



**HAL**  
open science

# Synthèses d'(arylsulfanyl)pyridines halogénées et leurs dérivés par couplages C-S et C-X catalysés par des complexes du palladium

Johan Guilbaud

► **To cite this version:**

Johan Guilbaud. Synthèses d'(arylsulfanyl)pyridines halogénées et leurs dérivés par couplages C-S et C-X catalysés par des complexes du palladium. Catalyse. Université Bourgogne Franche-Comté, 2018. Français. NNT: 2018UBFCK047 . tel-02067489

**HAL Id: tel-02067489**

**<https://theses.hal.science/tel-02067489>**

Submitted on 14 Mar 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.

THÈSE DE DOCTORAT DE L'ÉTABLISSEMENT UNIVERSITÉ BOURGOGNE FRANCHE-COMTÉ  
PRÉPARÉE À L'INSTITUT DE CHIMIE MOLÉCULAIRE DE L'UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE UMR-CNRS 6302  
ET PARRAINÉE PAR LA SOCIÉTÉ INVENTIVA



École doctorale Carnot-Pasteur

*Doctorat de chimie organique, chimie organométallique et catalyse*

Par

**GUILBAUD Johan**

---

# Synthèses d'(arylsulfanyl)pyridines halogénées et leurs dérivés par couplages C–S et C–X catalysés par des complexes du palladium

---

Thèse présentée et soutenue à Dijon, le 6 Décembre 2018

## Composition du Jury

<b>KAHN Myrtil</b>	Directrice de recherche au LCC, Toulouse	Présidente
<b>GRELLEPOIS Fabienne</b>	Maître de Conférences à l'Université de Reims Champagne-Ardenne	Rapportrice
<b>LEBRETON Jacques</b>	Professeur à l'Université de Nantes	Rapporteur
<b>MALACEA Raluca</b>	Chargée de recherche à l'Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon	Examinatrice
<b>HIERSO Jean-Cyrille</b>	Professeur à l'Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon	Directeur de thèse
<b>ROGER Julien</b>	Maître de Conférences à l'Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon	Co-directeur
<b>MONTALBETTI Christian</b>	Responsable secteur chimie à Inventiva, Daix	Invité
<b>PIRIO Nadine</b>	Professeure à l'Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon	Invitée



## *Remerciements*

---

Je souhaite tout d'abord remercier le professeur Jean-Cyrille HIERO de m'avoir accueilli à l'Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne (ICMUB) afin d'effectuer mes travaux de thèse. Ses conseils et sa passion pour la chimie m'ont permis de progresser durant ces trois ans.

Je tiens à remercier le professeur Jacques LEBRETON et le docteur Fabienne GRELLEPOIS qui ont accepté d'examiner mes travaux de thèse en qualité de rapporteur pour ce jury. Je remercie le docteur Myrtil KAHN, présidente de mon jury, ainsi que le docteur Raluca MALACEA qui m'ont suivi lors de mon comité de suivi de thèse et qui ont également accepté de faire partie de mon jury en tant qu'examinatrice.

Je remercie le professeure Nadine PIRIO qui m'a aussi accompagné et aidé durant ce doctorat lors des différentes réunions et pendant la rédaction. Je remercie profondément le docteur Julien ROGER qui a eu la lourde tâche de m'encadrer quotidiennement tout le long de ces trois ans dans le laboratoire. Ses nombreux conseils à la pailasse ainsi que pour les présentations et les différents rapports m'ont été très précieux et m'ont permis d'évoluer sur ces trois ans de thèse. Et oui... tu vas finalement «pouvoir te débarrasser de moi un jour».

Je remercie le docteur Christian MONTALBETTI d'avoir accepté l'invitation pour participer à mon jury de thèse, pour les échanges scientifiques que nous avons pu avoir durant ces trois années ainsi que de m'avoir permis de présenter plusieurs fois mes travaux devant son équipe de recherche au sein d'Inventiva. Je remercie aussi le docteur Sylvie CONTAL pour son apport d'expériences lors des purifications effectuées au sein d'Inventiva ainsi que pour sa disponibilité pour les analyses des molécules envoyée.

Les publications rapides de mes travaux ont été possibles grâce au professeur Jean-Cyrille HIERO, au docteur Julien ROGER et au professeure Nadine PIRIO qui ont été, en plus de leurs qualités cités précédemment, très dynamiques et efficaces pour valoriser, au mieux, mes résultats. Je tenais également à les remercier sur ce point particulier.

Je remercie la région Bourgogne-Franche-Comté d'avoir financé cette thèse Jeune Chercheur Entrepreneur avec le soutien de l'Europe par des fonds européens de développement régional.



Je remercie Marine, Thibaut et Awatef qui m'ont aidé sur les différents projets durant ma thèse. Je remercie également Fanny, Marie-jo et Quentin pour leur aide dans les analyses de mes produits et Hélène pour les analyses RX. J'adresse également mes remerciements à Christelle pour m'avoir aidé dans mes débuts au laboratoire mais aussi pour ses travaux précédents qui m'ont été utiles.

Je remercie Antoine l'écoloman et ses T-shirts métals pour ces trois ans passés en tant que compagnon de bureau. J'espère que tu ne m'en veux pas de t'avoir piqué « ton bureau » lorsque je suis arrivé. À quand le prochain Download ? Je remercie mon autre compagnon de bureau et de labo « colonne L Reyel » alias Cleive pour sa constante bonne humeur et son aide au laboratoire. Enfin, je remercie la touche féminine de ce bureau, Léa, pour son sourire pétillant et sa joie de vivre (même si parfois elle boude). C'est toi la plus expérimentée des doctorants du troisième maintenant. Je te souhaite toute la force nécessaire pour cette dernière ligne droite. On a formé une bonne équipe de quatre tout de même !

Je souhaite remercier également les doctorants qui sont rentrés et vont partir en même temps que moi de cet institut: Coline, Audrey, Jacques, Micka et Valentin. Je leur souhaite le meilleur pour la suite. J'adresse également mes remerciements à tous les doctorants et post-doctorants que j'ai pu croiser dans le laboratoire mais surtout en dehors avec les soirées smart, barbecue, tartiflette, jeux et autres : Baptiste, Florian, Julie, Mathieu, Amélie, Robin, Alex, Océane, Benjamin, Joaquin, Camille, Anne, Garance, Emma, Delphine, Pierre, Léo, Adrien, Vivian , Alix.

Je remercie le personnel permanent et non-permanent du 3<sup>ème</sup> étage de l'ICMUB que j'ai pu côtoyer durant ces 3 ans pour leur sympathie et leur convivialité : Dominique, Jacques, Régine, Oana, Houssein, Amelle et Anthonia.

J'adresse mes remerciements à mon binôme de master MAE Arnaud Heumann. Même si parfois on se laissait tenter par quelques parties de FIFA, nous avons pu collaborer sur de nombreux rapports et ce fut un réel plaisir.

Je souhaite remercier tonton Yves, professeur de français à la retraite qui a exceptionnellement repris du service pour relire mon manuscrit. Je remercie le reste de ma famille pour leur soutien et plus particulièrement Justine qui a toujours été là pour moi même quand je rentrais un peu « tout énervé » le soir. Une petite pensée à tous mes amis Vendéens. Même si certains pensent que je fabrique du dentifrice, je les aime beaucoup quand même.

## *Abréviations*

---

Ac =	acétate
acac =	acétylacétone
APTS =	Acide <i>paratolènesulfonique</i>
Ar =	aryle
AcOH =	acide acétique
Bn =	benzyle
Bpy =	bipyridine
CMD =	Concerted Metallation–Deprotonation
DABSO =	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane bis(sulfur dioxide)
Dbz =	dibenzylidèneacétone
DBE =	éther dibutylique
DCE =	dichloroéthane
DiPPF =	1,1'-bis(diisopropylphosphino)ferrocène
DMAc =	diméthylacétamide
DMAP =	4-diméthylaminopyridine
DMBA-H =	<i>N,N</i> -diméthylbenzylamine
DMF =	diméthylformamide
DMPU =	<i>N,N'</i> -diméthylpropylène urée
DMSO =	diméthylsulfoxyde
DPEphos =	éther bis[(2-diphénylphosphino)phényl]
DPPE =	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
Dppf =	bis(diphénylphosphino)ferrocène
DTPB =	peroxyde de di- <i>t</i> -butyl
Et =	éthyle
GD =	groupement directeur
Het =	hétéroaryle
HFIP =	hexafluoropropan-2-ol
HMPA =	hexaméthylphosphoramide
KOAc =	acétate de potassium
LiHMDS =	bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
<i>m</i> -cpba =	acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
Me =	méthyle

NBS =	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS =	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NFSI =	<i>N</i> -fluorobenzènesulfonimide
NIS =	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMP =	<i>N</i> -Méthyl-2-pyrrolidone
Nu =	nucleophile
OAc =	acétoxy
Ph =	phényle
PIP =	2-(pyridin-2-yl)isopropyl amine
RMN =	résonance magnétique nucléaire
<i>s</i> -dppf =	1,1',3,3'-tetrakis(diphenylphosphano)ferrocène
SE <sub>Ar</sub> =	substitution électrophile aromatique
SN =	substitution nucléophile
SN <sub>Ar</sub> =	substitution nucléophile aromatique
TBAB =	bromure de <i>t</i> -butylammonium
TBACl =	<i>tétra</i> -butylammonium
TBHP =	hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle
TIPS =	triméthylsilyle
Tf =	triflate
TFA =	acide trifluoroacétique
THF =	tétrahydrofurane
Ts =	tosyle

## Sommaire

---

Introduction générale.....	1
Chapitre 1 : Couplage C–S pour la synthèse de thioéthers d'aryle et d'hétéroaryle.....	10
A. Étude bibliographique .....	13
I. Synthèses de thioéthers par voie « organique » .....	13
1. Utilisation d'halogénures de sulfényle.....	13
2. Utilisation de disulfures de diaryle.....	16
3. Utilisation de thiols .....	20
4. Réduction de sulfoxydes et de sulfones .....	23
II. Synthèses de thioéthers par voie « organométallique » .....	27
1. Couplage au cuivre.....	28
2. Couplage au palladium.....	34
a. Réactivité des halogènes et pseudo-halogènes .....	34
b. Réactivité des liaisons C–H.....	45
3. Couplage au nickel .....	47
a. Utilisation de disulfures de diaryle.....	48
b. Utilisation de thiolates .....	49
i. Avec des ligands carbène N-hétérocyclique (NHC).....	50
ii. Avec des ligands phosphine.....	53
iii. Avec des ligands base de Schiff.....	57
III. Conclusion bibliographique .....	58
B. Synthèses de thioéthers d'hétéroaryle .....	59
I. Détermination des conditions.....	59
II. Développement de la réaction .....	61
1. Étude sur des thioaryles substitués en position <i>para</i> .....	62
2. Étude sur des thioaryles substitués en position <i>mé</i> ta .....	63
3. Étude sur des thioaryles substitués en position <i>ortho</i> .....	64

4.	Étude sur différents chlorures d'hétéroaryle .....	65
III.	Étude mécanistique avec le ligand dppf .....	67
IV.	Travaux préliminaires sur le couplage C-S au nickel .....	73
V.	Conclusion générale .....	74
C.	Partie expérimentale .....	75
Chapitre 2 : Synthèses de sulfones par oxydation de thioéthers .....		93
A.	Étude bibliographique .....	96
I.	Synthèses de sulfones d'aryle .....	96
1.	Utilisation d'arylsulfonates de sodium.....	97
a.	Réactions avec des halogénures ou pseudohalogénures d'aryle .....	97
b.	Réactions avec des acides arylboroniques.....	103
c.	Activation C-H.....	105
i.	Avec une source de radicaux .....	105
ii.	Avec le cuivre .....	106
2.	Utilisation de chlorures d'arylsulfonyle.....	108
a.	Réactions avec des acides boroniques .....	108
b.	Réactions avec des aryles ou hétéroaryles.....	111
i.	Utilisation du cuivre.....	112
ii.	Utilisation du palladium.....	114
3.	Réactions à trois composantes.....	115
a.	Sans catalyseur métallique.....	115
b.	Avec catalyseur métallique.....	117
4.	Oxydations de thioéthers .....	119
a.	Diacétate d'iodobenzène.....	119
b.	Oxone KHSO <sub>5</sub> .....	120
c.	Peroxyde d'hydrogène H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .....	120
d.	m-cpba .....	122

e.	Hypochlorite de sodium.....	122
II.	Synthèses de sulfoximine NH et NR.....	123
1.	Synthèses de sulfoximines NR.....	124
a.	Synthèse en deux étapes .....	124
b.	Synthèses en une étape .....	125
2.	Fonctionnalisations de sulfoximines NH .....	125
III.	Conclusion bibliographique .....	127
B.	Synthèses de sulfones et de sulfoximines .....	128
I.	Synthèses de sulfones.....	128
1.	Substitution nucléophile aromatique.....	128
2.	Oxydation de thioéthers .....	129
a.	Conditions de synthèse .....	129
b.	Développement de la réaction .....	131
i.	Substituants en position para de l'aryle .....	131
ii.	Substituants en position méta de l'aryle .....	132
iii.	Substituants en position ortho de l'aryle.....	132
iv.	Groupements hétéroaryle .....	133
II.	Synthèses de sulfoximines .....	134
1.	Conditions de synthèse.....	134
2.	Fonctionnalisation de la fonction N–H .....	136
III.	Conclusion générale .....	137
C.	Partie expérimentale.....	138
Chapitre 3 : Halogénations régiosélectives de 2-(arylsulfonyl)pyridines par activation C–H catalysée au palladium .....		
		154
A.	Étude bibliographique .....	158
I.	Introduction .....	158
II.	Couplage C–X.....	169

1.	Activation C–H dirigée par un oxygène.....	169
a.	Anilide .....	169
b.	Acétamide.....	178
c.	Carbamate.....	179
d.	Acide carboxylique et ester .....	183
e.	Hétérocycle N-oxyde.....	185
2.	Activation C–H dirigée par un soufre .....	187
a.	Sulfoxyde.....	187
3.	Activation C–H dirigée par un azote.....	188
a.	Amide et sulfonamine.....	188
b.	Oxazole et isoxazole.....	192
c.	Tétrazole et triazole .....	195
d.	2-Benzoylpyridine .....	197
e.	2-(Aryloxy)pyridine.....	198
f.	2-(Arylsilyl)pyridine et 2-(arylsilyl)pyrimidine .....	201
g.	2-(Arylsulfinyl)pyridines.....	203
III.	Utilisation de groupements directeurs 2-sulfonylpyridine.....	205
1.	Formation de liaisons C–C.....	207
2.	Formation d'une liaison C–O.....	212
IV.	Conclusion bibliographique .....	213
B.	Halogénations de liaisons C–H d'aryle.....	214
I.	Bromation.....	214
1.	Détermination des conditions.....	214
a.	Étude sur le choix du solvant.....	215
b.	Étude sur le choix du catalyseur palladium .....	216
c.	Étude sur la quantité de NBS et de Pd(OAc) <sub>2</sub> .....	217
d.	Étude sur la concentration .....	218

2.	Développement de la réaction .....	218
a.	Substituants en position para .....	219
b.	Substituants en position méta .....	220
c.	Substituants en position ortho.....	221
d.	Groupements directeurs différents.....	222
II.	Iodation.....	223
1.	Détermination des conditions.....	223
2.	Développement de la réaction .....	224
III.	Chloration.....	225
1.	Détermination des conditions.....	225
2.	Développement de la réaction .....	226
IV.	Fluoration .....	227
1.	Détermination des conditions.....	227
a.	Étude sur le choix du catalyseur palladium .....	227
b.	Étude sur le choix du solvant.....	228
c.	Étude sur le choix de l'agent de fluoration.....	229
d.	Étude sur la quantité de NFSI et de Pd(OAc) <sub>2</sub> .....	230
2.	Développement de la réaction .....	230
V.	Extension au groupement CF <sub>3</sub> .....	232
VI.	Dihalogénéation .....	233
VII.	Bromation de sulfoximine.....	234
VIII.	Collaboration avec Inventiva .....	235
IX.	Valorisation par couplage de Suzuki-Miyaura.....	237
X.	Conclusion.....	238
C.	Partie expérimentale.....	241
Chapitre 4 : Halogénations régiosélectives de 2-(arylsulfanyl)pyridines par activation C–H259		
A.	Étude bibliographique .....	261



I.	Oxydations de sulfanyle .....	264
1.	Sulfilimines .....	264
2.	Sulfoxydes .....	266
II.	Halogénations sur la pyridine.....	267
III.	Conclusion bibliographique .....	272
B.	Halogénéation de thioéthers.....	272
I.	Détermination des conditions.....	272
1.	Détermination du solvant .....	273
2.	Détermination du catalyseur.....	275
3.	Détermination de la quantité de NBS.....	276
II.	Développement de la réaction .....	277
1.	Bromation dirigée par le 2-sulfanylpyridine .....	277
2.	Bromation avec le groupement directeur 2-sulfanyl-3-méthylpyridine .....	278
a.	Aryle substitué en position ortho.....	278
b.	Aryle substitué en position méta .....	279
c.	Aryle substitué en position para .....	280
III.	Iodation, chloration et fluoration.....	281
IV.	Bromation sur la pyridine.....	282
V.	Accès à des thioéthers polyaromatiques.....	283
VI.	Conclusion.....	285
C.	Partie expérimentale.....	286
	Conclusion générale .....	299

# **Introduction générale**

Les halogènes sont présents dans de nombreuses molécules bioactives. Ce sont également de bons groupements partants très utilisés dans les couplages organiques ou organométalliques pour former principalement de nouvelles liaisons C–C, C–O, C–N, C–S ou C–P. C'est pourquoi, la recherche de méthodes efficaces et sélectives d'halogénéation de molécules organiques est nécessaire et suscite un intérêt particulier.<sup>1</sup>

Les halogénations organiques classiques utilisent malheureusement des conditions drastiques avec de hautes températures et des réactifs nocifs comme les acides HX (X = F ; Cl ; Br ; I) pour des réactions Halex.<sup>2</sup> La réaction de Balz-Schiemann a permis d'utiliser des conditions de fluoration plus douces sur des dérivés nitro ou diazonium mais au détriment de la sélectivité.<sup>3</sup> La réaction de Sandmeyer permet, dans des conditions similaires, d'étendre l'halogénéation au chlore, au brome et l'iode (Schéma 1).<sup>4</sup>

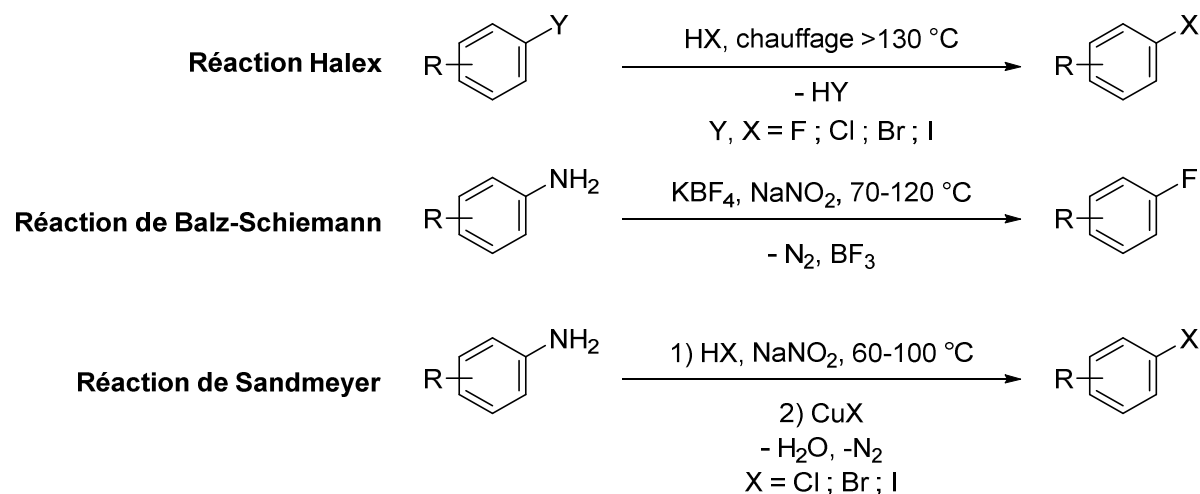


Schéma 1: halogénations organiques « classiques »

<sup>1</sup> a) 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 ; b) Saikia, I.; Borah, A. J.; Phukan, P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 6837 ; c) Petrone, D. A.; Ye, J.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8003.

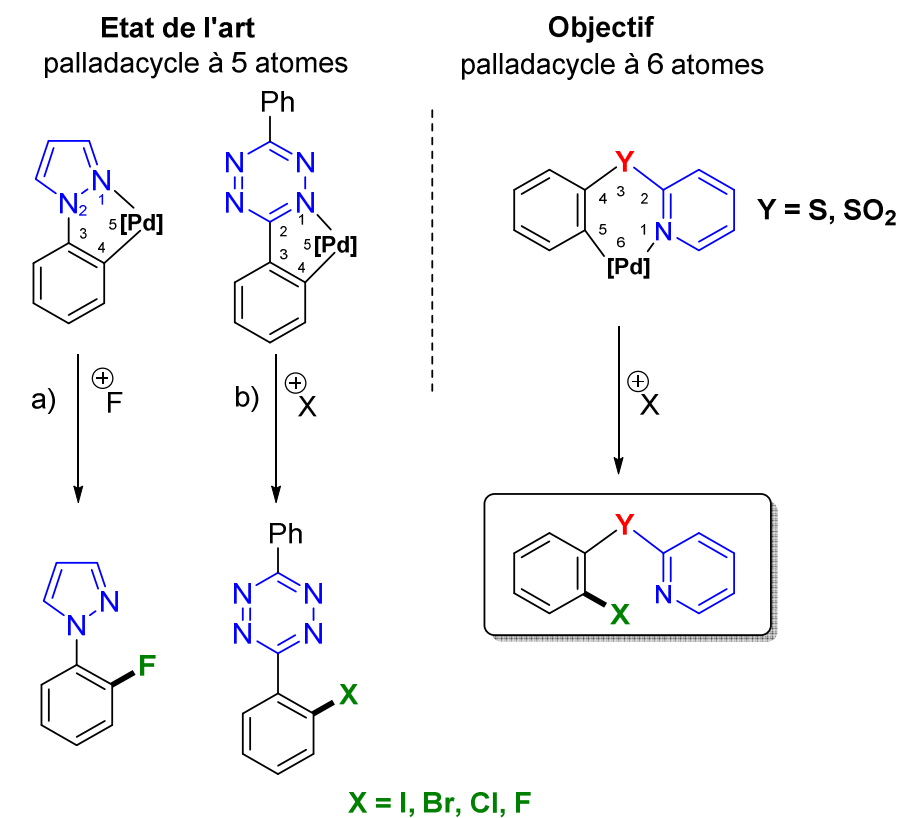
<sup>2</sup> a) Thathagar, M. B.; Rothenberg, G. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 111 ; b) Worrell, B. T.; Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11791 ; c) Cochon, C.; Corre, T.; Celerier, S.; Brunet, S. *Appl. Catal. Gen.* **2012**, *413*, 149.

<sup>3</sup> Cresswell, A. J.; Davies, S. G.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 566.

<sup>4</sup> a) Lobana, T. S.; Sultana, R.; Butcher, R. J. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 11382 ; b) Yang, J.-S.; Yan, J.-L.; Jin, Y.-X.; Sun, W.-T.; Yang, M.-C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1429 ; c) Xiang, Y.; Caron, P.-Y.; Lillie, B. M.; Vaidyanathan, R. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 116.

L'activation de liaisons C–H par des métaux de transition a permis la fonctionnalisation directe d'un atome de carbone par des halogènes, tout en adoucissant les conditions de réaction. Cette activation C–H peut s'effectuer sur des aryles portant un groupement directeur. Ce groupement directeur peut, par le biais de la catalyse au palladium notamment, permettre de diriger une activation/fonctionnalisation C–H d'aryle sélective en position *ortho* du carbone qui le lie à l'aryle (Schéma 2, gauche).

Cette stratégie de synthèse, permettant la formation de liaisons C–X (X = F ; Cl ; Br ; I) a été moins discutée dans la bibliographie que des couplages plus largement étudiés tels que la formation de liaisons C–C, C–O, C–N et C–S. Notre laboratoire développe de nouvelles voies de synthèse qui ont par exemple permis la fluoration d'arylpyrazoles,<sup>5</sup> ou l'halogénéation de *s*-diaryltétrazines,<sup>6</sup> par catalyse au palladium.



a) *Adv Synth. Catal.* **2015**, 357, 2913.

b) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 5555.

