAL
open science

Nouvelles avancées en trifluorométhylthiolation et fluoroalkylsélénoation

Quentin Glenadel

► **To cite this version:**

Quentin Glenadel. Nouvelles avancées en trifluorométhylthiolation et fluoroalkylsélénoation. Chimie organique. Université de Lyon, 2017. Français. NNT : 2017LYSE1199 . tel-01630343

HAL Id: tel-01630343

<https://theses.hal.science/tel-01630343>

Submitted on 7 Nov 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N°d'ordre NNT : 2017LYSE1199

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N° 206
Chimie Procédés Environnement

Spécialité de doctorat : Chimie
Discipline : Chimie Organique

Soutenue publiquement le 13/10/2017, par :
Quentin Glenadel

Nouvelles avancées en trifluorométhylthiolation et fluoroalkylsélénoylation

Devant le jury composé de :

Goekjian, Peter	Professeur, Univ. Lyon 1	Président
Masson, Géraldine	Directrice de Recherche CNRS, ICSN	Rapporteur
Leroux, Frédéric	Directeur de Recherche CNRS, Univ. Strasbourg	Rapporteur
Metay, Estelle	Chargée de Recherche CNRS, Univ. Lyon 1	Examinatrice
Billard, Thierry	Directeur de Recherche CNRS, Univ. Lyon 1	Directeur de thèse

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Président du Conseil Académique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil Formation et Vie
Universitaire

Vice-président de la Commission Recherche

Directeur Général des Services

M. le Professeur Frédéric FLEURY

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Didier REVEL

M. le Professeur Philippe CHEVALIER

M. Fabrice VALLÉE

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud –
Charles Mérieux

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Faculté d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Département de formation et Centre de Recherche en
Biologie Humaine

Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. F. DE MARCHI

Département Biologie

Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD

Département Chimie Biochimie

Directeur : Mme C. FELIX

Département GEP

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Département Informatique

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Département Mathématiques

Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV

Département Mécanique

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Département Physique

Directeur : M. le Professeur J-C PLENET

UFR Sciences et Techniques des Activités
Physiques et Sportives

Directeur : M. Y. VANPOULLE

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Polytech Lyon

Directeur : M. le Professeur E.P ERRIN

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Directeur : M. G. PIGNAULT

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. N. LEBOISNE

Dick Fosbury

Jeux Olympiques de Mexico, 1968

« *Think different* »

Captation quotation [kæp 'teɪfən kwəʊ 'teɪfən].

Art de manier les mots dans le but de capter

l'attention de son public.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury, Mme Géraldine Masson, Directrice de Recherche au CNRS (ICSN), M. Frédéric Leroux, Directeur de Recherche au CNRS (Strasbourg), Mme Estelle Metay, Chargée de Recherche CNRS (Lyon) et M. Peter Goekjian, Professeur (Lyon) d'avoir accepté d'évaluer ce manuscrit ainsi que ma soutenance orale.

Je remercie également le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche pour la bourse d'étude qui m'a été accordée sur trois ans.

Cette thèse a été réalisée au sein de l'équipe Synthèse, Utilisation, Réactivité des Composés Organiques et OrganoFluorés (SURCOOF, UMR 5246) sous la direction du Dr. Thierry Billard. Je tiens à le remercier sincèrement pour m'avoir accueilli au sein de son équipe. Il m'a très rapidement accordé sa confiance en me laissant libre dans mon organisation de travail et la gestion des projets sur lesquels j'ai travaillé. De plus, grâce à lui, j'ai pu notamment présenter mes travaux lors de plusieurs congrès internationaux. Une relation d'amitié s'est également créée entre nous deux grâce aux pauses-café matinales, aux groupes meeting du jeudi soir autour de pizzas mais aussi grâce aux quelques soirées communes avec le CERMEP.

Je remercie énormément les personnes avec qui j'ai travaillé durant ces trois années. Ce fut un réel plaisir de collaborer avec Mathieu Bordy, Ermal Ismalaj puis Clément Ghiazza. J'émet tout de même un bémol sur ce dernier car étant trop souvent estropié sans raison valable, nous n'avons pas pu travailler ensemble aussi souvent que souhaité. Je n'oublie bien entendu pas les autres membres de l'équipe et notamment Anis Tlili, un futur grand de la chimie organique. Grâce à tes idées novatrices, je suis persuadé que tu vas (très) rapidement percer dans le milieu. J'ai simplement une seule chose à te demander, garde tes valeurs intactes et ta bonne humeur quotidienne. Ne désespère pas car un jour, « tu verras le moteur ! »

Je n'oublie bien entendu pas les autres équipes de l'institut et son personnel sans qui la thèse n'aurait pas été si agréable à vivre. L'entraide inter-équipes étant primordiale pour réussir dans l'académique, je remercie tout particulièrement le COSMO (UMR 5246) et l'IMP (UMR

5223) pour les nombreux produits ainsi que leurs GC/MS généreusement prêtés. Enfin, un grand merci à Nicolas et Yoann qui ont « réuni » toutes les équipes grâce aux (très) nombreux afterworks et soirées passés ensemble.

Merci à Thierry, Clément, Julie, Emeric, Julien, Fabien et Claire pour leurs relectures complètes ou partielles et leurs conseils fournis pour l'élaboration de ce manuscrit.

Une pensée pour mes amis et ma famille qui, malgré la compréhensible incompréhension de ce que je faisais au jour le jour, ont toujours répondu présent pour moi. Je ne terminerai pas ces (longs) remerciements sans oublier ceux qui ont fait ce que je suis aujourd'hui : mes enseignants de l'IUT de Castres, Gavin Chit Tsui et Mark Lautens, André Lescarbeau et Infinity Pharmaceuticals.

Sommaire

REMERCIEMENTS	1
ABREVIATIONS	4
INTRODUCTION GENERALE	9
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	13
CHAPITRE 1 : TRIFLUOROMETHYLTHIOLATION	15
I. INTRODUCTION	18
II. BIBLIOGRAPHIE.....	21
III. RESULTATS ET DISCUSSIONS	75
CONCLUSION GENERALE : TRIFLUOROMETHYLTHIOLATION	107
PARTIE EXPERIMENTALE	108
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	143
CHAPITRE 2 : FLUOROALKYLSELENOLATION	155
I. INTRODUCTION	158
II. BIBLIOGRAPHIE.....	159
III. RESULTATS ET DISCUSSIONS	172
CONCLUSION GENERALE : FLUOROALKYLSELENOLATION	203
PARTIE EXPERIMENTALE	204
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	256
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	261

Abréviations

(DHQD)₂Pyr : hydroquinidine-2,5-diphenyl-4,6-pyrimidinediyl diether

18-C-6 : 1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadécane

Å : Ångström

A.O. : addition oxydante

AA : acide aminé

Ac : acétyle

alk : alkyle

APTS : acide paratoluènesulfonique

Ar : aryle

ARN : acide ribonucléique

b : élargi

Bcl-2 : B-cell lymphoma 2

BHE : barrière hémato encéphalique

Bn : benzyle

Boc : tert-butoxycarbonyle

BOX : bisoxazoline

bpy : 2,2'-bipyridine

BrettPhos : 2-(dicyclohexylphosphino)3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl

Bu : butyle

Bz : benzoyle

cat. : catalytique

CCM : chromatographie sur couche mince

CMD : concerted metalation deprotonation

Cp* : cyclopentadienyl

CSA : (+)-camphor-10-sulfonic acid

d : doublet

DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

DAST : diethylaminosulfur trifluoride

DCE : 1,2-dichloroéthane

DCM : dichlorométhane

DFT : Density Functional Theory
DG : groupement directeur
DIPEA : N,N-diisopropyléthylamine
DMA : diméthylacétamide
DMAP : 4-diméthylaminopyridine
DME : 1,2-diméthoxyéthane
DMEDA : N,N'-diméthyléthylènediamine
DMF : diméthylformamide
DMP : Dess-Martin periodinane
DMSO : diméthylsulfoxyde
DN : Donor Number
dr : rapport diastéréomérique
dtbpy : 4,4'-di-tert-butyl-2,2'-dipyridyl
E.R. : élimination réductrice
E⁺ : électrophile
ee : excès énantiomérique
EPNC : fermeture nucléophile avec assistance électrophile
équiv. : équivalent
Et : éthyle
EWG : groupement électroattracteur
F et R : paramètres de Swain-Lupton
HAT : hydrogen atom transfer
HetAr : hétérocycle
HMPA : hexaméthylphosphoramide
HOESY : hetero-nuclear Overhauser enhancement spectroscopy
HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital
HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance
hv : irradiation lumineuse
IAT : iodine atom transfer
iPr : iso-propyle
IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry
k : constante de vitesse
K₂₂₂ : 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosane

L : ligand
LA : acide de Lewis
LC 50 : concentration létale médiane
LDA : diisopropylamidure de lithium
LED : diode électroluminescente
LG : groupement partant
liq. : liquide
LUMO : Lowest Unoccupied Molecular Orbital
M : molarité (concentration)
m : multiplet
M.S. : tamis moléculaire
Me : méthyle
Mes : mésitylène
MeSal : 3-méthylsalicylate
Ms : mésyle
N : molarité (concentration)
NCS : N-chlorosuccinimide
Nf : perfluoro-1-butanésulfonyle
NMP : N-méthyl-2-pyrrolidone
NMR : Résonance Magnétique Nucléaire
nOe : nuclear Overhauser effect
NOESY : nuclear Overhauser enhancement spectroscopy
p : quintuplet
PDFA : phosphobétaïne de difluorométhylène
Ph : phényle
phen : 1,10-phénantroline
PI3K- γ : phosphoinositide 3-kinase gamma
pin : pinacol
Piv : pivaloyle
ppm : partie par million
py : pyridine
q : quaduplet
quant. : quantitatif

RCY : rendement radiochimique
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
s : singulet
SEAr : substitution électrophile aromatique
SET : single-electron transfer
sext : sextuplet
SNAr : substitution nucléophile aromatique
T : température
t : triplet
t.a. : température ambiante
TASF : tris(diméthylamino)sulfonium difluorotriméthylsilicate
TBAF : tetrabutylammonium fluoride
TBAT : tetrabutylammonium difluorotriphénylsilicate
TC : thiophène-2-carboxylate
TCCA : trichloroisocyanuric acid
TDAE : tétrakis(diméthylamino)éthylène
TEA : triéthylamine
 T_{eb} : température d'ébullition
TEMPO : 2,2,6,6-tétraméthyl-1-piperidinyloxy
Tf : trifluorométhanesulfonyle
THF : tétrahydrofurane
TLC : chromatographie sur couche mince
TMEDA : tétraméthyléthylènediamine
TMG : 1,1,3,3-tétraméthylguanidine
TMP : 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine
TMS : triméthylsilyle
Ts : tosyle
 Tt^+DA : trifluorométhylthio cation-donating ability
UV : ultraviolet
 Δ : chauffage ou différence
 δ : déplacement chimique exprimé en ppm
 σ_p et σ_m : paramètres de Hammett

Introduction générale

Un atome parmi tant d'autres... Et pourtant, il attire beaucoup d'attention. Depuis maintenant plus d'un siècle et la première synthèse du fluor élémentaire par Henri Moissan en 1886,^[1-3] l'élément fluor suscite beaucoup d'intérêts. Nous allons tenter d'expliquer les raisons dans la suite de cette introduction générale.

De sa forme la plus simple et minérale à des structures macromoléculaires plus élaborées, les composés fluorés nous entourent dans la vie de tous les jours sans que l'on y prête vraiment attention. Par exemple, l'ion fluorure est un constituant essentiel des dentifrices évitant la formation de caries. Le Téflon[®], les agents contenus dans les extincteurs (jusqu'à récemment), les gaz propulseurs d'aérosols, les cristaux liquides, les réfrigérants contiennent eux aussi un ou plusieurs atomes de fluor.^[4]

Malgré sa 13^{ème} position dans le classement des éléments les plus abondants sur la croûte terrestre, très peu de composés organiques fluorés sont présents dans la nature.^[5] A l'inverse, environ 20-25% des médicaments^[6-7] et 25% des herbicides^[8] contiennent au moins un atome de fluor. Cette tendance s'intensifie au cours du temps. Au cours des dix dernières années, 27% des substances approuvées sur le marché pharmaceutique contenaient cet halogène.^[9] Ce chiffre s'élève à 36% sur la période 2013-2015.^[9] Parmi les deux cent produits pharmaceutiques les plus vendus dans le monde en 2015, plus de 35 sont fluorés (Figure 1).^[10]

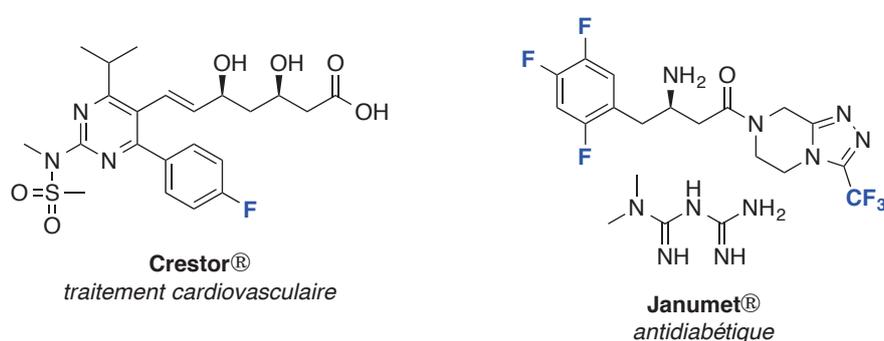


Figure 1 : Exemples de médicaments fluorés les plus vendus dans le monde en 2015

Nous pouvons donc nous poser la question suivante : pourquoi le fluor est-il tant représenté ? L'engouement autour de cet élément vient de ses propriétés particulières qui le rendent unique. En effet, il détient l'électronégativité la plus forte parmi tous les éléments de la

classification périodique ainsi qu'une forte énergie de liaison avec le carbone. Nous allons passer en revue ses propriétés et les effets physico-chimiques qu'il engendre (*e.g.* lipophilie, stabilité métabolique, *etc.*).^[11]

Stabilité métabolique :

Toute substance exogène va subir une métabolisation plus ou moins rapide pour ensuite être éliminée par voies naturelles. Une des premières étapes de la détoxification est souvent l'hydroxylation de noyaux aromatiques (Schéma 1).^[11]

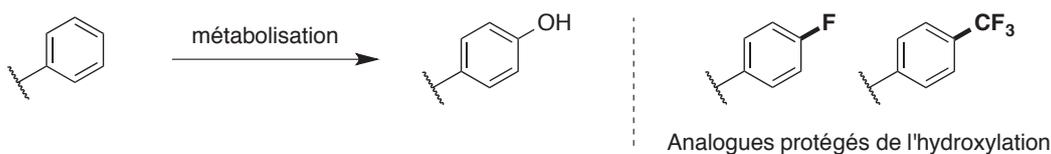


Schéma 1 : Mécanisme de métabolisation

C'est pourquoi, la substitution des hydrogènes présents sur des sites oxydables par des groupements fluorés confère aux molécules une meilleure stabilité métabolique grâce à la forte liaison carbone-fluor (116 kcal/mol) versus celle d'une liaison carbone-hydrogène (99 kcal/mol).^[12]

Acido-basicité :

Ayant la plus forte électronégativité parmi tous les éléments ($\chi = 4,0$ sur l'échelle de Pauling),^[12] le fluor modifie l'environnement électronique d'une molécule par son effet attracteur inductif. Ainsi, il augmente l'acidité des fonctions acides et diminue la basicité de celles qui sont basiques (Tableau 1).^[13]

Tableau 1 : Influence du fluor sur les propriétés acido-basiques

$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	pKa	$\text{R}-\text{NH}_2$	pKa
CH ₃	4,76	CH ₃	10,7
CH ₂ F	2,66	CH ₂ F	9,0
CHF ₂	1,14	CHF ₂	7,3
CF ₃	0,23	CF ₃	5,7

La modulation de ces propriétés acido-basiques permet dans certains cas d'améliorer la perméation trans-membranaire d'une substance et donc sa biodisponibilité.

Lipophilie :

La paroi des cellules est constituée d'une bicouche lipidique. Dans le but d'atteindre sa cible, une molécule bioactive doit être capable de traverser cette membrane. C'est pourquoi l'introduction de groupements fluorés permet généralement d'augmenter la lipophilie vis-à-vis de son analogue hydrogéné.^[14] Nous reviendrons plus en détails sur ce paramètre (Hansch-Leo) au cours des chapitres 1 et 2.

Isostérie et bioisostérie :

Les groupements fluorés sont des isostères et/ou bioisostères de diverses fonctions chimiques, notamment des fonctions oxygénées (Figure 2).^[11, 13] Il a été montré qu'un atome de fluor pouvait mimer un atome d'hydrogène sans trop modifier l'environnement stérique (rayon de Van Der Waals $r_w(\text{F}) = 1,47 \text{ \AA}$ versus $r_w(\text{H}) = 1,20 \text{ \AA}$).^[11] Il faut noter que la fonction hydroxyle peut également être remplacée par un atome de fluor. L'intérêt des fluoro-oléfines repose dans leur stabilité à l'hydrolyse, remplaçant ainsi des liaisons peptidiques fragiles. A la fin des années 1960, l'atome de chlore du Diazépam[®] a pu être remplacé par le « pseudohalogène » OCF_3 sans altérer son activité biologique.^[15]

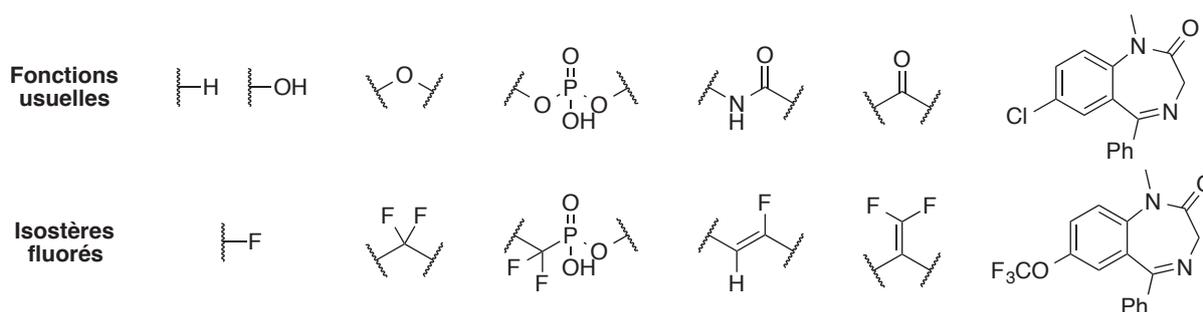


Figure 2 : Isostères et/ou bioisostères fluorés

Conformation :

Nous venons d'énumérer les modifications apportées par l'introduction de groupements fluorés sur les propriétés électroniques. Mais ces derniers influent aussi sur la géométrie des molécules. En effet, des composés carbonylés α -fluorés adopteront une conformation en *trans* de manière à compenser les deux moments dipolaires des liaisons $\text{C}=\text{O}$ et $\text{C}-\text{F}$ (Figure 3a).^[13] Le fluorure de benzyle optera lui aussi une conformation préférentielle. La liaison carbone-fluor sera orthogonale au cycle de manière à stabiliser l'orbitale antiliante σ^*_{CF} par donation π du cycle aromatique (Figure 3b).^[13] Enfin, une chaîne perfluorée adoptera une conformation en hélice contrairement à la version hydrogénée (conformation en zig-zag). Il a

été récemment montré que l'hyperconjugaison stabilisante $\sigma_{CC}-\sigma_{CF}^*$ en était la cause principale (Figure 3c).^[16]

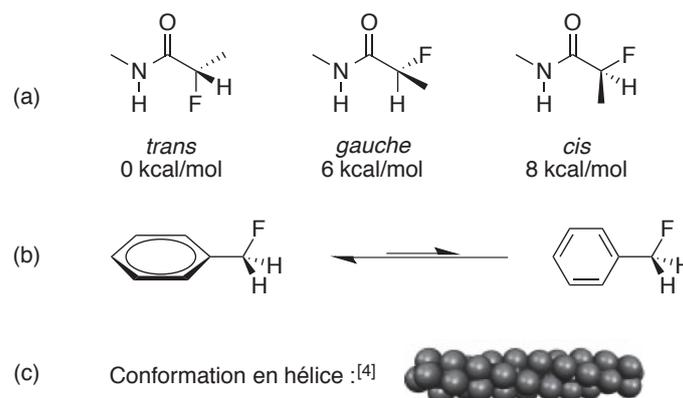


Figure 3 : Conformations préférentielles de molécules fluorées

Les propriétés énumérées précédemment démontrent pourquoi le fluor est un élément unique de la classification périodique. Cependant, il ne suffit pas d'accumuler les groupements fluorés sur une molécule pour en faire un bon candidat thérapeutique. L'art de moduler les propriétés d'une molécule afin d'augmenter sa lipophilie ou sa stabilité métabolique est aujourd'hui plus rationnel même s'il est encore difficile de prédire précisément les modifications liées à l'incorporation de fluor.

Ce manuscrit de thèse traitera de l'élaboration de méthodologies permettant l'incorporation de groupements fluorés. Il s'articulera en deux chapitres : 1) la trifluorométhylthiolation et son essor depuis le début des années 2010 ; 2) le développement de réactifs fluoroalkylsélénylants et leurs utilisations.

Références bibliographiques

- [1] H. Moissan, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1886**, *102*, 1543-1544.
- [2] H. Moissan, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1886**, *103*, 202-205.
- [3] H. Moissan, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1886**, *103*, 256-258.
- [4] P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, Wiley, Weinheim, **2013**.
- [5] D. O'Hagan, D. B. Harper, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127-133.
- [6] J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. Del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432-2506.
- [7] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330.
- [8] T. Fujiwara, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 16-29.
- [9] Y. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, W. Zhu, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, K. Izawa, H. Liu, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422-518.
- [10] Estimation réalisée à partir de données compilées par le groupe de Njardarson. <http://njardarson.lab.arizona.edu/sites/njardarson.lab.arizona.edu/files/Top200PharmaceuticalProductsRetailSales2015LowRes.pdf>
- [11] J. P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ, **2008**.
- [12] T. Hiyama, *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer, Berlin, **2000**.
- [13] N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529-2591.
- [14] C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, K. H. Kim, D. Nikaitani, E. J. Lien, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1207-1216.
- [15] F. McEvoy, E. Greenblatt, A. Osterberg, J. G. Allen, *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 1248-1250.
- [16] R. A. Cormanich, D. O'Hagan, M. Bühl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7867-7870; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 7975-7978.

CHAPITRE 1

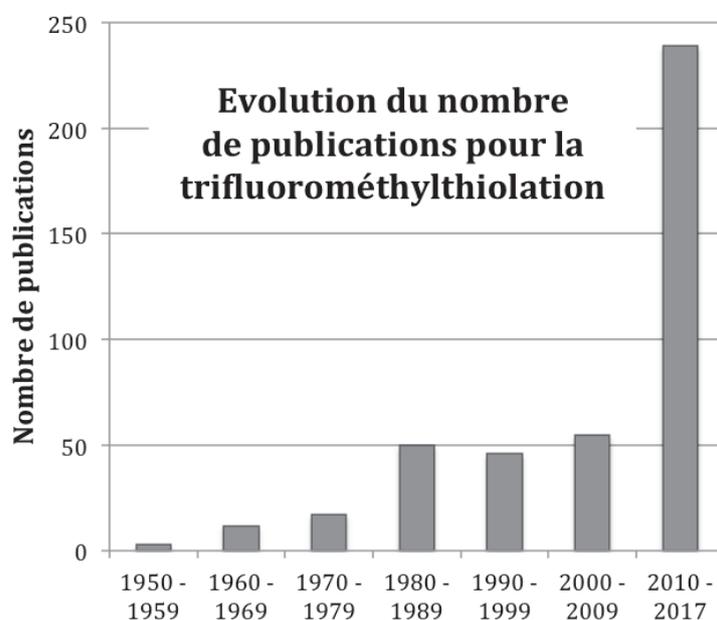
Trifluorométhylthiolation

CHAPITRE 1 : TRIFLUOROMETHYLTHIOLATION	15
I. INTRODUCTION	18
II. BIBLIOGRAPHIE	21
II.1. METHODES INDIRECTES	21
II.1.A. Echange halogène/fluor	21
II.1.B. Trifluorométhylation de précurseurs soufrés	22
II.1.B.a. Trifluorométhylation électrophile	22
II.1.B.b. Trifluorométhylation nucléophile	24
II.1.B.c. Trifluorométhylation radicalaire et transfert mono-électronique.....	27
II.1.C. Autres stratégies indirectes	30
II.2. METHODES MONOTOPES OU TANDEM	32
II.2.A. Réactions monotopes	32
II.2.B. Réactions tandem	33
II.3. METHODES DIRECTES	37
II.3.A. Trifluorométhylthiolation nucléophile	37
II.3.A.a. Utilisation du $\text{Hg}(\text{SCF}_3)_2$	37
II.3.A.b. Utilisation du AgSCF_3	38
II.3.A.c. Utilisation du CuSCF_3	41
II.3.A.d. Utilisation du Me_4NSCF_3	44
II.3.A.e. Autres réactifs nucléophiles	45
II.3.B. Trifluorométhylthiolation électrophile	47
II.3.B.a. CF_3SCl et CF_3SSCF_3	48
II.3.B.b. Trifluorométhanesulfénamides (réactifs de Billard).....	51
II.3.B.c. N-trifluorométhylthiophtalimide (réactif de Munavalli) et N-trifluorométhylthiosuccinimide 54	
II.3.B.d. Trifluorométhylsulfenates (réactifs de Shen et Lu)	57
II.3.B.e. N-trifluorométhylthiosaccharine et N-trifluorométhylthiocamphorsultame (réactifs de Shen) 58	
II.3.B.f. N-trifluorométhylthio-dibenzènesulfonimide (réactif de Zhao).....	60
II.3.B.g. Réactif de Shibata	61
II.3.B.h. Utilisation de AgSCF_3	63
II.3.C. Trifluorométhylthiolation radicalaire	64
II.3.C.a. Réactifs historiques	64
II.3.C.b. Utilisation de réactifs nucléophiles	65
II.3.C.c. Utilisation de réactifs électrophiles	67
II.3.D. Bilan pour la trifluorométhylthiolation directe.....	68

II.4. EXTRAPOLATION AUX ANALOGUES PERFLUORES	69
II.4.A. Méthodes indirectes	69
II.4.A.a. Utilisation des iodures de perfluoroalkyles	69
II.4.A.b. Autres réactifs	70
II.4.B. Méthodes directes	70
II.4.B.a. Réactifs de Billard	71
II.4.B.b. Autres réactifs	72
III. RESULTATS ET DISCUSSIONS	75
III.1. REACTIONS DE COUPLAGES AVEC LES ACIDES BORONIQUES	75
III.1.A. Rappels bibliographiques et contexte	75
III.1.B. Résultats et discussions	77
III.1.C. Conclusions	87
III.2. REACTIONS DE TYPE UMPOLUNG AVEC LES DERIVES COMPRENANT UN NUCLEOFUGE	89
III.2.A. Rappels bibliographiques et contexte	89
III.2.B. Résultats et discussions	90
III.2.C. Conclusions	99
III.3. REACTIONS DE TYPE UMPOLUNG AVEC LES ALCOOLS	101
III.3.A. Rappels bibliographiques et contexte	101
III.3.B. Résultats et discussions	102
III.3.C. Conclusions	106
CONCLUSION GENERALE : TRIFLUOROMETHYLTHIOLATION	107
PARTIE EXPERIMENTALE	108
I. GENERALITES	108
II. SYNTHESES OF PERFLUOROALKANESULFENAMIDES 1A, 1B, 1C AND 1D	109
III. COPPER CATALYZED TRIFLUOROMETHYLTHIOLATION OF BORONIC ACIDS	113
IV. METAL-FREE DIRECT NUCLEOPHILIC FLUOROALKYLTHIOLATION	123
V. DEHYDROXYTRIFLUOROMETHYLTHIOLATION OF ALCOHOL DERIVATIVES	140
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	143

I. Introduction

Nous allons voir à la suite de cette introduction que le groupement SCF_3 a focalisé beaucoup d'attention ces dernières années malgré qu'il soit très peu représenté en agrochimie ou en industrie pharmaceutique. D'un point de vue personnel, je considère que le manque de méthodologies et de réactifs faciles d'accès pour introduire ce groupement en ont été les principales causes. Depuis le début des années 2010, la trifluorométhylthiolation directe s'est considérablement démocratisée permettant de « casser » ce verrou méthodologique. Le Graphique 1 représente l'évolution du nombre de publications au cours des dernières décennies.^[17]



Graphique 1 : Nombre de publications pour la trifluorométhylthiolation

Toutefois, il existe déjà quelques molécules portant ce groupement SCF_3 et qui possèdent par exemples des propriétés insecticides ou antiparasitaires (Figure 4).^[18-20]

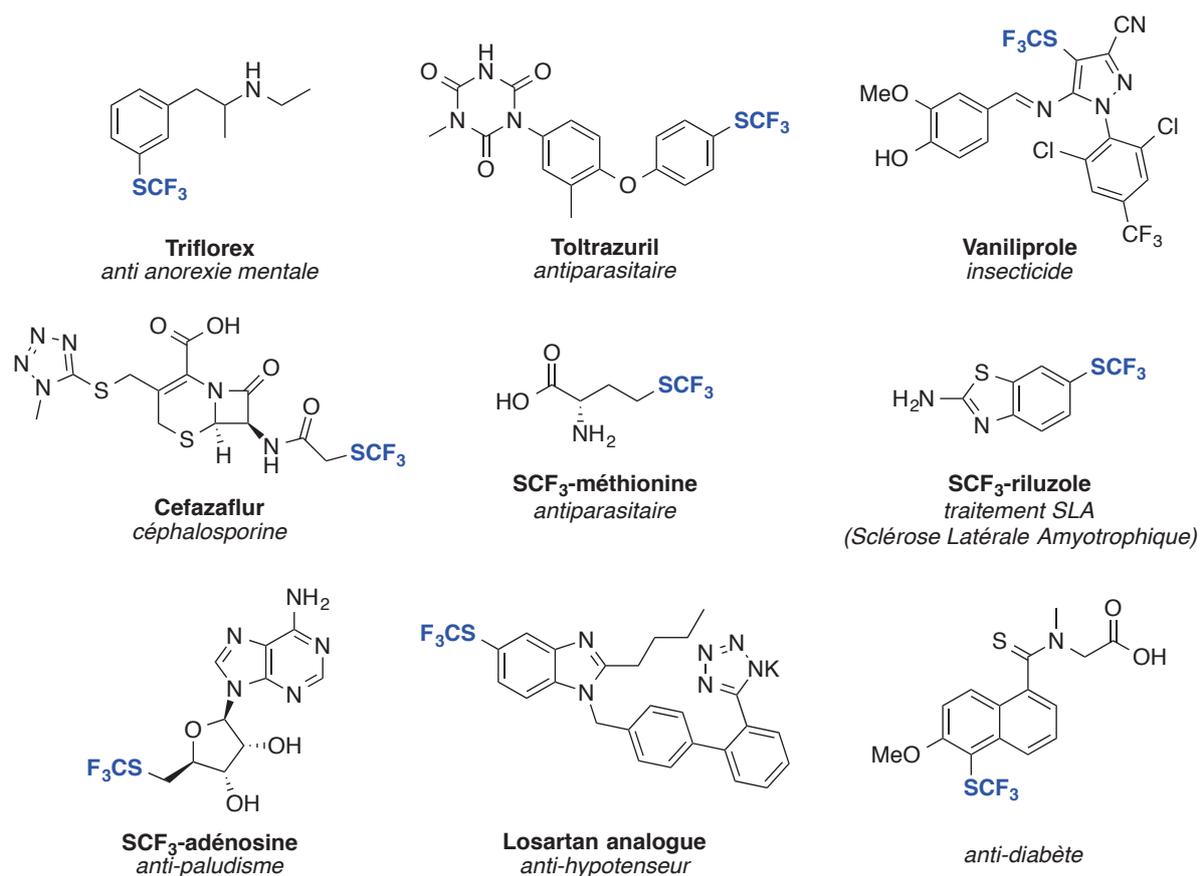


Figure 4 : Molécules thérapeutiques trifluorométhylthiolées

L'intérêt majeur de la fonction SCF₃ vis-à-vis des autres groupements fluorés est sa lipophilie. En effet, son paramètre de Hansch-Leo est un des plus élevés qui existent ($\pi = 1,44$), ce qui confère à la molécule le portant des propriétés lipophiles (Tableau 2).^[14]

Tableau 2 : Paramètres de Hansch-Leo

Substituant	π_R	Substituant	π_R
F	0,14	OCH ₃	-0,02
Cl	0,71	OCF ₃	1,04
NO ₂	-0,28	SCH ₃	0,61
CH ₃	0,56	SCF₃	1,44
CF ₃	0,88	SO ₂ CH ₃	-1,63
OH	-0,67	SO ₂ CF ₃	0,55

Ce paramètre est notamment très important dans l'élaboration de molécules visant le système nerveux central. Pour rappel, le cerveau est entouré de la BHE (Barrière Hémato Encéphalique) qui est très lipophile. C'est pourquoi, une molécule doit l'être également afin de pouvoir traverser cette membrane.

Très récemment, le groupement SCF_3 a trouvé une nouvelle utilité en électronique. En effet, son incorporation dans des transistors permet de limiter la diffusion de l'oxygène et de l'humidité au sein du dispositif.^[21] De plus, des pigments trifluorométhylthiolés seront peut-être des composants des téléviseurs à venir. En effet, ils possèdent une meilleure qualité de couleur, stabilité thermique ainsi qu'une résistance à l'humidité améliorée.^[22]

II. Bibliographie

Cette partie bibliographique fait l'état de l'art jusqu'à février 2017. Cependant, nous nous focaliserons sur les articles parus ces dix dernières années. D'une manière générale, deux stratégies se dégagent pour introduire le groupement SCF₃ : la méthode indirecte et la méthode directe.^[19-20, 23-24]

II.1. Méthodes indirectes

Deux stratégies sont envisageables pour obtenir le groupement SCF₃ : l'échange halogène/fluor (Schéma 2a) et la trifluorométhylation de dérivés soufrés (Schéma 2b).

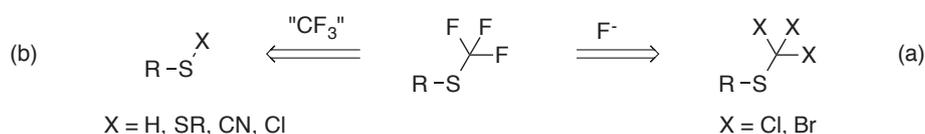


Schéma 2 : Méthodes indirectes

II.1.A. Echange halogène/fluor

D'une manière générale, cette stratégie implique l'utilisation de fluorures sur des dérivés trichlorés SCl₃ (Schéma 3c).^[25-30] Cependant, le groupement SCF₂Br peut également subir un échange brome/fluor (Schéma 3d).^[26, 31]

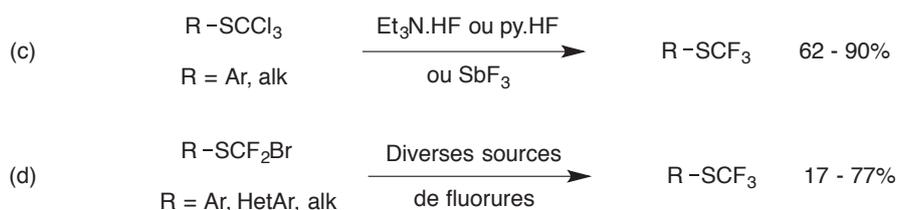
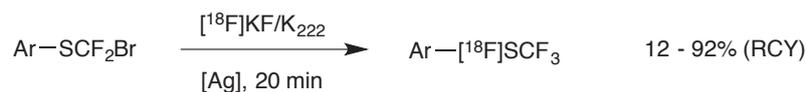


Schéma 3 : Echange halogène/fluor

En 2015, le groupe de Gouverneur a réalisé l'échange brome/fluor « à chaud ». En utilisant une source de ¹⁸F ([¹⁸F]KF, K₂₂₂) en présence d'ions argent, une série de molécules marquées a pu être synthétisée. L'utilisation de Kryptofix[®] 222 (K₂₂₂) permet de chélater le potassium pour rendre le fluorure plus nucléophile (Schéma 4).^[32]

Schéma 4 : Echange brome/¹⁸F

La volatilité et la toxicité du fluorure d'hydrogène pur peuvent poser certains problèmes de manipulation au laboratoire. Néanmoins, au niveau industriel, il est souvent utilisé pour synthétiser des « briques » (building blocks) à grande échelle du fait de son faible coût. C'est notamment le cas du Toltrazuril détenu par Bayer sous le nom de Baycox[®] et Tolcox[®] qui agit comme antiparasitaire (Schéma 5).^[33]

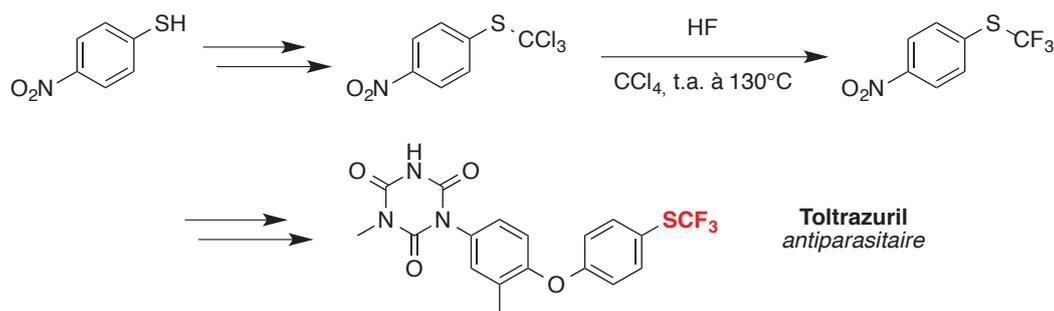


Schéma 5 : Synthèse du Toltrazuril

II.1.B. Trifluorométhylation de précurseurs soufrés

La trifluorométhylation de précurseurs soufrés a été plus développée que l'échange halogène/fluor. C'est pourquoi il existe plusieurs réactifs permettant d'effectuer cette transformation. Nous passerons en revue de manière succincte les trois types de réactivités : électrophile, nucléophile et radicalaire.

II.1.B.a. Trifluorométhylation électrophile

Historiquement, le premier réactif électrophile a été développé par Yagupolskii *et coll.* en 1984.^[34] Quelques années plus tard, Umemoto *et coll.* ont développé une série de réactifs qui seront largement utilisés ultérieurement.^[35-36] D'une manière générale, ces agents trifluorométhylants sont capables de réagir avec des thiolates (Schéma 6).^[37-39]

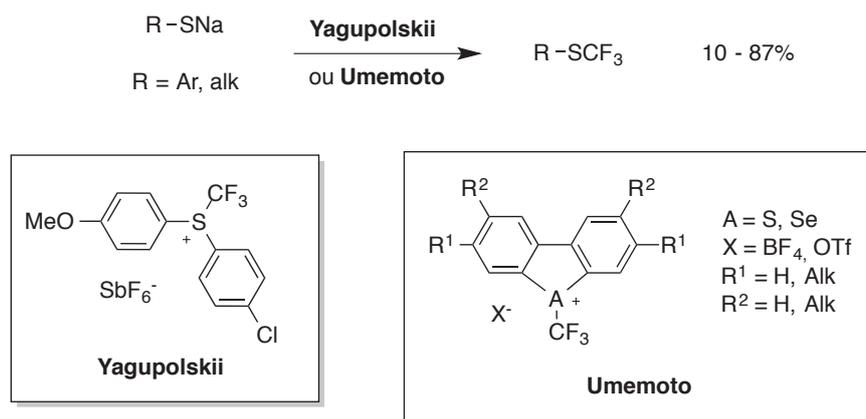


Schéma 6 : Trifluorométhylation de thiolates par les réactifs de Yagupolskii et Umemoto

A titre d'information et sans rentrer dans les détails, il faut savoir que beaucoup d'efforts ont été investis par la suite pour modifier la synthèse de ces réactifs ainsi que pour moduler leurs réactivités.^[40-41]

En 2007, grâce à ses dérivés d'iodes hypervalents (Togni I et II), le groupe de Togni a proposé la trifluorométhylation de thiols sans addition de base (Schéma 7e).^[42] Cette percée a permis de trifluorométyler divers thiols dans des conditions douces,^[43] tels que des dérivés de méthionine (Schéma 7f), des peptides,^[42, 44-46] des protéines^[47] ou des morceaux d'ARN (Schéma 7g).^[48-50]

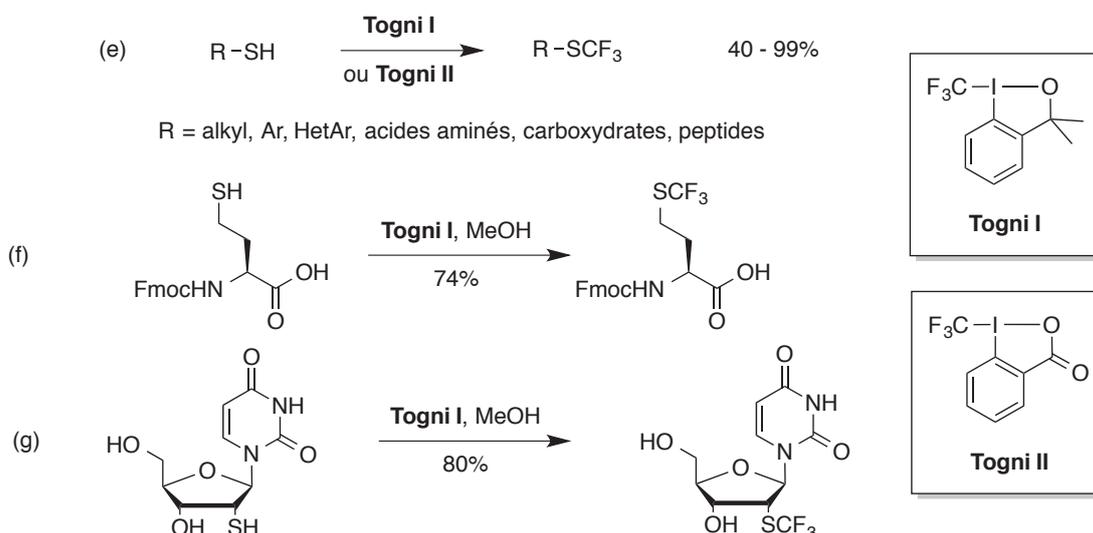


Schéma 7 : Trifluorométhylation de thiols par les réactifs de Togni

Il est important de préciser que de récentes études (expériences et calculs DFT) tendent à prouver un mécanisme radicalaire. Une dissociation radicalaire du réactif de Togni forme le radical $\cdot\text{CF}_3$ pour ensuite réagir soit avec le radical thiyl $\cdot\text{SR}$, soit avec le radical cation $\text{RSH}^{\cdot+}$.^[51-52]

II.1.B.b. Trifluorométhylation nucléophile

Une autre stratégie consiste à utiliser des réactifs de trifluorométhylation nucléophiles sur des dérivés soufrés électrophiles. A l'origine, le développement de cette méthode a été ralenti dû à l'instabilité de l'anion trifluorométhyle ${}^{-}\text{CF}_3$. En effet, il existe une interaction coulombienne déstabilisante entre la charge négative (portée par le carbone) et les électrons p (des atomes de fluor). C'est pourquoi, faute de stabilisation, cette espèce instable va rapidement s'effondrer pour former du difluorocarbène et un ion fluorure (Schéma 8).^[53-54]

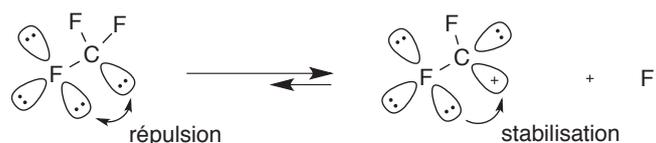
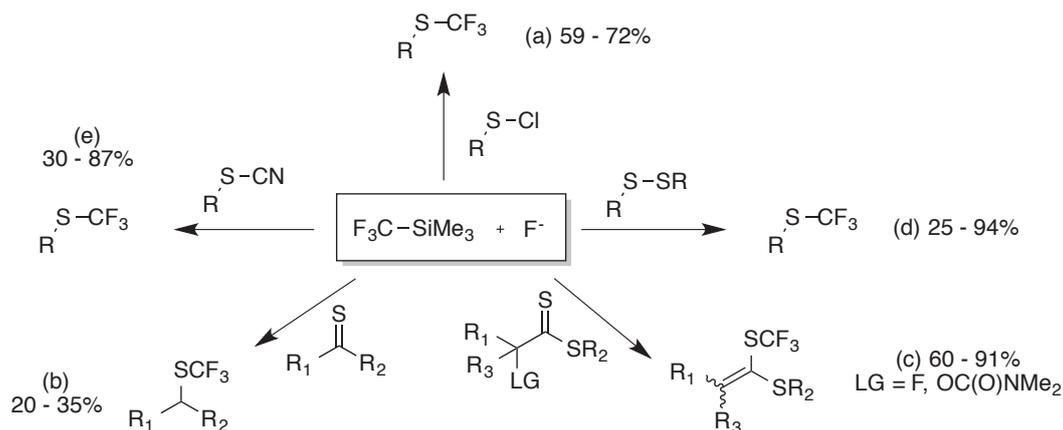


Schéma 8 : Instabilité de l'anion trifluorométhyle

Ceci dit, il faut noter que cette instabilité a été utilisée à bon escient pour synthétiser des cyclopropanes et cyclopropènes *gem*-difluorés.^[55]

Il a donc fallu développer des réactifs permettant soit de stabiliser cet anion ${}^{-}\text{CF}_3$, ou soit de le générer *in situ*. L'un des réactifs majeurs qui est toujours largement utilisé de nos jours est le réactif de Ruppert-Prakash. Initialement développé par Ruppert *et coll.* en 1984,^[56] il a été utilisé pour la première fois comme agent trifluorométhylant de cétones et d'aldéhydes par Prakash *et coll.* en 1989.^[57]

Par la suite, il a été utilisé sur des chlorures de sulfényle (Schéma 9a),^[58] des thiocarbonyles (Schéma 9b),^[59-60] des dithioesters (Schéma 9c)^[61-62], des disulfures (Schéma 9d)^[63-64] ainsi que des thiocyanates (Schéma 9e).^[28, 65-67] Pour permettre la trifluorométhylation de ces dérivés soufrés, une activation du réactif de Ruppert-Prakash est nécessaire. Dans la majorité des cas, une quantité stœchiométrique de fluorures est utilisée (*e.g.* TBAF, TASF, CsF). Cependant, les cyanures libérés lors de la réaction avec les thiocyanates permettent l'utilisation d'une quantité catalytique de fluorures.^[65]



Nous verrons par la suite que quelques groupes de recherche ont développé des méthodes monotopes ou tandem permettant la trifluorométhylation par le réactif de Ruppert-Prakash de dérivés soufrés synthétisés *in situ* (cf II.2. p.32).

D'un point de vue économie d'atome, le réactif de choix est bien entendu le fluoroforme (HCF_3). De plus, c'est un sous-produit formé en grande quantité lors des synthèses industrielles du Téflon[®] (du monomère plus exactement), des réfrigérants, du polyfluorure de vinylidène et des agents d'extincteurs. C'est pourquoi, il serait intéressant d'utiliser ce gaz comme réactif de trifluorométhylation.^[68]

Certains groupes ont donc utilisé le fluoroforme pour synthétiser des molécules trifluorométhylthiolés à partir de disulfures (Schéma 10f),^[69-71] chlorures de sulfényle^[69] ou thiosulfonates (Schéma 10g).^[69] L'anion CF_3^- est obtenu grâce à l'action du *t*-butylate de potassium (*t*-BuOK),^[69] de $\text{N}(\text{TMS})_3/\text{F}^-$ ^[70] ou de bases types phosphazènes^[71]. Récemment, Rozen *et coll.* ont généré *in situ* un adduit de cuivre I (CuCF_3) pour les faire réagir sur des thiocyanates (Schéma 10h).^[72]

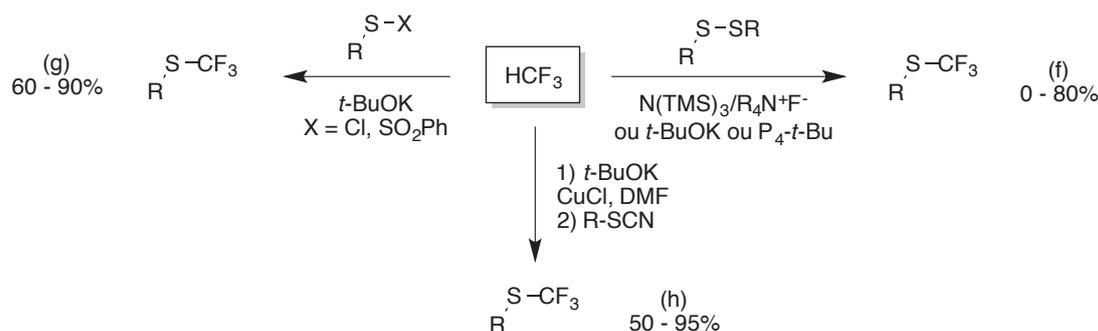


Schéma 10 : Utilisation du fluoroforme

Toutefois, il est important de noter que, d'un point de vue pratique en laboratoire, l'utilisation d'un gaz comme réactif n'est pas une solution optimale. Le nombre d'équivalents introduits est alors difficilement contrôlable de manière précise. Cependant, son prix d'achat reste très intéressant même s'il est difficile de comparer précisément les prix entre le fluoroforme et le réactif de Ruppert-Prakash ; les prix varient en fonction de la quantité, de la pureté et du manufacturier.^[73-74] Il faut néanmoins noter que HCF_3 est un gaz fortement impliqué dans l'effet de serre.

Tableau 3 : Comparatif de prix

Réactif	Prix (\$/kg)	Prix (\$/mol)
Fluoroforme	70	5
Ruppert-Prakash	420	60

A la fin des années 1990, Zard *et coll.* ont utilisé le trifluoroacétate de potassium CF_3COOK comme agent trifluorométhylant. Par une simple activation thermique à haute température, la décarboxylation de ce réactif commercial a permis de trifluorométhylé des disulfures (Schéma 11i).^[75] Par la suite, d'autres exemples sont apparus dans la littérature^[76] et notamment un exemple permettant d'accéder à l'ABT-263, un inhibiteur de Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) (Schéma 11j).^[77] Cette famille de protéines est fondamentale dans la régulation de l'apoptose alors que le Bcl-2 (responsable de l'antiapoptose) est surexprimé dans certains cancers humains. Récemment, Goossen *et coll.* ont remis ce réactif au goût du jour avec la trifluorométhylation de thiocyanates (Schéma 11k).^[78]

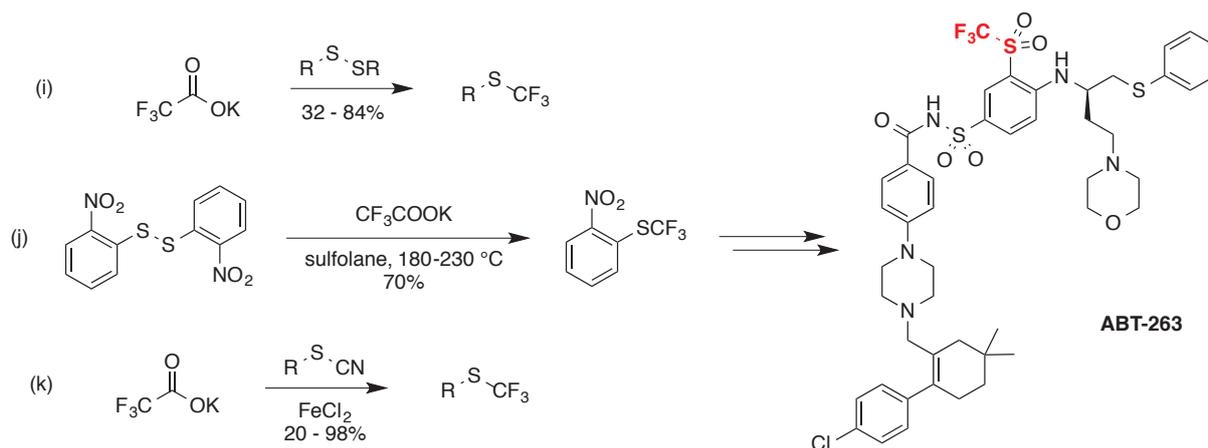


Schéma 11 : Trifluoroacétate de potassium

D'autres réactifs, généralement activés au *t*-BuOK, ont été utilisés de manière sporadique permettant d'obtenir des composés trifluorométhylthiolés à partir de disulfures (Figure 5). Au début des années 2000, le groupe de Langlois a développé des réactifs de type hémiaminals du trifluoroacétaldéhyde (Figure 5l)^[79] et des trifluorométhanésulfinamides (Figure 5m)^[80]. En 2003, Prakash *et coll.* ont développé le trifluorométhanésulfonylbenzène (Figure 5n).^[81] Récemment, Colby *et coll.* ont synthétisé un amidinate d'hydrate d'hexafluoroacétone comme réactif stable à l'air et facilement manipulable (Figure 5p).^[82] Le groupe de Beier a proposé un autre réactif, le trifluorométhylphosphonate de diéthyle (Figure 5o). Cependant, les rendements reportés sont modestes.^[83] Au milieu des années 2000, Dolbier *et coll.* ont utilisé un système TDAE/CF₃I comme agent trifluorométhylant nucléophile et radicalaire (Figure 5q).^[84-85]

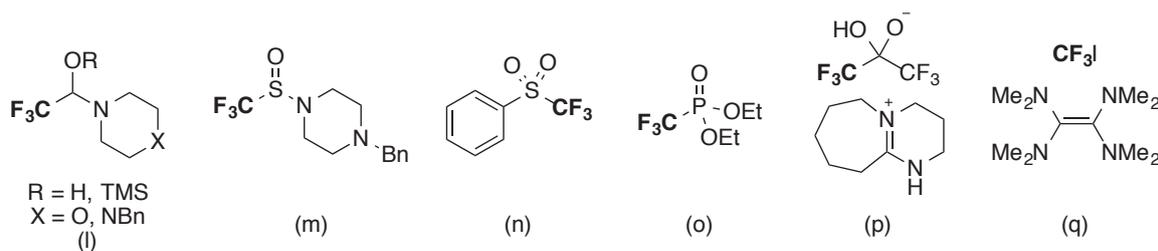
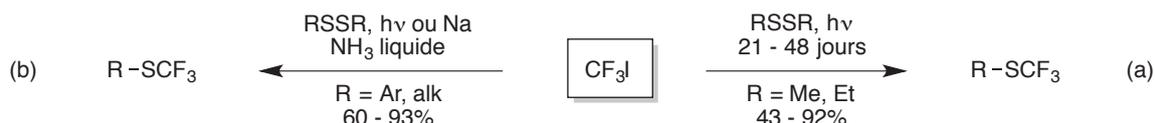


Figure 5 : Autres réactifs de trifluorométhylation nucléophile

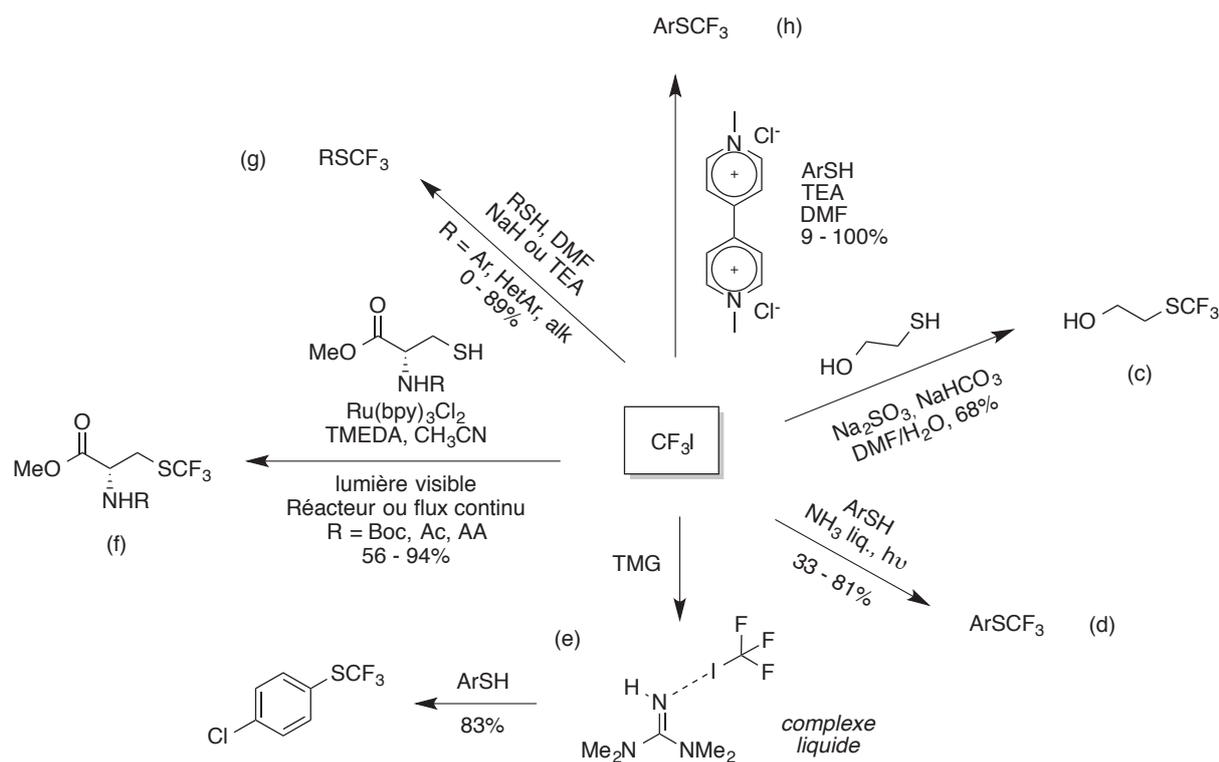
II.1.B.c. Trifluorométhylation radicalaire et transfert mono-électronique

C'est au début des années 1970 que des composés soufrés ont été trifluorométhylés pour la première fois. Dans cette partie, nous nous focaliserons sur les deux réactifs qui ont été les plus utilisés au cours des 40 dernières années.

En 1972, Haszeldine *et coll.* ont utilisé l'iodure de trifluorométhyle (CF_3I) pour trifluorométyler des disulfures sous activation photochimique que ce soit sans solvant^[86] ou dans l'ammoniac liquide^[87] (Schéma 12a, b). Cependant, les temps de réactions demeurent très longs (20 à 48 jours) à cause de l'abstraction d'hydrogène par $\cdot\text{CF}_3$ formant du fluoroforme.^[86] C'est pourquoi en 2011, Shibata *et coll.* ont utilisé le sodium dans l'ammoniac liquide pour s'affranchir de l'activation photochimique et ainsi synthétiser des dérivés d'acides aminés en seulement 20 minutes (Schéma 12b).^[88]

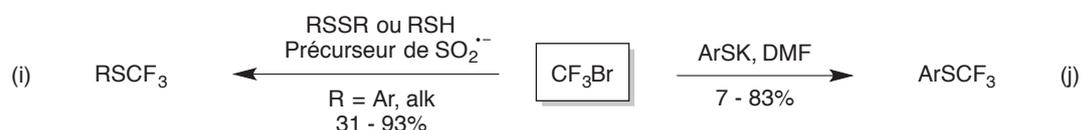
Schéma 12 : Utilisation de CF_3I

Les thiols et thiolates peuvent eux aussi subir une trifluorométhylation radicalaire (Schéma 13). Les thiolates aromatiques ou aliphatiques peuvent réagir avec CF_3I sous activation UV^[89] ou sans activation (Schéma 13g).^[90-92] En 1982, Yagupolskii *et coll.* ont étendu cette méthode à des conditions de transfert de phase.^[93] L'irradiation UV dans l'ammoniac liquide a aussi été utilisée (Schéma 13d).^[94-97] Cependant, ces conditions réactionnelles limitent cette méthodologie. Pour s'affranchir de l'irradiation, des initiateurs de radicaux comme le méthylviologène (Schéma 13h)^[98-99] ou le sulfite de sodium (Schéma 13c)^[100] ont été utilisés. Néanmoins, toutes ces méthodologies utilisant le CF_3I comme donneur de $\cdot\text{CF}_3$ sont limitées par l'utilisation de ce réactif gazeux ($T_{\text{eb}} = -22,5 \text{ }^\circ\text{C}$). C'est pourquoi récemment, des réactions photoredox, en batch ou en flux continu, ont permis d'obtenir des trifluorométhylthioéthers (hétéro)aromatiques ou aliphatiques^[101] ainsi que des dérivés d'acides aminés (Schéma 13f).^[102] Une autre alternative a été développée par le groupe de Ritter qui a synthétisé un complexe entre CF_3I et la tétraméthylguanidine (TMG) pour obtenir un réactif liquide à température ambiante (Schéma 13e).^[103]

Schéma 13 : Utilisation de CF_3I

Une synthèse de l'ABT-263, présenté précédemment, a été brevetée suivant un procédé faisant réagir du iodure de trifluorométhane sur le 2-fluorothiophénol.^[104]

L'utilisation du réactif CF_3Br a aussi été étudiée (Schéma 14). De la même manière qu'avec CF_3I , les thiolates peuvent réagir sans activation UV, *via* une réaction de transfert monélectronique (Schéma 14j).^[105-107] Le thiolate peut aussi être formé *in situ* à partir du disulfure.^[108] Le radical anion $SO_2^{\bullet-}$ peut également permettre de générer le radical $\bullet CF_3$ (Schéma 14i). L'hydroxyméthanesulfinate de sodium (ou Rongalite[®]),^[107, 109-112] le dithionite de sodium^[113] ou simplement l'électrochimie en présence de dioxyde de soufre^[114-115] sont des précurseurs de $SO_2^{\bullet-}$.

Schéma 14 : Utilisation de CF_3Br

Ce réactif peut être utilisé dans la synthèse industrielle du Fipronil, un insecticide détenu par BASF (Schéma 15).^[116]

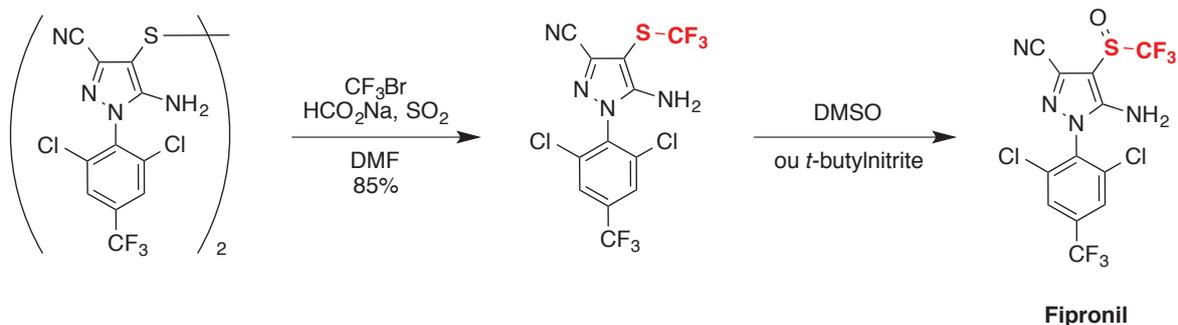


Schéma 15 : Synthèse industrielle du Fipronil

A noter que le bromure de trifluorométhyle a initialement été utilisé pour synthétiser les réactifs de Umemoto (Schéma 6)^[36] et Langlois (Figure 6).^[117]

D'autres réactifs de trifluorométhylation radicalaire ont été développés (Figure 6). Cependant, ils n'ont pas eu le même impact que les deux précédents pour la synthèse de molécules trifluorométhylthiolées. Le triflinate de sodium (communément appelé réactif de Langlois) est activé par un oxydant^[118-120] alors que les réactifs (Figure 6k), (Figure 6l) et (Figure 6m) le sont par chauffage ou irradiation.^[121-126] Enfin, le groupe de Yagupolskii a utilisé un système Bi/Cu (Figure 6n) pour trifluorométhyliser des thiolates.^[127]

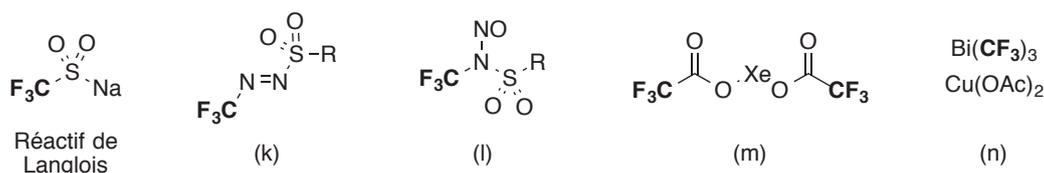


Figure 6 : Autres réactifs de trifluorométhylation radicalaire

Pour rappel, le réactif de Togni a d'abord été décrit comme réactif électrophile mais sa réactivité a récemment été revue par Lüthi, Togni *et coll.* comme passant par un radical $\cdot\text{CF}_3$.^[51-52] De plus, la combinaison TDAE/ CF_3I réagit comme agent nucléophile mais aussi comme donneur de $\cdot\text{CF}_3$.^[84-85]

Par la suite, nous verrons que le réactif de Langlois a aussi été utilisé comme agent de trifluorométhylthiolation électrophile directe (*cf* II.3.B.a. p.48).

II.1.C. Autres stratégies indirectes

La fluoration décarboxylante est une alternative qui permet aussi d'accéder à des molécules trifluorométhylthiolées. Néanmoins, elle n'a été appliquée qu'une seule fois, par le groupe de Hu en 2016. Après la carboxydifluorométhylation de thiophénols, la fluoration

décarboxylante en présence de Selectfluor® II et de nitrate d'argent permet d'obtenir une série de trifluorométhylthioéthers.^[128]

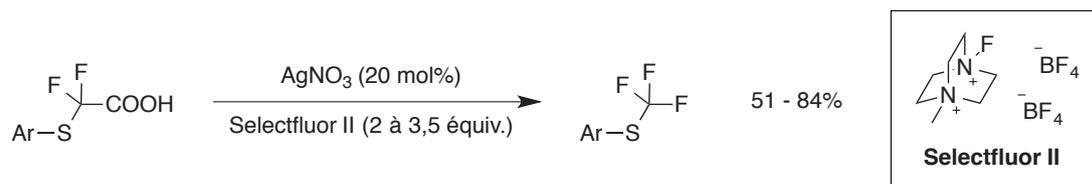


Schéma 16 : Fluoration décarboxylante

Il est important de noter que la synthèse des matières premières reste une grande limitation à cette stratégie.

Il a été montré que la photolyse de trifluorométhanesulfonates ou trifluorothioacétates en présence du disulfure correspondant permettait d'accéder aux produits désirés (Schéma 17).^[129-130]

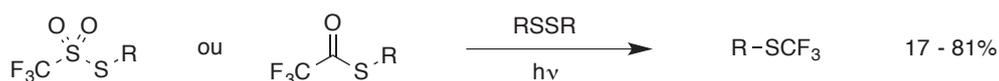


Schéma 17 : Réactions de photolyses

De plus, les trifluorométhanesulfoxydes peuvent être réduits pour former les trifluorométhylsulfures correspondants.^[131-133] C'est notamment le cas du Fipronil qui peut être réduit pour former un des métabolites actifs de cet insecticide (Schéma 18).^[131]

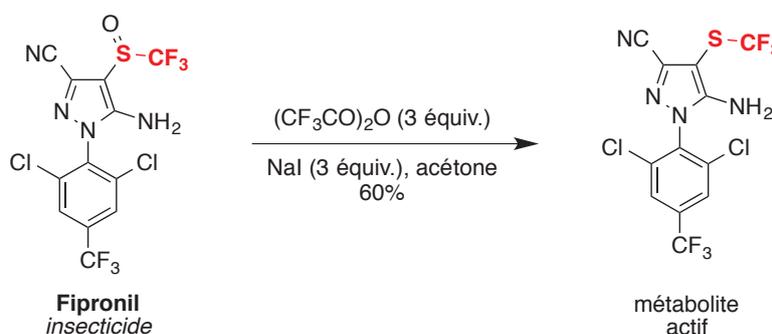


Schéma 18 : Réduction du Fipronil

Néanmoins, ces méthodes d'introductions indirectes du groupement SCF_3 requièrent généralement la préparation d'un précurseur soufré qui n'est pas forcément facile à synthétiser. Pour résumer, au minimum deux étapes de synthèse sont nécessaires pour obtenir le groupement désiré. Nous allons maintenant passer en revue les méthodes permettant de contourner cet inconvénient.

II.2. Méthodes monotopes ou tandem

Avant de présenter les méthodes d'introductions directes du groupement SCF_3 , certains groupes de recherche ont développé des techniques « pseudo-directes ». Celles-ci sont parfois basées sur des méthodologies indirectes adaptées à un seul pot, de manière monotope (synonymes : séquentielle, one-pot) ou tandem (synonymes : domino, cascade).

II.2.A. Réactions monotopes

Pour ce qui est des réactions monotopes, la stratégie utilisée est la même : 1) ajout du groupement thiocyanate sur la molécule d'intérêt puis 2) trifluorométhylation nucléophile grâce au réactif de Ruppert-Prakash.

C'est le groupe de Goossen qui a surtout contribué à ces travaux où, en 2014, les diazoniums ont été utilisés comme substrats de départ.^[134-135] Par la suite, cette synthèse a été améliorée avec la formation du diazonium *in situ* (Schéma 19).^[136]

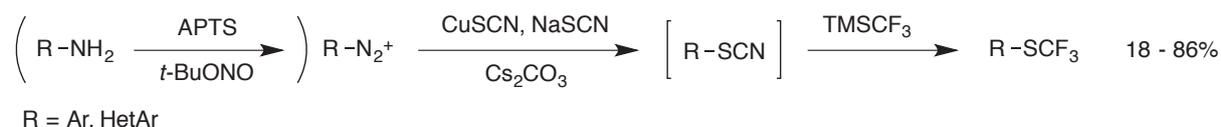


Schéma 19 : Réaction monotope avec les diazoniums

L'année suivante, la thiocyanation d'aromatiques et d'hétéroaromatiques riches en électrons *via* un mécanisme type SEAr suivie d'une trifluorométhylation a permis d'obtenir une série de molécules trifluorométhylthiolées (Schéma 20).^[137]

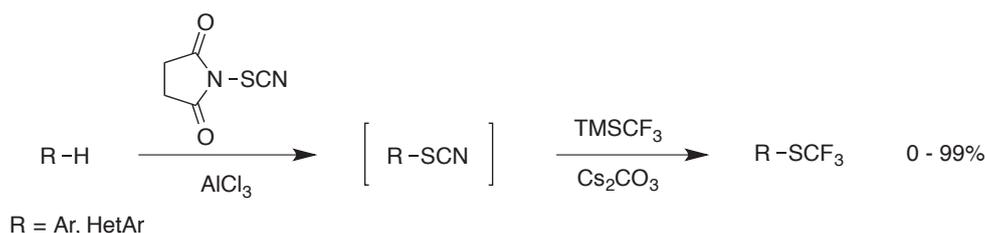


Schéma 20 : Réaction monotope avec les aromatiques

Les méthodologies présentées ci-dessus utilisent un procédé monotope. Cependant, il existe plusieurs exemples dans la littérature où tous les réactifs sont introduits d'un seul coup : c'est un procédé tandem.

II.2.B. Réactions tandem

D'un point de vue personnel, cette stratégie est la plus élégante car deux à trois liaisons sont créées lors de la réaction. Il s'agit de former la liaison S-CF₃ ainsi que la liaison R-S. A noter qu'une liaison C-F peut éventuellement être formée au cours du procédé (Figure 7).

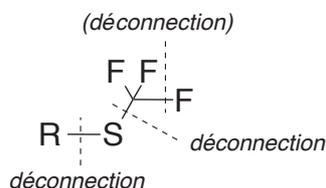


Figure 7 : Les déconnexions du procédé tandem

Il existe plusieurs réactifs de départ mais la majorité des publications rapportent le soufre élémentaire comme source d'atome de soufre et le réactif de Ruppert-Prakash comme source de CF₃ (Schéma 21).

En 2012, le groupe de Qing a proposé pour la première fois cette combinaison de réactifs pour permettre la trifluorométhylthiolation d'acides boroniques catalysée au cuivre. Il faut noter l'utilisation d'un large excès de soufre élémentaire ainsi que de réactif de Ruppert-Prakash (Schéma 21a).^[138] Quelques années plus tard, une méthode non-catalytique permettant de trifluorométhylthioler les trifluoroborates de potassium a été mise au point (Schéma 21b).^[139] Une alternative au TMSCF₃ a aussi été développée faisant intervenir le trifluoroacétate de sodium (CF₃CO₂Na) en présence d'une quantité stœchiométrique de cuivre.^[140] La trifluorométhylthiolation oxydante d'alcynes terminaux a été mise au point. Ici encore, un large excès de réactifs est nécessaire (Schéma 21c).^[141] L'anion ⁻SCF₃ a aussi été utilisé dans des réactions de substitutions nucléophiles sur des positions activées. En présence d'une quantité catalytique ou sub-stœchiométrique de cuivre, les α-bromocétones (Schéma 21d),^[142-143] les composés bromoallyliques (Schéma 21e),^[144] chloroallyliques (Schéma 21e)^[145] et chloropropargyliques (Schéma 21e)^[144] peuvent être trifluorométhylthiolés. Enfin, Cahard *et coll.* ont fait réagir des carbonates de type Morita-Baylis-Hillman en présence d'une quantité catalytique de DABCO (Schéma 21f).^[146]

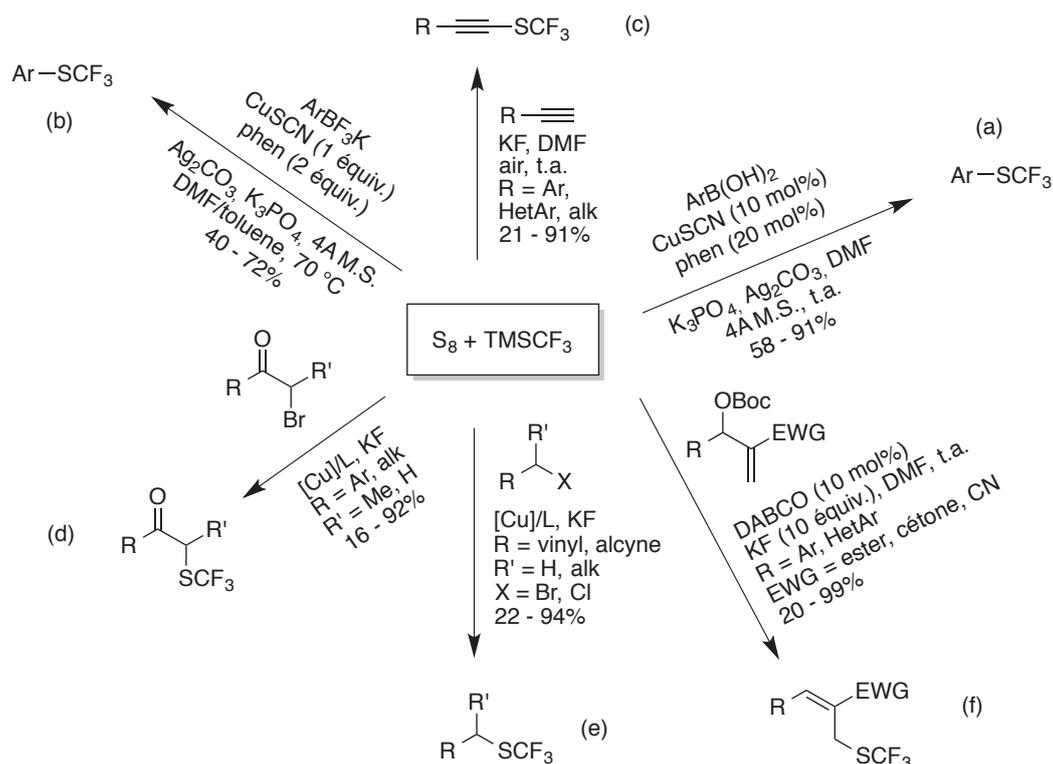


Schéma 21 : Trifluorométhylthiolation à partir de soufre élémentaire et du réactif de Ruppert-Prakash

Seulement deux publications rapportent une alternative au S_8 comme donneur de soufre. Similairement aux réactions monotopes (*cf* II.2.A. p.32), des dérivés comportant un nucléofuge ont subi une thiocyanation suivie d'une trifluorométhylation nucléophile (Schéma 22).^[147]

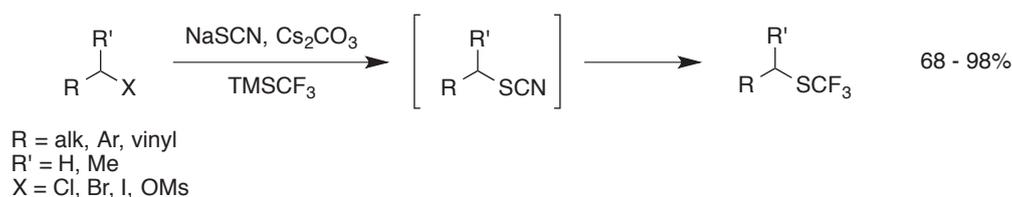


Schéma 22 : Réaction tandem : thiocyanation/trifluorométhylation

En 2014, Zhong *et coll.* ont remplacé le soufre élémentaire par du thiosulfate de sodium. Les auteurs expliquent la formation en premier lieu d'une espèce R-S-SO₃Na qui, dans un second temps, subit une trifluorométhylation nucléophile (Schéma 23).^[148]

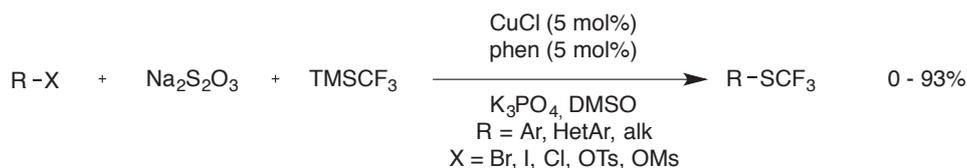


Schéma 23 : Trifluorométhylthiolation à partir de thiosulfate de sodium et du réactif de Ruppert-Prakash

Enfin, la modulation du donneur de CF_3 est possible. Plusieurs alternatives ont été publiées ces dernières années. Nous avons déjà traité du trifluoroacétate de sodium ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Na}$) réagissant avec des acides boroniques en présence d'une quantité stœchiométrique de cuivre.^[140] Une autre approche a été développée par le groupe de Chen en 1993. En présence d'un équivalent de CuI , des halogénures d'aryle peuvent être trifluorométhylthiolés en utilisant le fluorosulfonyldifluoroacétate de méthyle en présence de S_8 (Schéma 24).^[149]

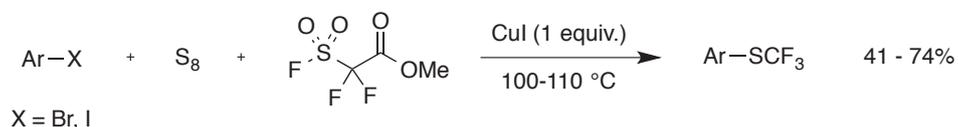


Schéma 24 : Trifluorométhylthiolation à partir de soufre élémentaire et de fluorosulfonyldifluoroacétate de méthyle

Les auteurs évoquent la décarboxylation et la désulfonalytion du réactif fluoré pour former le difluorocarbène. Ce dernier, en réagissant avec le CuF précédemment libéré, forme l'adduit CF_3CuI^- . Enfin, le soufre élémentaire permet d'obtenir l'espèce trifluorométhylthiolante CuSCF_3 (Schéma 25).

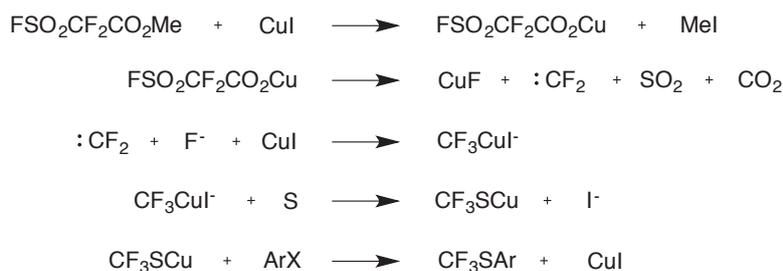


Schéma 25 : Mécanisme proposé

Enfin, un dernier réactif a été utilisé comme alternative à CF_3SiMe_3 : c'est la phosphobétaïne de difluorométhylène (PDFA). En présence de S_8 et d'une source de fluorures externe (CsF), il réagit avec des dérivés comportant un nucléofuge (Schéma 26g)^[150] ou avec des carbonyles α -bromés (Schéma 26h).^[151]

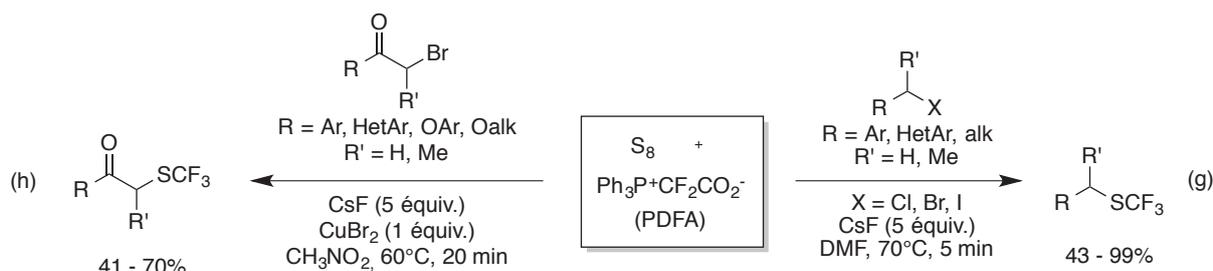


Schéma 26 : Trifluorométhylthiolation à partir de soufre élémentaire et de phosphobétaïne de difluorométhylène

Dans la première publication de Xiao et Liang en 2015,^[150] le mécanisme proposé de la réaction était similaire à celui avancé par Chen *et coll.* en 1993.^[149] Cependant, celui-ci a été révisé très récemment par le même groupe de recherche.^[151] Le réactif, sous l'effet de la chaleur se décarboxyle pour former le difluorocarbène. En présence de soufre élémentaire, le carbène forme le difluorothiophosgène qui subit ensuite l'attaque d'un fluorure pour former l'adduit CsSCF_3 (Schéma 27).

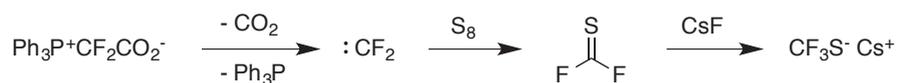
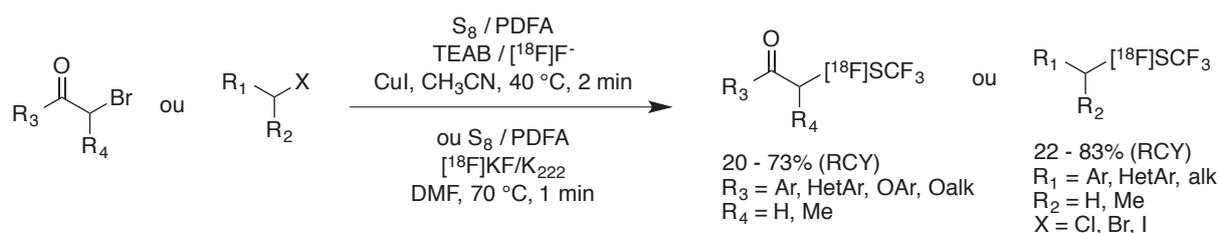


Schéma 27 : Mécanisme révisé

Il est important de noter que dans ces deux publications, les auteurs ont, par la même occasion, rapporté la trifluorométhylthiolation radiomarquée des mêmes substrats de départ. Le CsF a donc été substitué par la combinaison bicarbonate de tétraéthylammonium/ $^{18}\text{F}^-$ ou par du $^{18}\text{F}]\text{KF}/\text{K}_{222}$ (Schéma 28).^[150-151]

Schéma 28 : Extrapolation au ^{18}F

Après avoir développé les méthodes d'introduction indirectes, monotypes et tandem du groupement SCF_3 , nous allons à présent présenter les voies d'accès directes aux molécules trifluorométhylthiolées.

II.3. Méthodes directes

D'un point de vue personnel, cette stratégie est la plus efficace puisque le groupement fonctionnel peut être introduit en une seule étape. Pour ce faire, il a fallu développer des réactifs pouvant transmettre le motif SCF_3 . Ici, nous passerons en revue les différentes réactivités de ces réactifs : nucléophile,^[152] électrophile^[153] et radicalaire.

II.3.A. Trifluorométhylthiolation nucléophile

Tout comme l'anion CF_3^- , la présence d'un métal de transition sur SCF_3^- est nécessaire pour le stabiliser évitant la dissociation de ce dernier.^[154] C'est le cas, par exemple, du trifluorométhylthiolate de potassium qui est en équilibre avec le difluorothiophosgène et KF. Cette stratégie a été appliquée et rapportée dans diverses publications.^[155-159]

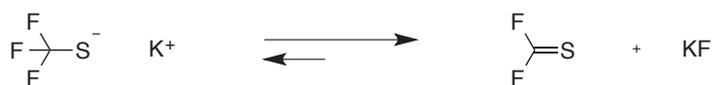


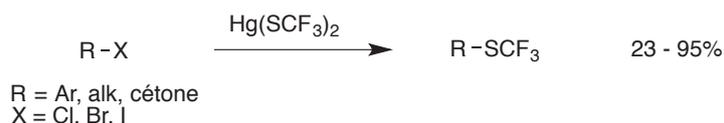
Schéma 29 : Instabilité de l'anion SCF_3^-

Pour éviter cette dissociation de l'anion, plusieurs métaux de transition ont été associés avec ce dernier : Hg^{II} , Ag^{I} , Cu^{I} .

