



**HAL**  
open science

# Chimie du soufre et du fluor : méthodes et réactifs pour l'introduction directe du motif SCF3

Hélène Chachignon

► **To cite this version:**

Hélène Chachignon. Chimie du soufre et du fluor : méthodes et réactifs pour l'introduction directe du motif SCF3. Chimie organique. Normandie Université, 2018. Français. NNT : 2018NORMIR11 . tel-01997219

**HAL Id: tel-01997219**

**<https://theses.hal.science/tel-01997219>**

Submitted on 28 Jan 2019

**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.



Normandie Université

**THESE**

**Pour obtenir le diplôme de doctorat**

**Spécialité Chimie**

**Préparée au sein du laboratoire COBRA**

**Chimie du Soufre et du Fluor : Méthodes et Réactifs pour  
l'Introduction Directe du Motif SCF<sub>3</sub>**

**Présentée et soutenue par  
Hélène CHACHIGNON**

**Thèse soutenue publiquement le 28 septembre 2018  
devant le jury composé de**

Mme Fabienne Grellepois	Maître de conférences à l'Université de Reims Champagne-Ardenne	Rapporteuse
Mr Maxime Vitale	Chargé de Recherche au CNRS - ENSCP - Chimie ParisTech	Rapporteur
Mr Thierry Lequeux	Professeur à l'Université de Caen	Examineur
Mr Hikaru Yanai	Associate Professor -Tokyo University of Pharmacy and Life Science	Invité
Mr Dominique Cahard	Directeur de Recherche au CNRS - UMR 6014 COBRA	Directeur de thèse

**Thèse dirigée par Dominique CAHARD, laboratoire COBRA**

# Remerciements

---

Je tiens à remercier en premier lieu Madame Fabienne Grellepois, Maître de conférences à l'Université de Reims Champagne Ardenne, Monsieur Maxime Vitale, Chargé de recherche CNRS à Chimie ParisTech, Monsieur Thierry Lequeux, Professeur à l'Université de Caen et Monsieur Hikaru Yanai, Associate Professor à la Tokyo University of Pharmacy and Life Science d'avoir accepté d'examiner et de juger mes travaux de thèse.

Ces travaux ayant été réalisés au sein de l'UMR 6014 COBRA, mes remerciements vont au Professeur Xavier Pannecoucke, qui en assure la direction, pour m'avoir accueillie dans cet institut, ainsi que dans l'équipe « Synthèse de Biomolécules Fluorées ». Je remercie par ailleurs l'ensemble des membres de l'équipe que j'ai eu le plaisir de côtoyer durant ces trois dernières années.

Je remercie bien entendu chaleureusement mon directeur de thèse, le Docteur Dominique Cahard, pour m'avoir transmis le goût de la chimie du fluor en me donnant l'opportunité de travailler sur de nombreux projets intéressants et enrichissants, mais surtout pour s'être toujours montré disponible, compréhensif, prévenant et encourageant.

Mes remerciements vont également à Mayaka Maeno, à Jun-Liang Zeng et au Docteur Evgeniy Kondrashov, qui ont contribué à la mise en œuvre d'une partie de ces projets, et avec qui j'ai été ravie de collaborer.

Je remercie de plus le Docteur Julien Brioché, mon enseignant référent, pour l'attention qu'il a porté à mes avancées tout au long de ma thèse.

J'adresse aussi mes remerciements à tous les analystes qui m'ont grandement assistée dans l'exécution de ce travail, dont Elisabeth Roger pour les spectres IR, Albert Marcual pour les spectres HRMS Morgane Sanselme, pour les analyses RX, et tout particulièrement Laetitia Bailly et Emilie Petit pour la réalisation de nombreuses HPLC chirales, et surtout leur inentamable persévérance malgré les difficultés rencontrées. Je remercie qui plus est le Docteur Vincent Tognetti pour les calculs théoriques de MEP.

Je suis également extrêmement reconnaissante envers le Professeur Feng-Ling Qing du Shanghai Institute of Organic Chemistry et le Professeur Norio Shibata du Nagoya Institute of Technology, pour m'avoir permis d'intégrer leurs laboratoires respectifs pendant un mois, et ainsi de faire l'expérience de la chimie du fluor, mais aussi du quotidien en Chine et au Japon.

## Remerciements

---

Toute ma gratitude va évidemment à ma famille et mes amis, qui ont contribué à adoucir l'expérience parfois éprouvante qu'ont pu représenter ces trois ans de doctorat.

Pour finir, je remercie Kévin pour avoir traversé l'épreuve de la thèse à mes côtés, et pour avoir été présent sans faillir, peu importe les circonstances.

# Table des matières

---

<b>Abréviations .....</b>	<b>9</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>11</b>
<b>I. Généralités à propos de l'atome de fluor .....</b>	<b>11</b>
I.1. Caractéristiques de l'atome de fluor et propriétés des molécules fluorées.....	11
I.2. Présence de l'atome fluor dans notre environnement .....	14
I.2.1. Composés inorganiques.....	14
I.2.2. Composés organiques.....	16
I.3. Influence de l'atome de fluor en synthèse organique .....	16
I.3.1. Impact sur la réactivité.....	17
I.3.1.1. Introduction de motifs fluorés.....	17
I.3.1.2. Réactivité des substrats fluorés .....	18
I.3.2. Impact sur la sélectivité .....	19
I.3.3. Impact sur les mécanismes réactionnels .....	20
<b>II. Le motif SCF<sub>3</sub>, groupement émergent d'intérêt .....</b>	<b>22</b>
II.1. Propriétés des molécules porteuses du groupement SCF <sub>3</sub> .....	22
II.2. Méthodes d'introduction du groupement SCF <sub>3</sub> .....	23
<b>III. Objectifs de la thèse .....</b>	<b>24</b>
<b>Chapitre 1 : CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, un réactif polyvalent pour l'introduction de motifs fluorés.....</b>	<b>25</b>
<b>I. Trifluorométhylthiolation électrophile via la réduction de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl .....</b>	<b>25</b>
I.1. Etat de l'art : Réactifs de trifluorométhylthiolation électrophile.....	25
I.1.1. Réactifs <i>N</i> -SCF <sub>3</sub> .....	25
I.1.2. Réactifs <i>O</i> -SCF <sub>3</sub> .....	32
I.1.3. Réactifs SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> .....	34
I.1.4. Réactifs SO <sub>2</sub> SCF <sub>3</sub> .....	36
I.1.5. Trifluorométhylthiolation oxydante.....	36
I.1.6. Note .....	38

I.2. Concept : CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Cl, un réactif aux multiples usages.....	38
I.3. Mise en œuvre et optimisation des conditions réactionnelles.....	41
I.4. Etendue de la réaction .....	45
I.5. Extension à des sources analogues de motifs SCF <sub>2</sub> R.....	47
I.5.1. Utilisation de l'anhydride triflique .....	48
I.5.2. Perfluoroalkylthiolation de l'indole .....	49
I.6. Etude mécanistique.....	50
I.6.1. Identification de l'espèce active .....	50
I.6.2. Proposition de mécanisme .....	52
I.6.3. Rôle déterminant de l'atome de fluor .....	52
<b>II. Réduction interrompue de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl pour la trifluorométhylsulfonylation électrophile</b> .....	<b>54</b>
II.1. Concept.....	54
II.2. Etat de l'art : Accès aux molécules porteuses du groupement SOCF <sub>3</sub> .....	55
II.2.1. Construction indirecte du motif SOCF <sub>3</sub> .....	55
II.2.2. Trifluorométhylsulfonylation directe .....	56
II.3. Optimisation des conditions réactionnelles .....	61
II.4. Etendue de la réaction.....	63
II.5. Extension à l'introduction du groupement SOCF <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me .....	66
<b>III. Conclusion et Perspectives .....</b>	<b>67</b>
<b>Chapitre 2 : Synthèse de dérivés d'acides α-aminés et d'amines β- et γ-SCF<sub>3</sub></b> <b>chiraux.....</b>	<b>69</b>
<b>I. Intérêt et voies d'accès aux acides α-aminés SCF<sub>3</sub>.....</b>	<b>69</b>
I.1. Intérêt des acides α-aminés SCF <sub>3</sub> .....	69
I.2. Méthodologies disponibles pour l'obtention d'acides aminés SCF <sub>3</sub> .....	69
I.2.1. Construction indirecte du groupement SCF <sub>3</sub> .....	69
I.2.2. Introduction directe du motif SCF <sub>3</sub> .....	71
<b>II. Trifluorométhylthiolation nucléophile de sulfamidates cycliques.....</b>	<b>72</b>
II.1. Etat de l'art : utilisations de sulfamidates cycliques en synthèse organique.....	72

II.2. Etat de l'art : trifluorométhylthiolation nucléophile.....	74
II.2.1. Réactifs organométalliques de structure $MSCF_3$ .....	74
II.2.2. Réactifs organiques.....	79
II.2.3. Génération <i>in situ</i> de l'anion $-SCF_3$ .....	81
II.3. Concept et mise en application.....	82
II.3.1. Synthèse des substrats.....	83
II.3.2. Synthèse des réactifs de trifluorométhylthiolation nucléophile.....	84
II.3.3. Optimisation des conditions réactionnelles.....	85
II.4. Etendue de la réaction.....	86
II.4.1. Synthèse d'amines $\beta$ - et $\gamma$ - $SCF_3$ .....	86
II.4.2. Synthèse d'acides $\alpha$ -aminés $\beta$ - et $\gamma$ - $SCF_3$ .....	88
II.5. Incorporation de l'ester éthylique de la $S$ - $CF_3$ -L-cystéine dans un di- et un tri-peptide	89
II.6. Introduction de groupements $SCF_2R$ sur des sulfamidates cycliques.....	91
<b>III. Conclusion et perspectives.....</b>	<b>92</b>
<b>Chapitre 3 : Synthèse d'alcools <math>\beta</math>-<math>SCF_3</math> et d'acides carboxyliques <math>\alpha</math>-<math>SCF_3</math> chiraux.....</b>	<b>94</b>
<b>I. Etat de l'art : construction asymétrique de carbones stéréogènes porteurs du groupement <math>SCF_3</math>.....</b>	<b>94</b>
I.1. Trifluorométhylthiolation directe.....	94
I.1.1. Réactions énantiosélectives.....	94
I.1.1.1. Via une source achirale de $SCF_3$ .....	94
I.1.1.2. Via un réactif chiral de trifluorométhylthiolation.....	101
I.1.2. Réaction diastéréosélective.....	103
I.2. Approche par « briques moléculaires ».....	103
<b>II. Trifluorométhylthiolation électrophile diastéréosélective d'oxazolidinones chirales.....</b>	<b>106</b>
II.1. Concept et mise en œuvre.....	106
II.1.1. Synthèse des substrats.....	107
II.1.1. Synthèse des réactifs de trifluorométhylthiolation électrophile.....	108
II.1.2. Optimisation des conditions réactionnelles.....	110

II.2. Mécanisme et stéréochimie de la réaction.....	111
II.3. Etendue de la réaction.....	112
II.3.1. Trifluorométhylthiolation de <i>N</i> -acyl oxazolidinones $\alpha$ -substituées par des chaînes aliphatiques.....	112
II.3.2. Trifluorométhylthiolation de <i>N</i> -acyl oxazolidinones $\alpha$ -substituées par des groupements aryles.....	114
II.4. Clivage de l'auxiliaire chiral .....	116
II.4.1. Réduction en alcool.....	116
II.4.2. Synthèse des esters $\alpha$ -SCF <sub>3</sub> .....	118
II.4.2.1. Via estérification des acides carboxyliques correspondants .....	118
II.4.2.2. Accès direct à partir des <i>N</i> -acyl oxazolidinones SCF <sub>3</sub> .....	120
II.4.2.3. Via l'oxydation d'alcools $\beta$ -SCF <sub>3</sub> énantiopurs puis estérification des acides obtenus.....	121
II.4.2.4. Conditions optimisées pour la synthèse d'esters $\alpha$ -SCF <sub>3</sub> énantioenrichis.....	122
II.4.2.5. Rôle de l'atome de soufre .....	122
<b>III. Conclusion .....</b>	<b>123</b>
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>124</b>
<b>Partie expérimentale.....</b>	<b>126</b>
<b>I. General information.....</b>	<b>126</b>
<b>II. CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, a versatile reagent for introduction of fluorinated motifs.....</b>	<b>127</b>
II.1. Electrophilic trifluoromethylthiolation through the reduction of CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Cl.....	127
II.1.1. Synthesis of the perfluoroalkylsulfonyl chloride MeCO <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> Cl.....	127
II.1.2. General procedure for the RCF <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> Cl/PMe <sub>3</sub> mediated electrophilic perfluoroalkylthiolation .....	127
II.1.3. Characterization of the obtained SCF <sub>2</sub> R compounds .....	128
II.2. Electrophilic trifluoromethylsulfinylation through the interrupted reduction of CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Cl.....	143
II.2.1. General procedure for the RCF <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> Cl/PCy <sub>3</sub> mediated electrophilic perfluoroalkylsulfinylation.....	143
II.2.2. Characterization of the obtained SOCF <sub>2</sub> R compounds .....	144

<b>III. Synthesis of chiral enantiopure <math>\beta</math>- and <math>\gamma</math>-SCF<sub>3</sub> amines and <math>\alpha</math>-amino esters.....</b>	<b>158</b>
III.1.1. Synthesis of nucleophilic trifluoromethylthiolation reagents.....	158
III.1.2. Synthesis of cyclic sulfamidates .....	160
III.1.3. General procedure for the nucleophilic trifluoromethylthiolation of cyclic sulfamidates.....	161
III.1.4. Characterization of the obtained chiral $\beta$ - and $\gamma$ -SCF <sub>3</sub> amines and $\alpha$ -amino esters .....	161
III.1.5. Synthesis and characterization of di-and tripeptides .....	172
<b>IV. Diastereoselective trifluoromethylthiolation of chiral oxazolidinones .....</b>	<b>175</b>
IV.1.1. Synthesis of electrophilic trifluoromethylthiolation reagents.....	175
IV.1.2. Synthesis of the chiral <i>N</i> -acyl oxazolidone derivatives.....	177
IV.1.3. General procedure for the diastereoselective electrophilic trifluoromethylthiolation of chiral <i>N</i> -acyl oxazolidinones.....	177
IV.1.4. Characterization of the obtained trifluoromethylthiolated products.....	178
IV.1.5. General procedure for the reduction of the trifluoromethylthiolated products into alcohols.....	193
IV.1.6. Characterization of the obtained $\beta$ -SCF <sub>3</sub> alcohols .....	193
IV.1.7. Synthesis and characterization of an $\alpha$ -SCF <sub>3</sub> carboxylic acid and ester.....	195
<b>Curriculum Vitae.....</b>	<b>197</b>

# Abréviations

---

4-MeO-ppy	2-(4-méthoxyphényl)pyridine
Ac	acétyl
Alk	alkyl
Ar	aryl
Aux	auxiliaire chiral
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Bu	butyl
CBz	carboxybenzyl
CCM	chromatographie sur couche mince
CFC	chlorofluorocarbone
COD	1,5-cyclooctadiène
Cy	cyclohexyl
Cys	cystéine
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
dap	2,9-bis( <i>para</i> -anisyl)-1,10-phénantroline
DAST	trifluorure de diéthylaminosulfure
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
dF(CF <sub>3</sub> )ppy	2-(2,4-difluorophényl)-5-(trifluorométhyl)pyridine
(DHQD) <sub>2</sub> Pyr	hydroquinidine-2,5-diphényl-4,6-pyrimidinediyl diéther
DMAP	diméthylaminopyridine
dmbpy	4,4'-diméthoxybipyridine
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DPPBz	1,2-bis(diphénylphosphino)benzène
dr	rapport diastéréoisomérique
dtbbpy	4,4'-di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridine
EDC	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
ee	excès énantiomérique
éq	équivalents
er	rapport énantiomérique
es	énantiospécificité
Et	éthyl
Fmoc	fluorénylméthoxycarbonyl
GC-MS	chromatographie en phase gazeuse – spectrométrie de masse
GP	groupe protecteur

## Abréviations

---

HCFC	hydrochlorofluorocarbones
HFC	hydrofluorocarbones
HMDS	hexaméthyldisilazane
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HOBT	hydroxybenzotriazole
HPLC	chromatographie en phase liquide à haute performance
IPrAuCl	chloro[1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène]or(I)
mCPBA	acide métachloroperbenzoïque
MeCN	acétonitrile
MeOH	méthanol
Ns	nosyle (4-nitrobenzènesulfonyl)
Nf	nonaflyle (perfluoro-1-butanesulfonyl)
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzènesulfonimide
NMM	<i>N</i> -méthylmorpholine
NMP	<i>N</i> -méthylpyrrolidone
<i>o</i> -Tol	<i>ortho</i> -tolyl
PDFA	Ph <sub>3</sub> P <sup>+</sup> CF <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
Ph	phényl
Phe	phénylalanine
PhF	9-(9-phénylfluorényl)
PIDA	diacétate d'iodobenzène
PMB	4-méthoxybenzyle
Ppy	2-phénylpyridine
RMN	résonance magnétique nucléaire
RX	rayons X
SAM	<i>S</i> -adénosylméthionine
Ser	sérine
ta	température ambiante
TASF	tris(diméthylamino)sulfonium difluorotriméthylsilicate
TCCA	acide trichloroisocyanurique
TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl
Tf	triflyl (trifluorométhanesulfonyl)
THF	tétrahydrofurane
TMS	triméthylsilyl
TNS-Tf	<i>N</i> -trifluorométhyl- <i>N</i> -nitrosométhanesulfonamide
Ts	tosyl ( <i>para</i> -toluènesulfonyl)

# Introduction

---

## I. Généralités à propos de l'atome de fluor

### I.1. Caractéristiques de l'atome de fluor et propriétés des molécules fluorées

Depuis plusieurs décennies, l'atome de fluor attire grandement l'attention de la communauté scientifique en raison de ses propriétés remarquables. Parmi ces dernières peuvent notamment être citées son électronégativité notoire, qui s'avère être la plus élevée du tableau périodique sur l'échelle de Pauling ( $\chi_F = 3,98$ , contre  $\chi_C = 2,55$  ;  $\chi_O = 3,44$  ;  $\chi_{Cl} = 3,16$ ), mais également sa petite taille, ainsi que sa faible polarisabilité. Ces caractéristiques contribuent à l'importante polarisation de la liaison C-F du carbone  $sp^3$  ( $\delta^+$ ) vers le fluor ( $\delta^-$ ), lui attribuant un caractère partiellement ionique, dont découle une très forte énergie de liaison. (Pour  $CH_3X$  : C-F : 108.3 kcal/mol ; C-H : 104.3 kcal/mol ; C-C : 88.8 kcal/mol ; C-Cl : 82.9 kcal/mol).<sup>1</sup>

Du fait de ses spécificités, l'atome de fluor dispose d'une influence non négligeable sur les propriétés des molécules auxquelles il est lié. Cette faculté à moduler lesdites propriétés est tout particulièrement bien illustrée par l'exemple de la lipophilie, qui peut être fortement impactée par la présence de groupements fluorés. Pour ce qui est des composés aromatiques, ou plus généralement des systèmes possédant des électrons  $\pi$ , la substitution d'un atome d'hydrogène par un motif fluoré mène typiquement à une augmentation de la lipophilie de la molécule, ce qui se traduit par une hausse de son coefficient de partage entre l'octanol et l'eau  $P$ . Dans le cas précis du benzène, il en résulte ainsi un paramètre de Hansch  $\pi_x$  (où  $\pi_x = \log P_{C_6H_5X} - \log P_{C_6H_6}$ ) positif, comme reporté dans le Tableau 1.<sup>2</sup>

X	$\pi_x$
F	0,14
CH <sub>3</sub>	0,56
CF <sub>3</sub>	0,88
OCH <sub>3</sub>	- 0,02
OCF <sub>3</sub>	1,04
SCH <sub>3</sub>	0,61
SCF <sub>3</sub>	1,44

Tableau 1 : Paramètres de Hansch  $\pi_x$  de benzènes monosubstitués

---

<sup>1</sup> Bégulé, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *Chimie Bioorganique et Médicinale du Fluor*; Savoirs Actuels; EDP Sciences, **2005**.

<sup>2</sup> a) Ojima, I. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*; Wiley-Blackwell, **2009**. b) Hansch, C.; Leo, A.; Unger, S. H.; Kim, K. H.; Nikaitani, D.; Lien, E. J. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1207–1216.

Au contraire, pour les chaînes aliphatiques, la tendance inverse est globalement observée: la fluoration d'alcane débouche généralement sur une diminution de la valeur du  $\log P$  (Tableau 2).<sup>1,3</sup>

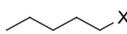
R-X	$\log P_{R-H}$	$\log P_{R-F}$	$\log P_{R-F} - \log P_{R-H}$
	1,81	0,75	- 1,06
	3,11	2,33	- 0,78

Tableau 2 :  $\log P$  de composés aliphatiques

La lipophilie n'est néanmoins pas la seule propriété moléculaire sur laquelle l'incorporation d'un atome de fluor influe. En effet, du fait de sa nature fortement électro-négative précédemment évoquée, la présence de cet atome se traduit par des modifications drastiques de l'acidité ou la basicité des groupements fonctionnels voisins.

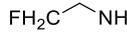
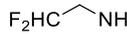
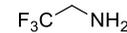
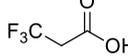
Amines	$pK_a$	Alcools	$pK_a$
	10,7		16,0
	9,0		12,4
	7,3	<b>Acides carboxyliques</b>	<b><math>pK_a</math></b>
	5,7		4,9
			3,1

Tableau 3 : Influence du fluor sur le  $pK_a$  d'amines, d'alcools et d'acides carboxyliques

Ainsi, comme en témoignent les valeurs de  $pK_a$  reportées dans le Tableau 3, la fluoration tend à diminuer grandement la basicité des amines, et à augmenter notablement l'acidité des alcools et des acides carboxyliques.<sup>4</sup>

Il est intéressant de mentionner que l'atome de fluor peut être exploité en tant qu'isostère de l'atome d'hydrogène ou du groupement hydroxyle, principalement pour des raisons stériques : la valeur de son rayon de Van de Waals est effectivement intermédiaire entre ceux de l'hydrogène et de l'oxygène (F: 1,47 Å; H: 1,20 Å; O: 1,52 Å).<sup>1</sup> Cependant, ce type de substitution impacte le moment dipolaire de la molécule et peut aussi aboutir à une

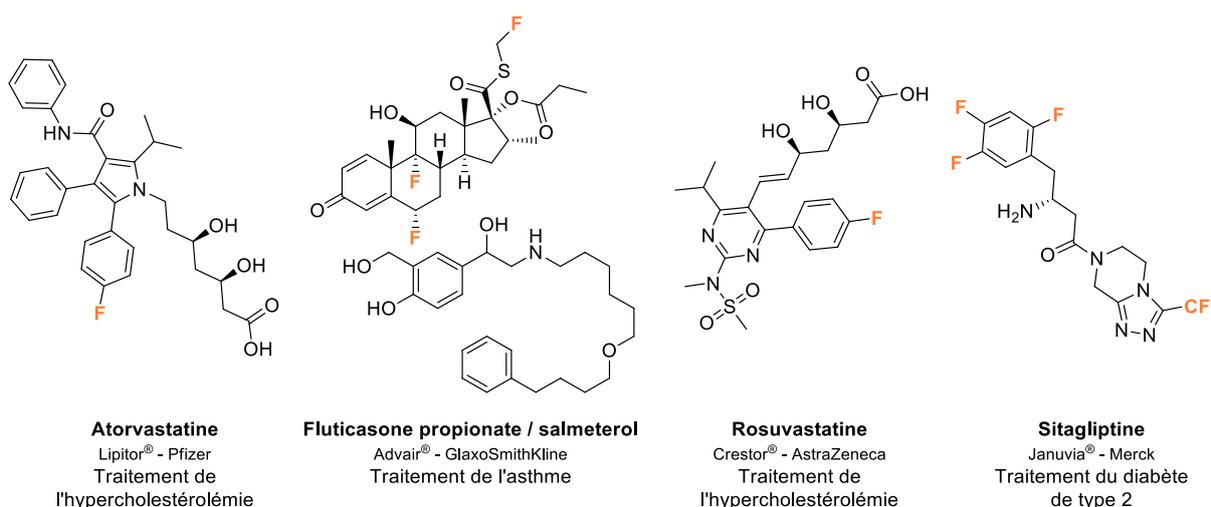
<sup>3</sup> Haynes, W. M. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 92nd ed.; CRC Press: Boca Raton, **2011**.

<sup>4</sup> a) Morgenthaler, M.; Schweizer, E.; Hoffmann-Röder, A.; Benini, F.; Martin, R. E.; Jaeschke, G.; Wagner, B.; Fischer, H.; Bendels, S.; Zimmerli, D.; Schneider, J.; Diederich, F.; Kansy, M.; Müller, K. *ChemMedChem* **2007**, *2*, 1100–1115. b) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359–4369.

transformation de la conformation de la molécule de départ. Ce phénomène est notamment observé lors du remplacement du méthyle du méthoxybenzène par un groupement  $\text{CF}_3$ . En effet, si le méthoxybenzène adopte usuellement une conformation plane, ce n'est pas le cas du trifluorométhoxybenzène, pour lequel le motif  $\text{OCF}_3$  se trouve hors du plan de l'aromatique, présentant un angle diédral  $\text{C-C-O-C}$  pouvant aller jusqu'à  $90^\circ$ .<sup>5</sup>

Globalement, l'atome de fluor se révèle donc être un outil attractif pour la conception de molécules bioactives. Effectivement, grâce à l'ensemble des caractéristiques préalablement détaillées, l'introduction de groupements fluorés sur un composé organique représente un bon moyen d'ajuster certains de ses paramètres pharmacocinétiques, dont sa biodisponibilité (via, entre autres, le contrôle de sa capacité à passer les membranes cellulaires, très dépendante de sa lipophilie et de son  $\text{pK}_a$ ), sa stabilité métabolique, ou encore sa sélectivité à l'encontre d'une cible donnée.<sup>6,7</sup>

Par conséquent, les molécules fluorées sont naturellement très plébiscitées dans les domaines de la chimie médicinale et de l'agrochimie.



**Figure 1 : Médicaments fluorés les plus vendus depuis 1996 (2012)**

<sup>5</sup> a) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330. b) Böhm, H.-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637–643.

<sup>6</sup> Pour une sélection de revues à propos du fluor en chimie médicinale et en agrochimie, voir : a) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359–4369. b) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881–1886. c) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432–2506. d) Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315–8359. e) Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422–518. f) Maienfisch, P.; Hall, R. G. *Chim. Int. J. Chem.* **2004**, *58*, 93–99. g) Jeschke, P. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570–589. h) Theodoridis, G. Chapter 4 Fluorine-Containing Agrochemicals: An Overview of Recent Developments. In *Advances in Fluorine Science*; Elsevier, **2006**; Vol. 2, pp 121–175.

Ainsi, il a été estimé qu'en 2010, 20% des médicaments présents sur le marché contenaient au moins un atome de fluor.<sup>7</sup> Qui plus est, en 2016, trente-six de ces molécules figuraient parmi les deux-cent médicaments les plus vendus aux Etats-Unis.<sup>8</sup> On retrouve également quatre composés fluorés dans la liste des dix-huit médicaments les plus vendus depuis 1996 publiée par Forbes en 2012, dont, en tête, le Lipitor, développé par Pfizer (Figure 1).<sup>9</sup>

Quant aux produits agrochimiques, les molécules fluorées représentaient 30 à 40% de ceux présents sur le marché en 2006.<sup>10</sup> On trouve parmi eux une majorité d'herbicides, des insecticides, et des fongicides.<sup>6g</sup> Trois d'entre eux sont listés sur la Figure 2.

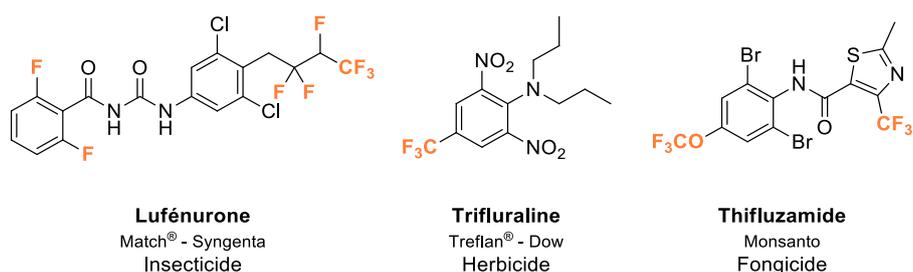


Figure 2 : Exemples de produits agrochimiques fluorés

## I.2. Présence de l'atome fluor dans notre environnement

### I.2.1. Composés inorganiques

Etant donné le grand intérêt des molécules incluant des atomes de fluor, il est légitime de s'interroger sur les ressources naturelles à disposition pour cette catégorie de composés. Le fluor est le treizième élément le plus abondant de la croûte terrestre, représentant environ 0.065% de cette dernière ; les minéraux la composant constituent la grande majorité du fluor naturel. Peuvent être notamment citées la fluorine, ou fluorite ( $\text{CaF}_2$ ), prépondérante, ainsi que la cryolite ( $\text{Na}_3\text{AlF}_6$ ) et les fluorapatites (dont  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$ ).<sup>11</sup> On retrouve aussi du fluor dans les eaux souterraines, principalement via le lessivage des roches précédemment évoquées, mais à des teneurs bien moins élevées, du fait de la faible solubilité des fluorures minéraux dans l'eau. A titre d'exemple, l'eau de mer contient seulement 1,3 ppm de fluorures, contre 19 000 ppm de chlorures.<sup>12</sup>

<sup>7</sup> O'Hagan, D. J. *Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1071–1081.

<sup>8</sup> a) McGrath, N. A.; Brichacek, M.; Njardarson, J. T. *J. Chem. Educ.* **2010**, *87*, 1348–1349. b) Njardarson Web site : <http://njardarson.lab.arizona.edu/content/top-pharmaceuticals-poster> (consulté en avril 2018).

<sup>9</sup> King, S. The Best Selling Drugs Since 1996 - Why AbbVie's Humira Is Set To Eclipse Pfizer's Lipitor. *Forbes*. **2013**.

<sup>10</sup> Thayer, A. M. *Chem. Eng. News* **2006**, *84*, 15–24.

<sup>11</sup> Atwood, D. A. Fluorine: Inorganic Chemistry. In *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, **2006**.

<sup>12</sup> Harper, D. B.; O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 123–133.

De plus, le volcanisme contribue à l'émission de fluor dans l'atmosphère, principalement sous forme d'acide fluorhydrique HF.<sup>13</sup>

La plus exploitée de ces sources de fluorures reste néanmoins la fluorine, qui est à l'origine de la grande majorité de la production industrielle de HF, dont est issu, directement ou non, l'essentiel des molécules fluorées commerciales (Figure 3).<sup>14</sup>

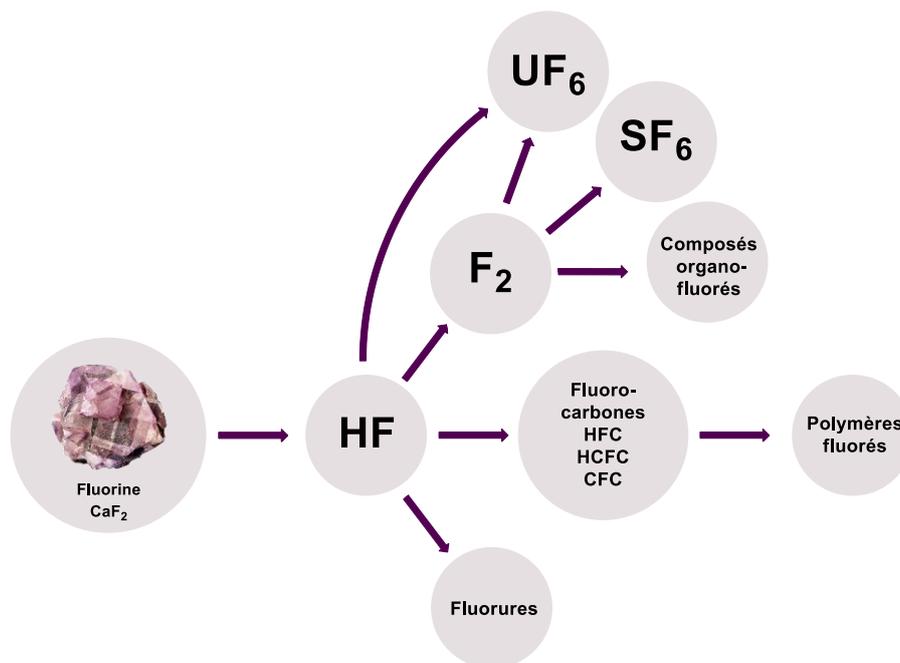


Figure 3 : Production de molécules fluorées à partir de la fluorine

En effet, l'obtention d'acide fluorhydrique ouvre notamment la porte à la synthèse du fluor élémentaire  $F_2$ . Celui-ci est principalement utilisé pour l'enrichissement de l'uranium, conjointement avec HF, ainsi que pour la production de  $SF_6$ . Le fluor gazeux est également exploité pour la génération de certains composés organofluorés, tels que  $NF_3$ ,  $ClF_3$ , ou encore le Selectfluor. En outre, divers fluorocarbones, dont des hydrofluorocarbones (HFC), hydrochlorofluorocarbones (HCFC) et chlorofluorocarbones (CFC), sont obtenus au moyen de l'acide fluorhydrique. Ces derniers peuvent par ailleurs donner accès à des polymères fluorés, dont le polytétrafluoroéthylène, plus connu sous le nom de Téflon®. Pour finir, HF peut aussi être converti en d'autres fluorures, qu'ils soient métalliques ( $NaF$ ) ou organiques ( $R_4NF$ ,  $HF.pyr$ ,  $Et_3N.3HF$ ).

<sup>13</sup> D'Alessandro, W. Human Fluorosis Related to Volcanic Activity: A Review; WIT Press, 2006; Vol. 1, pp 21–30.

<sup>14</sup> Aigueperse, J.; Mollard, P.; Devilliers, D.; Chemla, M.; Faron, R.; Romano, R.; Cuer, J. P. Fluorine Compounds, Inorganic. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2000.

## I.2.2. Composés organiques

Si les composés inorganiques fluorés sont bien représentés dans la nature, ce n'est pas pour autant le cas de leurs analogues organiques. En effet, ceux-ci sont bien plus rares, ayant été identifiés dans un nombre réduit de plantes et de microorganismes.<sup>12,15</sup>

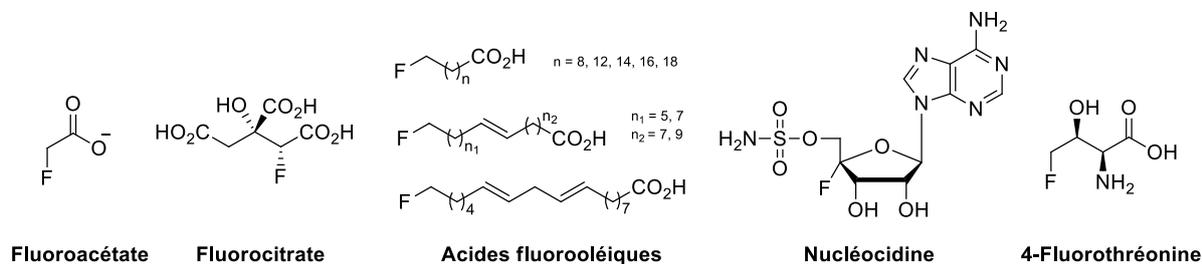


Figure 4 : Principales molécules organiques fluorées naturelles

Le fluoroacétate, qui est le plus répandu d'entre eux, ainsi que le fluorocitrate et les acides fluorooléiques sont issus de plantes et arbustes appartenant majoritairement au genre *Dichapetalum*, que l'on retrouve dans le sud, le centre et l'ouest de l'Afrique, mais aussi en Australie. La nucléocidine, quant à elle, est produite par la bactérie *Streptomyces calvus*, elle-même isolée dans des échantillons de terre en Inde.

Les mécanismes de biosynthèse de ces molécules sont à ce jour encore incertains. Néanmoins, leur compréhension a pu progresser avec la découverte de la fluorinase, une enzyme présente dans la bactérie *Streptomyces cattleya*, capable de catalyser la fluoration de la S-adénosylméthionine (SAM), menant à la formation subséquente de fluoroacétate, et de la 4-fluorothréonine (Schéma 1).<sup>16</sup>

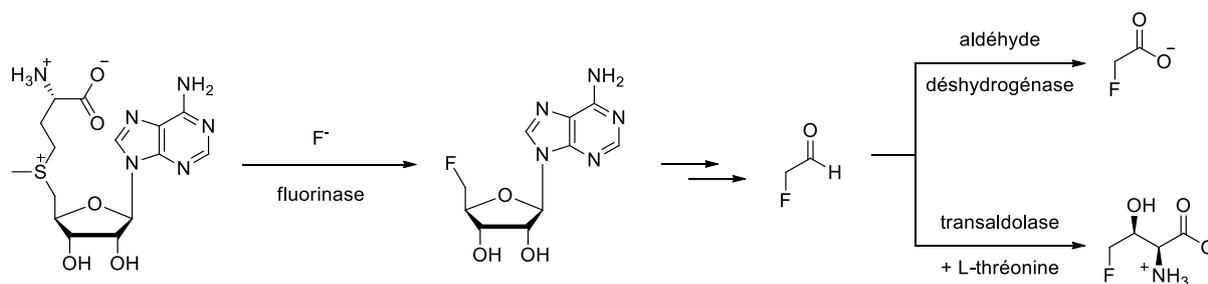


Schéma 1 : Biosynthèse du fluoroacétate et de la 4-fluorothréonine

## I.3. Influence de l'atome de fluor en synthèse organique

Comme il l'a été mentionné précédemment, les molécules organiques fluorées présentent un intérêt notable, en particulier dans les domaines de l'agrochimie et de la chimie médicinale, du

<sup>15</sup> O'Hagan, D.; Harper, D. B. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127–133.

<sup>16</sup> a) O'Hagan, D.; Schaffrath, C.; Cobb, S. L.; Hamilton, J. T. G.; Murphy, C. D. *Nature* **2002**, *416*, 279–279. b) Murphy, C. D.; Schaffrath, C.; O'Hagan, D. *Chemosphere* **2003**, *52*, 455–461. c) O'Hagan, D.; Deng, H. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 634–649.

fait de leurs propriétés d'exception. Toutefois, devant la faible abondance de ce type d'espèces dans la nature, le développement de composés bioactifs porteurs d'un ou plusieurs atomes de fluor repose essentiellement sur les épaules des chimistes. Cependant, leur synthèse est loin d'être anodine : en effet, les caractéristiques remarquables du fluor entrent encore une fois en jeu, et peuvent ainsi bouleverser les schémas classiques de réactivité, de sélectivité ou même impacter certains mécanismes réactionnels.<sup>17</sup>

### I.3.1. Impact sur la réactivité

La réactivité peut notamment être modifiée dans deux contextes différents : le transfert d'un groupement fluoré sur un substrat, ou la fonctionnalisation de composés porteurs d'atomes de fluor.

#### I.3.1.1. Introduction de motifs fluorés

Concernant l'introduction de motifs fluorés, la formation de liaisons C(aryl)-CF<sub>3</sub> par couplage au palladium représente un exemple parlant de changement notoire de réactivité imputable à l'atome de fluor. En effet, si la construction de liaisons C-C par ce type de méthode est monnaie courante en synthèse organique, la réalisation de telles réactions pour la trifluorométhylation s'est révélée être tout particulièrement délicate, l'étape d'élimination réductrice étant fortement défavorisée d'un point de vue thermodynamique (Schéma 2).

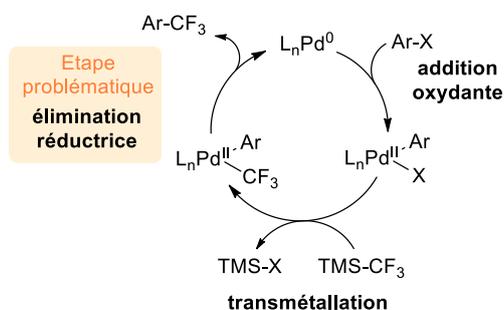
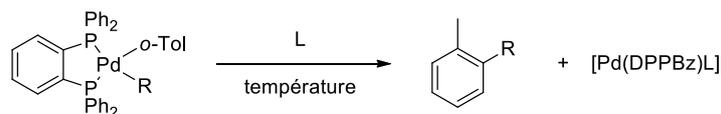


Schéma 2 : Formation de liaisons C(aryl)-CF<sub>3</sub> par catalyse au palladium

Ceci peut être expliqué par l'importante électronégativité du groupement CF<sub>3</sub>, qui confère un caractère ionique stabilisant à la liaison Pd(II)-C. Ainsi, dans des conditions similaires, le complexe A (Tableau 4) donne accès au produit méthylé correspondant en quelques minutes à

<sup>17</sup> a) Orsi, D. L.; Altman, R. A. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 7168–7181. b) Cahard, D.; Bizet, V. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 135–147.

90 °C, tandis qu'aucune trace de trifluorométhylbenzène n'est observée après plusieurs jours à 130 °C dans le cas du complexe **B** (Tableau 4).<sup>18</sup>



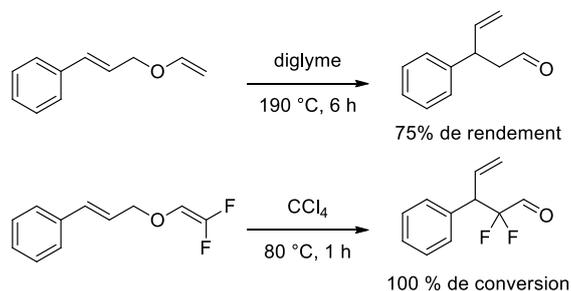
	R	L	T° (°C)	t <sub>1/2</sub> (min)
<b>Complexe A</b>	CH <sub>3</sub>	DPPBz	90	< 5
<b>Complexe B</b>	CF <sub>3</sub>	PPh <sub>3</sub>	130	Pas de réaction

**Tableau 4 : Influence du fluor sur l'étape d'élimination réductrice d'un couplage au palladium (DPPBz = 1,2-Bis(diphénylphosphino)benzène)**

Les systèmes catalytiques usuels ne suffisant pas à la mise en place de ces réactions dans des conditions suffisamment douces pour éviter la formation de produits secondaires indésirables, des procédures alternatives, basées sur l'utilisation de ligands spécifiques ou sur la génération d'un complexe de Pd(IV) intermédiaire ont cependant été proposées.<sup>19</sup>

### I.3.1.2. Réactivité des substrats fluorés

Une autre perspective intéressante à aborder est celle de la réactivité des composés d'ores et déjà porteurs d'atomes de fluor. Si l'implication des atomes en question peut contribuer à rendre le déroulement de certaines réactions difficile, elle peut également en favoriser d'autres, dont, par exemple, certains réarrangements sigmatropiques [3,3]. Ainsi, réaliser un réarrangement de Claisen à partir du cinnamyl vinyl éther requiert des conditions dures (chauffage à 190 °C pendant 6h en tube scellé),<sup>20</sup> tandis que la même réaction arrive à son terme en 1h à 80 °C lorsque que le substrat est substitué par deux atomes de fluor en α de l'éther d'énol (Schéma 3).<sup>21</sup>



**Schéma 3 : Réarrangement de Claisen du cinnamyl vinyl éther et de son analogue difluoré**

<sup>18</sup> a) Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *Organometallics* **2004**, *23*, 3398–3416. b) Hartwig, J. F. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1936–1947.

<sup>19</sup> a) Grushin, V. V.; Marshall, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4632–4641. b) Grushin, V. V.; Marshall, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12644–12645. c) Ball, N. D.; Kampf, J. W.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2878–2879. d) Cho, E. J.; Senecal, T. D.; Kinzel, T.; Zhang, Y.; Watson, D. A.; Buchwald, S. L. *Science* **2010**, *328*, 1679–1681.

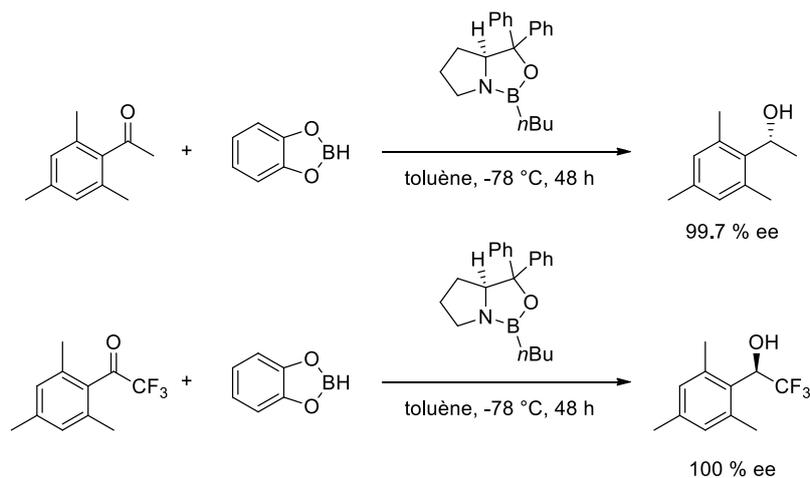
<sup>20</sup> Burgstahler, A. W.; Gibbons, L. K.; Nordin, I. C. *J. Chem. Soc.* **1963**, 4986–4989.

<sup>21</sup> Metcalf, B. W.; Jarvi, E. T.; Burkhart, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2861–2864.

Ce phénomène peut être expliqué par le fait que l'hybridation  $sp^3$  du groupement  $CF_2$  du produit final est thermodynamiquement favorisée par rapport à l'hybridation  $sp^2$  du substrat, rendant la formation de l'espèce attendue particulièrement propice.<sup>22</sup>

### I.3.2. Impact sur la sélectivité

La réactivité n'est pas le seul paramètre réactionnel pouvant être impacté par la présence du fluor : c'est aussi le cas de la sélectivité, et plus précisément, dans l'exemple discuté ci-après, de l'énantiosélectivité. La réaction de Corey-Bakshi-Shibata (CBS) est fréquemment utilisée en synthèse organique afin de réduire des cétones prochirales en alcools, en présence de borane et de quantités catalytiques d'oxazaborolidine. Lorsque l'acétylmésitylène est soumis à ce type de conditions, l'alcool (*R*) résultant de l'attaque sur la face *Si* du carbonyle est obtenu avec un excès énantiomérique très élevé. Cependant, son analogue trifluoré, le trifluoroacétylmésitylène, est quant à lui attaqué par la face *Si*, même descripteur selon les règles CIP de priorité, mais néanmoins opposée à la face d'attaque de l'acétylmésitylène, et donc converti en l'alcool (*R*) (Schéma 4).<sup>23</sup>



**Schéma 4 : Inversion de l'énantiosélectivité lors d'une réduction de CBS**

D'un point de vue mécanistique, il a été établi que le catalyseur coordinaient le doublet non liant de l'atome d'oxygène du substrat étant le plus accessible, soit celui se trouvant en anti du substituant le plus volumineux de la cétone (Schéma 5). Etant donnée l'énantiosélectivité observée pour le trifluoroacétylmésitylène, le groupement  $CF_3$  joue le rôle du substituant le plus encombrant. Néanmoins, d'autres facteurs que la gêne stérique entrent possiblement en jeu, dont notamment une répulsion électrostatique conséquente entre les atomes de fluor du motif  $CF_3$ , riches en électrons, et le bore anionique du complexe formé par le catalyseur et le substrat.

<sup>22</sup> Dolbier, W. R.; Medinger, K. S. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2415–2420.

<sup>23</sup> Corey, E. J.; Cheng, X.-M.; Cimprich, K. A.; Sarshar, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6835–6838.

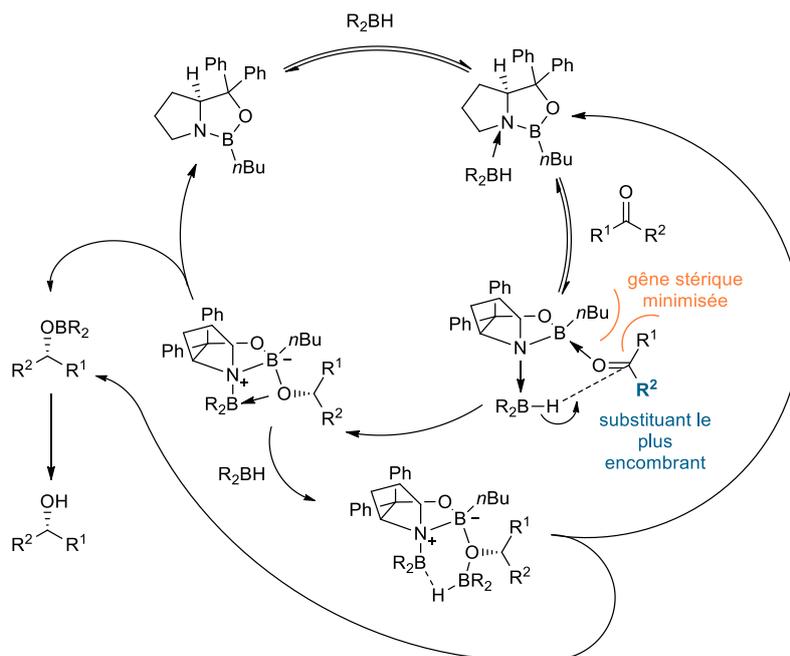


Schéma 5 : Mécanisme de la réduction CBS

### I.3.3. Impact sur les mécanismes réactionnels

Outre la réactivité et la sélectivité, la fluoration peut également contribuer à modifier certains mécanismes réactionnels. L'isomérisation d'alcools allyliques secondaires est une des réactions concernée par ce phénomène. En 2009, le groupe d'Ikariya a rapporté un des premiers exemples d'isomérisation énantiosélective de ce type, via l'utilisation d'un catalyseur chiral au ruthénium, permettant d'obtenir les cétones attendues avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 74% (Schéma 6).<sup>24</sup>

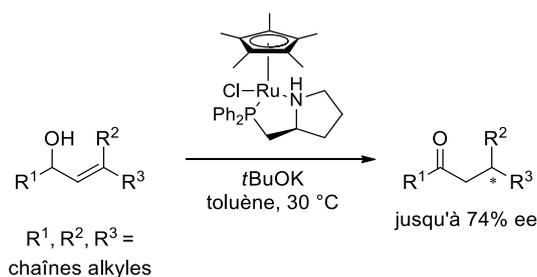
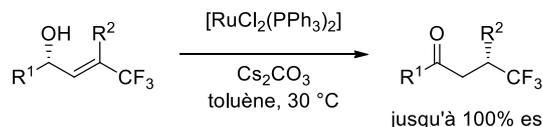


Schéma 6 : Isomérisation énantiosélective d'alcools allyliques secondaires (ee = excès énantiomérique)

Cependant, lorsque notre groupe s'est penché sur le développement d'une méthodologie similaire applicable aux alcools allyliques secondaires  $\beta$ -CF<sub>3</sub>, seules des cétones racémiques ont pu être isolées. En revanche, dans le cas de substrats énantiorenrichis, les alcools allyliques  $\beta$ -CF<sub>3</sub>

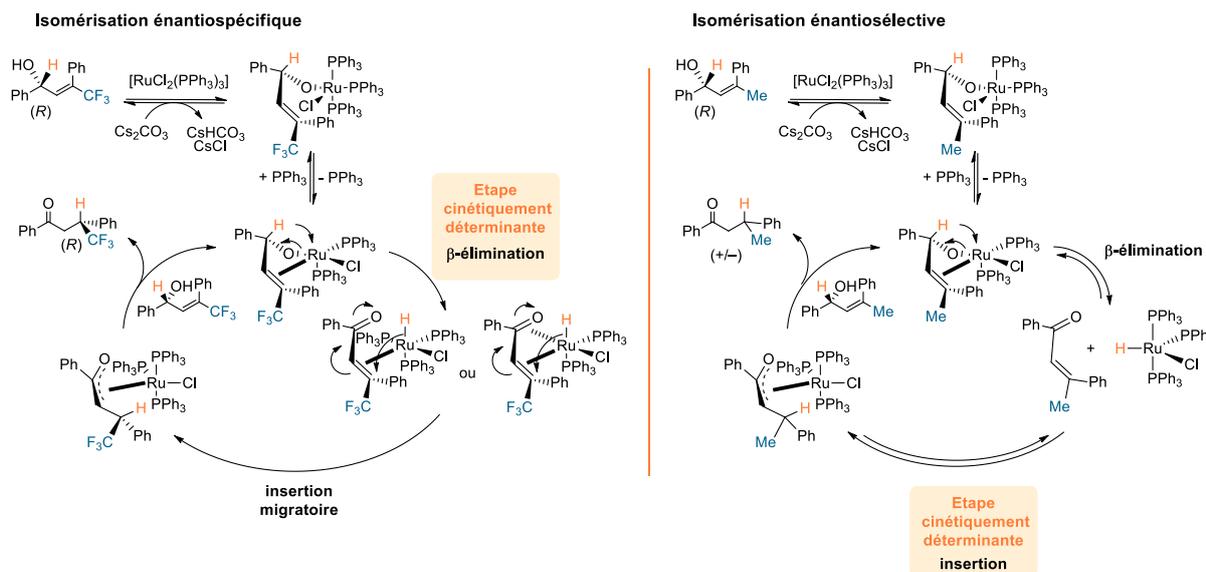
<sup>24</sup> Ito, M.; Kitahara, S.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6172–6173.

ont pu être convertis avec succès en présence du catalyseur achiral  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  avec une excellente énantiospécificité (Schéma 7).<sup>25</sup>



**Schéma 7 : Isomérisation énantiospécifique d'alcools allyliques secondaires  $\beta$ - $\text{CF}_3$  énantioenrichis (es = énantiospécificité)**

Une étude mécanistique approfondie a pu démontrer que ces résultats étaient imputables à la nature de l'étape cinétiquement déterminante de ces deux réactions. En effet, dans le cas de substrats fluorés, le caractère électroattracteur du groupement  $\text{CF}_3$  accélère l'étape d'insertion migratoire, faisant de la  $\beta$ -élimination l'étape limitante. Ainsi, l'ensemble de la réaction a lieu au sein de la sphère de coordination du ruthénium (l'énone intermédiaire reste coordonnée à celui-ci), et procède via un transfert d'hydrogène 1,3 suprafacial énantiospécifique (Schéma 8).



**Schéma 8 : Isomérisation énantiospécifique vs énantiosélective**

Au contraire, pour les substrats non fluorés, l'insertion est plus lente, l'énone intermédiaire est dissociée de l'hydrure de ruthénium et l'information de chiralité est perdue (Schéma 8). Comme explicité précédemment, la chiralité peut toutefois être introduite sur ces substrats non fluorés par l'intermédiaire d'un catalyseur énantio pur : l'utilisation d'alcools allyliques énantioenrichis est alors superflue, le processus étant énantiosélectif.

<sup>25</sup> Bizet, V.; Pannecoucke, X.; Renaud, J.-L.; Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6467–6470.

## II. Le motif SCF<sub>3</sub>, groupement émergent d'intérêt

### II.1. Propriétés des molécules porteuses du groupement SCF<sub>3</sub>

Comme expliqué dans la partie I, l'atome de fluor dispose de qualités attractives pour la mise au point de molécules bioactives. Durant ces dernières années, d'autres motifs fluorés ont également été évalués dans l'optique d'accéder à des espèces témoignant d'une activité biologique. Parmi eux se démarque le groupement SCF<sub>3</sub> : celui-ci a ainsi récemment attiré l'attention de bon nombre de groupes de recherche à travers le monde.<sup>26</sup> Cet engouement est majoritairement justifié par le paramètre de Hansch dudit groupement : s'élevant à 1,44, il est significativement plus important que ceux des groupes CF<sub>3</sub> ou OCF<sub>3</sub> (Tableau 1). De ce fait, les molécules le portant peuvent voir augmenter notablement leur lipophilie, et représentent donc des candidats d'intérêt pour la conception de principes actifs disposant d'une capacité accrue à traverser les membranes cellulaires, mais aussi d'une biodisponibilité améliorée.

Dans ce contexte, plusieurs molécules bioactives incluant le motif SCF<sub>3</sub> ont été développées durant les dernières décennies (Figure 5).

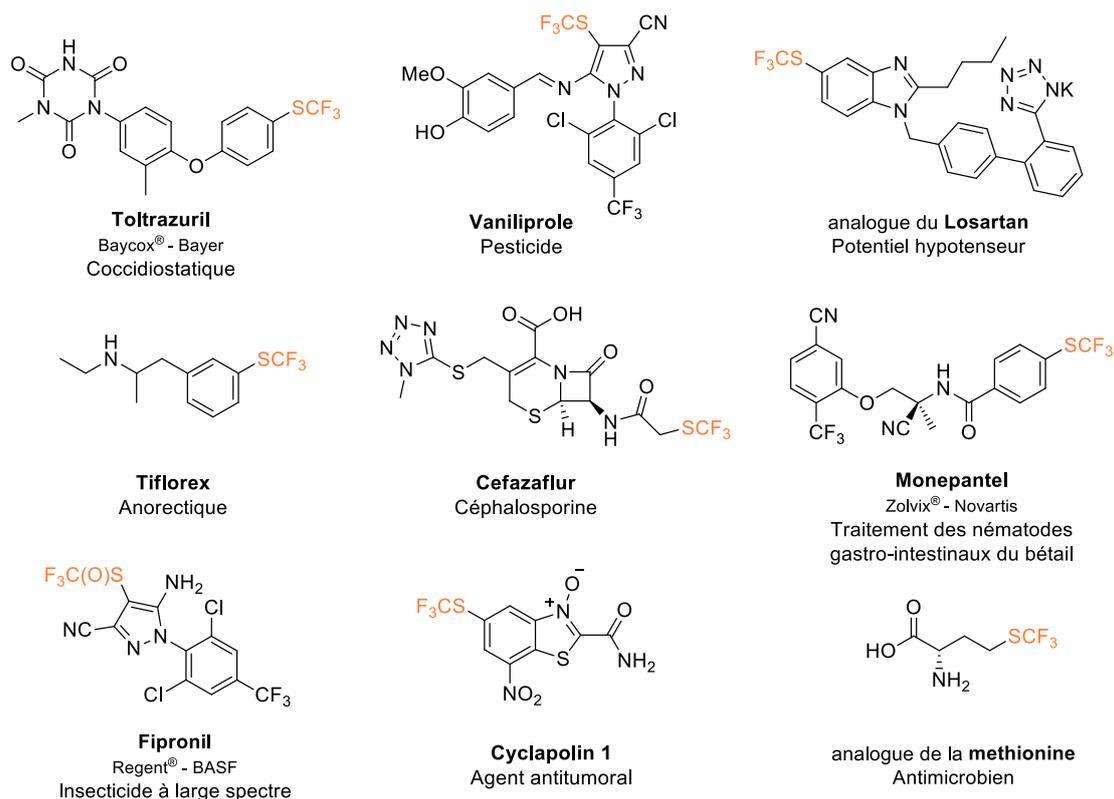


Figure 5 : Exemples de molécules SCF<sub>3</sub> témoignant d'une activité biologique

<sup>26</sup> Pour une sélection de revues à propos du développement de la chimie du groupement SCF<sub>3</sub>, voir : a) Tlili, A.; Billard, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6818–6819. b) Toulgoat, F.; Alazet, S.; Billard, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2415–2428. c) Xu, X.-H.; Matsuzaki, K.; Shibata, N. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 731–764. d) Barata-Vallejo, S.; Bonesi, S.; Postigo, A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7150–7182. e) Toulgoat, F.; Billard, T. Toward CF<sub>3</sub>S Group. In *Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds*; Elsevier, **2017**; pp 141–179.

Celles-ci témoignent de propriétés biologiques variées : certaines sont exploitées en agrochimie (insecticides, pesticides), d'autres en chimie médicinale (antibiotiques, hypotenseur, etc.).<sup>27</sup>

Il est néanmoins important de préciser que, malgré leur activité démontrée, peu d'entre elles sont présentes sur le marché. Qui plus est, pour ce qui est des médicaments effectivement commercialisés, leur usage est à ce jour limité aux animaux (Baycox®, Zolvix®).

## II.2. Méthodes d'introduction du groupement SCF<sub>3</sub>

Considérant leur intérêt, de nombreuses stratégies permettant l'obtention de molécules SCF<sub>3</sub> ont naturellement été décrites. Chronologiquement, des méthodes indirectes, impliquant un échange d'halogènes à partir de thioéthers halogénés, ou encore la trifluorométhylation de précurseurs soufrés ont été développées en premier lieu.<sup>26c,26e,28</sup> Cependant, la difficulté d'accès aux substrats a motivé la mise au point de voies de synthèse plus simples, mais aussi plus générales, reposant sur l'introduction directe du motif SCF<sub>3</sub> sur une sélection de molécules (Schéma 9).<sup>26</sup>

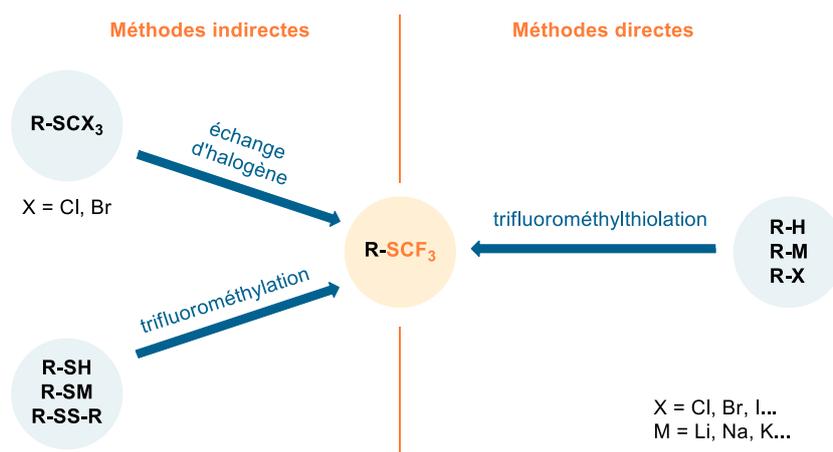


Schéma 9 : Voies de synthèse des molécules SCF<sub>3</sub>

<sup>27</sup> a) Laczay, P.; Voros, G.; Semjen, G. *Int. J. Parasitol.* **1994**, *25*, 753–756. b) Pommier, P.; Keita, A.; Wessel-Robert, S. *Rev. Méd. Vét.* **2003**, 41–46. c) Huang, J.; Ayad, H. M.; Timmons, P. R. Preparation of 1-Aryl-5-(Arylalkylideneimino)Pyrazoles as Pesticides. EP 511845 (A1), November 4, **1992**. d) Yagupolskii, L. M.; Maletina, I. I.; Petko, K. I.; Fedyuk, D. V.; Handrock, R.; Shavaran, S. S.; Klebanov, B. M.; Herzig, S. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 97–94. e) Buntain, I. G.; Hatton, L. R.; Hawkins, D. W.; Pearson, C. J.; David, A. Derivatives of N-Phenylpyrazoles. EP0295117 (A1), December 14, **1988**. f) Silverstone, T.; Fincham, J.; Plumley, J. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1979**, *7*, 353–356. g) Counts, G. W.; Gregory, D.; Zeleznik, D.; Turck, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1977**, *11*, 708–711. h) Aswapokee, N.; Neu, H. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, *15*, 444–446. i) Ducray, P.; Gauvry, N.; Pautrat, F.; Goebel, T.; Fruechtel, J.; Desaulles, Y.; Weber, S. S.; Bouvier, J.; Wagner, T.; Froelich, O.; Kaminsky, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2935–2938. j) Zygmunt, W. A.; Tavormina, P. A. *Can. J. Microbiol.* **1966**, *12*, 143–148. k) McInnes, C.; Mazumdar, A.; Mezna, M.; Meades, C.; Midgley, C.; Scaerou, F.; Carpenter, L.; Mackenzie, M.; Taylor, P.; Walkinshaw, M.; Fischer, P. M.; Glover, D. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 608–617.

<sup>28</sup> Pour une sélection d'exemples de construction indirecte du motif SCF<sub>3</sub>, voir : a) Wakselman, C.; Tordeux, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4047–4051. b) Koshechko, V. G.; Kiprianova, L. A.; Fileleeva, L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6677–6678. c) Billard, T.; Langlois, B. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6865–6868. d) Billard, T.; Large, S.; Langlois, B. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 65–68. e) Yasui, H.; Yamamoto, T.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 186–189. f) Straathof, N. J. W.; Tegelbeckers, B. J. P.; Hessel, V.; Wang, X.; Noël, T. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4768–4773.

### III. Objectifs de la thèse

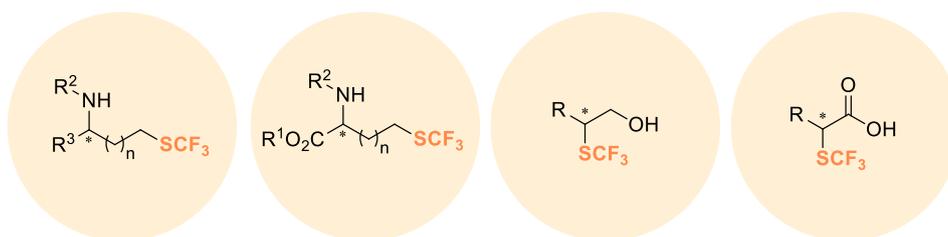
Dans ce contexte, l'objectif principal de cette thèse est de mettre au point des méthodologies novatrices permettant l'introduction directe du groupement  $\text{SCF}_3$  sur des molécules variées. Pour ce faire, deux angles d'approche distincts seront considérés : la proposition d'un réactif de trifluorométhylthiolation électrophile inédit et l'élaboration de voies d'accès à des molécules d'intérêt porteuses du motif  $\text{SCF}_3$ , avec une emphase sur la synthèse asymétrique d'espèces chirales.

Ainsi, nous spéculons dans un premier temps que le chlorure de trifluorométhanesulfonyle  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  pourrait endosser le rôle de donneur de  $\text{SCF}_3$  électrophile en conditions réductrices, se posant en alternative économique aux autres réactifs de trifluorométhylthiolation déjà décrits. De plus, dans l'hypothèse où la réduction de  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  pourrait être interrompue de façon maîtrisée, ledit chlorure de sulfonyle représenterait également un agent de transfert latent du motif  $\text{SOCF}_3$  (Schéma 10).



**Schéma 10 :  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ , potentiel réactif électrophile de trifluorométhylthiolation et de trifluorométhylsulfonylation**

Dans un second temps, nous envisageons la mise au point de stratégies ouvrant l'accès à différentes familles de molécules trifluorométhylthiolées chirales d'intérêt : les amines et acides  $\alpha$ -aminés  $\omega$ - $\text{SCF}_3$  ainsi que les alcools  $\beta$ - $\text{SCF}_3$  et acides carboxyliques  $\alpha$ - $\text{SCF}_3$  (Figure 6).



**Figure 6 : Cibles  $\text{SCF}_3$  d'intérêt**

Un autre de nos objectifs réside dans la compréhension des mécanismes mis en jeu lors des réactions que nous ambitionnons à développer, et plus particulièrement dans l'évaluation du rôle du fluor en leur sein, étant donné la forte influence dont ce dernier peut faire preuve (cf I.3).

# Chapitre 1 : CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, un réactif polyvalent pour l'introduction de motifs fluorés

---

## I. Trifluorométhylthiolation électrophile via la réduction de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl

### I.1. Etat de l'art : Réactifs de trifluorométhylthiolation électrophile

Comme expliqué lors de l'introduction, de nombreuses équipes de recherche se sont récemment consacrées au développement de réactifs de trifluorométhylthiolation directe. Ces derniers peuvent se classer dans deux grandes catégories : les réactifs nucléophiles, qui seront évoqués dans le chapitre 2, et les réactifs électrophiles, auxquels nous nous intéresserons dans cette partie.

Historiquement, les premières espèces électrophiles utilisées pour l'introduction directe du groupement SCF<sub>3</sub> sont le chlorure de trifluorométhanesulfényle CF<sub>3</sub>SCl **1a** et, bien que plus rarement, le disulfure CF<sub>3</sub>SSCF<sub>3</sub> **1b**.<sup>26b,26c,29</sup> Néanmoins, la nature même de ces réactifs, respectivement un gaz toxique et corrosif et un liquide extrêmement volatil et lui aussi toxique, a grandement freiné le déploiement des réactions de transfert du motif SCF<sub>3</sub> en ce temps. L'essor de ce type de chimie est en effet relativement récent, et est imputable à l'élaboration de nombreux réactifs alternatifs, plus faciles à manipuler.

#### I.1.1. Réactifs *N*-SCF<sub>3</sub>

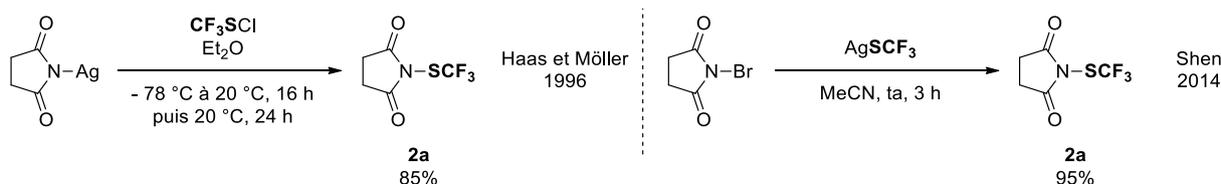
Chronologiquement, le premier de ces réactifs à avoir été synthétisé est le *N*-SCF<sub>3</sub> succinimide **2a**, produit par Haas et Möller en 1996 à partir de succinimide d'argent et de CF<sub>3</sub>SCl.<sup>30</sup> Cependant, sa première utilisation en tant que réactif de trifluorométhylthiolation électrophile a seulement été décrite en 2014 par le groupe de Shen, dans le cadre du transfert du motif SCF<sub>3</sub> sur des arènes par catalyse au palladium.<sup>31</sup> Pour l'occasion, une nouvelle voie de synthèse du réactif **2a**, via l'exploitation de AgSCF<sub>3</sub> a également été mise au point afin d'éviter l'intervention du gaz **1a** (Schéma 11).

---

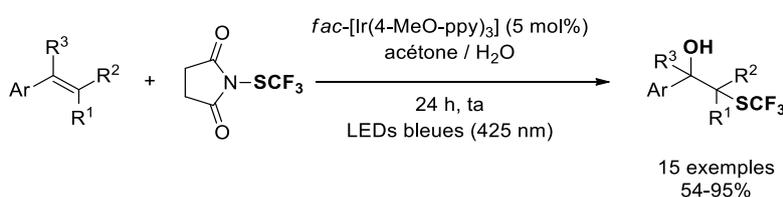
<sup>29</sup> Boiko, V. N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 880–921.

<sup>30</sup> Haas, A.; Möller, G. *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 1383–1388.

<sup>31</sup> Xu, C.; Shen, Q. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2046–2049.


 Schéma 11 : Voies de synthèse du *N*-SCF<sub>3</sub> succinimide **2a**

Depuis lors, le *N*-SCF<sub>3</sub> succinimide **2a** a aussi été plébiscité pour la construction asymétrique de dithiocétals,<sup>32</sup> l'hydroxytrifluorométhylthiolation photocatalysée de styrènes<sup>33</sup> (Schéma 12) et la synthèse énantiosélective de composés spiro cyclopentanone-thiochromane porteurs du groupement SCF<sub>3</sub>.<sup>34</sup>


 Schéma 12 : Hydroxytrifluorométhylthiolation photocatalysée de styrènes à l'aide de **2a** (4-MeO-ppy = 2-(4-méthoxyphényl)pyridine)

Plusieurs autres espèces de structures proches, comportant le motif *N*-SCF<sub>3</sub>, ont été développées durant les années suivantes (Figure 7).


 Figure 7 : Réactifs de trifluorométhylthiolation électrophile *N*-SCF<sub>3</sub>

En 2000, Munavalli a notamment proposé le *N*-SCF<sub>3</sub> phthalimide **2b**,<sup>35</sup> puis, dans un souci d'amélioration de réactivité, Shen a mis au point la *N*-SCF<sub>3</sub> saccharine **2c** en 2014.<sup>36</sup> Toujours dans cette même optique, le sulfonylurea **2d**, analogue SCF<sub>3</sub> du *N*-fluorobenzènesulfonylurea (NFSU), a finalement été produit et exploité par le groupe de Zhao en 2016.<sup>37</sup> Ces réactifs peuvent être synthétisés selon une même stratégie : la réaction du produit *N*-bromo ou *N*-

<sup>32</sup> Liao, K.; Zhou, F.; Yu, J.-S.; Gao, W.-M.; Zhou, J. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 16255–16258.

<sup>33</sup> Li, Y.; Koike, T.; Akita, M. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, 6, 445–448.

<sup>34</sup> Zhao, B.-L.; Du, D.-M. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1036–1039.