Schéma 2 : objectif de la thèse

<sup>5</sup> Testa, C.; Roger, J.; Scheib, S.; Fleurat-Lessard, P.; Hierso, J.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2913.

<sup>6</sup> a) Testa, C.; Gigot, É.; Genc, S.; Decréau, R.; Roger, J.; Hierso, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 5555 ;  
b) Mboyi, C. D.; Testa, C.; Reeb, S.; Genc, S.; Cattey, H.; Fleurat-Lessard, P.; Roger, J.; Hierso, J.-C. *ACS Catal.* **2017**, 7, 8493.

L'étape clé de ce type de réaction est la formation d'un intermédiaire palladacycle à cinq atomes issu de l'activation C–H en position *ortho* du groupe directeur. Il est aussi possible de générer des palladacycles à 6 atomes plus rarement décrits/utilisés comme intermédiaires dans la bibliographie générale (Schéma 2, droite).

Cette problématique n'avait pour l'instant pas été abordée au laboratoire. Cette étude sur l'halogénéation d'aryle impliquant la formation d'un intermédiaire palladacycle de taille plus étendue a donc été effectuée à l'aide de groupements directeurs portant un atome de soufre et un hétéroaryle de type pyridine tels que 2-sulfonylpyridine et 2-sulfanylpyridine.

Du fait de l'intérêt des halogènes et des hétérocycles en chimie médicinale, ce type de dérivés, dont nous proposons d'étendre les méthodologies de synthèse, ont trouvé des applications par exemple dans le traitement de vers chez l'animal, le traitement parasitaire des champignons, ou encore la lutte contre la leucémie (Schéma 3).<sup>7</sup>

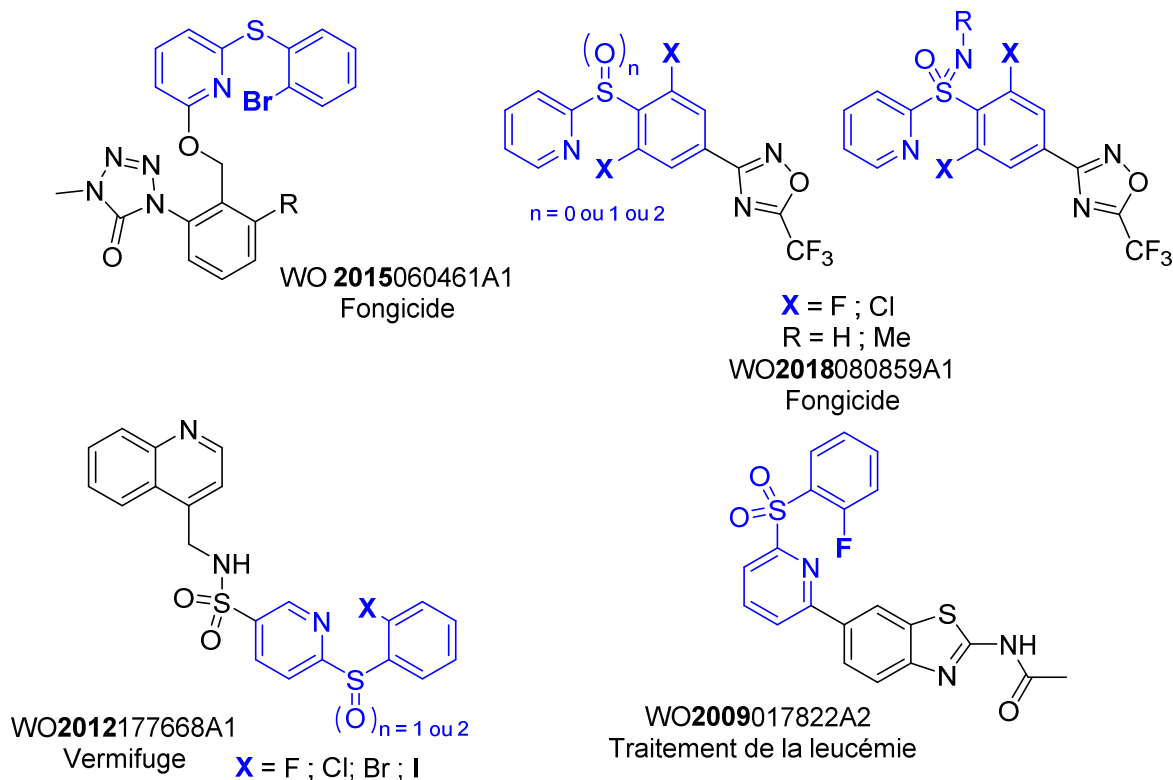
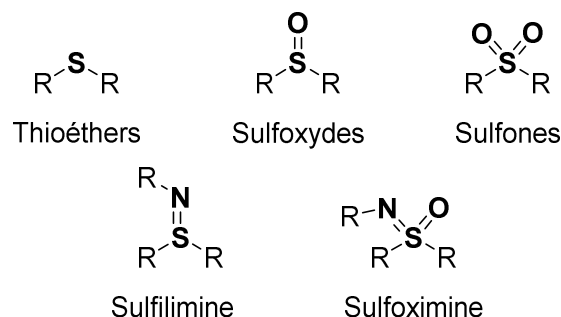


Schéma 3 : quelques exemples de molécules halogénées bioactives.

<sup>7</sup> a) Kozlowski, J.; Shankar, B. B.; Shih, N.-Y.; Tong, L. WO2004000807A1, **2003** ; b) Booker, S.; D'angelo, N.; D'amico, D.; KIM, T.; Liu, L.; Meagher, K.; Norman, M.; Panter, K.; Schenkel, L.; Smith, A.; Tamayo, N.; Whittington, D.; Xi, N.; Yang, K. WO2009017822A2, **2009** ; c) Lahm, G. P.; Smith, B. WO2012177668A1, **2012** ; d) Fowler, K.; Orme, M.; Staunton, D.; Adolphson, J. WO20059878A2, **2005**.

On note ainsi sur ces principes actifs, la présence des différents halogènes (I, Br, Cl ou F), mais également une variété de fonctions soufrées comme des sulfanyles (S), sulfoxydes (S=O), sulfones (O=S=O), sulfilimine (S=N) et sulfoximines (O=S=N). En effet, l'atome de soufre  $^{16}\text{S}$  est présent dans différentes fonctions chimiques qui sont discutées dans ce travail, notamment sous des formes oxydées (Schéma 4).



**Schéma 4 : fonctions portant un atome de soufre traitées dans ce travail**

Ces fonctions chimiques sont très présentes dans les molécules bioactives pour divers traitements comme celui de l'asthme, des symptômes de la maladie de Parkinson et de la maladie d'Alzheimer, contre les migraines, les troubles du sommeil ou pour traiter certains cancers.<sup>8</sup>

Du fait de l'impact de tels groupements en chimie médicinale, cette thèse s'est effectuée en collaboration avec la compagnie pharmaceutique Inventiva pharma implantée à Daix, proche de Dijon. En plus des échanges scientifiques, certaines molécules produites dans ce travail ont été testées dans leurs laboratoires pour rejoindre leur chimiothèque de fragments bioactifs.

Pour pouvoir mettre en place une méthode de fonctionnalisation directe par activation d'une liaison C-H permettant diverses halogénations, nous avons évalué les méthodologies les plus efficaces pour produire les synthèses de thioéthers et de sulfones portant des aryles et des hétérocycles azotés variés. Ainsi, ce manuscrit est composé de quatre chapitres.

<sup>8</sup> a) Liu, G.; Huth, J. R.; Olejniczak, E. T.; Mendoza, R.; DeVries, P.; Leitz, S.; Reilly, E. B.; Okasinski, G. F.; Fesik, S. W.; von Geldern, T. W. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1202 ; b) Llauger, L.; He, H.; Kim, J.; Aguirre, J.; Rosen, N.; Peters, U.; Davies, P.; Chiosis, G. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2892 ; c) Alcaraz, M.-L.; Atkinson, S.; Cornwall, P.; Foster, A. C.; Gill, D. M.; Humphries, L. A.; Keegan, P. S.; Kemp, R.; Merifield, E.; Nixon, R. A.; Noble, A. J.; O'Beirne, D.; Patel, Z. M.; Perkins, J.; Rowan, P.; Sadler, P.; Singleton, J. T.; Tornos, J.; Watts, A. J.; Woodland, I. A. *Org. Process. Res. Dev.* **2005**, *9*, 555 ; d) Gangjee, A.; Zeng, Y.; Talreja, T.; McGuire, J. J.; Kisliuk, R. L.; Queener, S. F. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3046 ; e) Lücking, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9399.

Le premier chapitre concerne la synthèse des thioéthers 2-(arylsulfanyl)pyridines. Ce type de molécule a déjà été produit auparavant dans le laboratoire par l'intermédiaire d'un couplage C–S de thiophénols et d'hétéroaromatiques catalysé au palladium assisté d'un ligand ferrocénique.<sup>9</sup> Les conditions permettaient d'employer une très faible quantité de catalyseur (0,2%) et de synthétiser de nombreux thioéthers variés portant des hétérocycles. Mais, cette réaction nécessitait une tétraphosphine ferrocénique non commerciale, relativement sophistiquée et difficile à synthétiser : la *s*-dppf. L'objectif de ce chapitre était donc de remplacer ce système catalytique par un système plus simple en utilisant un ligand commercial tout en gardant une bonne accessibilité aux thioéthers visés (Schéma 5).

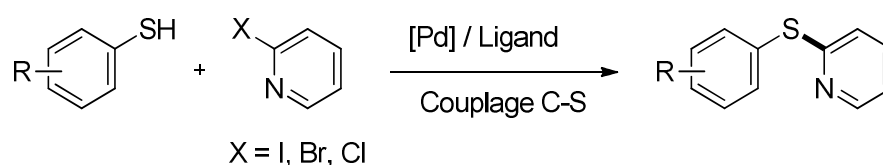


Schéma 5: couplage C-S

Le second chapitre porte sur une méthode efficace d'oxydation des thioéthers synthétisés dans le chapitre 1, pour obtenir différentes sulfones 2-(arylsulfonyl)pyridines. Plusieurs conditions classiques existent dans la bibliographie sans qu'elles soient applicables à une large variété de molécules azotées. Le but de cette partie a été de trouver les meilleures conditions réactionnelles afin d'obtenir les sulfones. En complément, une partie concerne la synthèse de sulfoximines à partir de thioéthers. Ici aussi, plusieurs conditions de synthèse ont été évaluées (Schéma 6).

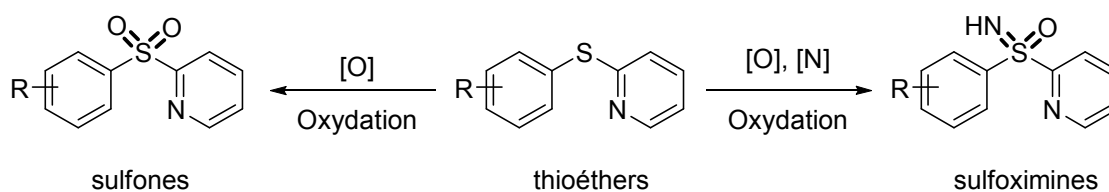


Schéma 6 : oxydation de thioéthers

L'halogénéation électrophile sélective par activation de liaison C–H sur des motifs 2-(arylsulfonyl)pyridines a pu être ensuite testée. C'est le sujet du troisième chapitre où le développement de méthodes de fonctionnalisation C–H par l'action d'un catalyseur à base de palladium est décrit sur les dérivés sulfones. L'azote de la pyridine permet la sélectivité de

<sup>9</sup> Platon, M.; Wijaya, N.; Rampazzi, V.; Cui, L.; Rousselin, Y.; Saeys, M.; Hierso, J.-C. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12584.

l'activation C–H en position *ortho* du groupement directeur et les conditions de réaction optimisées permettent de fonctionnaliser soit une seule, soit les deux positions (Schéma 7).

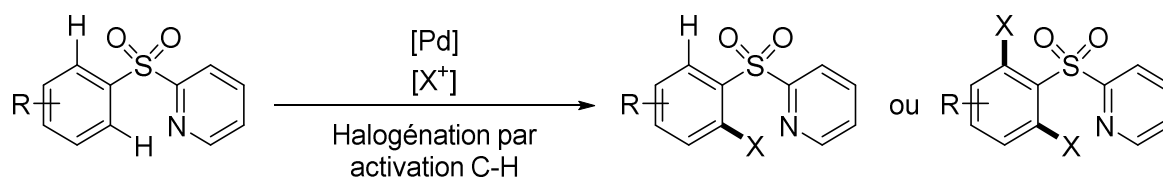


Schéma 7 : halogénéation de motifs 2-(arylsulfonyl)pyridines par activation C–H

Le quatrième et dernier chapitre porte sur l'halogénéation des dérivés thioéthers synthétisés en premier lieu. Ces fonctionnalisations sont plus difficiles à mettre en œuvre du fait des conditions oxydantes de l'halogénéation électrophile. En effet, le soufre est facilement oxydable ce qui conduit aux sulfoxydes ou aux dérivés sulfones traités dans le 3<sup>ème</sup> chapitre. Ainsi, le défi de conserver le motif sulfanyl malgré les conditions oxydantes de fonctionnalisation C–H électrophile rendait ces halogénations plus délicates que celle des sulfones. Pour finir, la modification du solvant de réaction a permis de mettre en évidence la possibilité d'une réaction organique compétitive à l'*ortho*-fonctionnalisation. L'objectif de cette partie a donc été d'obtenir sélectivement les composés 2-(arylsulfanyl)pyridines halogénés en évitant les réactions secondaires possibles (Schéma 8).

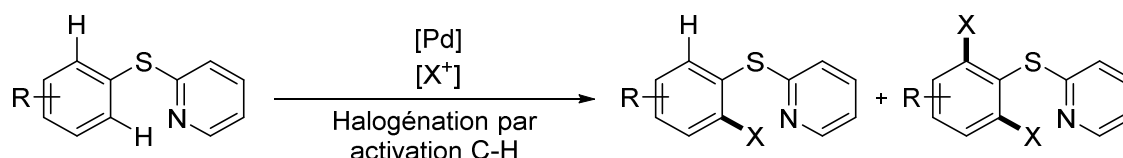


Schéma 8 : halogénéation de motifs 2-(arylsulfanyl)pyridines par activation C–H

Les molécules dans ce manuscrit sont nommées avec un chiffre et une lettre. Le chiffre indiquera le motif de base de la molécule avec les substituants (Schéma 9, partie noire), et la lettre permet de classer ces molécules par fonction chimique dont elle est constituée (Schéma 9, partie rouge et verte). Par exemple, le thioéther 2-(phénylsulfanyl)pyridines **1a** est oxydé pour former la sulfone **1c** (les composés **b** sont des complexes synthétisés dans le chapitre 1) ou les sulfoximines **1d-h**. Cette sulfone peut être halogénée pour former les molécules monosubstituées **1i-l** puis disubstituées **1i'-1l'**. Le thioéther peut aussi être directement fonctionnalisé pour former les molécules **1m-o**.



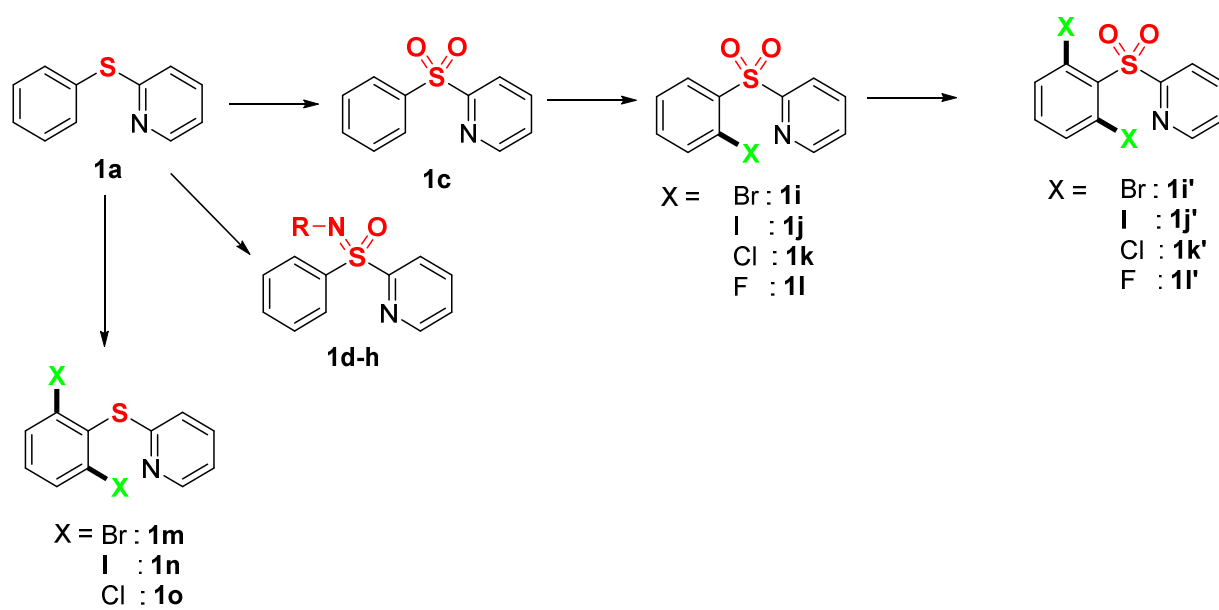
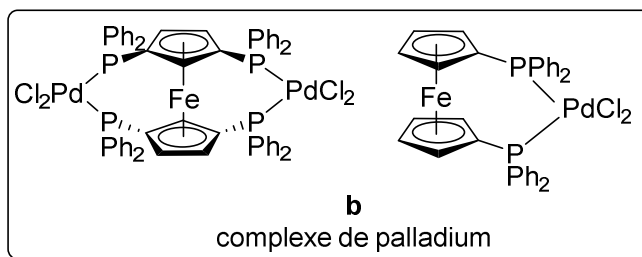
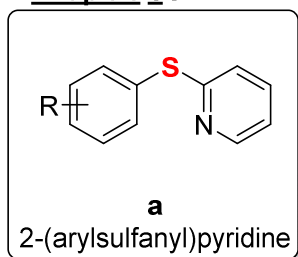


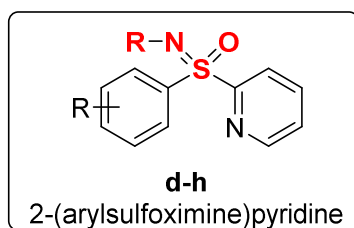
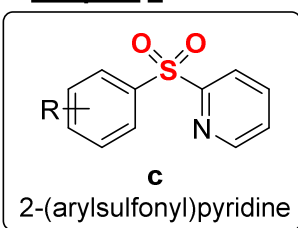
Schéma 9 : exemple de numérotation des molécules

Une récapitulation des différentes molécules synthétisées avec leur notation est décrite ci-dessous (Schéma 10):

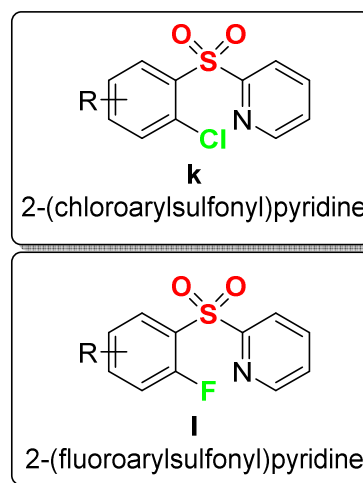
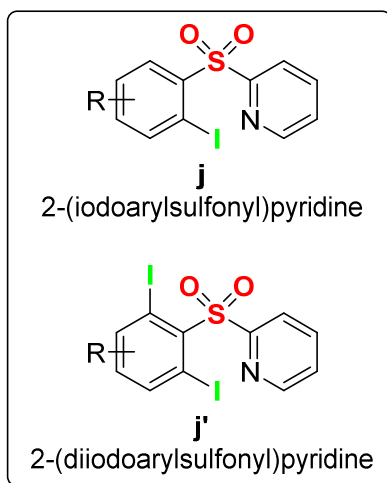
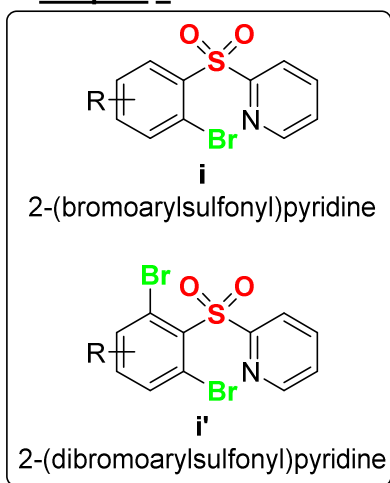
**Chapitre 1 :**



**Chapitre 2 :**



**Chapitre 3 :**



**Chapitre 4 :**

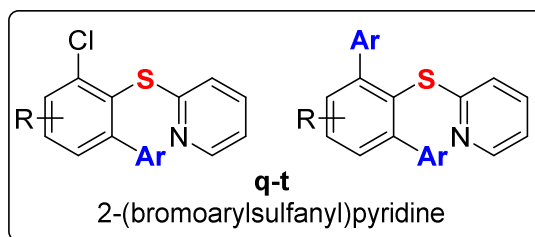
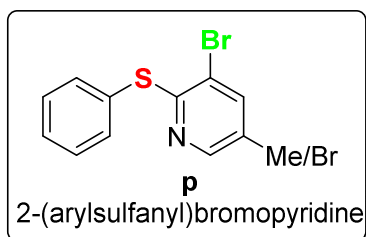
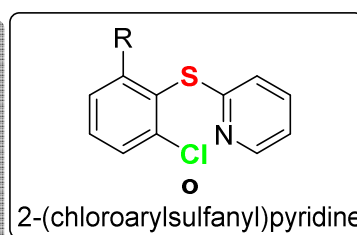
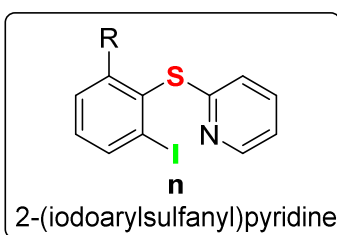
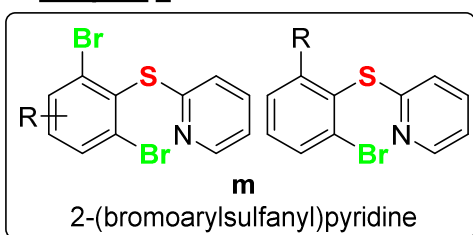


Schéma 10 : numérotation des molécules synthétisées

# **Chapitre 1 : Couplage C-S pour la synthèse de thioéthers d'aryle et d'hétéroaryle**

## **Sommaire Chapitre 1**

---

A.	Étude bibliographique .....	13
I.	Synthèses de thioéthers par voie « organique » .....	13
1.	Utilisation d'halogénures de sulfényle .....	13
2.	Utilisation de disulfures de diaryle.....	16
3.	Utilisation de thiols .....	20
4.	Réduction de sulfoxydes et de sulfones .....	23
II.	Synthèses de thioéthers par voie « organométallique » .....	27
1.	Couplage au cuivre.....	28
2.	Couplage au palladium.....	34
a.	Réactivité des halogènes et pseudo-halogènes .....	34
b.	Réactivité des liaisons C–H.....	45
3.	Couplage au nickel .....	47
a.	Utilisation de disulfures de diaryle .....	48
b.	Utilisation de thiolates .....	49
i.	Avec des ligands carbène N-hétérocyclique (NHC).....	50
ii.	Avec des ligands phosphine.....	53
iii.	Avec des ligands base de Schiff.....	57
III.	Conclusion bibliographique .....	58
B.	Synthèses de thioéthers d'hétéroaryle .....	59
I.	Détermination des conditions.....	59
II.	Développement de la réaction .....	61
1.	Étude sur des thioaryles substitués en position <i>para</i> .....	62
2.	Étude sur des thioaryles substitués en position <i>méta</i> .....	63
3.	Étude sur des thioaryles substitués en position <i>ortho</i> .....	64
4.	Étude sur différents chlorures d'hétéroaryle .....	65
III.	Étude mécanistique avec le ligand dppf.....	67

IV. Travaux préliminaires sur le couplage C–S au nickel.....	73
V. Conclusion générale .....	74
C. Partie expérimentale .....	75

## A. Étude bibliographique

Il existe de nombreuses méthodes de synthèse pour parvenir à la formation d'un thioéther (Schéma 11). Il y a tout d'abord la voie de synthèse dite « organique » où les réactions mises en jeu n'impliquent pas de métaux de transition regroupant, par exemple, soit des substitutions nucléophiles aromatiques ( $S_NAr$ ), soit des réductions de sulfones (ou sulfoxydes). Une autre voie de synthèse dite « organométallique » peut être distinguée qui concerne l'utilisation de métaux de transition (Pd, Ni, Cu, *etc.*) dont l'activité catalytique (ou stœchiométrique) est assistée (ou non) par des ligands dans le but d'effectuer un couplage C-S à partir de substrats précurseurs.