Dans cette partie, nous classerons la bibliographie par donneur de l'anion SCF_3^- . Ainsi, si dans une publication, AgSCF_3 est utilisé en présence d'une source de cuivre mais que l'espèce active est bien CuSCF_3 (formé *in situ*) alors celle-ci sera classée dans la partie « Utilisation du AgSCF_3 ».

II.3.A.a. Utilisation du $\text{Hg}(\text{SCF}_3)_2$

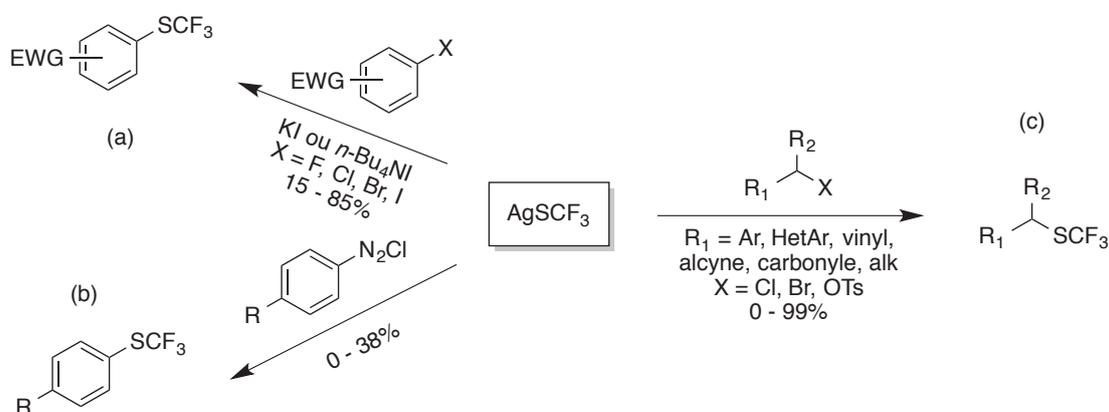
Le premier d'entre eux a été l'adduit de mercure $\text{Hg}(\text{SCF}_3)_2$ qui a été synthétisé historiquement par réduction du CF_3SSCF_3 par le mercure Hg^{I} ^[160] ou par la suite à partir du disulfure de carbone CS_2 et du fluorure mercurique HgF_2 .^[161] Ce réactif a été utilisé avec des dérivés halogénés pour former les produits trifluorométhylthiolés.^[161-167]

Schéma 30 : Utilisation du $\text{Hg(SCF}_3)_2$

Dans certains cas, l'ajout de cuivre permet la formation *in situ* de CuSCF_3 permettant l'obtention de meilleurs rendements.^[163, 167] Il est important de noter qu'il est corrosif (brûlures en contact avec la peau) et toxique (dose létale approximative chez les rats albinos de 130 mg/kg).^[161]

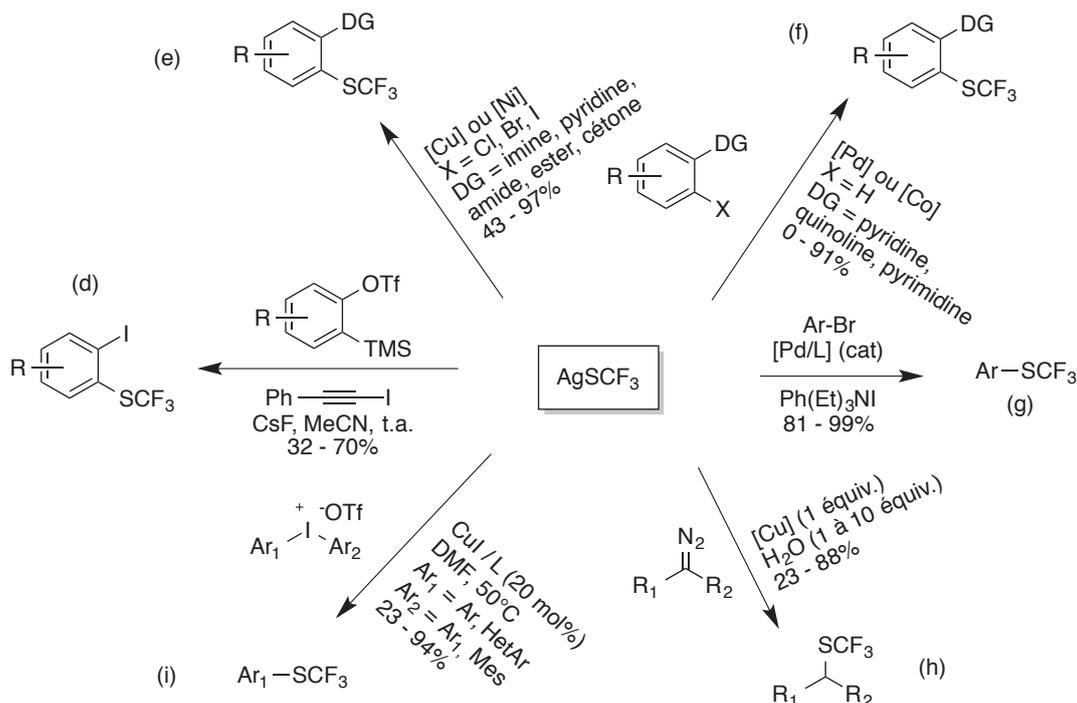
II.3.A.b. Utilisation du AgSCF_3

L'adduit d'argent AgSCF_3 a historiquement été préparé par action du nitrate d'argent sur $\text{Hg(SCF}_3)_2$ ^[161] puis par traitement du disulfure de carbone CS_2 avec du fluorure d'argent AgF .^[168] Il a été utilisé dans des réactions de substitution nucléophiles aromatiques sur des substrats appauvris en électrons (Schéma 31a)^[169] mais aussi sur des dérivés halogénés benzyliques,^[170] allyliques,^[171] propargyliques,^[172] aliphatiques^[170] et en α de carbonyles (Schéma 31c).^[170, 173-174] Avec un succès modéré, il a permis de trifluorométhylthioler des chlorures de diazonium (Schéma 31b).^[175]

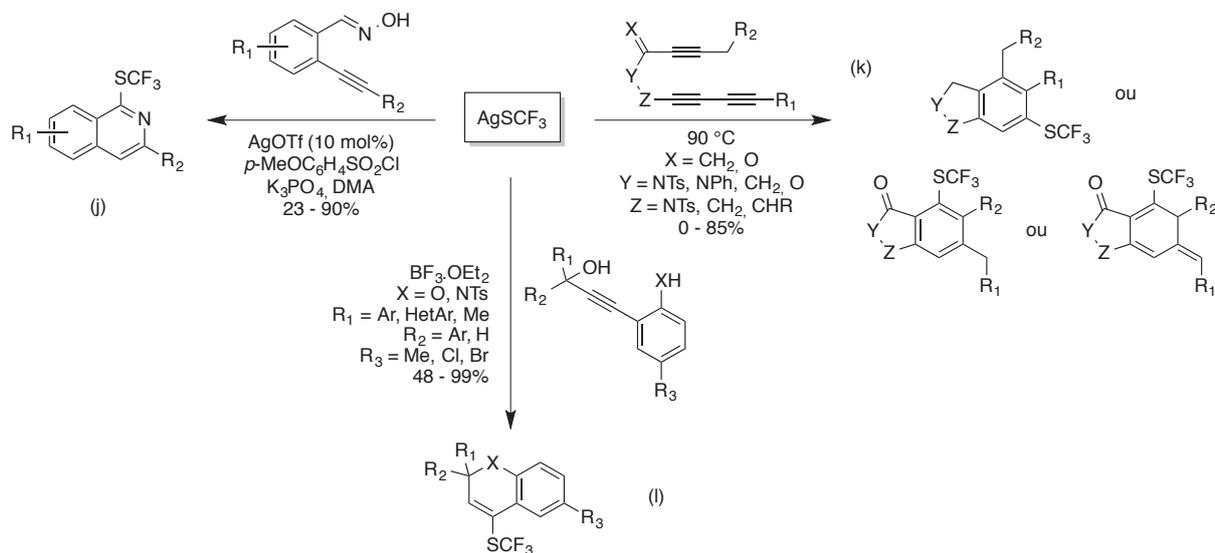
Schéma 31 : Utilisation du AgSCF_3

Très peu utilisé depuis sa première synthèse (une dizaine de publications entre 1959 et 2010), ce n'est qu'au début des années 2010 que ce réactif a refait surface avec l'émergence des couplages catalysés par des métaux de transitions (Schéma 32). Nous verrons par la suite qu'il a aussi été utilisé de manière radicalaire (*cf* II.3.C.b. p.65). En 2011, l'équipe de Buchwald a réussi à trifluorométhylthioler des bromures d'aryle par une catalyse au palladium en présence d'un ligand encombré (BrettPhos) (Schéma 32g).^[176] Les auteurs ont démontré que l'élimination réductrice était l'étape cinétiquement déterminante d'où l'utilisation de cette

phosphine. Il est important de noter que l'ajout d'iodure d'ammonium est nécessaire pour rendre cette transformation efficace. Comme supposé par Clark et Adams en 2000, l'ajout d'iodure permet la formation d'un complexe « ate » avec comme contre-ion un gros cation permettant une bonne solubilité du complexe.^[169] Quelques années plus tard, deux groupes de recherche ont proposé une alternative à la méthode précédente. Cette fois-ci, la trifluorométhylthiolation est catalysée au cuivre^[177] ou au nickel (Schéma 32e).^[178] Les deux avantages principaux de ces méthodes alternatives sont le coût du couple catalyseur/ligand ainsi que la possibilité de s'affranchir de l'utilisation de ligands de type « Phos » généralement substrat dépendant. Cependant, un groupement *ortho*-directeur est nécessaire pour permettre l'addition oxydante du métal. Toujours avec des groupements directeurs, des réactions de C-H activation catalysées au palladium^[179] ou au cobalt^[180] ont permis de trifluorométhylthioler des arènes (Schéma 32f). L'ajout d'un oxydant est nécessaire dans le cas du palladium (Selectfluor[®]) alors que pour la catalyse au cobalt, c'est Ag⁺ (provenant de AgSCF₃) ou O₂ qui permet de réoxyder le métal. Les sels de diazonium réagissent aussi en présence d'une quantité stœchiométrique de cuivre I pour former les produits souhaités (Schéma 32h).^[181-182] Les auteurs expliquent la formation *in situ* du complexe CuSCF₃ qui réagit ensuite avec le diazonium. C'est le même constat fait par Anbarasan *et coll.* pour la réaction avec des sels d'iodonium (Schéma 32i).^[183] L'année dernière, le groupe de Hu a fait réagir des intermédiaires de type arynes permettant d'obtenir des *ortho*-iodo trifluorométhylthioarènes (Schéma 32d).^[184] Le CsF permet la formation de l'aryne qui réagit avec AgSCF₃ puis avec un iode électrophile (la source d'iode est le 1-iodophenylacétylène). Il faut noter que la régiosélectivité n'est pas forcément très bonne pour les composés non symétriques, néanmoins ce genre de composés peut constituer des « scaffolds » (ou plateformes) intéressants pour des réactions de couplage par exemple.


 Schéma 32 : Nouvelles utilisations de AgSCF_3

L'action du trifluorométhylthiolate d'argent a aussi prouvé son efficacité sur des alcynes permettant une cyclisation intramoléculaire (Schéma 33). Cette stratégie a permis d'accéder à des dérivés fluorés polycycliques (Schéma 33k-l)^[185-187] ou des isoquinoléines (Schéma 33j).^[188]


 Schéma 33 : Cyclisation intramoléculaire avec AgSCF_3

D'un point de vue mécanistique, dans l'équation Schéma 33j, l'ajout de chlorure de sulfonyle ArSO_2Cl permet d'activer l'oxime après cyclisation. L'espèce intermédiaire subit ensuite l'attaque de AgSCF_3 permettant la libération de ArSO_3^- et ainsi forme les isoquinoléines

trifluorométhylthiolées.^[188] Pour ce qui est de l'équation Schéma 33k, sous l'effet thermique, le substrat de départ subit une réaction de Diels-Alder ou type Alder-ène en premier lieu.^[185, 187] Enfin, la fonction hydroxyle propargylique, sous l'effet de l'acide de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, est éliminée pour former un carbocation stable intermédiaire (Schéma 33l).^[186]

En 2015, Qing *et coll.* ont mis à profit l'instabilité de l'anion SCF_3^- en trifluorométhylthiolant des alcools (Schéma 34).^[189]

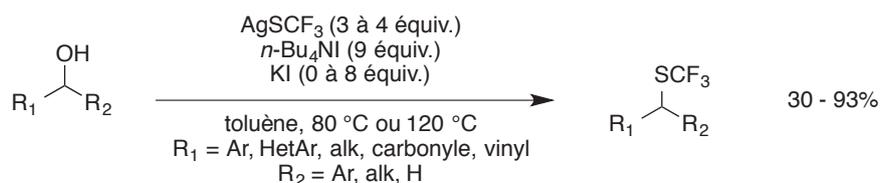


Schéma 34 : Déhydroxytrifluorométhylthiolation d'alcools

En effet, les auteurs ont utilisé le difluorothiophosgène issu de la dégradation de SCF_3^- comme activateur de l'alcool. Ce dernier forme une espèce comprenant un groupement partant qui est substitué par un deuxième équivalent de AgSCF_3 (Schéma 35). L'ajout d'un large excès d'iodures permet, comme précédemment, de former un complexe « ate » plus réactif.^[169] En effet, en l'absence d'iodure, le produit trifluorométhylthiolé n'est pas formé.

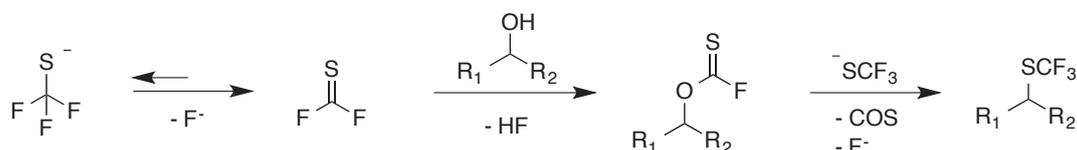


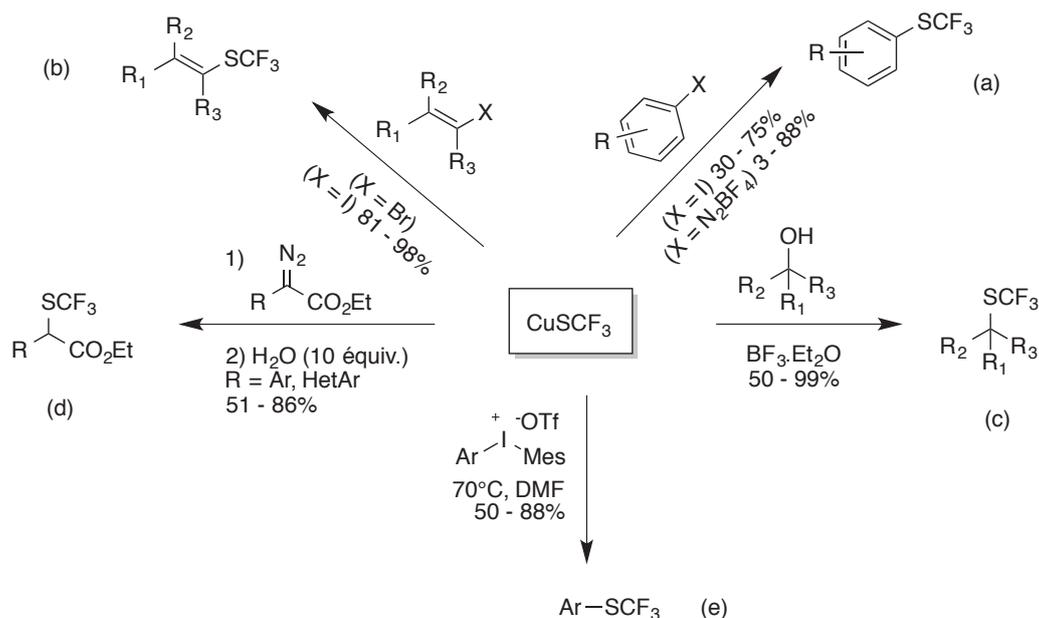
Schéma 35 : Mécanisme proposé

II.3.A.c. Utilisation du CuSCF_3

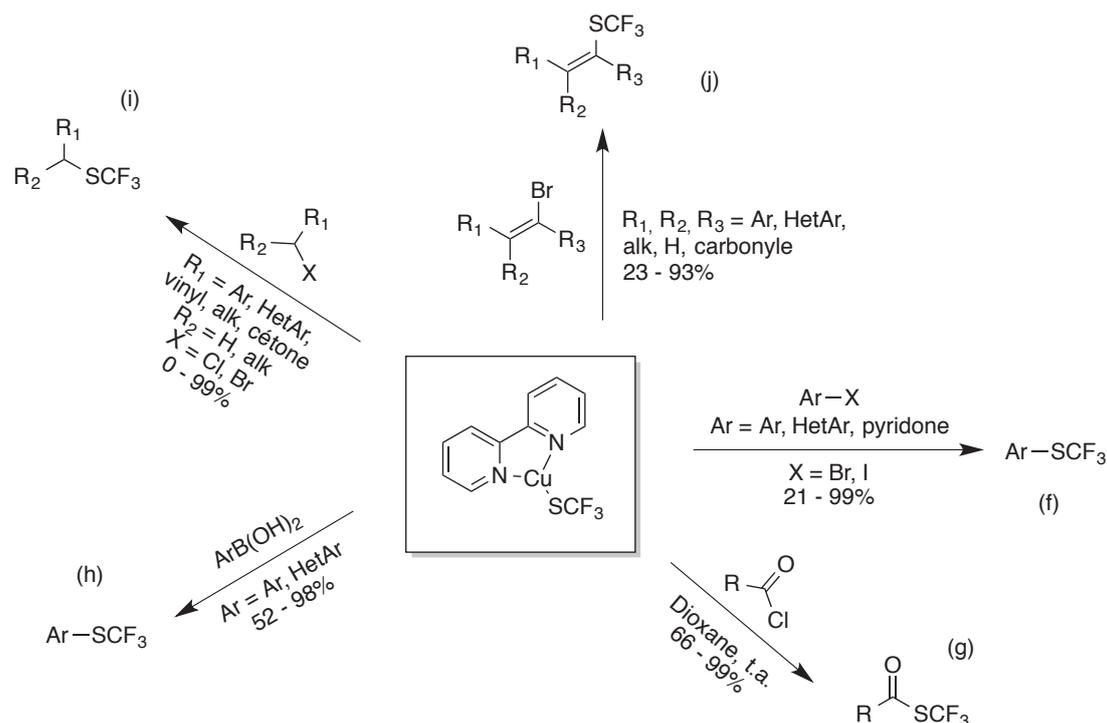
L'adduit de cuivre CuSCF_3 a été synthétisé de manière quantitative par Yagupolskii *et coll.* à partir de AgSCF_3 et de CuBr ^[190] ou par réduction du disulfure $(\text{CF}_3\text{S})_2$ par du cuivre.^[191] A noter qu'en 1959, sa synthèse fut rapportée sans le moindre rendement à partir de $\text{Hg}(\text{SCF}_3)_2$ et de cuivre.^[161]

Ce réactif a d'abord été utilisé dans des réactions de couplages avec des iodures d'aryle (Schéma 36a).^[190-193] Il est important de noter qu'il n'est pas nécessaire d'ajouter d'additifs pour que la réaction procède contrairement aux adduits de mercure et d'argent. L'année dernière, le groupe de Vicic a synthétisé CuSCF_3 par réduction du réactif de Langlois

($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$) par la triphénylphosphine en présence de CuCl . Après filtration et échange de solvants, des iodures d'aryle ont pu être trifluorométhylthiolés à l'aide de ce CuSCF_3 fraîchement synthétisé (Schéma 36a).^[194] En 2000, Clark *et coll.* a fait réagir des diazoniums d'aryle avec un équivalent de CuSCF_3 .^[195] Il faut noter que les résultats obtenus sont globalement meilleurs qu'avec AgSCF_3 .^[175] Cependant, les aryles riches en électrons donnent toujours de faibles rendements. La réaction a été étendue aux bromures d'aryle en présence d'un système KI-CuI -alumine.^[196] Ce réactif supporté forme *in situ* l'iodure d'aryle intermédiaire qui réagit de la même manière que précédemment. La réaction avec des halogénures de vinyles est aussi tolérée, conduisant à des trifluorométhylthiovinyles (Schéma 36b).^[197-199] Comme présenté précédemment, les fonctions alcools peuvent être converties en SCF_3 (Schéma 36c).^[200] Cependant, l'activation ne se fait pas par dégradation de l'anion $^-\text{SCF}_3$ mais par action d'un acide de Lewis ($\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$). Les α -dialco esters réagissent aussi en présence de CuSCF_3 pour former des esters α -trifluorométhylthiolés (Schéma 36d).^[201] Les auteurs ont aussi varié la nature de l'électrophile en changeant l'eau par le réactif de Munavalli (donneur de $^+\text{SCF}_3$) ce qui a permis de former des esters bis- α,α -trifluorométhylthiolés. De la même manière qu'avec AgSCF_3 , les sels d'aryle iodonium asymétriques peuvent être trifluorométhylthiolés (Schéma 36e) (cette fois-ci, l'ajout d'un catalyseur de cuivre n'étant pas nécessaire).^[202] Quelques exemples de substitutions nucléophiles ont été rapportés avec CuSCF_3 sur des substrats très simples.^[166, 197, 203-204]

Schéma 36 : Utilisation de CuSCF_3

L'inconvénient majeur de ce réactif est son instabilité à l'air ou dans certains solvants.^[205] En 2013, le groupe de Weng et Huang a pallié à ce problème en publiant un complexe stable à l'air ce qui a permis de faciliter la manipulation de CuSCF_3 (Schéma 37).^[206-207] Des (hétéro)aryles trifluorométhylthiolés ont pu être obtenus facilement même dans le cas où l'aromatique est riche en électrons (Schéma 37f).^[206, 208-209] Le couplage avec des acides boroniques a aussi permis d'accéder à la même classe de produits (Schéma 37h).^[210] Les chlorures d'acides réagissent aussi pour former efficacement des thioesters trifluorométhylés (Schéma 37g).^[211] Ce réactif a aussi permis de réaliser des réactions de substitutions nucléophiles. Le même groupe de recherche a ces dernières années publié les synthèses de trifluorométhylthioéthers benzyliques,^[212] aliphatiques,^[213] α -carbonylés^[214] et allyliques (Schéma 37i).^[215] Il faut noter qu'un autre complexe comprenant deux triphénylphosphines à la place de la bipyridine permet aussi de trifluorométhylthioler des bromures allyliques mais avec des rendements inférieurs.^[216] Enfin, des dérivés de type bromovinyles^[217] ou carbonyles α,β -insaturés bromés^[218-219] ont été engagés dans des réactions de trifluorométhylthiolation (Schéma 37j).

Schéma 37 : Utilisation du (bpy)CuSCF₃

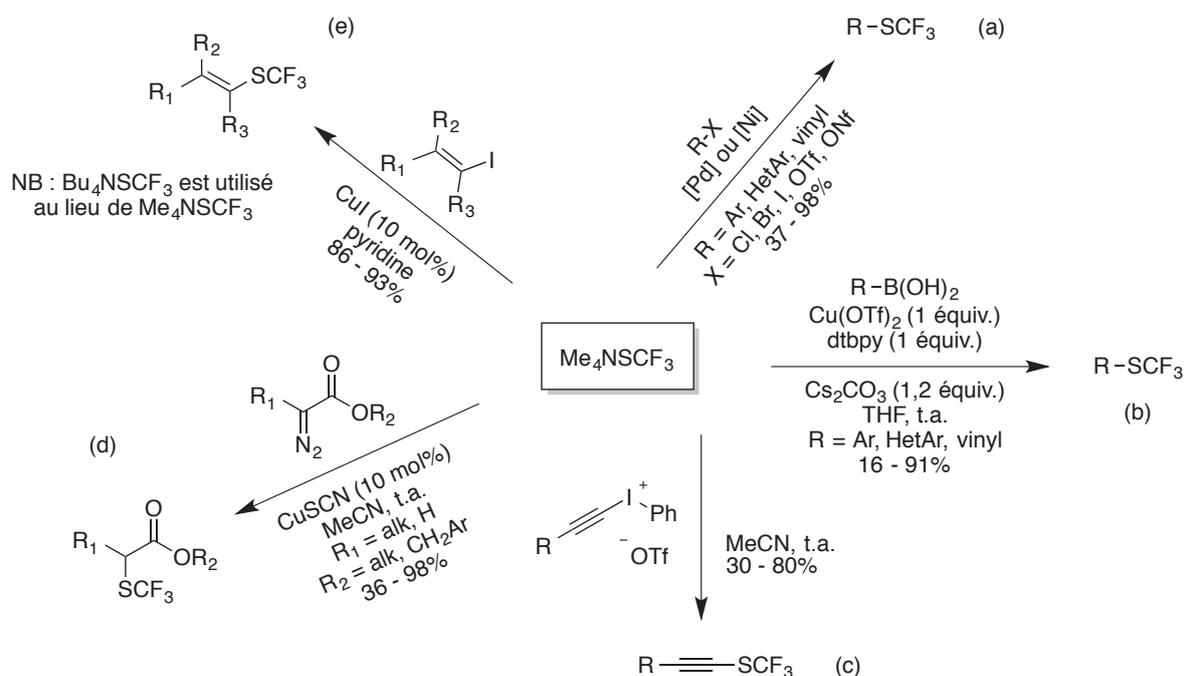
On remarque l'étendue de réactivité qu'offrent ces réactifs. Néanmoins, une quantité stœchiométrique de métal est nécessaire à la réaction (inhérente au réactif MSCF₃) ce qui représente un inconvénient non négligeable.

II.3.A.d. Utilisation du Me₄NSCF₃

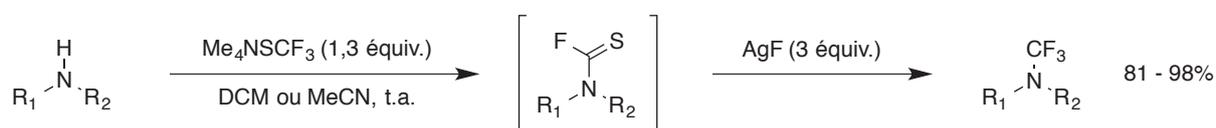
Ce réactif a été développé par Tyrra *et coll.* en 2003 et a permis de s'affranchir de l'utilisation d'un métal, ou du moins, d'une quantité stœchiométrique de métal.^[220] Il a été synthétisé à partir de soufre élémentaire, du réactif de Ruppert-Prakash et de fluorure de tétraméthylammonium. Cet adduit peut aussi être utilisé pour synthétiser AgSCF₃, CuSCF₃ et Hg(SCF₃)₂ ce qui permet d'éviter l'utilisation de bis(trifluorométhyle) disulfure ou de disulfure de carbone.^[220]

Bien qu'il ait été utilisé dans quelques réactions de substitutions nucléophiles (aromatiques ou non),^[220-221] il a surtout connu un essor avec les réactions de couplages (Schéma 38). Des halogénures d'aryle peuvent être trifluorométhylthiolés en présence d'un catalyseur de palladium^[222] ou de nickel^[223-225] (ce qui représente un avantage au niveau du coût du catalyseur). Des dérivés triflates ou nonaflates peuvent aussi subir une trifluorométhylthiolation par catalyse au nickel (Schéma 38a).^[226] Les phénols étant très présents dans la nature, cela permet d'accéder à des analogues trifluorométhylthiolés en

seulement deux étapes. Avant que les chlorures d'aryle soient réactifs dans les réactions de trifluorométhylthiolation,^[224] les acides boroniques se sont montrés de bons partenaires réactionnels (Schéma 38b).^[227] Par catalyse au cuivre, des trifluorométhylthiovinyles ont pu être obtenus efficacement (Schéma 38e).^[199] L'utilisation d'alcyne(phényl)iodonium a permis de créer, sans additif, une liaison C(sp)-SCF₃ (Schéma 38c).^[228] Les α-diazo esters nécessitent eux un catalyseur de cuivre pour pouvoir former les produits souhaités (Schéma 38d).^[229]



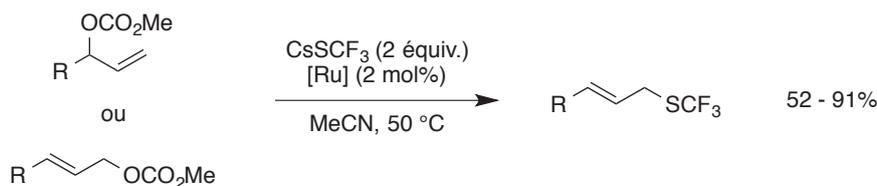
Pour information, cette année, le groupe de Schoenebeck a utilisé le Me₄NSCF₃ comme donneur de CF₃ pour trifluorométhyliser des amines secondaires (Schéma 39).^[230] En effet, en utilisant l'instabilité du réactif et la formation du difluorothiophosgène, l'amine forme intermédiairement un fluorure de thiocarbamoyle qui peut être fluoré par action de AgF dans une seconde étape.



II.3.A.e. Autres réactifs nucléophiles

D'autres réactifs ont été utilisés de manière sporadique, nous les détaillerons brièvement ici.

L'adduit de césium CsSCF_3 a été utilisé dans des réactions de substitutions nucléophiles (aromatiques ou non). Cependant, peu d'exemples sont décrits.^[220] Le même constat est fait avec le réactif $(\text{SCF}_3)_2\text{TDAE}$ à la différence que de bons rendements sont rapportés.^[231] En 2014, le CsSCF_3 a permis de trifluorométhylthioler des carbonates allyliques par catalyse au ruthénium (Schéma 40).^[232] Il est intéressant de noter que la réaction est régioconvergente car le réactif de départ, qu'il soit linéaire ou branché tend vers la formation du même produit d'arrivée : l'allyle trifluorométhylthiolé linéaire.

Schéma 40 : Utilisation du CsSCF_3

Certains groupes de recherche ont exploité l'équilibre décrit Schéma 29 pour former l'anion SCF_3^- *in situ* à partir de difluorothiophosgène et de fluorure et ainsi réaliser des $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ (Schéma 41).^[155-159] Cependant, cette méthode reste limitée aux (hétéro)aromatiques pauvres en électrons et nécessite l'utilisation de dérivés du thiophosgène (leurs volatilités et toxicités pouvant être une limitation).

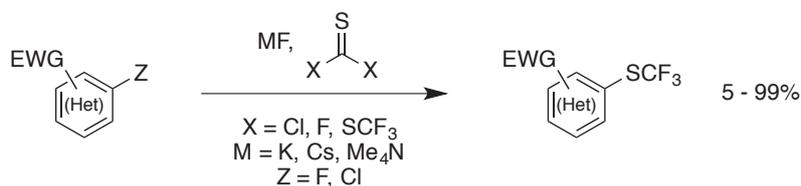


Schéma 41 : Utilisation des dérivés du thiophosgène

En 2013, Zard *et coll.* ont développé un nouveau réactif permettant de libérer l'anion SCF_3^- *in situ* (Schéma 42). Ce trifluorothiocarbonate, sous l'action d'une amine libère l'anion qui peut réagir avec des α -bromocarbonyles (Schéma 42a),^[233] des gramines (Schéma 42b)^[233] ou des carbonates de Morita-Baylis-Hillman (Schéma 42c).^[146, 234] Il faut noter que suivant le solvant et le temps de réaction, le produit cinétique ou thermodynamique peut être obtenu.

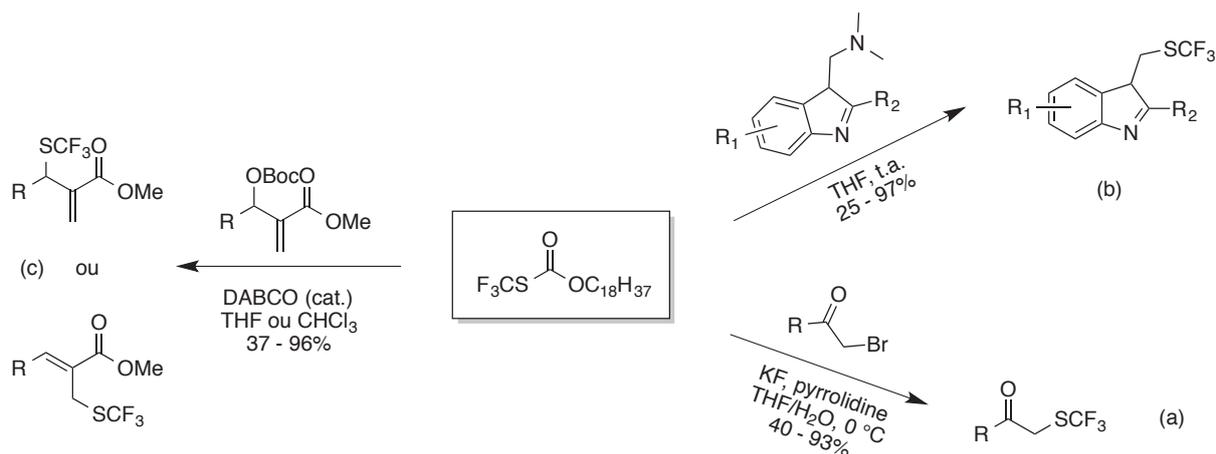


Schéma 42 : Utilisation du réactif de Zard

Enfin, des réactions de type Arbuzov ont permis d'utiliser le disulfure $(CF_3S)_2$ qui peut libérer l'anion $^-SCF_3$ pour réagir avec des phosphites^[235] ou diamidoalkylphosphites.^[236] Ces derniers pouvant être issus d'alcools, cela permet de trifluorométhylthioler des alcools en deux étapes.^[236] Cependant, il faut noter que ce réactif est très toxique ce qui limite cette stratégie (cf Tableau 4).^[237]

II.3.B. Trifluorométhylthiolation électrophile

La trifluorométhylthiolation électrophile est apparue au milieu des années 1960 avec CF_3SCl comme réactif de choix. Pendant plus de trois décennies, il a été utilisé malgré sa forte toxicité^[237] jusqu'aux années 2000, ce qui coïncide avec l'apparition d'autres donneurs de $^+SCF_3$ (Figure 8).

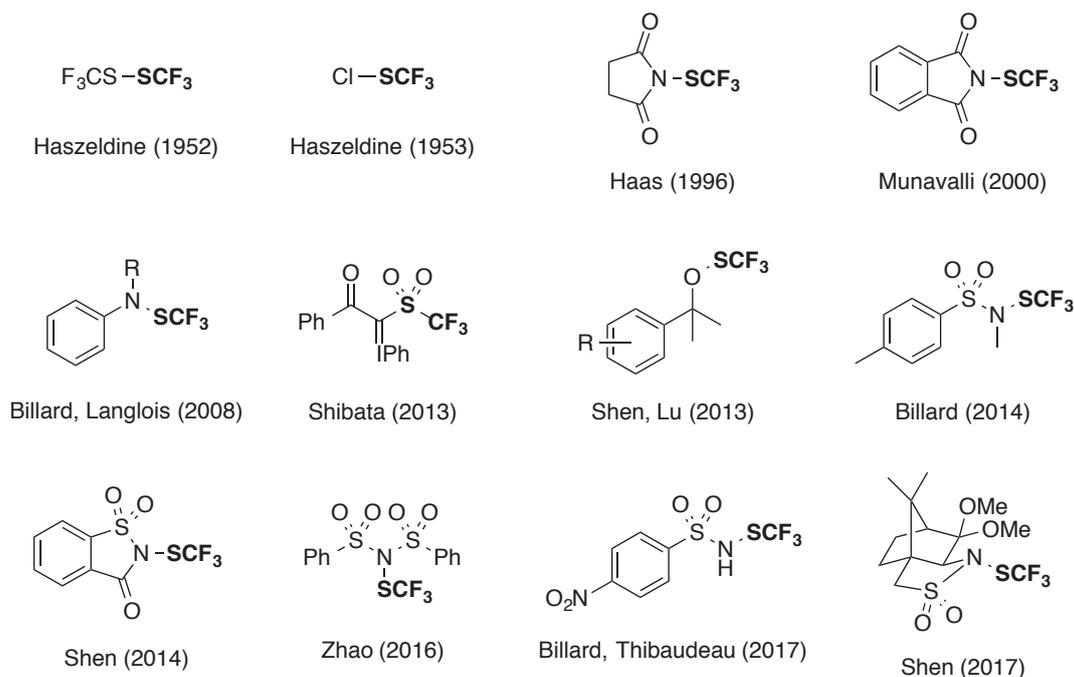
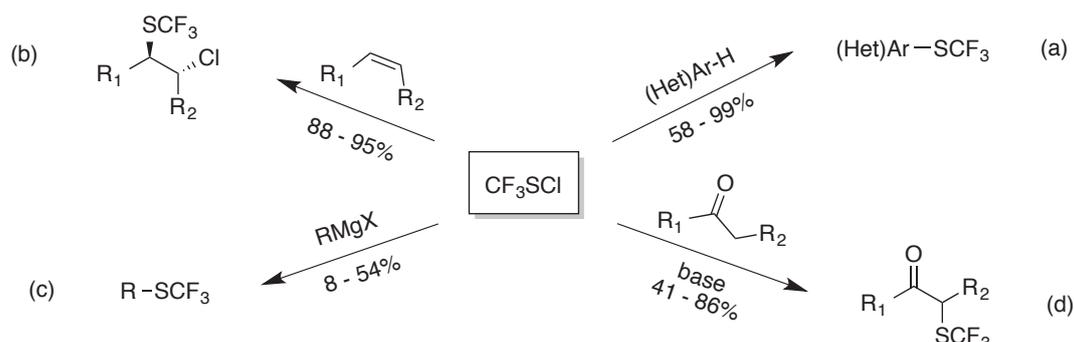


Figure 8 : Réactifs de trifluorométhylthiolation électrophile (les années indiquées sont celles où le réactif a été synthétisé pour la première fois, sans forcément avoir été utilisé comme donneur de $^+SCF_3$ la même année)

II.3.B.a. CF_3SCl et CF_3SSCF_3

Pendant presque 40 ans, CF_3SCl a été utilisé sur une grande variété de nucléophiles. La majorité de ces travaux ont été réalisés par l'équipe de Haas. Nous ne passerons pas en revue toutes les publications mais nous en donnerons les grandes lignes. Pour un point plus détaillé, nous pouvons nous appuyer sur ces revues.^[19, 23-24]

Synthétisé pour la première fois en 1953,^[238] il aura fallu attendre plus de dix ans pour qu'il soit utilisé en tant que réactif. Les (hétéro)arènes riches en électrons (Schéma 43a),^[239-240] les organométalliques (de type Grignard) (Schéma 43c),^[241] les alcènes (Schéma 43b),^[242] les dérivés carbonylés (Schéma 43d)^[243] ont été engagés avec ce puissant électrophile pour permettre d'accéder aux produits trifluorométhylthiolés (Schéma 43).

Schéma 43 : Utilisation de CF_3SCl

Etant très réactif, des sous-produits bis-trifluorométhylthiolés sont souvent observés dans le cas des réactions avec les dérivés carbonylés. De plus, CF_3SCl est un gaz toxique ($T_{\text{ob}} = 0\text{ °C}$).^[237] Ces points majeurs ont poussé les chercheurs à développer dans les années 1980 d'autres réactifs pour contrer ces inconvénients, malheureusement, sans grand succès.^[244-245]

Malgré sa toxicité et sa volatilité, ClSCF_3 a été utilisé en industrie pour les premières synthèses d'un précurseur du Vanilprole et du Fipronil (Schéma 44).^[246-248]

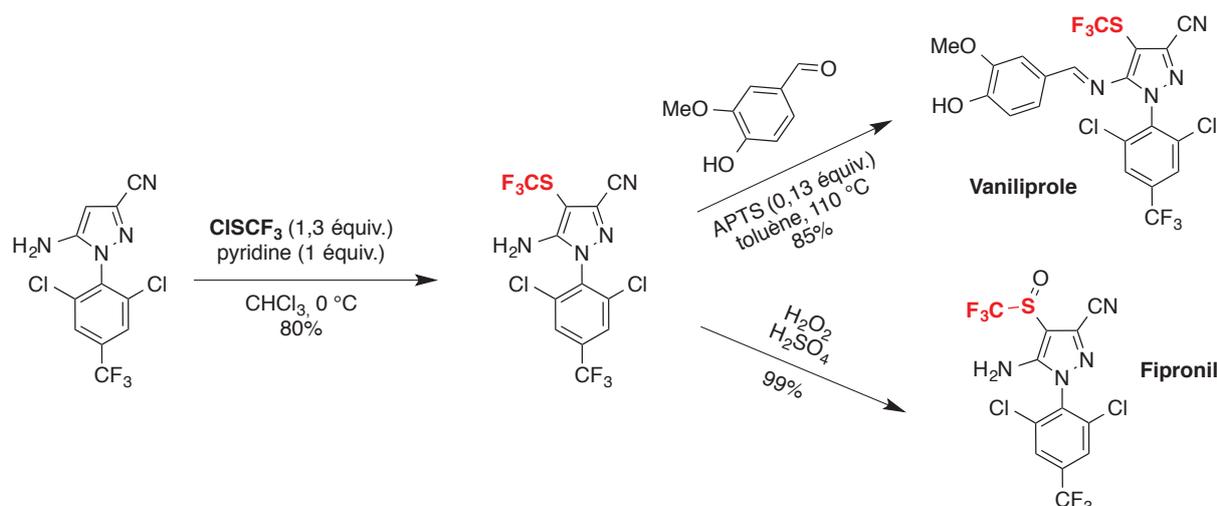
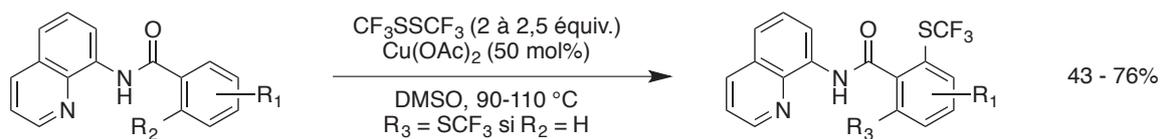


Schéma 44 : Synthèses du Vanilprole et Fipronil

Nous verrons par la suite que CF_3SCl a aussi été utilisé comme agent de trifluorométhylthiolation radicalaire (*cf* II.3.C.a. p.64).

Un dérivé de ce dernier, le disulfure $(\text{CF}_3\text{S})_2$ a cependant permis d'éviter (en partie) le problème de la volatilité. En effet, ce réactif a un point d'ébullition de 34 °C . Il a notamment été engagé avec des organométalliques^[249-250] mais a surtout permis, en 2012, l'activation $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ par catalyse au cuivre (Schéma 45).^[251]

Schéma 45 : Utilisation du CF_3SSCF_3

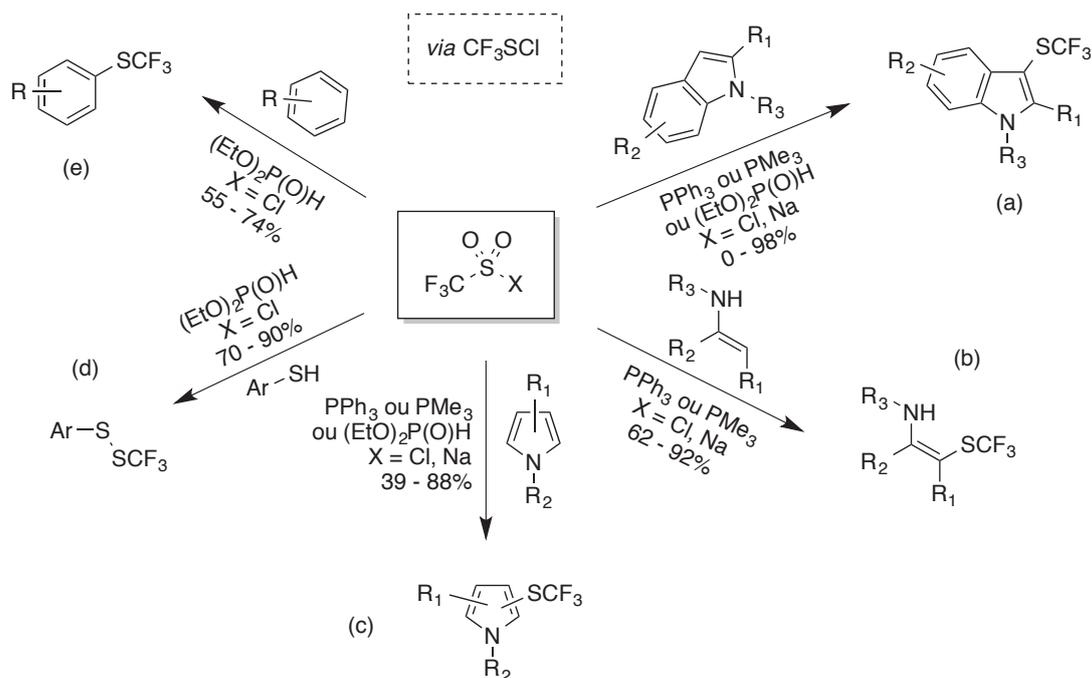
Le problème de la toxicité n'a néanmoins pas pu être résolu. Nous donnons ici les valeurs de LC_{50} de quelques armes chimiques afin de mieux se rendre compte de la toxicité de ces agents trifluorométhylthiolants (Tableau 4).

Tableau 4 : LC_{50} de différents agents toxiques

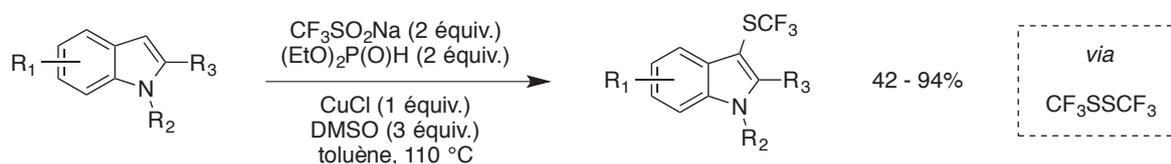
Agent	LC_{50} par inhalation chez le rat ($\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{min}$)	Références
CF_3SSCF_3	200	[237]
Sarin (GB)	240	[252]
CF_3SCI	440 à 880	[237]
Cyanure d'hydrogène	2515 à 8580	[253-255]

On peut noter que le CF_3SCI (ainsi que le CF_3SSCF_3) est considéré comme « extrêmement toxique », au même titre que le gaz Sarin. Cela représente le premier niveau de toxicité (sur une échelle de 6 niveaux). A titre comparatif, le cyanure d'hydrogène se situe à la limite entre « extrêmement toxique » et « hautement toxique » (niveaux 1 et 2).

Afin d'éviter la manipulation de CF_3SCI , certains groupes de recherche ont utilisé des dérivés de type $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{X}$ comme source de $^+\text{SCF}_3$. En présence d'un réducteur, il est possible de former CF_3SCI *in situ* qui peut ensuite réagir avec divers nucléophiles (Schéma 46).^[256-259]

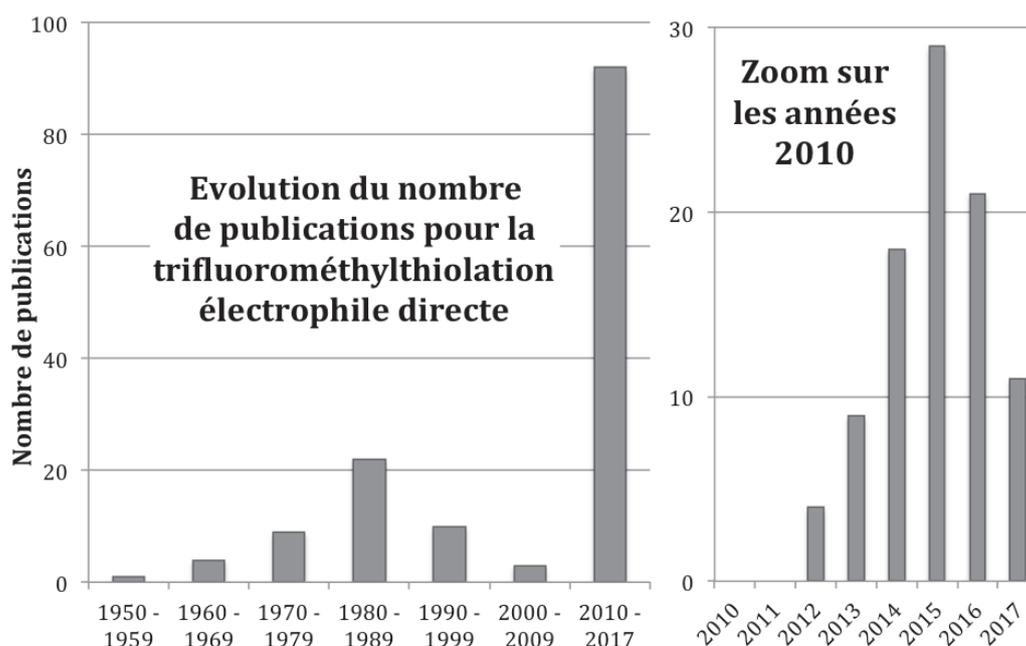
Schéma 46 : Synthèse *in situ* de CF_3SCI

La même stratégie a été appliquée à CF_3SSCF_3 par les groupes de Zhang et Yi qui ont utilisé le réactif de Langlois en présence d'un réducteur, de CuCl et de DMSO pour former l'espèce réactive *in situ* réagissant en présence d'indoles, de pyrroles ou d'énamines (Schéma 47).^[260]

Schéma 47 : Synthèse *in situ* de CF_3SSCF_3

II.3.B.b. Trifluorométhanésulfénamides (réactifs de Billard)

C'est au début des années 2010 que la trifluorométhylthiolation électrophile directe a connu une « renaissance » grâce à l'émergence de réactifs stables, non volatils, permettant d'éviter la manipulation de réactifs très toxiques comme CF_3SCl (Graphique 2).^[17]



Graphique 2 : Nombre de publications pour la trifluorométhylthiolation électrophile

En 2008, les trifluorométhanesulfénamides ont été décrits pour la première fois.^[261] Leurs synthèses nécessitent l'utilisation de DAST, le réactif de Ruppert-Prakash ainsi que l'amine primaire correspondante. Il a été possible de monter la synthèse en échelle jusqu'à 100 grammes pour la seconde génération.^[262]

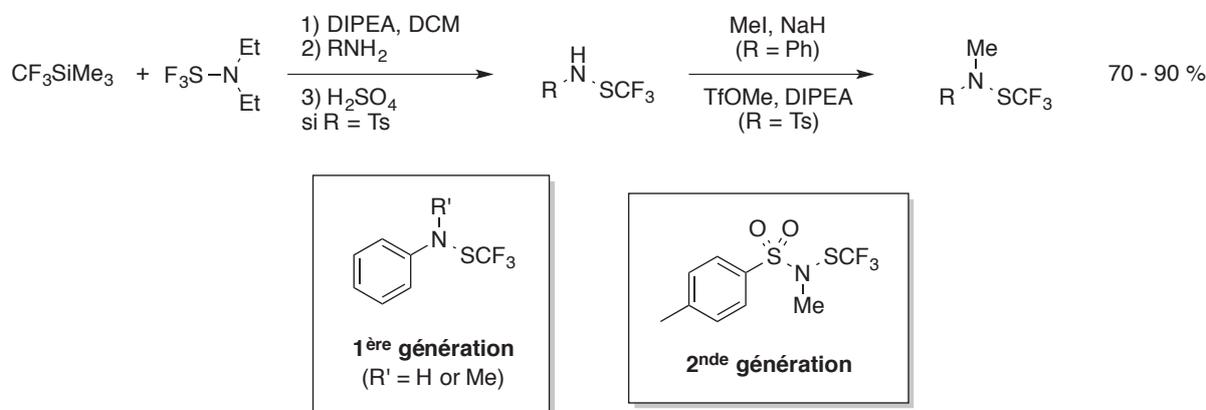


Schéma 48 : Synthèse des trifluorométhanesulfénamides

Cette série de composés est capable de transférer un $^+\text{SCF}_3$ sur une large variété de substrats. En effet, il est possible de greffer le groupement SCF_3 sur des nucléophiles par catalyse acide (Brønsted ou Lewis) (Schéma 49). La trifluorométhylthiolation s'effectue sur des insaturations (Schéma 49b-e)^[263-266] parfois suivie par une cyclisation intramoléculaire (Schéma 49d-f).^[267-273] La substitution nucléophile aromatique peut également s'effectuer en présence d'acide de Lewis ou Brønsted (Schéma 49a, f).^[274-275]

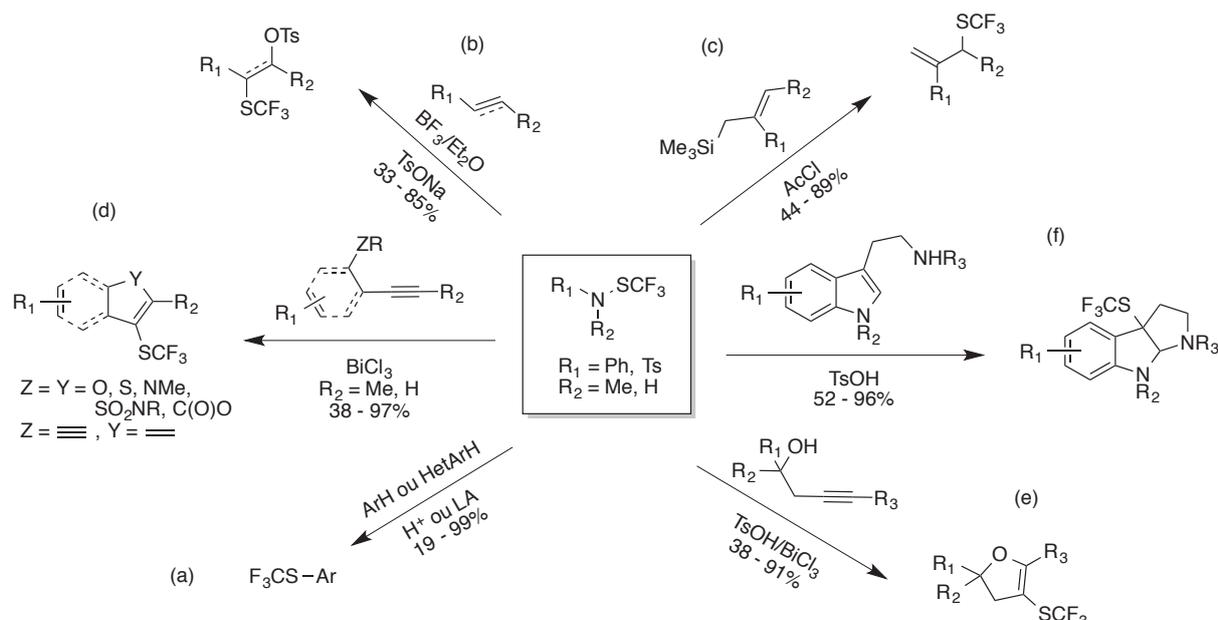


Schéma 49 : Réactivité des réactifs de Billard sous activation acide

Ces réactifs peuvent aussi réagir en l'absence d'activant (Schéma 50). En effet, la trifluorométhylthiolation s'effectue en présence de nucléophiles forts tels que des organométalliques (Schéma 50h-j),^[276-278] alcoolates (Schéma 50k),^[279] énoates (Schéma 50g),^[280] ou amidures (Schéma 50k).^[281] Bien entendu, il est nécessaire de méthyler l'azote afin d'éviter de neutraliser le nucléophile. A noter que des carbonyles (Schéma 50g)^[282-283] ainsi que des alcynes triméthylsilylés (Schéma 50j)^[284] peuvent aussi réagir en présence d'une catalyse d'acide de Lewis. Il en est de même pour les thiols qui permettent d'accéder à des disulfures asymétriques (Schéma 50k).^[279, 285]

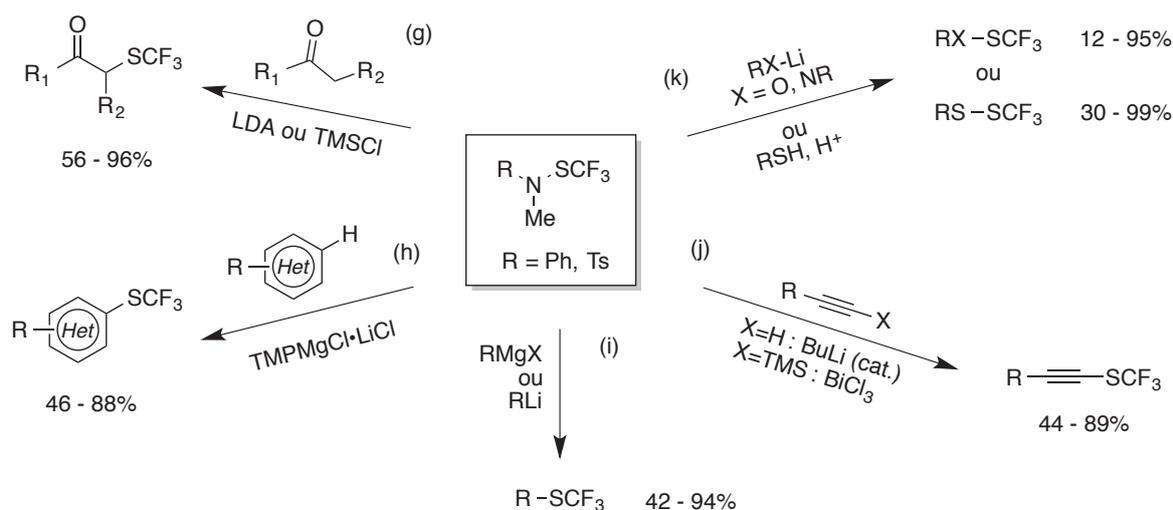


Schéma 50 : Réactivité des réactifs de Billard avec des nucléophiles

Enfin, les réactifs de Billard peuvent aussi être activés en présence de métaux de transition (Schéma 51). L'activation C-H pallado-catalysée permet de créer des liaisons $C(sp^2)-SCF_3$

(Schéma 51m)^[286] ainsi que des C(sp³)-SCF₃ (Schéma 51l).^[287] En fonction de la charge catalytique de cuivre et de ligand, les alcynes terminaux sont trifluorométhylthiolés une ou deux fois pour former les produits désirés (Schéma 51n).^[288]

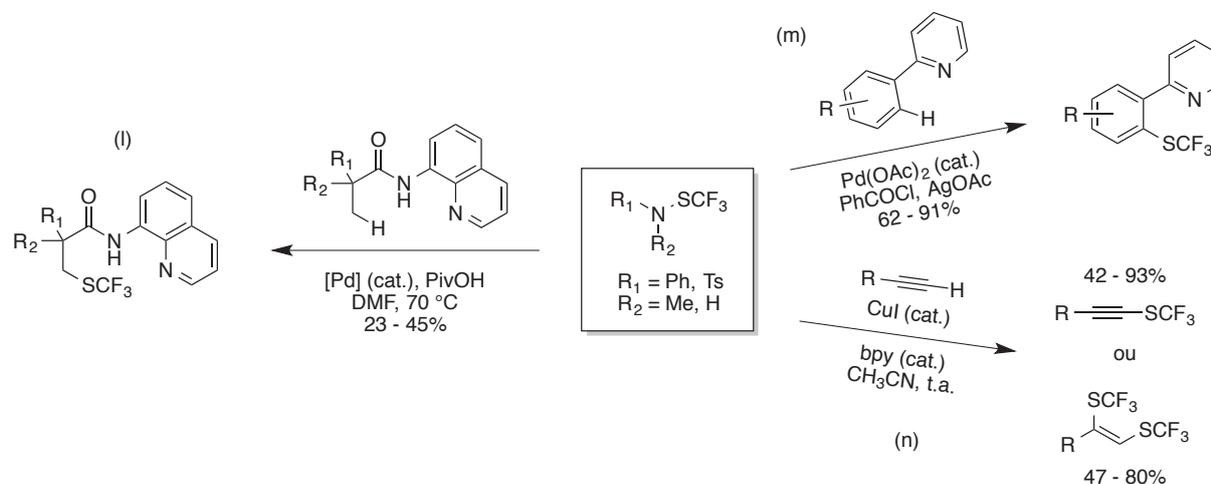


Schéma 51 : Réactivité des réactifs de Billard par catalyse aux métaux de transition

Une comparaison de réactivité entre ces réactifs a montré que la seconde génération serait, à priori, plus réactive.^[289]

Cette année, une nouvelle génération a permis de trifluorométhylthioler les carbones C(sp²) d'amines aromatiques (Schéma 52). En milieu super acide, ce n'est pas l'azote qui est fonctionnalisé mais le cycle aromatique ce qui a permis la fonctionnalisation « late-stage » de molécules complexes (stéroïdes, alcaloïdes).^[290]

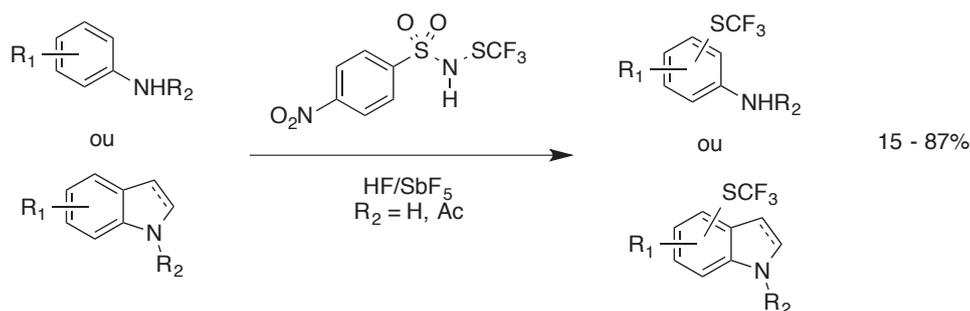


Schéma 52 : Trifluorométhylthiolation en milieu super acide

II.3.B.c. N-trifluorométhylthiophtalimide (réactif de Munavalli) et N-trifluorométhylthiosuccinimide

C'est en 2000 que Munavalli *et coll.* ont utilisé le premier réactif électrophile permettant de substituer CF₃SCl et CF₃SSCF₃. Il a été utilisé sur des énamines pour former des cétones

α -trifluorométhylthiolées.^[291] Si ce réactif est resté plus d'une décennie sans être utilisé à nouveau, c'est parce qu'il nécessitait CF_3SCl pour sa synthèse (Schéma 53a). Des synthèses alternatives comprenant CuSCF_3 ^[292] ou AgSCF_3 ^[293] ont permis de « réactualiser » la chimie du réactif de Munavalli (Schéma 53b).

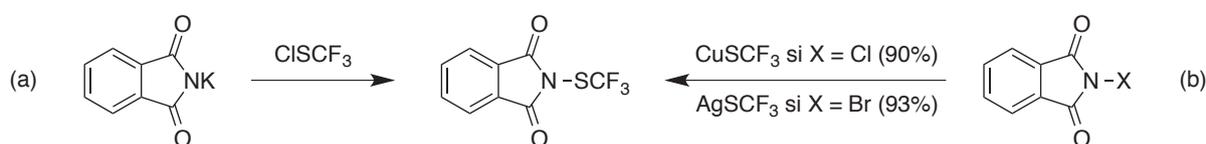


Schéma 53 : Synthèses du réactif de Munavalli

Il propose une réactivité intéressante sur divers types de substrats (Schéma 54). En effet, il peut réagir avec des nucléophiles de type amines, amidures de lithiums ou thiols (Schéma 54a).^[294] En présence de quinine (ou d'un dérivé), la trifluorométhylthiolation énantiosélective de β -céto esters cycliques (Schéma 54f)^[295] ou oxindoles (Schéma 54c)^[296] est possible. L'activation $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ a été réalisée en présence d'un catalyseur de palladium et d'acide pivalique permettant un mécanisme type CMD (concerted metalation deprotonation). Il faut noter que, malgré la preuve de concept, les auteurs n'ont pas réussi à accéder à des rendements très élevés (Schéma 54g).^[287] Nous l'avons vu dans le paragraphe précédent mais un des réactifs de Billard permet également cette activation. La trifluorométhylthiolation d'alcynes a pu être effectuée dans des conditions douces grâce à un catalyseur de cuivre (Schéma 54b).^[292] Les acides boroniques, vinyliques ou aryliques réagissent eux aussi en présence d'iodure de cuivre (Schéma 54d).^[292-293] Enfin, des hétéroarènes azotés ont pu être trifluorométhylthiolés grâce à une quantité catalytique de NaCl (Schéma 54e). Les auteurs supposent la formation *in situ* de l'espèce active CISCF_3 .^[297]

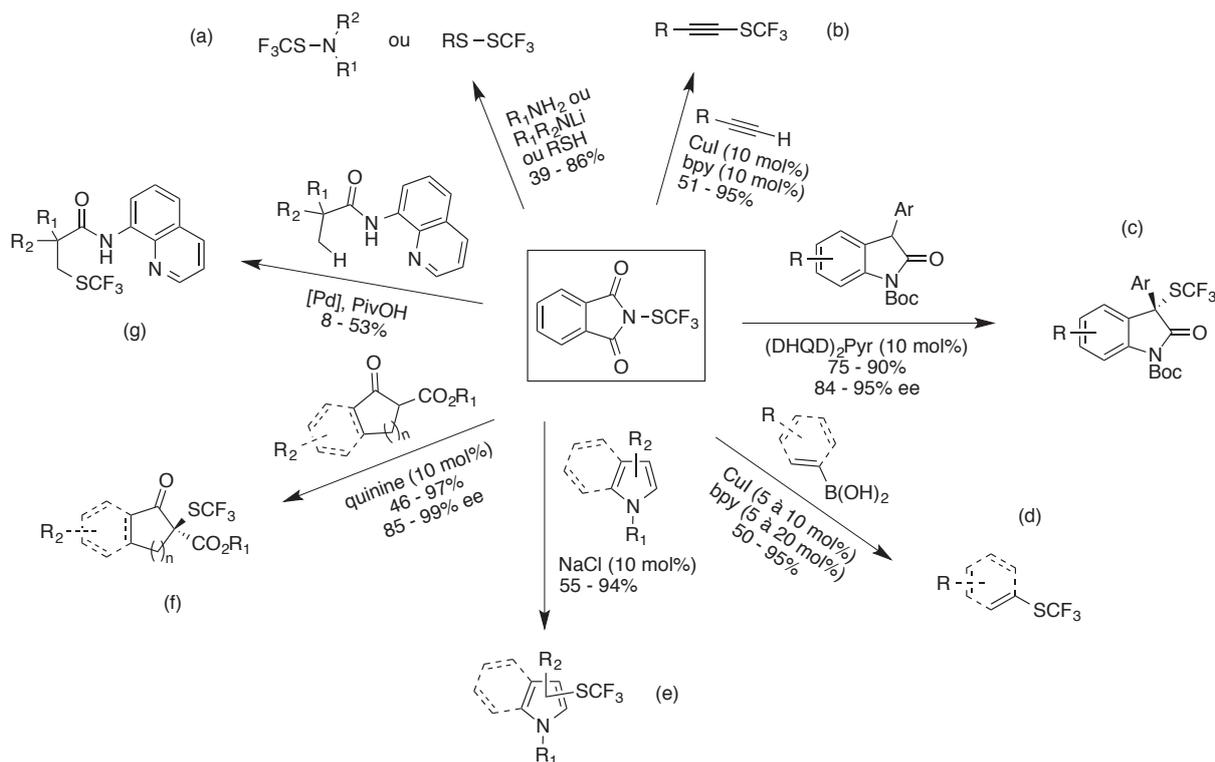


Schéma 54 : Utilisation du réactif de Munavalli

Nous verrons par la suite que le réactif de Munavalli a également montré une réactivité radicalaire (cf II.3.C.c. p.67).

En 2015, Wang *et coll.* ont proposé l'aminotrifluorométhylthiolation de carbonyles α,β -insaturés (Schéma 55).^[298] Il ne fait nul doute que le but premier était de réaliser une réaction de type Morita-Baylis-Hillman mais l'addition de la sous-partie aminée s'est avérée irréversible. Il faut noter que les auteurs ont préféré utiliser une version plus électrophile du réactif de Munavalli pour améliorer les rendements.

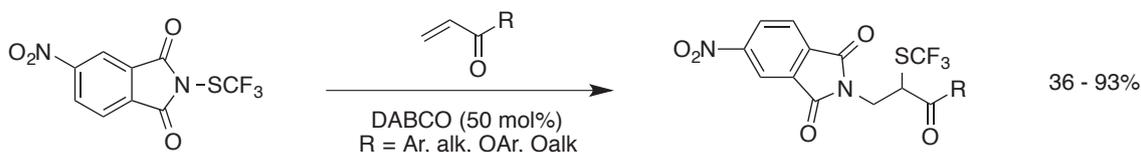


Schéma 55 : Réactivité d'un réactif de Munavalli modifié

Antérieurement au réactif de Munavalli, la version succinimide a été rapportée par Haas *et coll.* en 1996. Néanmoins, pour les mêmes raisons que son homologue, il aura fallu attendre quasiment deux décennies avant qu'il soit utilisé comme donneur de $^+SCF_3$ (Schéma 56). De la même manière que précédemment, la trifluorométhylthiolation énantiosélective en position α de carbonyles a pu être réalisée en présence d'un dérivé de quinine (Schéma 56b).^[299]

L'activation C(sp²)-H dirigée a été catalysée par du palladium dans l'acide acétique pour obtenir des biaryles trifluorométhylthiolés avec de bons rendements (Schéma 56a).^[300] Enfin, des structures plus élaborées ont été obtenues par une procédure monotope (one-pot). Le ligand chiral, un dérivé de quinine, permet la construction de 4 centres stéréogènes avec de bons excès (Schéma 56c).^[301]

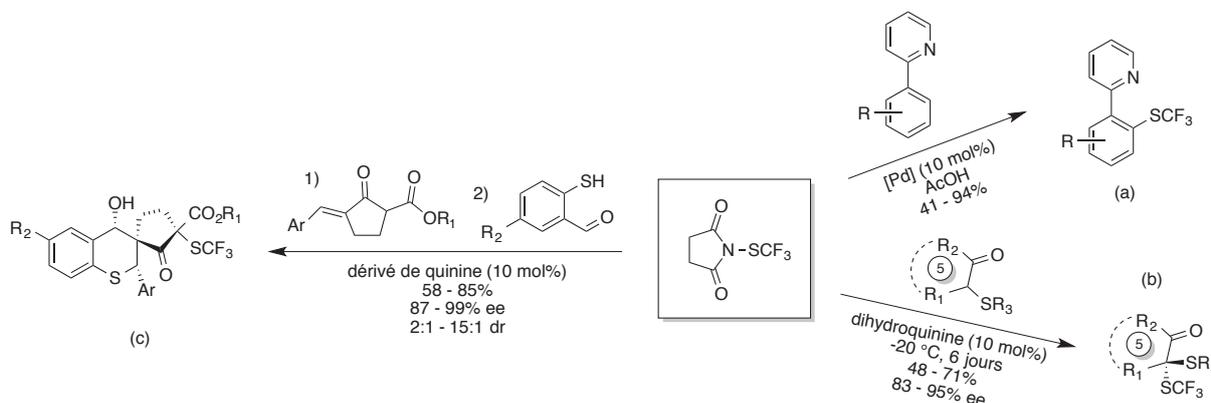


Schéma 56 : Utilisation de la N-trifluorométhylthiosuccinimide

Il est aussi possible de synthétiser *in situ* ce réactif à partir de N-chlorosuccinimide et de AgSCF₃ (cf II.3.B.h. p.63).

II.3.B.d. Trifluorométhylsulfenates (réactifs de Shen et Lu)

En 2013, le groupe de Shen et Lu ont rapporté la synthèse d'une version soufrée du réactif de Togni^[302] avant que Buchwald *et coll.* ne révisent sa structure (Schéma 57).^[303]

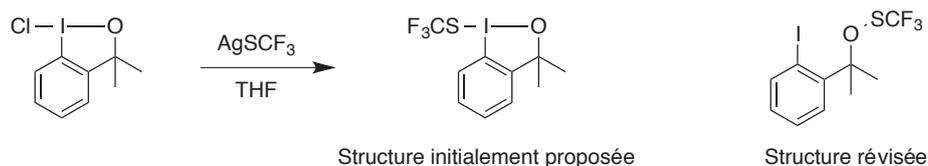


Schéma 57 : Synthèse du réactif de Shen et structure révisée

Ce réactif a montré une large réactivité sur divers substrats (Schéma 58). En effet, la trifluorométhylthiolation d'organométalliques (Grignard) (Schéma 58a),^[304] d'indoles (Schéma 58d)^[304-305] et d'alcynes (Schéma 58f) a pu être effectuée.^[302, 304] Le couplage avec des acides boroniques a permis d'accéder aux produits désirés, quelle que soit la nature du substrat de départ (alkyle, vinyle, aryle) (Schéma 58c).^[302, 304, 306] Des sulfonates trifluorométhylthiolés peuvent être synthétisés à partir des sulfonates de sodium correspondant avec de bons rendements (Schéma 58b).^[304] Enfin, des dérivés carbonylés trifluorométhylthiolés peuvent être issus de l'ouverture de cyclopropanols par le réactif

formant des cétones β -trifluorométhylthiolées (Schéma 58e).^[307] Ou plus simplement et de manière similaire au réactif Munavalli, le sulfénate peut réagir avec des β -cétos esters cycliques ou oxindoles de manière énantiosélective^[308-310] ou racémique pour introduire le SCF_3 en position α (Schéma 58g).^[302,304]

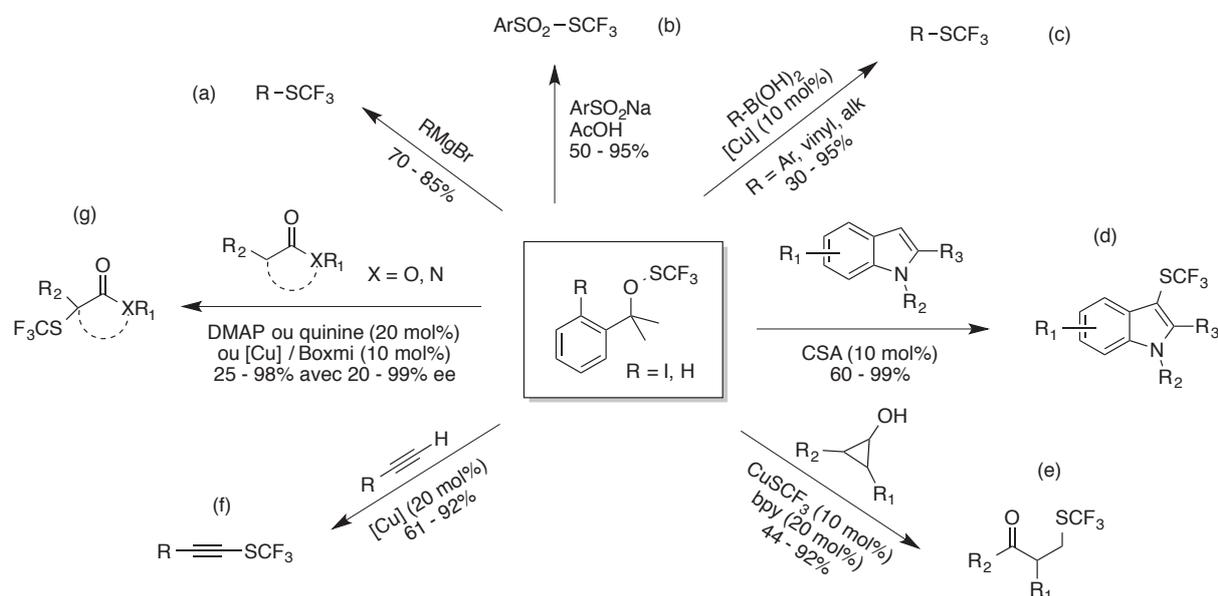


Schéma 58 : Utilisation du sulfénate de Shen

A noter que la partie aromatique peut être substituée de diverses manières mais qu'il est difficile de dégager une relation structure/réactivité évidente.^[304]

Nous verrons par la suite que ces sulfénates ont également montré une réactivité radicalaire (cf II.3.C.c. p.67).

II.3.B.e. N-trifluorométhylthiosaccharine et N-trifluorométhylthiocamphorsultame (réactifs de Shen)

De manière similaire au réactif de Munavalli, Shen *et coll.* ont synthétisé à l'aide de AgSCF_3 un réactif issu de la saccharine.^[311] Ce réactif a montré une forte réactivité sur une large variété de substrats (Schéma 59). Comme le sulfénate, le dérivé de la saccharine réagit avec des carbonyles en conditions basiques^[311] ou acides (Schéma 59a),^[311-312] des amines (Schéma 59c),^[311] alcools (Schéma 59c)^[311] ou thiols (Schéma 59c)^[311] ainsi qu'avec des (hétéro)aromatiques par activation d'un acide de Brønsted^[311] ou Lewis (Schéma 59h).^[311,313] L'activation $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ d'hétéroaromatiques azotés en position 2 a été possible grâce à un groupement directeur ainsi qu'un catalyseur de rhodium (Schéma 59b).^[314] Il faut noter qu'en

absence du groupement orienteur, une SEAr en position 3 est observée. Enfin, le réactif de Shen a montré une bonne réactivité en présence d'insaturations carbone-carbone. Il est possible de trifluorométhylthioler la position terminale d'alcynes vrais en présence de cuivre (Schéma 59g)^[311] mais également d'effectuer une *anti*-addition sur des alcynes (internes ou terminaux) en présence d'un catalyseur au sélénium (Schéma 59f).^[315] Les auteurs proposent la formation d'une espèce plus stable de type $[\text{Ar}_2\text{SeSCF}_3]^+$ qui réagit ensuite avec la triple liaison.^[315-317] Les alcènes sont aussi sujets à la trifluorométhylthiolation catalysée au sélénium (Schéma 59e)^[316] ou par acide de Lewis (Schéma 59d).^[318]

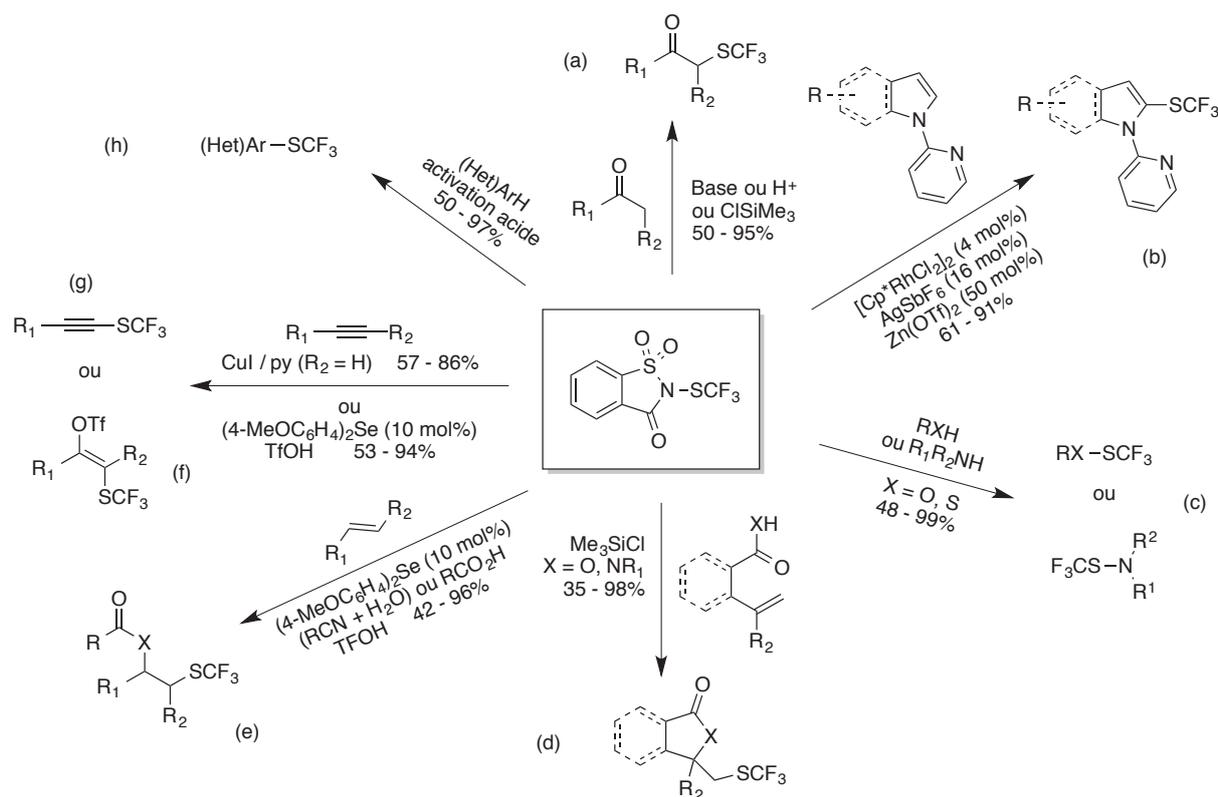


Schéma 59 : Utilisation de la N-trifluorométhylthiosaccharine

Cette année, Shen *et coll.* ont publié un nouveau réactif avec comme squelette un camphorsultame.^[319] Dans cette publication, les auteurs trifluorométhylthiolent énantiosélectivement des β -céto esters cycliques (Schéma 60a), des oxindoles et des benzofuranones (Schéma 60b). Contrairement aux exemples énantiosélectifs présentés précédemment, la chiralité est ici apportée par le réactif lui-même et non par un ligand chiral externe (*i.e.* dérivés de quinine).^[295-296, 308-310]

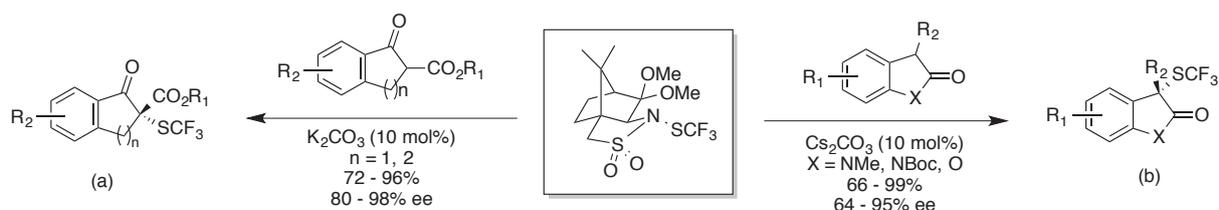


Schéma 60 : Utilisation du N-trifluorométhylthiocamphorsultame

II.3.B.f. N-trifluorométhylthio-dibenzènesulfonimide (réactif de Zhao)

En 2016, Zhao *et coll.* ont proposé la lactonisation trifluorométhylthiolante énantiosélective et intramoléculaire à l'aide d'un nouveau réactif (Schéma 61).^[320] Il a été synthétisé de manière similaire aux réactifs de Munavalli et Shen, à l'aide de AgSCF_3 . Tout d'abord, le ligand chiral externe vient induire l'addition chirale de SCF_3 sur l'alcène puis l'acide permet la cyclisation intramoléculaire pour former la lactone désirée (Schéma 61a). La même année, Shen *et coll.* ont montré l'efficacité de ce réactif dans des réactions de type SEAr avec des (hétéro)aromatiques pauvres en électrons (Schéma 61b).^[321] La déaromatisation de naphthols a même été possible sans toutefois accéder à une trifluorométhylthiolation énantiosélective (Schéma 61c).^[321] Des additions sur des alcènes (Schéma 61e-f) ainsi que sur divers nucléophiles ont été réalisées par la même occasion (amines, thiols, sulfonates de sodium) (Schéma 61d).^[321]

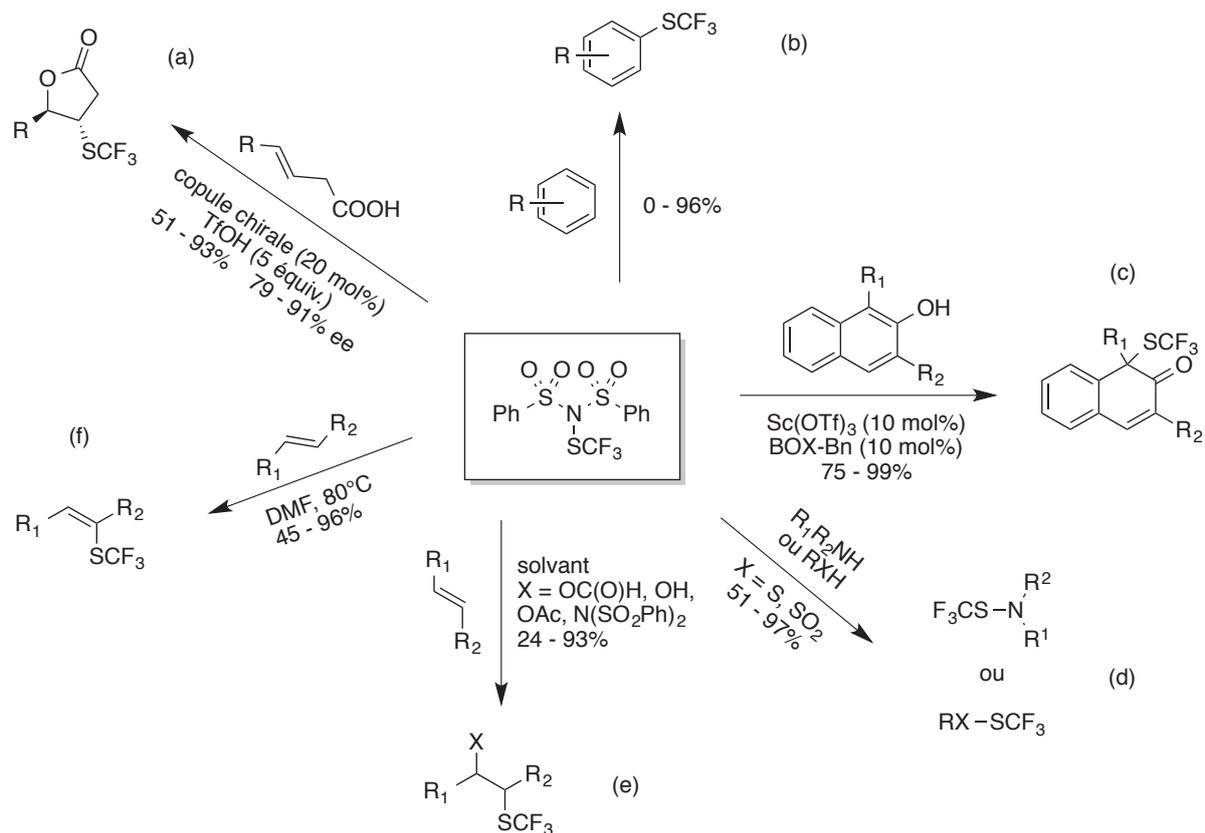


Schéma 61 : Utilisation du N-trifluorométhylthio-dibenzènesulfonimide

Il a été montré que ce réactif possédait le plus fort caractère électrophile parmi tous les autres réactifs.^[321]

II.3.B.g. Réactif de Shibata

En 2013, le groupe de Shibata a proposé un nouveau réactif dont l'activation est différente de ceux proposés auparavant.^[322] En effet, cet ylure contient le groupement SCF_3 masqué sous forme de SO_2CF_3 qu'il faut réduire avant qu'il ne réagisse avec des nucléophiles. Le mécanisme a été initialement proposé dans la publication princeps^[322] mais a été révisé par la suite grâce à l'isolement d'intermédiaires clés (Schéma 62).^[323] Le carbène **A** est formé à partir du réactif en présence d'un catalyseur de cuivre. Ce dernier est en équilibre avec **B** qui se réarrange en sulfoxyde **C** pour enfin collapser en **D**. Cette espèce active, en présence d'un nucléophile, est capable de transférer le groupement SCF_3 .