<sup>35</sup> Munavalli, S.; Rohrbaugh, D. K.; Rossman, D. I.; Berg, F. J.; Wagner, G. W.; Durst, H. D. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 2847–2854.

<sup>36</sup> Xu, C.; Ma, B.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9316–9320.

<sup>37</sup> Liu, X.; An, R.; Zhang, X.; Luo, J.; Zhao, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 5846–5850.

chloro approprié avec une source de SCF<sub>3</sub> nucléophile, telle que AgSCF<sub>3</sub> ou CuSCF<sub>3</sub> (Schéma 13).<sup>38, 39, 40</sup>

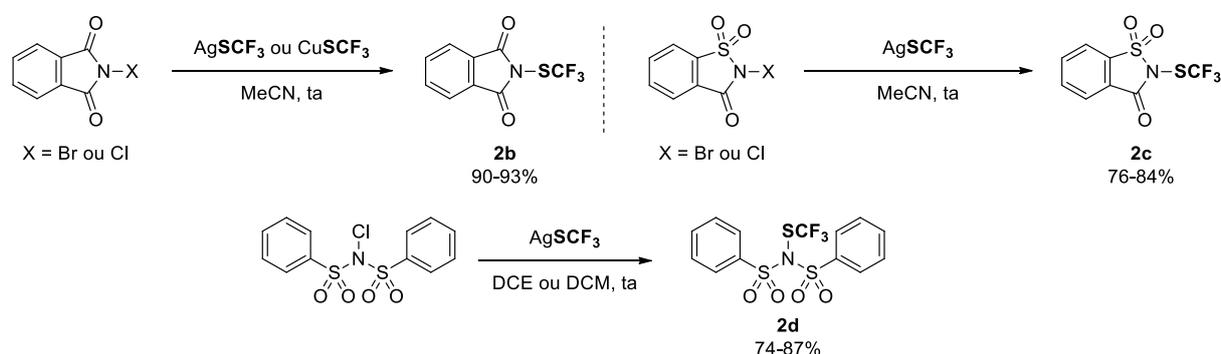


Schéma 13 : Synthèse des réactifs **2b**, **2c** et **2d**

Le phthalimide *N*-SCF<sub>3</sub> **2b** comme la saccharine *N*-SCF<sub>3</sub> **2c** réagissent efficacement avec divers nucléophiles, dont notamment les amines, thiols ou alcools, ainsi que certains composés carbonylés, et ce sans l'intervention d'additifs particuliers.<sup>36,41,42</sup>

Différents modes de catalyse sont également compatibles avec l'usage du réactif **2b** : c'est le cas de la catalyse métallique, au cuivre (I), au palladium (II) ou en encore au fer (III), utilisée dans le cadre de l'introduction du motif SCF<sub>3</sub> sur de nombreux substrats, dont les acides boroniques (Schéma 14),<sup>36,39</sup> les alcynes terminaux,<sup>39</sup> les liaisons C(sp<sup>3</sup>)-H désactivées,<sup>43</sup> les acrylamides fonctionnalisés<sup>44</sup> et les alcènes.<sup>45,46</sup> mais aussi de la photocatalyse, comme démontré par le groupe de Glorius en 2016.<sup>47</sup>

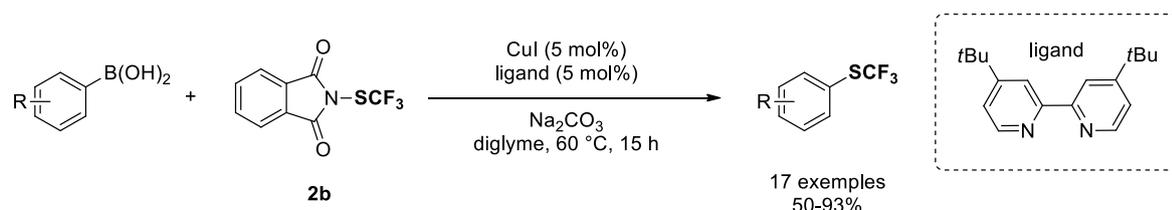


Schéma 14 : Trifluorométhylthiolation cupro-catalysée d'acides boroniques à l'aide de **2b**

<sup>38</sup> Kang, K.; Xu, C.; Shen, Q. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 294–297.

<sup>39</sup> Pluta, R.; Nikolaienko, P.; Rueping, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1650–1653.

<sup>40</sup> Zhang, P.; Li, M.; Xue, X.-S.; Xu, C.; Zhao, Q.; Liu, Y.; Wang, H.; Guo, Y.; Lu, L.; Shen, Q. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7486–7509.

<sup>41</sup> Pluta, R.; Rueping, M. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 17315–17318.

<sup>42</sup> Guyon, H.; Chachignon, H.; Tognetti, V.; Joubert, L.; Cahard, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, DOI : 10.1002/ejoc.201800305.

<sup>43</sup> Xiong, H.-Y.; Besset, T.; Cahard, D.; Pannecoucke, X. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4204–4212.

<sup>44</sup> Zhao, Q.; Poisson, T.; Pannecoucke, X.; Bouillon, J.-P.; Besset, T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5106–5109.

<sup>45</sup> Yang, T.; Lu, L.; Shen, Q. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5479–5481.

<sup>46</sup> Jia, Y.; Qin, H.; Wang, N.; Jiang, Z.-X.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2808–2817.

<sup>47</sup> a) Candish, L.; Pitzer, L.; Gómez-Suárez, A.; Glorius, F. *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 4753–4756. b) Honeker, R.; Garza-Sanchez, R. A.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F. *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 4395–4399. c) Mukherjee, S.; Maji, B.; Tlahuext-Aca, A.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16200–16203.

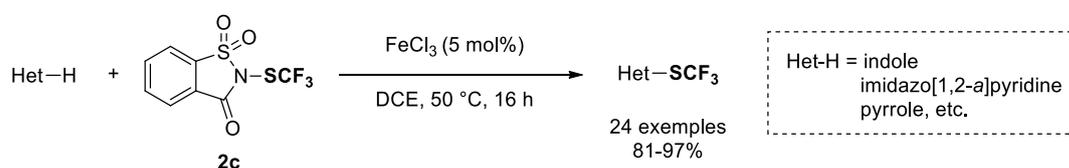
L'organocatalyse peut également être envisagée, le phthalimide *N*-SCF<sub>3</sub> **2b** ayant été exploité pour la trifluorométhylthiolation énantiosélective de β-céto esters<sup>48</sup> et d'oxindoles<sup>49</sup> en présence d'alkaloïdes du quinquina.

De manière plus anecdotique, le réactif **2b** peut être activé grâce à des ions chlorures, à partir desquels il est capable de générer le très réactif CF<sub>3</sub>SCl *in situ*.<sup>50</sup>

Un analogue nitré de ce réactif a de plus été proposé pour l'introduction du motif SCF<sub>3</sub> sur des composés carbonylés α,β-insaturés, par catalyse basique ou au cuivre.<sup>51</sup>

La saccharine *N*-SCF<sub>3</sub> **2c**, quant à elle, présente des schémas de réactivité communs au réactif **2b**, pouvant elle-aussi être utilisée dans des réactions impliquant de la catalyse métallique<sup>52</sup> ou de l'organocatalyse au moyen d'hétérocycles azotés de type pyrrolidine ou tetrahydrothiophène.<sup>53</sup>

NaCl a également le pouvoir de l'activer, selon un processus identique à celui intervenant pour le phthalimide *N*-SCF<sub>3</sub> **2b**.<sup>54</sup> Néanmoins, le réactif **2c** est plus largement exploité en présence d'acides de Brønsted ou de Lewis, comme TMSCl ou des espèces métalliques telles que FeCl<sub>3</sub> ou AuCl<sub>3</sub>. En effet, l'intervention de ces composés rend possible le transfert du motif SCF<sub>3</sub> sur divers hétéroarènes (Schéma 15), benzènes activés ou oléfines,<sup>36,55</sup> probablement via l'activation des groupements carbonyle et/ou sulfonyle du réactif **2c**.



**Schéma 15 : Trifluorométhylthiolation d'hétéroarènes via catalyse au fer (III) à l'aide de 2c**

De manière intéressante, le réactif **2d** se suffit à lui-même pour la trifluorométhylthiolation d'arènes, d'hétéroarènes ainsi que de styrènes (Schéma 16), se montrant donc meilleur électrophile que la saccharine *N*-SCF<sub>3</sub> **2c**.<sup>40</sup>

<sup>48</sup> Bootwicha, T.; Liu, X.; Pluta, R.; Atodiresei, I.; Rueping, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12856–12859.

<sup>49</sup> Rueping, M.; Liu, X.; Bootwicha, T.; Pluta, R.; Merckens, C. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2508–2511.

<sup>50</sup> Honeker, R.; Ernst, J. B.; Glorius, F. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 8047–8051.

<sup>51</sup> a) Xiao, Q.; He, Q.; Li, J.; Wang, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6090–6093. b) Jin, M. Y.; Li, J.; Hueng, R.; Zhou, Y.; Chung, L. W.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 4581–4584.

<sup>52</sup> a) Wang, Q.; Xie, F.; Li, X. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8361–8366. b) Lübcke, M.; Yuan, W.; Szabó, K. *J. Org. Lett.* **2017**, *19*, 4548–4551.

<sup>53</sup> a) Hu, L.; Wu, M.; Wan, H.; Wang, J.; Wang, G.; Guo, H.; Sun, S. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 6550–6553. b) Abubakar, S. S.; Benaglia, M.; Rossi, S.; Annunziata, R. *Catal. Today* **2018**, *308*, 94–101.

<sup>54</sup> Ernst, J.; Rakers, L.; Glorius, F. *Synthesis* **2016**, *49*, 260–268.

<sup>55</sup> a) Wang, Q.; Qi, Z.; Xie, F.; Li, X. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 355–360. b) Wei, F.; Zhou, T.; Ma, Y.; Tung, C.-H.; Xu, Z. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2098–2101. c) Yu, Y.; Xiong, D.-C.; Ye, X.-S. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6403–6406. d) Xu, C.; Shen, Q. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4561–4563.

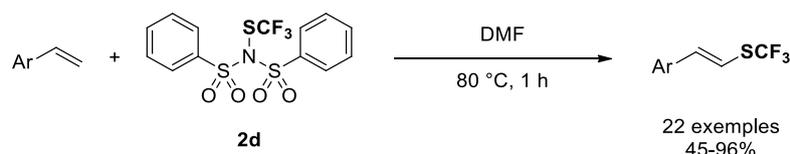


Schéma 16 : Trifluorométhylthiolation de dérivés du styrène à l'aide de **2d**

Zhao s'est par ailleurs intéressé à l'exploitation d'organocatalyseurs de type séléniures diaryliques pour le transfert simultané du motif SCF<sub>3</sub> et d'un groupement -NR<sub>2</sub> ou -OR sur des alcènes ou des alcynes à l'aide du réactif **2c**.<sup>56</sup> Le même groupe a également étendu cette stratégie à des réactions énantiosélectives de trifluorométhylthiolation / cyclisation en cascade au moyen du sulfonimide *N*-SCF<sub>3</sub> **2d**, à partir d'alcènes substitués de façons variées. Pour ce faire, les séléniures symétriques ont été remplacés par des thioéthers ou des sélénoéthers chiraux dérivés de l'indane.<sup>37,57</sup> La catalyse métallique est elle aussi compatible avec le réactif **2d**, dans le cadre d'autres réactions, comme l'introduction du groupe SCF<sub>3</sub> sur des composés diazoïques,<sup>58</sup> des 2-phénylpyridines ou des 6-arylpurines.<sup>59</sup>

Bien que la conception des réactifs **2a** et **2b** datent respectivement de 1996 et de 2000, leur exploitation en synthèse n'a suivi qu'une quinzaine d'années plus tard. De même, comme mentionné précédemment, il faudra attendre 2014 et 2016 pour le développement de la saccharine *N*-SCF<sub>3</sub> **2c** et de l'analogue du NFSI **2d**. Ainsi, la renaissance de la trifluorométhylthiolation directe a principalement été le fruit des efforts de Billard et de ses collaborateurs. Effectivement, en 2009, ils proposent l'utilisation de deux trifluorométhylsulfénamides, **3a** et **3b** (Figure 8) comme nouveaux agents de transfert de +SCF<sub>3</sub>, exploitables notamment pour la trifluorométhylthiolation d'alcènes et d'alcynes.<sup>60</sup>

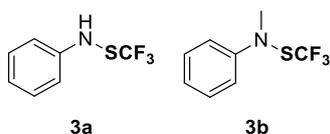


Figure 8 : Première génération de réactifs de trifluorométhylthiolation électrophile développés par Billard

Ces réactifs ont la particularité de demander, dans la majorité des cas, à être activés par un acide de Brønsted (le plus fréquemment, TsOH ou TfOH) ou de Lewis (dont BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O, TMSCl, le

<sup>56</sup> a) Luo, J.; Zhu, Z.; Liu, Y.; Zhao, X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3620–3623. b) Zhu, Z.; Luo, J.; Zhao, X. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4940–4943. c) Wu, J.-J.; Xu, J.; Zhao, X. *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 15265–15269.

<sup>57</sup> a) Luo, J.; Liu, Y.; Zhao, X. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3434–3437. b) Liu, X.; Liang, Y.; Ji, J.; Luo, J.; Zhao, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4782–4786. c) Luo, J.; Cao, Q.; Cao, X.; Zhao, X. *Nat. Commun.* **2018**, DOI: 10.1038/s41467-018-02955-0.

<sup>58</sup> Lübcke, M.; Yuan, W.; Szabó, K. J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4548–4551.

<sup>59</sup> Yoshida, M.; Kawai, K.; Tanaka, R.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5974–5977.

<sup>60</sup> Ferry, A.; Billard, T.; Langlois, B. R.; Bacqué, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8551–8555.

chlorure d'acétylène ou encore BiCl<sub>3</sub>) en quantités stœchiométriques. Lesdits acides ont en effet la capacité de former des espèces électrophiles hautement réactives avec les réactifs **3a** et **3b** (par protonation de l'azote, par exemple, dans le cas des acides de Brønsted), leur permettant de réagir efficacement avec de multiples nucléophiles, tels que des hétéroarènes,<sup>61</sup> des silanes allyliques<sup>62</sup> et alcyriques,<sup>63</sup> des thiols<sup>64</sup> et des phénols,<sup>65</sup> des cétones<sup>66</sup> ainsi que des sulfonates de sodium.<sup>67</sup> De plus, le réactif **3a** a aussi été particulièrement plébiscité pour des réactions d'addition sur des alcynes suivi d'une cyclisation intramoléculaire, la plupart du temps en présence de bismuth (III) (Schéma 17).<sup>68</sup>

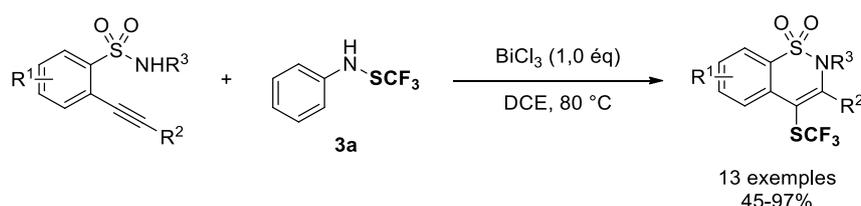


Schéma 17 : Réaction de trifluorométhylthiolation / cyclisation à partir de 2-(2-alkynyl)benzènesulfonamides et du réactif **3a**

Il est également intéressant de mentionner que pour les substrats organométalliques, comme les réactifs de Grignard (Schéma 18) ou les organolithiens, l'ajout d'additif est superflu, l'acidité de Lewis du magnésium ou du lithium les autorisant à endosser le rôle d'activateur.<sup>69</sup>

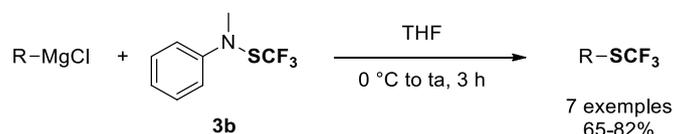


Schéma 18 : Trifluorométhylthiolation de réactifs de Grignard à l'aide de **3b**

<sup>61</sup> a) Ferry, A.; Billard, T.; Bacqué, E.; Langlois, B. R. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *134*, 160–163. b) Liu, Q.; Huang, T.; Zhao, X.; Wu, J.; Cao, S. *ACS Omega* **2017**, *2*, 7755–7759.

<sup>62</sup> Liu, J.; Chu, L.; Qing, F.-L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 894–897.

<sup>63</sup> Sheng, J.; Wu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7629–7633.

<sup>64</sup> Jereb, M.; Dolenc, D. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 58292–58306.

<sup>65</sup> Jereb, M.; Gosak, K. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3103–3115.

<sup>66</sup> Wu, W.; Zhang, X.; Liang, F.; Cao, S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6992–6999.

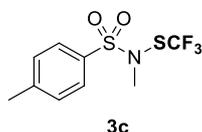
<sup>67</sup> Li, Y.; Qiu, G.; Wang, H.; Sheng, J. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 690–693.

<sup>68</sup> a) Yang, Y.; Jiang, X.; Qing, F.-L. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7538–7547. b) Xiao, Q.; Sheng, J.; Chen, Z.; Wu, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8647–8649. c) Li, Y.; Li, G.; Ding, Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 5017–5022.

d) Sheng, J.; Fan, C.; Wu, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5494–5496. e) Sheng, J.; Li, S.; Wu, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 578–580. f) Xiao, Q.; Zhu, H.; Li, G.; Chen, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3809–3815. g) Chen, D.-Q.; Gao, P.; Zhou, P.-X.; Song, X.-R.; Qiu, Y.-F.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6637–6639. h) Liu, T.; Qiu, G.; Ding, Q.; Wu, J. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1472–1476.

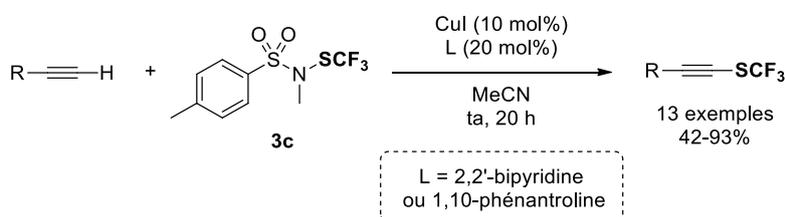
<sup>69</sup> a) Baert, F.; Colomb, J.; Billard, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10382–10385. b) Alazet, S.; Ollivier, K.; Billard, T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2354–2357. c) Alazet, S.; Zimmer, L.; Billard, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10814–10817.

Afin d'atteindre une réactivité encore améliorée, et de permettre l'application de conditions plus générales à différents types de substrats, Billard a développé en 2014 une deuxième génération de réactif de trifluorométhylthiolation, illustrée par le sulfénamide **3c** (Figure 9).<sup>70</sup>



**Figure 9 : Deuxième génération de réactifs de trifluorométhylthiolation de Billard**

Celui-ci requiert également une activation via un acide de Lewis ou de Brønsted dans la majorité des cas, à l'exception de ceux où les substrats sont préalablement confrontés à une base lithiée. De manière intéressante, ces derniers peuvent dans certains cas être utilisés en quantités catalytiques. Ainsi, plusieurs substrats, dont des espèces aromatiques<sup>71</sup> et hétéroaromatiques,<sup>72</sup> divers composés carbonylés,<sup>70a,73</sup> des thiols et des alcools<sup>74</sup> ont pu être trifluorométhylthiolés grâce au réactif **3c**. Il est aussi compatible avec la catalyse métallique, notamment au cuivre (I), permettant l'introduction du motif SCF<sub>3</sub> sur des acides boroniques<sup>75</sup> et des alcynes terminaux (Schéma 19).<sup>76</sup> Notamment, dans ces conditions, l'ajout d'un activateur s'avère superflu.



**Schéma 19 : Trifluorométhylthiolation cupro-catalysée à l'aide de **3c****

De plus, en présence d'iodures, typiquement issus de *n*Bu<sub>4</sub>NI, le sulfénamide **3c** peut subir un umpolung, et réagir ainsi avec des électrophiles.<sup>77</sup> Pour finir, un analogue nitré du réactif **3c** a

<sup>70</sup> a) Alazet, S.; Zimmer, L.; Billard, T. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 8589–8593. b) Glenadel, Q.; Alazet, S.; Billard, T. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *179*, 89–95.

<sup>71</sup> Alazet, S.; Billard, T. *Synlett* **2014**, *26*, 76–78.

<sup>72</sup> Alazet, S.; Zimmer, L.; Billard, T. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *171*, 78–81.

<sup>73</sup> Alazet, S.; Ismalaj, E.; Glenadel, Q.; Le Bars, D.; Billard, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 4607–4610.

<sup>74</sup> Glenadel, Q.; Billard, T. *Chin. J. Chem.* **2016**, *34*, 455–458.

<sup>75</sup> Glenadel, Q.; Alazet, S.; Tlili, A.; Billard, T. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 14694–14698.

<sup>76</sup> Tlili, A.; Alazet, S.; Glenadel, Q.; Billard, T. *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 10230–10234.

<sup>77</sup> a) Glenadel, Q.; Bordy, M.; Alazet, S.; Tlili, A.; Billard, T. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 428–433. b) Glenadel, Q.; Tlili, A.; Billard, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 1955–1957. c) Glenadel, Q.; Ayad, C.; D'Elia, M.-A.; Billard, T.; Toulgoat, F. *J. Fluorine Chem.* **2018**, *210*, 112–116.

aussi été exploité en conditions superacides pour la trifluorométhylthiolation d'amines aromatiques.<sup>78</sup>

Concernant la synthèse des réactifs de Billard **3a**, **3b** et **3c**, ils ont été initialement produits par la réaction de l'amine primaire adéquate avec un mélange de trifluorure de diéthylaminosulfure (DAST) et du réactif de Ruppert-Prakash TMSCF<sub>3</sub> en présence de *N,N*-diisopropylamine, suivie, si nécessaire, d'une étape de méthylation du sulfénamide obtenu. (Schéma 20).<sup>79</sup>

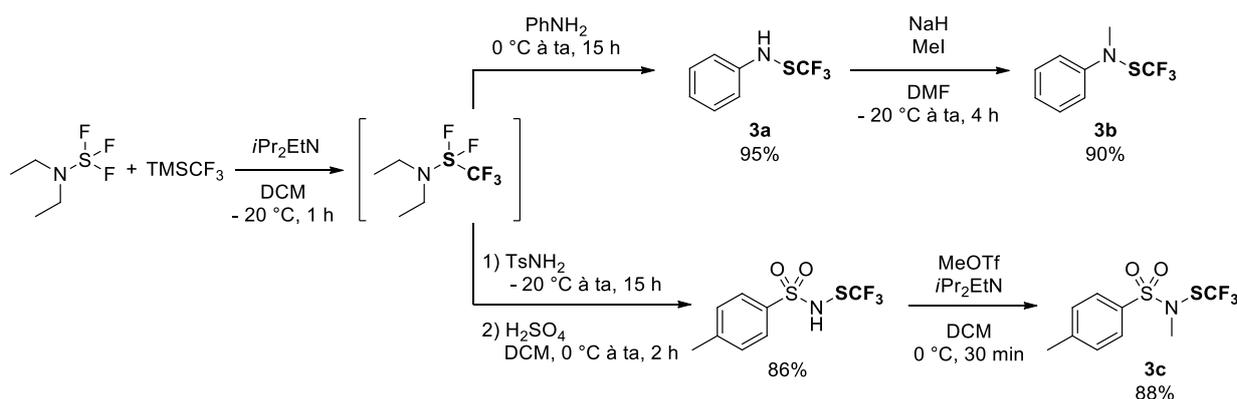


Schéma 20 : Synthèse originale des réactifs de Billard

Toutefois, il a également été démontré que les espèces **3a** et **3b** pouvaient être isolées respectivement à partir d'aniline ou de *N*-méthylaniline et des réactifs **2b**,<sup>41</sup> **2c**,<sup>36</sup> et **2d**<sup>40</sup> ou d'une combinaison AgSCF<sub>3</sub> / *N*-chlorosuccinimide en conditions oxydantes.<sup>80</sup>

### I.1.2. Réactifs *O*-SCF<sub>3</sub>

Outre les réactifs incluant le motif *N*-SCF<sub>3</sub>, les espèces *O*-SCF<sub>3</sub> représentent elles aussi une classe importante de sources de SCF<sub>3</sub> électrophile. Parmi elles, le trifluoroacétate **4a** et l'acétate **4b** ont été décrits les premiers par le groupe de Haas (Figure 10).<sup>81</sup>

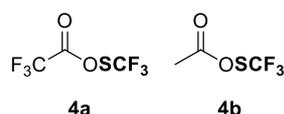


Figure 10 : Réactifs de trifluorométhylthiolation de Haas

<sup>78</sup> Bonazaba Milandou, L. J. C.; Carreyre, H.; Alazet, S.; Greco, G.; Martin-Mingot, A.; Nkounkou Loumpangou, C.; Ouamba, J.-M.; Bouazza, F.; Billard, T.; Thibaudeau, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 169–172.

<sup>79</sup> Glenadel, Q.; Alazet, S.; Baert, F.; Billard, T. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 960–964.

<sup>80</sup> Xiong, H.-Y.; Pannecoucke, X.; Besset, T. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 620–624.

<sup>81</sup> Haas, A.; Lieb, M.; Zhang, Y. *J. Fluorine Chem.* **1985**, *29*, 297–310.

Néanmoins, malgré les résultats prometteurs obtenus lors de la trifluorométhylthiolation du cyclohexène, ainsi que de cycles aromatiques et hétéroaromatiques, l'exploitation de ces réactifs n'a pas été poursuivie.

Ainsi, les espèces *O*-SCF<sub>3</sub> les plus populaires pour l'introduction du groupement SCF<sub>3</sub> sont celles développées par le groupe de Shen (Figure 11).

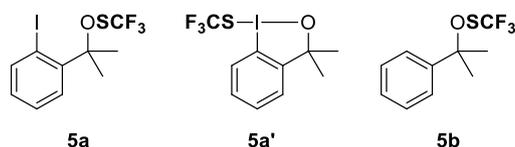


Figure 11 : Réactifs de trifluorométhylthiolation électrophile de Shen

En effet, en 2013, dans l'optique de proposer un réactif de trifluorométhylthiolation à l'iode hypervalent analogue à celui mis au point par Togni pour la trifluorométhylation, Shen et ses collaborateurs ont tenté la synthèse du réactif **5a'** à partir de 1-chloro-1,3-dihydro-3,3-diméthyl-1,2-benziodoxole et de AgSCF<sub>3</sub>.<sup>82</sup> S'il a été supposé dans un premier temps que le produit **5a'** avait bel et bien été obtenu, les spectres RMN et de masse apparaissant cohérents avec cette hypothèse, Buchwald a par la suite démontré, grâce à la technique de l'éponge cristalline pour l'analyse aux rayons X, que l'espèce synthétisée était en fait le sulfénate **5a**.<sup>83</sup> Cette révision structurale a conduit à un changement de stratégie vis-à-vis de la synthèse de **5a**, mais aussi à la proposition d'un réactif alternatif, le sulfénate **5b** (Schéma 21).<sup>84</sup>

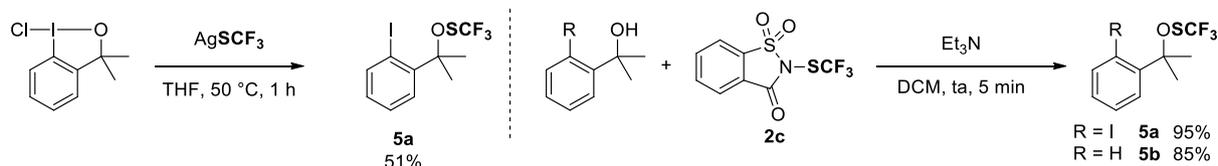


Schéma 21 : Stratégies de synthèse mises en œuvre pour l'obtention de **5a'**, **5a** et **5b**

Les réactifs **5a** et **5b** disposent d'une réactivité quasi identique ; ils sont effectivement exploitables pour le transfert du groupement SCF<sub>3</sub> sur de nombreux substrats communs. Ils sont majoritairement utilisés pour l'introduction de SCF<sub>3</sub> via catalyse métallique, et notamment au cuivre (I) : ce type de stratégie s'applique entre autres aux acides boroniques, aux alcynes terminaux,<sup>82,84,85</sup> et aux alcènes désactivés,<sup>45</sup> ainsi que pour l'ouverture de cyclopropanols afin

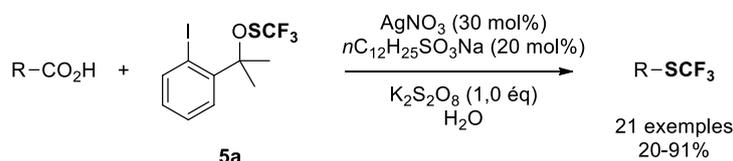
<sup>82</sup> Shao, X.; Wang, X.; Yang, T.; Lu, L.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3457–3460.

<sup>83</sup> Vinogradova, E. V.; Müller, P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3125–3128.

<sup>84</sup> a) Shao, X.; Xu, C.; Lu, L.; Shen, Q. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3012–3021. b) Shao, X.; Xu, C.; Lu, L.; Shen, Q. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1227–1236.

<sup>85</sup> Shao, X.; Liu, T.; Lu, L.; Shen, Q. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4738–4741.

d'obtenir des composés carbonylés β-SCF<sub>3</sub>.<sup>86</sup> La catalyse au moyen d'acides de Brønsted peut également être utilisée conjointement aux réactifs **5a** et **5b**, généralement pour l'introduction du motif SCF<sub>3</sub> sur des indoles<sup>84,87</sup> et des sulfinates de sodium.<sup>84a</sup> Les espèces **5a** et **5b** peuvent aussi prendre part à des trifluorométhylthiations décarboxylantes d'acides carboxyliques aliphatiques en conditions oxydantes (Schéma 22).<sup>88</sup>

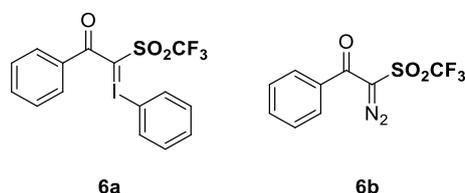


**Schéma 22 : Trifluorométhylthiation décarboxylante d'acides carboxyliques aliphatiques à l'aide de 5a**

De plus, les réactifs *O*-SCF<sub>3</sub> sont souvent plébiscités pour le transfert énantiosélectif du groupe SCF<sub>3</sub> sur des β-céto esters<sup>89</sup> ou des oxindoles.<sup>90</sup>

### I.1.3. Réactifs SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>

Le groupe de Shibata a également contribué à enrichir l'éventail d'outils à disposition pour la trifluorométhylthiation électrophile directe via le design des deux réactifs originaux **6a** et **6b** (Figure 12).<sup>91,92</sup>



**Figure 12 : Réactifs de trifluorométhylthiation électrophile de Shibata**

Ceux-ci peuvent être synthétisés à partir de la 1-phényl-2-(trifluorométhylsulfonyl) éthanone et, respectivement, de diacétate d'iodobenzène (PIDA) ou d'azoture de triflyle (Schéma 23).

<sup>86</sup> Li, Y.; Ye, Z.; Bellman, T. M.; Chi, T.; Dai, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2186–2189.

<sup>87</sup> Ma, B.; Shao, X.; Shen, Q. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *171*, 73–77.

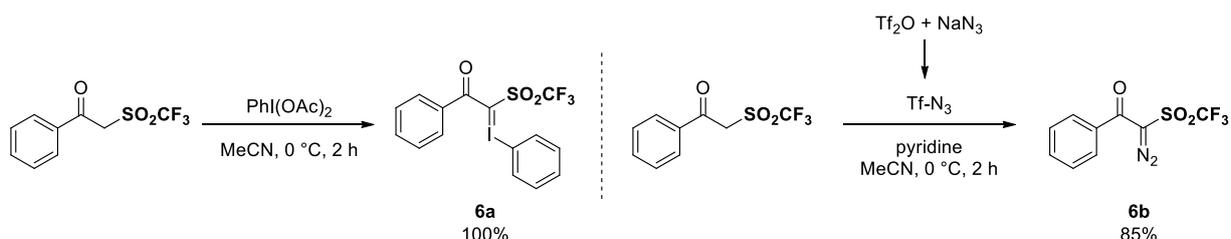
<sup>88</sup> Hu, F.; Shao, X.; Zhu, D.; Lu, L.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6105–6109.

<sup>89</sup> a) Wang, X.; Yang, T.; Cheng, X.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12860–12864. b) Deng, Q.-H.; Rettenmeier, C.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 93–97.

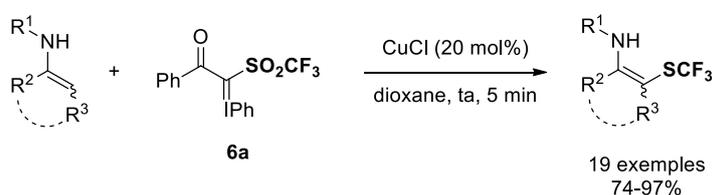
<sup>90</sup> Yang, T.; Shen, Q.; Lu, L. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 678–680.

<sup>91</sup> Yang, Y.-D.; Azuma, A.; Tokunaga, E.; Yamasaki, M.; Shiro, M.; Shibata, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8782–8785.

<sup>92</sup> Huang, Z.; Okuyama, K.; Wang, C.; Tokunaga, E.; Li, X.; Shibata, N. *ChemistryOpen* **2016**, *5*, 188–191.

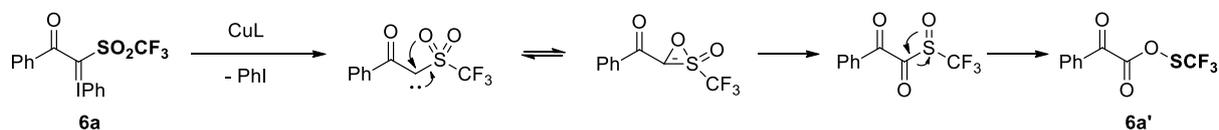

 Schéma 23 : Synthèse des réactifs de trifluorométhylthiolation de Shibata **6a** et **6b**

Quant à leur réactivité, elle est très similaire : tous deux peuvent être utilisés pour le transfert du motif SCF<sub>3</sub> sur des énamines (Schéma 24),<sup>91,92</sup> des hétérocycles azotés,<sup>93</sup> des β-céto esters et des amines aromatiques.<sup>94</sup>


 Schéma 24 : Trifluorométhylthiolation cupro-catalysée d'énamines à l'aide de **6a**

De plus, le réactif **6a** est aussi approprié pour la trifluorométhylthiolation d'acides boroniques,<sup>95</sup> de silanes allyliques et d'éthers d'énols silylés.<sup>96</sup>

Il est important de préciser que l'ensemble de ces réactions requiert la présence de quantités catalytiques de cuivre (typiquement CuCl ou CuF<sub>2</sub>). Ceci est inhérent à l'activation des réactifs **6a** et **6b** : en effet, selon le mécanisme proposé par Shibata (Schéma 25), la présence de ce métal est nécessaire pour la formation du sulfénate **6a'**, qui s'avère être la véritable espèce réactive au sein de ce type de réaction. Le cuivre motive ainsi la formation d'un carbène intermédiaire à partir de **6a**, qui lui-même est en équilibre avec l'oxirène correspondant, qui se réarrange en dicéto sulfoxyde, puis en sulfénate **6a'**.


 Schéma 25 : Mécanisme proposé pour l'activation du réactif **6a**

<sup>93</sup> Huang, Z.; Yang, Y.-D.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1094–1097.

<sup>94</sup> Huang, Z.; Yang, Y.-D.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 525–527.

<sup>95</sup> Arimori, S.; Takada, M.; Shibata, N. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 19456–19459.

<sup>96</sup> Arimori, S.; Takada, M.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1063–1065.

I.1.4. Réactifs SO<sub>2</sub>SCF<sub>3</sub>

L'utilisation de trois réactifs de structure ArSO<sub>2</sub>SCF<sub>3</sub>, (**7a-c**) synthétisés à l'aide du sulfénamide **3a** selon la procédure de Qiu et Sheng<sup>67</sup> a été proposée récemment par les groupes de Xu,<sup>97</sup> Shen<sup>98</sup> et Zhao.<sup>99</sup>

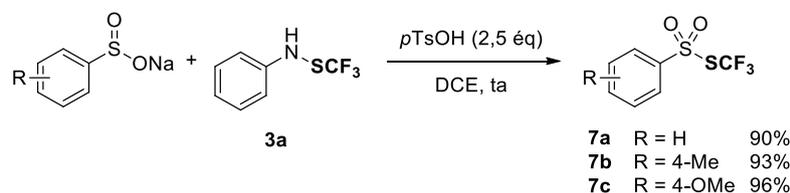


Schéma 26 : Synthèse des réactifs 7a-c

Il ne s'agit cependant pas de réactifs électrophiles à proprement parler, mais plutôt de sources du radical <sup>•</sup>SCF<sub>3</sub>. Ainsi, en présence d'un photocatalyseur au ruthénium ou encore de sels d'argent associés à un oxydant, ceux-ci peuvent être exploités pour des réactions tandem de trifluorométhylthiolation / sulfonylation (Schéma 27) ou de trifluorométhylthiolation / cyclisation d'alcènes, pour l'ouverture de cycloalkanols et pour l'introduction du motif SCF<sub>3</sub> sur des sels de diazonium.

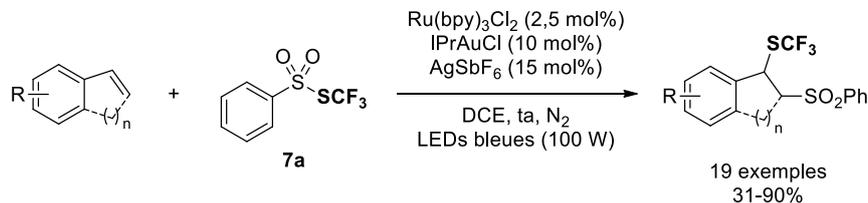


Schéma 27 : Trifluorométhylthiosulfonylation d'alcènes à l'aide du réactif 7a

## I.1.5. Trifluorométhylthiolation oxydante

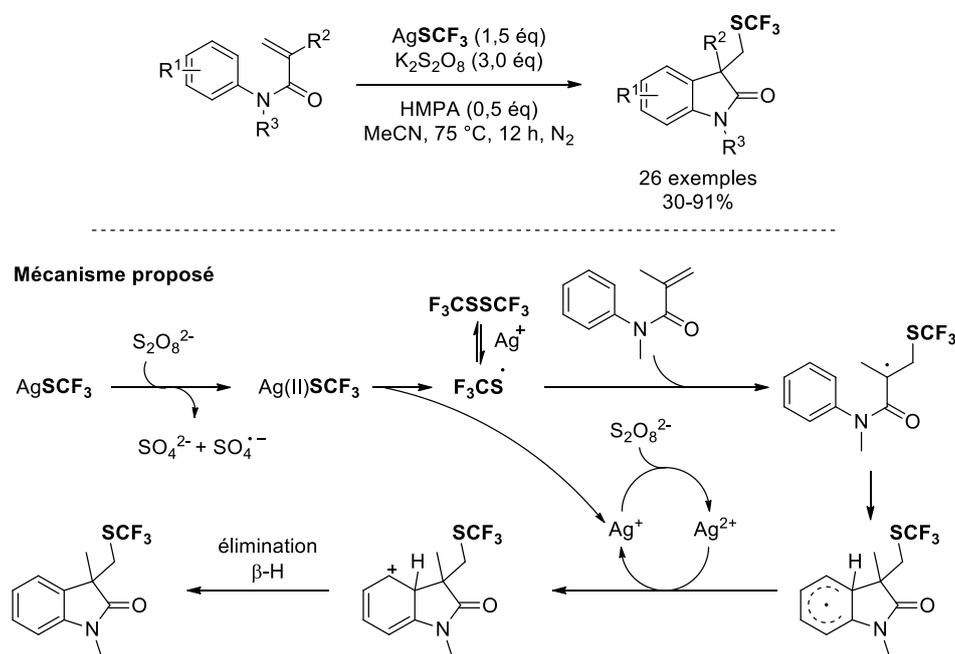
En complément des espèces décrites précédemment, qui nécessitent d'être préalablement synthétisées et isolées, des stratégies reposant sur la génération *in situ* de SCF<sub>3</sub> électrophile à partir de combinaisons de réactifs divers ont également été mises au point. Ces méthodes s'appuient majoritairement sur l'association d'une source de SCF<sub>3</sub> nucléophile et d'un oxydant. La plus répandue d'entre elles consiste à mettre AgSCF<sub>3</sub> en présence d'un persulfate (K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> ou (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>), d'un perester ((3-CF<sub>3</sub>)BzOObu) ou du Selectfluor : ce type de méthodologie permet la trifluorométhylthiolation de nombreux composés insaturés (Schéma

<sup>97</sup> Li, H.; Shan, C.; Tung, C.-H.; Xu, Z. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 2610–2615.

<sup>98</sup> Xu, B.; Wang, D.; Hu, Y.; Shen, Q. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1462–1465.

<sup>99</sup> a) Zhao, X.; Yang, B.; Wei, A.; Sheng, J.; Tian, M.; Li, Q.; Lu, K. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1719–1722. b) Zhao, X.; Zheng, X.; Tian, M.; Tong, Y.; Yang, B.; Wei, X.; Qiu, D.; Lu, K. *Org. Chem. Front.* **2018**, DOI: 10.1039/C8QO00401C.

28),<sup>100</sup> de liaisons C(sp<sup>3</sup>)-H désactivées<sup>101</sup> et d'acide carboxyliques,<sup>102</sup> via un procédé radicalaire reposant généralement sur la formation de Ag(II)SCF<sub>3</sub>, puis du radical •SCF<sub>3</sub>.



**Schéma 28 : Trifluorométhylthiolation cyclisante d'acrylamides aromatiques**

Une autre approche repose sur l'utilisation de composés de structures *N*-X (acide trichloroisocyanurique, *N*-chloro- ou *N*-iodosuccinimide) associés, une fois encore, à AgSCF<sub>3</sub>. Dans ce cas, l'espèce *N*-X peut jouer deux rôles distincts : l'halogénéation électrophile du substrat, suivie de l'attaque de SCF<sub>3</sub> nucléophile,<sup>80,103</sup> ou la réaction avec AgSCF<sub>3</sub> pour générer des sources de SCF<sub>3</sub> électrophile.<sup>104</sup>

D'autres oxydants, comme Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ont également été envisagés, notamment pour la trifluorométhylthiolation cupro-catalysée d'acides boroniques aromatiques à partir des

<sup>100</sup> Pour une sélection d'exemples, voir : a) Yin, F.; Wang, X.-S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1128–1131. b) Zhang, K.; Liu, J.-B.; Qing, F.-L. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14157–14160. c) Qiu, Y.-F.; Zhu, X.-Y.; Li, Y.-X.; He, Y.-T.; Yang, F.; Wang, J.; Hua, H.-L.; Zheng, L.; Wang, L.-C.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3694–3697. d) Ma, L.; Cheng, X.-F.; Li, Y.; Wang, X.-S. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2972–2975. e) Guo, C.-H.; Chen, D.-Q.; Chen, S.; Liu, X.-Y. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2901–2906. f) Pan, S.; Huang, Y.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4624–4627.

<sup>101</sup> a) Guo, S.; Zhang, X.; Tang, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4065–4069. b) Wu, H.; Xiao, Z.; Wu, J.; Guo, Y.; Xiao, J.-C.; Liu, C.; Chen, Q.-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4070–4074. c) Chen, C.; Xu, X.-H.; Yang, B.; Qing, F.-L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3372–3375.

<sup>102</sup> a) Pan, S.; Huang, Y.; Qing, F.-L. *Chem. - Asian J.* **2016**, *11*, 2854–2858. b) Li, M.; Petersen, J. L.; Hoover, J. M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 638–641. c) He, B.; Xiao, Z.; Wu, H.; Guo, Y.; Chen, Q.-Y.; Liu, C. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 880–883. d) Cheng, Z.-F.; Tao, T.-T.; Feng, Y.-S.; Tang, W.-K.; Xu, J.; Dai, J.-J.; Xu, H.-J. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 499–504.

<sup>103</sup> Gao, W.; Ding, Q.; Yuan, J.; Mao, X.; Peng, Y. *Chin. J. Chem.* **2017**, *35*, 1717–1725.

<sup>104</sup> a) Zhu, X.-L.; Xu, J.-H.; Cheng, D.-J.; Zhao, L.-J.; Liu, X.-Y.; Tan, B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2192–2195. b) Zhu, S.-Q.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 4453–4456. c) Xiang, H.; Yang, C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5686–5689.

associations CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Na / S<sub>8</sub> ou TMSCF<sub>3</sub> / S<sub>8</sub>.<sup>105</sup> Néanmoins, dans un souci d'économie de réactifs, des procédures alternatives, ou l'oxydation est réalisée par du dioxygène ou plus simplement par de l'air ont aussi été mises au point.<sup>106</sup>

### I.1.6. Note

Il est important de mentionner que de nouveaux réactifs de trifluorométhylthiolation ont été proposés pendant la réalisation de nos travaux : le trifluorométhanesulfinate CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Na **8** et les espèces chirales dérivées du camphorsultame ou d'oxazolidinones **9**. Davantage d'informations seront apportées à leur sujet dans la suite du manuscrit (respectivement Chapitre 1, partie I.2 et Chapitre 3, partie I.1.1.2)

## I.2. Concept : CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, un réactif aux multiples usages

Comme détaillé dans la partie I.1., de nombreuses sources de SCF<sub>3</sub> électrophile ont d'ores et déjà été développées au cours de ces dernières années. Leur utilisation permet la trifluorométhylthiolation efficace d'un large panel de nucléophiles, puisqu'ils disposent d'excellentes réactivités complémentaires. Toutefois, l'ensemble de ces réactifs souffre d'un inconvénient commun : leur accessibilité. En effet, la plupart d'entre eux ne sont pas disponibles chez les fournisseurs ; de plus, lorsque c'est le cas, leur prix à l'achat dépasse généralement la centaine d'euros par gramme. Quant à leur synthèse, elle s'effectue nécessairement à partir de matières premières fluorées, telles que AgSCF<sub>3</sub>, le DAST et TMSCF<sub>3</sub>, ou encore CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Na. Ainsi, dans un souci d'économie d'étapes comme de réactifs, il semblait souhaitable d'offrir une solution plus simple pour le transfert de +SCF<sub>3</sub>.

Dans ce but, nous avons tourné notre attention vers le chlorure de trifluorométhanesulfonyle CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl (**10**). Effectivement, ce dernier présente l'avantage d'être commercial, peu cher, et facile à manipuler ; ces caractéristiques ont contribué à sa grande popularité en synthèse organique. Il s'avère être un réactif tout particulièrement polyvalent : bien qu'il soit très vastement utilisé pour la production de triflates et de triflamides à partir d'alcools et d'amines, la trifluorométhylsulfonylation est loin d'être son seul usage (Figure 13).<sup>107</sup>

---

<sup>105</sup> a) Chen, C.; Xie, Y.; Chu, L.; Wang, R.-W.; Zhang, X.; Qing, F.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2492–2495. b) Zhai, L.; Li, Y.; Yin, J.; Jin, K.; Zhang, R.; Fu, X.; Duan, C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10262–10266.

<sup>106</sup> a) Zhang, C.-P.; Vicic, D. A. *Chem. - Asian J.* **2012**, *7*, 1756–1758. b) Wu, W.; Wang, B.; Ji, X.; Cao, S. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1299–1303. c) Zhao, M.; Zhao, X.; Zheng, P.; Tian, Y. *J. Fluorine Chem.* **2017**, *194*, 73–79.

<sup>107</sup> Chachignon, H.; Guyon, H.; Cahard, D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2800–2818.

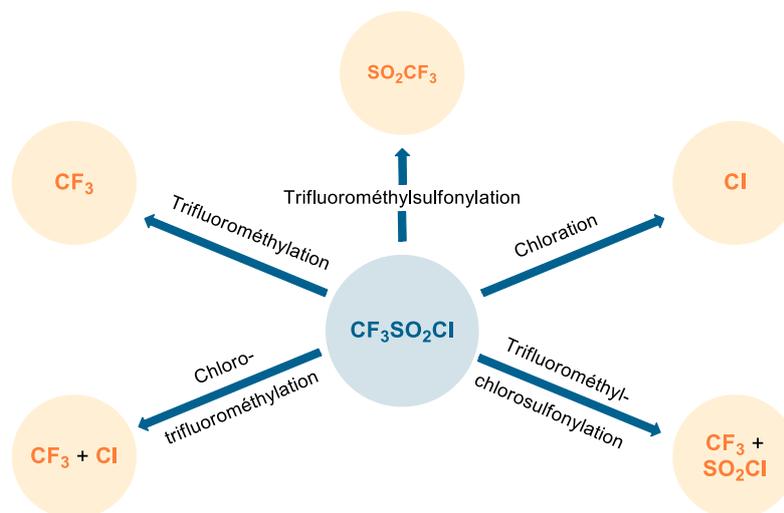


Figure 13 : Utilisations de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl décrites antérieurement à nos travaux

En effet, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl est également été exploité en tant que source du radical  $\bullet$ CF<sub>3</sub> en conditions photocatalytiques, typiquement en présence de catalyseurs au ruthénium ou à l'iridium. Ledit radical peut ainsi être additionné à des composés insaturés, tels que des arènes et des hétéroarènes,<sup>108</sup> mais aussi à des éthers d'énol silylés,<sup>109</sup> des acétates d'énols (Schéma 29),<sup>110</sup> des hydrazones<sup>111</sup> et être impliqué dans des séquences réactionnelles de type addition / cyclisation sur des oléfines.<sup>112</sup>

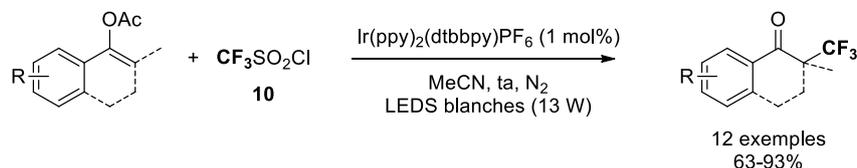


Schéma 29 : Trifluorométhylation photocatalysée d'acétates d'énols  
(ppy = 2-phénylpyridine ; dtbbpy = 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridine)

Dans des conditions proches, impliquant toujours des processus radicalaires, l'atome de chlore peut de plus être introduit simultanément au groupe CF<sub>3</sub> sur des alcènes ou des alcynes

<sup>108</sup> Pour une sélection d'exemples, voir : a) Kamigata, N.; Fukushima, T.; Yoshida, M. *Chem. Lett.* **1990**, 649–650. b) Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2011**, *480*, 224–228. c) Baar, M.; Blechert, S. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 526–530.

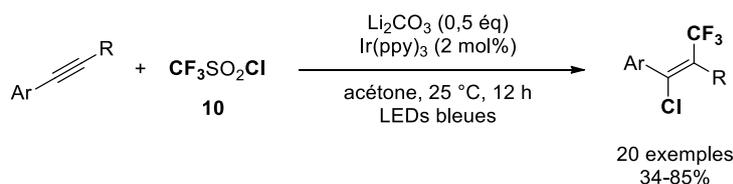
<sup>109</sup> a) Kamigata, N.; Udodaira, K.; Shimizu, T. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1997**, *129*, 155–168. b) Cantillo, D.; de Frutos, O.; Rincón, J. A.; Mateos, C.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 896–899.

<sup>110</sup> Jiang, H.; Cheng, Y.; Zhang, Y.; Yu, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 5485–5492.

<sup>111</sup> a) Ji, H.; Ni, H.; Zhi, P.; Xi, Z.; Wang, W.; Shi, J.; Shen, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6014–6023. b) Huang, B.; Bu, X.-S.; Xu, J.; Dai, J.-J.; Feng, Y.-S.; Xu, H.-J. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 137–140.

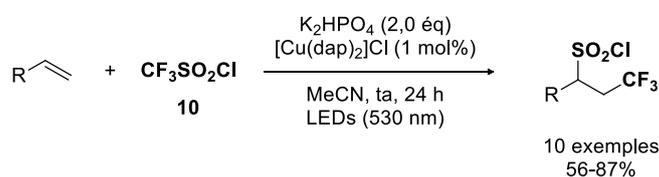
<sup>112</sup> Pour une sélection d'exemples, voir : a) Tang, X.-J.; Thomason, C. S.; Dolbier, W. R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4594–4597. b) Liu, C.; Zhang, B. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 61199–61203. c) Zheng, L.; Yang, C.; Xu, Z.; Gao, F.; Xia, W. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5730–5736. d) Lin, J.-S.; Wang, F.-L.; Dong, X.-Y.; He, W.-W.; Yuan, Y.; Chen, S.; Liu, X.-Y. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, DOI: 10.1038/ncomms14841. e) Liu, X.; Wu, Z.; Zhang, Z.; Liu, P.; Sun, P. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 414–423.

(Schéma 30), donnant lieu à des réactions de chlorotrifluorométhylation.<sup>113</sup>



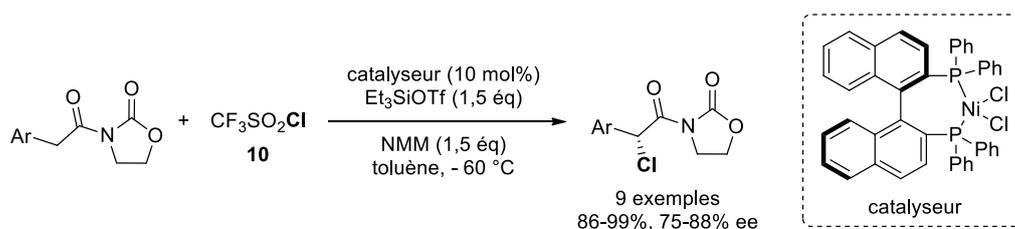
**Schéma 30 : Chlorotrifluorométhylation photocatalysée d'alcynes**

Dans certains cas très spécifiques, nécessitant impérativement l'utilisation du photocatalyseur [Cu(dap)<sub>2</sub>Cl], la rétention du motif SO<sub>2</sub> peut plus est être réalisée, permettant la trifluorométhylchlorosulfonylation d'oléfines (Schéma 31).<sup>114</sup>



**Schéma 31 : Trifluorométhylchlorosulfonylation photocatalysée d'alcènes**  
(dap = 2,9-bis(*para*-anisyl)-1,10-phénantroline)

Pour finir, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl peut également être impliqué dans la chloration de composés carbonylés.<sup>115</sup> Ce procédé peut par ailleurs être exploité pour l'introduction énantiosélective d'un atome de chlore sur des β-céto esters, des oxindoles<sup>116</sup> ou des oxazolidinones<sup>117</sup> (Schéma 32) via une catalyse au nickel.



**Schéma 32 : Chloration énantiosélective de *N*-acyl oxazolidinones par catalyse au nickel**  
(NMM = *N*-méthylmorpholine)

<sup>113</sup> Pour une sélection d'exemples, voir : a) Kamigata, N.; Fukushima, T.; Yoshida, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1559–1560. b) Oh, S. H.; Malpani, Y. R.; Ha, N.; Jung, Y.-S.; Han, S. B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1310–1313. c) Tang, X.-J.; Dolbier, W. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4246–4249. d) Han, H. S.; Lee, Y. J.; Jung, Y.-S.; Han, S. B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1962–1965.

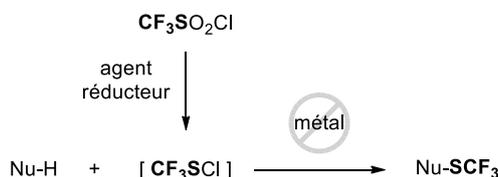
<sup>114</sup> a) Bagal, D. B.; Kachkovskiy, G.; Knorn, M.; Rawner, T.; Bhanage, B. M.; Reiser, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6999–7002. b) Rawner, T.; Knorn, M.; Lutsker, E.; Hossain, A.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7139–7147. c) Pagire, S. K.; Paria, S.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2106–2109.

<sup>115</sup> Pour une sélection d'exemples, voir : a) Hakimelahi, G. H.; Just, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3643–3644. b) Hwu, J. R.; Hakimelahi, S.; Lu, K.-L.; Tsay, S.-C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8039–8044.

<sup>116</sup> Shibata, N.; Kohno, J.; Takai, K.; Ishimaru, T.; Nakamura, S.; Toru, T.; Kanemasa, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4204–4207.

<sup>117</sup> Hamashima, Y.; Nagi, T.; Shimizu, R.; Tsuchimoto, T.; Sodeoka, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 3675–3678.

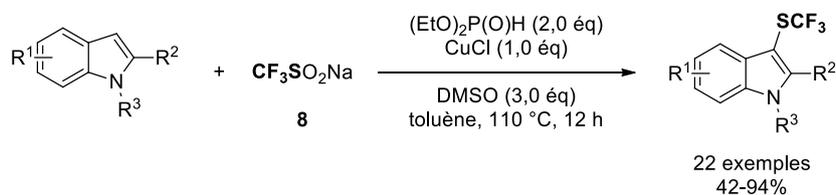
Etant donné la remarquable polyvalence de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, nous nous sommes interrogés sur la possibilité d'étendre son utilisation à la trifluorométhylthiolation. En effet, il semblait plausible de pouvoir générer *in situ* le très réactif CF<sub>3</sub>SCl à partir de ce chlorure de sulfonyle et ainsi d'introduire le motif SCF<sub>3</sub> sur des nucléophiles, à condition de le placer en présence d'un réducteur (Schéma 33).



**Schéma 33 : Concept - Trifluorométhylthiolation électrophile à l'aide de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl en conditions réductrices**

Cette stratégie permettrait par conséquent de réaliser des réactions de trifluorométhylthiolation à partir d'un réactif accessible, en conditions douces, et notamment en absence de métaux, ce qui nous semblait hautement souhaitable.

Alors que nous avons commencé notre étude, Yi et Zhang ont proposé l'utilisation du triflate de sodium CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Na **8** pour répondre à la même problématique.<sup>118</sup> Ainsi, en présence de diéthylphosphite, de chlorure de cuivre et de DMSO, différents dérivés de l'indole, du pyrrole, et des énamines ont pu être convertis en leurs analogues SCF<sub>3</sub> avec des rendements moyens à excellents (Schéma 34).



**Schéma 34 : Trifluorométhylthiolation d'indoles à l'aide de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Na**

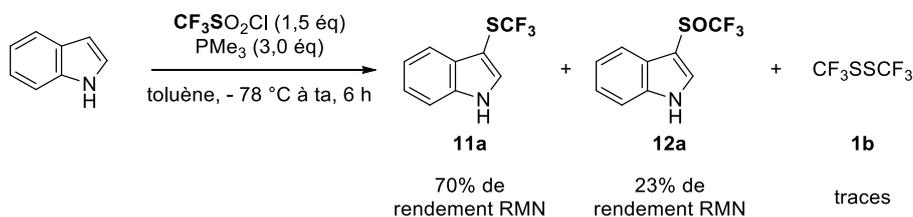
Néanmoins, les conditions opératoires sont dures : la présence de cuivre est requise, et le mélange réactionnel nécessite d'être chauffé à haute température. Par conséquent, il paraissait justifié de poursuivre nos investigations avec CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl.

### 1.3. Mise en œuvre et optimisation des conditions réactionnelles

Pour mettre à l'épreuve le concept proposé, nous avons dans un premier temps sélectionné l'indole en tant que substrat, et la triméthylphosphine comme réducteur. Le premier essai s'est révélé être particulièrement encourageant, puisque le motif SCF<sub>3</sub> a été introduit sélectivement

<sup>118</sup> Jiang, L.; Qian, J.; Yi, W.; Lu, G.; Cai, C.; Zhang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14965–14969.

en position C-3 de l'indole avec un bon rendement RMN de 70%, en présence de 1,5 équivalents de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl et de 3,0 équivalents de phosphine à - 78 °C (Schéma 35).



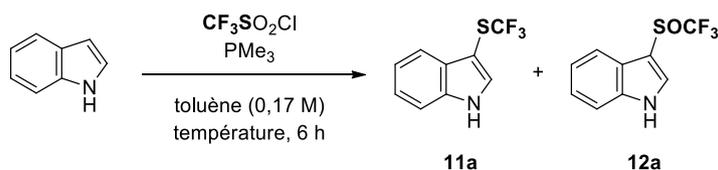
**Schéma 35 : Premier essai de trifluorométhylthiolylation grâce à l'association CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl / PMe<sub>3</sub>**

Deux produits secondaires ont cependant pu être identifiés au sein du milieu réactionnel : le 3-(trifluorométhylsulfonyl)indole **12a**, très probablement issu de la réaction du substrat et de CF<sub>3</sub>SOCl, produit de la réduction incomplète du chlorure de sulfonyle, ainsi que le disulfure CF<sub>3</sub>SSCF<sub>3</sub> **1b**, résultant possiblement d'un couplage de radicaux thiyles \*SCF<sub>3</sub>. Afin de minimiser l'impact de ces réactions parasites, et donc de maximiser le rendement de la trifluorométhylthiolylation, nous nous sommes par la suite consacrés à l'optimisation des paramètres réactionnels (Tableau 5 et Tableau 6).

Nous nous sommes dans un premier temps intéressés à la température du milieu, et avons pu constater que l'augmenter était contre-productif : en effet, ceci a non seulement contribué à une diminution nette du taux de conversion du substrat (93% à - 78 °C, contre 65% à - 20 °C), mais également à la formation du produit **12a** en proportions plus importantes (ratio **11a/12a** ≈ 4:1 à - 78 °C, contre ≈ 3:2 à - 20 °C) (Tableau 5, entrées 1-3).

Les quantités de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl et de phosphine investies dans la réaction ont elles-aussi témoigné d'une influence notable sur le bon déroulement de cette dernière. Naturellement, un ratio CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl/PMe<sub>3</sub> abaissé à 1:1 a mené à des rendements diminués, la réduction du chlorure de sulfonyle en sulfényle ne pouvant être achevée faute de proportions suffisantes de réducteur (Tableau 5, entrée 4). En revanche, s'il pouvait être postulé qu'un plus large excès de phosphine (ratio 1:2,5) pourrait favoriser la trifluorométhylthiolylation par rapport à la trifluorométhylsulfonylation, cela n'a pas été constaté expérimentalement (Tableau 5, entrées 6, 8).

Ainsi, un ratio CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl/PMe<sub>3</sub> 1:2 semble idéal en termes de résultats comme d'économie de réactifs. De même, si un rendement amélioré de 78% est obtenu dans le cas de l'utilisation de 1,8 équivalents de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl et de 3,6 équivalents de phosphine, augmenter davantage les quantités de réactifs s'avère superflu (Tableau 5, entrées 7,9).



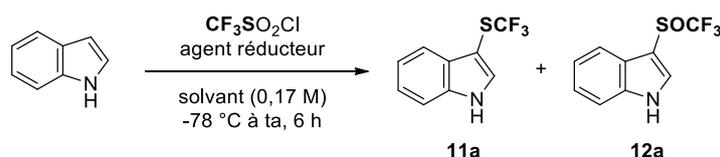
Entrée	Agent réducteur <sup>a</sup>	Température <sup>b</sup> (°C)	Rendement <sup>c</sup> 11a (%)	Rendement <sup>c</sup> 12a (%)
Variation de la température				
1	PMe <sub>3</sub> (1:1,5:3)	- 78 à ta	70	23
2	PMe <sub>3</sub> (1:1,5:3)	- 40 à ta	62	31
3	PMe <sub>3</sub> (1:1,5:3)	- 20 à ta	40	25
Variation du ratio indole/CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Cl/agent réducteur				
4	PMe <sub>3</sub> (1:1,5:1,5)	- 78 à ta	41	13
5	PMe <sub>3</sub> (1:1,5:3)	- 78 à ta	70	23
6	PMe <sub>3</sub> (1:1,5:3,75)	- 78 à ta	77	15
7	PMe <sub>3</sub> (1:1,8:3,6)	- 78 à ta	78	22
8	PMe <sub>3</sub> (1:1,8:4,5)	- 78 à ta	73	14
9	PMe <sub>3</sub> (1:2,2:4,4)	- 78 à ta	78	17
Variation de la concentration				
10 <sup>d</sup>	PMe <sub>3</sub> (1:1,8:3,6)	- 78 à ta	64	36
11 <sup>e</sup>	PMe <sub>3</sub> (1:1,8:3,6)	- 78 à ta	80	17

<sup>a</sup> Le ratio indole/CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl/agent réducteur est indiqué entre parenthèses. Une solution commerciale de PMe<sub>3</sub> dans le toluène (1M) a été utilisée. <sup>b</sup> Un bain d'acétone saturé en carboglace a été utilisé pour atteindre - 78 °C. Après l'addition des réactifs, le milieu réactionnel est maintenu dans le bain, qui remonte lentement à température ambiante. <sup>c</sup> Les rendements indiqués ont été déterminés par RMN <sup>19</sup>F en utilisant le trifluorotoluène comme étalon interne. <sup>d</sup> Concentration : 1,71 M. <sup>e</sup> Concentration : 0,09 M.

**Tableau 5 : Optimisation des paramètres réactionnels – Partie 1**

Quant au volume de solvant, concentrer le milieu tend à favoriser l'introduction du motif SOCF<sub>3</sub>. Le diluer, cependant, n'apporte pas d'amélioration notable du rendement de trifluorométhylthiolation (Tableau 5, entrées 10-11).

L'étude de la nature du solvant a néanmoins été plus constructive : remplacer le toluène par du THF a conduit à une nette élévation de rendement jusqu'à 90% (Tableau 6, entrées 1-5).



Entrée	Agent réducteur <sup>a</sup>	Solvant	Rendement <sup>b</sup> 11a (%)	Rendement <sup>b</sup> 12a (%)
Variation du solvant				
1	PMe <sub>3</sub> (1:1.8:3.6)	DCM/toluène (5:3)	67	24
2	PMe <sub>3</sub> (1:1.8:3.6)	THF/toluène (5:3)	66	23
3	PMe <sub>3</sub> (1:1.8:3.6)	Et <sub>2</sub> O/toluène (5:3) <sup>c</sup>	67	22
4	PMe <sub>3</sub> (1:1.8:3.6)	ACN/toluène (5:3) <sup>c</sup>	55	38
5	PMe <sub>3</sub> (1:1.8:3.6) <sup>d</sup>	THF	90	3
Variation de l'agent réducteur				
6	PPh <sub>3</sub> (1:1.5:3)	toluène	35	26
7	PPh <sub>3</sub> (1:1.5:3)	DCM	51	5
8	PPh <sub>3</sub> (1:1.5:3)	CHCl <sub>3</sub>	21	4
9	PPh <sub>3</sub> (1:2:4)	DCM	56	5
10	PPh <sub>3</sub> (1:1.8:3.6)	THF	25	2
11	P( <i>n</i> Bu) <sub>3</sub> (1:1.8:3.6)	toluène	21	7
12	PCy <sub>3</sub> (1:1.8:3.6)	toluène	34	66
13	P(OMe) <sub>3</sub> (1:1.8:3.6)	toluène	24	19
14	P(OMe) <sub>3</sub> (1:1.8:3.6)	DCM	46	13
15	(EtO) <sub>2</sub> P(O)H (1:1.8:3.6)	toluène	0	0
16	TMSCl + NaI (1:1.5:3)	toluène	0	0
17	Me <sub>2</sub> S (1:1.8:3.6)	toluène	0	0

Un bain d'acétone saturé en carboglace a été utilisé pour atteindre -78 °C. Après l'addition des réactifs, le milieu réactionnel est maintenu dans le bain, qui remonte lentement à température ambiante. <sup>a</sup> Le ratio indole/CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl/agent réducteur est indiqué entre parenthèses. Sauf mention du contraire, une solution commerciale de PMe<sub>3</sub> dans le toluène (1M) a été utilisée. Les autres agents réducteurs ont été utilisés tels quels. <sup>b</sup> Les rendements indiqués ont été déterminés par RMN <sup>19</sup>F en utilisant le trifluorotoluène comme étalon interne. <sup>c</sup> Le bain carboglace/acétone a été retiré immédiatement après l'addition de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl. <sup>d</sup> Une solution commerciale de PMe<sub>3</sub> dans le THF (1M) a été utilisée.

**Tableau 6 : Optimisation des paramètres réactionnels - Partie 2**

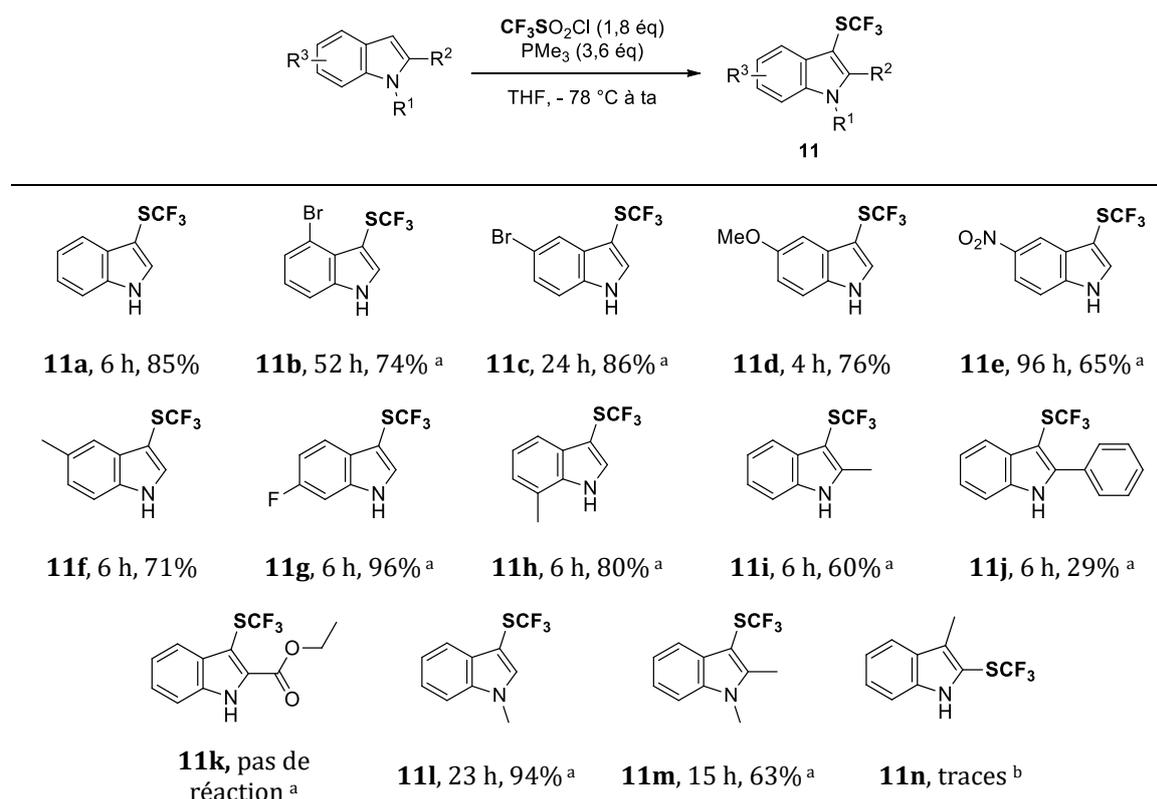
Pour finir, nous avons évalué d'autres agents réducteurs ; toutefois, aucune des espèces envisagées n'a pu surpasser la triméthylphosphine en matière d'efficacité. En effet, les phosphines telles que la triphénylphosphine, la tributylphosphine ou la

tricyclohexylphosphine, ainsi que le triméthylphosphite ont permis de produire l'espèce attendue, mais toujours avec des rendements faibles à modérés, et ce peu importe le solvant choisi et les quantités de réactifs engagées (Tableau 6, entrées 6-14). De plus, la solubilité plus importante des oxydes d'alkylphosphines dans l'eau, permettant de séparer aisément ce type de sous-produits des espèces SCF<sub>3</sub> attendues, joue également en la faveur de PMe<sub>3</sub>.

Le diéthylphosphite, pourtant plébiscité pour la réduction de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Na par Zhang,<sup>118</sup> l'association chlorure de triméthylsilyle / iodure de sodium ou encore le diméthylsulfure ne sont pas avérés appropriés dans ce contexte, puisque laissant le substrat intact (Tableau 6, entrées 15-17).

#### I.4. Etendue de la réaction

Une fois les paramètres réactionnels optimaux déterminés, nous avons tourné notre attention vers l'étude de l'étendue de la réaction, nous intéressant dans un premier temps aux dérivés de l'indole (Tableau 7).



Réactions réalisées à partir de 0.85 mmol de substrat. Rendements en produits purs isolés. <sup>a</sup> Ratio indole/CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl/PMe<sub>3</sub> 1:2.2:4.4. <sup>b</sup> Observé par GC-MS.