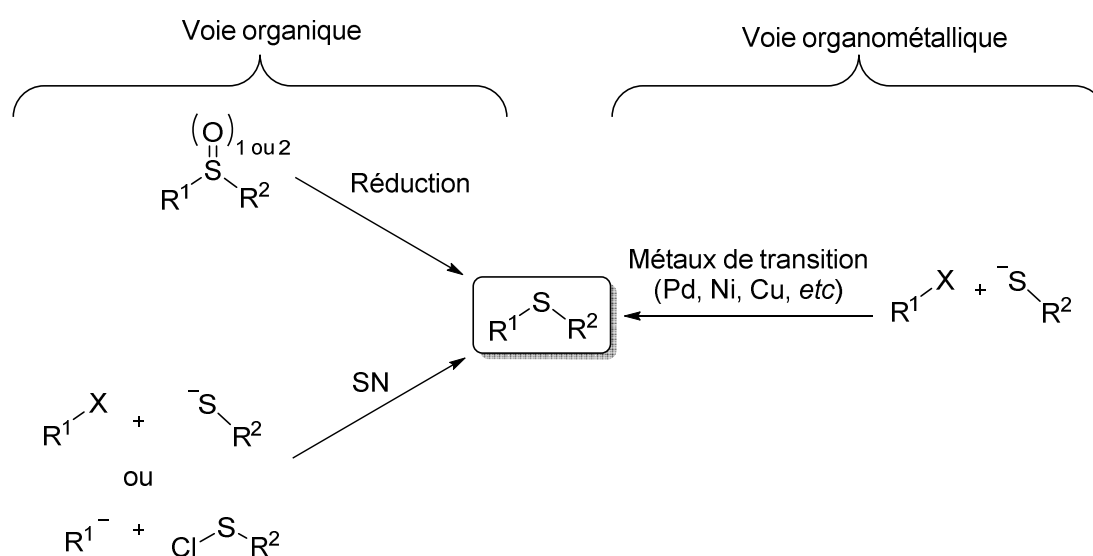


Schéma 11 : les différentes possibilités pour la synthèse de thioéthers

### I. Synthèses de thioéthers par voie « organique »

Les nombreux exemples dans la bibliographie montrent qu'il est possible d'utiliser différents précurseurs soufrés afin de synthétiser des thioéthers. En effet, les halogénures de sulfényle, les disulfures de diaryle, les thiols, les sulfoxydes ou les sulfones sont des précurseurs permettant l'accès à de telles molécules. Une sélection des exemples les plus utiles de par leur disponibilité et la mise en œuvre synthétique vont être détaillés dans la suite de ce chapitre.

#### 1. Utilisation d'halogénures de sulfényle

C'est au début des années 1900 que l'étude de la formation de thioéthers a d'abord commencé. Les réactifs alors utilisés étaient des halogénures de sulfényle, de formule

R–S–Cl. Dans une mise au point de Wehrmeister et coll., différents travaux de Stocklin et coll. sur des réactifs de Grignard (Schéma 12, équation (1)) ou des oléfines (Schéma 12, équation (2)) ont été rapportés sur ces dérivés soufrés.<sup>1</sup> D'après les auteurs, ces réactions fournissent des rendements allant au-delà de 65% sans plus de précisions sur les conditions utilisées.

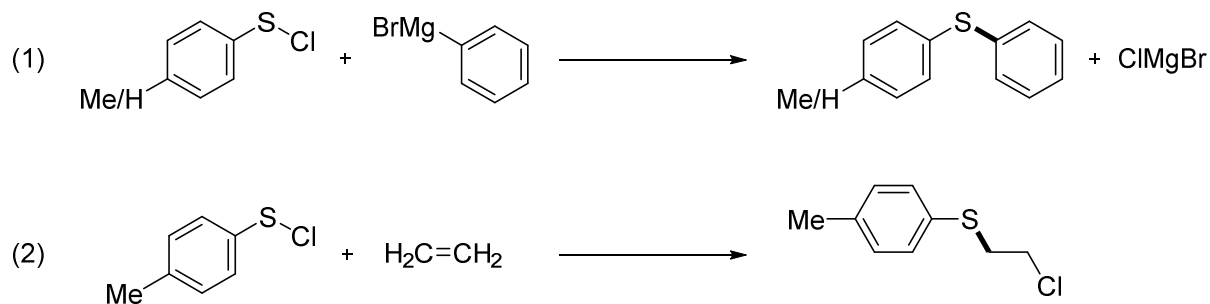


Schéma 12 : travaux de 1925 sur la formation de thioéthers à partir d'halogénure de sulfényle

Le problème dans l'utilisation des halogénures de sulfényle est leur instabilité. Ils peuvent en effet facilement réagir sur eux-mêmes à température ambiante pour former un pont disulfure. Des travaux plus récents montrent qu'il est possible de contourner cet inconvénient en formant l'halogénure de sulfényle *in-situ* à l'aide d'une chloration de la fonction thiol par le réactif de *N*-chlorosuccinimide (NCS).<sup>2</sup> Une fois formé, il pourra être facilement attaqué par un réactif nucléophile pour former les thioéthers souhaités (Schéma 13).

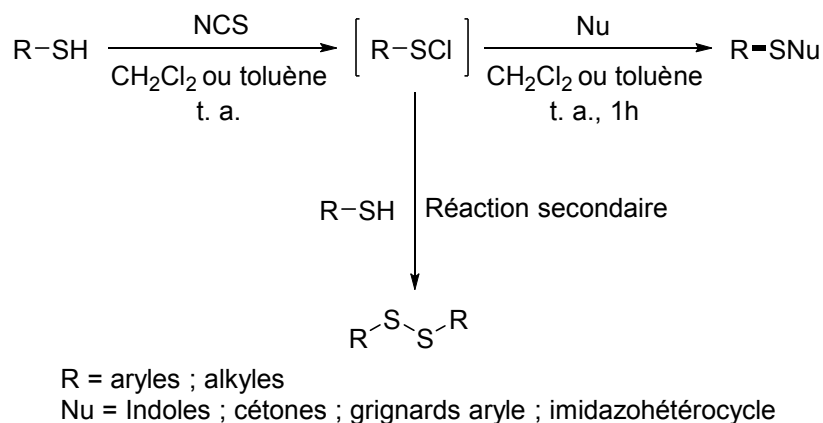


Schéma 13 : formation de thioéthers avec des halogénures de sulfényle formés *in-situ*

<sup>1</sup> a) Kharasch, N.; Potempa, S. J.; Wehrmeister, H. L. *Chem. Rev.* **1946**, 39, 269 ; b) Lecher, H.; Holtschneider, F.; Kölberle, K.; Speer, W.; Stocklin, P. *Chem. Ber.* **1925**, 58, 409.

<sup>2</sup> a) Schlosser, K. M.; Krasutsky, A. P.; Hamilton, H. W.; Reed, J. E.; Sexton, K. *Org. Lett.* **2004**, 6, 819 ; b) Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Jain, R.; Baishya, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3015 ; c) Cheng, J.-H.; Ramesh, C.; Kao, H.-L.; Wang, Y.-J.; Chan, C.-C.; Lee, C.-F. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10369 ; d) Chitrakar, R.; Chandra, M.; Subbarayappa, A. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1978.

Ce type de réaction s'effectue généralement dans du dichlorométhane. Mais, lorsque des réactifs de Grignard sont mis en jeu, du toluène est utilisé. Ces réactions s'effectuent à température ambiante avec une vitesse de réaction rapide permettant d'avoir les produits en une heure. Elles permettent de synthétiser différents thioéthers de diaryle ou des thioéthers d'alkyle/aryle avec généralement de bons rendements de 80% en moyenne.

D'autres précurseurs soufrés peuvent être utilisés afin de former un halogénure de sulfényle. Deng et coll. ont utilisé des sulfonates de sodium afin de fonctionnaliser des indoles en positions C-3.<sup>3</sup> (Schéma 14)

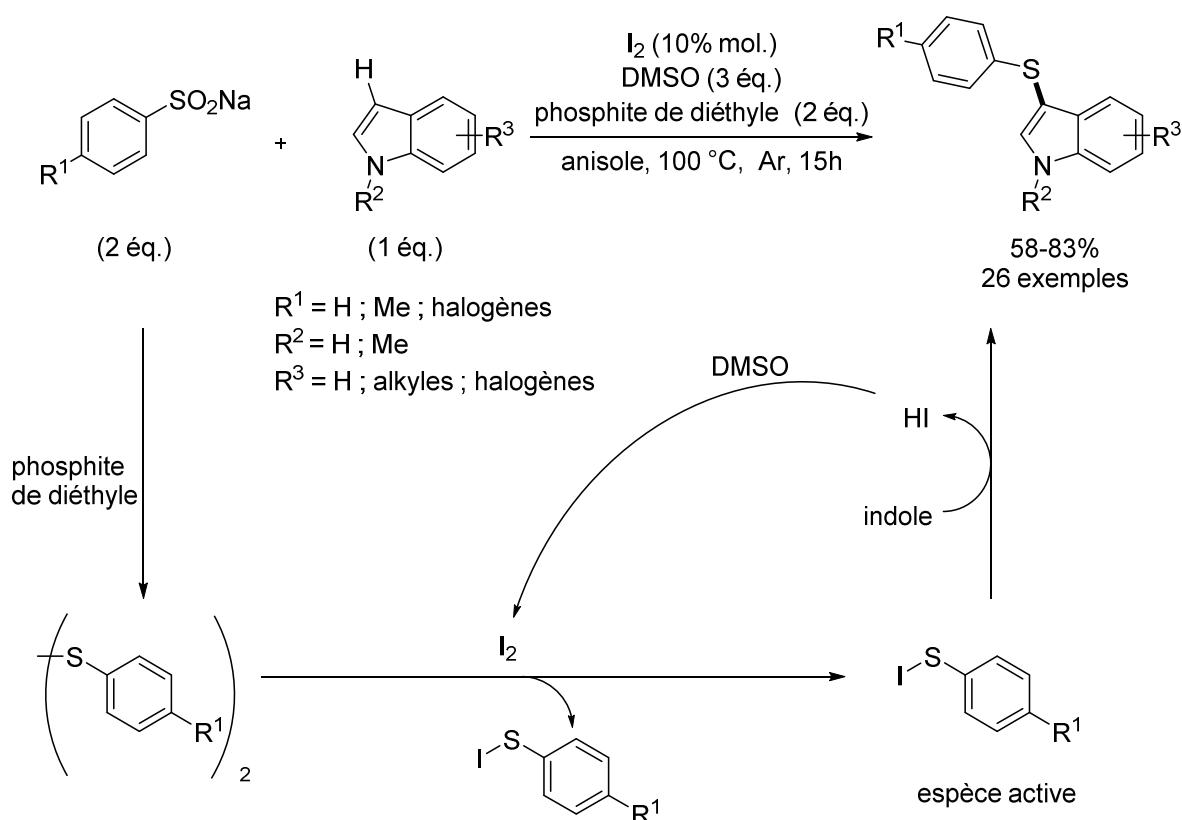


Schéma 14 : fonctionnalisation d'indoles en position C-3

Vingt-six exemples ont été décrits en présence d'une quantité catalytique d'iode (10 % mol.), de DMSO (3 équ.) et de phosphite de diéthyle (Et<sub>2</sub>PO, 2 équ.) dans l'anisole à 100 °C pendant 15h. Les rendements de cette réaction sont compris entre 58 et 83%.

Pour le mécanisme de cette réaction (Schéma 14), un disulfure d'aryle est formé à partir d'un couplage réducteur par le phosphite de diéthyle.<sup>4</sup> Le diiode va réagir pour former *in-situ* l'espèce réactive iodure de sulfényle. Ce dérivé halogéné va ensuite être attaqué par

<sup>3</sup> Xiao, F.; Xie, H.; Liu, S.; Deng, G.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 364.

<sup>4</sup> Pinnick, H. W.; Reynolds, M. A.; McDonald Jr, R. T.; Brewster, W. D. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 930.



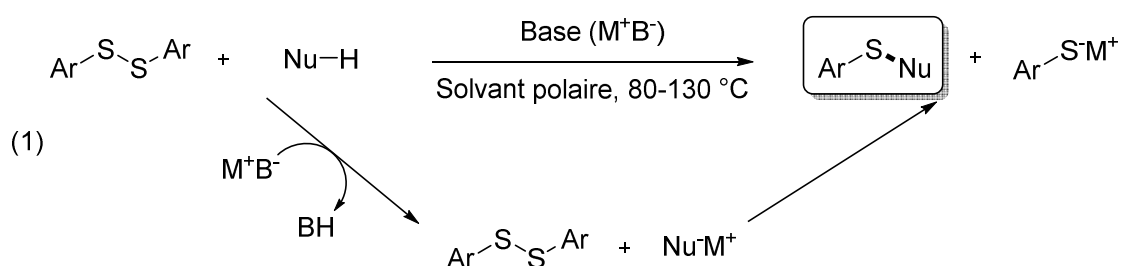
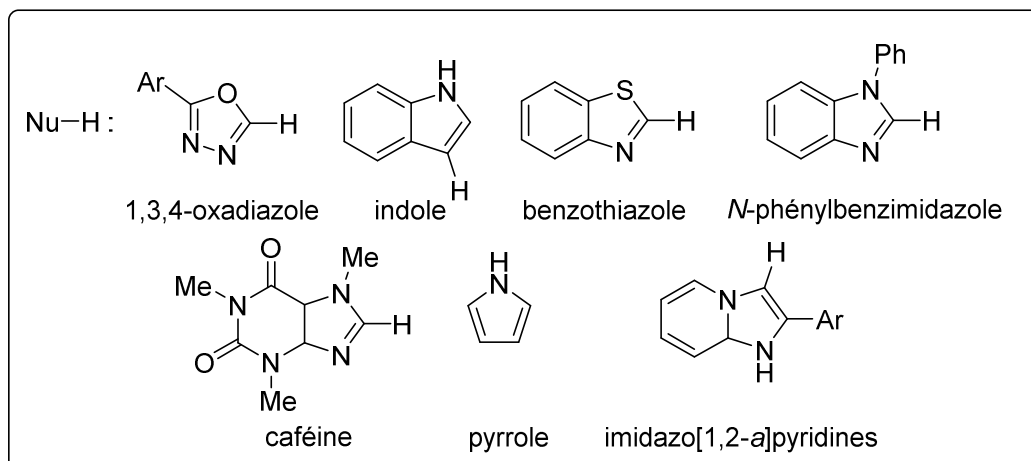
l'indole en position C-3, qui est la plus nucléophile, pour former un iodure d'indolium. Cette espèce produit le thioéther par déprotonation. L'acide iodhydrique HI formé réagit avec le DMSO pour reformer du diiode. La réaction se limite aux substituants en position *para* pour la partie sulfinate de sodium.

L'utilisation d'halogénures de sulfényle offre donc de bons rendements. Ces réactifs sont de nature électrophile et permettent de substituer l'halogène par un nucléophile. Les espèces sont difficiles à isoler et ne sont généralement pas commerciales ce qui présente un réel désavantage. Il est toutefois possible d'utiliser des précurseurs plus stables comme des disulfures de diaryle pour synthétiser des thioéthers.

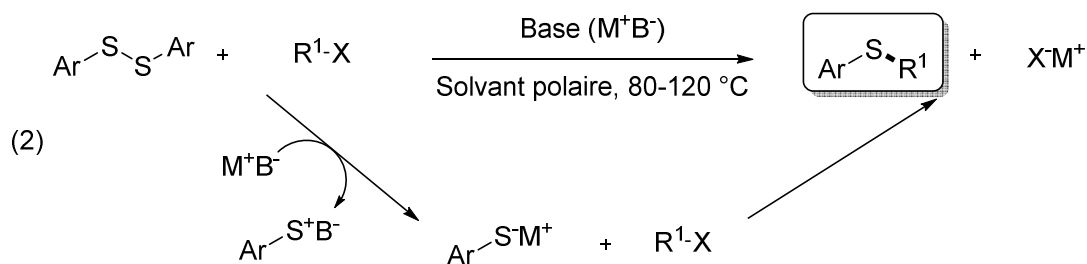
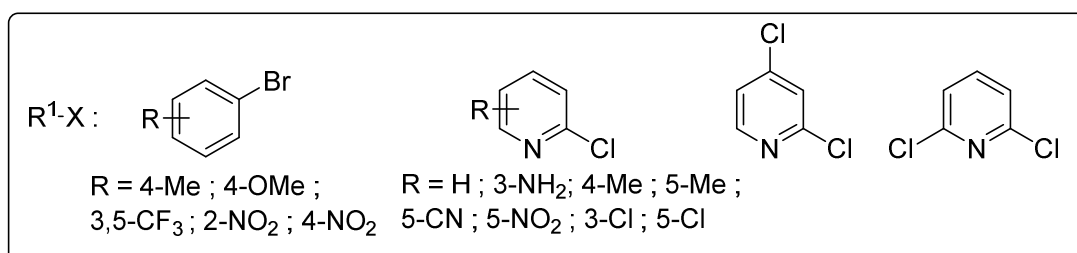
## **2. Utilisation de disulfures de diaryle**

Une molécule disulfure porte une fonction chimique avec un enchaînement de deux atomes de soufre, elle a pour formule : R–S–S–R. Formellement, on peut considérer que l'un des atomes de soufre a un caractère électrophile et l'autre nucléophile. Il est donc possible d'observer une attaque nucléophile ou électrophile se produire sur l'un ou l'autre des atomes de soufre (Schéma 15).

**Attaque nucléophile sur le soufre :**



**Attaque nucléophile du soufre :**



M = Na; K; Cs

Schéma 15 : réactivités électrophiles et nucléophiles de la fonction disulfure

L'utilisation d'une base faible comme le carbonate de césium (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) va permettre la déprotonation d'un réactif nucléophile qui attaquera un atome de soufre de la fonction

disulfure pour former un thioéther (Schéma 15, équation (1)).<sup>5</sup> Deux types de conditions de réaction peuvent être employés. Les premières conditions utilisent le 1,4-dioxane à 130 °C pour fonctionnaliser des 1,3,4-oxadiazoles, l'indole, le benzothiazole, le *N*-phénylbenzimidazole et la caféine, avec des rendements allant de 55% à 96%.<sup>5a</sup> On peut aussi utiliser un liquide ionique dérivé de l'imidazolium à 80 °C. Ainsi, des substrats imidazopyridine, indole et pyrrole sont fonctionnalisés offrant des rendements de 74% à 93%.<sup>5b</sup> Ces réactions tolèrent des groupements donneurs et attracteurs sur le disulfure en position *para*. Les nucléophiles les plus riches en électrons sont évidemment les plus réactifs pour effectuer la substitution nucléophile.

L'utilisation d'une base forte (NaOH, *t*-BuOK) permet de former un thiolate à partir du disulfure qui va ensuite pouvoir effectuer une attaque nucléophile (Schéma 15, équation (2)).<sup>6</sup> Un bon groupement partant sur l'électrophile, tel qu'un halogène, est nécessaire pour permettre ce type de réactivité. Il est possible de former des thioéthers de diaryle entre 56% et 90% de rendement avec 2,5 équivalents de *t*-butoxyde de sodium dans le DMSO à 80 °C.<sup>6a</sup> Un problème de sélectivité entre une substitution en position *para* et *mé*ta peut apparaître en raison de la formation d'un intermédiaire aryne à partir du bromure d'aryle. Plus récemment, des thioéthers portant un groupement pyridine ont pu aussi être formés dans du DMSO à 120 °C à partir de chloropyridines avec des rendements de 51-90%.<sup>6b</sup> Dans le développement de la réaction, peu de disulfures différents ont été testés mais on peut noter que des dérivés chlorés, accessibles plus facilement que les dérivés bromés et iodés sont utilisés montrant que ce système peut s'avérer utile.

En fin de réaction, les deux méthodes précédentes génèrent beaucoup de déchets et sont donc perfectibles en termes d'économie d'atomes. En effet, un fragment non négligeable du disulfure d'aryle de départ (la moitié) n'est pas utilisé. L'utilisation de solvants polaires à haute température (> 80 °C) est aussi moins attractive en termes de chimie éco-compatible.

<sup>5</sup> a) Zou, L.-H.; Reball, J.; Mottweiler, J.; Bolm, C. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11307 ; b) Gao, Z.; Zhu, X.; Zhang, R. *RSC Adv.* **2014**, 4, 19891.

<sup>6</sup> a) Kumar, A.; Bhakuni, B. S.; Prasad, C. D.; Kumar, S.; Kumar, S. *Tetrahedron* **2013**, 69, 5383 ; b) Ma, X.; Liu, Q.; Jia, X.; Su, C.; Xu, Q. *RSC Adv.* **2016**, 6, 56930.

Une substitution électrophile aromatique  $SE_{Ar}$  à partir de fragment  $ArS^+$  sur le méthoxybenzène est également possible avec l'utilisation d'un oxydant sur un disulfure. Cette méthodologie permet de fonctionnaliser des liaisons C–H d'aryles riches en électrons (Schéma 16).<sup>7</sup>

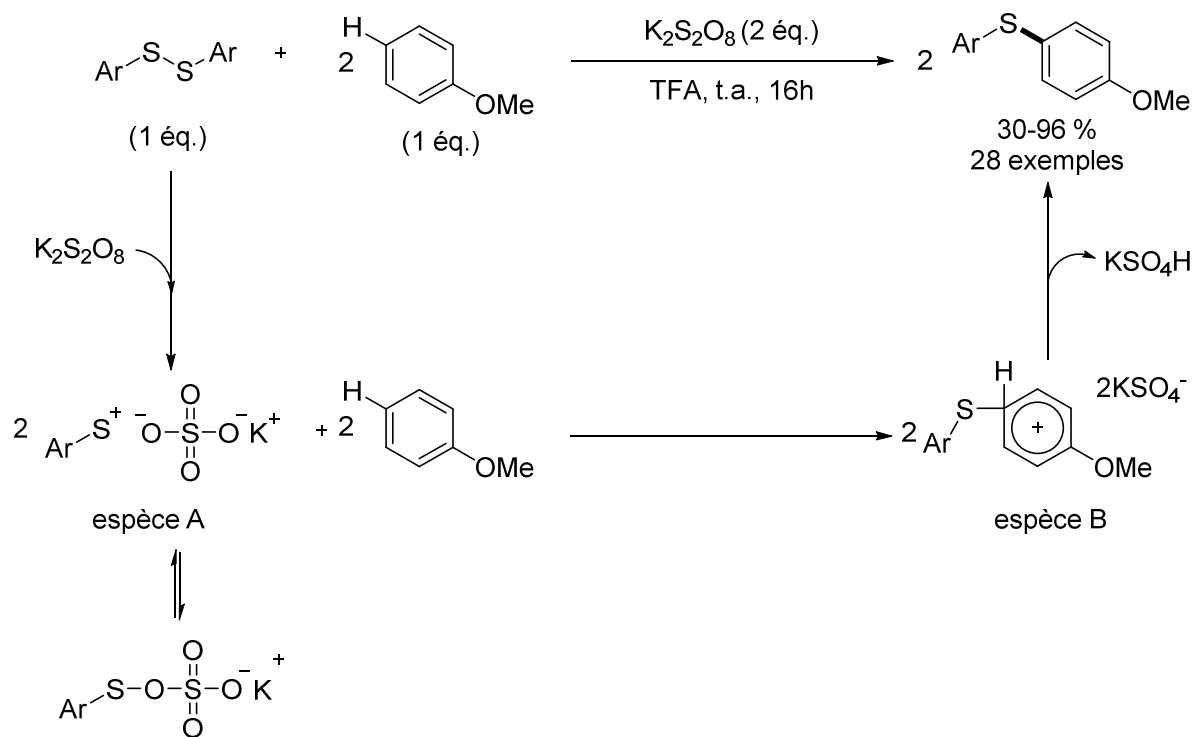


Schéma 16 : formation d'un thioéther à partir d'un disulfure de diaryle et de l'oxydant  $K_2S_2O_8$

Plusieurs oxydants ont été testés tels que le *m*-cpba,  $H_2O_2$ , *t*-BuOOH,  $Cu(OAc)_2$  et l'oxone pour les plus réactifs. C'est le persulfate de potassium  $K_2S_2O_8$  que les auteurs utilisent pour le développement de la réaction avec comme solvant l'acide trifluoroacétique ( $CF_3CO_2H$ ) à température ambiante. Les disulfures portant un groupement en position *ortho* étant moins réactifs du fait de l'encombrement stérique, les réactions ont besoin d'un chauffage à 80 °C. Des aryles riches en électrons sont nécessaires pour former les électrophiles  $ArS^+$  et la réaction s'est limitée à la  $SE_{Ar}$  de cinq thioaryles différents (H ; 4-OMe ; 4-Me ; 2- $CO_2H$  ; 2- $NH_2$ ). Les auteurs ont décrit vingt-huit exemples de couplages avec des rendements de 30% à 96%.