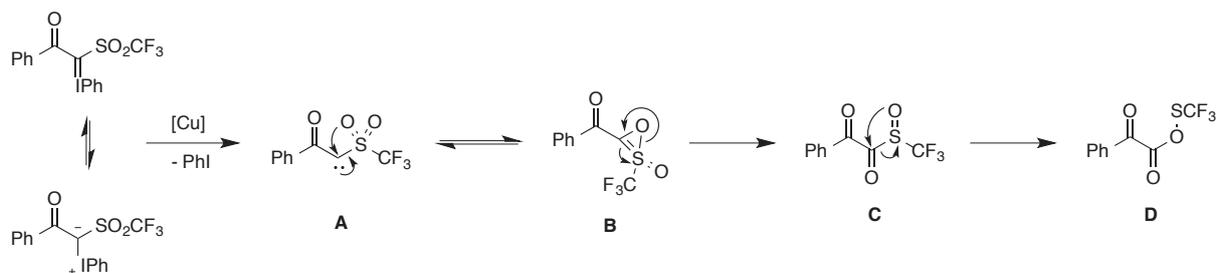


Schéma 62 : Mécanisme de réarrangement du réactif de Shibata

Malgré un mécanisme original, ce réactif a néanmoins une réactivité moins développée que ses analogues présentés précédemment (Schéma 63). En effet, le couplage croisé avec des acides boroniques ne donne que des rendements modérés (Schéma 63a).^[324] Les réactions impliquant un mécanisme de SEAr sont limitées aux indoles (Schéma 63b)^[322] ou aux pyrroles (Schéma 63d).^[323] Des carbonyles masqués sous forme d'énamines (Schéma 63g)^[322] ou d'éthers d'énols silylés (Schéma 63f)^[325] peuvent être trifluorométhylthiolés avec de bons rendements. Des dérivés trifluorométhylthiolés allyliques peuvent être obtenus à partir de d'allyles silanes (Schéma 63e).^[325] Enfin, la réaction avec des amines permet d'accéder à des trifluorométhanesulfénamides (Schéma 63c).^[326]

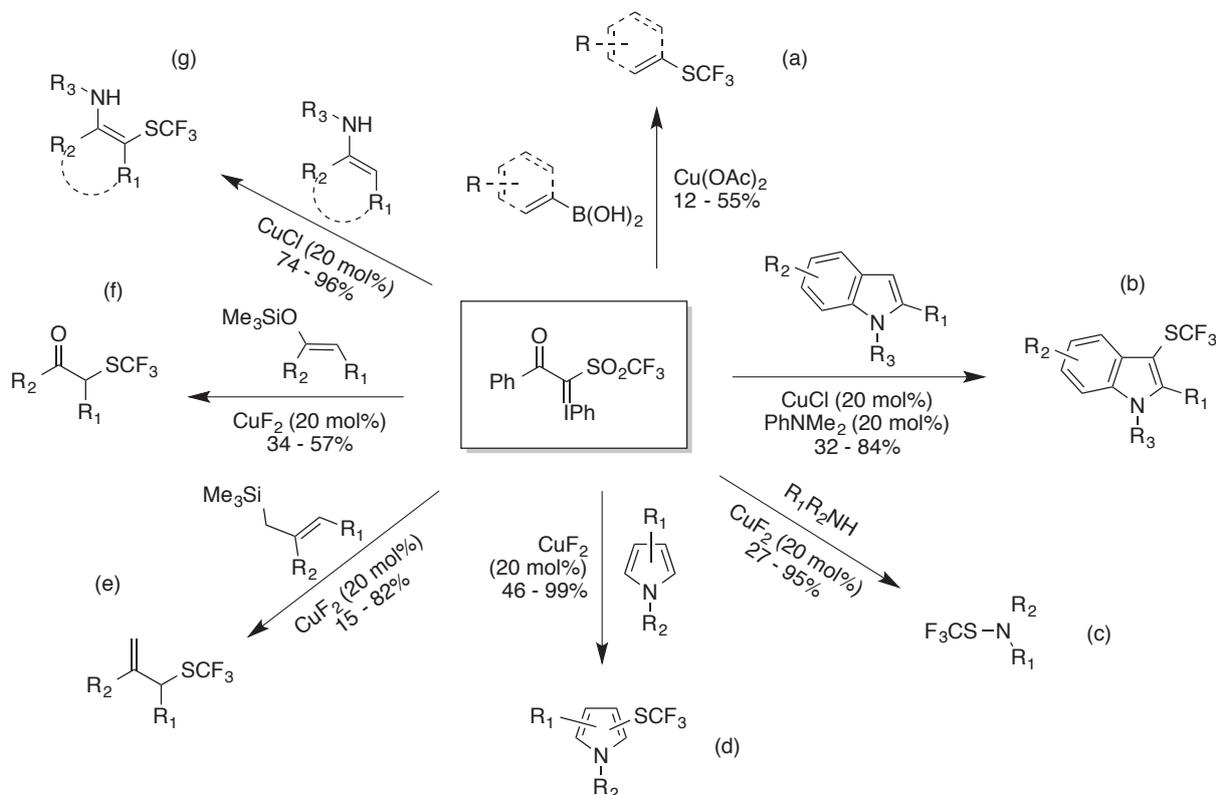
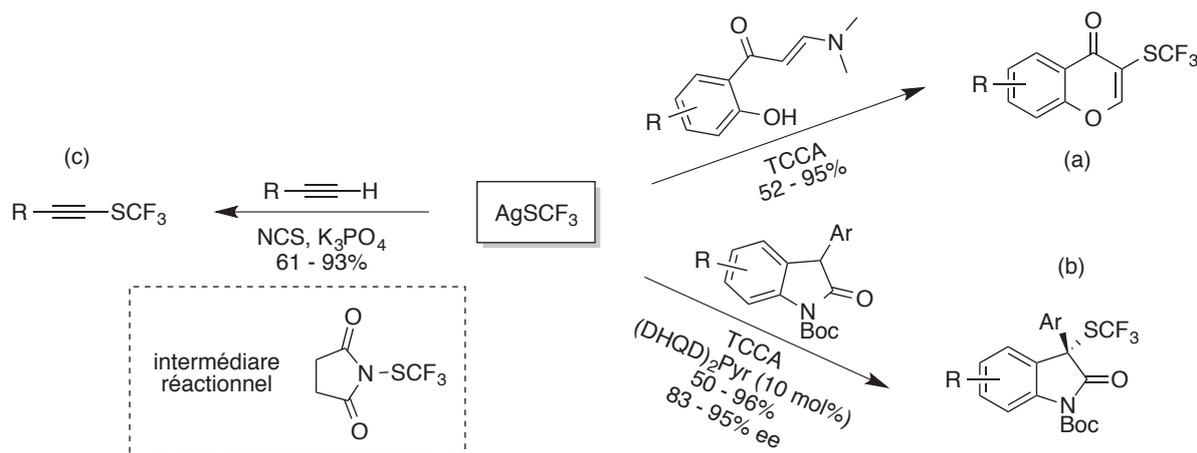


Schéma 63 : Utilisation du réactif de Shibata

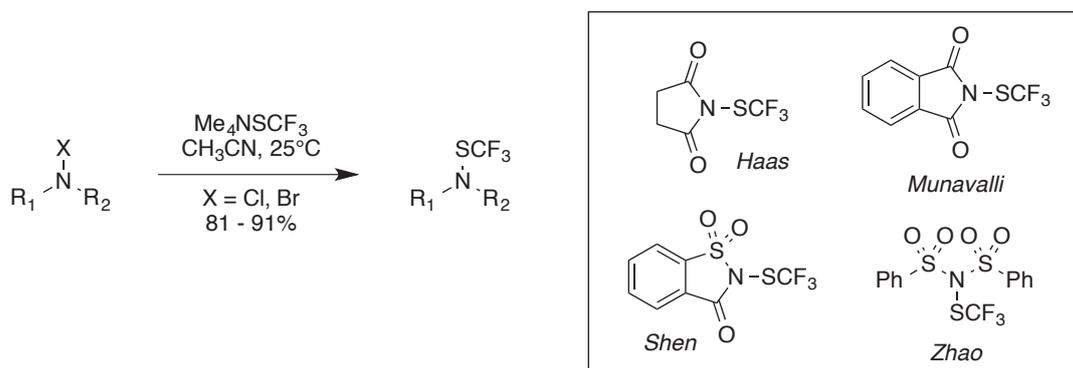
Il faut noter que la présence d'un catalyseur de cuivre est nécessaire dans chaque réaction pour pouvoir activer le réactif.

II.3.B.h. Utilisation de AgSCF₃

D'habitude utilisé pour sa réactivité nucléophile ou radicalaire, AgSCF₃ a également été engagé dans des réactions de trifluorométhylthiolation électrophile (Schéma 64). En effet, en présence d'acide trichloroisocyanurique (TCCA), une espèce SCF₃ (non identifiée clairement) peut réagir avec des énolates (Schéma 64a-b).^[327-328] Des alcynes vrais peuvent réagir en présence de N-chlorosuccinimide pour former les dérivés souhaités avec comme intermédiaire réactionnel proposé la N-trichlorométhylthio-succinimide (Schéma 64c).^[329]

Schéma 64 : Utilisation de AgSCF₃

Cette année, Goossen *et coll.* ont montré qu'il était possible de synthétiser certains des réactifs présentés précédemment à partir de Me₄NSCF₃ (Schéma 65). L'avantage de cette méthode est qu'elle permet de s'affranchir d'un équivalent de métal (Cu ou Ag) nécessaire à leurs synthèses.^[330]

Schéma 65 : Synthèse alternative utilisant Me₄NSCF₃

En 2016, une équipe de recherche a déterminé, par calculs DFT, le paramètre Tt⁺DA (trifluorométhylthio cation-donating ability) de ces réactifs électrophiles comme étant la capacité à donner le cation ⁺SCF₃ (Figure 9).^[331] La valeur du réactif de Zhao a par la suite

aussi été déterminée. Sa valeur de 9,8 kcal/mol montre que c'est le réactif qui a la plus forte capacité électrophile.^[321] Il faut noter que ces calculs ont été faits avec le dichlorométhane comme solvant.

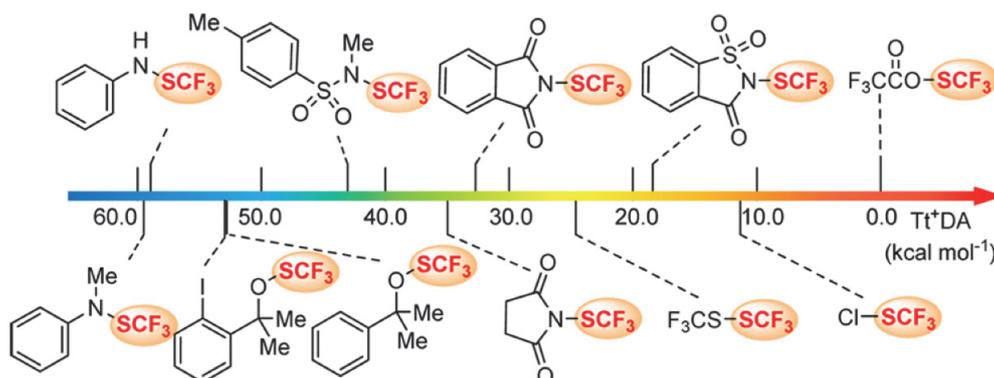


Figure 9 : Echelle relative de la capacité à donner le cation $^+SCF_3$.^[331]

II.3.C. Trifluorométhylthiolation radicalaire

II.3.C.a. Réactifs historiques

Les deux premiers réactifs qui ont été utilisés dans un processus radicalaire ont été le trifluorométhylthiol (CF_3SH) et le chlorure de trifluorométhylsulfényle (CF_3SCl). Harris *et coll.* ont d'abord trifluorométhylthiolé des alcènes^[162, 332-334] puis par la suite des alcanes^[334] par activation UV ou Rayon X (Schéma 66).

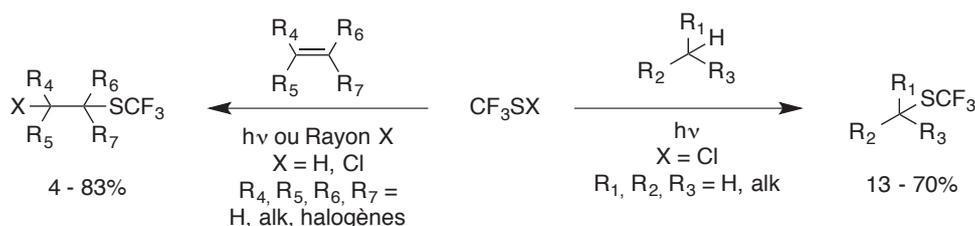
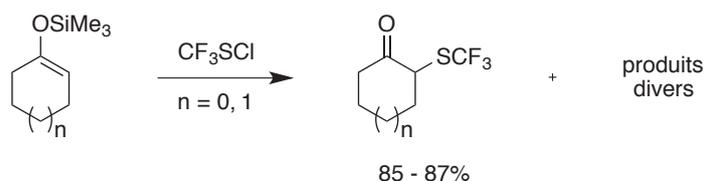


Schéma 66 : Action du CF_3SCl et CF_3SH sur des alcènes et alcanes

A noter que des alcènes « activés » de type cétènes ou acrylates peuvent réagir de la même manière avec CF_3SCl .^[335]

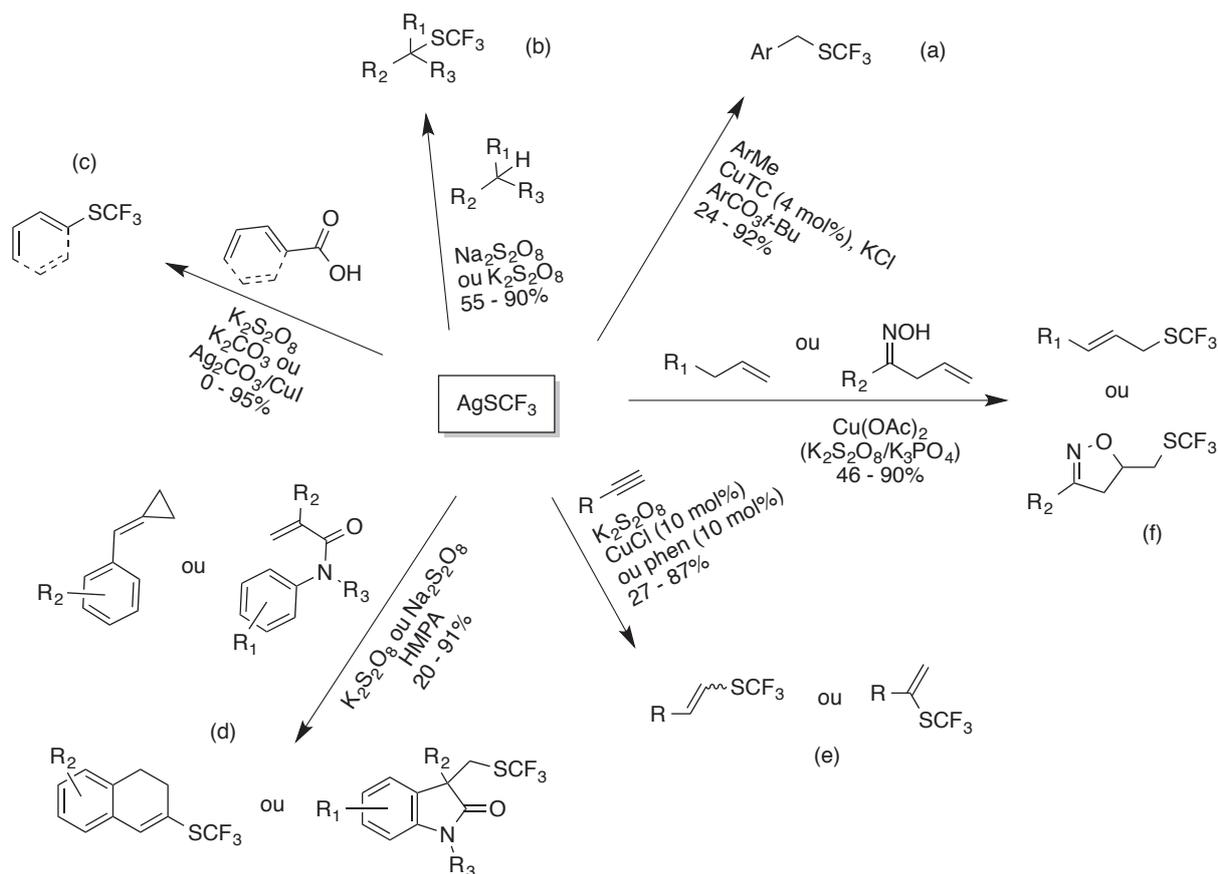
En présence d'éthers d'énols, l'action de CF_3SCl donne un mélange divers de produits trifluorométhylthiolés ce qui a poussé les auteurs à proposer un mécanisme radicalaire (Schéma 67).^[336]

Schéma 67 : Action du CF_3SCI sur des éthers d'énols

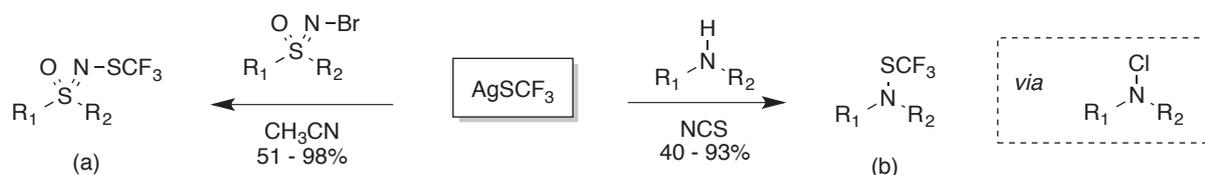
Hormis la volatilité des réactifs et la toxicité avérée de CF_3SCI , ces méthodologies sont limitées au niveau des rendements ainsi que par la multitude de produits présents à la fin de la réaction.

II.3.C.b. Utilisation de réactifs nucléophiles

Certains réactifs utilisés initialement comme nucléophiles ont été par la suite placés en conditions radicalaires. Celui qui apparaît le plus souvent dans la littérature est l'adduit d'argent AgSCF_3 . L'anion $^-\text{SCF}_3$ peut être oxydé en présence d'un oxydant (généralement $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$) pour former le radical $^*\text{SCF}_3$ (Schéma 68). Qing *et coll.* ont montré que les méthyles en positions benzyliques étaient oxydables en présence d'un catalyseur de cuivre (Schéma 68a).^[337] Les liaisons carbone-carbone insaturées ont elles aussi été engagées en conditions radicalaires. Les alcènes activés (Schéma 68d)^[338-339] ou inactivés (Schéma 68f)^[340-341] ont permis d'obtenir des dérivés d'isoxazoles,^[341] d'oxindoles.^[338] Les alcynes internes forment quant à eux des coumarines^[342] ou des spirotriénones^[343] alors que les alcynes terminaux permettent d'obtenir, suivant les conditions, l'addition Markovnikov ou *anti*-Markovnikov accédant à des vinyles trifluorométhylthioéthers (Schéma 68e).^[344] A noter que pour l'addition *anti*-Markovnikov, le ratio E:Z ne dépasse jamais les 70:30. Enfin, des réactions en cascades ont permis de synthétiser des produits sophistiqués.^[345-346] Des acides carboxyliques aryliques ou vinyliques ont pu subir une décarboxylation radicalaire pour accéder à leurs analogues trifluorométhylthiolés (Schéma 68c).^[347-348] Courant 2015, la fonctionnalisation « late-stage » de liaisons $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ a permis la trifluorométhylthiolation sélective des divers composés (Schéma 68b).^[349-350]


 Schéma 68 : Utilisation de AgSCF_3 via des processus radicalaires

Même si les mécanismes de réactions n'ont pas été clairement identifiés, nous pouvons supposer que l'adduit d'argent substitue formellement des dérivés N-halogénés par transfert électronique (Schéma 69). Le groupe de Bolm a ainsi synthétisé des sulfoxymines trifluorométhylthiolées (Schéma 69a)^[351] et celui de Besset des trifluorométhanesulfénamides (Schéma 69b).^[352]


 Schéma 69 : Trifluorométhylthiolation de dérivés azotés grâce au AgSCF_3

En 2016, la trifluorométhylthiolation radicalaire (via un mécanisme type SET) de sels de diazonium catalysée au cuivre a été reportée. Elle utilise néanmoins le trifluorométhylthiolate de tétraméthylammonium comme donneur de $\cdot\text{SCF}_3$ ce qui permet de s'affranchir d'un équivalent d'argent ou de cuivre.^[353]

II.3.C.c. Utilisation de réactifs électrophiles

Deux réactifs généralement utilisés de manière électrophile ont été engagés dans des trifluorométhylthiolations radicalaires. Ils réagissent avec des alcènes^[354] ainsi qu'avec des acides carboxyliques subissant une décarboxylation (Schéma 70).^[355]

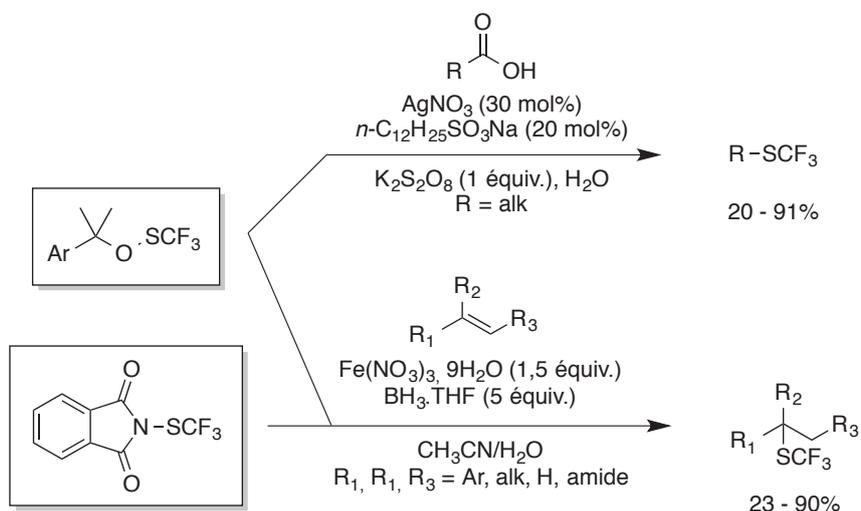


Schéma 70 : Trifluorométhylthiolation radicalaire en présence de réactifs électrophiles

Très récemment, le groupe de Glorius a utilisé un photocatalyseur pour permettre l'activation de liaisons C(sp³)-H non activées et ainsi permettre la trifluorométhylthiolation sélective d'une série de composés (Schéma 71a).^[356] Il a par la suite, toujours par un mécanisme photoredox, fait réagir le réactif de Munavalli sur des acides carboxyliques (Schéma 71b)^[357] et des dérivés du styrène (Schéma 71c).^[358]

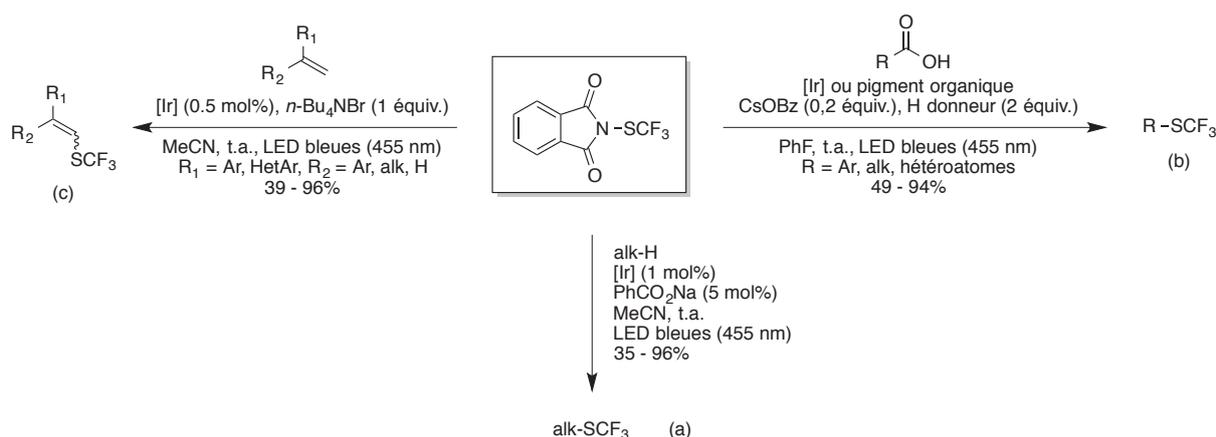


Schéma 71 : Trifluorométhylthiolation *via* des processus photoredox

D'un point de vue mécanistique, les auteurs ont proposé deux cycles catalytiques en synergie dans le cas de la C-H activation. Le premier cycle étant celui du photocatalyseur et le second étant celui du transfert d'atome d'hydrogène (HAT) (Schéma 72).

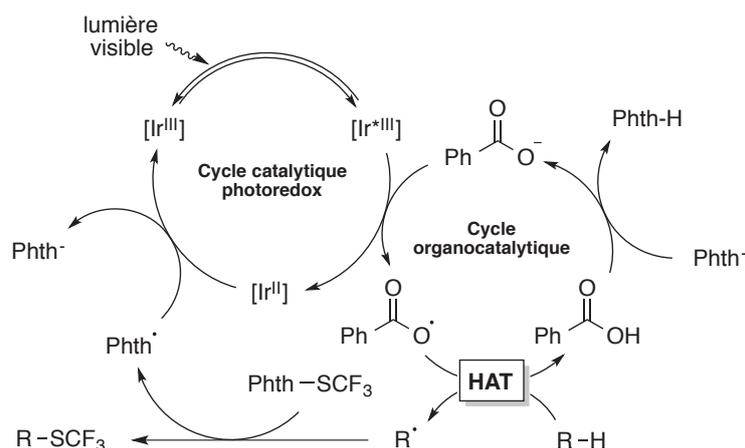


Schéma 72 : Mécanisme proposé

II.3.D. Bilan pour la trifluorométhylthiolation directe

Nous constatons qu'aujourd'hui, la trifluorométhylthiolation dispose d'une grande variété de réactifs permettant d'introduire le groupement SCF_3 *via* différents processus (Tableau 5).

Tableau 5 : Récapitulatif des différentes réactivités

Réactif	Electrophile	Nucléophile	Radicalaire
« Tandem »		✓	
AgSCF_3	✓	✓	✓
CuSCF_3		✓	
Me_4NSCF_3		✓	✓
Zard		✓	
ClSCF_3	✓		✓
CF_3SSCF_3	✓	✓	
Billard	✓	✓	
Munavalli	✓		✓
Shen (sufénate)	✓		✓
Shen (saccharine)	✓		
Zhao	✓		
Shibata	✓		

Certains d'entre eux sont versatiles, c'est le cas de AgSCF_3 qui réagit, suivant les conditions réactionnelles, de manière électrophile, nucléophile ou radicalaire. Il faut noter qu'un des réactifs de Billard (la seconde génération) permet également d'effectuer de la trifluorométhylthiolation nucléophile dans certaines conditions (*cf* III.2. p.89 et III.3. p.101).

II.4. Extrapolation aux analogues perfluorés

Les chaînes perfluorées sont des groupements fonctionnels intéressants dans le domaine des matériaux. Par exemple, elles sont présentes dans les liquides ioniques ou les polymères notamment pour leurs stabilités chimique, thermique et mécanique (*e.g.* Téflon[®], fibres Gore-Tex[®]).^[359] Il est plus rare de trouver des motifs perfluorés en industrie pharmaceutique. Cependant, le Fulvestrant, commercialisé par AstraZeneca sous le nom de Faslodex[®], est utilisé en oncologie pour le cancer du sein chez la femme ménopausée (Figure 10).

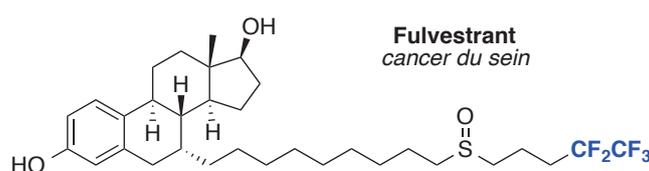


Figure 10 : Fulvestrant

Ainsi, l'association entre une chaîne perfluorée et un atome de soufre pourrait donner accès à de nouvelles propriétés dans les matériaux ou dans l'industrie pharmaceutique.

D'une manière générale, la perfluoroalkylthiolation se calque sur les méthodes utilisées en trifluorométhylthiolation : stratégies indirectes et directes. Il faut noter qu'elle a été beaucoup moins développée et a souvent été utilisée comme exemples « supplémentaires » dans les publications de trifluorométhylthiolation.^[360]

II.4.A. Méthodes indirectes

II.4.A.a. Utilisation des iodures de perfluoroalkyles

Les grands acteurs de la perfluoroalkylation de dérivés soufrés sont les iodures de perfluoroalkyles (R_fI). Comme leur équivalent trifluorométhylé (CF_3I), ces réactifs réagissent avec des thiols ou thiolates par activation photochimique,^[93, 361] en présence d'initiateurs de radicaux (Rongalite[®]),^[110] ou sans activation.^[91, 362-363] Les groupes de Noël et Ritter ont respectivement utilisé des réacteurs en flux continu^[101-102] et un adduit avec la tétraméthylguanidine^[103] pour s'affranchir de la volatilité du trifluoroiodométhane. Ces stratégies ont également été appliquées aux chaînes perfluorées permettant d'accéder à des chaînes en $C_{10}F_{21}$. La perfluoroalkylation de disulfures a également été développée en présence de TDAE^[85] ou de sodium métallique dans l'ammoniac liquide.^[88]

II.4.A.b. Autres réactifs

En 1978, Yagupolskii *et coll.* ont utilisé un sel d'iodonium pour perfluoroalkyler des thiolates de sodium.^[364] Quelques années plus tard, le groupe de Umemoto a utilisé la version triflate du sel pour réaliser, sur une plus large série de composés, la perfluoroalkylation de thiols (Schéma 73).^[365]

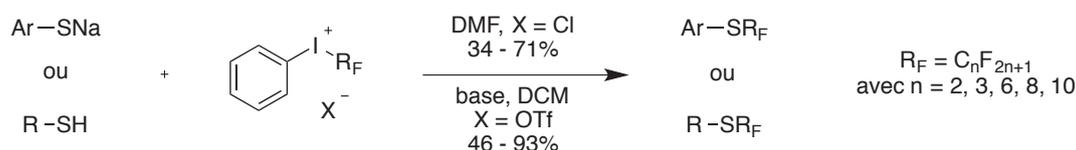


Schéma 73 : Perfluoroalkylation de thiols/thiolates

Après décarboxylation, les perfluorocarboxylates de potassium réagissent avec des disulfures^[76] ou thiocyanates^[366] pour former les composés désirés. Il faut noter que l'instabilité de l'anion R_F^- peut engendrer des sous-produits à cause de la β -élimination d'un fluorure sur la chaîne perfluorée.

Les homologues supérieurs du réactif de Langlois peuvent, après désulfonylation en présence de sels d'argent, perfluoroalkyler radicalairement des thiols (ou disulfures synthétisés *in situ*) (Schéma 74a).^[120] Le pentafluoropropionate de xénon peut lui aussi réaliser la même transformation sur des disulfures (Schéma 74b).^[126]



Schéma 74 : Perfluoroalkylation radicalaire

Comme avec SCF_3 , la stratégie indirecte requiert l'accès préalable à des dérivés soufrés qui ne sont pas forcément commercialement disponibles. C'est pourquoi les méthodes d'introductions directes de groupements SR_F présentent un fort intérêt.

II.4.B. Méthodes directes

Cette stratégie me semble être la plus adéquate pour introduire de manière efficace et rapide le groupement SR_F sur une série de molécule. Malheureusement, il existe très peu de

méthodes permettant cette transformation. Les seules existantes sont des extrapolations de la trifluorométhylthiolation et sont apparues au début des années 2010.

II.4.B.a. Réactifs de Billard

A ma connaissance, la majorité des articles sont issus des réactifs développés par Billard *et coll.* et se basent sur les trifluorométhanésulfénamides (Schéma 75). Les organométalliques (Schéma 75a, d),^[276-277] amidures (Schéma 75b)^[281] ou alcoolates (Schéma 75b)^[279] réagissent aisément avec ces réactifs pour former les produits désirés. Des réactions de type SEAr sur des aromatiques enrichis en électrons sont aussi tolérées (Schéma 75f).^[265] Des disulfures asymétriques perfluoroalkylés peuvent être obtenus à partir de thiols en catalyse acide (Schéma 75e).^[279] Enfin, des alcynes terminaux peuvent être perfluoroalkylthiolés dans des conditions plus douces grâce au système catalytique cuivre/ligand (Schéma 75c). Il faut noter que la charge de catalyseur/ligand dirige la mono ou la bis-addition.^[288]

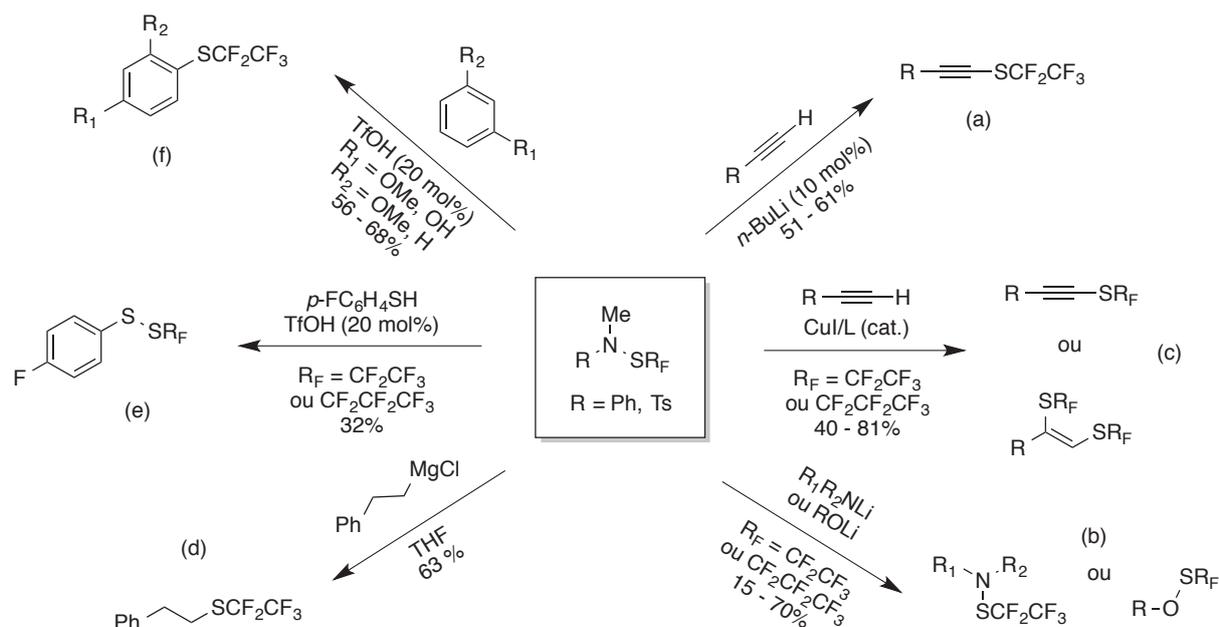


Schéma 75 : Perfluoroalkylthiolation avec les réactifs de Billard

Nous pouvons constater que pendant longtemps, ils ont été les seuls réactifs capables de perfluoroalkylthioler de manière directe. Cela est dû à la synthèse des réactifs et plus précisément aux précurseurs utilisés (Schéma 76). L'accès aux réactifs métalliques MSCF_3 (généralement nucléophiles) se fait à partir du disulfure de carbone^[161, 168, 191, 220] ce qui implique une « chaîne » d'un seul carbone : l'extrapolation aux analogues supérieurs est donc impossible par cette stratégie de synthèse (Schéma 76a). Le même constat est fait avec les

En 1985, la première perfluoroalkylthiolation directe a été décrite. Néanmoins, elle constitue à ma connaissance le seul exemple avant les années 2010. Cependant, ni la source électrophile ni le rendement ne sont précisés (Schéma 78).^[368]

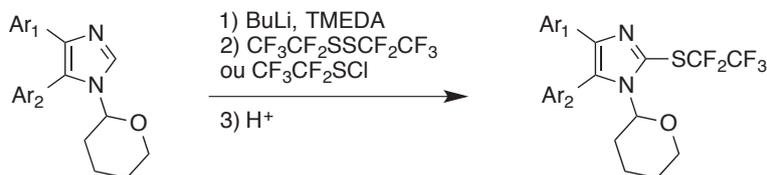


Schéma 78 : Premier exemple de perfluoroalkylthiolation directe

Comme avec la version SCF_3 , les analogues supérieurs du réactif de Langlois peuvent être réduits *in situ* pour former $\text{R}_\text{F}\text{SSR}_\text{F}$ et réagir sur des indoles.^[260]

Enfin, Shibata *et coll.* ont utilisé des dérivés du DAST pour perfluoroalkylthioler des β -céto esters et β -céto sulfones (Schéma 79).^[369]

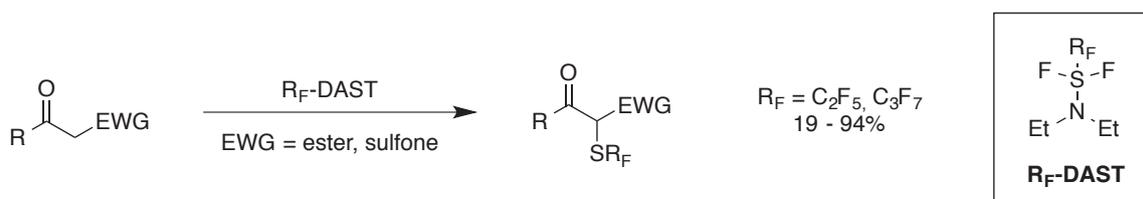


Schéma 79 : Utilisation de R_F -DAST

Les auteurs proposent le mécanisme suivant (Schéma 80). L'énol **A** réagit avec le R_F -DAST pour former l'espèce **B** après élimination de HF. Ce dernier se réarrange pour former l'intermédiaire **C** qui subit ensuite une seconde élimination de HF pour former le produit désiré **D**.

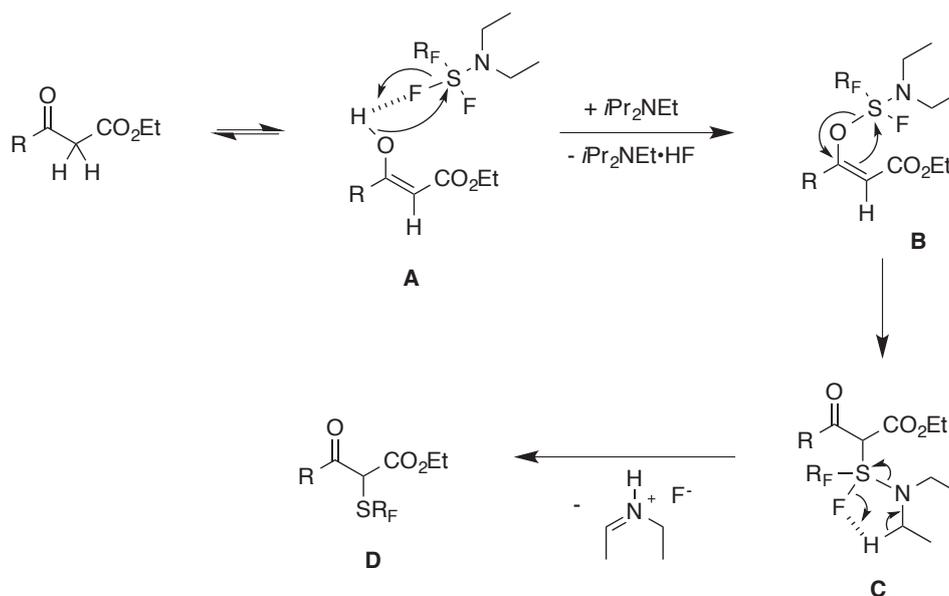


Schéma 80 : Mécanisme proposé

A noter que les auteurs ont aussi trifluorométhylthiolé les mêmes substrats de départ en utilisant le CF_3 -DAST ($\text{R}_F = \text{CF}_3$).

III. Résultats et discussions

Dans cette partie, nous traiterons de 3 projets. Après un rappel bibliographique, les résultats obtenus seront présentés, détaillés et discutés.

III.1. Réactions de couplages avec les acides boroniques

La création de liaisons C(sp²)-C(sp²) est devenue plus accessible grâce à l'émergence des couplages catalysés par les métaux de transitions (*e.g.* Suzuki, Negishi, Stille, *etc.*). La version carbone/hétéroatome s'est aussi beaucoup développée ces dernières années (*e.g.* Buchwald/Hartwig, Chan-Lam, *etc.*) permettant la formation de liaisons carbone-azote/oxygène/soufre.^[370]

III.1.A. Rappels bibliographiques et contexte

Au début des années 2010, plusieurs groupes de recherche ont trifluorométhylthiolé des acides boroniques avec des stratégies différentes : soit par voie nucléophile avec l'anion ⁻SCF₃, soit par voie électrophile. Ainsi, des trifluorométhylthioéthers aryliques, vinyliques ou aliphatiques ont pu être obtenus.

Le couplage type Chan-Lam est unique car il permet de coupler deux nucléophiles : un acide boronique et l'anion ⁻SCF₃ dans des conditions oxydantes (air ou Ag₂CO₃) (Schéma 81). Vicic *et coll.* ont utilisé le Me₄N⁺SCF₃⁻ en présence d'une quantité stœchiométrique de cuivre avec comme simple oxydant l'air (Schéma 81a)^[227] alors que Qing et Duan ont préféré synthétiser *in situ* l'anion ⁻SCF₃ en présence d'un oxydant à base d'argent (Schéma 81b-c).^{[138,}

140]

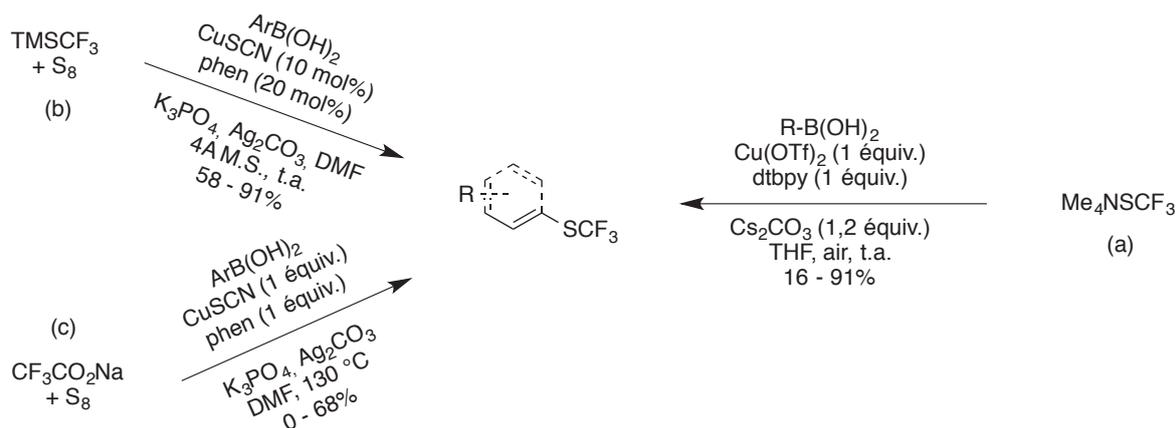


Schéma 81 : Trifluorométhylthiolation oxydante d'acides boroniques

Que ce soit pour le réactif de Munavalli^[292-293] ou celui de Shen & Lu,^[302, 304, 306] une base carbonatée en quantité stœchiométrique semble nécessaire pour effectuer la transformation (Schéma 82).

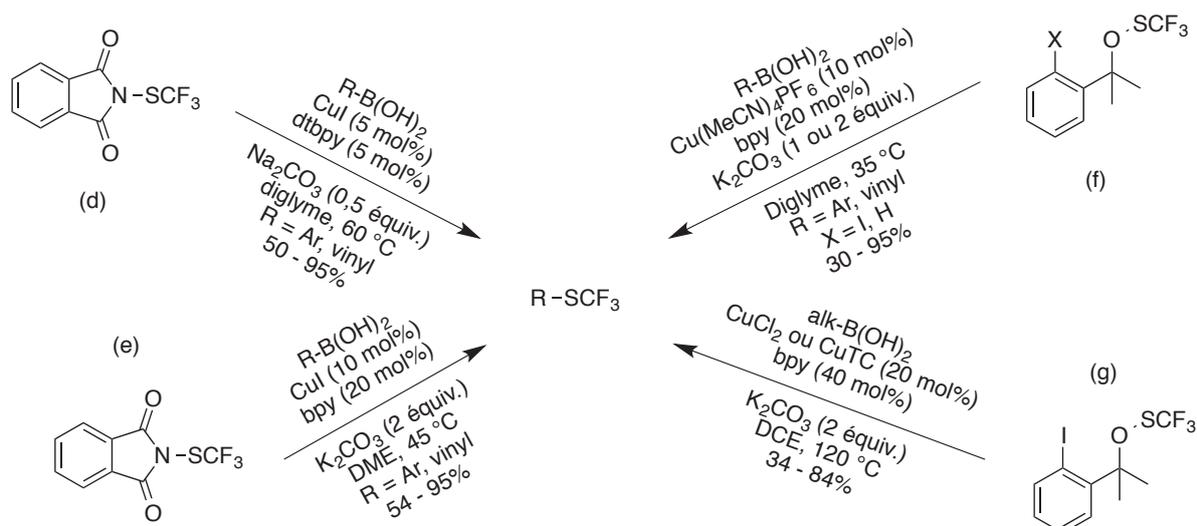


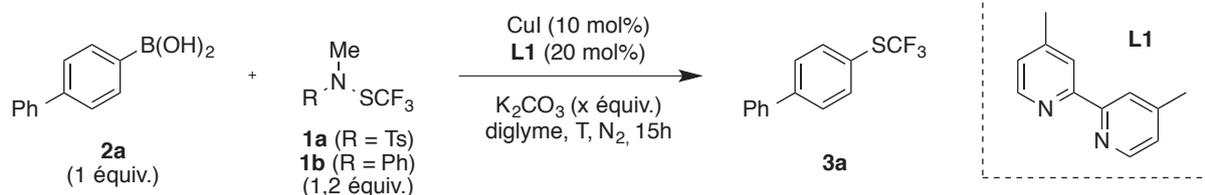
Schéma 82 : Trifluorométhylthiolation d'acides boroniques

Globalement, tous ces réactifs (nucléophiles ou électrophiles) permettent de réaliser la transformation efficacement malgré quelques inconvénients (quantité stœchiométrique de base ou de catalyseur, haute température, oxydant à base d'argent). Nous avons donc décidé de sonder la réactivité des trifluorométhanesulfénamides développés au laboratoire (réactifs de Billard).

III.1.B. Résultats et discussions

Inspiré par les publications précédentes, les réactifs **1a** et **1b** ont été engagés avec l'acide boronique **2a** dans des conditions dites standards (Tableau 6).

Tableau 6 : Optimisation préliminaire

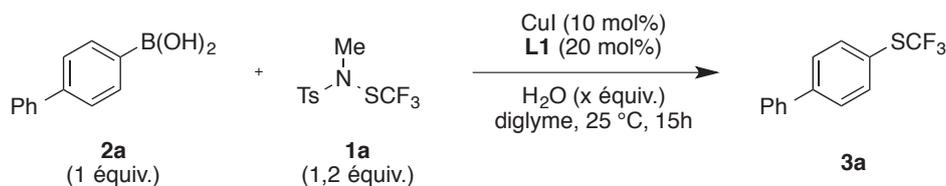


Entrée	1	K ₂ CO ₃ (équiv.)	T (°C)	3a ^[a]
1	1a	2	40 °C	66%
2	1b	2	40 °C	-
3	1a	0,2	40 °C	50%
4	1a	-	40 °C	35%
5	1a	2	25 °C	95%
6	1a	-	25 °C	10%
7 ^[b]	1a	-	25 °C	32%
8 ^[c]	1a	-	40 °C	-
9 ^[c, d]	1a	-	40 °C	-

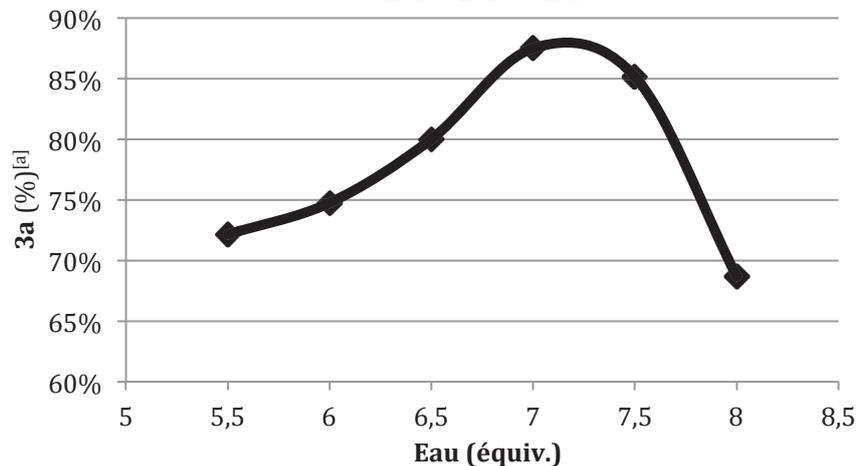
Conditions : **2a** (0,5 mmol), diglyme (1,5 mL) ^[a] rendement dosé par ¹⁹F RMN avec PhOCF₃ comme étalon interne. ^[b] réaction sous atmosphère normale ^[c] absence de **L1** ^[d] absence de CuI.

En présence de base, la « première génération » des trifluorométhanésulfénamides **1b** n'a pas permis d'effectuer le couplage alors que la « seconde » **1a** a donné le produit désiré **3a** avec 66% de rendement (entrées 1-2). La baisse de la quantité de base fait chuter les rendements même si la réaction a toujours lieu en son absence (entrées 3-4). A température ambiante, la réaction est quasi quantitative en milieu basique alors qu'en absence de K₂CO₃, le rendement chute drastiquement (entrées 5-6). A notre surprise, la réaction est tolérée sans atmosphère inerte avec même une amélioration du rendement (entrées 6-7).

Il a été montré qu'un mélange solvant étheré/eau dans une réaction de couplage impliquant un acide boronique pouvait être efficace.^[371-373] Nous avons donc étudié l'ajout d'eau dans notre milieu réactionnel pour en voir les effets (Graphique 3).



Effet de l'eau sur le couplage entre 1a et 2a



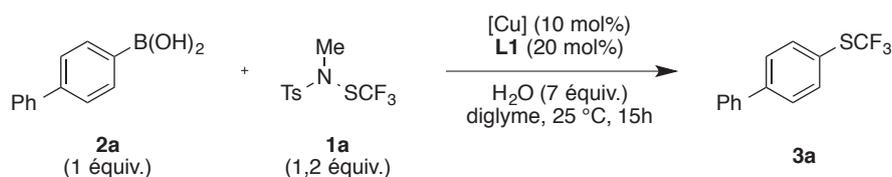
Graphique 3. ^[a] rendement dosé par ¹⁹F RMN avec PhOCF₃ comme étalon interne.

L'ajout d'eau s'est donc avéré être bénéfique pour la réaction avec un optimum à 7 équivalents menant à 88% de rendement dosé.

Nous avons fait le choix ici de continuer l'optimisation sans base (K₂CO₃) malgré l'excellent rendement obtenu (*cf* Tableau 6 entrée 5). En effet, en présence d'eau, le produit de couplage **3a** est obtenu avec un rendement très satisfaisant et l'absence de K₂CO₃ permettra éventuellement de réaliser le couplage sur des substrats baso-sensibles.

Encouragés par ces résultats, une optimisation concernant la source de cuivre, le ligand, le solvant et le nombre d'équivalents des réactifs de départ a été effectuée en commençant par le catalyseur (Tableau 7).

Tableau 7 : Optimisation de la source de cuivre

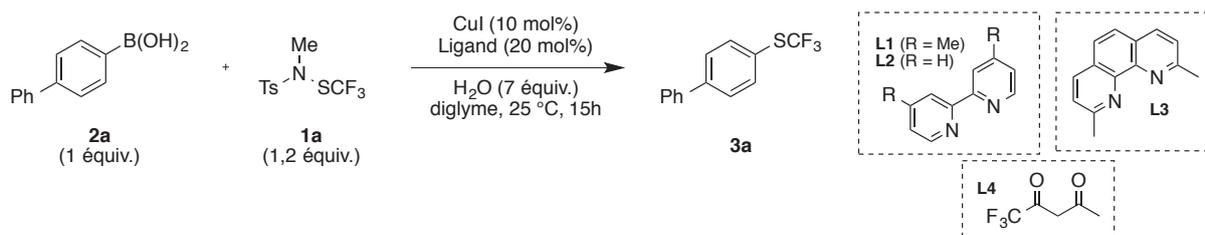


Entrée	[Cu]	3a ^[a]
1	CuI	88%
2	CuCl	68%
3	Cu ₂ O	12%
4	CuMeSal	58%
5	CuSCN	74%
6	CuTC	41%
7	CuCN	86%
8	CuNO ₃ (phen)(PPh ₃) ₂	20%
9	CuBr ₂	-
10	Cu(OAc) ₂	-
11	CuSO ₄ ·5H ₂ O	-

Conditions : **2a** (0,5 mmol), diglyme (1,5 mL) ^[a] rendement dosé par ¹⁹F RMN avec PhOCF₃ comme étalon interne.

Nous remarquons que CuI ou CuCN permettent de former **3a** avec de bons rendements (entrées 1 et 7). De plus, les cuivres I ont tous permis la réaction (entrées 1-8) alors que les cuivres II sont restés inefficaces (entrées 9-11). Le ligand a ensuite été étudié (Tableau 8).

Tableau 8 : Optimisation du ligand

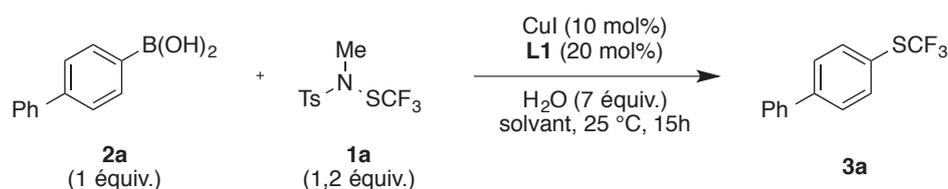


Entrée	Ligand	3a ^[a]
1	L1	88%
2	L2	70%
3	1,10-phénantroline	80%
4	L3	-
5	TMEDA	32%
6	DMEDA	18%
7	Proline	-
8	L4	-

Conditions : **2a** (0,5 mmol), diglyme (1,5 mL) ^[a] rendement dosé par ¹⁹F RMN avec PhOCF₃ comme étalon interne.

Encore une fois, notre résultat initial était le meilleur (entrée 1) malgré l'efficacité de la bipyridine **L2** et de la phénantroline (entrées 2-3). Cependant, la réaction est totalement inhibée lorsque l'encombrement stérique devient trop important avec la néocuproïne (entrée 4). L'influence des solvants a ensuite été étudiée en notant que ces derniers étaient anhydres de façon à contrôler la quantité d'eau introduite (Tableau 9).

Tableau 9 : Optimisation du solvant



Entrée	Solvant	3a ^[a]
1	Diglyme	88%
2	DME	86%
3	THF	72%
4	Dioxane	78%
5	CH ₃ CN	70%
6	EtOAc	10%
7	MeOH	42%
8	Ethylène glycol	-
9	H ₂ O	-
10	DMF	-
11	DMSO	-
12	DCM	54%
13	Toluène	16%

Conditions : **2a** (0,5 mmol), solvant (1,5 mL)

^[a] rendement dosé par ¹⁹F RMN avec PhOCF₃ comme étalon interne.

D'une manière générale, les solvants éthers forment **3a** avec de bons rendements (entrées 1-4) avec le diglyme comme meilleur candidat. Parmi les solvants protiques, seul le méthanol a permis d'obtenir le produit désiré (entrées 7-9). Des rendements modérés ont été obtenus avec les solvants non miscibles avec l'eau (entrées 12-13) alors que ceux montrant une polarité très marquée sont restés inefficaces (entrées 10-11). Le dernier paramètre étudié a été le nombre d'équivalents de **2a**, **1a**, CuI et **L1** (Tableau 10).

Tableau 10 : Optimisation des équivalents de réactifs

Entrée	2a (équiv.)	1a (équiv.)	CuI (mol%)	L1 (mol%)	3a ^[a]
1	1	1,2	10	20	88%
2	1	1,5	10	20	36%
3	1	1	10	20	55%
4	1,5	1	10	20	84%
5	1	1,2	10	10	78%
6	1	1,2	5	5	47%
7	1	1,2	5	10	82%

Conditions : 1 équiv. = 0,5 mmol, diglyme (1,5 mL)
^[a] rendement dosé par ¹⁹F RMN avec PhOCF₃ comme étalon interne.

L'acide boronique de départ pouvant mener à une quantité non négligeable de sous-produits (*e.g.* protodéborilation, oxydation, homocouplage, homocouplage oxydant),^[374] il a semblé important de contrôler le ratio **2a/1a**, le meilleur étant 1,2 équivalent de **1a** pour 1 équivalent d'acide boronique **2a** (entrées 1-4). La charge catalytique et le ratio [Cu]/L ont montré les meilleurs résultats pour 20 mol% de ligand et 10 mol% de CuI (entrées 1, 5-7).

Avec les conditions optimales en main, la réaction a été étendue à divers acides boroniques afin de sonder les limites de la réaction (Schéma 83). Des acides boroniques aromatiques riches ou pauvres en électrons ont donc été trifluorométhylthiolés. La réaction tolère beaucoup de groupes fonctionnels tels que les cétones, halogènes, éthers, nitriles ou alcools. De plus, l'encombrement stérique ne semble pas être délétère pour les rendements (**3g-h**) au même titre que la présence de protons labiles (**3o-p**). Seul l'acide carboxylique **3n** inhibe la réaction, ce qui peut s'expliquer par la protonation du ligand azoté. Les acides boroniques hétéroaromatiques ont eux aussi été trifluorométhylthiolés. Malheureusement, certains n'ont pas pu être obtenus tels que les dérivés de pyridines (**3r-s**) ou l'isoquinoléine **3u**. La réaction peut être étendue aux acides boroniques vinyliques. Nous remarquons qu'à l'exception du composé **3ae**, seuls les dérivés styréniques ont donné de bons rendements.

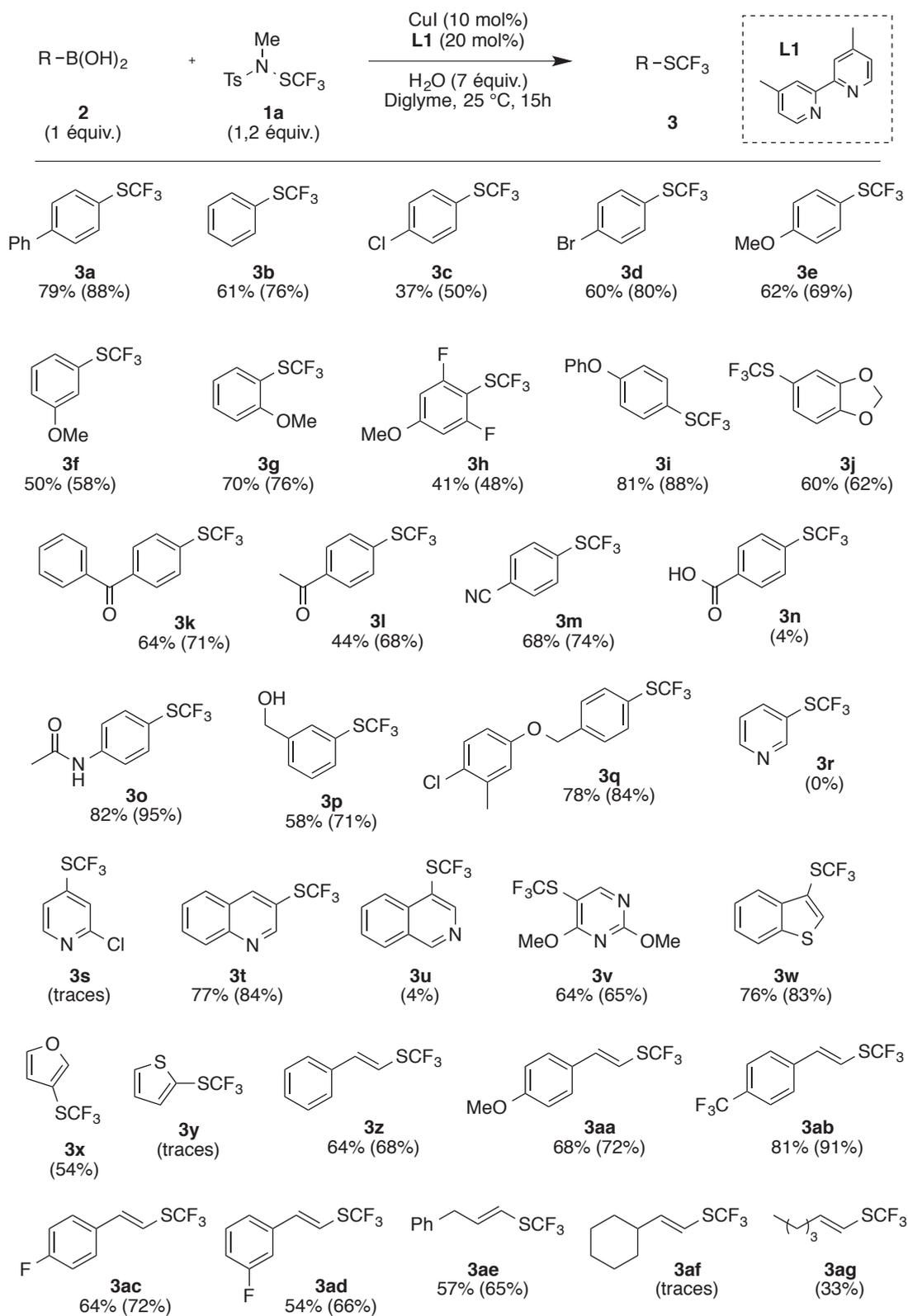


Schéma 83 : Exmplification de la réaction

Dans un second temps, nous avons souhaité étendre la réaction aux analogues perfluorés (Schéma 84). Malheureusement, ni les conditions optimisées précédemment, ni une nouvelle optimisation n'ont permis de détecter le produit **4a** ou **4b**.

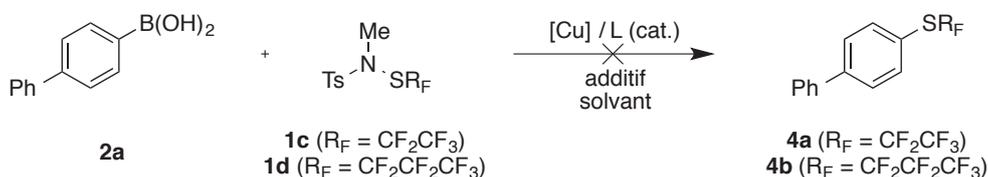
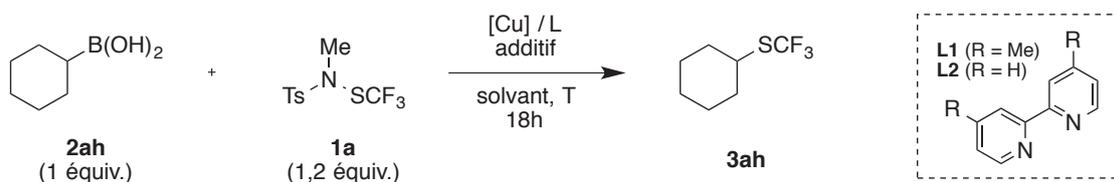


Schéma 84 : Extension aux analogues perfluorés

Enfin, une optimisation a été réalisée sur des acides boroniques aliphatiques de manière à créer des liaisons C(sp³)-SCF₃ et ainsi étendre la réactivité des trifluorométhanesulfénamides (Tableau 11).

Tableau 11 : Optimisation avec des acides boroniques aliphatiques



Entrée	[Cu]	Ligand	T (°C)	Solvant	3ah ^[a]
1 ^[b]	CuI (10 mol%)	L1 (20 mol%)	25 °C	Diglyme	-
2	CuI (20 mol%)	L2 (40 mol%)	120 °C	Diglyme	traces
3	CuI (20 mol%)	L2 (40 mol%)	120 °C	CH ₃ CN	traces
4	CuI (20 mol%)	L2 (40 mol%)	120 °C	DCE	9%
5	CuI (20 mol%)	L2 (40 mol%)	100 °C	DCE	-
6	CuTC (20 mol%)	L2 (40 mol%)	120 °C	DCE	14%
7	CuOTf (20 mol%)	L2 (40 mol%)	120 °C	DCE	traces
8	CuMeSal (20 mol%)	L2 (40 mol%)	120 °C	DCE	12%
9	CuBr ₂ (20 mol%)	L2 (40 mol%)	120 °C	DCE	traces
10	CuTC (20 mol%)	L1 (40 mol%)	120 °C	DCE	7%
11	CuTC (20 mol%)	phen (40 mol%)	120 °C	DCE	6%
12	CuTC (20 mol%)	L2 (40 mol%)	160 °C (μW)	DCE	9%
13 ^[b]	CuI (20 mol%)	L2 (40 mol%)	120 °C	DCE	5%
14 ^[c]	CuI (20 mol%)	L2 (40 mol%)	120 °C	DCE	10%

Conditions : **2ah** (0,5 mmol), solvant (1,5 mL) ^[a] rendement dosé par ¹⁹F RMN avec PhOCF₃ comme étalon interne. ^[b] Ajout de 7 équiv. de H₂O. ^[c] Ajout de 2 équiv. de K₂CO₃.

Les conditions optimales trouvées pour les acides boroniques aryliques ou vinyliques n'ont pas permis de détecter **3ah** (entrée 1). Inspirés par les travaux de Shen *et coll.*,^[306] le chauffage a permis d'observer la formation du produit désiré (entrées 2-4). Nous observons que la

température est un facteur important car une petite différence influe grandement sur le rendement (entrées 4-5). L'optimisation de la source de cuivre n'a permis d'augmenter que légèrement l'efficacité du couplage (entrées 6-9) avec comme meilleur ligand la bi-pyridine **L2** (entrées 10-11). Enfin, l'ajout d'eau ou de base inorganique n'a pas permis d'obtenir de résultats satisfaisants (entrées 13-14). Il faut noter que K_2CO_3 dégrade probablement le réactif **1a** à haute température car sa conversion était complète contrairement aux essais sans base.

Face aux rendements jugés trop faibles, l'optimisation n'a pas été poursuivie.

Afin d'expliquer ces résultats et en nous basant sur la littérature, nous pouvons proposer un mécanisme pour la transformation étudiée. Il faut noter que dans les publications impliquant un réactif électrophile (Munavalli^[292-293] ou Shen^[302, 304, 306]), aucune étude mécanistique n'est proposée par les auteurs.

Dans la littérature, il a été montré que lors d'une réaction type Ullmann, le catalyseur de cuivre (**A**) forme dans un premier temps un complexe avec le nucléophile (**B** puis **C**) pour ensuite réagir avec l'halogénure d'aryle et ainsi former le produit désiré (**D**) et régénérer le catalyseur (Schéma 85).^[375] Ce mécanisme est également admis avec des nucléophiles de type pinacol ester.^[376-378]

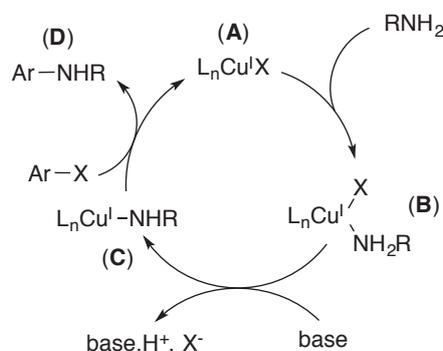


Schéma 85 : Mécanisme type Ullmann

Plusieurs mécanismes sont envisageables pour passer de (**C**) à (**A**) : une addition oxydante (A.O.) suivie d'une élimination réductrice (E.R.) ; un mécanisme de type SET ; un mécanisme type IAT (Iodine Atome Transfert) ou une métathèse de liaisons σ . En 2013, le groupe de Weng et Huang a synthétisé et isolé le complexe de cuivre (**E**) pour trifluorométhylthioler des halogénures d'aryle.^[206] Il est important de noter que dans cette réaction, le nucléophile est l'anion $^-SCF_3$ et l'électrophile est l'halogénure d'aryle. Les calculs DFT ont ici montré que c'est l'addition oxydante puis l'élimination réductrice qui étaient favorisées (Schéma 86).

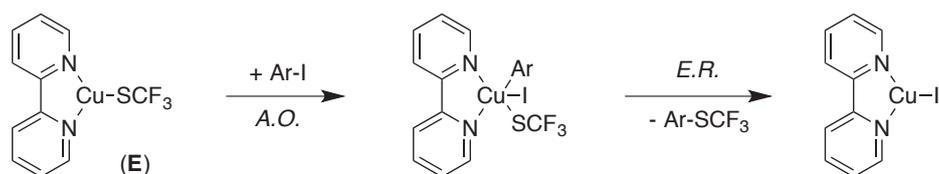


Schéma 86 : Addition oxydante / Elimination réductrice

Ces résultats corroborent donc l'hypothèse faite précédemment (Schéma 85) : l'espèce (**E**) formée par réaction du nucléophile (ici $^-SCF_3$) avec le catalyseur peut réagir avec l'électrophile (Ar-I) *via* une addition oxydante / élimination réductrice.

Un autre point important à soulever est le degré d'oxydation du cuivre au moment de l'élimination réductrice. Deux voies ont été proposées lors de réactions de type Chan-Lam (Schéma 87).^[379] Les auteurs expliquent que le mécanisme de médiamutation (Schéma 87A, équation *ii*) paraît problématique car la stabilité des espèces Cu^0 , Cu^I et Cu^{II} dans le méthanol est en faveur de la dismutation de Cu^I en Cu^0 et Cu^{II} . Le mécanisme proposé est donc en faveur d'une élimination réductrice à partir de Cu^{III} (Schéma 87B).

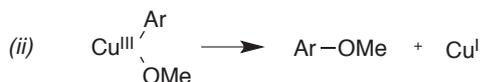
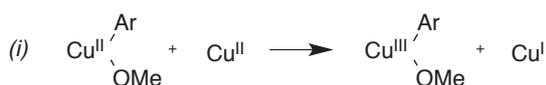
(A) Elimination réductrice à partir de Cu^{II} (B) Elimination réductrice à partir de Cu^{III} 

Schéma 87 : Degré d'oxydation du cuivre lors de l'élimination réductrice

La dernière étape à prendre en compte est la transmétallation de l'acide boronique. Des études ont montré que pour des réactions pallado-catalysées (*e.g.* couplage de Suzuki), la voie B était favorisée (Schéma 88).^[380-381] C'est pourquoi l'ajout de base est nécessaire dans ce type de réaction.

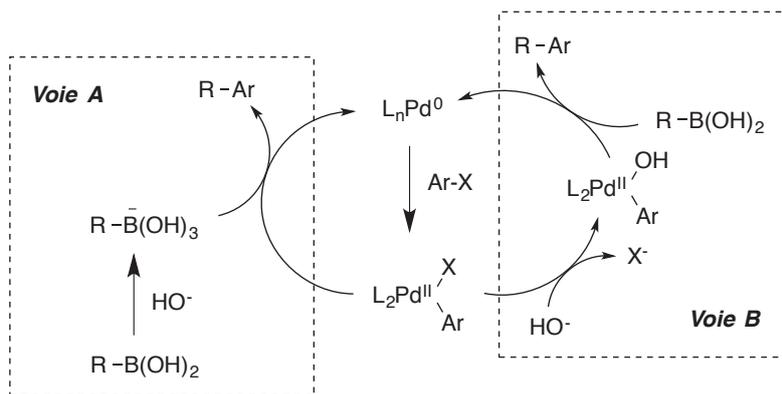


Schéma 88 : Boronate versus espèce Pd-OH

De plus, l'état de transition est un cycle à 4 membres lors de la transmétalement.^[381] Ceci est aussi le cas pour les réactions impliquant une catalyse au cuivre (Schéma 89).^[374]

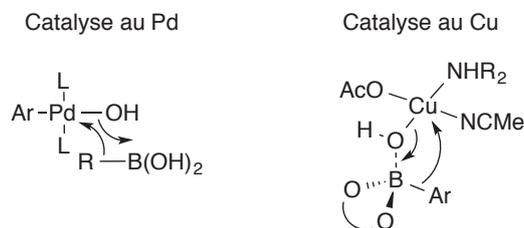


Schéma 89 : Transmétalement à 4 centres

Avant de proposer un mécanisme pour la trifluorométhylthiolation d'acides boroniques catalysée au cuivre, il faut expliquer le rôle de l'eau dans la réaction. En effet, l'ajout de 7 équivalents a permis de passer d'un rendement de 32% à 88%. Plusieurs hypothèses sont possibles :

- En milieu anhydre, il existe un équilibre entre l'acide boronique et la boroxine correspondante (Schéma 90). L'ajout d'eau permettrait de déplacer l'équilibre vers l'acide boronique.^[382]

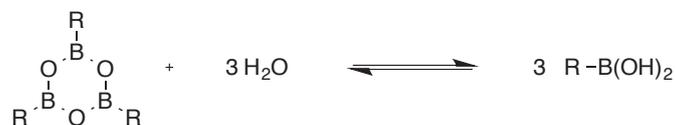


Schéma 90 : Equilibre acide boronique / boroxine

- L'eau aiderait simplement à solubiliser le complexe de cuivre.

- L'eau formerait avec le cuivre l'espèce active permettant la transmétallation (Schéma 91).

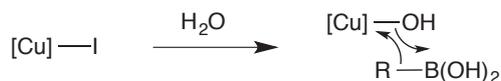


Schéma 91 : Espèce active de cuivre

En tenant compte des hypothèses faites précédemment, il est possible de proposer un cycle catalytique permettant de trifluorométhylthioler les acides boroniques.

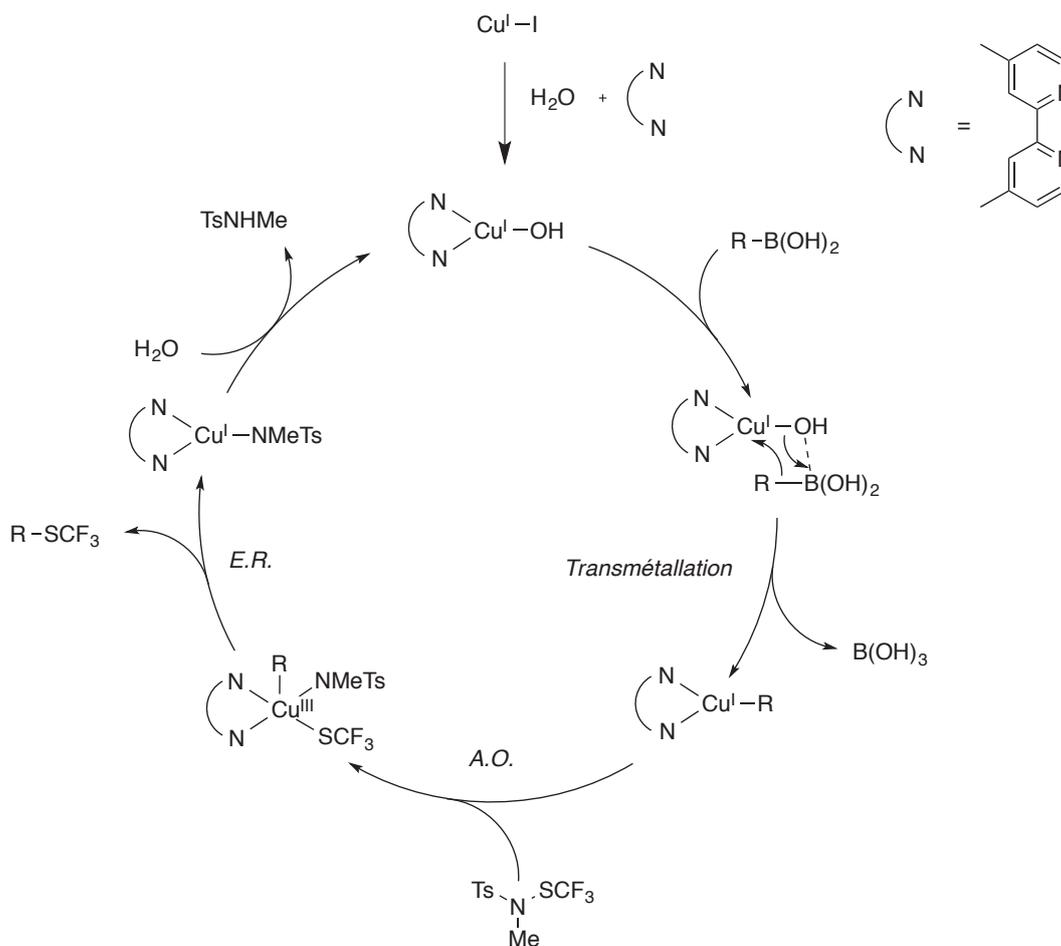


Schéma 92 : Mécanisme proposé

III.1.C. Conclusions

Une méthode efficace et complémentaire de trifluorométhylthiolation d'acides boroniques en conditions douces a été développée.^[383] En effet, l'ajout de base inorganique n'est pas nécessaire pour accéder aux molécules désirées avec de bons rendements. Néanmoins, seuls les acides boroniques aryliques, hétéroaryliques ou vinyliques réagissent efficacement avec le

trifluorométhanesulfénamide de deuxième génération. Même si le rôle de l'eau reste encore à clarifier, l'ajout d'une quantité précise est cependant crucial.

III.2. Réactions de type Umpolung avec les dérivés contenant un nucléofuge

Concept introduit dans les années 1970 par D. Seebach et E. J. Corey, la réaction d'Umpolung permet d'inverser la polarité d'un atome dans le but de réaliser d'autres réactions jusqu'alors impossibles à réaliser.^[384] Le premier exemple décrit dans la littérature a été appliqué sur des aldéhydes pour formellement former un « anion acyle » réagissant sur des électrophiles (dérivés halogénés, carbonyles, époxydes) (Schéma 93).^[385]

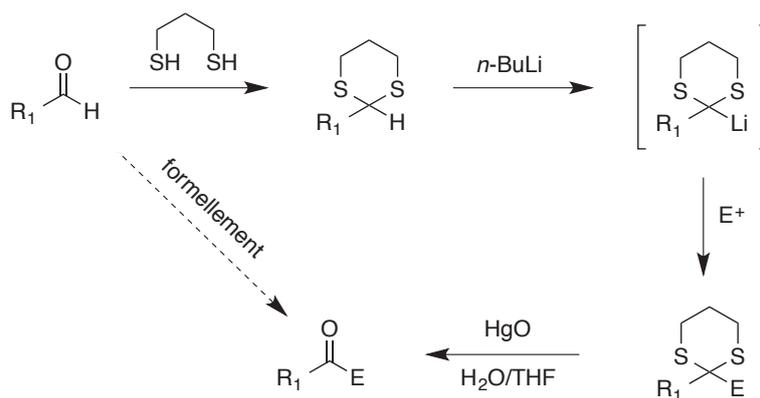


Schéma 93 : Concept d'Umpolung

Ce concept a par la suite été repris et des variantes sont apparues comme par exemple la réaction de Stetter.^[386]

III.2.A. Rappels bibliographiques et contexte

Des dérivés halogénés ont été engagés dans des réactions de substitutions nucléophiles afin d'introduire le groupement SCF_3 sur des carbones hybridés sp^3 . Cette stratégie a été appliquée très tôt dans l'histoire de la trifluorométhylthiolation directe avec $\text{Hg}(\text{SCF}_3)_2$ mais la majorité des exemples rapportés dans la littérature utilise AgSCF_3 ^[170-172] ou $(\text{bpy})\text{CuSCF}_3$ (Schéma 94).^[212-213, 215] Globalement, il est possible de faire réagir les positions activées (benzyliques, allyliques, propargyliques) ainsi que les non-activées (aliphatiques).

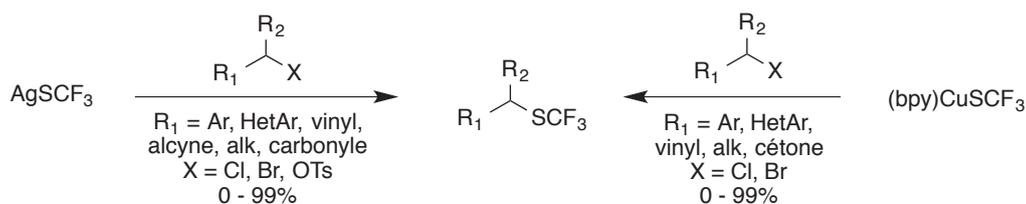


Schéma 94 : Trifluorométhylthiolation de dérivés halogénés

Cette stratégie s'est montrée efficace et facile à mettre en œuvre pour installer le groupement SCF_3 sur des carbones sp^3 . Néanmoins, les inconvénients majeurs restent l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de métal ainsi que l'instabilité de AgSCF_3 en condition aérobie. De plus, ces réactifs ne permettent pas d'introduire des groupements perfluorés de type SR_F . En effet, aucun exemple n'est décrit dans la littérature à ma connaissance.

Le projet présenté ici a eu pour but de réaliser la substitution nucléophile de dérivés halogénés par l'anion SCF_3^- issu de l'inversion de polarité des trifluorométhanésulfénamides développés au laboratoire. Cette stratégie permettrait de s'affranchir de métal et utiliserait un réactif stable.

III.2.B. Résultats et discussions

Depuis 2008, il a été montré que les réactifs de Billard étaient des donneurs de $^+\text{SCF}_3$ qui réagissaient avec divers nucléophiles ce qui indique une polarisation de la liaison N-S. Dans le but de réaliser des substitutions nucléophiles, il a fallu inverser la polarité de cette liaison grâce à la formation d'une espèce transitoire pour former l'anion SCF_3^- *in situ* (Schéma 95).

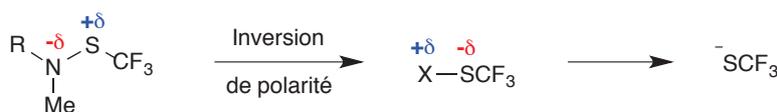
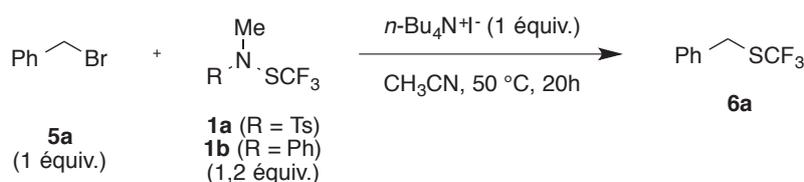


Schéma 95 : Inversion de polarité des trifluorométhanésulfénamides

En 1985, Minkwitz *et coll.* ont étudié la réactivité de $\text{CF}_3\text{S-I}$.^[387] Ils en ont déduit que cette espèce se comportait comme le monochlorure d'iode Cl-I et donc que l'iode était polarisé $+\delta$. En s'appuyant sur ces travaux, nous avons donc étudié l'influence d'iodures sur les trifluorométhanésulfénamides pour former I-SCF_3 *in situ*. Les résultats préliminaires ont montré que seule la seconde génération **1a** permettait de réaliser la substitution nucléophile du bromure de benzyle **5a** (substrat modèle) (Tableau 12).

Tableau 12 : Réactivité Umpolung des trifluorométhanesulfénamides

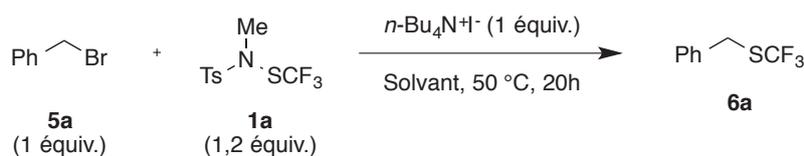


Entr\u00e9e	1	6a ^[a]
1	1a	52%
2	1b	-

Conditions : **5a** (0,5 mmol), CH₃CN (1 mL)
^[a] rendement dos\u00e9 par ¹⁹F RMN avec PhOCF₃ comme \u00e9talon interne

Afin d'optimiser les r\u00e9sultats pr\u00e9liminaires, l'influence de plusieurs facteurs a \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9e en commen\u00e7ant par les solvants (Tableau 13).