**Tableau 7 : Trifluorométhylthiolation de dérivés de l'indole**

La réaction s'est révélée compatible avec nombre de ces dérivés substitués en positions 4, 5, 6 et 7 de leur cycle benzène, qu'ils soient porteurs de groupements électrodonneurs ou électroattracteurs, fournissant les produits SCF<sub>3</sub> correspondants avec des rendements bons à

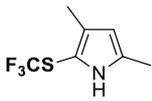
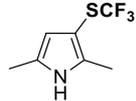
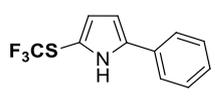
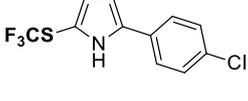
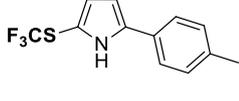
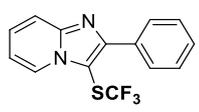
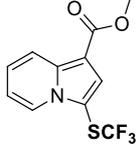
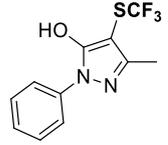
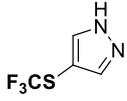
excellents (produits **11a-h**). Toutefois, il est important de mentionner que pour plusieurs substrats, dont notamment les dérivés bromés ou nitrés désactivés, il a été nécessaire d'ajuster le ratio indole/CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl/PMe<sub>3</sub> et d'allonger les temps de réaction afin de parvenir à une conversion totale.

Les dérivés d'indoles substitués en position 2 par des groupements alkyles ou aryles ont également été convertis avec succès en leurs analogues trifluorométhylthiolés (**11i-j**), à l'exception du 2-carbéthoxyindole, qui s'est montré plus récalcitrant, probablement du fait de sa dualité de fonction énamine/ester conjugué.

De plus, bien que n'étant pas primordiale pour la réalisation de la réaction, il a été observé que la protection de l'atome d'azote de l'indole par un groupement méthyle n'altérait pas sa réactivité, les produits **11l** et **11m** ayant été isolés avec des rendements bons à excellents.

Une limitation notable de cette méthodologie réside néanmoins dans sa régiosélectivité : lorsque le 3-méthylindole a été soumis aux conditions réactionnelles, seules des traces de trifluorométhylthiolation en position C-2 ont pu être détectées.

Suite aux résultats particulièrement encourageants obtenus avec les dérivés de l'indole, nous avons entrepris de vérifier si la réaction pouvait s'étendre à d'autres hétérocycles azotés (Tableau 8).

				
<b>13a</b> , 1.5 h, 57% <sup>a, c</sup>	<b>13b</b> , 1.5 h, 50% <sup>a, c</sup>	<b>13c</b> , 14 h 58% <sup>a</sup>	<b>13d</b> , 22 h 41% <sup>a</sup>	<b>13e</b> , 14 h, 58% <sup>a</sup>
				
<b>14</b> , 24 h, 65% <sup>b</sup>	<b>15</b> , 22 h, 68% <sup>b</sup>	<b>16</b> , 22 h, 77% <sup>b</sup>	<b>17</b> , pas de réaction <sup>b</sup>	

Réactions réalisées à partir de 0.85 mmol de substrat. Rendements en produits purs isolés. <sup>a</sup> Ratio indole/CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl/PMe<sub>3</sub> 1:1.8:3.6. <sup>b</sup> Ratio indole/CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl/PMe<sub>3</sub> 1:2.2:4.4 <sup>c</sup> Rendement déterminé par RMN <sup>19</sup>F en utilisant le trifluorotoluène comme étalon interne.

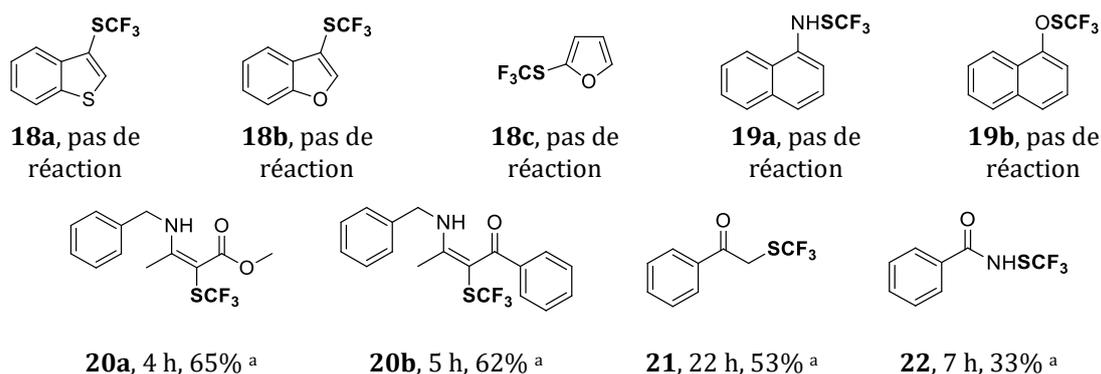
**Tableau 8 : Trifluorométhylthiolation d'hétérocycles azotés**

Les dérivés du pyrrole se sont avérés être des candidats satisfaisants, puisque cinq d'entre eux ont fourni les produits trifluorométhylthiolés correspondants avec des rendements modérés (produits **13a-e**). Cette moindre efficacité peut être rationalisée par plusieurs paramètres : premièrement, de par leur réactivité supérieure à celle des dérivés de l'indole, ils sont plus

prompts à prendre part à des réactions secondaires de trifluorométhylsulfinylation. Deuxièmement, les produits SCF<sub>3</sub> formés sont parfois sujets à une deuxième trifluorométhylthiolation, minimisant les rendements en consommant à la fois les produits attendus et une partie des réactifs. De plus, il est important de mentionner que les produits **13a** et **13b** se sont révélés instables, et n'ont pas pu être isolés.

Il a aussi été constaté que les conditions étaient compatibles avec d'autres azaarènes, dont une imidazo[1,2-*a*]pyridine (**14**), une indolizine (**15**), ainsi qu'une pyrazolone (**16**). Au contraire, le pyrazole n'a pas pu être converti en son analogue SCF<sub>3</sub> **17**.

Toujours dans l'optique d'explorer les limites de la réaction, nous avons mis d'autres hétérocycles en présence de l'association CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl/PMe<sub>3</sub>; cependant, nos tentatives se sont soldées par un échec : ni le benzothiophène **18a**, ni le benzofurane **18b**, ni le furane **18c** n'ont pu être observés (Tableau 9). De même, l'introduction du motif SCF<sub>3</sub> n'a pas pu être réalisée sur la naphthylamine ou le naphthol (**19a-b**).



Réactions réalisées à partir de 0.85 mmol de substrat. Rendements en produits purs isolés. Ratio indole/CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl/PMe<sub>3</sub> 1:1.8:3.6. <sup>a</sup>Ratio indole/CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl/PMe<sub>3</sub> 1:2.2:4.4

**Tableau 9 : Trifluorométhylthiolation d'autres nucléophiles**

De meilleurs résultats ont néanmoins été obtenus avec les énamines, un éther d'énol triméthylsilylé, ainsi que le benzylamide, qui ont offert les produits attendus avec des rendements faibles à bons (Tableau 9, produits **20a-b**, **21**, **22**).

### I.5. Extension à des sources analogues de motifs SCF<sub>2</sub>R

Après nous être focalisés sur les substrats compatibles avec la réaction, nous nous sommes interrogés sur la possibilité de remplacer le chlorure de sulfonyle CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl par d'autres réactifs de structures proches.

## I.5.1. Utilisation de l'anhydride triflique

L'anhydride triflique représentant une alternative classique au chlorure de trifluorométhanesulfonyle pour les réactions de trifluorométhanesulfonylation, il semblait intéressant de déterminer s'il pouvait aussi témoigner d'une réactivité similaire en conditions réductrices, et ainsi permettre l'introduction du motif SCF<sub>3</sub> sur des nucléophiles.

En le plaçant en présence d'indole et de triméthylphosphine dans les conditions usuelles, nous avons pu constater que la trifluorométhylthiolation du substrat avait effectivement lieu, avec un rendement modéré de 42% (Schéma 36).

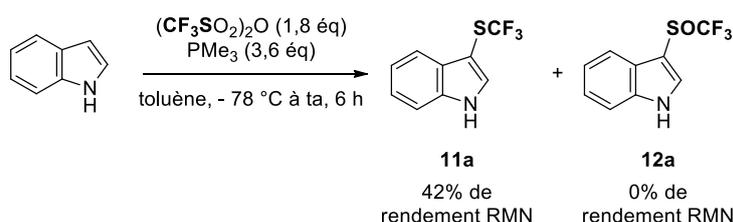


Schéma 36 : Trifluorométhylthiolation de l'indole à l'aide de l'anhydride triflique

Autre fait intéressant, aucune trace d'indole SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> **12a** n'a été détectée : la formation de ce produit étant le facteur principal empêchant l'obtention de rendements quantitatifs dans le cas du CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, ce phénomène aurait pu permettre d'aboutir à des résultats encore meilleurs avec l'anhydride.

Cependant, même après plusieurs tentatives d'optimisation, il n'a pas été possible d'isoler l'indole trifluorométhylthiolé **11a** avec un rendement supérieur à 63%, malgré une conversion du substrat apparaissant comme totale lors du suivi par CCM, et l'absence de tout autre produit secondaire fluoré. Cette observation peut être rationalisée par la présence d'acide triflique, généré lors de la consommation de l'anhydride, dans le milieu réactionnel : celui-ci peut protoner l'indole, l'empêchant de prendre part par la suite à la trifluorométhylthiolation. L'ajout d'une base dans le milieu afin de le neutraliser aurait pu être envisagé : toutefois, dans ce cas, l'indole *N*-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> est formé majoritairement. La dimérisation est également une hypothèse plausible pouvant expliquer les rendements décevants : Shibata a par ailleurs décrit ce type de réaction dans des conditions proches de celles utilisées (Schéma 37).<sup>119</sup> Il est néanmoins important de préciser que le 1*H*,1'*H*-3,3'-bisindole n'a pas été détecté dans le brut réactionnel par GC-MS.

<sup>119</sup> Xu, X.-H.; Liu, G.-K.; Azuma, A.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4854–4857.

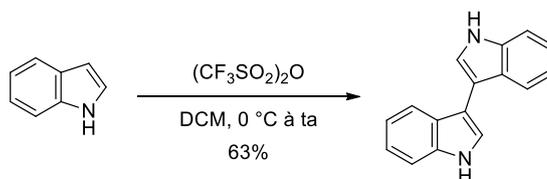


Schéma 37 : Dimérisation de l'indole

Etant donné les difficultés rencontrées, l'étude de la trifluorométhylthiolation au moyen de l'anhydride triflique a été laissée de côté, l'utilisation du chlorure de trifluorométhanesulfonyle semblant davantage adaptée dans ce contexte.

### 1.5.2. Perfluoroalkylthiolation de l'indole

Nous avons ensuite spéculé que la stratégie développée était transposable à l'introduction d'autres groupements SCF<sub>2</sub>R (où R ≠ F), simplement en modifiant la nature du chlorure de sulfonyle.

Faire réagir l'indole avec deux chlorures de perfluoroalkylsulfonyle a effectivement permis l'obtention de ses analogues S(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CF<sub>3</sub> et S(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CF<sub>3</sub> (**23** et **24**), avec cependant des rendements faibles à modérés (respectivement 55% et 33%) (Schéma 38). Faute de réactifs, ces réactions n'ont malheureusement pas pu être optimisées davantage.

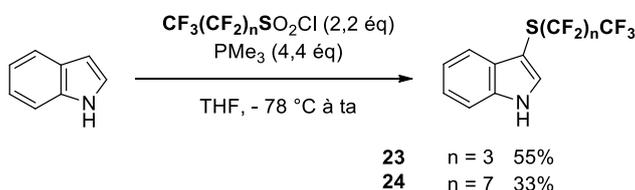


Schéma 38 : Perfluoroalkylthiolation de l'indole

Le chlorure de sulfonyle MeCO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl a également été envisagé comme potentielle source de SCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me électrophile ; nous l'avons donc synthétisé suivant la procédure de Dolbier (Schéma 39).<sup>112a</sup>

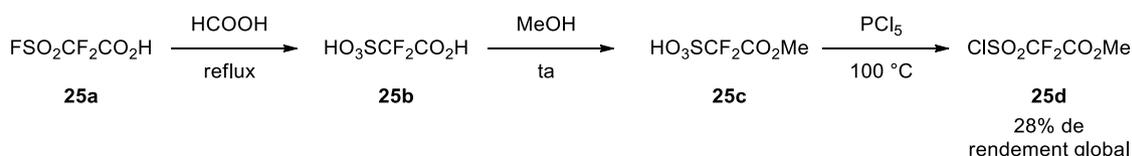


Schéma 39 : Synthèse de ClSO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me

L'acide 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acétique **25a** a dans un premier temps été hydrolysé pour former l'acide sulfonique **25b** correspondant, puis sa fonction acide carboxylique a été

estérifiée pour fournir le produit **25c**, qui, pour finir, a subi une chloration aboutissant à l'obtention du chlorure de sulfonyle **25d** attendu.

Ce dernier a par la suite été mis en présence d'indole et de triméthylphosphine, permettant d'isoler le produit **26** avec un rendement non optimisé de 16% (Schéma 40).

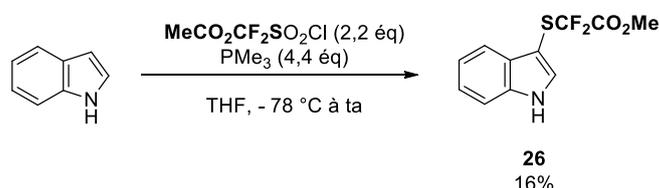


Schéma 40 : Introduction du motif SCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me sur l'indole

Ce résultat décevant peut possiblement être justifié par l'électronégativité moindre du motif CO<sub>2</sub>Me par rapport à l'atome de fluor. Ce raisonnement sera explicité plus largement dans la partie I.6.3.

## I.6. Etude mécanistique

Après l'investigation du champ d'application de la réaction, nous nous sommes attachés à comprendre son fonctionnement, réalisant pour ce faire plusieurs études mécanistiques.

### I.6.1. Identification de l'espèce active

L'ensemble de ces travaux découlant de l'hypothèse selon laquelle CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl pouvait être réduit en CF<sub>3</sub>SCl *in situ*, nous avons dans un premier temps cherché à témoigner de la formation de cette espèce. Malheureusement, lorsque nous avons tenté de la générer à partir du chlorure de sulfonyle et de la triméthylphosphine, en maintenant le milieu réactionnel à -78 °C, seuls le disulfure **1b** et le chlorure de sulfinyle ont été détectés clairement par RMN <sup>19</sup>F (Schéma 41). Toutefois, cette observation n'exclut pas la formation de CF<sub>3</sub>SCl : en effet, il est possible qu'il soit immédiatement converti en CF<sub>3</sub>SSCF<sub>3</sub> en l'absence de substrat nucléophile.

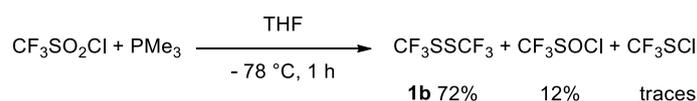


Schéma 41 : Réaction du CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl avec PMe<sub>3</sub> à -78 °C

Néanmoins, considérant ces informations, et le fait que le disulfure **1b** avait déjà été exploité en tant que source de SCF<sub>3</sub> électrophile par le passé (cf. I.1.), il était légitime de supposer qu'il pouvait lui aussi endosser le rôle d'espèce active au sein de la réaction. Pour vérifier cette

hypothèse, ce dernier a été produit à partir de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl à l'aide de triméthylphosphine, isolé en solution dans le THF par entraînement, puis mis en présence d'indole (Schéma 42).

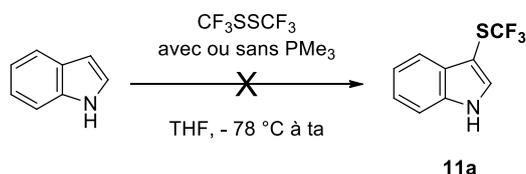


Schéma 42 : Réaction de l'indole avec F<sub>3</sub>CSSCF<sub>3</sub>

Cependant, avec ou sans ajout de PMe<sub>3</sub>, le produit **11a** n'a pas été obtenu, infirmant l'hypothèse avancée. Etant donné ce résultat, il semble probable que CF<sub>3</sub>SOCl soit la source effective de SCF<sub>3</sub> dans le milieu.

La question de son mode de réactivité se pose également : en effet, la formation du disulfure, produit typique de couplage de radicaux <sup>•</sup>SCF<sub>3</sub> soulève la possibilité de l'implication de procédés radicalaires. Afin de mettre à l'épreuve cette supposition, la réaction modèle a été réalisée en présence d'un capteur de radicaux libres, le TEMPO (Schéma 43).

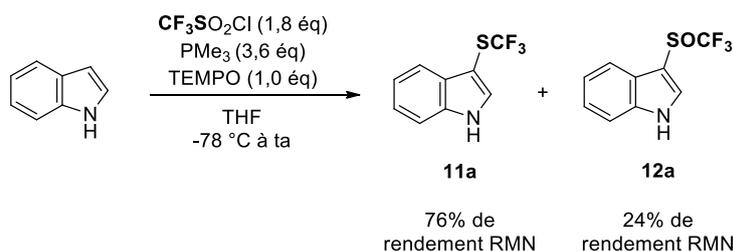


Schéma 43 : Trifluorométhylthiolation de l'indole en présence de TEMPO

Le fait que l'indole ait été entièrement consommé au profit des produits **11a** et **12a** tend à exclure la participation d'espèces radicalaires au déroulement de la réaction, bien qu'il soit tout de même imaginable que l'adduit formé par un hypothétique radical <sup>•</sup>SCF<sub>3</sub> et le TEMPO puisse constituer lui-même une source de SCF<sub>3</sub>, faussant ainsi les conclusions. Toutefois, toute tentative d'observer ce genre d'adduit par RMN <sup>19</sup>F s'est révélée vaine (Schéma 44).

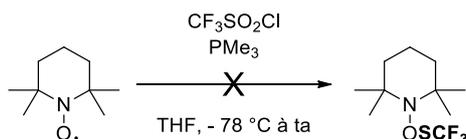


Schéma 44 : Tentative de génération d'une espèce TEMPO-SCF<sub>3</sub>

## I.6.2. Proposition de mécanisme

Etant donné les informations collectées au cours de l'étude préalablement détaillée, nous proposons le mécanisme représenté en Schéma 45.

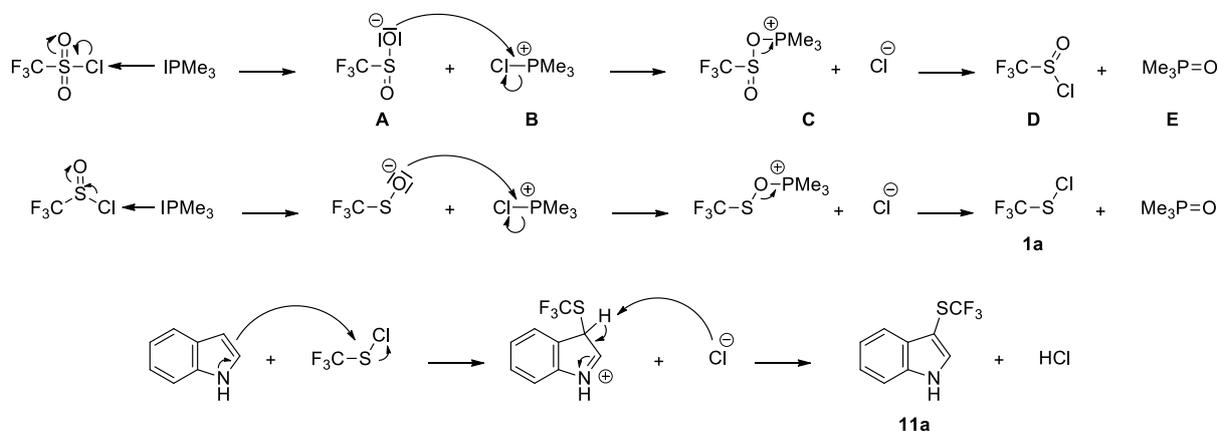
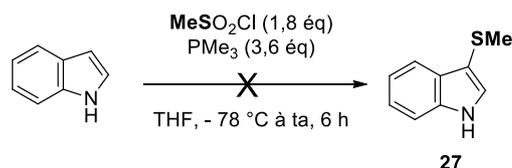


Schéma 45 : Proposition de mécanisme pour la trifluorométhylthiolation via CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl / PMe<sub>3</sub>

L'élément déclencheur de la réaction est la formation d'une liaison halogène entre le doublet non liant de l'atome de phosphore de la phosphine et le potentiel électrostatique positif adjacent à l'atome de chlore du chlorure de sulfonyle : celle-ci entraîne une rupture hétérolytique de la liaison covalente S - Cl, aboutissant à l'obtention du chlorophosphonium **B**. Celui-ci est attaqué par le sulfinate **A**, générant le chlorure de *O*-sulfinatophosphonium **C**, qui lui-même libère l'oxyde de triméthylphosphine **E**, observé par RMN <sup>31</sup>P, et le chlorure de trifluorométhanesulfinyle **D**. Ce dernier est impliqué dans une séquence similaire pour fournir le chlorure de trifluorométhanesulfényle **1a**, qui réagit finalement avec l'indole selon un mécanisme de substitution aromatique électrophile classique, permettant d'isoler le produit SCF<sub>3</sub> **11a**.

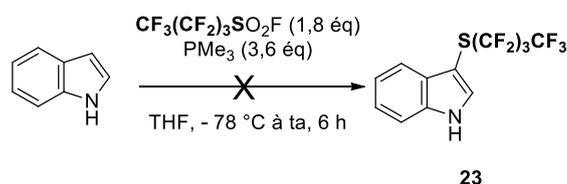
## I.6.3. Rôle déterminant de l'atome de fluor

Comme cela avait été débattu dans l'introduction, l'atome de fluor peut avoir un impact drastique sur le déroulement de certaines réactions. Afin d'évaluer son influence dans le cadre de la trifluorométhylthiolation à l'aide de l'association CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl/PMe<sub>3</sub>, nous avons effectué plusieurs expériences. Dans un premier temps, nous avons remplacé le chlorure de trifluorométhanesulfonyle par le chlorure de méthanesulfonyle dans nos conditions modèles ; sans succès. Aucune trace de produit SMe **27** n'a effectivement pu être observée (Schéma 46).


 Schéma 46 : Réaction de l'indole avec MeSO<sub>2</sub>Cl en conditions réductrices

Ce phénomène peut être rationalisé par la très importante différence d'électronégativité séparant le motif CF<sub>3</sub> du groupement CH<sub>3</sub>. En effet, le groupe méthyle n'est pas suffisamment électroattracteur pour intensifier le caractère positif du potentiel électrostatique en périphérie de l'atome de chlore porté par MeSO<sub>2</sub>Cl. De ce fait, la formation de la liaison halogène avec le doublet non liant du phosphore déclenchant la réduction (cf I.6.2) n'est pas favorisée, ce qui empêche la réalisation de la réaction. Ces observations permettent également de justifier le faible rendement obtenu lors de l'introduction du motif SCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me sur l'indole (cf. I.5.2) : l'électronégativité moindre du groupement CO<sub>2</sub>Me est elle aussi problématique pour la génération de la liaison halogène.

Le fluor n'étant pas réputé pour établir des liaisons halogènes, toujours du fait de son électronégativité exceptionnelle, il aurait été intéressant d'investiguer la réactivité du fluorure de trifluorométhanesulfonyle dans nos conditions modèles. N'ayant malheureusement pas de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>F à disposition, nous avons mis en œuvre la réaction avec du CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>F (Schéma 47).


 Schéma 47 : Réaction de l'indole avec CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>F en conditions réductrices

De manière prévisible, le produit **23** n'a pas été détecté, la formation de la liaison halogène n'ayant pas lieu. L'ensemble de ces observations et hypothèses ont été corroborées par le calcul théorique des potentiels électrostatiques moléculaires (MEP) des trois réactifs CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, MeSO<sub>2</sub>Cl et CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>F, réalisé par le Dr. Vincent Tognetti (Figure 14).

On constate en effet que le potentiel électrostatique adjacent à l'atome d'halogène est bien plus élevé dans le cas du chlorure de trifluorométhanesulfonyle que pour le chlorure de méthanesulfonyle ou le fluorure de trifluorométhanesulfonyle.

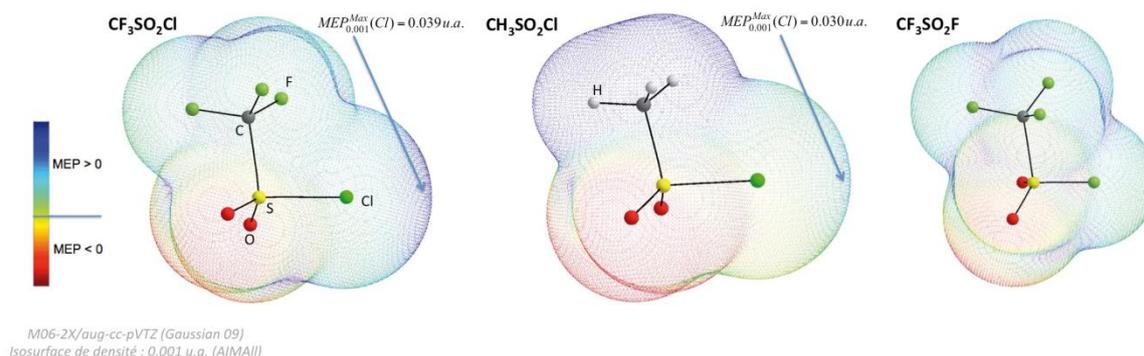


Figure 14 : Potentiels électrostatiques moléculaires de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, MeSO<sub>2</sub>Cl et CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>F

## II. Réduction interrompue de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl pour la trifluorométhylsulfonylation électrophile

### II.1. Concept

Lors de nos travaux consacrés à la trifluorométhylthiolation à l'aide de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, nous avons systématiquement observé des produits secondaires issus de la trifluorométhylsulfonylation des substrats. Considérant de plus le mécanisme avancé, nous nous sommes interrogés sur la possibilité d'interrompre la réduction du chlorure de sulfonyle afin de générer sélectivement CF<sub>3</sub>SOCl et de permettre le transfert majoritaire du motif SOCF<sub>3</sub> sur des nucléophiles (Schéma 48).

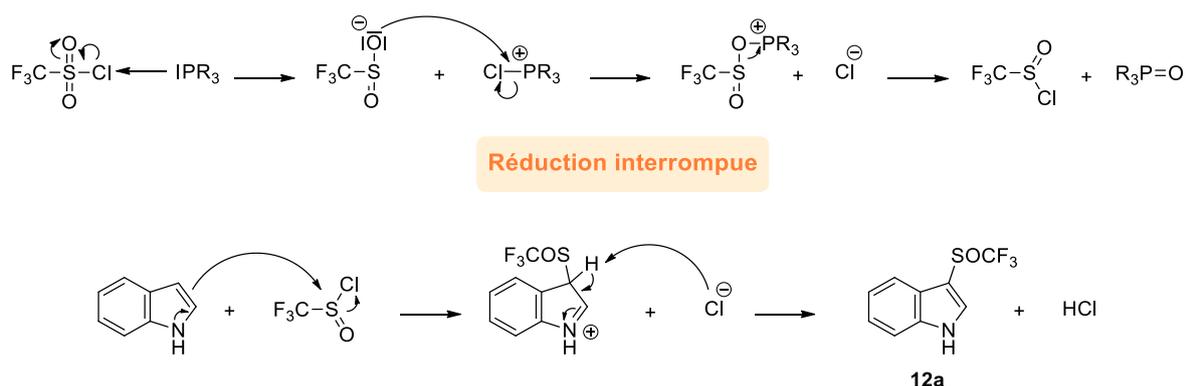


Schéma 48 : Réduction interrompue de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl pour la trifluorométhylsulfonylation de l'indole

Le groupement SOCF<sub>3</sub> apparaissant sur une substance bioactive, à savoir le Fipronil (Figure 5), un insecticide originellement développé par Rhône-Poulenc, il nous paraissait pertinent d'investiguer plus largement cette réaction.

## II.2. Etat de l'art : Accès aux molécules porteuses du groupement SOCF<sub>3</sub>

Le motif SOCF<sub>3</sub> ayant attiré l'attention, entre autres, de plusieurs acteurs de l'industrie agrochimique, différentes stratégies avaient déjà été mises au point pour sa construction à l'aube de nos travaux. Comme dans le cas de SCF<sub>3</sub>, lesdites stratégies peuvent être réparties dans deux catégories : les méthodes d'introduction directes et indirectes.

### II.2.1. Construction indirecte du motif SOCF<sub>3</sub>

Concernant les méthodologies indirectes (Figure 15), la plus répandue d'entre elles consiste en l'oxydation de l'atome de soufre de molécules de structure R-SCF<sub>3</sub>. Différents types d'oxydants peuvent être utilisés pour mettre en œuvre cette réaction : on retrouve parmi eux l'acide métachloroperbenzoïque mCPBA,<sup>120</sup> le peroxyde d'hydrogène H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>121</sup> ou encore le TCCA (acide trichloroisocyanurique).<sup>122</sup> La suroxydation peut néanmoins poser problème dans ces conditions, créant une compétition entre la formation du sulfoxyde SOCF<sub>3</sub> et de la sulfone SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. Toutefois, dans les exemples cités, l'optimisation des paramètres réactionnels permet de réduire l'impact de cette réaction parasite.

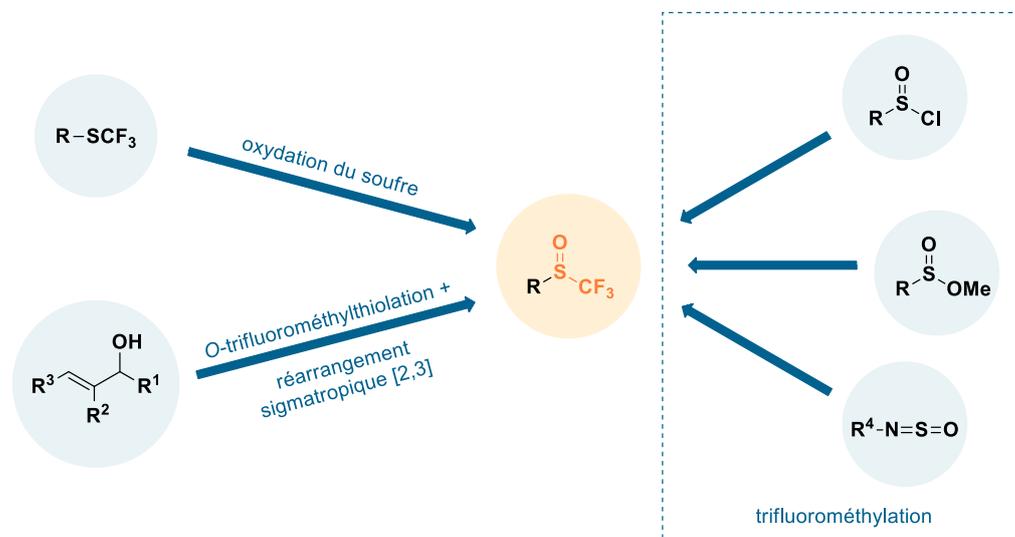


Figure 15 : Méthodes de construction indirecte du motif SOCF<sub>3</sub>

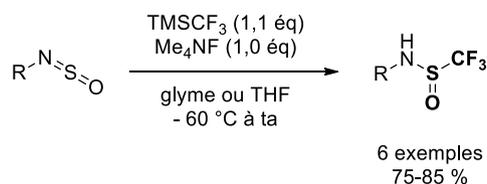
Une autre stratégie considérée pour la synthèse de composés SOCF<sub>3</sub> est la trifluorométhylation nucléophile, généralement de substrats R-S(O)R. De cette façon, des chlorures de sulfinyle

<sup>120</sup> a) Uhr, H.; Marhold, A.; Böhm, S.; Erdelen, C.; Wachendorff-Neumann, U.; Stendel, W. Substituierte 2-Arrylpyrrole. EP0591806 A1, **1993**. b) Yang, J.-J.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2656–2660.

<sup>121</sup> Gange, D. M. Indoles as Insecticides and Acaricides. EP0697172 A1, **1996**.

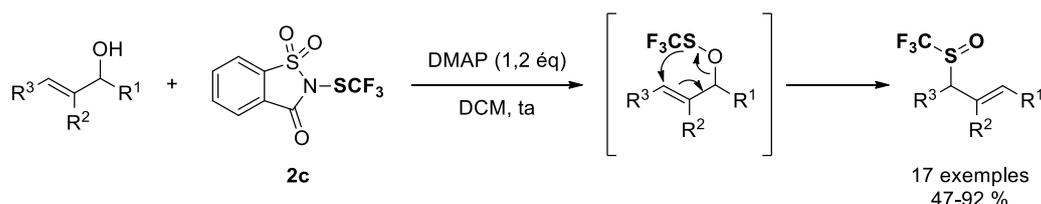
<sup>122</sup> Tang, R.-Y.; Zhong, P.; Lin, Q.-L. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 636–640.

aromatiques<sup>123</sup> ainsi qu'un ester sulfonique<sup>124</sup> ont pu être convertis en leurs analogues trifluorométhylsulfinylés en présence du réactif de Ruppert-Prakash TMSCF<sub>3</sub> et d'une source de fluorure, respectivement le tris(diméthylamino)sulfonium difluorotriméthylsilicate (TASF) et le fluorure de césium. Dans des conditions similaires, plusieurs dérivés d'imines de structure R-N=S=O ont également fournis les amines N-SOCF<sub>3</sub> correspondantes (Schéma 49).<sup>125</sup>



**Schéma 49 : Trifluorométhylation nucléophile de substrats R-N=S=O**

De manière plus anecdotique, il a aussi été observé que la *O*-trifluorométhylthiolation d'alcools allyliques à l'aide du réactif de Shen **2c**<sup>126</sup> ou de Shibata **6a**<sup>127</sup> conduisait à la génération d'espèces SOCF<sub>3</sub> via l'intervention d'un réarrangement sigmatropique [2,3] (Schéma 50).



**Schéma 50 : Synthèse de composés SOCF<sub>3</sub> par *O*-trifluorométhylthiolation suivie d'un réarrangement sigmatropique [2,3]**

Si l'ensemble de ces méthodes se révèlent efficaces, elles sont toutefois peu générales, et nécessitent pour la plupart la synthèse de substrats bien particuliers. Pour pallier à cet inconvénient, et dans l'objectif de minimiser le nombre d'étapes requises pour l'obtention d'espèces SOCF<sub>3</sub>, l'intérêt de plusieurs groupes de recherche s'est porté sur le développement de réaction de trifluorométhylsulfinylation directe.

## II.2.2. Trifluorométhylsulfinylation directe

Dans cette optique, le groupe de Shreeve s'est penché sur l'utilisation de deux halogénures de sulfinyles, CF<sub>3</sub>SOF (**28a**) et CF<sub>3</sub>SOCl (**28b**), alors préparé à partir de **28a** et d'acide

<sup>123</sup> Movchun, V. N.; Kolomeitsev, A. A.; Yagupolskii, Y. L. *J. Fluorine Chem.* **1995**, *70*, 255–257.

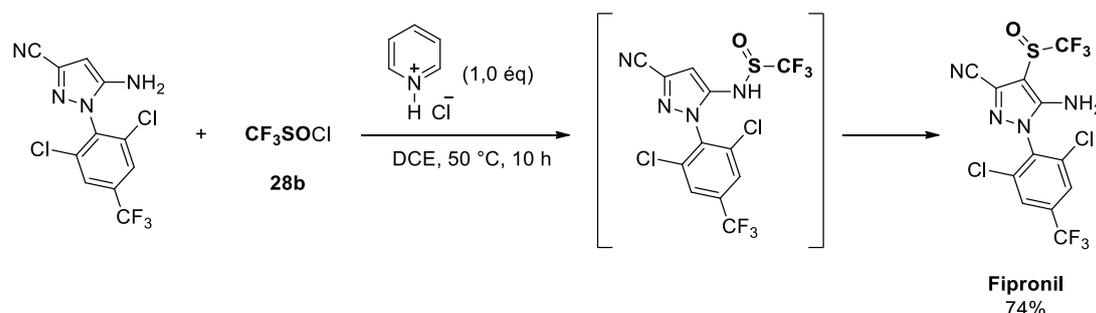
<sup>124</sup> Singh, R. P.; Cao, G.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2873–2876.

<sup>125</sup> Yagupolskii, Y. L.; Kirij, N. V.; Shevchenko, A. V.; Tyrre, W.; Naumann, D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3029–3031.

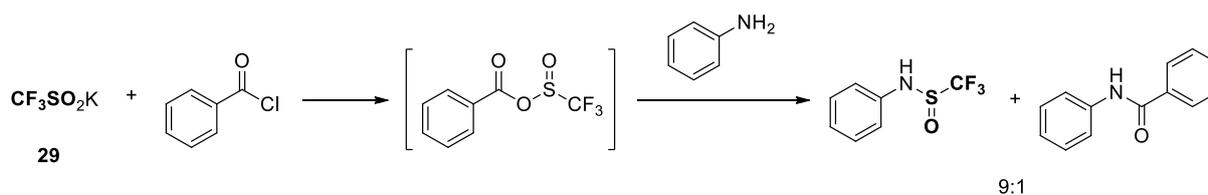
<sup>126</sup> Maeno, M.; Shibata, N.; Cahard, D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1990–1993.

<sup>127</sup> Arimori, S.; Takada, M.; Shibata, N. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 19456–19459.

chlorhydrique.<sup>128</sup> Ces deux réactifs sont majoritairement exploités pour la *O*- ou *N*-trifluorométhylsulfonylation d'alcools et d'amines aliphatiques.<sup>129</sup> Leur usage peut néanmoins être étendu à la formation de liaisons C-SOCF<sub>3</sub> via l'introduction du motif SOCF<sub>3</sub> sur un azote, suivie d'un réarrangement : il s'agit d'ailleurs d'une stratégie de synthèse adoptée pour la préparation du Fipronil (Schéma 51).<sup>130</sup>



Ces réactifs étant toxiques, ainsi que complexes à manipuler, le fluorure de sulfinyle **28a** étant un gaz et le chlorure de sulfinyle **28b** un liquide volatile notoirement instable, des alternatives à leur utilisation ont été proposées. L'une des plus populaires d'entre elles repose sur l'exploitation des triflinates CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>K **29** et CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Na **7**, qui présentent l'avantage incontestable d'être des solides stables. La première utilisation de ce type de réactif a été rapportée par Hendrickson en 1974 : en présence d'un chlorure d'acide, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>K peut subir une *O*-acylation, générant *in situ* une espèce capable de transférer le motif SOCF<sub>3</sub> sur l'aniline (Schéma 52).<sup>131</sup>



Toutefois, dans ces conditions, l'introduction du groupement C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> sur le substrat est également observée, bien qu'en moindres proportions. Pour pallier à ce problème, le groupe d'Hendrickson s'est attaché au développement d'une méthode basée sur la formation d'une

<sup>128</sup> Ratcliffe, C. T.; Shreeve, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5403–5408.

<sup>129</sup> a) Sauer, D. T.; Shreeve, J. M. *Inorg. Chem.* **1971**, *10*, 358–362. b) Burton, C. A.; Shreeve, J. M. *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 1039–1042. c) Gupta, O. D.; Kamil, W. A.; Shreeve, J. M. *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 2126–2129.

<sup>130</sup> Casado, M.; Le Roy, P.; Pevere, V. Procédé de Sulfonylation de Composés Hétérocycliques. EP0668269 A1, **1995**.

<sup>131</sup> Hendrickson, J. B.; Giga, A.; Wareing, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2275–2276.

espèce active capable de transmettre uniquement le groupement d'intérêt, SOCF<sub>3</sub>. Dans ce contexte, il a été montré qu'à l'aide du chlorure de mésitylsulfonyl, CF<sub>3</sub>SOCl pouvait être produit *in situ* à partir du réactif **29**, permettant la formation subséquente de trifluorométhanesulfinates lorsque mis en présence d'alcools (Schéma 53).<sup>132</sup>

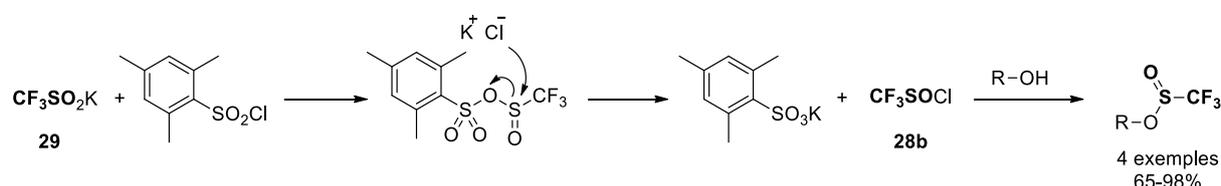


Schéma 53 : Génération *in situ* de CF<sub>3</sub>SOCl à partir de **29** pour la trifluorométhylsulfonylation d'alcools

Quelques années plus tard, le groupe de Langlois a également proposé l'utilisation de l'association CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Na / POCl<sub>3</sub> comme source du cation CF<sub>3</sub>S(O)<sup>+</sup>, autorisant ainsi la trifluorométhylsulfonylation d'un panel plus large d'amines et d'alcools, aromatiques ou non, mais aussi d'un hétérocycle, le *N*-méthylpyrrole (Schéma 54).<sup>133</sup>

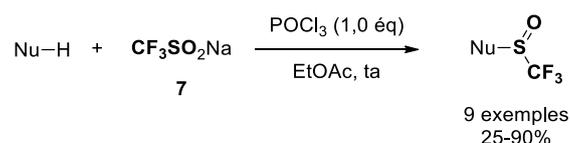


Schéma 54 : Trifluorométhylsulfonylation de nucléophiles à l'aide de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Na / POCl<sub>3</sub>

Cette méthode a par la suite été reprise par Wakselman pour la synthèse de sulfinates à partir de phénols. Lesdits sulfinates ont par ailleurs pu être convertis en sulfoxydes aromatiques inédits via un réarrangement de thia-Fries en présence d'un acide de Lewis (Schéma 55).<sup>134</sup>

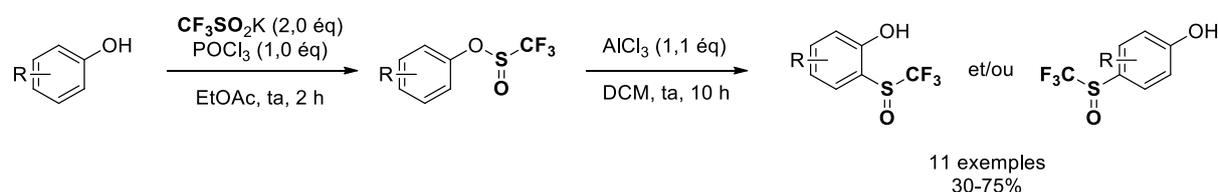


Schéma 55 : Réarrangement de thia-Fries de trifluorométhylsulfinates

Une stratégie alternative permettant directement l'accès à des arènes porteurs de liaisons C-SOCF<sub>3</sub> a aussi été développée au sein du même groupe, grâce à l'utilisation des réactifs **7** et **29**

<sup>132</sup> Hendrickson, J. B.; Skipper, P. L. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1627–1635.

<sup>133</sup> Billard, T.; Greiner, A.; Langlois, B. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7243–7250.

<sup>134</sup> Chen, X.; Tordeux, M.; Desmurs, J.-R.; Wakselman, C. J. *Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 51–56.

en milieu acide (Schéma 56).<sup>135</sup> Il s'agit là de la première méthodologie autorisant la trifluorométhylsulfonylation directe de substrats non électro-enrichis ; elle a par la suite été exploitée pour la synthèse de sels de trifluorométhylsulfonium.<sup>136</sup>

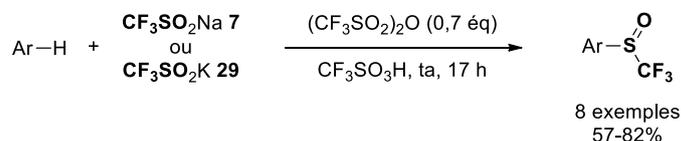


Schéma 56 : Trifluorométhylsulfonylation d'arènes à l'aide de **7** et **29** en milieu acide

Le groupe de Bertrand a quant à lui envisagé la problématique sous un autre angle, proposant l'exploitation de réactifs inédits de structure *N*-SOCF<sub>3</sub>, dont le succinimide *N*-SOCF<sub>3</sub> **30a**, qui est produit similairement à son analogue SCF<sub>3</sub> **2a**, à partir de succinimide d'argent et de CF<sub>3</sub>SOCl (Schéma 57).<sup>137</sup> Le réactif **30a** est compatible avec la trifluorométhylsulfonylation d'anilines, de dérivés du pyrrole, et d'alcools.

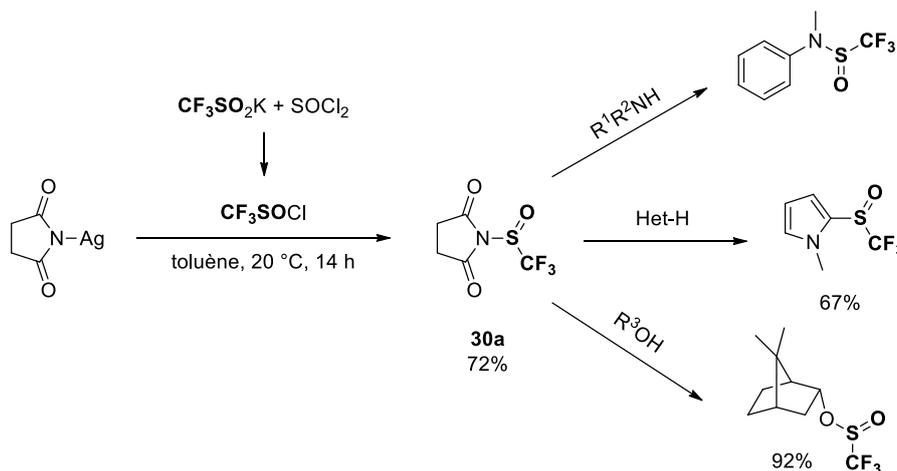


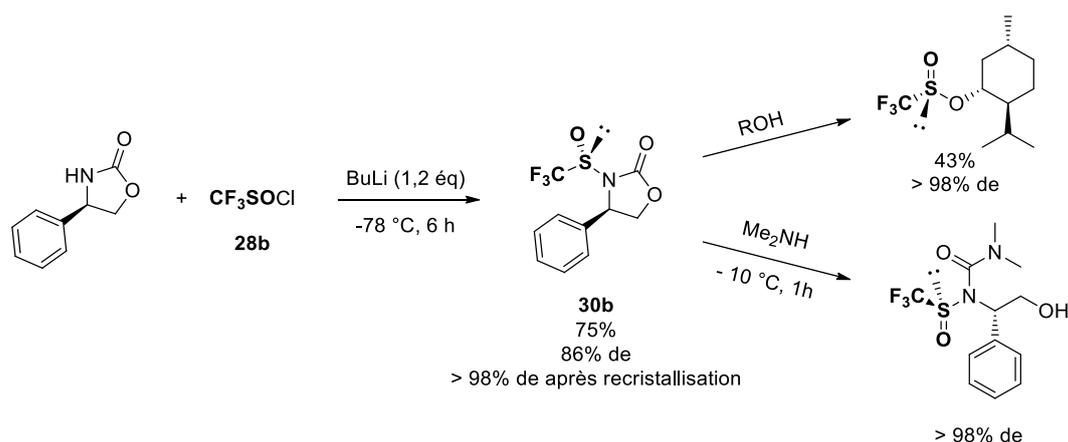
Schéma 57 : Synthèse et usages du succinimide *N*-SOCF<sub>3</sub> **30a**

Dans l'optique de développer un réactif permettant un meilleur contrôle de la stéréosélectivité, Bertrand s'est ensuite intéressé au dérivé d'oxazolidinone d'Evans *N*-SOCF<sub>3</sub> **30b**. Celui-ci a été produit avec un excès diastéréomérique de 85%, puis le diastéréomère (*S<sub>S</sub>*) majoritaire a pu être isolé par recristallisation. A partir de ce dernier, la trifluorométhylsulfonylation du (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-menthol a pu avoir lieu avec conservation de l'excès diastéréomérique. De plus, le réactif **30b** peut également subir une ouverture de cycle au moyen de la diméthylamine, toujours avec une stéréosélectivité remarquable (Schéma 58).

<sup>135</sup> a) Wakselman, C.; Tordeux, M.; Freslon, C.; Saint-Jalmes, L. *Synlett* **2001**, 550–552. b) Saint-Jalmes, L.; Tordeux, M.; Wakselman, C. Procédé de Condensation de Dérivé(s) Aromatique(s) et d'un Dérivé Sulfynique. WO0015585, **2000**.

<sup>136</sup> Magnier, E.; Blazejewski, J.-C.; Tordeux, M.; Wakselman, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1279–1282.

<sup>137</sup> Romanenko, V. D.; Thoumazet, C.; Lavallo, V.; Tham, F. S.; Bertrand, G. *Chem. Commun.* **2003**, 1680–1681.



**Schéma 58 : Synthèse et usages du réactif 30b**

Pour finir, le chlorure de trifluorométhanesulfonyle a aussi été sollicité pour le transfert du motif SOCF<sub>3</sub>, mais de façon plus rare. On trouve en effet dans la littérature quelques exemples de trifluorométhylsulfonylation de phénols<sup>138</sup> ou d'alcools propargyliques<sup>139</sup> grâce à CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl en présence de triméthylphosphite P(OMe)<sub>3</sub> et de triéthylamine Et<sub>3</sub>N, ou encore d'introduction du groupement SOCF<sub>3</sub> sur la benzylamine, toujours en conditions réductrices, à l'aide de la triphénylphosphine PPh<sub>3</sub>.<sup>140</sup>

Ces méthodologies sont néanmoins limitées par leur champ d'application : nombre d'entre elles sont cantonnées aux amines et alcools. On trouve notamment très peu d'exemples de trifluorométhylsulfonylation d'hétérocycles. De plus, la question de la nocivité des réactifs se pose également : si, contrairement à CF<sub>3</sub>SOF et CF<sub>3</sub>SOCl, les triflinates **7** et **29** ne sont pas toxiques, c'est le cas de certains réactifs nécessaires à leur exploitation, dont en particulier le chlorure de phosphoryle. L'acide trifluorométhanesulfonique, aussi plébiscité pour l'activation de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Na et CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>K, ne présente pas ce problème ; toutefois, son utilisation en tant que solvant pourrait se révéler problématique pour certains substrats. Quant aux espèces *N*-SCF<sub>3</sub> **30a** et **30b**, elles doivent être synthétisées et isolées avant de pouvoir être exploitées, ce qui est peu économe en étapes.

Par conséquent, il nous apparaissait pertinent de développer une méthode générale permettant l'introduction du motif SOCF<sub>3</sub> sur des nucléophiles variés, dont des hétérocycles, dans des conditions douces, et ce toujours au moyen de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, espèce commerciale et peu chère.

<sup>138</sup> Braverman, S.; Zafrani, Y. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1901–1912.

<sup>139</sup> Braverman, S.; Pechenick, T.; Zafrani, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1391–1393.

<sup>140</sup> a) Harmata, M.; Zheng, P.; Huang, C.; Gomes, M. G.; Ying, W.; Ranyanil, K.-O.; Balan, G.; Calkins, N. L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 683–685. b) Revés, M.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 4446–4453.

### II.3. Optimisation des conditions réactionnelles

Lors des investigations conduites dans le cadre de la trifluorométhylthiolation de l'indole à l'aide de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, la formation du produit SOCF<sub>3</sub> **12a** avait été invariablement observée, bien que toujours en quantités réduites. Notamment, dans les conditions optimales déterminées pour cette réaction, reposant sur l'utilisation de 1,8 équivalents de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl et de 3,6 équivalents de PMe<sub>3</sub>, seuls 3% d'indole trifluorométhylsulfinylé **12a** avaient été détectés (Tableau 10, entrée 1). Des résultats similaires avaient par ailleurs été obtenus avec la triphénylphosphine (Tableau 10, entrée 2). Cependant, en présence de tricyclohexylphosphine, nous avons témoigné d'un changement drastique de réactivité : dans les mêmes conditions, le substrat a été converti en produit **12a** à hauteur de 62% (Tableau 10, entrée 3). Ce phénomène peut plausiblement être expliqué par une variation subtile de nucléophilie de la phosphine, favorisant la réaction du chlorure de sulfinyle **28b** avec l'indole au détriment de sa réduction.<sup>141</sup>

Forts de cette observation, nous avons sélectionné la tricyclohexylphosphine comme agent réducteur, et avons par la suite étudié l'influence d'autres paramètres réactionnels sur la trifluorométhylsulfinylation de l'indole.

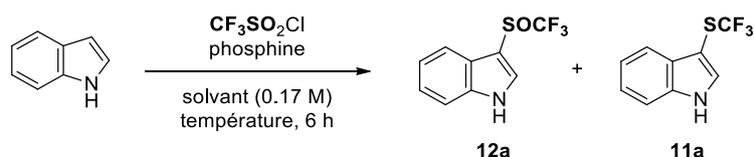
La nature du solvant a montré une influence négligeable sur le déroulement de la réaction : en effet, des rendements très proches ont été obtenus avec le THF, le toluène, le dichlorométhane ainsi que l'acétonitrile (Tableau 10, entrées 3-6). Ce dernier solvant affichant une mauvaise compatibilité avec les températures basses du fait de son point de fusion élevé, nous lui avons préféré le dichlorométhane, qui offrait la proportion **12a/11a** la plus avantageuse (2,8:1) parmi les solvants restants.

Au contraire, le ratio indole/CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl/PCy<sub>3</sub> s'est révélé être un paramètre crucial : l'utilisation de quantités moindres de phosphine a naturellement permis de minimiser la sur-réduction du chlorure de sulfonyle, et, par conséquent, la trifluorométhylthiolation de l'indole (Tableau 10, entrées 7-8). Ainsi, abaisser le rapport CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl/PCy<sub>3</sub> de 1:2 à 1:1 a mené à une augmentation du rendement en produit **12a** de 67 à 79%. De même, diminuer les quantités de chlorure de sulfonyle et de phosphine de 1,8 à 1,5 équivalents s'est montré bénéfique pour la réaction, aboutissant à un rendement amélioré de 89%, résultat appréciable dans une perspective d'économie de réactifs (Tableau 10, entrées 9-10).

D'un autre côté, toute tentative d'augmenter la température du milieu réactionnel s'est soldée par une efficacité diminuée de la trifluorométhylsulfinylation (Tableau 10, entrées 11-14). Tout particulièrement, une chute notable de la conversion globale de l'indole a été observée au-dessus de - 20 °C (Tableau 10, entrées 13-14).

---

<sup>141</sup> Henderson, W. A.; Buckler, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5794–5800.



Entrée	Phosphine <sup>a</sup>	Solvant	Température <sup>b</sup> (°C)	Rendement <sup>c</sup> 12a (%)	Rendement <sup>c</sup> 11a (%)
Variation de la phosphine					
1	PMe <sub>3</sub> (1:1,8:3,6)	THF	- 78 à ta	3	90
2	PPh <sub>3</sub> (1:1,8:3,6)	THF	- 78 à ta	2	25
3	PCy <sub>3</sub> (1:1,8:3,6)	THF	- 78 à ta	62	27
Variation du solvant					
4	PCy <sub>3</sub> (1:1,8:3,6)	toluène	- 78 à ta	66	34
5	PCy <sub>3</sub> (1:1,8:3,6)	DCM	- 78 à ta	67	24
6	PCy <sub>3</sub> (1:1,8:3,6)	MeCN <sup>d</sup>	- 78 à ta	65	20
Variation du ratio indole/CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Cl/phosphine					
7	PCy <sub>3</sub> (1:1,8:2,7)	DCM	- 78 à ta	73	27
8	PCy <sub>3</sub> (1:1,8:1,8)	DCM	- 78 à ta	79	18
9	PCy <sub>3</sub> (1:1,5:1,5)	DCM	- 78 à ta	89	11
10	PCy <sub>3</sub> (1:1,1:1,1)	DCM	- 78 à ta	85	7
Variation de la température					
11	PCy <sub>3</sub> (1:1,5:1,5)	DCM	- 40 à ta	85	13
12	PCy <sub>3</sub> (1:1,5:1,5)	DCM	- 20 à ta	84	16
13	PCy <sub>3</sub> (1:1,5:1,5)	DCM	0 à ta	61	13
14	PCy <sub>3</sub> (1:1,5:1,5)	DCM	ta	59	11
Variation de la concentration					
15	PCy <sub>3</sub> (1:1,5:1,5)	DCM <sup>e</sup>	- 78 à ta	77	15
16	PCy <sub>3</sub> (1:1,5:1,5)	DCM <sup>f</sup>	- 78 à ta	53	15

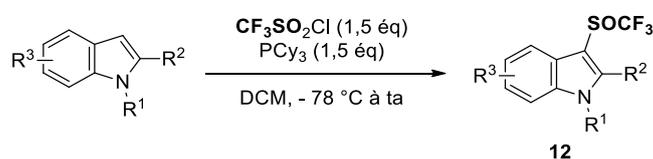
<sup>a</sup> Le ratio indole/CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl/phosphine est indiqué entre parenthèses. <sup>b</sup> Un bain d'acétone saturé en carboglace a été utilisé pour atteindre -78 °C. Après l'addition des réactifs, le milieu réactionnel est maintenu dans le bain, qui remonte lentement à température ambiante. <sup>c</sup> Les rendements indiqués ont été déterminés par RMN <sup>19</sup>F en utilisant le trifluorotoluène comme étalon interne. <sup>d</sup> Le bain carboglace/acétone a été retiré immédiatement après l'addition de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl. <sup>e</sup> Concentration : 0,09 M. <sup>f</sup> Concentration : 0,9 M.

**Tableau 10 : Optimisation des paramètres réactionnels**

Pour finir, concentrer ou diluer le milieu s'est avéré néfaste pour la formation du produit attendu. Il est intéressant de mentionner que dans le cas où la concentration a été élevée à 0,9 M, la solubilité de la tricyclohexylphosphine dans le milieu à - 78 °C a été affectée, résultant en un milieu réactionnel figé ne pouvant pas être agité correctement, et ce jusqu'à ce que l'augmentation progressive de la température permette l'inversion du phénomène.

## II.4. Etendue de la réaction

Afin de mettre à l'épreuve la généralité des conditions réactionnelles optimisées, nous les avons appliquées à divers nucléophiles, à commencer par des dérivés de l'indole (Tableau 11).



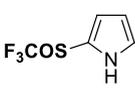
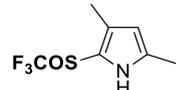
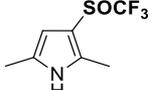
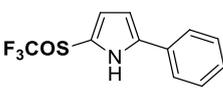
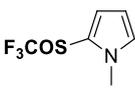
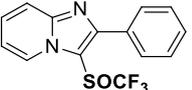
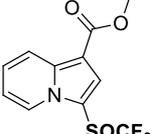
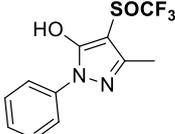
<b>12a</b> , 6 h, 88%	<b>12b</b> , 18 h, 80% <sup>a</sup>	<b>12c</b> , 18 h, 91% <sup>a</sup>	<b>12d</b> , 6 h, 85%	<b>12e</b> , 5 h, 86%
<b>12f</b> , 7 h, 61% <sup>a</sup>	<b>12g</b> , 6 h, 87%	<b>12h</b> , 6 h, 79%	<b>12i</b> , 6 h, 73%	<b>12j</b> , 24 h, 35%

Réactions réalisées à partir de 0.85 mmol de substrat. Rendements en produits purs isolés. <sup>a</sup> Ratio indole/CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl/PCy<sub>3</sub> 1:1.8:1.8.

**Tableau 11 : Trifluorométhylsulfinylation de dérivés de l'indole**

Comme espéré, la réaction s'est montrée compatible avec des substrats aux schémas de substitution variés, porteurs de groupements indifféremment électrodonneurs ou électroattracteurs en positions 2, 4, 5, 6 et 7, offrant des rendements bons à excellents (produits **12a-g**). Les dérivés bromés, moins réactifs, ont toutefois nécessité une réévaluation à la hausse des quantités de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl et de PCy<sub>3</sub> afin d'être totalement consommés. Les dérivés de l'indole substitués par un groupement méthyle en position 1 ont eux-aussi témoigné d'une réactivité satisfaisante vis-à-vis de la trifluorométhylsulfinylation (produits **12h-i**). Le 7-azaindole a quant à lui été converti en son analogue SOCF<sub>3</sub> **12j** avec un rendement plus décevant de 35%, ce qui était néanmoins prévisible étant donné le caractère désactivant de son cycle pyridine.

Suite aux résultats très encourageants obtenus avec les dérivés de l'indole, nous nous sommes intéressés à d'autres hétérocycles azotés, nous focalisant dans un premier temps sur les analogues du pyrrole (Tableau 12).

			
<b>31a</b> , 2 h, 52%	<b>31b</b> , 2 h, 61%	<b>31c</b> , 2 h, 83%	<b>31d</b> , 8 h, 62%
			
<b>31e</b> , 24 h, 73% <sup>a, b</sup>	<b>32</b> , 24 h, 9% <sup>a</sup>	<b>33</b> , 8 h, 54% <sup>a</sup>	<b>34</b> , 6 h, 46% <sup>a</sup>

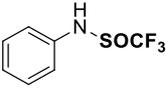
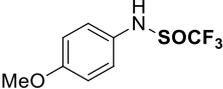
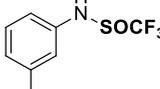
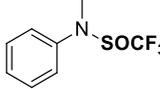
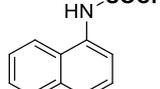
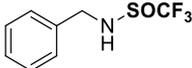
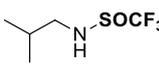
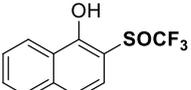
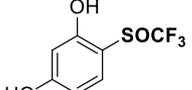
Réactions réalisées à partir de 0.85 mmol de substrat. Rendements en produits purs isolés. Ratio substrat/CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl/PCy<sub>3</sub> 1:1.5:1.5. <sup>a</sup> Ratio substrat/CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl/PCy<sub>3</sub> 1:1.8:1.8. <sup>b</sup> Rendement déterminé par RMN <sup>19</sup>F en utilisant le trifluorotoluène comme étalon interne.

**Tableau 12 : Trifluorométhylsulfonylation d'hétérocycles azotés**

Ces pyrroles ont fournis les produits trifluorométhylsulfinylés attendus avec des rendements moyens à bons (produits **31a-e**). Bien que la proportion de trifluorométhylthiolation soit globalement négligeable dans le cas des dérivés du pyrrole, les espèces SCF<sub>3</sub> n'étant obtenues qu'en faibles quantités, d'autres réactions parasites sont observées, contribuant à une diminution du rendement. La polymérisation, notamment, intervient régulièrement, consommant les substrats, dont en particulier le pyrrole. La bis-trifluorométhylsulfonylation peut également représenter un problème de taille. C'est d'ailleurs son implication qui est à l'origine de la différence de rendement en produits **31b** et **31c** : malgré les structures proches du 2,4- et du 2,5-diméthylpyrrole, ce dernier est moins sujet à l'introduction successive de deux groupements SOCF<sub>3</sub>, la position C-3 du produit **31c** étant plus encombrée que celle du produit **31b**. Un autre élément intéressant est la stabilité des pyrroles SOCF<sub>3</sub> : exception faite du produit **31e**, tous ont pu être isolés sans encombre, ce qui n'était pas le cas de leurs analogues SCF<sub>3</sub>.

D'autres azaarènes, dont une indolizine (**33**) et une pyrrolone (**34**), ont aussi pu être trifluorométhylsulfinylés dans les mêmes conditions avec des rendements moyens. L'imidazo[1,2-*a*]pyridine **32**, cependant, a été obtenue avec un rendement très faible, probablement imputable à des soucis de gêne stérique.

Après avoir étudié la *C*-trifluorométhylsulfonylation d'hétérocycles, nous avons choisi de nous pencher sur l'introduction du motif SOCF<sub>3</sub> sur des *N*- et des *O*-nucléophiles (Tableau 13).

				
<b>35a</b> , 6 h, 70%	<b>35b</b> , 4 h, 47%	<b>35c</b> , 7 h, 34%	<b>35d</b> , 4 h, 42% <sup>a,b</sup>	<b>35e</b> , 6 h, 62%
				
<b>35f</b> , 6 h, 32%	<b>35g</b> , 7 h, 28% <sup>b</sup>	<b>36a</b> , 24 h, 16% <sup>a</sup>	<b>36b</b> , 24 h, 24%	

Réactions réalisées à partir de 0.85 mmol de substrat. Rendements en produits purs isolés. Ratio substrat/CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl/PCy<sub>3</sub> 1:1.5:1.5. <sup>a</sup> Ratio substrat/CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl/PCy<sub>3</sub> 1:1.8:1.8. <sup>b</sup> Rendement déterminé par RMN <sup>19</sup>F en utilisant le trifluorotoluène comme étalon interne.

**Tableau 13 : Trifluorométhylsulfonylation d'amines aromatiques et aliphatiques et de dérivés du phénol**

Les dérivés de l'aniline se sont révélés être compatibles avec les conditions réactionnelles mises au point, fournissant sélectivement leurs analogues *N*-SOCF<sub>3</sub> avec une efficacité modérée. Néanmoins, nous avons invariablement observé la dégradation des produits formés dans le milieu réactionnel, ce qui a contribué à diminuer les rendements isolés, malgré la consommation totale des substrats et l'absence de produits secondaires trifluorométhylthiolés (produits **35a-e**). Cependant, il est intéressant de mentionner qu'une fois purifiés, l'ensemble de ces produits se sont avérés être stables, la *N*-méthylaniline **35d** exceptée. Les amines aliphatiques, quant à elles, se sont montrées plus récalcitrantes : étant converties plus difficilement, les produits **35f** et **35g** ont été obtenus avec des rendements faibles.

Nous nous sommes finalement tournés la trifluorométhylsulfonylation de deux dérivés du phénol, le 1-naphtol et le résorcinol. Contrairement aux amines précédemment considérées, seuls les produits *C*-SOCF<sub>3</sub> correspondants ont pu être isolés, et ce avec des rendements faibles. Qui plus est, lors du suivi de la réaction du 1-naphtol par RMN <sup>19</sup>F, la formation d'une espèce dont le déplacement chimique correspond à celui du naphtol *O*-SOCF<sub>3</sub> a été observée (Figure 16). Cette espèce semble par la suite être consommée au profit du produit **36a**.

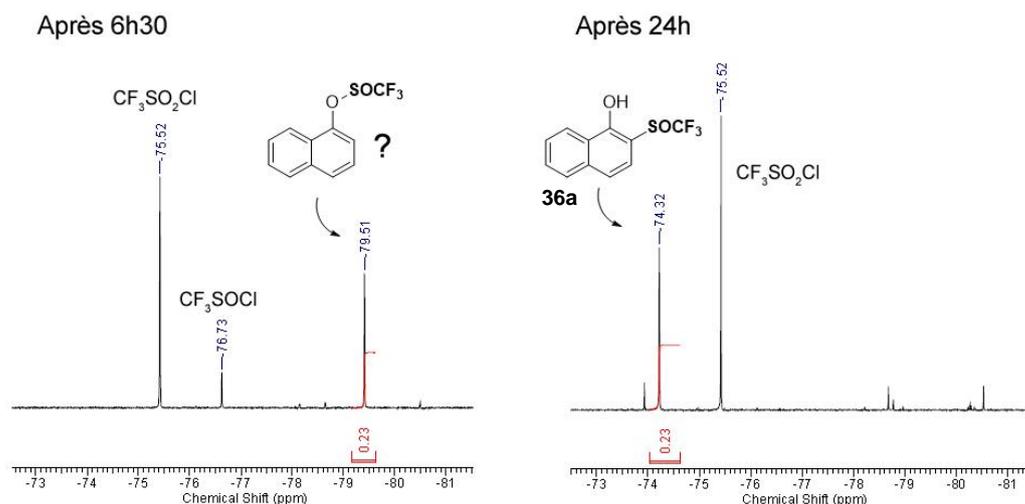


Figure 16 : Suivi de la réaction de trifluorométhylsulfonylation du 1-naphtol par RMN <sup>19</sup>F

Ces résultats laissent à penser que, dans le cas de ces substrats, le mécanisme implique un réarrangement de thia-Fries subséquent à la formation des espèces *O*-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. Effectivement, comme mentionné dans la partie II.2.2., il a d'ores et déjà été décrit que ce type de réarrangement avait lieu spontanément lors de la *N*-trifluorométhylsulfonylation d'amines hétérocycliques,<sup>130</sup> ou en présence d'un acide de Lewis dans le cas de sulfonates issus de dérivés du phénol.<sup>134</sup>

## II.5. Extension à l'introduction du groupement SOCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me

Pour finir, nous avons encore une fois souhaité vérifier si les conditions réactionnelles étaient transposables à d'autres chlorures de sulfonyle. De manière surprenante, l'utilisation de MeCO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl a permis d'isoler le produit **37** avec un rendement satisfaisant de 65%, alors qu'il s'était révélé peu efficace pour le transfert du motif SCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me (cf. I.5.2).

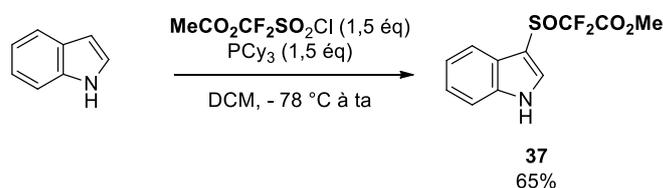


Schéma 59 : Perfluoroalkylsulfonylation de l'indole

L'explication de cette différence de réactivité réside probablement dans le fait que la moindre électronégativité du groupement CO<sub>2</sub>Me vis-à-vis de celle de l'atome de fluor semble être principalement problématique pour la réduction de MeCO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>SOCl en chlorure de sulfényle. En effet, le groupement CF<sub>2</sub>R n'est pas le seul à moduler le caractère positif du potentiel électrostatique en périphérie de l'atome de chlore des molécules RCF<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl : les deux atomes d'oxygène liés au soufre contribuent aussi à l'intensifier, et ainsi à rendre possible la formation d'une liaison halogène entre ce dernier et le doublet non liant du phosphore de la phosphine,

déclenchant la réaction. Une fois la réduction du chlorure de sulfonyle en chlorure de sulfinyle achevée, seul un atome d'oxygène perdure : il apparaît alors que le caractère électroattracteur du groupement CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me n'est pas suffisant pour compenser cette « perte », et permettre à la seconde réduction, en chlorure de sulfényle, d'avoir lieu efficacement. De ce fait, MeCO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl est plus adapté à la perfluoroalkylsulfinylation qu'à la perfluoroalkylthiolation.

### III. Conclusion et Perspectives

Nous avons postulé dans l'introduction qu'il était possible d'utiliser le chlorure de trifluorométhanesulfonyle en tant que source de SCF<sub>3</sub> électrophile en conditions réductrices, via la génération *in situ* du très réactif CF<sub>3</sub>SCL. En investiguant plus en avant ce concept, et notamment en sélectionnant PMe<sub>3</sub> comme réducteur, nous avons effectivement pu développer une méthodologie innovante permettant la trifluorométhylthiolation de nucléophiles variés, dont, entre autres, des hétérocycles azotés comme les dérivés de l'indole ou du pyrrole, et ce en conditions douces, avec des rendements modérés à excellents. Nous avons donc pu montrer que CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl représentait une alternative d'intérêt aux réactifs de trifluorométhylthiolation plus complexes décrits dans la littérature, puisqu'ayant l'avantage d'être accessible et économique. Il a par ailleurs été possible d'appréhender la nature du mécanisme de la réaction, et le rôle de l'atome de fluor dans son déroulement.

Suite à la publication de nos travaux,<sup>142</sup> d'autres groupes de recherche ont proposé des stratégies similaires, reposant également sur l'association de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl et d'un agent réducteur. Ainsi, utiliser (Et<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>P(O)H<sup>143</sup> ou un mélange PPh<sub>3</sub>/NaI<sup>144</sup> en lieu et place de PMe<sub>3</sub> à des températures plus élevées, respectivement 90 °C et 60 °C, a permis l'obtention, entre autres, d'indoles SCF<sub>3</sub> avec des rendements légèrement plus importants au moyen de quantités moindres de réactifs. De cette façon, le champ d'application de la réaction a aussi pu être étendu aux benzènes activés et aux thiophénols. Il a par ailleurs été démontré que les disulfures trifluorométhylés pouvaient être isolés dans des conditions encore plus douces, à température ambiante, à l'aide de PPh<sub>3</sub> et *n*Bu<sub>4</sub>NI.<sup>145</sup>

Au cours de nos recherches, nous avons également pu constater que par simple modulation de la nature de la phosphine réductrice, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl était de plus capable de jouer le rôle d'agent de transfert du motif SOCF<sub>3</sub>, ouvrant l'accès à la trifluorométhylsulfinylation d'azaarènes, ainsi que d'amines et de dérivés du phénols, avec des rendements faibles à bons.