<sup>7</sup> Prasad, C. D.; Balkrishna, S. J.; Kumar, A.; Bhakuni, B. S.; Shrimali, K.; Biswas, S.; Kumar, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1434.

Concernant le mécanisme, l'utilisation d'un oxydant va activer un disulfure d'aryle pour former un intermédiaire ion phénylchalogénium (Schéma 16, espèce A). D'après les auteurs, le solvant polaire et protique TFA est crucial pour la génération de cette espèce. Un soufre très électrophile est donc formé rendant l'attaque nucléophile d'un aryle possible. L'attaque se fait exclusivement en position *para* du substituant. Après la formation d'un ion arénium (Schéma 16, espèce B), une réaromatisation du cycle permet de former des thioéthers de diaryle.

Les disulfures de diaryle sont donc utiles dans la formation de thioéthers, et peuvent être impliqués dans différentes réactivités selon qu'ils soient mis en réaction avec des bases (plus ou moins fortes) ou des oxydants, et divers partenaires de couplage. Lorsqu'une base est utilisée, l'utilisation de ce substrat engendre des déchets considérables du fait qu'une seule moitié de la molécule est utilisée. Le disulfure ici n'est donc pas très pertinent en termes d'économie d'atomes. Par ailleurs, la variété de disulfures commerciaux est très limitée. Un autre choix de réactif peut être envisagé pour limiter les déchets lors de la formation de thioéthers, comme par exemple l'utilisation de thiols.

### 3. Utilisation de thiols

Des thiols peuvent subir une déprotonation par une base pour former des thiolates. Ces espèces anioniques sont très nucléophiles, et vont réagir sur un site électrophile dans une réaction de substitution nucléophile SN (Schéma 17).

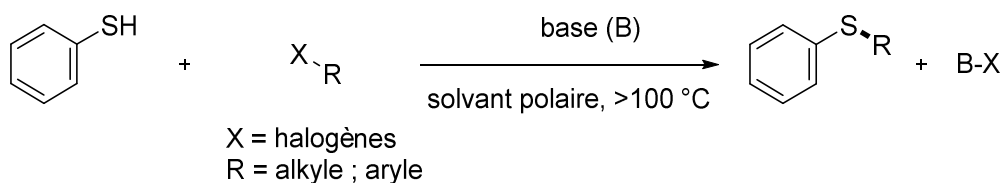


Schéma 17 : substitution nucléophile d'un thiolate sur une liaison C-X

Les solvants usuels pour ce type de réactions sont des solvants polaires aprotiques comme par exemple le diméthylsulfoxyde (DMSO), le diméthylformamide (DMF), le diméthylacétamide (DMAc), l'hexaméthylphosphoramide (HMPA) ou le *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) qui sont généralement chauffés à des températures supérieures à 100 °C. Ici, les bases performantes utilisées pour la déprotonation des thiols sont les carbonates de

potassium ( $K_2CO_3$ ), de césium ( $Cs_2CO_3$ ) ou de l'hydroxyde de césium ( $CsOH.H_2O$ ).<sup>8</sup> Ces conditions permettent principalement d'utiliser des iodures et bromures d'aryle car les halogènes sont de bons groupements partant. Lorsque des substitutions nucléophiles sont effectuées sur des chlorures d'aryles,<sup>8c</sup> un chauffage à 140 °C minimum dans le NMP est nécessaire et la réaction se limite à l'utilisation du thiophénol comme agent de thiolation.

Reddy et coll. ont pu synthétiser différents thioéthers portant des hétérocycles azotés (Schéma 18).<sup>9</sup> Pour cela, des réactions entre des halogénures d'hétéroaryle (2-halopyridine, 2-chloroquinoléine, 2-chloroquinoxaline,...) et différents thioaryles sont effectuées dans l'eau à 100 °C.

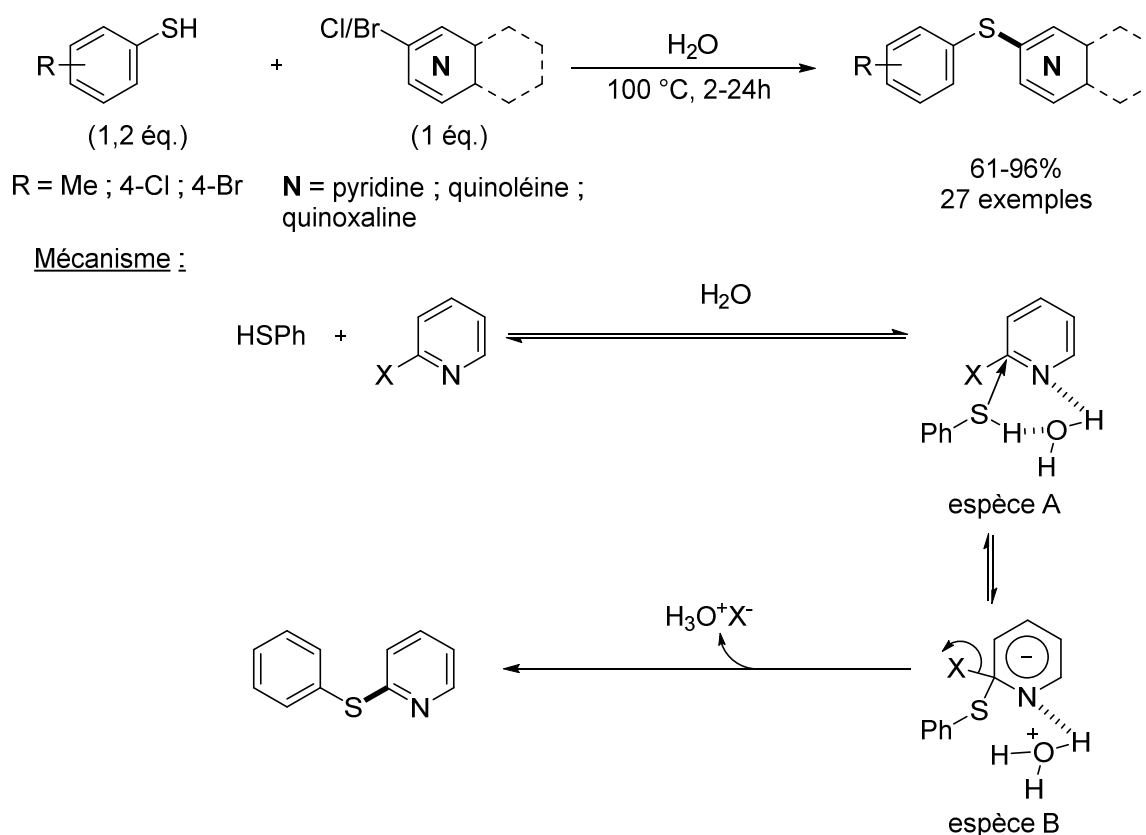


Schéma 18 : synthèse de thioéthers d'hétéroaryle sans base et dans l'eau

<sup>8</sup> a) Bradsher, C. K.; Quin, L. D.; Le Bleu, R. E.; McDonald, J. W. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4944 ; b) Bradshaw, J. S.; Chen, E. Y.; Hales, R. H.; South, J. A. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2051 ; c) Caruso, A. J.; Colley, A. M.; Bryant, G. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 862 ; d) Varala, R.; Ramu, E.; Alam, M. M.; Adapa, S. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1614 ; e) Yuan, Y.; Thomé, I.; Kim, S. H.; Chen, D.; Beyer, A.; Bonnamour, J.; Zuidema, E.; Chang, S.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2892 ; f) Cano, R.; Ramón, D. J.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 654 ; g) Badsara, S. S.; Chan, C.-C.; Lee, C.-F. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 1197.

<sup>9</sup> Sreedhar, B.; Reddy, P. S.; Reddy, M. A. *Synthesis* **2009**, 1732.

D'après les auteurs, cette réaction se fait sans base et dans l'eau. Les rendements rapportés (61-96%) s'obtiennent dans des temps de réactions compris entre deux à huit heures.

Parmi le 1,4-dioxane, le NMP, le DMSO ou le DMF, c'est l'eau qui est le solvant le plus propice à cette réaction. La molécule 3-bromopyridine n'est pas réactive dans ces conditions de réaction. Les auteurs expliquent donc cette réactivité surprenante du fait de l'absence de thiolates intermédiaires, par l'hypothèse que l'eau forme une liaison hydrogène avec l'azote de l'hétérocycle et une autre avec la fonction thiol SH (Schéma 18 ; espèce A). Cette interaction avec l'eau augmenterait la nucléophilie du thiol mais aussi stabiliserait l'intermédiaire anionique qui se forme après une substitution nucléophile du thioéther (Schéma 18 ; espèce B). L'élimination du groupement partant permettrait d'obtenir le thioéther voulu. L'étendue de réaction a été limitée dans le choix des substituants des thioaryles avec le chlore, le brome, le méthyle et le naphtyle offrant tout de même de bons rendements allant de 61% à 96% et sans problème de sélectivité. De plus, cette méthode permet d'utiliser des chlorohétéroarènes abondants et peu chers. Il est à noter que des travaux analogues dans notre groupe ont échoué à avoir ce type de réactivité dans des solvants organiques polaires et apolaires,<sup>10</sup> protiques ou aprotiques, en présence de base forte (pour former des thiolates). Mais l'eau n'a pas été utilisée.

Pour ce genre de réactions les principales limitations sont l'utilisation de solvants polaires à de forte température, l'utilisation majoritaire de composés électrophiles bromés et iodés et, un manque de diversifications lors des étendues de réactions principalement lorsque des dérivés chlorés sont utilisés. Nous avons pour l'instant vu que la formation de thioéthers se cantonnait principalement à des attaques nucléophiles ou électrophiles. Mais, une autre alternative est également possible avec la réduction de sulfoxydes et de sulfones.

---

<sup>10</sup> Platon, M.; Wijaya, N.; Rampazzi, V.; Cui, L.; Rousselin, Y.; Saeys, M.; Hierso, J.-C. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12584.

## 4. Réduction de sulfoxydes et de sulfones

Les thioéthers peuvent en effet être synthétisés à partir d'une réduction de sulfoxydes ( $\text{ArS=O}$ ) ou de sulfones ( $\text{ArS(O)}_2$ ) avec des agents réducteurs. Il existe de nombreuses méthodes afin de réduire une fonction sulfoxyde.<sup>11</sup> Il est possible de les réduire en utilisant des réactifs en quantité très sur-stœchiométrique avec des hydrures métalliques tels que  $\text{LiAlH}_4$ ,<sup>12</sup>  $\text{KBH}_4$ <sup>13</sup> ou  $\text{NaBH}_4$ .<sup>14</sup> Par exemple, un mélange  $\text{NiCl}_2$  (20 éq.)/ $\text{NaBH}_4$  (60 éq.) dans le THF à 0 °C permet une désoxygénation de sulfoxyde (Schéma 19).<sup>15</sup> De grandes quantités de réactifs sont utilisées pour avoir le thioéther de diphenyle avec un rendement de 80% qui est, de plus, le seul exemple au niveau des substituants de type aryle.

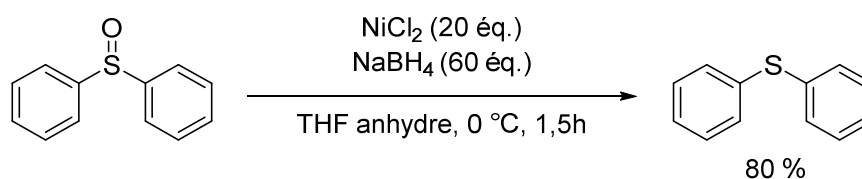


Schéma 19 : réduction de la diphenyle sulfoxyde avec le mélange  $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$

Il est aussi possible d'utiliser des dérivés phosphorés<sup>16</sup>. Parmi eux, le réactif de Woollins<sup>17</sup> est intéressant dans la réduction de sulfoxydes car seulement 0,5 équivalent permet cette réduction dans le toluène à reflux (Schéma 20).

<sup>11</sup> Madesclaire, M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6580.

<sup>12</sup> Drabowicz, J.; Mikolajczyk, M. *Synthesis* **1976**, 527.

<sup>13</sup> Zhang, J.; Gao, X.; Zhang, C.; Zhang, C.; Luan, J.; Zhao, D. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 1794.

<sup>14</sup> a) Chasar, D. W. *J Org Chem.* **1971**, *36*, 613 ; b) Kano, S.; Tanaka, Y.; Sugino, E.; Hibino, S. *Synthesis* **1980**, 695.

<sup>15</sup> Khurana, J. M.; Ray, A.; Singh, S. *Tetrahedron.* **1998**, *39*, 3829.

<sup>16</sup> a) Kikuchi, S.; Konishi, H.; Hashimoto, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3587 ; b) Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Khedri, M. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1324 ; c) Jang, Y.; Kim, K. T.; Jeon, H. B. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6328.

<sup>17</sup> Hua, G.; Woollins, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3677.



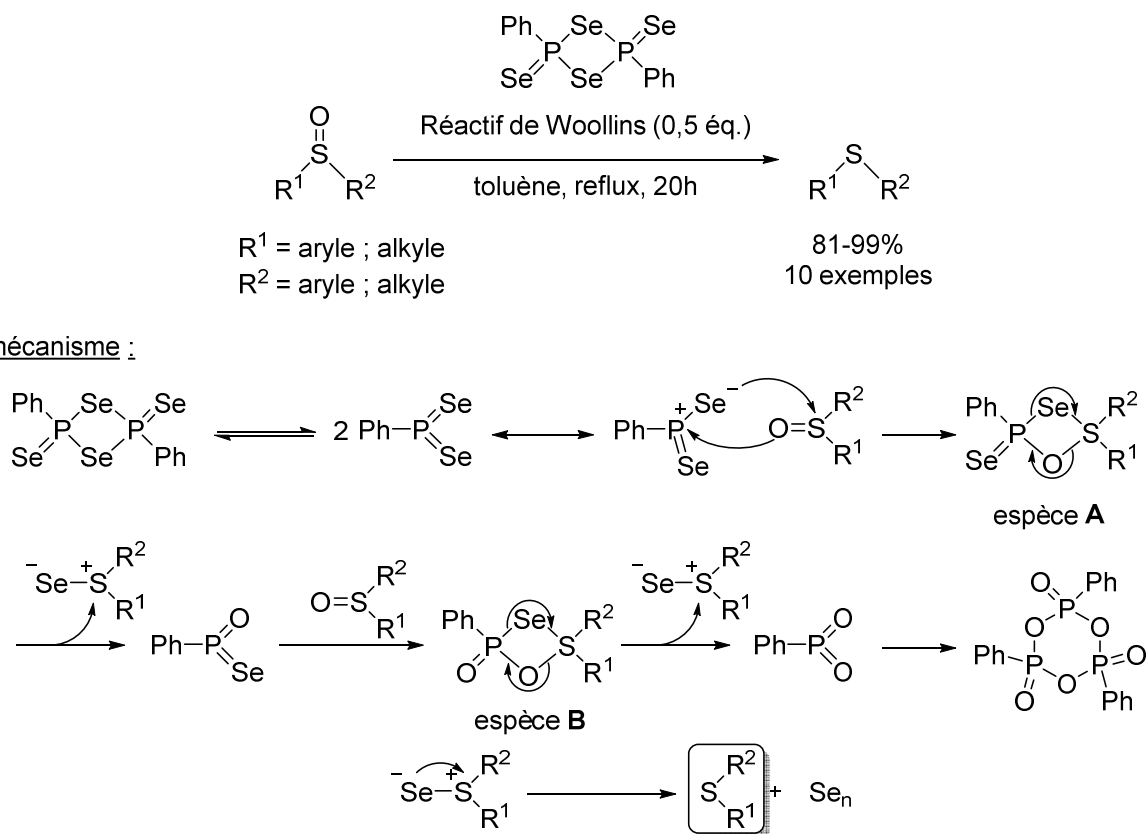


Schéma 20 : utilisation du réactif de Woolins pour la réduction de sulfoxydes

Cette méthode tolère des alkyles et des aryles comme substituants. Au niveau des aryles, la réduction est possible avec un groupement attracteur chlore ou un groupement donneur méthyle en position *para* donnant des rendements supérieurs à 90%.

L'espèce active dans cette réaction serait le disélénaphosphorane PhPSe<sub>2</sub> qui est en équilibre avec le réactif de Woolins à haute température. L'oxygène du sulfoxyde attaquerait le phosphore de cette espèce pour former un cycle à quatre atomes (espèce **A**) où une élimination interviendrait pour former PhP(O)Se. Cette molécule réagirait avec un autre sulfoxyde pour former un deuxième cycle à quatre atomes (espèce **B**) qui formerait l'espèce PhPO<sub>2</sub>. Le sous-produit stable formé à la fin de la réaction est (PhPO<sub>2</sub>)<sub>3</sub>. Durant cette réaction, l'intermédiaire SeSR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> formé n'est pas stable et va donner en chauffant du sélénium élémentaire et le thioéther souhaité.

Des catalyseurs acides de Lewis ont permis d'augmenter la réactivité de ces systèmes. En effet, des catalyseurs tels que le dichlorure de dioxyde de molybdène (MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), le ditriflate de zinc (Zn(OTf)<sub>2</sub>) ou le iododioxobis(triphénylphosphine)rhénium (ReIO<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) sont les plus couramment utilisés entre 1 et 5 % molaire. Ils sont accompagnés d'un agent

réducteur qui va permettre de réduire le sulfoxyde. Différents agents réducteurs peuvent être utilisés comme des alcools,<sup>18</sup> des thiols,<sup>19</sup> des phosphines,<sup>20</sup> ou des hydroboranes.<sup>21</sup>

Les hydrosilanes sont les plus étudiés et ont été utilisés avec différents catalyseurs comme le Cu(acac)<sub>2</sub> (5% mol.)<sup>22</sup> ou le [Fe<sub>2</sub>(CO)<sub>9</sub>] (5% mol.)<sup>23</sup>. Du dichlorure de dioxyde de molybdène (MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),<sup>24</sup> ou du rhénium,<sup>25</sup> peuvent aussi être efficaces dans la réduction des sulfoxydes. Les thioéthers formés sont limités à seulement dix exemples avec des groupements alkyle ou aryle, dont parmi eux, trois aryles différents portant un groupement Cl, Me ou H en position *para*.

Les sulfones ArS(O)<sub>2</sub> peuvent, elles aussi, être réduites. Mais, il existe beaucoup moins de méthodes recensées dans la bibliographie permettant l'accès aux thioéthers. De la poudre de magnésium ou du LiAlH<sub>4</sub><sup>26</sup> permettent une telle réduction. Les solvants utilisés sont généralement de type éther comme le THF ou l'éthyle butyle éther par exemple.

Les réductions de sulfoxydes souffrent d'un manque de diversité lors du développement de la réaction avec peu de substituants en positions *para*, *méta* et *ortho*. Ainsi, très peu d'exemples connus sont rapportés pour la réduction directe de sulfones.

De manière générale, la synthèse de thioéthers par voie « organique » est possible avec des substitutions nucléophiles lors de l'utilisation de différents précurseurs soufrés. L'utilisation d'halogénures de sulfényle est limitée dans le développement de la réaction car ce sont des réactifs peu stables. Les disulfures souffrent aussi d'un manque de diversité dans le commerce et ne permettent donc pas un large scope pour la synthèse de thioéthers.

<sup>18</sup> a) García, N.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Rubio, R.; Pedrosa, M. R.; Arnáiz, F. J.; Sanz, R. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 321 ; b) García, N.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; García, D.; Pedrosa, M. R.; Arnáiz, F. J.; Sanz, R. *Green Chem.* **2013**, 15, 999.

<sup>19</sup> Karimi, B.; Zareyee, D. *Synthesis* **2003**, 1875.

<sup>20</sup> a) Zhu, Z.; Espenson, J. H. *J. Mol. Catal. Chem.* **1995**, 103, 87 ; b) Arterburn, J. B.; Perry, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7941 ; c) Sanz, R.; Escribano, J.; Aguado, R.; Pedrosa, M.; Arnaiz, F. *Synthesis* **2004**, 1629 ; d) Bagherzadeh, M.; Haghdoost, M. M.; Amini, M.; Derakhshandeh, P. G. *Catal. Commun.* **2012**, 23, 14.

<sup>21</sup> a) Fernandes, A. C.; Romão, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 9176 ; b) Enthaler, S.; Krackl, S.; Irran, E.; Inoue, S. *Catal. Lett.* **2012**, 142, 1003 c) Enthaler, S. *Catal. Lett.* **2012**, 142, 1306.

<sup>22</sup> Enthaler, S.; Weidauer, M. *Catal. Lett.* **2011**, 141, 833.

<sup>23</sup> Enthaler, S. *ChemCatChem.* **2011**, 3, 666.

<sup>24</sup> Fernandes, A. C.; Romão, C. C. *Tetrahedron* **2006**, 62, 9650.

<sup>25</sup> a) Sousa, S. C. A.; Fernandes, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6872 ; b) Cabrita, I.; Sousa, S. C. A.; Fernandes, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6132.

<sup>26</sup> a) Khurana, J. M.; Sharma, V.; Chacko, S. A. *Tetrahedron* **2007**, 63, 966 ; b) Bordwell, F. G.; McKellin, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2251 ; c) Whitney, T.; Cram, D. J. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3964 ; d) Weber, W.; Stromquist, P.; Ito, T. *Tetrahedron* **1974**, 30, 2595.

L'utilisation de thiol est une bonne alternative pour la diversité des composés. Ils peuvent facilement subir une déprotonation pour former des thiolates qui sont nucléophiles, et sont capables d'attaquer un électrophile. Les électrophiles sont majoritairement limités à des dérivés iodés et bromés qui sont plus réactifs mais généralement plus chers et moins répandus que les dérivés chlorés. D'un point de vue économie d'atomes, les atomes d'iode et de brome ont une masse molaire supérieure à celle de l'atome de chlore ce qui engendre une masse de déchets plus importantes. Les solvants utilisés sont des solvants polaires chauffés à des températures supérieures à 100 °C. Une réduction de sulfoxydes et de sulfones est possible mais les conditions de réactions ne permettent pas d'avoir une gamme de substrats très diversifiés. Pour contourner ces inconvénients, la catalyse à l'aide de métaux de transition s'est révélée être une alternative prometteuse.

## II. Synthèses de thioéthers par voie « organométallique »

Les couplages catalytiques aux métaux de transition pour la formation de liaisons C–S ont été moins développés dans la bibliographie que les couplages analogues C–O et C–N du fait qu'ils sont plus difficiles à mettre en œuvre. En effet, les thiols peuvent être de très bons ligands pour les métaux de transition dont ils peuvent empoisonner la réactivité par la formation de complexes très stabilisés. Ils peuvent donc former des complexes stables inefficaces dans des réactions de couplage.<sup>27</sup> De plus, on constate souvent la formation de sous-produits d'homocouplage tels que des disulfures, lors de couplages oxydants impliquant des thiols.<sup>28</sup> Depuis quelques années, les couplages C–S ont été étudiés avec grand intérêt en utilisant les métaux de transition afin de synthétiser des thioéthers.<sup>29</sup> Divers types de catalyseurs de métaux de transition ont été utilisés dans la formation de liaisons C–S, tels que le fer,<sup>30</sup> l'argent,<sup>31</sup> le cobalt,<sup>32</sup> le manganèse<sup>33</sup> ou le rhodium.<sup>34</sup> Le cuivre, le nickel et le palladium restent les métaux les plus couramment employés.

<sup>27</sup> a) Murray, S. G.; Hartley, F. R. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 365 ; b) Dubois, M. R. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1 ; c) Mellah, M.; Voituriez, A.; Schulz, E. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5133 ; d) Lam, F. L.; Kwong, F. Y.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4649.

<sup>28</sup> Ghaderi, A. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4758.

<sup>29</sup> a) Bichler, P.; Love, J. A. *Top Organomet. Chem.* **2010**, *31*, 39 ; b) Kondo, T.; Mitsudo, T. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3205 ; c) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596.

<sup>30</sup> a) Correa, A.; Carril, M.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2880 ; b) Fang, X.-L.; Tang, R.-Y.; Zhong, P.; Li, J.-H. *Synthesis* **2009**, *24*, 4183 ; c) Wu, J.-R.; Lin, C.-H.; Lee, C.-F. *Chem. Commun.* **2009**, *29*, 4450 ; d) Buchwald, S. L.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5586.