Tableau 13 : Influence des solvants



Entr\u00e9e	Solvant	6a ^[a]
1	CH ₃ CN	52%
2	DCM	32%
3	THF	54%
4	DMF	68%
5	Diglyme	54%
6	Ac\u00e9tone	76%

Conditions : **5a** (0,5 mmol), solvant (1 mL)
^[a] rendement dos\u00e9 par ¹⁹F RMN avec PhOCF₃ comme \u00e9talon interne

La r\u00e9action fonctionne dans les solvants polaires ou apolaires mais le meilleur r\u00e9sultat est obtenu dans l'ac\u00e9tone. La temp\u00e9rature ainsi que le temps de r\u00e9action ont ensuite \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9s (Tableau 14).

Tableau 14 : Influence de la température et du temps de réaction

Entrée	T (°C)	t (h)	Conversion 1a ^[a]	6a ^[a]
1	50 °C	20	100%	76%
2	80 °C	20	100%	70%
3	25 °C	20	62%	55%
4	40 °C	20	92%	75%
5	40 °C	6	78%	58%
6	40 °C	30	95%	79%

Conditions : **5a** (0,5 mmol), acétone (1 mL) ^[a] rendement dosé par ¹⁹F RMN avec PhOCF₃ comme étalon interne

Il est nécessaire de chauffer le milieu réactionnel à minimum 40 °C pour obtenir des rendements supérieurs à 70% (entrées 1-4). Pour rappel, 1,2 équivalents de **1a** sont engagés dans la réaction donc la conversion idéale devrait être de 83%. Nous observons des conversions supérieures ce qui implique que le réactif **1a** se dégrade. C'est pourquoi, malgré le bon résultat obtenu avec une température de 50 °C, nous avons préféré travailler à 40 °C car la conversion de **1a** n'était pas complète (entrées 1 et 4). Enfin, après 20 heures à 40 °C, la réaction n'est pas significativement plus efficace, c'est pourquoi le temps optimal a été fixé à 20 heures (entrées 4-6). La source d'iodure a ensuite été optimisée (Tableau 15).

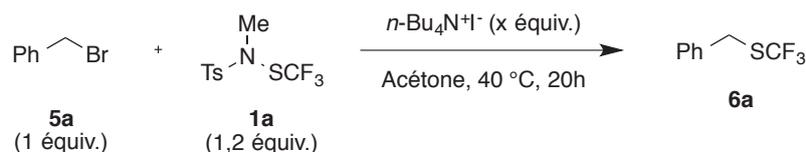
Tableau 15 : Influence de la source d'iodure

Entrée	M ⁺ X ⁻	6a ^[a]
1	<i>n</i> -Bu ₄ N ⁺ I ⁻	75%
2	Et ₄ N ⁺ I ⁻	65%
3	Me ₄ N ⁺ I ⁻	9%
4	H ₄ N ⁺ I ⁻	-
5	Na ⁺ I ⁻	5%
6	K ⁺ I ⁻	24%
7	18-C-6, K ⁺ I ⁻	78%
8	<i>n</i> -Bu ₄ N ⁺ Br ⁻	6%
9	<i>n</i> -Bu ₄ N ⁺ Cl ⁻	-

Conditions : **5a** (0,5 mmol), acétone (1 mL) ^[a] rendement dosé par ¹⁹F RMN avec PhOCF₃ comme étalon interne.

Nous constatons que l'effet de la dissociation de l'iodure vis-à-vis du contre-ion est significatif (entrées 1-3). Plus l'iodure est dissocié du cation, plus la réaction est efficace. Cette tendance est confirmée avec l'action de l'iodure de potassium en présence ou non d'un éther couronne (entrées 6-7). Lorsque le chlorure ou bromure de tétrabutylammonium est engagé dans la réaction, le réactif **1a** est complètement consommé menant au maximum à 6% de **6a** (entrée 8-9). Le dernier paramètre étudié a été les équivalents d'iodures (Tableau 16).

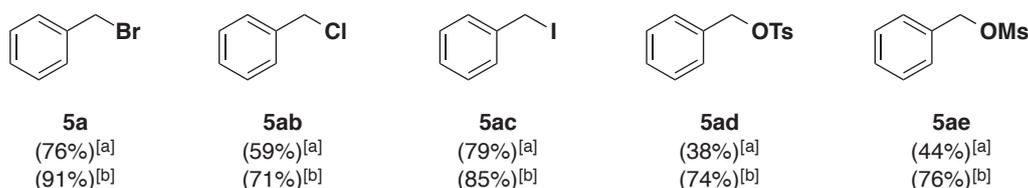
Tableau 16 : Influence des équivalents d'iodures



Entrée	<i>n</i> -Bu ₄ N ⁺ I ⁻ (équiv.)	6a ^[a]
1	1	75%
2	1,2	76%
3	1,5	87%
4	2,2	91%
5	2,4	84%
6	0,2	17%

Conditions : **5a** (0,5 mmol), acétone (1 mL)^[a] rendement dosé par ¹⁹F RMN avec PhOCF₃ comme étalon interne.

La source d'iodure doit être en quantité stœchiométrique avec 2,2 équivalents comme optimum (entrée 4). Avant d'étendre la réaction à d'autres composés halogénés, nous avons fait varier la nature du groupement partant pour en étudier son influence en appliquant les conditions correspondantes aux entrées 2 et 4 du Tableau 16 (Figure 11).



Rendements dosés par ¹⁹F RMN (PhOCF₃ comme étalon interne). [a] *n*-Bu₄N⁺I⁻ (1,2 équiv.) [b] *n*-Bu₄N⁺I⁻ (2,2 équiv.)

Figure 11 : Influence du groupement partant

Nous constatons que le rendement de la réaction dépend de la nature du groupe partant. En effet, avec 1,2 équivalents d'iodure, les meilleurs nucléofuges (*e.g.* Br, I) donnent de bons résultats ce qui est en accord avec le mécanisme de substitution nucléophile. Lorsque 2,2 équivalents de *n*-Bu₄N⁺I⁻ sont utilisés, les rendements obtenus sont moins disparates suivant le groupement partant. Ceci peut être rationalisé par une réaction de Finkelstein *in situ*

permettant d'obtenir intermédiairement l'iodure de benzyle **5a**. Néanmoins, la nature du nucléofuge reste importante sans quoi nous devrions obtenir des rendements très proches (ici, $\Delta(\text{rendements}) = 20\%$). Une couleur brune intense apparaît au cours de la réaction et disparaît si la solution est traitée par du thiosulfate de sodium ce qui peut indiquer la présence d'iode ou de composés inter-halogénés. Enfin, il est difficilement envisageable de considérer un processus radicalaire car l'ajout de TEMPO ou de 1,4-benzoquinone n'influe pas sur le rendement.

Grâce à ces observations, nous proposons le mécanisme de réaction suivant (Schéma 96). Le réactif **1a** subit l'attaque de l'iodure pour former l'espèce $\text{CF}_3\text{S-I}$. Ce dernier, par action de I^- ou Br^- forme l'anion $^-\text{SCF}_3$ ainsi que I_2 ou BrI (couleur brune). Enfin, la substitution nucléophile peut avoir lieu sur les dérivés portant un bon nucléofuge (*e.g.* Br, I) pour former le produit désiré **6a**. Pour rappel, lorsque le chlorure ou bromure de tétrabutylammonium est engagé initialement dans la réaction, très peu de produit final est obtenu (*cf* Tableau 15 p.92). Nous pouvons rationaliser ce résultat par le fait que la polarité de la liaison de $\text{CF}_3\text{S-Cl}$ est inversée par rapport à $\text{CF}_3\text{S-I}$. Pour $\text{CF}_3\text{S-Br}$, la polarité est probablement ambiguë car 6% de **6a** sont obtenus.

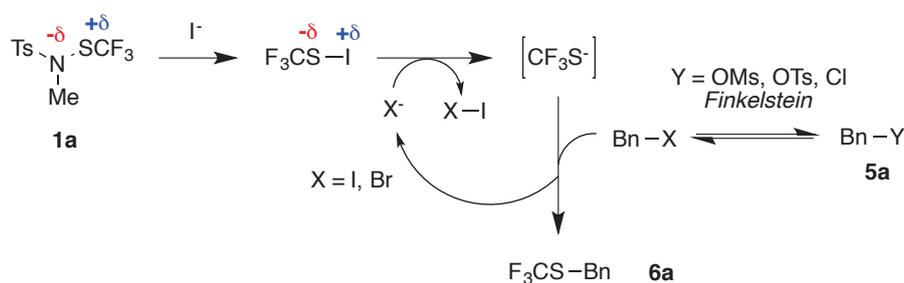


Schéma 96 : Mécanisme proposé n°1

Nous avons observé que lorsque le substrat de départ contenait un chlore, un mésylate ou tosylate alors les rendements étaient moins bons (*cf* Figure 11 p.93). Ceci peut être expliqué par la mauvaise nucléophilie de l'anion libéré pour activer I-SCF_3 (dans le cas du mésylate ou tosylate) ou tout simplement par le caractère « mauvais groupe partant » du chlore dans les réactions de substitutions nucléophiles.

Minkwitz *et coll.* ont décrit $\text{CF}_3\text{S-I}$ comme étant instable en solution au-dessus de $-60\text{ }^\circ\text{C}$ (les produits de dégradation étant I_2 et $\text{CF}_3\text{S-SCF}_3$).^[387] C'est pourquoi il est aussi possible d'envisager le mécanisme suivant (Schéma 97). Le disulfure $\text{CF}_3\text{S-SCF}_3$ subit l'attaque d'un iodure pour libérer l'anion $^-\text{SCF}_3$ qui substitue **5a** pour former **6a**.

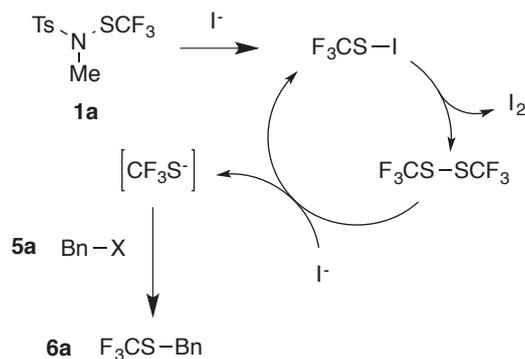
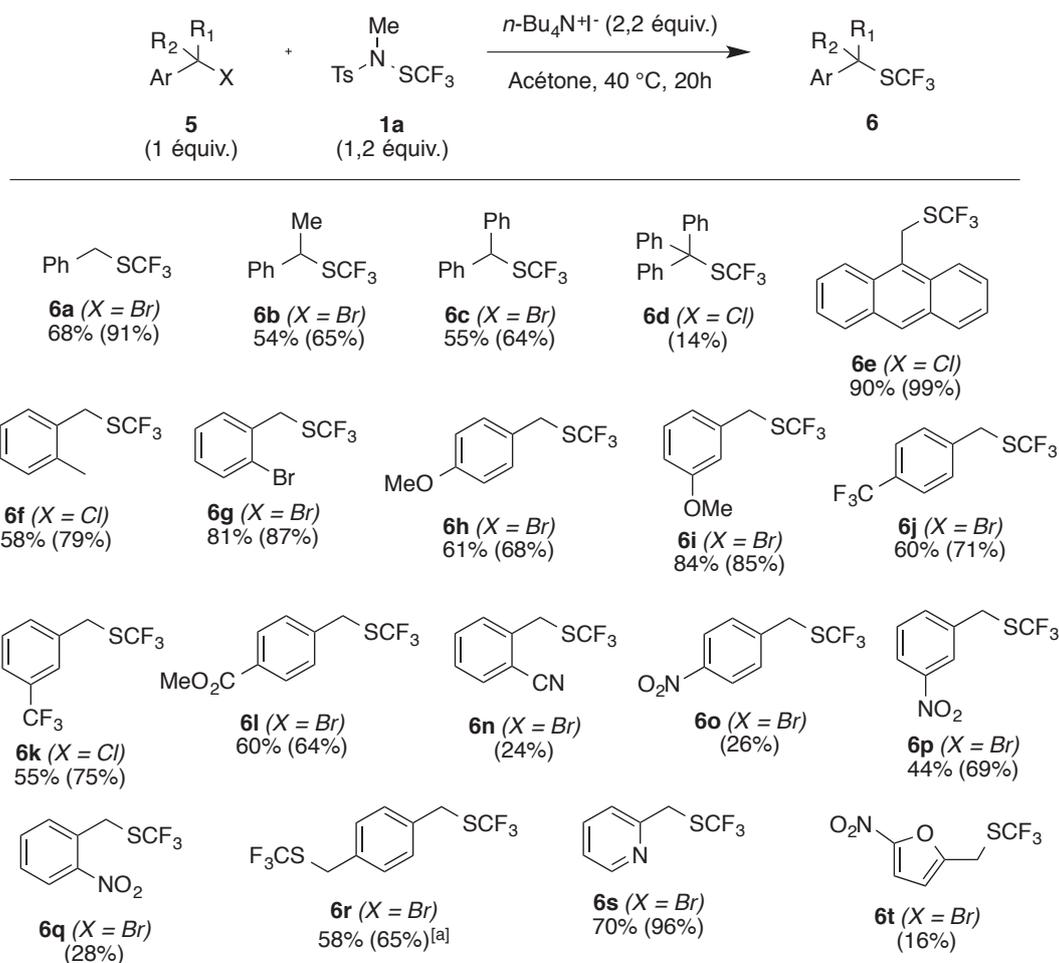


Schéma 97 : Mécanisme proposé n°2

Ce mécanisme proposé est similaire aux réactions de type Arbusov décrites précédemment impliquant l'utilisation de CF_3S-SCF_3 comme réactif nucléophile (cf II.3.A.e. p.45).^[235-236] Malheureusement, nous n'avons pas réussi à observer la formation de $I-SCF_3$ *in situ* par RMN du fluor.

Avec les conditions optimales en main, la réaction a été étendue à d'autres dérivés halogénés afin de sonder les limites de la réaction en commençant par les composés benzyliques (Schéma 98). Comme attendu, plus le dérivé halogéné est substitué (encombré), moins la substitution est efficace (**6a-6d**). Les groupements donneurs ou attracteurs positionnés sur le noyau aromatique n'ont pas d'effet délétère dans la majorité des cas. En effet, que celui-ci soit donneur (**6f-6h**) ou attracteur inductif (**6i-6k** et **6p**), de bons rendements sont obtenus. Pour ce qui est des attracteurs mésomères, il semblerait que seuls les très forts posent problème lors de la transformation (**6n-6o** et **6q**). Un exemple de composé hétéroaromatique a pu être synthétisé à partir du bromure de pyridinium correspondant (**6s**).

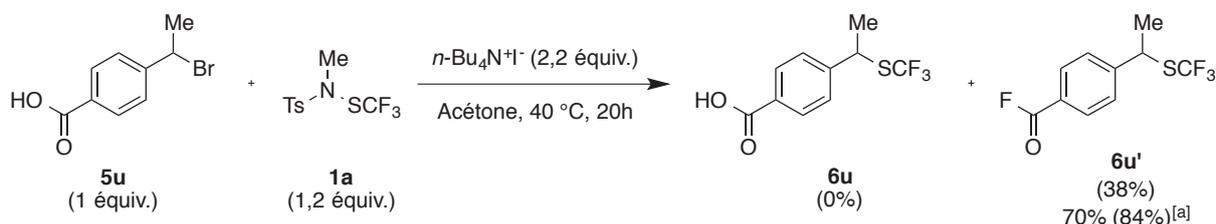


[a] **1a** (2,4 équiv.) et $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$ (4,4 équiv.)

Rendements isolés avec entre parenthèses les rendements dosés par ^{19}F RMN (PhOCF₃ comme étalon interne)

Schéma 98 : Exemple avec des dérivés benzyliques

Le composé **5u** a tout particulièrement attiré notre attention (Schéma 99). En effet, nous attendions **6u** comme simple produit de réaction de substitution mais c'est le fluorure d'acide **6u'** qui a été isolé.



[a] **1a** (2,4 équiv.) et $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$ (4,4 équiv.). Rendements isolés avec entre parenthèses les rendements dosés par ^{19}F RMN (PhOCF₃ comme étalon interne)

Schéma 99 : Trifluorométhylthiolation de **5u**

Sa formation peut toutefois être rationalisée en s'appuyant sur le mécanisme proposé par Qing *et coll.* lors de la trifluorométhylthiolation d'alcools (Schéma 100).^[189] Le réactif de départ **5u** subit la substitution d'un équivalent de $^-\text{SCF}_3$ pour former intermédiairement **6u**.

Un second équivalent de $^{-}\text{SCF}_3$ se dégrade en ion fluorure et en difluorothiophosgène. Ce dernier réagit avec la fonction acide carboxylique de **6u** conduisant à l'intermédiaire **A**. Par action des fluorures libérés dans le milieu, **A** forme le produit obtenu **6u'**.

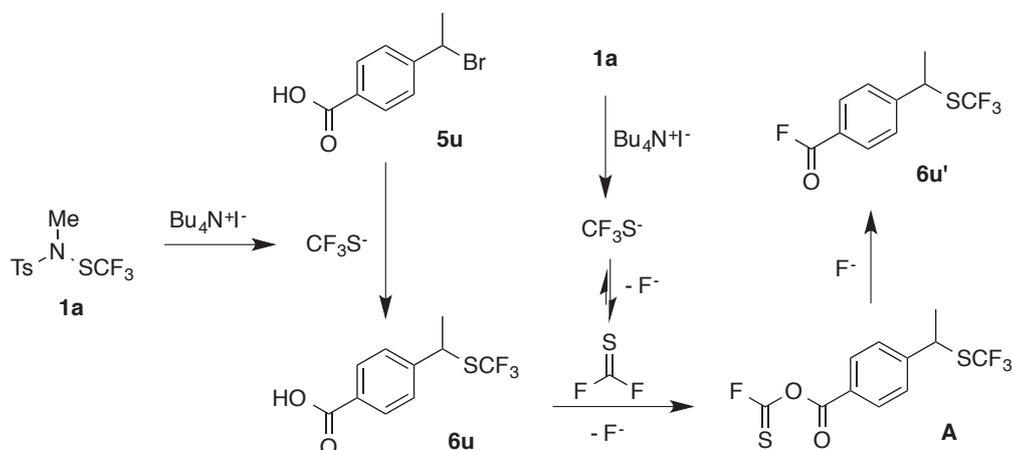
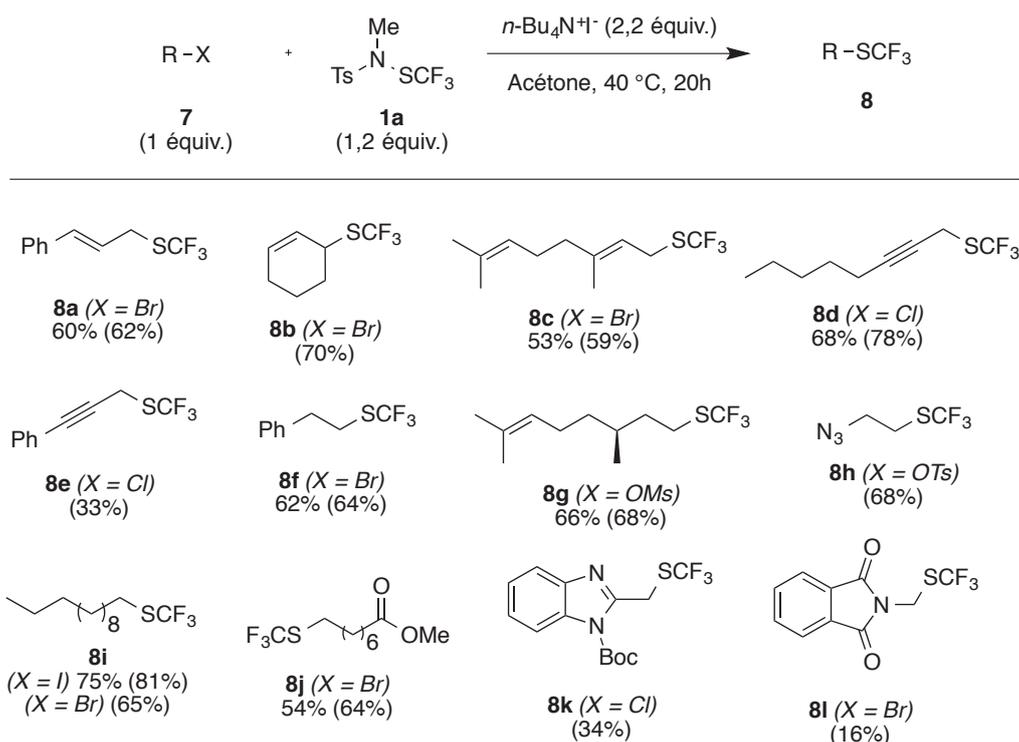


Schéma 100 : Mécanisme de formation de **6u'**

Des halogénures allyliques, propargyliques ou aliphatiques ont été engagés dans les mêmes conditions fournissant les produits trifluorométhylthiolés avec des rendements généralement satisfaisants (Schéma 101).



Rendements isolés avec entre parenthèses les rendements dosés par ^{19}F RMN (PhOCF₃ comme étalon interne)

Schéma 101 : Exemplification avec des dérivés halogénés

Enfin, plusieurs dérivés halogénés se sont montrés non réactifs (Schéma 102). C'est le cas des composés très encombrés (**8m-8s**) ainsi que des carbonyles α -bromés (**8t-8v**).

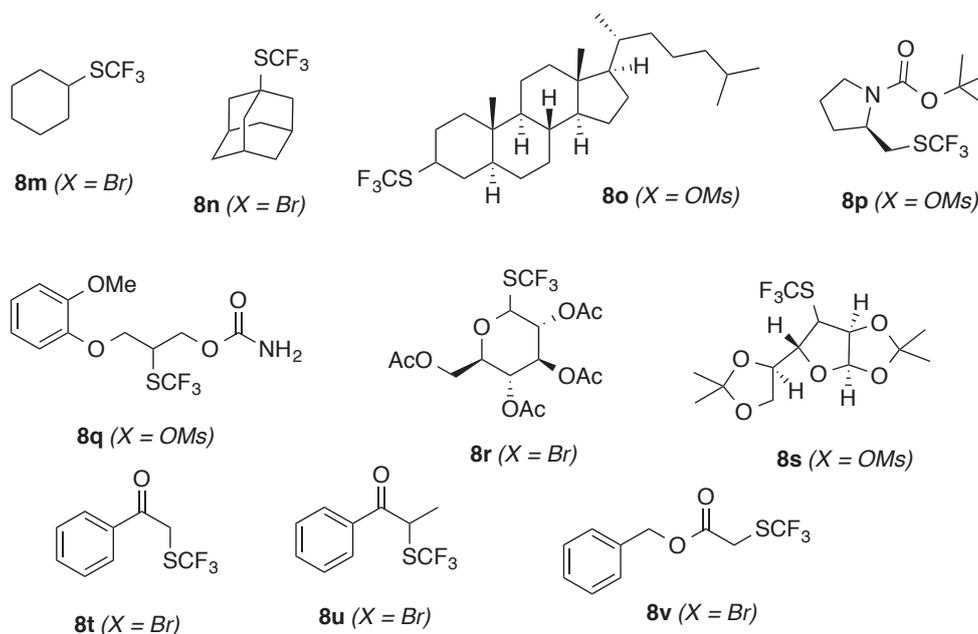


Schéma 102 : Composés non réactifs

Un des avantages de cette stratégie de réactivité Umpolung réside dans la diversification des trifluorométhanesulfénamides. En effet, il est possible de synthétiser des analogues supérieurs

pour introduire des « chaînes » perfluorées (Figure 12). Il a été résumé précédemment que ces réactifs pouvaient transférer le groupement SR_F de manière électrophile (*cf* II.4. p.69). Qu'en est-il de la génération *in situ* de l'anion $^-\text{SR}_F$? Cela permettrait d'ouvrir la voie à la perfluoroalkylthiolation nucléophile impossible jusqu'à ce jour. Pour rappel, du fait de la synthèse spécifique des réactifs AgSCF_3 et CuSCF_3 , l'obtention de leurs homologues supérieurs est difficilement envisageable. Cependant, après la publication de ces travaux, Goossen *et coll.* ont synthétisé pour la première fois $\text{Me}_4\text{NSCF}_2\text{CF}_3$.^[367]

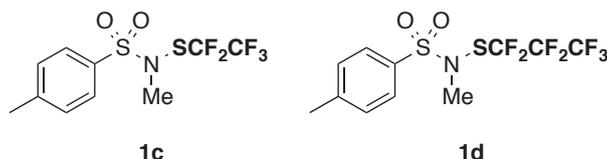
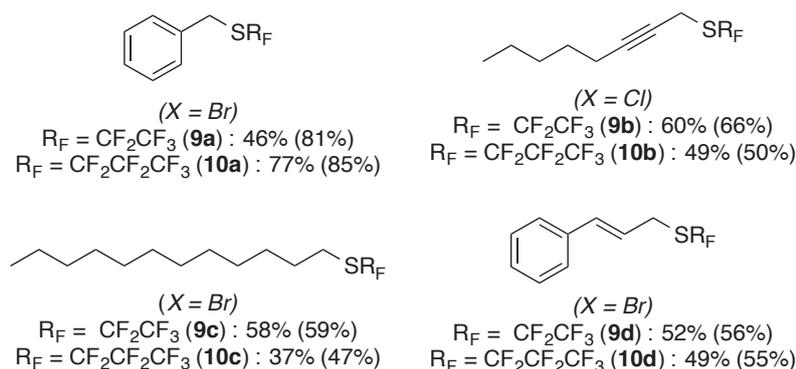


Figure 12 : Homologues supérieurs des trifluorométhanésulfénamides

Les conditions optimales ont donc été appliquées sur les deux réactifs ci-dessus. Ainsi, des composés benzyliques, propargyliques, allyliques et aliphatiques ont pu être perfluoroalkylthiolés avec des rendements satisfaisants à bons (Figure 13).



Rendements isolés avec entre parenthèses les rendements dosés par ^{19}F RMN (PhOCF_3 comme étalon interne)

Figure 13 : Perfluoroalkylthiolation de dérivés halogénés

III.2.C. Conclusions

Une nouvelle réactivité des trifluorométhanésulfénamides (et homologues) a été découverte.^[388] En effet, l'iodure de tétrabutylammonium permet de réaliser une réaction type Umpolung libérant l'anion $^-\text{SR}_F$ *in situ*. Ce dernier est capable de réaliser la substitution nucléophile sur divers composés (activés ou non). Cette méthode permet de s'affranchir de métal et utilise un réactif stable à l'air et à température ambiante. Néanmoins, elle reste complémentaire de celles déjà décrites dans la littérature du fait de son inefficacité sur les substrats trop encombrés ou les carbonyles α -bromés. Enfin, la transposition aux homologues

perfluorés constitue le second avantage de ces travaux. En effet, la perfluoroalkylthiolation nucléophile directe a été rapportée pour la première fois.

III.3. Réactions de type Umpolung avec les alcools

La fonction hydroxyle est souvent représentée dans les produits naturels sous forme simple (*e.g.* éthanol) ou plus compliquée (*e.g.* cholestérol). Considéré comme un mauvais groupe partant, il est généralement fonctionnalisé afin de pouvoir réaliser des substitutions nucléophiles sur le carbone le portant (Schéma 103).

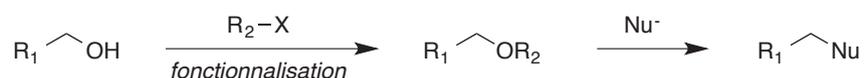


Schéma 103 : Substitution des alcools *via* une fonctionnalisation

Au vu de l'abondance d'alcools dans la nature, il a donc été intéressant de trouver des méthodes permettant de transformer cette fonction sans pré-fonctionnalisation. Plusieurs réactions ont émergé dont la réaction de Mitsunobu qui permet de réaliser un ester à partir d'un alcool activé *in situ* par une phosphine et un composé azo.^[389]

III.3.A. Rappels bibliographiques et contexte

A ma connaissance, il existe seulement deux articles qui référencent la transformation directe d'un alcool en trifluorométhylthioéther sans passer par une étape de fonctionnalisation de l'alcool de départ (Schéma 104). Rueping *et coll.* ont tout d'abord utilisé l'adduit de cuivre comme source de « SCF₃ » pour réaliser une substitution nucléophile d'ordre 1 (SN1) sur des alcools.^[200] Les auteurs ont montré que l'acide de Lewis permettait de former le carbocation qui réagissait ensuite avec CuSCF₃ (Schéma 104a). En 2015, le groupe de Qing a lui utilisé une stratégie différente en mettant à profit l'inconvénient majeur des réactifs de trifluorométhylthiolation nucléophile.^[189] En effet, le sous-produit de la dégradation de AgSCF₃ (difluorothiophosgène) a permis de fonctionnaliser l'alcool en groupement partant permettant donc la substitution nucléophile de ce dernier (pour plus de détails sur le mécanisme, *cf* II.3.A.b. p.38). Ainsi, les auteurs ont pu accéder à des trifluorométhylthioéthers primaires et secondaires (Schéma 104b-c).

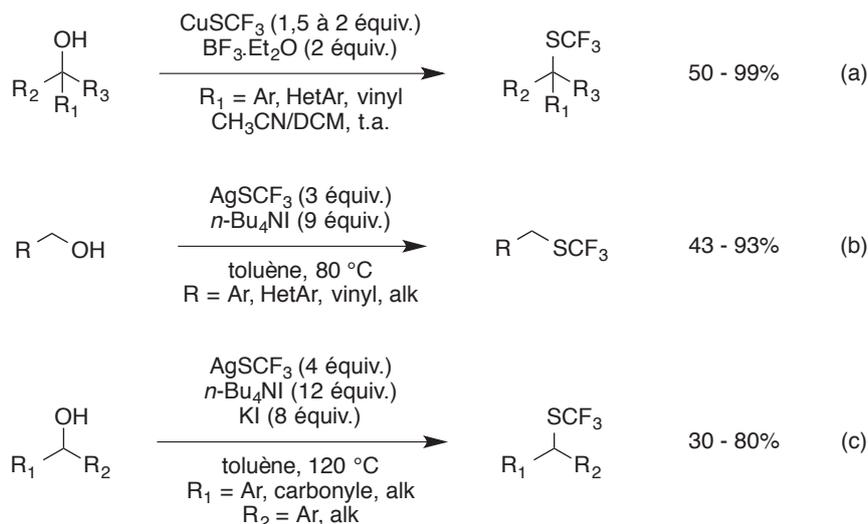


Schéma 104 : Déhydroxytrifluorométhylthiolation d'alcools

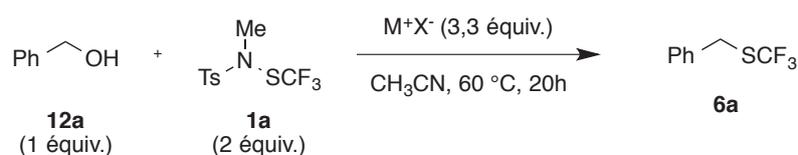
Malgré le fort intérêt que présentent ces méthodes, il est important de noter qu'elles nécessitent l'emploi de réactifs instables à l'air (CuSCF_3 et AgSCF_3) qui apportent une quantité sur-stœchiométrique de métal. De plus, un très large excès d'iodures est requis avec l'utilisation de AgSCF_3 .

C'est pourquoi, en se basant sur la réactivité Umpolung des trifluorométhanésulfénamides détaillée dans la partie précédente (*cf* III.2. p.89) ainsi que sur les travaux de Qing *et coll.*,^[189] nous avons voulu savoir s'il était possible de réaliser une déhydroxytrifluorométhylthiolation à partir des réactifs de Billard. Ainsi, cette transformation s'effectuerait sans métal à l'aide de réactifs stables en condition aérobie.

III.3.B. Résultats et discussions

En utilisant comme substrat modèle l'alcool benzylique, nous avons donc réalisé une optimisation des conditions réactionnelles pour réaliser la transformation souhaitée en commençant par l'additif (Tableau 17). Bien entendu, au vu du mécanisme proposé par Qing,^[189] il est nécessaire d'engager au minimum 2 équivalents de **1a**.

Tableau 17 : Effet de l'additif

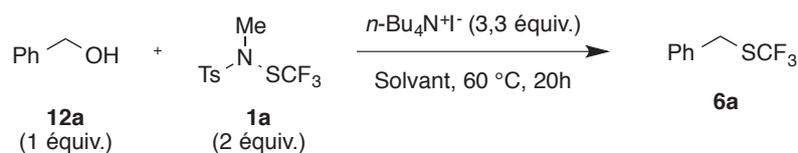


Entrée	M ⁺ X ⁻	6a ^[a]
1	<i>n</i> -Bu ₄ N ⁺ I ⁻	64%
2	Me ₄ N ⁺ I ⁻	56%
3	H ₄ N ⁺ I ⁻	-
4	Na ⁺ I ⁻	-
5	<i>n</i> -Bu ₄ N ⁺ F ⁻	7%
6	<i>n</i> -Bu ₄ N ⁺ Cl ⁻	23%
7	<i>n</i> -Bu ₄ N ⁺ Br ⁻	-

Conditions : **12a** (0,3 mmol), CH₃CN (3 mL)
^[a] rendement dosé par ¹⁹F RMN avec PhOCF₃ comme étalon interne.

Nous remarquons que parmi les sources d'iodures, c'est encore le tétrabutylammonium qui donne le meilleur rendement (entrées 1-4). Ceci est probablement dû à la dissociation de l'anion et/ou à la solubilité du sel dans l'acétonitrile. Il est important de remarquer que la réaction a également lieu lorsque le chlorure de tétrabutylammonium est utilisé. Cependant, il est plus difficile de rationaliser ce résultat. Le facteur étudié par la suite a été le solvant (Tableau 18).

Tableau 18 : Optimisation du solvant



Entrée	Solvant	6a ^[a]
1	CH ₃ CN	64%
2	THF	58%
3	Diglyme	53%
4	Toluène	48%
5	DMF	56%
6	DMSO	50%
7	H ₂ O	36%
8	Acétone	92%

Conditions : **12a** (0,3 mmol), solvant (3 mL)
^[a] rendement dosé par ¹⁹F RMN avec PhOCF₃ comme étalon interne.

Comme lors du projet présenté précédemment, nous observons que l'acétone permet d'obtenir le meilleur résultat (entrée 8). La température, le nombre d'équivalents d'iodures et la dilution du milieu ont eux aussi fait l'objet d'une optimisation (Tableau 19).

Tableau 19 : Optimisation de la réaction

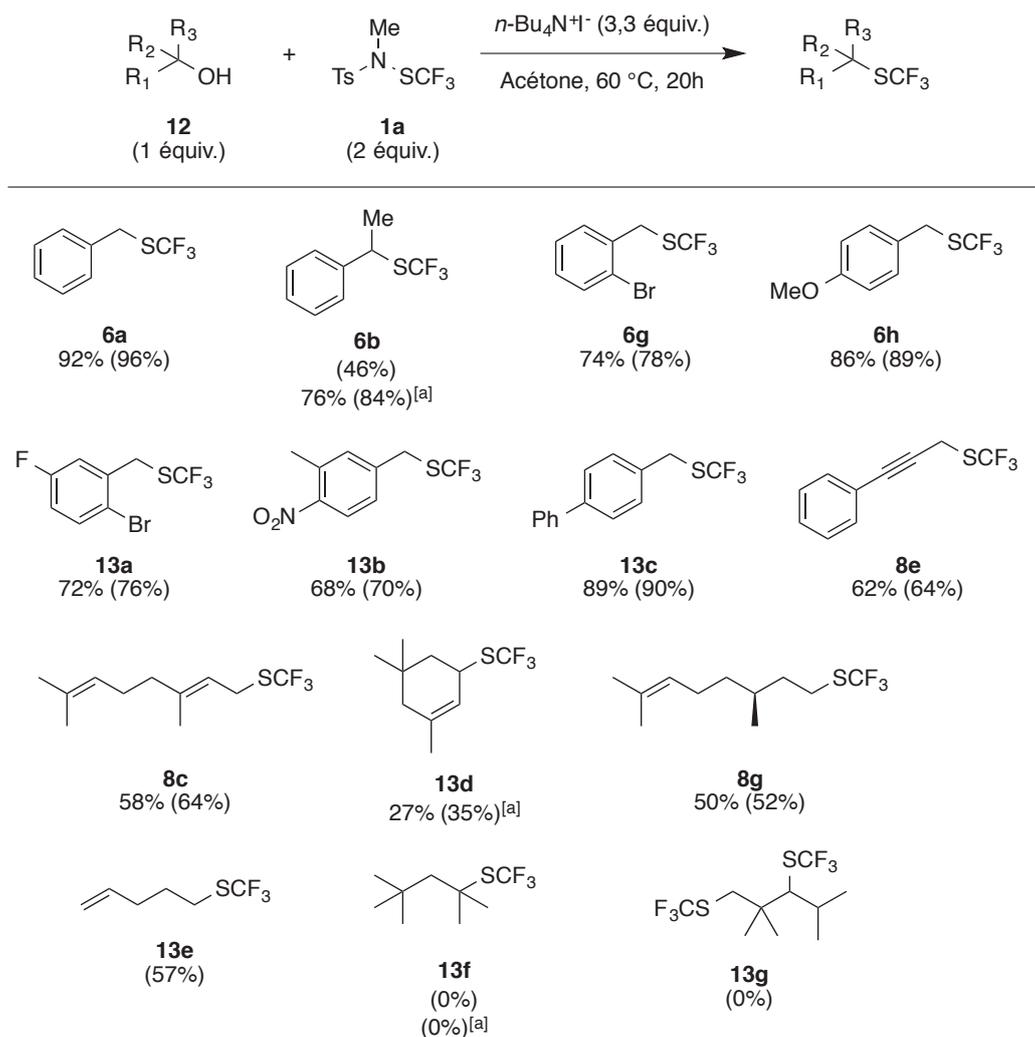
$\text{Ph-CH}_2\text{-OH}$ (12a, 1 equiv.) + $\text{Ts-N}^+(\text{Me})\text{SCF}_3$ (1a, 2 equiv.) $\xrightarrow[\text{Acétone (y mL), T, 20h}]{n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{I}^- \text{ (x equiv.)}}$ $\text{Ph-CH}_2\text{-SCF}_3$ (6a)

Entrée	Bu ₄ N ⁺ I ⁻ (x)	Acétone (mL)	T (°C)	6a ^[a]
1	3,3	3	60 °C	92%
2	3,3	3	40 °C	85%
3	2,2	3	40 °C	80%
4	3,3	1	60 °C	96%
5	3,3	0,5	60 °C	74%

Conditions : **12a** (0,3 mmol) ^[a] rendement dosé par ¹⁹F RMN avec PhOCF₃ comme étalon interne.

Nous remarquons que les rendements diminuent lorsque la réaction est menée à 40 °C (entrées 1-2). La charge de *n*-Bu₄N⁺I⁻ semble optimale pour 3,3 équivalents (entrée 3). Enfin, la dilution a un effet significatif sur les rendements (entrées 4-5).

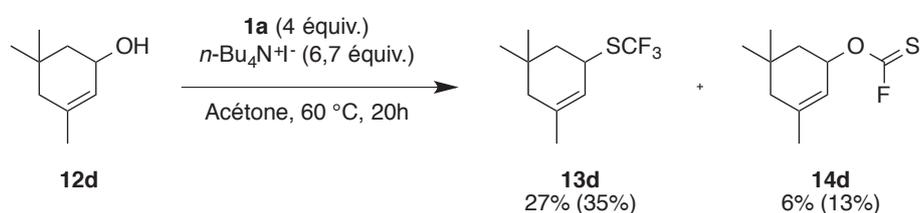
Avec les conditions optimales en main (Tableau 19, entrée 4), la réaction a été étendue à d'autres alcools afin d'évaluer les limites de la réaction (Schéma 105). Dans la série des alcools benzyliques, la transformation s'effectue efficacement quelle que soit la substitution du cycle aromatique (**6a**, **6g-h** et **13a-13c**). Néanmoins, les rendements chutent lorsque l'environnement de l'alcool devient encombré (**6b**). L'augmentation des quantités de **1a** et d'iodure permet d'obtenir **6b** avec un bon rendement. Nous remarquons que cette stratégie de synthèse est parfois plus efficace que celle utilisant les dérivés halogénés comme substrats de départ (*e.g.* **6b**, **6h** ou **8e**). La réaction a toujours lieu avec les composés propargyliques (**8e**), allyliques (**8c** et **13d**) ou aliphatiques (**8g** et **13e**). Toutefois, l'encombrement stérique est encore une fois délétère à la réaction (**13f-13g**).



[a] **1a** (4 équiv.) et *n*-Bu₄N⁺I⁻ (6,7 équiv.)
Rendements isolés avec entre parenthèses les rendements dosés par ¹⁹F RMN (PhOCF₃ comme étalon interne)

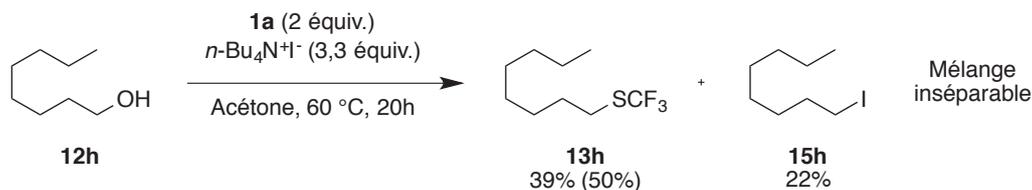
Schéma 105 : Exemplification avec des alcools

Lorsque l'alcool **12d** a été engagé, l'espèce **14d** a pu être isolée en plus du produit désiré **13d**. Cela tendrait à confirmer que c'est bien l'intermédiaire réactionnel de la réaction au même titre que Qing *et coll.* (Schéma 106).^[189]

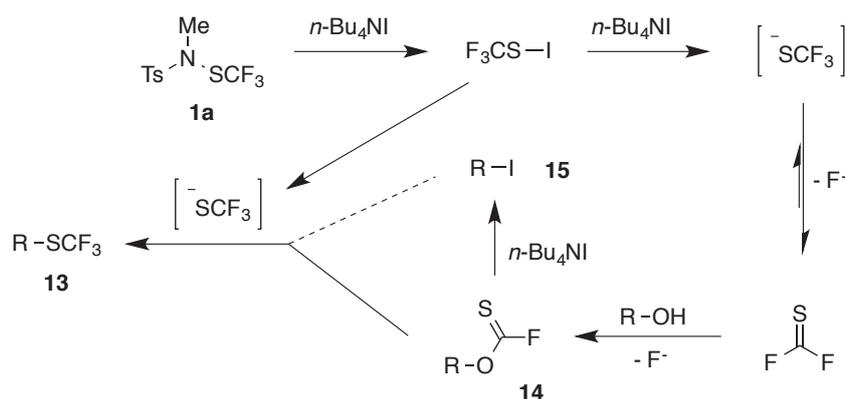
Schéma 106 : Intermédiaire réactionnel **14d**

Enfin, lors de la trifluorométhylthiolation nucléophile de **12h**, le trifluorométhylthioéther **13h** a été isolé en mélange avec le dérivé iodé **15h** (Schéma 107). Ce résultat indique que **15h** est soit un intermédiaire réactionnel du processus soit un sous-produit. Néanmoins, nous avons

démontré précédemment que ce dernier pouvait réagir en présence de l'anion $^{-}\text{SCF}_3$ pour former **13h**. Sa présence indiquerait donc que l'anion $^{-}\text{SCF}_3$ était peut-être en défaut.



Grâce à ces observations, nous pouvons proposer un mécanisme de réaction (Schéma 108). Comme lors du projet précédent, le trifluorométhanesulfénamide **1a** forme l'anion $^{-}\text{SCF}_3$ sous l'action de $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$ pour former un ion fluorure et du difluorothiophosgène. Ensuite, l'alcool réagit avec ce dernier formé *in situ* pour générer l'espèce active **14** qui subit la substitution nucléophile d'un second équivalent de $^{-}\text{SCF}_3$. La formation de dérivés iodés **15** peut être expliquée par action de $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$ sur l'intermédiaire réactionnel **14**.



III.3.C. Conclusions

Ici, nous avons donc étendu la réactivité des trifluorométhanesulfénamides développés au laboratoire en permettant d'accéder à des trifluorométhylthioéthers à partir d'alcools en une seule étape.^[390] À la différence des deux seules publications antérieures, cette méthode permet de s'affranchir de métal ainsi que de réactifs trifluorométhylthiolants instables à l'air. Cependant, cette méthodologie est limitée aux alcools primaires car lorsque l'encombrement stérique devient trop important, les rendements chutent drastiquement. C'est pourquoi elle reste complémentaire des précédentes.

Conclusion générale : trifluorométhylthiolation

Dans cette partie, nous avons étudié la réactivité des trifluorométhanésufénamides développés au laboratoire. Depuis leurs apparitions en 2008 et 2014, les deux premières générations ont montré une réactivité électrophile qui peut réagir avec un large panel de nucléophiles.

A travers le premier projet décrit précédemment, nous avons mis en évidence la trifluorométhylthiolation d'acides boroniques catalysée au cuivre. Bien que l'effet n'ait pas été bien rationalisé, l'addition d'eau au milieu réactionnel joue un rôle crucial dans l'obtention des produits désirés. Malheureusement, ni le couplage avec les dérivés aliphatiques en série SCF_3 , ni la création de liaisons $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-SCF}_2\text{CF}_3$ n'ont été possibles. Néanmoins, cette méthodologie reste complémentaire de celles déjà décrites dans la littérature car elle s'effectue en conditions douces (sans base, à température ambiante).

Le trifluorométhanésufénamide de seconde génération **1a** a montré une versatilité intéressante à travers les deux projets suivants. En effet, l'inversion de polarité du soufre permet d'accéder à la réactivité nucléophile ouvrant le champ d'applications de ce réactif. Par une simple activation d'iodures, il est possible de faire réagir l'anion SCF_3^- généré *in situ* avec divers électrophiles. L'extrapolation aux chaînes perfluorées représente un avantage non négligeable car aucun réactif nucléophile ne permet de réaliser la substitution nucléophile de dérivés halogénés.

Partie expérimentale

I. Généralités

Nomenclature et attribution

Le nom des molécules est donné en anglais suivant la nomenclature IUPAC. L'attribution des pics en RMN est effectuée pour les produits inconnus uniquement avec une numérotation arbitraire effectuée sur ChemBioDraw 14.0.

Réactifs et solvants

Les réactifs commerciaux ainsi que les solvants anhydres et non anhydres ont été utilisés tels quels. Les plaques CCM utilisées proviennent de chez Macherey-Nagel (modèle ALUGRAM SIL G/UV254, 0.20 mm sur support en aluminium). Les produits ont été révélés à l'aide d'un rayonnement UV à 254 nm, au permanganate de potassium ou à l'acide phosphomolybdique. Les purifications par flash chromatographie sur gel de silice ont été réalisées sous pression d'air comprimé avec une silice Macherey-Nagel Kieselgel, Silica 60M, 0.04-0.063 mm.

Analyses RMN

Les spectres RMN du proton (^1H), carbone (^{13}C) et fluor (^{19}F) ont été réalisés sur des spectromètres Bruker AV 300, AV 400 et AV 500 au sein du Centre Commun de RMN de l'Université Lyon 1. Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au solvant résiduel pour ^1H et ^{13}C et par rapport au standard interne CFCl_3 pour ^{19}F . Les constantes de couplage (J) sont exprimées en hertz (Hz). Les abréviations utilisées pour les multiplicités sont : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), p (quintuplet), sext (sextuplet), m (multiplet), b (élargi). Le terme « massif » est employé lorsque des protons non isochrones se situent au même déplacement chimique rendant leurs distinctions impossibles. Pour le suivi des réactions par RMN ^{19}F , l'étalon interne permettant le dosage est le (trifluorométhoxy)benzène (PhOCF_3 , $\delta = -58.30$ ppm, s).

Analyses élémentaires

Les analyses élémentaires ont été réalisées par le service de biologie et pharmacologie analytique de l'hôpital universitaire La Sapienza de Rome.

Point de fusion

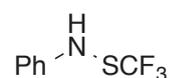
Les points de fusion ont été réalisés sur un banc de Kofler étalonné avec la substance indiquée.

Diffraction aux rayons X

Les diffractogrammes ont été réalisés sur un diffractomètre Oxford Gemini A Ultra au sein du Centre de Diffractométrie Henri Longchambon de l'Université Lyon 1 par Erwann Jeanneau.

II. Syntheses of perfluoroalkanesulfenamides 1a, 1b, 1c and 1d

Synthesis of N-[(Trifluoromethyl)sulfanyl]aniline (A)^[262]

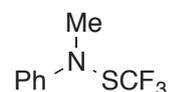


A dry 500 mL, three-necked, round-bottomed flask equipped with a thermometer and a mechanical stirrer was charged with diisopropylethylamine (12.95 g, 1.0 equiv.) and anhydrous dichloromethane (200 mL) under nitrogen. The resulting mixture was cooled to $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, and DAST (17.80 g, 1.1 equiv.) was added dropwise keeping the temperature between $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ and $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ten minutes after the end of the addition, TMSCF_3 (14.24 g, 1.0 equiv.) was added dropwise keeping the temperature between $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ and $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. After the end of the addition, the reaction mixture was stirred at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h. Aniline (9.28 g, 1.0 equiv.) was added keeping the temperature between $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ and $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, and then the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature. After 15 hours, the conversion of aniline was checked by TLC (pentane/acetone: 98/2). The reaction mixture was washed with water. Layers were separated, and the aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with saturated aqueous ammonium chloride, water, and brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated to dryness. The crude residue was finally purified by flash chromatography (pentane/acetone: 100/0 to 98/2) to afford N-[(trifluoromethyl)sulfanyl]aniline **A** (17 g, 88% yield, colorless liquid).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.32 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 5.08 (b, 1H).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -52.89 (s, 3F).

Synthesis of N-Methyl-N-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-aniline (**1b**)^[262]

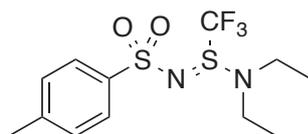


A dry 500 mL, three-necked, round-bottomed flask equipped a thermometer and a mechanical stirrer was charged with sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) (3.87 g, 1.1 equiv.) and anhydrous DMF (200 mL) under nitrogen. The suspension was cooled to $-20\text{ }^\circ\text{C}$ and a solution of N-[(trifluoromethyl)sulfonyl]aniline **A** (17 g, 1.0 equiv.) in anhydrous DMF (100 mL) was added dropwise keeping the temperature between $-20\text{ }^\circ\text{C}$ and $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Ten minutes after the end of the addition, iodomethane (13.74 g, 1.1 equiv.) was added dropwise keeping the temperature between $-20\text{ }^\circ\text{C}$ and $-10\text{ }^\circ\text{C}$. The suspension was stirred at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min and then allowed to warm up to room temperature. After 4 h, the conversion of N-[(trifluoromethyl)sulfonyl]aniline was checked by TLC (pentane 100%). The reaction mixture was partitioned between pentane and water, and the aqueous layer was extracted with pentane. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated to dryness. The crude residue was finally purified by flash chromatography (pentane 100%) to afford **1b** (16.40 g, 90% yield, colorless liquid).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.31 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.97 (tt, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 0.9 Hz, 3H).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -50.35 (s, 3F).

Synthesis of (E)-N,N-Diethyl-1,1,1-trifluoro-N-(4-methylbenzenesulfonyl)methanesulfinimidamide (**B**)^[262]



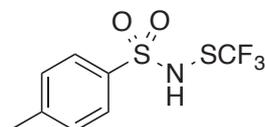
A dry 2-L, four-necked, round-bottomed flask equipped with a thermometer and a mechanical stirrer was charged with diisopropylethylamine (41.51 g, 1.0 equiv.), anhydrous dichloromethane (650 mL) and anhydrous ethyl acetate (320 mL) under nitrogen. The resulting

mixture was cooled to $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, and DAST (56.96 g, 1.1 equiv.) was added dropwise keeping the temperature between $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ and $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ten minutes after the end of the addition, TMSCF_3 (45.67 g, 1.0 equiv.) was added dropwise keeping the temperature between $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ and $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. After the end of the addition, the reaction mixture was stirred at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h, and solid tosylamide (55.0 g, 1.0 equiv.) was added, *via* a funnel, under nitrogen gas counter-flow. The suspension was stirred at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h and then allowed to warm up to room temperature. After 15 hours, the conversion of tosylamide was checked by TLC (cyclohexane/ethyl acetate: 7/3). The reaction mixture was washed with water and brine. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated to dryness. The crude residue was finally purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 80/20 to 75/25) to afford **B** (95.0 g, 86% yield, brown liquid).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.74 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.33 (dq, J = 14.4, 7.2 Hz, 2H), 3.22 (dq, J = 14.4, 7.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -68.72 (s, 3F).

Synthesis of 4-Methyl-N-[(trifluoromethyl)sulfanyl]-benzene-1-sulfonamide (**C**).^[262]

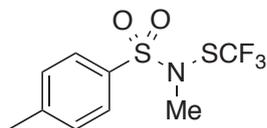


A 2-L, four-necked, round-bottomed flask equipped with a thermometer and a mechanical stirrer was charged with **B** (120.6 g, 1.0 equiv.) and dichloromethane (700 mL). The resulting mixture was cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, and sulfuric acid 95% (120 g, 3.3 equiv.) was added dropwise keeping the temperature between $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and $10\text{ }^{\circ}\text{C}$. After the end of the addition, the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature. After 2 h, the conversion of **B** was checked by TLC (cyclohexane/ethyl acetate: 8/2). The reaction mixture was washed with water. Layers were separated, and the aqueous layer was twice extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated to dryness. The crude residue was finally triturated with pentane for 2 h, and the resulting suspension was filtered and rinsed with pentane to afford **C** (91.0 g, 95% yield, off white solid).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.80 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 2.44 (s, 3H).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -51.41 (s, 3F).

Synthesis of N-4-Dimethyl-N-[(trifluoromethyl)-sulfonyl]benzene-1-sulfonamide (**1a**)^[262]



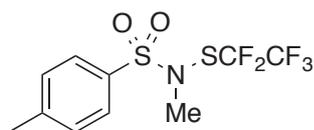
A dry 2-L, three-necked, round-bottomed flask equipped with a thermometer and a mechanical stirrer was charged with **C** (91.0 g, 1.0 equiv.) and anhydrous dichloromethane (700 mL) under nitrogen. The resulting mixture was cooled to 0 °C, and diisopropylethylamine (47.69 g, 1.1 equiv.) was added dropwise keeping the temperature between 0 °C and 5 °C. Five minutes after the end of the addition, MeOTf (57.80 g 1.05 equiv.) was added dropwise keeping the temperature between 0 °C and 5 °C. After the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min, and the conversion of **C** was checked by TLC (cyclohexane/ethyl acetate: 8/2). The reaction mixture was washed with water and brine. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated to dryness. The crude residue was finally purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 99/1 to 96/4) to afford **1a** (84.22 g, 88% yield, off white solid).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.75 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 145.1, 134.3, 130.1, 129.0 (q, $^3J(\text{C},\text{F})$ = 316 Hz), 127.9, 43.8, 21.7.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -50.34 (s, 3F).

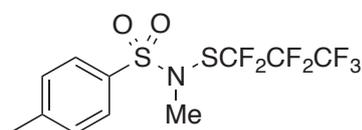
Reagents **1c** and **1d** were synthesized following the above procedures (**B**, **C** and **1a**) using respectively $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{CF}_3$ and $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ instead of Me_3SiCF_3 .^[261]

N,4-dimethyl-N-[(pentafluoroethyl)sulfanyl]benzene-1-sulfonamide (1c)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 145.2, 134.2, 130.1, 127.9, 119.6 (tq, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 295 Hz, $^2J(\text{C},\text{F})$ = 41 Hz), 118.4 (qt, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 286 Hz, $^2J(\text{C},\text{F})$ = 36 Hz), 44.0, 21.6.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -82.62 (t, $^3J(\text{F},\text{F})$ = 3.1 Hz, 3F), -99.68 (bs, 2F).

N-[(heptafluoropropyl)sulfanyl]-N,4-dimethylbenzene-1-sulfonamide (1d)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 145.2, 134.4, 130.1, 128.0, 122.1*, 117.6*, 108.7*, 44.1, 21.7.

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ = -80.39 (t, $^4J(\text{F},\text{F})$ = 9.0 Hz, 3F), -95.38 (bs, 2F), -125.15 (s, 2F).

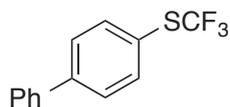
* Carbons corresponding to the perfluoroalkyl chain recorded with a decoupled ^{19}F sequence at 125 MHz.

III. Copper catalyzed trifluoromethylthiolation of boronic acids**Typical procedure for trifluoromethylthiolation of boronic acids**

To a flask equipped with a magnetic stir bar were added the boronic acid **2** (0.50 mmol, 1.0 equiv.), **L1** (0.10 mmol, 20 mol%), CuI (0.05 mmol, 10 mol%), diglyme (1.5 mL), **1a** (0.60 mmol, 1.2 equiv.) and finally distilled water (3.50 mmol, 7.0 equiv.). The reaction mixture was stirred for 15 hours at room temperature. Conversion was checked by ^{19}F NMR with PhOCF_3 as internal standard. The reaction was partitioned between pentane and water. The aqueous layer was extracted with pentane and the combined organic layers were washed with

brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to dryness (under moderate vacuum: 800 mbar at 40 °C). The crude residue was purified by flash chromatography to afford the desired product **3**.

Synthesis of 1-phenyl-4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzene (**3a**)



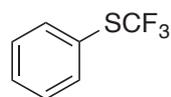
Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.73$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.66-7.58 (massif, 4H), 7.47 (m, 2H), 7.41 (m, 1H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -42.74$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[292]

Synthesis of [(trifluoromethyl)sulfanyl]benzene (**3b**)



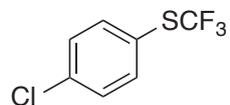
Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.68$ (m, 2H), 7.52-7.40 (massif, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -42.77$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[112]

Synthesis of 1-chloro-4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzene (**3c**)

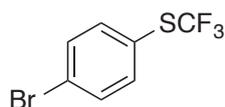


Eluent for flash chromatography: Pentane 100 %.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.60$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -43.34$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[112]

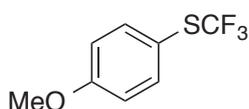
Synthesis of 1-bromo-4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]benzene (3d)

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.58\text{-}7.50$ (massif, 4H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -42.75$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[138]

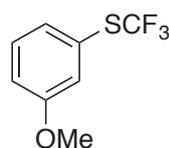
Synthesis of 1-methoxy-4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]benzene (3e)

Eluent for the flash chromatography: Pentane/ Et_2O : 98/2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.58$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H)

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -44.49$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[276]

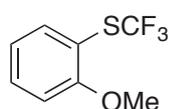
Synthesis of 1-methoxy-3-[(trifluoromethyl)sulfonyl]benzene (3f)

Eluent for the flash chromatography: Pentane/ Et_2O : 98/2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37\text{-}7.18$ (massif, 3H), 6.99 (m, 1H), 3.86 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -43.10$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[276]

Synthesis of 1-methoxy-2-[(trifluoromethyl)sulfonyl]benzene (3g)

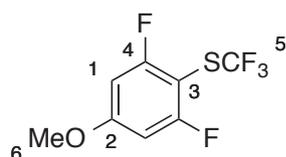
Eluent for the flash chromatography: Pentane/ Et_2O : 98/2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.62$ (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.02-6.96 (massif, 2H), 3.91 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -42.40$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[276]

Synthesis of 1,3-difluoro-5-methoxy-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzene (3h)



Colorless liquid.

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

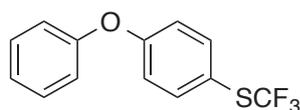
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.58$ (m, 2H₁), 3.85 (s, 3H₆).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.1$ (dd, $^1J(\text{C},\text{F}) = 252$ Hz, $^3J(\text{C},\text{F}) = 6$ Hz, C₄), 164.7 (t, $^3J(\text{C},\text{F}) = 14$ Hz, C₂), 128.9 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 310$ Hz, C₅), 99.0 (dd, $^2J(\text{C},\text{F}) = 27$ Hz, $^4J(\text{C},\text{F}) = 3$ Hz, C₁), 91.9 (tq, $^2J(\text{C},\text{F}) = 23$ Hz, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2$ Hz, C₃), 56.3 (C₆).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -43.50$ (t, $^5J(\text{F},\text{F}) = 4$ Hz, 3F₅), -101.56 (m, 2F₄).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_8\text{H}_5\text{F}_5\text{OS}$: C 39.35, H 2.06, S 13.13. Found: C 39.52, H 1.99, S 13.31.

Synthesis of 1-phenoxy-4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzene (3i)

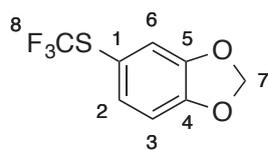


Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.60$ (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.00 (m, 2H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -43.55$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[176]

Synthesis of 5-[(trifluoromethyl)sulfanyl]-2H-1,3-benzodioxole (3j)

Colorless oil.

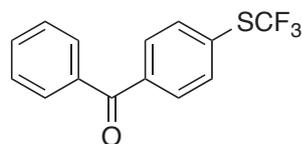
Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.17$ (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H_2), 7.09 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H_6), 6.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H_3), 6.04 (s, 2H_7).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 150.5$ (C_4), 148.4 (C_5), 131.8 (C_2), 129.7 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 308$ Hz, C_8), 116.4 (C_6), 116.1 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2$ Hz, C_1), 109.2 (C_3), 102.1 (C_7).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -43.89$ (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_8\text{H}_5\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$: C 43.25, H 2.27, S 14.43. Found: C 43.07, H 2.35, S 14.49.

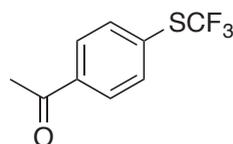
Synthesis of phenyl(4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]phenyl)methanone (3k)

Eluent for the flash chromatography: Pentane/ Et_2O : 95/5.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.85$ - 7.75 (massif, 6H), 7.62 (m, 1H), 7.50 (m, 2H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.84$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[176]

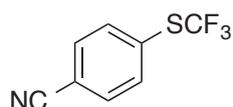
Synthesis of 1-(4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]phenyl)ethan-1-one (3l)

Eluent for flash chromatography: Pentane/ EtOAc : 90/10.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.96$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.58 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -42.29$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[293]

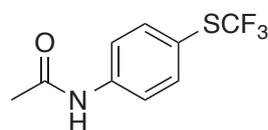
Synthesis of 4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzonitrile (3m)

Eluent for the flash chromatography: Pentane/DCM: 75/25.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.78\text{-}7.70$ (massif, 4H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.49$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[138]

Synthesis of N-{4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]phenyl}acetamide (3o)

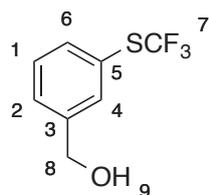
DCM was used for the extraction instead of pentane.

Eluent for the flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc: 60/40.

^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): $\delta = 9.46$ (bs, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 2.11 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): $\delta = -44.65$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[293]

Synthesis of {3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]phenyl}methanol (3p)

Colorless oil.

Eluent for the flash chromatography: Pentane/DCM: 40/60.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.64$ (bs, 1H₄), 7.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H₆), 7.46 (m, 1H₂), 7.40 (m, 1H₁), 4.69 (s, 2H₈), 2.31 (bs, 1H₉).

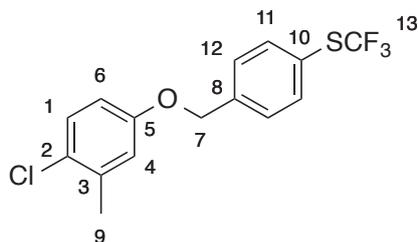
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.6$ (C₃), 135.5 (C₆), 134.6 (C₄), 129.7 (C₁), 129.7 (q,

$^1J(\text{C},\text{F}) = 308$ Hz, C₇), 129.4 (C₂), 124.7 (C₅), 64.4 (C₈).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -42.61$ (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_3\text{OS}$: C 46.15, H 3.39, S 15.40. Found: C 46.02, H 3.62, S 15.25.

Synthesis of 1-chloro-2-methyl-4-({4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]phenyl}methoxy)benzene (3q)



Colorless oil.

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

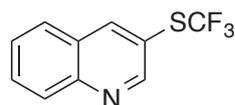
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.70$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H_{11}), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H_{12}), 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H_1), 6.88 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H_4), 6.75 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H_6), 5.06 (s, 2H_7), 2.37 (s, 3H_9).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.0$ (C_5), 140.1 (C_8), 137.3 (C_3), 136.7 (C_{11}), 129.8 (C_1), 129.7 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 308$ Hz, C_{13}), 128.2 (C_{12}), 126.6 (C_2), 123.9 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2$ Hz, C_{10}), 117.5 (C_4), 113.4 (C_6), 69.3 (C_7), 20.4 (C_9).

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -42.62$ (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{OS}$: C 54.14, H 3.63, Cl 10.65 S 9.63. Found: C 54.09, H 3.47, Cl 10.42, S 9.74.

Synthesis of 3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]quinoline (3t)

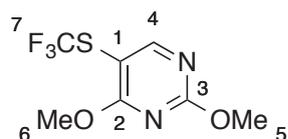


Eluent for the flash chromatography: Pentane/ Et_2O : 90/10.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.04$ (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.90 - 7.82 (massif, 2H), 7.66 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.1$ Hz, 1H).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -42.33$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[176]

Synthesis of 2,4-dimethoxy-5-[(trifluoromethyl)sulfanyl]pyrimidine (3v)

Pale yellow oil.

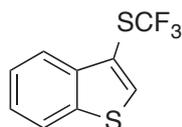
Eluent for the flash chromatography: Pentane/Et₂O: 85/15.

¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 8.54 (s, 1H₄), 4.07 (s, 3H₆), 4.02 (s, 3H₅).

¹³C NMR (101 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 172.2 (C₂), 168.3 (C₃), 168.2 (C₄), 130.1 (q, ¹J(C,F) = 309 Hz, C₇), 99.0 (q, ³J(C,F) = 2 Hz, C₁), 55.9 (C₅), 55.4 (C₆).

¹⁹F NMR (376 MHz, (CD₃)₂CO): δ = -44.70 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C₇H₇F₃N₂O₂S: C 35.00, H 2.94, N 11.66 S 13.35. Found: C 35.12, H 2.81, N 11.47, S 13.45.

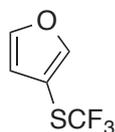
Synthesis of 3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]-1-benzothiophene (3w)

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.05 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (ddd, J = 7.8, 1.3, 0.8 Hz, 1H), 7.55-7.43 (massif, 2H).

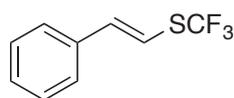
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -42.60 (s, 3F).

In accordance with literature.^[176]

Synthesis of 3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]furan (3x)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -44.66 (s, 3F).

The product was too volatile to be isolated.

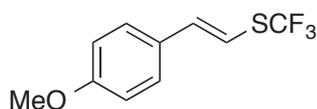
Synthesis of [(E)-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethenyl]benzene (3z)

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.43-7.34 (massif, 5H), 7.02 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 15.0 Hz, 1H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -42.75 (s, 3F).

In accordance with literature.^[292]

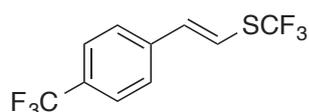
Synthesis of 1-methoxy-4-[(E)-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethenyl]benzene (3aa)

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ = -43.63 (s, 3F).

In accordance with literature.^[227]

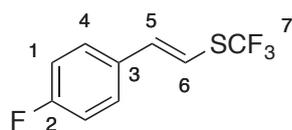
Synthesis of 1-(trifluoromethyl)-4-[(E)-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethenyl]benzene (3ab)

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 15.5 Hz, 1H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -42.36 (s, 3F), -62.76 (s, 3F).

In accordance with literature.^[199]

Synthesis of 1-fluoro-4-[(E)-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethenyl]benzene (3ac)

Colorless liquid.

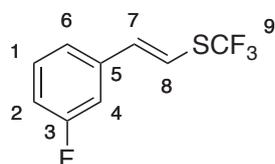
Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39$ (ddd, $J = 8.7, 5.3, 0.5$ Hz, 2H_4), 7.06 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H_1), 6.97 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H_5), 6.66 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H_6).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.3$ (d, $^1J(\text{C},\text{F}) = 249$ Hz, C_2), 140.2 (C_5), 131.4 (d, $^4J(\text{C},\text{F}) = 3$ Hz, C_3), 129.7 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 309$ Hz, C_7), 128.7 (d, $^3J(\text{C},\text{F}) = 8$ Hz, C_4), 116.1 (d, $^2J(\text{C},\text{F}) = 22$ Hz, C_1), 111.6 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3$ Hz, C_6).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -42.79$ (s, 3F_7), -111.45 (m, 1F_2).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_4\text{S}$: C 48.65, H 2.72, S 14.43. Found: C 48.87, H 2.83, S 14.56.

Synthesis of 1-fluoro-3-[(E)-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethenyl]benzene (3ad)

Colorless liquid.

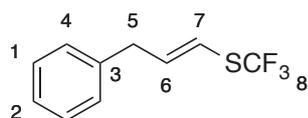
Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.33$ (ddd, $J = 8.1, 8.0, 5.9$ Hz, 1H_1), 7.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H_6), 7.09 (dt, $J = 9.7, 2.3$ Hz, 1H_4), 7.03 (dddd, $J = 8.3, 8.0, 2.3, 1.0$ Hz, 1H_2), 6.94 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H_7), 6.76 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H_8).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.2$ (d, $^1J(\text{C},\text{F}) = 247$ Hz, C_3), 139.0 (C_7), 137.4 (d, $^3J(\text{C},\text{F}) = 8$ Hz, C_5), 130.6 (d, $^3J(\text{C},\text{F}) = 8$ Hz, C_1), 129.6 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 309$ Hz, C_9), 122.8 (d, $^4J(\text{C},\text{F}) = 3$ Hz, C_6), 116.1 (d, $^2J(\text{C},\text{F}) = 21$ Hz, C_2), 113.8 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2$ Hz, C_8), 113.4 (d, $^2J(\text{C},\text{F}) = 22$ Hz, C_4).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -42.54$ (s, 3F_9), -112.58 (m, 1F_3).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_4\text{S}$: C 48.65, H 2.72, S 14.43. Found: C 48.86, H 2.93, S 14.32.

Synthesis of [(2E)-3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]prop-2-en-1-yl]benzene (3ae)

Pale yellow liquid.

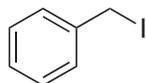
Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.36 (m, 2H₁), 7.28 (m, 1H₂), 7.21 (m, 2H₄), 6.41 (dt, J = 14.5, 6.9 Hz, 1H₆), 6.17 (d, J = 14.5 Hz, 1H₇), 3.54 (d, J = 6.9 Hz, 2H₅).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 144.1 (C₆), 138.0 (C₃), 129.8 (q, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 307 Hz, C₈), 128.9 (C₁), 128.7 (C₄), 126.9 (C₂), 113.4 (q, $^3J(\text{C},\text{F})$ = 3 Hz, C₇), 39.5 (C₅).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ = -43.05 (s, 3F).

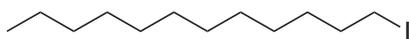
Elemental analysis calcd (%) for C₁₀H₉F₃S: C 55.04, H 4.16, S 14.69. Found: C 55.31, H 4.36, S 14.49.

IV. Metal-free direct nucleophilic fluoroalkylthiolation**Typical procedures for starting material syntheses****Synthesis of (iodomethyl)benzene (5ac)**

To a flask equipped with a magnetic stir bar were added benzyl bromide **5a** (3 mmol, 1.0 equiv.), NaI (6 mmol, 2.0 equiv.) and anhydrous acetone (10 mL). The reaction was stirred for 20 hours at 25 °C in the dark. The reaction mixture was quenched with water and the aqueous layer was extracted with Et₂O. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to dryness to afford benzyl iodide **5ac** (89% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.40-7.21 (massif, 5H), 4.47 (s, 2H).

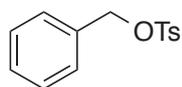
In accordance with literature.^[391]

Synthesis of 1-iodododecane (7i)

Same procedure as **5ac** (94% yield, colorless liquid).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.19$ (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.82 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.41-1.19 (massif, 18H), 0.88 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H).

Synthesis of benzyl 4-methylbenzene-1-sulfonate (**5ad**)

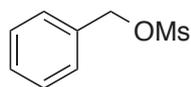


To a mortar were added K_2CO_3 (36 mmol, 3.6 equiv.), benzyl alcohol (10 mmol, 1.0 equiv.) and tosyl chloride (15 mmol, 1.5 equiv.). The mixture was vigorously ground for 5 min. Powdered KOH was added and the mixture was again vigorously ground for 2 min. The mixture was dissolved in Et_2O and solids were filtered off and washed with Et_2O . The mother liquors were concentrated to dryness to afford the desired product **5ad** (93% yield, colorless liquid).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.80$ (m, 2H), 7.37-7.23 (massif, 7H), 5.06 (s, 2H), 2.45 (s, 3H).

In accordance with literature.^[392]

Synthesis of benzyl methanesulfonate (**5ae**)



To a flask equipped with a magnetic stir bar were added benzyl alcohol (5 mmol, 1.0 equiv.), anhydrous DCM (20 mL) and Et_3N (10 mmol, 2.0 equiv.). The reaction mixture was cooled to -40 °C and MsCl (7 mmol, 1.4 equiv.) was added to the mixture. After 30 min at -40 °C, the reaction mixture was washed with aqueous 15% HCl and then with saturated aqueous NaHCO_3 . The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to dryness to afford the desired product **5ae** (86% yield, colorless liquid).

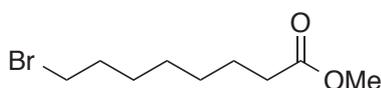
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.44$ -7.37 (massif, 5H), 5.25 (s, 2H), 2.91 (s, 3H).

In accordance with literature.^[393]

Synthesis of (3S)-3,7-dimethyloct-6-en-1-yl methanesulfonate (7g)

Same procedure as **5ae** (97% yield, colorless liquid).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.07 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.68 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.41-1.51 (massif, 2H), 1.35 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

Synthesis of methyl 8-bromooctanoate (7j)

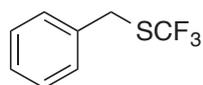
To a flask equipped with a magnetic stir bar were added 8-bromooctanoic acid (5 mmol, 1.0 equiv.) and anhydrous MeOH (10 mL) and the reaction mixture was cooled to 0 °C. Thionyl chloride (5.5 mmol, 1.1 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred at 25 °C for 4 hours. After complete conversion of the starting material, the reaction mixture was concentrated to dryness and the crude was purified on silica gel (pentane/DCM: 80/20 to 60/40) to afford the desired product **7j** (61% yield, colorless liquid).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.66 (s, 3H), 3.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.48-1.30 (massif, 6H).

In accordance with literature.^[394]

Typical procedure for fluoroalkylthiolation of halogen derivatives

To a flask equipped with a magnetic stir bar were added the halogen derivative **5** or **7** (0.50 mmol, 1.0 equiv.), $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ (1.1 mmol, 2.2 equiv.), anhydrous acetone (1 mL) and **1a** (or **1c** or **1d**) (0.6 mmol, 1.2 equiv.). The reaction was stirred for 20 hours at 40 °C. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and the conversion was checked by $^{19}\text{F NMR}$ with PhOCF_3 as internal standard. The reaction was partitioned between pentane and saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. The aqueous layer was extracted with pentane and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to dryness (under moderate vacuum). The crude residue was purified by chromatography to afford the desired product **6** (or **8** or **9** or **10**).

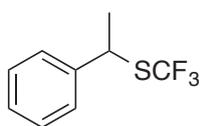
Synthesis of {[(trifluoromethyl)sulfanyl]methyl}benzene (6a)

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39\text{-}7.28$ (massif, 5H), 4.13 (s, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.67$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[276]

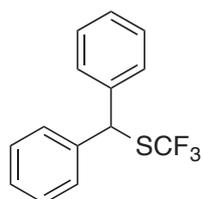
Synthesis of {1-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethyl}benzene (6b)

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37\text{-}7.27$ (massif, 5H), 4.53 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.74 (dq, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 3H).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -40.19$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[189]

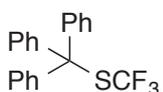
Synthesis of {phenyl[(trifluoromethyl)sulfanyl]methyl}benzene (6c)

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

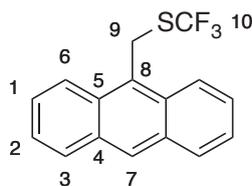
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.44\text{-}7.27$ (massif, 10H), 5.71 (s, 1H).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -40.81$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[60]

Synthesis of {diphenyl[(trifluoromethyl)sulfanyl]methyl}benzene (6d)

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -45.78$ (s, 3F).

Synthesis of 9-[[trifluoromethyl]sulfanyl]methyl}anthracene (6e)

White solid (m.p: 104 °C, calibration substance: acetanilid at 114.5 °C).

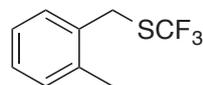
Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.45 (s, 1H₇), 8.27 (m, 2H₃), 8.02 (m, 2H₆), 7.63 (m, 2H₂), 7.52 (m, 2H₁), 5.16 (s, 2H₉).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 131.5 (C₄), 131.0 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 307$ Hz, C₁₀), 130.2 (C₈), 129.5 (C₆), 129.0 (C₇), 127.1 (C₂) 125.4 (C₁), 123.9 (C₅), 123.4 (C₃), 27.1 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3$ Hz, C₉).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ = -42.01 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C₁₆H₁₁F₃S: C 65.74, H 3.79, S 10.97. Found: C 65.44, H 4.14, S 11.23.

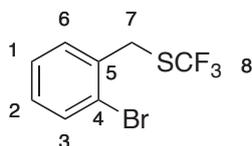
Synthesis of 1-methyl-2-[[trifluoromethyl]sulfanyl]methyl}benzene (6f)

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.30-7.14 (massif, 4H), 4.15 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -41.85 (s, 3F).

In accordance with literature.^[337]

Synthesis of 1-bromo-2-[[trifluoromethyl]sulfanyl]methyl}benzene (6g)

Colorless liquid.

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

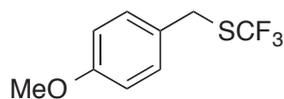
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.60 (dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H₃), 7.41 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H₆), 7.31 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H₁), 7.18 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H₂), 4.23 (s, 2H₇).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.2$ (C_4), 133.4 (C_3), 131.1 (C_6), 130.9 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 308$ Hz, C_8), 129.9 (C_2), 128.0 (C_1), 124.7 (C_5), 34.9 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2$ Hz, C_7).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.36$ (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrF}_3\text{S}$: C 35.44, H 2.23, Br 29.47, S 11.83. Found: C 35.63, H 2.60, Br 29.34, S 11.60.

Synthesis of 1-methoxy-4-[[trifluoromethyl]sulfanyl]methyl}benzene (6h)



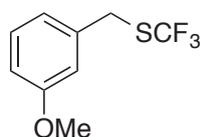
Eluent for the flash chromatography: Pentane/ Et_2O : 100/0 to 95/5.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.26$ (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.64$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[189]

Synthesis of 1-methoxy-3-[[trifluoromethyl]sulfanyl]methyl}benzene (6i)

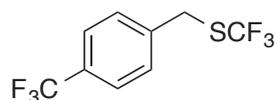


Eluent for the flash chromatography: Pentane/ Et_2O : 100/0 to 99/1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.26$ (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.89 - 6.83 (massif, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.69$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[212]

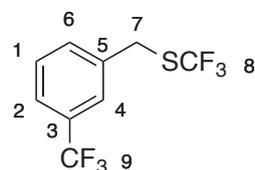
Synthesis of 1-(trifluoromethyl)-4-[[trifluoromethyl]sulfanyl]methyl}benzene (6j)

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.62$ (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.15 (s, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.50$ (s, 3F), -62.70 (s, 3F).

In accordance with literature.^[189]

Synthesis of 1-(trifluoromethyl)-3-[[trifluoromethyl]sulfanyl]methyl}benzene (6k)

Pale yellow liquid.

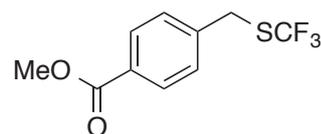
Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.62$ (m, 1H_4), 7.59 - 7.54 (massif, $2\text{H}_{1,2}$), 7.48 (m, 1H_6), 4.16 (s, 2H_7).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.5$ (C_5), 132.4 (C_1), 131.5 (q, $^2J(\text{C},\text{F}) = 33$ Hz, C_3), 130.6 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 307$ Hz, C_8), 129.6 (C_6), 125.9 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 4$ Hz, C_4), 125.1 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 4$ Hz, C_2), 124.0 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 272$ Hz, C_9), 33.9 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2$ Hz, C_7).

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.60$ (s, 3F_8), -62.85 (s, 3F_9).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_6\text{S}$: C 41.54, H 2.32, S 12.32. Found: C 41.79, H 2.12, S 12.14.

Synthesis of methyl 4-[[trifluoromethyl]sulfanyl]methyl}benzoate (6l)

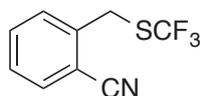
Eluent for the flash chromatography: Pentane/ Et_2O : 90/10.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.02$ (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.49$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[189]

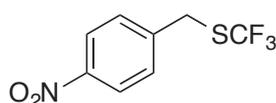
Synthesis of 2-[[trifluoromethyl]sulfanyl]methyl]benzonitrile (6n)



^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.77$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[212]

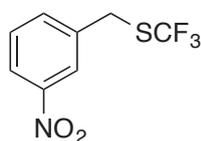
Synthesis of 1-nitro-4-[[trifluoromethyl]sulfanyl]methyl]benzene (6o)



^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.36$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[212]

Synthesis of 1-nitro-3-[[trifluoromethyl]sulfanyl]methyl]benzene (6p)



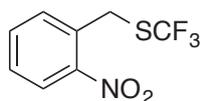
Eluent for the flash chromatography: Pentane/ Et_2O : 85/15.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.24$ (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.70 (bd, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.20 (s, 2H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.30$ (s, 3F).

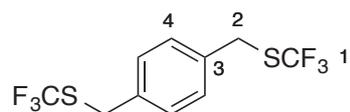
In accordance with literature.^[212]

Synthesis of 1-nitro-2-[[trifluoromethyl]sulfanyl]methyl]benzene (6q)



^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.69$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[212]

Synthesis of 1,4-di{[(trifluoromethyl)sulfanyl]methyl}benzene (6r)

Same procedure except for the number of equivalents of *n*-Bu₄NI (4.4 equiv.) and **1a** (2.4 equiv.).

Light orange solid. (m.p: 52 °C, calibration substance: azobenzol at 68.0 °C).

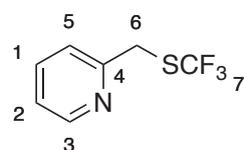
Eluent for the chromatography: Pentane 100%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 (s, 4H₄), 4.11 (s, 4H₂).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 135.2 (C₃), 130.7 (q, ¹J(C,F) = 307 Hz, C₁), 129.6 (C₄), 34.0 (q, ³J(C,F) = 2 Hz, C₂).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -41.62 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C₁₀H₈F₆S₂: C 39.21, H 2.63, S 20.94. Found: C 39.49, H 2.44, S 20.71.

Synthesis of 2-{[(trifluoromethyl)sulfanyl]methyl}pyridine (6s)

This product was obtained from 2-(Bromomethyl)pyridine hydrobromide salt.

Yellow liquid.

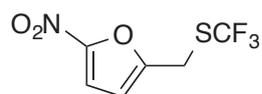
Eluent for the flash chromatography: Pentane/Et₂O: 95/5. After the chromatography, the product is partitioned between pentane and aqueous HCl 1N. The aqueous layer is washed with pentane. After layers are separated, the aqueous layer is basified with aqueous NaOH 6N and extracted with pentane. The combined organic layers are dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to dryness.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.55 (m, 1H₃), 7.65 (m, 1H₁), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H₅), 7.19 (m, 1H₂), 4.23 (s, 2H₆).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 155.4 (C₄), 149.8 (C₃), 137.0 (C₁), 130.9 (q, ¹J(C,F) = 307 Hz, C₇), 123.0 (C₅), 122.8 (C₂), 36.1 (q, ³J(C,F) = 2 Hz, C₆).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -41.63 (s, 3F).

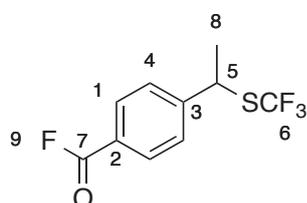
Elemental analysis calcd (%) for C₇H₆F₃NS: C 43.52, H 3.13, N 7.25, S 16.60. Found: C 43.63, H 3.37, N 7.31, S 16.93.

Synthesis of 2-nitro-5-[(trifluoromethyl)sulfanyl]methylfuran (6t)

The product was too volatile to be isolated. NMR after work-up:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.26$ (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.16 (s, 2H).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.93$ (s, 3F).

Synthesis of 4-{1-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethyl}benzoyl fluoride (6u')

Pale yellow liquid.

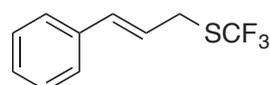
Eluent for the flash chromatography: Pentane/DCM: 95/5 to 85/15.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.03$ (m, 2H₁), 7.52 (m, 2H₄), 4.56 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H₅), 1.72 (bd, $J = 7.2$ Hz, 3H₈).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.0$ (d, $^1J(\text{C},\text{F}) = 344$ Hz, C₇), 149.8 (C₃), 132.2 (d, $^3J(\text{C},\text{F}) = 4$ Hz, C₁), 130.2 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 308$ Hz, C₆), 127.9 (C₄), 124.7 (d, $^2J(\text{C},\text{F}) = 62$ Hz, C₂), 44.0 (C₅), 22.7 (C₈).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.48$ (s, 1F₉), -40.12 (s, 3F₆).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_4\text{OS}$: C 47.62, H 3.20, S 12.71. Found: C 47.42, H 3.40, S 12.83.