Ainsi, nous avons proposé deux utilisations inédites du d'ores et déjà très polyvalent chlorure de trifluorométhanesulfonyle (Figure 17).

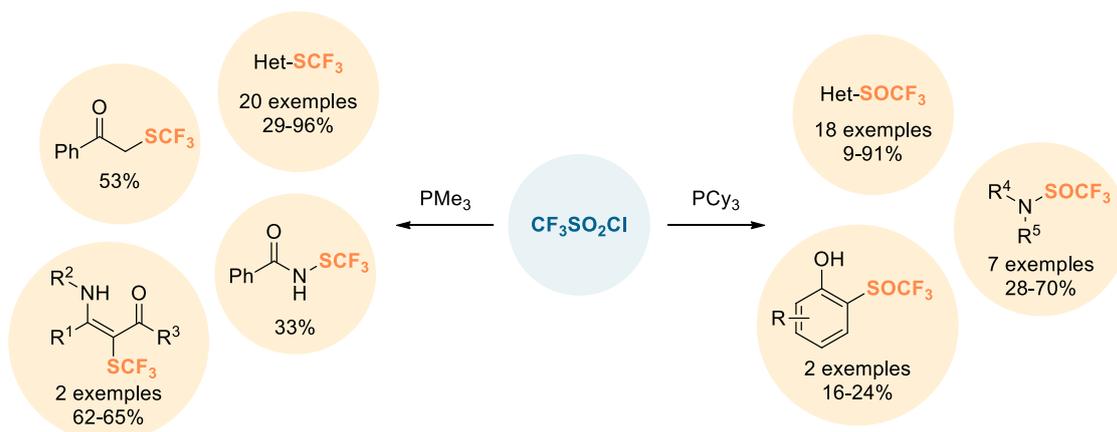
---

<sup>142</sup> Chachignon, H.; Maeno, M.; Kondo, H.; Shibata, N.; Cahard, D. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2467–2470.

<sup>143</sup> Jiang, L.; Yi, W.; Liu, Q. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3700–3705.

<sup>144</sup> Lu, K.; Deng, Z.; Li, M.; Li, T.; Zhao, X. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1254–1260.

<sup>145</sup> Zhao, X.; Li, T.; Yang, B.; Qiu, D.; Lu, K. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3112–3117.



**Figure 17 : La trifluorométhylthiolation et la trifluorométhylsulfonylation électrophiles, deux usages inédits de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl**

Additionnellement, nous avons pu vérifier que ce type de méthode était extensible à l'introduction de groupements SCF<sub>2</sub>R et SOCF<sub>2</sub>R simplement en faisant usage du chlorure de sulfonyle adapté. Dans ce cadre, nous avons étudié quelques exemples où R est une chaîne perfluorée ou un groupe ester. Il aurait été intéressant de se pencher également sur la difluorométhylthiolation à l'aide de HCF<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl, le motif SCF<sub>2</sub>H témoignant de caractéristiques attractives, dont sa lipophilie et sa capacité à former des liaisons hydrogènes, et pouvant pas conséquent être trouvé sur plusieurs espèces bioactives.<sup>146</sup> Dans l'optique d'accéder à cette classe de molécules, nous avons tenté de synthétiser le chlorure de difluorométhanésulfonyle, mais avons rencontré des difficultés au moment de l'isoler, et n'avons pu l'obtenir qu'en solution dans le diéthyléther. Lorsque nous l'avons mis en présence d'indole et de triméthylphosphine, la formation du produit SCF<sub>2</sub>H a été observée, bien qu'en faibles quantités. Malheureusement, nos tentatives d'optimisation n'ont pas été concluantes : il est possible que cela soit dû à la présence de Et<sub>2</sub>O, les doublets non liants de son atome d'oxygène pouvant potentiellement être impliqués dans des liaisons halogènes avec le potentiel électrostatique positif adjacent à l'atome de chlore de HCF<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl, bloquant la formation de ces mêmes liaisons avec le doublet de l'atome de phosphore supposés déclencher la réduction du chlorure de sulfonyle, et donc la réaction de difluorométhylthiolation. Nous avons fait le choix de ne pas poursuivre nos investigations ; néanmoins, les groupes de Yi et de Lu et Zhao ont par la suite démontré la viabilité du concept, proposant l'introduction du motif SCF<sub>2</sub>H sur des hétérocycles azotés, des arènes activés et des thiophénols à l'aide des associations HCF<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl/(Et<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>P(O)H<sup>143</sup> ou HCF<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl/PPH<sub>3</sub>/*n*Bu<sub>4</sub>NI<sup>147</sup> ou NaI.<sup>145</sup> Pour approfondir encore davantage ce projet, le transfert d'autres motifs SCF<sub>2</sub>R ou SCFR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> au moyen de chlorures de sulfonyle pourrait être envisagé.

<sup>146</sup> Xiong, H.-Y.; Pannecoucke, X.; Besset, T. *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 16734–16749.

<sup>147</sup> Zhao, X.; Wei, A.; Li, T.; Su, Z.; Chen, J.; Lu, K. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 232–235.

# Chapitre 2 : Synthèse de dérivés d'acides $\alpha$ -aminés et d'amines $\beta$ - et $\gamma$ -SCF<sub>3</sub> chiraux

## I. Intérêt et voies d'accès aux acides $\alpha$ -aminés SCF<sub>3</sub>

### I.1. Intérêt des acides $\alpha$ -aminés SCF<sub>3</sub>

Outre la proposition d'un réactif de trifluorométhylthiolation inédit, l'un des objectifs principaux de cette thèse résidait dans le développement de voies d'accès à des molécules chirales porteuses du motif SCF<sub>3</sub>. Parmi elles, nous avons dans un premier temps tourné notre attention vers les acides aminés. En effet, comme mentionné dans l'introduction, certains d'entre eux disposent d'une activité biologique avérée : c'est le cas de l'analogue de la méthionine, représenté en Figure 18, qui dispose de propriétés antimicrobiennes.<sup>27j</sup> De plus, plusieurs dérivés post-fonctionnalisés issus de cet acide aminé ainsi que de la cystéine S-CF<sub>3</sub> ont également démontré une activité biologique,<sup>148</sup> ce qui a contribué à renforcer notre intérêt pour ce type de structures.

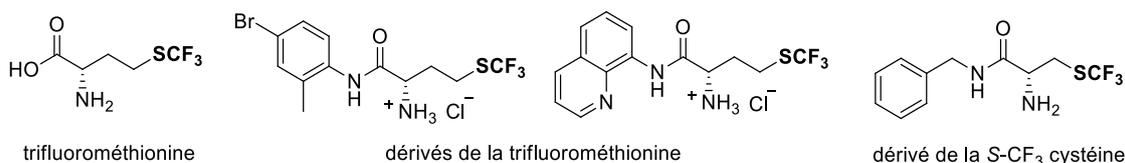


Figure 18 : Exemples de dérivés d'acides aminés SCF<sub>3</sub> bioactifs

### I.2. Méthodologies disponibles pour l'obtention d'acides aminés SCF<sub>3</sub>

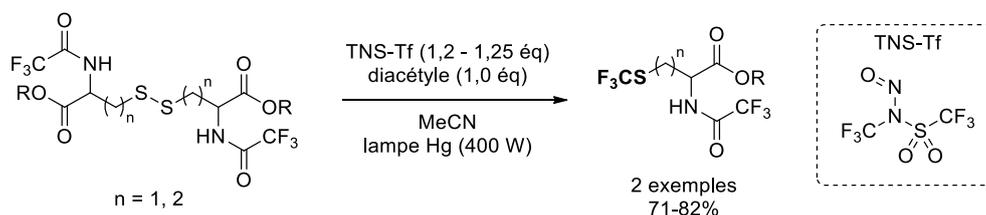
Les dérivés d'acides aminés trifluorométhylthiolés constituant une cible de choix, une étude de l'existant a été réalisée afin d'évaluer la pertinence de mettre au point une méthodologie additionnelle permettant leur obtention. Comme c'est généralement le cas pour les molécules incluant un groupement SCF<sub>3</sub>, deux stratégies distinctes ont été adoptées pour leur synthèse par le passé : la construction indirecte du motif SCF<sub>3</sub> ou son introduction directe sur des substrats adaptés.

#### I.2.1. Construction indirecte du groupement SCF<sub>3</sub>

La grande majorité des méthodes ouvrant l'accès aux dérivés d'acides aminés substitués par un groupe SCF<sub>3</sub> est basée sur la trifluorométhylation électrophile ou radicalaire de thiols ou de

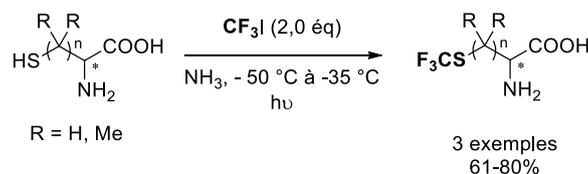
<sup>148</sup> a) Sato, D.; Kobayashi, S.; Yasui, H.; Shibata, N.; Toru, T.; Yamamoto, M.; Tokoro, G.; Ali, V.; Soga, T.; Takeuchi, T.; Suematsu, M.; Nozaki, T. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2010**, *35*, 56–61. b) Nozaki, T.; Toru, T.; Shibata, N.; Yamamoto, M. Preparation of Trihalomethionine Derivative as Anti-Infective Agents. WO2007077876A1, **2007**.

disulfures : en 1986, Umemoto en a rapporté le premier exemple à l'aide de *N*-trifluorométhyl-*N*-nitrosométhanesulfonamide (TNS-Tf) en conditions photochimiques (Schéma 60).<sup>149</sup>



**Schéma 60 : Premier exemple de voie de synthèse de dérivés d'acides aminés SCF<sub>3</sub>**

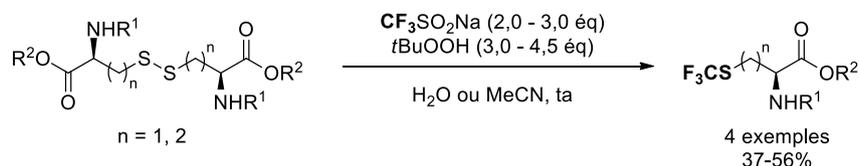
Par la suite, l'utilisation de réactifs de trifluorométhylation alternatifs a été proposée par plusieurs autres groupes. L'iodotrifluorométhane, CF<sub>3</sub>I, tout d'abord, a été plébiscité pour la production de dérivés SCF<sub>3</sub> issus de thiols, dont l'homocystéine, la cystéine et la pénicillamine, sous irradiation UV, par les groupes de Honek<sup>150</sup> puis de Solochonok (Schéma 61).<sup>151</sup>



**Schéma 61 : Trifluorométhylation de thiols à l'aide de CF<sub>3</sub>I sous irradiation UV**

En 2016, Noël a également démontré la possibilité d'exploiter ce même réactif au moyen de lampes fluorescentes et du photocatalyseur Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>, ce procédé étant de plus adaptable en flux continu.<sup>152</sup> Pour finir, sa compatibilité avec la trifluorométhylation de disulfures sans activation lumineuse a été prouvée par Shibata en 2011.<sup>153</sup>

CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Na a aussi été envisagé pour l'obtention de dérivés d'acides aminés SCF<sub>3</sub> : en présence d'hydroperoxyde de *tert*-butyle (*t*BuOOH), il permet l'introduction radicalaire du groupement CF<sub>3</sub> sur divers disulfures dérivés de la cystine et de l'homocystine (Schéma 62).<sup>154</sup>



**Schéma 62 : Trifluorométhylation de dérivés de la cystine et de l'homocystine à l'aide de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Na**

<sup>149</sup> Umemoto, T.; Ando, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 447–452.

<sup>150</sup> Houston, M. E.; Honek, J. F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 761–762.

<sup>151</sup> Soloshonok, V. A.; Kukhar, V.; Pustovit, Y.; Nazaretian, V. *Synlett* **1992**, 657–658.

<sup>152</sup> Bottecchia, C.; Wei, X.-J.; Kuijpers, K. P. L.; Hessel, V.; Noël, T. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7301–7307.

<sup>153</sup> Yasui, H.; Yamamoto, T.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 186–189.

<sup>154</sup> a) Langlois, B.; Montègre, D.; Roidot, N. *J. Fluorine Chem.* **1994**, *68*, 63–66. b) Gadais, C.; Saraiva-Rosa, N.; Chelain, E.; Pytkowicz, J.; Brigaud, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 246–251.

Quant aux réactifs de Togni, ils se sont avérés être d'excellents candidats pour la *S*-trifluorométhylation d'esters et d'acides aminés, ainsi que de peptides disposant d'une fonction thiol (Schéma 63).<sup>155</sup>

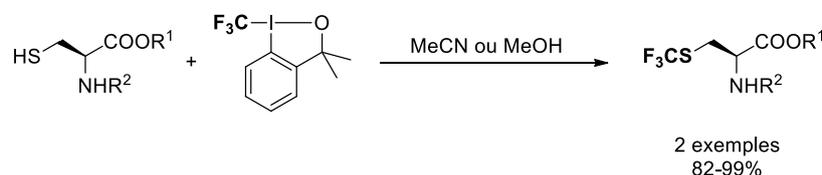


Schéma 63 : Trifluorométhylation de thiols à l'aide du réactif de Togni

De façon plus anecdotique, en dehors de l'introduction du groupe CF<sub>3</sub> sur des précurseurs soufrés, le groupe de Langlois a qui plus est décrit la synthèse d'un unique ester  $\alpha$ -aminé  $\beta$ -SCF<sub>3</sub> à l'aide d'une tout autre méthode, reposant sur la décarbonylation photolytique d'un thioester adéquat (Schéma 64).<sup>156</sup>

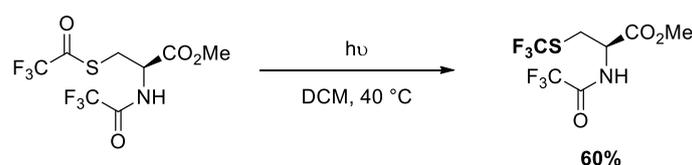


Schéma 64 : Décarbonylation photolytique

### I.2.2. Introduction directe du motif SCF<sub>3</sub>

Malgré l'efficacité des méthodologies indirectes décrites précédemment, le développement de stratégies basées sur la trifluorométhylthiolation directe semble toutefois attractif, puisque permettant de s'affranchir des limitations liées à la nature des substrats. Néanmoins, ce type de réaction est très peu décrit dans la littérature. En effet, seuls les groupes de Tang et de Glorius ont rapporté un exemple d'introduction du motif SCF<sub>3</sub> sur un même aminoester via la trifluorométhylthiolation de liaisons C-H désactivées, respectivement au moyen de l'association AgSCF<sub>3</sub> / Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>101a</sup> ou du phthalimide *N*-SCF<sub>3</sub> **2b** (Schéma 65).<sup>47c</sup>

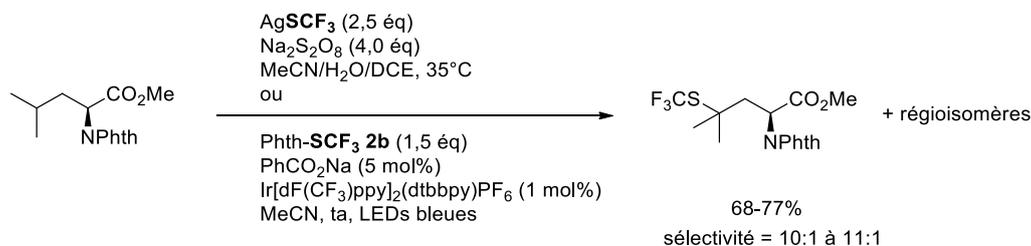


Schéma 65 : Trifluorométhylthiolation directe d'un aminoester  
(dF(CF<sub>3</sub>)ppy = 2-(2,4-difluorophényl)-5-(trifluorométhyl)pyridine; dtbbpy = 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridine)

<sup>155</sup> a) Kieltsch, I.; Eisenberger, P.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 754–757. b) Capone, S.; Kieltsch, I.; Flögel, O.; Lelais, G.; Togni, A.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 2035–2056.

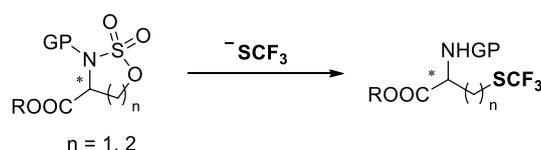
<sup>156</sup> Billard, T.; Roques, N.; Langlois, B. R. J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 3813–3820.

Devant le manque de généralité des réactions permettant le transfert du groupement SCF<sub>3</sub> sur des dérivés d'acides aminés, il nous est apparu approprié d'œuvrer à la mise au point d'une nouvelle méthode, plus efficace, autorisant l'accès aux molécules souhaitées.

## II. Trifluorométhylthiolation nucléophile de sulfamidates cycliques

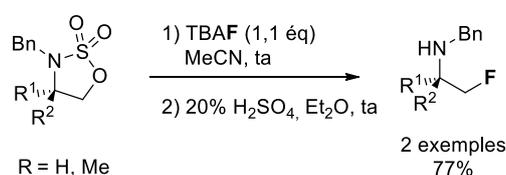
### II.1. Etat de l'art : utilisations de sulfamidates cycliques en synthèse organique

Plus performants que les aziridines et les azétidines en termes de réactivité comme de régiosélectivité, les sulfamidates cycliques représentent un outil précieux en synthèse organique pour l'obtention d'amines substituées.<sup>157</sup> En prenant soin de sélectionner des espèces énantiopures disposant d'un groupement acide ou ester en α de l'azote, l'exploitation des sulfamidates semble ainsi particulièrement adaptée pour la production de dérivés d'acides aminés β- ou γ- SCF<sub>3</sub> chiraux à l'aide d'un réactif de trifluorométhylthiolation nucléophile (Schéma 66).



**Schéma 66 : Projet de trifluorométhylthiolation de sulfamidates cycliques pour l'obtention de dérivés d'acides α-aminés β- ou γ-SCF<sub>3</sub>**

En effet, ce type de substrats a été sollicité de nombreuses fois pour la construction de dérivés d'amines fluorés, notamment à l'aide de fluorure de tetrabutylammonium (Schéma 67).<sup>158</sup>



**Schéma 67 : Fluoration nucléophile de sulfamidates cycliques**

De plus, en utilisant K[<sup>18</sup>F]F en tant que source de fluor nucléophile, cette stratégie peut être étendue à la synthèse de produits radiomarqués.<sup>159,158c</sup>

<sup>157</sup> Meléndez, R. E.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2581–2616.

<sup>158</sup> Pour une sélection d'exemples de fluoration de sulfamidates cycliques, voir : a) Posakony, Fj. J.; Tewson, T. J. *Synthesis* **2002**, 766–770. b) Avenozza, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2855–2858. c) Huang, C.; Yuan, L.; Rich, K. M.; McConathy, J. *Nucl. Med. Biol.* **2013**, *40*, 498–506. d) Nishimura, T.; Ebe, Y.; Fujimoto, H.; Hayashi, T. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5504–5506.

L'ouverture de sulfamidates cycliques n'est cependant pas réservée aux réactifs de fluoration : d'autres espèces permettant l'introduction de groupements fluoroalkyles peuvent également réagir efficacement avec ces substrats. C'est le cas, par exemple de PhSO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H (Schéma 68).<sup>160</sup>

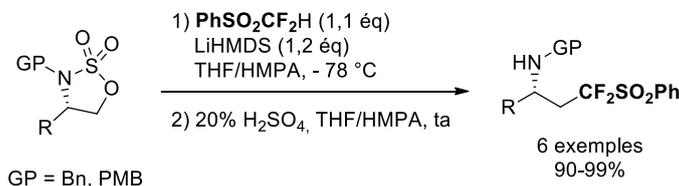


Schéma 68 : (Phénylsulfonyl)di-fluorométhylation nucléophile de sulfamidates cycliques

En outre, divers nucléophiles soufrés, non fluorés cette fois-ci, ont aussi démontré une excellente compatibilité avec cette classe de substrats : on compte parmi eux des thiocyanates (Schéma 69),<sup>161</sup> ainsi que divers thiolates issus de thiosucres,<sup>162</sup> de dérivés de thiophénols ou de thiols aliphatiques,<sup>163</sup> dont des acides aminés.<sup>164</sup>

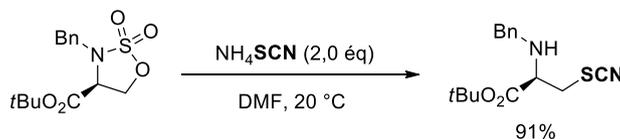


Schéma 69 : Thiocyanation nucléophile d'un sulfamidate cyclique

Ainsi, en matière de réactivité, les précédents décrits dans la littérature laissent présager la possibilité d'utiliser une source de -SCF<sub>3</sub> pour l'ouverture de sulfamidates cycliques, menant à l'obtention de dérivés d'acides  $\alpha$ -aminés  $\beta$ - ou  $\gamma$ -SCF<sub>3</sub>. Etant plus particulièrement intéressés par la préparation d'espèces énantiopures, la question de la stéréospécificité se pose néanmoins. Ce type de réaction ayant supposément lieu selon un mécanisme de type S<sub>N</sub>2, l'intégrité stéréochimique des centres asymétriques de substrats énantiopurs ne devrait pas être altérée par son déroulement. Toutefois, bien que de nombreuses publications citées ci-dessus valident effectivement cette hypothèse,<sup>158b,158d,159</sup> le groupe de Lubell a aussi rapporté quelques exemples de racémisation, notamment dans le cas de la réaction entre un sulfamidate cyclique issu de la *N*-(9-(9-phénylfluorenyl))sérine et des énolates de  $\beta$ -céto esters, de  $\beta$ -céto acides et de diméthylmalonates.<sup>165</sup> De manière intéressante, il a été démontré que ce phénomène de

<sup>159</sup> Dort, M. E. V.; Jung, Y.-W.; Sherman, P. S.; Kilbourn, M. R.; Wieland, D. M. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 810–815.

<sup>160</sup> Ni, C.; Liu, J.; Zhang, L.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 786–789.

<sup>161</sup> Baldwin, J. E.; Spivey, A. C.; Schofield, C. J. *Tetrahedron Asymmetry* **1990**, *1*, 881–884.

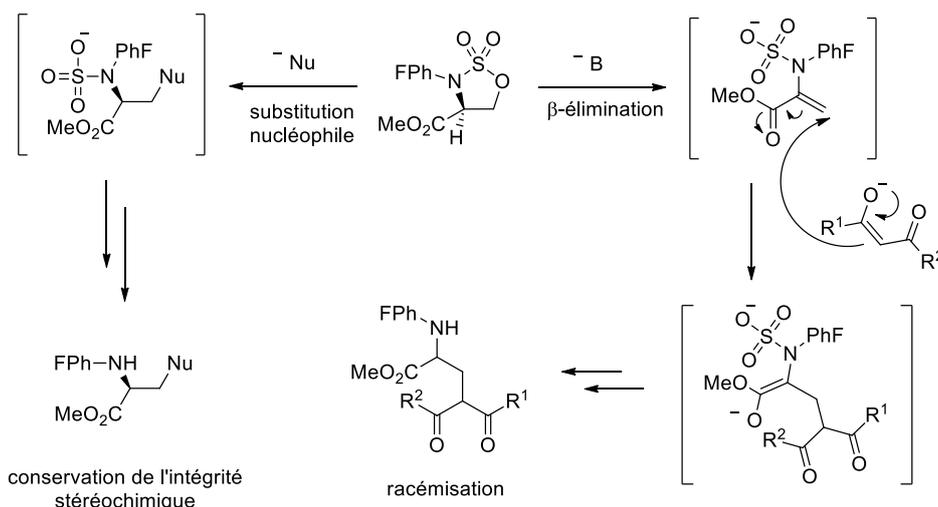
<sup>162</sup> a) Cohen, S. B.; Halcomb, R. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 405–407. b) Cohen, S. B.; Halcomb, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2534–2543.

<sup>163</sup> Avenoza, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1692–1695.

<sup>164</sup> Cobb, S. L.; Vederas, J. C. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1031–1038.

<sup>165</sup> a) Wei, L.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2595–2598. b) Wei, L.; Lubell, W. D. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 94–104.

racémisation dépendait grandement de la nature du nucléophile impliqué, puisqu'il n'a pas été observé en présence de KSCN, de NaN<sub>3</sub> ou d'imidazole dans les mêmes conditions. Pour rationaliser ces résultats, il a été supposé que si ledit nucléophile était suffisamment basique, le sulfamidate pouvait subir une  $\beta$ -élimination, fournissant un accepteur de Michael. Bien que celui-ci puisse mener similairement à l'obtention du produit attendu, l'information de chiralité est cependant perdue (Schéma 70).



**Schéma 70 : Mécanismes possibles pour l'ouverture nucléophile de sulfamidates cycliques (PhF = 9-(9-phénylfluorényl))**

Ainsi, s'il semble hautement probable de pouvoir préparer des dérivés d'acides  $\alpha$ -aminés  $\beta$ - ou  $\gamma$ -SCF<sub>3</sub> énantio-purs au moyen de l'ouverture de sulfamidates cycliques chiraux, il conviendra tout de même d'être attentif à la configuration des produits obtenus lors de nos investigations.

## II.2. Etat de l'art : trifluorométhylthiolation nucléophile

Afin de permettre la réalisation de la réaction envisagée, il est nécessaire de pouvoir disposer d'une source de SCF<sub>3</sub> nucléophile ; appréciablement, nombre d'entre elles ont été décrites dans la littérature au cours des dernières années.<sup>166</sup>

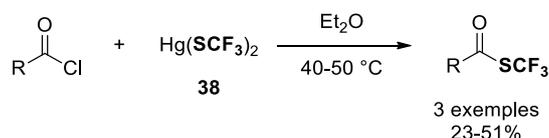
### II.2.1. Réactifs organométalliques de structure MSCF<sub>3</sub>

Le premier réactif de trifluorométhylthiolation nucléophile à avoir vu le jour est Hg(SCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**38**), dont la synthèse a été réalisée en 1953 par Haszeldine et Kidd au moyen de mercure et de CF<sub>3</sub>SSCF<sub>3</sub>,<sup>167</sup> puis par Muetterties en 1959, à partir de disulfure de carbone (CS<sub>2</sub>) et de fluorure

<sup>166</sup> Zheng, H.; Huang, Y.; Weng, Z. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1397–1409.

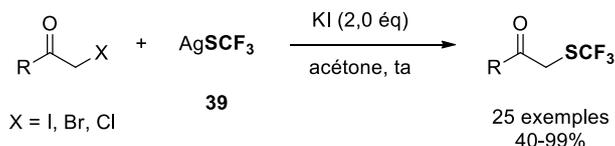
<sup>167</sup> Haszeldine, R. N.; Kidd, J. M. *J. Chem. Soc.* **1953**, 3219–3225.

de mercure (HgF).<sup>168</sup> Son usage est alors proposé pour le transfert du motif SCF<sub>3</sub> sur divers halogénures, dont les chlorures, bromures et iodures d'alkyles,<sup>169</sup> d'acyles (Schéma 71)<sup>168</sup> et d'aryles.<sup>170</sup>



**Schéma 71 : Trifluorométhylthiolation nucléophile de chlorures d'acides à l'aide de Hg(SCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**

L'importante toxicité de ce réactif a néanmoins été rédhibitoire pour l'approfondissement de l'étude de son champ d'application; d'autres sels métalliques lui ont rapidement été préférés. C'est notamment le cas de AgSCF<sub>3</sub> (**39**), préparé à partir de CS<sub>2</sub> et de fluorure d'argent (AgF).<sup>171</sup> Celui-ci s'avère également compatible avec l'introduction du motif SCF<sub>3</sub> par substitution de tosylates,<sup>172</sup> d'halogénures d'alkyles (Schéma 72) ou d'aryles et d'hétéroaryles.<sup>173</sup> Dans ce contexte, des iodures, comme KI ou *n*Bu<sub>4</sub>NI, sont fréquemment utilisés conjointement avec le réactif **39**, pour l'activer grâce à la formation intermédiaire d'espèces donneuses de -SCF<sub>3</sub> disposant d'une réactivité améliorée.



**Schéma 72 : Trifluorométhylthiolation nucléophile de  $\alpha$ -halocétone à l'aide de AgSCF<sub>3</sub> / KI**

Dans le cas des aromatiques, ce type d'activation est superflue à condition de recourir à la catalyse au palladium ou au nickel. Similairement, la trifluorométhylthiolation d'arènes non halogénés est possible par activation C-H au moyen de catalyseurs métalliques au palladium ou au cobalt.<sup>174</sup>

<sup>168</sup> Man, E. H.; Coffman, D. D.; Muetterties, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3575–3577.

<sup>169</sup> a) Harris, J. F. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2063–2074. b) Borowski, H. E.; Haas, A. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 533–539. c) Feldhoff, R.; Haas, A.; Lieb, M. *J. Fluorine Chem.* **1994**, *67*, 245–251.

<sup>170</sup> a) Halczenko, W.; Shepard, K. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 257–263. b) Rhode, C.; Lemke, J.; Lieb, M.; Metzler-Nolte, N. *Synthesis* **2009**, 2015–2018.

<sup>171</sup> Emeléus, H. J.; MacDuffie, D. E. *J. Chem. Sci.* **1961**, 2597–2599.

<sup>172</sup> a) Ulic, S. E.; Védova, C. O. D.; Hermann, A.; Mack, H.-G.; Oberhammer, H. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 6211–6216. b) Jiang, M.; Zhu, F.; Xiang, H.; Xu, X.; Deng, L.; Yang, C. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6935–6939. c) Xu, C.; Chen, Q.; Shen, Q. *Chin. J. Chem.* **2016**, *34*, 495–504. d) Jiang, H.; Zhu, R.; Zhu, C.; Chen, F.; Wu, W. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1646–1650.

<sup>173</sup> a) Hanack, M.; Kühnle, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3047–3048. b) Adams, D. J.; Clark, J. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1456–1460. c) Teverovskiy, G.; Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7312–7314. d) Dong, B.; Zhang, X.; Liu, R.; Yang, C. *Arkivoc* **2016**, 296–305. e) Nguyen, T.; Chiu, W.; Wang, X.; Sattler, M. O.; Love, J. A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5492–5495.

<sup>174</sup> a) Yin, W.; Wang, Z.; Huang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2998–3006. b) Liu, X.-G.; Li, Q.; Wang, H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1942–1946.

De manière intéressante, outre les halogénures et les tosylates, les alcools aliphatiques peuvent aussi subir des déhydrotrifluorométhylthiolation à l'aide de AgSCF<sub>3</sub>. Ce phénomène s'explique par l'existence d'un équilibre entre l'anion <sup>-</sup>SCF<sub>3</sub> et l'association du fluorure F<sup>-</sup> et du difluorure de thiocarbonyle (F<sub>2</sub>C=S) : celui-ci peut réagir avec le groupement hydroxyle des substrats, formant ainsi un bon groupe partant pouvant être substitué par le groupement SCF<sub>3</sub> (Schéma 73).<sup>175</sup>

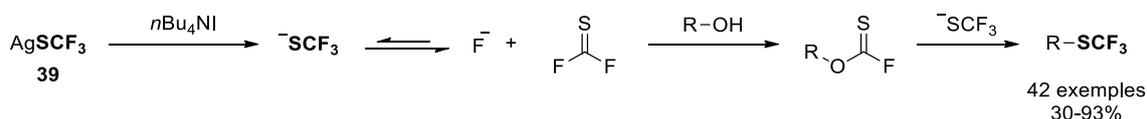


Schéma 73 : Déhydrotrifluorométhylthiolation d'alcools à l'aide de AgSCF<sub>3</sub> / nBu<sub>4</sub>NI

AgSCF<sub>3</sub> peut de plus être exploité dans des réactions tandem de cyclisation / trifluorométhylthiolation, notamment à partir d'oximes insaturées<sup>176</sup> ou de propynols.<sup>177</sup>

Pour finir, le réactif **39** est régulièrement utilisé en présence de sels de cuivre, en quantités stœchiométriques ou catalytiques, afin de produire *in situ* CuSCF<sub>3</sub> (**40a**). Ce type de stratégie permet de réaliser la trifluorométhylthiolation de substrats classiques, tels que, entre autres, les (hétéro)aryles halogénés, et ce en l'absence d'activation à l'aide d'iodures.<sup>178</sup> De plus, de cette façon, l'usage de AgSCF<sub>3</sub> est étendu à l'introduction du motif SCF<sub>3</sub> sur des composés diazoïques (Schéma 74)<sup>179</sup> ainsi que des iodanes  $\lambda^3$  aromatiques et hétéroaromatiques.<sup>180</sup>

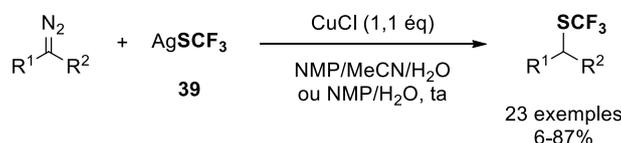


Schéma 74 : Trifluorométhylthiolation de composés diazoïques à l'aide de AgSCF<sub>3</sub>

Si CuSCF<sub>3</sub> peut être efficacement généré à partir du réactif **39**, plusieurs groupes de recherche ont toutefois pris le parti de l'isoler avant de le faire réagir avec divers électrophiles. Sa réactivité reste similaire, puisque son usage a été décrit pour le transfert du motif SCF<sub>3</sub> sur des

<sup>175</sup> Liu, J.-B.; Xu, X.-H.; Chen, Z.-H.; Qing, F.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 897–900.

<sup>176</sup> a) Xiao, Q.; Sheng, J.; Ding, Q.; Wu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 217–221. b) Zhu, L.; Wang, G.; Guo, Q.; Xu, Z.; Zhang, D.; Wang, R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5390–5393.

<sup>177</sup> Qiu, Y.-F.; Song, X.-R.; Li, M.; Zhu, X.-Y.; Wang, A.-Q.; Yang, F.; Han, Y.-P.; Zhang, H.-R.; Jin, D.-P.; Li, Y.-X.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1514–1517.

<sup>178</sup> a) Xu, J.; Mu, X.; Chen, P.; Ye, J.; Liu, G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3942–3945. b) Luo, P.; Ding, Q.; Ping, Y.; Hu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2924–2929. c) Jardim, G. A. M.; Oliveira, W. X. C.; de Freitas, R. P.; Menna-Barreto, R. F. S.; Silva, T. L.; Goulart, M. O. F.; da Silva Júnior, E. N. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1686–1691.

<sup>179</sup> a) Emer, E.; Twilton, J.; Tredwell, M.; Calderwood, S.; Collier, T. L.; Liégault, B.; Taillefer, M.; Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6004–6007. b) Hu, M.; Rong, J.; Miao, W.; Ni, C.; Han, Y.; Hu, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2030–2033. c) Wang, X.; Zhou, Y.; Ji, G.; Wu, G.; Li, M.; Zhang, Y.; Wang, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 3093–3096.

<sup>180</sup> a) Saravanan, P.; Anbarasan, P. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3521–3528. b) Xie, F.; Zhang, Z.; Yu, X.; Tang, G.; Li, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7405–7409.

halogénures d'aryles<sup>181</sup> et d'alkyles<sup>182</sup> ainsi que sur des espèces diazoïques<sup>183</sup> et des iodanes  $\lambda^3$  sans activation extérieure.<sup>184</sup> Comme c'était le cas avec AgSCF<sub>3</sub>, les alcools peuvent être transformés en composés SCF<sub>3</sub> au moyen du réactif **40a** ; seulement, la réaction semble procéder différemment, et requiert la présence de BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O. Le groupe de Rueping, qui s'est focalisé sur les alcools benzyliques et allyliques, invoque un mécanisme de type SN<sub>1</sub> sans entrer davantage dans les détails.<sup>185</sup> Lebœuf, qui s'est intéressé aux hémiaminals, propose en revanche un mécanisme plus explicite, reposant sur la formation préliminaire d'un complexe Cu<sup>+</sup> - BF<sub>3</sub>(SCF<sub>3</sub>).<sup>186</sup> Le cuivre (I) cationique et BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O motiveraient par la suite l'élimination du groupement hydroxyle, permettant l'introduction du groupement SCF<sub>3</sub> sur le cation obtenu. De plus, les alcools aliphatiques protégés par un groupement méthoxyméthyle MOM peuvent aussi être trifluorométhylthiolés à l'aide de CuSCF<sub>3</sub> après avoir préalablement réagi avec TMSOTf et la 2,2'-bipyridine pour former un sel de pyridinium, plus susceptible d'être attaqué par l'anion trifluorométhylthiolate (Schéma 75).<sup>187</sup>

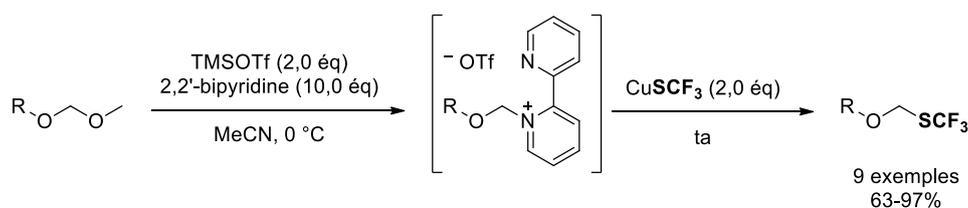


Schéma 75 : Trifluorométhylthiolation d'éthers méthyliques à l'aide de CuSCF<sub>3</sub>

Dans un souci d'améliorer la stabilité de CuSCF<sub>3</sub>, ce dernier a par la suite été associé à divers ligands. Ainsi, le réactif (bpy)CuSCF<sub>3</sub> (**40b**), synthétisé à partir de fluorure de cuivre CuF<sub>2</sub>, de

<sup>181</sup> a) Yagupolskii, L. M.; Kondratenko, N. V.; Sambur, V. P. *Synthesis* **1975**, 721–723. b) Remy, D. C.; Rittle, K. E.; Hunt, C. A.; Freedman, M. B. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1644–1646. c) Kondratenko, N. V.; Kolomeitsev, A. A.; Popov, V. I.; Yagupolskii, L. M. *Synthesis* **1985**, 667–669. d) Clark, J. H.; Jones, C. W.; Kybett, A. P.; McClinton, M. A. *J. Fluorine Chem.* **1989**, *48*, 249–253. e) Beaumont, A. J.; Clark, J. H. *J. Fluorine Chem.* **1991**, *52*, 295–300. f) Munavalli, S.; Rohrbaugh, D. K.; Rossman, D. I.; Durst, H. D.; Dondoni, A. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2002**, *177*, 2465–2470. g) Kirsch, P.; Lenges, M.; Kühne, D.; Wanczek, K.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 797–802. h) Yang, Y.; Xu, L.; Yu, S.; Liu, X.; Zhang, Y.; Vivic, D. A. *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 858–863.

<sup>182</sup> a) Haas, A.; Krächter, H.-U. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1833–1840. b) Munavalli, S.; Lewis, E. O.; Muller, A. J.; Rossman, D. I.; Rohrbaugh, D. K.; Ferguson, C. P. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *63*, 253–264. c) Munavalli, S.; Rossman, D. I.; Rohrbaugh, D. K.; Ferguson, C. P.; Durst, H. D. *J. Fluorine Chem.* **1996**, *76*, 7–13. d) Munavalli, S.; Wagner, G. W.; Hashemi, A. B.; Rohrbaugh, D. K.; Durst, H. D. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2847–2851. e) Munavalli, S.; Bashir-Hashemi, A.; Rohrbaugh, D. K.; Drust, H. D. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2006**, *181*, 435–445. f) Rueping, M.; Tolstoluzhsky, N.; Nikolaienko, P. *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 14043–14046.

<sup>183</sup> a) Adams, D. J.; Goddard, A.; Clark, J. H.; Macquarrie, D. J. *Chem. Commun.* **2000**, 987–988. b) Lefebvre, Q.; Fava, E.; Nikolaienko, P.; Rueping, M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6617–6619. c) Xiao, Z.; Liu, Y.; Zheng, L.; Liu, C.; Guo, Y.; Chen, Q.-Y. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5836–5843.

<sup>184</sup> Nikolaienko, P.; Yildiz, T.; Rueping, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1091–1094.

<sup>185</sup> Nikolaienko, P.; Pluta, R.; Rueping, M. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 9867–9870.

<sup>186</sup> Maury, J.; Force, G.; Darses, B.; Lebœuf, D. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, DOI : 10.1002/adsc.201800514.

<sup>187</sup> Ohta, R.; Kuboki, Y.; Yoshikawa, Y.; Koutani, Y.; Maegawa, T.; Fujioka, H. *J. Fluorine Chem.* **2017**, *201*, 1–6.

soufre élémentaire S<sub>8</sub>, de TMSCF<sub>3</sub> et de la 2,2'-bipyridine a été proposé par Weng et Huang en 2013.<sup>188</sup> Ce groupe de recherche a également mis au point (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CuSCF<sub>3</sub> **40c**, dans des conditions semblables, en utilisant cette fois la triphénylphosphine en tant que ligand.<sup>189</sup> Celui-ci a cependant été bien moins exploité que le réactif **40b**. Encore une fois, le champ d'application de ces deux espèces est fondamentalement proche de celui de CuSCF<sub>3</sub>, s'étendant majoritairement aux aromatiques et hétéroaromatiques porteurs d'atomes d'iode ou de brome,<sup>190</sup> ainsi qu'aux halogénures d'acyles<sup>191</sup> ou d'alkyles,<sup>192</sup> benzyliques,<sup>193</sup> allyliques (Schéma 76)<sup>194</sup> et vinyliques,<sup>195</sup> mais aussi aux composés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés<sup>196</sup> ou non,<sup>197</sup> substitués en  $\alpha$  ou en  $\beta$  par un halogène.

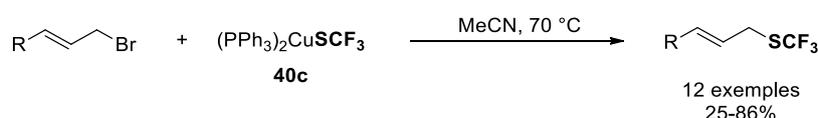


Schéma 76 : Trifluorométhylthiolation de bromures allyliques à l'aide de (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CuSCF<sub>3</sub>

(Bpy)CuSCF<sub>3</sub> peut qui plus est être exploité pour la difluoroalkylation / trifluorométhylthiolation d'alcènes et d'alcynes en présence de ICF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et (Schéma 77).<sup>198</sup>

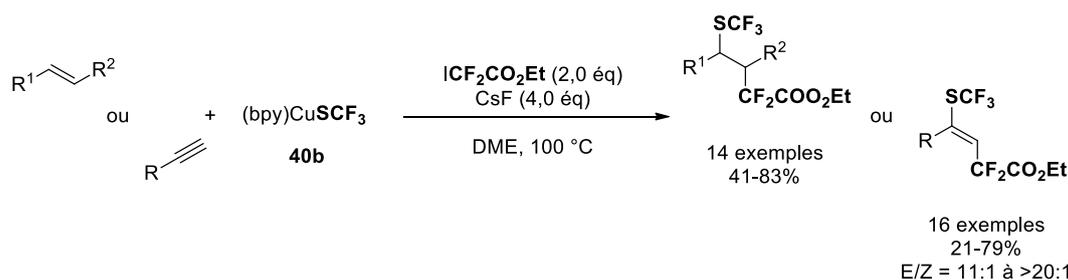


Schéma 77 : Difluoroalkylation/trifluorométhylthiolation d'alcènes et d'alcynes à l'aide de (bpy)CuSCF<sub>3</sub> et ICF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et

Un dernier réactif métallique, CsSCF<sub>3</sub> (**41**) a de plus été développé par le groupe de Tyrra à partir de fluorure de césium (CsF), de TMSCF<sub>3</sub> et de S<sub>8</sub>.<sup>199</sup> Approprié pour la

<sup>188</sup> Weng, Z.; He, W.; Chen, C.; Lee, R.; Tan, D.; Lai, Z.; Kong, D.; Yuan, Y.; Huang, K.-W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1548–1552.

<sup>189</sup> Wang, Z.; Tu, Q.; Weng, Z. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *751*, 830–834.

<sup>190</sup> a) Luo, B.; Zhang, Y.; You, Y.; Weng, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8615–8622. b) Zhang, M.; Weng, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 386–394. c) Zhang, Y.; Yang, D.-Y.; Weng, Z. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3853–3859.

<sup>191</sup> Zhang, M.; Chen, J.; Chen, Z.; Weng, Z. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 3525–3530.

<sup>192</sup> Lin, Q.; Chen, L.; Huang, Y.; Rong, M.; Yuan, Y.; Weng, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5500–5508.

<sup>193</sup> Kong, D.; Jiang, Z.; Xin, S.; Bai, Z.; Yuan, Y.; Weng, Z. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6046–6050.

<sup>194</sup> Tan, J.; Zhang, G.; Ou, Y.; Yuan, Y.; Weng, Z. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 921–926.

<sup>195</sup> Huang, Y.; Ding, J.; Wu, C.; Zheng, H.; Weng, Z. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2912–2917.

<sup>196</sup> a) Zhu, P.; He, X.; Chen, X.; You, Y.; Yuan, Y.; Weng, Z. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 672–677. b) Hou, C.; Lin, X.; Huang, Y.; Chen, Z.; Weng, Z. *Synthesis* **2015**, *47*, 969–975.

<sup>197</sup> Huang, Y.; He, X.; Li, H.; Weng, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 7324–7328.

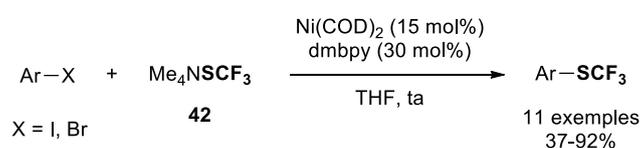
<sup>198</sup> Zhang, B.-S.; Gao, L.-Y.; Zhang, Z.; Wen, Y.-H.; Liang, Y.-M. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 1185–1188.

<sup>199</sup> Tyrra, W.; Naumann, D.; Hoge, B.; Yagupolskii, Y. L. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *119*, 101–107.

trifluorométhylthiolation d'alkyles et d'aryles halogénés, et aussi utilisable pour la préparation des espèces **38**, **39** et **40a**, CsSCF<sub>3</sub> a toutefois été peu sollicité suite à sa première description.

## II.2.2. Réactifs organiques

Outre les espèces métalliques, le groupe de Tyrre a également proposé l'utilisation d'un contre-ion organique pour stabiliser l'anion trifluorométhylthiolate, synthétisant ainsi Me<sub>4</sub>NSCF<sub>3</sub> (**42**) au moyen de Me<sub>4</sub>NF, selon une procédure analogue à celle suivie pour l'obtention du réactif **41**.<sup>199</sup> Ledit sel d'ammonium a majoritairement été exploité pour la trifluorométhylthiolation d'aryles et d'hétéroaryles substitués par un atome d'halogène<sup>200</sup> ou un groupement triflate ou nonaflate,<sup>201</sup> à l'aide de la catalyse au nickel (Schéma 78) ou au palladium.



**Schéma 78 : Trifluorométhylthiolation d'halogénures d'aryles à l'aide de Me<sub>4</sub>NSCF<sub>3</sub> par catalyse au nickel (COD = 1,5-cyclooctadiène ; dmbpy = 4,4'-diméthoxybipyridine)**

De manière plus anecdotique, Me<sub>4</sub>NSCF<sub>3</sub> est aussi capable de réagir avec des complexes de cuivre (III) aryliques, se substituant au métal pour former des produits de structure Ar-SCF<sub>3</sub>.<sup>202</sup> On trouve qui plus est dans la littérature quelques exemples de trifluorométhylthiolation de substrats tels que les chlorures d'acyles,<sup>203</sup> les iodoniums<sup>204</sup> ou les sels de diazonium<sup>205</sup> au moyen du réactif **42**. De plus, comme c'était le cas pour AgSCF<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>NSCF<sub>3</sub> peut être utilisé en présence de CuSCN afin de générer *in situ* CuSCF<sub>3</sub>, permettant l'introduction du motif SCF<sub>3</sub> sur des dérivés diazoïques.<sup>206</sup> Il est par ailleurs intéressant de signaler que le réactif **42** témoigne d'une excellente réactivité avec les espèces N-X, autorisant ainsi l'obtention efficace des réactifs de trifluorométhylthiolation électrophile **2a-d**.<sup>207</sup>

En 2000, Kolomeitsev et Médebielle se sont intéressés à un autre contre-ion organique, décrivant ainsi la synthèse de TDAE(SCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**43**) à partir de tetrakis(diméthylamino)éthylène et du disulfure CF<sub>3</sub>SSCF<sub>3</sub>.<sup>208</sup> Malgré sa compatibilité avérée avec la trifluorométhylthiolation

<sup>200</sup> a) Zhang, C.-P.; Vicic, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 183–185. b) Yin, G.; Kalvet, I.; Englert, U.; Schoenebeck, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4164–4172. c) Yin, G.; Kalvet, I.; Schoenebeck, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6809–6813.

<sup>201</sup> Dürr, A. B.; Yin, G.; Kalvet, I.; Napoly, F.; Schoenebeck, F. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1076–1081.

<sup>202</sup> Wang, F.; Zhao, L.; You, J.; Wang, M.-X. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 880–886.

<sup>203</sup> Kremlev, M. M.; Tyrre, W.; Naumann, D.; Yagupolskii, Y. L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6101–6104.

<sup>204</sup> Fang, W.-Y.; Dong, T.; Han, J.-B.; Zha, G.-F.; Zhang, C.-P. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11502–11509.

<sup>205</sup> Bertoli, G.; Exner, B.; Evers, M. V.; Tschulik, K.; Goossen, L. J. *J. Fluorine Chem.* **2018**, *210*, 132–136.

<sup>206</sup> a) Matheis, C.; Krause, T.; Bragoni, V.; Goossen, L. J. *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 12270–12273. b) Matheis, C.; Wagner, V.; Goossen, L. J. *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 79–82.

<sup>207</sup> Kovács, S.; Bayarmagnai, B.; Goossen, L. J. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 250–254.

<sup>208</sup> Kolomeitsev, A.; Médebielle, M.; Kirsch, P.; Lork, E.; Rösenthaller, G.-V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 2183–2185.

d'arynes<sup>209</sup> ainsi que d'halogénures de benzyle, d'aryle et d'hétéroaryle, le réactif **43** a été très peu exploité.

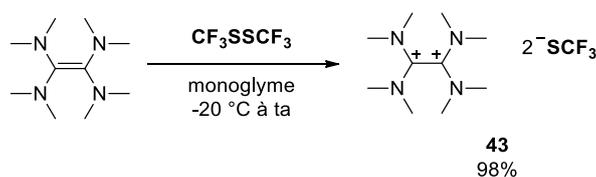


Schéma 79 : Synthèse de TDAE(SCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

En 2013, Li et Zard ont quant à eux adopté une stratégie inédite pour le développement d'une nouvelle source de trifluorométhylthiolation nucléophile, puisque faisant le choix de ne pas utiliser une espèce alliant l'anion trifluorométhylthiolate et un contre-ion métallique ou organique. En effet, le réactif proposé (**44**) est un monothiocarbonate issu d'un sel de xanthane.<sup>210</sup> Ce dernier réagit avec l'anhydride trifluoroacétique, formant un thioester intermédiaire de nouveau converti en *S*-trifluorométhyl xanthane par décarbonylation photolytique. Suite à une étape d'ozonolyse, le réactif **44** est obtenu avec un rendement global de 48% (Schéma 80).

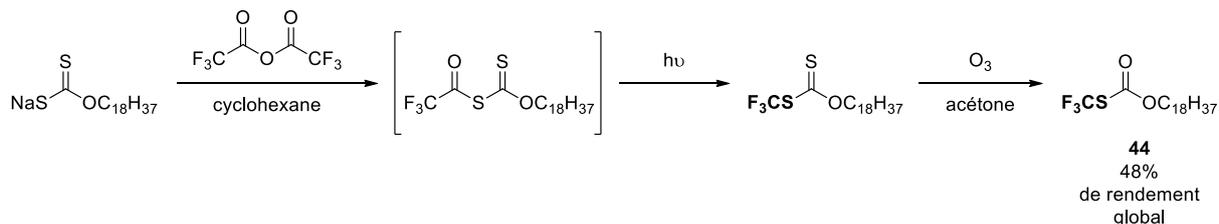


Schéma 80 : Synthèse du réactif de Zard **44**

Ayant été initialement décrit pour la trifluorométhylthiolation de dérivés de gramine et de composés carbonylés  $\alpha$ -halogénés, le réactif de Zard réagit aussi efficacement avec les carbonates de Morita-Baylis-Hillman, fournissant sélectivement les composés allyliques SCF<sub>3</sub> primaires ou secondaires en fonction des conditions réactionnelles sélectionnées.<sup>211</sup>

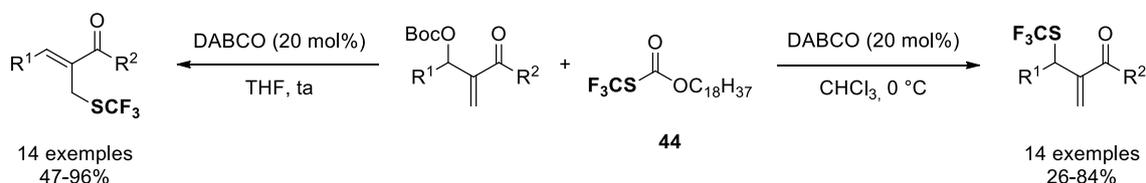


Schéma 81 : Trifluorométhylthiolation de carbonates de Morita-Baylis-Hillman à l'aide du réactif de Zard

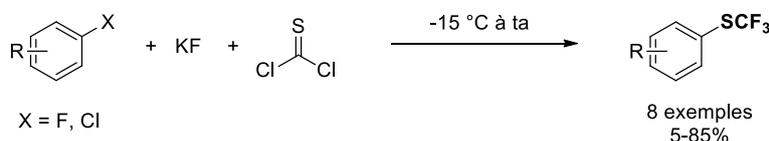
<sup>209</sup> Kolomeitsev, A. A.; Vorobyev, M.; Gillandt, H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 449–454.

<sup>210</sup> Li, S.-G.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5898–5901.

<sup>211</sup> a) Dai, X.; Cahard, D. *Synlett* **2014**, *26*, 40–44. b) Zhao, X.; Wei, A.; Li, T.; Su, Z.; Chen, J.; Lu, K. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 232–235.

II.2.3. Génération *in situ* de l'anion -SCF<sub>3</sub>

En supplément des espèces précédemment évoquées, plusieurs groupes de recherche se sont focalisés sur l'utilisation de diverses associations de réactifs afin de générer *in situ* l'anion -SCF<sub>3</sub>. Les premiers rapports de ce type de méthodologie sont attribuables au groupe de Haas, qui s'est intéressé à la combinaison du difluorure de thiocarbonyle F<sub>2</sub>C=S et d'un fluorure, nommément CsF.<sup>212</sup> Comme mentionné plus tôt dans le texte, un équilibre existe en effet entre ces deux composés et l'anion trifluorométhylthiolate, permettant ainsi la trifluorométhylthiolation de pyridines et de pyrimidines fluorées. Il a également été démontré que F<sub>2</sub>C=S pouvait être remplacé par le thiophosgène, à conditions d'augmenter les quantités de fluorures investies ; de cette façon la réaction a pu être étendue aux fluorures et chlorure d'aryles (Schéma 82).<sup>213</sup>



**Schéma 82 : Trifluorométhylthiolation d'halogénures d'aryles à l'aide de thiophosgène et de fluorure de potassium**

La toxicité aigüe des réactifs impliqués a cependant contribué au délaissement de ces méthodes au profit d'autres, reposant principalement sur la combinaison du réactif de trifluorométhylation de Ruppert-Prakash, d'un activateur dudit réactif et d'une source de soufre. Parmi les associations proposées, la plus populaire demeure TMSCF<sub>3</sub>/KF/S<sub>8</sub>, utilisée notamment pour la trifluorométhylthiolation de  $\alpha$ -bromocétones<sup>214</sup> et de chlorures allyliques<sup>215</sup> par catalyse au cuivre. Outre S<sub>8</sub>, des thiocyanates, dont NaSCN ou le succinimide [*N*-SCN], ont aussi été plébiscités en tant que sources d'atomes de soufre pour la construction du motif SCF<sub>3</sub> sur des sels de diazoniums,<sup>216</sup> des dérivés du benzène<sup>217</sup> ou des alcanes halogénés ou porteurs du groupement mésylate<sup>218</sup> à l'aide du réactif de Ruppert-Prakash. Dans ces conditions, la réaction procède vraisemblablement en deux temps : tout d'abord a lieu la thiocyanation du substrat, suivie par la *S*-trifluorométhylation de l'intermédiaire obtenu (Schéma 83).

<sup>212</sup> a) Dmowski, W.; Haas, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 2119–2124. b) Dmowski, W.; Haas, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 1179–1181.

<sup>213</sup> a) Clark, J. H.; Tavener, S. J. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *85*, 169–172. b) Tavener, S. J.; Adams, D. J.; Clark, J. H. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *95*, 171–176.

<sup>214</sup> a) Huang, Y.; He, X.; Lin, X.; Rong, M.; Weng, Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3284–3287. b) Li, J.; Xie, F.-F.; Wang, P.; Wu, Q.-Y.; Chen, W.-D.; Ren, J.; Zeng, B.-B. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5520–5524.

<sup>215</sup> Li, J.; Wang, P.; Xie, F.-F.; Yang, X.-G.; Song, X.-N.; Chen, W.-D.; Ren, J.; Zeng, B.-B. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 3568–3571.

<sup>216</sup> a) Bayarmagnai, B.; Matheis, C.; Risto, E.; Goossen, L. J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2343–2348. b) Danoun, G.; Bayarmagnai, B.; Gruenberg, M. F.; Goossen, L. J. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1312–1316.

<sup>217</sup> Jouvin, K.; Matheis, C.; Goossen, L. J. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 14324–14327.

<sup>218</sup> Matheis, C.; Wang, M.; Krause, T.; Goossen, L. *Synlett* **2015**, *26*, 1628–1632.

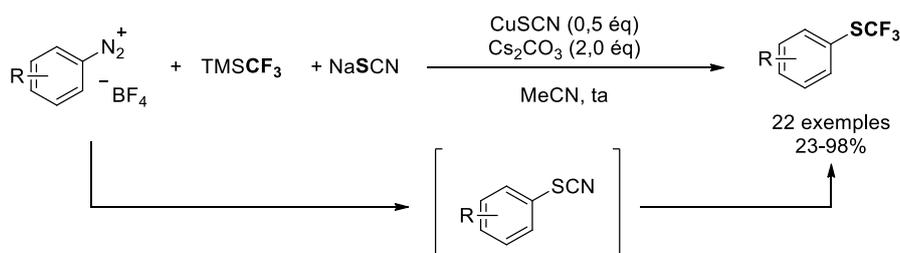


Schéma 83 : Thiocyanation / trifluorométhylation de sels de diazoniums à l'aide de TMSCF<sub>3</sub> et NaSCN

De façon intéressante, il a été démontré par la suite que le thiosulfate de sodium Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> pouvait lui-aussi endosser le rôle de source de soufre lors de la trifluorométhylthiolation d'halogénures d'alkyles et d'aryles, via la formation d'espèces de structure R-S-SO<sub>3</sub>Na.<sup>219</sup>

Le groupement CF<sub>3</sub> peut par ailleurs être issu d'autres réactifs que TMSCF<sub>3</sub> : le groupe de Xiao et Liang a ainsi misé sur l'utilisation simultanée d'une source de difluorocarbène et d'un fluorure pour produire *in situ* le motif en question. Dans ce contexte, l'association du PDFA, de CsF et de S<sub>8</sub> a permis la trifluorométhylthiolation d'halogénures de benzyle (Schéma 84)<sup>220</sup> et de composés carbonylés  $\alpha$ -halogénés.<sup>221</sup> Cette stratégie a été étendue à la synthèse de composés radiomarqués dans le cas où CsF est remplacé par K[<sup>18</sup>F]F.

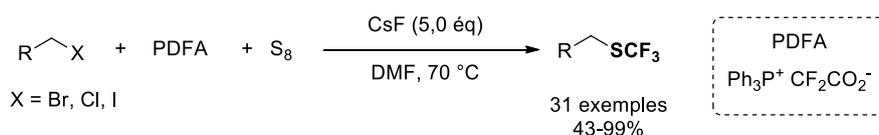


Schéma 84 : Trifluorométhylthiolation d'halogénures de benzyle à l'aide de PDFA/S<sub>8</sub>

Le fluorosulfonyldifluoroacétate de méthyle, FSO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, peut quant à lui jouer le rôle de source de CF<sub>2</sub> et de fluorure à lui seul, permettant le transfert du motif SCF<sub>3</sub> sur des halogénures d'aryles en présence de soufre élémentaire.<sup>222</sup>

Comme explicité dans cette partie, un large panel de réactifs de trifluorométhylthiolation nucléophile ont été développés au cours des dernières années : de ce fait, de nombreux outils sont à notre disposition pour la mise en œuvre de notre projet d'ouverture de sulfamidates cycliques.

### II.3. Concept et mise en application

Pour rappel, nous souhaitons vérifier l'hypothèse selon laquelle il serait possible d'accéder à des dérivés d'acides  $\alpha$ -aminés  $\beta$ - ou  $\gamma$ -SCF<sub>3</sub> énantiopurs via l'ouverture stéréospécifique de sulfamidates cycliques par un réactif de trifluorométhylthiolation nucléophile.

<sup>219</sup> Zhong, W.; Liu, X. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4909–4911.

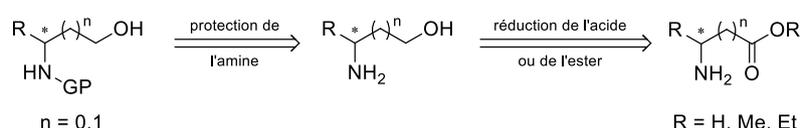
<sup>220</sup> Zheng, J.; Wang, L.; Lin, J.-H.; Xiao, J.-C.; Liang, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13236–13240.

<sup>221</sup> Zheng, J.; Cheng, R.; Lin, J.-H.; Yu, D.-H.; Ma, L.; Jia, L.; Zhang, L.; Wang, L.; Xiao, J.-C.; Liang, S. H. *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 3244–3248.

<sup>222</sup> Chen, Q.-Y.; Duan, J.-X. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 918–919.

## II.3.1. Synthèse des substrats

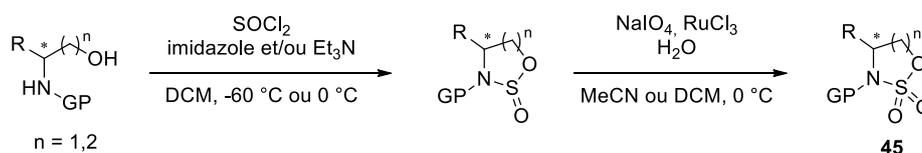
Afin de pouvoir éprouver ce concept, nous nous sommes dans un premier temps attelés à la synthèse des substrats. Pour l'obtention de sulfamidates cycliques, il est nécessaire de disposer des aminoalcools correspondants. Quand ceux-ci n'étaient pas commercialement disponibles, ils ont donc été produits, principalement par simple réduction d'acides aminés naturels ou non (Schéma 85).



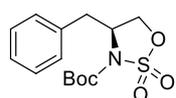
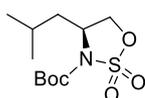
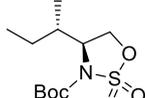
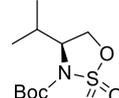
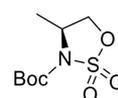
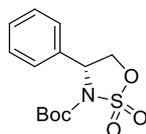
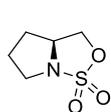
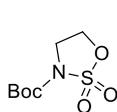
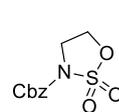
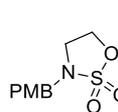
**Schéma 85 : Stratégie de synthèse d'amino alcools *N*-protégés énantiopurs à partir d'acides aminés naturels**

Une fois les aminoalcools isolés, les sulfamidates cycliques ont pu être préparés selon des procédures mises au point par les groupes de Nelson,<sup>223</sup> Laschat<sup>224</sup> et Chandrasekaran.<sup>225</sup>

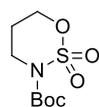
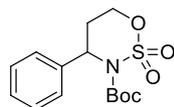
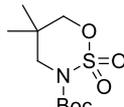
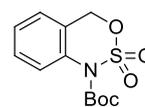
La réaction est réalisée en deux étapes : premièrement, la formation d'un sulfamidite intermédiaire à l'aide de chlorure de thionyle en milieu basique, puis son oxydation au moyen du chlorure de ruthénium et du périodate de sodium (Tableau 14 et Tableau 15).



## Sulfamidates 1,2


**45a**

**45b**

**45c**

**45d**

**45e**

**45f**

**45g**

**45h**

**45i**

**45j**

## Sulfamidates 1,3

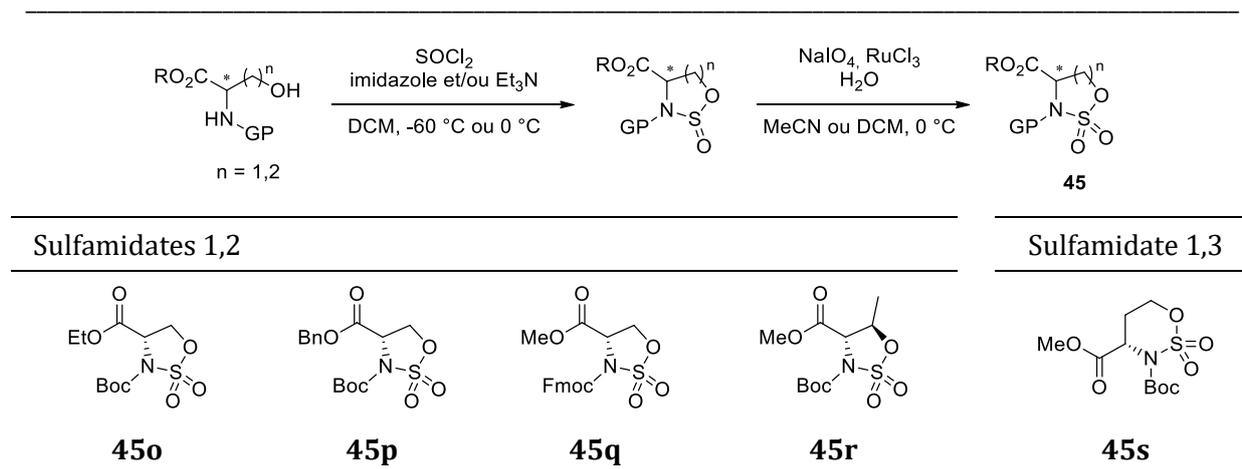

**45k**

**45l**

**45m**

**45n**

**Tableau 14 : Synthèse de sulfamidates cycliques 1,2 et 1,3 précurseurs d'amines  $\omega$ -SCF<sub>3</sub> (R = H, alk)**

<sup>223</sup> James, T.; Simpson, I.; Grant, J. A.; Sridharan, V.; Nelson, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6094–6097.

<sup>224</sup> Mansueto, M.; Frey, W.; Laschat, S. *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 16058–16065.

<sup>225</sup> Nasir Baig, R. B.; Kanimozhi, C. K.; Sudhir, V. S.; Chandrasekaran, S. *Synlett* **2009**, 1227–1232.

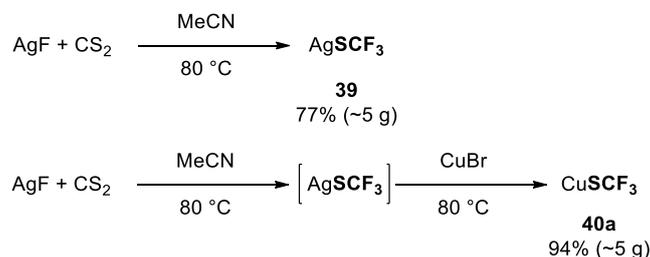

 Tableau 15 : Synthèse de sulfamides cycliques 1,2 et 1,3 précurseurs d'acides aminés  $\omega$ -SCF<sub>3</sub>

A l'aide de cette méthode déjà très largement décrite, dix-neuf sulfamides disposant de différentes tailles de cycles ainsi que de modèles de substitutions variés ont été obtenus avec des rendements non optimisés faibles à modérés (8-53%).

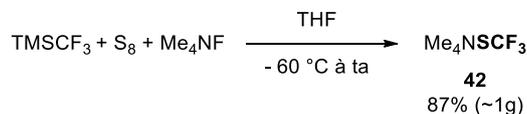
### II.3.2. Synthèse des réactifs de trifluorométhylthiolation nucléophile

Après les substrats, nous nous sommes naturellement penchés sur la synthèse de divers réactifs de trifluorométhylthiolation nucléophile, afin de pouvoir évaluer leur capacité à participer à la réaction que nous souhaitons développer.

Parmi le panel d'espèces disponibles, nous avons sélectionné AgSCF<sub>3</sub>, CuSCF<sub>3</sub> et Me<sub>4</sub>NSCF<sub>3</sub>. Le premier a été obtenu à partir de fluorure d'argent et de disulfure de carbone avec un bon rendement. Pour CuSCF<sub>3</sub>, le même processus est exploité : AgSCF<sub>3</sub> est généré selon la même méthode, puis immédiatement mis à réagir avec le bromure de cuivre sans avoir été préalablement isolé (Schéma 86).


 Schéma 86 : Synthèse de AgSCF<sub>3</sub> et CuSCF<sub>3</sub>

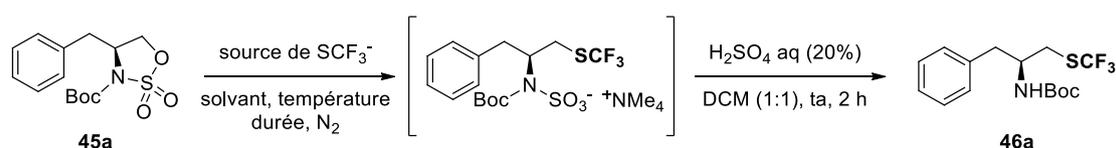
Quant à Me<sub>4</sub>NSCF<sub>3</sub>, nous avons pu le synthétiser efficacement grâce à la réaction de TMSCF<sub>3</sub> avec le soufre élémentaire et Me<sub>4</sub>NF (Schéma 87).


 Schéma 87 : Synthèse de Me<sub>4</sub>NSCF<sub>3</sub>

Il est néanmoins important de préciser que, contrairement à AgSCF<sub>3</sub> et CuSCF<sub>3</sub>, le sel d'ammonium a présenté des signes de dégradation au contact de l'air, nécessitant un stockage et une manipulation sous atmosphère inerte. Le terme « shelf-stable », fréquemment utilisé dans la littérature pour décrire ce réactif semble donc un peu excessif.

### II.3.3. Optimisation des conditions réactionnelles

Disposant des différents partenaires de la réaction, nous nous sommes intéressés à l'étude de la réactivité des substrats préparés vis-à-vis de la trifluorométhylthiolation nucléophile. Pour ce faire, nous avons sélectionné le sulfamidate **45a**, issu de la L-phénylalanine, comme modèle, et nous l'avons soumis à diverses conditions réactionnelles afin d'obtenir l'amine  $\beta$ -SCF<sub>3</sub> **46a** (Tableau 16). La réaction procède en deux temps : le substrat est premièrement mis en présence d'une source de -SCF<sub>3</sub> pour fournir un sulfonate d'ammonium intermédiaire, qui subit ensuite une hydrolyse acide aboutissant à la formation du produit attendu.



Entrée	Donneur de -SCF <sub>3</sub> (1,5 éq)	Additif (1,5 éq)	Solvant	Température (°C)	Durée (h)	Rendement <sup>a</sup>
1	CuSCF <sub>3</sub>	-	MeCN	25	10	0
2	CuSCF <sub>3</sub>	-	DMF	60	8	0
3	AgSCF <sub>3</sub>	-	MeCN	25	18	traces
4	AgSCF <sub>3</sub>	NaI	MeCN	25	18	20
5	AgSCF <sub>3</sub>	Me <sub>4</sub> NF	MeCN	25	18	0
6	TMSCF <sub>3</sub> + KF + S <sub>8</sub>	-	DMF	25	18	15
7	Me <sub>4</sub> NSCF <sub>3</sub>	-	MeCN	25	18	92
8	Me <sub>4</sub> NSCF <sub>3</sub> (1,2 éq)	-	MeCN	25	18	73
9	Me <sub>4</sub> NSCF <sub>3</sub> (2,0 éq)	-	MeCN	25	18	92
10	Me <sub>4</sub> NSCF <sub>3</sub> (2,0 éq)	-	DMF	25	18	87

<sup>a</sup> Les rendements indiqués ont été déterminés par RMN <sup>19</sup>F en utilisant le trifluorotoluène comme étalon interne.