<sup>31</sup> a) Das, R.; Chakraborty, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 7023 ; b) Yang, L.; Wen, Q.; Xiao, F.; Deng, G.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9519 ; c) Wang, P.-F.; Wang, X.-Q.; Dai, J.-J.; Feng, Y.-S.; Xu, H.-J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4586 ; d) Zhang, C.; McClure, J.; Chou, C. J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4919.

<sup>32</sup> a) Wong, Y.-C.; Jayanth, T. T.; Cheng, C.-H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5613 ; b) Lan, M.-T.; Wu, W.-Y.; Huang, S.-H.; Luo, K.-L.; Tsai, F.-Y. *RSC Adv.* **2011**, *1*, 1751.

<sup>33</sup> a) Bandaru, M.; Sabbavaru, N. M.; Katla, R.; Yadavalli, V. D. N. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1149 ; b) Liu, T.-J.; Yi, C.-L.; Chan, C.-C.; Lee, C.-F. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 1029.

<sup>34</sup> a) Arisawa, M.; Suzuki, T.; Ishikawa, T.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12214 ; b) Lai, C.-S.; Kao, H.-L.; Wang, Y.-J.; Lee, C.-F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4365 ; c) Yang, Y.; Hou, W.; Qin, L.; Du, J.; Feng, H.; Zhou, B.; Li, Y. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 416.

## 1. Couplage au cuivre

Bien qu'il existe de nombreuses méthodes dans les couplages au cuivre comme la réaction de type Chan-Evans-Lham permettant de coupler des acides boroniques et des *N*-thioimides<sup>35</sup> (Schéma 21, équation (1)) ou bien des réactions avec des disulfures (Schéma 21, équation 2),<sup>36</sup> la majorité des réactions utilisent des thioaryles couplés à des halogénures d'aryle.

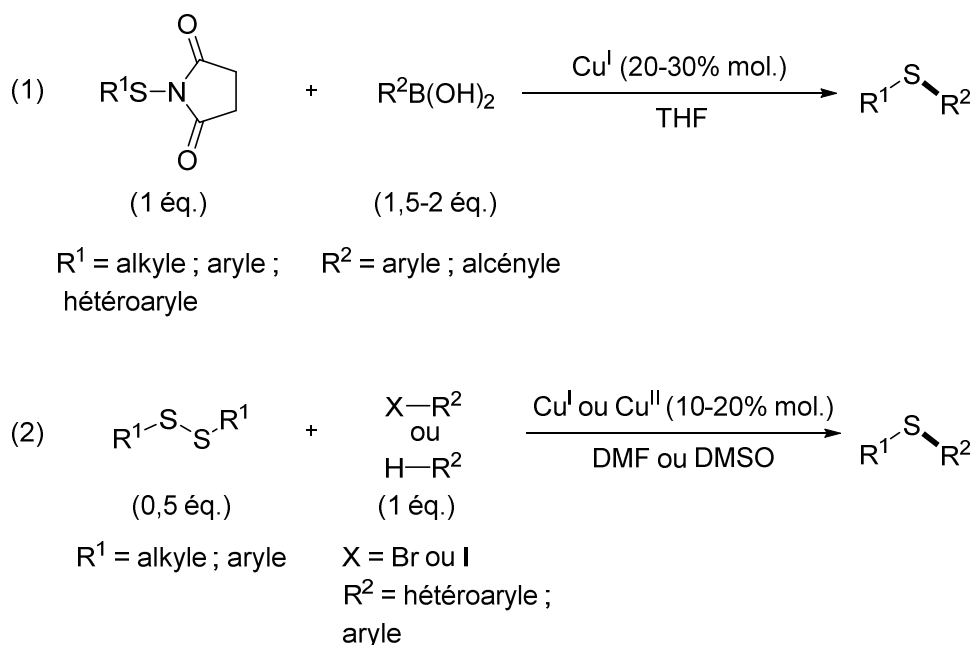


Schéma 21 : couplages impliquant des dérivés soufrés *N*-thiosuccinimides ou des disulfures d'aryle

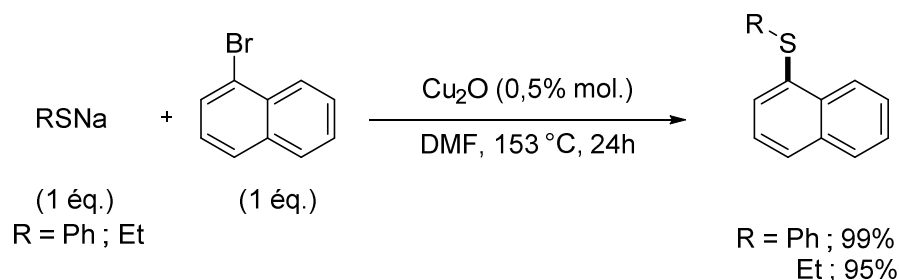
À son invention, ce type de réaction utilisait des conditions dures.<sup>37</sup> En effet, elle requérait des températures de 150-300 °C, de long temps de réaction et l'utilisation de solvants polaires et toxiques tel que le DMF, la quinoline, l'hexaméthylphosphoramide (HMPA) ou la *N,N*-diméthylacétamide (DMAc). Par exemple, en 1964, Bacon et Hill ont publié des réactions de substitution de thiolates sur des halogénures d'aryle à l'aide de l'oxyde de cuivre(I) (Schéma 22).<sup>38</sup>

<sup>35</sup> Savarin, C.; Srogl, J.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4309.

<sup>36</sup> a) Kumar, S.; Engman, L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5400 ; b) Fukuzawa, S.; Shimizu, E.; Atsumi, Y.; Haga, M.; Ogata, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2374 ; c) Li, Z.; Hong, J.; Zhou, X. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3690.

<sup>37</sup> a) Lindley, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433 ; b) Kunz, K.; Scholz, U.; Ganzer, D. *Synlett* **2003**, *15*, 2428.

<sup>38</sup> Bacon, R. G. R.; Hill, H. A. O. *J. Chem. Soc.* **1964**, 1108.

Schéma 22 : formation de thioéthers avec  $\text{Cu}_2\text{O}$ 

Parmi les vingt-deux exemples étudiés, le thiophénolate de sodium et l'éthanthiolate de sodium ont été mis en réaction avec le 1-bromonaphtalène dans le diméthylformamide à 153 °C. Bien que les conditions soient dures, cette réaction permet, avec 0,5% molaire de  $\text{Cu}_2\text{O}$ , d'activer des liaisons C–Br et d'avoir des rendements supérieurs à 95% en 24 h.

En 1998, Gingras et Van Bierbeek ont effectué une double addition du 4-méthylthiophénol sur un dibromure d'aryle avec l'oxyde de cuivre  $\text{Cu}_2\text{O}$  (Schéma 23).<sup>39</sup>

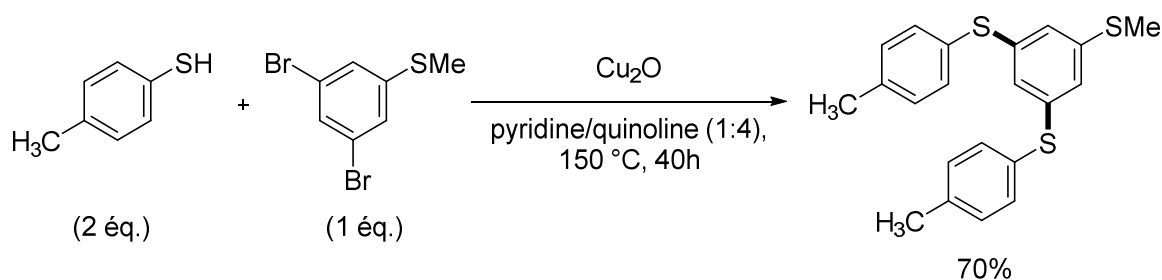


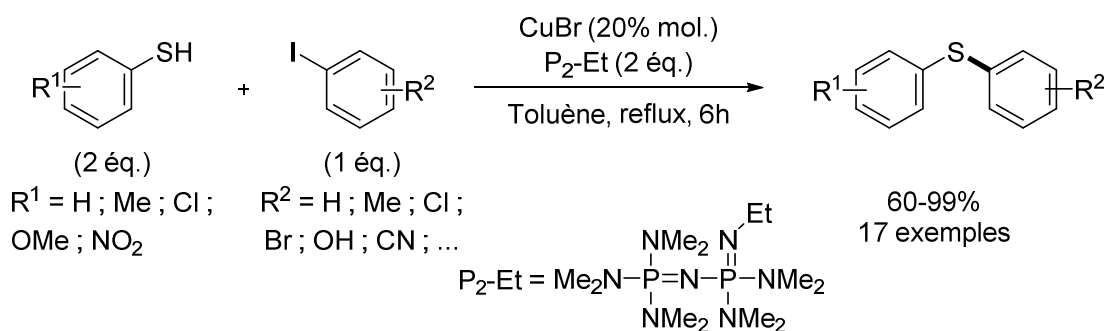
Schéma 23 : double additions de thiol sur un dibromure d'aryle

Cette réaction s'effectue dans un mélange pyridine/quinoline (1:4) chauffé à 150 °C pendant 40 h. Les auteurs utilisent le cuivre en quantité catalytique mais ne précisent pas la quantité exacte. Le rendement de cette réaction est donné à 70%.

Les premiers travaux d'investigation complets sur l'arylation de thioaryles ont été effectués en 2000 par Gómez-Bengoa et coll. qui utilisaient une base phosphazène  $\text{P}_2\text{-Et}$ , du bromure de cuivre(I) comme catalyseur à 20% molaire dans du toluène à reflux durant 6 h (Schéma 24).<sup>40</sup>

<sup>39</sup> Van Bierbeek, A.; Gingras, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6283.

<sup>40</sup> Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R.; Gómez-Bengoa, E. *Tetrahedron* **2000**, *41*, 1283.



Sch\u00e9ma 24 : premiers travaux d'investigation sur l'arylation de thioaryle avec un couplage au cuivre

Bien que ces conditions soient limit\u00e9es aux d\u00e9riv\u00e9s iod\u00e9s, un large panel de substituants donneurs et attracteurs est tol\u00e9r\u00e9 avec des rendements qui vont de 60% \u00e0 99%. En pr\u00e9sence de groupement alcool, la r\u00e9action offre une chimios\u00e9lectivit\u00e9 vers la formation du thio\u00e9ther. Les inconv\u00e9nients de cette m\u00e9thode sont l'utilisation de la base P2-Et qui est assez on\u00e9reuse (5 mL pour 558 \u20ac chez Sigma en 2018), l'exc\u00e8s de thioph\u00e9nol utilis\u00e9 (2 \u00e9q.) et une utilisation limit\u00e9e aux iodures d'aryle.

Il est possible d'utiliser un ligand afin d'am\u00e9liorer les performances du syst\u00e8me catalytique par l'augmentation de la solubilit\u00e9 et de la stabilit\u00e9 des complexes engag\u00e9s. Il permet \u00e9galement d'\u00e9viter la coordination du soufre au m\u00e9tal et l'empoisonnement du syst\u00e8me catalytique. Par ailleurs, un ligand permet d'\u00e9viter l'agr\u00e9gation m\u00e9tallique qui est fatale au bon d\u00e9roulement du cycle catalytique.<sup>41</sup> Cette avanc\u00e9e a aussi permis de diminuer significativement la charge catalytique des m\u00e9taux. Dans cette optique, l'utilisation de ligands a \u00e9t\u00e9 employ\u00e9e par Buchwald avec l'\u00e9thyl\u00e8ne glycol (Sch\u00e9ma 25, \u00e9quation (1)), et par Venkataraman avec la n\u00e9ocuproine (Sch\u00e9ma 25, \u00e9quation (2)).<sup>42</sup>

<sup>41</sup> Cristau, H.-J.; Cellier, P. P.; Spindler, J.-F.; Taillefer, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5607.

<sup>42</sup> a) Bates, C. G.; Gujadhur, R. K.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2803 ; b) Kwong, F. Y.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3517.

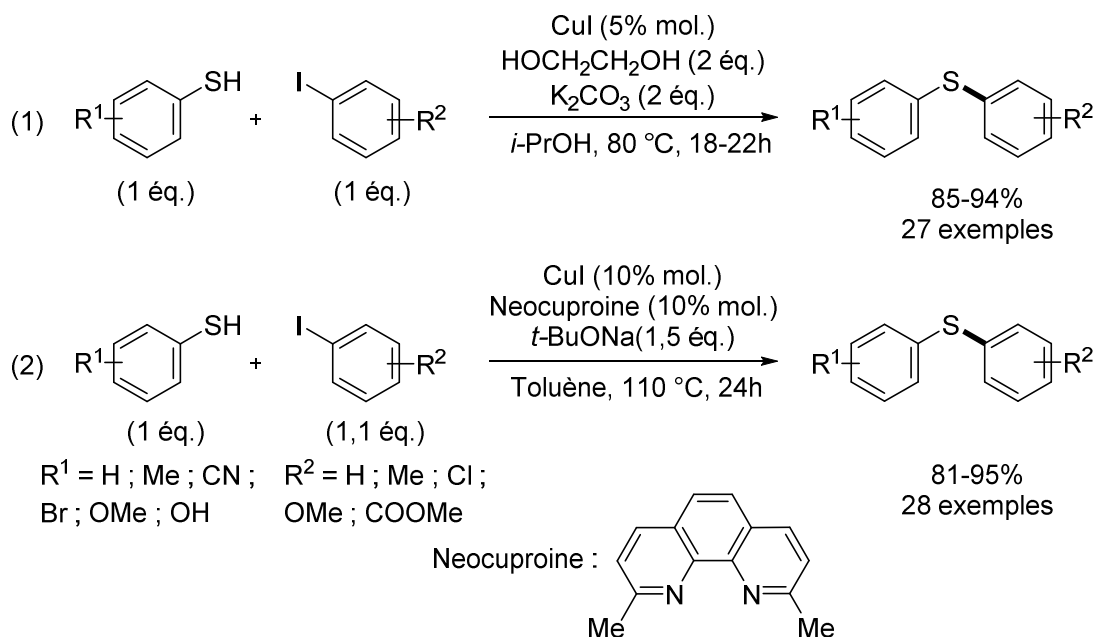


Schéma 25 : couplage au cuivre avec des ligands améliorant la diversité des thioéthers

Ces études ont permis d'utiliser des bases moins coûteuses comme le *t*-butoxyde de sodium ou du carbonate de potassium, d'ajuster la quantité de thiol à 1 équivalent et de limiter la charge de cuivre à 5-10 % molaire. Les températures utilisées pour former les thioéthers sont moins élevées que précédemment même si c'est au détriment de temps de réaction plus longs. Ces réactions restent cependant limitées à l'utilisation d'iodures d'aryle.

En 2009, le couplage entre des chlorures d'aryle fortement activés et quelques thioaryles riches en électrons a été mis au point à l'aide de chlorure de cuivre(I) et du ligand éthylènediamine dans l'eau à 120 °C (Schéma 26).<sup>43</sup>

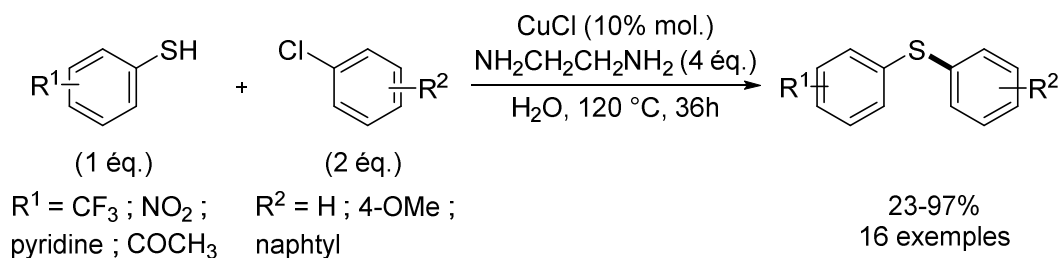


Schéma 26 : utilisation d'un ligand diaminé dans le couplage de chlorures d'aryle activés

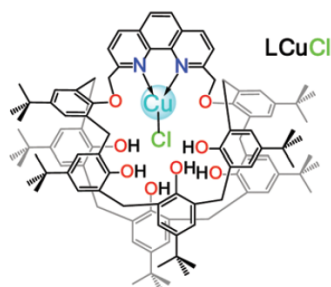
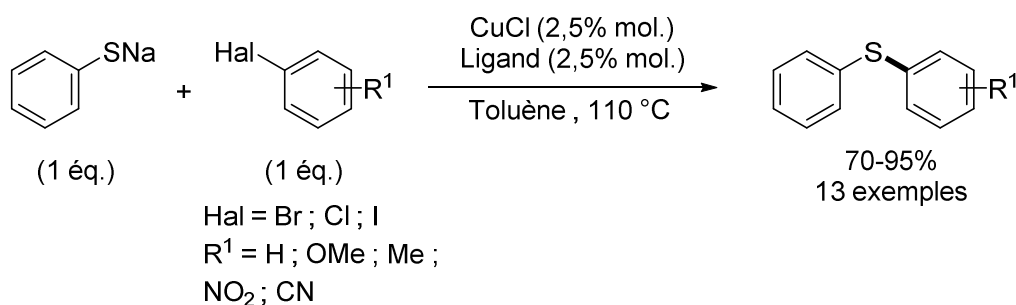
Bien que cette méthode donne de bons rendements avec seize exemples et permet de coupler quelques thiopyridines, le choix des chlorures d'aryle utilisés est limité au phényle, au

<sup>43</sup> Herrero, M. T.; SanMartin, R.; Domínguez, E. *Tetrahedron* ; **2009**, 65, 1500.



4-méthoxybenzène, et au naphthyle. Leurs quantités ont aussi été augmentées à 2 équivalents. Son temps de réaction de 36 h est assez long.

Plus récemment, une étude de Castillo et coll. sur des « nanoréacteurs » où il est possible d'utiliser des bromures et des chlorures d'aryle a été rapportée (Schéma 27).<sup>44</sup>



Espèce A

Schéma 27 : utilisation d'un « nanoréacteur » dans la catalyse au cuivre pour la formation de thioéthers

Cet édifice supramoléculaire est composé d'un motif phénanthroline joint au calix[8]arène en position phénolique 1,5 (Schéma 27, espèce A). Elle fait office de cage pour le catalyseur. La réactivité des iodures, bromures et chlorures d'aryle est inversée par rapport aux réactions précédemment décrites. Le calixarène va imposer une restriction stérique autour du centre métallique et les halogénures d'aryle les moins encombrés accéderont plus facilement au cuivre. Les dérivés iodés étant plus volumineux que les analogues bromés et chlorés, une chute des rendements est constatée lorsqu'ils sont utilisés. De plus, cette meilleure réactivité est expliquée par le fait qu'à l'intérieur de la cage, les substrats vont être isolés du solvant ce qui va ainsi augmenter leur probabilité de rencontre pour former les thioéthers.

Dans cette publication, différents solvants ont été testés avec des solvants polaires tels que le méthanol, le THF, le DMF ou le DMSO. Mais, il s'avère que c'est le toluène, moins polaire, qui permet d'avoir de meilleurs rendements. Les auteurs expliquent que ce

<sup>44</sup> Guzmán-Percástegui, E.; Hernández, D. J.; Castillo, I. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 3111.

changement de réactivité est dû aux interactions hydrophobes des huit *t*-butyle du calixarène. Un solvant polaire repousserait les groupements carbonés qui, se resserrant, feraient diminuer la taille de cavité de la cage limitant ainsi l'incorporation des substrats à l'intérieur. À l'inverse, un solvant moins polaire induirait moins de contraintes hydrophobes à la supramolécule, rendant le catalyseur plus accessible aux substrats.

Du fait de cette grande réactivité, une diminution de la charge catalytique est possible. C'est donc avec 2,5 % de chlorure de cuivre, 2,5% de ligand dans le toluène à 110 °C que la formation de thioéthers de diaryle est possible à hauteur de 95%. Ici, les inconvénients sont l'utilisation de thiophénolate de sodium qui limite la variété de substituants dans le développement de la réaction car peu de dérivés commerciaux sont disponibles, et le ligand lui-même reste de masse très élevée.

Il est possible d'éviter l'usage de ligands lors d'une réaction catalysée au cuivre. Sans ligand, des bases moins coûteuses peuvent être utilisées pour synthétiser différents thioéthers de diaryle tels que des dérivées hydroxylées (KOH, NaOH),<sup>45</sup> ou des carboxylates (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>).<sup>46</sup> Ce changement de base s'est accompagné d'un changement de solvant vers des composés plus polaires et plus coordinants qui permettent la stabilisation du cuivre (comme par exemple le DMSO, le NMP ou l'eau). Mais, on peut observer que l'absence de ligand additionnel diminue clairement la réactivité du cuivre. Ces études restent donc limitées à l'utilisation d'iodures d'aryle.

Concernant la synthèse de thioéthers d'hétéroaryle, une étude complète sur différents hétéroarylthiols dont des hétérocycles azotés à six atomes a été publiée en 2014 par Wan et coll..<sup>47</sup> L'étude a montré que l'utilisation de 10% d'acétate de cuivre et d'énaminone comme ligand avec du carbonate de césium dans le DMSO à 100 °C permet d'avoir des rendements généralement moyens autour de 50% (Schéma 28).

---

<sup>45</sup> a) Xu, H.-J.; Zhao, X.-Y.; Fu, Y.; Feng, Y.-S. *Synlett*. **2008**, 19, 3063 ; b) Buranaprasertsuk, P.; Chang, J. W. W.; Chavasiri, W.; Chan, P. W. H. *Tetrahedron*. **2008**, 49, 2023 ; c) She, J.; Jiang, Z.; Wang, Y. *Tetrahedron*. **2009**, 50, 593.

<sup>46</sup> a) Sperotto, E.; van Klink, G. P. M.; de Vries, J. G.; van Koten, G. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5625 ; b) Huang, Y.-T.; Tsai, W.-T.; Badsara, S. S.; Chan, C.-C.; Lee, C.-F. *J. Chin. Chem. Soc.* **2014**, 61, 967.

<sup>47</sup> Liu, Y.; Huang, B.; Cao, X.; Wu, D.; Wan, J.-P. *RSC Adv.* **2014**, 4, 37733.

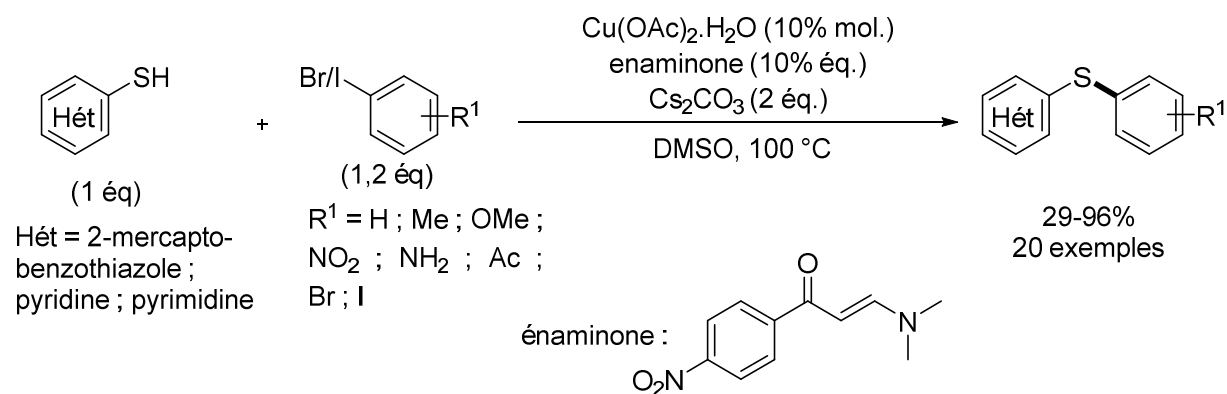


Schéma 28 : couplage au cuivre permettant l'arylation de thiohétéroaryle

Même si les rendements sont moyens, ces travaux ont permis de synthétiser vingt thioéthers d'hétéroaryle. La réaction tolère des groupements électroattracteurs tels que le brome, le chlore ou le groupement nitro, mais les rendements chutent fortement lorsque des groupements donneurs comme le méthoxy ou le méthyle sont utilisés. Cette méthode se limite aussi à l'utilisation des iodures et bromures d'aryle qui sont plus réactifs que les analogues chlorés.

De manière générale, la catalyse au cuivre avec l'utilisation de ligands a permis de synthétiser des thioéthers tout en diminuant la charge de cuivre et les quantités sur-stœchiométriques des substrats. Mais, la diversité en substrat halogéné est limitée aux iodures et bromures d'aryle. La chimie du palladium a permis d'améliorer la réactivité du système catalytique pour finalement utiliser des dérivés chlorés.