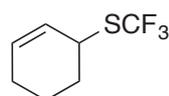
Synthesis of [(1E)-3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]prop-1-en-1-yl]benzene (8a)

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.40$ -7.24 (massif, 5H), 6.61 (bd, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.23 (dt, $J = 15.5$, 7.4 Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 7.4$, 1.2 Hz, 2H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -40.88$ (s, 3F).

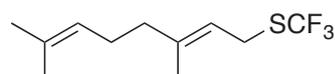
In accordance with literature.^[145]

Synthesis of 3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]cyclohex-1-ene (8b)

The product was too volatile to be isolated.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -40.22$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[144]

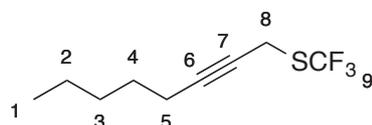
Synthesis of (6E)-2,6-dimethyl-8-[(trifluoromethyl)sulfanyl]octa-2,6-diene (8c)

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.27$ (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 3.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.13-1.99 (massif, 4H), 1.69 (bs, 6H), 1.60 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.84$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[189]

Synthesis of 1-[(trifluoromethyl)sulfanyl]oct-2-yne (8d)

Colorless liquid.

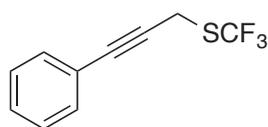
Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.65$ (t, $J = 2.4$ Hz, 2H_8), 2.18 (tt, $J = 7.1, 2.4$ Hz, 2H_5), 1.49 (m, 2H_4), 1.44-1.20 (massif, $4\text{H}_{2,3}$), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H_1).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 130.6$ (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 307$ Hz, C_9), 85.8 (C_6), 72.9 (C_7), 31.1 (C_3), 28.3 (C_4), 22.3 (C_2), 19.3 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 4$ Hz, C_8), 18.8 (C_5), 14.1 (C_1).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -42.10$ (s, 3F).

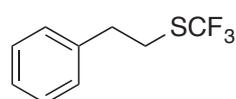
Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{F}_3\text{S}$: C 51.41, H 6.23, S 15.25. Found: C 51.21, H 6.28, S 15.11.

Synthesis of {3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]prop-1-yn-1-yl}benzene (8e)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.43$ (m, 2H), 7.33-7.31 (massif, 3H), 3.90 (s, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -42.29$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[144]

Synthesis of {2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethyl}benzene (8f)

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35$ -7.16 (massif, 5H), 3.11 (m, 2H), 2.98 (m, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.10$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[276]

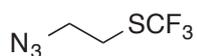
Synthesis of (6S)-2,6-dimethyl-8-[(trifluoromethyl)sulfanyl]oct-2-ene (8g)

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.08$ (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.69 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.60 (bs, 3H), 1.56-1.47 (massif, 2H), 1.40-1.12 (massif, 3H), 0.91 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.27$ (s, 3F).

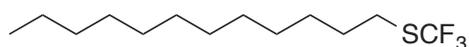
In accordance with literature.^[189]

Synthesis of 1-azido-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethane (8h)

The product was too volatile to be isolated. NMR after work-up:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.50$ (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.97$ (s, 3F).

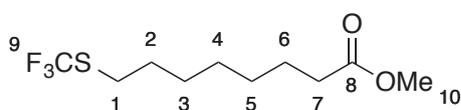
Synthesis of 1-[(trifluoromethyl)sulfanyl]dodecane (8i)

Eluent for the chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.88$ (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.68 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.44-1.22 (massif, 18H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.26$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[276]

Synthesis of methyl 8-[(trifluoromethyl)sulfanyl]octanoate (8j)

Yellow liquid.

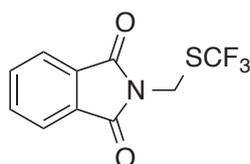
Eluent for the flash chromatography: Pentane/DCM: 70/30 to 65/35.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.64$ (s, 3H₁₀), 2.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H₁), 2.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H₇), 1.70-1.56 (massif, 4H_{2,6}), 1.41-1.28 (massif, 6H_{3,4,5}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.3$ (C₈), 131.3 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 306$ Hz, C₉), 51.5 (C₁₀), 34.1 (C₇), 29.9 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2$ Hz, C₁), 29.4 (C₂), 29.0 (C₃ or C₄ or C₅), 28.7 (C₃ or C₄ or C₅), 28.4 (C₃ or C₄ or C₅), 24.9 (C₆).

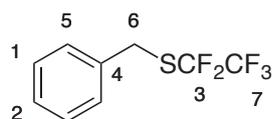
^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.32$ (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C₁₀H₁₇F₃O₂S: C 46.50, H 6.63, S 12.41. Found: C 46.8, H 6.29, S 12.49.

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]methyl}-2,3-dihydro-1H-isoindole-1,3-dione (8l)

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.20$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[189]

Synthesis of {[(pentafluoroethyl)sulfanyl]methyl}benzene (9a)

Colorless liquid.

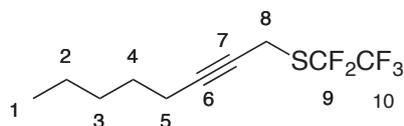
Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.38\text{-}7.30$ (massif, $5\text{H}_{1,2,5}$), 4.17 (s, 2H_6).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 134.7$ (C_4), 129.2 (C_5), 129.1 (C_1), 128.3 (C_2), 121.5 (tq, $^1J(\text{C},\text{F}) = 288$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 41$ Hz, C_3), 118.8 (qt, $^1J(\text{C},\text{F}) = 286$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 37$ Hz, C_7), 33.1 (t, $^3J(\text{C},\text{F}) = 4$ Hz, C_6).

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -83.40$ (t, $^3J(\text{F},\text{F}) = 3.8$ Hz, 3F_7), -92.43 (q, $^3J(\text{F},\text{F}) = 3.8$ Hz, 2F_3).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_5\text{S}$: C 44.63, H 2.91, S 13.24. Found: C 44.52, H 3.20, S 13.58.

Synthesis of 1-[(pentafluoroethyl)sulfanyl]oct-2-yne (9b)

Orange liquid.

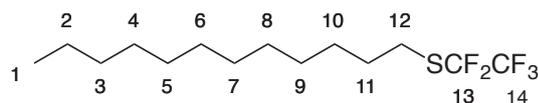
Eluent for the chromatography: Pentane 100%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.69$ (t, $^5J(\text{H},\text{H}) = 2.4$ Hz, 2H_8), 2.18 (tt, $J = 7.1, 2.4$ Hz, 2H_5), 1.50 (m, 2H_4), $1.39\text{-}1.28$ (massif, $4\text{H}_{2,3}$), 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H_1).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 121.3$ (tq, $^1J(\text{C},\text{F}) = 289$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 41$ Hz, C_9), 118.7 (qt, $^1J(\text{C},\text{F}) = 286$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 37$ Hz, C_{10}), 86.1 (C_6), 72.7 (C_7), 31.1 (C_3), 28.3 (C_4), 22.3 (C_2), 18.8 (C_5), 18.2 (t, $^3J(\text{C},\text{F}) = 6$ Hz, C_8), 14.1 (C_1).

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -83.55$ (bt, $^3J(\text{F},\text{F}) = 3.4$ Hz, 3F_{10}), -93.39 (bq, $^3J(\text{F},\text{F}) = 3.4$ Hz, 2F_9).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{S}$: C 46.15, H 5.03, S 12.32. Found: C 46.31, H 4.86, S 12.65.

Synthesis of 1-[(pentafluoroethyl)sulfanyl]dodecane (9c)

Colorless liquid.

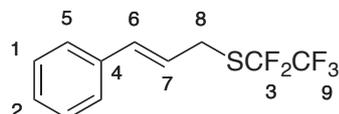
Eluent for the chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.92$ (t, $J = 7.5$ Hz, 2H_{12}), 1.69 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H_{11}), 1.41 (m, 2H_{10}), 1.33 - 1.23 (massif, $16\text{H}_{2,3,4,5,6,7,8,9}$), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H_1).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 122.0$ (tq, $^1J(\text{C},\text{F}) = 287$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 41$ Hz, C_{13}), 118.9 (qt, $^1J(\text{C},\text{F}) = 286$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 37$ Hz, C_{14}), 32.1 (C_2 or C_3), 29.8 (C_4 or C_5 or C_6 or C_7 or C_8 or C_9), 29.8 (C_4 or C_5 or C_6 or C_7 or C_8 or C_9), 29.7 (C_4 or C_5 or C_6 or C_7 or C_8 or C_9), 29.6 (C_4 or C_5 or C_6 or C_7 or C_8 or C_9), 29.6 (C_4 or C_5 or C_6 or C_7 or C_8 or C_9), 29.2 (C_{11}), 28.8 (C_{10}), 28.7 (t, $^3J(\text{C},\text{F}) = 4$ Hz, C_{12}), 22.9 (C_2 or C_3), 14.3 (C_1).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -83.67$ (t, $^3J(\text{F},\text{F}) = 3.7$ Hz, 3F_{14}), -92.37 (q, $^3J(\text{F},\text{F}) = 3.7$ Hz, 2F_{13}).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{F}_5\text{S}$: C 52.48, H 7.86, S 10.01. Found: C 52.3, H 7.91, S 10.14.

Synthesis of [(1E)-3-[(pentafluoroethyl)sulfanyl]prop-1-en-1-yl]benzene (9d)

Pale yellow liquid.

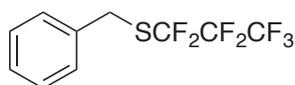
Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.42$ - 7.34 (massif, $4\text{H}_{1,5}$), 7.30 (m, 1H_2), 6.65 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H_6), 6.24 (dt, $J = 15.5$, 7.4 Hz, 1H_7), 3.79 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H_8).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.2$ (C_4), 135.0 (C_6), 128.8 (C_1), 128.4 (C_2), 126.7 (C_5), 122.8 (C_7), 121.8 (tq, $^1J(\text{C},\text{F}) = 288$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 41$ Hz, C_3), 118.8 (qt, $^1J(\text{C},\text{F}) = 286$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 37$ Hz, C_9), 31.6 (t, $^3J(\text{C},\text{F}) = 4$ Hz, C_8).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -83.46$ (t, $^3J(\text{F},\text{F}) = 3.6$ Hz, 3F_9), -92.05 (q, $^3J(\text{F},\text{F}) = 3.6$ Hz, 2F_3).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_5\text{S}$: C 49.25, H 3.38, S 11.95. Found: C 48.96, H 3.55, S 11.71.

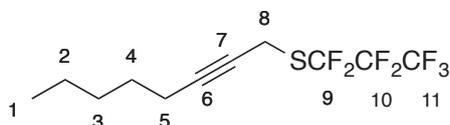
Synthesis of 1-[(heptafluoropropyl)sulfanyl]benzene (10a)

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.42\text{-}7.30$ (massif, 5H), 4.18 (s, 2H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -80.08$ (t, $^4J(\text{F},\text{F}) = 9.1$ Hz, 3F), -88.43 (m, 2F), -124.16 (t, $^3J(\text{F},\text{F}) = 3.9$ Hz, 2F).

In accordance with literature.^[365]

Synthesis of 1-[(heptafluoropropyl)sulfanyl]oct-2-yne (10b)

Orange liquid.

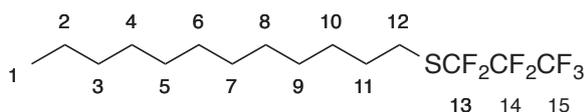
Eluent for the chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.71$ (t, $^5J(\text{H},\text{H}) = 2.4$ Hz, 2H_8), 2.18 (tt, $J = 7.1, 2.4$ Hz, 2H_5), 1.50 (m, 2H_4), 1.39-1.26 (massif, $4\text{H}_{2,3}$), 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H_1).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 123.7$ (tt, $^1J(\text{C},\text{F}) = 290$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 34$ Hz, C_9), 117.8 (qt, $^1J(\text{C},\text{F}) = 288$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 34$ Hz, C_{11}), 108.7 (tsext, $^1J(\text{C},\text{F}) = 265$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 38$ Hz, C_{10}), 86.2 (C_6), 72.7 (C_7), 31.1 (C_3), 28.3 (C_4), 22.3 (C_2), 18.9 (C_5), 18.2 (bt, $^3J(\text{C},\text{F}) = 6$ Hz, C_8), 14.0 (C_1).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -80.19$ (t, $^4J(\text{F},\text{F}) = 9.2$ Hz, 3F_{11}), -89.44 (m, 2F_9), -124.35 (t, $^3J(\text{F},\text{F}) = 3.7$ Hz, 2F_{10}).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_7\text{S}$: C 42.58, H 4.22, S 10.33. Found: C 42.87, H 3.85, S 10.05.

Synthesis of 1-[(heptafluoropropyl)sulfanyl]dodecane (10c)

Colorless liquid.

Eluent for the chromatography: Pentane 100%.

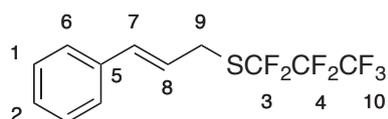
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.93$ (t, $J = 7.5$ Hz, 2H_{12}), 1.69 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H_{11}), 1.41 (m, 2H_{10}), 1.33 - 1.25 (massif, $16\text{H}_{2,3,4,5,6,7,8,9}$), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H_1).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 124.3$ (tt, $^1J(\text{C},\text{F}) = 288$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 33$ Hz, C_{13}), 117.9 (qt, $^1J(\text{C},\text{F}) = 288$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 34$ Hz, C_{15}), 108.8 (tsext, $^1J(\text{C},\text{F}) = 265$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 35$ Hz, C_{14}), 32.1 (C_2 or C_3), 29.8 (C_4 or C_5 or C_6 or C_7 or C_8 or C_9), 29.7 (C_4 or C_5 or C_6 or C_7 or C_8 or C_9), 29.6 (C_4 or C_5 or C_6 or C_7 or C_8 or C_9), 29.5 (C_4 or C_5 or C_6 or C_7 or C_8 or C_9), 29.1 (C_{11}), 28.8 (C_{10}), 28.7 (t, $^3J(\text{C},\text{F}) = 4$ Hz, C_{12}), 22.9 (C_2 or C_3), 14.3 (C_1).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -80.19$ (t, $^4J(\text{F},\text{F}) = 9.1$ Hz, 3F_{15}), -88.42 (qt, $^4J(\text{F},\text{F}) = 9.1$, $^3J(\text{F},\text{F}) = 4.1$ Hz, 2F_{13}), -124.32 (t, $^3J(\text{F},\text{F}) = 4.1$ Hz, 2F_{14}).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{F}_7\text{S}$: C 48.64, H 6.80, S 8.66. Found: C 48.41, H 6.97, S 8.43.

Synthesis of [(1E)-3-[(heptafluoropropyl)sulfanyl]prop-1-en-1-yl]benzene (10d)



Yellow liquid.

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.42$ - 7.34 (massif, $4\text{H}_{1,6}$), 7.31 (m, 1H_2), 6.65 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H_7), 6.24 (dt, $J = 15.5$, 7.4 Hz, 1H_8), 3.80 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H_9).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.2$ (C_5), 135.0 (C_7), 128.8 (C_1), 128.4 (C_2), 126.7 (C_6), 124.1 (tt, $^1J(\text{C},\text{F}) = 289$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 33$ Hz, C_3), 122.8 (C_8), 117.9 (qt, $^1J(\text{C},\text{F}) = 288$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 34$ Hz, C_{10}), 108.8 (tsext, $^1J(\text{C},\text{F}) = 265$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 38$ Hz, C_4), 31.6 (t, $^3J(\text{C},\text{F}) = 4$ Hz, C_9).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -80.12$ (t, $^4J(\text{F},\text{F}) = 9.2$ Hz, 3F_{10}), -88.13 (m, 2F_3), -124.19 (t, $^3J(\text{F},\text{F}) = 4.0$ Hz, 2F_4).

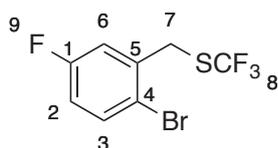
Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_7\text{S}$: C 45.29, H 2.85, S 10.08. Found: C 45.41, H 3.05, S 9.98.

V. Dehydroxytrifluoromethylthiolation of alcohol derivatives

Typical procedure for the trifluoromethylthiolation of alcohols

To a flask equipped with a magnetic stir bar were added alcohol **12** (0.3 mmol, 1 equiv.), **1a** (0.60 mmol, 2 equiv.), *n*-Bu₄NI (1 mmol, 3.3 equiv.) and anhydrous acetone (1 mL). The reaction mixture was stirred for 20 hours at 60 °C. Conversion was checked by ¹⁹F NMR using PhOCF₃ as internal standard. The reaction was partitioned between pentane and water. The aqueous layer was extracted with pentane and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to dryness (under moderate vacuum: 800 mbar at 40 °C). The crude residue was purified by flash chromatography to afford the desired product **6**, **8** or **13**.

Synthesis of 1-bromo-4-fluoro-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]methylbenzene (**13a**)



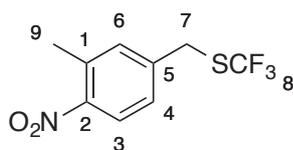
Yellow liquid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.55 (dd, ³J(H,H) = 8.8 Hz, ⁴J(H,F) = 5.2 Hz, 1H₃), 7.15 (dd, ³J(H,F) = 8.9 Hz, ⁴J(H,H) = 3.0 Hz, 1H₆), 6.93 (ddd, ³J(H,H) = 8.8 Hz, ³J(H,F) = 7.8 Hz, ⁴J(H,H) = 3.0 Hz, 1H₂), 4.17 (s, 2H₇).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 162.0 (d, ¹J(C,F) = 248 Hz, C₁), 137.2 (d, ³J(C,F) = 8 Hz, C₅), 134.4 (d, ³J(C,F) = 8 Hz, C₃), 131.0 (q, ¹J(C,F) = 308 Hz, C₈), 118.6 (d, ⁴J(C,F) = 3 Hz, C₄), 117.9 (d, ²J(C,F) = 24 Hz, C₆), 116.9 (d, ²J(C,F) = 22 Hz, C₂), 34.6 (q, ³J(C,F) = 2 Hz, C₇).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -41.77 (s, 3F₈), -114.45 (m, 1F₉).

Elemental analysis calcd (%) for C₈H₅BrF₄S: C 33.24, H 1.74, Br 27.64, S 11.09. Found: C 33.30, H 1.86, Br 27.83, S 11.41.

Synthesis of 2-methyl-1-nitro-4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]methylbenzene (13b)

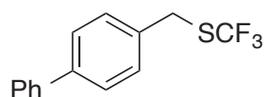
Yellow oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.97$ (m, 1H_3), 7.34-7.32 (massif, $2\text{H}_{4,6}$), 4.11 (s, 2H_7), 2.61 (s, 3H_9).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 148.6$ (C_2), 141.0 (C_5), 134.4 (C_1), 133.1 (C_6), 130.2 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 304$ Hz, C_8), 127.3 (C_4), 125.4 (C_3), 33.4 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3$ Hz, C_7), 20.6 (C_9).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.81$ (s, 3F).

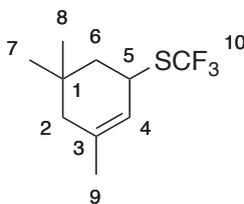
Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$: C 43.03, H 3.21, N 5.58, S 12.76. Found: C 43.22, H 3.36, N 5.78, S 12.64.

Synthesis of 1-phenyl-4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]methylbenzene (13c)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.63$ -7.60 (massif, 4H), 7.51-7.37 (massif, 5H), 4.19 (s, 2H).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -42.03$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[189]

Synthesis of 1,5,5-trimethyl-3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]cyclohex-1-ene (13d)

Yellow liquid.

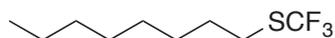
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.40$ (bs, 1H_4), 3.91 (m, 1H_5), 1.89-1.84 (massif, $2\text{H}_{2,6}$), 1.69 (s, 3H_9), 1.64 (m, 1H_2), 1.47 (m, 1H_6), 1.00 (s, $3\text{H}_{7\text{or}8}$), 0.91 (s, $3\text{H}_{7\text{or}8}$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.0$ (C_3), 131.4 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 307$ Hz, C_{10}), 119.4 (C_4), 43.5 (C_2), 43.1 (C_6), 41.0 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2$ Hz, C_5), 31.0 (C_1), 30.9 (C_7 or C_8), 25.6 (C_7 or C_8), 24.0 (C_9).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -39.98$ (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for $C_{10}H_{15}F_3S$: C 53.55, H 6.74, S 14.29. Found: C 53.76, H 6.91, S 14.45.

Synthesis of 1-[(trifluoromethyl)sulfanyl]octane (**13h**)



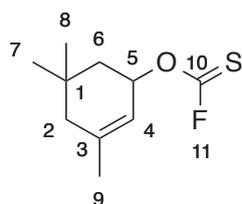
The desired product is not separable from 1-iodooctane **15h**.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.87 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.69 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.44-1.24 (massif, 10H), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ = -41.30 (s, 3F).

In accordance with literature.^[92]

Synthesis of 3,5,5-trimethylcyclohex-2-en-1-yl fluoromethanethioate (**14d**)



Yellow oil.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.38 (s, 1H₄), 4.08 (m, 1H₅), 1.91-1.84 (massif, 2H_{2,6}), 1.70-1.65 (massif, 4H_{2,9}), 1.46 (m, 1H₆), 1.00 (s, 3H_{7or8}), 0.93 (s, 3H_{7or8}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 161.8 (d, $^3J(C,F)$ = 364 Hz, C₁₀), 138.6 (C₃), 118.0 (C₄), 43.5 (C₅), 43.5 (C₂), 41.3 (C₆), 30.7 (C₁), 30.5 (C₇ or C₈), 25.8 (C₇ or C₈), 23.9 (C₉).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ = 46.35 (s, 1F).

Elemental analysis calcd (%) for $C_{10}H_{15}FOS$: C 59.38, H 7.47, S 15.85. Found: C 59.59, H 7.64, S 16.07.

Références bibliographiques

- [14] C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, K. H. Kim, D. Nikaitani, E. J. Lien, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1207-1216.
- [17] Q. Glenadel, Estimation déterminée à partir de Scifinder entre janvier 1950 et mars 2017.
- [18] F. Leroux, P. Jeschke, M. Schlosser, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827-856.
- [19] X.-H. Xu, K. Matsuzaki, N. Shibata, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 731-764.
- [20] S. Barata-Vallejo, S. Bonesi, A. Postigo, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7150-7182.
- [21] L. Zhao, D. Zhang, Y. Zhu, P. Sen, H. Meng, W. Huang, *J. Mater. Chem. C* **2017**, *5*, 848-853.
- [22] K. Li, M. Liu, S. Yang, Y. Chen, Y. He, I. Murtaza, O. Goto, C. Shen, H. Meng, G. He, *Dyes Pigm.* **2017**, *139*, 747-755.
- [23] V. N. Boiko, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 880-921.
- [24] F. Toulgoat, S. Alazet, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2415-2428.
- [25] E. A. Nodiff, S. Lipschutz, P. N. Craig, M. Gordon, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 60-65.
- [26] T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 181-187.
- [27] L. Saint-Jalmes, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 85-90.
- [28] B. R. Langlois, T. Billard, J.-C. Mulatier, C. Yezeguelian, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 851-856.
- [29] J. M. Kremsner, M. Rack, C. Pilger, C. Oliver Kappe, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3665-3668.
- [30] B. Gutmann, D. Obermayer, B. Reichart, B. Prekodravac, M. Irfan, J. M. Kremsner, C. O. Kappe, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12182-12194.
- [31] M. Suda, C. Hino, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1997-2000.
- [32] T. Khotavivattana, S. Verhoog, M. Tredwell, L. Pfeifer, S. Calderwood, K. Wheelhouse, T. Lee Collier, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9991-9995; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 10129-10133.
- [33] C. Yan, X. Zhang, *Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi* **2006**, *37*, 145-147.
- [34] L. M. Yagupolskii, N. V. Kondratenko, G. N. Timofeeva, *J. Org. Chem. USSR* **1984**, *20*, 103-106.
- [35] T. Umemoto, S. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3579-3582.
- [36] T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156-2164.
- [37] Y. Carcenac, M. Tordeux, C. Wakselman, P. Diter, *New J. Chem.* **2006**, *30*, 447-457.
- [38] G. K. S. Prakash, C. Weber, S. Chacko, G. A. Olah, *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 920-923.
- [39] L. M. Yagupolskii, A. V. Matsnev, R. K. Orlova, B. G. Deryabkin, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 131-136.
- [40] E. Magnier, J.-C. Blazejewski, M. Tordeux, C. Wakselman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1279-1282; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1301-1304.
- [41] A. Matsnev, S. Noritake, Y. Nomura, E. Tokunaga, S. Nakamura, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 572-576; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 582-586.
- [42] I. Kieltsch, P. Eisenberger, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 754-757; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 768-771.
- [43] C. Ausín, J. S. Kauffman, R. J. Duff, S. Shivaprasad, S. L. Beaucage, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 68-79.
- [44] S. Capone, I. Kieltsch, O. Flögel, G. Lelais, A. Togni, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 2035-2056.

- [45] Y. Suzuki, J. R. Brender, M. T. Soper, J. Krishnamoorthy, Y. Zhou, B. T. Ruotolo, N. A. Kotov, A. Ramamoorthy, E. N. G. Marsh, *Biochemistry* **2013**, *52*, 1903-1912.
- [46] C. Gadais, N. Saraiva-Rosa, E. Chelain, J. Pytkowicz, T. Brigaud, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 246-251.
- [47] L. K. Charkoudian, C. W. Liu, S. Capone, S. Kapur, D. E. Cane, A. Togni, D. Seebach, C. Khosla, *Protein Sci.* **2011**, *20*, 1244-1255.
- [48] K. Fauster, C. Kreutz, R. Micura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13080-13084; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 13257-13261.
- [49] M. Košutić, L. Jud, C. Da Veiga, M. Frener, K. Fauster, C. Kreutz, E. Ennifar, R. Micura, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6656-6663.
- [50] L. Jud, M. Košutić, V. Schwarz, M. Hartl, C. Kreutz, K. Bister, R. Micura, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10400-10407.
- [51] O. Sala, H. P. Lüthi, A. Togni, M. Iannuzzi, J. Hutter, *J. Comput. Chem.* **2015**, *36*, 785-794.
- [52] O. Sala, N. Santschi, S. Jungen, H. P. Lüthi, M. Iannuzzi, N. Hauser, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1704-1713.
- [53] R. Krishnamurti, D. R. Bellew, G. K. S. Prakash, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 984-989.
- [54] B. R. Langlois, T. Billard, *Synthesis* **2003**, 185-194.
- [55] F. Wang, T. Luo, J. Hu, Y. Wang, H. S. Krishnan, P. V. Jog, S. K. Ganesh, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7153-7157; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7291-7295.
- [56] I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2195-2198.
- [57] G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 393-395.
- [58] V. N. Movchun, A. A. Kolomeitsev, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **1995**, *70*, 255-257.
- [59] G. Mlostoń, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1644-1658.
- [60] S. Large-Radix, T. Billard, B. R. Langlois, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *124*, 147-149.
- [61] V. M. Timoshenko, C. Portella, *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 586-590.
- [62] S. Gouault-Bironneau, V. M. Timoshenko, F. Grellepois, C. Portella, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *134*, 164-171.
- [63] T. Billard, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6865-6868.
- [64] K. Yamaguchi, K. Sakagami, Y. Miyamoto, X. Jin, N. Mizuno, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9200-9206.
- [65] T. Billard, S. Large, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 65-68.
- [66] C. E. Granger, C. P. Félix, H. P. Parrot-Lopez, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9257-9260.
- [67] J. Hess, S. Konatschnig, S. Morard, V. Pierroz, S. Ferrari, B. Spingler, G. Gasser, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 3662-3667.
- [68] G. K. S. Prakash, P. V. Jog, P. T. D. Batamack, G. A. Olah, *Science* **2012**, *338*, 1324-1327.
- [69] J. Russell, N. Roques, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13771-13782.
- [70] S. Large, N. Roques, B. R. Langlois, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8848-8856.
- [71] H. Kawai, Z. Yuan, E. Tokunaga, N. Shibata, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1446-1450.
- [72] S. Potash, S. Rozen, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *168*, 173-176.
- [73] MOLBASE. *Chemical B2B E-Commerce Platform* [en ligne]. 2016. <http://www.molbase.com/en/cas-81290-20-2-cate-p1n1-p7n10-p4n2.html>. (Consulté le 11 février 2017)

- [74] MOLBASE. *Chemical B2B E-Commerce Platform* [en ligne]. 2016. <http://www.molbase.com/en/cas-75-46-7-cate-p1n1-p7n10-p4n2.html>. (Consulté le 11 février 2017)
- [75] B. Quiclet-Sire, R. N. Saicic, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9057-9058.
- [76] N. Roques, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 311-314.
- [77] G. Wang, H. Zhang, J. Zhou, C. Ha, D. Pei, K. Ding, *Synthesis* **2008**, 2398-2404.
- [78] B. Exner, B. Bayarmagnai, F. Jia, L. J. Goossen, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 17220-17223.
- [79] G. Blond, T. Billard, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2473-2475.
- [80] D. Inschausepe, J.-B. Sortais, T. Billard, B. R. Langlois, *Synlett* **2003**, 233-235.
- [81] G. K. S. Prakash, J. Hu, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3253-3256.
- [82] M. V. Riofski, A. D. Hart, D. A. Colby, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 208-211.
- [83] P. Cherkupally, P. Beier, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 252-255.
- [84] C. Pooput, M. Medebielle, W. R. Dolbier, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 301-303.
- [85] C. Pooput, W. R. Dolbier, M. Médebielle, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3564-3568.
- [86] R. N. Haszeldine, R. B. Rigby, A. E. Tipping, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 2180-2182.
- [87] L. Z. Gandel'sman, V. N. Boiko, *Ukr. Khim. Zh. (Russ. Ed.)* **1977**, *43*, 1224-1225.
- [88] H. Yasui, T. Yamamoto, E. Tokunaga, N. Shibata, *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 186-189.
- [89] M. E. Houston, J. F. Honek, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 761-762.
- [90] V. N. Boiko, T. A. Dashevskaya, G. M. Shchupak, L. M. Yagupolskii, *Zh. Org. Khim.* **1979**, *15*, 396.
- [91] V. N. Boiko, G. M. Shchupak, *J. Fluorine Chem.* **1994**, *69*, 207-212.
- [92] A. Harsányi, É. Dorkó, Á. Csapó, T. Bakó, C. Peltz, J. Rábai, *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 1241-1246.
- [93] V. I. Popov, V. N. Boiko, L. M. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **1982**, *21*, 365-369.
- [94] W. A. Gregory, D. R. Brittelli, C. L. J. Wang, H. S. Kezar, R. K. Carlson, C. H. Park, P. F. Corless, S. J. Miller, P. Rajagopalan, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2569-2578.
- [95] V. Soloshonok, V. Kukhar, Y. Pustovit, V. Nazaretian, *Synlett* **1992**, 657-658.
- [96] M. Goenrich, F. Mahlert, E. C. Duin, C. Bauer, B. Jaun, R. K. Thauer, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2004**, *9*, 691-705.
- [97] S. Ebner, B. Jaun, M. Goenrich, R. K. Thauer, J. Harmer, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 567-575.
- [98] V. G. Koshechko, L. A. Kiprianova, L. I. Fileleeva, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6677-6678.
- [99] C.-M. Park, M. Bruncko, J. Adickes, J. Bauch, H. Ding, A. Kunzer, K. C. Marsh, P. Nimmer, A. R. Shoemaker, X. Song, S. K. Tahir, C. Tse, X. Wang, M. D. Wendt, X. Yang, H. Zhang, S. W. Fesik, S. H. Rosenberg, S. W. Elmore, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6902-6915.
- [100] L. V. Sokolenko, I. I. Maletina, L. M. Yagupolskii, Y. L. Yagupolskii, *Synlett* **2010**, 2075-2078.
- [101] N. J. W. Straathof, B. J. P. Tegelbeckers, V. Hessel, X. Wang, T. Noël, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4768-4773.
- [102] C. Bottecchia, X.-J. Wei, K. P. L. Kuijpers, V. Hessel, T. Noël, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7301-7307.
- [103] F. Sladojevich, E. McNeill, J. Börgel, S.-L. Zheng, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3712-3716; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 3783-3787.
- [104] S. W. Elmore, M. Bruncko, C.-M. Park (Abbott Laboratories, USA), US20050272744A1, **2005** [*Chem. Abstr.* 144:36377]

- [105] C. Wakselman, M. Tordeux, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 793-794.
- [106] C. Wakselman, M. Tordeux, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4047-4051.
- [107] R. Goumont, N. Faucher, G. Moutiers, M. Tordeux, C. Wakselman, *Synthesis* **1997**, 691-695.
- [108] R.-Y. Tang, P. Zhong, Q.-L. Lin, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 948-953.
- [109] C. Wakselman, M. Tordeux, J.-L. Clavel, B. Langlois, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 993-994.
- [110] E. Anselmi, J.-C. Blazejewski, M. Tordeux, C. Wakselman, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *105*, 41-44.
- [111] E. Magnier, C. Wakselman, *Synthesis* **2003**, 565-569.
- [112] R.-Y. Tang, P. Zhong, Q.-L. Lin, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 636-640.
- [113] J.-L. Clavel, B. Langlois, R. Nantermet, M. Tordeux, C. Wakselman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 3371-3375.
- [114] V. G. Koshechko, L. A. Kiprianova, L. I. Fileleeva, Z. Z. Rozhkova, *J. Fluorine Chem.* **1995**, *70*, 277-278.
- [115] V. G. Koshechko, L. A. Kiprianova, L. I. Fileleeva, K. G. Tsanov, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *96*, 163-166.
- [116] A. Becker, *Inventory of Industrial Fluoro-biochemicals*, Eyrolles, Paris, **1996**.
- [117] M. Tordeux, B. Langlois, C. Wakselman, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2452-2453.
- [118] J.-L. Clavel, B. Langlois, E. Laurent, N. Roidot, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *59*, 169-172.
- [119] B. Langlois, D. Montègre, N. Roidot, *J. Fluorine Chem.* **1994**, *68*, 63-66.
- [120] J.-J. Ma, Q.-R. Liu, G.-P. Lu, W.-B. Yi, *J. Fluorine Chem.* **2017**, *193*, 113-117.
- [121] A. Sekiya, T. Umemoto, *Chem. Lett.* **1982**, *11*, 1519-1520.
- [122] T. Umemoto, O. Miyano, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3929-3930.
- [123] T. Umemoto, A. Ando, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 447-452.
- [124] A. M. Sipyagin, V. S. Enshov, G. N. Boiko, A. T. Lebedev, N. K. Karakhanova, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, *39*, 1496-1503.
- [125] A. M. Sipyagin, V. S. Enshov, A. T. Lebedev, N. K. Karakhanova, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, *39*, 1022-1028.
- [126] A. M. Sipyagin, V. S. Enshov, S. A. Kashtanov, C. P. Bateman, B. D. Mullen, Y.-T. Tan, J. S. Thrasher, *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1305-1316.
- [127] N. V. Kirij, S. V. Pasenok, Y. L. Yagupolskii, W. Tyrra, D. Naumann, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *106*, 217-221.
- [128] M. Zhou, C. Ni, Z. He, J. Hu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3754-3757.
- [129] T. Billard, N. Roques, B. R. Langlois, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3813-3820.
- [130] T. Billard, N. Roques, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3069-3072.
- [131] A. B. Beeler, D. K. Schlenk, J. M. Rimoldi, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5371-5372.
- [132] Y. Macé, C. Urban, C. Pradet, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5313-5316.
- [133] Y. Macé, J.-C. Blazejewski, C. Pradet, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5772-5776.
- [134] G. Danoun, B. Bayarmagnai, M. F. Gruenberg, L. J. Goossen, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1312-1316.
- [135] J. Zhou, Q.-F. Zhang, W.-H. Zhao, G.-F. Jiang, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6937-6941.
- [136] B. Bayarmagnai, C. Matheis, E. Risto, L. J. Goossen, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2343-2348.
- [137] K. Jouvin, C. Matheis, L. J. Goossen, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14324-14327.

- [138] C. Chen, Y. Xie, L. Chu, R.-W. Wang, X. Zhang, F.-L. Qing, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2492-2495; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2542-2545.
- [139] S. R. Dubbaka, A. R. Atthunuri, K. C. Prakash, P. Rangabashyam, S. Gadde, R. Kothandaraman, *Synthesis* **2016**, *48*, 1246-1252.
- [140] L. Zhai, Y. Li, J. Yin, K. Jin, R. Zhang, X. Fu, C. Duan, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10262-10266.
- [141] C. Chen, L. Chu, F.-L. Qing, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12454-12457.
- [142] Y. Huang, X. He, X. Lin, M. Rong, Z. Weng, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3284-3287.
- [143] J. Li, F.-F. Xie, P. Wang, Q.-Y. Wu, W.-D. Chen, J. Ren, B.-B. Zeng, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5520-5524.
- [144] M. Rong, D. Li, R. Huang, Y. Huang, X. Han, Z. Weng, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5010-5016.
- [145] J. Li, P. Wang, F.-F. Xie, X.-G. Yang, X.-N. Song, W.-D. Chen, J. Ren, B.-B. Zeng, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3568-3571.
- [146] X. Dai, D. Cahard, *Synlett* **2015**, *26*, 40-44.
- [147] C. Matheis, M. Wang, T. Krause, L. J. Goossen, *Synlett* **2015**, *26*, 1628-1632.
- [148] W. Zhong, X. Liu, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4909-4911.
- [149] Q.-Y. Chen, J.-X. Duan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 918-919.
- [150] J. Zheng, L. Wang, J.-H. Lin, J.-C. Xiao, S. H. Liang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13236-13240; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 13434-13438.
- [151] J. Zheng, R. Cheng, J.-H. Lin, D.-H. Yu, L. Ma, L. Jia, L. Zhang, L. Wang, J.-C. Xiao, S. H. Liang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3196-3200; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 3244-3248.
- [152] H. Zheng, Y. Huang, Z. Weng, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1397-1409.
- [153] H. Chachignon, D. Cahard, *Chin. J. Chem.* **2016**, *34*, 445-454.
- [154] R. N. Haszeldine, J. M. Kidd, *J. Chem. Soc.* **1955**, 3871-3880.
- [155] W. Dmowski, A. Haas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 2119-2124.
- [156] W. Dmowski, A. Haas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1179-1181.
- [157] J. H. Clark, S. J. Tavener, *J. Fluorine Chem.* **1997**, *85*, 169-172.
- [158] S. J. Tavener, D. J. Adams, J. H. Clark, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *95*, 171-176.
- [159] D. J. Adams, J. H. Clark, P. A. Heath, L. B. Hansen, V. C. Sanders, S. J. Tavener, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *101*, 187-191.
- [160] G. A. R. Brandt, H. J. Emeleus, R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1952**, 2198-2205.
- [161] E. H. Man, D. D. Coffman, E. L. Muetterties, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3575-3577.
- [162] J. F. Harris, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2063-2074.
- [163] D. C. Remy, K. E. Rittle, C. A. Hunt, M. B. Freedman, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1644-1646.
- [164] W. J. Middleton, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 919-922.
- [165] R. Feldhoff, A. Haas, M. Lieb, *J. Fluorine Chem.* **1994**, *67*, 245-251.
- [166] S. Munavalli, D. I. Rossman, D. K. Rohrbaugh, C. P. Ferguson, H. D. Durst, *J. Fluorine Chem.* **1996**, *76*, 7-13.
- [167] C. Rhode, J. Lemke, M. Lieb, N. Metzler-Nolte, *Synthesis* **2009**, 2015-2018.
- [168] H. J. Emeléus, D. E. MacDuffie, *J. Chem. Soc.* **1961**, 2597-2599.
- [169] D. J. Adams, J. H. Clark, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1456-1460.
- [170] C. Xu, Q. Chen, Q. Shen, *Chin. J. Chem.* **2016**, *34*, 495-504.
- [171] M. Hanack, A. Kühnle, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3047-3048.
- [172] M. Hanack, F. W. Massa, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 557-558.
- [173] M. Jiang, F. Zhu, H. Xiang, X. Xu, L. Deng, C. Yang, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6935-6939.
- [174] L. M. Yagupol'skii, O. D. Smirnova, *Zh. Org. Khim.* **1972**, *8*, 1990-1991.

- [175] N. V. Kondratenko, V. P. Sambur, *Ukr. Khim. Zh. (Russ. Ed.)* **1975**, *41*, 516-519.
- [176] G. Teverovskiy, D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7312-7314; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7450-7452.
- [177] J. Xu, X. Mu, P. Chen, J. Ye, G. Liu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3942-3945.
- [178] T. Nguyen, W. Chiu, X. Wang, M. O. Sattler, J. A. Love, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5492-5495.
- [179] W. Yin, Z. Wang, Y. Huang, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2998-3006.
- [180] X.-G. Liu, Q. Li, H. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1942-1946.
- [181] M. Hu, J. Rong, W. Miao, C. Ni, Y. Han, J. Hu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2030-2033.
- [182] X. Wang, Y. Zhou, G. Ji, G. Wu, M. Li, Y. Zhang, J. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3093-3096.
- [183] P. Saravanan, P. Anbarasan, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3521-3528.
- [184] Y. Zeng, J. Hu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 856-859.
- [185] K.-P. Wang, S. Y. Yun, P. Mamidipalli, D. Lee, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3205-3211.
- [186] Y.-F. Qiu, X.-R. Song, M. Li, X.-Y. Zhu, A.-Q. Wang, F. Yang, Y.-P. Han, H.-R. Zhang, D.-P. Jin, Y.-X. Li, Y.-M. Liang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1514-1517.
- [187] R. Karmakar, P. Mamidipalli, R. M. Salzman, S. Hong, S. Y. Yun, W. Guo, Y. Xia, D. Lee, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3530-3533.
- [188] Q. Xiao, J. Sheng, Q. Ding, J. Wu, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 217-221.
- [189] J.-B. Liu, X.-H. Xu, Z.-H. Chen, F.-L. Qing, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 897-900; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 911-914.
- [190] L. M. Yagupolskii, N. V. Kondratenko, V. P. Sambur, *Synthesis* **1975**, 721-723.
- [191] N. V. Kondratenko, A. A. Kolomeytsev, V. I. Popov, L. M. Yagupolskii, *Synthesis* **1985**, 667-669.
- [192] S. Munavalli, A. Hassner, D. I. Rossman, S. Singh, D. K. Rohrbaugh, C. P. Ferguson, *J. Fluorine Chem.* **1995**, *73*, 7-11.
- [193] P. Kirsch, M. Lenges, D. Kühne, K.-P. Wanczek, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 797-802.
- [194] Y. Yang, L. Xu, S. Yu, X. Liu, Y. Zhang, D. A. Vicic, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 858-863.
- [195] D. J. Adams, A. Goddard, J. H. Clark, D. J. Macquarrie, *Chem. Commun.* **2000**, 987-988.
- [196] J. H. Clark, C. W. Jones, A. P. Kybett, M. A. McClinton, J. M. Miller, D. Bishop, R. J. Blade, *J. Fluorine Chem.* **1990**, *48*, 249-253.
- [197] A. Haas, H. U. Krächter, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1833-1840.
- [198] S. Munavalli, E. O. Lewis, A. J. Muller, D. I. Rossman, D. K. Rohrbaugh, C. P. Ferguson, *J. Fluorine Chem.* **1993**, *63*, 253-264.
- [199] M. Rueping, N. Tolstoluzhsky, P. Nikolaienko, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14043-14046.
- [200] P. Nikolaienko, R. Pluta, M. Rueping, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9867-9870.
- [201] Q. Lefebvre, E. Fava, P. Nikolaienko, M. Rueping, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6617-6619.
- [202] P. Nikolaienko, T. Yildiz, M. Rueping, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1091-1094.
- [203] S. Munavalli, G. W. Wagner, A. Bashir Hashemi, D. K. Rohrbaugh, H. D. Durst, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2847-2851.
- [204] S. Munavalli, A. Bashir-Hashemi, D. K. Rohrbaugh, H. D. Drust, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2006**, *181*, 435-445.
- [205] J. H. Clark, H. Smith, *J. Fluorine Chem.* **1993**, *61*, 223-231.
- [206] Z. Weng, W. He, C. Chen, R. Lee, D. Tan, Z. Lai, D. Kong, Y. Yuan, K.-W. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1548-1552; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1588-1592.
- [207] Y. Zhang, K. Gan, Z. Weng, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 799-802.
- [208] B. Luo, Y. Zhang, Y. You, Z. Weng, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8615-8622.

- [209] M. Zhang, Z. Weng, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 386-394.
- [210] M. Zhao, X. Zhao, P. Zheng, Y. Tian, *J. Fluorine Chem.* **2017**, *194*, 73-79.
- [211] M. Zhang, J. Chen, Z. Chen, Z. Weng, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 3525-3530.
- [212] D. Kong, Z. Jiang, S. Xin, Z. Bai, Y. Yuan, Z. Weng, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6046-6050.
- [213] Q. Lin, L. Chen, Y. Huang, M. Rong, Y. Yuan, Z. Weng, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5500-5508.
- [214] Y. Huang, X. He, H. Li, Z. Weng, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7324-7328.
- [215] J. Tan, G. Zhang, Y. Ou, Y. Yuan, Z. Weng, *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 921-926.
- [216] Z. Wang, Q. Tu, Z. Weng, *J. Organomet. Chem.* **2014**, *751*, 830-834.
- [217] Y. Huang, J. Ding, C. Wu, H. Zheng, Z. Weng, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2912-2917.
- [218] P. Zhu, X. He, X. Chen, Y. You, Y. Yuan, Z. Weng, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 672-677.
- [219] C. Hou, X. Lin, Y. Huang, Z. Chen, Z. Weng, *Synthesis* **2015**, *47*, 969-975.
- [220] W. Tyrra, D. Naumann, B. Hoge, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *119*, 101-107.
- [221] M. M. Kremlev, W. Tyrra, D. Naumann, Y. L. Yagupolskii, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6101-6104.
- [222] G. Yin, I. Kalvet, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6809-6813; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 6913-6917.
- [223] C.-P. Zhang, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 183-185.
- [224] G. Yin, I. Kalvet, U. Englert, F. Schoenebeck, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4164-4172.
- [225] I. Kalvet, Q. Guo, G. J. Tizzard, F. Schoenebeck, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2126-2132.
- [226] A. B. Durr, G. Yin, I. Kalvet, F. Napoly, F. Schoenebeck, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1076-1081.
- [227] C.-P. Zhang, D. A. Vicic, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1756-1758.
- [228] W.-Y. Fang, T. Dong, J.-B. Han, G.-F. Zha, C.-P. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11502-11509.
- [229] C. Matheis, T. Krause, V. Bragoni, L. J. Goossen, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 12270-12273.
- [230] T. Scattolin, K. Deckers, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 221-224; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 227-230.
- [231] A. Kolomeitsev, M. Medebielle, P. Kirsch, E. Lork, G.-V. Roschenthaler, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2183-2185.
- [232] K.-Y. Ye, X. Zhang, L.-X. Dai, S.-L. You, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 12106-12110.
- [233] S.-G. Li, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5898-5901.
- [234] H.-B. Yang, X. Fan, Y. Wei, M. Shi, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1088-1093.
- [235] A. Haas, A. Lopusiński, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3176-3178.
- [236] A. A. Kolomeitsev, K. Y. Chabanenko, G. V. Röschenthaler, Y. L. Yagupolskii, *Synthesis* **1994**, 145-146.
- [237] E. C. Stump, *Chem. Eng. News* **1967**, *45* (44), 42-44.
- [238] R. N. Haszeldine, J. M. Kidu, *J. Chem. Soc.* **1953**, 3219-3225.
- [239] S. Andreades, J. F. Harris, W. A. Sheppard, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 898-900.
- [240] T. S. Croft, J. J. McBrady, *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 845-849.
- [241] W. A. Sheppard, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 895-898.
- [242] A. Haas, M. Lieb, Y. Zhang, *J. Fluorine Chem.* **1985**, *30*, 203-210.
- [243] H. Bayreuther, A. Haas, *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 1418-1422.
- [244] A. Haas, M. Lieb, Y. Zhang, *J. Fluorine Chem.* **1985**, *29*, 297-310.
- [245] W. Gombler, G. Bollmann, *J. Fluorine Chem.* **1987**, *34*, 475-485.

- [246] J. Huang, H. M. Ayad, P. R. Timmons (Rhone-Poulenc AG Co., USA), US5360910A, **1994** [*Chem. Abstr.* 122:239694]
- [247] I. G. Buntain, L. R. Hatton, D. W. Hawkins, C. J. Pearson, D. A. Roberts (May and Baker Ltd., UK), EP295117A1, **1988** [*Chem. Abstr.* 112:35845]
- [248] J. K. Parekh, K. H. Mehta, K. Desai, R. Palaniappan, S. K. Agarwal (Atul Limited, India), IN2013MU02392A, **2015** [*Chem. Abstr.* 164:362123]
- [249] S. Munavalli, D. I. Rossman, D. K. Rohrbaugh, C. P. Ferguson, *J. Fluorine Chem.* **1993**, *61*, 147-153.
- [250] S. Munavalli, D. I. Rossman, D. K. Rohrbaugh, C. P. Ferguson, *J. Fluorine Chem.* **1993**, *61*, 155-161.
- [251] L. D. Tran, I. Popov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18237-18240.
- [252] J. Zhuang, F. Xu, M. J. Campen, C. Zhang, J. C. Pena-Philippides, M. L. Sopori, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2008**, *232*, 440-447.
- [253] L. C. DiPasquale, H. V. Davis, *Acute toxicity of brief exposures to hydrogen fluoride, hydrogen chloride, nitrogen dioxide, and hydrogen cyanide singly and in combination with carbon monoxide* (AD751442), Wright-Patterson Air Force Base, OH, USA, **1971**, pp. 13.
- [254] E. A. Higgins, V. Fiorca, A. A. Thomas, H. V. Davis, *Fire Technol.* **1972**, *8*, 120-130.
- [255] B. Ballantyne, *Dev. Toxicol. Environ. Sci.* **1983**, *11*, 583-586.
- [256] H. Chachignon, M. Maeno, H. Kondo, N. Shibata, D. Cahard, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2467-2470.
- [257] K. Lu, Z. Deng, M. Li, T. Li, X. Zhao, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1254-1260.
- [258] M.-J. Bu, G.-P. Lu, C. Cai, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 266-270.
- [259] L. Jiang, W. Yi, Q. Liu, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3700-3705.
- [260] L. Jiang, J. Qian, W. Yi, G. Lu, C. Cai, W. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14965-14969; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 15178-15182.
- [261] A. Ferry, T. Billard, B. R. Langlois, E. Bacqué, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9362-9365.
- [262] Q. Glenadel, S. Alazet, F. Baert, T. Billard, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 960-964.
- [263] A. Ferry, T. Billard, B. R. Langlois, E. Bacqué, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8551-8555; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8703-8707.
- [264] J. Liu, L. Chu, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 894-897.
- [265] S. Alazet, T. Billard, *Synlett* **2015**, *26*, 76-78.
- [266] M. Jereb, K. Gosak, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3103-3115.
- [267] Q. Xiao, J. Sheng, Z. Chen, J. Wu, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8647-8649.
- [268] Y. Li, G. Li, Q. Ding, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5017-5022.
- [269] J. Sheng, C. Fan, J. Wu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5494-5496.
- [270] J. Sheng, S. Li, J. Wu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 578-580.
- [271] Q. Xiao, H. Zhu, G. Li, Z. Chen, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3809-3815.
- [272] D.-Q. Chen, P. Gao, P.-X. Zhou, X.-R. Song, Y.-F. Qiu, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6637-6639.
- [273] T. Liu, G. Qiu, Q. Ding, J. Wu, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1472-1476.
- [274] A. Ferry, T. Billard, E. Bacqué, B. R. Langlois, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *134*, 160-163.
- [275] Y. Yang, X. Jiang, F.-L. Qing, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7538-7547.
- [276] F. Baert, J. Colomb, T. Billard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10382-10385; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10528-10531.
- [277] S. Alazet, L. Zimmer, T. Billard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10814-10817; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11014-11017.
- [278] S. Alazet, L. Zimmer, T. Billard, *J. Fluorine Chem.* **2015**, *171*, 78-81.
- [279] Q. Glenadel, T. Billard, *Chin. J. Chem.* **2016**, *34*, 455-458.

- [280] S. Alazet, L. Zimmer, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8589-8593.
- [281] S. Alazet, K. Ollivier, T. Billard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2354-2357.
- [282] S. Alazet, E. Ismalaj, Q. Glenadel, D. Le Bars, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4607-4610.
- [283] W. Wu, X. Zhang, F. Liang, S. Cao, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6992-6999.
- [284] J. Sheng, J. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7629-7633.
- [285] M. Jereb, D. Dolenc, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 58292-58306.
- [286] C. P. Xu Jiabin, Ye Jinxing, Liu Guosheng, *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 1294-1297.
- [287] H.-Y. Xiong, T. Besset, D. Cahard, X. Pannecoucke, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4204-4212.
- [288] A. Tlili, S. Alazet, Q. Glenadel, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 10230-10234.
- [289] Q. Glenadel, S. Alazet, T. Billard, *J. Fluorine Chem.* **2015**, *179*, 89-95.
- [290] L. J. C. Bonazaba Milandou, H. Carreyre, S. Alazet, G. Greco, A. Martin-Mingot, C. Nkounkou Loumpangou, J.-M. Ouamba, F. Bouazza, T. Billard, S. Thibaudeau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 169-172; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 175-178.
- [291] S. Munavalli, D. K. Rohrbaugh, D. I. Rossman, F. J. Berg, G. W. Wagner, H. D. Durst, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2847-2854.
- [292] R. Pluta, P. Nikolaienko, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1650-1653; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 1676-1679.
- [293] K. Kang, C. Xu, Q. Shen, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 294-297.
- [294] R. Pluta, M. Rueping, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 17315-17318.
- [295] T. Bootwicha, X. Liu, R. Pluta, I. Atodiresei, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12856-12859; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13093-13097.
- [296] M. Rueping, X. Liu, T. Bootwicha, R. Pluta, C. Merckens, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2508-2511.
- [297] R. Honeker, J. B. Ernst, F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8047-8051.
- [298] Q. Xiao, Q. He, J. Li, J. Wang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6090-6093.
- [299] K. Liao, F. Zhou, J.-S. Yu, W.-M. Gao, J. Zhou, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16255-16258.
- [300] C. Xu, Q. Shen, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2046-2049.
- [301] B.-L. Zhao, D.-M. Du, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1036-1039.
- [302] X. Shao, X. Wang, T. Yang, L. Lu, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3457-3460; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3541-3544.
- [303] E. V. Vinogradova, P. Müller, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3125-3128; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3189-3192.
- [304] X. Shao, C. Xu, L. Lu, Q. Shen, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3012-3021.
- [305] B. Ma, X. Shao, Q. Shen, *J. Fluorine Chem.* **2015**, *171*, 73-77.
- [306] X. Shao, T. Liu, L. Lu, Q. Shen, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4738-4741.
- [307] Y. Li, Z. Ye, T. M. Bellman, T. Chi, M. Dai, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2186-2189.
- [308] Q.-H. Deng, C. Rettenmeier, H. Wadepohl, L. H. Gade, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 93-97.
- [309] X. Wang, T. Yang, X. Cheng, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12860-12864; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13098-13102.
- [310] T. Yang, Q. Shen, L. Lu, *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 678-680.
- [311] C. Xu, B. Ma, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9316-9320; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 9470-9474.
- [312] L. Hu, M. Wu, H. Wan, J. Wang, G. Wang, H. Guo, S. Sun, *New J. Chem.* **2016**, *40*, 6550-6553.
- [313] Q. Wang, Z. Qi, F. Xie, X. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 355-360.
- [314] Q. Wang, F. Xie, X. Li, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8361-8366.

- [315] J.-J. Wu, J. Xu, X. Zhao, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15265-15269.
- [316] J. Luo, Z. Zhu, Y. Liu, X. Zhao, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3620-3623.
- [317] J. Luo, X. Liu, X. Zhao, *Synlett* **2017**, *28*, 397-401.
- [318] C. Xu, Q. Shen, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4561-4563.
- [319] H. Zhang, X. Leng, X. Wan, Q. Shen, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1051-1057.
- [320] X. Liu, R. An, X. Zhang, J. Luo, X. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5846-5850; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 5940-5944.
- [321] P. Zhang, M. Li, X.-S. Xue, C. Xu, Q. Zhao, Y. Liu, H. Wang, Y. Guo, L. Lu, Q. Shen, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7486-7509.
- [322] Y.-D. Yang, A. Azuma, E. Tokunaga, M. Yamasaki, M. Shiro, N. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8782-8785.
- [323] Z. Huang, Y.-D. Yang, E. Tokunaga, N. Shibata, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1094-1097.
- [324] S. Arimori, M. Takada, N. Shibata, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 19456-19459.
- [325] S. Arimori, M. Takada, N. Shibata, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1063-1065.
- [326] Z. Huang, Y.-D. Yang, E. Tokunaga, N. Shibata, *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 525-527.
- [327] X.-L. Zhu, J.-H. Xu, D.-J. Cheng, L.-J. Zhao, X.-Y. Liu, B. Tan, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2192-2195.
- [328] H. Xiang, C. Yang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5686-5689.
- [329] S.-Q. Zhu, X.-H. Xu, F.-L. Qing, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4453-4456.
- [330] S. Kovács, B. Bayarmagnai, L. J. Goossen, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 250-254.
- [331] M. Li, J. Guo, X.-S. Xue, J.-P. Cheng, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 264-267.
- [332] J. F. Harris, F. W. Stacey, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 840-845.
- [333] J. F. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3148-3153.
- [334] J. F. Harris, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 931-935.
- [335] J. F. Harris, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1340-1346.
- [336] S. Munavalli, D. K. Rohrbaugh, D. I. Rossman, W. G. Wagner, H. D. Durst, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2002**, *177*, 1021-1031.
- [337] C. Chen, X.-H. Xu, B. Yang, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3372-3375.
- [338] F. Yin, X.-S. Wang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1128-1131.
- [339] M.-T. Chen, X.-Y. Tang, M. Shi, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 86-90.
- [340] K. Zhang, J.-B. Liu, F.-L. Qing, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14157-14160.
- [341] L. Zhu, G. Wang, Q. Guo, Z. Xu, D. Zhang, R. Wang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5390-5393.
- [342] Y.-F. Zeng, D.-H. Tan, Y. Chen, W.-X. Lv, X.-G. Liu, Q. Li, H. Wang, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1511-1515.
- [343] D.-P. Jin, P. Gao, D.-Q. Chen, S. Chen, J. Wang, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3486-3489.
- [344] W. Wu, W. Dai, X. Ji, S. Cao, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2918-2921.
- [345] Y.-F. Qiu, X.-Y. Zhu, Y.-X. Li, Y.-T. He, F. Yang, J. Wang, H.-L. Hua, L. Zheng, L.-C. Wang, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3694-3697.
- [346] N. Fuentes, W. Kong, L. Fernández-Sánchez, E. Merino, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 964-973.
- [347] M. Li, J. L. Petersen, J. M. Hoover, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 638-641.
- [348] S. Pan, Y. Huang, F.-L. Qing, *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 2854-2858.
- [349] H. Wu, Z. Xiao, J. Wu, Y. Guo, J.-C. Xiao, C. Liu, Q.-Y. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4070-4074; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4142-4146.
- [350] S. Guo, X. Zhang, P. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4065-4069; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4137-4141.
- [351] C. Bohnen, C. Bolm, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3011-3013.
- [352] H.-Y. Xiong, X. Pannecoucke, T. Besset, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 620-624.

- [353] C. Matheis, V. Wagner, L. J. Goossen, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 79-82.
- [354] T. Yang, L. Lu, Q. Shen, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5479-5481.
- [355] F. Hu, X. Shao, D. Zhu, L. Lu, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6105-6109; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 6219-6223.
- [356] S. Mukherjee, B. Maji, A. Tlahuext-Aca, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16200-16203.
- [357] L. Candish, L. Pitzer, A. Gómez-Suárez, F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4753-4756.
- [358] R. Honeker, R. A. Garza-Sanchez, M. N. Hopkinson, F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4395-4399.
- [359] N. V. Ignat'ev in *Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds: Progress in Fluorine Science* (Eds.: H. Groult, F. Leroux, A. Tressaud), Elsevier, London, **2016**, pp. 71-123.
- [360] H.-Y. Xiong, X. Pannecoucke, T. Besset, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 16734-16749.
- [361] V. N. Boiko, G. M. Shchupak, L. M. Yagupol'skii, *Zh. Org. Khim.* **1977**, *13*, 1057-1061.
- [362] B. Joglekar, T. Miyake, R. Kawase, K. Shibata, H. Muramatsu, M. Matsui, *J. Fluorine Chem.* **1995**, *74*, 123-126.
- [363] A. E. Feiring, *J. Fluorine Chem.* **1984**, *24*, 191-203.
- [364] L. M. Yagupolskii, I. I. Maletina, N. V. Kondratenko, V. V. Orda, *Synthesis* **1978**, 835-837.
- [365] T. Umemoto, Y. Kuriu, *Chem. Lett.* **1982**, *11*, 65-66.
- [366] B. Exner, B. Bayarmagnai, C. Matheis, L. J. Goossen, *J. Fluorine Chem.* **2017**, *198*, 89-93.
- [367] C. Matheis, B. Bayarmagnai, K. Jouvin, L. J. Goossen, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 949-952.
- [368] T. R. Sharpe, S. C. Cherkofsky, W. E. Hewes, D. H. Smith, W. A. Gregory, S. B. Haber, M. R. Leadbetter, J. G. Whitney, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1188-1194.
- [369] I. Saidalimu, S. Suzuki, T. Yoshioka, E. Tokunaga, N. Shibata, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6404-6407.
- [370] M. Taillefer, D. Ma, *Amination and Formation of sp² C-N Bonds*, Springer, Berlin Heidelberg, **2013**.
- [371] G. C. Tsui, Q. Glenadel, C. Lau, M. Lautens, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 208-211.
- [372] J.-B. Lan, L. Chen, X.-Q. Yu, J.-S. You, R.-G. Xie, *Chem. Commun.* **2004**, 188-189.
- [373] G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151-8156.
- [374] J. C. Vantourout, H. N. Miras, A. Isidro-Llobet, S. Sproules, A. J. B. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4769-4779.
- [375] E. R. Strieter, B. Bhayana, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 78-88.
- [376] H. Saijo, M. Ohashi, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15158-15161.
- [377] A. M. Whittaker, R. P. Rucker, G. Lalic, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3216-3218.
- [378] T. Ohishi, M. Nishiura, Z. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5792-5795; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5876-5879.
- [379] A. E. King, T. C. Brunold, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5044-5045.
- [380] B. P. Carrow, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2116-2119.
- [381] C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492-2503.
- [382] A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412-443.
- [383] Q. Glenadel, S. Alazet, A. Tlili, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14694-14698.
- [384] D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239-258; *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259-278.

- [385] D. Seebach, E. J. Corey, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 231-237.
- [386] H. Stetter, M. Schreckenber, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 81-81; *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 89-89.
- [387] R. Minkwitz, R. Lekies, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1985**, *527*, 161-168.
- [388] Q. Glenadel, M. Bordy, S. Alazet, A. Tlili, T. Billard, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 428-433.
- [389] O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380-2382.
- [390] Q. Glenadel, A. Tlili, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1955-1957.
- [391] R. Montoro, T. Wirth, *Synthesis* **2005**, 1473-1478.
- [392] K. Asano, S. Matsubara, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1757-1759.
- [393] M. P. Stracke, G. Ebeling, R. Cataluña, J. Dupont, *Energy Fuels* **2007**, *21*, 1695-1698.
- [394] N. Y. Plugar, G. G. Verba, A. A. Abduvakhobov, F. G. Kamaev, *Chem. Nat. Compd.* **1990**, *26*, 455-457.

CHAPITRE 2

Fluoroalkylsélénoation

CHAPITRE 2 : FLUOROALKYLSELENOLATION	155
I. INTRODUCTION	158
II. BIBLIOGRAPHIE	159
II.1. METHODES INDIRECTES	159
II.1.A. Trifluorométhylation radicalaire.....	159
II.1.A.a. Réactif de Langlois	159
II.1.A.b. Trifluoroiodométhane et halogénures de fluoroalkyles	160
II.1.B. Trifluorométhylation nucléophile	162
II.1.B.a. Réactif de Ruppert-Prakash et analogues.....	162
II.1.B.b. Fluoroforme et autres réactifs	163
II.1.B.c. Précurseurs d'anion difluoroalkyle RCF_2^-	163
II.1.C. Perfluoroalkylation pallado-catalysée.....	164
II.2. METHODES DIRECTES	165
II.2.A. Trifluorométhylsélénoation nucléophile	165
II.2.A.a. Bis(trifluorométhylséléno)mercurique $\text{Hg}(\text{SeCF}_3)_2$	165
II.2.A.b. Trifluorométhylsélénoate de cuivre CuSeCF_3	166
II.2.A.c. Trifluorométhylsélénoate d'ammonium $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$	168
II.2.B. Trifluorométhylsélénoation radicalaire	169
II.2.C. Trifluorométhylsélénoation électrophile avec CF_3SeCl	170
III. RESULTATS ET DISCUSSIONS	172
III.1. REACTIONS DE SUBSTITUTIONS ELECTROPHILES AROMATIQUES	172
III.1.A. Rappels bibliographiques et contexte.....	172
III.1.B. Résultats et discussions	173
III.1.C. Conclusions	182
III.2. REACTIONS AVEC LES ORGANOMETALLIQUES	183
III.2.A. Rappels bibliographiques et contexte.....	183
III.2.B. Résultats et discussions	183
III.2.C. Détermination du paramètre de Hansch-Leo.....	187
III.2.D. Conclusions	189
III.3. REACTIONS DE CYCLISATIONS INTRAMOLECULAIRES	190
III.3.A. Rappels bibliographiques et contexte.....	190
III.3.B. Résultats et discussions	190
III.3.C. Conclusions	200
CONCLUSION GENERALE : FLUOROALKYLSELENOLATION	203

PARTIE EXPERIMENTALE	204
I. GENERALITES.....	204
II. SYNTHESSES OF BENZYL(FLUOROALKYL)SELENIDE REAGENTS (1F-1M)	204
III. FLUOROALKYLSELENOLATION VIA ELECTROPHILIC AROMATIC SUBSTITUTION	211
IV. FLUOROALKYLSELENOLATION OF ORGANOMETALLIC SPECIES	229
V. ELECTROPHILIC-PROMOTED NUCLEOPHILIC CYCLIZATIONS.....	237
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	256
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	261

I. Introduction

Il est avéré que l'introduction de groupements fluorés sur des molécules change drastiquement leurs propriétés (*e.g.* conformation, stabilité métabolique, lipophilie). Bien que le substituant SeCF_3 possède des propriétés électroniques similaires au SCF_3 (Tableau 20),^[395] il souffre aujourd'hui de la comparaison avec ce dernier en termes de publications.^[396] En effet, les deux substituants sont attracteurs inductifs (σ_m ou F) alors que le SCF_3 semble être plus attracteur mésomère que le SeCF_3 (σ_p ou R).

Tableau 20 : Constantes de Hammett et Swain-Lupton

Substituant	σ_p	σ_m	F	R
SCF_3	0,50	0,40	0,36	0,14
SeCF_3	0,45	0,44	0,43	0,02

Cette différence de résonance permet donc la modulation des propriétés électroniques de molécules trifluorométhylsélénylées par rapport aux trifluorométhylthiolées. Malheureusement, il est connu qu'un excès de sélénium est toxique chez l'homme car il remplace le soufre dans certains procédés métaboliques sans mimer ses fonctions.^[397] A plus faibles doses, il est un nutriment essentiel chez l'humain et constitue certaines enzymes (*e.g.* oxydoréductases).^[398-400] D'un point de vue personnel, cette potentielle toxicité peut expliquer en partie le manque de méthodologies développées aujourd'hui.

Il existe pourtant certaines molécules séléniées présentant des propriétés intéressantes (Figure 14). L'Ebselen[®] est testé contre le trouble bipolaire afin de remplacer le traitement actuel au lithium qui présente des effets indésirables ainsi qu'une dose efficace proche de la dose toxique.^[401] La molécule **A**, un analogue de l'aspirine, montre actuellement des effets contre les cellules cancéreuses et notamment le cancer du côlon. Cet agent semble être dix fois plus efficace que la 5-fluorouracile, traitement utilisé contre ce dernier.^[402]

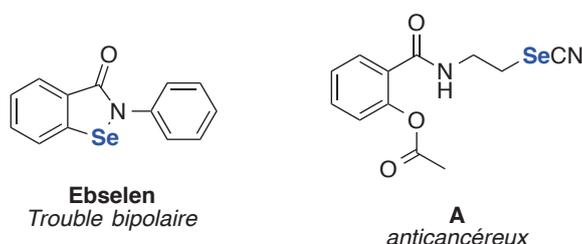


Figure 14 : Molécules d'intérêt séléniées

II. Bibliographie

Cette partie bibliographique fait l'état de l'art jusqu'à avril 2017. Cependant, nous nous focaliserons essentiellement sur les articles parus ces cinq dernières années. De manière similaire à la trifluorométhylthiolation, deux stratégies se dégagent pour introduire les groupements SeCF_3 : la méthode indirecte et la méthode directe. Contrairement au chapitre précédent, il n'y aura pas deux parties distinctes entre la trifluorométhylsélénoylation et la fluoroalkylsélénoylation, du fait du très faible nombre de références concernant cette dernière.

II.1. Méthodes indirectes

Peu de méthodes décrites dans la littérature rapportent la trifluorométhylation de dérivés séléniés. Les seules existantes à ma connaissance impliquent des réactifs de trifluorométhylation radicalaire ou nucléophile. Elles constituent généralement des extensions de publications rapportant la trifluorométhylation de dérivés soufrés.

II.1.A. Trifluorométhylation radicalaire

Contrairement aux dérivés soufrés, la trifluorométhylation radicalaire de composés séléniés a peu été étudiée. Néanmoins, il existe quelques exemples dans la littérature impliquant deux réactifs : le trifluorométhanesulfinate (réactif de Langlois) et le trifluoroiodométhane.

II.1.A.a. Réactif de Langlois

L'action du trifluorométhanesulfinate de sodium ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$) sur divers dérivés séléniés permet de synthétiser les trifluorométhanesélenosulfonates correspondants (Schéma 109).^[129]

403]

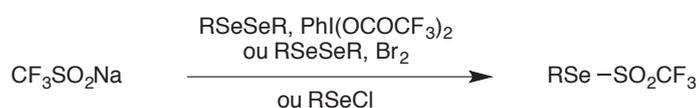


Schéma 109 : Synthèse des trifluorométhanesulfonates

Par activation UV, ces derniers subissent une photolyse pour accéder au composé désiré avec un rendement de 58% (Schéma 110).^[129] Il est important de noter qu'un équivalent de PhSeSePh permet d'augmenter l'efficacité de la réaction (25% en l'absence de diséléniure).

De plus, en présence de 2 équivalents de diséléniure, un simple chauffage à 40 °C sans irradiation suffit pour obtenir le produit avec un rendement de 85%.^[403]

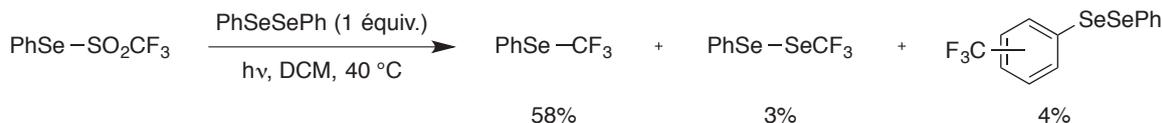


Schéma 110 : Photolyse

Récemment, Yi *et coll.* ont simplifié l'accès aux dérivés trifluorométhylséléniés. Le réactif de Langlois subit une désulfonylation en présence d'un oxydant pour trifluorométyler le benzèneséléniol (ou le diséléniure de diphenyle synthétisé *in situ*) (Schéma 111).^[120, 404]

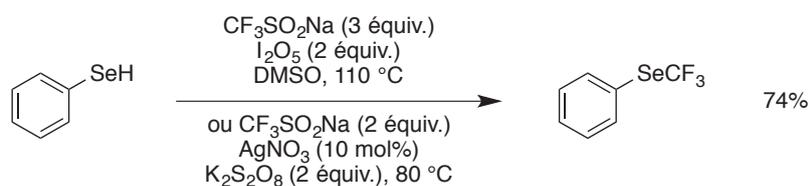


Schéma 111 : Utilisation du réactif de Langlois

Cette méthode, plus efficace, évite la synthèse des précurseurs (trifluorométhanésélénosulfonates) subissant la photolyse. Néanmoins, la faible disponibilité de séléniol reste un frein à cette méthodologie de synthèse.

II.1.A.b. Trifluoroiodométhane et halogénures de fluoroalkyles

L'autre réactif qui a servi à la trifluorométhylation radicalaire de dérivés séléniés est le trifluoroiodométhane (Schéma 112). Au début des années 2000, Walselman *et coll.* ont trifluorométhylé des diséléniures par initiation avec la Rongalite[®] (Schéma 112a).^[405-406] La perfluoroalkylation a également été possible en utilisant les perfluoroiodoalcanes (Schéma 112c).^[406] Quelques années plus tard, Dolbier *et coll.* ont utilisé le système CF₃I/TDAE pour trifluorométyler des diséléniures (Schéma 112b).^[84] Nous pouvons noter que les rendements atteints sont supérieurs à 100%. Ceci indique que les deux moitiés des diséléniures sont utilisées. Les auteurs proposent que la première étape soit une trifluorométhylation nucléophile sur le diséléniure RSeSeR et que la seconde soit une trifluorométhylation radicalaire de l'anion RSe⁻. Deux ans plus tard, ils ont étendu cette stratégie aux iodures de perfluoroalkyles permettant d'accéder aux homologues fluorés supérieurs (Schéma 112d).^[85]

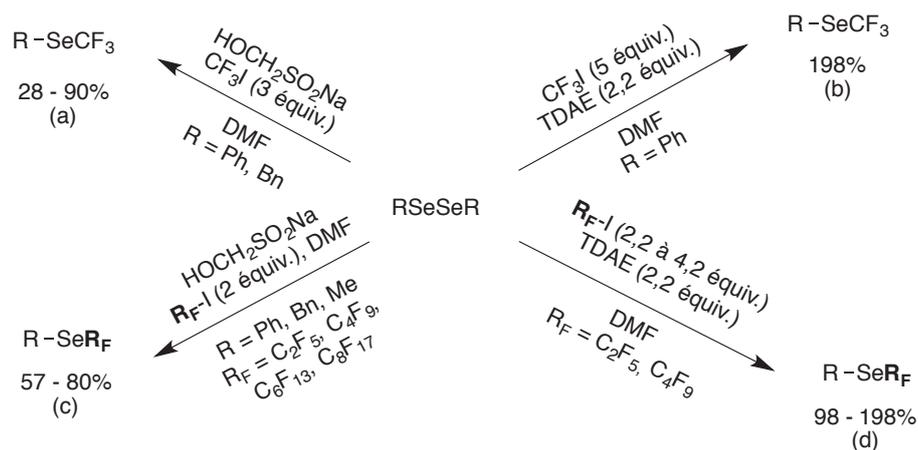


Schéma 112 : Utilisation des iodures d'alkyles

De manière similaire aux dérivés soufrés, les anions sélénolates RSe^- réagissent avec les halogénures de fluoroalkyles *via* un processus radicalaire (Schéma 113). Le (phényl)bromo(difluoro)méthylsélénure est accessible soit à partir du séléniol (Schéma 113e), soit à partir du diséléniure (Schéma 113f).^[407] Dans le premier cas, la présence de $NaBH_4$ permet d'éviter l'oxydation de l'anion $PhSeNa$ en $PhSeSePh$ (rendement sans $NaBH_4$ inférieur à 25%).

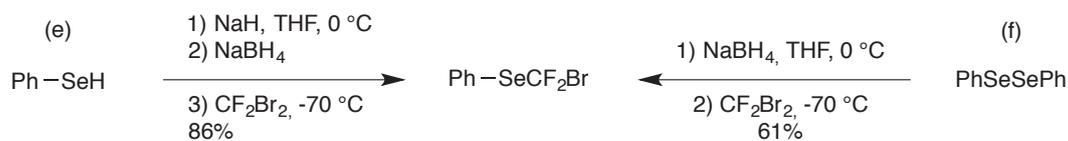
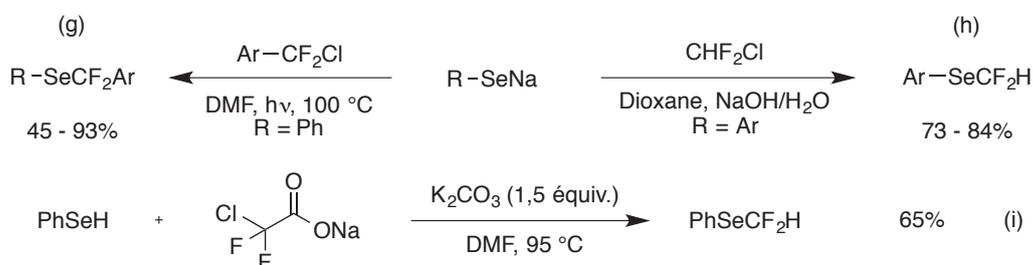


Schéma 113 : Bromodifluorométhylation de dérivés séléniés

Il est possible d'accéder aux dérivés difluorométhylés directement à partir de Fréon 22[®] sans activation photochimique (Schéma 114h)^[408] contrairement aux dérivés de type $ArCF_2Cl$ (Schéma 114g).^[409-410] Récemment, Greaney *et coll.* ont utilisé le chlorodifluoroacétate de sodium comme précurseur de difluorocarbène ce qui a permis de difluorométhyle le phénylséléniol (Schéma 114i).^[411]

Schéma 114 : Difluoroalkylation de dérivés séléniés *via* un processus radicalaire

II.1.B. Trifluorométhylation nucléophile

Dans cette partie, nous passerons en revue les différentes sources de l'anion ${}^{-}\text{CF}_3$ qui ont permis de trifluorométhyliser des composés séléniés.

II.1.B.a. Réactif de Ruppert-Prakash et analogues

Ce réactif constitue le réactif de choix en matière de trifluorométhylation nucléophile car il est facilement manipulable et commercialement disponible. A l'instar de la trifluorométhylthiolation, il a été utilisé pour réagir sur des diséléniures (Schéma 115a)^[63] ainsi que des selenocyanates (Schéma 115b).^[65] Nous pouvons noter que dans le second cas, une quantité catalytique de fluorure est suffisante car les cyanures libérés au cours de la substitution sont capables de désilyler le réactif de Ruppert-Prakash.



Schéma 115 : Trifluorométhylation de composés séléniés avec le réactif de Ruppert-Prakash

Un des inconvénients de cette méthode est l'accès aux précurseurs séléniés qui ne sont généralement pas commercialement disponibles. C'est pourquoi en 2016, le groupe de Rueping a rapporté une stratégie monotope à partir de sels de diazonium (Schéma 116).^[412] La première étape permet d'introduire le groupement SeCN sur l'aromatique qui subit ensuite la trifluorométhylation. A noter ici que c'est le carbonate de césium qui permet d'activer le réactif de Ruppert-Prakash.

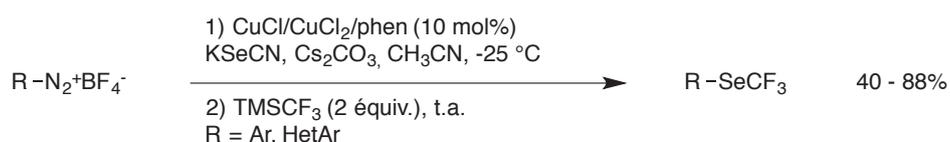


Schéma 116 : Synthèse monotope de trifluorométhylséléniures

Les auteurs ont également montré que le sel de diazonium pouvait également être synthétisé *in situ* à partir de l'aniline correspondante. De plus, en remplaçant Me_3SiCF_3 par son homologue supérieur $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{CF}_3$, ils ont synthétisé des homologues perfluorés grâce à la même stratégie (Schéma 117).

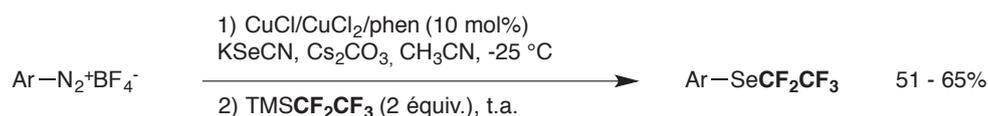


Schéma 117 : Synthèse monotope de pentafluoroéthylséléniures

II.1.B.b. Fluoroforme et autres réactifs

Le fluoroforme a également été utilisé comme agent trifluorométhylant (Schéma 118). Par action d'une base forte, l'anion CF_3^- libéré *in situ* réagit sur un diséléniure pour former le produit désiré (Schéma 118c).^[70] En 2014, Rozen *et coll.* ont amélioré les rendements en préparant *in situ* CuCF_3 à partir du fluoroforme, de chlorure de cuivre et de *t*-butylate de potassium. Ce dernier a montré son efficacité sur des diséléniures et sélénocyanates (Schéma 118d).^[413]

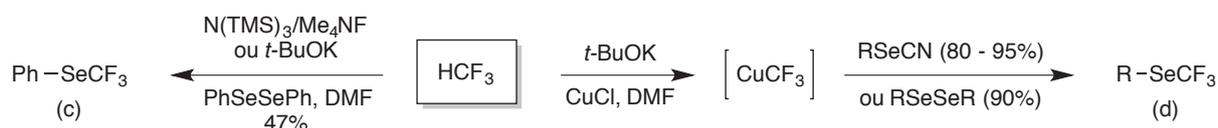


Schéma 118 : Trifluorométhylation de composés séléniés avec le fluoroforme

Enfin, deux autres réactifs ont été utilisés sur des diséléniures (Schéma 119). L'hémiaminal du fluoral est activé par action de fluorures (Schéma 119e)^[79] tandis que le phosphonate l'est par *t*-BuOK (Schéma 119f).^[83]

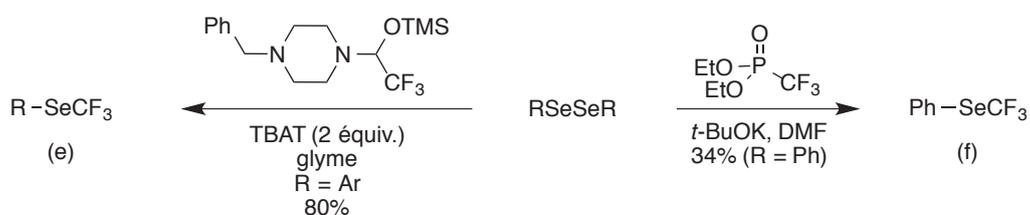


Schéma 119 : Trifluorométhylation de composés séléniés avec le réactif d'autres réactifs

II.1.B.c. Précurseurs d'anion difluoroalkyle RCF_2^-

La difluoroalkylation nucléophile de dérivés séléniés a aussi été développée. La stratégie est la même que précédemment : l'anion RCF_2^- est libéré *in situ* avant de réagir avec l'électrophile (Schéma 120). Ainsi, en présence de *tert*-butylate de potassium (Schéma 120g),^[414] de *tert*-butyllithium (Schéma 120h)^[415] ou de carbonate de césium (Schéma 120i),^[416] les substrats de départ forment l'anion difluoroalkyle qui réagit avec le diséléniure. Il faut noter qu'en fonction de la température, il est possible d'accéder au difluorométhylsélénoéther

PhSeCF₂H (Schéma 120i). Les éthers d'énols difluorés réagissent avec des chlorures de sélényle pour former les produits désirés (Schéma 120j).^[417-418]

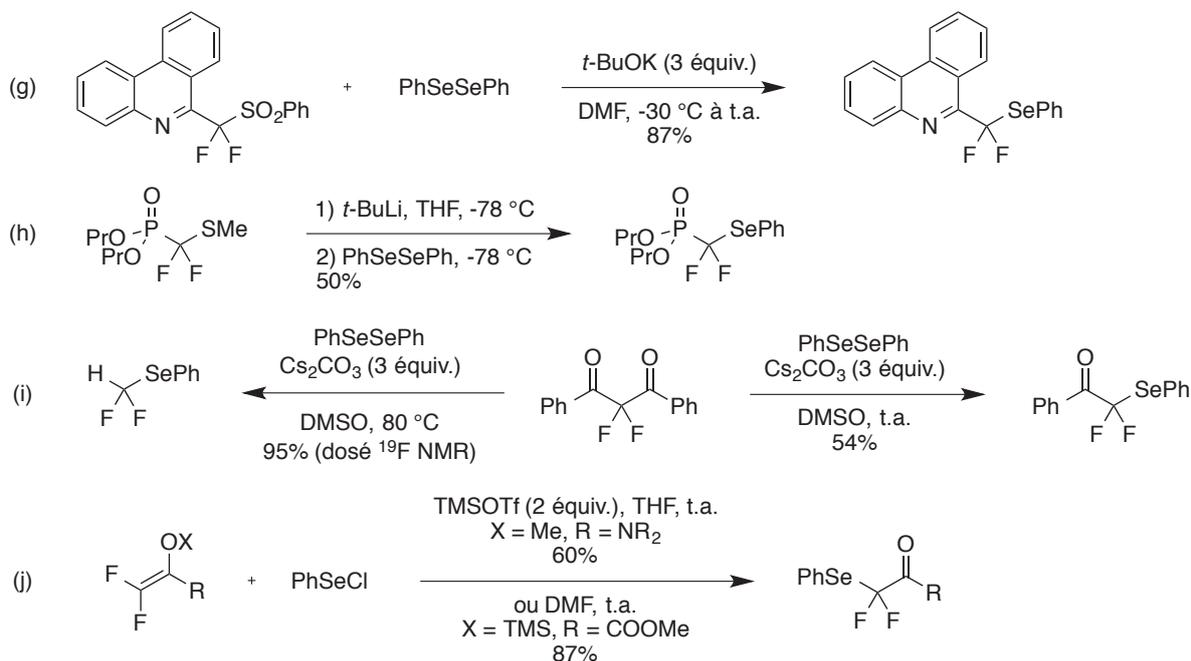


Schéma 120 : Difluoroalkylation de dérivés séléniés

Malgré l'efficacité de la réaction, la variation de l'électrophile est cependant très limitée à cause de la disponibilité des diséléniures ou des chlorures de sélényle.