**Tableau 16 : Optimisation des paramètres réactionnels**

Pour nos premières essais, nous avons choisi d'utiliser 1,5 équivalents de CuSCF<sub>3</sub> en tant que donneur de l'anion trifluorométhylthiolate ; malheureusement sans succès, puisque que le

produit **46a** n'a pas pu être observé, peu importe la nature du solvant (acétonitrile ou DMF) ou la température du milieu réactionnel (25 ou 60 °C) (Tableau 16, entrées 1-2).

Son analogue organométallique AgSCF<sub>3</sub> ne s'est pas révélé beaucoup plus efficace : seul, il a uniquement fourni des traces de produit SCF<sub>3</sub>, en dépit d'un allongement du temps de réaction (Tableau 16, entrée 3). De plus, nos tentatives d'améliorer sa réactivité au moyen d'iodures ou de fluorures par la formation *in situ* d'espèces davantage ioniques ont par ailleurs été peu fructueuses, la trifluorométhylthiolation n'ayant pas eu lieu du tout en présence de Me<sub>4</sub>NF, et seulement à hauteur de 20% à l'aide de NaI (Tableau 16, entrées 4-5).

Par la suite, nous avons adopté une autre approche, tentant de générer l'anion -SCF<sub>3</sub> en l'absence de métaux à partir de TMSCF<sub>3</sub>, KF et S<sub>8</sub> : cette stratégie, bien que fonctionnelle, ne s'est néanmoins pas prouvée très concluante, conduisant à un rendement de seulement 15% (Tableau 16, entrée 6). Ce résultat décevant peut s'expliquer par la formation de quantités non négligeables d'un produit secondaire fluoré issu de la réaction de KF avec le substrat. L'utilisation de l'ammonium Me<sub>4</sub>NSCF<sub>3</sub>, en revanche, a permis une augmentation drastique du rendement jusqu'à 92% (Tableau 16, entrée 7). Dans un souci d'économie de réactifs, nous avons souhaité vérifier s'il était possible de minimiser les quantités de Me<sub>4</sub>NSCF<sub>3</sub> investies dans la réaction : cependant, diminuer le nombre d'équivalent de 1,5 à 1,2 a conduit à l'obtention du produit attendu en proportions moindres (Tableau 16, entrée 8). D'un autre côté, augmenter ce nombre jusqu'à s'est montré superflu, de même que remplacer l'acétonitrile par le DMF, les rendements mesurés dans ces cas n'étant pas améliorés (Tableau 16, entrées 9-10).

## II.4. Etendue de la réaction

### II.4.1. Synthèse d'amines $\beta$ - et $\gamma$ -SCF<sub>3</sub>

Une fois les paramètres réactionnels optimisés, nous avons entrepris d'étudier l'étendue de la réaction. Bien que la synthèse de dérivés d'acides aminés trifluorométhylthiolés soit notre objectif premier, notre méthode est également applicable à la construction d'amines  $\beta$ - et  $\gamma$ -SCF<sub>3</sub>, respectivement à partir de sulfamidates 1,2 et 1,3, comme démontré dans la partie II.3.3. Dans l'hypothèse où la réaction développée est effectivement énantiospécifique, nos travaux pourraient se révéler complémentaires à ceux de Zhao, qui a mis au point une voie d'accès à des amines SCF<sub>3</sub> non énantioenrichies via la trifluorométhylthioamination d'alcènes (Schéma 88).<sup>56a</sup>

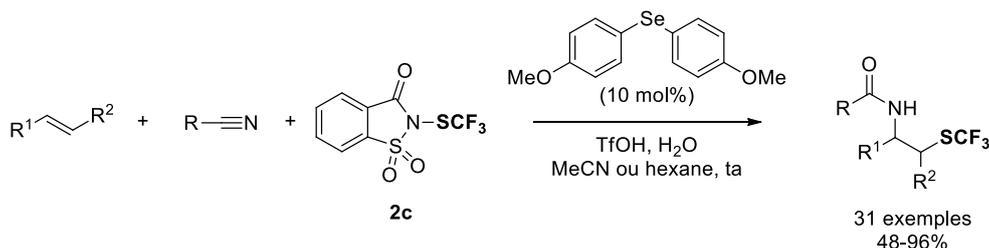
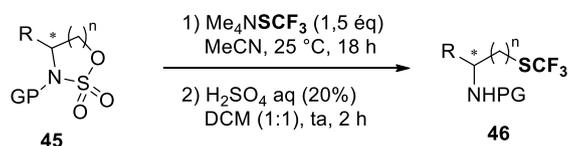
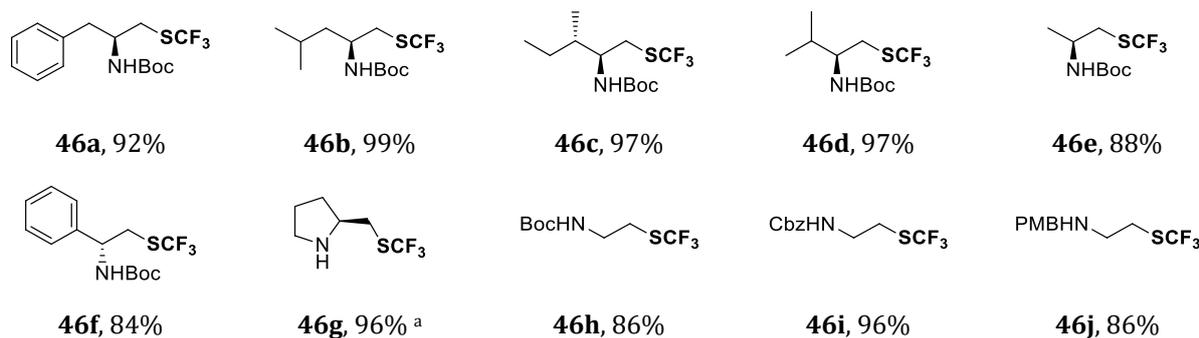


Schéma 88 : Trifluorométhylthioamination d'alcènes

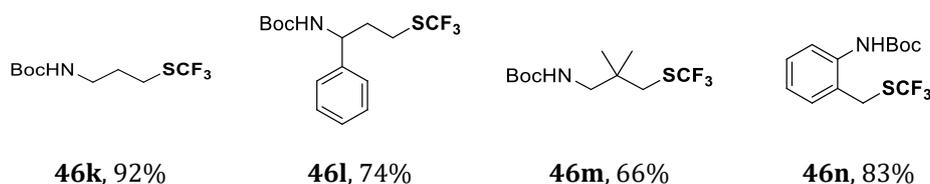
Nous nous sommes donc premièrement consacrés à la synthèse d'amines  $\beta$ - et  $\gamma$ -SCF<sub>3</sub>, utilisant pour ce faire des sulfamidates substitués par des groupements alkyles ou aryles (**45a-n**) (Tableau 17).



A partir de sulfamidates 1,2 (n = 1)



A partir de sulfamidates 1,3 (n = 2)



Réactions réalisées à partir de 0.1 mmol de substrat. Rendements en produits purs isolés. <sup>a</sup> Rendement déterminé par RMN <sup>19</sup>F en utilisant le trifluorotoluène comme étalon interne

**Tableau 17 : Trifluorométhylthiolation de sulfamidates cycliques pour la synthèse de dérivés d'amines  $\beta$ - et  $\gamma$ -SCF<sub>3</sub>**

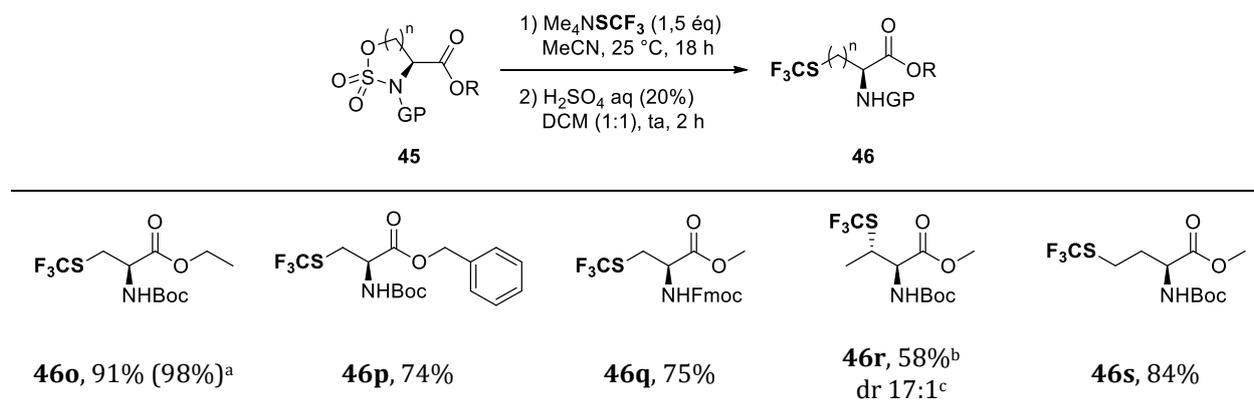
Dans ces conditions, six sulfamidates 1,2 issus d'acides aminés (la L-phénylalanine, la L-leucine, la L-isoleucine, la L-valine, la L-alanine et la D-phénylglycine), ont été convertis en produits  $\beta$ -SCF<sub>3</sub> **46a-f** avec d'excellents rendements (84-99%). Une première indication concernant la stéréospécificité de la réaction a par ailleurs été obtenue lors de l'étude de ces substrats, et plus particulièrement de l'espèce **46c** : la RMN <sup>19</sup>F du brut réactionnel a indiqué la formation d'un unique diastéréoisomère, ce qui tend à confirmer la non-intervention d'un processus de racémisation. Le substrat **45g**, dérivé de la L-proline a lui-aussi fourni le produit **46g**, comme nous avons pu l'observer par RMN <sup>19</sup>F. Cependant, sa purification s'est révélée plus problématique : en effet, du fait du proton libre de l'azote, la séparation sur gel de silice n'a pas pu être menée à bien. De même, l'utilisation de plaques CCM C18 n'a pas donné de résultats concluants, et la séparation par HPLC en phase inverse a été compromise par le caractère non UV-visible de l'espèce. Ainsi, le produit **46g** n'a malheureusement pas pu être isolé.

L'influence du groupement protecteur de l'azote a par la suite été évaluée : des rendements similaires ayant été obtenus avec les groupements *tert*-butoxycarbonyle (Boc), carboxybenzyle (CBz) et 4-méthoxybenzyle (PMB) (**46h-j**), il a été déduit que son impact sur le déroulement de la trifluorométhylthiolation était minime.

Après les sulfamidates 1,2, nous avons également étudié la compatibilité des conditions réactionnelles avec les sulfamidates 1,3, disposant d'une tension de cycle moins importante. Malgré cela, leurs homologues  $\gamma$ -SCF<sub>3</sub> **46k-m** ont pu être isolés avec des rendements modérés à excellents (66-92%), la réaction tolérant par ailleurs des substituants aryles ou alkyles en positions  $\alpha$  ou  $\beta$  de l'amine. De plus, un dérivé de benzyle SCF<sub>3</sub> **46n** a aussi été préparé à partir du sulfamidate **45m** dérivé de l'aniline.

#### II.4.2. Synthèse d'acides $\alpha$ -aminés $\beta$ - et $\gamma$ -SCF<sub>3</sub>

Forts de ces résultats, nous nous sommes ensuite tournés vers la synthèse de dérivés d'acides  $\alpha$ -aminés  $\beta$ - ou  $\gamma$ -SCF<sub>3</sub>, nous focalisant dans ce but sur les sulfamidates substitués par des groupements esters (**45o-s**) (Tableau 18).



Réactions réalisées à partir de 0.1 mmol de substrat. Rendements en produits purs isolés. <sup>a</sup> Rendement de la réaction réalisée à l'échelle de 1 mmol. <sup>b</sup> Rendement relatif au diastéréoisomère majoritaire. <sup>c</sup> dr déterminé par RMN <sup>19</sup>F. dr = rapport diastéréoisomérique.

**Tableau 18 : Trifluorométhylthiolation de sulfamidates cycliques pour la synthèse de dérivés d'acides  $\alpha$ -aminés  $\beta$ - et  $\gamma$ -SCF<sub>3</sub>**

Comme nous l'espérions, les sulfamidates 1,2 et 1,3, issus respectivement de la L-sérine et de la L-homosérine ont fournis les acides aminés  $\beta$ - et  $\gamma$ -SCF<sub>3</sub> **46o-q** et **46s** correspondants avec des rendements bons à élevés (74-91%). Ainsi, l'ester éthylique de la *S*-trifluorométhyl-L-cystéine (**46o**) a été isolé avec un excellent rendement de 98% en conduisant la réaction à plus grande échelle. De même, cette voie d'accès inédite nous a permis de synthétiser efficacement l'espèce **46s**, qui est d'un intérêt non négligeable, puisqu'il s'agit d'un dérivé de la trifluorométhionine

ayant démontré des propriétés antimicrobiennes. La méthode que nous avons développée est donc applicable pour l'obtention de composés bioactifs.

Il est aussi intéressant de mentionner que dans les mêmes conditions, le produit **46o** n'a pas pu être isolé à partir du mésylate dérivé de la L-sérine, justifiant d'autant plus l'exploitation des sulfamidates (Schéma 89).

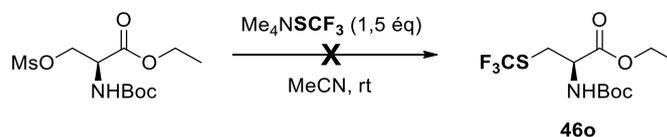


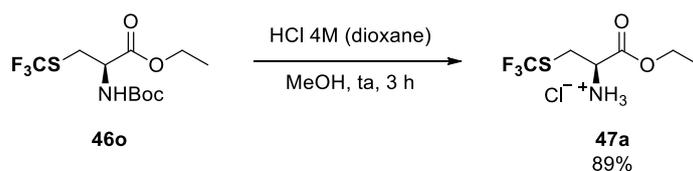
Schéma 89 : Tentative de synthèse du produit **46o** à partir d'un mésylate

Remarquablement, le groupement protecteur Fmoc, fréquemment plébiscité en synthèse peptidique, s'est également avéré compatible avec les conditions réactionnelles. De même, la fonction ester peut être substituée indifféremment par diverses chaînes alkyles (Me, Et, Bn) sans impact majeur sur la réactivité. Plus important, l'analyse du produit **46p**, et plus précisément la mesure de son pouvoir rotatoire, a permis de témoigner clairement de la préservation de l'intégrité stéréochimique du substrat, puisque la valeur obtenue correspond, à  $\pm 2\%$  près, à celle précédemment consignée dans la littérature par le groupe de Brigaud et Pytkowicz.<sup>154b</sup> Cette information nous a permis de supposer que l'ensemble des molécules synthétisées étaient bel et bien énantio-pures.

Finalement, nous nous sommes penchés sur le cas du sulfamidate **45r** dérivé de la L-thréonine, possédant deux centres stéréogènes. L'atome de carbone siège de la substitution nucléophile de ce substrat étant trisubstitué, sa réactivité est moindre. De ce fait, la décomposition partielle de l'anion trifluorométhylthiolate a été observée, conduisant à un rendement moyen de 58% pour le dérivé d'acide aminé **46r**. Deux diastéréoisomères, découlant de la compétition entre les mécanismes de substitution SN<sub>2</sub> et SN<sub>1</sub> ont été obtenus, avec une stéréosélectivité néanmoins élevée (dr = 17:1). Appréciablement, ces deux espèces sont aisément séparables par chromatographie sur colonne.

## II.5. Incorporation de l'ester éthylique de la S-CF<sub>3</sub>-L-cystéine dans un di- et un tri-peptide

Dans l'objectif de mettre en lumière l'utilité synthétique de notre méthodologie, nous avons œuvré à démontrer la possibilité d'introduire les dérivés d'acides aminés SCF<sub>3</sub> préparés dans des peptides. Afin de pouvoir réaliser des couplages peptidiques à partir de nos produits, il était premièrement nécessaire de déprotéger les fonctions amine ou ester. Le groupement Boc de l'espèce **46o** a pu facilement être clivé à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane, fournissant le chlorhydrate **47a** avec un excellent rendement de 89% (Schéma 90).

Schéma 90 : Déprotection de l'amine *N*-Boc

L'intégrité du centre stéréogène du produit formé a encore une fois été vérifiée par polarimétrie, et comparée avec les résultats consignés dans la thèse du Dr. Patrick Eisenberger.<sup>226</sup> Un plus large écart a cette fois-ci été constaté, la valeur mesurée par nos soins s'élevant à + 7.56 ° contre + 5.54 ° pour celle de la littérature. Toutefois, le pouvoir rotatoire que nous avons observé étant supérieur, nous avons conclu que le produit **47a** était vraisemblablement énantiopur.

La saponification de la fonction ester du produit **46o** a prouvé, quant à elle, être plus problématique : un mélange complexe a été obtenu en le mettant en présence de NaOH dans l'éthanol (Schéma 91).

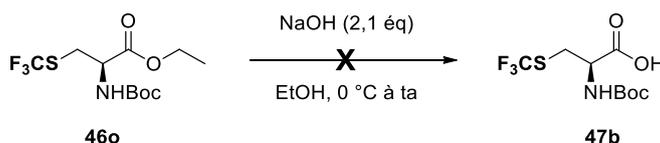
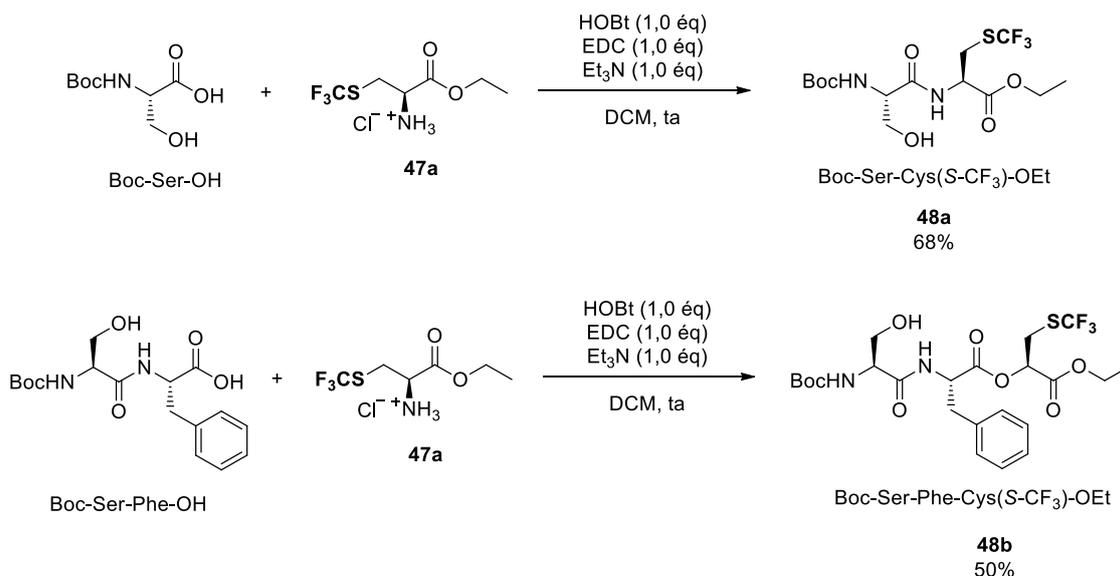


Schéma 91 : Tentative de saponification de l'ester

Il est probable qu'une compétition avec la  $\beta$ -élimination du motif SCF<sub>3</sub> ait eu lieu dans ces conditions, comme rapporté par le groupe de Brigaud et Pytkowicz.<sup>154b</sup> Afin d'outrepasser cette difficulté, il aurait été envisageable de recourir à des esters benzyliques, pouvant être déprotégés par hydrogénation, sans l'intervention d'une base. Faute de quantités suffisantes de produit **46p**, cette piste n'a cependant pas été investiguée plus avant.

Ainsi, nous nous sommes focalisés prioritairement sur l'incorporation du chlorhydrate **47a** dans des peptides. Ledit substrat a réagi efficacement avec l'acide aminé Boc-Ser-OH en présence d'hydroxybenzotriazole (HOBt) et de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDC), fournissant le dipeptide **48a** avec un rendement de 68%. De même, dans des conditions identiques, l'utilisation du substrat **47a** permet l'obtention du tripeptide Boc-Ser-Phe-Cys-(S-CF<sub>3</sub>)-OEt à partir du dipeptide Boc-Ser-Phe-OH avec un rendement moyen de 50% (Schéma 92).

<sup>226</sup> Eisenberger, P. The development of new hypervalent iodine reagents for electrophilic trifluoromethylation. Ph.D. Dissertation, ETH Zürich, 2007.



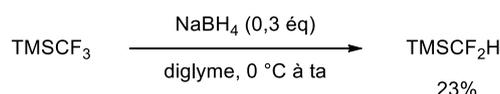
Ces observations ont permis de confirmer que la présence du motif SCF<sub>3</sub> n'altère en rien le déroulement de la réaction dans ces conditions de couplages peptidiques classiques.

De plus, il est important de signaler que ces deux réactions ont lieu avec rétention de la configuration de chaque centre stéréogène, étant donné qu'aucun diastéréoisomère résultant d'une racémisation n'a pu être observé ni par RMN <sup>19</sup>F, ni par RMN <sup>1</sup>H.

## II.6. Introduction de groupements SCF<sub>2</sub>R sur des sulfamidates cycliques

Afin d'approfondir ces travaux, nous avons envisagé l'introduction d'autres groupements SCF<sub>2</sub>R sur les sulfamidates cycliques au moyen d'analogues de Me<sub>4</sub>NSCF<sub>3</sub>.

Nous nous sommes dans un premier temps intéressés au motif SCF<sub>2</sub>H, et à la production du sel d'ammonium approprié. L'espèce en question n'avait alors jamais été décrite, mais nous avons spéculé qu'il serait possible de la préparer en appliquant la voie de synthèse utilisée pour l'obtention de Me<sub>4</sub>NSCF<sub>3</sub>. Dans cet objectif, nous avons synthétisé TMSCF<sub>2</sub>H par réduction de TMSCF<sub>3</sub> au moyen de NaBH<sub>4</sub> (Schéma 93).<sup>227</sup>



**Schéma 93 : Synthèse de TMSCF<sub>2</sub>H**

Malgré le rendement faible de la réaction, le produit a pu être obtenu avec succès. Néanmoins, lorsqu'il a été mis en présence de fluorure de tétraméthylammonium et de soufre élémentaire,

<sup>227</sup> Howard, J. L.; Schotten, C.; Alston, S. T.; Browne, D. L. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 8448–8451.

dans les conditions classiques utilisées pour le réactif **42**, Me<sub>4</sub>NSCF<sub>2</sub>H n'a pas pu être isolé (Schéma 94).

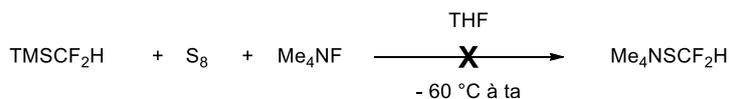


Schéma 94 : Tentative de synthèse de Me<sub>4</sub>NSCF<sub>2</sub>H

De même, des résultats similaires ont été observés lors de la tentative de préparation de Me<sub>4</sub>NSCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, produit lui-aussi inconnu. En effet, si TMSCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et a pu être produit sans encombre à partir de chlorure de triméthylsilyle TMSCl et de chlorodifluoroacétate d'éthyle ClF<sub>2</sub>CCO<sub>2</sub>Et en présence de magnésium,<sup>228</sup> il n'a cependant pas permis la génération du sel d'ammonium attendu (Schéma 95).

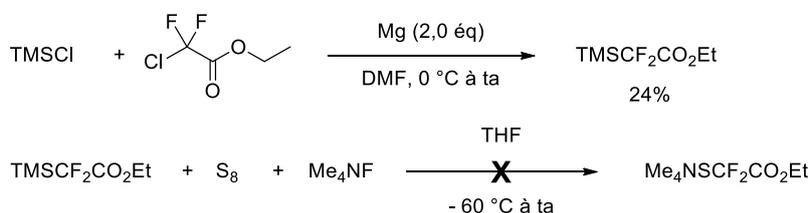


Schéma 95 : Tentative de synthèse de Me<sub>4</sub>NSCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et

Il est possible que ces difficultés soient liées à un manque de stabilité des sels d'ammonium en question : en effet, au cours de nos travaux, nous avons pu constater que Me<sub>4</sub>NSCF<sub>3</sub> lui-même était susceptible de se dégrader rapidement au contact de l'air, ou même au sein de certains milieux réactionnels. Isoler Me<sub>4</sub>NSCF<sub>2</sub>H et Me<sub>4</sub>NSCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et semble ainsi ne pas être la stratégie la mieux adaptée à ce projet. En revanche, puisque les espèces TMSCF<sub>2</sub>R sont accessibles, il pourrait être envisagé de les utiliser pour générer *in situ* les anions -SCF<sub>2</sub>R à l'aide de KF et S<sub>8</sub>. Ayant toutefois obtenu des résultats décevants à l'aide de ce type d'association lors de l'optimisation des conditions réactionnelles pour la trifluorométhylthiolation (Tableau 16, entrée 6), nous avons choisi de ne pas poursuivre nos investigations en ce sens.

### III. Conclusion et perspectives

Nous souhaitons initialement développer une voie d'accès inédite pour l'obtention de dérivés d'acides  $\alpha$ -aminés  $\beta$ - ou  $\gamma$ -SCF<sub>3</sub>; cet objectif a été rempli avec succès via la trifluorométhylthiolation nucléophile directe de sulfamidates cycliques 1,2 et 1,3 au moyen de Me<sub>4</sub>NSCF<sub>3</sub>. Nous avons d'ailleurs même pu dépasser ledit objectif en étendant l'exploitation de cette réaction à la synthèse d'amines  $\beta$ - ou  $\gamma$ -SCF<sub>3</sub>.

<sup>228</sup> Fujikawa, K.; Fujioka, Y.; Kobayashi, A.; Amii, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5560–5563.

En effet, grâce à cette méthode, dix-huit molécules cibles ont pu être isolées avec des rendements modérés à excellents, tout en conservant leur intégrité stéréochimique (Figure 19).

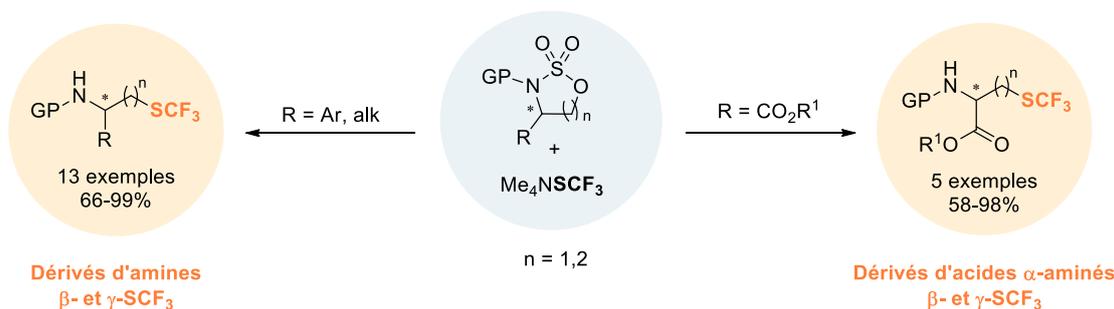


Figure 19 : Synthèse de dérivés d'acides  $\alpha$ -aminés et d'amines  $\beta$ - et  $\gamma$ -SCF<sub>3</sub> à l'aide de sulfamidates cycliques

Tout particulièrement, nous avons pu préparer divers esters de la *S*-CF<sub>3</sub>-L-cystéine et de la *L*-trifluorométhylméthionine, analogues de produits bioactifs.

Les acides aminés isolés peuvent également être facilement incorporés dans des peptides par couplage peptidique subséquent à une déprotection préalable de l'amine. La saponification de l'ester reste à investiguer plus en détail.

Afin de prolonger encore davantage ce projet, il aurait été intéressant d'étudier l'introduction d'autres motifs de type SCF<sub>2</sub>R (R = H, CO<sub>2</sub>Et) sur les sulfamidates cycliques ; cependant, nos tentatives en ce sens ont été freinées par la difficulté d'obtention d'espèces Me<sub>4</sub>NSCF<sub>2</sub>R, probablement imputable à leur faible stabilité. Pour outrepasser cet obstacle, l'utilisation d'autres sources d'anion -SCF<sub>2</sub>R, comme l'association TMSCF<sub>2</sub>R/KF/S<sub>8</sub> ou même des complexes d'argent, tels que (SIPr)AgSCF<sub>2</sub>H<sup>229</sup> pourrait être envisagée.

Outre les sulfamidates, l'ouverture de sulfates cycliques au moyen d'un réactif de trifluorométhylthiolation nucléophile pourrait se révéler être une autre méthode efficace pour la préparation d'alcools  $\beta$ - et  $\gamma$ -SCF<sub>3</sub>, bien que la régiosélectivité se s'avérerait très probablement plus problématique dans le cas de ces substrats.

<sup>229</sup> Wu, J.; Gu, Y.; Leng, X.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7648–7652.

# Chapitre 3 : Synthèse d'alcools $\beta$ -SCF<sub>3</sub> et d'acides carboxyliques $\alpha$ -SCF<sub>3</sub> chiraux

---

## I. Etat de l'art : construction asymétrique de carbones stéréogènes porteurs du groupement SCF<sub>3</sub>

Après avoir étudié la formation énantiospécifique de molécules chirales trifluorométhylthiolées en  $\beta$  ou en  $\gamma$  de leur carbone asymétrique, nous avons fait le choix de tourner notre attention vers la synthèse stéréosélective d'espèces disposant de centres stéréogènes directement liés au motif SCF<sub>3</sub>. Pour ce faire, la stratégie à adopter est fondamentalement différente, puisqu'il s'agit de construire un stéréocentre carboné en transférant le groupement SCF<sub>3</sub> de manière asymétrique. De nombreux groupes de recherche se sont d'ores et déjà attelés à la mise au point de ce type de méthodologies depuis 2013 et tout au long des trois années de cette thèse, adoptant deux approches distinctes : la trifluorométhylthiolation directe, ou l'exploitation de « briques moléculaires » portant déjà le motif SCF<sub>3</sub>.

### I.1. Trifluorométhylthiolation directe

Parmi ces méthodes, l'introduction directe du groupement électrophile SCF<sub>3</sub> représente la très grande majorité des cas décrits à ce jour. Dans ce contexte, les équipes de recherche ont envisagé la problématique de la trifluorométhylthiolation asymétrique sous deux angles : la réalisation de réactions énantiosélectives ou diastéréosélectives, ces dernières ayant été moins plébiscitées.

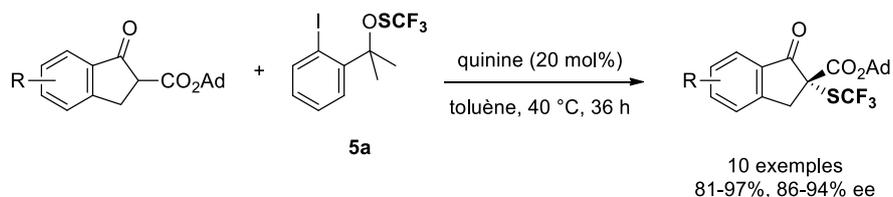
#### I.1.1. Réactions énantiosélectives

##### I.1.1.1. Via une source achirale de SCF<sub>3</sub>

La première réaction de trifluorométhylthiolation énantiosélective a ainsi été rapportée en 2013 par le groupe de Shen.<sup>230</sup> Celui-ci a en effet démontré qu'en présence du sulfénate **5a** et de quinine, divers  $\beta$ -céto esters pouvaient être convertis en leurs analogues (*R*)-trifluorométhylthiolés avec des rendements et des excès énantiomériques (ee) excellents (Schéma 96).

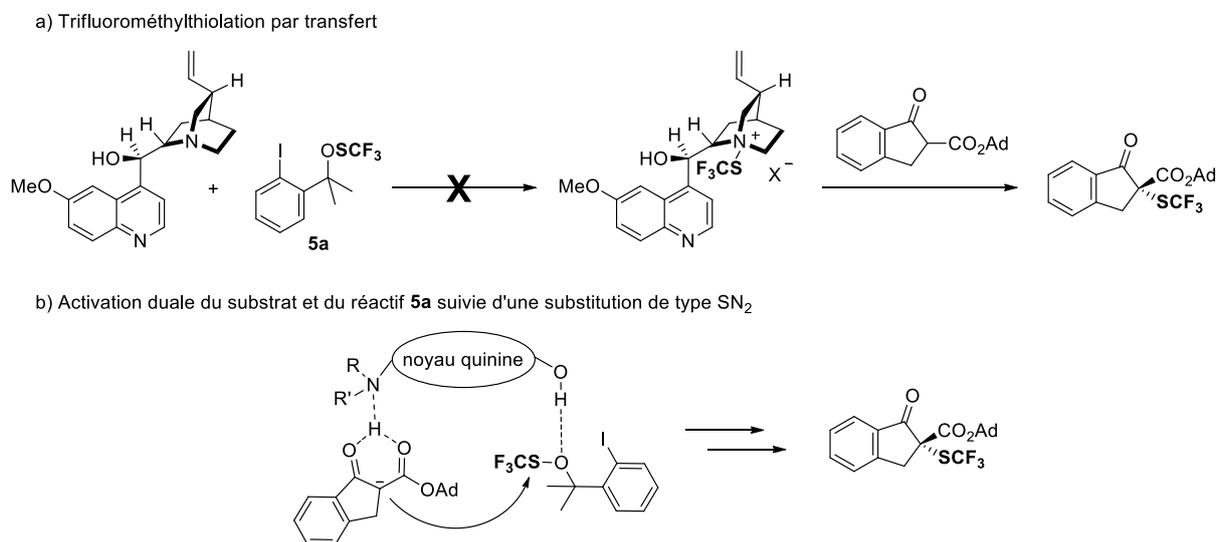
---

<sup>230</sup> Wang, X.; Yang, T.; Cheng, X.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12860–12864.



**Schéma 96 : Trifluorométhylthiolation asymétrique de  $\beta$ -céto esters à l'aide du réactif 5a et de quinine**

La réaction souffre néanmoins d'une limitation notoire : une baisse importante de l'énantiosélectivité est constatée lors de l'utilisation de substrats disposant d'une fonction ester peu encombrée. De manière intéressante, le groupe de Rueping a proposé simultanément une méthodologie similaire ayant le mérite de s'affranchir de cette problématique, en exploitant cette fois-ci le phthalimide  $N$ -SCF<sub>3</sub> **2b** et un autre organocatalyseur issu du quinquina, la quinidine.<sup>231</sup> Le mécanisme de ces réactions a été investigué expérimentalement par Shen, puis, plus récemment, par Xue avec l'appui de calculs DFT.<sup>232</sup> Il a ainsi été montré que, dans les deux cas, la réaction n'impliquait pas la génération d'un ammonium quaternaire  $[N\text{-SCF}_3]^+$  intermédiaire capable de transférer le motif SCF<sub>3</sub>, mais procédait plutôt via l'activation duale du substrat et du réactif de trifluorométhylthiolation par l'alcaloïde du quinquina par la formation de liaisons hydrogène selon le modèle de Wynberg, suivie d'une substitution nucléophile de type S<sub>N</sub>2 (Schéma 97).



**Schéma 97 : Investigation du mécanisme de la trifluorométhylthiolation asymétrique de  $\beta$ -céto esters à l'aide d'alcaloïdes du quinquina**

De façon plus anecdotique, certains  $\beta$ -céto esters dérivés de cycloalcénones ont également été trifluorométhylthiolés de manière énantiosélective dans des conditions proches, au moyen d'un

<sup>231</sup> Bootwicha, T.; Liu, X.; Pluta, R.; Atodiresei, I.; Rueping, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12856–12859.

<sup>232</sup> Li, M.; Xue, X.-S.; Cheng, J.-P. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 7977–7986.

catalyseur de type squaramide, pour ensuite réagir *in situ* avec des 2-mercaptobenzaldéhydes afin de fournir des composés spiro cyclopentanone-thiochromanes SCF<sub>3</sub> (Schéma 98).<sup>233</sup>

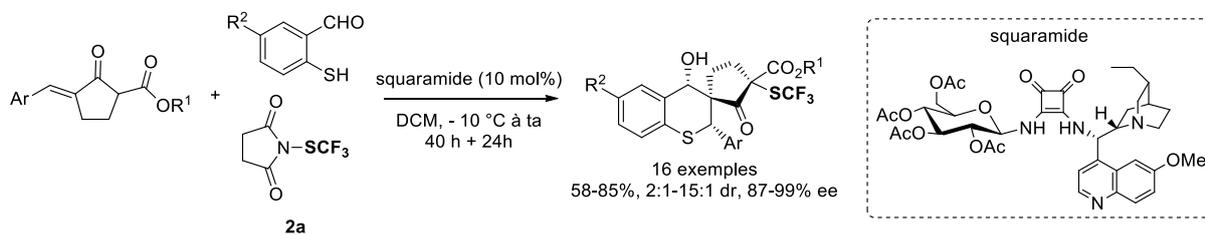


Schéma 98 : Synthèse de composés spiro cyclopentanone-thiochromanes SCF<sub>3</sub>

En complément de l'organocatalyse, le groupe de Gade a également décrit la trifluorométhylthiolation asymétrique de  $\beta$ -céto esters à l'aide du réactif **5a** et d'un complexe de cuivre-boxmi (Schéma 99).<sup>234</sup>

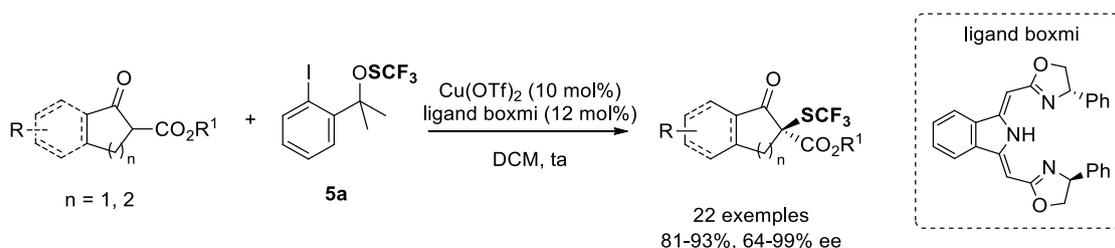


Schéma 99 : Trifluorométhylthiolation asymétrique de  $\beta$ -céto esters à l'aide du réactif **5a** et d'un complexe Cu-boxmi

Naturellement, le mécanisme de la réaction sous catalyse organométallique diffère de celui ayant lieu sous organocatalyse. Dans un premier temps, les deux atomes d'oxygène du substrat se coordinent au complexe cuivre-boxmi. L'intermédiaire **A** ainsi obtenu est déprotoné par l'anion triflate issu du sel de cuivre, générant l'énolate **B** et l'acide triflique, lui-même permettant l'activation du réactif de trifluorométhylthiolation **5a** et la formation subséquente de l'espèce **C**. Après une ultime étape de décooordination, le  $\beta$ -céto ester  $\alpha$ -SCF<sub>3</sub> attendu est finalement produit (Schéma 100). L'énantiosélectivité du processus provient probablement de l'encombrement stérique conséquent de la face *Si* de l'énolate **B**, imputable à la présence du cycle benzénique du ligand boxmi. De ce fait, le groupement SCF<sub>3</sub> est introduit préférentiellement par la face *Re*.

<sup>233</sup> Zhao, B.-L.; Du, D.-M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1036–1039.

<sup>234</sup> Deng, Q.-H.; Rettenmeier, C.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 93–97.

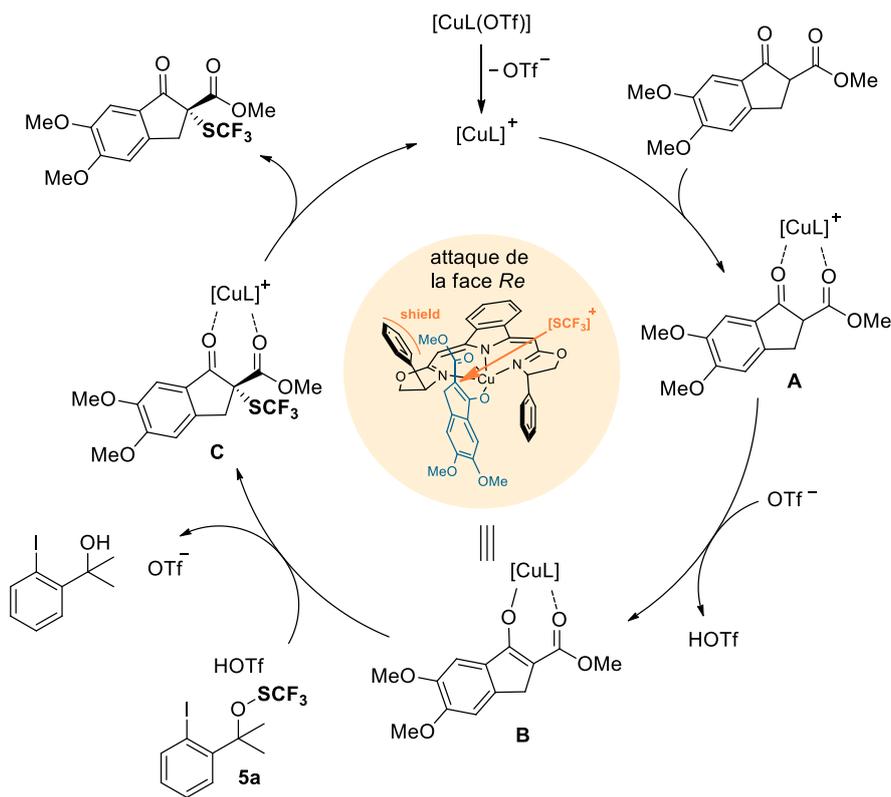


Schéma 100 : Mécanisme de trifluorométhylthiolation asymétrique de  $\beta$ -céto esters cupro-catalysée

Les oxindoles, plus particulièrement substituées par des groupements aryles, constituent également une classe privilégiée de substrats pour le transfert énantiosélectif du motif SCF<sub>3</sub>. En 2014, Rueping en rapporte le premier exemple, à l'aide d'une stratégie similaire à celle proposée pour les  $\beta$ -céto esters, reposant sur l'utilisation du phthalimide *N*-SCF<sub>3</sub> **2a** et d'un bis-alcaloïde du quinquina (Schéma 101).<sup>235</sup>

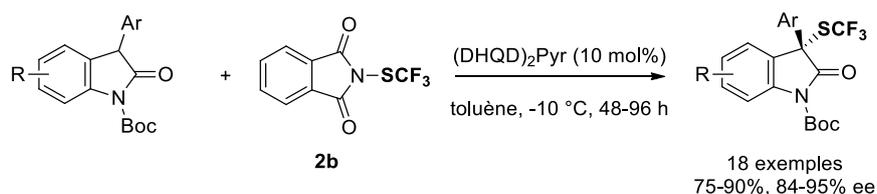


Schéma 101 : Trifluorométhylthiolation asymétrique d'oxindoles à l'aide du réactif **2b** et de (DHQD)<sub>2</sub>Pyr  
(DHQD)<sub>2</sub>Pyr = hydroquinidine-2,5-diphényl-4,6-pyrimidinediyl diéther

Peu de temps après, le groupe de Liu et Tan a de plus démontré que la réaction restait fonctionnelle en remplaçant le réactif **2b** par l'association AgSCF<sub>3</sub> / TCCA (acide trichloroisocyanurique) afin de générer *in situ* un réactif électrophile permettant l'introduction du groupement SCF<sub>3</sub>.<sup>236</sup> De même, l'exploitation du sulfénate **5a** allié à la quinine s'est elle-aussi

<sup>235</sup> Rueping, M.; Liu, X.; Bootwicha, T.; Pluta, R.; Merckens, C. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2508–2511.

<sup>236</sup> Zhu, X.-L.; Xu, J.-H.; Cheng, D.-J.; Zhao, L.-J.; Liu, X.-Y.; Tan, B. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2192–2195.

montrée compatible avec les oxindoles, autorisant qui plus est la trifluorométhylthiolation de dérivés substitués en position C-3 par des chaînes aliphatiques.<sup>237</sup>

Le groupe de Zhou s'est quant à lui intéressé à des thioéthers issus de divers composés carbonylés, dont notamment des indanones, pour la synthèse de thiocétals énantioenrichis. Dans ce contexte, l'association d'un réactif de trifluorométhylthiolation électrophile, nommément le succinimide *N*-SCF<sub>3</sub> **2a** et de la dihydroquinine permet encore une fois l'obtention de bons rendements et d'excellents ee (Schéma 102).<sup>238</sup>

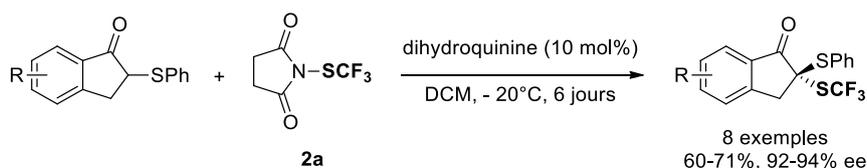


Schéma 102 : Synthèse asymétrique de thiocétals à l'aide du réactif **2a**

Dans le cadre de leurs travaux sur la trifluorométhylthiolation d'aldéhydes, Sun et ses collaborateurs ont tenté de développer une version asymétrique de leur méthodologie à l'aide du catalyseur de Hayashi-Jørgensen.<sup>239</sup> Néanmoins, ce type de conditions n'a permis d'obtenir qu'un excès énantiomérique décevant de 11% (Schéma 103). De plus, à ce jour, aucune investigation plus approfondie de cette réaction n'a été rapportée.

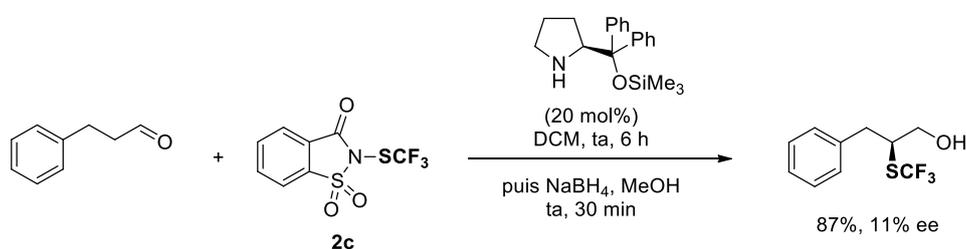


Schéma 103 : Trifluorométhylthiolation asymétrique d'un aldéhyde à l'aide du réactif **2c**

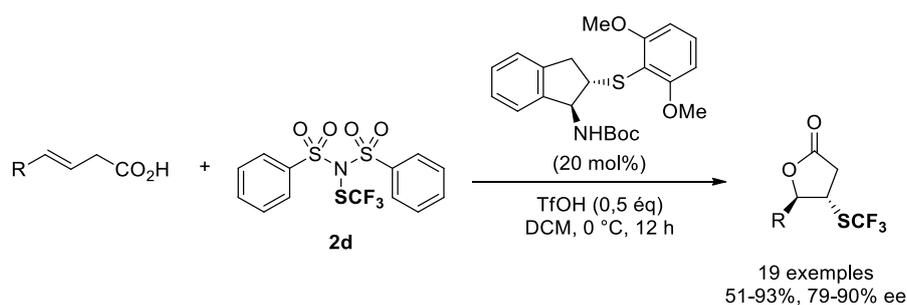
Outre les composés carbonylés, les alcènes fonctionnalisés ont également été fortement sollicités pour des réactions de trifluorométhylthiolation énantiosélective. A partir de cette classe de substrats, le groupe de Zhao a notamment mis au point diverses réactions tandem impliquant le transfert du motif SCF<sub>3</sub> suivi d'une cyclisation intramoléculaire. Dans ce contexte, des acides carboxyliques  $\beta,\gamma$ -insaturés ont été exploités en présence du sulfonimide **2d** et d'un catalyseur chiral amino soufré dérivé de l'indane afin de fournir des lactones SCF<sub>3</sub> énantioenrichies (Schéma 104).<sup>240</sup>

<sup>237</sup> Yang, T.; Shen, Q.; Lu, L. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 678–680.

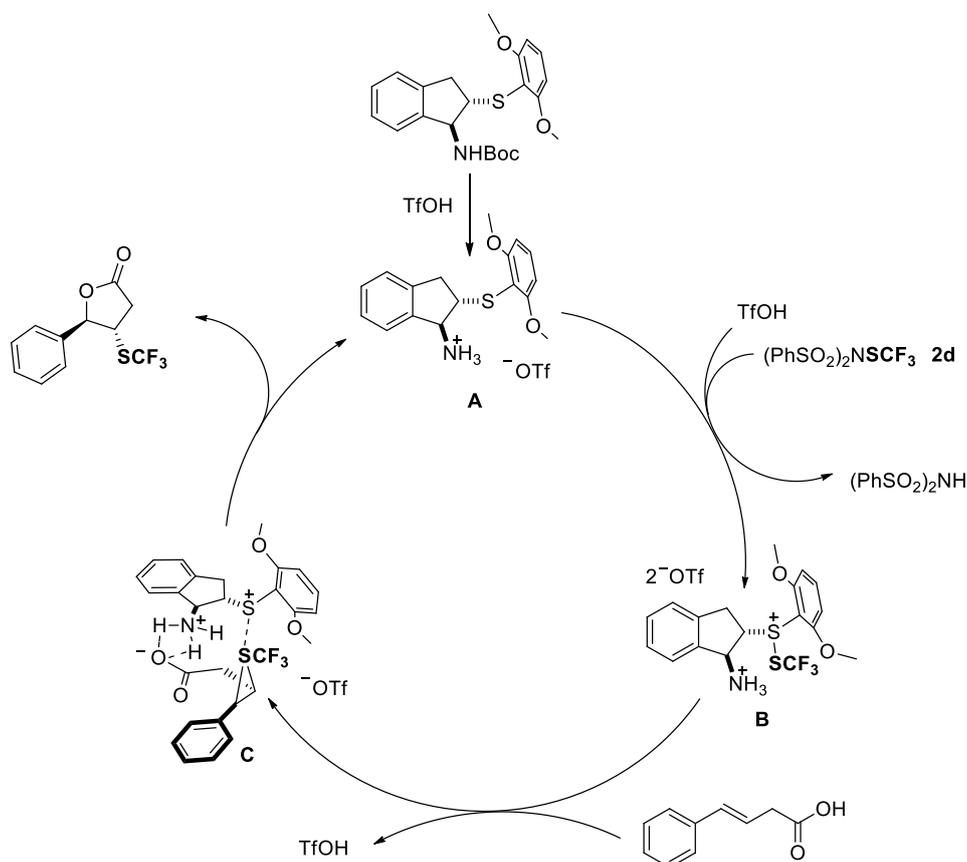
<sup>238</sup> Liao, K.; Zhou, F.; Yu, J.-S.; Gao, W.-M.; Zhou, J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16255–16258.

<sup>239</sup> Hu, L.; Wu, M.; Wan, H.; Wang, J.; Wang, G.; Guo, H.; Sun, S. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 6550–6553.

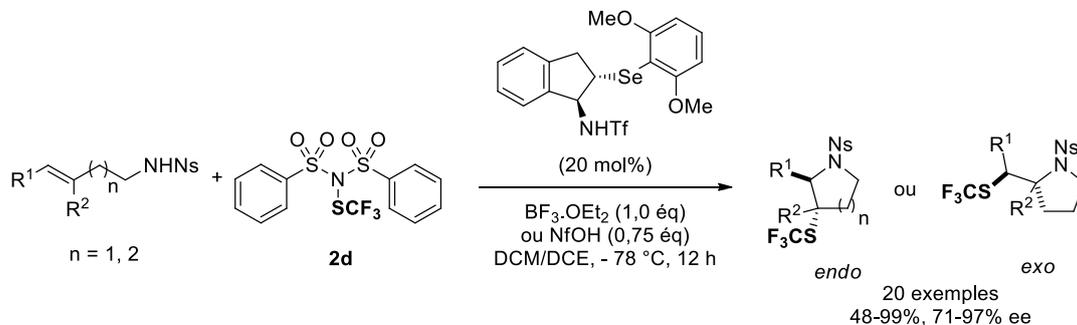
<sup>240</sup> Liu, X.; An, R.; Zhang, X.; Luo, J.; Zhao, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5846–5850.


**Schéma 104 : Trifluorométhylthiolation / lactonisation asymétrique d'alcènes fonctionnalisés**

Quant au mécanisme de la réaction, les auteurs ont supposé qu'il procédait comme décrit dans le Schéma 105. Premièrement, le groupement Boc protégeant la fonction amine du catalyseur est clivé à l'aide de TfOH pour former le triflate **A** correspondant. L'acide triflique permet également l'activation du réactif **2d**, menant à l'introduction du cation  $^+\text{SCF}_3$  sur le produit **A** et générant le sulfénium **B**. En présence de substrat, ce dernier est converti en thiiranium **C**, qui est finalement attaqué par l'atome d'oxygène de la fonction acide afin de fournir le produit attendu. Le mécanisme proposé met ainsi en lumière la double fonctionnalité du catalyseur, qui est non seulement capable de se lier au cation  $^+\text{SCF}_3$ , mais aussi d'orienter le groupement acide carboxylique de façon favorable pour la lactonisation via la formation de liaisons hydrogène.


**Schéma 105 : Mécanisme de trifluorométhylthiolation / lactonisation asymétrique**

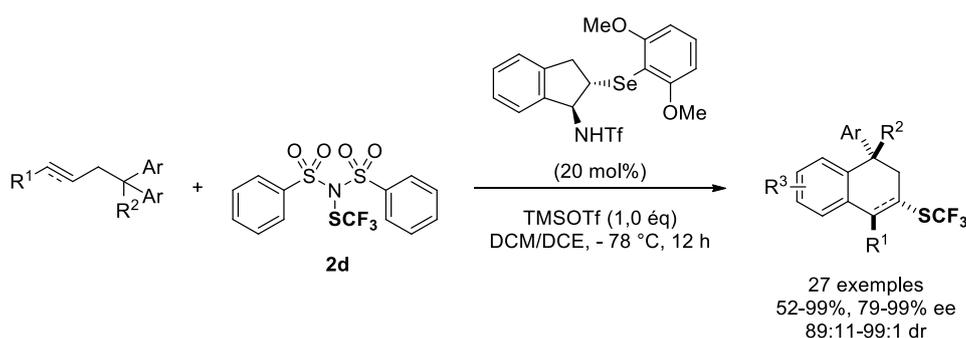
Toujours dans l'optique de développer des réactions de trifluorométhylthiolation cyclisante asymétrique, Zhao et ses collaborateurs ont par la suite tourné leur attention vers des sulfonamides insaturés. Dans des conditions similaires, bien que cette fois en présence d'un catalyseur sélénié et non soufré, ces substrats ont pu être efficacement convertis en azahétérocycles saturés trifluorométhylthiolés (Schéma 106).<sup>241</sup>



**Schéma 106 : Trifluorométhylthiolation cyclisante asymétrique de sulfonamides insaturés (Ns = 4-nitrobenzènesulfonyl ; Nf = perfluoro-1-butanesulfonyl)**

Il est important de préciser que si les sulfonamides  $\gamma,\delta$ -insaturés ( $n=1$ ) ont fourni exclusivement les produits de cyclisation *endo*, un problème de régiosélectivité a néanmoins été constaté dans le cas des substrats  $\delta,\varepsilon$ -insaturés ( $n=2$ ). En effet, différents isomères ont été obtenus en fonction de la nature du groupe R<sup>1</sup>. Pour les substituants aliphatiques, le produit *exo* est majoritaire, tandis que le produit *endo* est principalement observé pour les groupements aryles.

Pour finir, cette méthodologie a également pu être adoptée pour la synthèse de tétrahydronaphthalènes SCF<sub>3</sub> grâce à la trifluorométhylthiolation énantiosélective cyclisante d'alcènes et d'alcynes porteurs de *gem*-diaryles (Schéma 107).<sup>242</sup>



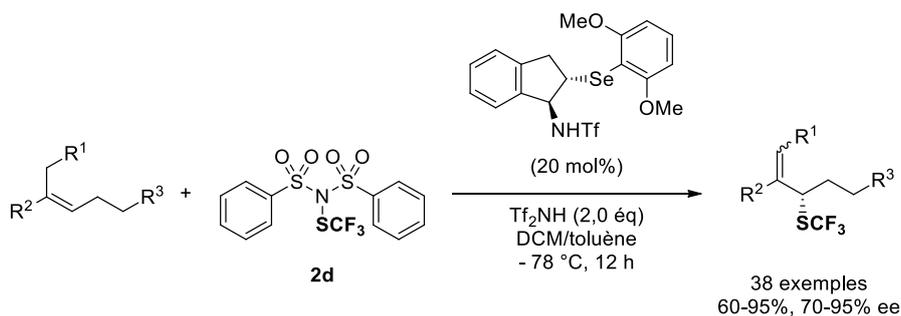
**Schéma 107 : Trifluorométhylthiolation énantiosélective cyclisante d'alcènes porteurs de *gem*-diaryles**

En complément des réactions tandem d'introduction du motif SCF<sub>3</sub> sur des alcènes fonctionnalisés suivie d'une cyclisation intramoléculaire, le groupe de Zhao a aussi démontré la possibilité d'effectuer des réactions de trifluorométhylthiolation allylique sur la même classe de

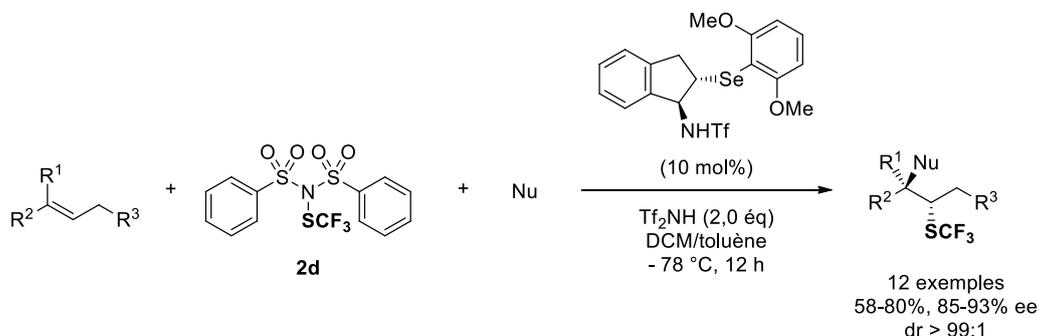
<sup>241</sup> Luo, J.; Liu, Y.; Zhao, X. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3434–3437.

<sup>242</sup> Luo, J.; Cao, Q.; Cao, X.; Zhao, X. *Nat. Commun.* **2018**, DOI: 10.1038/s41467-018-02955-0.

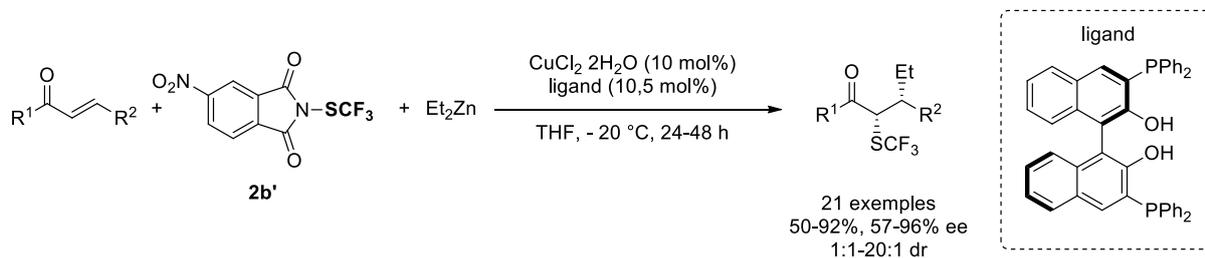
substrats, à l'aide du même système réactionnel alliant le réactif **2d** et un séléniure chiral dérivé de l'indane (Schéma 108).<sup>243</sup>



Dans le cas où un nucléophile distinct du substrat est ajouté au milieu, ces conditions permettent la difonctionnalisation d'alcènes, par l'introduction simultanée du motif SCF<sub>3</sub> et d'un groupement -OR, -OH, -SCN ou d'un atome de fluor (Schéma 109).



Le groupe de Wang s'est quant à lui intéressé au transfert du groupe SCF<sub>3</sub> et d'une chaîne éthyle sur des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées, s'appuyant pour ce faire sur la catalyse au cuivre associée à un ligand binol-phos (Schéma 110).<sup>244</sup>



### I.1.1.2. Via un réactif chiral de trifluorométhylthiolation

Comme explicité dans la partie I.1.1.1, nombre des réactions de trifluorométhylthiolation énantiosélective reposent sur l'association d'une source achirale de SCF<sub>3</sub> et d'un catalyseur

<sup>243</sup> Liu, X.; Liang, Y.; Ji, J.; Luo, J.; Zhao, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4782–4786.

<sup>244</sup> Jin, M. Y.; Li, J.; Hueng, R.; Zhou, Y.; Chung, L. W.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 4581–4584.

chiral organique ou organométallique. Ainsi, l'introduction du motif SCF<sub>3</sub> et l'induction de la chiralité sont dûes à deux espèces distinctes. Le groupe de Shen a cependant envisagé la trifluorométhylthiolation asymétrique sous un autre angle, proposant l'utilisation d'un seul et même réactif énantiopur pour remplir ces deux fonctions.<sup>245</sup> Dans cet objectif, deux familles de molécules ont été synthétisées : des dérivés du camphorsultame (**9a-c**) et d'oxazolidinones (**9d-f**) (Schéma 111).

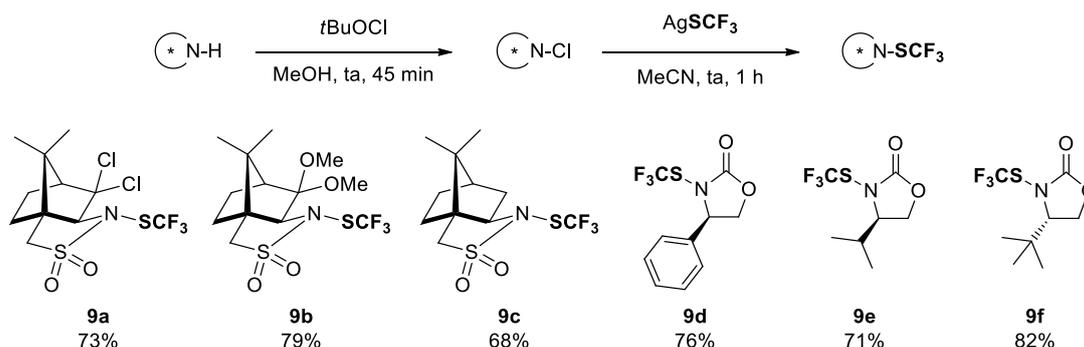
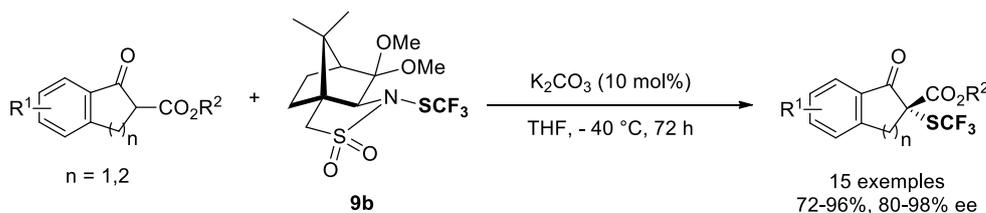


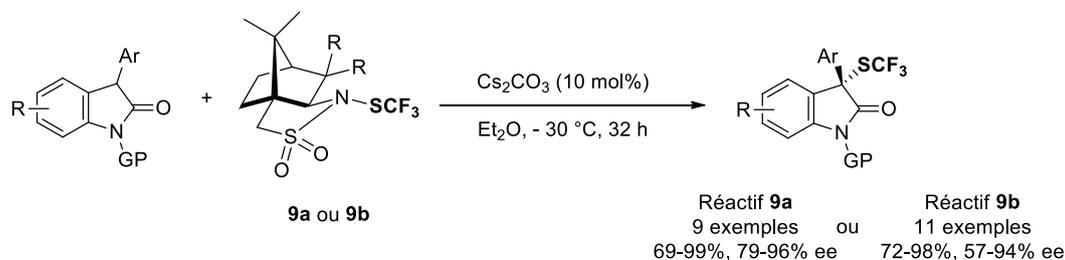
Schéma 111 : Synthèse des réactifs chiraux de trifluorométhylthiolation

Il s'est néanmoins avéré que la première catégorie témoignait de l'efficacité la plus importante en termes d'énantiosélectivité. Ainsi, l'exploitation des réactifs **9a** et **9b** a permis la trifluorométhylthiolation de  $\beta$ -céto esters, d'oxindoles, mais aussi de benzofuranones, jusque-là inédite, avec des rendements et des excès énantiomériques modérés à excellents (Schéma 112).

a) Trifluorométhylthiolation énantiosélective de  $\beta$ -céto esters



b) Trifluorométhylthiolation énantiosélective d'oxindoles



<sup>245</sup> Zhang, H.; Leng, X.; Wan, X.; Shen, Q. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1051–1057.

c) Trifluorométhylthiolation énantiosélective de benzofuranones

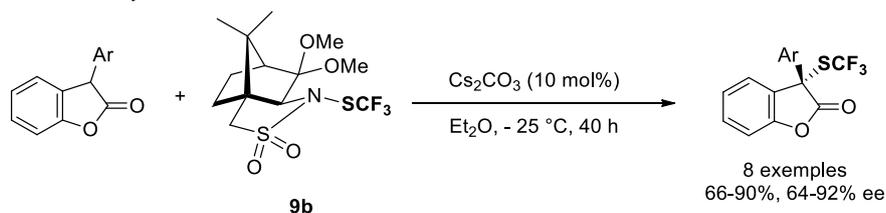


Schéma 112 : Champ d'application des réactifs 9a et 9b

### I.1.2. Réaction diastéréosélective

En dehors de l'approche énantiosélective, Shen et ses collaborateurs ont également rapporté un unique exemple de trifluorométhylthiolation diastéréosélective.<sup>246</sup> En effet, il a été démontré qu'en présence du sulfénate **5a**, un énolate de lithium dérivé d'une oxazolidinone chirale d'Evans pouvait être converti en son analogue trifluorométhylthiolé avec un excellent dr (rapport diastéréoisomérique) (Schéma 113). Le rendement reste cependant faible, et la réaction n'a pas été investiguée plus avant, ce seul exemple ayant été décrit dans l'article de Shen.

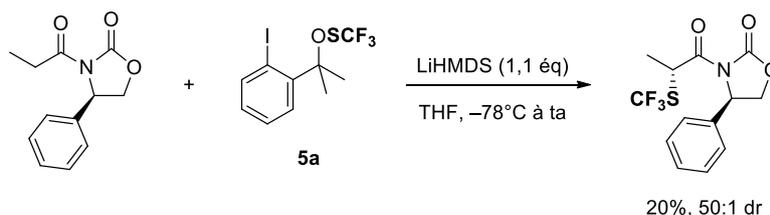


Schéma 113 : Trifluorométhylthiolation diastéréosélective d'une oxazolidinone chirale

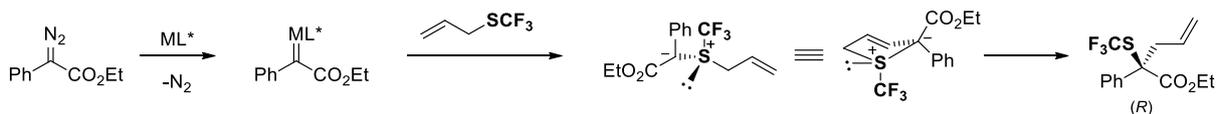
## I.2. Approche par « briques moléculaires »

Comparée aux stratégies basées sur la trifluorométhylthiolation directe, la construction de centres stéréogènes par assemblage de briques moléculaires pré-fonctionnalisées par le motif SCF<sub>3</sub> a été moins plébiscitée, seuls deux articles à ce sujet ayant été publiés à ce jour.

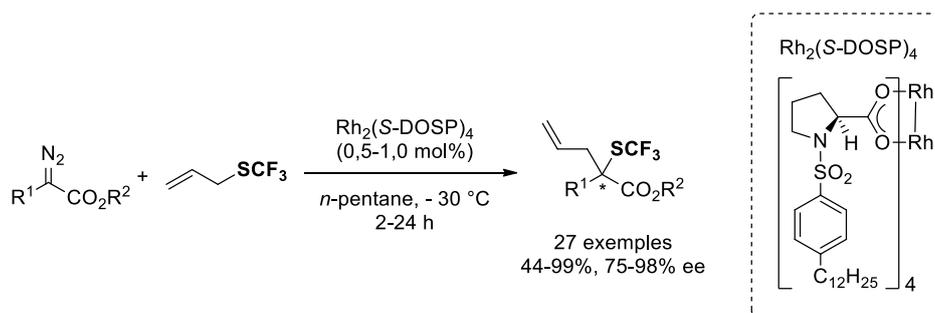
Le premier d'entre eux, attribuable au groupe de Wang, est une variante asymétrique de la réaction de Doyle-Kirmse. Le groupement SCF<sub>3</sub> provient d'un thioéther allylique, qui réagit avec un complexe métallo-carbène issu de la réaction d'un diazoester et d'un catalyseur métallique porteur d'un ligand chiral pour former un ylure de sulfonium asymétrique. Celui-ci subit finalement un réarrangement sigmatropique [2,3] permettant de transférer la chiralité de l'atome de soufre vers un carbone (Schéma 114).<sup>247</sup>

<sup>246</sup> Shao, X.; Wang, X.; Yang, T.; Lu, L.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3457–3460.

<sup>247</sup> Zhang, Z.; Sheng, Z.; Yu, W.; Wu, G.; Zhang, R.; Chu, W.-D.; Zhang, Y.; Wang, J. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 970–976.

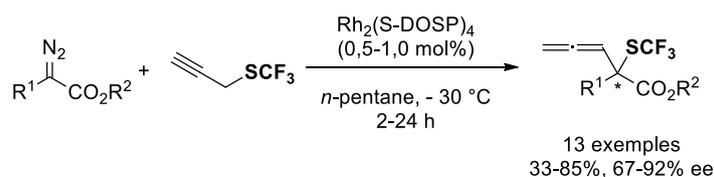

**Schéma 114 : Mécanisme proposé pour la réaction de Doyle-Kirmse énantiosélective**

Ainsi, en utilisant un catalyseur au rhodium (II), Rh<sub>2</sub>(S-DOSP)<sub>4</sub>, un large panel de diazoesters aromatiques ou vinyliques ont pu être convertis en sulfures trifluorométhylés (*R*) avec des rendements et excès énantiomériques bons à excellents (Schéma 115).


**Schéma 115 : Réarrangement sigmatropique [2,3] à partir de diazoesters et d'un thioéther allylique**

Outre le rhodium, il a été montré que le cuivre, plus économique, pouvait également jouer le rôle de catalyseur sous sa forme Cu(MeCN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> en présence d'un ligand chiral, bien qu'avec une efficacité moindre en termes d'énantiosélectivité dans le cas des composés diazoïques vinyliques.

De plus, les thioéthers propargyliques sont aussi compatibles avec les conditions réactionnelles, permettant la formation de sulfures trifluorométhylés alléniques (Schéma 116).


**Schéma 116 : Réarrangement sigmatropique [2,3] à partir de diazoesters et d'un thioéther propargylique**

Le groupe de Zhao, quant à lui, s'est focalisé sur une réaction de type Mannich, impliquant des briques moléculaires trifluorométhylthiolées différentes, à savoir des dérivés de 2-SCF<sub>3</sub> acétonitrile aryliques ou hétéroaryliques. En faisant réagir ces substrats avec des imines *N*-Boc, en présence d'une phosphine chirale et d'acrylate de méthyle, il leur a ainsi été possible de générer des molécules disposant de deux centres stéréogènes quaternaires contigus porteurs des groupements cyano et SCF<sub>3</sub> (Schéma 117).<sup>248</sup>

<sup>248</sup> Xu, L.; Wang, H.; Zheng, C.; Zhao, G. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2942–2948.