## 2. Couplage au palladium

### a. Réactivité des halogènes et pseudo-halogènes

Les premiers travaux sur des couplages au palladium permettant la formation de thioéthers de diaryle ont été effectués par Migita à la fin des années 70, montrant la possibilité de coupler des iodures et bromures d'aryle avec différents thioaryles en présence de *t*-butoxyde de sodium et de palladium tetrakis-triphénylphosphine (Schéma 29).<sup>48</sup>

<sup>48</sup> a) Kosugi, M.; Shimizu, T.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1978**, 7, 13 ; b) Migita, T.; Shimizu, T.; Asami, Y.; Shiobara, J.; Kato, Y.; Kosugi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 1385.

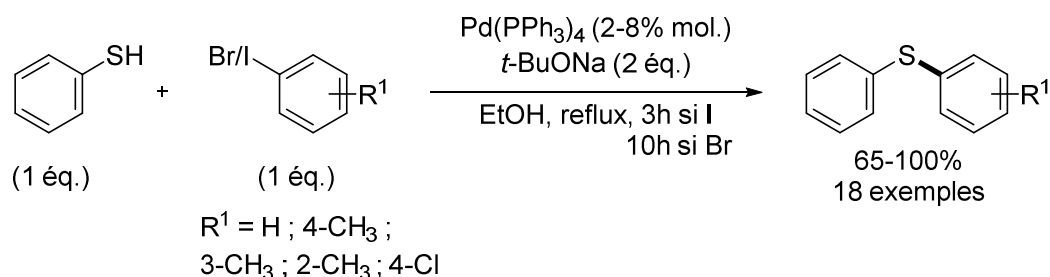


Schéma 29 : première étude sur la formation de liaison C–S catalysée au palladium

Des solvants polaires ont été utilisés tel que le DMSO, l'éthanol ou le butanol. Il s'avère que l'utilisation d'alcool comme solvant à reflux est la méthode la plus performante afin de former une liaison C–S offrant des rendements de 65-100%. Les auteurs notent déjà une tendance sur le fait que les liaisons C–I sont plus réactives que les liaisons C–Br qui sont, elles-mêmes, plus réactives que les liaisons C–Cl. En effet, ces dernières offrent des rendements médiocres lors d'une thioarylation dans ces conditions.

La thioarylation d'iodures d'aryle utilise généralement 2% de palladium. 8% de catalyseur sont utilisés pour les couplages avec des bromures d'aryle ce qui corrobore la différence de réactivité des liaisons carbone–halogènes. Afin d'améliorer les performances du couplage et de diminuer la charge catalytique, des ligands ont été utilisés.

Ainsi, Schoppfer et Schlapbach ont mis au point, en 2001, une réaction utilisant la DPEphos comme ligand phosphine bidendate (Schéma 30).<sup>49</sup> Cette avancée a permis de varier les substrats où différents substituants donneurs et attracteurs sur des aryles iodés ont été couplés sur des *para*-méthoxythiophénol afin de synthétiser des thioéthers d'aryle.

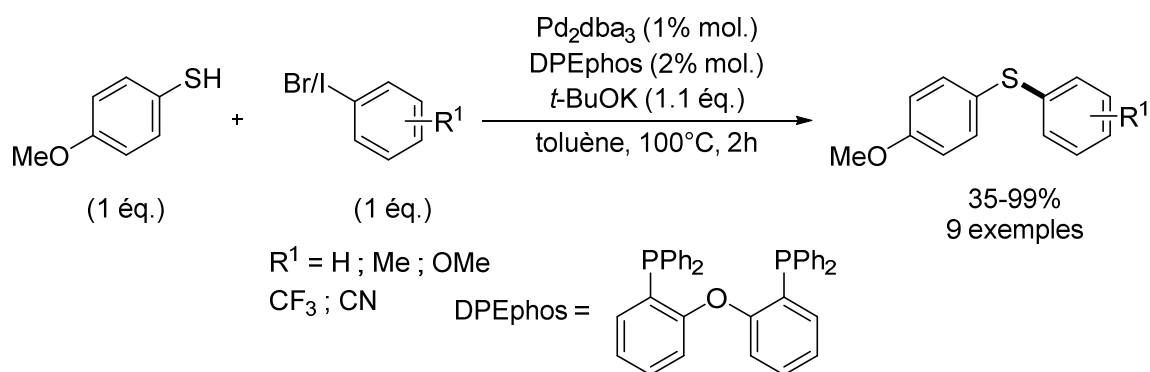


Schéma 30 : utilisation de la DPEphos dans la formation de thioéthers

<sup>49</sup> Schopfer, U.; Schlapbach, A. *Tetrahedron*. **2001**, 57, 3069.

Comme dans les travaux de Migita, un catalyseur au palladium(0) est utilisé avec 2% de charge catalytique. La réaction fournit neuf exemples de thioéthers avec majoritairement de très bons rendements (35-99%) avec un temps de réaction de 2 h. Des groupements donneurs en positions *ortho*, *mé*ta et *para* sont tolérés. Concernant la partie thioaryle, seul un substrat a été testé avec le substituant méthoxy en position *para*. Lorsque le dérivé halogéné est encombré en position *ortho* avec deux substituants méthyles, le rendement chute à 35%. À noter que quatre thioéthers portant des hétérocycles ont été synthétisés en utilisant soit un dérivé iodé comme la 2-iodopyridine ou soit des dérivés thiolés imidazole et benzothiazole.

Itoh et Mase ont couplé des aryles triflates et des thiols dans le but de synthétiser des thioéthers (Schéma 31).<sup>50</sup> Les aryles triflates sont des pseudo-halogènes se formant à partir de dérivés phénoliques qui sont souvent peu onéreux et commerciaux.

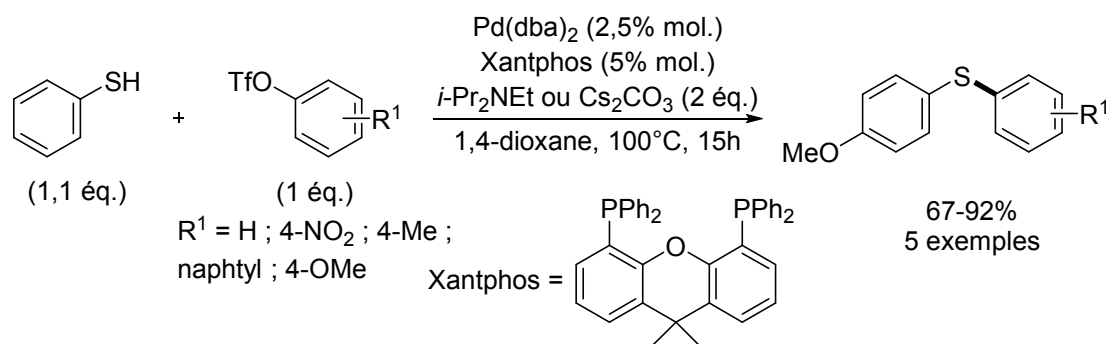


Schéma 31 : utilisation de la Xantphos permettant le couplage entre des aryles triflates et des thioaryles

L'utilisation du bis-dibenzylidèneacétone de palladium (2,5% mol.) s'accompagne du ligand phosphine bidentate Xantphos (5% mol.), de la base di-*iso*-propyléthylamine (2 équ.) dans le 1,4-dioxane à reflux pendant 15 h.

Cette réaction fournit de bons rendements mais reste limitée dans l'utilisation de thioaryles puisque seul le thiophénol a été utilisé. Concernant les triflates, les molécules pauvres et riches en électrons sont tolérées. Mais, lorsque le substrat est très riche en électrons avec le substituant méthoxy, un changement de base est nécessaire pour passer au carbonate de césium  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ . Dans ce travail, les liaisons C–Br permettent ce type de couplage de thiophénols riches en électrons. Sur le 4-hydroxythiophénol, le couplage est sélectif sur la fonction thiol. Un exemple permettant le couplage avec la 2-méthyle-5-bromopyridine pour former un thioéther d'hétéroaryle est rapporté avec un rendement de 91%. Les liaisons C–Cl

<sup>50</sup> Itoh, T.; Mase, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4587.

sont réactives sur des chlorures d'aryle activés par un substituant nitro. Ainsi, cette méthode est limitée par l'absence des thioaryles pauvres en électrons avec des groupements trifluorométhyle ou halogène par exemple.

L'utilisation du ligand 1,1'-bis(diisopropylphosphino)ferrocène (DiPPF) avec du diacétate de palladium a permis un couplage carbone–soufre à partir de molécules bromées et chlorées.<sup>51</sup> Lors du développement de la réaction, les auteurs ont utilisé du *t*-BuONa avec le solvant 1,4-dioxane à une température de 100 °C (Schéma 32).

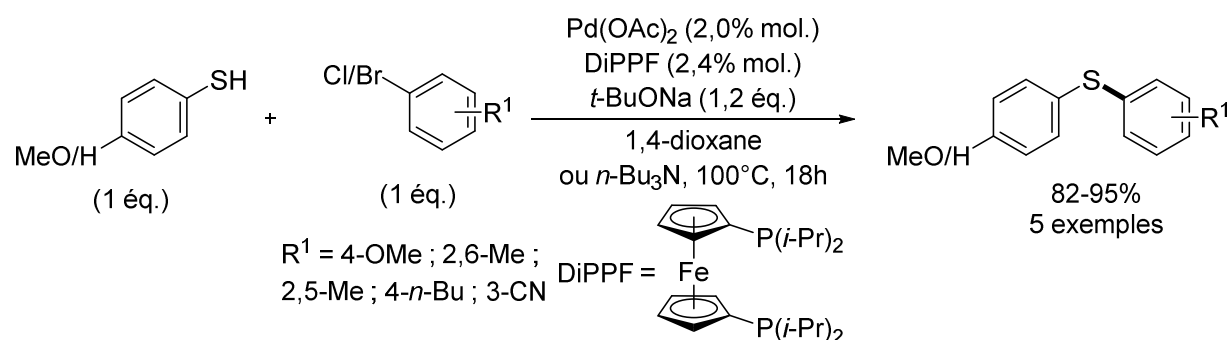


Schéma 32 : utilisation du ligand ferrocène DiPPF dans la formation de thioéthers

Un thiophénol enrichi en électrons par un substituant méthoxy conduit à des thioéthers composés de deux 4-méthoxybenzène. Ces sous-produits d'homocouplage sont issus de la coupure de la liaison C–S du thioéther par le catalyseur et d'un échange de fragment par la suite. Pour prévenir cette formation, les auteurs ont testé la diminution de la charge de palladium, de la température et remplacé le 1,4-dioxane par du toluène. Ils ont constaté une meilleure sélectivité mais une moins bonne conversion. Le changement du dioxane par la tributylamine permet de diminuer la formation de sous-produits. Le couple Pd/DiPPF permet donc d'activer efficacement des liaisons C–Cl mais seulement avec un thiophénol ou un *para*-méthoxythiophénol.

<sup>51</sup> Murata, M.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7397.

Une avancée méthodologique a été effectuée dans l'utilisation des chlorures d'aryles en 2006 par Hartwig et coll. (Schéma 33).<sup>52</sup>

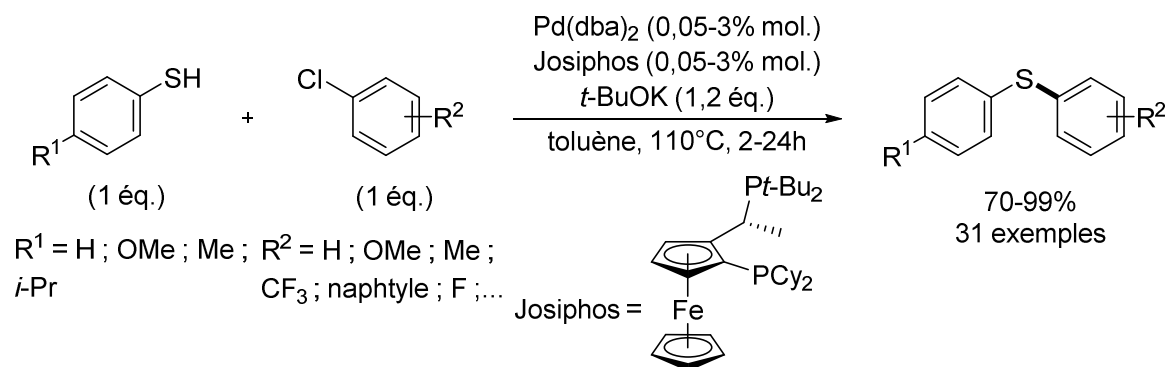


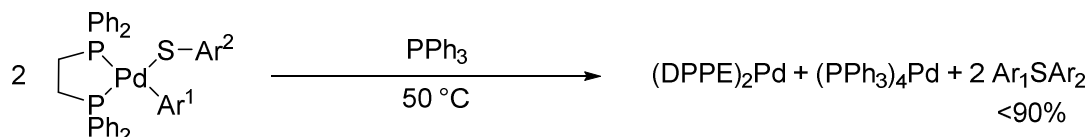
Schéma 33 : complexe de Pd/Josiphos permettant un couplage C–S

L'utilisation du ligand CyPF-*t*Bu (Josiphos) permet de former un complexe de palladium porteur de phosphines riches en électrons qui améliorent de fait l'addition oxydante entre des substrats chlorures et le catalyseur. L'encombrement stérique du ligand sur le métal est également très élevé, impactant l'angle de morsure P–Pd–P, ce qui augmente la vitesse de l'élimination réductrice des produits. Ce ligand est accompagné du Pd(dba)<sub>2</sub> et du *t*-BuOK dans le toluène à 110 °C.

Dans ce travail beaucoup d'exemples de thioéthers d'alkyle et d'aryle ont été rapportés avec de très bons rendements (70-99%), montrant qu'il est possible d'utiliser de nombreux chlorures d'aryle, porteurs de substituants donneurs et attracteurs en différentes positions. Par exemple, des groupements alcool, acide carboxylique, cétone, amide et amine sont tolérés. Les composés légèrement encombrés avec un méthyle en position *ortho* fournissent les plus faibles rendements à cause de la formation de thioéthers symétriques. Seul un substrat chloré très encombré par deux groupements méthyle en position *ortho* ne permet pas la formation du thioéther. Remarquablement, la charge catalytique a été très significativement diminuée jusqu'à 0,05% avec le 1-chloro-3-méthylbenzène. La majorité des réactions se fait avec 0,1% ou 0,25% de palladium. Avec ce système catalytique, il est aussi possible de coupler des iodures d'aryle à température ambiante en utilisant seulement 0,5% de palladium. Concernant la partie thioaryle, seuls quatre substrats plus ou moins riches en électrons sont testés dans ces conditions.

<sup>52</sup> a) Fernández-Rodríguez, M. A.; Shen, Q.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2180 ; b) Fernández-Rodríguez, M. A.; Shen, Q.; Hartwig, J. F. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7782.

L'élimination réductrice du couplage C–S a d'abord été étudiée en 1998 par l'équipe d'Hartwig.<sup>53</sup> Ces travaux ont permis de montrer les effets électroniques des substituants en position *para* des thiolates (Schéma 34).



Vitesse de l'élimination réductrice en fonction de l'effet électronique :

$\text{Ar}^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-}n\text{-Bu}$  ;  $\text{Ar}^2 = p\text{-OMe} > p\text{-Me} > \text{H} > p\text{-Cl}$

Vitesse de l'élimination réductrice en fonction de l'effet stérique :

$\text{Ar}^1 = \text{Ph}$  ;  $\text{Ar}^2 = 3,4\text{-Me} > 2,4\text{-Me} > 2,6\text{-Me}$

Schéma 34 : étude de la vitesse de l'élimination réductrice en fonction des effets électroniques et stériques

Ils ont pour cela formé différents complexes de Pd(II) portant le ligand DPPE, un thiolate fonctionnalisé et un aryle. Ces complexes ont ensuite été chauffés à 50 °C dans du benzène deutéré en présence de triphénylphosphine qui joue le rôle d'agent piégeant pour le Pd(0) relâché durant l'élimination réductrice. Les résultats montrent que la vitesse de l'élimination réductrice diminue dans l'ordre suivant : *p*-OMe > *p*-Me > H > *p*-Cl.

L'encombrement stérique dans les mêmes conditions de réaction a aussi été étudié avec trois complexes portant différents groupements thiolate avec des substituants 2,4-, 3,4-, et 2,6-diméthylphényle. Les temps de demi-vie des trois réactions ont été mesurés. L'élimination réductrice la plus rapide s'effectue lorsque le groupement thiolate est le moins encombré en position *ortho* du soufre avec le 3,4-diméthylphényle ( $t_{1/2} = 62$  min). À l'inverse, le thiolate portant le 2,6-diméthylphényle donne une élimination réductrice plus lente ( $t_{1/2} = 1500$  min) car c'est le composé le plus encombré au niveau de la liaison C–Pd.

<sup>53</sup> a) Mann, G.; Baranano, D.; Hartwig, J. F.; Rheingold, A. L.; Guzei, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9205 ;  
b) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852.



Ensuite, Hartwig et coll. ont étudié à l'aide de la Josiphos le mécanisme complet de la formation d'un thioéther (Schéma 35).<sup>54</sup>

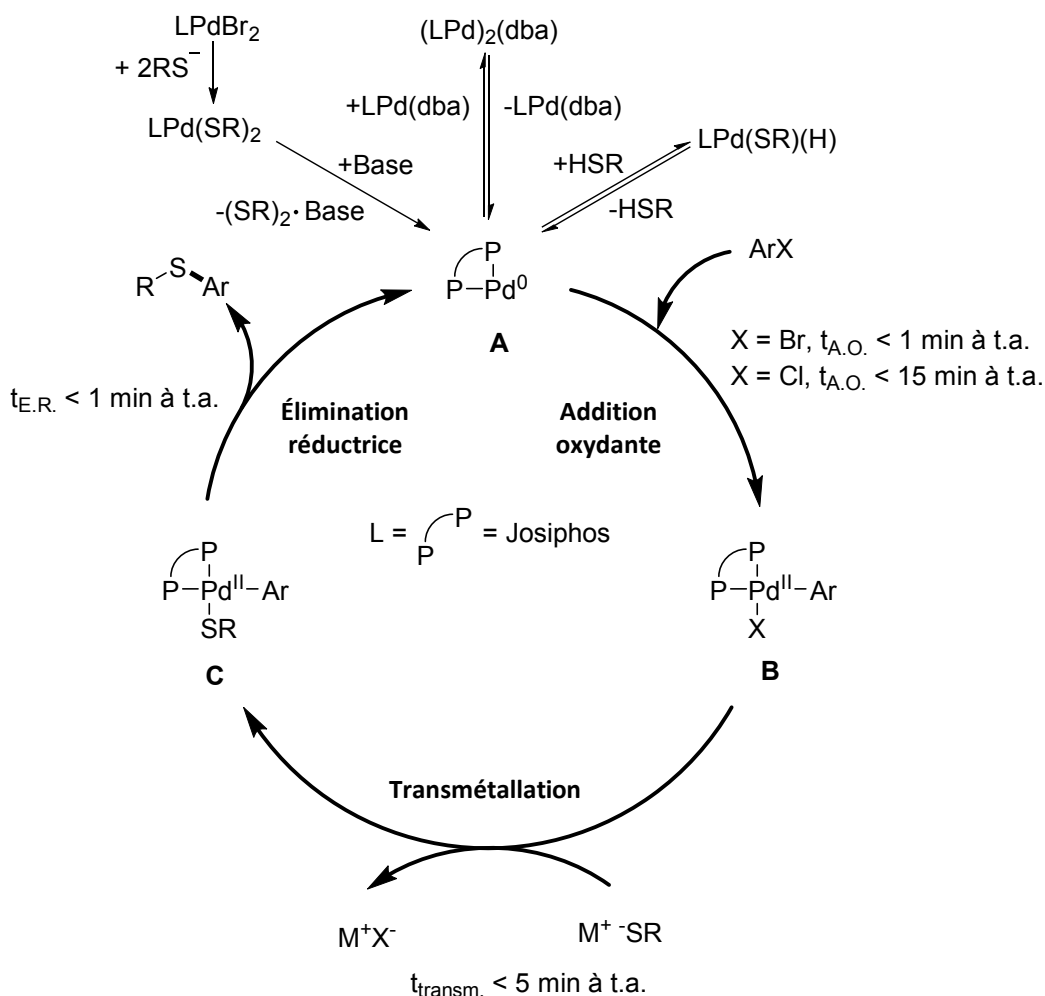


Schéma 35 : mécanisme de la formation de thioéthers

Le mécanisme présenté est un cycle catalytique composé de trois étapes élémentaires. La première étape est une addition oxydante du complexe **A** de palladium(0) sur la liaison carbone–halogène de l'aryle formant ainsi un complexe de palladium(II) lié à un halogène et un aryle (complexe **B**). L'étape suivante fait intervenir une transmétallation qui aboutit à un échange de ligand X entre l'halogène et le thiolate pour former le complexe **C**. La dernière étape correspond à une élimination réductrice. Cette étape, décrite plus haut, réduit le palladium(II) en palladium(0) et forme le thioéther souhaité. Les auteurs ont observé que chaque étape s'effectue en quelques minutes à température ambiante. Or, les conditions de réaction permettant l'accès aux thioéthers, ont besoin d'une température qui est généralement autour de 100 °C.

<sup>54</sup> Alvaro, E.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7858.

Après une étude complète, il a été démontré qu'un état stationnaire hors cycle se forme selon le catalyseur utilisé. Avec du diacétate de palladium  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , le complexe formé sortant du cycle est un complexe de palladium dithiolate  $\text{Pd}(\text{L})(\text{SR})_2$  qui se forme facilement à partir du complexe  $\text{Pd}(\text{L})(\text{Br})_2$ . Avec du  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , un état stationnaire dinucléaire  $(\text{LPd})_2(\mu_2, \eta^2\text{-dba})$  apparaît. En catalysant le couplage C–S avec le complexe  $\text{Pd}(\text{L})(p\text{-tolyl})(\text{Br})$  issu de l'addition oxydante du  $\text{Pd}(0)$  sur le bromure de *para*-toluène, un complexe de palladium  $\text{Pd}(\text{L})(\text{H})(\text{SR})$  est observé.

Pour améliorer ce type de réaction, il est donc inutile d'essayer d'améliorer l'une des trois étapes du cycle, mais il faut utiliser un ligand qui accélère l'entrée des complexes à l'état stationnaire hors cycle dans le cycle catalytique du couplage C–S pour former les thioéthers.

Le ligand Josiphos a été utilisé par l'équipe d'Hartwig dans la formation de thioéthers de diaryle à partir de deux bromures d'aryle et de tri-*iso*-propylsilanethiol (TIPS-SH).<sup>55</sup> En effet, une réaction « one-pot » peut s'effectuer avec tout d'abord la formation d'un thioaryle protégé par le groupement silylé puis l'ajout du deuxième halogénure d'aryle avec du fluorure de césium qui va déprotéger la fonction thiol (Schéma 36).

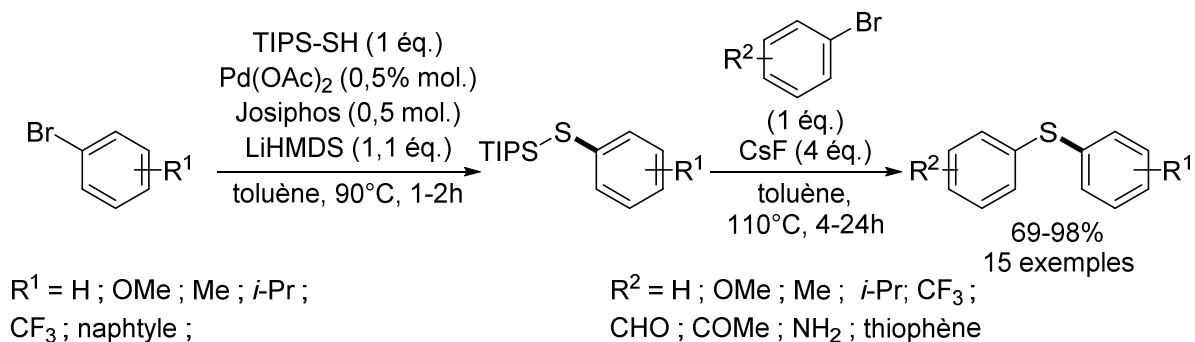


Schéma 36 : formation de thioéthers en "one-pot" à partir de deux bromures d'aryle

L'étape de protection se fait rapidement (1-2 h) tandis que l'étape de couplage avec le deuxième halogénure est plus lente (4-24 h). Les auteurs précisent au niveau des bases (LiHMDS et CsF) que l'équivalence et le moment où elles sont ajoutées sont cruciaux pour de bons rendements. Avec l'utilisation de 2 à 3% de catalyseur, il est possible de synthétiser des thioéthers très encombrés en position *ortho*, avec des groupements méthyles ou *isopropyle*, qui sont normalement plutôt difficiles d'accès. Cette réaction est une option séduisante pour former différents thioéthers dissymétriques. Mais, aucun exemple avec des chlorures d'aryle

<sup>55</sup> Fernández-Rodríguez, M. A.; Hartwig, J. F. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2355.

n'est rapporté. De plus, la réaction reste limitée en termes d'économie d'atomes par rapport à un couplage classique entre un halogénure d'aryle et un thioaryle (résidus silane).