II.1.C. Perfluoroalkylation pallado-catalysée

Les perfluoroiodoalcanes ont également montré leur utilité dans les couplages croisés. En effet, Martin *et coll.* ont réalisé le couplage entre ces derniers et un séléniure d'étain. Afin d'éviter l'isolement de ce dernier, les auteurs ont utilisé une procédure monotope (Schéma 121).^[419-420]

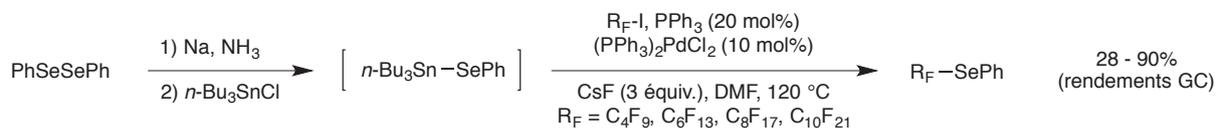


Schéma 121 : Couplage croisé avec des séléniures d'étain

Au cours de cette partie, nous constatons que peu de méthodologies permettant d'accéder à des composés trifluorométhylséléniés ou fluoroalkylséléniés sont décrites dans la littérature. Une des raisons est probablement la faible disponibilité des substrats séléniés dans le commerce ou la nécessité de les préparer.

II.2. Méthodes directes

D'un point de vue personnel, l'introduction directe du groupement SeCF_3 constitue la méthode la plus élégante. En effet, elle permet d'incorporer ce groupement sur une molécule en une seule étape. La synthèse des précurseurs séléniés nécessaires lors des stratégies indirectes n'est donc plus requise. Néanmoins, il est généralement essentiel de synthétiser des réactifs capables d'introduire ce groupement. Nous passerons en revue les trois types de réactivité : nucléophile, radicalaire et électrophile.

II.2.A. Trifluorométhylsélénoation nucléophile

La trifluorométhylsélénoation nucléophile est à ce jour la réactivité la plus développée parmi les trois possibles. En effet, plusieurs groupes de recherche ont synthétisé divers réactifs permettant d'introduire ce groupement de manière directe. Il est important de noter que malgré l'apparition du premier réactif il y a 60 ans, la majorité des publications sont quant à elles très récentes.

II.2.A.a. Bis(trifluorométhylséléno)mercurique $\text{Hg}(\text{SeCF}_3)_2$

Très peu utilisé à cause de la présence de mercure ainsi qu'à cause de son odeur âcre, $\text{Hg}(\text{SeCF}_3)_2$ est le premier réactif nucléophile décrit et synthétisé par Emeléus *et coll.* en 1958. Il est obtenu à partir de CF_3SeCl ou $(\text{CF}_3\text{Se})_2$ en présence de mercure.^[421] Il a été engagé dans des réactions de substitution avec des iodures d'adamantyle (Schéma 122).^[165]

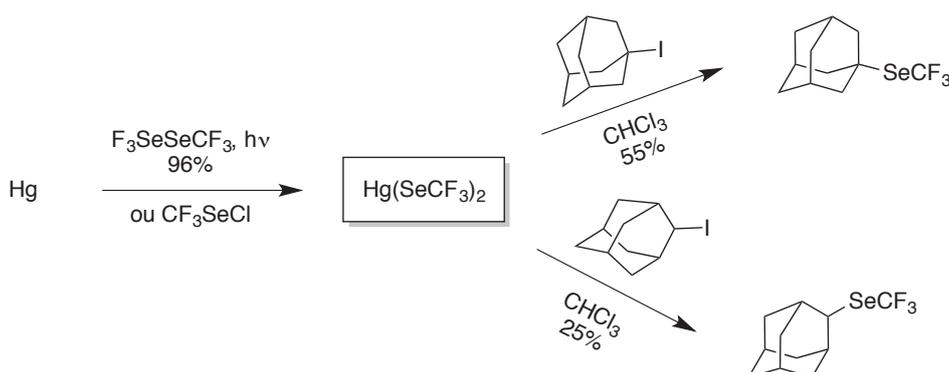
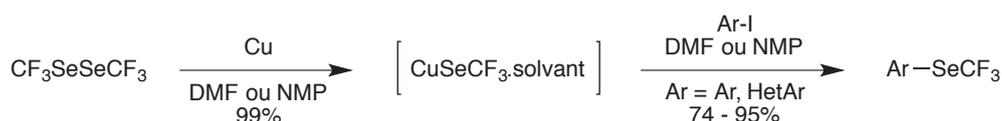


Schéma 122 : Utilisation de $\text{Hg}(\text{SeCF}_3)_2$

Il faut noter que Emeléus *et coll.* ont aussi synthétisé $\text{Hg}(\text{SeC}_3\text{F}_7)_2$ mais que ce réactif n'a été que très peu utilisé par la suite.^[422]

II.2.A.b. Trifluorométhylsélénolate de cuivre CuSeCF_3

En 1985, Yagupolskii *et coll.* ont rapporté la synthèse de CuSeCF_3 à partir de cuivre et du bis(trifluorométhyl)diséleniure.^[191] Les auteurs décrivent cet adduit comme stable sur une longue période sans rentrer dans les détails. Néanmoins, ils utilisent cet adduit stabilisé avec une molécule de solvant de manière monotope avec divers iodures d'aryle (Schéma 123). A noter qu'il est possible d'introduire jusqu'à 6 groupements SeCF_3 sur la même molécule.

Schéma 123 : Utilisation de CuSeCF_3

Weng *et coll.* ont largement contribué à la trifluorométhylsélénation à partir d'adduits de cuivre. En 2014, ils ont publié plusieurs complexes de cuivre stables à l'air synthétisés à partir d'iodure de cuivre, du réactif de Ruppert-Prakash, de sélénium métallique, de fluorure de potassium et du ligand correspondant (Schéma 124).^[423] Il faut noter que les structures cristallines ont montré par rayons X que les adduits issus de la bipyridine ($R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{H}$), 4,4'-diméthylbipyridine ($R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{Me}$) et néocuproïne ($R_1 = \text{Me}$; $R_2 = \text{H}$) sont des dimères alors que celui issu de la 4,4'-di-*tert*-butylbipyridine ($R_1 = \text{H}$; $R_2 = t\text{-Bu}$) est un monomère.

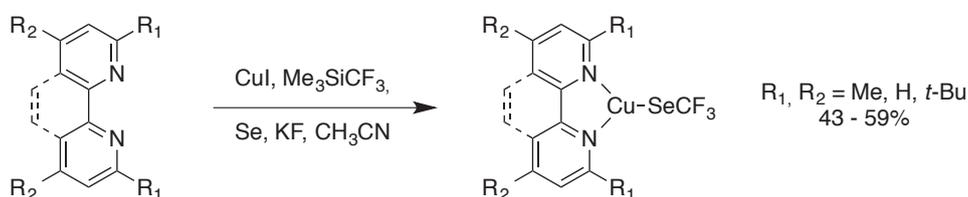
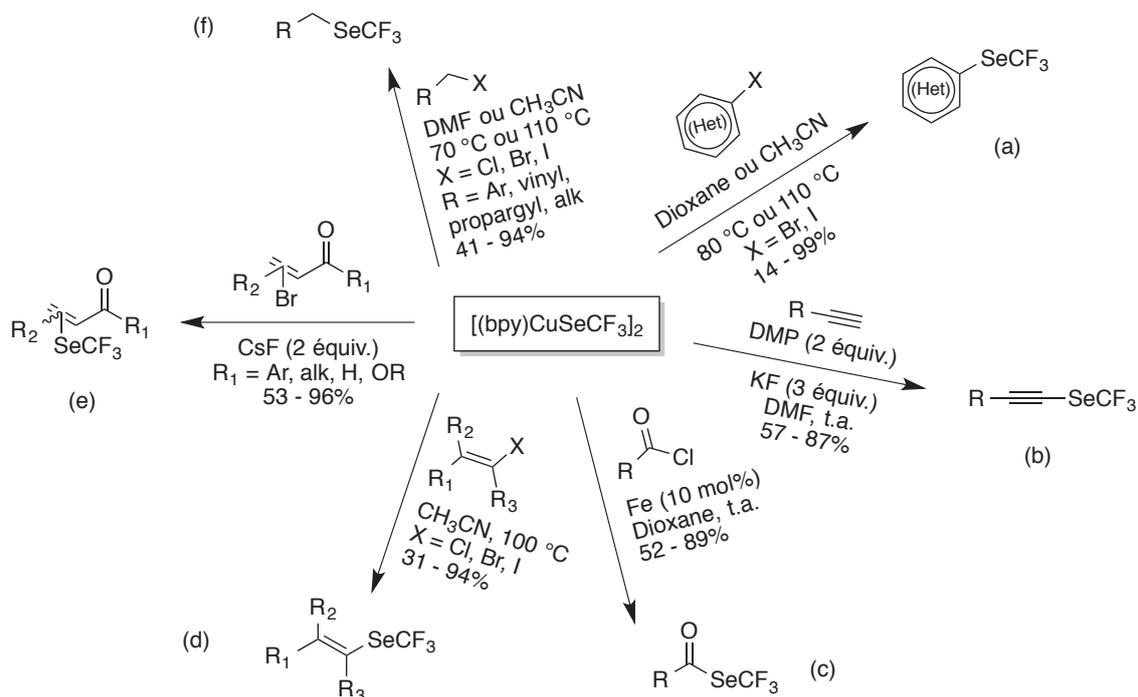


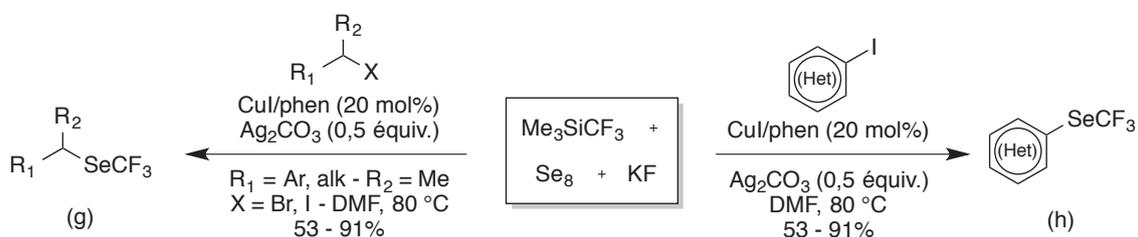
Schéma 124 : Synthèses de complexes de trifluorométhylsélénocuisse stables à l'air

Les auteurs ont par la suite fait réagir le complexe issu de la bipyridine sur divers substrats (Schéma 125). Grâce au design du réactif, nous observons que l'insertion du groupement SeCF_3 se fait sans ajout d'un métal de transition supplémentaire. Ainsi le couplage avec des halogénures aromatiques,^[423] hétéroaromatiques (Schéma 125a)^[424] et vinyliques (Schéma 125d-e)^[218-219, 425] est possible. Il faut noter que les carbonyles α,β -insaturés bromés en position 3 ou 4 forment un mélange d'isomères Z et E (Schéma 125e).^[218-219] Les chlorures d'acides réagissent avec le complexe de cuivre pour former les produits désirés (Schéma 125c).^[426] Il est aussi possible de créer des liaisons autres que $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-SeCF}_3$. Ainsi, des substitutions nucléophiles ont été réalisées sur des halogénures benzyliques,^[423] allyliques,^[427]

propargyliques^[427] ou aliphatiques^[423] (Schéma 125f). Enfin, en conditions oxydantes, les alcynes terminaux ont été trifluorométhylsélénés (Schéma 125b).^[428]

Schéma 125 : Utilisation de $[(bpy)CuSeCF_3]_2$

Du fait du réactif trifluorométhylsélénylant, nous constatons ici qu'une quantité stœchiométrique de cuivre est forcément introduite dans la réaction. C'est pourquoi les mêmes auteurs ont proposé en 2014 une méthodologie domino (Schéma 126).^[429] En effet, ils proposent que le complexe $[(phen)CuSeCF_3]_2$ se forme *in situ* puis réagisse avec les halogénures (hétéro)aromatiques (Schéma 126h) ou aliphatiques (Schéma 126g). Il est important de noter que l'ajout de sels d'argent à la réaction permet d'augmenter les rendements. En effet, Weng *et coll.* proposent la formation *in situ* de $AgSeCF_3$ qui transfère ensuite le groupement fluoré au cuivre pour former l'espèce active $[(phen)CuSeCF_3]_2$.

Schéma 126 : Trifluorométhylsélénoation *via* une méthodologie domino

II.2.A.c. Trifluorométhylsélénoate d'ammonium $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$

A l'instar de son analogue soufré, le trifluorométhylsélénoate de tétraméthylammonium $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ semble être une bonne solution pour pallier à l'utilisation de quantités stœchiométriques de métal de transition (Hg ou Cu). C'est le groupe de Tyrra qui l'a synthétisé en premier en 2003 de manière similaire au Me_4NSCF_3 (Schéma 127).^[430]

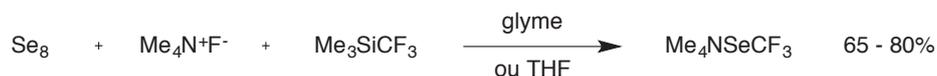
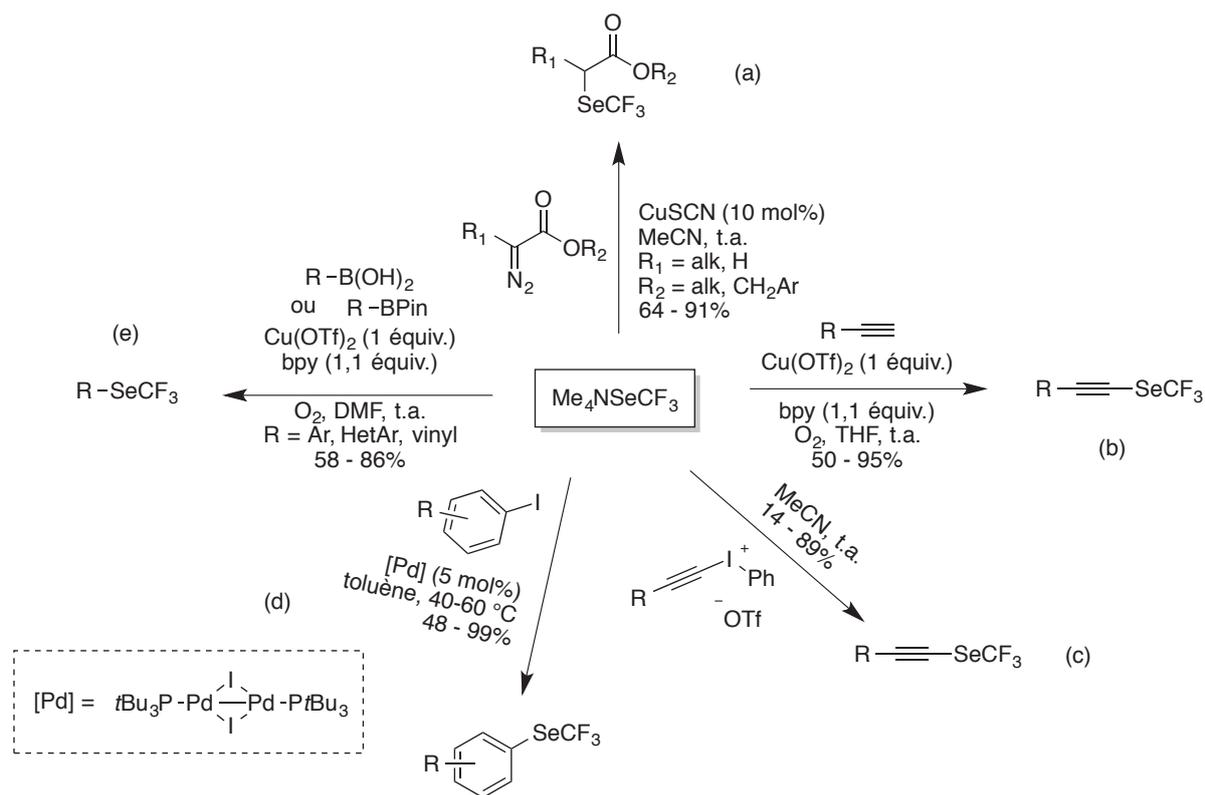
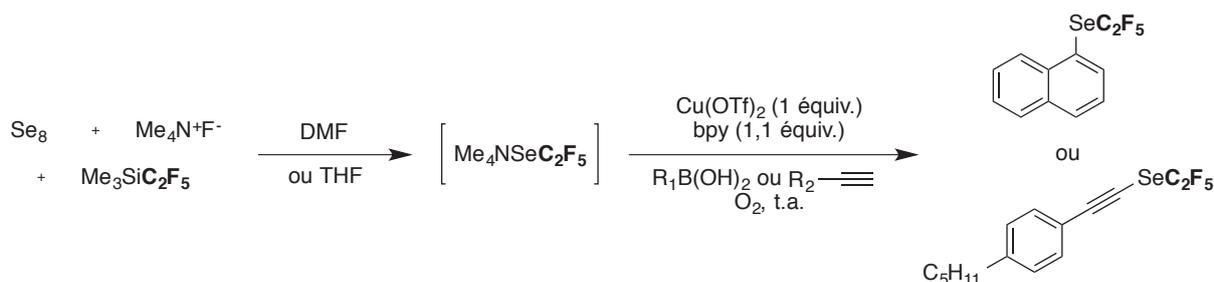


Schéma 127 : Synthèse de $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$

Il a fallu attendre 2015 avant qu'il soit engagé dans des réactions de trifluorométhylsélénoation (Schéma 128). Les trifluorométhylsélénoéthers aromatiques ont été obtenus à partir de substrats de départ différents. Schoenebeck *et coll.* ont proposé le couplage croisé avec des iodures d'aryle catalysé au palladium (Schéma 128d).^[431] La même année, Rueping *et coll.* sont partis d'acides boroniques ou d'esters pinacoliques en utilisant une catalyse au cuivre en quantité stœchiométrique (Schéma 128e).^[432] Les α -diazo esters peuvent être trifluorométhylséléniés en présence d'un catalyseur cuivreux (Schéma 128a).^[229] Enfin, le groupement SeCF_3 peut être introduit sur des carbones hybridés sp. La première méthode est un couplage oxydant sur des alcynes terminaux catalysé au cuivre (Schéma 128b)^[432] alors que la seconde nécessite des sels d'iodonium (Schéma 128c).^[228]

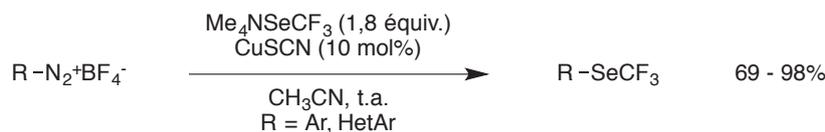


Il faut noter que Rueping *et coll.* ont réalisé par la même occasion la perfluoroalkylsélénation d'acides boroniques ou d'alcynes terminaux en conditions oxydantes. Grâce à une procédure monotope, ils ont synthétisé *in situ* $\text{Me}_4\text{NSeC}_2\text{F}_5$ qui a ensuite réagit avec les deux types de substrats (Schéma 129).^[432]



II.2.B. Trifluorométhylsélénation radicalaire

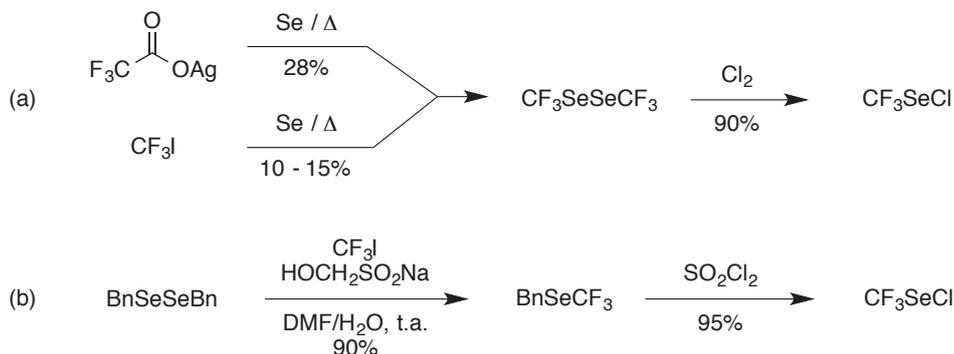
Contrairement à la trifluorométhylsélénation nucléophile, le processus radicalaire a très peu été étudié. L'année dernière, Goossen *et coll.* ont utilisé $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ comme source de $\cdot\text{SeCF}_3$ qui réagit en présence de sels de diazonium par catalyse au cuivre (Schéma 130).^[353]



Sch\u00e9ma 130 : Trifluorom\u00e9thyls\u00e9l\u00e9nolation radicalaire

II.2.C. Trifluorom\u00e9thyls\u00e9l\u00e9nolation \u00e9lectrophile avec CF₃SeCl

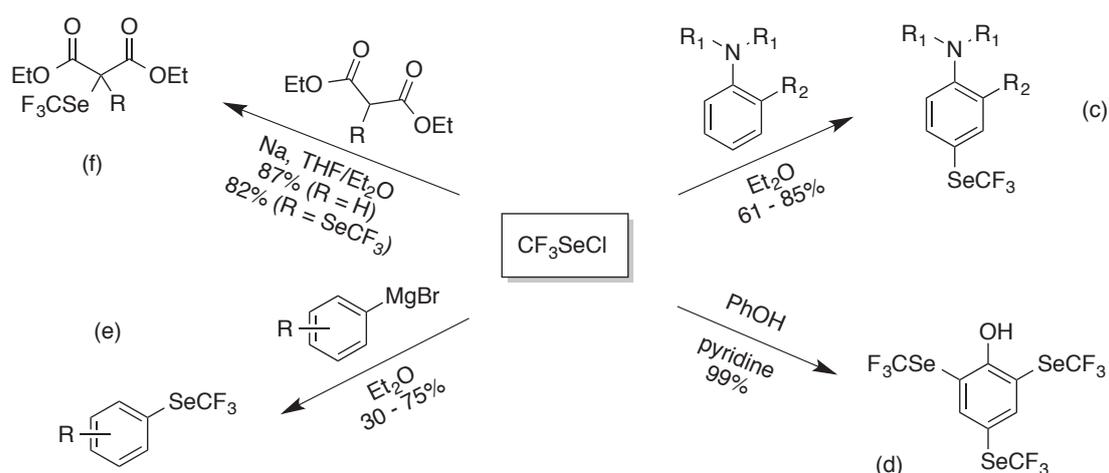
La trifluorom\u00e9thyls\u00e9l\u00e9nolation \u00e9lectrophile a aussi \u00e9t\u00e9 tr\u00e8s peu d\u00e9velopp\u00e9e. Le seul r\u00e9actif existant \u00e0 ma connaissance est le chlorure de trifluorom\u00e9thyls\u00e9l\u00e9nyle CF₃SeCl. Les premi\u00e8res synth\u00e8ses sont apparues \u00e0 la fin des ann\u00e9es 1950 par les groupes de Emel\u00e9us^[421] et Yarovenko^[433] par chloration du bis(trifluorom\u00e9thyl)dis\u00e9l\u00e9niure. Ce dernier est pr\u00e9par\u00e9 en chauffant du s\u00e9l\u00e9nium m\u00e9tallique en pr\u00e9sence de trifluoroac\u00e9tate d'argent ou de mercure,^[433] ou de trifluoroiodom\u00e9thane (Sch\u00e9ma 131a).^[421] Afin d'am\u00e9liorer le rendement de cette synth\u00e8se, Wakselman *et coll.* ont synth\u00e9tis\u00e9 le benzyl(trifluorom\u00e9thyl)s\u00e9l\u00e9niure \u00e0 partir du dis\u00e9l\u00e9niure de dibenzyle et du trifluoroiodom\u00e9thane. Ce dernier subit une chloration pour former CF₃SeCl (Sch\u00e9ma 131b).^[405]

Sch\u00e9ma 131 : Synth\u00e8ses de CF₃SeCl

Malgr\u00e9 le fait qu'il soit le seul r\u00e9actif \u00e9lectrophile permettant la trifluorom\u00e9thyls\u00e9l\u00e9nolation directe, ce dernier n'a \u00e9t\u00e9 que tr\u00e8s peu utilis\u00e9. La premi\u00e8re raison est probablement le faible rendement de synth\u00e8se qui, jusqu'aux ann\u00e9es 2000, \u00e9tait de 25% au maximum. Le deuxi\u00e8me est qu'il est tr\u00e8s volatil ($T_{\text{eb}} = 21\text{-}31\text{ }^\circ\text{C}$) ce qui rend son utilisation en laboratoire plus difficile. Enfin, il a \u00e9t\u00e9 montr\u00e9 que son homologue soufr\u00e9 (CF₃SCI) poss\u00e9dait une nocivit\u00e9 dix fois sup\u00e9rieure au cyanure d'hydrog\u00e8ne.^[237] C'est pourquoi la toxicit\u00e9 de CF₃SeCl est suspect\u00e9e.

N\u00e9anmoins, quelques groupes de recherche l'ont tout de m\u00eame utilis\u00e9 pour trifluorom\u00e9thyls\u00e9l\u00e9noler divers nucl\u00e9ophiles (Sch\u00e9ma 132). Des r\u00e9actions de substitutions

électrophiles aromatiques ont été réalisées sur des dérivés d'anilines^[434-435] et de phénols^[436] (Schéma 132c-d). Nous pouvons constater que la mono-addition sur le phénol n'a pas été possible dans ces conditions (Schéma 132d).^[436] Néanmoins, Haas *et coll.* ont rapporté la mono-addition de SeCF_3 sur un dérivé du pyrogallol en conditions acides.^[437] Des réactifs de Grignard, formés *in situ* à partir des bromures d'aryle correspondants, réagissent avec CF_3SeCl pour former les produits désirés (Schéma 132e).^[436, 438] Enfin, il est possible d'introduire le groupement SeCF_3 sur des énolates. Cette fois-ci, il est possible de contrôler la mono ou bis-addition (Schéma 132f).^[439]

Schéma 132 : Réactivité de CF_3SeCl

Grâce à leurs synthèses alternatives de R_FSeCl , Wakselman *et coll.* ont étendu la réaction des énolates de sodium aux dérivés perfluorés. Ainsi le malonate de diéthyle a subi la perfluorosélénoation à partir de $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{SeCl}$.^[406] Il est important de préciser qu'en 1963, Emeléus *et coll.* ont synthétisé pour la première fois un dérivé de type R_FSeCl . En présence de dichlore, l'adduit $\text{Hg}(\text{SeC}_3\text{F}_7)_2$ a pu être chloré pour former $\text{C}_3\text{F}_7\text{SeCl}$.^[422]

Nous constatons que 60 ans après l'apparition de CF_3SeCl , très peu d'exemples de trifluorométhylsélénoation électrophile directe sont décrits dans la littérature à cause des raisons évoquées précédemment. C'est pourquoi il devient urgent de synthétiser de nouveaux réactifs pour pallier à ces inconvénients et ainsi lever ce verrou méthodologique.

III. Résultats et discussions

Dans cette partie, nous traiterons de 3 projets. Après un rappel bibliographique, les résultats obtenus seront présentés, détaillés et discutés.

III.1. Réactions de substitutions électrophiles aromatiques

La substitution électrophile aromatique (SEAr) est l'une des méthodes les plus simples à mettre en œuvre afin d'introduire un électrophile sur un composé aromatique. Ce procédé est d'ailleurs utilisé pour la production industrielle du polystyrène (production annuelle de plusieurs millions de tonnes^[440]) où le benzène réagit avec l'éthylène par catalyse acide pour former le premier intermédiaire.^[441] Contrairement aux réactions de couplages permettant d'introduire un groupement sur un dérivé aromatique, la SEAr ne nécessite pas nécessairement l'utilisation de métal. En contrepartie, il est possible d'obtenir un mélange de régioisomères.

III.1.A. Rappels bibliographiques et contexte

Comme décrit dans la partie bibliographique, il n'existe que très peu d'exemples impliquant une réaction de substitution électrophile aromatique. A ma connaissance, les seuls auteurs en ayant rapporté sont Yagupol'skii et Voloshchuk à la fin des années 1960. Des dérivés d'anilines^[434-435] et le phénol^[436] ont été trifluorométhylsélénés à partir de ClSeCF₃.

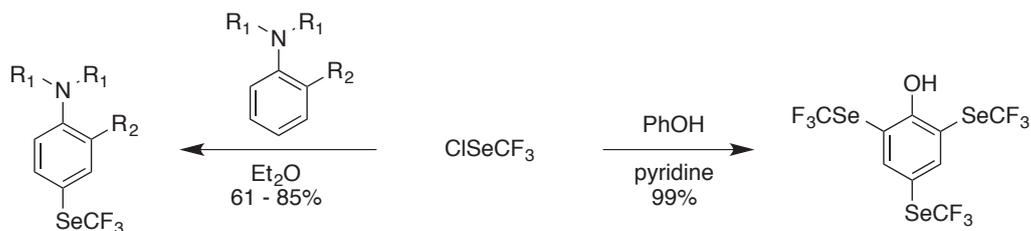


Schéma 133 : Rappels bibliographiques

Néanmoins, dans ces conditions de réaction, le phénol n'a pas pu être mono-trifluorométhylséléné. Notons que seuls 6 exemples ont été décrits par les auteurs. De plus, il est important de rappeler que ClSeCF₃ est un liquide très volatil ($T_{eb} = 21-31\text{ °C}$) ce qui rend son utilisation en laboratoire difficile. Enfin, sa toxicité est suspectée car son analogue soufré (ClSCF₃) s'est avéré très nocif. Afin de s'affranchir de ces inconvénients, la génération *in situ* de ce réactif a été envisagée.

III.1.B. Résultats et discussions

Nous avons envisagé une stratégie monotope en deux étapes (Schéma 134). La première est la formation de ce réactif *in situ* suivi de l'addition d'un nucléophile. Pour préparer ClSeCF₃ *in situ*, nous nous sommes inspirés de l'amélioration proposée par Wakselman *et coll.* qui consiste à chlorer le (benzyl)trifluorométhylsélénure à l'aide du chlorure de sulfuryle.^[405]

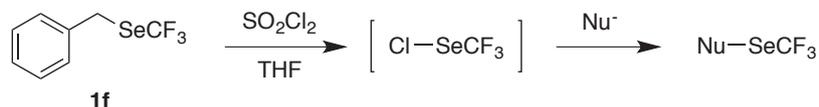


Schéma 134 : Procédure monotope pour la trifluorométhylsélénation électrophile

Des travaux développés au laboratoire à la fin des années 1990 nous ont permis d'accéder au pré-réactif **1f** à partir du réactif de Ruppert-Prakash (Schéma 135).^[65] Le bromure de benzyle réagit avec le sélénocyanate de potassium pour former **1e**. Le silane, activé par des fluorures, trifluorométhyle **1e** permettant d'accéder au pré-réactif **1f**. Il faut noter qu'une quantité catalytique de fluorure est suffisante au processus car les ions cyanures, libérés au cours de la réaction, sont capables de désilyler TMS-CF₃.

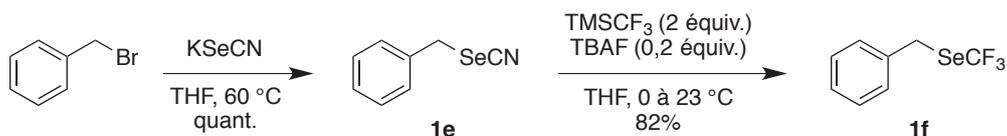


Schéma 135 : Préparation du pré-réactif **1f**

L'avantage est que cette méthode permet de s'affranchir de l'utilisation de trifluoroiodométhane (utilisé par Wakselman *et coll.*^[405]). En plus d'éviter la manipulation d'un gaz, l'utilisation de silane permet de faire varier la nature du groupement fluoré ce qui offre une diversité de groupements. Ainsi, plusieurs pré-réactifs ont été synthétisés moyennant parfois quelques modifications des conditions expérimentales (Tableau 21).

Tableau 21 : Synthèses des pré-réactifs **1f-k**

$\text{BnSeCN} + \text{R}_F\text{-SiMe}_3 + \text{F}^- \xrightarrow[\text{0 à 23}^\circ\text{C}]{\text{Solvant}} \text{1f-k}$

Entrée	BnSeCN (mmol)	R_F	F^- (équiv.) ^[a]	Solvant	Rendement ^[b]
1	9.9	CF_3	TBAF (0.2)	THF	1f 82%
2	70.0	CF_3	TBAF (0.2)	THF	1f 70%
3	4.5	CF_2CF_3	TBAF (0.2)	THF	1g 83%
4	14.2	CF_2CF_3	TBAF (0.2)	THF	1g 78%
5	3.7	$\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$	TBAF (0.2)	THF	1h 87%
6	5.0	CF_2Br	TBAF (0.2)	THF	1i 80%
7	20.0	CF_2Br	TBAF (0.2)	THF	1i 88%
8	2.0	$\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Me}$	TBAF (0.2)	THF	1j 62%
9	0.5	$\text{CF}_2\text{SO}_2\text{Ph}$	TBAF (0.2)	THF	1k (6%)
10	0.5	$\text{CF}_2\text{SO}_2\text{Ph}$	CsF (1.0)	Diglyme	1k (40%)
11	0.5	$\text{CF}_2\text{SO}_2\text{Ph}$	CsF (0.2)	Diglyme	1k (84%)
12	5.5	$\text{CF}_2\text{SO}_2\text{Ph}$	CsF (0.2)	Diglyme	1k 80%

^[a] TBAF en solution dans le THF 1M. ^[b] Rendements isolés avec entre parenthèses les rendements dosés par ^{19}F RMN (PhOCF_3 comme étalon interne).

Nous constatons que le rendement de la réaction n'est pas trop affecté avec la montée en échelle (entrées 1-2). Avec les mêmes conditions opératoires, les homologues supérieurs **1g-h** ainsi que les dérivés comportant un groupe fonctionnel (Br ou CO_2Me) ont pu être synthétisés avec de bons rendements (entrées 3-8). Une quantité catalytique de fluorure de césium dans le diglyme a permis d'obtenir **1k** avec un bon rendement (entrée 12).

Le groupement CF_2H est un motif très prisé dans le développement de molécules bioactives du fait de sa bioisostérie avec la fonction hydroxyle.^[442] C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à la synthèse de son analogue sélénié. Cependant, une optimisation des conditions de réaction a été nécessaire pour obtenir **11** (Tableau 22).

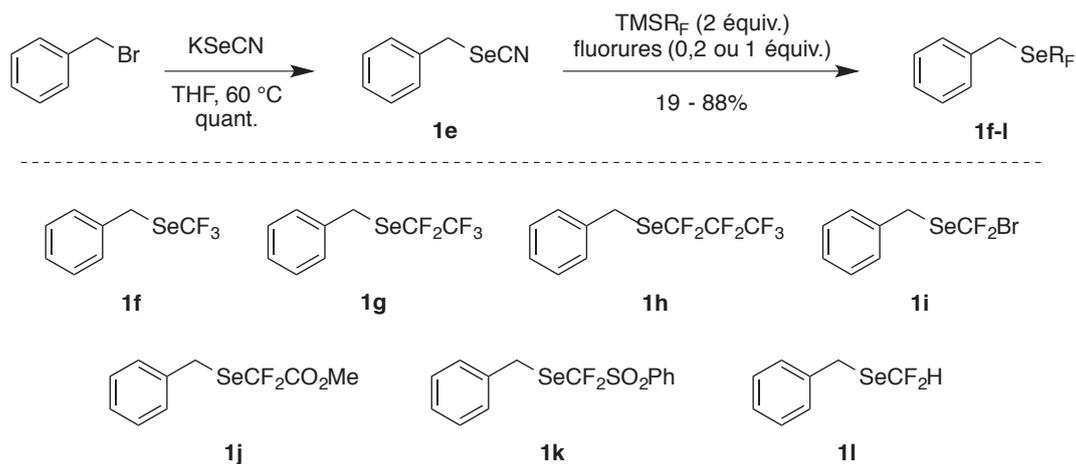


Schéma 136 : Synthèses des divers pré-réactifs

Avec ces pré-réactifs en main, nous avons donc cherché à les faire réagir sur des nucléophiles. Pour rappel, la stratégie est de former *in situ* ClSeCF_3 à partir de **1f** pour éviter d'isoler et de manipuler ce réactif. Nous nous sommes donc inspirés des travaux de Wakselman *et coll.* pour réaliser la préformation de ClSeCF_3 . Néanmoins, les auteurs effectuent cette réaction sans solvant car ils l'isolent en fin de réaction.^[405] Pour notre stratégie monotope, il a donc fallu étudier la préformation de ce dernier dans différents solvants (Tableau 23).

Tableau 23 : Formation de ClSeCF_3 dans différents solvants

Entrée	SO_2Cl_2 (x)	Solvant	Temps	1f' ^[a]	1f'' ^[a]
1	1	THF	4 min	95%	-
2	1	THF	15 min	95%	-
3	2	THF	4 min	82%	10%
4	2	THF	15 min	58%	40%
5	2	THF	1,5 h	46%	52%
6	2	THF	3 h	59%	41%
7	1	DCM	15 min	19%	-
8	1	DCM	1,5 h	62%	-
9	1	DCM	3 h	67%	-
10	1	DCM	4 h	67%	-
11	2	DCM	15 min	34%	-
12	2	DCM	1,5 h	83%	-
13	2	DCM	3 h	88%	-

^[a] Rendement dosé par ^{19}F RMN avec PhOCF_3 comme étalon interne.

Nous constatons qu'en présence d'un équivalent de chlorure de sulfuryle, la formation de ClSeCF_3 (**1f'**) est quasi instantanée dans le THF (entrées 1-2) alors que dans le DCM, 3 heures sont nécessaires pour atteindre le plafond de 67% de formation (entrées 7-10). Lorsque deux équivalents d'agent chlorant sont engagés dans le THF, le dérivé **1f''** apparaît (entrées 3-6). Il est issu de la chloration de ClSeCF_3 (**1f'**). Cette oxydation du sélénium II en sélénium IV n'est pas observée lorsque le DCM est utilisé comme solvant. Au contraire, avec deux équivalents de SO_2Cl_2 , la formation de ClSeCF_3 est améliorée (**1f'**) (entrées 11-13).

En s'inspirant des hypothèses faites par Wakselman *et coll.*,^[406] nous pouvons proposer le mécanisme suivant pour la formation de ClSeCF_3 (Schéma 137). Le chlorure de sulfuryle, en présence de THF, permet de chlorer le pré-réactif **1f** pour former le chlorure de sélénium correspondant qui subit l'attaque d'un chlorure pour conduire au ClSeCF_3 et au chlorure de benzyle comme sous-produit. Le solvant semble impliqué dans la formation de l'espèce active car ils ne donnent pas tous les mêmes résultats (*cf* Tableau 23 ci-dessus). Visiblement, plus le solvant est basique au sens de Lewis ($\text{DN}_{\text{THF}} = 20$; $\text{DN}_{\text{DCM}} = 1$),^[443-444] plus il active le chlorure de sulfuryle.^[445]

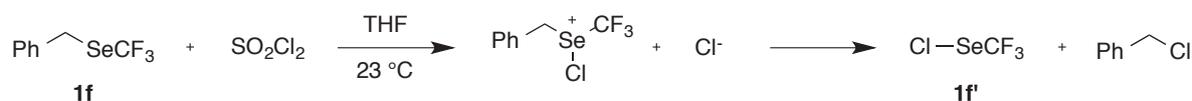
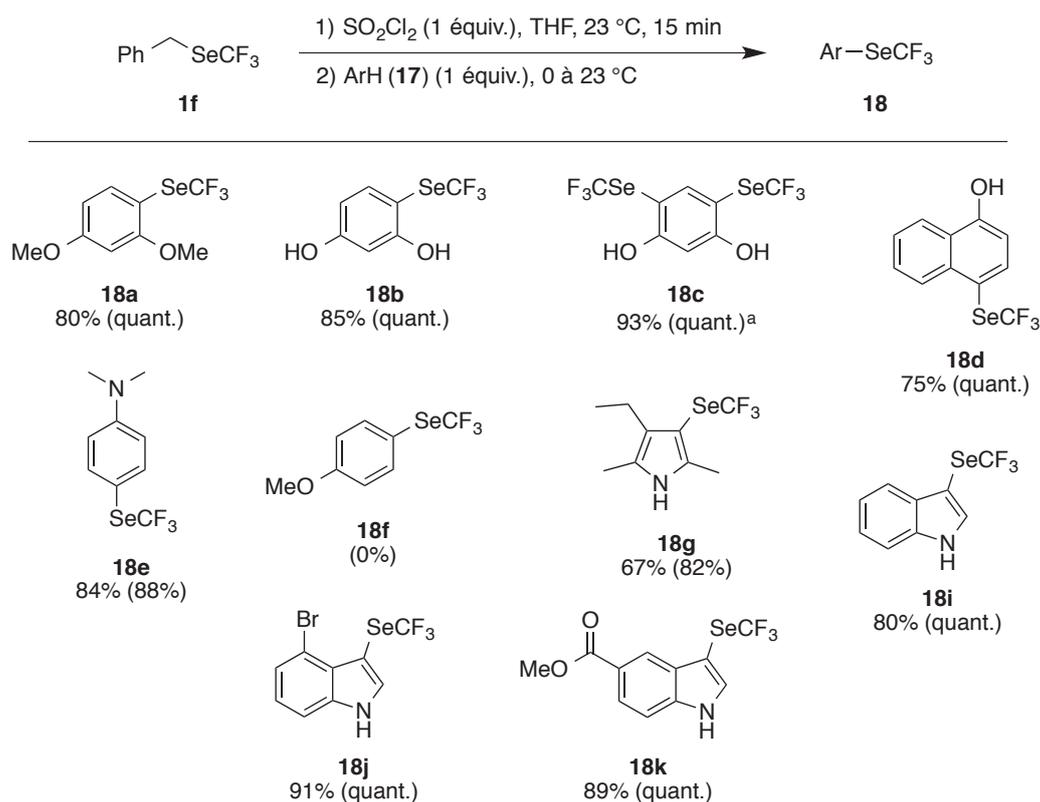


Schéma 137 : Mécanisme proposé pour la formation de ClSeCF_3

Avec les conditions opératoires en main, nous avons donc cherché à faire réagir des (hétéro)arènes *via* un mécanisme de substitution électrophile aromatique (Schéma 138). Après avoir formé *in situ* ClSeCF_3 durant 15 minutes, nous obtenons d'excellents rendements avec les aromatiques (**18a-e**) et hétéroaromatiques (**18g-k**) riches en électrons. Les phénols et indoles non protégés ne semblent pas constituer un inconvénient à la réaction. A noter également que la bis-trifluorométhylsélénolation du résorcinol est possible (**18c**). Lorsque l'anisole a été engagé, le produit **18f** n'a pas été observé.



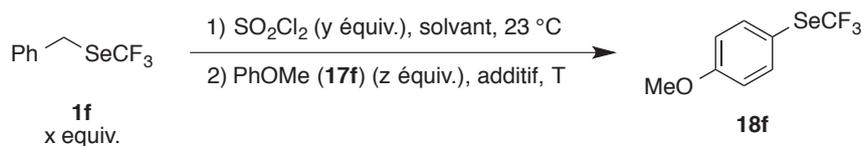
[a] **1f** (2,2 équiv.) et SO₂Cl₂ (2,2 équiv.).

Rendements isolés avec entre parenthèses les rendements dosés par ¹⁹F RMN (PhOCF₃ comme étalon interne)

Schéma 138 : SEAr avec ClSeCF₃

Afin d'augmenter la tolérance fonctionnelle de la réaction, les aromatiques moins riches en électrons tels que l'anisole ont fait l'objet d'une optimisation (Tableau 24).

Tableau 24 : Optimisation avec les aromatiques moins riches en électrons



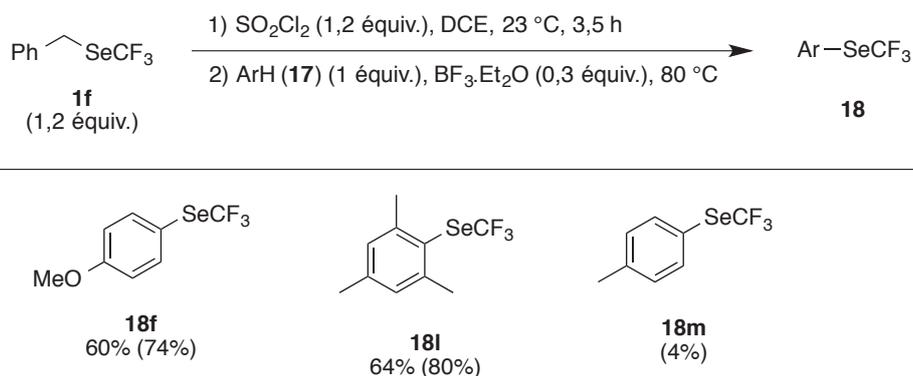
Entrée	x	y	z	Additif (équiv.)	Solvant ^[b]	T (°C)	18f ^[a]
1	1,2	1,2	1,0	-	THF	0 °C	0%
2	1,2	1,2	1,0	BF ₃ .Et ₂ O (1,2)	DCM	23 °C	33%
3	1,2	1,2	1,0	BF ₃ .Et ₂ O (1,0)	DCM	23 °C	38%
4	1,2	1,2	1,0	BF ₃ .Et ₂ O (1,0)	DCM	40 °C	48%
5	1,2	1,2	1,0	BF ₃ .Et ₂ O (1,0)	DCE	80 °C	60%
6	1,2	1,2	1,0	BF ₃ .Et ₂ O (0,3)	DCE	80 °C	74%
7	1,2	1,2	1,0	BF ₃ .Et ₂ O (0,1)	DCE	80 °C	43%
8	1,0	1,0	1,0	BF ₃ .Et ₂ O (0,3)	DCE	80 °C	69%
9	1,0	1,0	2,0	BF ₃ .Et ₂ O (0,3)	DCE	80 °C	34%
10	1,0	1,0	2,0	BF ₃ .Et ₂ O (1,0)	DCE	80 °C	30%
11	1,5	1,5	1,0	BF ₃ .Et ₂ O (0,3)	DCE	80 °C	56%

12	2,0	2,0	1,0	BF ₃ .Et ₂ O (0,3)	DCE	80 °C	45%
13	1,2	1,2	1,0	BF ₃ .Et ₂ O (0,3)	THF	65 °C	0%
14	1,2	1,2	1,0	AlCl ₃ (0,3)	DCE	80 °C	0%
15	1,2	1,2	1,0	TiCl ₄ (0,3)	DCE	80 °C	0%

^[a] Rendement dosé par ¹⁹F RMN avec PhOCF₃ comme étalon interne. ^[b] Préformation de ClSeCF₃ (**1f'**) réalisée pendant 15 minutes dans le THF et pendant 3 heures dans le DCM ou DCE.

L'ajout d'un acide de Lewis (BF₃.Et₂O) dans le dichlorométhane a permis d'observer la formation de **18f** avec 33% de rendement dosé (entrée 2). En faisant varier le nombre d'équivalents d'anisole, de ClSeCF₃ formé *in situ* ainsi que de BF₃.Et₂O, le produit **18f** a été formé avec 74% de rendement (entrée 6). Enfin, aucune trace du composé désiré n'a été observée lorsque deux autres acides de Lewis ont été engagés dans la réaction (entrées 14-15).

Des aromatiques moins riches en électrons ont donc été engagés avec les nouvelles conditions opératoires (Schéma 139). Nous remarquons que l'anisole (**17f**) et le mésitylène (**17l**) subissent la trifluorométhylsélénation avec de bons rendements alors que le toluène (**17m**) n'est pas assez nucléophile.

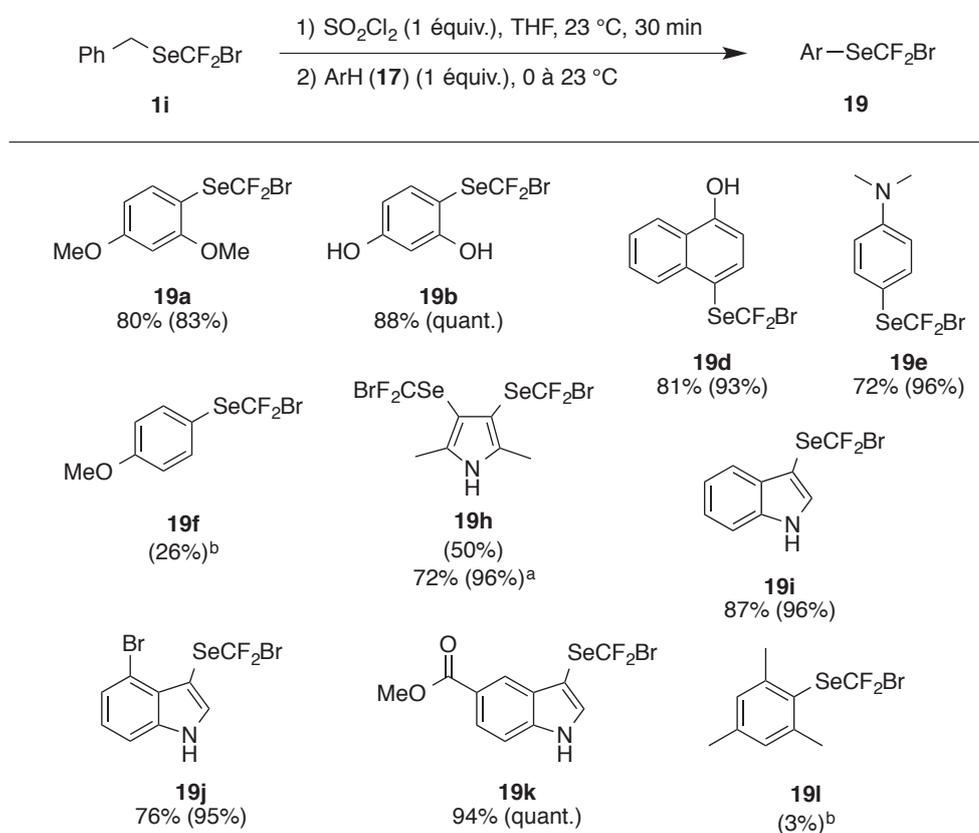


Rendements isolés avec entre parenthèses les rendements dosés par ¹⁹F RMN (PhOCF₃ comme étalon interne)

Schéma 139 : SEAr avec ClSeCF₃ catalysée par BF₃.Et₂O

La trifluorométhylsélénation a pu être réalisée sur des arènes ou hétéroarènes plus ou moins riches en électrons avec des rendements globalement bons. A l'aide des autres pré-réactifs (**1g-l**) synthétisés précédemment, nous avons tenté d'étendre notre stratégie monotope à la fluoroalkylsélénation. Pour rappel, très peu de méthodes permettant d'introduire un groupement SeCF₂R de manière directe sont décrites dans la littérature. Les seules existantes rapportent des chaînes perfluorées de type SR_F.

Dans un premier temps, la bromodifluorométhylsélénation a été réalisée à l'aide du pré-réactif **1i**. Dans les mêmes conditions opératoires que précédemment (avec ou sans $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), nous avons engagés divers (hétéro)arènes dans des réactions de substitutions électrophiles aromatiques (Schéma 140). D'une manière générale, les rendements obtenus sont aussi bons que ceux obtenus lors de la trifluorométhylsélénation. Ainsi, la SEAr a pu être effectuée sur des dérivés de phénols (**19a-d**), d'anilines (**19e**), de pyrroles (**19h**) et d'indoles (**19i-k**). Lorsqu'un seul équivalent de ClSeCF_3 est engagé dans la réaction avec le dérivé pyrrolique **17h**, c'est le produit de bis-trifluorométhylsélénation **19h** qui est obtenu à 50%. En doublant les quantités, il a été isolé à 72%. Les substrats de départ moins riches en électrons tels que l'anisole (**17f**) et le mésitylène (**17l**) n'ont cette fois-ci pas réagi efficacement avec l'électrophile formé *in situ* en présence d'acide de Lewis.

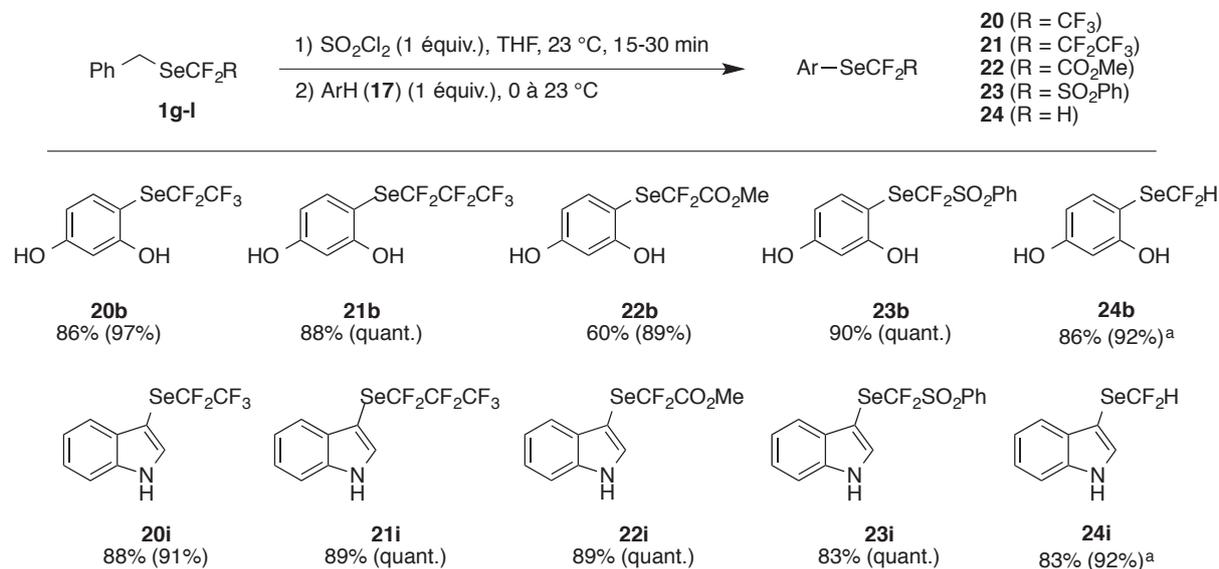


[a] **1i** (2,2 équiv.) et SO_2Cl_2 (2,2 équiv.). [b] **1i** (1,2 équiv.), SO_2Cl_2 (1,2 équiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,3 équiv.), DCE, 80 °C. Rendements isolés avec entre parenthèses les rendements dosés par ^{19}F RMN (PhOCF_3 comme étalon interne)

Schéma 140 : Exemplification de la réaction avec SeCF_2Br

Ces produits constituent des « building blocks » intéressants car la présence de l'atome de brome ouvre le champ à diverses post-fonctionnalisations telles que des couplages croisés ou du radiomarquage.

Afin de vérifier la compatibilité de la méthode avec les autres ClSeCF_2R formés *in situ*, les substrats modèles **17b** (résorcinol) et **17i** (indole) ont été engagés dans les mêmes conditions (sans $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$) (Schéma 141). Nous constatons que la fluoroalkylsélénation s'effectue efficacement sur les deux composés de départ.



[a] Préformation de ClSeCF_2H effectuée à 0°C pendant 45 min.

Rendements isolés avec entre parenthèses les rendements dosés par ^{19}F RMN (PhOCF_3 comme étalon interne)

Schéma 141 : Exemplification de la réaction avec divers SeCF_2R

La présence de groupements fonctionnalisables tels qu'un ester (**22**) ou une sulfone (**23**) permet également d'envisager une post-transformation. Ainsi, ces composés peuvent constituer des intermédiaires pour la synthèse de dérivés difluoroalkylséliés.

Nous avons d'ailleurs effectué la réduction de la sulfone pour accéder au dérivé deutéré **[D]24i** (Schéma 142). Nous nous sommes inspirés de travaux récemment décrits au laboratoire montrant que la fonction $\text{SCF}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ pouvait être réduite pour former le groupement SCF_2D .^[404] Dans cette transformation, la source de deutérium est le méthanol deutéré (solvant de réaction) et le magnésium permet de réduire la fonction SO_2Ph .

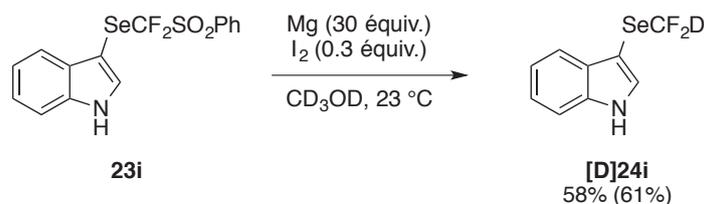


Schéma 142 : Réduction de la fonction SO_2Ph

Introduire un atome de deutérium, quel en est l'intérêt ? D'un point de vue pharmaceutique, la question est légitime car ses propriétés biologiques, son volume ainsi que sa capacité à lier

des cibles restent proches de ceux de l'hydrogène.^[446] La différence fondamentale se situe au niveau de la force de liaison avec un atome de carbone. En effet, formant une liaison plus forte avec le deutérium (C-D = 341,4 kJ/mol versus C-H = 338,3 kJ/mol),^[447] la stabilité métabolique est donc plus forte permettant d'augmenter le temps de demi-vie de la molécule qui le porte. Pour rappel, cette propriété reste essentielle (parmi tant d'autres) dans l'élaboration d'une molécule d'intérêt thérapeutique.^[448] A la différence du fluor, l'introduction d'un atome de deutérium à la place d'un hydrogène ne devrait pas modifier les autres propriétés (*e.g.* perméabilité, affinité avec la cible, *etc.*).^[446] Les molécules deutérées sont également utilisées à d'autres fins, par exemples, dans des études mécanistiques (kinetic isotopes effects) ou comme standards spectrométriques.^[446]

III.1.C. Conclusions

Nous avons ici rapporté une méthodologie permettant d'introduire des groupements fluoroalkylsélénés sur des composés aromatiques et hétéroaromatiques.^[449] Les deux étapes réalisées dans le même réacteur (procédé monotope) permettent d'éviter l'isolement de l'intermédiaire réactionnel volatil et potentiellement toxique. Les arènes riches en électrons ont réagi sans l'utilisation d'activant alors que les moins riches ont nécessité l'emploi d'un acide de Lewis. Cependant, cette méthodologie ne permet pas la fluoroalkylsélénation des substrats appauvris en électrons. Grâce à la synthèse aisée des pré-réactifs, 7 groupements différents ont été introduits *via* ce procédé de type substitution électrophile aromatique. La présence de groupements fonctionnels sur ces derniers permet de les post-fonctionnaliser. Ainsi le groupement SeCF₂D a pu être obtenu par réduction d'une sulfone. Il faut noter que jusqu'à présent, seules deux publications rapportaient l'introduction directe de fonctions perfluoroalkylsélénées (2 exemples de SeC₂F₅ et un seul pour SeC₈F₁₇).

III.2. Réactions avec les organométalliques

En synthèse totale, la déconnexion d'une liaison carbone-carbone est aujourd'hui beaucoup plus admise grâce aux progrès faits dans ce domaine (*e.g.* couplages croisés). Néanmoins, au début du XX^{ème} siècle, la création de cette liaison constituait un challenge. C'est pourquoi en 1912 Victor Grignard reçut le prix Nobel de chimie pour ses travaux sur le couplage d'halogénoalcanes sur des cétones *via* l'insertion de magnésium dans la liaison carbone-halogène.^[450] Cent ans plus tard, ces intermédiaires d'halogénures organométalliques (à base de magnésium) portent son nom et sont commercialement disponibles offrant aisément divers précurseurs.

III.2.A. Rappels bibliographiques et contexte

A ma connaissance, seules deux publications rapportent la trifluorométhylsélénation d'organométalliques. A la fin des années 1960, Yagupol'skii et Voloshchuk ont synthétisé 5 substrats à partir des dérivés bromés correspondants (Schéma 143).^[436, 438]

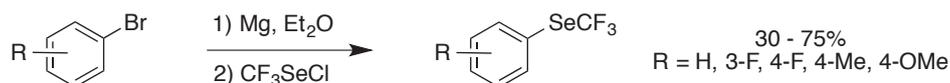


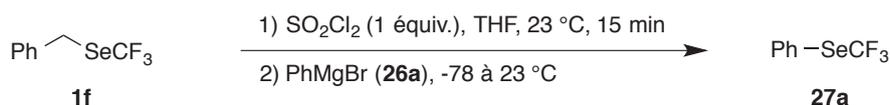
Schéma 143 : Trifluorométhylsélénation d'organométalliques

Même si l'utilisation d'organométalliques n'offre qu'une faible tolérance fonctionnelle (versus l'utilisation d'acides boroniques, d'halogénures d'aryle ou de sels de diazonium), elle permet de trifluorométhylsélénier des composés efficacement sans l'utilisation de métaux de transition. Ce projet a pour but d'étendre la stratégie monotope en deux étapes développée précédemment à cette classe de nucléophiles forts. Elle permettra ainsi de fluoroalkylsélénier des substrats de départ non fonctionnalisables *via* un mécanisme de type SEAr (*e.g.* le toluène **17m**).

III.2.B. Résultats et discussions

Afin de réaliser la trifluorométhylsélénation d'organométalliques, nous avons utilisé le bromure de phénylmagnésium comme substrat modèle. Ainsi, après avoir préformé ClSeCF₃ *in situ* à partir de **1f**, le réactif de Grignard a été ajouté *via* une procédure monotope. L'optimisation du nombre d'équivalents a été effectuée (Tableau 25).

Tableau 25 : Optimisation du nombre d'équivalents d'organométallique

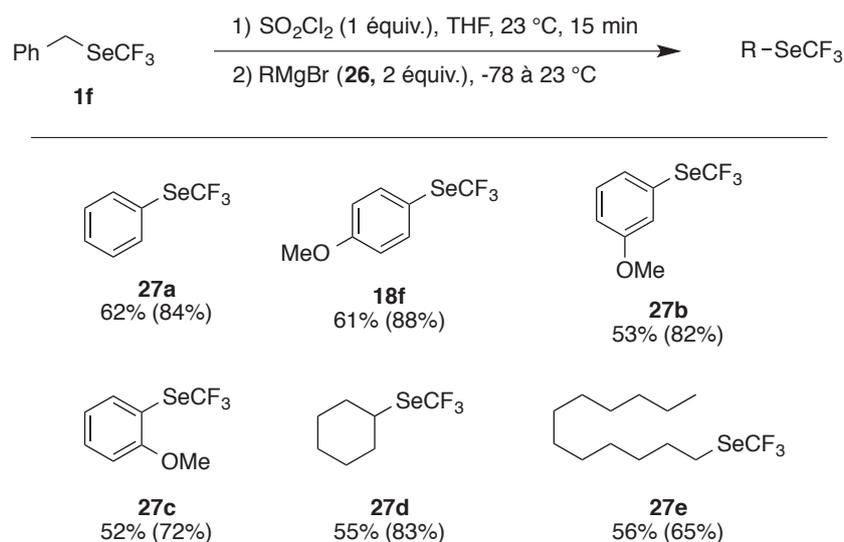


Entrée	PhMgBr (équiv.)	27a ^[a]
1	0,83	33%
2	1,0	36%
3	2,0	84%
4	2,5	75%
5 ^[b]	2,0	38%

^[a] Rendement dosé par ¹⁹F RMN avec PhOCF₃ comme étalon interne. ^[b] Addition de **26a** à 0 °C

Nous constatons que le meilleur résultat est obtenu avec 2 équivalents du nucléophile **26a** (entrée 3). En effet, un équivalent de ce dernier est consommé par le chlorure de benzyle formé au cours de la préformation de ClSeCF₃ (cf Schéma 137 p.177). Il faut noter qu'il est nécessaire d'ajouter le réactif de Grignard **26a** à -78 °C car la réaction est exothermique. L'addition à 0 °C n'a formé le produit désiré qu'à 38% seulement (entrée 5). En effet, nous supposons que l'exothermie de l'addition a volatilisé en partie l'espèce réactive (et volatile) ClSeCF₃ **1f'**.

Avec les conditions optimales en main, la réaction a été étendue à d'autres organométalliques en commençant par les réactifs de type Grignard (Schéma 144). D'une manière générale, de bons rendements sont observés avec des substrats aromatiques (**27a-c** et **18f**) ou aliphatiques (**27d-e**).



Rendements isolés avec entre parenthèses les rendements dosés par ^{19}F RMN (PhOCF_3 comme étalon interne)

Schéma 144 : Trifluorométhylsélénation de réactifs de Grignard

Afin de vérifier la « scalability » de la réaction, c'est-à-dire s'il est possible de monter en échelle, le substrat modèle a été engagé dans les conditions optimales à partir de 1,6 gramme de **1f**. Ainsi, le phényl(trifluorométhyl)sélénure **27a** a été isolé à 66% (Schéma 145).

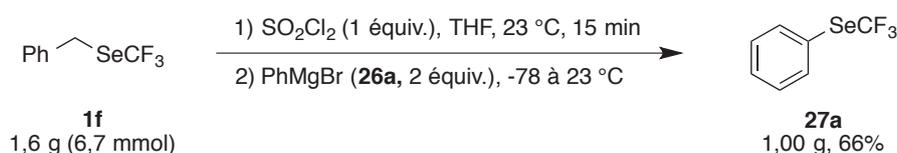
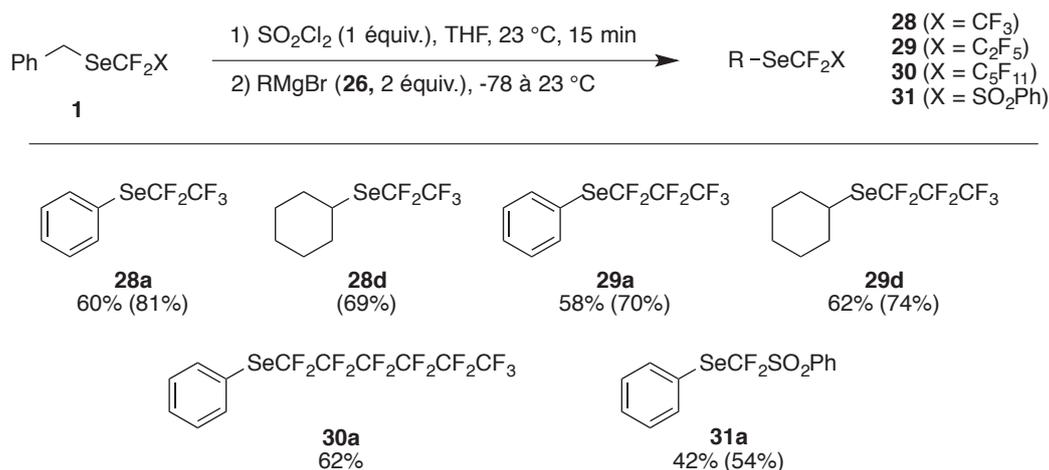


Schéma 145 : Montée en échelle du produit **27a**

Nous avons ensuite fait varier les réactifs de départ afin d'introduire différents groupements SeCF_2R de manière directe (Schéma 146). La réaction est aussi tolérée en série perfluorée où les produits sont formés avec de bons rendements. Seul le produit **28d** n'a pu être isolé à cause d'une possible dégradation lors de la purification sur gel de silice. Un dérivé en C_6F_{13} a également été synthétisé à 62% (**30a**) à partir du réactif **1m**. Pour rappel, les chaînes perfluorées sont souvent utilisées dans des polymères, surfactants ou même encore dans des « substituts du sang ».^[359] Enfin, la sulfone **31a**, qui offre potentiellement des post-fonctionnalisations, a été obtenue avec un rendement modéré.



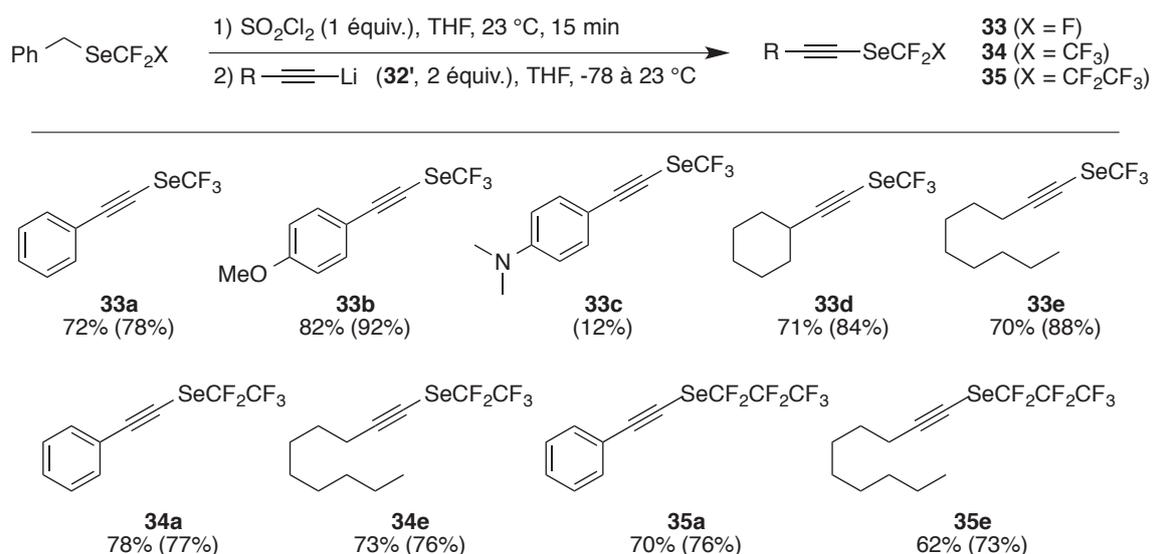
Rendements isolés avec entre parenthèses les rendements dosés par ¹⁹F RMN (PhOCF₃ comme étalon interne)

Schéma 146 : Extension à la fluoroalkylsélénation

Cette méthodologie permet donc de s'affranchir de l'utilisation d'un métal de transition pour réaliser la trifluorométhylsélénation. Malheureusement, la tolérance fonctionnelle reste très limitée due à l'utilisation de nucléophiles forts/basiques. Cependant, la variabilité des réactifs **1** permet d'introduire facilement les groupements SeR_F de manière directe.

Nous nous sommes ensuite intéressés à d'autres organométalliques. Lorsque ce projet a été commencé, l'introduction du groupement SeCF₃ sur un carbone hybridé sp n'était décrit qu'à partir d'alcynes terminaux par catalyse au cuivre (quantité stœchiométrique) en milieu oxydant.^[432] C'est pourquoi, afin de s'affranchir de l'utilisation d'un métal de transition en quantité stœchiométrique, nous avons souhaité transposer la méthodologie précédente aux alcynures de lithium.

Les conditions optimales déterminées avec les réactifs de type Grignard **26** ont été appliquées aux alcynures de lithium (**32'**) (Schéma 147). Ces derniers ont été préparés à partir des alcynes terminaux (**32**) correspondants et de *n*-butyllithium. De bons rendements sont obtenus en version aromatique (**33a-b**) ainsi qu'en aliphatique (**33d-e**). Cependant, la présence d'un atome d'azote semble être délétère à la transformation (**33c**). L'extrapolation aux homologues perfluorés en série aromatique ou aliphatique a fourni les produits désirés avec de bons rendements (**34-35**).



Rendements isolés avec entre parenthèses les rendements dosés par ¹⁹F RMN (PhOCF₃ comme étalon interne)

Schéma 147 : Fluoroalkylsélénoation d'alcynures de lithium

Au même titre qu'avec les réactifs de Grignard, la tolérance fonctionnelle est très peu élevée à cause de la nucléophilie et basicité accrue des alcynures de lithium. Néanmoins, les dérivés perfluorés ont été obtenus grâce à la modulation de l'agent fluoroalkylsélénylant.

III.2.C. Détermination du paramètre de Hansch-Leo

Nous avons rappelé dans l'introduction générale que la lipophilie constituait un des intérêts majeurs des groupements fluorés. A partir des années 1970, Hansch, Leo *et coll.* ont déterminé le caractère lipophile de multiples groupements fonctionnels.^[14] Ce paramètre symbolisé par la lettre π porte d'ailleurs leurs noms. Il est calculé grâce à la formule suivante où P représente le coefficient de partition du soluté **A** ainsi que celui de la référence **H** (benzène).

$$\pi(X) = \log P(\mathbf{A}) - \log P(\mathbf{H})$$

Les coefficients de partition sont obtenus par mesure de la répartition d'un soluté (*e.g.* **A**) entre une phase aqueuse et une phase organique (X représente le substituant à déterminer) (Figure 15). Notons que la phase organique est du 1-octanol, afin de mimer les bicouches lipidiques des cellules.

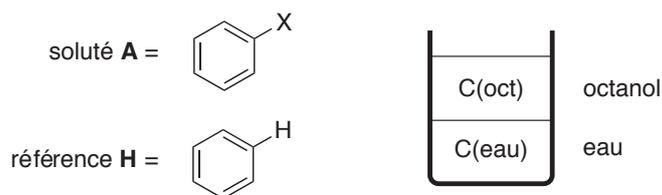
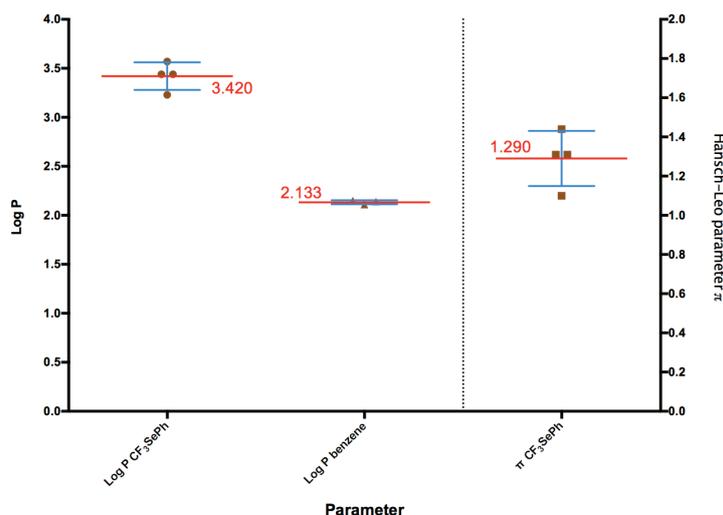


Figure 15 : Mesure du coefficient de partition

Le calcul de P se fait alors par rapport entre la concentration du soluté dans l'octanol et celle dans l'eau.

$$P = \frac{C(oct)}{C(eau)}$$

Le paramètre de Hansch-Leo du groupement SeCF_3 n'étant pas connu, nous avons souhaité le déterminer. Il a donc été possible, à l'aide du benzène et du composé **27a** (PhSeCF_3), de déterminer leurs coefficients de partition (grâce à un dosage par HPLC/UV) et donc de calculer la lipophilie de SeCF_3 (Graphique 4).

Graphique 4 : Coefficients de partition & paramètre de Hansch-Leo de SeCF_3

Nous avons donc déterminé le paramètre de Hansch-Leo à $1,29 \pm 0,14$. Cela place ce groupement comme un des plus lipophiles derrière SCF_3 (Tableau 26).

Tableau 26 : Paramètres de Hansch-Leo de divers groupements fluorés

Substituant	π_R
F	0,14
SO ₂ CF ₃	0,55
CF ₃	0,88
OCF ₃	1,04
SeCF₃	1,29
SCF ₃	1,44

III.2.D. Conclusions

Lors de ce projet, la fluoroalkylsélénoylation d'espèces organométalliques type Grignard ou alcynures de lithium a été réalisée grâce au procédé monotope développé précédemment.^[451] Ainsi, ce procédé simple à mettre en œuvre a été étendu à d'autres nucléophiles rendant la fluoroalkylsélénoylation d'arènes appauvris en électrons ainsi que la création de liaisons C(sp³)-SeR_F et C(sp)-SeR_F possibles. Néanmoins, l'utilisation de nucléophiles forts basiques (*e.g.* réactifs de Grignard ou alcynures de lithium) limite la tolérance fonctionnelle car elle ne permet pas de réaliser la transformation sur des précurseurs comportant des groupements sensibles. Enfin, le paramètre de Hansch-Leo du groupement SeCF₃ a été déterminé pour la première fois le plaçant parmi les plus lipophiles.

III.3. Réactions de cyclisations intramoléculaires

La synthèse d'hétérocycles a toujours été un sujet attractif car ils représentent un motif largement rencontré dans les produits naturels (notamment les hétérocycles azotés et oxygénés à 5 ou 6 chaînons). De nombreuses méthodologies sont aujourd'hui décrites dans la littérature et l'utilisation de métaux de transition (*e.g.* palladium) reste une des plus efficaces car ils proposent des conditions douces. Néanmoins, l'utilisation de métaux de transition chers, souvent en conditions inertes, limite parfois l'intérêt de ce procédé métallo-catalysé. C'est pourquoi depuis quelques années, des efforts sont effectués pour réaliser des cyclisations électrophiles sans ajout de métaux de transition afin d'accéder à divers hétérocycles.

III.3.A. Rappels bibliographiques et contexte

Au lancement de ce projet, aucune publication ne rapportait l'addition de groupements fluoroalkylséléniés sur des insaturations. Néanmoins, l'addition d'électrophiles sur des alcynes suivie d'une cyclisation intramoléculaire a été rapportée plusieurs fois (Schéma 148). Une large variété d'électrophiles et divers substrats de départ peuvent être utilisés. Ainsi, il est possible de former une large classe d'hétérocycles (indoles, benzothiophènes, benzofuranes, isoquinoléines, sultames, *etc.*).^[452]

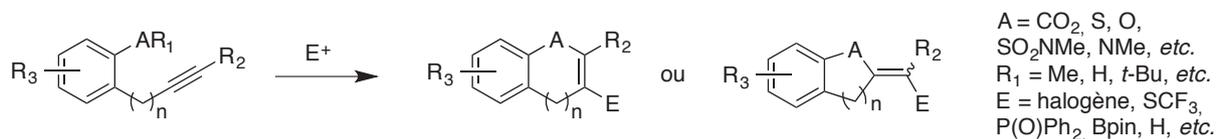


Schéma 148 : Addition d'électrophiles sur des alcynes puis cyclisation intramoléculaire

Nous avons précédemment synthétisé de manière *in situ* ClSeCF₃ (ainsi que des analogues fluoroalkylés) pour le faire réagir avec divers nucléophiles *via* un processus monotope. Ce projet a pour but d'ajouter cet électrophile sur un alcyne permettant ensuite, par une réaction de cyclisation intramoléculaire, d'obtenir un panel de composés hétéroaromatiques fluoroalkylséléniés.

III.3.B. Résultats et discussions

Le résultat préliminaire suivant a été obtenu (Schéma 149). La préformation de l'espèce active **1f'** à partir de **1f** a été réalisée suivant les mêmes conditions opératoires décrites précédemment. Après ajout de l'alcyne **40a** au milieu réactionnel, nous avons eu la

satisfaction de constater la formation quasi quantitative du produit cyclisé **41a**. Ainsi, deux liaisons ont été formées au cours de la réaction *via* un processus monotope.

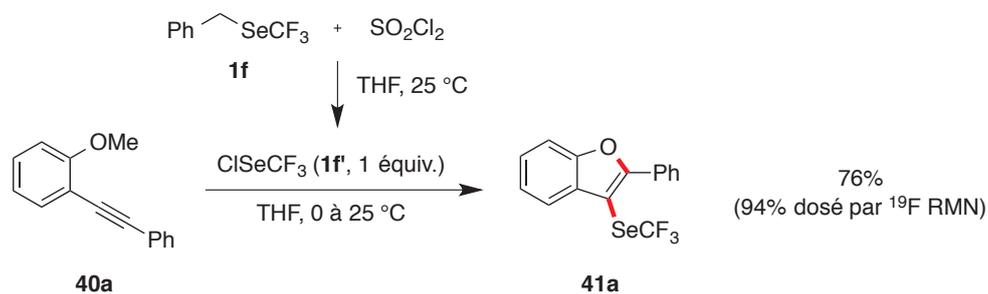
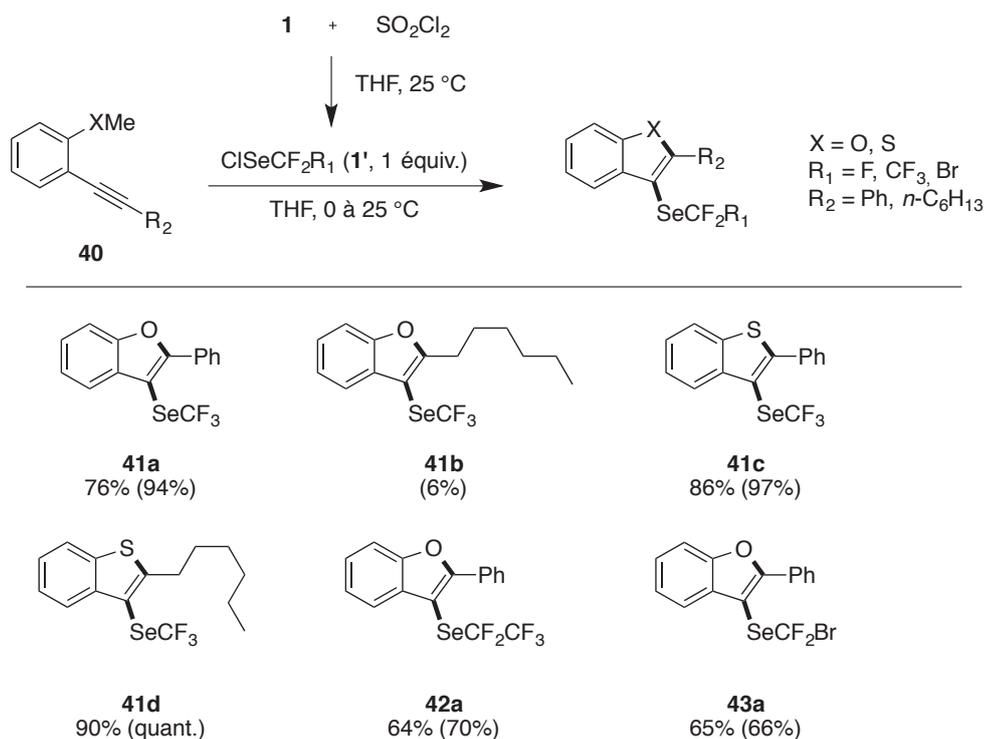


Schéma 149 : Résultats préliminaires

Au vu de l'efficacité de la réaction, aucune optimisation des conditions réactionnelles n'a été effectuée. L'étendue et les limites du procédé ont donc été sondées en commençant avec les alcynes éthers et thioéthers **40** (Schéma 150). Lorsque le groupement R₂ est un aromatique (**41a** et **41c**), la réaction est tolérée quel que soit l'hétéroatome portant le méthyle (oxygène ou soufre). Par contre, lorsque R₂ est aliphatique, seul le dérivé soufré a permis d'obtenir le produit désiré **41d**. Enfin, il est possible d'effectuer la pentafluoroéthylsélénation et la bromodifluorométhylsélénation du substrat **40a** avec de bons rendements (**42a** et **43a**)



Rendements isolés avec entre parenthèses les rendements dosés par ^{19}F RMN (PhOCF_3 comme \u00e9talon interne)

Sch\u00e9ma 150 : R\u00e9action de cyclisation avec formation d'h\u00e9t\u00e9rocycles \u00e0 5 chaînons

Nous pouvons proposer le m\u00e9canisme suivant pour la formation des produits cyclis\u00e9s (Sch\u00e9ma 151). Si l'on divise en deux \u00e9tapes le m\u00e9canisme concert\u00e9 entre l'addition \u00e9lectrophile du s\u00e9l\u00e9nium sur l'alcyne et l'attaque nucl\u00e9ophile de l'h\u00e9t\u00e9roatome X (oxyg\u00e8ne ou soufre) sur l'alcyne, nous pouvons \u00e9crire la formation de l'\u00e9pis\u00e9l\u00e9nonium **A**. Ce dernier peut former 3 produits diff\u00e9rents : 1) la cyclisation 5-endo-dig menant \u00e0 l'interm\u00e9diaire **C** qui est d\u00e9m\u00e9thyl\u00e9 par action de l'ion chlorure lib\u00e9r\u00e9 pour former **41** \u00e0 5 chaînons ; 2) la cyclisation 4-exo-dig menant \u00e0 l'interm\u00e9diaire **B** qui est d\u00e9m\u00e9thyl\u00e9 par action du chlorure pour donner le produit **E** \u00e0 4 chaînons ; 3) l'attaque du chlorure sur l'\u00e9pis\u00e9l\u00e9nonium pour former le produit ouvert **41'**.

Dans la majorit\u00e9 des cas ci-dessus \u00e0 l'exception de **41b** (Sch\u00e9ma 150), le produit cyclis\u00e9 **41** a \u00e9t\u00e9 obtenu. Ceci indique que la vitesse de formation de **C** est plus rapide que celle de **41'** (*i.e.* $k_1 > k_3$).

Nous verrons par la suite que la possibilit\u00e9 2) est \u00e9cart\u00e9e car la cyclisation 4-exo-dig ne semble pas permise lors d'une cyclisation nucl\u00e9ophile assist\u00e9e par un \u00e9lectrophile ($k_2 = 0$). (*cf* Tableau 27 p.198).