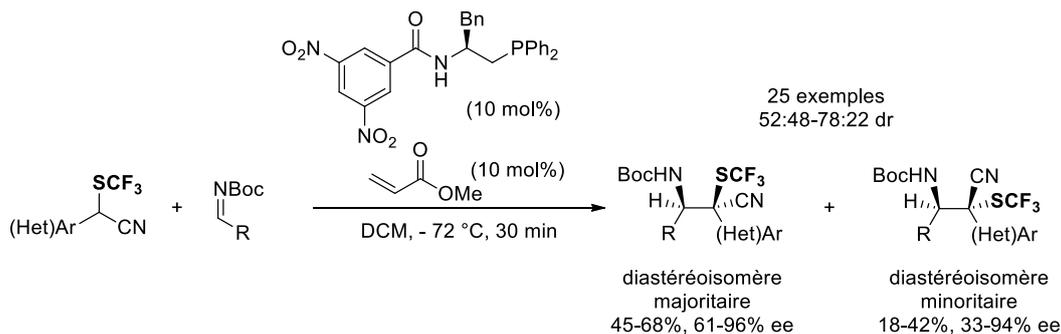


Schéma 117 : Réaction énantiosélective de type Mannich

Les produits attendus ont pu être obtenus avec des excès diastéréoisomériques modérés, menant ainsi à des rendements individuels limités pour chaque stéréoisomère. Quant à l'énantiosélectivité, des valeurs faibles à excellentes ont été mesurées.

Pour ce qui est du mécanisme, la réaction est déclenchée par la formation de l'adduit zwitterionique **A** à partir des deux composants du système catalytique, l'acrylate de méthyle et la phosphine chirale. Cet adduit permet la déprotonation du substrat porteur de SCF<sub>3</sub>, générant de ce fait la paire d'ions **B**, qui réagit par la suite avec l'imine *N*-Boc, fournissant l'intermédiaire **D** via l'état de transition **C**. Pour finir, un échange de proton entre ledit intermédiaire **D** et la brique moléculaire SCF<sub>3</sub> aboutit sur l'obtention des deux diastéréoisomères attendus et la régénération de l'espèce **B** (Schéma 118).

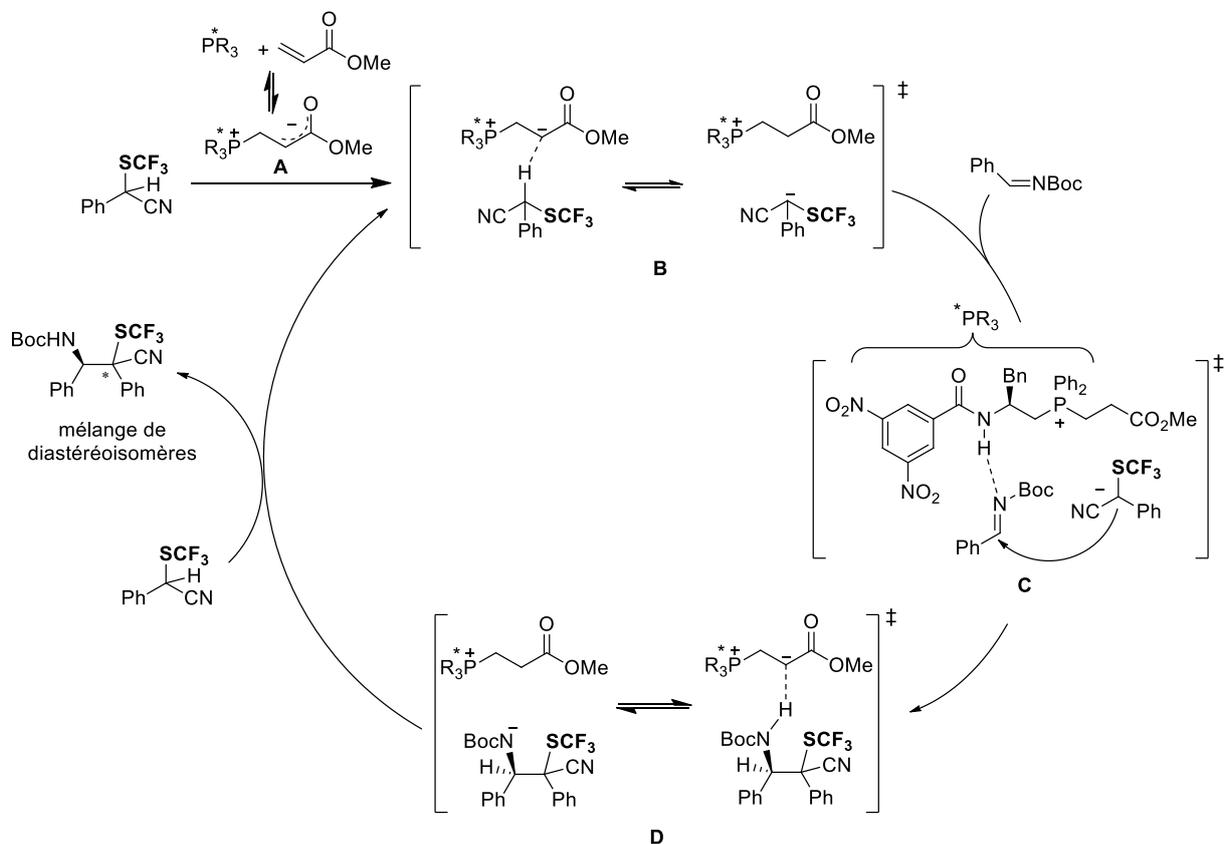
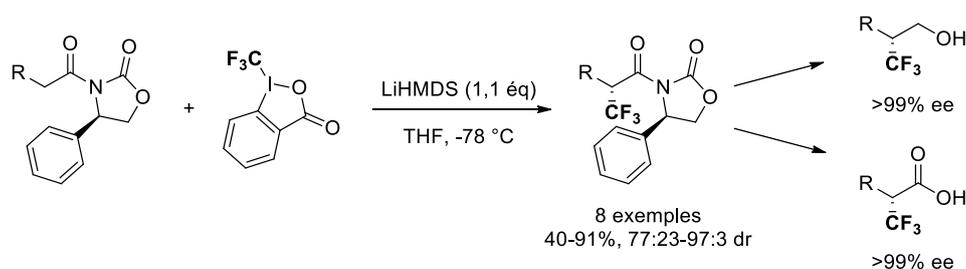


Schéma 118 : Mécanisme de la réaction énantiosélective de type Mannich

## II. Trifluorométhylthiolation électrophile diastéréosélective d'oxazolidinones chirales

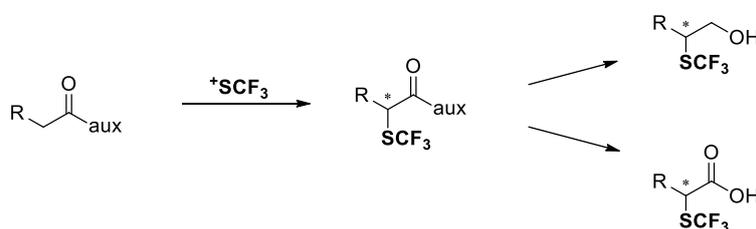
### II.1. Concept et mise en œuvre

Comme décrit dans la partie I, la très grande majorité des stratégies élaborées pour la construction de centres stéréogènes porteurs du motif SCF<sub>3</sub> s'appuie sur des réactions énantiosélectives. Malgré leur efficacité certaine, ces méthodes autorisent uniquement la synthèse de molécules énanti enrichies, et non énantio pures. Afin d'accéder à la pureté optique, il nous semblait intéressant de nous focaliser sur un procédé diastéréosélectif permettant une séparation des diastéréoisomères sur gel de silice le cas échéant. Précédemment, au sein de notre groupe, une méthodologie permettant l'obtention d'alcools  $\beta$ -CF<sub>3</sub> et d'acides carboxyliques  $\alpha$ -CF<sub>3</sub> avec des excès énantiomériques supérieurs à 99% a été développée au moyen de la trifluorométhylation diastéréosélective d'oxazolidinones d'Evans (Schéma 119).<sup>249</sup>



**Schéma 119 : Trifluorométhylation diastéréosélective d'oxazolidinones d'Evans**

Il nous paraissait possible d'étendre ce concept à la trifluorométhylthiolation, et ainsi de pouvoir produire des alcools  $\beta$ -SCF<sub>3</sub> et des acides carboxyliques  $\alpha$ -SCF<sub>3</sub> énantio purs après une séparation préalable des diastéréoisomères et un clivage de l'auxiliaire chiral (Schéma 120).



**Schéma 120 : Projet de trifluorométhylthiolation diastéréosélective d'oxazolidinones d'Evans pour la synthèse d'alcools  $\beta$ -SCF<sub>3</sub> et d'acides carboxyliques  $\alpha$ -SCF<sub>3</sub> (aux = auxiliaire chiral)**

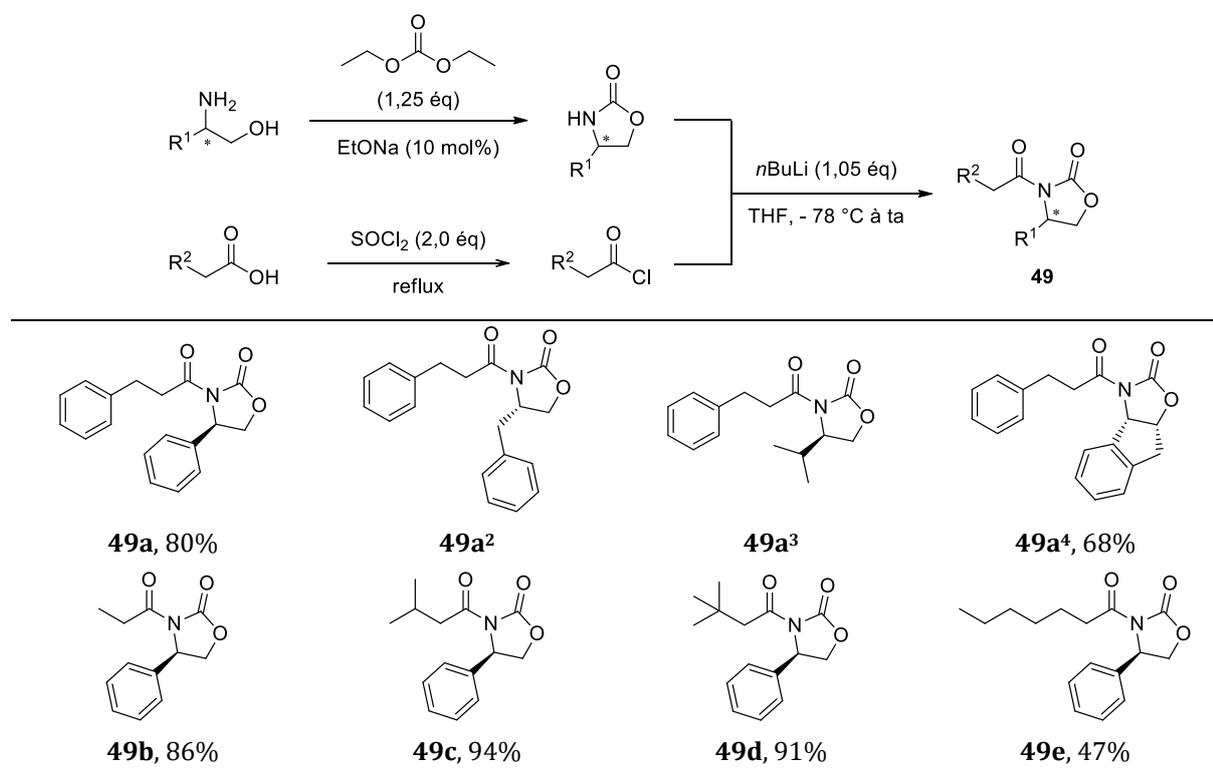
Cette supposition a qui plus est été étayée par les travaux de Shen, témoignant de la viabilité de la première étape de transfert du motif SCF<sub>3</sub> (Schéma 113).<sup>246</sup> De plus, il est intéressant de

<sup>249</sup> Matoušek, V.; Togni, A.; Bizet, V.; Cahard, D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5762–5765.

mentionner qu'aucune stratégie n'a été décrite à ce jour pour la synthèse d'acides carboxyliques  $\alpha$ -SCF<sub>3</sub> chiraux par trifluorométhylthiolation directe, et que, pour ce qui est des alcools, seul le groupe de Sun s'y est attaché, sans grand succès, la méthodologie adoptée ne permettant d'accéder qu'à un excès énantiomérique de 11% (Schéma 103).<sup>239</sup> Pour ce qui est de notre approche, il faudra trouver les conditions de clivage de l'auxiliaire chiral et s'assurer de la rétention de l'information chirale du centre stéréogène créé par la trifluorométhylthiolation.

### II.1.1. Synthèse des substrats

Afin de mettre en œuvre la réaction envisagée, nous nous sommes dans un premier temps consacrés à la préparation des substrats. Pour les obtenir, nous avons tout d'abord synthétisé les auxiliaires chiraux, à partir des amino alcools énantiopurs appropriés et de diéthylcarbonate.<sup>250</sup> Une fois produits, lesdits auxiliaires ont été mis à réagir avec divers chlorures d'acides en présence de *n*BuLi, selon la procédure utilisée précédemment dans notre groupe.<sup>249</sup> Dans le cas où les chlorures d'acides n'étaient pas commercialisés, ceux-ci ont été produits à partir des acides carboxyliques correspondants et de chlorure de thionyle, sans purification additionnelle.<sup>251</sup> De cette façon, nous avons pu isoler vingt-deux dérivés d'oxazolidinones avec des rendements faibles à excellents, que nous n'avons pas cherché à optimiser davantage (Tableau 19).

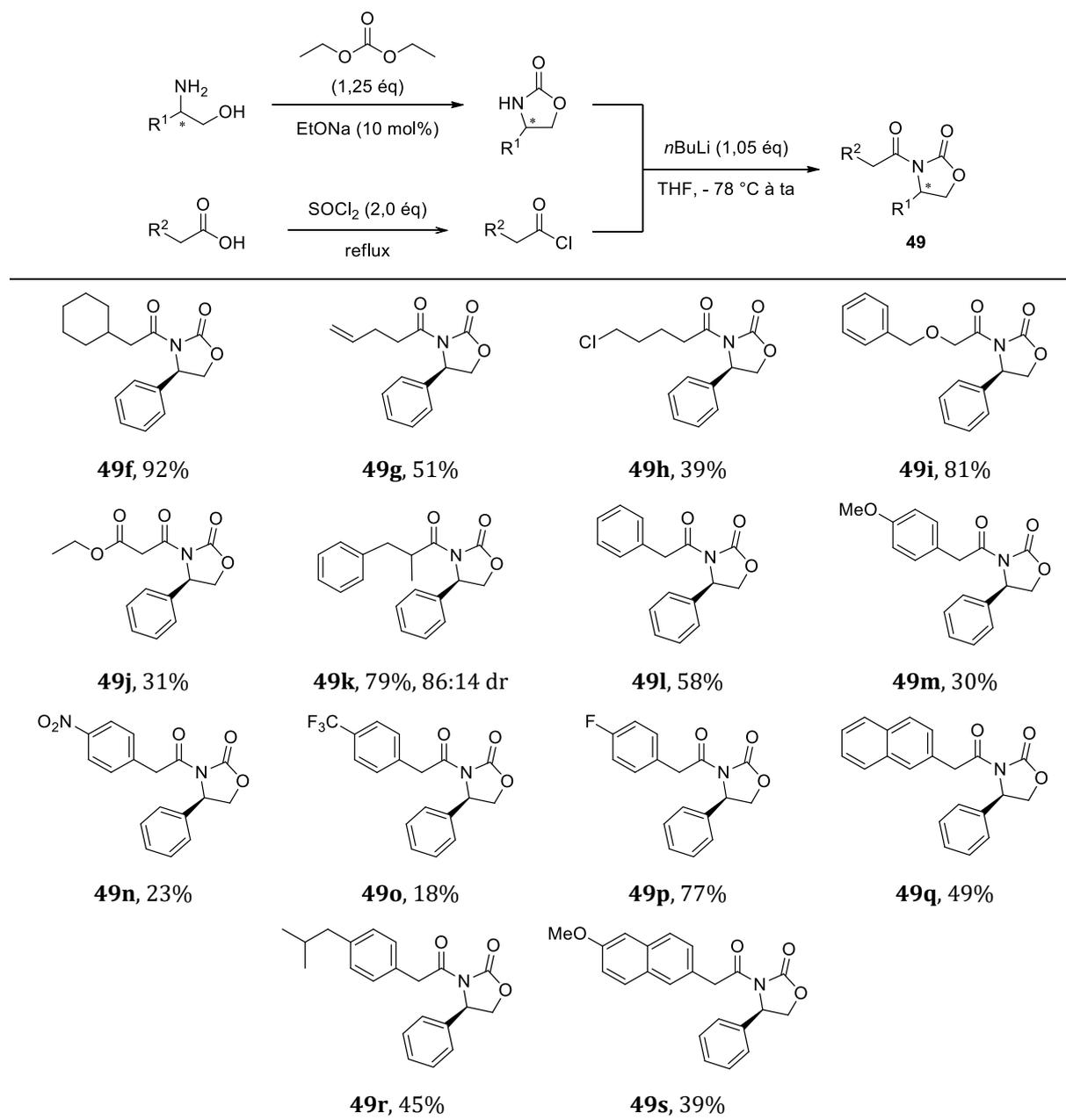


Rendements en produits purs isolés. Les produits 49a<sup>2</sup> et 49a<sup>3</sup> étaient disponibles au laboratoire.

**Tableau 19 : Synthèse des substrats**

<sup>250</sup> Rein, K.; Goicoechea-Pappas, M.; Anklekar, T. V.; Hart, G. C.; Smith, G. A.; Gawley, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2211–2217.

<sup>251</sup> Yu, J.-W.; Mao, S.; Wang, Y.-Q. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1575–1580.



Rendements en produits purs isolés.

Tableau 19 (suite) : Synthèse des substrats

Il est à noter que le composé **49k**, présentant un atome de carbone tertiaire en  $\alpha$  du groupe carbonyle, a été quant à lui obtenu à partir du substrat **49b** et de bromure de benzyle en présence de LiHMDS.<sup>252</sup>

### II.1.1. Synthèse des réactifs de trifluorométhylthiolation électrophile

Pour mener à bien les premiers essais d'exécution de la réaction souhaitée, nous avons sélectionné trois réactifs de trifluorométhylthiolation électrophile : le phthalimide  $N$ -SCF<sub>3</sub> **2b**, la

<sup>252</sup> Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739.

saccharine *N*-SCF<sub>3</sub> **2c** et le sulfonimide *N*-SCF<sub>3</sub> **2d**. Ceux-ci présentent l'avantage d'être non seulement aisément synthétisables, mais aussi de ne pas usuellement requérir une activation extérieure afin de pouvoir réagir avec des nucléophiles. De plus, ils démontrent d'une capacité à transmettre le cation <sup>+</sup>SCF<sub>3</sub> accrue par rapport aux sulfénates **5a** et **5b**.<sup>253</sup> Parmi eux, il est intéressant de noter que le sulfonimide **2d** est une meilleure source de SCF<sub>3</sub> électrophile que la saccharine *N*-SCF<sub>3</sub> **2c**, qui surpasse elle-même le phthalimide *N*-SCF<sub>3</sub> **2b**.<sup>254</sup>

Ces trois réactifs ont été produits à partir des dérivés bromés ou chlorés correspondants et de AgSCF<sub>3</sub> (Schéma 121).

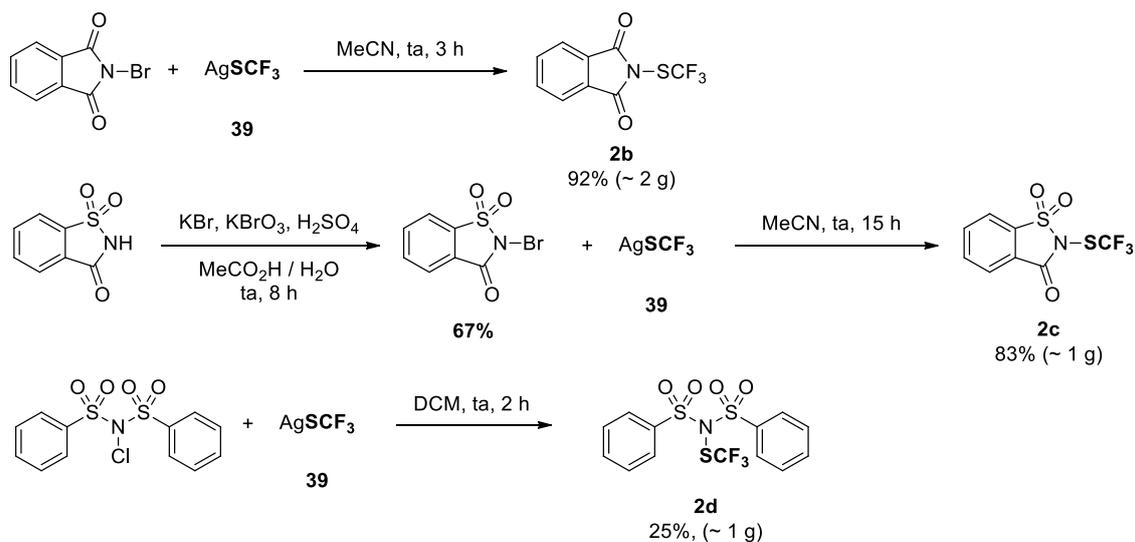


Schéma 121 : Synthèse des réactifs **2b**, **2c** et **2d**

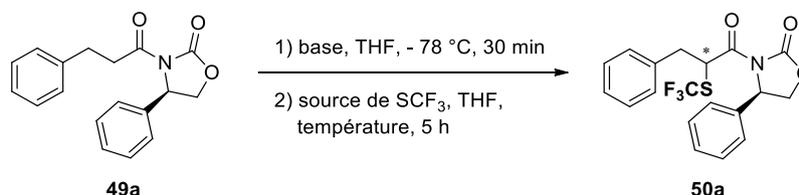
Si les produits **2b** et **2c** ont été isolés sans encombre, il est néanmoins nécessaire de préciser que la purification du réactif **2d** s'est avérée problématique. Le groupe de Shen avait déjà constaté cette difficulté et proposé une méthode reposant sur de multiples extractions du produit brut huileux à l'aide d'éther de pétrole, suivie de l'évaporation dudit solvant, pour obtenir le réactif **2b** sous forme solide.<sup>40</sup> Néanmoins, lorsque nous avons tenté de reproduire cette procédure, le produit attendu a été retrouvé impur, en mélange avec 5% de sulfonimide hydrolysée, et sous forme d'huile. Réaliser davantage d'extractions ne s'est pas soldé par de meilleurs résultats. Ainsi, le sulfonimide a été préparé avec un rendement moindre, légèrement impur, et a été utilisé par la suite sous forme d'une solution dans le THF anhydre (ce dernier étant le solvant sélectionné pour la réaction de trifluorométhylthiolation).

<sup>253</sup> a) Li, M.; Guo, J.; Xue, X.-S.; Cheng, J.-P. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 264–267. b) Li, M.; Zheng, H.; Xue, X.; Cheng, J. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1278–1285.

<sup>254</sup> Xue, X.-S.; Zhang, J.; Yang, J.-D.; Zheng, H.; Mayr, H.; Cheng, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, DOI: 10.1002/anie.201805859.

## II.1.2. Optimisation des conditions réactionnelles

Dans l'objectif de mettre à l'épreuve notre concept, nous avons dans un premier temps choisi l'oxazolidinone **49a** dérivée du chlorure d'hydrocinnamoyl en tant que substrat. Nous avons ainsi pu constater que le produit **49a** pouvait être déprotoné à l'aide de bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LiHMDS) à -78 °C dans le THF pour préparer l'énolate de lithium correspondant, capable de réagir lui-même efficacement avec la saccharine *N*-SCF<sub>3</sub> **2c** pour fournir le produit **50a** avec un excellent taux de conversion de 88% (Tableau 20, entrée 1). La diastéréosélectivité, en revanche, s'est montrée moins satisfaisante, le dr (rapport diastéréoisomérique) alors observé ne s'élevant qu'à 67:33. Malgré ce résultat décevant, nous avons pu nous assurer que les deux diastéréoisomères étaient facilement séparables par chromatographie sur colonne, information particulièrement encourageante considérant notre objectif de production d'espèces énantiopures.



Entrée	Source de SCF <sub>3</sub>	Base	Température (°C)	Conversion <sup>a,b</sup> (%)	dr <sup>c</sup>
Variation de la température					
1	réactif <b>2c</b> (1,1 éq)	LiHMDS (1,2 éq)	- 78 à - 20	88	67:33
2	réactif <b>2c</b> (1,1 éq)	LiHMDS (1,2 éq)	- 78	86	94:6
Variation des quantités de réactif de trifluorométhylthiation					
3	réactif <b>2c</b> (1,2 éq)	LiHMDS (1,2 éq)	- 78	82	94:6
Variation du réactif de trifluorométhylthiation					
4	réactif <b>2b</b> (1,1 éq)	LiHMDS (1,2 éq)	- 78	99 (85)	93:7
5	réactif <b>2d</b> (1,1 éq)	LiHMDS (1,2 éq)	- 78	84	95:5
Variation de la base					
6	réactif <b>2b</b> (1,1 éq)	NaHMDS (1,2 éq)	- 78	77	77:23
7	réactif <b>2b</b> (1,1 éq)	KHMDS (1,2 éq)	- 78	75	81:19

<sup>a</sup> Les conversions indiquées ont été déterminées par RMN <sup>1</sup>H des bruts réactionnels. <sup>b</sup> Les rendements en produits purs isolés sont indiqués entre parenthèses. <sup>c</sup> Les dr indiqués ont été déterminés par RMN <sup>19</sup>F des bruts réactionnels.

Tableau 20 : Optimisation des conditions réactionnelles

Lors de notre premier essai, nous avons laissé la température remonter jusqu'à - 20 °C après l'addition du réactif de trifluorométhylthiolation. Il nous paraissait plausible que la diastéréosélectivité puisse être améliorée en maintenant le milieu réactionnel à - 78 °C jusqu'à la fin de la réaction ; et c'est effectivement ce qui a été observé, le dr augmentant dans ces conditions jusqu'à 94:6 (Tableau 20, entrée 2).

Nous avons ensuite souhaité vérifier s'il était possible d'atteindre un taux de conversion et un dr plus élevé en investissant des quantités plus importantes de réactif **2c** (Tableau 20, entrée 3). Cependant, des résultats virtuellement identiques ont été obtenus, nous convaincant de poursuivre nos investigations avec 1,1 équivalents de source de SCF<sub>3</sub> électrophile.

Par la suite, nous avons également comparé l'efficacité des espèces **2b**, **2c** et **2d** au sein de cette réaction : le phthalimide *N*-SCF<sub>3</sub> **2b** a permis pour la première fois la conversion totale du substrat, avec un dr légèrement inférieur de 93:7, tandis que l'utilisation du sulfonimide **2d** a abouti à un rendement plus faible de 84% et à une diastéréosélectivité quasiment identique de 95:5 (Tableau 20, entrées 4,5). Etant donné la possibilité avérée de séparer les deux diastéréoisomères, l'exploitation du phthalimide *N*-SCF<sub>3</sub> **2b** nous a semblé représenter la meilleure des trois options.

Outre le réactif de trifluorométhylthiolation, la nature de la base a aussi été investiguée : toutefois, NaHMDS et KHMDS, deux autres amidures silylés, se sont montrés moins performants que LiHMDS, tant en termes de conversion que de diastéréosélectivité (Tableau 20, entrées 6,7). Pour finir, nous avons évalué différents auxiliaires chiraux : néanmoins, la (*R*)-4-phényl-2-oxazolidinone a révélé être la plus appropriée dans ce cas (Figure 20). En effet, les produits **50a**<sup>2</sup>, **50a**<sup>3</sup> et **50a**<sup>4</sup> ont été isolés avec des rendements ou des dr moindres.

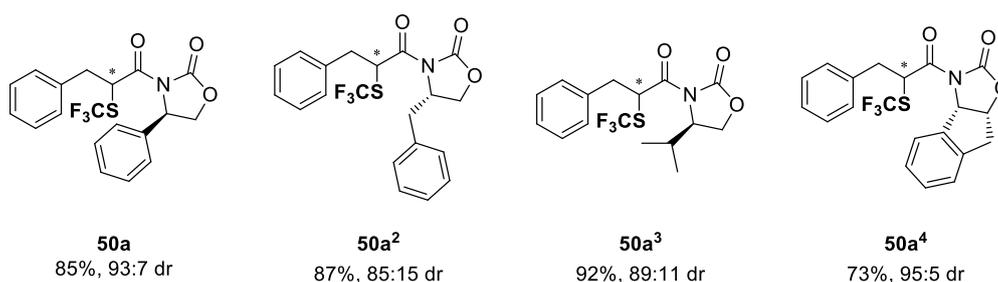


Figure 20 : Sélection de l'auxiliaire chiral

## II.2. Mécanisme et stéréochimie de la réaction

Afin de déterminer la configuration absolue du diastéréoisomère majoritaire obtenu lors de la phase d'optimisation, ce dernier, issu du produit **50a**, a été cristallisé puis analysé par diffraction des rayons X. Ainsi, il a été montré que le centre stéréogène créé lors de la trifluorométhylthiolation était de configuration (*R*), comme le laissait supposer la nature et la configuration de l'auxiliaire chiral (Figure 21).

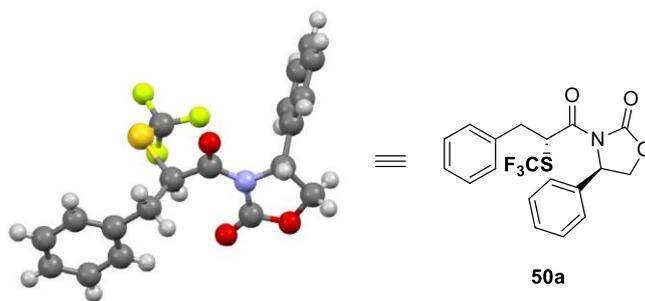


Figure 21 : Structure cristalline du diastéréoisomère majoritaire **50a** déterminée par diffraction des rayons X

Cette information suggère que la réaction a lieu selon le mécanisme représenté en Schéma 122, impliquant dans un premier temps la formation majoritaire d'un énolate de lithium (*Z*) à partir du substrat et de LiHMDS. Ledit énolate est ensuite approché par le réactif **2b** par la face *re*, moins encombrée que la face *si* se trouvant bloquée par le phényle de l'auxiliaire, résultant dans la génération d'un stéréocentre (*R*).

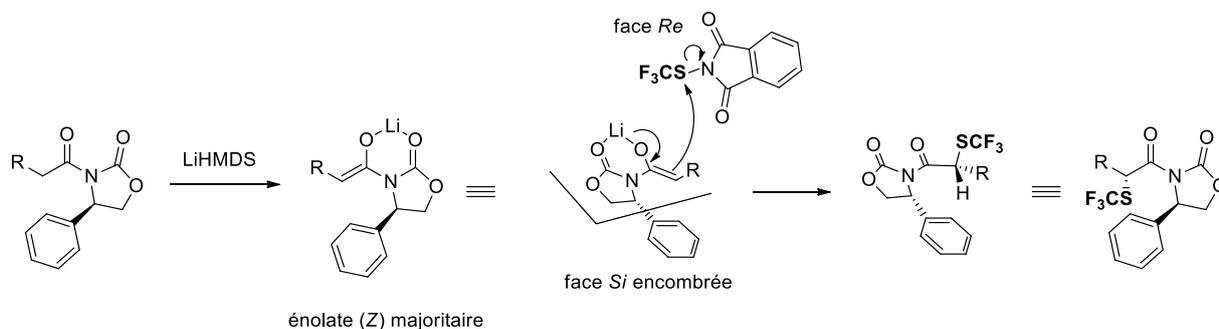


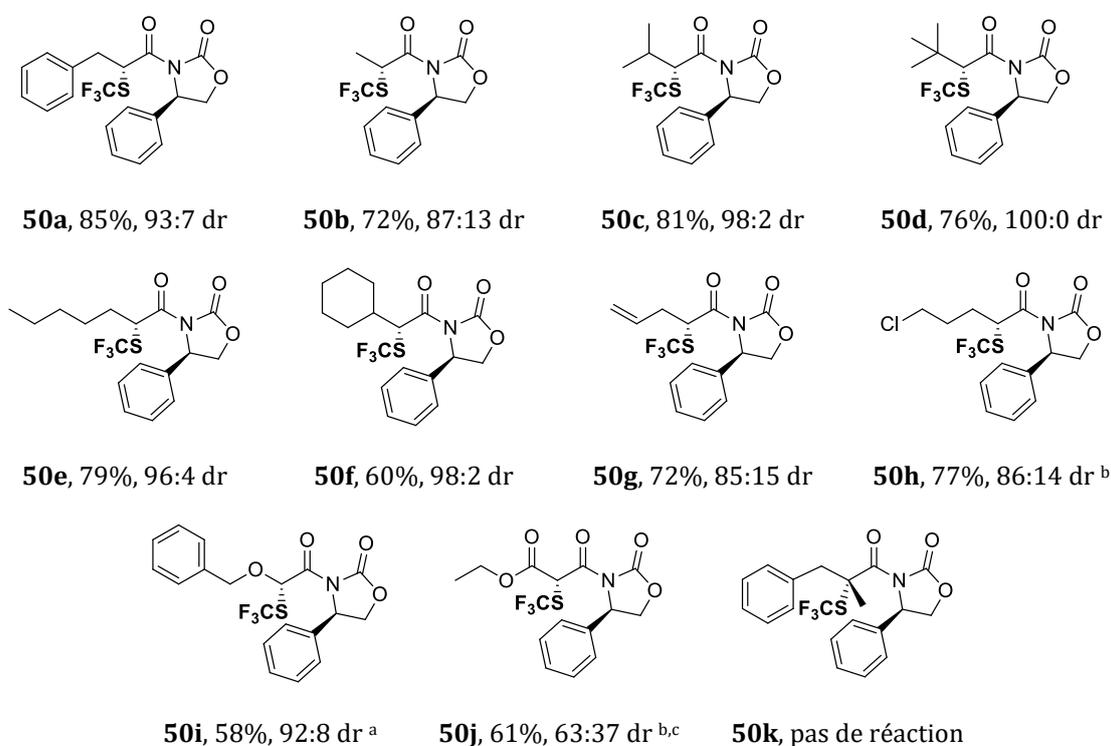
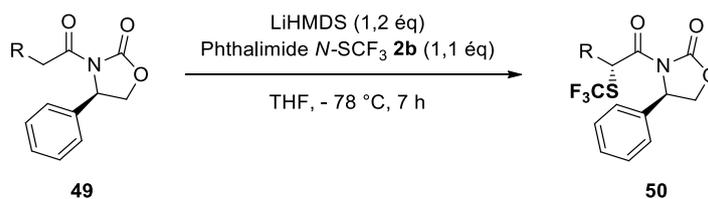
Schéma 122 : Mécanisme supposé de la réaction

## II.3. Etendue de la réaction

### II.3.1. Trifluorométhylthiolation de *N*-acyl oxazolidinones $\alpha$ -substituées par des chaînes aliphatiques

Après avoir mis au point les conditions réactionnelles optimales et confirmé la structure du diastéréoisomère majoritaire, nous nous sommes tournés vers l'étude du champ d'application de la réaction (Tableau 21).

Ainsi, nous avons pu constater que la réaction développée témoignait d'une excellente compatibilité avec les substrats porteurs des chaînes alkyles de diverses longueurs, linéaires comme branchées. En effet, les produits **50a-f** ont pu être isolés avec de bons rendements (60-85%) et dr (87:13 à 100:0). Naturellement, les dérivés d'oxazolidinones disposant de groupements R volumineux ont permis à la réaction de procéder avec une diastéréosélectivité accrue, du fait de leur tendance à favoriser la formation majoritaire de l'énolate de lithium (*Z*) par encombrement stérique.



Conditions r\u00e9actionnelles : substrat (0,25 mmol), LiHMDS (1,2 \u00e9q), THF (0,07 M),  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ , 30 min, puis phthalimide *N*-SCF<sub>3</sub> **2b** (1,1 \u00e9q), THF,  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ , 7 h. Les rendements indiqu\u00e9s sont relatifs aux deux diast\u00e9roisom\u00e8res isol\u00e9s. Dr d\u00e9termin\u00e9s par RMN <sup>19</sup>F. <sup>a</sup> 1.5 \u00e9q. de phthalimide *N*-SCF<sub>3</sub> **2b** ont \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9s. <sup>b</sup> 1.5 \u00e9q. de saccharine *N*-SCF<sub>3</sub> **2c** ont \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9s. <sup>c</sup> Les deux diast\u00e9roisom\u00e8res n'ont pas pu \u00eatre s\u00e9par\u00e9s par chromatographie sur colonne.

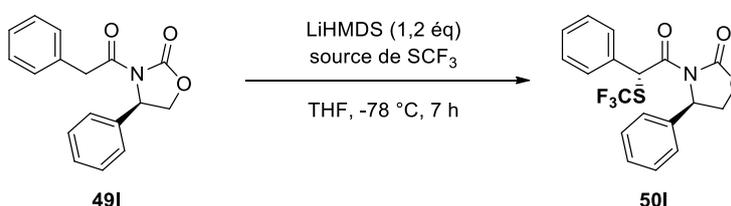
**Tableau 21 : Trifluorom\u00e9thylthiolation diast\u00e9ros\u00e9lective de *N*-acyl oxazolidinones substitu\u00e9es en  $\alpha$  par des cha\u00eenes aliphatiques**

En dehors des cha\u00eenes alkyles, les conditions r\u00e9actionnelles propos\u00e9es sont \u00e9galement compatibles avec des substrats affichant des substituants plus complexes, tels qu'une double liaison C-C terminale ou un atome de chlore, fournissant les produits **50g** et **50h** avec de bons rendements et des dr satisfaisants. La r\u00e9action tol\u00e8re aussi les groupements \u00e9thers (**50i**) ou esters (**50j**), bien que de l\u00e9gers ajustements, dont notamment une augmentation des quantit\u00e9s de r\u00e9actif de trifluorom\u00e9thylthiolation, soit n\u00e9cessaire afin d'obtenir de bons taux de conversion \u00e0 partir de ces substrats. Il est n\u00e9anmoins important de pr\u00e9ciser que dans le cas de **50j**, la diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9 se trouve notablement diminu\u00e9e, ce qui est tr\u00e8s probablement imputable \u00e0 la nature hautement \u00e9nolisable du produit. \u00c0 l'exception de ce dernier cas, l'ensemble des diast\u00e9roisom\u00e8res ont \u00e9t\u00e9 s\u00e9par\u00e9s avec succ\u00e8s par chromatographie sur colonne.

La construction d'un centre quaternaire, quant à elle, s'est révélée plus retorse : le composé **50k** n'a malheureusement jamais pu être généré, et ce même après une augmentation de la température du milieu réactionnel.

### II.3.2. Trifluorométhylthiolation de *N*-acyl oxazolidinones $\alpha$ -substituées par des groupements aryles

Une fois cette première étude réalisée, nous nous sommes intéressés aux substrats substitués en  $\alpha$  par des groupements aryles. Étonnamment, le résultat escompté n'a pas été obtenu pour l'espèce **50l** : en effet, malgré une conversion excellente, une diminution drastique de la diastéréosélectivité a été observée (Tableau 22, entrée 1). De ce fait, une nouvelle optimisation rapide des conditions réactionnelles a été menée à bien.



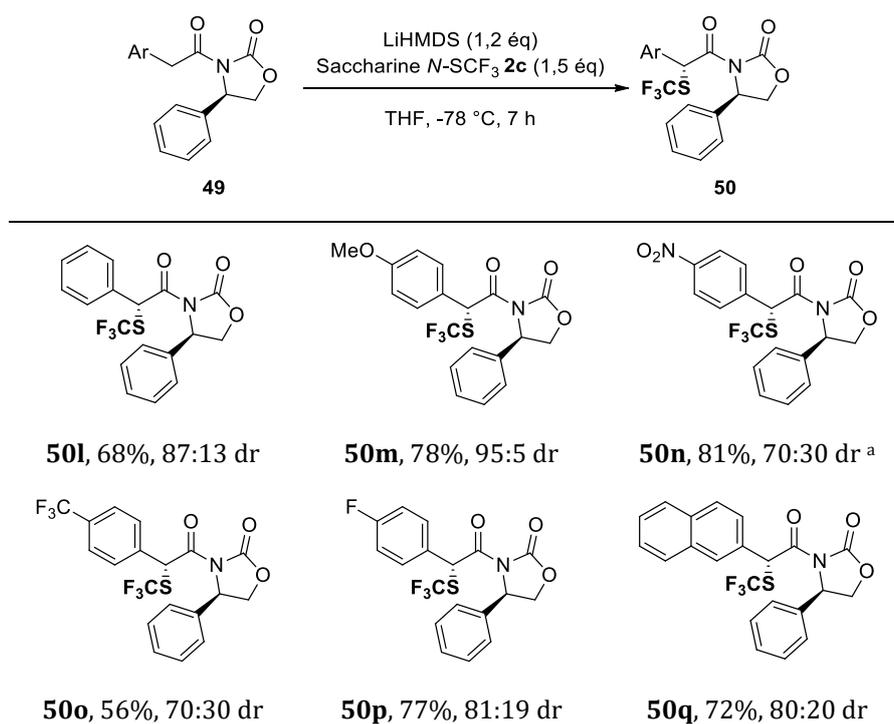
Entrée	Source de SCF <sub>3</sub>	Conversion <sup>a,b</sup> (%)	dr <sup>c</sup>
1	réactif <b>2b</b> (1.1 éq)	99	59:41
2	réactif <b>2c</b> (1.1 éq)	76	72:28
3	réactif <b>2c</b> (1.5 éq)	99	87:13

<sup>a</sup> Les conversions indiquées ont été déterminées par RMN <sup>1</sup>H des bruts réactionnels. <sup>b</sup> Les rendements en produits purs isolés sont indiqués entre parenthèses. <sup>c</sup> Les dr indiqués ont été déterminés par RMN <sup>19</sup>F des bruts réactionnels.

**Tableau 22 : Optimisation des conditions réactionnelles pour les *N*-acyl oxazolidinones  $\alpha$ -substituées par des groupements aryles**

Remplacer le phthalimide *N*-SCF<sub>3</sub> **2b** par la saccharine *N*-SCF<sub>3</sub> **2c** a permis d'augmenter sensiblement le dr jusqu'à 72:28, au détriment, cependant, du rendement (Tableau 22, entrée 2). Toutefois, en augmentant le nombre d'équivalents dudit réactif jusqu'à 1,5, le problème a été résolu : le substrat **49l** est alors entièrement converti, et le produit **50l** est finalement généré avec un dr satisfaisant de 87:13 (Tableau 22, entrée 3). A nouveau, les deux diastéréoisomères ont pu être séparés par chromatographie sur colonne.

Une fois ces conditions nouvellement optimisées déterminées, divers substrats substitués en  $\alpha$  par des groupements aryles ont pu être convertis en leurs analogues trifluorométhylthiolés avec succès (Tableau 23).



Conditions réactionnelles : substrat (0,25 mmol), LiHMDS (1,2 \u00e9q), THF (0.07 M),  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 30 min, puis saccharine N-SCF<sub>3</sub> **2c** (1,5 \u00e9q), THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 7 h. Les rendements indiqu\u00e9s sont relatifs aux deux diast\u00e9roisom\u00e8res isol\u00e9s. Dr d\u00e9termin\u00e9s par RMN <sup>19</sup>F. <sup>a</sup> Les deux diast\u00e9roisom\u00e8res n'ont pas pu \u00eatre s\u00e9par\u00e9s par chromatographie sur colonne.

**Tableau 23 : Trifluorom\u00e9thylthiolation diast\u00e9ros\u00e9lective de N-acyl oxazolidinones substitu\u00e9es en  $\alpha$  par des groupements aryles**

La r\u00e9action est ainsi compatible avec plusieurs esp\u00e8ces aromatiques issues du benz\u00e8ne, substitu\u00e9es ou non en *para* par des groupements \u00e9lectroattracteurs comme \u00e9lectrodonneurs. Toutefois, si les rendements mesur\u00e9s sont globalement similaires dans l'ensemble des cas, les valeurs de dr tendent \u00e0 diminuer en pr\u00e9sence de substituants pauvres en \u00e9lectrons (produits **50n-p**). Au contraire, on constate une l\u00e9g\u00e8re am\u00e9lioration pour les groupes enrichis en \u00e9lectrons (produit **50m**). De plus, un d\u00e9riv\u00e9 naphthal\u00e9nique a \u00e9galement pu \u00eatre converti en son analogue trifluorom\u00e9thylthiol\u00e9 **50q**. Cependant, des pr\u00e9cautions sp\u00e9cifiques ont d\u00f9 \u00eatre prises lors de sa purification : en effet, l'\u00e9pim\u00e9risation du m\u00e9lange de diast\u00e9roisom\u00e8res a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e sur colonne de silice en conditions neutres ou basiques. Fort heureusement, l'ajout de 1% d'acide ac\u00e9tique \u00e0 l'\u00e9luant a permis d'\u00e9viter ce ph\u00e9nom\u00e8ne.

Etant int\u00e9ress\u00e9s par les mol\u00e9cules pr\u00e9sentant une activit\u00e9 biologique, nous avons utilis\u00e9 la m\u00e9thodologie d\u00e9velopp\u00e9e pour la synth\u00e8se de pr\u00e9curseurs d'analogues SCF<sub>3</sub> de l'ibuprof\u00e8ne et du naprox\u00e8ne, deux fameux anti-inflammatoires non st\u00e9ro\u00efdiens (Sch\u00e9ma 123).

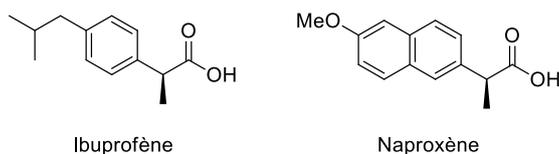


Schéma 123 : Structures de l'ibuprofène et du naproxène

De façon positive, nous avons constaté que les produits **50r** et **50s** pouvaient être isolés avec des rendements élevés et une excellente diastéréosélectivité (Schéma 124). Il est intéressant de mentionner que la réaction supporte bien la montée en échelle, celle-ci ayant été réalisée à partir de 1 mmol de substrat dans les deux cas.

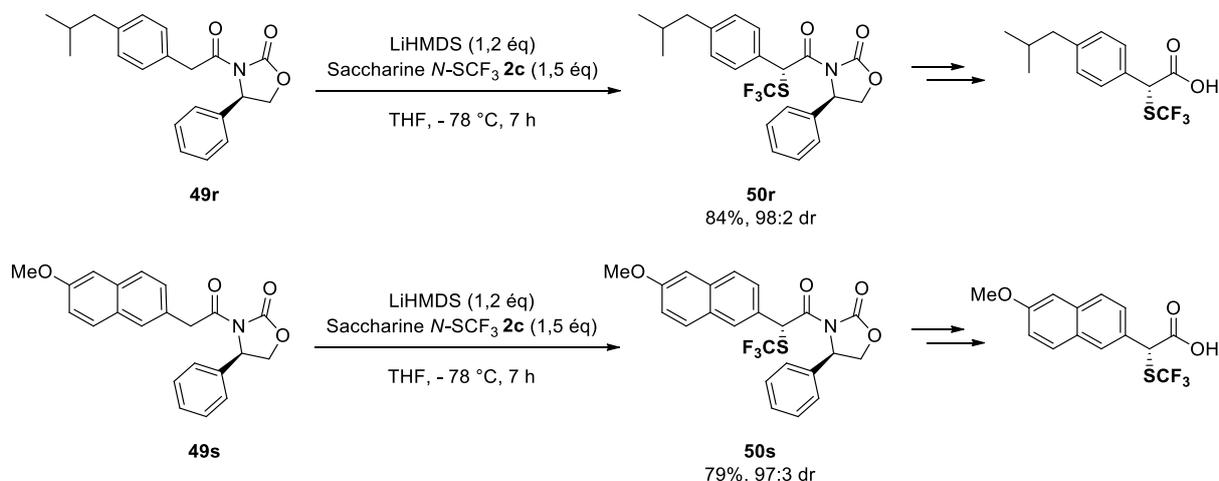


Schéma 124 : Synthèse de deux précurseurs d'analogues SCF<sub>3</sub> de l'ibuprofène et du naproxène

Les espèces **50r** et **50s**, après clivage de l'auxiliaire chiral dans des conditions appropriées, devraient pouvoir fournir les acides correspondants, analogues trifluorométhylthiolés de l'ibuprofène et du naproxène, respectivement. La configuration absolue du centre stéréogène est certes différente, mais il s'agirait là d'une preuve de concept intéressante. De plus, l'autre énantiomère peut être aisément obtenu par simple utilisation de l'antipode de l'auxiliaire chiral.

## II.4. Clivage de l'auxiliaire chiral

### II.4.1. Réduction en alcool

Afin de finalement accéder aux alcools et acides carboxyliques chiraux ciblés, nous nous sommes attachés au clivage de l'auxiliaire chiral. Dans un premiers temps, les produits **50a** et **50r** ont ainsi été réduits en alcools à l'aide de NaBH<sub>4</sub>, fournissant respectivement les espèces **51a** et **51r** avec d'excellents rendements, conformément à la procédure précédemment exploitée dans notre groupe (Schéma 125).<sup>249</sup>

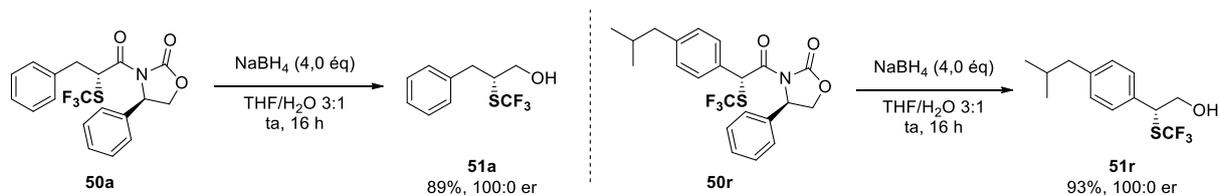


Schéma 125 : Réduction des produits 50a et 50r en alcools (er = rapport énantiomérique)

L'analyse HPLC a qui plus est permis de vérifier la conservation de l'intégrité stéréochimique au cours de cette réduction, un seul et unique énantiomère ayant été obtenu pour le produit **51a**. Ces observations valident l'hypothèse selon laquelle la méthode développée ouvre l'accès à des alcools  $\beta$ -SCF<sub>3</sub> énantiopurs. Il s'agit là d'une amélioration notable vis-à-vis de la méthode proposée par Sun, qui ne permettait pas de préparer les alcools en question avec des ee plus élevés que 11%.<sup>239</sup>

Il est intéressant de mentionner que lorsque nous avons tenté de synthétiser l'alcool **51a** par réduction de l'acide carboxylique correspondant à l'aide de LiAlH<sub>4</sub>, le produit attendu n'a pas été isolé : en effet, le motif SCF<sub>3</sub> a lui-aussi été réduit en thiol, menant ainsi à la formation majoritaire d'un thioalcool (Schéma 126).

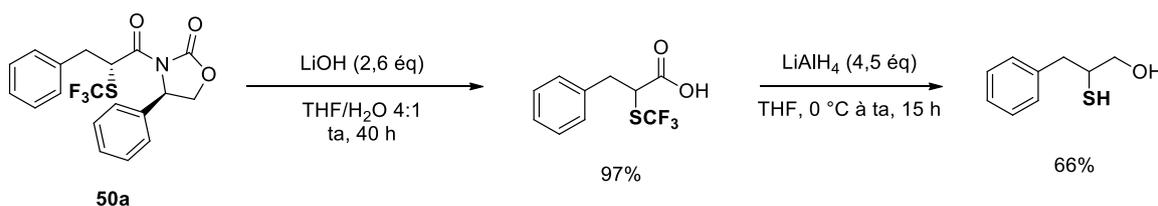


Schéma 126 : Formation d'un thioalcool par réduction d'un acide carboxylique  $\alpha$ -SCF<sub>3</sub> à l'aide de LiAlH<sub>4</sub>

Peu d'exemples de clivages de la liaison S-C du groupement SCF<sub>3</sub> avaient été décrits jusque-là. Le groupe d'Aleïnikov avait notamment mentionné la possibilité de substituer le motif en question à l'aide du nucléophile NaSH, à partir d'un substrat pyridinique<sup>255</sup> ; cependant Iris Kieltsch, doctorante dans le groupe d'Antonio Togni, a quant à elle rapporté que cette méthode semblait incompatible avec les substrats aliphatiques.<sup>256</sup> La réduction dans les conditions de Birch, en présence de sodium dans l'ammoniac liquide est également envisageable et apparaît comme plus générale. Toutefois, cette réaction n'étant pas aisée à mettre en œuvre, l'utilisation de LiAlH<sub>4</sub> pourrait constituer une alternative d'intérêt pour l'obtention de thiols à partir de molécules trifluorométhylthiolées. Il convient de préciser que l'exploitation de la trifluorométhylthiolation pour accéder à des thiols ne nous paraît néanmoins pas des plus stratégiques, tout spécialement en termes économiques. Nous n'avons donc pas poursuivi l'étude de cette réaction.

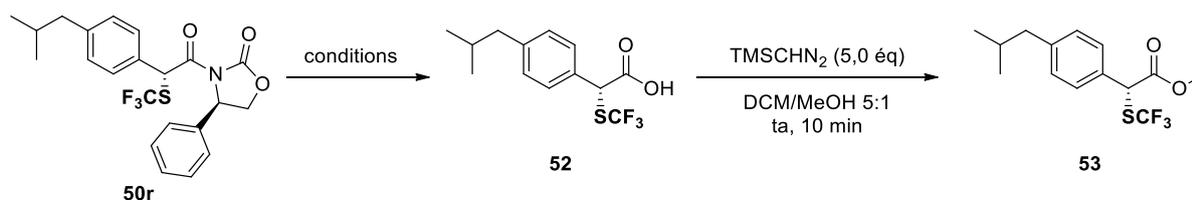
<sup>255</sup> Sipyagin, A. M.; Pal'tsun, S. V.; Pomytkin, I. A.; Aleïnikov, N. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1994**, *30*, 56–59.

<sup>256</sup> Kieltsch, I. *Elektrophile Trifluormethylierung Anwendung von hypervalenten Iodverbindungen*, ETH Zürich, **2008**.

II.4.2. Synthèse des esters  $\alpha$ -SCF<sub>3</sub>

## II.4.2.1. Via estérification des acides carboxyliques correspondants

Après la synthèse d'alcools, nous nous sommes naturellement tournés vers les acides carboxyliques. Pour cela, nous nous sommes intéressés prioritairement au produit **50r**, dans l'objectif de préparer l'analogue de l'ibuprofène mentionné précédemment (partie II.3.2). Les acides carboxyliques étant cependant peu adaptés pour l'analyse HPLC en phase normale, nous avons systématiquement produit l'ester correspondant à l'aide de triméthylsilyldiazométhane (TMSCHN<sub>2</sub>) et de méthanol afin de pouvoir déterminer les rapports énantiomériques (er) par HPLC.<sup>257</sup> Ainsi, nous avons premièrement tenté le clivage de l'auxiliaire chiral à l'aide de LiOH, dans un mélange THF/eau, à température ambiante, selon la procédure utilisée par Brimble.<sup>258</sup> Le produit **52** a été isolé avec succès, purifié par des lavages acides et basiques successifs, puis converti en l'ester méthylique correspondant **53**. Néanmoins, lors de l'analyse HPLC de ce dernier, nous avons constaté l'obtention d'un mélange racémique (Tableau 24, entrée 1).



Entrée	Conditions	er <sup>a</sup>
1	LiOH (2,6 éq), THF/H <sub>2</sub> O 4:1, ta, 40 h	50:50
2	LiOOLi (1,5 éq), THF/H <sub>2</sub> O 5:4, 0 °C, 1 h	83:17
3	LiOOLi (1,5 éq), THF/H <sub>2</sub> O 5:4, -10 °C, 6 h	58:42
4	<i>n</i> Bu <sub>4</sub> NOH (1,5 éq), UHP (4,5 éq), DCM/MeOH 5:4, 0°C, N <sub>2</sub> , 15 min <sup>b</sup>	51:49
5	LiOH (1,5 éq), H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (5,0 éq), THF/H <sub>2</sub> O 5:4, 0 °C, 10 min <sup>b</sup>	96:4
6	LiOH (1,5 éq), H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (5,0 éq), THF/H <sub>2</sub> O 5:4, 0 °C, 3 min <sup>b</sup>	96:4

<sup>a</sup> Les rapports énantiomériques ont été déterminés par analyse HPLC. Conditions : colonne DAICEL IB, heptane/*i*PrOH 99:1, 1 mL/min, 254 nm; *t*<sub>R</sub> (majoritaire) = 4.11 min, *t*<sub>R</sub> (minoritaire) = 4.44 min. <sup>b</sup> L'hydroxyde et le peroxyde ont été mis à réagir *ex situ* pendant 15 min, puis la solution résultante a été ajoutée à une solution de substrat.

**Tableau 24 : Clivage de l'auxiliaire chiral pour la synthèse de l'acide carboxylique  $\alpha$ -SCF<sub>3</sub> 52**

Supposant que le phénomène de racémisation intervenait au moment du clivage de l'auxiliaire chiral plutôt que lors de l'étape d'estérification, nous avons essayé de réaliser cette réaction dans des conditions moins susceptibles d'entraîner la génération de mélanges racémiques. Des

<sup>257</sup> Stenhagen, I. S. R.; Kirjavainen, A. K.; Forsback, S. J.; Jørgensen, C. G.; Robins, E. G.; Luthra, S. K.; Solin, O.; Gouverneur, V. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 1386–1388.

<sup>258</sup> Wadsworth, A. D.; Furkert, D. P.; Brimble, M. A. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 11179–11193.

résultats encourageants ont été obtenus suite à l'utilisation du peroxyde de lithium à 0 °C, l'er augmentant alors jusqu'à 83:17 (Tableau 24, entrée 2).<sup>259</sup> Il est d'ailleurs intéressant de noter qu'aucune oxydation de l'atome de soufre n'a été observée malgré la présence de peroxydes. Afin de recueillir davantage de données sur l'origine de la racémisation, l'analyse HPLC du produit obtenu dans ces conditions a été réalisée avant et après purification par chromatographie sur colonne : les valeurs de l'er mesurées étant identiques, nous avons pu déduire que l'ester **52** ne se racémisait pas sur silice, ni une fois extrait du milieu réactionnel. L'ensemble de ces informations nous a confortés dans l'idée que l'étape de formation de l'acide jouait le rôle limitant en termes de transfert de l'information de chiralité. Nous nous sommes donc investis dans une optimisation plus poussée des conditions réactionnelles.

Nous avons premièrement spéculé que la température du milieu pouvait jouer un rôle déterminant : ainsi, nous avons répété la réaction en l'abaissant à - 10 °C (Tableau 24, entrée 3). Toutefois, dans ces conditions, la conversion du substrat s'est trouvée largement ralentie, et la durée de la réaction a dû être étendue de 5 h. De plus, cela n'a pas contribué à améliorer le rapport énantiomérique, celui-ci descendant au contraire jusqu'à 58:42.

La possibilité que la racémisation partielle soit liée à l'instabilité stéréochimique de l'acide chiral nous a poussés à essayer de générer l'ester **53** sans isoler préalablement le produit **52**, par addition directe de TMSCHN<sub>2</sub> et de méthanol dans le milieu réactionnel après le clivage de l'auxiliaire chiral. L'utilisation de ce composé diazoïque n'étant pas compatible avec la présence d'eau, et LiOOLi n'étant pas soluble dans les solvants organiques usuels, nous avons misé sur l'exploitation d'un peroxyde inédit, disposant d'un contre-ion organique, *n*Bu<sub>4</sub>NOON*n*Bu<sub>4</sub>. Pour sa génération, nous avons premièrement préparé l'hydroxyde d'ammonium *n*Bu<sub>4</sub>NOH à partir de bromure de tétrabutylammonium et d'hydroxyde de potassium,<sup>260</sup> puis celui-ci a été placé en présence de l'association du peroxyde d'hydrogène et de l'urée (UHP) en milieu anhydre, et finalement mis à réagir avec le substrat **50r** à 0 °C. Malheureusement, aucune amélioration de l'er n'a été constatée, un mélange quasi-racémique ayant encore une fois été obtenu (Tableau 24, entrée 4). De ce fait, nous avons de nouveau considéré l'utilisation du peroxyde de lithium, celui-ci ayant donné les meilleurs résultats à ce stade ; seulement, nous l'avons cette fois-ci généré *ex situ* à partir d'hydroxyde de lithium et d'eau oxygénée. En réduisant de plus le temps de réaction à dix minutes, toujours à 0 °C, un bien meilleur excès énantiomérique de 96:4 a finalement été mesuré (Tableau 24, entrée 5). Deux phénomènes peuvent potentiellement expliquer cette amélioration : premièrement, elle pourrait être imputable au temps de réaction réduit, dans le cas où la racémisation aurait lieu au sein du milieu réactionnel, probablement du fait de la basicité du milieu. En effet, le milieu basique pourrait entraîner la formation d'un carbanion en

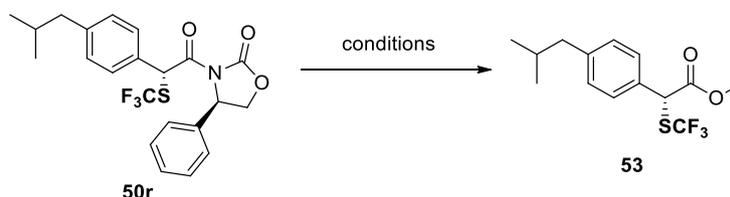
<sup>259</sup> Glunz, P. W.; Mueller, L.; Cheney, D. L.; Ladziata, V.; Zou, Y.; Wurtz, N. R.; Wei, A.; Wong, P. C.; Wexler, R. R.; Priestley, E. S. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4007–4018.

<sup>260</sup> Niemczak, M.; Biedziak, A.; Czerniak, K.; Marcinkowska, K. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 7315–7325.

$\alpha$  du soufre et du carbonyle, aboutissant à la génération d'un carbone sp<sup>2</sup> et ainsi à la perte de l'information de chiralité. Deuxièmement, il est possible que l'association de LiOH et H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ne mène pas seulement à la formation de LiOOLi, mais aussi à d'autres espèces de type LiOOH, ce qui pourrait justifier une racémisation atténuée, possiblement du fait d'un changement subtil de basicité. Suite à ces suppositions, nous avons reproduit la réaction en minimisant encore davantage le temps de réaction ; cependant, cet ajustement n'a non seulement pas permis d'obtenir un er supérieur, mais a conduit à une conversion incomplète du substrat (Tableau 24, entrée 6).

#### II.4.2.2. Accès direct à partir des *N*-acyl oxazolidinones SCF<sub>3</sub>

Etant données les difficultés rencontrées lors de la synthèse de l'ester  $\alpha$ -SCF<sub>3</sub> **53** via la formation préalable de l'acide carboxylique correspondant **52**, et considérant que notre premier objectif était d'accéder à des espèces énantiopures, nous avons envisagé de cliver l'auxiliaire chiral du substrat **50r** dans des conditions permettant directement la génération du produit **53**. Ainsi, si la racémisation était liée à l'instabilité de l'espèce **52**, en solution ou non, il serait éventuellement possible de l'éviter. Malheureusement, cette stratégie n'a pas porté ses fruits : quelle que soit la procédure sélectionnée, des mélanges racémiques ont été invariablement obtenus (Tableau 25). Ces observations tendent à prouver que la stabilité stéréochimique seule de l'acide carboxylique **52** n'est pas en cause : il est possible que la racémisation concerne également le substrat **50r** ou encore l'ester **53** dans ces conditions opératoires.



Entrée	Conditions	er <sup>a</sup>
1 <sup>261</sup>	MeMgBr (2,2 éq), MeOH/THF 4:1, 0 °C, N <sub>2</sub> , 15 min	53:47
2 <sup>262</sup>	Sm(OTf) <sub>3</sub> (0,1 éq), MeOH, 50 °C, N <sub>2</sub> , 15 h	50:50
3 <sup>263</sup>	DBU (2,0 éq), LiBr (5,0 éq), MeOH/THF 2:1, 0 °C, N <sub>2</sub> , 90 min	50:50
4 <sup>264</sup>	NaBH <sub>4</sub> (2,0 éq), MeOH/Et <sub>2</sub> O 2:1, -78 °C, N <sub>2</sub> , 5 min, puis acétone, -78 °C à ta, 15 min	50:50

<sup>a</sup> Les rapports énantiomériques ont été déterminés par analyse HPLC. Conditions : colonne DAICEL IB, heptane/*i*PrOH 99:1, 1 mL/min, 254 nm; t<sub>R</sub> (majoritaire) = 4.11 min, t<sub>R</sub> (minoritaire) = 4.44 min.

**Tableau 25 : Clivage de l'auxiliaire chiral pour la synthèse de l'ester  $\alpha$ -SCF<sub>3</sub> **53****

<sup>261</sup> Bigot, A.; Tran Huu Dau, M. E.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6283–6296.

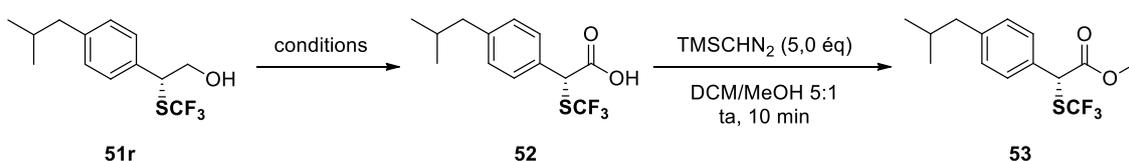
<sup>262</sup> Hao, H.-D.; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4117–4122.

<sup>263</sup> Gaul, C.; Schärer, K.; Seebach, D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3059–3073.

<sup>264</sup> Lee, H. G.; Ahn, J. Y.; Lee, A. S.; Shair, M. D. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 13058–13062.

II.4.2.3. Via l'oxydation d'alcools  $\beta$ -SCF<sub>3</sub> énantiopurs puis estérification des acides obtenus

Pour finir, nous avons considéré l'option de l'oxydation de l'alcool **51r**, obtenu énantiopur, pour la synthèse de l'acide carboxylique **52**. En effet, l'utilisation de conditions basiques pourrait ainsi être évitée, empêchant potentiellement le phénomène de racémisation. Différentes conditions réactionnelles permettant l'oxydation ont donc été testées (Tableau 26). Malheureusement, nous avons fait face à un problème non négligeable de compétition entre l'oxydation de l'alcool et de l'atome de soufre, débouchant sur des mélanges souvent complexes incluant de nombreux produits secondaires fluorés (-SOCF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>).



Entrée	Conditions	Ratio 51r/53/PS	er <sup>a</sup>
1	NaIO <sub>4</sub> (4,1 éq), RuCl <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O (2 mol%), MeCN/H <sub>2</sub> O/EtOAc 1:1,5:1, ta, 1 h	0:0:100	-
2	KMnO <sub>4</sub> (3,0 éq), AcOH (20,0 éq), EtOAc/H <sub>2</sub> O 1:1, 2 h	10:30:60	80:20
3	CrO <sub>3</sub> (1,2 éq), H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , acétone, 0 °C à ta, 2 h	18:61:21	80:20
4	H <sub>2</sub> IO <sub>6</sub> (2,2 éq), PCC (2 mol%), MeCN, ta, 2 h	0:100:0	75:25

<sup>a</sup> Les rapports énantiomériques ont été déterminés par analyse HPLC. Conditions : colonne DAICEL IB, heptane/iPrOH 99:1, 1 mL/min, 254 nm; t<sub>R</sub> (majoritaire) = 4.11 min, t<sub>R</sub> (minoritaire) = 4.44 min. PS = produits secondaires fluorés.

**Tableau 26 : Oxydation de l'alcool 51r pour la synthèse de l'acide carboxylique et de l'ester  $\alpha$ -SCF<sub>3</sub> 52 et 53**

L'utilisation de l'association NaIO<sub>4</sub> / RuCl<sub>3</sub> a ainsi uniquement permis d'obtenir les produits secondaires issus de l'oxydation de l'atome de soufre (Tableau 26, entrée 1).<sup>265</sup> Le permanganate de potassium a quant à lui fourni l'acide attendu, mais en faibles proportions, et avec un er décevant de 80:20 mesuré à partir de l'ester méthylique **53** (Tableau 26, entrée 2).<sup>266</sup> Une certaine amélioration en termes de chimiosélectivité a été déclenchée par l'exploitation du réactif de Jones ; toutefois, le rapport énantiomérique s'est maintenu à 80:20 (Tableau 26, entrée 3).<sup>267</sup> De même, si l'iodane H<sub>2</sub>IO<sub>6</sub>, en présence de quantités catalytiques de chlorochromate de pyridinium (PCC), a mené exclusivement à l'acide **52**, cette conversion totale a lieu au détriment de la conservation de la pureté optique (Tableau 26, entrée 4).<sup>268</sup>

<sup>265</sup> Prashad, M.; Lu, Y.; Kim, H.-Y.; Hu, B.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 2937–2942.

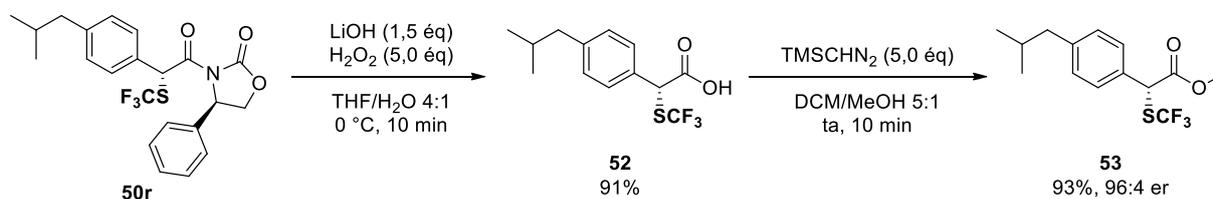
<sup>266</sup> Fuse, Y.; Kinoshita, K.; Kawasaki, H. Process for Producing 2-Aralkylpropionic Acid Derivative. US20050143593A1, **2005**.

<sup>267</sup> Tashiro, T.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2167–2173.

<sup>268</sup> Hunsen, M. *Synthesis* **2005**, 2487–2490.

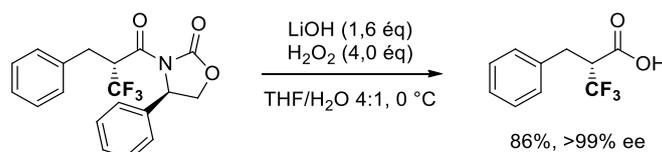
II.4.2.4. Conditions optimisées pour la synthèse d'esters  $\alpha$ -SCF<sub>3</sub> énanti enrichis

Au vu des résultats constatés lors des différents essais mis en œuvre, nous avons conclu qu'il n'était pas possible d'éviter en totalité l'érosion de la pureté optique du centre stéréogène porteur du motif SCF<sub>3</sub> lors de la synthèse d'acides carboxyliques à partir des dérivés d'oxazolidinones **50**. Cependant, nous sommes parvenus à minimiser cette érosion en utilisant un peroxyde ou hydroperoxyde de lithium généré *ex situ* à partir de la combinaison LiOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pour cliver l'auxiliaire chiral, à 0 °C, et surtout en réduisant autant que possible la durée de la réaction. Dans ces conditions, l'ester **53** a pu être isolé avec un rendement global de 85% et un rapport énantiomérique s'élevant au mieux à 96:4 (Schéma 127).

Schéma 127 : Clivage de l'auxiliaire chiral de **50r** pour l'accès à l'ester  $\alpha$ -SCF<sub>3</sub> **53** énanti enrichi

## II.4.2.5. Rôle de l'atome de soufre

Lors des précédents travaux réalisés au sein de notre groupe, il avait été démontré que dans le cas de dérivés d'oxazolidinone substitués en  $\alpha$  par un groupement CF<sub>3</sub>, le clivage de l'auxiliaire chiral pour donner l'acide carboxylique correspondant avait lieu sans trace de racémisation dans des conditions pourtant proches de celles utilisées dans notre cas (Schéma 128).<sup>249</sup>

Schéma 128 : Synthèse d'un acide carboxylique  $\alpha$ -CF<sub>3</sub> énantiopur

De toute évidence, la présence de l'atome de soufre joue donc un rôle déterminant dans ce phénomène de racémisation. Ainsi, il peut être supposé que le groupement SCF<sub>3</sub> stabilise le carbanion en position  $\alpha$  du carbonyle via résonance  $\pi$  d-p, plus précisément par la formation de liaisons  $\pi$  entre le doublet non-liant dudit carbanion et les orbitales 3d de l'atome de soufre.<sup>269</sup> Ce dernier a donc un effet particulièrement acidifiant, propice à la racémisation, spécialement en milieu basique.