Au sein de notre laboratoire, une étude sur la synthèse de ligands ferrocénylphosphine a permis d'identifier l'efficacité d'un ligand tétraphosphine dans la synthèse de très nombreux thioéthers d'hétéroaryle polysubstitués (Schéma 37).<sup>10</sup>

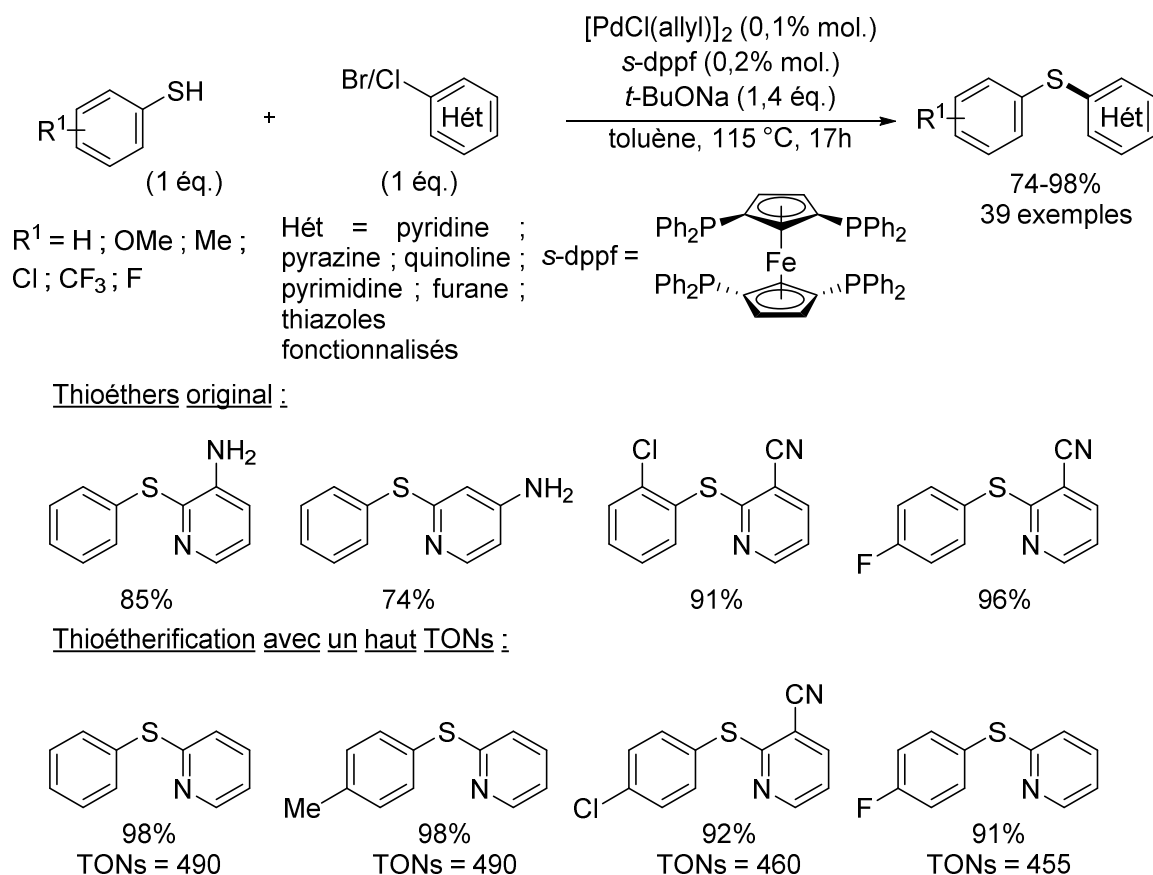
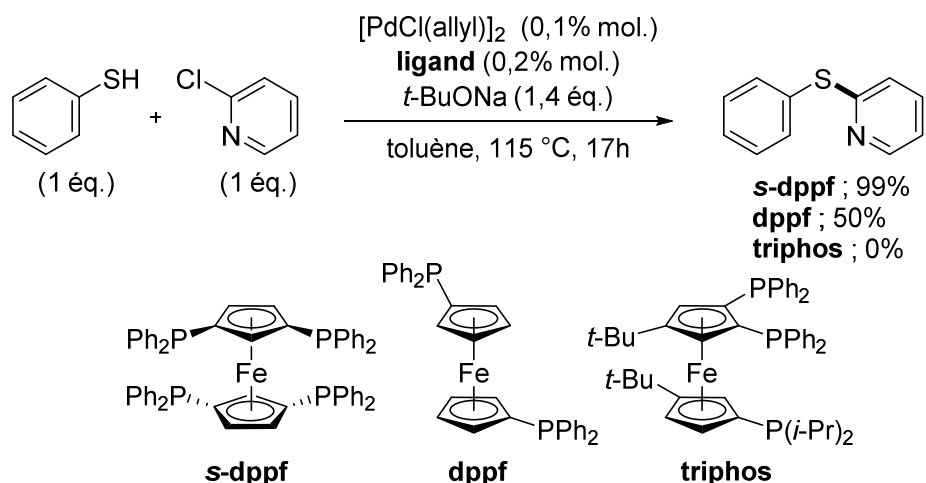


Schéma 37 : utilisation du ligand *s*-dppf dans la synthèse de thioéthers d'hétéroaryle

En effet, le ligand 1,1',3,3'-tetrakis(diphénylphosphano)ferrocène (*s*-dppf) permet d'utiliser seulement 0,2 à 2% de charge de palladium dans la synthèse de thioéthers d'hétéroaryle. Ce système catalytique utilisant du toluène chauffé à 115 °C permet d'obtenir une multitude de thioéthers portant des hétérocycles. De plus, ces conditions permettant d'activer des liaisons C–Cl et tolèrent de nombreuses fonctions chimiques dont certaines très sensibles (NH<sub>2</sub>, Cl, Me, OMe, F) sur le thiol et/ou sur le chloroarène. Lors du développement de la réaction des thioaryles, les substituants 3-Cl et 2-COOH n'ont pas permis la formation de la liaison C–S.

Les performances de ces thioéthérifications ont été déterminées avec des calculs du nombre de turnover du catalyseur (TONs). Ce paramètre définit le nombre de mole de substrat qu'une mole de catalyseur peut convertir avant qu'il devienne inactif. Les TONs n'avaient auparavant pas été aussi élevés que dans cet article avec des valeurs allant jusqu'à 490 contre des valeurs de 20 à 100 dans la littérature.<sup>49,50</sup>

Dans ce travail, une étude mécanistique a été également effectuée principalement par calculs DFT afin de comprendre l'origine de la différence de réactivité entre les ligands *s*-dppf, et dppf, ainsi que le ligand ferrocényl triphosphine (noté triphos) qui a été utilisé de manière très efficace dans des couplages C–O mais peu efficace dans le couplage C–S (Schéma 38).<sup>56</sup>



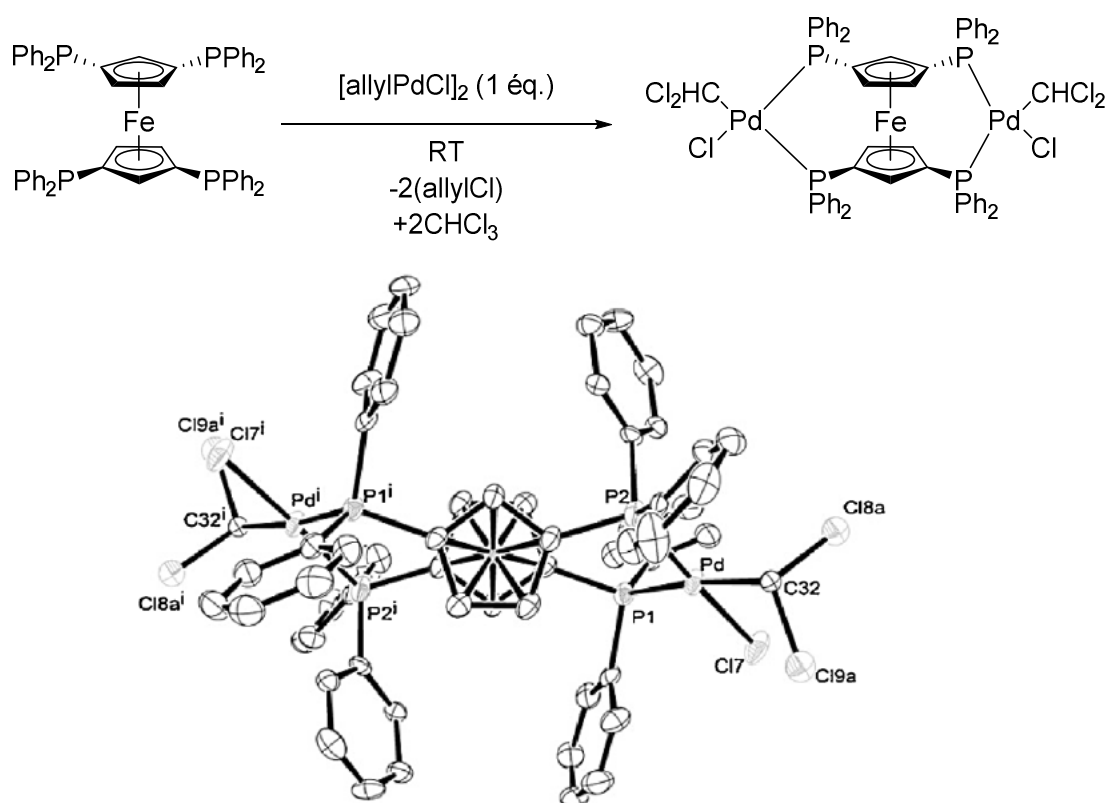
Etat stationnaire le plus stable :  $[LPd(SR)_2]$

Schéma 38 : différents ligands testés dans l'étude mécanistique de couplage C–S

Le ligand tétraphosphine est plus performant que le ligand diphosphine dppf et triphosphine triphos dans le couplage C–S. Comme l'efficacité de ce type de couplage ne dépend pas en premier lieu des trois étapes élémentaires du cycle catalytique qui sont assez faciles (et confirmé par simulation DFT),<sup>53</sup> ce sont les états stationnaires hors cycle qui ont été étudiés. Parmi les trois états stationnaires qui peuvent potentiellement être formés, c'est le complexe bis-thiolate  $[LPd(SR)_2]$  qui est le plus stable. Sur ce type de complexe, des calculs d'enthalpie libre ont été effectués avec les ligands *s*-dppf, dppf et triphos. L'état stationnaire  $[triphosPd(SR)_2]$  est le plus stable parmi les trois avec un  $\Delta_r G^\circ$  de 81 kJ/mol contre 11 kJ/mol

<sup>56</sup> Platon, M.; Cui, L.; Mom, S.; Richard, P.; Saeys, M.; Hierso, J.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3403.

et 13 kJ/mol pour respectivement  $[s\text{-dppfPd}(\text{SR})_2]$  et  $[\text{dppfPd}(\text{SR})_2]$ . L'état stationnaire hors cycle avec le ligand triphosphine est donc trop stable et rend donc difficile la formation des thioéthers. La différence de réactivité entre les deux autres états stationnaires est due à l'angle de morsure P–Pd–P. En effet, la *s*-dppf forme avec le chlorure d'allyle palladium un complexe binucléaire formant un angle de  $99.04^\circ$  qui est supérieur à la moyenne (Schéma 39). Plus un angle de morsure sera grand et plus la liaison Pd–S sera fragilisée.



**Schéma 39** : complexes dinucléaires pertinents dans le couplage C–S et structure de diffraction des rayons X: *ici*  
*l'addition oxydante du solvant  $\text{CDCl}_3$  à température ambiante montre la réactivité du complexe*

Ces travaux restent à ce jour les plus avancés (en termes de TONs et de variété de fonctions étudiées, 39 exemples) dans la formation de thioéthers par couplage au palladium à partir de chlorohétéroarènes et de thiophénols, mais ils présentent le défaut d'utiliser un ligand assez sophistiqué et donc peu accessible.

## b. Réactivité des liaisons C–H

Récemment, des travaux ont permis le couplage de thiols sur des liaisons C–H sans préfonctionnalisation. Les premiers travaux sur cette réactivité ont été rapportés par Anbarasan et Saravanan en 2014 (Schéma 40).<sup>57</sup>

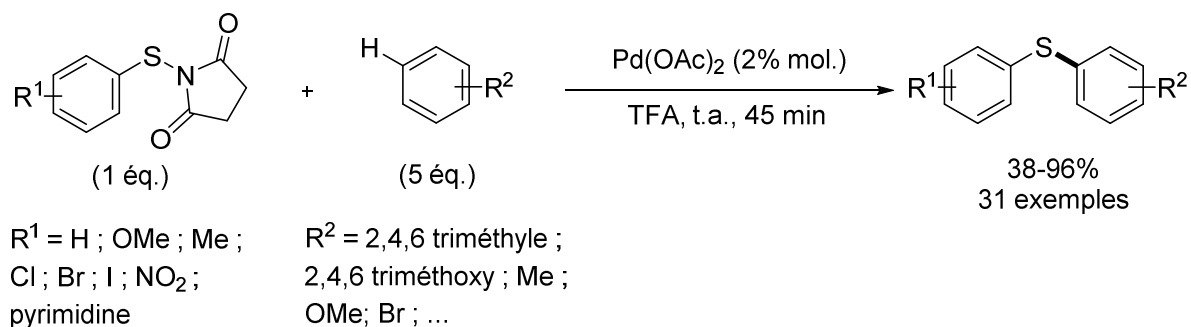


Schéma 40 : fonctionnalisation de liaisons  $\text{sp}^2\text{-C-H}$  permettant la formation de thioéthers

Les auteurs décrivent le couplage entre des aryles riches en électrons et la *N*-(arylsulfanyl)succinimide comme agent de thiolation. La réaction est effectuée avec 2% de diacétate de palladium sans autres additifs dans le TFA à température ambiante pendant 45 minutes.

La réaction fournit des rendements moyens à bons (38-96%). Elle a l'avantage d'être rapide et se fait à température ambiante. Cependant, elle se limite aux aryles riches en électrons qui sont utilisés à hauteur de 5 équivalents lors de la réaction. La sélectivité de l'activation de la liaison C–H sur ces substrats n'est pas toujours optimale. De plus, le développement de la réaction est limité car les dérivés *N*-succinimide utilisés ne sont pas commerciaux. Les réactifs ont donc été synthétisés en deux étapes à partir de thiols, de chlorure de sulfuryle et de triéthylamine pour former des chlorures de sulfényle.<sup>58</sup> Cet intermédiaire est ensuite directement mis en réaction avec la succinimide et la triéthylamine pour former le réactif *N*-(arylsulfanyl)succinimide.

<sup>57</sup> Saravanan, P.; Anbarasan, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 848.

<sup>58</sup> Gillis, H.; Greene, L.; Thompson, A. *Synlett.* **2008**, 112.



ligand phosphine.<sup>60</sup> Il est aussi possible dans des conditions similaires de fonctionnaliser des carbazoles, des 2-phénylpyridines, des benzoquinolines et des indoles avec des disulfures. Il est donc possible d'activer des liaisons C–H mais cela nécessite cinq équivalents de réactif ou la présence de groupement directeur.

De manière générale, l'utilisation de la catalyse au palladium a permis grâce aux ligands di- ou tétraphosphine d'augmenter la réactivité du cycle catalytique et ainsi de permettre l'activation de chlorure d'aryle et d'hétéroaryle qui sont réputés moins réactifs mais moins chers et plus nombreux que les substrats iodés et bromés. Le palladium reste le métal le plus couramment utilisé pour ce type de couplage et a donc suscité un vif intérêt dans la compréhension du mécanisme de la formation de thioéthers. En effet, Hartwig puis Hierso et Saeys ont contribué à comprendre les étapes clés du processus.<sup>52, 53, 56</sup>

On sait désormais que la formation d'un thioéther par catalyse palladium/ligand passe par un mécanisme en 3 étapes : l'addition oxydante, la transmétallation et l'élimination réductrice. Ces étapes se font très rapidement à température ambiante. La limitation de ce système est la formation d'états stationnaires hors cycle, généralement dithiolate, et leur capacité à rentrer dans le cycle catalytique afin d'effectuer le couplage C–S plutôt qu'un couplage S–S. Certains ligands comme la *s*-dppf ou la Josiphos permettent de contourner ce problème en formant des états stationnaires disulfure Pd–Ligand déstabilisés pouvant facilement rentrer dans le cycle catalytique de couplage C–S. Au-delà de l'utilisation de substrats halogénés, le palladium a aussi permis d'effectuer l'activation de liaisons C–H qui est une avancée importante car ce sont généralement des liaisons très stables et difficiles à activer. Pour la formation d'un thioéther, les conditions utilisent un excès de réactif ou un groupement directeur pour améliorer la sélectivité et la réactivité.

### 3. Couplage au nickel

Le nickel fait partie du groupe 10 du tableau périodique comme le palladium et le platine. Ce métal a l'avantage d'être peu coûteux. En effet, le cours « stock-exchange » du platine mi-2018 était autour de 25 000 €/kg et celui du palladium de 26 000 €/kg, pour un cours du nickel d'environ 9 €/kg.<sup>61</sup> Le nickel est aussi le plus abondant des trois sur terre avec

---

<sup>60</sup> Iwasaki, M.; Kaneshika, W.; Tsuchiya, Y.; Nakajima, K.; Nishihara, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11330.

<sup>61</sup> <http://www.platinor.fr/cours-or-platine.php> et <https://www.metaux.xyz/> (consulté le 01/06/2018)



84 mg/kg de croûte terrestre pour 0,015mg/kg de palladium et 0,0005 mg/kg de platine.<sup>62</sup> Dans ce contexte, le nickel fait l'objet d'études en catalyse de plus en plus nombreuses et en particulier dans la synthèse de thioéthers, avec l'utilisation là aussi de différents substrats.

### a. Utilisation de disulfures de diaryle

Comme pour le cas des couplages C–S au cuivre, il est possible d'utiliser des disulfures symétriques comme substrat. L'utilisation de ligands azotés tel que la bipyridine (bpy), en présence de dibromure de nickel et de zinc dans du DMF, a permis de former des thioéthers d'aryle à partir de iodure de phényle (Schéma 42).<sup>63</sup>

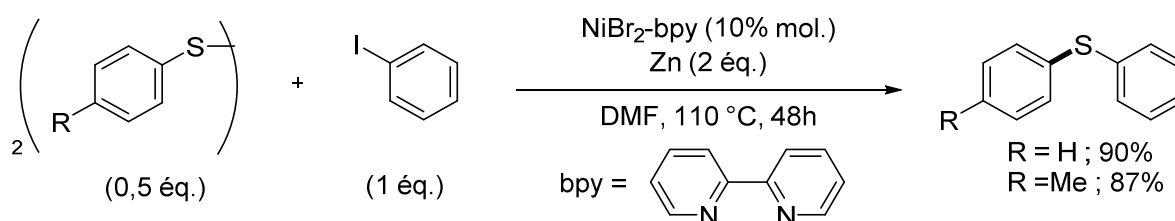


Schéma 42 : ligand bpy pour la formation de thioéthers à partir de disulfures symétriques

Le zinc va servir de réducteur du nickel(II) en nickel(0) lors du cycle catalytique. Il permet aussi d'éviter la formation de disulfure. Les auteurs montrent que le Ni(II) n'a pas la capacité d'activer la liaison S–S au contraire du Ni(0) qui va pouvoir former l'intermédiaire Ni(II)(S–R)<sub>2</sub>. Même s'il n'est pas développé dans ce travail, il est possible que le zinc joue un second rôle en évitant l'oxydation du soufre.<sup>64</sup> Bien que la réaction offre de bons rendements, peu d'exemples de thioéthers de diaryle ont été rapportés dans cette publication. La réaction se fait dans un solvant polaire avec un temps de réaction assez long de deux jours. Ce système se limite à l'activation des iodures d'aryle. D'autres travaux de Morales et coll. ont utilisé d'autres ligands de type NNN<sup>65</sup> ou PCP<sup>66</sup> pour la synthèse de thioéthers, toujours à partir d'iodure d'aryle. Cependant, les résultats restent faibles au niveau du nombre d'exemples de thioéthers de diaryle puisque seul le thioéther de diphényle a été rapporté avec des rendements allant de 75 à 86%. L'utilisation de bromure d'aryle fait chuter le rendement à 20%.

<sup>62</sup> <http://www.elementschimiques.fr/?fr/proprietes/abondances/abondance-dans-la-croute-terrestre> (consulté le 01/06/2018)

<sup>63</sup> Taniguchi, N. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6904.

<sup>64</sup> Jones, K. D.; Power, D. J.; Bierer, D.; Gericke, K. M.; Stewart, S. G. *Org. Lett.* **2018**, 20, 208.

<sup>65</sup> a) Baldovino-Pantaleón, O.; Hernández-Ortega, S.; Morales, D. *Inorg. Chem. Commun.* **2005**, 8, 955 ; b) Baldovino-Pantaleón, O.; Hernández-Ortega, S.; Morales, D. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 236.

<sup>66</sup> Gómez-Benítez, V.; Baldovino-Pantaleón, O.; Herrera-Álvarez, C.; Toscano, R. A.; Morales-Morales, D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5059.

L'utilisation de disulfure de diphényle a été décrite comme réactif électrophile dans la fonctionnalisation de liaisons C–H dirigée par le groupement directeur bidentate 8-aminoquinoline avec du dichlorure de nickel comme catalyseur, le ligand PPh<sub>3</sub> et du Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le 1,4-dioxane à 140 °C (Schéma 43).<sup>67</sup>

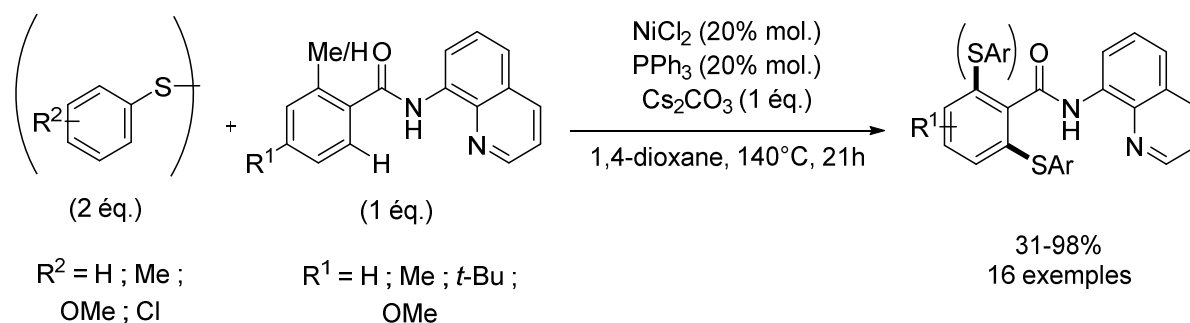


Schéma 43 : activation C–H catalysée au nickel permettant des mono- et des diarylations

Cette méthode est intéressante car elle permet de fonctionnaliser directement une liaison C–H. La sélectivité entre la mono et la dithioarylation est difficile. C'est pourquoi, les auteurs ont bloqué une des positions *ortho* avec un groupement méthyle afin d'avoir un seul site d'attaque possible. Malgré l'ajout du ligand PPh<sub>3</sub>, 20 mol% de Ni(II) sont utilisés, et une température de 140 °C est nécessaire pour avoir de bons rendements. Comme relaté précédemment, le problème de l'utilisation de disulfure reste le manque de diversité en accès commercial, et deux équivalents de ce réactif sont utilisés limitant l'efficacité en termes d'économie d'atomes.

### b. Utilisation de thiolates

Le couplage entre des iodures d'aryle et un thiophénol peut s'effectuer sans ligand lorsque 5% de NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O, 1,5 équivalents de KOH et 2 équivalents de bromure de *t*-butylammonium (TBAB) sont mélangés à 110 °C pendant 8-12 h (Schéma 44).<sup>68</sup> Bien que les auteurs indiquent que la réaction s'effectue sans ligand, le TBAB peut tout de même servir de stabilisant au nickel.