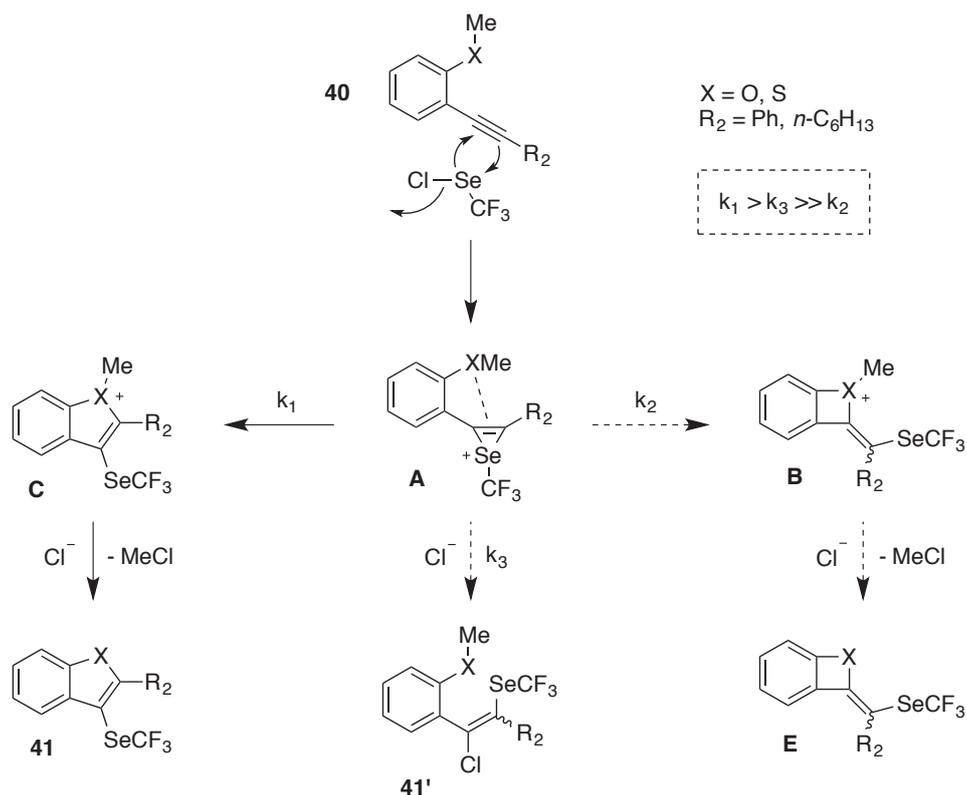
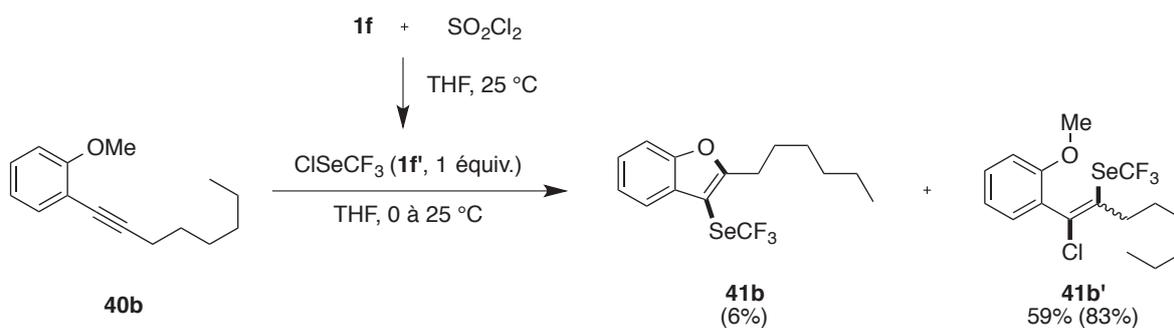


Schéma 151 : Mécanisme proposé pour la cyclisation d'hétérocycles à 5 chaînons

Lorsque l'alcyne **40b** a été engagé, seulement 6% du produit cyclisé a été observé par RMN du fluor (Schéma 152). Néanmoins, la forme « ouverte » a été isolée (**41b'**) et constitue le produit majoritaire.



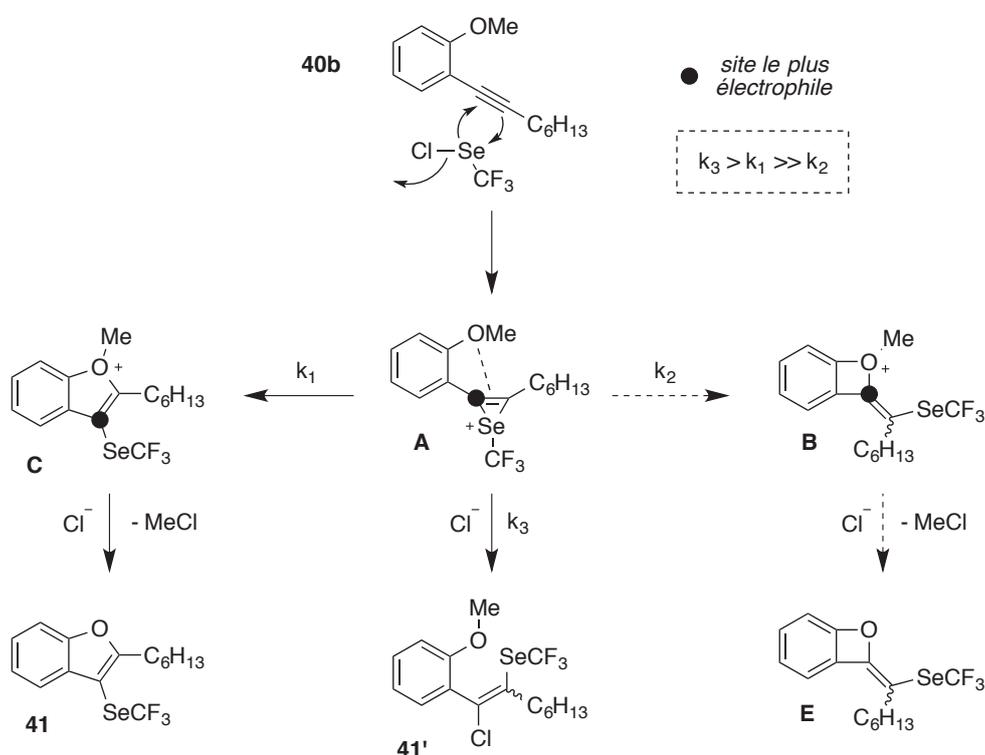
Rendements isolés avec entre parenthèses les rendements dosés par ¹⁹F RMN (PhOCF₃ comme étalon interne)

Schéma 152 : Réactivité du substrat **40b**

Pourquoi l'alcyne **40b** ne réagit pas comme les autres ? Visiblement, la constante de vitesse k_3 semble être supérieure à k_1 dans ce cas précis (Schéma 153). Pour rappel, k_2 est toujours égal à 0 car la cyclisation 4-exo-dig ne semble pas permise. Les facteurs qui peuvent expliquer cette différence sont : 1) stérique et 2) électronique.

1) Du point de vue stérique, la liaison carbone-oxygène est plus courte que la carbone-soufre ($C-O = 1,43 \text{ \AA}$ versus $C-S = 1,82 \text{ \AA}$)^[12] donc l'angle d'attaque de l'oxygène n'est pas optimal pour permettre la cyclisation 5-endo-dig. Néanmoins, si cette cause était le seul facteur influant sur la cyclisation, alors aucun dérivé étheré n'aurait mené aux produits cyclisés (*e.g.* **41a**, **42a** et **43a**).

2) D'un point de vue électronique, l'attaque de l'oxygène se fait sur le site le plus électrophile. En l'occurrence, lorsque l'alcyne est substitué par deux aromatiques (*e.g.* **41a**, **42a** et **43a**), l'électrophilie des deux carbones de l'alcyne peut être considérée comme équivalente c'est pourquoi la formation de l'intermédiaire **C** *via* une cyclisation 5-endo-dig est rapide. Par contre, lorsque un groupement non stabilisant est un substituant de l'alcyne (*i.e.* $n-C_6H_{13}$), alors le site le plus électrophile devient le carbone « benzylique ». C'est pourquoi la cyclisation 5-endo-dig est plus lente. Ainsi, l'attaque du chlorure sur l'épisélénonium **A** rentre en compétition avec la formation de l'intermédiaire à 5 chaînons **C**. Au vu du ratio observé en RMN du fluor, nous pouvons conclure que $k_3 > k_1 \gg k_2$. Si le facteur électronique était le seul influant sur la cyclisation, alors aucun substrat comportant un groupement alkyle sur l'alcyne n'aurait cyclisé (*e.g.* **41d**).

Schéma 153 : Formation du produit non-cyclisé **41b'**

A la suite de ces résultats, les questions suivantes ont été posées. Est-il possible de former d'autres hétérocycles à partir de fonctions autres que des éthers ou thioéthers ? Quelle sera la taille du cycle formé ? La formation du cycle sera-t-elle sélective ou un mélange sera-t-il obtenu ? (Schéma 154)

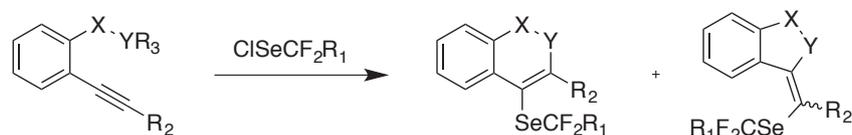
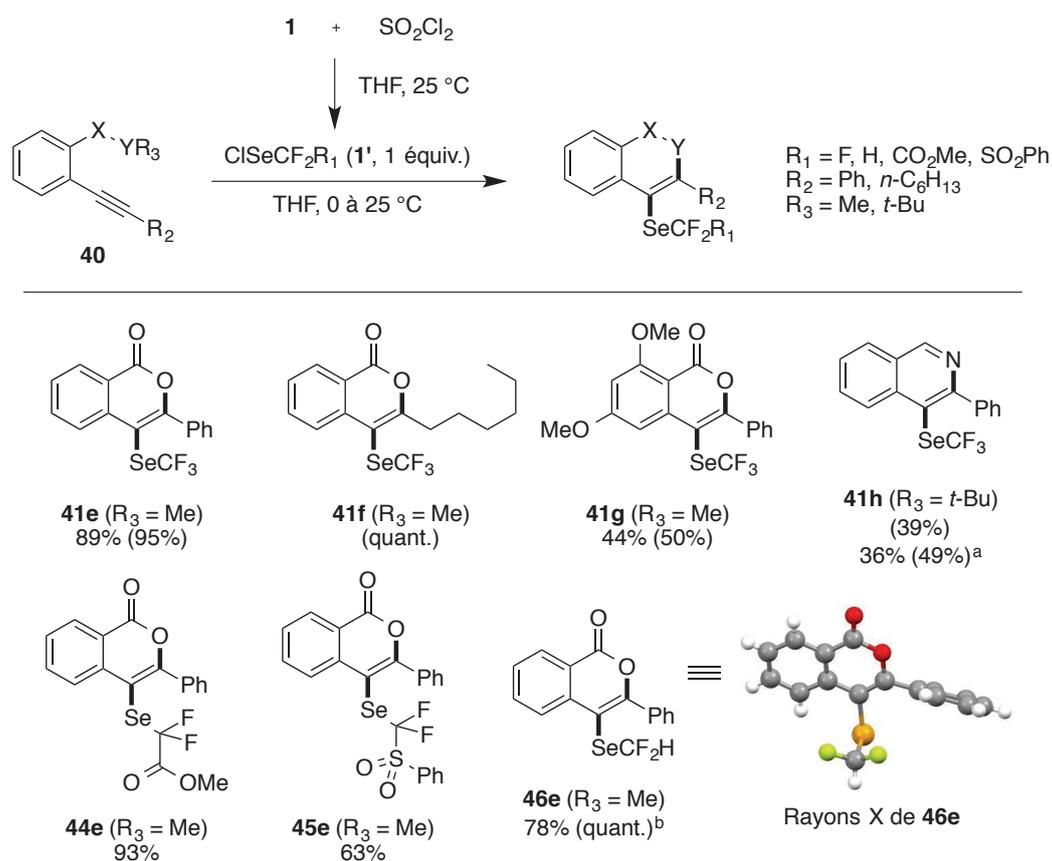


Schéma 154 : Formation de cycles à 6 chaînons

Plusieurs fonctions chimiques ont donc été sondées. Le Schéma 155 récapitule celles qui ont fourni le produit cyclisé désiré. Globalement, la fonction ester méthylique semble être tolérée par la réaction quelle que soit la nature du groupement R_2 (aromatique ou aliphatique) (**41e-f**). Les rendements chutent lorsque la partie « ouest » de la molécule est substituée par des méthoxy (**41g**). Néanmoins, ce composé appartient à la famille des isocoumarines et cette classe de produits naturels propose diverses applications pharmaceutiques.^[453] Il est important de noter que la présence de fonctions hydroxy et/ou éthers méthyliques aux positions 5 et 7 est souvent représentée. La variation du pré-réactif **1** a permis d'introduire efficacement des groupements fonctionnalisables tels que des esters (**44e**) ou sulfones (**45e**). La version difluorométhyle a également été obtenue avec un bon rendement (**46e**). L'obtention d'un monocristal diffracté aux rayons X nous a permis de confirmer la formation du cycle à 6 chaînons (versus 5 chaînons). Enfin, il est possible d'obtenir des dérivés d'isoquinoléines à partir d'imines *t*-butyliques (**41h**). Cette famille de composés appartenant à la classe des alcaloïdes est souvent représentée dans la nature et présente diverses activités biologiques.^[454]



[a] 2 \u00e9quivalents de **40h**. [b] Pr\u00e9formation de ClSeCF_2H (**1'**) r\u00e9alis\u00e9e \u00e0 0\u00b0C.
 Rendements isol\u00e9s avec entre parenth\u00e8ses les rendements dos\u00e9s par ^{19}F RMN (PhOCF_3 comme \u00e9talon interne)

Sch\u00e9ma 155 : R\u00e9action de formation d'h\u00e9t\u00e9rocycles \u00e0 6 cha\u00e4nons

Le m\u00e9canisme de formation des compos\u00e9s cycliques \u00e0 6 cha\u00e4nons est similaire \u00e0 celui propos\u00e9 pr\u00e9c\u00e9demment (Sch\u00e9ma 156). Deux cyclisations sont possibles : 6-endo-dig ou 5-exo-dig. Les produits issus de cette derni\u00e8re n'ayant jamais \u00e9t\u00e9 observ\u00e9s ou isol\u00e9s, nous pouvons conclure que le chemin pr\u00e9f\u00e9rentiel est celui menant \u00e0 la double liaison intracyclique.

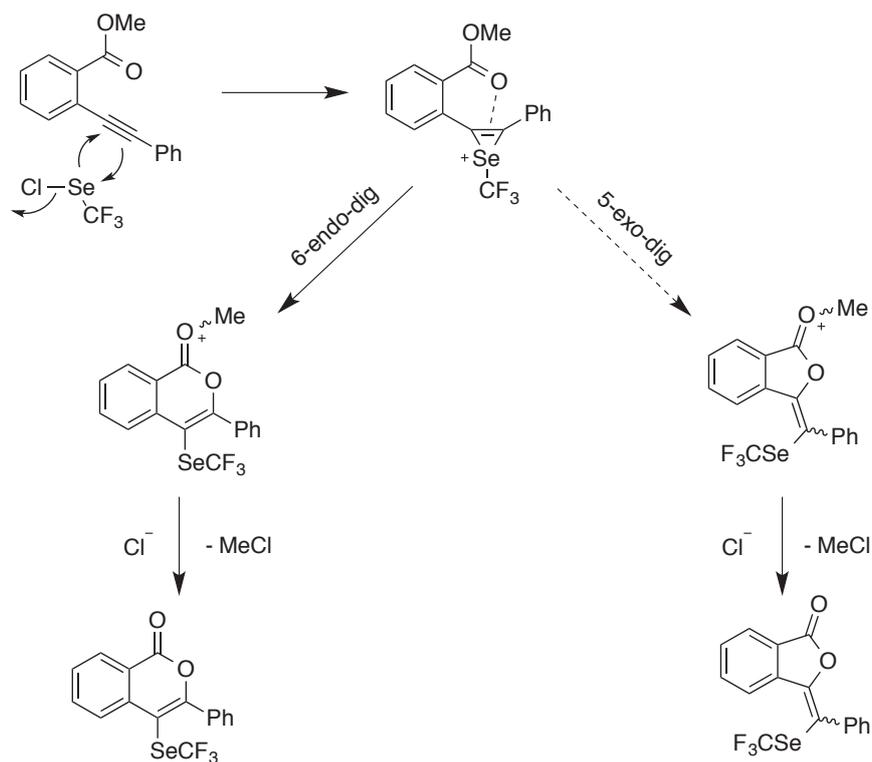
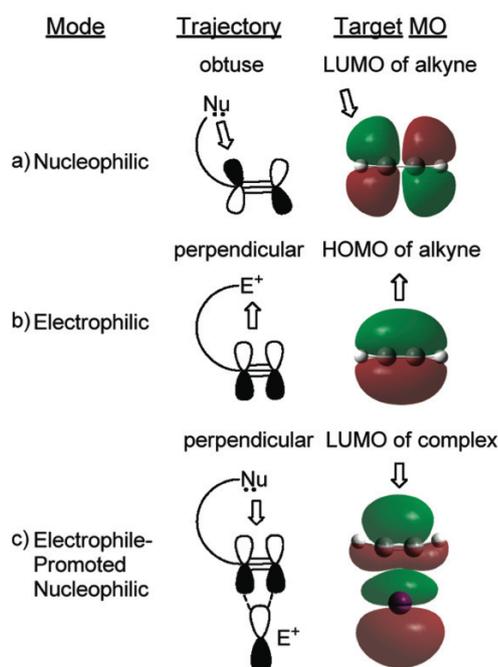


Schéma 156 : Mécanisme proposé pour la cyclisation 6-endo-dig

L'obtention de cycles à 6 chaînons a été confirmée par la diffraction aux rayons X de **46e**. Mais pourquoi la cyclisation 6-endo-dig est-elle favorisée vis-à-vis de la 5-exo-dig ? Il a été montré que les règles de Baldwin, proposées en 1976,^[455] n'étaient pas forcément très prédictives pour les cyclisations d'alcynes. En effet, l'état de l'art n'était alors que peu développé à l'époque où ces règles furent énoncées. C'est pourquoi elles ont été révisées, grâce notamment à l'émergence des techniques expérimentales et calculatoires.^[456] En 2011, un groupe de recherche a étudié différents types de cyclisations intramoléculaires (Figure 16) : a) nucléophile ; b) électrophile ; c) nucléophile assistée par un électrophile.^[457] La cyclisation se fait en suivant la trajectoire qui maximise le recouvrement entre les deux orbitales (HOMO du nucléophile et LUMO de l'alcyne). Pour le premier cas (Figure 16a), la LUMO de l'alcyne favorise une attaque exo (l'approche endo se trouvant sur un nœud orbitalaire). Pour le dernier cas (Figure 16c), la coordination de l'alcyne sur l'électrophile (combinaison de la HOMO de l'alcyne avec la LUMO de l'électrophile) permet de créer une nouvelle LUMO. Ainsi, elle propose un angle d'attaque différent (plus aigu) sans coût énergétique supplémentaire. C'est pourquoi la cyclisation 6-endo-dig est possible.

Figure 16 : HOMO/LUMO de différentes cyclisations intramoléculaires^[457]

En résumé, le dernier cas (Figure 16c) ne rentre plus dans les règles de Baldwin énoncées initialement car la coordination de l'électrophile modifie la nature des orbitales frontières de l'alkyne. Nous appellerons ce type de cyclisation une fermeture nucléophile avec assistance électrophile (EPNC) (Tableau 27). La compétition entre la cyclisation 5-exo-dig et la 6-endo-dig dépend de plusieurs facteurs : la nature de l'électrophile (*e.g.* acide de Lewis), la nature du nucléophile ainsi que la substitution de l'alkyne. A noter que lorsque l'électrophile est une espèce séléniée (*e.g.* PhSeCl), la fermeture 6-endo est généralement observée à partir d'ester méthylique menant à des isocoumarines.^[458] Au contraire, la compétition entre 4-exo-dig et 5-endo-dig est quant à elle plus tranchée car la cyclisation exo n'a jamais été observée en EPNC.^[456]

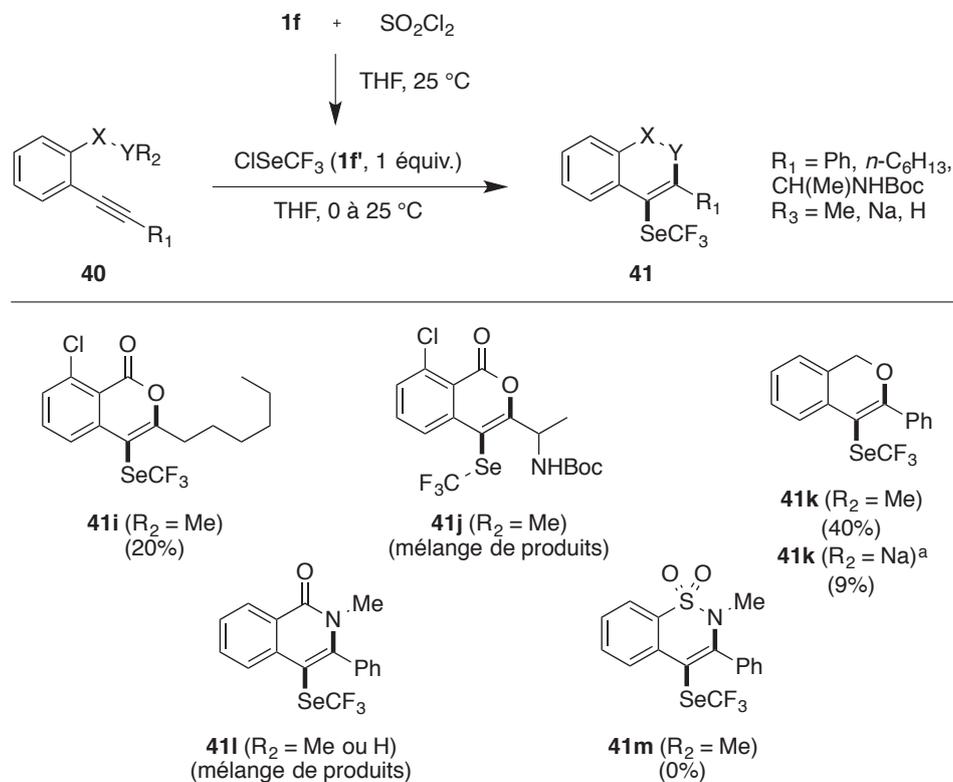
Tableau 27 : Règles de Baldwin révisées dans le cas d'une EPNC

EPNC		4	5	6
Dig	endo-		✓	✓
	exo-	✗	✓	

Mode de cyclisation ✓ : favorisé ✗ : défavorisé

Certains substrats de départ n'ont pas permis de former le produit cyclisé (Schéma 157). Nous avons été surpris de constater seulement 20% de cyclisation pour le composé **41i**. Pour rappel, son analogue non chloré **41f** avait été formé quantitativement. Nous reviendrons plus tard sur les causes possibles de ce résultat. Lorsque la substitution de l'alkyne comporte un

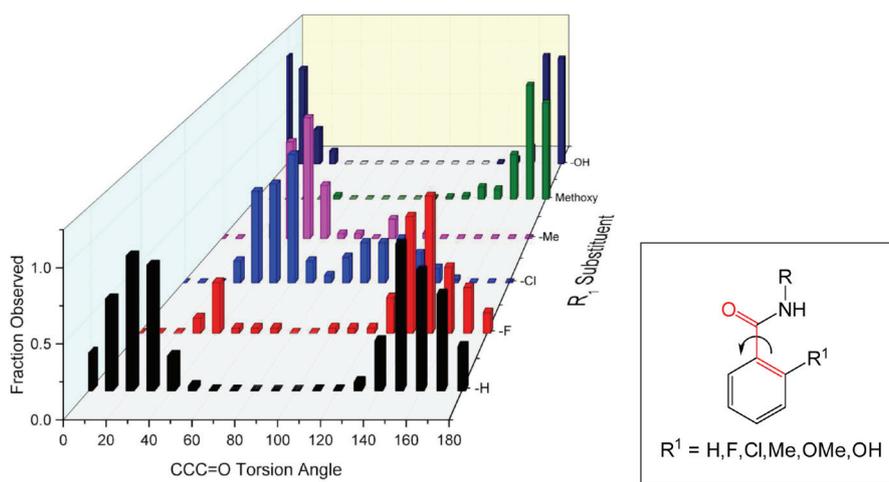
groupement NHBoc, un mélange de produits est obtenu (**41j**). L'éther **41k** n'est obtenu qu'à hauteur de 40% alors que l'éther méthylique aromatique **40a** avait formé le benzofurane **41a** à 94%. Les amides **40l** ont malheureusement mené à un mélange de produits. Enfin, la formation du sultame **41m** n'a pas été possible dans les conditions de la réaction.



[a] ArCH₂OH (1 équiv.), NaH (1,1 équiv.), THF, 0 °C
 Entre parenthèses les rendements dosés par ¹⁹F RMN (PhOCF₃ comme étalon interne)

Schéma 157 : Limites de la réaction pour la formation d'hétérocycles à 6 chaînons

Nous allons maintenant tenter d'expliquer pourquoi le substrat **40i** n'a pas cyclisé alors qu'en absence de l'atome de chlore, l'isocoumarine **41f** avait été obtenue. La cause stérique me semble plausible si l'on s'appuie sur les angles de torsion. Un article de la littérature a rapporté la probabilité de conformation d'un amide aromatique en fonction de la substitution R₁ (Figure 17).^[459] Nous constatons qu'entre l'hydrogène et le chlore, les conformations préférentielles sont inversées. Si nous faisons l'approximation que les angles de torsion sont similaires dans le cas d'un amide et d'un ester, cela expliquerait pourquoi dans le premier cas la cyclisation est possible (**41f**) alors que dans le second, elle est plus difficile (**41i**).

Figure 17 : Angles de torsion en fonction du substituant R_1 [459]

Illustré par le seul candidat pharmaceutique testé contre les tumeurs solides (phase 1) [460-461] par inhibition sélective de la phosphoinositide 3-kinase gamma (PI3K- γ), [462-463] les lactames **41l** peuvent présenter certains intérêts thérapeutiques. Par conséquent, une voie d'accès indirecte à ces lactames a été envisagée (Schéma 158). En effet, les isocoumarines s'ouvrent en présence d'un mélange amine/ AlMe_3 pour former le composé **47e**. En présence d'acide triflique, ce dernier cyclise pour former le lactame désiré **48e** avec un bon rendement.

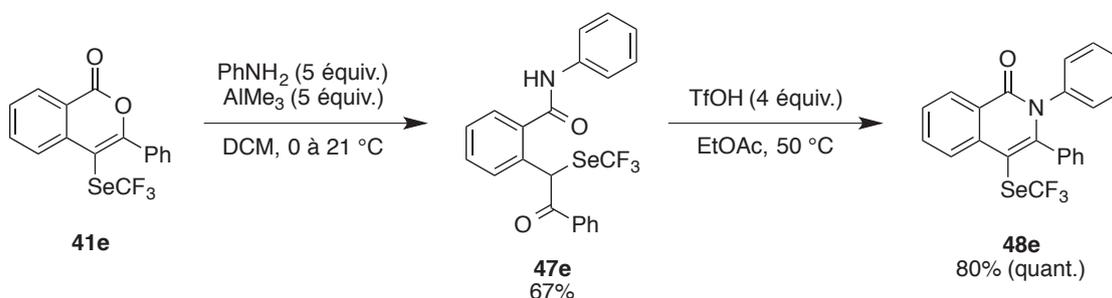


Schéma 158 : Accès aux lactames par transformation des isocoumarines

III.3.C. Conclusions

Ce projet rapporte la fluoroalkylsélénoation d'alcynes suivie d'une cyclisation intramoléculaire. Ce procédé monotope puis domino permet d'accéder à divers hétérocycles tels que des benzofuranes, benzothiophènes, isocoumarines et isoquinolines. L'avantage de ce procédé reste la diversité offerte par les différents pré-réactifs **1** permettant d'accéder à divers groupements fluoroalkylséléniés. Contrairement à son homologue soufré, cette transformation ne nécessite pas l'utilisation d'un acide de Lewis (*i.e.* BiCl_3) pour activer le réactif. Ici,

l'espèce active ClSeCF_2R (**1'**) est suffisamment réactive pour s'additionner sur l'insaturation. Enfin, cette méthodologie permet d'accéder à des analogues fluoroalkylséléniés d'isoquinoléinones ou d'isocoumarines. Ces derniers sont souvent représentés dans la nature alors que le motif isoquinoléinone est présent dans des molécules potentiellement anticancéreuses.

Conclusion générale : fluoroalkylsélénoylation

Contrairement à la trifluorométhylthiolation, très peu de méthodologies ont été développées jusqu'à présent afin d'introduire le groupement SeCF_3 sur des molécules organiques. Dans cette partie, nous décrivons la synthèse d'une série de pré-réactifs permettant la fluoroalkylsélénoylation électrophile et directe de divers nucléophiles.

Après avoir décrit la synthèse des pré-réactifs et leur activation, le premier projet a permis de fluoroalkylsélénier des composés aromatiques riches en électrons avec ou sans assistance d'un acide de Lewis. Il est important de noter que l'accès direct à des dérivés SeCF_2R n'était jusqu'alors quasiment pas rapporté dans la littérature.

Afin d'introduire ces groupements sur des substrats non réactifs dans les conditions de substitution électrophile aromatique, des espèces organométalliques ont efficacement été fluoroalkylséléniées. Malgré la faible tolérance fonctionnelle de cette méthodologie, le paramètre de Hansch-Leo de SeCF_3 a été mesuré pour la première fois. Avec une valeur de $1,29 \pm 0,14$, cette fonction se classe comme une des plus lipophiles.

Il est également possible d'obtenir des hétérocycles fluoroalkylséléniés *via* une cyclisation intramoléculaire. Ce processus domino permet d'accéder à des dérivés de type benzofuranes, benzothiophènes, isocoumarines et isoquinoléines par fermeture nucléophile assistée par un électrophile (*i.e.* Cl-SeR_F).

Il existe encore aujourd'hui des lacunes en terme de trifluorométhylsélénoylation électrophile directe car le seul réactif connu à ce jour est le Cl-SeCF_3 . Malgré les travaux présentés dans ce chapitre qui permettent d'éviter la manipulation de ce liquide très volatil ($T_{\text{eb}} = 21\text{-}31\text{ }^\circ\text{C}$) en le synthétisant *in situ*, concevoir de nouveaux réactifs demeure une perspective intéressante. En effet, cela permettrait de s'affranchir de l'activation au chlorure de sulfuryle et potentiellement d'ouvrir le champ à d'autres réactivités.

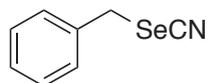
Partie expérimentale

I. Généralités

cf « Partie expérimentale » du « Chapitre 1 : Trifluorométhylthiolation » p.108

II. Syntheses of benzyl(fluoroalkyl)selenide reagents (1f-1m)

Synthesis of (benzylselenyl)carbonitrile (1e)

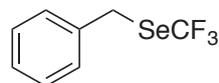


To a dry round-bottom-flask equipped with a magnetic stir bar are added potassium selenocyanate (12.6 g, 87.7 mmol, 1.1 equiv.), anhydrous THF (60 mL) and benzyl bromide (13.6 g, 79.7 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture is stirred at 60 °C for 17 hours. The reaction mixture is then partitioned between water and Et₂O and the organic layer is dried over MgSO₄, filtered and concentrated to dryness to afford the desired product **1e**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.39-7.33 (massif, 5H), 4.31 (s, 2H).

In accordance with literature.^[464]

Synthesis of {[(trifluoromethyl)selenyl]methyl}benzene (1f)



To a dry round-bottom-flask equipped with a magnetic stir bar are added (benzylselenyl)carbonitrile **1e** (13.7 g, 70.0 mmol, 1.0 equiv.) and anhydrous THF (140 mL). The flask is evacuated and refilled with nitrogen three times and TMSCF₃ (20.7 mL, 140 mmol, 2.0 equiv.) is added. The reaction mixture is cooled to 0 °C and TBAF in THF 1M (14.0 mL, 14.0 mmol, 0.2 equiv.) is added dropwise. After 10 minutes at 0 °C under nitrogen, the reaction is allowed to warm up to 23 °C and stirred for 7 hours. The conversion is checked by ¹⁹F NMR with PhOCF₃ as internal standard. The reaction mixture is then partitioned between water and pentane and the aqueous layer is extracted with pentane. The combined

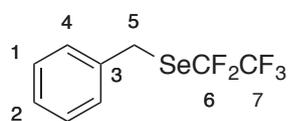
organic layers are washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered through a pad of silica (rinsed with pentane) and concentrated to dryness (under moderate vacuum). The crude residue is purified by chromatography (pentane: 100%) to afford the desired product **1f** as a colorless liquid (11.7 g, 70% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37\text{-}7.27$ (massif, 5H), 4.26 (s, 2H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -34.47$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[65]

Synthesis of {[(pentafluoroethyl)selanyl]methyl}benzene (**1g**)



To a dry round-bottom-flask equipped with a magnetic stir bar are added (benzylselanyl)carbonitrile **1e** (2.8 g, 14.2 mmol, 1.0 equiv.) and anhydrous THF (30 mL). The flask is evacuated and refilled with nitrogen three times and $\text{TMSCF}_2\text{CF}_3$ (4.9 mL, 28.5 mmol, 2.0 equiv.) is added. The reaction mixture is cooled to 0 °C and TBAF in THF 1M (2.8 mL, 2.8 mmol, 0.2 equiv.) is added dropwise. After 10 minutes at 0 °C under nitrogen, the reaction is allowed to warm up to 23 °C and stirred for 16 hours. The conversion is checked by ^{19}F NMR with PhOCF_3 as internal standard. The reaction mixture is then partitioned between water and pentane and the aqueous layer is extracted with pentane. The combined organic layers are washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered through a pad of silica (rinsed with pentane) and concentrated to dryness (under moderate vacuum). The crude residue is purified by chromatography (pentane: 100%) to afford the desired product **1g** as a colorless liquid (3.21 g, 78% yield).

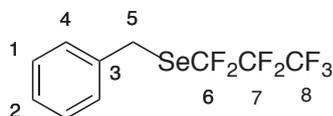
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39\text{-}7.28$ (massif, $5\text{H}_{1,2,4}$), 4.28 (s, 2H_3).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.5$ (C_3), 129.3 (C_4), 129.1 (C_1), 128.0 (C_2), 119.1 (qt, $^1J(\text{C},\text{F}) = 285$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 35$ Hz, C_7), 116.5 (tq, $^1J(\text{C},\text{F}) = 303$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 43$ Hz, C_6), 28.6 (t, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3$ Hz, C_5).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -83.66$ (t, $^3J(\text{F},\text{F}) = 4.3$ Hz, 3F_7), -91.75 (q, $^3J(\text{F},\text{F}) = 4.3$ Hz, 2F_6).

Elemental analysis calcd (%) for $C_9H_7F_5Se$: C 37.39, H 2.44, Se 27.31. Found: C 37.54, H 2.53, Se 27.10.

Synthesis of {[(heptafluoropropyl)selanyl]methyl}benzene (**1h**)



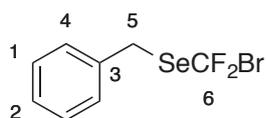
To a dry round-bottom-flask equipped with a magnetic stir bar are added (benzylselanyl)carbonitrile **1e** (720 mg, 3.7 mmol, 1.0 equiv.) and anhydrous THF (7 mL). The flask is evacuated and refilled with nitrogen three times and $TMSCF_2CF_2CF_3$ (1.5 mL, 7.3 mmol, 2.0 equiv.) is added. The reaction mixture is cooled to 0 °C and TBAF in THF 1M (0.73 mL, 0.73 mmol, 0.2 equiv.) is added dropwise. After 10 minutes at 0 °C under nitrogen, the reaction is allowed to warm up to 23 °C and stirred for 16 hours. The conversion is checked by ^{19}F NMR with $PhOCF_3$ as internal standard. The reaction mixture is then partitioned between water and pentane and the aqueous layer is extracted with pentane. The combined organic layers are washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered through a pad of silica (rinsed with pentane) and concentrated to dryness (under moderate vacuum). The crude residue is purified by chromatography (pentane: 100%) to afford the desired product **1h** as a colorless liquid (1.09 g, 87% yield).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.38-7.27 (massif, $5H_{1,2,4}$), 4.30 (s, $2H_3$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 135.5 (C_3), 129.4 (C_4), 129.1 (C_1), 128.1 (C_2), 119.4 (tt, $^1J(C,F) = 304$ Hz, $^2J(C,F) = 38$ Hz, C_6), 117.8 (qt, $^1J(C,F) = 288$ Hz, $^2J(C,F) = 35$ Hz, C_8), 108.9 (tsext, $^1J(C,F) = 262$ Hz, $^2J(C,F) = 36$ Hz, C_7), 28.6 (m, C_5).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ = -79.78 (t, $^4J(F,F) = 9.3$ Hz, $3F_8$), -87.74 (m, $2F_6$), -122.77 (bs, $2F_7$).

Elemental analysis calcd (%) for $C_{10}H_7F_7Se$: C 35.42, H 2.08, Se 23.28. Found: C 35.18, H 2.23, Se 23.13.

Synthesis of {[(bromodifluoromethyl)selanyl]methyl}benzene (1i**)**

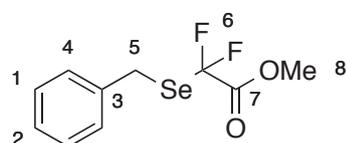
To a dry round-bottom-flask equipped with a magnetic stir bar is added (benzylselanyl)carbonitrile **1e** (3.92 g, 20 mmol, 1.0 equiv.). The flask is evacuated and refilled with nitrogen three times before adding anhydrous THF (40 mL, 0.5M) and TMSCF₂Br (6.2 mL, 40 mmol, 2.0 equiv.) to the flask. The reaction mixture is cooled to 0 °C and TBAF in THF 1M (4.0 mL, 4.0 mmol, 0.2 equiv.) is added dropwise. After 10 minutes at 0 °C under nitrogen, the reaction is allowed to warm up to 23 °C and stirred for 4 hours. The reaction mixture is then partitioned between water and pentane and the aqueous layer is extracted with pentane. The combined organic layers are washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to dryness (under moderate vacuum). The crude residue is purified by chromatography (pentane 100%) to afford the desired product **1i** as a colorless liquid (5.28 g, 88% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36-7.28 (massif, 5H_{1,2,4}), 4.31 (s, 2H₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 135.6 (C₃), 129.3 (C₄), 129.0 (C₁), 127.8 (C₂), 107.9 (t, ¹J(C,F) = 355 Hz, C₆), 32.7 (C₅).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -16.54 (s, 2F).

Elemental analysis calcd (%) for C₈H₇BrF₂Se: C 32.03, H 2.35, Br 26.63, Se 26.32, Found: C 31.95, H 2.47, Se 26.11

Synthesis of methyl 2-(benzylselanyl)-2,2-difluoroacetate (1j**)**

To a dry round-bottom-flask equipped with a magnetic stir bar is added (benzylselanyl)carbonitrile **1e** (392 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv.). The flask is evacuated and refilled with nitrogen three times before adding anhydrous THF (4 mL, 0.5M) and TMSCF₂COOMe (0.71 mL, 4 mmol, 2.0 equiv.) to the flask. The reaction mixture is cooled to 0 °C and TBAF in THF 1M (0.4 mL, 0.4 mmol, 0.2 equiv.) is added dropwise. After 10 minutes at 0 °C under nitrogen, the reaction is allowed to warm up to 23 °C and stirred for 15

hours. The reaction mixture is then partitioned between water and EtOAc and the aqueous layer is extracted with EtOAc. The combined organic layers are washed with water and brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to dryness. The crude residue is purified by chromatography (pentane/ Et_2O : 99/1 to 98/2) to afford the desired product **1j** as a pale yellow liquid (350 mg, 62% yield).

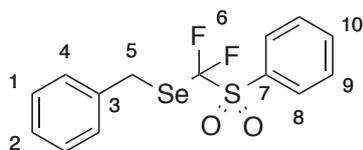
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.36-7.24 (massif, $5\text{H}_{1,2,4}$), 4.24 (s, 2H_5), 3.88 (s, 3H_8).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 163.0 (t, $^2J(\text{C},\text{F}) = 31$ Hz, C_7), 136.4 (C_3), 129.3 (C_4), 128.9 (C_1), 127.7 (C_2), 115.1 (t, $^1J(\text{C},\text{F}) = 302$ Hz, C_6), 54.0 (C_8), 28.8 (t, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3$ Hz, C_5).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -83.07 (s, 2F).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}_2\text{Se}$: C 43.03, H 3.61, Se 28.29. Found: C 43.32, H 3.92, Se 28.10.

Synthesis of ([(benzenesulfonyl)difluoromethyl]selanyl)methylbenzene (**1k**)



To a dry round-bottom-flask equipped with a magnetic stir bar is added (benzylselanyl)carbonitrile **1e** (1.08 g, 5.5 mmol, 1.0 equiv.). The flask is evacuated and refilled with nitrogen three times before adding anhydrous diglyme (11 mL, 0.5M), $\text{TMSCF}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ (11.0 mmol, 2.0 equiv.) to the flask (NB: $\text{TMSCF}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ is synthesized following the procedure described in literature^[404]). The reaction mixture is cooled to 0 °C and CsF (166 mg, 1.1 mmol, 0.2 equiv.) is carefully added. After 10 minutes at 0 °C under nitrogen, the reaction is allowed to warm up to 23 °C and stirred for 15 hours. The reaction mixture is then partitioned between water and Et_2O and the aqueous layer is extracted with Et_2O . The combined organic layers are washed with water and brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to dryness. The crude residue is purified by chromatography (pentane/ Et_2O : 9/1) to afford the desired product **1k** as a white solid (2.64 g, 80% yield).

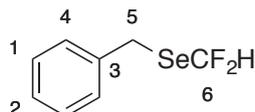
White solid (m.p. 64 °C, calibration substance: azobenzol at 68.0 °C).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.03 (m, 2H_8), 7.78 (m, 1H_{10}), 7.64 (m, 2H_9), 7.39 (m, 2H_4), 7.35-7.27 (massif, $3\text{H}_{1,2}$), 4.45 (s, 2H_5).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 135.6 (C_{10}), 135.6 (C_3), 131.9 (C_7), 131.0 (C_8), 129.5 (C_9), 129.4 (C_4), 129.0 (C_1), 128.0 (C_2), 126.0 (t, $^1J(\text{C},\text{F}) = 339$ Hz, C_6), 30.7 (t, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3$ Hz, C_5).
 ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -78.53 (s, 2F).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_2\text{SSe}$: C 46.55, H 3.35, Se 21.86, S 8.87. Found: C 46.65, H 3.58, Se 21.64, S 9.07.

Synthesis of {[(difluoromethyl)selanyl]methyl}benzene (**1l**)



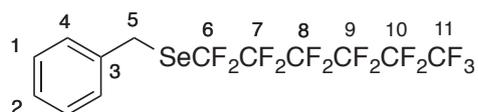
To a dry round-bottom-flask equipped with a magnetic stir bar are added (benzylselanyl)carbonitrile **1e** (2.05 g, 10.45 mmol, 1.0 equiv.) and anhydrous DMF (20 mL). The flask is evacuated and refilled with nitrogen three times and TMSCF_2H (2.85 mL, 20.9 mmol, 2.0 equiv.) is added. The reaction mixture is cooled to 0 °C and CsF (1.59 g, 10.45 mmol, 1.0 equiv.) is carefully added. After 30 minutes at 0 °C under nitrogen, the reaction is allowed to warm up to 23 °C and stirred for 15 hours. The conversion is checked by ^{19}F NMR with PhOCF_3 as internal standard. The reaction mixture is then partitioned between water and pentane and the aqueous layer is extracted with pentane. The combined organic layers are washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to dryness (under moderate vacuum). The crude residue is purified by chromatography (pentane/DCM: 97/3 to 95/5) to afford the desired product **1l** as a colorless liquid (450 mg, 19% yield).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.37-7.31 (massif, $4\text{H}_{1,4}$), 7.27 (m, 1H_2), 7.08 (t, $^2J(\text{H},\text{F}) = 55.3$ Hz, 1H_6), 4.12 (s, 2H_5).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 137.4 (C_3), 129.1 (C_4), 128.9 (C_1), 127.5 (C_2), 115.8 (t, $^1J(\text{C},\text{F}) = 287$ Hz, C_6), 26.4 (t, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3$ Hz, C_5).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ = -92.95 (d, $^2J(\text{F},\text{H}) = 55.3$ Hz, 2F).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_2\text{Se}$: C 43.46, H 3.65, Se 35.71. Found: C 43.29, H 3.40, Se 35.63.

Synthesis of {[(tridecafluorohexyl)selanyl]methyl}benzene (1m**)**

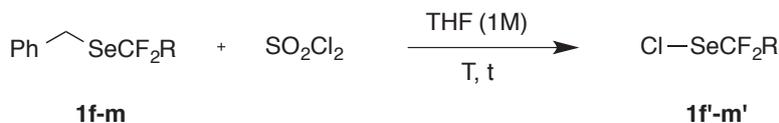
To a dry flask equipped with a magnetic stir bar are added (benzylselanyl)carbonitrile **1e** (107 mg, 0.55 mmol, 1.0 equiv.) and anhydrous THF (1 mL). The flask is evacuated and refilled with nitrogen three times and $\text{TMSC}_6\text{F}_{13}$ (364 mg, 0.93 mmol, 1.7 equiv.) is added. The reaction mixture is cooled to 0 °C and TBAF in THF 1M (110 μL , 0.11 mmol, 0.2 equiv.) is added dropwise. After 10 minutes at 0 °C under nitrogen, the reaction is allowed to warm up to 23 °C and stirred for 16 hours. The conversion is checked by ^{19}F NMR with PhOCF_3 as internal standard. The reaction mixture is then partitioned between water and pentane and the aqueous layer is extracted with pentane. The combined organic layers are washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered through a pad of silica (rinsed with pentane) and concentrated to dryness (under moderate vacuum). The crude residue is purified by chromatography (pentane: 100%) to afford the desired product **1m** as a colorless liquid (217 mg, 81% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37\text{-}7.28$ (massif, $5\text{H}_{1,2,4}$), 4.29 (s, 2H_3).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.6$ (C_3), 129.4 (C_4), 129.1 (C_1), 128.1 (C_2), 120.4* (C_6), 117.4* (C_{11}), 111.3* (C_8), 111.0* (C_7), 110.5* (C_9), 108.7* (C_{10}), 28.8 (m, C_5).

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3): $\delta = -81.09$ (t, $^4J(\text{F},\text{F}) = 10.5$ Hz, 3F_{11}), -86.90 (tt, $^4J(\text{F},\text{F}) = 14.0$ Hz, $^3J(\text{F},\text{F}) = 3.7$ Hz, 2F_6), -118.41 (m, 2F_7), -121.60 (m, 2F_8), -122.94 (m, 2F_9), -126.31 (m, 2F_{10}).

* Carbons corresponding to the perfluoroalkyl chain recorded with a decoupled ^{19}F sequence at 125 MHz.

Time for the formation of intermediates ClSeCF₂R (1') in THF (1M)Tableau 28 : Time for the formation of intermediates ClSeCF₂R (1') in THF (1M)

Entry	BnSeCF ₂ R	t (min)
1	R = F	15
2	R = CF ₃	15
3	R = CF ₂ CF ₃	15
4	R = Br	30
5	R = COOMe	30
6	R = SO ₂ Ph	30
7 ^[a]	R = H	45
8	R = C ₅ F ₁₁	30

a) Reaction set up at 0 °C.

III. Fluoroalkylselenolation *via* electrophilic aromatic substitution**Typical procedure for fluoroalkylselenolation without BF₃.Et₂O: Procedure 1**

To a flask equipped with a magnetic stir bar are added **1** (0.5 mmol, 1.0 equiv.), sulfuryl chloride (0.5 mmol, 1.0 equiv.) and anhydrous THF (0.5 mL, 1M). The reaction mixture is stirred at 23 °C until complete formation of the intermediate **1'** (*cf* Tableau 28 p.211), it is then cooled to 0 °C followed by the addition of **17** (0.5 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture is stirred at 0 °C for 15 minutes and it is then allowed to warm up to 23 °C until complete conversion of the intermediate **1'** (the conversion takes between 15 minutes and 3 hours, it is checked by ¹⁹F NMR with PhOCF₃ as internal standard). The reaction mixture is then partitioned between water and Et₂O and the aqueous layer is extracted with Et₂O. The combined organic layers are washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to dryness. The crude residue is purified by chromatography to afford the desired product **18**, **19**, **20**, **21**, **22** or **23**.

Typical procedure for fluoroalkylselenolation with BF₃.Et₂O: Procedure 2

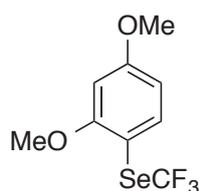
To a flask equipped with a magnetic stir bar are added **1** (0.6 mmol, 1.2 equiv.), sulfuryl chloride (0.6 mmol, 1.2 equiv.) and anhydrous DCE (0.5 mL, 1M). The reaction mixture is stirred at 23 °C for 3.5 hours followed by the addition of **17** (0.5 mmol, 1.0 equiv.) and

$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.15 mmol, 30 mol%). The reaction mixture is heated to 80 °C for 15 hours. The conversion is checked by ^{19}F NMR with PhOCF_3 as internal standard. The reaction mixture is then partitioned between water and pentane and the aqueous layer is extracted with pentane. The combined organic layers are washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to dryness. The crude residue is purified by chromatography to afford the desired product **18** or **19**.

Typical procedure for difluoromethylselenolation: Procedure 3

To a flask equipped with a magnetic stir bar are added **11** (0.4 mmol, 1.0 equiv.) and dry THF (0.2 mL). The solution is cooled to 0 °C and sulfonyl chloride (0.4 mmol, 1.0 equiv.) and anhydrous THF (0.2 mL) are added. The reaction mixture is stirred at 0 °C for 45 minutes and **17** (0.4 mmol, 1.0 equiv.) is added. The reaction mixture is stirred at 0 °C until complete conversion of the intermediate **11'** (the conversion takes around 2 hours, it is checked by ^{19}F NMR with PhOCF_3 as internal standard). The reaction mixture is then partitioned between water and Et_2O and the aqueous layer is extracted with Et_2O . The combined organic layers are washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to dryness. The crude residue is purified by chromatography to afford the desired product **24**.

Synthesis 2,4-dimethoxy-1-[(trifluoromethyl)selenanyl]benzene (**18a**)



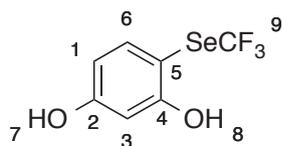
Procedure 1

Eluent for the flash chromatography: Pentane/toluene: 90/10 to 85/15.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.52-6.48 (massif, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -36.54 (s, 3F).

In accordance with literature.^[412]

Synthesis of 4-[(trifluoromethyl)selanyl]benzene-1,3-diol (18b)**Procedure 1**

White solid (m.p. 69 °C, calibration substance: azobenzol at 68.0 °C).

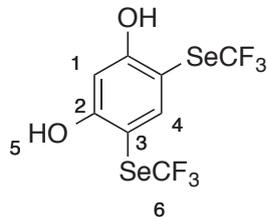
Eluent for the flash chromatography: Pentane/Acetone: 80/20.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H₆), 6.58 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H₃), 6.45 (dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H₁), 6.25 (bs, 1H_{7or8}), 5.44 (bs, 1H_{7or8}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 160.6 (C₂ or C₄), 158.8 (C₂ or C₄), 140.3 (C₆), 121.9 (q, ¹*J*(C,F) = 336 Hz, C₉), 109.8 (C₁), 102.7 (C₃), 100.3 (C₅).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -36.74 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C₇H₅F₃O₂Se: C 32.71, H 1.96, Se 30.72. Found: C 32.59, H 1.91, Se 30.48.

Procedure for the synthesis of 4,6-bis[(trifluoromethyl)selanyl]benzene-1,3-diol (18c)

To a flask equipped with a magnetic stir bar are added **1f** (274 mg, 1.15 mmol, 2.2 equiv.), sulfuryl chloride (93 μL, 1.15 mmol, 2.2 equiv.) and anhydrous THF (1.1 mL, 1M). The reaction mixture is stirred at 23 °C for 15 minutes and it is cooled to 0 °C. Resorcinol **17c** (57 mg, 0.52 mmol, 1.0 equiv.) is added and the reaction is stirred at 0 °C for 15 minutes and then at 23 °C for 22 hours (the conversion is checked by ¹⁹F NMR with PhOCF₃ as internal standard). The reaction mixture is then partitioned between an aqueous 10% NaOH solution and EtOAc. The aqueous layer is acidified with an aqueous 1M HCl solution and twice extracted with EtOAc. The combined organic layers are dried over MgSO₄, filtered and concentrated to dryness. The crude residue is purified by chromatography (pentane/acetone: 80/20) to afford the desired product **18c** as a white solid (195 mg, 93% yield).

White solid (m.p. 65 °C, calibration substance: azobenzol at 68.0 °C).

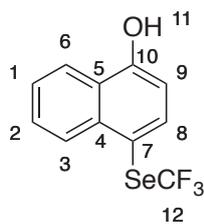
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.01$ (s, 1H_4), 6.84 (s, 1H_1), 6.47 (bs, 2H_5).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.1$ (C_2), 149.3 (C_4), 121.7 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 336$ Hz, C_6), 102.6 (C_1), 101.9 (bs, C_3).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -36.47$ (s, 6F).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_6\text{O}_2\text{Se}_2$: C 23.78, H 1.00, Se 39.09. Found: C 23.67, H 0.89, Se 39.14.

Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)selanyl]naphthalen-1-ol (18d)



Procedure 1

Brown solid (m.p. $64\text{--}66$ °C, calibration substance: azobenzol at 68.0 °C).

Eluent for the flash chromatography: Pentane/EtOAc: $95/5$ to $85/15$.

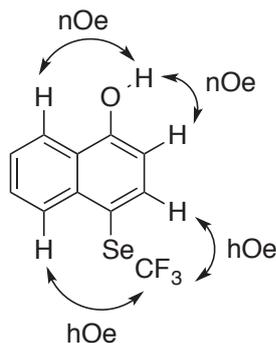
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.46$ (bd, $J = 8.4$ Hz, 1H_3), 8.26 (ddd, $J = 8.3, 1.4, 0.7$ Hz, 1H_6), 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H_8), 7.66 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H_2), 7.57 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.2$ Hz, 1H_1), 6.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H_9), 5.84 (bs, 1H_{11}).

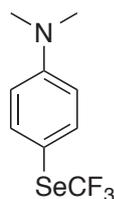
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.8$ (C_{10}), 139.4 (C_8), 136.8 (C_4), 128.3 ($\text{C}_{2\text{or}3}$), 128.3 ($\text{C}_{2\text{or}3}$), 126.1 (C_1), 125.3 (C_5), 122.7 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 335$ Hz, C_{12}), 122.4 (C_6), 113.2 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2$ Hz, C_7), 108.9 (C_9).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -36.38$ (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{OSe}$: C 45.38, H 2.42, Se 27.12. Found: C 45.59, H 2.65, Se 27.31.

Structure was determined by NOESY and HOESY ($^1\text{H}\text{--}^{19}\text{F}$) 2D NMR analyses.



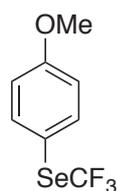
Synthesis of N,N-dimethyl-4-[(trifluoromethyl)selanyl]aniline (18e)**Procedure 1**

Eluent for the flash chromatography: Pentane/EtOAc: 99/1 to 98/2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.57$ (m, 2H), 6.68 (m, 2H), 3.01 (s, 6H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -37.84$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[412]

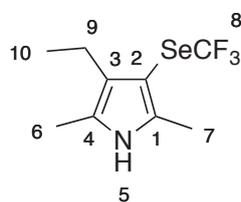
Synthesis of 1-methoxy-4-[(trifluoromethyl)selanyl]benzene (18f)**Procedure 2**

Eluent for the flash chromatography: Cyclohexane/Toluene: 98/2

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.66$ (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 3.83 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -37.18$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[412]

Synthesis of 3-ethyl-2,5-dimethyl-4-[(trifluoromethyl)selanyl]-1H-pyrrole (18g)**Procedure 1**

Dark brown liquid.

Eluent for the flash chromatography: Pentane/ Et_2O : 100/0 to 98/2.

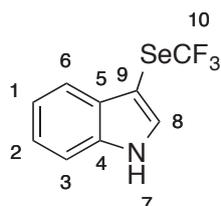
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.85$ (bs, 1H₅), 2.44 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H₉), 2.24 (s, 3H₆), 2.16 (s, 3H₇), 1.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H₁₀).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 129.6$ (C_4), 129.4 (C_1), 123.0 (C_3), 122.3 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 338$ Hz, C_8), 100.5 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2$ Hz, C_2), 18.2 (C_9), 15.4 (C_{10}), 11.4 (C_6), 10.8 (C_7).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -38.58$ (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NSe}$: C 40.01, H 4.48, N 5.18, Se 29.23. Found: C 39.76, H 4.71, N 5.46, Se 29.52.

Synthesis of 3-[(trifluoromethyl)selanyl]-1H-indole (18i)



Procedure 1

Brown solid (m.p. 64 °C, calibration substance: azobenzol at 68.0 °C).

Eluent for the flash chromatography: Pentane/EtOAc: 90/10 to 85/15.

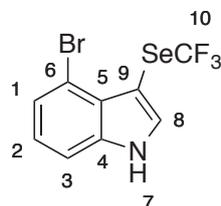
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.44$ (bs, 1H₇), 7.82 (m, 1H₆), 7.48 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H₈), 7.43 (m, 1H₃), 7.36-7.30 (massif, 2H_{1,2}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.1$ (C_4), 133.0 (C_8), 130.1 (C_5), 123.4 (C_1), 122.4 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 335$ Hz, C_{10}), 121.6 (C_2), 120.1 (C_6), 111.7 (C_3), 93.2 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2$ Hz, C_9).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -37.54$ (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{NSe}$: C 40.93, H 2.29, N 5.30, Se 29.90. Found: C 41.02, H 2.48, N 5.13, Se 29.74.

Synthesis of 4-bromo-3-[(trifluoromethyl)selanyl]-1H-indole (18j)



Procedure 1

Brown solid (m.p. 98-100 °C, calibration substance: benzil at 95.0 °C).

Eluent for the flash chromatography: Pentane/EtOAc: 85/15 to 80/20.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.65$ (bs, 1H₇), 7.56 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H₈), 7.43-7.38 (massif, 2H_{1,3}), 7.10 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H₂).

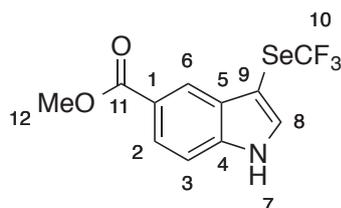
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.1$ (C_4), 135.5 (C_8), 126.6 (C_1), 126.2 (C_5), 124.2 (C_2), 122.0 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 335$ Hz, C_{10}), 115.0 (C_6), 111.3 (C_3), 93.3 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2$ Hz, C_9).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -38.70$ (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_9\text{H}_5\text{BrF}_3\text{NSe}$: C 31.51, H 1.47, Br 23.30, N 4.08, Se 23.02.

Found: C 31.70, H 1.70, Br 23.22, N 4.21, Se 22.96.

Synthesis of methyl 3-[(trifluoromethyl)selanyl]-1H-indole-5-carboxylate (18k)



Procedure 1

Pale pink solid (m.p. 170 °C, calibration substance: benzanilid at 163.0 °C).

Eluent for the flash chromatography: Pentane/EtOAc: 80/20 to 70/30.

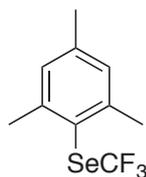
^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) $\delta = 11.34$ (bs, 1H₇), 8.42 (s, 1H₆), 7.95-7.92 (massif, 2H_{2,8}), 7.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H₃), 3.91 (s, 3H₁₂).

^{13}C NMR (101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) $\delta = 167.8$ (C_{11}), 140.3 (C_4), 137.1 (C_8), 130.6 (C_5), 124.7 (C_2), 124.2 (C_1), 123.4 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 334$ Hz, C_{10}), 122.6 (C_6), 113.1 (C_3), 93.5 (C_9), 52.2 (C_{12}).

^{19}F NMR (376 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) $\delta = -38.93$ (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2\text{Se}$: C 41.01, H 2.50, N 4.35, Se 24.51. Found: C 40.88, H 2.66, N 4.16, Se 24.81.

Synthesis of 1,3,5-trimethyl-2-[(trifluoromethyl)selanyl]benzene (18l)



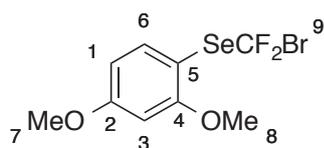
Procedure 2

Eluent for the flash chromatography: Pentane: 100%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.05$ (s, 2H), 2.60 (s, 6H), 2.34 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -35.16$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[423]

Synthesis of 1-[(bromodifluoromethyl)selanyl]-2,4-dimethoxybenzene (19a)**Procedure 1**

Off white solid (m.p. < 46 °C, calibration substance: azobenzol at 68.0 °C).

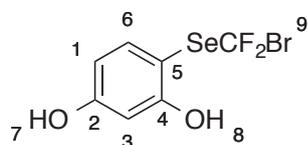
Eluent for the flash chromatography: Cyclohexane/Toluene: 9/1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.63 (m, 1H₆), 6.52-6.49 (massif, 2H_{1,3}), 3.86 (s, 3H₈), 3.84 (s, 3H₇).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 163.8 (C₂), 161.2 (C₄), 140.5 (C₆), 109.3 (t, ¹J(C,F) = 359 Hz, C₉), 106.9 (C₁), 105.8 (C₃), 99.2 (C₅), 56.2 (C₈), 55.6 (C₇).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -18.20 (s, 2F).

Elemental analysis calcd (%) for C₉H₉BrF₂O₂Se: C 31.24, H 2.62, Br 23.09, Se 22.82. Found: C 31.49, H 2.92, Br 23.17, Se 22.96.

Synthesis of 4-[(bromodifluoromethyl)selanyl]benzene-1,3-diol (19b)**Procedure 1**

Pale yellow solid (m.p. 116-118 °C, calibration substance: acetanilide 114.5 °C).

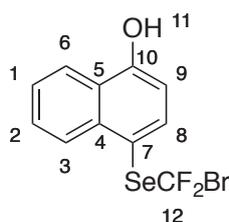
Eluent for the flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc: 8/2.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H₆), 6.58 (dd, J = 2.7, 0.5 Hz, 1H₃), 6.45 (ddd, J = 8.5, 2.7, 0.5 Hz, 1H₁), 6.27 (bs, 1H_{7or8}), 5.52 (bs, 1H_{7or8}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 161.0 (C₂ or C₄), 158.8 (C₂ or C₄), 140.3 (C₆), 109.7 (C₁), 108.8 (t, ¹J(C,F) = 359 Hz, C₇), 104.4 (C₃), 102.7 (C₅).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -18.98 (s, 2F).

Elemental analysis calcd (%) for C₇H₅BrF₂O₂Se: C 26.44, H 1.59, Br 25.13, Se 24.83. Found: C 26.53, H 1.87, Br 25.39, Se 24.97.

Synthesis of 4-[(bromodifluoromethyl)selanyl]naphthalen-1-ol (19d)**Procedure 1**

Brown solid (m.p. 96 °C, calibration substance: azobenzol at 68.0 °C).

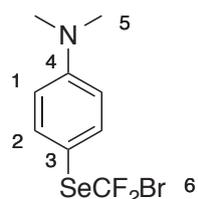
Eluent for the flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc: 95/5.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.46 (bd, J = 8.5 Hz, 1H₃), 8.26 (ddd, J = 8.2, 1.4, 0.7 Hz, 1H₆), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H₈), 7.65 (ddd, J = 8.5, 6.8, 1.4 Hz, 1H₂), 7.56 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H₁), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H₉), 5.99 (bs, 1H₁₁).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 155.1 (C₁₀), 139.5 (C₈), 136.7 (C₄), 128.4 (C_{2or3}), 128.3 (C_{2or3}), 126.1 (C₁), 125.3 (C₅), 122.4 (C₆), 117.2 (C₇), 109.4 (t, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 359 Hz, C₁₂), 108.9 (C₉).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -18.09 (s, 2F).

Elemental analysis calcd (%) for C₁₁H₇BrF₂OSe: C 37.53, H 2.00, Br 22.70, Se 22.43. Found: C 37.28, H 1.87, Br 22.82, Se 22.73.

Synthesis of 4-[(bromodifluoromethyl)selanyl]-N,N-dimethylaniline (19e)**Procedure 1**

Yellow solid (m.p. 76-78 °C, calibration substance: azobenzol at 68.0 °C).

After removing volatiles, pentane was added to the residue and the precipitate was filtered off and washed with pentane.

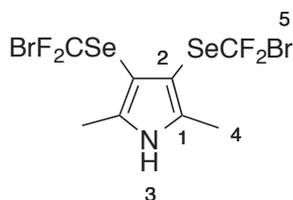
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H₂), 6.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H₁), 3.02 (s, 6H₅).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 151.3 (C₄), 138.8 (C₂), 112.6 (C₁), 111.4 (C₃), 109.9 (t, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 357 Hz, C₆), 40.2 (C₅).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -19.35 (s, 2F).

Elemental analysis calcd (%) for $C_9H_{10}BrF_2NSe$: C 32.85, H 3.06, Br 24.28, N 4.26, Se 24.00.
 Found: C 32.69, H 3.11, Br 24.20, N 4.35, Se 23.79.

Procedure for the synthesis of 3,4-bis[(bromodifluoromethyl)selanyl]-2,5-dimethyl-1H-pyrrole (19h)



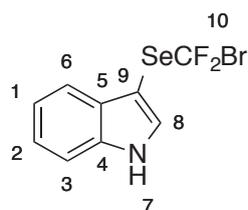
To a flask equipped with a magnetic stir bar are added **1i** (190 mg, 0.63 mmol, 2.2 equiv.), sulfuryl chloride (51 μ L, 0.63 mmol, 2.2 equiv.) and anhydrous THF (0.6 mL, 1M). The reaction mixture is stirred at 23 °C for 15 minutes and it is cooled to 0 °C. The pyrrole derivative **17h** (29 μ L, 0.29 mmol, 1.0 equiv.) is added and the reaction is stirred at 0 °C for 35 minutes (the conversion is checked by ^{19}F NMR with $PhOCF_3$ as internal standard). The reaction mixture is then partitioned between water and Et_2O and the aqueous layer is extracted with Et_2O . The combined organic layers are washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to dryness. The crude residue is purified by chromatography (pentane/ Et_2O : 80/20 to 70/30) to afford the desired product **19h** as a pale yellow liquid (106 mg, 72% yield).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.50 (bs, 1H₃), 2.45 (s, 6H₄).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 136.1 (C₁), 110.2 (t, $^1J(C,F)$ = 359 Hz, C₅), 109.3 (C₂), 13.5 (C₄).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ = -18.97 (s, 4F).

Elemental analysis calcd (%) for $C_8H_7Br_2F_4NSe_2$: C 18.81, H 1.38, Br 31.28, N 2.74, Se 30.91. Found: C 19.05, H 1.57, Br 31.33, N 2.59, Se 30.98.

Synthesis of 3-[(bromodifluoromethyl)selanyl]-1H-indole (19i)**Procedure 1**

Brown solid (m.p. 50 °C, calibration substance: azobenzol at 68.0 °C).

Eluent for the flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc: 9/1 to 8/2.

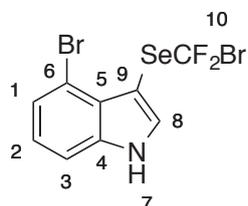
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.54 (bs, 1H₇), 7.81 (m, 1H₆), 7.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H₈), 7.44 (m, 1H₃), 7.34-7.27 (massif, 2H_{1,2}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 136.1 (C₄), 133.2 (C₈), 130.0 (C₅), 123.5 (C₁), 121.7 (C₂), 120.3 (C₆), 111.6 (C₃), 109.9 (t, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 359 Hz, C₁₀), 98.0 (C₉).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -18.92 (s, 2F).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrF}_2\text{NSe}$: C 33.26, H 1.86, Br 24.58, N 4.31 Se 24.29.

Found: C 33.18, H 2.02, Br 24.90, N 4.49, Se 24.21.

Synthesis of 4-bromo-3-[(bromodifluoromethyl)selanyl]-1H-indole (19j)**Procedure 1**

Dark brown solid (m.p. 90-92 °C, calibration substance: azobenzol at 68.0 °C).

Eluent for the flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc: 8/2.

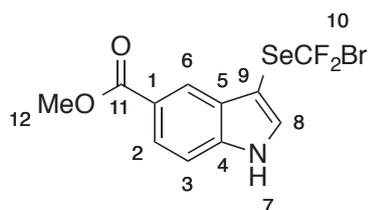
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.67 (bs, 1H₇), 7.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H₈), 7.44-7.40 (massif, 2H_{1,3}), 7.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H₂).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 137.0 (C₄), 135.8 (C₈), 126.7 (C₁), 126.2 (C₅), 124.2 (C₂), 115.1 (C₆), 111.3 (C₃), 109.7 (t, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 359 Hz, C₁₀), 98.0 (C₉).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -20.24 (s, 2F).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_9\text{H}_5\text{Br}_2\text{F}_2\text{NSe}$: C 26.76, H 1.25, Br 39.57, N 3.47 Se 19.55.

Found: C 26.52, H 1.07, Br 39.83, N 3.24, Se 19.87.

Synthesis of methyl 3-[(bromodifluoromethyl)selanyl]-1H-indole-5-carboxylate (19k)**Procedure 1**

Pale pink solid (m.p. 188-190 °C, calibration substance: salophen at 191.0 °C).

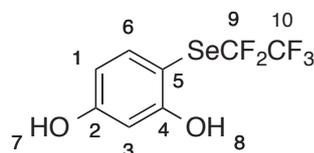
After removing volatiles, pentane was added to the residue and the precipitate was filtered off and washed with pentane.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.83 (bs, 1H₇), 8.51 (bs, 1H₆), 8.01 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H₂), 7.64 (d, J = 2.6 Hz, 1H₈), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H₃), 3.96 (s, 3H₁₂).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 167.9 (C₁₁), 138.8 (C₄), 134.5 (C₈), 129.8 (C₅), 124.9 (C₂), 124.0 (C₁), 123.2 (C₆), 111.5 (C₃), 109.5 (t, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 359 Hz, C₁₀), 99.5 (C₉), 52.3 (C₁₂).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -19.07 (s, 2F).

Elemental analysis calcd (%) for C₁₁H₈BrF₂NO₂Se: C 34.49, H 2.11, Br 20.86, N 3.66 Se 20.61. Found: C 34.37, H 2.34, Br 21.05, N 3.75, Se 20.85.

Synthesis of 4-[(pentafluoroethyl)selanyl]benzene-1,3-diol (20b)**Procedure 1**

White solid (m.p. 92 °C, calibration substance: benzil at 95.0 °C).

Eluent for the flash chromatography: Pentane/Acetone: 80/20.

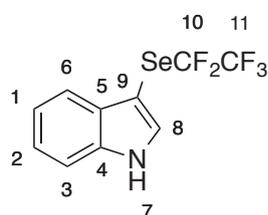
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H₆), 6.58 (d, J = 2.7 Hz, 1H₃), 6.44 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H₁), 6.22 (bs, 1H_{7or8}), 5.42 (bs, 1H_{7or8}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 160.7 (C₂ or C₄), 159.2 (C₂ or C₄), 140.8 (C₆), 118.7 (qt, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 286 Hz, $^2J(\text{C},\text{F})$ = 34 Hz, C₁₀), 115.4 (tq, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 305 Hz, $^2J(\text{C},\text{F})$ = 42 Hz, C₉), 109.8 (C₁), 102.7 (C₃), 99.2 (t, $^3J(\text{C},\text{F})$ = 3 Hz, C₅).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ = -82.80 (t, $^3J(\text{F},\text{F})$ = 3.8 Hz, 3F₁₀), -91.61 (q, $^3J(\text{F},\text{F})$ = 3.8 Hz, 2F₉).

Elemental analysis calcd (%) for $C_8H_5F_5O_2Se$: C 31.29, H 1.64, Se 25.71. Found: C 31.19, H 1.77, Se 26.03.

Synthesis of 3-[(pentafluoroethyl)selanyl]-1H-indole (20i)



Procedure 1

Pale pink solid (m.p. 74-76 °C, calibration substance: azobenzol at 68.0 °C).

Eluent for the flash chromatography: Pentane/EtOAc: 90/10.

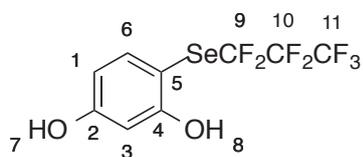
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.51 (bs, 1H₇), 7.79 (m, 1H₆), 7.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H₈), 7.43 (m, 1H₃), 7.34-7.28 (massif, 2H_{1,2}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 136.1 (C₄), 133.6 (C₈), 130.4 (C₅), 123.4 (C₁), 121.7 (C₂), 120.2 (C₆), 119.1 (qt, $^1J(C,F)$ = 286 Hz, $^2J(C,F)$ = 35 Hz, C₁₁), 115.4 (tq, $^1J(C,F)$ = 304 Hz, $^2J(C,F)$ = 41 Hz, C₁₀), 111.6 (C₃), 92.1 (t, $^3J(C,F)$ = 4 Hz, C₉).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ = -82.75 (t, $^3J(F,F)$ = 3.9 Hz, 3F₁₁), -92.62 (q, $^3J(F,F)$ = 3.9 Hz, 2F₁₀).

Elemental analysis calcd (%) for $C_{10}H_6F_5NSe$: C 38.24, H 1.93, N 4.46, Se 25.14. Found: C 38.13, H 2.14, N 4.71, Se 25.34.

Synthesis of 4-[(heptafluoropropyl)selanyl]benzene-1,3-diol (21b)



Procedure 1

White solid (m.p. 72 °C, calibration substance: azobenzol at 68.0 °C).

Eluent for the flash chromatography: Pentane/Acetone: 80/20.

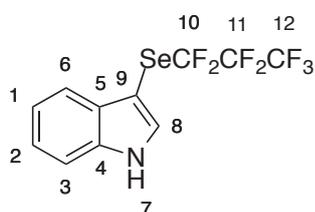
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H₆), 6.58 (s, J = 2.7 Hz, 1H₃), 6.45 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H₁), 6.23 (s, 1H_{7or8}), 5.51 (bs, 1H_{7or8}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.8$ (C_2 or C_4), 159.3 (C_2 or C_4), 141.0 (C_6), 118.2 (tt, $^1J(\text{C},\text{F}) = 306$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 40$ Hz, C_9), 117.5 (qt, $^1J(\text{C},\text{F}) = 289$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 35$ Hz, C_{11}), 109.8 (C_1), 108.8 (tsext, $^1J(\text{C},\text{F}) = 263$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 38$ Hz, C_{10}), 102.7 (C_3), 99.1 (C_5).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -79.85$ (t, $^4J(\text{F},\text{F}) = 9.2$ Hz, 3F_{11}), -87.57 (m, 2F_9), -122.28 (s, 2F_{10}).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_7\text{O}_2\text{Se}$: C 30.27, H 1.41, Se 22.11. Found: C 30.50, H 1.71, Se 22.33.

Synthesis of 3-[(heptafluoropropyl)selanyl]-1H-indole (21i)



Procedure 1

Redish solid (m.p. 46-48 °C, calibration substance: azobenzol at 68.0 °C).

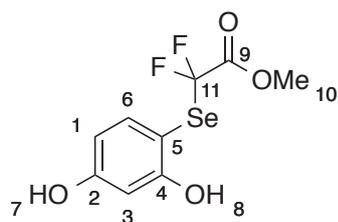
Eluent for the flash chromatography: Pentane/EtOAc: 90/10.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.49$ (bs, 1H_7), 7.82 (m, 1H_6), 7.48 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H_4), 7.42 (m, 1H_3), 7.36 - 7.30 (massif, $2\text{H}_{1,2}$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.2$ (C_4), 133.8 (C_8), 130.5 (C_5), 123.4 (C_1), 121.7 (C_2), 120.2 (C_6), 118.1 (tt, $^1J(\text{C},\text{F}) = 305$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 38$ Hz, C_{10}), 117.7 (qt, $^1J(\text{C},\text{F}) = 289$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 35$ Hz, C_{12}), 111.7 (C_3), 109.0 (tsext, $^1J(\text{C},\text{F}) = 263$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 38$ Hz, C_{11}), 92.1 (t, $^3J(\text{C},\text{F}) = 4$ Hz, C_9).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -79.87$ (t, $^4J(\text{F},\text{F}) = 9.1$ Hz, 3F_{12}), -88.46 (qt, $^4J(\text{F},\text{F}) = 9.1$ Hz, $^3J(\text{F},\text{F}) = 3.4$ Hz, 2F_{10}), -122.42 (bs, 2F_{11}).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_7\text{NSe}$: C 36.28, H 1.66, N 3.85, Se 21.69. Found: C 36.14, H 1.49, N 4.12, Se 21.51.

Synthesis of methyl 2-[(2,4-dihydroxyphenyl)selanyl]-2,2-difluoroacetate (22b)**Procedure 1**

Yellow oil.

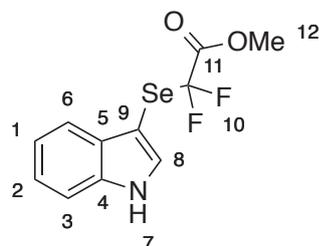
Eluent for the flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc: 8/2.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H₆), 6.53 (d, J = 2.6 Hz, 1H₃), 6.40 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H₁), 6.45-6.35 (massif, 2H_{7,8}), 3.78 (s, 3H₁₀).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 162.8 (t, $^2J(\text{C},\text{F})$ = 30 Hz, C₉), 160.8 (C₂ or C₄), 158.8 (C₂ or C₄), 140.4 (C₆), 115.9 (t, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 304 Hz, C₁₁), 109.8 (C₁), 102.6 (C₃), 100.5 (t, $^3J(\text{C},\text{F})$ = 3 Hz, C₅), 54.3 (C₁₀).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -82.73 (s, 2F).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_2\text{O}_4\text{Se}$: C 36.38, H 2.71, Se 26.58. Found: C 36.63, H 2.89, Se 26.48.

Synthesis of methyl 2,2-difluoro-2-(1H-indol-3-ylselanyl)acetate (22i)**Procedure 1**

Redish solid (m.p. 95 °C, calibration substance: benzil at 95.0 °C).

Eluent for the flash chromatography: Pentane/EtOAc: 80/20 to 75/25.

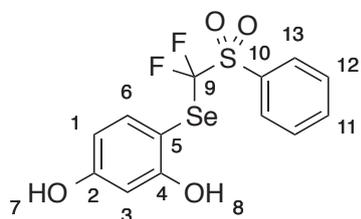
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.67 (bs, 1H₇), 7.71 (m, 1H₆), 7.35-7.31 (massif, 2H_{3,8}), 7.27-7.23 (massif, 2H_{1,2}), 3.62 (s, 3H₁₂).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 163.2 (t, $^2J(\text{C},\text{F})$ = 30 Hz, C₁₁), 136.2 (C₄), 133.4 (C₈), 130.2 (C₅), 123.2 (C₁), 121.3 (C₂), 119.8 (C₆), 115.7 (t, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 302 Hz, C₁₀), 111.8 (C₃), 93.1 (t, $^3J(\text{C},\text{F})$ = 3 Hz, C₉), 53.7 (C₁₂).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ = -84.47 (s, 2F).

Elemental analysis calcd (%) for $C_{11}H_9F_2NO_2Se$: C 43.44, H 2.98, N 4.61, Se 25.96. Found C 43.60, H 3.22, N 4.36, Se 26.06.

Synthesis of 4-[[[(benzenesulfonyl)difluoromethyl]selanyl]benzene-1,3-diol (23b)



Procedure 1

Off white solid (m.p. 150 °C, calibration substance: acetanilide at 114.5 °C).

After removing volatiles, pentane was added to the residue and the precipitate was filtered off and washed with pentane.

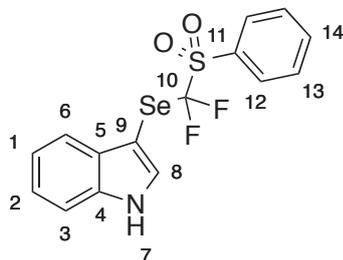
1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.97 (m, 2H₁₃), 7.81 (m, 1H₁₁), 7.67 (m, 2H₁₂), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H₆), 6.39 (d, J = 2.6 Hz, 1H₃), 6.28 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H₁).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ = 163.2 (C₂ or C₄), 162.0 (C₂ or C₄), 142.0 (C₆), 136.8 (C₁₁), 133.5 (C₁₀), 131.9 (C₁₃), 130.6 (C₁₂), 126.4 (t, $^1J(C,F)$ = 340 Hz, C₉), 109.3 (C₁), 103.6 (C₃), 99.5 (t, $^3J(C,F)$ = 2 Hz, C₅).

^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ = -75.51 (s, 2F).

Elemental analysis calcd (%) for $C_{13}H_{10}F_2O_4SSe$: C 41.17, H 2.66, S 8.45 Se 20.82. Found: C 41.27, H 2.90, S 8.25, Se 20.96.

Synthesis of 3-[[[(benzenesulfonyl)difluoromethyl]selanyl]-1H-indole (23i)



Procedure 1

Pale brown solid (m.p. 122-124 °C, calibration substance: acetanilide at 114.5 °C).

After removing volatiles, pentane was added to the residue and the precipitate was filtered off and washed with pentane.

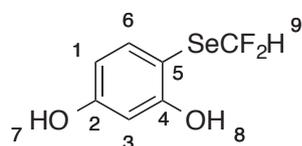
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.75 (bs, 1H_7), 7.95 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H_{12}), 7.79 (m, 1H_6), 7.74 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H_{14}), 7.57 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H_{13}), 7.52 (m, 1H_8), 7.41 (m, 1H_3), 7.29-7.25 (massif, $2\text{H}_{1,2}$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 136.1 (C_4), 135.5 (C_{14}), 134.2 (C_8), 132.0 (C_{11}), 130.8 (C_{12}), 130.5 (C_5), 129.4 (C_{13}), 124.9 (t, $^1J(\text{C},\text{F}) = 342$ Hz, C_{10}), 123.2 (C_1), 121.5 (C_2), 120.2 (C_6), 111.8 (C_3), 92.3 (m, C_9).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -78.03 (s, 2F).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_2\text{SSe}$: C 46.64, H 2.87, N 3.63, S 8.30 Se 20.44. Found: C 46.43, H 2.74, N 3.71, S 8.14, Se 20.27.

Synthesis of 4-[(difluoromethyl)selanyl]benzene-1,3-diol (24b)



Procedure 3

Pale yellow oil.

Eluent for the flash chromatography: Pentane/EtOAc: 75/25.

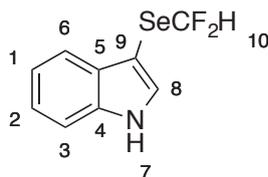
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H_6), 6.95 (t, $^2J(\text{H},\text{F}) = 55.3$ Hz, 1H_9), 6.57 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H_3), 6.43 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H_1), 6.37 (bs, $1\text{H}_{7\text{or}8}$), 5.75 (bs, $1\text{H}_{7\text{or}8}$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 159.9 (C_2 or C_4), 158.5 (C_2 or C_4), 140.0 (C_6), 116.4 (t, $^1J(\text{C},\text{F}) = 292$ Hz, C_9), 109.6 (C_1), 102.5 (C_3), 100.5 (t, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3$ Hz, C_5).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -90.05 (d, $^2J(\text{F},\text{H}) = 55.3$ Hz, 2F).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_2\text{O}_2\text{Se}$: C 35.17, H 2.53, Se 33.03. Found: C 34.94, H 2.62, Se 32.88.

Synthesis of 3-[(difluoromethyl)selanyl]-1H-indole (24i)



Procedure 3

Pale yellow liquid.

Eluent for the flash chromatography: Pentane/EtOAc: 90/10 to 85/15.

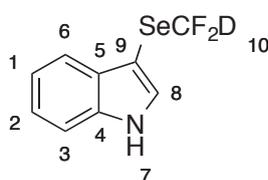
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.44 (bs, 1H_7), 7.79 (m, 1H_6), 7.44-7.41 (massif, $2\text{H}_{3,8}$), 7.33-7.26 (massif, $2\text{H}_{1,2}$), 7.00 (t, $^2J(\text{H},\text{F}) = 55.3$ Hz, 1H_{10}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 136.2 (C_4), 132.2 (C_8), 130.4 (C_5), 123.3 (C_1), 121.3 (C_2), 120.2 (C_6), 117.2 (t, $^1J(\text{C},\text{F}) = 290$ Hz, C_{10}), 111.6 (C_3), 93.4 (t, $^3J(\text{C},\text{F}) = 4$ Hz, C_9).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ = -90.60 (d, $^2J(\text{F},\text{H}) = 55.3$ Hz, 2F).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_2\text{NSe}$: C 43.92, H 2.87, N 5.69, Se 32.08. Found: C 43.75, H 3.12, N 5.74, Se 32.28.

Procedure for the synthesis of 3-[(difluorodeuteriomethyl)selanyl]-1H-indole ([D]24i)



To a flask are added magnesium turnings (93 mg, 3.9 mmol, 10 equiv.), iodine (14.8 mg, 0.12 mmol, 30 mol%) and it is warmed up with a heat gun for 10 minutes under stirring. The flask is evacuated and refilled with nitrogen three times before adding a solution of **23i** (150 mg, 0.38 mmol, 1 equiv.) in CD_3OD (3.8 mL, 0.1 M). The mixture is stirred for 1.5 hours at 23 °C, then a second portion of magnesium (187 mg, 7.8 mmol, 20 equiv.) is added and the reaction is stirred for further 2 hours. The conversion is checked by ^{19}F NMR with PhOCF_3 as internal standard. A saturated aqueous solution of NH_4Cl (10 mL) is added and the reaction mixture is extracted with Et_2O (15 mL x 3). The combined organic layers are washed with water and brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to dryness. The crude residue is purified by chromatography (pentane/ Et_2O : 85/15 to 75/25) to afford the desired product **[D]24i** as a yellow oil (55 mg, 58% yield).