<sup>269</sup> Bernasconi, C. F.; Kittredge, K. W. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1944–1953.

### III. Conclusion

Notre objectif consistait à mettre au point une méthodologie permettant l'obtention d'alcools  $\beta$ -SCF<sub>3</sub> et d'acides  $\alpha$ -SCF<sub>3</sub> énantiopurs. Nous avons supposé que ce but pouvait être atteint en exploitant la trifluorométhylthiolation diastéréosélective électrophile de dérivés d'oxazolidinones chiraux, et avons donc premièrement œuvré au développement d'une réaction de ce type. Ainsi, nous avons démontré qu'en présence de LiHMDS et de phthalimide *N*-SCF<sub>3</sub> ou de saccharine *N*-SCF<sub>3</sub>, les substrats sélectionnés pouvaient être convertis en leurs analogues trifluorométhylthiolés avec des rendements modérés à bons et des dr généralement élevés.

Qui plus est, les diastéréoisomères obtenus ont été aisément séparés par chromatographie sur gel de silice, fournissant des espèces énantiopures. Deux d'entre elles ont d'ailleurs permis la génération des alcools correspondants avec d'excellents rendements et des er de 100:0. Ainsi, nous avons mis au point une alternative efficace à l'existant concernant la production d'alcools  $\beta$ -SCF<sub>3</sub> chiraux, jusque-là peu satisfaisante en termes d'excès énantiomériques, et rempli en partie notre objectif. Quant à la préparation des acides carboxyliques  $\alpha$ -SCF<sub>3</sub>, elle s'est montrée plus éprouvante, un phénomène de racémisation, probablement lié à la nature même du motif SCF<sub>3</sub>, ayant eu lieu lors de toutes nos tentatives de synthèse. Nous avons cependant réussi à limiter son impact et à isoler l'acide **52**, puis l'ester **53** avec un er satisfaisant de 96:4 et un rendement de 85% (Schéma 129). Ces espèces semblent par ailleurs être stables d'un point de vue stéréochimique une fois purifiées. L'acide **52** présente de plus un intérêt notoire, puisqu'il s'agit d'un analogue SCF<sub>3</sub> de l'ibuprofène, anti-inflammatoire bien connu. De plus, aucune méthode n'ayant été décrite pour la préparation asymétrique d'acides carboxyliques  $\alpha$ -SCF<sub>3</sub> par trifluorométhylthiolation directe, la génération d'un produit énantiorenrichi représente malgré tout un pas en avant.

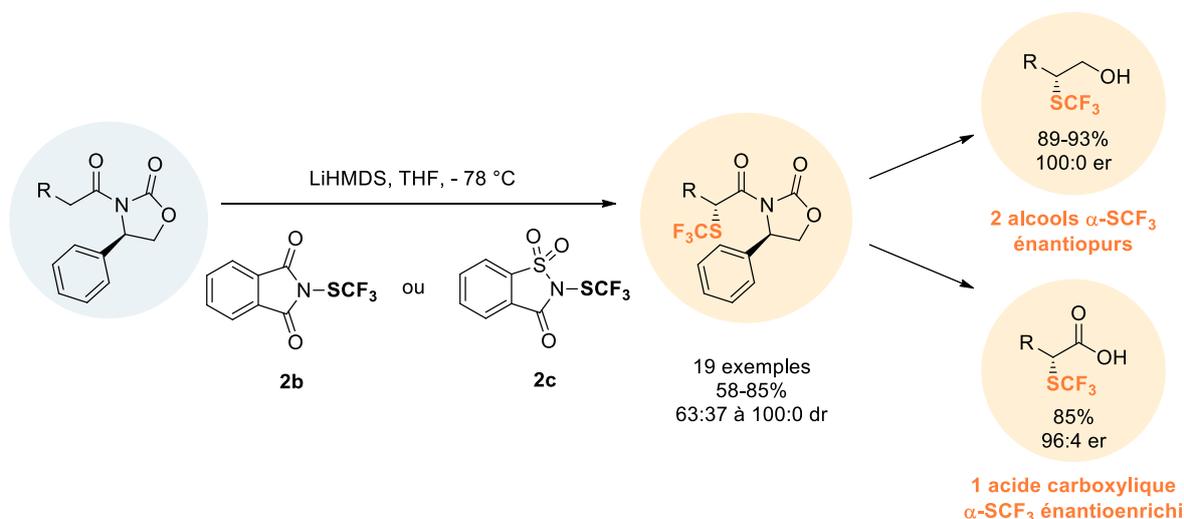


Schéma 129 : Synthèse d'alcools  $\beta$ -SCF<sub>3</sub> énantiopurs et d'un acide carboxylique  $\alpha$ -SCF<sub>3</sub> énantiorenrichi

# Conclusion générale

---

L'objectif principal de cette thèse consistait en la mise au point de voies d'accès innovantes à des espèces substituées par le motif  $\text{SCF}_3$ , ce dernier disposant de propriétés remarquables, dont sa capacité à augmenter notablement la lipophilie des molécules auxquelles il est lié. Pour ce faire, nous avons adopté deux types d'approches : premièrement, la proposition d'un réactif de trifluorométhylthiolation électrophile inédit, puis le développement de méthodologies permettant l'obtention de produits  $\text{SCF}_3$  chiraux d'intérêt.

Ainsi, nous avons en premier lieu démontré que le chlorure de trifluorométhanesulfonyle pouvait agir en tant que source du cation  $^+\text{SCF}_3$  en présence d'un réducteur, nommément la triméthylphosphine. Dans ces conditions, divers nucléophiles, dont principalement des hétérocycles azotés, ont été trifluorométhylthiolés avec succès. Ces résultats témoignent de la capacité de  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  à se poser en alternative accessible et économique aux autres réactifs de trifluorométhylthiolation précédemment décrits. De plus, sa polyvalence a également été mise en lumière quand, par modulation des conditions réactionnelles, et notamment par l'utilisation de tricyclohexylphosphine en tant qu'agent réducteur, nous avons découvert que le chlorure de trifluorométhanesulfonyle pouvait aussi endosser le rôle de source de  $\text{SOCF}_3$  électrophile. Son usage dans ce contexte a par ailleurs autorisé la trifluorométhylsulfonylation directe d'hétérocycles, jusque-là peu abordée. Le mécanisme de ces deux réactions a été investigué : celui-ci repose avant tout sur la formation initiale d'une liaison halogène déclenchant la réduction de  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  en  $\text{CF}_3\text{SCl}$  ou en  $\text{CF}_3\text{SOCl}$ . Cette observation nous a permis de prendre la mesure du rôle joué par le fluor dans le processus : sa présence est en effet indispensable, ladite liaison halogène n'étant pas générée sans son intervention.

Concernant le développement de méthodes autorisant la synthèse de molécules  $\text{SCF}_3$  d'intérêt, nous souhaitons tout d'abord nous focaliser sur les amines et esters  $\alpha$ -aminés  $\omega$ - $\text{SCF}_3$  chiraux. Ceux-ci ont pu être obtenus par trifluorométhylthiolation nucléophile stéréospécifique de sulfamidates cycliques 1,2 ou 1,3, à l'aide de  $\text{Me}_4\text{NSCF}_3$  avec d'excellents rendements. Parmi les produits préparés, on retrouve un analogue de la *S*-trifluorométhionine, espèce bioactive disposant de propriétés antimicrobiennes, et différents esters de la *S*-trifluorométhyl-L-cystéine. Il est à noter qu'un des dérivés ester préparé a pu être intégré avec succès dans un di- et un tripeptide, et ce avec conservation de l'intégrité stéréochimique du substrat.

Pour finir, nous nous sommes intéressés aux alcools  $\beta$ - $\text{SCF}_3$  et acides carboxyliques  $\alpha$ - $\text{SCF}_3$  chiraux ; pour réaliser leur synthèse, nous avons misé sur la trifluorométhylthiolation diastéréosélective de dérivés d'oxazolidinones. Nous supposons qu'une fois les deux diastéréoisomères séparés, l'auxiliaire chiral pourrait être clivé pour obtenir les produits souhaités énantiopurs. Cette supposition a pu être confirmée expérimentalement pour les alcools  $\beta$ - $\text{SCF}_3$  ; deux d'entre eux ont pu être isolés avec un er de 100:0. Les acides  $\alpha$ - $\text{SCF}_3$ , quant

## Conclusion

---

à eux, se sont révélés être des cibles moins aisées à atteindre, puisque seule des espèces énanti enrichies (er = 96:4) ont pu être préparées. Les atomes de fluor du groupement  $\text{SCF}_3$  ne semblent cependant être seuls responsables de ce phénomène, qui est vraisemblablement aussi imputable à la présence de l'atome de soufre, favorisant la racémisation en facilitant la déprotonation en  $\alpha$  du motif  $\text{SCF}_3$ .

Pour conclure, nous avons développé quatre méthodologies permettant l'accès à des molécules  $\text{SCF}_3$  ou  $\text{SOCF}_3$ . Deux d'entre elles exploitent de manière inédite un réactif classique de la chimie organique,  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ , tandis que les deux autres ouvrent la voie pour l'obtention d'espèces énantiopures ou énanti enrichies, via la modification de substrats d'ores et déjà porteurs de centres asymétriques, ou la construction de stéréocentres par trifluorométhylthiolation diastéréosélective. L'exécution de ces quatre méthodes a conduit à la rédaction de quatre articles (voir CV en fin de document).

# Partie expérimentale

---

## I. General information

Commercially available chemicals were obtained from Acros Organics, Aldrich Chemical Co., Alfa Aesar, TCI, Fluorochem and used as received unless otherwise stated.

The reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) performed with 0.20 mm silica gel 60 with fluorescent indicator UV<sub>254</sub>. The TLC plates were visualized with UV light (254 nm) or stained with KMnO<sub>4</sub> or ninhydrin.

Column chromatography was performed on columns packed with silica gel 60M spherical neutral size 40-63  $\mu\text{m}$ .

<sup>1</sup>H (300 MHz), <sup>13</sup>C (75.5 MHz) and <sup>19</sup>F (282 MHz) NMR spectra for solutions in deuterated solvents were recorded on Bruker Avance 300. Chemical shifts ( $\delta$ ) are expressed in ppm downfield from CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>, CD<sub>3</sub>CN, D<sub>2</sub>O and CD<sub>3</sub>OD or upfield from CFCl<sub>3</sub>. The following abbreviations were used to show the multiplicities: s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quadruplet, dd: doublet of doublet, td: triplet of doublet, dt: doublet of triplet, m: multiplet, b: broad. The residual solvent signals were used as references (CDCl<sub>3</sub>:  $\delta\text{H} = 7.26$  ppm,  $\delta\text{C} = 77.00$  ppm; DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta\text{H} = 2.50$  ppm,  $\delta\text{C} = 39.52$  ppm; CD<sub>3</sub>CN:  $\delta\text{H} = 1.94$  ppm,  $\delta\text{C} = 1.32$  and  $118.26$  ppm; D<sub>2</sub>O:  $\delta\text{H} = 1.56$  ppm; CD<sub>3</sub>OD:  $\delta\text{H} = 1.09$  and  $3.49$  ppm,  $\delta\text{C} = 50.41$  ppm and CFCl<sub>3</sub>:  $\delta\text{F} = 0.00$  ppm). NMR yields were determined by <sup>19</sup>F NMR using trifluorotoluene as an internal standard.

Melting points were measured on a Wagner & Munz Heizbank System Kofler WME. Azobenzene (mp = 68 °C), benzil (mp = 95 °C), phenacetin (mp = 135 °C) and benzanilide (mp = 163 °C) were used as references.

IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer Spectrum 100 FT-IR Spectrometer.

High resolution mass spectrometry (HRMS) was carried out on an electrospray ionization mass spectrometer with a micro-TOF analyzer.

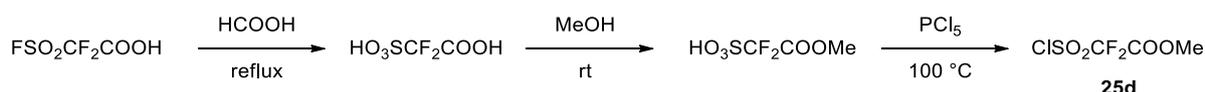
Optical rotations were measured with Perkin-Elmer polarimeter 341.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  are expressed in degrees and concentrations *c* are in g/100 mL.

High Performance Liquid Chromatography (HPLC) analyses were performed on a ThermoFisher UltiMate 3000 chromatograph using chiral columns (DAICEL IA and IB, Chiralpak).

## II. CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, a versatile reagent for introduction of fluorinated motifs

### II.1. Electrophilic trifluoromethylthiolation through the reduction of CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl

#### II.1.1. Synthesis of the perfluoroalkylsulfonyl chloride MeCO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl



MeCO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl (**25d**) was synthesized according to Dolbier's procedure (Tang, X.-J.; Thomason, C. S.; Dolbier, W. R. *Org. Lett.* **2014**, *17*, 4594-4597.)

2,2-Difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetic acid (5.17 mL, 50 mmol, 1.0 equiv.) and formic acid (5.66 mL, 150 mmol, 3.0 equiv.) were stirred at reflux overnight under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was concentrated under vacuum, and the obtained crude 2,2-difluoro-2-sulfoacetic acid was dissolved back in MeOH (6.07 mL, 150 mmol, 3.0 equiv.). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h, then excess MeOH was removed in vacuo. PCl<sub>5</sub> (31.2 g, 150 mmol, 3.0 equiv.) was added to the crude methyl 2,2-difluoro-2-sulfoacetate (obtained as a 89:11 mixture with 2,2-difluoro-2-sulfoacetic acid), and the resulting mixture was heated at 100 °C for 2 h. The accumulated POCl<sub>3</sub> was removed by rotary evaporation. The crude product was purified by vacuum distillation (bp: 62-65 °C, 40 mbar), yielding pure methyl 2,2-difluoro-2-(chlorosulfonyl)acetate as colorless liquid (2.93 g, 28%)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.21 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = - 100.6 (s, 2F) ppm.

For a complete characterization, see Tang, X.-J.; Thomason, C. S.; Dolbier, W. R. *Org. Lett.* **2014**, *17*, 4594-4597.

#### II.1.2. General procedure for the RCF<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl/PMe<sub>3</sub> mediated electrophilic perfluoroalkylthiolation

##### Procedures A and B

To a solution of substrate (0.85 mmol, 1.0 equiv.) in THF (5 mL, 0.17 M) were added dropwise trimethylphosphine 1.0 M solution in THF (**Procedure A**: 3.6 equiv. or **Procedure B**: 4.4 equiv.) and perfluorosulfonyl chloride (**Procedure A**: 1.8 equiv. or **Procedure B**: 2.2 equiv.) at - 78 °C.

The reaction mixture was stirred until full consumption of the starting material (TLC monitored; approximately 6 h), as the temperature was let to increase to room temperature. The reaction mixture was quenched with water. The aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate).

### II.1.3. Characterization of the obtained SCF<sub>2</sub>R compounds

#### 3-((Trifluoromethyl)thio)-1H-indole (11a)

CAS [62665-49-0]



The title compound was synthesized from indole and CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl according to **procedure A** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**85% yield** (157 mg). Brown solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.37 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.53 (s, 1H), 7.88–7.76 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51–7.39 (m, 1H), 7.38–7.22 (m, 2H) ppm.

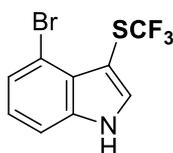
**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 136.0, 132.7, 129.4, 129.4 (q, *J* = 309.8 Hz), 123.4, 121.6, 119.3, 111.6, 95.6 (q, *J* = 2.8 Hz) ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -45.1 (s, 3F) ppm.

For a complete characterization, see Xu, C.; Ma, B.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9316-9230.

#### 4-Bromo-3-((trifluoromethyl)thio)-1H-indole (11b)

New compound. CAS [1909315-30-5]



The title compound was synthesized from 4-bromoindole and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure B** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2).

**74% yield** (186 mg). White solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.28 (cyclohexane/EtOAc 8:2)

**mp** = 112 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.63 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.44 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.13 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 137.1, 135.3, 129.0 (q,  $J$  = 309.8 Hz), 126.7, 126.1, 124.2, 114.4, 111.3, 96.4 (q,  $J$  = 2.8 Hz) ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -46.0 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3449, 1399, 1332, 1189, 1106, 1004, 908, 777, 739, 527, 492  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for  $\text{C}_9\text{H}_5\text{NBrF}_3\text{S}$  [ $\text{M}^+$ ]: 294.9278; Found: 294.9267.

### 5-Bromo-3-((trifluoromethyl)thio)-1H-indole (11c)

CAS [1045822-97-6]



The title compound was synthesized from 5-bromoindole and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure B** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2).

**86% yield** (217 mg). Brown solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.22 (cyclohexane/EtOAc 8:2)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.60 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H) ppm.

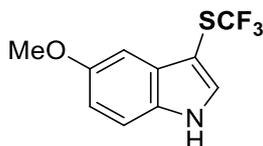
**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 134.6, 133.8, 131.2, 129.2 (q,  $J$  = 309.8 Hz), 126.5, 122.0, 115.2, 113.1, 95.4 (q,  $J$  = 2.8 Hz) ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -45.0 (s, 3F) ppm.

For a complete characterization, see Ferry, A.; Billard, T.; Bacqué, E.; Langlois, B. R. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *134*, 160-163.

**5-Methoxy-3-((trifluoromethyl)thio)-1H-indole (11d)**

CAS [1045822-99-8]



The title compound was synthesized from 5-methoxyindole and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure A** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**76% yield** (160 mg). Brown solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.30 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.52 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 6.99 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H) ppm.

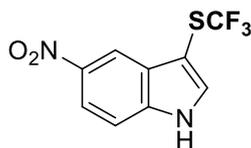
**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 155.6, 133.2, 130.8, 130.3, 129.4 (q,  $J$  = 310.3 Hz), 114.0, 112.5, 100.4, 95.0 (q,  $J$  = 2.2 Hz), 55.8 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -45.2 (s, 3F) ppm.

For a complete characterization, see Honeker, R.; Ernst, J. B.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8047-8051.

**5-Nitro-3-((trifluoromethyl)thio)-1H-indole (11e)**

CAS [1045823-05-9]



The title compound was synthesized from 5-nitroindole and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure B** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 3:1).

**65% yield** (151 mg). Yellow solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.22 (cyclohexane/EtOAc 8:2)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.76 (s, 1H), 8.23 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 142.3, 139.7, 139.1, 129.2 (q,  $J$  = 309.8 Hz), 128.6, 118.0, 114.6, 113.6, 94.3 (q,  $J$  = 2.8 Hz) ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -44.7 (s, 3F) ppm.

For a complete characterization, see Honeker, R.; Ernst, J. B.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8047-8051.

### 5-Methyl-3-((trifluoromethyl)thio)-1H-indole (11f)

CAS [1443036-44-9]



The title compound was synthesized from 5-methylindole and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure A** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**71% yield** (140 mg). Brown solid.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.38 (bs, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 134.4, 132.9, 131.3, 129.8, 129.6 (q,  $J$  = 309.9 Hz), 125.2, 118.9, 111.5, 95.0 (q,  $J$  = 2.4 Hz), 21.6 ppm.

$^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -45.2 (s, 3F) ppm.

For a complete characterization, see Yang, Y.-D.; Azuma, A.; Tokunaga, E.; Yamasaki, M.; Shiro, M.; Shibata, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8782-8785.

### 6-Fluoro-3-((trifluoromethyl)thio)-1H-indole (11g)

CAS [1802140-07-3]



The title compound was synthesized from 6-fluoroindole and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure B** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**96% yield** (193 mg). Brown solid.

$R_f$  = 0.20 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.51 (bs, 1H), 7.73 (dd,  $J$  = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.54 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 7.06 (t,  $J$  = 8.9 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 162.1 (d,  $J$  = 239.9 Hz), 135.9 (d,  $J$  = 12.7 Hz), 133.0 (d,  $J$  = 3.3 Hz), 129.3 (q,  $J$  = 309.8 Hz) 125.9, 120.4 (d,  $J$  = 10.5 Hz), 110.6 (d,  $J$  = 24.8 Hz), 97.1 (d,  $J$  = 26.4 Hz), 96.0 (q,  $J$  = 2.2 Hz) ppm.

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -44.9 (s, 3F), -110.4 (s, 1F) ppm.

For a complete characterization, see Honeker, R.; Ernst, J. B.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8047-8051.

### 7-Methyl-3-((trifluoromethyl)thio)-1H-indole (11h)

CAS [1443036-45-0]



The title compound was synthesized from 7-methylindole and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure B** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**80% yield** (159 mg). Yellow oily solid.

**Rf** = 0.19 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.50 (bs, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H) ppm.

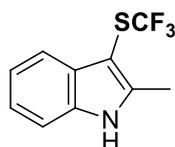
$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 135.6, 132.4, 129.4 (q,  $J$  = 309.7 Hz), 129.0, 123.9, 121.8, 120.8, 117.0, 96.0 (q,  $J$  = 2.2 Hz), 16.3 ppm.

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = -45.10 (s, 3F) ppm.

For a complete characterization, see Yang, Y.-D.; Azuma, A.; Tokunaga, E.; Yamasaki, M.; Shiro, M.; Shibata, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8782-8785.

### 2-Methyl-3-trifluoromethylthio-1H-indole (11i)

CAS [1443036-43-8]



The title compound was synthesized from 2-methylindole and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure B** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**60% yield** (118 mg). Brown solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.26 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.34 (s, 1H), 7.78–7.67 (m, 1H), 7.39–7.30 (m, 1H), 7.29–7.18 (m, 2H), 2.60 (s, 3H) ppm.

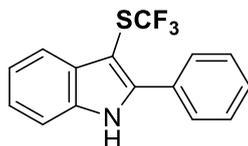
**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 143.5, 135.0, 130.6, 129.8 (q, *J* = 310.9 Hz), 122.6, 121.3, 118.7, 110.7, 92.5 (q, *J* = 2.2 Hz), 12.0 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = –45.0 (s, 3F) ppm.

For a complete characterization, see Yang, Y.-D.; Azuma, A.; Tokunaga, E.; Yamasaki, M.; Shiro, M.; Shibata, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8782-8785.

### 2-Phenyl-3-trifluoromethylthio-1*H*-indole (11j)

CAS [1516898-91-1]



The title compound was synthesized from 2-phenylindole and CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl according to **procedure A** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**29% yield** (72 mg). White solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.59 (bs, 1H), 7.92–7.85 (m, 1H), 7.81–7.75 (m, 2H), 7.58–7.40 (m, 4H), 7.37–7.24 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 144.5, 135.4, 131.6, 130.8, 129.9 (q, *J* = 311.4 Hz), 129.4, 129.0, 128.8, 123.8, 121.9, 119.9, 111.3, 92.6 (q, *J* = 2.3 Hz) ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = –43.9 (s, 3F) ppm.

For a complete characterization, see Honeker, R.; Ernst, J. B.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8047-8051.

### 1-Methyl-3-trifluoromethylthio-1*H*-indole (11l)

CAS [1631056-90-0]



The title compound was synthesized from 1-methylindole and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure B** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**94% yield** (187 mg). Pink solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.33 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.67 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.31–7.10 (m, 4H), 3.72 (s, 3H) ppm.

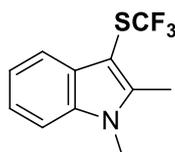
**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 137.2, 136.9, 130.2, 129.4 (q,  $J$  = 309.8 Hz), 122.9, 121.3, 119.4, 109.9, 93.0 (q,  $J$  = 2.8 Hz), 33.3 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -45.5 (s, 3F) ppm.

For a complete characterization, see Xu, C.; Ma, B.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9316-9230.

### 1,2-Dimethyl-3-trifluoromethylthio-1*H*-indole (11m)

CAS [1820750-76-2]



The title compound was synthesized from 1,2-dimethylindole and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure B** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**63% yield** (132 mg). Brown solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.37 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.74 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.38–7.19 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.59 (s, 3H) ppm.

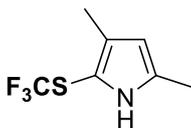
**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 145.1, 136.8, 130.1, 129.7 (q,  $J$  = 310.9 Hz), 122.1, 121.1, 118.6, 109.2, 91.1 (q,  $J$  = 2.2 Hz), 30.4, 10.8 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -45.4 (s, 3F) ppm.

For a complete characterization, see Jiang, L.; Qian, J.; Yi, W.; Lu, G.; Cai, C.; Zhang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14965-14969.

**3,5-Dimethyl-2-((trifluoromethyl)thio)-1H-pyrrole (13a)**

CAS [62665-43-4]



The title compound was synthesized from 2,4-dimethylpyrrole and CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl according to **procedure A** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**57% NMR yield.** Colorless liquid.

**R<sub>f</sub>** = 0.49 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.93 (bs, 1H), 5.88 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (s, 3H) ppm.

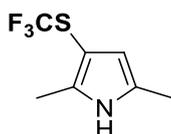
**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 133.2, 131.7, 128.8 (q, *J* = 312.3 Hz), 110.4, 102.8 (q, *J* = 3.0 Hz), 13.4, 11.6 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -46.0 (s, 3F) ppm.

For a complete characterization, see Huang, Z.; Yang, Y.-D.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1094-1097.

**2,5-Dimethyl-3-((trifluoromethyl)thio)-1H-pyrrole (13b)**

CAS [62665-41-2]



The title compound was synthesized from 2,5-dimethylpyrrole and CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl according to **procedure A** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**50% NMR yield.** Pale yellow liquid.

**R<sub>f</sub>** = 0.28 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.90 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H) ppm.

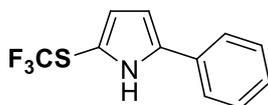
**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 134.5, 129.9 (q, *J* = 309.3 Hz), 126.8, 112.7, 97.9 (q, *J* = 3.0 Hz), 13.0, 11.4 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -45.5 (s, 3F) ppm.

For a complete characterization, see Huang, Z.; Yang, Y.-D.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1094-1097.

**2-Phenyl-5-((trifluoromethyl)thio)-1H-pyrrole (13c)**

CAS [1659179-57-3]



The title compound was synthesized from 2-phenylpyrrole and CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl according to **procedure A** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**58% yield** (120 mg). Violet solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.60 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 2.7, 1.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 3.6, 2.7 Hz, 1H) ppm.

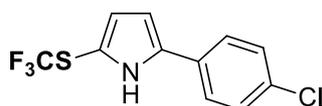
**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 138.0, 131.6, 129.2, 128.5 (q, *J* = 312.3 Hz), 127.8, 124.6, 123.2, 108.5, 108.4 (d, *J* = 1.5 Hz) ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -45.6 (s, 3F) ppm.

For a complete characterization, see Honeker, R.; Ernst, J. B.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8047-8051.

**2-(4-Chlorophenyl)-5-((trifluoromethyl)thio)-1H-pyrrole (13d)**

CAS [150618-98-7]



The title compound was synthesized from 2-(4-chlorophenyl)pyrrole and CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl according to **procedure A** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**41% yield** (97 mg). Violet solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.60 (s, 1H), 7.46–7.26 (m, 4H), 6.71 (dd, *J* = 2.7, 2.7 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 2.7, 2.7 Hz, 1H) ppm.

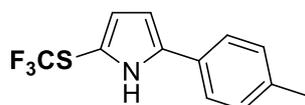
**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 136.8, 133.6, 130.0, 129.4, 128.4 (q, *J* = 310.8 Hz), 125.8, 123.3, 109.0 (q, *J* = 3.0 Hz), 108.8 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -45.5 (s, 3F) ppm.

For a complete characterization, see Huang, Z.; Yang, Y.-D.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1094-1097.

**2-(*p*-Tolyl)-5-((trifluoromethyl)thio)-1*H*-pyrrole (13e)**

CAS [1659179-98-2]



The title compound was synthesized from 2-(*p*-tolyl)pyrrole and CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl according to **procedure A** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**58% yield** (127 mg). Violet solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.55 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.69 (dd, *J* = 2.7, 2.7 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 2.7, 2.7 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H) ppm.

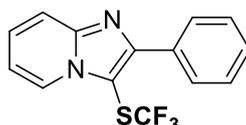
**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 138.2, 137.7, 129.9, 128.7, 128.4 (q, *J* = 310.8 Hz), 124.5, 123.1, 107.9, 107.8 (q, *J* = 3.0 Hz), 21.3 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -45.7 (s, 3F) ppm.

For a complete characterization, see Honeker, R.; Ernst, J. B.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8047-8051.

**2-Phenyl-3-((trifluoromethyl)thio)imidazo[1,2-*a*]pyridine (14)**

CAS [1383719-54-7]



2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine was synthesized according to Hajra's procedure (Santra, S.; Bagdi, A. K.; Majee, A.; Hajra, A. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1065-1070.)

The title compound was synthesized from 2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine and CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl according to **procedure B** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2).

**65% yield** (163 mg). Yellow solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.28 (cyclohexane/EtOAc 8:2)

**mp** = 105 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.54–7.40 (m, 4H), 7.05 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 154.1, 148.0, 132.6, 129.1, 128.7, 128.6 (q, *J* = 315.3 Hz), 128.4, 124.6, 117.9, 113.7, 99.0 (q, *J* = 2.8 Hz) ppm.

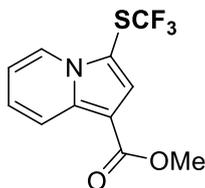
$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -43.7$  (s, 3F) ppm.

ATR-FTIR: 3033, 1467, 1443, 1345, 1238, 1272, 1133, 1104, 758, 745, 702, 461  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{F}_3\text{S}$  [M+H]<sup>+</sup>: 295.0517; Found: 295.0514.

### Methyl 3-((trifluoromethyl)thio)indolizine-1-carboxylate (15)

CAS [1686143-31-6]



Methyl indolizine-1-carboxylate was synthesized according to Zhang's procedure. (Yang, Y.; Cheng, K.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5606-5909)

The title compound was synthesized from methyl indolizine-1-carboxylate and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure B** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**68% yield** (159 mg). White solid.

R<sub>f</sub> = 0.38 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.55$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 8.32 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.29 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.97 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H) ppm.

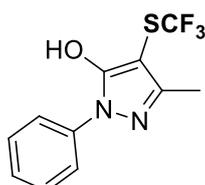
$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 164.3$ , 139.4, 129.2, 128.3 (q,  $J = 313.6$  Hz), 125.0, 124.5, 119.9, 113.8, 105.6, 102.5 (q,  $J = 2.8$  Hz), 51.2 ppm.

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -44.9$  (s, 3F) ppm.

For a complete characterization, see Honeker, R.; Ernst, J. B.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8047-8051.

### 3-Methyl-1-phenyl-4-((trifluoromethyl)thio)-1H-pyrazol-5-ol (16)

New compound. CAS [42092-89-7].



The title compound was synthesized from 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazoline-5-one and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure B** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 7:3).

**77% yield** (182 mg). Orange solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.29 (cyclohexane/EtOAc 7:3)

**mp** = 146 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 7.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 152.4, 137.6, 129.3 (q, *J* = 311.4 Hz), 129.1, 126.3, 121.2, 117.8, 92.2, 12.2 ppm.

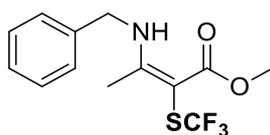
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -45.60 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3066, 2787, 1626, 1500, 1396, 1366, 1298, 1120, 1070, 826, 757, 734, 690, 494 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: 275.0466; Found: 275.0466.

### 3-Methyl 3-(benzylamino)-2-((trifluoromethyl)thio)but-2-enoate (20a)

CAS [1443036-06-3]



(*Z*)-Methyl 3-(benzylamino)but-2-enoate was synthesized according to Maguire's procedure (Maguire, A. R.; Plunkett, S. J.; Papot, S.; Clynes, M.; O'Connor, R.; Touhey, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 745-762)

The title compound was synthesized from (*Z*)-methyl 3-(benzylamino)but-2-enoate and CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl according to **procedure B** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**65% yield** (171 mg). Yellow solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.46 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.76 (s, 1H), 7.44–7.21 (m, 5H), 4.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.41 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171.5, 171.2, 136.7, 129.9 (q, *J* = 312.0 Hz), 129.0, 127.9, 126.8, 76.2 (q, *J* = 2.2 Hz), 51.5, 48.3, 17.7 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -47.9 (s, 3F) ppm.

For a complete characterization, see Yang, Y.-D.; Azuma, A.; Tokunaga, E.; Yamasaki, M.; Shiro, M.; Shibata, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8782-8785.

**3-(Benzylamino)-1-phenyl-2-((trifluoromethyl)thio)but-2-en-1-one (20b)**

CAS [1443036-28-9]



(Z)-3-(Benzylamino)-1-phenylbut-2-en-1-one was synthesized according to Maguire's procedure (Maguire, A. R.; Plunkett, S. J.; Papot, S.; Clynes, M.; O'Connor, R.; Touhey, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 745-762)

The title compound was synthesized from (Z)-3-(benzylamino)-1-phenylbut-2-en-1-one and CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl according to **procedure A** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**62% yield** (185 mg). Slightly yellow semi-solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.01 (bs, 1H), 7.42-7.26 (m, 10H), 4.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H) ppm.

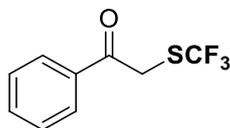
**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 197.9, 173.9, 142.2, 136.0, 129.7 (q, *J* = 310.9 Hz), 129.2, 129.1, 128.2, 127.6, 127.5, 127.1, 87.9 (q, *J* = 1.6 Hz), 48.7, 18.3 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -48.1 (s, 3F) ppm.

For a complete characterization, see Yang, Y.-D.; Azuma, A.; Tokunaga, E.; Yamasaki, M.; Shiro, M.; Shibata, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8782-8785.

**1-Phenyl-2-((trifluoromethyl)thio)ethanone (21)**

CAS [39566-16-0]



The title compound was synthesized from 1-phenyl-1-trimethylsiloxyethylene and CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl according to **procedure B** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**53 % yield** (99 mg). Yellow oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.35 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H) ppm.

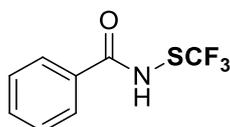
**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 191.9, 134.6, 134.2, 130.7 (q, *J* = 306.5 Hz), 128.9, 128.3, 38.4 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -41.9 (s, 3F) ppm.

For a complete characterization, see Li, S.-G.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5898-5901.

### ***N*-((Trifluoromethyl)thio)benzamide (22)**

CAS [34153-29-2]



The title compound was synthesized from phenylamide and CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl according to **procedure B** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**33 % yield** (62 mg). White solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.42 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**mp** = 151 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.25 (bs, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 167.8, 133.1, 132.1, 129.0, 128.7 (q, *J* = 313.6 Hz), 127.8 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -51.8 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3305, 1675, 1452, 1414, 1258, 1120, 1068, 706, 686, 622, 469 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: Calculated for C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>NOF<sub>3</sub>S [M-H]<sup>-</sup>: 220.0044; Found: 220.0034.

### **3-((Perfluorobutyl)thio)-1*H*-indole (23)**

CAS [1820750-87-5]



The title compound was synthesized from indole (0.79 mmol) and CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl according to **procedure B** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**55% yield** (160 mg). Brown solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.23 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.57 (s, 1H), 7.85–7.77 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.50–7.40 (m, 1H), 7.36–7.27 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 136.0, 133.6, 129.9, 123.4, 121.7, 119.4, 115.5 (t, *J* = 33.0 Hz), 111.7, 93.5 (t, *J* = 3.9 Hz) ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -81.5 (t, *J* = 10.2 Hz, 3F), -88.9 (t, *J* = 12.3 Hz, 2F), -120.8 (m, 2F), -126.1 (m, 2F) ppm.

For a complete characterization, see Jiang, L.; Qian, J.; Yi, W.; Lu, G.; Cai, C.; Zhang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14965-14969.

### 3-((Perfluorooctyl)thio)-1*H*-indole (**24**)

CAS [1820750-91-1]



The title compound was synthesized from indole (0.18 mmol) and CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>Cl according to **procedure B** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5).

**33% yield** (34 mg). Brown solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.28 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.60 (s, 1H), 7.86–7.77 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.49–7.42 (m, 1H), 7.35–7.27 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 136.0, 133.6, 130.0, 123.4, 121.7, 119.4, 111.7, 93.7 (t, *J* = 3.3 Hz) ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -81.2 (t, *J* = 9.2 Hz, 3F), -88.6 (t, *J* = 14.3 Hz, 2F), -119.8 (m, 2F), -121.7 (m, 2F), -122.4 (m, 4F), -123.2 (m, 2F), -126.6 (m, 2F) ppm.

For a complete characterization, see Jiang, L.; Qian, J.; Yi, W.; Lu, G.; Cai, C.; Zhang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14965-14969.

**Methyl 2-((1H-indol-3-yl)thio)-2,2-difluoroacetate (26)**

New compound. CAS [184949-61-9]



The title compound was synthesized from indole and  $\text{MeCO}_2\text{CF}_2\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure B** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2).

**16% yield** (32 mg). Brown solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.12 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.58 (s, 1H), 7.81–7.72 (m, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 7.45–7.37 (m, 1H), 7.32–7.22 (m, 2H), 3.70 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 162.7 (t,  $J$  = 33.0 Hz), 136.0, 133.0, 129.6, 123.2, 121.4, 119.8 (t,  $J$  = 286.7 Hz), 119.1, 111.8, 95.1 (t,  $J$  = 3.9 Hz), 53.7 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -84.8 (s, 2F) ppm.

## II.2. Electrophilic trifluoromethylsulfonylation through the interrupted reduction of $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$

### II.2.1. General procedure for the $\text{RCF}_2\text{SO}_2\text{Cl}/\text{PCy}_3$ mediated electrophilic perfluoroalkylsulfonylation

#### Procedures C and D

To a solution of substrate (0.85 mmol) and tricyclohexylphosphine (**Procedure C**: 1.5 equiv. or **Procedure D**: 1.8 equiv.) in DCM (5 mL, 0.17 M) was added perfluorosulfonyl chloride (**Procedure C**: 1.5 equiv. or **Procedure D**: 1.8 equiv.) at -78 °C. The reaction mixture was stirred until full consumption of the starting material (TLC monitored; approximately 6 h), as the temperature was let to increase to room temperature. The reaction mixture was quenched with water. The aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate).

II.2.2. Characterization of the obtained SOCF<sub>2</sub>R compounds**3-((Trifluoromethyl)sulfinyl)-1H-indole (12a)**

New compound. CAS [1909315-34-9]



The title compound was synthesized from indole and CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl according to **procedure C** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2).

**88% yield** (176 mg). White solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.14 (cyclohexane/EtOAc 8:2)

**mp** = 119 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.64 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (qt, *J* = 7.7 Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 136.8, 130.79, 125.6 (q, *J* = 334.5 Hz), 124.5, 124.1, 122.8, 120.2 (q, *J* = 1.7 Hz), 112.5, 108.4 (q, *J* = 2.2 Hz) ppm.

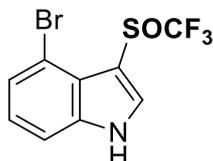
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -73.6 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3103, 1502, 1415, 1176, 1127, 1038, 748 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OF<sub>3</sub>S [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 251.0461; Found: 251.0466.

**4-Bromo-3-((trifluoromethyl)sulfinyl)-1H-indole (12b)**

New compound. CAS [2055621-43-5]



The title compound was synthesized from 4-bromoindole and CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl according to **procedure D** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2).

**80% yield** (212 mg). White solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.11 (cyclohexane/EtOAc 8:2)

**mp** = 166 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.58 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 137.9, 132.3, 125.5, 125.1 (q, *J* = 337.8 Hz), 124.7, 124.3, 112.8, 111.0, 107.8 (q, *J* = 2.2 Hz) ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -75.6 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3132, 1735, 1631, 1171, 1123, 1038, 775, 732, 607 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NOBrF<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 311.9304; Found: 311.9306.

### 5-Bromo-3-((trifluoromethyl)sulfinyl)-1*H*-indole (12c)

New compound. CAS [2055621-44-6]



The title compound was synthesized from 5-bromoindole and CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl according to **procedure D** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2).

**91% yield** (241 mg). White solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.11 (cyclohexane/EtOAc 8:2)

**mp** = 161 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.69 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 135.4, 131.3, 127.8, 125.7, 125.5 (q, *J* = 334.5 Hz), 122.9 (q, *J* = 2.2 Hz), 116.2, 113.9, 108.4 (q, *J* = 2.2 Hz) ppm.

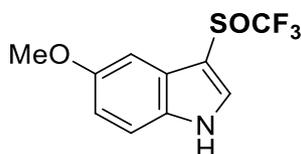
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -73.8 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3208, 2931, 1450, 1411, 1295, 1178, 1128, 1039, 802, 611 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>OBrF<sub>3</sub>S [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 328.9565; Found: 328.9571.

### 5-Methoxy-3-((trifluoromethyl)sulfinyl)-1*H*-indole (12d)

New compound. CAS [2055621-45-7]



The title compound was synthesized from 5-methoxyindole and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure C** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2).

**85% yield** (192 mg). White solid.

**Rf** = 0.11 (cyclohexane/EtOAc 8:2)

**mp** = 128 °C

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.92 (s, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H), 7.00 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 156.1, 131.5, 130.7, 125.7 (q,  $J$  = 334.5 Hz), 125.0, 115.3, 113.3, 107.9, 101.5 (q,  $J$  = 1.7 Hz), 55.7 ppm.

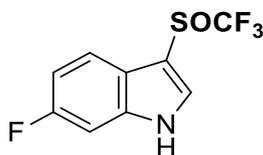
**$^{19}\text{F}$  NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -73.6 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3117, 3000, 2958, 1588, 1488, 1293, 1213, 1178, 1030, 811  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ]<sup>+</sup>: 281.0569; Found: 281.0572.

### 6-Fluoro-3-((trifluoromethyl)sulfinyl)-1H-indole (12e)

New compound. CAS [2055621-46-8]



The title compound was synthesized from 6-fluoroindole and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure C** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**86% yield** (184 mg). White solid.

**Rf** = 0.16 (cyclohexane/EtOAc 8:2)

**mp** = 99 °C

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.76 (s, 1H), 7.89 (dd,  $J$  = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J$  = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.06 (td,  $J$  = 9.1, 1.9 Hz, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160.8 (d,  $J$  = 242.6 Hz), 137.1 (d,  $J$  = 12.7 Hz), 131.2, 125.5 (q,  $J$  = 334.5 Hz), 121.4 (dq,  $J$  = 10.5, 2.2 Hz), 120.4, 111.8 (d,  $J$  = 24.8 Hz), 108.7 (q,  $J$  = 2.2 Hz), 99.0 (d,  $J$  = 26.4 Hz) ppm.

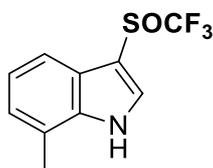
**$^{19}\text{F}$  NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -73.4 (s, 3F), -117.1 (s, 1F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3125, 3002, 2920, 1616, 1511, 1419, 1242, 1187, 1132, 1040, 809  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{OF}_4\text{S}$  [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ]<sup>+</sup>: 269.0372; Found: 269.0370.

**7-Methyl-3-((trifluoromethyl)sulfinyl)-1H-indole (12f)**

New compound. CAS [2055621-47-9]



The title compound was synthesized from 7-methylindole and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure D** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2).

**61% yield** (128 mg). Beige solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.14 (cyclohexane/EtOAc 8:2)

**mp** = 144 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.36 (s, 1H), 7.85-7.71 (m, 2H), 7.22 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.17 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 136.3, 130.0, 125.5 (q,  $J$  = 334.5 Hz), 125.0, 123.9, 122.9, 121.7, 117.9, 109.3 (q,  $J$  = 1.9 Hz), 16.5 ppm.

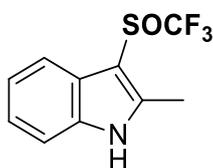
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -73.7 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3207, 2929, 1435, 1167, 1134, 1042, 784, 736  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OF}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ]<sup>+</sup>: 265.0622; Found: 265.0619.

**2-Methyl-3-((trifluoromethyl)sulfinyl)-1H-indole (12g)**

New compound. CAS [2055621-48-0]



The title compound was synthesized from 2-methylindole and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure C** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2).

**87% yield** (183 mg). White solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.11 (cyclohexane/EtOAc 8:2)

**mp** = 181 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.88 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.41–7.34 (m, 1H), 7.32–7.20 (m, 2H), 2.60 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 144.8, 135.8, 126.2 (q, *J* = 337.3 Hz), 124.9, 122.9, 121.6, 119.2 (q, *J* = 2.2 Hz), 112.1, 102.2 (q, *J* = 2.2 Hz), 11.8 ppm.

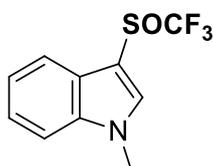
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -72.8 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3096, 1519, 1457, 1171, 1129, 1050, 741 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NOF<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 248.0357; Found: 248.0359.

### 1-Methyl-3-((trifluoromethyl)sulfinyl)-1*H*-indole (12h)

New compound. CAS [2055621-49-1]



The title compound was synthesized from 1-methylindole and CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl according to **procedure C** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2).

**79% yield** (167 mg). Pale yellow solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.16 (cyclohexane/EtOAc 8:2)

**mp** = 129 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.96 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48–7.29 (m, 3H), 3.90 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 137.7, 133.8, 125.6 (q, *J* = 335.0 Hz), 125.1, 124.1, 122.5, 120.5, 110.5, 107.2 (q, *J* = 2.2 Hz), 33.8 ppm.

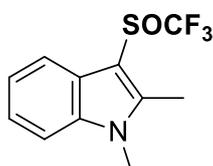
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -74.1 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3097, 2922, 1519, 1457, 1174, 1128, 1061, 740 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NOF<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 248.0357; Found: 248.0357.

### 1,2-Dimethyl-3-((trifluoromethyl)sulfinyl)-1*H*-indole (12i)

New compound. CAS [2055621-50-4]



The title compound was synthesized from 1,2-dimethylindole and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure C** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2).

**73% yield** (163 mg). Pink solid.

**Rf** = 0.14 (cyclohexane/EtOAc 8:2)

**mp** = 158 °C

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.01 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.41–7.22 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.61 (s, 3H) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 143.8, 137.3, 126.1 (q,  $J$  = 335.6 Hz), 124.9, 123.2, 122.4, 120.2, 109.7, 103.6 (q,  $J$  = 2.8 Hz), 30.0, 11.1 ppm.

**$^{19}\text{F}$  NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -73.0 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 1477, 1404, 1315, 1165, 1129, 1064, 749  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NOF}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 262.0513; Found: 262.0517.

### 3-((Trifluoromethyl)sulfinyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (12j)

New compound. CAS [2055621-51-5]



The title compound was synthesized from 7-azaindole and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure C** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1).

**35% yield** (70 mg). White solid.

**Rf** = 0.22 (cyclohexane/EtOAc 1:1)

**mp** = 172 °C

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.52 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 8.40 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.35 (dd,  $J$  = 7.9, 4.7 Hz, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75.5 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 137.9, 132.3, 125.0 (q,  $J$  = 337.3 Hz), 124.7, 124.4, 112.8, 111.0, 107.8 (q,  $J$  = 2.2 Hz) ppm.

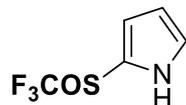
**$^{19}\text{F}$  NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -73.9 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3123, 2928, 2855, 1581, 1410, 1281, 1159, 1131, 1067, 769  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for  $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{OF}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 235.0153; Found: 235.0145.

**2-((Trifluoromethyl)sulfinyl)-1H-pyrrole (31a)**

CAS [62665-45-6]



The title compound was synthesized from pyrrole and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure C** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**52% yield** (81 mg). Colourless oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.37 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 10.88 (s, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 6.95 – 6.89 (m, 1H), 6.39 – 6.32 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 127.3, 124.5 (q,  $J$  = 334.5 Hz), 119.0 (d,  $J$  = 1.7 Hz), 118.7 (d,  $J$  = 1.1 Hz), 110.4 ppm.

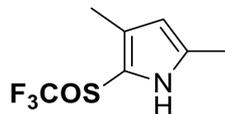
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -74.2 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3242, 2960, 1176, 1126, 1029, 743  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for  $\text{C}_5\text{H}_3\text{NOF}_3\text{S}$   $[\text{M}-\text{H}]^+$ : 181.9887; Found: 181.9889.

**3,5-Dimethyl-2-((trifluoromethyl)sulfinyl)-1H-pyrrole (31b)**

New compound. CAS [2055621-52-6]



The title compound was synthesized from 2,4-dimethylpyrrole and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure C** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**61% yield** (111 mg). Beige solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.24 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**mp** = 99 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.52 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 137.9, 132.2, 124.9 (q,  $J$  = 335.1 Hz), 114.0 (q,  $J$  = 1.7 Hz), 111.0, 13.2, 10.9 ppm.

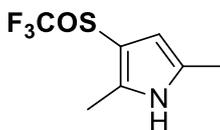
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -74.2 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3219, 3170, 1390, 1169, 1123, 1036, 801  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for  $\text{C}_7\text{H}_9\text{NOF}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 212.0357; Found: 212.0354.

**2,5-Dimethyl-3-((trifluoromethyl)sulfinyl)-1H-pyrrole (31c)**

New compound. CAS [2055621-53-7]



The title compound was synthesized from 2,5-dimethylpyrrole and CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl according to **procedure C** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 7:3).

**83% yield** (149 mg). Beige solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.24 (cyclohexane/EtOAc 7:3).

**mp** = 127 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.68 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 134.8, 129.6, 125.3 (q, *J* = 332.9 Hz), 112.1 (q, *J* = 2.2 Hz), 104.4, 12.7, 11.3 ppm.

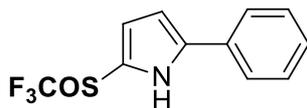
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -74.6 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3253, 1404, 1167, 1132, 1046, 807 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NOF<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 212.0357; Found: 212.0360.

**2-Phenyl-5-((trifluoromethyl)sulfinyl)-1H-pyrrole (31d)**

New compound. CAS [2055621-54-8]



2-phenylpyrrole was synthesized according to Gibson's procedure (Wood, C. J.; Summers, G. H.; Gibson, E. A. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 3915-3918)

The title compound was synthesized from 2-phenylpyrrole and CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl according to **procedure C** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5).

**62% yield** (136 mg). Purple solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.26 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**mp** = 136 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.58 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 4.0, 2.7 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 3.8, 2.6 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 141.2, 130.6, 129.0, 128.4, 125.3, 125.6$  (q,  $J = 335.6$  Hz),  $120.0$  (d,  $J = 1.1$  Hz),  $119.9$  (q,  $J = 2.2$  Hz),  $107.9$  ppm.

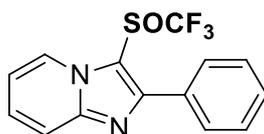
$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -73.8$  (s, 3F) ppm.

ATR-FTIR: 3240, 1459, 1179, 1132, 1034, 800, 763  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NOF}_3\text{S}$  [M+H]<sup>+</sup>: 260.0357; Found: 260.0358.

## 2-Phenyl-3-((trifluoromethyl)sulfinyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (32)

New compound. CAS [2055621-57-1]



2-Phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine was synthesized according to Hajra's procedure (Santra, S.; Bagdi, A. K.; Majee, A.; Hajra, A. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1065-1070.)

The title compound was synthesized from 2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure D** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2).

**9% yield** (24 mg). Dark brown oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.22 (cyclohexane/EtOAc 8:2)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.98$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H),  $7.83$  (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H),  $7.79 - 7.71$  (m, 2H),  $7.59 - 7.43$  (m, 4H),  $7.07$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 155.5, 149.1, 131.2, 130.2, 130.0$  (q,  $J = 337.8$  Hz),  $129.6, 129.3, 128.9, 128.5$  (q,  $J = 3.3$  Hz),  $118.2, 114.6, 108.6$  (q,  $J = 2.8$  Hz) ppm.

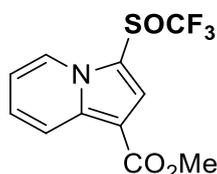
$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -68.7$  (s, 3F) ppm.

ATR-FTIR: 3041, 2921, 2851, 1461, 1440, 1350, 1172, 1122, 1066, 765, 689  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OF}_3\text{S}$  [M+H]<sup>+</sup>: 311.0466; Found: 311.0461.

## Methyl 3-((trifluoromethyl)sulfinyl)indolizine-1-carboxylate (33)

New compound. CAS [2055621-55-9]



Methyl indolizine-1-carboxylate was synthesized according to Zhang's procedure. (Yang, Y.; Cheng, K.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5606-5909)

The title compound was synthesized from methyl indolizine-1-carboxylate and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure D** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**54% yield** (134 mg). Yellow solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.21 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**mp** = 74 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.93 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 8.38 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.40 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.00 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 163.6, 140.8, 127.6 (q,  $J$  = 2.7 Hz), 127.0, 125.7 (q,  $J$  = 338.4 Hz), 125.5, 120.3, 114.8, 111.4 (q,  $J$  = 2.2 Hz), 106.3, 51.4 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -70.7 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3118, 1696, 1510, 1185, 1163, 1125, 1048, 775, 753  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3\text{F}_3\text{S}$  [M+H]<sup>+</sup>: 292.0255; Found: 292.0260.

### 3-Methyl-1-phenyl-4-((trifluoromethyl)sulfinyl)-1H-pyrazol-5-ol (34)

New compound. CAS [2055621-56-0]



The title compound was synthesized from 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazoline-5-one and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure D** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 4:6).

**46% yield** (115 mg). Yellow solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.28 (cyclohexane/EtOAc 4:6).

**mp** = 128 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.70 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.23 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 7.08 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 162.6, 147.4, 139.1, 128.4, 125.4 (q,  $J$  = 335.6 Hz), 124.6, 120.6, 120.4, 13.0 ppm.

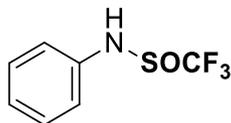
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -74.3 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR:** 2927, 2856, 1603, 1574, 1358, 1170, 1126, 1008, 757, 728  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 291.0415; Found: 291.0419.

### 1,1,1-Trifluoro-N-phenylmethanesulfinamide (35a)

CAS [108530-14-9].



The title compound was synthesized from aniline and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure C** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**70% yield** (124 mg). Yellow solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.26 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**mp** = 62 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.37 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.20 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 6.48 (bs, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 138.0, 129.9, 125.5, 123.6 (q,  $J$  = 333.4 Hz), 120.4 ppm.

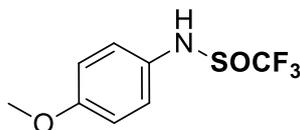
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -78.4 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR:** 3167, 1482, 1186, 1083, 906, 753  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for  $\text{C}_7\text{H}_5\text{NOF}_3\text{S}$   $[\text{M}-\text{H}]^+$ : 208.0040; Found: 208.0044.

### 1,1,1-Trifluoro-N-(4-methoxyphenyl)methanesulfinamide (35b)

CAS [868395-06-6].



The title compound was synthesized from *p*-anisidine and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure C** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**47% yield** (95 mg). Brown solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.25 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**mp** = 82 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.11 (dt,  $J$  = 8.9, 2.1 Hz, 2H), 6.89 (dt,  $J$  = 8.9, 2.1 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 3.81 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 158.2, 130.2, 124.5, 123.6 (q,  $J$  = 333.9 Hz), 115.0, 55.5 ppm.

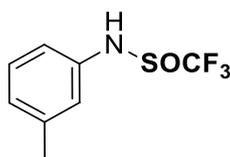
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -78.4 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR:** 3172, 2846, 1509, 1303, 1180, 1076, 1029, 903, 826 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** Calculated for C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>F<sub>3</sub>S [M-H]<sup>+</sup>: 238.0150; Found: 238.0147.

**1,1,1-Trifluoro-*N*-(*m*-tolyl)methanesulfinamide (35c)**

New compound. CAS [2055621-58-2]



The title compound was synthesized from *m*-toluidine and CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl according to **procedure C** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**34% yield** (65 mg). Brown solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.17 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**mp** < 45 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 2.35 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 140.0, 138.0, 129.6, 126.2, 123.6 (q, *J* = 333.4 Hz), 120.9, 117.3, 21.3 ppm.

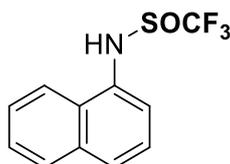
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -78.4 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR:** 3218, 2926, 1609, 1472, 1149, 1170, 1091, 773 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI):** Calculated for C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NOF<sub>3</sub>S [M-H]<sup>+</sup>: 222.0200; Found: 222.0204.

**1,1,1-Trifluoro-*N*-(naphthalen-1-yl)methanesulfinamide (35e)**

New compound. CAS [1629500-05-5]



The title compound was synthesized from 1-naphthylamine and CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl according to **procedure C** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**62% yield** (138 mg). Beige solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.32 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**mp** = 76 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.04 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.59 (qt, *J* = 3.8 Hz, 2H), 7.53–7.41 (m, 2H), 6.55 (s, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 134.4, 133.1, 128.9, 128.6, 128.2 (q, *J* = 334.0 Hz), 127.8, 127.2, 126.9, 125.5, 121.8, 121.5 ppm.

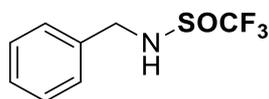
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -78.3 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3236, 1403, 1162, 1148, 1086, 784, 765 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: Calculated for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>S [M-H]<sup>+</sup>: 258.0194; Found: 258.0200.

### ***N*-Benzyl-1,1,1-trifluoromethanesulfinamide. (35f)**

CAS [868395-10-2].



The title compound was synthesized from benzylamine and CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl according to **procedure C** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**32% yield** (61 mg). Brown solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.22 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**mp** = 116 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.45 – 7.29 (m, 5H), 4.77 (s, 1H), 4.48 (dd, *J* = 14.0, 6.2 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 14.0, 5.3 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 136.5, 128.9, 128.3, 128.1, 123.7 (q, *J* = 334.5 Hz), 46.4 ppm.

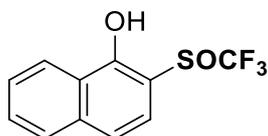
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -77.3 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3208, 1456, 1169, 1148, 1079, 1027, 741, 696 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: Calculated for C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NOF<sub>3</sub>S [M-H]<sup>+</sup>: 222.0200; Found: 222.0192.

### **2-((trifluoromethyl)sulfinyl)naphthalen-1-ol (36a)**

CAS [655226-96-3]



The title compound was synthesized from 1-naphthol and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure D** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2).

**16% yield** (37 mg). Brown solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.24 (cyclohexane/EtOAc 8:2)

**mp** = 160 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8.30 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (td,  $J$  = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.61 (td,  $J$  = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.17 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 159.2, 131.7, 126.1, 125.5 (q,  $J$  = 337.8 Hz), 124.6, 123.2, 121.8, 118.7, 108.2 ppm.

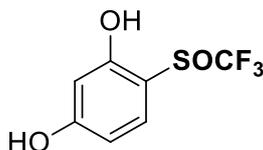
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -74.1 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3240, 2924, 1571, 1346, 1172, 1123, 1042, 826, 757  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)**: Calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{O}_2\text{F}_3\text{S}$  [M-H]<sup>+</sup>: 259.0041; Found: 259.0038.

#### 4-((Trifluoromethyl)sulfinyl)benzene-1,3-diol (36b)

New compound. CAS [2055621-60-6]



The title compound was synthesized from resorcinol and  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  according to **procedure C** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 7:3).

**24% yield** (46 mg). Colourless oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.43 ((cyclohexane/EtOAc 7:3)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.49 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J$  = 8.7, 2.1, 1H), 6.44 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 163.9, 158.6, 127.6, 125.3 (q,  $J$  = 337.8 Hz), 109.9 (q,  $J$  = 1.7 Hz), 108.9, 102.7 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = -75.1 (s, 3F) ppm.

**HRMS (ESI)**: Calculated for  $\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_3\text{F}_3\text{S}$  [M-H]<sup>+</sup>: 224.9833; Found: 224.9830.

**Methyl 2-((1*H*-indol-3-yl)sulfinyl)-2,2-difluoroacetate (37)**

New compound. CAS [2055621-61-7]



The title compound was synthesized from indole and MeO<sub>2</sub>CCF<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl according to **procedure C** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1).

**65% yield** (153 mg). Beige solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.29 (cyclohexane/EtOAc 1:1)

**mp** = 112 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.72 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (qtd, *J* = 7.2, 1.7 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.1 (t, *J* = 29.2 Hz), 136.5, 129.9, 124.7, 124.2, 122.4, 120.0, 118.6 (t, *J* = 301.5 Hz), 112.5, 108.3 (t, *J* = 3.8 Hz), 54.1 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -109.9 (d, *J* = 225.8 Hz, 1F), -110.9 (d, *J* = 225.8 Hz, 1F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3204, 2930, 1753, 1419, 1318, 1164, 1124, 1048, 742, 701 cm<sup>-1</sup>.

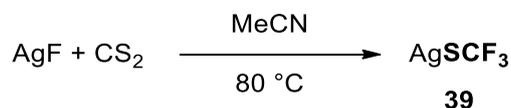
**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 274.0349; Found: 274.0349.

### III. Synthesis of chiral enantiopure β- and γ-SCF<sub>3</sub> amines and α-amino esters

#### III.1.1. Synthesis of nucleophilic trifluoromethylthiolation reagents

##### Silver trifluoromethylthiolate (39)

CAS [811-68-7]



AgSCF<sub>3</sub> was synthesized according to Xu and Wang's procedure (Zhu, L.; Wang, G.; Guo, Q.; Xu, Z.; Wang, R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5390-5393)

Carbon disulfide (10 mL, 167 mmol, 2.1 equiv.) was added to a solution of silver fluoride (10 g, 79 mmol, 1.0 equiv.) in MeCN (20 mL). The resulting mixture was stirred at 80 °C overnight, then concentrated under vacuum. EtOAc was added to the obtained black solid, and the resulting suspension was filtered over a pad of celite into an aluminium foil covered flask. The filtrate was

concentrated under vacuum to yield a yellow oil, which was dissolved back in 5 mL MeCN. Then, 180 mL of Et<sub>2</sub>O were carefully layered on top of the obtained solution; the flask was stoppered and left in the freezer (-20 °C) overnight. The expected product crystallized, forming white/grey needles. The latter were filtered off and dried under vacuum, with every piece of glassware wrapped in aluminium foil (4.24 g, 77%).

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = -16.2 (s, 3F) ppm.

For a complete characterization, see Bohnen, C.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3011-3013.

### Copper trifluoromethylthiolate (40a)

CAS [3872-23-9].



CuSCF<sub>3</sub> was prepared according to Clark's procedure (Clark, J. H.; Jones, C. W.; Kybett, A. P.; McClinton, M. A. *J. Fluorine Chem.* **1990**, *48*, 249-253).

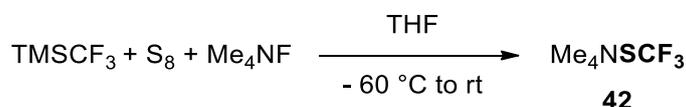
Carbon disulfide (10 mL, 167 mmol, 2.1 equiv.) was added to a solution of silver fluoride (10 g, 79 mmol, 1.0 equiv.) in MeCN (67 mL). The resulting mixture was heated at 80 °C overnight. The condenser was briefly removed to let residual CS<sub>2</sub> evaporate. Copper bromide (3.83 g, 26 mmol, 0.3 equiv.) was added to the reaction media, which was stirred at 80 °C for one more hour. After cooling down to room temperature, the obtained mixture was filtered over a pad of celite, into a flask wrapped in aluminium foil. The black precipitate was thoroughly washed with MeCN; the obtained yellow filtrate was concentrated under vacuum, to yield the pure product as a white/grey solid (4.66 g, 94%).

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = -26.9 (s, 3F) ppm.

For a complete characterization, see Kondratenko, N. V.; Kolomeytsev, A. A.; Popov, V. I., Yagupolskii, L. M. *Synthesis* **1985**, 667-669.

### Tetramethylammonium trifluoromethylthiolate (42)

CAS [515823-30-0]



$\text{Me}_4\text{NSCF}_3$  was synthesized according to Schoenebeck's procedure (Yin, G.; Kalvet, I.; Schoenebeck, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6809-6813)

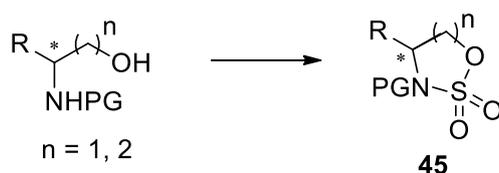
Trifluoromethyltrimethylsilane (1.15 mL, 7.8 mmol, 1.2 equiv) was added to a suspension of elemental sulfur (209 mg, 6.5 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (40 mL) under  $\text{N}_2$  atmosphere at room temperature. The reaction mixture was subsequently cooled to  $-60\text{ }^\circ\text{C}$ , then anhydrous tetramethylammonium fluoride (605 mg, 6.5 mmol, 1.0 equiv) was added to it. The reaction mixture was stirred overnight, while the temperature was let to increase to room temperature. The obtained orange solid was filtered off and washed with dry THF and dry diethyl ether under  $\text{N}_2$  atmosphere, then dissolved back in a small amount of acetonitrile. The expected ammonium salt was precipitated by addition of a ten-fold amount of THF to the acetonitrile solution. It was then filtered off, washed with diethyl ether under nitrogen atmosphere, and dried under vacuum to yield an off-white solid (991 mg,  $\eta = 87\%$ ).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta = 3.10$  (s, 12H) ppm.

$^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta = -7.7$  (s, 3F) ppm.

For a complete characterization, see Tyrre, W.; Naumann, D.; Hoge, B.; Yagupolskii, Y. L. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *119*, 101-107.

### III.1.2. Synthesis of cyclic sulfamidates



The cyclic sulfamidates **45** were synthesized from the corresponding amino alcohols according to Nelson's, Laschat's or Chandrasekaran's procedure (respectively: James, T.; Simspon, I.; Grant, J. A.; Sridharan, V.; Nelson, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6094-6097; Mansueto, M.; Frey, W.; Laschat, S. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16058-16065; Nasir, B. R. B.; Kanimozhi, C. K.; Sudhir, V. S.; Chandrasekaran, S. *Synlett* **2009**, *8*, 1227-1232).

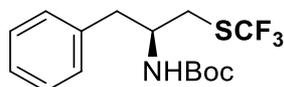
## III.1.3. General procedure for the nucleophilic trifluoromethylthiolation of cyclic sulfamidates

**Procedure E**

To a solution of the appropriate cyclic sulfamidate (0.1 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (2 mL, 0.05 M) under N<sub>2</sub> atmosphere was added Me<sub>4</sub>NSCF<sub>3</sub> **42** (0.15 mmol, 1.5 equiv). The reaction mixture was stirred overnight under nitrogen atmosphere at 25 °C. The solvent was then evaporated and the residue was dissolved back in DCM (2 ml, 0.05 M) and 20% aqueous H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 ml, 0.05 M). The resulting mixture was stirred vigorously at room temperature for 2 h. NaHCO<sub>3</sub> was then slowly added to the mixture until effervescence ceased. The aqueous layer was extracted thrice with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc).

III.1.4. Characterization of the obtained chiral β- and γ-SCF<sub>3</sub> amines and α-amino esters**(S)-tert-Butyl (1-phenyl-3-((trifluoromethyl)thio)propan-2-yl)carbamate (46a)**

New compound. CAS [2092899-85-7]



The title compound was synthesized from (*S*)-*tert*-butyl 4-benzyl-1,2,3-oxathiazolidine-3-carboxylate 2,2-dioxide **45a** according to **procedure E** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**92% yield** (31 mg). White solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.43 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**mp** = 93°C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 17.6 (*c* 1.08, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 7.29–7.16 (m, 5H), 5.34 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.07 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.85 (dd, *J* = 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.70 (m, 1H), 1.28 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 154.9, 137.7, 131.5 (q, *J* = 304.6 Hz), 128.9, 128.0, 126.2, 78.3, 51.4, 39.0, 33.8, 27.2 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = –40.8 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3340, 1687, 1524, 1268, 1113, 757, 746 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>S [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 353.1511; Found: 353.1517.

**(S)-tert-Butyl (4-methyl-1-((trifluoromethyl)thio)pentan-2-yl)carbamate (46b)**

New compound. CAS [2092899-86-8]



The title compound was synthesized from (*S*)-*tert*-butyl 4-isobutyl-1,2,3-oxathiazolidine-3-carboxylate 2,2-dioxide **45b** according to **procedure E** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**99% yield** (30 mg). White solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.49 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**mp** = 65 °C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = - 16.7 (*c* 1.08, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.49 (br s, 1H), 3.89 (br s, 1H), 3.10 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.35 (m, 2H), 0.91 (dd, *J* = 6.6, 2.5 Hz, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.2, 128.0 (q, *J* = 305.8 Hz), 79.7, 47.9, 42.7, 35.2, 28.3, 24.8, 22.95, 22.0 ppm.

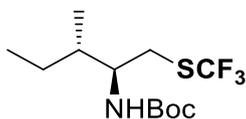
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -40.9 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3292, 2963, 1673, 1532, 1277, 1105, 756 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** Calculated for C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>S [M+H+ACN]<sup>+</sup>: 343.1667; Found: 343.1663.

**(2*S*,3*S*)-tert-Butyl (3-methyl-1-((trifluoromethyl)thio)pentan-2-yl)carbamate (46c)**

New compound. CAS [2092899-87-9]



The title compound was synthesized from (*S*)-*tert*-butyl 4-((*S*)-*sec*-butyl)-1,2,3-oxathiazolidine-3-carboxylate 2,2-dioxide **45c** according to **procedure E** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**97% yield** (29 mg). White solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.49 (cyclohexane/EtOAc 9:1)



**(S)-tert-Butyl (1-((trifluoromethyl)thio)propan-2-yl)carbamate (46e)**

New compound. CAS [2092899-89-1]



The title compound was synthesized from (*S*)-*tert*-butyl 4-methyl-1,2,3-oxathiazolidine-3-carboxylate 2,2-dioxide **45e** according to **procedure E** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**88% yield** (23 mg). Colorless oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.31 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = - 9.4 (*c* 0.32, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.55 (br s, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 154.9, 130.9 (q, *J* = 305.9 Hz), 79.8, 45.6, 36.0, 28.3, 19.5 ppm.

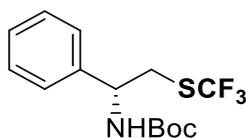
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -41.4 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3334, 2981, 1684, 1519, 1152, 1104, 756 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: Calculated for C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>F<sub>3</sub>S [M-H]<sup>-</sup>: 258.0776; Found: 258.0767.

**(R)-tert-Butyl (1-phenyl-2-((trifluoromethyl)thio)ethyl)carbamate (46f)**

New compound. CAS [2092899-90-4]



The title compound was synthesized from (*R*)-*tert*-butyl 4-phenyl-1,2,3-oxathiazolidine-3-carboxylate 2,2-dioxide **45f** according to **procedure E** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**84% yield** (27 mg). White solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.40 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**mp** = 121 °C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = - 43.4 (*c* 1.02, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 7.37 (m, 5H), 5.99 (s, 1H), 4.88 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 1.41 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ = 155.8, 141.4, 131.2 (q, *J* = 305.1 Hz), 129.3, 128.5, 127.1, 79.6, 54.9, 35.8, 28.1 ppm.

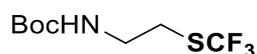
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = -41.8 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3380, 2977, 1683, 1520, 1250, 1094, 756, 718, 700 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>S [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 339.1354; Found: 339.1357.

### ***tert*-Butyl (2-((trifluoromethyl)thio)ethyl)carbamate (46h)**

New compound. CAS [1208080-55-0]



The title compound was synthesized from *tert*-butyl 1,2,3-oxathiazolidine-3-carboxylate 2,2-dioxide **45h** according to **procedure E** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**86 % yield** (31 mg). Colorless oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.37 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.92 (s, 1H), 3.39 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.7, 130.9 (q, *J* = 307.7 Hz), 79.9, 40.2, 30.2, 28.3 ppm.

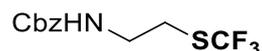
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -40.6 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3345, 2981, 1686, 1513, 1248, 1103, 756 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>S [M+H+ACN]<sup>+</sup>: 287.1041; Found: 287.1050.

### **Benzyl (2-((trifluoromethyl)thio)ethyl)carbamate (46i)**

New compound. CAS [1208080-97-0]



The title compound was synthesized from benzyl 1,2,3-oxathiazolidine-3-carboxylate 2,2-dioxide **45i** according to **procedure E** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**96 % yield** (40 mg). Colorless oil.

R<sub>f</sub> = 0.37 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 7.38 (m, 5H), 5.96 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.40 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 156.9, 137.8, 132.4 (q, *J* = 308.3 Hz), 129.1, 128.5, 128.3, 66.6, 40.9, 30.2 ppm.

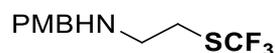
<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = -41.7 (s, 3F) ppm.

ATR-FTIR: 3330, 1695, 1521, 1243, 1101, 754, 696 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>S [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 297.0885; Found: 297.0888.

### ***N*-(4-Methoxybenzyl)-2-((trifluoromethyl)thio)ethanamine (46j)**

New compound. CAS [1713974-12-9]



The title compound was synthesized from 3-(4-methoxybenzyl)-1,2,3-oxathiazolidine 2,2-dioxide **45j** according to **procedure E** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**86% yield** (34 mg). Colorless oil.

R<sub>f</sub> = 0.20 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.86 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 158.8, 131.9, 131.3 (q, *J* = 305.9 Hz), 129.2, 113.9, 55.3, 52.7, 47.7, 30.4 ppm.

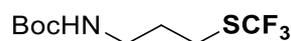
<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -41.0 (s, 3F) ppm.

ATR-FTIR: 2837, 1512, 1244, 1099, 820, 754 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NOF<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 266.0826; Found: 266.0822.

### ***tert*-Butyl (3-((trifluoromethyl)thio)propyl)carbamate (46k)**

New compound. CAS [1208080-46-9]



The title compound was synthesized from *tert*-butyl 1,2,3-oxathiazinane-3-carboxylate 2,2-dioxide **45k** according to **procedure E** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**92% yield** (35 mg). Yellow liquid.

**R<sub>f</sub>** = 0.31 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.64 (s, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 156.0, 131.0 (q, *J* = 305.9 Hz), 79.5, 39.1, 30.1, 28.3, 27.2 ppm.

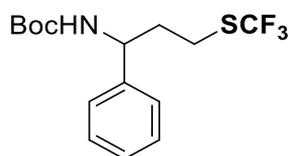
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -41.2 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3342, 2980, 1686, 1516, 1251, 1104, 756 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>S [M+H+ACN]<sup>+</sup>: 301.1198; Found: 301.1199.

***tert*-Butyl (1-phenyl-3-((trifluoromethyl)thio)propyl)carbamate (46l)**

New compound. CAS [2092899-91-5]



The title compound was synthesized from *tert*-butyl 4-phenyl-1,2,3-oxathiazinane-3-carboxylate 2,2-dioxide **45l** according to **procedure E** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**74% yield** (29 mg). White solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.42 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**mp** = 83 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 7.33 (m, 5H), 5.87 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.40 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 155.9, 143.5, 131.4 (q, *J* = 304.8 Hz), 129.2, 127.9, 126.8, 79.2, 54.2, 36.8, 28.1, 27.4 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = -41.9 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3375, 2980, 1680, 1512, 1249, 1097, 755, 700 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>S [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 353.1511; Found: 353.1506.

***tert*-Butyl (2,2-dimethyl-3-((trifluoromethyl)thio)propyl)carbamate (46m)**

New compound. CAS [2092899-92-6]



The title compound was synthesized from *tert*-butyl 5,5-dimethyl-1,2,3-oxathiazinane-3-carboxylate 2,2-dioxide **45m** according to **procedure E** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**66% yield** (19 mg).

Colorless oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.42 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.63 (br s, 1H), 3.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.84 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.98 (s, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 156.1, 131.1 (q, *J* = 305.4 Hz), 79.5, 49.4, 39.2, 35.6, 28.3, 24.3 ppm.

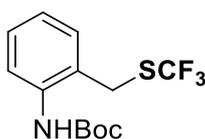
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -41.9 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3347, 2971, 1693, 1512, 1367, 1149, 1102, 757 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI<sup>-</sup>)**: Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>F<sub>3</sub>S [M-H]<sup>-</sup>: 286.1089; Found: 286.1084.

#### ***tert*-Butyl (2-(((trifluoromethyl)thio)methyl)phenyl)carbamate (46n)**

New compound. CAS [2092899-93-7]



The title compound was synthesized from *tert*-butyl benzo[*d*][1,2,3]oxathiazine-1(4*H*)-carboxylate 2,2-dioxide **45n** according to **procedure E** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**83% yield** (33 mg). White solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.47 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**mp** = 92 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 7.37 (m, 4H), 7.12 (br s, 1H), 4.25 (s, 2H), 1.51 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 154.3, 137.1, 131.6 (q, *J* = 305.8 Hz), 131.0, 129.7, 129.7, 129.4, 126.1, 80.4, 31.1, 28.1 ppm.

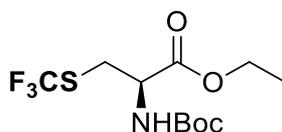
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = -42.1 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3344, 2923, 1691, 1518, 1298, 1106, 769, 755 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>S [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 325.1198; Found: 325.1199.

**(R)-Ethyl-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-((trifluoromethyl)thio)propanoate (46o)**

New compound. CAS [2092899-94-8]



The title compound was synthesized from (*S*)-3-*tert*-butyl 4-ethyl 1,2,3-oxathiazolidine-3,4-dicarboxylate 2,2-dioxide **45o** according to **procedure E** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**91% yield** (29 mg). White solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 5.78 (br s, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.35 (dd, *J* = 14.1, 5.1 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 14.1, 7.8 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 169.5, 154.9, 130.8 (q, *J* = 304.9 Hz), 79.3, 61.4, 53.0, 30.9, 27.1, 13.1 ppm.

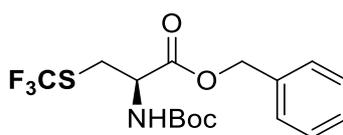
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = -42.1 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3317, 1729, 1647, 1546, 1324, 1110, 1041, 757 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>S [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 335.1252; Found: 335.1260.

**(R)-Benzyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-((trifluoromethyl)thio)propanoate (46p)**

CAS [2055897-50-0]



The title compound was synthesized from (*S*)-4-benzyl 3-*tert*-butyl 1,2,3-oxathiazolidine-3,4-dicarboxylate 2,2-dioxide **45p** according to **procedure E** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**74% yield** (28 mg). White solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.39 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**mp** = 63°C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 49.1 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.29 (m, 5H), 5.40 (m, 1H), 5.24 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.40 (dd, *J* = 14.2, 4.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 14.2, 4.6 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.5, 154.8, 134.7, 130.5 (q, *J* = 304.9 Hz), 128.7, 128.6, 128.5, 80.6, 67.9, 53.1, 32.1, 28.2 ppm.

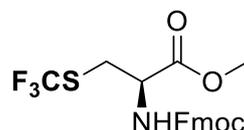
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -40.8 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3355, 1720, 1679, 1523, 1368, 1101, 754, 697 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>S [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 397.1409; Found: 397.1401.

**(*R*)-Methyl 2-(((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-3-((trifluoromethyl)thio)propanoate (46q)**

New compound. CAS [2092899-95-9]



The title compound was synthesized from (*S*)-3-((9*H*-fluoren-9-yl)methyl) 4-methyl 1,2,3-oxathiazolidine-3,4-dicarboxylate 2,2-dioxide **45q** according to **procedure E** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**75% yield** (32 mg). Off-white solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.25 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 10.0 (*c* 0.99, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.78 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.64 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.50 (dd, *J* = 14.4 and 4.5 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 14.4 and 4.7 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 169.9, 155.6, 143.7, 141.4, 130.6 (q, *J* = 306.5 Hz), 127.9, 127.2, 125.1, 120.1, 67.4, 53.4, 53.1, 47.1, 32.0 ppm.

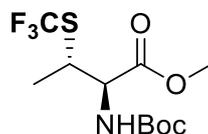
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -41.4 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3319, 1733, 1689, 1532, 1339, 1277, 1150, 1102, 756, 738 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI<sup>-</sup>)**: Calculated for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>ClF<sub>3</sub>S [M+Cl]<sup>-</sup>: 460.0597; Found: 460.0599.

**(2R)-Methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3(S)-((trifluoromethyl)thio)butanoate (46r)**

New compound. CAS [2092899-97-1]



The title compound was synthesized from (4*S*,5*R*)-3-*tert*-butyl 4-methyl 5-methyl-1,2,3-oxathiazolidine-3,4-dicarboxylate 2,2-dioxide **45r** according to **procedure E** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**58% yield** (25 mg). Yellow solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.32 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**mp** = 57 °C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 16.7 (*c* 0.69, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 4.59 (dd, *J* = 9.2, 3.9 Hz, 1H), 3.83 (qd, *J* = 7.2, 4.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.0, 155.1, 130.1 (q, *J* = 306.5 Hz), 80.7, 57.5, 52.8, 42.8, 28.1, 18.9 ppm.

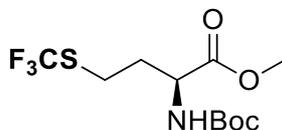
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -40.2 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3360, 1740, 1689, 1521, 1354, 1103, 1104, 801 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>S [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 335.1252; Found: 335.1253.

**(S)-Methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-((trifluoromethyl)thio)butanoate (46s)**

New compound. CAS [2092899-96-0]



The title compound was synthesized from (*S*)-3-*tert*-butyl 4-methyl 1,2,3-oxathiazinane-3,4-dicarboxylate 2,2-dioxide **45s** according to **procedure E** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**84% yield** (27 mg). Colorless oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.25 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 6.5 (*c* 0.31, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.11 (br s, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.45 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 172.2, 155.3, 130.9 (q, *J* = 305.9 Hz), 80.4, 52.6, 52.4, 33.3, 28.2, 25.9 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -41.8 (s, 3F) ppm.

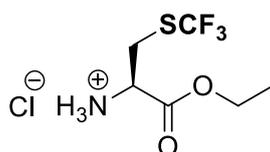
**ATR-FTIR**: 3357, 1744, 1699, 1513, 1367, 1157, 1104, 756 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>F<sub>3</sub>S [M-H]<sup>-</sup>: 316.0830; Found: 316.0824.

### III.1.5. Synthesis and characterization of di- and tripeptides

#### **(R)-Ethyl 2-amino-3-((trifluoromethyl)thio)propanoate hydrochloride (47a)**

CAS [931106-56-8].



A 4M HCl solution in dioxane (3 mL, 0.07 M) was added dropwise to a solution of (*R*)-ethyl-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-((trifluoromethyl)thio)propanoate **46o** (70 mg, 0.22 mmol) in MeOH (2 mL, 0.11 M). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h, then concentrated under vacuum. The obtained residue was washed with Et<sub>2</sub>O to yield the pure product.

**89% yield** (50 mg). White solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.56$  (*c* 0.99, CH<sub>3</sub>OH)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 4.54 (dd, *J* = 5.1 and 6.9 Hz, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (dd, *J* = 4.7, 15.7 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 7.1, 15.7 Hz, 1H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

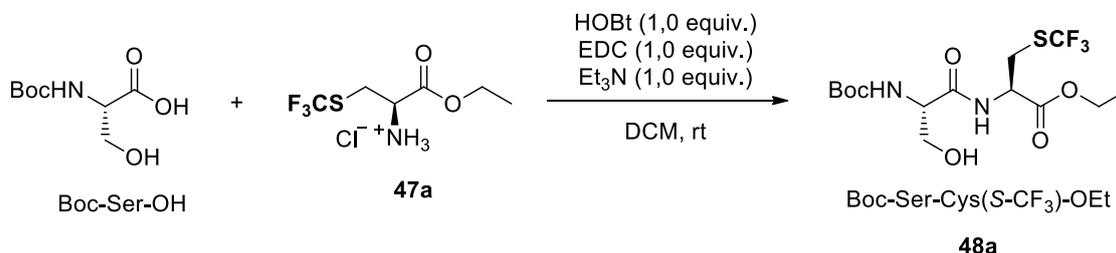
**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 167.6, 130.0 (q, *J* = 314.7 Hz), 64.2, 52.4, 28.8, 13.1 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = -43.0 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 2865, 1738, 1484, 1241, 1103, 757 cm<sup>-1</sup>.

**(R)-Ethyl-2-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxypropanamido)-3-((trifluoromethyl)thio)Propanoate (48a)**

New compound. CAS [2092899-98-2]



To a solution of Boc-L-serine (56 mg, 0.28 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (5 mL, 0.06 M) was added (R)-ethyl 2-amino-3-((trifluoromethyl)thio)propanoate hydrochloride **47a** (70 mg, 0.28 mmol, 1.0 equiv.), followed by Et<sub>3</sub>N (38  $\mu$ L, 0.28 mmol, 1.0 equiv.), HOBt (37 mg, 0.28 mmol, 1.0 equiv.) and EDC (51 mg, 0.28 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature under N<sub>2</sub> atmosphere. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in EtOAc. The organic phase was washed twice with 10% citric acid and saturated NaHCO<sub>3</sub>, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1).

**68% yield** (75 mg). White solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.35 (cyclohexane/EtOAc 1:1)

**mp** = 119 °C

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -17.5 (*c* 1.10, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.59 (br s, 1H), 5.65 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J* = 5.5, 12.2 Hz, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.50 (dd, *J* = 4.9, 14.1 Hz, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.32 (dd, *J* = 5.4, 14.0 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 171.6, 169.2, 156.1, 130.1 (q, *J* = 306.5 Hz), 80.7, 62.7, 62.5, 55.1, 52.0, 31.2, 28.3, 14.0 ppm.

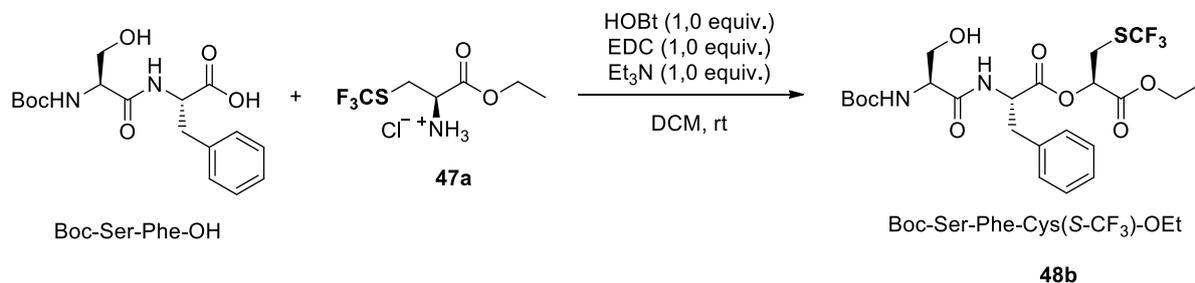
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -41.0 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3316, 1731, 1694, 1658, 1530, 1306, 1251, 1108, 757 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>F<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 405.1307; Found: 405.1300.

**(6*S*,9*S*,12*R*)-Ethyl-9-benzyl-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-4,7,10-trioxo-12-(((trifluoromethyl)thio)methyl)-3-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oate (48b)**

New compound. CAS [2092899-99-3]



To a solution of Boc-Ser-Phe-OH (105.7 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (7 mL, 0.04 M) was added (*R*)-ethyl 2-amino-3-((trifluoromethyl)thio)propanoate hydrochloride **47a** (76 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv.), followed by Et<sub>3</sub>N (42 μL, 0.3 mmol, 1.0 equiv.), HOBT (41 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv.) and EDC (58 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature under N<sub>2</sub> atmosphere. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in EtOAc. The organic phase was washed twice with 10% citric acid and saturated NaHCO<sub>3</sub>, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1).

**50% yield** (83 mg). White solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.38 (cyclohexane/EtOAc 1:1)

**mp** = 142 °C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -20.9 (*c* 1.01, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.17 (m, 6H), 6.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.36 (dd, *J* = 5.1, 14.1 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 5.1, 14.1 Hz, 1H), 3.06 (m, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171.2, 170.9, 169.2, 155.9, 136.0, 130.5 (q, *J* = 306.6 Hz), 129.2, 128.8, 127.3, 80.7, 62.9, 62.5, 55.4, 54.4, 52.1, 37.5, 31.3, 28.3, 14.0 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -41.0 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3295, 1646, 1529, 1239, 1111, 854, 740 cm<sup>-1</sup>.

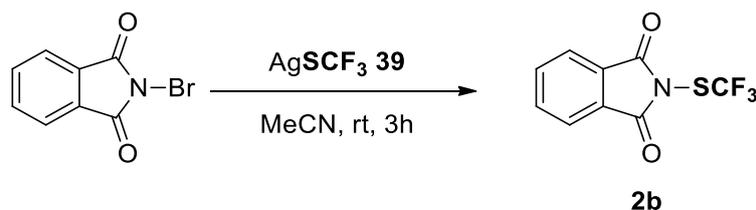
**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>F<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 552.1991; Found: 552.1994.

## IV. Diastereoselective trifluoromethylthiolation of chiral oxazolidinones

### IV.1.1. Synthesis of electrophilic trifluoromethylthiolation reagents

#### ***N*-trifluoromethylthiophthalimide (2b)**

CAS [719-98-2]



*N*-SCF<sub>3</sub> phthalimide **2b** was synthesized according to Shen's procedure (Xu, C.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *16*, 2046-2049).

Acetonitrile (10 mL) was added to a round-bottomed flask previously charged with *N*-bromophthalimide (1.4 g, 6.1 mmol, 1.0 equiv.) and AgSCF<sub>3</sub> **39** (1.7 g, 7.9 mmol, 1.3 equiv.) under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, then concentrated under vacuum. DCM was added to the obtained solid, and the resulting suspension was filtered through a pad of celite. The filtrate was concentrated under vacuum to yield the expected product as a beige solid (1.4 g, 92%).

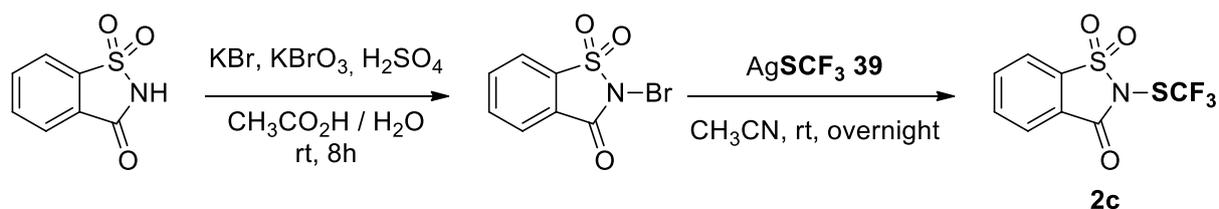
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.03 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H), 7.88 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H) ppm.

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -49.4 (s, 3F) ppm.

For a complete characterization, see Xu, C.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *16*, 2046-2049.

#### ***N*-Trifluoromethylthiosaccharin (2c)**

CAS [1647073-46-8]



*N*-Bromosaccharin was synthesized according to Zajc's procedure (Zajc, B. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1779-1784).

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.2 mL, 22.5 mmol, 0.75 equiv.) was added dropwise to a suspension of KBrO<sub>3</sub> (2.5 g, 15.0 mmol, 0.5 equiv.) and saccharin (5.5 g, 30.0 mmol, 1.0 equiv.) in 70% aqueous acetic acid (20 mL). KBr (2.4 g, 20.3 mmol, 0.68 equiv.) was then added to it in small portions, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 7 h. The precipitate was filtered off, washed with water, and dried over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> to afford the expected product as a white solid (5.3 g, 67%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.03 – 7.83 (m, 3H) ppm.

*N*-SCF<sub>3</sub> saccharin **2c** was synthesized according to Li's procedure (Wang, Q.; Qi, Z.; Xie, F.; Li, X. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 355-360).

To a solution of *N*-bromosaccharin (1.3 g, 5.0 mmol, 1.0 equiv.) in dry acetonitrile (10 mL) was added dropwise a solution of AgSCF<sub>3</sub> **39** (1.0 g, 5.0 mmol, 1.0 equiv.) in dry acetonitrile (10 mL) under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight, then concentrated under vacuum. DCM was added to the obtained solid, and the resulting suspension was filtered through a pad of celite. The filtrate was concentrated under vacuum to yield the expected product as a white solid (1.2 g, 83%).

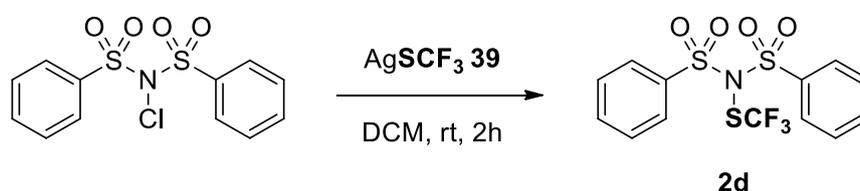
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.10 – 7.99 (m, 2H), 7.99 – 7.90 (m, 1H) ppm.

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = - 47.8 (s, 3F) ppm.

For a complete characterization, see Xu, C.; Ma, B.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int.* **2014**, 53, 9316-9320.

### *N*-(phenylsulfonyl)-*N*-((trifluoromethyl)thio)benzenesulfonamide (**2d**)

CAS [1902154-93-1]



*N*-(Phenylsulfonyl)-*N*-((trifluoromethyl)thio)benzenesulfonamide **2d** was synthesized according to Shen's procedure (Zhang, P.; Li, Man; Xue, X.-S.; Xu, C.; Zhao, Q.; Liu, Y.; Wang, H.; Guo, Y.; Lu, L.; Shen, Q. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 7486-7509).

Dichloromethane (30 mL) was added to a round-bottomed flask previously charged with *N*-chloro-*N*-(phenylsulfonyl)benzenesulfonamide (2.4 g, 7.1 mmol, 1.0 equiv.) and AgSCF<sub>3</sub> **39** (1.8

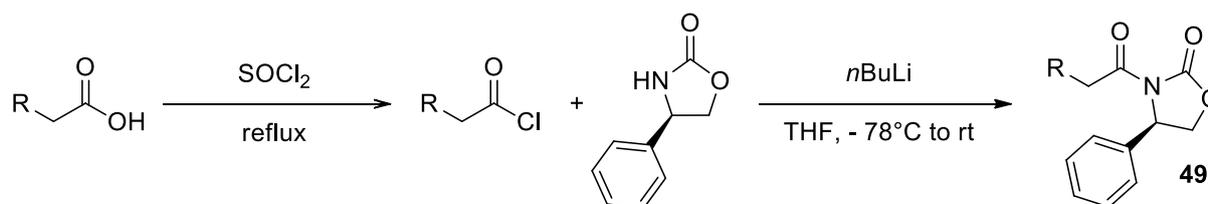
g, 8.5 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2h, then the formed precipitate was filtered off over a pad of celite. The filtrate was evaporated under vacuum to yield a colourless oil, which was extracted with petroleum ether (50 mL x 10). The combined extracts were concentrated under vacuum, then dissolved back in DCM and the volatiles were evaporated under vacuum once more. The expected product was obtained as a colourless oil (0.7 g, 25%), along with 5% of starting material.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.07 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H), 7.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H) ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -48.1 (s, 3F) ppm.

For a complete characterization, see Zhang, P.; Li, Man; Xue, X.-S.; Xu, C.; Zhao, Q.; Liu, Y.; Wang, H.; Guo, Y.; Lu, L.; Shen, Q. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7486-7509.

#### IV.1.2. Synthesis of the chiral *N*-acyl oxazolidone derivatives



The chiral *N*-acyl oxazolidinones **49** were synthesized from the appropriate acyl chlorides according to Togni and Cahard's procedure (Matousek, V.; Togni, A.; Bizet, V.; Cahard, D. *Org. Lett.* 2011, *13*, 5762-5765). When the desired acyl chlorides were not available, they were synthesized for the corresponding acids following Wang's procedure (Yu, J.-W.; Mao, S.; Wang, Y.-Q. *Tetrahedron Letters*, 2015, *56*, 1575-1580).

#### IV.1.3. General procedure for the diastereoselective electrophilic trifluoromethylthiolation of chiral *N*-acyl oxazolidinones

##### Procedure F

LiHMDS (1M solution in THF, 0.30 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise to a solution of substrate **49** (0.25 mmol, 1.0 equiv.) in dry THF (2 mL, 0.13 M) cooled down to -78°C, under nitrogen atmosphere. After 30 minutes of stirring, a solution of *N*-SCF<sub>3</sub> phthalimide **2b** (0.28 mmol, 1.1 equiv.) in dry THF (1.5 mL, 0.19 M) was slowly added to the reaction mixture, which was then stirred at -78°C for 7 h. The reaction was quenched by addition of 1.5 mL of saturated NaHCO<sub>3</sub> solution. The reaction mixture was warmed up to room temperature, diluted with 3 mL of water, vigorously stirred for 5 minutes, then extracted thrice with EtOAc. The combined

organic layers were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography with an appropriate eluent.

### Procedure G

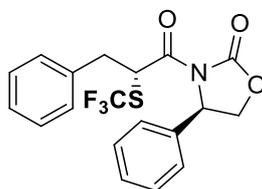
LiHMDS (1M solution in THF, 0.30 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise to a solution of substrate (0.25 mmol, 1.0 equiv.) in dry THF (2 mL, 0.13 M) cooled down to  $-78^\circ\text{C}$ , under nitrogen atmosphere. After 30 minutes of stirring, a solution of *N*-SCF<sub>3</sub> saccharin **2c** (0.38 mmol, 1.5 equiv.) in dry THF (1.5 mL, 0.25 M) was slowly added to the reaction mixture, which was then stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 7 h. The reaction was quenched by addition of 1.5 mL of saturated NaHCO<sub>3</sub> solution. The reaction mixture was warmed up to room temperature, diluted with 3 mL of water, vigorously stirred for 5 minutes, then extracted thrice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography with an appropriate eluent.

#### IV.1.4. Characterization of the obtained trifluoromethylthiolated products

The diastereoisomeric ratios were determined by <sup>19</sup>NMR on the crude reaction mixture. Unless stated otherwise, the two diastereomers were separated by column chromatography. The products described thereafter are the pure major diastereomers. Total yields nonetheless refers to the mixture of diastereomers.

#### **(4*R*)-4-Phenyl-3-((2*R*)-3-phenyl-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]propanoyl)-1,3-oxazolidin-2-one (50a)**

New compound. CAS [2173221-57-1]



The title compound was synthesized from (*R*)-4-phenyl-3-(3-phenylpropanoyl)oxazolidin-2-one **49a** according to **procedure F** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 4:1).

**85% total yield** (85 mg). **Dr: 93:7**. White solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.37(cyclohexane/EtOAc 4:1)

**mp** = 69 °C

$[\alpha]_D^{20} = -115.8$  ( $c = 0.96$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.40 - 7.25$  (m, 10H), 5.70 (m, 1H), 5.23 (dd,  $J = 8.7, 4.1$  Hz, 1H), 4.41 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.19 (dd,  $J = 8.8, 4.1$  Hz, 1H), 3.30 (dd,  $J = 13.6, 9.8$  Hz, 1H), 3.20 (dd,  $J = 13.6, 6.4$  Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.7, 153.1, 137.9, 136.4, 130.2$  (q,  $J = 308.2$  Hz), 129.5, 129.3, 129.1, 128.8, 127.5, 126.0, 70.1, 58.0, 45.2, 38.6 ppm.

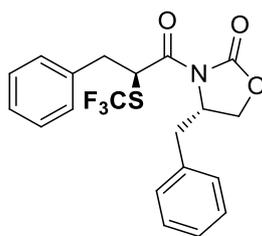
$^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -39.7$  (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3035, 1772, 1713, 1388, 1354, 1339, 1321, 1206, 1171, 1129, 1111, 1083, 1062, 755, 736, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ]<sup>+</sup>: 413.1147; Found: 413.1141.

**(S)-4-Benzyl-3-((S)-3-phenyl-2-((trifluoromethyl)thio)propanoyl)oxazolidin-2-one (50a<sup>2</sup>)**

New compound. CAS [2173221-59-3]



The title compound was synthesized from (*R*)-4-phenyl-3-(3-phenylpropanoyl)oxazolidin-2-one **49a<sup>2</sup>** according to **procedure F** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 7:1).

**87% total yield** (91 mg). **Dr: 85:15**. Colorless oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.26(cyclohexane/EtOAc 7:1)

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.40 - 7.15$  (m, 10H), 5.74 (m, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 1H), 4.06 (dd,  $J = 9.1, 2.8$  Hz, 1H), 3.84 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.38 - 3.20 (m, 3H), 2.69 (dd,  $J = 13.4, 10.0$  Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.5, 152.7, 136.1, 135.0, 130.4$  (q,  $J = 307.9$  Hz), 129.5, 129.4, 129.1, 128.8, 127.6, 66.3, 55.5, 45.2, 39.0, 37.5 ppm.

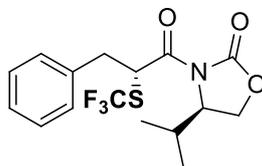
$^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -39.7$  (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3031, 1776, 1702, 1386, 1363, 1209, 1154, 1101, 1053, 745, 698, 572, 508, 471  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI<sup>-</sup>)**: Calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$ : [ $\text{M}-\text{H}$ ]<sup>-</sup> 408.0881; Found: 408.0873.

**(4R)-4-(1-Methylethyl)-3-((2R)-3-phenyl-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)propanoyl)-1,3-oxazolidin-2-one (50a<sup>3</sup>)**

New compound. CAS [2173221-61-7]



The title compound was synthesized from (4R)-4-(1-methylethyl)-3-(3-phenylpropanoyl)-1,3-oxazolidin-2-one **49a<sup>3</sup>** according to **procedure F** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 7:1)

**92% total yield** (76 mg). **Dr: 89:11**. Colorless oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.32(cyclohexane/EtOAc 7:1)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = - 90.7 (c 0.95, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.25 - 77.10 (m, 5H), 5.65 (bt, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.15 (dt, *J* = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 3.82 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 13.6, 10.0 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 0.80-0.79 (dd, *J* = 10.8, 7.0 Hz, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.4, 153.3, 136.2, 130.3 (q, *J* = 307.9 Hz), 129.4, 128.7, 127.5, 63.4, 58.7, 45.0, 38.7, 28.3, 17.9, 14.5 ppm.

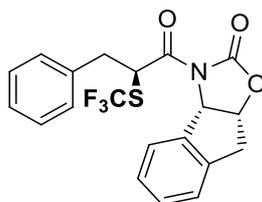
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -39.7 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 2968, 1775, 1702, 1387, 1369, 1300, 1201, 1154, 1100, 1059, 1021, 974, 938, 747, 697, 572, 507, 471 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S: [M-H]<sup>-</sup>: 360.0881; Found: 360.0875.

**(3aS,8aR)-3-((S)-3-Phenyl-2-((trifluoromethyl)thio)propanoyl)-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-2-one (50a<sup>4</sup>)**

New compound. CAS [2173221-63-9]



The title compound was prepared from (3*aS*,8*aR*)-3-(3-phenylpropanoyl)-3,3*a*,8,8*a*-tetrahydro-2*H*-indeno[1,2-*d*][1,3]oxazol-2-one **49a**<sup>4</sup> according to **procedure F** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 7:1).

**73% total yield** (75 mg). **Dr: 95:5**. Colorless oil.

**Rf** = 0.26(cyclohexane/EtOAc 7:1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +144.2$  (*c* 1.04, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.57$  (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.42 – 7.19 (m, 8H), 5.75 (m, 1H), 5.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.96 – 4.88 (m, 1H), 3.42 – 3.21 (m, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 170.8, 152.3, 139.3, 138.2, 136.1, 130.2$  (q, *J* = 307.9 Hz), 130.1, 129.5, 128.8, 128.4, 127.6, 127.1, 125.3, 78.5, 63.3, 45.2, 39.1, 37.7 ppm.

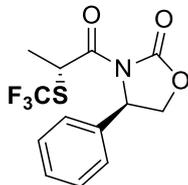
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -39.8$  (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3031, 1773, 1700, 1363, 1329, 1176, 1155, 1103, 1042, 750, 699, 681, 505, 470 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: Calculated for C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S: [M-H]<sup>-</sup>: 406.0725; Found: 406.0723.

**(4*R*)-4-Phenyl-3-((2*R*)-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]propanoyl)-1,3-oxazolidin-2-one (50b)**

CAS [1455443-81-8]



The title compound was prepared from (4*R*)-4-phenyl-3-propanoyl-1,3-oxazolidin-2-one **49b** according to **procedure F** and purified by column chromatography (DCM/cyclohexane 2:1).

**72% total yield** (59 mg). **dr: 87:13**. Colorless oil.

**Rf** = 0.26 (DCM/cyclohexane 2:1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -289.5$  (*c* = 1.05, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.45 - 7.28$  (m, 5H), 5.43 (dd, *J* = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 5.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 1.65-1.59 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 170.4, 153.3, 137.8, 130.2$  (q, *J* = 308.0 Hz), 129.3, 129.1, 126.1, 70.2, 58.1, 40.7 (q, *J* = 1.6 Hz), 18.0 ppm.

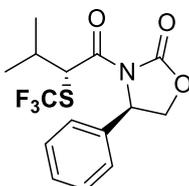
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -39.5$  (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 2923, 1773, 1708, 1457, 1384, 1345, 1201, 1153, 1105, 1085, 1058, 1039, 941, 754, 698, 528, 471 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: Calculated for C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>F<sub>3</sub>S [M-H]<sup>-</sup>: 318.0412; Found: 318.0399.

**(4R)-3-((2R)-3-Methyl-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)butanoyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one (50c)**

New compound. CAS [2173221-67-3]



The title compound was prepared from (4R)-3-(3-methylbutanoyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one **49c** according to **procedure F** and purified by column chromatography (DCM/cyclohexane 2:1).

**81% total yield** (84 mg). **Dr: 98:2**. Colorless oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.43 (DCM/cyclohexane 2:1)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = - 44.6 (*c* = 0.98, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.40 – 7.19 (m, 5H), 5.39 (dd, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 5.16 (bs, 1H), 4.63 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 2.25 – 2.10 (m, 1H), 1.01 (dd, *J* = 6.8, 2.6 Hz, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.5, 153.4, 138.0, 133.6, 130.5 (q, *J* = 307.2 Hz), 129.3, 129.0, 126.0, 70.0, 58.1, 51.2, 30.6, 20.5, 19.0 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -40.5 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 2971, 1775, 1705, 1459, 1385, 1354, 1326, 1198, 1154, 1100, 1060, 1041, 756, 698, 531 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI<sup>-</sup>): Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>F<sub>3</sub>S [M-H]<sup>-</sup>: 346.0725; Found: 346.0717.

**(4R)-3-((2R)-3,3-Dimethyl-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)butanoyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one (50d)**

New compound. CAS [2173221-69-5]



The title compound was prepared from (4R)-3-(3,3-dimethylbutanoyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one **49d** according to **procedure F** and purified by column chromatography (DCM/cyclohexane 2:1).

**76% total yield** (82 mg). **Dr: 100:0**. White solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.49 (DCM/cyclohexane 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = -48.0$  ( $c = 1.22$ , CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.41 - 7.25$  (m, 5H), 5.56 (s, 1H), 5.46 (dd,  $J = 8.9, 4.4$  Hz, 1H), 4.66 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 4.24 (dd,  $J = 9.0, 4.4$  Hz, 1H), 1.13 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 170.9, 153.6, 138.1, 130.6$  (q,  $J = 306.9$  Hz), 129.3, 128.9, 125.9, 69.7, 58.1, 52.0 (q,  $J = 1.0$  Hz), 35.2, 27.1 ppm.

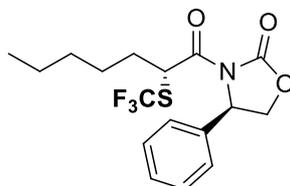
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -40.9$  (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 2957, 1778, 1700, 1389, 1353, 1313, 1193, 1151, 1107, 756, 704, 534, 465 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>F<sub>3</sub>S [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 379.1303, found: 379.1310.

**(R)-4-Phenyl-3-((R)-2-((trifluoromethyl)thio)heptanoyl)oxazolidin-2-one (50e)**

New compound. CAS [2173221-70-8]



The title compound was prepared from (*R*)-3-heptanoyl-4-phenyloxazolidin-2-one **49e** according to **procedure F** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5).

**79% total yield** (74 mg). **Dr: 96:4**. Colourless oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.33 (cyclohexane/EtOAc 5:1).

$[\alpha]_D^{20} = -42.1$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.47 - 7.27$  (m, 5H), 5.46 (dd,  $J = 8.9, 4.5$  Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.73 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 4.31 (dd,  $J = 9.1, 4.5$  Hz, 1H), 2.14 - 1.93 (m, 1H), 1.92 - 1.75 (m, 1H), 1.60 - 1.19 (m, 6H), 0.99 - 0.81 (m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 170.3, 153.3, 137.8, 130.2$  (q,  $J = 307.6$  Hz), 129.2, 129.0, 126.1, 70.1, 58.1, 44.9, 31.7, 31.2, 26.5, 22.3, 13.9 ppm.

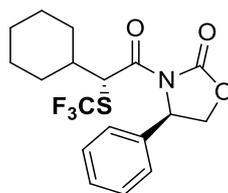
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -39.8$  (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 2931, 2861, 1777, 1707, 1385, 1199, 1101, 1042, 757, 698, 529, 471 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI<sup>-</sup>)**: Calculated for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>F<sub>3</sub>S [M-H]<sup>-</sup>: 374.1038; Found: 374.1024.

**(R)-3-((R)-2-Cyclohexyl-2-((trifluoromethyl)thio)acetyl)-4-phenyloxazolidin-2-one (50f)**

New compound. CAS [2173221-72-0]



The title compound was prepared from (*R*)-3-(2-cyclohexylacetyl)-4-phenyloxazolidin-2-one **49f** according to **procedure F** and purified by column chromatography (DCM/cyclohexane 2:1).

**60% total yield** (58 mg). **Dr: 98:2**. White solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.51 (DCM/cyclohexane 2:1).

**mp** = 66 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -52.6$  ( $c = 0.98$ , CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.45 - 7.25$  (m, 5H), 5.47 (dd,  $J = 8.9, 4.5$  Hz, 1H), 5.29 (bs, 1H), 4.73 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 4.31 (dd,  $J = 8.9, 4.4$  Hz, 1H), 2.07 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 1.95 - 1.52 (m, 5H), 1.41 - 0.79 (m, 5H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 170.4, 153.3, 137.9, 130.3$  (q,  $J = 307.0$  Hz), 129.2, 128.9, 125.9, 69.9, 58.0, 39.5, 30.7, 29.4, 25.9, 25.8 ppm.

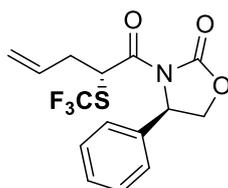
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -40.4$  (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 2930, 2856, 1776, 1704, 1385, 1351, 1197, 1101, 1041, 967, 757, 698, 529 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: Calculated for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>F<sub>3</sub>S [M-H]<sup>-</sup>: 386.1038 ; Found: 386.1032.

**(*R*)-4-Phenyl-3-((*R*)-2-((trifluoromethyl)thio)pent-4-enoyl)oxazolidin-2-one (50g)**

New compound. CAS [2173221-74-2]



The title compound was prepared from (*R*)-3-(pent-4-enoyl)-4-phenyloxazolidin-2-one **49g** according to **procedure F** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 85:15).

**72% total yield** (63 mg). **Dr: 85:15**. Colourless oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.22 (cyclohexane/EtOAc 85:15).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -146.3$  ( $c = 0.40$ , CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.46 – 7.28 (m, 5H), 5.80 (m, 1H) 5.45 (dd, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 5.38 (bt, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.24 – 5.12 (m, 2H), 4.72 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H) 4.32 (dd, *J* = 9.1, 4.7 Hz, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.64 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.4, 153.2, 137.7, 132.5, 130.0 (q, *J* = 308.1 Hz), 129.1, 129.0, 126.0, 119.4, 70.0, 57.9, 44.1, 36.0 ppm.

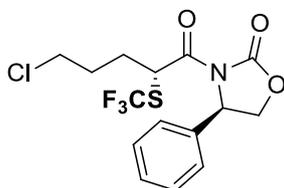
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = –39.7 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 2924, 1175, 1708, 1385, 1359, 1320, 1198, 1100, 1041, 926, 756, 698, 528, 471 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>F<sub>3</sub>S [M-H]<sup>-</sup>: 344.0568; Found: 344.0579.

**(*R*)-3-((*R*)-5-Chloro-2-((trifluoromethyl)thio)pentanoyl)-4-phenyloxazolidin-2-one (50h)**

New compound. CAS [2173221-78-6]



The title compound was prepared from (*R*)-3-(5-chloropentanoyl)-4-phenyloxazolidin-2-one **49h** according to **procedure G** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 85:15).

**77% total yield** (73 mg). **Dr: 86:14**. Yellow solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.23 (cyclohexane/EtOAc 85:15)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = – 36.2 (*c* = 0.95, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.45 – 7.29 (m, 5H), 5.47 (dd, *J* = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.77 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 3.57 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.28 – 2.13 (m, 1H), 2.11 – 1.82 (m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.7, 153.3, 137.5, 130.0 (q, *J* = 308.1 Hz), 129.2, 129.1, 126.1, 70.1, 58.0, 44.4, 43.9, 29.6, 28.9 ppm.

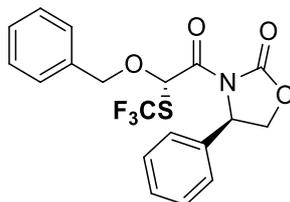
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = –39.6 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 3290, 2960, 1741, 1595, 1456, 1394, 1244, 1111, 1041, 756, 700, 651, 551, 482 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>F<sub>3</sub>SCl [M-H]<sup>-</sup>: 380.0335; Found: 380.0340.

**(R)-3-((S)-2-(Benzyloxy)-2-((trifluoromethyl)thio)acetyl)-4-phenyloxazolidin-2-one (50i)**

New compound. CAS [2173221-76-4]



The title compound was prepared from (*R*)-3-(2-(benzyloxy)acetyl)-4-phenyloxazolidin-2-one **49i** according to **procedure F** and purified by column chromatography (DCM/cyclohexane 3:1). 1.5 equiv of *N*-SCF<sub>3</sub> phthalimide were used instead of 1.1 equiv.

**58% total yield** (60 mg). **Dr: 92:8**. Light yellow solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.22 (DCM/cyclohexane 3:1)

**mp** = 63 °C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -15.6 (*c* = 1.08, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.44 – 7.26 (m, 10H), 6.69 (s, 1H), 5.33 (dd, *J* = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.66 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 164.9, 152.8, 137.3, 135.6, 129.6 (q, *J* = 309.2 Hz), 129.2, 129.1, 128.6, 128.5, 128.5, 126.1, 80.7, 71.1, 70.5, 57.8 ppm.

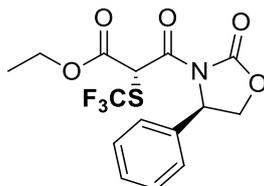
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -37.9 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 2924, 1785, 1710, 1392, 1350, 1209, 1112, 1066, 994, 754, 739, 696, 531, 477 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: Calculated for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>S [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 429.1096; Found: 429.1096.

**(S)-Ethyl 3-oxo-3-((R)-2-oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl)-2-((trifluoromethyl)thio)propanoate (50j)**

New compound. CAS [2173221-80-0]



The title compound was prepared from (*R*)-ethyl 3-oxo-3-(2-oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl)propanoate **49j** according to **procedure G** and purified by column chromatography (DCM/cyclohexane 7:3). The two diastereomers could not be separated.

**61% total yield** (58 mg). **Dr: 63:37**. Yellow oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.22 (DCM/cyclohexane 7:3)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.48 – 7.30 (m, 5H), 5.63 (bs, 1H), 5.50 (dd, *J* = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 4.81 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 164.7, 163.7, 153.6, 137.5, 129.6 (q, *J* = 308.1 Hz), 129.2, 129.1, 125.8, 70.8, 63.4, 57.9, 50.8 (q, *J* = 2.2 Hz), 13.8 ppm.

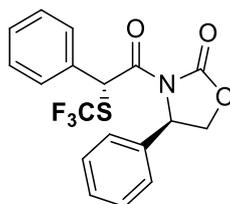
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -41.4 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 2985, 1777, 1708, 1389, 1342, 1200, 1106, 1024, 758, 699, 530, 472 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>F<sub>3</sub>S [M-H]<sup>-</sup>: 376.0467; Found: 376.0472.

**(4*R*)-4-Phenyl-3-((2*R*)-2-phenyl-2-[(trifluoromethyl)sulfonyl]acetyl)-1,3-oxazolidin-2-one (50I)**

New compound. CAS [2173221-82-2]



The title compound was prepared from (4*R*)-4-phenyl-3-(phenylacetyl)-1,3-oxazolidin-2-one **49I** according to **procedure G** and purified by column chromatography (DCM/cyclohexane 2:1).

**68% total yield** (65 mg). **Dr: 87:13**. White solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.43 (DCM/cyclohexane 2:1)

**mp** = 103 °C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -200.7 (*c* = 0.98, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.58 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.29 (m, 8H), 6.67 (s, 1H), 5.36 (dd, *J* = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 8.9, 3.6 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.2, 152.9, 138.0, 133.5, 129.9 (q, *J* = 308.1 Hz), 129.3, 129.2, 129.1, 129.1, 129.0, 125.9, 70.0, 58.3, 49.3 ppm.

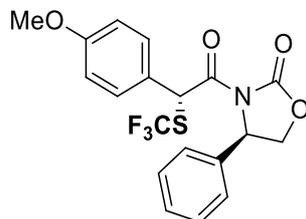
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -41.5 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 2989, 1783, 1713, 1458, 1383, 1324, 1225, 1205, 1146, 1108, 1064, 1041, 759, 718, 694, 523, 489 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: Calculated for C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>F<sub>3</sub>S [M-H]<sup>-</sup>: 380.0568; Found: 380.0554.

**(R)-3-((R)-2-(4-Methoxyphenyl)-2-((trifluoromethyl)thio)acetyl)-4-phenyloxazolidin-2-one (50m)**

New compound. CAS [2173221-84-4 ]



The title compound was prepared from (R)-3-(2-(4-methoxyphenyl)acetyl)-4-phenyloxazolidin-2-one **49m** according to **procedure G** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

**78% total yield** (57 mg). **Dr: 95:5**. Yellow solid.

**Rf** = 0.18 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**mp** = 110 °C

$[\alpha]_D^{20}$  = - 222.4 ( $c$  = 1.04, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.49 – 7.28 (m, 7H), 6.89 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.35 (dd,  $J$  = 8.5, 3.6 Hz, 1H), 4.61 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 4.29 (dd,  $J$  = 9.1, 3.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 168.3, 160.2, 152.9, 138.1, 130.3, 129.9 (q,  $J$  = 308.1 Hz), 129.3, 129.0, 125.8, 125.2, 114.5, 70.0, 58.2, 55.3, 48.8 (q,  $J$  = 2.2 Hz) ppm.

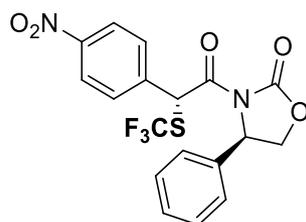
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -41.5 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 2837, 1790, 1711, 1609, 1514, 1390, 1324, 1311, 1253, 1105, 1031, 769, 753, 699, 537, 526, 446 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: Calculated for C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>F<sub>3</sub>S [M-H]<sup>-</sup>: 410.0674; Found: 410.0671.

**(4R)-3-(2-(4-Nitrophenyl)-2-((trifluoromethyl)thio)acetyl)-4-phenyloxazolidin-2-one (50n)**

New compound. CAS [2173221-86-6]



The title compound was prepared from (*R*)-3-(2-(4-nitrophenyl)acetyl)-4-phenyloxazolidin-2-one **49n** according to **procedure G** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2). The two diastereomers could not be separated.

**81% total yield** (87 mg). **Dr: 70:30**. Yellow solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.17 (cyclohexane/EtOAc 8:2).

**mp** = 130 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.49 – 7.20 (m, 5H), 6.96 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.49 (dd, *J* = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 4.77 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H) 4.26 (dd, *J* = 9.3, 4.5 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 166.5, 152.7, 148.0, 141.2, 137.0, 130.0, 129.7 (q, *J* = 308.7 Hz), 129.2, 129.1, 125.9, 124.0, 70.1, 57.9, 50.7 (q, *J* = 2.2 Hz) ppm.

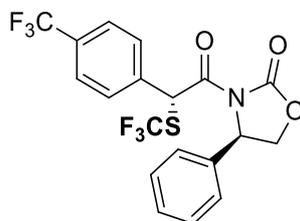
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -40.7 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 2966, 1777, 1696, 1520, 1341, 1102, 1041, 756, 725, 697, 527, 470 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: Calculated for C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>F<sub>3</sub>S [M-H]<sup>-</sup>: 425.0419; Found: 425.0425.

**(*R*)-4-Phenyl-3-((*R*)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-((trifluoromethyl)thio)acetyl)oxazolidin-2-one (50o)**

New compound. CAS [2173221-88-8]



The title compound was prepared from (*R*)-3-(2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acetyl)-4-phenyloxazolidin-2-one **49o** according to **procedure G** and purified by column chromatography (cyclohexane/DCM 2:1).

**56% total yield** (63 mg). **Dr: 70:30**. White solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.43 (DCM/cyclohexane 2:1)

**mp** = 121 °C.

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 84.8 (*c* = 0.94, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.48 (dd, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 4.75 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 9.1, 4.5 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 167.0, 152.7, 137.9, 137.1, 131.2$  (q,  $J = 32.5$  Hz), 129.9 (q,  $J = 308.7$  Hz), 129.4, 129.1, 129.1, 125.9 (q,  $J = 3.9$  Hz), 125.8, 123.7 (q,  $J = 272.4$  Hz), 70.0, 57.9, 50.8 (q,  $J = 2.8$  Hz) ppm.

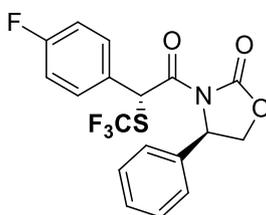
$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -40.9$  (s, 3F),  $-63.4$  (s, 3F) ppm.

ATR-FTIR: 2924, 2854, 1790, 1694, 1321, 1103, 1064, 1041, 833, 778, 755, 699, 666, 597, 528, 472  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI): Calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{F}_6\text{S}$  [M-H] $^-$ : 448.0442; Found: 448.0435.

**(R)-4-Phenyl-3-((R)-2-(4-fluorophenyl)-2-((trifluoromethyl)thio)acetyl)oxazolidin-2-one (50p)**

New compound. CAS [2173221-90-2]



The title compound was prepared from (R)-3-(2-(4-fluorophenyl)acetyl)-4-phenyloxazolidin-2-one **49p** according to **procedure G** and purified by column chromatography (cyclohexane/DCM 2:1).

**77% total yield** (77 mg). **Dr: 81:19**. White solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.46 (DCM/cyclohexane 2:1)

**mp** = 126 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -175.9$  ( $c = 1.04$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.56 - 7.48$  (m, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 3H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.06 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.36 (dd,  $J = 8.7, 3.8$  Hz, 1H), 4.64 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 4.31 (dd,  $J = 9.1, 3.8$  Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 168.1, 163.1$  (d,  $J = 249.2$  Hz), 152.9, 137.9, 131.0 (d,  $J = 8.8$  Hz), 129.8 (q,  $J = 308.7$  Hz), 129.5 (d,  $J = 3.3$  Hz), 129.3, 129.1, 125.9, 116.2 (d,  $J = 22.0$  Hz), 70.1, 58.2, 48.6 (q,  $J = 2.2$  Hz) ppm.

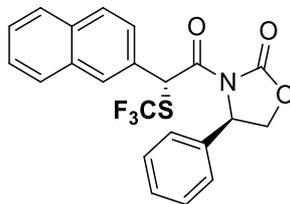
$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -41.4$  (s, 3F),  $-112.2$  (m, 1F) ppm.

ATR-FTIR: 3082, 2953, 1778, 1713, 1508, 1384, 1334, 1227, 1198, 1159, 1108, 1040, 718, 694, 529, 462  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI): Calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{F}_4\text{S}$  [M-H] $^-$ : 398.0474; Found: 398.0457.

**(R)-3-((R)-2-(Naphthalen-2-yl)-2-((trifluoromethyl)thio)acetyl)-4-phenyloxazolidin-2-one (50q)**

New compound. CAS [2173221-94-6]



The title compound was prepared from (*R*)-3-(2-(naphthalen-2-yl)acetyl)-4-phenyloxazolidin-2-one **49q** according to **procedure G** and purified by column chromatography (cyclohexane/DCM 1:1 + 1% AcOH.).

**72% total yield** (78 mg). **Dr: 80:20**. White solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.37 (DCM/cyclohexane 1:1)

**mp** = 97 °C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -245.4 (*c* 0.67, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.00 (s, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 3H), 7.63 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.49 – 7.39 (m, 3H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.35 (dd, *J* = 8.5, 3.6 Hz, 1H), 4.58 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 9.1, 3.6 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.3, 153.1, 138.2, 133.5, 133.3, 130.9, 130.0 (q, *J* = 308.5 Hz), 129.5, 129.3, 129.2, 128.8, 128.4, 127.9, 127.2, 126.9, 126.1, 126.0, 70.2, 58.4, 49.8 (q, *J* = 2.2 Hz) ppm.

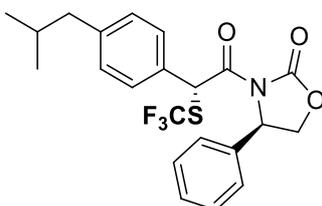
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -41.4 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 2919, 1788, 1709, 1493, 1454, 1381, 1331, 1195, 1126, 1104, 1081, 753, 706, 533, 476 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: Calculated for C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>F<sub>3</sub>S [M-H]<sup>-</sup>: 430.0725; Found: 430.0722.

**(R)-3-((R)-2-(4-*iso*Butylphenyl)-2-((trifluoromethyl)thio)acetyl)-4-phenyloxazolidin-2-one (50r)**

New compound. CAS [2173221-92-4]



The title compound was prepared from (*R*)-3-(2-(4-*isobutyl*phenyl)acetyl)-4-phenyloxazolidin-2-one **49r** (1 mmol scale) according to **procedure G** and purified by column chromatography (cyclohexane/DCM 2:1).

**84% total yield** (366 mg). **Dr: 98:2**. White solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.26 (DCM/cyclohexane 2:1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -195.9$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.47 - 7.29$  (m, 7H), 7.15 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.36 (dd,  $J = 8.7, 3.7$  Hz, 1H), 4.61 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H) 4.28 (dd,  $J = 8.9, 3.6$  Hz, 1H), 2.48 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.87 (septuplet,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 0.91 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 168.4, 153.0, 143.0, 138.1, 130.5, 129.9$  (q,  $J = 308.7$  Hz), 129.8, 129.3, 129.0, 128.7, 125.9, 70.0, 58.2, 48.9 (q,  $J = 2.2$  Hz), 45.1, 30.1, 22.3 ppm.

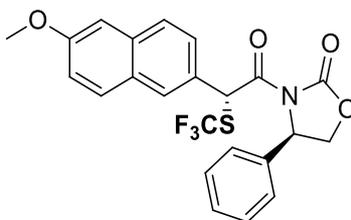
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -41.5$  (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 2959, 2875, 1780, 1691, 1353, 1391, 1208, 1188, 1147, 1109, 1058, 755, 698, 525, 471  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)**: Calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{F}_3\text{S}$  [M-H]<sup>-</sup>: 436.1194; Found: 436.1188.

**(*R*)-3-((*R*)-2-(6-Methoxynaphthalen-2-yl)-2-((trifluoromethyl)thio)acetyl)-4-phenyloxazolidin-2-one (50s)**

New compound. CAS [2173221-96-8]



The title compound was prepared from (*R*)-3-(2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)acetyl)-4-phenyloxazolidin-2-one **49s** according to **procedure G** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5 + 1% AcOH).

**79% total yield** (365 mg). **Dr: 97:3**. White solid.

**R<sub>f</sub>** = 0.19 (cyclohexane/EtOAc 9:1)

**mp** = 125 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -256.8$  ( $c 1.06$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.90$  (s, 1H), 7.75 (dd,  $J = 9.1, 1.5$  Hz, 2H), 7.57 (dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.19 (dd,  $J = 8.9, 2.5$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H),

6.81 (s, 1H), 5.37 (dd,  $J = 8.7, 3.6$  Hz, 1H), 4.60 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.29 (dd,  $J = 8.9, 3.4$  Hz, 1H), 3.94 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 168.3, 158.5, 153.0, 138.1, 129.9$  (q,  $J = 307.1$  Hz), 134.7, 129.7, 129.3, 129.0, 128.6, 128.4, 128.3, 127.9, 126.6, 125.9, 119.6, 105.6, 70.0, 58.3, 55.4, 49.5 (q,  $J = 2.2$  Hz) ppm.

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -41.4$  (s, 3F) ppm.

ATR-FTIR: 2924, 2169, 1785, 1703, 1385, 1340, 1201, 1154, 1105, 1029, 843, 817, 702, 531, 472  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI): Calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{F}_3\text{S}$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ : 460.0830; Found: 460.0835.

#### IV.1.5. General procedure for the reduction of the trifluoromethylthiolated products into alcohols

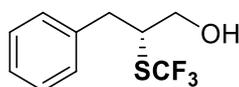
##### Procedure H

$\text{NaBH}_4$  (4.0 equiv.) was added carefully to a solution of substrate (1.0 equiv.) in a 3:1 THF/ $\text{H}_2\text{O}$  mixture (0.5 M) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight, then quenched by addition of saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution. The obtained solution was extracted thrice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under vacuum. The obtained crude product was purified by column chromatography using the appropriate eluent.

#### IV.1.6. Characterization of the obtained $\beta$ -SCF<sub>3</sub> alcohols

##### (*R*)-3-Phenyl-2-((trifluoromethyl)thio)propan-1-ol (51a)

New compound. CAS [2173221-98-0]



The title compound was prepared from (*4R*)-4-phenyl-3-((*2R*)-3-phenyl-2-((trifluoromethyl)sulfanyl)propanoyl)-1,3-oxazolidin-2-one **50a** (120 mg, 0.3 mmol) according to **procedure H** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 5:1).

**89% yield** (64 mg). Colorless oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.52 (cyclohexane/EtOAc 5:1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13.5$  ( $c = 0.82$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.35 – 7.08 (m, 5H), 3.69 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.05 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 137.3, 130.8 (q, *J* = 306.5 Hz), 129.2, 128.6, 127.0, 63.2, 49.4, 37.8 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -39.1 (s, 3F) ppm.

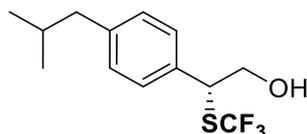
**ATR-FTIR**: 3375, 3031, 2948, 1497, 1455, 1101, 750, 699, 469, 480 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>F<sub>3</sub>S [M+HCO<sub>2</sub>]<sup>-</sup>: 281.0459; Found: 281.0458.

**HPLC** (DAICEL IA, heptane/*i*PrOH 95:5, 1 mL/min, 210 nm): t<sub>R</sub> (enantiomer 1) = 6.69 minutes, t<sub>R</sub> (enantiomer 2) = 7.04 minutes.

**(*R*)-2-(4-*iso*Butylphenyl)-2-((trifluoromethyl)thio)ethanol (**51r**)**

New compound. CAS [2173221-99-1]



The title compound was prepared from (*R*)-3-((*R*)-2-(4-*isobutylphenyl*)-2-((trifluoromethyl)thio)acetyl)-4-phenyloxazolidin-2-one **50r** (44 mg, 0.1 mmol) according to **procedure H** and purified by column chromatography (cyclohexane/DCM 3:2).

**93% yield** (26 mg). Colorless oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.17 (cyclohexane/DCM 2:1)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -69.6 (*c* = 0.77, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.26 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.45 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.87 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H) ppm.

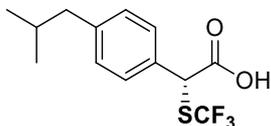
**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 142.3, 134.2, 130.4 (q, *J* = 307.6 Hz), 129.8, 127.6, 65.7, 51.0 (q, *J* = 1.1 Hz), 45.0, 30.1, 22.3 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -40.1 (s, 3F) ppm.

**HRMS (ESI)**: Calculated for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>1</sub>F<sub>3</sub>S [M]: 278.0952; Found: 278.0965.

IV.1.7. Synthesis and characterization of an  $\alpha$ -SCF<sub>3</sub> carboxylic acid and ester**(R)-2-(4-isoButylphenyl)-2-((trifluoromethyl)thio)acetic acid (52)**

New compound. CAS [2173222-00-7]



H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.04 mL, 35 % wt. in H<sub>2</sub>O, 5.0 equiv.) was added dropwise to a solution of LiOH (6 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in water (0.2 mL). The resulting mixture was stirred vigorously at room temperature for 15 minutes, then added dropwise to a solution of (R)-3-((R)-2-(4-*isobutylphenyl*)-2-((trifluoromethyl)thio)acetyl)-4-phenyloxazolidin-2-one **50r** (44 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.) in THF (0.5 mL) at 0 °C. Water (0.2 mL) was used to rinse the first flask. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 minutes, and then quenched by addition of 0.25 mL saturated Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> aqueous solution. The volatiles were removed under vacuum, and the resulting slurry was diluted in H<sub>2</sub>O. The obtained solution was extracted with DCM (x3). The aqueous layer was acidified to pH = 1 by careful addition of concentrated HCl, then extracted with EtOAc (x3). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum to yield the expected product. **To avoid partial loss of stereointegrity, the obtained acid was engaged in the next step immediately after isolation.**

**91% yield** (27 mg). Colorless oil.

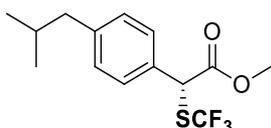
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.06 (s, 1H), 2.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.87 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 174.9, 143.3, 130.2, 130.0, 129.7 (q, *J* = 308.1 Hz), 127.9, 50.9, 45.0, 30.1, 22.3 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -41.7 (s, 3F) ppm.

**(R)-Methyl 2-(4-isoButylphenyl)-2-((trifluoromethyl)thio)acetate (53)**

New compound. CAS [2173222-02-9]



A solution of TMSCHN<sub>2</sub> in hexanes (0.25 mL, 2M, 5.0 equiv.) was added dropwise to a solution of (R)-2-(4-*isobutylphenyl*)-2-((trifluoromethyl)thio)acetic acid **52** (29 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.) in dry DCM/MeOH 5:1 mixture (1,2 mL) under N<sub>2</sub> atmosphere. The resulting mixture was stirred

at room temperature for 10 minutes, then concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (cyclohexane/DCM 9:1) to yield the pure expected product.

**93% yield** (28 mg). **Er: 96:4**. Yellow oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.50 (cyclohexane/DCM 8:2)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.06 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.87 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.7, 142.9, 130.9, 129.9, 129.8 (q, *J* = 308.1 Hz), 127.9, 53.3, 51.0 (q, *J* = 2.2 Hz), 45.0, 30.1, 22.3 ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -41.8 (s, 3F) ppm.

**ATR-FTIR**: 2957, 2871, 1741, 1436, 1368, 1153, 1103, 1001, 757, 514, 473 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)**: Calculated for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>S [M-H]<sup>-</sup>: 305.0823; Found: 305.0819.

**HPLC** (DAICEL IB, heptane/*i*PrOH 99:1, 1 mL/min, 254 nm): t<sub>R</sub> (major) = 4.11 minutes, t<sub>R</sub> (minor) = 4.44 minutes.

# Curriculum Vitae

---

## CHACHIGNON Hélène

Née le 18/12/1992 (25 ans)

Mail : helene.chachignon@insa-rouen.fr

## Formation

---

- 2015-présent**                    **Doctorat en Chimie Organique**  
Chimie du Soufre et du Fluor : Méthodes et Réactifs pour l'Introduction Directe du Motif SCF<sub>3</sub>  
Superviseur : **Dr. Dominique Cahard**, UMR CNRS 6014 COBRA, Mont-Saint-Aignan, France
- 2012-2015**                    **Cycle ingénieur - Spécialisation en Chimie Organique/Chimie pour la Santé**  
Ecole Européenne de Chimie, Polymères et Matériaux, Strasbourg (67)
- 2010-2012**                    **Classe Préparatoire aux Grandes Ecoles (PCSI-PC)**  
Lycée Chaptal, Paris (8<sup>e</sup> arrondissement)
- 2010**                            **Baccalauréat Scientifique, mention bien**  
Lycée Van Gogh, Ermont (95)

## Expérience professionnelle

---

- Juillet 2016**                    **Stage Recherche**  
Difluorométhylthiolation asymétrique de β-céto esters  
Groupe du **Pr. Norio Shibata**, Nagoya Institute of Technology, Nagoya, Japon
- Septembre 2015**                    **Stage Recherche**  
Fluoration photocatalysée de molécules insaturées  
Groupe du **Pr. Feng-Ling Qing**, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Shanghai, Chine
- Février - Août 2015**                    **Stage Recherche & Innovation**  
Synthèse de principes actifs cosmétiques  
L'Oréal, Département Chimie et Matériaux de Performance, Aulnay-sous-Bois (93)
- Septembre 2014**                    **Projet de recherche bibliographique** de quatre mois en binôme  
**Janvier 2015**                    L'Oréal, Saint-Ouen (93)

<b>Mai - Juillet 2014</b>	<b>Stage Recherche</b> Synthèse de dérivés pyrroliques substitués Groupe du <b>Dr. Daniele Castagnolo</b> , Northumbria University, Newcastle, Angleterre
<b>Octobre 2013</b> <b>Mars 2014</b>	<b>Projet industriel</b> de six mois au sein d'une équipe de sept étudiants Kudzu Science, Illkirch (67)

## Publications

---

Guyon, H.; Chachignon, H.; Tognetti, V.; Joubert, L.; Cahard, D. Mechanistic Insights into the Decarboxylative Electrophilic Trifluoromethylthiolation of  $\beta$ -Ketocarboxylic Acids. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, DOI : 10.1002/ejoc.201800305

Chachignon, H.; Cahard, D. Trifluoromethanesulfonyl chloride, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, **2018**, DOI: 10.1002/047084289X.rt248.pub3.

Chachignon, H.; Kondrashov, E. V.; Cahard, D. Diastereoselective Electrophilic Trifluoromethylthiolation of Chiral Oxazolidinones: Access to Enantiopure  $\alpha$ -SCF<sub>3</sub> Alcohols. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 965.

Chachignon, H.; Guyon, H.; Cahard, D. CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>X (X = Na, Cl) as reagents for trifluoromethylation, trifluoromethylsulfenyl-, -sulfinyl- and -sulfonylation and chlorination. Part 2: Use of CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 2800.

Guyon, H.; Chachignon, H.; Cahard, D. CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>X (X = Na, Cl) as reagents for trifluoromethylation, trifluoromethylsulfenyl-, -sulfinyl- and -sulfonylation. Part 1: Use of CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Na. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 2764.

Chachignon, H.; Kondrashov, E. V.; Cahard, D. Asymmetric Construction of Chiral Carbon Centers Featuring the SCF<sub>3</sub> Motif: Direct Trifluoromethylthiolation versus Building Block Approach. *Fluorine Notes* **2017**, DOI : 10.17677/fn20714807.2017.04.03

Zeng, J.-L.; Chachignon, H.; Ma, J.-A. ; Cahard, D. Nucleophilic Trifluoromethylthiolation of Cyclic Sulfamidates: Access to Chiral  $\beta$ - and  $\gamma$ -SCF<sub>3</sub> Amines and  $\alpha$ -Amino Esters. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1974.

Chachignon, H.; Cahard, D. Interrupted reduction of CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl using tricyclohexylphosphine allows for electrophilic trifluoromethylsulfonylation. *J. Fluorine Chem.* **2017**, 198, 82.

Chachignon, H.; Maeno, M.; Kondo, H.; Shibata, N.; Cahard, D. Novel Use of CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl for the Metal-Free Electrophilic Trifluoromethylthiolation. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2467.

Chachignon, H.; Cahard, D. State-of-the-Art in Electrophilic Trifluoromethylthiolation Reagents. *Chin. J. Chem.* **2016**, 34, 445.

Chachignon, H.; Scalacci, N.; Petricci, E.; Castagnolo, D. Synthesis of 1,2,3-Substituted Pyrroles from Propargylamines via a One-Pot Tandem Enyne Cross Metathesis-Cyclization Reaction. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 5287.

## Communications

---

### Communications Orales

“CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl: A Versatile Reagent for Trifluoromethylthiolation and Trifluoromethylsulfonylation of Various Nucleophiles”

**Colloque Français de Chimie du Fluor 2017**, Murol, 15-18 Mai 2017.

“CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl: A Relevant Reagent for Metal-Free Phosphine-Mediated Reductive Trifluoromethylthiolation”

**13th Anglo-Norman Colloquium on Organic Chemistry**, Rouen, 24-27 Avril 2016.

### Posters

“Electrophilic trifluoromethylthiolation and trifluoromethylsulfonylation: two more strings to trifluoromethanesulfonyl chloride’s bow”

**22<sup>nd</sup> International Symposium on Fluorine Chemistry**, Oxford, Angleterre, 22-27 Juillet 2018.

“Nucleophilic Trifluoromethylthiolation of Cyclic Sulfamidates: Access to Chiral β-and γ-SCF<sub>3</sub> Amines and α-Amino Esters”

**Journée de l’Ecole Doctorale Normande de Chimie 2017**, Mont-Saint-Aignan, 19 Juin 2017.

**Colloque Français de Chimie du Fluor 2017**, Murol, 15-18 Mai 2017.

“CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl: A Relevant Reagent for Metal-Free Phosphine-Mediated Reductive Trifluoromethylthiolation”

**13th Anglo-Norman Colloquium on Organic Chemistry**, Rouen, 24-27 Avril 2016.

## Langues

---

<b>Français</b>	Langue maternelle
<b>Anglais</b>	Avancé. TOEIC : 985/990 (janvier 2015)
<b>Espagnol</b>	Intermédiaire. B1 sur l’échelle du CECRL
<b>Allemand</b>	Notions. Certificat Goethe A2 (janvier 2015)

## Compétences informatiques

---

MS Office, SciFinder, Reaxys, Mendelej, Zotero, TopSpin, ACD/NMR processor, ChemDraw, ChemSketch, ISIS/Draw, ISIS/base, OpenLynx, Adobe Photoshop

# Résumé

---

Le motif SCF<sub>3</sub> a suscité l'engouement de la communauté scientifique du fait de ses propriétés remarquables, dont sa capacité à augmenter la lipophilie des molécules le portant. Dans ce contexte, le développement de méthodes innovantes permettant son introduction directe sur divers substrats nous est apparu pertinent. Cette thèse traite premièrement de la proposition d'un réactif de trifluorométhylthiolation électrophile inédit, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl. Il a aussi été démontré que par modulation des conditions opératoires, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl pouvait jouer le rôle de source de SOCF<sub>3</sub> électrophile. Deuxièmement, deux voies novatrices de synthèse novatrices permettant l'accès à des molécules SCF<sub>3</sub> d'intérêt ont été élaborées: la trifluorométhylthiolation nucléophile de sulfamidates cycliques, pour l'obtention d'amines et d'acides aminés ω-SCF<sub>3</sub> chiraux, et la trifluorométhylthiolation diastéréosélective électrophile d'oxazolidinones, pour la préparation d'alcools β-SCF<sub>3</sub> énantiopurs ou d'acides α-SCF<sub>3</sub> énantiorenrichis.

Mots-clés: fluor, soufre, trifluorométhylthiolation, trifluorométhylsulfonylation, synthèse asymétrique

# Abstract

---

The SCF<sub>3</sub> moiety has recently raised the interest of the scientific community thanks to its remarkable properties, among which its ability to increase the lipophilicity of the molecules featuring it. In this context, developing innovative methodologies allowing its direct introduction onto various substrates appeared particularly relevant to us. Consequently, this PhD thesis first deals with the proposition of a new electrophilic trifluoromethylthiolation reagent, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl. It was also proved that, by tuning the reaction conditions, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl could also serve as a source of the SOCF<sub>3</sub> motif. Secondly, two synthetic pathways allowing the isolation of interesting SCF<sub>3</sub> species were elaborated: the nucleophilic trifluoromethylthiolation of cyclic sulfamidates for the generation of chiral ω-SCF<sub>3</sub> amines and amino acids, and the diastereoselective electrophilic trifluoromethylthiolation of oxazolidinones for the preparation of enantiopure β-SCF<sub>3</sub> alcohols and enantioenriched α-SCF<sub>3</sub> acids.

Key-words: fluorine, sulfur, trifluoromethylthiolation, trifluoromethylsulfonylation, asymmetric synthesis