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ = 8.43 (bs, 1H_7), 7.79 (m, 1H_6), 7.44-7.41 (massif, $2\text{H}_{3,8}$), 7.33-7.26 (massif, $2\text{H}_{1,2}$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 136.2 (C_4), 132.2 (C_8), 130.4 (C_5), 123.3 (C_1), 121.3 (C_2), 120.2 (C_6), 116.9 (tt, $^1J(\text{C},\text{F}) = 289$ Hz, $^1J(\text{C},\text{D}) = 32$ Hz, C_{10}), 111.6 (C_3), 93.3 (t, $^3J(\text{C},\text{F}) = 4$ Hz, C_9).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -91.33 (t, $^2J(\text{F},\text{D}) = 8.5$ Hz, 2F).

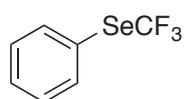
Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_9\text{H}_6\text{DF}_2\text{NSe}$: C 43.74, H 3.26, N 5.67, Se 31.95. Found: C 43.54, H 2.98, N 5.80, Se 32.06.

IV. Fluoroalkylselenolation of organometallic species

Typical procedure for fluoroalkylselenolation of Grignard reagents (27-31)

To a dried flask equipped with a magnetic stir bar is added **1** (0.5 mmol, 1.0 equiv.) and it is flushed with nitrogen several times. Sulfuryl chloride (0.5 mmol, 1.0 equiv.) and anhydrous THF (0.5 mL) are then added. The reaction mixture is stirred at 23 °C until complete formation of the intermediate $R_F\text{SeCl}$ (**1'**) (cf Tableau 28 p.211), it is then cooled to -78 °C followed by the addition of **26** (1.0 mmol, 2.0 equiv.). The reaction mixture is stirred at -78 °C for 30 minutes and it is then allowed to warm up to 23 °C until complete conversion of the intermediate $R_F\text{SeCl}$ (**1'**) (the conversion is checked by ^{19}F NMR with PhOCF_3 as internal standard). The reaction mixture is then partitioned between water and pentane (or Et_2O) and the aqueous layer is extracted with the organic solvent. The combined organic layers are washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to dryness. The crude residue is purified by chromatography to afford the desired product **27**, **28**, **29**, **30** or **31**.

Synthesis of [(trifluoromethyl)selanyl]benzene (27a)



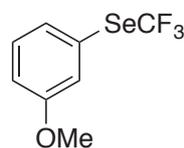
Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.75$ (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.40 (m, 2H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -36.09$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[129]

Synthesis of 1-methoxy-3-[(trifluoromethyl)selanyl]benzene (27b)

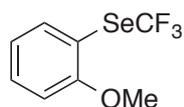


Eluent for the flash chromatography: Pentane/Toluene: 99/1 to 98/2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.34$ -7.30 (massif, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 3.83 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -35.91$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[412]

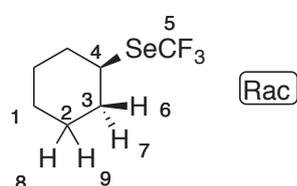
Synthesis of 1-methoxy-2-[(trifluoromethyl)selanyl]benzene (27c)

Eluent for the flash chromatography: Pentane/Toluene: 97/3 to 95/5.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.68 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.00-6.95 (massif, 2H), 3.90 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -35.24 (s, 3F).

In accordance with literature.^[431]

Synthesis of [(trifluoromethyl)selanyl]cyclohexane (27d)

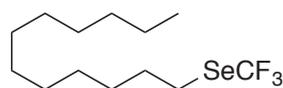
Colorless liquid.

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.56 (tt, J = 10.1, 3.7 Hz, 1H₄), 2.12 (m, 2H₆), 1.77-1.57 (massif, 5H_{1,7,(8or9)}), 1.48-1.31 (massif, 3H_{1,(8or9)}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 123.4 (q, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 331 Hz, C₅), 43.2 (C₄), 34.6 (C₃), 26.6 (C₂), 25.5 (C₁).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ = -32.36 (s, 3F).

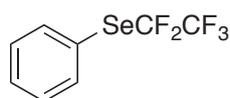
Synthesis of 1-[(trifluoromethyl)selanyl]dodecane (27e)

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.98 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.78 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.43-1.26 (massif, 18H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -34.14 (s, 3F).

In accordance with literature.^[429]

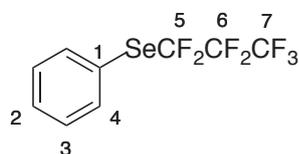
Synthesis of [(pentafluoroethyl)selanyl]benzene (28a)

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.75$ (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.40 (m, 2H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -82.79$ (t, $^3J(\text{F},\text{F}) = 4.1$ Hz, 3F), -91.61 (q, $^3J(\text{F},\text{F}) = 4.1$ Hz, 2F).

In accordance with literature.^[406]

Synthesis of [(heptafluoropropyl)selanyl]benzene (29a)

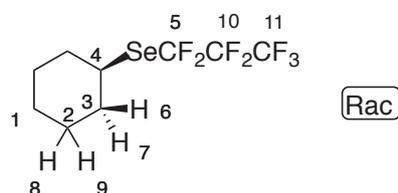
Light yellow liquid.

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.76$ (m, 2H₄), 7.49 (m, 1H₂), 7.40 (m, 2H₃).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.2$ (C₄), 130.7 (C₂), 129.6 (C₃), 121.5 (t, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3$ Hz, C₁), 118.6 (tt, $^1J(\text{C},\text{F}) = 305$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 38$ Hz, C₅), 117.7 (qt, $^1J(\text{C},\text{F}) = 289$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 35$ Hz, C₇), 109.1 (tsext, $^1J(\text{C},\text{F}) = 263$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 38$ Hz, C₆).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -79.91$ (t, $^4J(\text{F},\text{F}) = 9.2$ Hz, 3F₇), -87.49 (m, 2F₅), -122.35 (t, $^3J(\text{F},\text{F}) = 3.8$ Hz, 2F₆).

Synthesis of [(heptafluoropropyl)selanyl]cyclohexane (29d)

Colorless liquid.

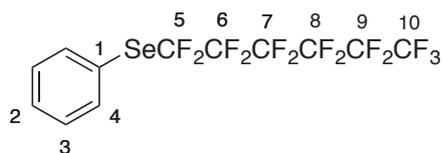
Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.66$ (m, 1H₄), 2.12 (m, 2H₆), 1.76-1.67 (massif, 4H_{7,(8or9)}), 1.59 (m, 1H₁), 1.50-1.30 (massif, 3H_{1,(8or9)}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 120.0$ (tt, $^1J(\text{C},\text{F}) = 303$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 37$ Hz, C_5), 117.8 (qt, $^1J(\text{C},\text{F}) = 288$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 35$ Hz, C_{11}), 108.7 (tq, $^1J(\text{C},\text{F}) = 262$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 38$ Hz, C_{10}), 43.0 (C_4), 35.0 (C_3), 26.6 (C_2), 25.5 (C_1).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -79.80$ (t, $^4J(\text{F},\text{F}) = 9.3$ Hz, 3F_{11}), -86.34 (bs, 2F_5), -122.87 (bs, 2F_{10}).

Synthesis of [(tridecafluorohexyl)selanyl]benzene (30a)



Light yellow liquid.

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

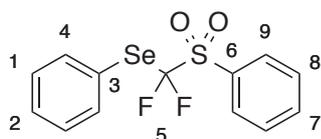
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.77$ (m, 2H_4), 7.49 (m, 1H_2), 7.40 (m, 2H_3).

^{13}C NMR{ ^1H , ^{19}F } (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.3$ (C_4), 130.8 (C_2), 129.6 (C_3), 121.7 (m, C_1), 119.6^* (C_5), 117.4^* (C_{10}), 111.2^* ($\text{C}_{6\text{or}7}$), 111.2^* ($\text{C}_{6\text{or}7}$), 110.5^* (C_8), 108.7^* (C_9).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -81.05$ (tt, $^4J(\text{F},\text{F}) = 9.8$ Hz, $^3J(\text{F},\text{F}) = 2.5$ Hz, 3F_{10}), -86.54 (m, 2F_5), -117.93 (m, 2F_6), -121.61 (m, 2F_7), -122.91 (m, 2F_8), -126.29 (m, 2F_9).

* Carbons corresponding to the perfluoroalkyl chain recorded with a decoupled ^{19}F sequence at 125 MHz.

Synthesis of {[(benzenesulfonyl)difluoromethyl]selanyl}benzene (31a)



Pale yellow liquid.

Eluent for the flash chromatography: Pentane/ Et_2O : 100/0 to 90/10.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.96$ (m, 2H_9), 7.79 (m, 2H_4), 7.74 (m, 1H_7), 7.59 (m, 2H_8), 7.46 (m, 1H_2), 7.38 (m, 2H_1).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.2$ (C_4), 135.6 (C_7), 131.9 (C_6), 131.0 (C_9), 130.6 (C_2), 129.5 (C_1), 129.5 (C_8), 125.5 (t, $^1J(\text{C},\text{F}) = 341$ Hz, C_5), 122.3 (t, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3$ Hz, C_3).

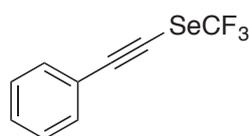
^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -77.07$ (s, 2F).

Typical procedure for fluoroalkylselenolation of alkynes (33-35)

Solution A: To a dried flask equipped with a magnetic stir bar is added **1** (0.5 mmol, 1.0 equiv.) and it is flushed with nitrogen several times. Sulfuryl chloride (0.5 mmol, 1.0 equiv.) and anhydrous THF (0.5 mL) are then added. The reaction mixture is stirred at 23 °C until complete formation of the intermediate $R_p\text{SeCl}$ (**1'**) (*cf* Tableau 28 p.211).

Solution B: To a dried flask equipped with a magnetic stir bar is added the alkyne **32** (1.0 mmol, 2.0 equiv.) and it is flushed with nitrogen several times. THF (1 mL) is added and the reaction mixture is cooled to 0 °C followed by the addition of *n*-BuLi. The reaction is stirred for 15 minutes at 0 °C.

Solution A is then cooled to -78 °C and solution B is poured onto solution A. The resulting mixture is stirred at -78 °C for 10 minutes and it is then allowed to warm up to 23 °C until complete conversion of the intermediate $R_p\text{SeCl}$ (**1'**) (the conversion is checked by ^{19}F NMR with PhOCF_3 as internal standard). The reaction mixture is then partitioned between water and pentane (or Et_2O) and the aqueous layer is extracted with the organic solvent. The combined organic layers are washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to dryness. The crude residue is purified by chromatography to afford the desired product **33**, **34** or **35**.

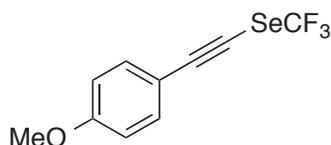
Synthesis of {2-[(trifluoromethyl)selanyl]ethynyl}benzene (33a)

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.49 (m, 2H), 7.39-7.32 (massif, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -36.16 (s, 3F).

In accordance with literature.^[428]

Synthesis of 1-methoxy-4-{2-[(trifluoromethyl)selanyl]ethynyl}benzene (33b)

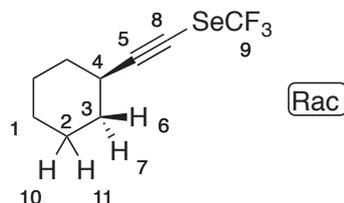
Eluent for the flash chromatography: Pentane/ Et_2O : 99/1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.45$ (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 3.83 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -36.52$ (s, 3F).

In accordance with literature.^[428]

Synthesis of {2-[(trifluoromethyl)selanyl]ethynyl}cyclohexane (33d)



Pale yellow liquid.

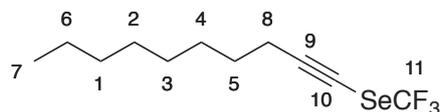
Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.62$ (tt, $J = 8.6, 3.8$ Hz, 1H_4), 1.81 (m, 2H_6), 1.69 (m, 2H), 1.55-1.46 (massif, $3\text{H}_{1,(10\text{or}11)}$), 1.39-1.28 (massif, $3\text{H}_{1,(10\text{or}11)}$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 120.9$ (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 336$ Hz, C_9), 113.3 (C_5), 51.3 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3$ Hz, C_8), 32.2 (C_3), 30.8 (C_4), 25.9 (C_1), 24.7 (C_2).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -37.15$ (s, 3F).

Synthesis of 1-[(trifluoromethyl)selanyl]dec-1-yne (33e)



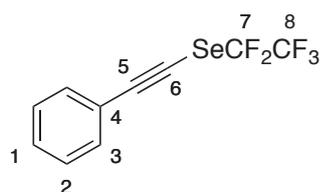
Pale yellow oil.

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.42$ (t, $J = 7.1$ Hz, 2H_8), 1.55 (m, 2H_5), 1.38 (m, 2H_4), 1.32-1.26 (massif, $8\text{H}_{1,2,3,6}$), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz 3H_7).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 120.9$ (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 336$ Hz, C_{11}), 109.7 (C_9), 51.2 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3$ Hz, C_{10}), 32.0 ($\text{C}_{10\text{or}6}$), 29.3 ($\text{C}_{2\text{or}3}$), 29.2 ($\text{C}_{2\text{or}3}$), 28.9 (C_4), 28.4 (C_5), 22.8 ($\text{C}_{10\text{or}6}$), 20.6 (C_8), 14.3 (C_7).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -36.97$ (s, 3F).

Synthesis of {2-[(pentafluoroethyl)selanyl]ethynyl}benzene (34a)

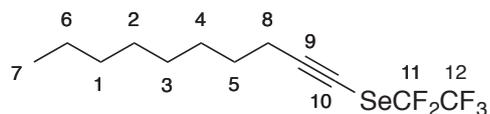
Colorless liquid.

Eluent for the flash chromatography: Pentane: 100%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.48 (m, 2H_3), 7.41-7.31 (massif, $3\text{H}_{1,2}$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 132.2 (C_3), 129.7 (C_1), 128.6 (C_2), 122.1 (C_4), 118.6 (qt, $^1J(\text{C},\text{F}) = 286$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 34$ Hz, C_8), 114.8 (tq, $^1J(\text{C},\text{F}) = 309$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 43$ Hz, C_7), 107.0 (C_5), 61.2 (t, $^3J(\text{C},\text{F}) = 6$ Hz, C_6).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ = -82.81 (t, $^3J(\text{F},\text{F}) = 3.3$ Hz, 3F_8), -92.22 (q, $^3J(\text{F},\text{F}) = 3.3$ Hz, 2F_7).

Synthesis of 1-[(pentafluoroethyl)selanyl]dec-1-yne (34e)

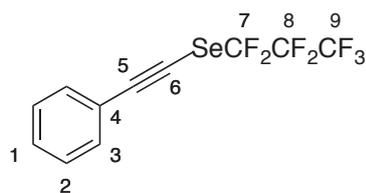
Yellow liquid.

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H_8), 1.54 (m, 2H_5), 1.37 (m, 2H_4), 1.32-1.25 (massif, $8\text{H}_{1,2,3,6}$), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H_7).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 118.7 (qt, $^1J(\text{C},\text{F}) = 286$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 34$ Hz, C_{12}), 114.7 (tq, $^1J(\text{C},\text{F}) = 311$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 42$ Hz, C_{11}), 109.5 (C_9), 50.4 (bt, $^3J(\text{C},\text{F}) = 6$ Hz, C_{10}), 31.9 (C_{10r6}), 29.3 (C_{2or3}), 29.1 (C_{2or3}), 28.8 (C_4), 28.3 (C_5), 22.8 (C_{10r6}), 20.6 (C_8), 14.2 (C_7).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ = -82.92 (t, $^3J(\text{F},\text{F}) = 3.5$ Hz, 3F_{12}), -93.00 (q, $^3J(\text{F},\text{F}) = 3.5$ Hz, 2F_{11}).

Synthesis of {2-[(heptafluoropropyl)selanyl]ethynyl}benzene (35a)

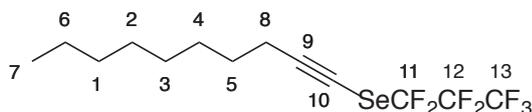
Light yellow liquid.

Eluent for the flash chromatography: Pentane: 100%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.50 (m, 2H_3), 7.41-7.33 (massif, $3\text{H}_{1,2}$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 132.2 (C_3), 129.7 (C_1), 128.6 (C_2), 122.1 (C_4), 117.7 (tt, $^1J(\text{C},\text{F}) = 310$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 38$ Hz, C_7), 117.5 (qt, $^1J(\text{C},\text{F}) = 289$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 34$ Hz, C_9), 108.8 (tsext, $^1J(\text{C},\text{F}) = 264$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 38$ Hz, C_8), 107.4 (C_5), 61.4 (m, C_6).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ = -79.84 (t, $^4J(\text{F},\text{F}) = 9.0$ Hz, 3F_9), -87.68 (m, 2F_7), -122.52 (s, 2F_8).

Synthesis of 1-[(heptafluoropropyl)selanyl]dec-1-yne (35e)

Light yellow liquid.

Eluent for the flash chromatography: Pentane: 100%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H_8), 1.55 (p, $J = 7.0$ Hz, 2H_5), 1.39 (m, 2H_4), 1.32-1.24 (massif, $8\text{H}_{1,2,3,6}$), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H_7).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 117.6 (qt, $^1J(\text{C},\text{F}) = 289$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 34$ Hz, C_{13}), 117.5 (tt, $^1J(\text{C},\text{F}) = 309$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 37$ Hz, C_{11}), 109.9 (C_9), 108.8 (tsext, $^1J(\text{C},\text{F}) = 264$ Hz, $^2J(\text{C},\text{F}) = 38$ Hz, C_{12}), 50.6 (tt, $^3J(\text{C},\text{F}) = 6$ Hz, $^4J(\text{C},\text{F}) = 2$ Hz, C_{10}), 32.0 (C_{10r6}), 29.3 (C_{20r3}), 29.2 (C_{20r3}), 28.9 (C_4), 28.4 (C_5), 22.8 (C_{10r6}), 20.6 (C_8), 14.2 (C_7).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ = -80.01 (t, $^4J(\text{F},\text{F}) = 8.9$ Hz, 3F_{13}), -88.56 (m, 2F_{11}), -122.73 (s, 2F_{12}).

Determination of lipophilicity

To a 10 mL pear-shaped flask was added octanol (*ca.* 2 mL), water (*ca.* 2 mL) and the molecule to study (benzene or **27a**, *ca.* 2 μL). The resulting biphasic mixture was hand-shacked for 5 min and then left to stand 2 hours to enable complete phase separation.

Using two syringes with needles, a sample was carefully taken from each layer. In particular for taking a water sample aliquot, a long needle with trocar was used. Upon reaching the water phase, the trocar was removed, the aliquot was taken with syringe and the needle quickly removed from the solution. Then a small amount of water phase was discarded (to ensure all traces of octanol were out of the needle). The needle was carefully wiped with dry tissue before the sample was injected into the HPLC vial.

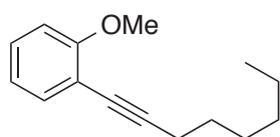
The titration was performed by HPLC with UV detector *via* a calibration line.

V. Electrophilic-promoted nucleophilic cyclizations

Syntheses of starting materials (40)

The following starting materials are synthesized according to literature procedures: **40a**,^[465] **40c**^[465] and **40e**.^[466]

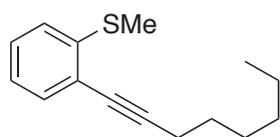
Synthesis of 1-methoxy-2-(oct-1-yn-1-yl)benzene (40b)



To a round-bottom-flask equipped with a magnetic stir bar are added 1-iodo-2-methoxybenzene (654 mg, 2.79 mmol, 1.0 equiv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (39 mg, 0.06 mmol, 2 mol%), copper iodide (5 mg, 0.03 mmol, 1 mol%) and Et₃N (14 mL). The reaction is stirred at 20 °C for 5 minutes and oct-1-yne (500 μL, 3.35 mmol, 1.2 equiv.) is added. The flask is flushed with nitrogen for 5 minutes and the reaction mixture is stirred at 20 °C for 17 hours under nitrogen. The mixture is diluted with EtOAc and filtered over a pad of Celite[®] (rinsed with EtOAc). The filtrate is washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to dryness. The crude residue is purified by flash chromatography (cyclohexane/Et₂O: 99/1 to 98/2) to afford the desired product **40b** (589 mg, yellow liquid, 97% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.37 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.90-6.83 (massif, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.47 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.36-1.30 (massif, 4H), 0.90 (m, 3H).

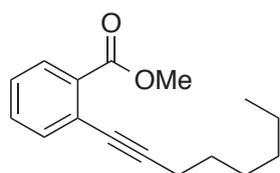
In accordance with literature.^[467]

Synthesis of 1-(methylsulfanyl)-2-(oct-1-yn-1-yl)benzene (40d)

To a round-bottom-flask equipped with a magnetic stir bar are added 1-iodo-2-(methylsulfanyl)benzene (697 mg, 2.79 mmol, 1.0 equiv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (39 mg, 0.06 mmol, 2 mol%), copper iodide (5 mg, 0.03 mmol, 1 mol%) and Et₃N (14 mL). The reaction is stirred at 20 °C for 5 minutes and oct-1-yne (500 μL, 3.34 mmol, 1.2 equiv.) is added. The flask is flushed with nitrogen for 5 minutes and the reaction mixture is stirred at 20 °C for 17 hours under nitrogen. The mixture is diluted with EtOAc and filtered over a pad of Celite[®] (rinsed with EtOAc). The filtrate is washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to dryness. The crude residue is purified by flash chromatography (cyclohexane/Et₂O: 99/1 to 98/2) to afford the desired product **40d** (494 mg, orange liquid, 76% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.36 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.05 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 2.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.36-1.30 (massif, 4H), 0.92 (m, 3H).

In accordance with literature.^[468]

Synthesis of methyl 2-(oct-1-yn-1-yl)benzoate (40f)

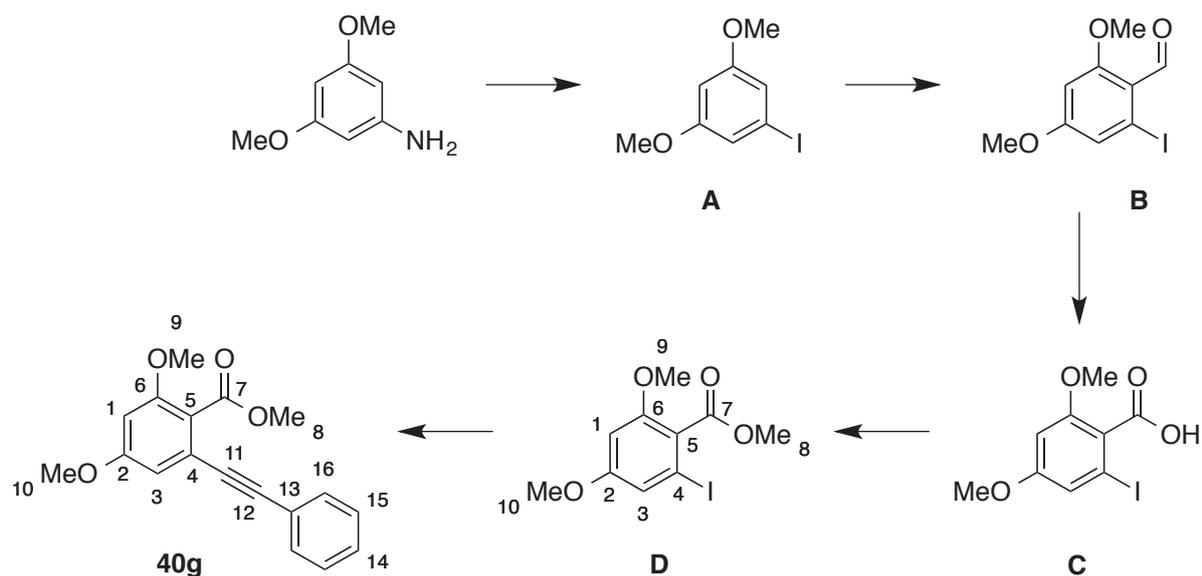
To a round-bottom-flask equipped with a magnetic stir bar are added methyl 2-iodobenzoate (898 mg, 3.43 mmol, 1.0 equiv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (192 mg, 0.27 mmol, 8 mol%), copper iodide (52 mg, 0.27 mmol, 8 mol%), N,N-diisopropylethylamine (1.9 mL, 11.0 mmol, 3.2 equiv.) and anhydrous DMF (10 mL). The flask is flushed with nitrogen for 5 minutes and oct-1-yne (650 μL, 5.48 mmol, 1.6 equiv.) is added. The reaction mixture is stirred at 20 °C for 19 hours under nitrogen. The mixture is diluted with saturated ammonium chloride and cyclohexane and filtered. The layers of the filtrate are separated and the aqueous layer is extracted with cyclohexane. The combined organic layers are washed with brine, dried over MgSO₄, filtered

and concentrated to dryness. The crude residue is purified by flash chromatography (cyclohexane/Et₂O: 97/3 to 95/5) to afford the desired product **40f** (683 mg, light yellow liquid, 82% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.88 (m, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.47 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.62 (m, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.37-1.28 (massif, 4H), 0.90 (m, 3H).

In accordance with literature.^[458]

Synthesis of methyl 2,4-dimethoxy-6-(2-phenylethynyl)benzoate (**40g**)



Compound **A** is synthesized according to literature procedure.^[469]

Compound **B** is synthesized according to literature procedure.^[470]

Compound **C** is synthesized according to literature procedure.^[470]

To a round-bottom-flask containing **C** (3.30 g, 10.7 mmol, 1.0 equiv.), anhydrous toluene (50 mL) and anhydrous DMF (40 mg, 0.5 mmol, 5 mol%) is added thionyl chloride (1.55 mL, 21.4 mmol, 2.0 equiv.). The reaction mixture is stirred at 110 °C for 4 hours. It is then allowed to cool to room temperature and half of liquids are removed under vacuum. To the solution is added anhydrous MeOH (30 mL) and the solution is cooled to 0 °C. DMAP (2.62 g, 21.4 mmol, 2.0 equiv.) is added in one portion and the reaction is stirred at 0 °C for 15

minutes and 17 hours at room temperature. The reaction mixture is partitioned between aqueous HCl 1N and EtOAc. Layers are separated and the organic layer is washed with saturated sodium bicarbonate and brine. It is then dried over MgSO₄, filtered and concentrated to dryness. The crude residue is purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc: 80/20) to afford the desired product **D** (1.54 g, white solid, 45% yield).

White solid (mp 72–74 °C, calibration substance: azobenzol at 68.0 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.90 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H₃), 6.43 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H₁), 3.91 (s, 3H₈), 3.79 (s, 3H₁₀), 3.77 (s, 3H₉).

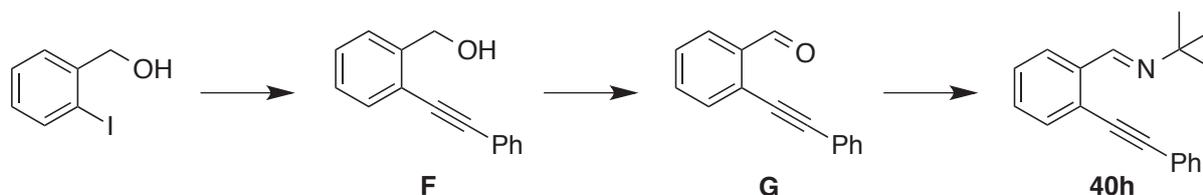
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 168.1 (C₇), 161.7 (C₂), 157.9 (C₆), 123.4 (C₅), 115.3 (C₃), 99.1 (C₁), 92.9 (C₄), 56.1 (C₉), 55.8 (C₁₀), 52.8 (C₈).

To a round-bottom-flask equipped with a magnetic stir bar are added **D** (352 mg, 1.09 mmol, 1.0 equiv.), phenylacetylene (180 μL, 1.64 mmol, 1.5 equiv.) and anhydrous CH₃CN (6 mL). Nitrogen is bubbled into the solution for 10 minutes. Et₃N (550 μL, 3.94 mmol, 3.6 equiv.) is added and nitrogen is bubbled into the solution for 10 minutes. PdCl₂ (19 mg, 0.11 mmol, 10 mol%), copper iodide (42 mg, 0.22 mmol, 20 mol%) and triphenylphosphine (57 mg, 0.22 mmol, 20 mol%) are added and the reaction mixture is stirred at 25 °C for 15 hours under nitrogen. The reaction mixture is concentrated to dryness and the crude residue is purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc: 85/15 to 80/20 and cyclohexane/CH₂Cl₂: 50/50 to 0/100) to afford the desired product **40g** (309 mg, light yellow liquid, 95% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.49 (m, 2H₁₆), 7.35-7.31 (massif, 3H_{14,15}), 6.66 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H₃), 6.46 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H₁), 3.94 (s, 3H₈), 3.82 (s, 3H₁₀), 3.81 (s, 3H₉).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 167.3 (C₇), 161.5 (C₂), 158.1 (C₆), 131.7 (C₁₆), 128.7 (C₁₄), 128.4 (C₁₅), 123.4 (C₄), 122.8 (C₁₃), 119.0 (C₅), 108.0 (C₃), 99.7 (C₁), 92.7 (C₁₂), 86.8 (C₁₁), 56.1 (C₉), 55.7 (C₁₀), 52.4 (C₈).

Synthesis of (E)-tert-butyl(2-(2-phenylethynyl)phenyl)methylidene)amine (40h)



Compound **F** is synthesized according to literature procedure^[471] and purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc: 90/10 to 85/15).

To a round-bottom-flask equipped with a magnetic stir bar are added **F** (537 mg, 2.58 mmol, 1.0 equiv.), anhydrous CH_2Cl_2 (39 mL) and MnO_2 (3.36 g, 38.7 mmol, 15 equiv.). The reaction mixture is stirred at 25 °C for 17 hours. The mixture is filtered over a pad of silica and rinsed with EtOAc. The filtrate is concentrated to dryness to afford the desired product **G** (516 mg, light yellow liquid, 97% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 10.66 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.62-7.54 (massif, 3H), 7.46 (dddd, J = 8.0, 7.2, 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.41-7.37 (massif, 3H).

In accordance with literature.^[472]

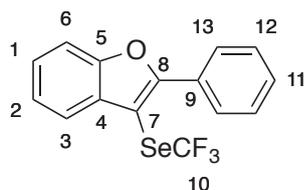
To a round-bottom-flask equipped with a magnetic stir bar are added **G** (430 mg, 2.09 mmol, 1.0 equiv.), oven-dried MgSO_4 (376 mg, 3.13 mmol, 1.5 equiv.), anhydrous CH_2Cl_2 (9 mL) and *t*-butylamine (875 μL , 8.34 mmol, 4.0 equiv.). The reaction mixture is stirred at 40 °C for 5 hours. The mixture is allowed to cool to room temperature and it is then filtered over a pad of Celite® (rinsed with CH_2Cl_2). The filtrate is concentrated to dryness to afford the desired product **40h** (530 mg, yellow solid, 97% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.93 (s, 1H), 8.09 (bs, 1H), 7.57-7.51 (massif, 3H), 7.40-7.35 (massif, 5H), 1.35 (s, 9H).

In accordance with literature.^[473]

Typical procedure for the fluoroalkylselenoation/cyclization of alkynes (41-46)

To a flask equipped with a magnetic stir bar are added **1** (0.4 mmol, 1.0 equiv.), sulfuryl chloride (0.4 mmol, 1.0 equiv.) and anhydrous THF (0.4 mL). The reaction mixture is stirred at 0 °C or between 20-25 °C until complete formation of the intermediate **1'** (*cf* Tableau 28 p.211). It is then cooled to 0 °C and a solution of **40** (0.4 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous THF (0.4 mL) is added. The solution is stirred at 0 °C for 15 minutes and at room temperature until complete conversion of the intermediate **1'** (the conversion takes between 3 and 5 hours, it is checked by ^{19}F NMR with PhOCF_3 as internal standard). The mixture is concentrated to dryness and the crude residue is purified by flash chromatography to afford the desired product **41**, **42a**, **43a**, **44e**, **45e** or **46e**.

Synthesis of 2-phenyl-3-[(trifluoromethyl)selanyl]-1-benzofuran (41a)

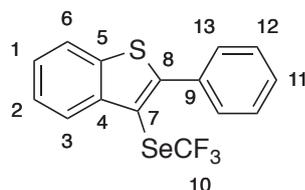
Pale yellow solid (mp 62–64 °C, calibration substance: azobenzol at 68.0 °C).

Eluent for the flash chromatography: pentane/toluene: 99.5/0.5 to 99/1

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.21 (tt, J = 6.2, 1.5 Hz, 2H_{13}), 7.76 (m, 1H_3), 7.61-7.47 (massif, $4\text{H}_{6,11,12}$), 7.45-7.38 (massif, $2\text{H}_{1,2}$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 159.6 (C_8), 154.1 (C_5), 131.8 (C_4), 130.1 (C_{11}), 129.4 (C_9), 128.7 (C_{12}), 128.4 (C_{13}), 125.8 (C_1), 124.1 (C_2), 122.4 (q, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 333 Hz, C_{10}), 121.1 (C_3), 111.5 (C_6), 95.0 (m, C_7).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -35.07 (s, 3F).

Synthesis of 2-phenyl-3-[(trifluoromethyl)selanyl]-1-benzothiophene (41c)

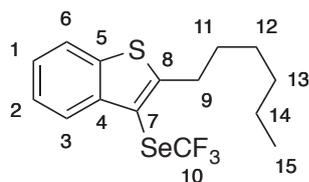
White solid (mp 104–106 °C, calibration substance: benzil at 95.0 °C).

Eluent for the flash chromatography: cyclohexane/toluene: 99.8/0.2 to 99.5/0.5

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.09 (bd, J = 8.1 Hz, 1H_3), 7.88 (dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H_6), 7.63 (m, 2H_{13}), 7.55-7.43 (massif, $5\text{H}_{1,2,11,12}$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 153.1 (C_8), 142.1 (C_4), 138.8 (C_5), 133.6 (C_9), 130.6 (C_{13}), 129.4 (C_{11}), 128.5 (C_{12}), 125.6 (C_{10r2}), 125.6 (C_{10r1}), 125.0 (C_3), 122.3 (q, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 336 Hz, C_{10}), 122.2 (C_6), 110.4 (q, $^3J(\text{C},\text{F})$ = 1 Hz, C_7).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -34.74 (s, 3F).

Synthesis of 2-hexyl-3-[(trifluoromethyl)selanyl]-1-benzothiophene (41d)

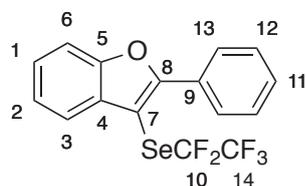
Pale yellow liquid.

Eluent for the flash chromatography: cyclohexane/toluene: 99.9/0.1

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.96 (bd, J = 8.1 Hz, 1H_3), 7.80 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H_6), 7.45 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.0 Hz, 1H_2), 7.37 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 1H_1), 3.21 (t, J = 7.7 Hz, 2H_9), 1.77 (p, J = 7.7 Hz, 2H_{11}), 1.44 (m, 2H_{12}), 1.47-1.41 (massif, $4\text{H}_{13,14}$), 0.93 (m, 3H_{15}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 156.8 (C_8), 141.6 (C_4), 138.0 (C_5), 125.2 (C_2), 124.9 (C_1), 123.9 (C_3), 122.5 (q, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 336 Hz, C_{10}), 122.3 (C_6), 110.6 (q, $^3J(\text{C},\text{F})$ = 2 Hz, C_7), 31.68 ($\text{C}_{11\text{or}13}$), 31.67 ($\text{C}_{11\text{or}13}$), 31.2 (C_9), 29.1 (C_{12}), 22.7 (C_{14}), 14.2 (C_{15}).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -35.22 (s, 3F).

Synthesis of 3-[(pentafluoroethyl)selanyl]-2-phenyl-1-benzofuran (42a)

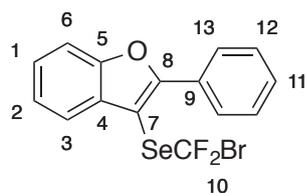
White solid (mp < 50 °C, calibration substance: azobenzol at 68.0 °C).

Eluent for the flash chromatography: cyclohexane/toluene: 99.5/0.5 to 99/1

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.18 (m, 2H_{13}), 7.71 (m, 1H_3), 7.58-7.47 (massif, $4\text{H}_{6,11,12}$), 7.43-7.34 (massif, 2H_{12}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 160.1 (C_8), 154.0 (C_5), 132.0 (C_4), 130.2 (C_{11}), 129.4 (C_9), 128.7 (C_{12}), 128.4 (C_{13}), 125.8 (C_1), 124.1 (C_2), 121.1 (C_3), 118.8 (qt, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 286 Hz, $^2J(\text{C},\text{F})$ = 34 Hz, C_{14}), 116.1 (tq, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 306 Hz, $^2J(\text{C},\text{F})$ = 42 Hz, C_{10}), 111.5 (C_6), 93.9 (t, $^3J(\text{C},\text{F})$ = 3 Hz, C_7).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -82.95 (t, J = 4.0 Hz, 3F_{14}), -89.98 (q, J = 4.0 Hz, 2F_{10}).

Synthesis of 3-[(bromodifluoromethyl)selanyl]-2-phenyl-1-benzofuran (43a)

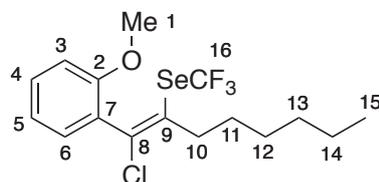
Pale yellow solid (mp 80–82 °C, calibration substance: azobenzol at 68.0 °C).

Eluent for the flash chromatography: cyclohexane/toluene: 99.5/0.5 to 99/1

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.19 (m, 2H₁₃), 7.73 (m, 1H₃), 7.57 (m, 1H₆), 7.54-7.47 (massif, 3H_{11,12}), 7.41-7.34 (m, 2H_{1,2}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 159.6 (C₈), 154.0 (C₅), 131.8 (C₄), 130.2 (C₁₁), 129.5 (C₉), 128.7 (C₁₂), 128.4 (C₁₃), 125.8 (C₁), 124.1 (C₂), 121.3 (C₃), 111.4 (C₆), 109.0 (t, $^1J(\text{C},\text{F}) = 360$ Hz, C₁₀), 99.4 (bs, C₇).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -16.87 (s, 2F).

Synthesis of 1-[(1E)-1-chloro-2-[(trifluoromethyl)selanyl]oct-1-en-1-yl]-2-methoxybenzene (41b')

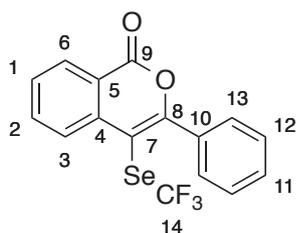
Pale yellow oil.

Eluent for the flash chromatography: cyclohexane/toluene: 99.5/0.5 to 99/1

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.34 (ddd, $J = 8.4, 7.5, 1.8$ Hz, 1H₄), 7.20 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H₆), 6.97 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H₅), 6.89 (dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H₃), 3.82 (s, 3H₁), 2.96 (dt, $J = 14.2, 7.5$ Hz, 1H₁₀), 2.69 (dt, $J = 14.2, 7.5$ Hz, 1H₁₀), 1.71 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H₁₁), 1.42 (m, 2H₁₂), 1.39-1.33 (m, 4H_{13,14}), 0.92 (m, 3H₁₅).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 156.1 (C₂), 134.2 (q, $^4J(\text{C},\text{F}) = 2$ Hz, C₈), 130.7 (C₄), 130.2 (C₆), 128.7 (C₇), 128.5 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 1$ Hz, C₉), 122.7 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 335$ Hz, C₁₆), 120.6 (C₅), 111.0 (C₃), 55.7 (C₁), 36.5 (C₁₀), 31.8 (C_{13or14}), 28.6 (C₁₂), 27.8 (C₁₁), 22.8 (C_{13or14}), 14.2 (C₁₅).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -33.73 (s, 3F).

Synthesis of 3-phenyl-4-[(trifluoromethyl)selanyl]-1H-isochromen-1-one (41e)

White solid (mp 116–118 °C, calibration substance: benzil at 95.0 °C).

Eluent for the flash chromatography: pentane/EtOAc: 97/3

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.37 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H_6), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H_3), 7.87 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.4 Hz, 1H_2), 7.63-7.59 (massif, $3\text{H}_{1,13}$), 7.53-7.45 (massif, $3\text{H}_{11,12}$).

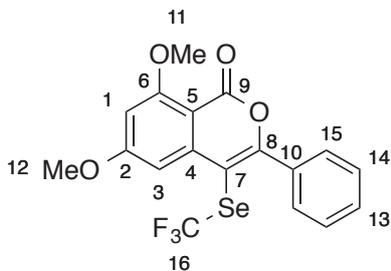
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 162.7 (q, $^4J(\text{C},\text{F})$ = 1 Hz, C_8), 161.1 (C_9), 138.2 (C_4), 135.6 (C_2), 133.7 (C_{10}), 130.5 (C_{11}), 130.02 (C_{13}), 129.98 (C_6), 129.3 (C_1), 128.1 (C_{12}), 128.0 (C_3), 121.8 (q, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 336 Hz, C_{14}), 120.6 (C_5), 101.8 (q, $^3J(\text{C},\text{F})$ = 2 Hz, C_7).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -35.11 (s, 3F).

Synthesis of 3-hexyl-4-[(trifluoromethyl)selanyl]-1H-isochromen-1-one (41f)

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -35.42 (s, 3F).

The product is not pure due to purification issues.

Synthesis of 6,8-dimethoxy-3-phenyl-4-[(trifluoromethyl)selanyl]-1H-isochromen-1-one (41g)

White solid (mp 170–172 °C, calibration substance: benzanilid at 163.0 °C).

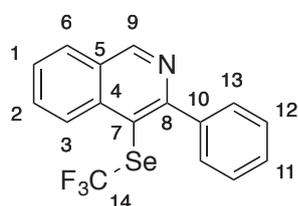
Eluent for the flash chromatography: pentane/EtOAc: 75/25 to 70/30 and toluene/EtOAc: 90/10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.57 (m, 2H₁₅), 7.49-7.42 (massif, 3H_{13,14}), 7.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H₃), 6.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H₁), 4.00 (s, 3H₁₁), 3.95 (s, 3H₁₂).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 165.9 (C₂), 164.1 (q, $^4J(\text{C},\text{F})$ = 1 Hz, C₈), 163.8 (C₆), 157.3 (C₉), 142.8 (C₄), 134.0 (C₁₀), 130.4 (C₁₃), 129.9 (C₁₅), 128.0 (C₁₄), 121.8 (q, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 336 Hz, C₁₆), 103.5 (C₃), 103.1 (C₅), 101.4 (q, $^3J(\text{C},\text{F})$ = 2 Hz, C₇), 99.5 (C₁), 56.7 (C₁₁), 55.9 (C₁₂).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -35.20 (s, 3F).

Synthesis of 3-phenyl-4-[(trifluoromethyl)selanyl]isoquinoline (41h)



Yellow solid (mp 130–132 °C, calibration substance: phenacetin at 134.5 °C).

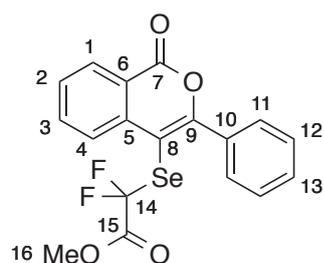
Eluent for the flash chromatography: cyclohexane/Et₂O: 80/20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.40 (s, 1H₉), 8.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H₆), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H₃), 7.90 (ddd, J = 8.6, 6.9, 1.3 Hz, 1H₁), 7.73 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H₂), 7.54 (m, 2H_{12or13}), 7.51-7.44 (massif, 3H_{11,(12or13)}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 160.6 (C₈), 154.8 (C₉), 141.7 (C₁₀), 139.4 (C₄), 132.4 (C₁), 130.2 (C_{12or13}), 128.5 (C_{2or3or6or11}), 128.4 (C_{2or3or6or11}), 128.3 (C_{2or3or6or11}), 128.2 (C₅), 128.1 (C_{2or3or6or11}), 128.0 (C_{12or13}), 122.2 (q, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 336 Hz, C₁₄), 116.5 (m, C₇).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -34.22 (s, 3F).

Synthesis of methyl 2,2-difluoro-2-[(1-oxo-3-phenyl-1H-isochromen-4-yl)selanyl]acetate (44e)



White solid (mp 118–120 °C, calibration substance: acetanilid at 114.5 °C).

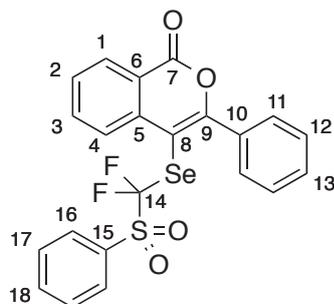
No flash chromatography but precipitation in pentane.

^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 8.27 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H_1), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H_4), 8.03 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.4 Hz, 1H_3), 7.75-7.70 (massif, $3\text{H}_{2,11}$), 7.55-7.51 (massif, $3\text{H}_{12,13}$), 3.57 (s, 3H_{16}).

^{13}C NMR (101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 161.34 (t, $^2J(\text{C},\text{F})$ = 30 Hz, C_{15}), 161.32 (C_9), 160.3 (C_7), 138.1 (C_5), 135.9 (C_3), 133.4 (C_{10}), 130.3 (C_{13}), 130.1 (C_{11}), 129.4 (C_2), 129.2 (C_1), 127.9 (C_{12}), 127.8 (C_4), 119.6 (C_6), 115.3 (t, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 304 Hz, C_{14}), 102.2 (t, $^3J(\text{C},\text{F})$ = 3 Hz, C_8), 54.1 (C_{16}).

^{19}F NMR (376 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = -82.75 (s, 2F).

Synthesis of 4-[(benzenesulfonyl)difluoromethyl]selanyl-3-phenyl-1H-isochromen-1-one (45e)



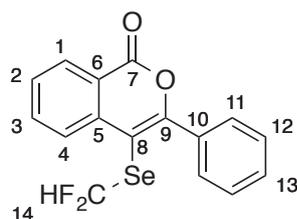
White solid (mp 128–130 °C, calibration substance: acetanilid at 114.5 °C).

No flash chromatography but precipitation in pentane.

^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 8.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H_1), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H_4), 7.98 (t, J = 7.7 Hz, 1H_3), 7.91 (t, J = 7.5 Hz, 1H_{18}), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 2H_{16}), 7.74-7.67 (massif, $5\text{H}_{2,11,17}$), 7.56-7.47 (massif, $3\text{H}_{12,13}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 161.8 (C_9), 160.2 (C_7), 138.0 (C_5), 136.5 (C_{18}), 135.8 (C_3), 133.4 (C_{10}), 130.5 (C_{16}), 130.4 (C_{13}), 130.3 (C_{15}), 130.1 (C_{17}), 130.0 (C_{11}), 129.5 (C_2), 129.2 (C_1), 127.9 (C_{12}), 127.8 (C_4), 125.2 (t, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 342 Hz, C_{14}), 119.7 (C_6), 101.4 (t, $^3J(\text{C},\text{F})$ = 3 Hz, C_8).

^{19}F NMR (376 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = -75.45 (s, 2F).

Synthesis of 4-[(difluoromethyl)selanyl]-3-phenyl-1H-isochromen-1-one (46e)

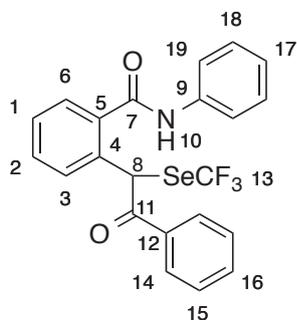
Pale yellow solid (mp 146–148 °C, calibration substance: phenacetin at 134.5 °C).

No flash chromatography but precipitation in pentane.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H₁), 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H₄), 7.85 (t, J = 7.7 Hz, 1H₃), 7.68-7.54 (massif, 3H_{2,11}), 7.51-7.44 (massif, 3H_{12,13}), 6.94 (t, $^2J(\text{H},\text{F})$ = 54.8 Hz, 1H₁₄).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 161.3 (C₇), 161.2 (t, $^4J(\text{C},\text{F})$ = 2 Hz, C₉), 138.7 (C₅), 135.6 (C₃), 133.9 (C₁₀), 130.3 (C₁₃), 130.2 (C₁₁), 130.0 (C₁), 129.1 (C₂), 128.1 (C₁₂), 128.0 (C₄), 120.7 (C₆), 116.1 (t, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 292 Hz, C₁₄), 101.32 (t, $^3J(\text{C},\text{F})$ = 3 Hz, C₈).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -90.60 (d, $^2J(\text{F},\text{H})$ = 54.8 Hz, 2F).

Synthesis of 2-{2-oxo-2-phenyl-1-[(trifluoromethyl)selanyl]ethyl}-N-phenylbenzamide (47e)

To a flamed-dried-flask equipped with a magnetic stir bar are added aniline (405 μL , 4.44 mmol, 5.0 equiv.) and anhydrous CH_2Cl_2 (5 mL) under nitrogen. The reaction is cooled to 0 °C, a solution of AlMe_3 2.0 M in hexanes (2.2 mL, 4.44 mmol, 5.0 equiv.) is added at 0 °C and the mixture is stirred at 21 °C for 15 minutes. To the flask is added a solution of **41e** (328 mg, 0.89 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous CH_2Cl_2 (5 mL) and the reaction is stirred for 16 hours at 21 °C under nitrogen. It is then cooled to 0 °C and quenched with an aqueous solution of Rochelle salt. The mixture is stirred at 0 °C for one hour and at 21 °C for two hours. Layers are separated and the aqueous one is extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers are washed with aqueous HCl 1N and brine, dried over MgSO_4 , filtered and

concentrated to dryness. The crude residue is purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc: 90/10 to 70/30). Fractions are collected and concentrated to dryness. The residue is triturated in cyclohexane and solids are filtered to afford the desired product **47e** (276 mg, white solid, 67% yield).

White solid (mp 178–180 °C, calibration substance: salophen at 191.0 °C).

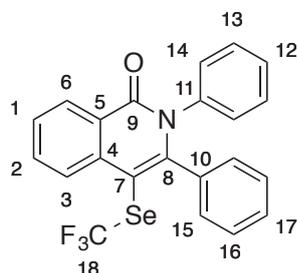
^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ = 9.76 (bs, 1H₁₀), 8.33 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 2H₁₄), 7.89 (dd, J = 8.7, 1.2 Hz, 2H₁₉), 7.81 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H₆), 7.68 (s, 1H₈), 7.59 (tt, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H₁₆), 7.55-7.48 (massif, 2H_{2,3}), 7.47-7.39 (massif, 5H_{1,15,18}), 7.18 (tt, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H₁₇).

^{13}C NMR (101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ = 196.0 (C₁₁), 168.4 (C₇), 140.1 (C₉), 137.1 (C₄), 135.8 (C₅), 135.4 (C₁₂), 134.8 (C₁₆), 132.3 (C₂), 131.0 (C₃), 130.6 (C₁₄), 129.7* (C₁₅, C₁₈), 129.6 (C_{10r6}), 129.5 (C_{10r6}), 125.2 (C₁₇), 124.8 (q, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 331 Hz, C₁₃), 121.4 (C₁₉), 51.3 (C₈).

^{19}F NMR (376 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ = -34.38 (s, 3F).

* 2 carbons are overlapped.

Synthesis of 2,3-diphenyl-4-[(trifluoromethyl)selenanyl]-1,2-dihydroisoquinolin-1-one (**48e**)



To a flamed-dried-flask equipped with a magnetic stir bar are added **47e** (81 mg, 0.175 mmol, 1.0 equiv.), anhydrous EtOAc (1 mL) and triflic acid (62 μL , 0.70 mmol, 4.0 equiv.). The reaction mixture is heated to 50 °C for 17 hours and then allowed to cool to room temperature. The conversion is checked by ^{19}F NMR with PhOCF_3 as internal standard. The reaction is partitioned between water and EtOAc. The aqueous layer is extracted with EtOAc and the combined organic layers are washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to dryness. The crude residue is purified by flash chromatography (cyclohexane/EA: 85/15 to 80/20) to afford the desired product **48e** (62 mg, white solid, 80% yield).

White solid (mp 154–156 °C, calibration substance: benzanilid at 163.0 °C).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.52 (ddd, J = 8.1, 1.5, 0.6 Hz, 1H_6), 8.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H_3), 7.83 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.5 Hz, 1H_2), 7.61 (ddd, J = 8.1, 7.2, 1.1 Hz, 1H_1), 7.22 (m, 2H_{13}), 7.20-7.14 (massif, $4\text{H}_{12,16,17}$), 7.08-7.03 (massif, $4\text{H}_{14,15}$).

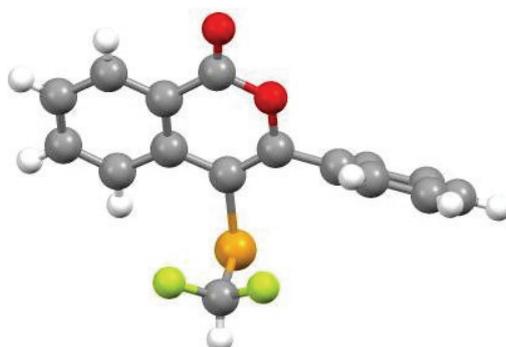
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 162.8 (C_9), 152.7 (C_8), 139.5 (C_{11}), 138.2 (C_4), 136.5 (C_{10}), 133.7 (C_2), 130.3 (C_{15}), 129.4 (C_{14}), 128.9 (C_{13}), 128.7 ($\text{C}_{6\text{or}12\text{or}17}$), 128.6 ($\text{C}_{6\text{or}12\text{or}17}$), 128.2* ($\text{C}_{3,(12\text{or}17)}$), 128.0 (C_1), 127.7 (C_{16}), 125.8 (C_5), 122.0 (q, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 337 Hz, C_{18}), 102.4 (q, $^3J(\text{C},\text{F})$ = 1 Hz, C_7).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -35.63 (s, 3F).

* 2 carbons are overlapped.

X-Ray structure of 46e

All data for compound **46e** has been deposited with the Cambridge Crystallographic Database with CCDC number 1548879.



Crystal data

$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}_2\text{Se}$	$F(000) = 696$
$M_r = 351.21$	$D_x = 1.756 \text{ Mg m}^{-3}$
Orthorhombic, $P2_12_12_1$	Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
Hall symbol: P 2ac 2ab	Cell parameters from 20850 reflections
$a = 5.6929 (4) \text{ \AA}$	$\theta = 3.5\text{--}29.1^\circ$
$b = 7.1538 (5) \text{ \AA}$	$\mu = 2.85 \text{ mm}^{-1}$
$c = 32.612 (2) \text{ \AA}$	$T = 100 \text{ K}$
$V = 1328.15 (15) \text{ \AA}^3$	Plate, colorless
$Z = 4$	$0.56 \times 0.35 \times 0.09 \text{ mm}$

Data collection

Xcalibur, Atlas, Gemini ultra diffractometer	3586 independent reflections
Radiation source: fine-focus sealed X-ray tube, Enhance (Mo) X-ray Source	3407 reflections with $I > 2.0\sigma(I)$
Graphite monochromator	$R_{\text{int}} = 0.087$
Detector resolution: 10.4685 pixels mm^{-1}	$\theta_{\text{max}} = 29.6^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 2.9^\circ$
ω scans	$h = -7 \rightarrow 7$
Absorption correction: analytical <i>CrysAlis PRO</i> 1.171.38.43 (Rigaku Oxford Diffraction, 2015) Analytical numeric absorption correction using a multifaceted crystal model based on expressions derived by R.C. Clark & J.S. Reid. (Clark, R. C. & Reid, J. S. (1995). Acta Cryst. A51, 887-897) Empirical absorption correction using spherical harmonics, implemented in SCALE3 ABSPACK scaling algorithm.	$k = -9 \rightarrow 9$
$T_{\text{min}} = 0.289$, $T_{\text{max}} = 0.817$	$l = -45 \rightarrow 42$
57814 measured reflections	

Refinement

Refinement on F^2	H-atom parameters constrained
Least-squares matrix: full	Method, part 1, Chebychev polynomial, (Watkin, 1994, Prince, 1982) $[\text{weight}] = 1.0/[A_0 * T_0(x) + A_1 * T_1(x) \dots + A_{n-1} * T_{n-1}(x)]$ where A_i are the Chebychev coefficients listed below and $x = F / F_{\text{max}}$ Method = Robust Weighting (Prince, 1982) $W = [\text{weight}] * [1 - (\Delta F / 6 * \sigma F)^2]^2$ A_i are: 0.147E + 04 0.198E + 04 0.110E + 04 438.
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.040$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.001$
$wR(F^2) = 0.078$	$\Delta_{\text{max}} = 0.69 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
$S = 0.98$	$\Delta_{\text{min}} = -0.84 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
3578 reflections	Extinction correction: Larson (1970), Equation 22
192 parameters	Extinction coefficient: 28 (2)
0 restraints	Absolute structure: Flack (1983), 1615 Friedel-pairs
Primary atom site location: structure-invariant	Absolute structure parameter: -0.016 (13)

direct methods	
Hydrogen site location: difference Fourier map	

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
Se1	0.34686 (6)	0.72166 (5)	0.378090 (11)	0.0187
C2	0.5988 (6)	0.5518 (5)	0.36504 (12)	0.0155
C3	0.6616 (8)	0.5199 (5)	0.32250 (10)	0.0159
C4	0.8676 (7)	0.4177 (5)	0.31455 (11)	0.0167
C5	1.0043 (7)	0.3400 (5)	0.34817 (12)	0.0188
O6	1.1832 (5)	0.2484 (4)	0.34524 (8)	0.0257
O7	0.9211 (4)	0.3679 (4)	0.38729 (8)	0.0183
C8	0.7238 (6)	0.4769 (5)	0.39552 (12)	0.0163
C9	0.6856 (7)	0.4868 (5)	0.44032 (11)	0.0172
C10	0.8583 (7)	0.5620 (5)	0.46579 (10)	0.0167
C11	0.8260 (8)	0.5701 (5)	0.50742 (11)	0.0195
C12	0.6213 (7)	0.4978 (5)	0.52469 (11)	0.0199
C13	0.4479 (7)	0.4214 (6)	0.49993 (12)	0.0195
C14	0.4790 (7)	0.4163 (5)	0.45762 (12)	0.0188
H141	0.3640	0.3633	0.4409	0.0229*
H131	0.3118	0.3712	0.5118	0.0233*
H121	0.5990	0.5018	0.5535	0.0241*
H111	0.9401	0.6254	0.5242	0.0232*
H101	0.9976	0.6092	0.4539	0.0204*
C15	0.9457 (7)	0.3902 (5)	0.27427 (12)	0.0209
C16	0.8156 (8)	0.4567 (5)	0.24178 (11)	0.0213
C17	0.6048 (7)	0.5525 (6)	0.24956 (12)	0.0219
C18	0.5295 (7)	0.5843 (6)	0.28901 (12)	0.0205
H181	0.3900	0.6529	0.2937	0.0247*
H171	0.5153	0.5968	0.2278	0.0264*
H161	0.8659	0.4373	0.2146	0.0260*
H151	1.0851	0.3241	0.2693	0.0251*
C19	0.5392 (7)	0.9497 (5)	0.37672 (13)	0.0219
F20	0.6558 (6)	0.9671 (4)	0.34102 (7)	0.0317
F21	0.7072 (5)	0.9435 (4)	0.40610 (8)	0.0304
H191	0.4347	1.0585	0.3808	0.0260*

Atomic displacement parameters (Å²)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
Se1	0.01522 (14)	0.02215 (16)	0.01882 (15)	0.00357 (15)	-0.00045 (16)	-0.00005 (15)
C2	0.0136 (17)	0.0119 (16)	0.0209 (17)	0.0023 (12)	0.0012 (12)	-0.0011 (13)
C3	0.0156 (16)	0.0156 (16)	0.0165 (15)	-0.0019 (16)	0.0028 (16)	0.0003 (12)
C4	0.0168 (17)	0.0146 (16)	0.0188 (15)	0.0001 (15)	-0.0002 (15)	-0.0033 (12)
C5	0.0182 (17)	0.0168 (17)	0.0215 (18)	-0.0003 (14)	-0.0008 (15)	-0.0008 (14)
O6	0.0188 (13)	0.0307 (17)	0.0276 (13)	0.0102 (13)	0.0017 (11)	-0.0022 (12)
O7	0.0156 (12)	0.0215 (13)	0.0179 (13)	0.0039 (10)	-0.0006 (9)	0.0006 (10)
C8	0.0147 (16)	0.0106 (16)	0.0235 (18)	0.0005 (12)	-0.0032 (13)	0.0009 (14)
C9	0.0177 (19)	0.0163 (17)	0.0177 (16)	0.0007 (14)	0.0006 (14)	0.0004 (13)
C10	0.0138 (15)	0.0161 (16)	0.0203 (16)	0.0001 (15)	-0.0016 (15)	0.0004 (12)
C11	0.0208 (19)	0.0162 (16)	0.0216 (17)	0.0003 (16)	-0.0035 (16)	0.0011 (13)
C12	0.022 (2)	0.0204 (17)	0.0176 (16)	0.0038 (15)	0.0029 (15)	0.0015 (13)
C13	0.0171 (17)	0.0178 (18)	0.0234 (19)	0.0025 (15)	0.0019 (15)	0.0011 (15)
C14	0.0139 (17)	0.0196 (18)	0.0229 (18)	-0.0026 (14)	-0.0011 (14)	0.0029 (15)
C15	0.0221 (18)	0.0163 (18)	0.0244 (19)	-0.0041 (15)	0.0053 (16)	-0.0010 (15)
C16	0.027 (2)	0.0216 (18)	0.0154 (16)	-0.0070 (16)	0.0021 (15)	-0.0022 (14)
C17	0.028 (2)	0.0188 (18)	0.0184 (17)	-0.0027 (15)	-0.0062 (15)	0.0028 (14)
C18	0.0189 (18)	0.0199 (19)	0.0226 (19)	0.0002 (15)	-0.0025 (15)	0.0049 (15)
C19	0.0275 (19)	0.0208 (18)	0.0174 (16)	-0.0002 (14)	-0.0047 (18)	0.0001 (17)
F20	0.0391 (14)	0.0339 (14)	0.0222 (11)	-0.0089 (15)	0.0036 (14)	0.0057 (10)
F21	0.0287 (15)	0.0345 (15)	0.0278 (13)	-0.0069 (11)	-0.0132 (11)	0.0026 (11)

Geometric parameters (Å, °) for (1)

Se1—C2	1.927 (3)	C11—H111	0.936
Se1—C19	1.966 (4)	C12—C13	1.387 (6)
C2—C3	1.451 (5)	C12—H121	0.949
C2—C8	1.335 (5)	C13—C14	1.392 (5)
C3—C4	1.406 (6)	C13—H131	0.937
C3—C18	1.404 (5)	C14—H141	0.933
C4—C5	1.455 (5)	C15—C16	1.377 (6)
C4—C15	1.401 (5)	C15—H151	0.938
C5—O6	1.215 (5)	C16—C17	1.405 (6)
C5—O7	1.375 (5)	C16—H161	0.942
O7—C8	1.393 (4)	C17—C18	1.375 (6)
C8—C9	1.479 (5)	C17—H171	0.930
C9—C10	1.395 (5)	C18—H181	0.946

C9—C14	1.398 (5)	C19—F20	1.346 (5)
C10—C11	1.371 (5)	C19—F21	1.354 (5)
C10—H101	0.945	C19—H191	0.989
C11—C12	1.394 (6)		
C2—Se1—C19	95.96 (16)	C11—C12—H121	120.0
Se1—C2—C3	119.6 (3)	C13—C12—H121	119.5
Se1—C2—C8	119.0 (3)	C12—C13—C14	119.8 (4)
C3—C2—C8	121.2 (3)	C12—C13—H131	119.9
C2—C3—C4	117.6 (3)	C14—C13—H131	120.3
C2—C3—C18	124.1 (4)	C9—C14—C13	119.9 (4)
C4—C3—C18	118.3 (3)	C9—C14—H141	120.1
C3—C4—C5	120.4 (3)	C13—C14—H141	120.1
C3—C4—C15	120.7 (3)	C4—C15—C16	120.1 (4)
C5—C4—C15	118.9 (4)	C4—C15—H151	120.1
C4—C5—O6	126.5 (4)	C16—C15—H151	119.8
C4—C5—O7	117.4 (3)	C15—C16—C17	119.3 (4)
O6—C5—O7	116.1 (3)	C15—C16—H161	120.6
C5—O7—C8	122.5 (3)	C17—C16—H161	120.1
O7—C8—C2	120.7 (3)	C16—C17—C18	121.1 (4)
O7—C8—C9	109.6 (3)	C16—C17—H171	119.7
C2—C8—C9	129.6 (4)	C18—C17—H171	119.2
C8—C9—C10	120.2 (3)	C3—C18—C17	120.4 (4)
C8—C9—C14	120.3 (3)	C3—C18—H181	119.6
C10—C9—C14	119.4 (3)	C17—C18—H181	119.9
C9—C10—C11	120.8 (4)	Se1—C19—F20	111.8 (3)
C9—C10—H101	119.1	Se1—C19—F21	110.5 (3)
C11—C10—H101	120.2	F20—C19—F21	105.5 (3)
C10—C11—C12	119.7 (4)	Se1—C19—H191	108.4
C10—C11—H111	120.2	F20—C19—H191	109.8
C12—C11—H111	120.1	F21—C19—H191	110.9
C11—C12—C13	120.4 (3)		

Hydrogen-bond geometry (Å, °) for (1)

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> —H... <i>A</i>
C19—H191...O6 ⁱ	0.99	2.29	3.119 (5)	141 (1)

Symmetry code: (i) $x-1, y+1, z$.

Document origin: *publCIF* [Westrip, S. P. (2010). *J. Apply. Cryst.*, **43**, 920-925].

Références bibliographiques

- [12] T. Hiyama, *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer, Berlin, **2000**.
- [14] C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, K. H. Kim, D. Nikaitani, E. J. Lien, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1207-1216.
- [63] T. Billard, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6865-6868.
- [65] T. Billard, S. Large, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 65-68.
- [70] S. Large, N. Roques, B. R. Langlois, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8848-8856.
- [79] G. Blond, T. Billard, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2473-2475.
- [83] P. Cherkupally, P. Beier, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 252-255.
- [84] C. Pooput, M. Médebielle, W. R. Dolbier, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 301-303.
- [85] C. Pooput, W. R. Dolbier, M. Médebielle, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3564-3568.
- [120] J.-J. Ma, Q.-R. Liu, G.-P. Lu, W.-B. Yi, *J. Fluorine Chem.* **2017**, *193*, 113-117.
- [129] T. Billard, N. Roques, B. R. Langlois, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3813-3820.
- [165] R. Feldhoff, A. Haas, M. Lieb, *J. Fluorine Chem.* **1994**, *67*, 245-251.
- [191] N. V. Kondratenko, A. A. Kolomeytsev, V. I. Popov, L. M. Yagupolskii, *Synthesis* **1985**, 667-669.
- [218] P. Zhu, X. He, X. Chen, Y. You, Y. Yuan, Z. Weng, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 672-677.
- [219] C. Hou, X. Lin, Y. Huang, Z. Chen, Z. Weng, *Synthesis* **2015**, *47*, 969-975.
- [228] W.-Y. Fang, T. Dong, J.-B. Han, G.-F. Zha, C.-P. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11502-11509.
- [229] C. Matheis, T. Krause, V. Bragoni, L. J. Goossen, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 12270-12273.
- [237] E. C. Stump, *Chem. Eng. News* **1967**, *45* (44), 42-44.
- [353] C. Matheis, V. Wagner, L. J. Goossen, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 79-82.
- [359] N. V. Ignat'ev in *Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds: Progress in Fluorine Science* (Eds.: H. Groult, F. Leroux, A. Tressaud), Elsevier, London, **2016**, pp. 71-123.
- [395] C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195.
- [396] C. Zhang, *J. Chin. Chem. Soc.* **2017**, *64*, 457-463.
- [397] L. V. Papp, A. Holmgren, K. K. Khanna, *Antioxid. Redox Signaling* **2009**, *12*, 793-795.
- [398] R. Abdulah, K. Miyazaki, M. Nakazawa, H. Koyama, *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2005**, *19*, 141-150.
- [399] G. F. Combs Jr, W. P. Gray, *Pharmacol. Ther.* **1998**, *79*, 179-192.
- [400] H. Hartikainen, *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2005**, *18*, 309-318.
- [401] N. Singh, A. C. Halliday, J. M. Thomas, O. V. Kuznetsova, R. Baldwin, E. C. Y. Woon, P. K. Aley, I. Antoniadou, T. Sharp, S. R. Vasudevan, G. C. Churchill, *Nat. Commun.* **2013**, *4*, 1332.
- [402] D. Plano, D. N. Karelia, M. K. Pandey, J. E. Spallholz, S. Amin, A. K. Sharma, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 1946-1959.
- [403] T. Billard, B. R. Langlois, S. Large, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998**, *136*, 521-524.
- [404] E. Ismalaj, D. Le Bars, T. Billard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4790-4793; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 4868-4871.
- [405] E. Magnier, C. Wakselman, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2002**, *67*, 1262-1266.

- [406] E. Magnier, E. Vit, C. Wakselman, *Synlett* **2001**, 1260-1262.
- [407] Y.-Y. Qin, X.-L. Qiu, Y.-Y. Yang, W.-D. Meng, F.-L. Qing, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9040-9043.
- [408] H. Suzuki, M. Yoshinaga, K. Takaoka, Y. Hiroi, *Synthesis* **1985**, 497-499.
- [409] J. Guidotti, V. Schanen, M. Tordeux, C. Wakselman, *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 443-447.
- [410] M. Yoshida, A. Morishima, D. Suzuki, M. Iyoda, K. Aoki, S. Ikuta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 2019-2023.
- [411] V. P. Mehta, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5036-5039.
- [412] P. Nikolaienko, M. Rueping, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2620-2623.
- [413] S. Potash, S. Rozen, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11205-11208.
- [414] P. Xiao, J. Rong, C. Ni, J. Guo, X. Li, D. Chen, J. Hu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5912-5915.
- [415] A. Henry-dit-Quesnel, L. Toupet, J.-C. Pommelet, T. Lequeux, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2486-2491.
- [416] Y.-M. Lin, W.-B. Yi, W.-Z. Shen, G.-P. Lu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 592-595.
- [417] G. Takikawa, K. Toma, K. Uneyama, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6509-6511.
- [418] G. Blond, T. Billard, B. R. Langlois, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2917-2922.
- [419] M. N. Lanteri, R. A. Rossi, S. E. Martín, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3425-3430.
- [420] M. Bonaterra, S. E. Martín, R. A. Rossi, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3511-3515.
- [421] J. W. Dale, H. J. Emeleus, R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1958**, 2939-2945.
- [422] H. J. Emeleus, N. Welcman, *J. Chem. Soc.* **1963**, 1268-1271.
- [423] C. Chen, L. Ouyang, Q. Lin, Y. Liu, C. Hou, Y. Yuan, Z. Weng, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 657-661.
- [424] Q. Tian, Z. Weng, *Chin. J. Chem.* **2016**, *34*, 505-510.
- [425] C. Wu, Y. Huang, Z. Chen, Z. Weng, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3838-3841.
- [426] J. Wang, M. Zhang, Z. Weng, *J. Fluorine Chem.* **2017**, *193*, 24-32.
- [427] M. Rong, R. Huang, Y. You, Z. Weng, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8872-8878.
- [428] Y. Wang, Y. You, Z. Weng, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 574-577.
- [429] C. Chen, C. Hou, Y. Wang, T. S. A. Hor, Z. Weng, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 524-527.
- [430] W. Tyrre, D. Naumann, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 183-187.
- [431] M. Aufiero, T. Sperger, A. S. K. Tsang, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10322-10326; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 10462-10466.
- [432] Q. Lefebvre, R. Pluta, M. Rueping, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4394-4397.
- [433] N. N. Yarovenko, V. N. Shemanina, G. B. Gazieva, *Russ. J. Gen. Chem.* **1959**, *29*, 924-927.
- [434] V. G. Voloshchuk, L. M. Yagupol'skii, G. P. Syrova, V. P. Bystrov, *Russ. J. Gen. Chem.* **1967**, *37*, 105-108.
- [435] L. M. Yagupol'skii, V. G. Voloshchuk, *Russ. J. Gen. Chem.* **1966**, *36*, 173-174.
- [436] L. M. Yagupol'skii, V. G. Voloshchuk, *Russ. J. Gen. Chem.* **1968**, *38*, 2426-2429.
- [437] A. Haas, M. Lieb, B. Schwederski, *Rev. Roum. Chim.* **1987**, *32*, 1219-1224.
- [438] L. M. Yagupol'skii, V. G. Voloshchuk, *Russ. J. Gen. Chem.* **1967**, *37*, 1463-1465.
- [439] A. Haas, H.-W. Praas, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 571-579.
- [440] J. Maul, B. G. Frushour, J. R. Kontoff, H. Eichenauer, K.-H. Ott, C. Schade in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Vol. 29, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2000**, pp. 475-522.
- [441] V. A. Welch, K. J. Fallon, H.-P. Gelbke in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Vol. 13, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2000**, pp. 451-464.
- [442] C. D. Sessler, M. Rahm, S. Becker, J. M. Goldberg, F. Wang, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9325-9332.
- [443] Y. Marcus, *The properties of solvents*, Wiley, Chichester, **1998**.

- [444] C. Reichardt, T. Welton, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley, Weinheim, **2011**.
- [445] D. Masilamani, M. M. Rogic, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4486-4489.
- [446] T. G. Gant, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3595-3611.
- [447] *CRC Handbook of Chemistry and Physics, 93rd Edition* (Ed.: W. M. Haynes), Taylor & Francis, Boca Raton, USA, **2012**.
- [448] B. Halford, *Chem. Eng. News* **2016**, *94*, 32-36.
- [449] Q. Glenadel, E. Ismalaj, T. Billard, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8268-8275.
- [450] V. Grignard, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1900**, *130*, 1322-1324.
- [451] Q. Glenadel, E. Ismalaj, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 530-533.
- [452] B. Godoi, R. F. Schumacher, G. Zeni, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937-2980.
- [453] A. Saeed, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *116*, 290-317.
- [454] K. W. Bentley, *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 365-391.
- [455] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734-736.
- [456] K. Gilmore, I. V. Alabugin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6513-6556.
- [457] I. V. Alabugin, K. Gilmore, M. Manoharan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12608-12623.
- [458] T. Yao, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5936-5942.
- [459] P.-P. Kung, E. Rui, S. Bergqvist, P. Bingham, J. Braganza, M. Collins, M. Cui, W. Diehl, D. Dinh, C. Fan, V. R. Fantin, H. J. Gukasyan, W. Hu, B. Huang, S. Kephart, C. Krivacic, R. A. Kumpf, G. Li, K. A. Maegley, I. McAlpine, L. Nguyen, S. Ninkovic, M. Ornelas, M. Ryskin, S. Scales, S. Sutton, J. Tatlock, D. Verhelle, F. Wang, P. Wells, M. Wythes, S. Yamazaki, B. Yip, X. Yu, L. Zehnder, W.-G. Zhang, R. A. Rollins, M. Edwards, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8306-8325.
- [460] NCT02637531: A dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of IPI-549. <http://www.clinicaltrials.gov>
- [461] C. A. Evans, T. Liu, A. Lescarbeau, S. J. Nair, L. Grenier, J. A. Pradeilles, Q. Glenadel, T. Tibbitts, A. M. Rowley, J. P. DiNitto, E. E. Brophy, E. L. O'Hearn, J. A. Ali, D. G. Winkler, S. I. Goldstein, P. O'Hearn, C. M. Martin, J. G. Hoyt, J. R. Soglia, C. Cheung, M. M. Pink, J. L. Proctor, V. J. Palombella, M. R. Tremblay, A. C. Castro, *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 862-867.
- [462] O. De Henau, M. Rausch, D. Winkler, L. F. Campesato, C. Liu, D. H. Cymerman, S. Budhu, A. Ghosh, M. Pink, J. Tchaicha, M. Douglas, T. Tibbitts, S. Sharma, J. Proctor, N. Kosmider, K. White, H. Stern, J. Soglia, J. Adams, V. J. Palombella, K. McGovern, J. L. Kutok, J. D. Wolchok, T. Merghoub, *Nature* **2016**, *539*, 443-447.
- [463] M. M. Kaneda, K. S. Messer, N. Ralainirina, H. Li, C. J. Leem, S. Gorjestani, G. Woo, A. V. Nguyen, C. C. Figueiredo, P. Foubert, M. C. Schmid, M. Pink, D. G. Winkler, M. Rausch, V. J. Palombella, J. Kutok, K. McGovern, K. A. Frazer, X. Wu, M. Karin, R. Sasik, E. E. W. Cohen, J. A. Varner, *Nature* **2016**, *539*, 437-442.
- [464] H. Suzuki, M. Usuki, T. Hanafusa, *Synthesis* **1979**, 705-707.
- [465] T. Yamauchi, F. Shibahara, T. Murai, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2945-2948.
- [466] S. V. Giofre, R. Romeo, R. Mancuso, N. Cicero, N. Corriero, U. Chiacchio, G. Romeo, B. Gabriele, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 20777-20780.
- [467] D. Yue, T. Yao, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292-10296.
- [468] W.-D. Lu, M.-J. Wu, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 356-362.
- [469] W.-W. Mao, T.-T. Wang, H.-P. Zeng, Z.-Y. Wang, J.-P. Chen, J.-G. Shen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4570-4573.
- [470] H. Mikula, P. Skrinjar, B. Sohr, D. Ellmer, C. Hametner, J. Fröhlich, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10322-10330.
- [471] N. E. Leadbeater, B. J. Tominack, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8653-8656.

- [472] M. M. Hansmann, A. López-Andarias, E. Rettenmeier, C. Egler-Lucas, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, C. Romero-Nieto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1196-1199; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 1212-1216.
- [473] Q. Huang, J. A. Hunter, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3437-3444.

Conclusion générale et perspectives

Les travaux réalisés au cours de ce doctorat se sont basés sur un axe principal : le développement de méthodologies permettant d'introduire efficacement des groupements fluorés sur des molécules organiques.

Dans un premier temps, je me suis focalisé sur la trifluorométhylthiolation, thématique qui constituait un « hot topic » à l'heure où j'ai débuté ce doctorat (octobre 2014). Deux réactifs permettant d'introduire le groupement SCF_3 de manière directe et électrophile avait déjà été synthétisés au laboratoire : à savoir les trifluorométhanesulfénamides **1a** et **1b**. Des travaux antérieurs à mon arrivée au sein du groupe ont montré le transfert de l'espèce $^+\text{SCF}_3$ sur divers nucléophiles. Le premier chapitre rapporte l'utilisation de la « seconde génération » (**1a**) avec divers types de substrats de départ : des acides boroniques, des dérivés halogénés et hydroxylés. A notre surprise, le réactif **1a** a montré une dualité en terme de réactivité. En présence d'iodures, il est possible de générer l'anion $^-\text{SCF}_3$ *in situ* permettant ainsi la trifluorométhylthiolation d'électrophiles (*i.e.* dérivés halogénés et hydroxylés). L'extension aux analogues perfluorés a également été réalisée à partir des perfluoroalcanesulfénamides correspondants. Cette modulation de réactivité offre un large panel de substrats pouvant être trifluorométhylthiolés.

L'essor de la chimie du SCF_3 au début des années 2010 a permis de développer une multitude de méthodes permettant d'introduire efficacement ce motif. Néanmoins, l'introduction énantiosélective reste aujourd'hui encore limitée à des substrats spécifiques (*e.g.* oxindoles, β -cétoesters cycliques, cyclisation intramoléculaire ou réarrangement sigmatropique).

Dans un second temps, nous avons orienté mes travaux de recherche vers la fluoroalkylsélénoylation et l'élaboration de nouveaux réactifs. En effet, très peu de méthodologies sont aujourd'hui décrites dans la littérature. Le second chapitre rapporte la synthèse des pré-réactifs **1f-m** et leurs utilisations dans des réactions de fluoroalkylsélénoylation. Ces derniers ont permis d'introduire, *via* une procédure monotope en deux étapes, les motifs de type SeR_F sur divers nucléophiles : des composés (hétéro)aromatiques plus ou moins riches en électrons, des espèces organométalliques et des alcynes. L'action du chlorure de sulfuryle sur les pré-réactifs **1f-m** permet de former *in situ*

les espèces actives de type Cl-SeR_F qui réagissent dans un second temps avec des nucléophiles. Ces pré-réactifs constituent à ma connaissance les seuls réactifs électrophiles rapportés dans la littérature.

A terme, il serait intéressant d'élaborer de nouveaux réactifs permettant de s'affranchir de l'activation au chlorure de sulfuryle élargissant ainsi le champ d'application de la fluoroalkylsélénoylation.

D'un point de vue général et personnel, je suis convaincu que la recherche fondamentale reste essentielle aujourd'hui au monde de la science. Il n'est pas nécessaire d'avoir dans l'immédiat la réponse à la fameuse question : « A quoi ça sert ? ». Celle-ci peut venir quelques années plus tard.

« Si nous ne faisons pas de recherche fondamentale qui le fera ?

Laissez-nous tranquilles avec les applications »

Jean-Marie Lehn, Prix Nobel de chimie 1987

Title: Recent advances in trifluoromethylthiolation and fluoroalkylselenolation

Organofluorine compounds are widely known for their various applications (*e.g.* pharmaceutical and agrochemical industry, materials) whereas only a dozen have been identified in nature. This difference is due to the unique properties of the fluorine atom: lipophilicity, metabolic stability, conformation, *etc.* The combination of heteroatoms with a fluorinated moiety is able to modulate these properties. Therefore, since early 2010s, many efforts have been devoted to introduce the SCF₃ moiety onto molecules. This substituent shows high lipophilicity (Hansch-Leo parameter: $\pi = 1,44$). By the end of 2000s, the Billard's group developed reagents, named trifluoromethanesulfenamides, able to perform trifluoromethylthiolation on a large range of nucleophiles in a direct and electrophilic fashion. Recently, the « second generation » of trifluoromethanesulfenamides has demonstrated another reactivity. Indeed, in the presence of iodide anion, the polarity of the sulfur atom is inverted allowing reactions with electrophiles. Therefore, this stable reagent is able to react with both electrophiles and nucleophiles.

Selenium constitutes an essential nutriment to humans. However, only a few methodologies have been developed to introduce SeR_F moieties onto molecules. Lately, our group reported the synthesis of diverse pre-reagents able to perform the fluoroalkylselenolation of various nucleophiles in a direct and electrophilic fashion. The range of fluoroalkylselenolated moieties offers modulation of molecules' physicochemical properties. Finally and for the first time, the Hansch-Leo parameter of SeCF₃ moiety has been measured ($\pi = 1,29 \pm 0,14$), establishing this substituent as one of the most lipophilic ones. Many recent advances have been made and published on the topic but there is clearly room for improvement. Therefore, further efforts need to be dedicated for the development of new methodologies and reagents.

Titre : Nouvelles avancées en trifluorométhylthiolation et fluoroalkylsélénolation

Les molécules organiques fluorées sont de plus en plus représentées dans une grande diversité de domaines (*e.g.* industrie pharmaceutique et agroalimentaire, matériaux, *etc.*) malgré leur faible occurrence dans la nature. Ceci est dû aux propriétés uniques de l'atome de fluor : lipophilie, stabilité métabolique, conformation, *etc.* L'association d'un groupement fluoré avec un hétéroatome permet d'obtenir de nouvelles propriétés. C'est pourquoi au début des années 2010, certains groupes de recherche se sont focalisés sur la chimie du SCF₃ et son introduction sur des molécules organiques. En effet, ce motif présente un des caractères lipophiles les plus élevés (paramètre de Hansch-Leo : $\pi = 1,44$). A la fin des années 2000, le

groupe de Thierry Billard a développé une série de réactifs, les trifluorométhanésulfénamides, permettant de trifluorométhylthioler de manière directe et électrophile une large gamme de nucléophiles. Récemment, nous avons démontré que la « seconde génération » des trifluorométhanésulfénamides pouvait réagir de manière nucléophile par inversion de polarité en présence d'iodures. Ce réactif stable en condition aérobie présente donc deux réactivités différentes suivant les conditions de la réaction.

Contrairement à son analogue soufré, très peu de méthodologies ont été développées afin d'introduire le motif SeR_F sur des molécules bien que le sélénium constitue un nutriment essentiel chez l'être humain. L'année dernière, nous avons rapporté la synthèse d'une série de pré-réactifs permettant la fluoroalkylsélénoylation directe et électrophile de divers nucléophiles. La diversité des groupements fluoroalkylséléniés permet donc d'obtenir une modulation des propriétés physico-chimiques. Enfin, le paramètre de Hansch-Leo de SeCF_3 a été mesuré pour la première fois ($\pi = 1,29 \pm 0,14$) et montre que ce motif est l'un des plus lipophiles derrière son analogue soufré. Bien que des avancées majeures aient été réalisées récemment, la marge de progression autour de cette chimie est encore grande. C'est pourquoi il faut continuer les efforts dans le développement de nouveaux réactifs et de nouvelles méthodologies.

Discipline

Chimie organique

Key words

Fluorine, trifluorométhylthiolylation, trifluorométhanésulfénamide, soufre, fluoroalkylsélénoylation, trifluorométhylsélényl chlorure, sélénium.

Mots clés

Fluor, trifluorométhylthiolylation, trifluorométhanésulfénamide, soufre, fluoroalkylsélénoylation, chlorure de trifluorométhylsélényle, sélénium.

Laboratoire

Equipe SURCOOF (Bâtiment Raulin, 4^{ème} étage)

ICBMS – Institut de Chimie de Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (UMR 5246)

Université Claude Bernard – Lyon 1

43 Bd. du 11 Novembre 1918

69622 Villeurbanne Cedex – France