<sup>67</sup> Reddy, V. P.; Qiu, R.; Iwasaki, T.; Kambe, N. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6803

<sup>68</sup> Jammi, S.; Barua, P.; Rout, L.; Saha, P.; Punniyamurthy, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1484.

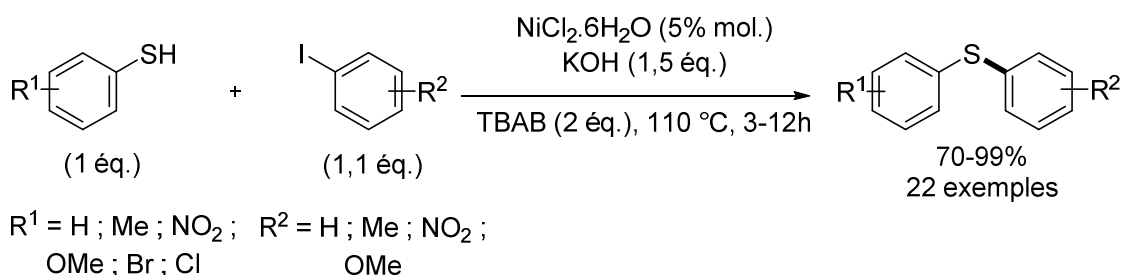


Schéma 44 : couplage au nickel sans ligand additionnel en présence de TBAB

Ces conditions, en plus de fournir de bons rendements (70-99%), permettent de récupérer le catalyseur et de le réutiliser dans la synthèse de thioéthers en conservant de bonnes performances. En fin de réaction, le mélange est refroidi et un solide se forme. Ce solide est lavé avec de l'éther diéthylique pour solubiliser le produit souhaité afin de le récupérer. Le solide restant serait un mélange  $\text{NiL}_n/\text{TBAB}$  qui peut être réutilisé pour un autre couplage C–S. Les auteurs ont constaté que l'utilisation de l'iodure d'aryle très appauvri en électrons par un groupement nitro situé en position *para* améliore la réactivité comparée aux iodures d'aryles riches en électrons, ce qui permet d'obtenir le thioéther en 3 h au lieu de 10 h. Un avantage de ce couplage est le recyclage du catalyseur. Mais, cette méthode permet seulement de former une liaison C–S en activant une liaison C–I qui est plus réputée réactive pour les couplages organométalliques. Il existe aussi beaucoup de couplages au nickel utilisant des ligands de diverses natures permettant d'améliorer la réactivité du catalyseur et ainsi d'activer des liaisons C–Br, C–Cl et même des liaisons C–H.

### i. Avec des ligands carbène *N*-hétérocyclique (NHC)

Une nette amélioration sur les conditions de synthèse a été obtenue avec l'utilisation de ligands NHCs carbène *N*-hétérocycle. En 2007, Ying et coll. ont utilisé ce type de ligand afin de parvenir aux thioéthers d'aryle (Schéma 45).<sup>69</sup>

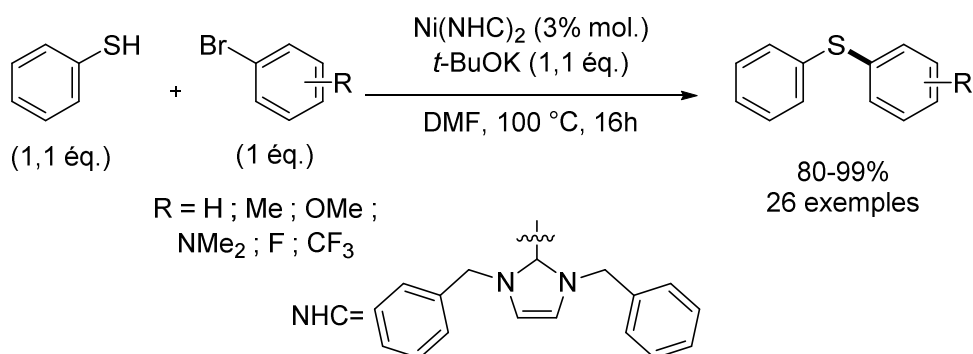


Schéma 45 : utilisation d'un ligand de type NHC dans le couplage au nickel pour la formation de thioéthers

<sup>69</sup> Zhang, Y.; Ngeow, K. C.; Ying, J. Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3495.

En effet, en présence de 3% de complexe  $\text{Ni}(\text{NHC})_2$  et 1,5 équivalents de *t*-butoxyde de potassium dans le DMF à 100 °C, il est possible d'effectuer un couplage croisé entre différents bromures d'aryle et un thiophénol avec de très bons rendements allant de 80% à 99%. À noter que l'utilisation d'iodure d'aryle permet de diminuer la charge de nickel à 1%.

Dans ces conditions, les auteurs ont remarqué que lorsque l'halogénure d'aryle porte un groupement très fortement attracteur en position *para*, un catalyseur n'est pas nécessaire à la formation du thioéther et une substitution nucléophile aromatique intervient grâce aussi au solvant polaire utilisé (voir section I-3). Concernant les dérivés soufrés introduits, les conditions se limitent à l'utilisation du thiophénol lors du développement de la réaction.

D'autres ligands de type carbène *N*-hétérocycle ont été synthétisés et utilisés. Une amélioration dans le développement de la réaction a été réalisée avec différents thioaryles substitués en position *para* (H, OMe, Me, Cl) couplés avec des iodures et bromures d'aryles par l'utilisation d'un complexe  $[(\text{NHC})\text{Ni}(\text{allyl})\text{Cl}]$  formé *in situ*.<sup>70</sup> La charge de catalyseur est de 1% avec les iodures d'aryle ou de 5% avec les chlorures d'aryle et est accompagnée du *t*-BuONa dans le DMF à 100 °C. Douze exemples ont été reportés avec des rendements allant de 76 à 99%. Le couplage de substrats chlorure n'est pas abordé dans cette publication.

Les travaux de Shi et coll. ont permis de diminuer la température à 70 °C pour le même type de réaction avec des iodures d'aryle, 10% de diacétate de nickel(II) et 5% du ligand  $\text{NHC}^*\text{IPr}$  (Schéma 46).<sup>71</sup>

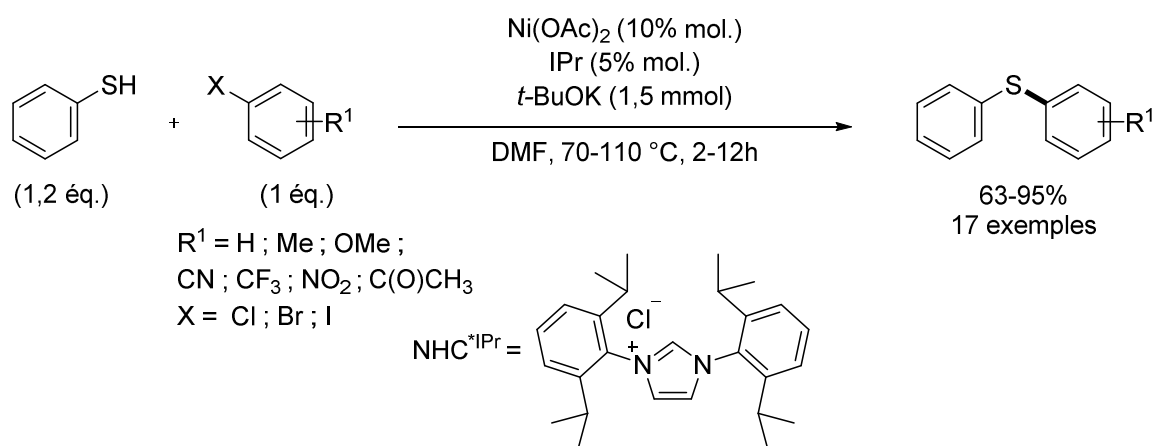


Schéma 46 : utilisation du ligand  $\text{NHC}^*\text{IPr}$  dans le couplage au nickel pour la formation de thioéthers

<sup>70</sup> Iglesias, M. J.; Prieto, A.; Nicasio, M. C. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1949.

<sup>71</sup> Guan, P.; Cao, C.; Liu, Y.; Li, Y.; He, P.; Chen, Q.; Liu, G.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5987.

La réaction s'effectue dans le DMF à 70 °C pendant 12 h pour les iodures d'aryle et les bromures d'aryle pauvres en électrons. Lorsque des bromures d'aryle riches en électrons sont utilisés, un chauffage à 110 °C pendant 6 h est nécessaire pour avoir le thioéther. Un exemple avec l'utilisation du *para*-nitro-chlorobenzène très pauvre en électrons a été décrit avec un chauffage à 110 °C pendant 2 h pour un rendement de 86%. Concernant le substrat thiol, seul le thiophénol a été utilisé. À noter que les auteurs ont remarqué une chute au niveau des rendements lorsque les temps de réaction étaient allongés sans expliquer pourquoi.

En 2014, l'utilisation d'un ligand plus encombré a permis de descendre la charge catalytique à 1% avec des iodures, bromures et chlorures d'aryles (Schéma 47).<sup>72</sup>

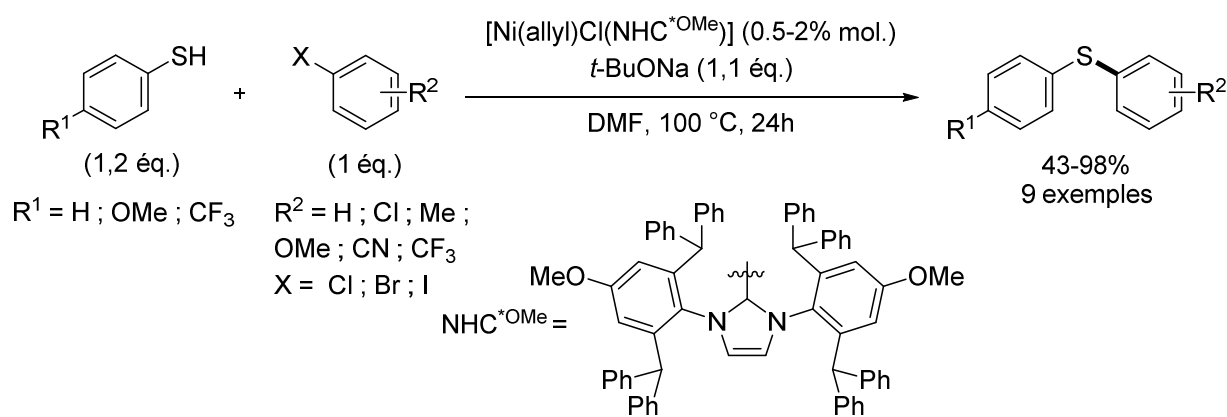


Schéma 47 : utilisation d'un ligand NHC encombré pour diminuer la charge de nickel

Un seul exemple permet de coupler le dérivé chloré *para*-trifluorométhylchlorobenzène avec un thiophénol. Mais, le même exemple a été publié avec des conditions similaires sans catalyseur avec les mêmes rendements.<sup>68</sup> On peut donc se poser la question si un métal est nécessaire ici bien que ce nouveau complexe montre son avantage dans la baisse de la charge catalytique lorsque des bromures d'aryles sont utilisés.

Quelques chlorures d'aryles ont pu être utilisés dans le couplage avec un thiophénol avec l'aide d'un autre complexe de nickel carbène *N*-hétérocycle. Cet exemple permet aussi de synthétiser des thioéthers d'hétéroaryles à partir de bromures d'hétéroaryle avec 5% de complexe de nickel, 1,2 équivalent de *t*-BuONa dans le DMF à 100 °C (Schéma 48).<sup>73</sup>

<sup>72</sup> Martin, A. R.; Nelson, D. J.; Meiries, S.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3127.

<sup>73</sup> Junquera, L. B.; Fernández, F. E.; Puerta, M. C.; Valerga, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 2547.

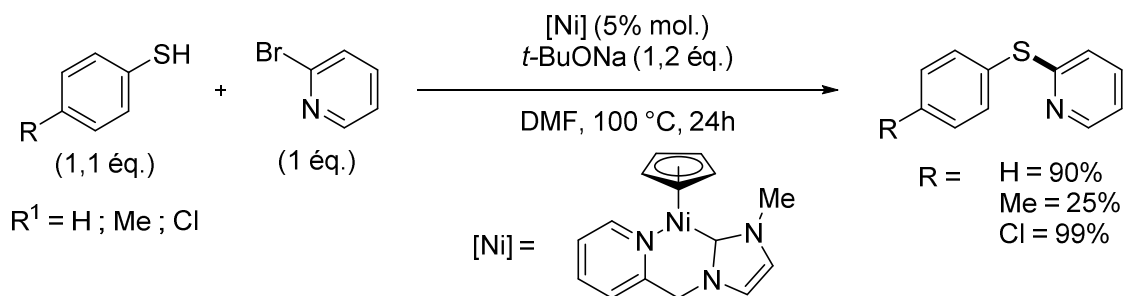
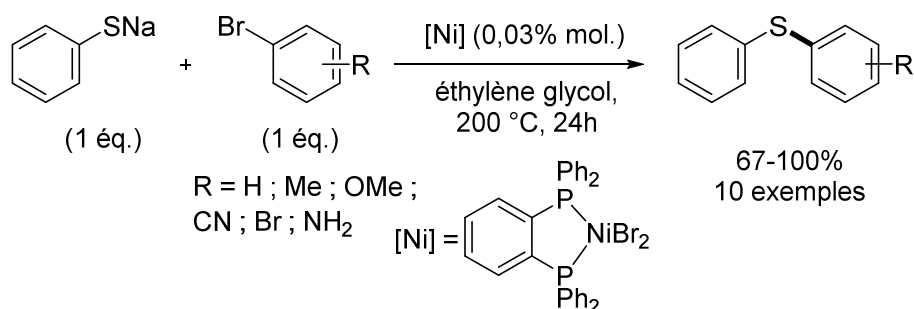


Schéma 48 : synthèse de thioéthers d'hétéroaryle avec un complexe de nickel de type NHC

Lorsque le thiophénol est riche en électrons, la formation du thioéther est plus difficile. Au contraire, avec un substituant électronégatif tel que le chlore, la réaction est quantitative.

### ii. Avec des ligands phosphine

C'est en 1981 que du nickel a été utilisé pour la première fois dans la formation de liaisons C–S sur différents aryles bromés avec l'utilisation d'un ligand phosphine bidentate. Ce complexe de nickel formé *in-situ* est efficace dans la formation de thioéthers d'aryle avec seulement 0,03% mol (Schéma 49).<sup>74</sup>

Schéma 49 : premier exemple d'une formation d'une liaison  $Csp^2\text{-S}$  par catalyse au nickel

Les conditions restent tout de même drastiques avec un chauffage à 200 °C pendant 24 h dans l'éthylène glycol. De plus, le développement de la réaction reste limité avec l'utilisation du thiophénolate de sodium comme seul dérivé soufré utilisé pour ces réactions. A la suite de quoi, différents ligands phosphorés ont démontré leur efficacité dans l'assistance à la synthèse de thioéthers variés par catalyse au nickel dans des conditions plus douces.

En effet, en 1987, Takagi permet la réaction entre des thioaryles riches en électrons (H, *p*-OMe et *p*-Me) et des halogénures d'aryle à des températures moins élevées. Cette

<sup>74</sup> Cristau, H. J.; Chabaud, B.; Chêne, A.; Christol, H. *Synthesis* **1981**, 11, 892.

méthode utilise un système catalytique constitué de 4% de NiBr<sub>2</sub>, 8% de dppf, 1 équivalent de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et 20% de zinc dans du NMP à 25-60 °C (Schéma 50).<sup>75</sup>

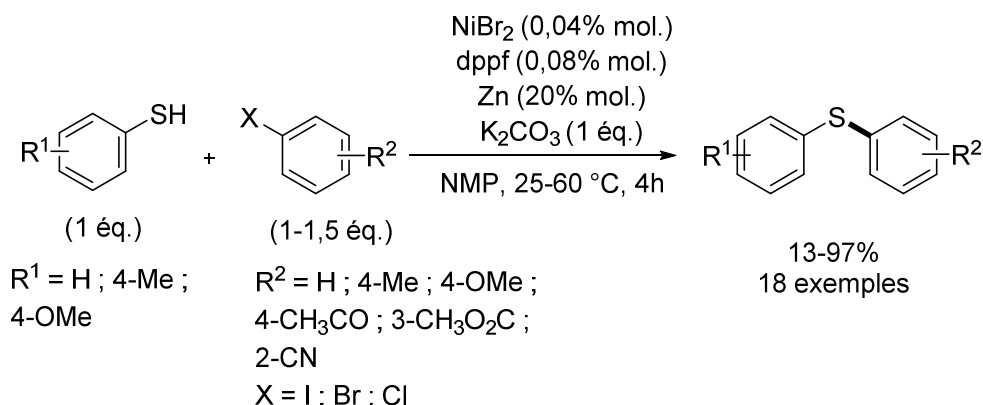


Schéma 50 : couplage C-S catalysé au nickel utilisant la dppf comme ligand

Ces conditions utilisent une très faible quantité de nickel pour former les thioéthers en 4 h seulement. De plus, les températures sont grandement diminuées à 25 °C lorsque des iodures d'aryle sont utilisés et 60 °C avec des bromures d'aryle. Ces conditions ne permettent pas de coupler des chlorures d'aryle et seulement 13% de thioéther de diphenyle est récupéré. De plus, la diversité des thioaryles utilisés se limite à trois molécules.

Un exemple démontre que l'utilisation d'un nickel au degré d'oxydation (0) est aussi possible avec l'utilisation du complexe de triéthyle phosphite de nickel (Schéma 51).<sup>76</sup>

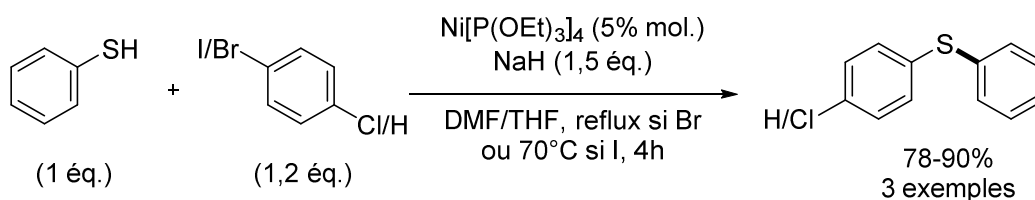


Schéma 51 : couplage avec du Ni(0) permettant la formation de thioéthers

Plusieurs thioéthers ont été synthétisés à partir de bromure et d'iodure d'alcènes, de styrène et d'aryles dans un mélange DMF/THF. Seulement trois thioéthers de diaryle différents ont été synthétisés où un chauffage à reflux est nécessaire lorsque des dérivés bromés sont utilisés. Mais, un exemple avec l'utilisation d'iodure d'aryle démontre que la température de la réaction peut être diminuée à 70 °C du fait que ces espèces sont plus

<sup>75</sup> Takagi, K. *Chem. Lett.* **1987**, 2221.

<sup>76</sup> Yatsumonji, Y.; Okada, O.; Tsubouchi, A.; Takeda, T. *Tetrahedron.* **2006**, 62, 9981.

réactives. L'utilisation d'une base très forte (NaH) est primordiale pour cette réaction. À noter que la liaison C–Cl n'est pas réactive dans ces conditions.

L'utilisation de ligands phosphine tridentates a permis de diminuer la charge catalytique de nickel. En effet, Guan et coll. ont utilisé 1% de Ni(II) avec un ligand de type POCOP dans du DMF, en présence de 2 équivalents de KOH à 80 °C (Schéma 52).<sup>77</sup> Les conditions fournissent d'excellents rendements avec un temps de réaction faible de 1-3 h.

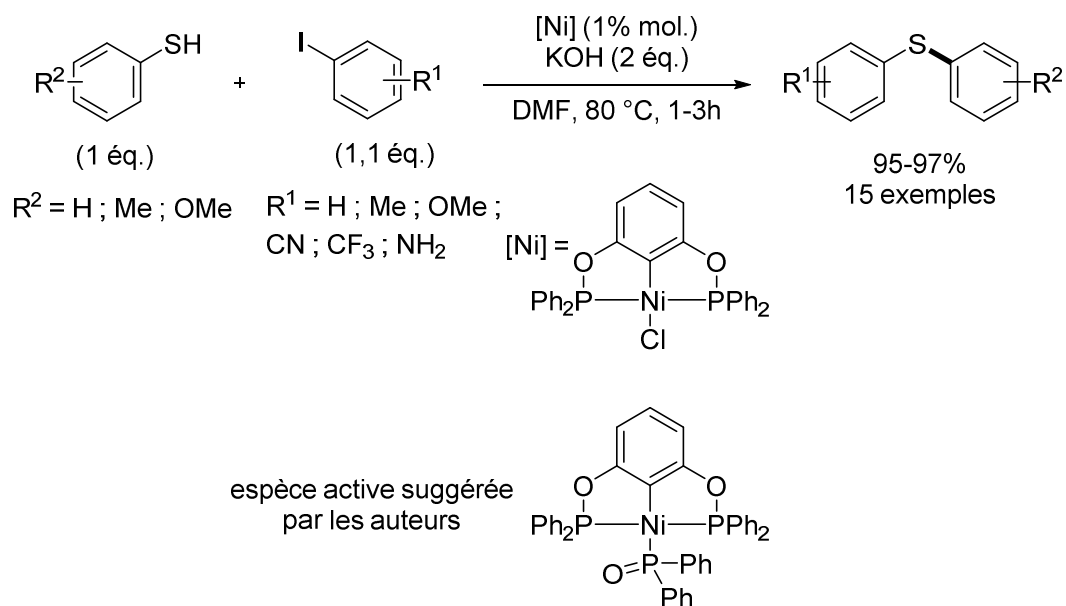


Schéma 52 : utilisation d'un ligand POCOP dans la catalyse au nickel

Durant leurs études de réactivité du complexe, les auteurs ont constaté durant la réaction que le complexe de nickel se dégrade pour former principalement  $\text{Ph}_2\text{POK}$  et  $\text{PPh}_3$ . Après vérification, il s'avère que l'espèce active se forme *in-situ*. Ainsi, la combinaison entre du nickel(0) et un ligand d'oxyde de diphenylphosphine permet la réaction de thioétherification. Dans cette publication, un exemple concernant la synthèse de thioéthers d'hétéroaryle a été recensé dans la formation de la 3-(phénylthio)pyridine à partir de la 3-iodopyridine avec un rendement de 93%. Ces conditions permettent donc d'obtenir les thioéthers en seulement 2-3 h avec 1% de catalyseur au nickel. Cette étude ne concerne seulement que le couplage de thioaryle avec des iodures d'aryle.

La quantité de nickel peut encore être diminuée jusqu'à 0,5% avec l'utilisation d'un ligand similaire à la DPEphos dans des conditions quasiment similaires que dans l'exemple

<sup>77</sup> Zhang, J.; Medley, C. M.; Krause, J. A.; Guan, H. *Organometallics*. **2010**, 29, 6393.



précédent où seulement les dérivés iodés sont performants pour ces conditions.<sup>78</sup> En 2018, Stewart et coll. ont démontré la possibilité de coupler des chlorures d'aryle avec différents thioaryles pauvres ou riches en électrons avec l'utilisation de nickel(0) accompagné de Xantphos et d'une base (Schéma 53).<sup>64</sup>

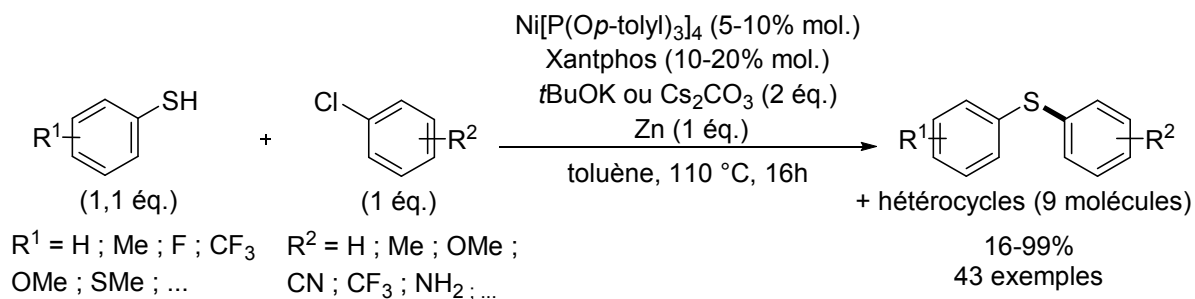


Schéma 53 : insertion de thioaryles sur des liaisons C–Cl

Du zinc est utilisé comme réducteur du nickel lors du cycle catalytique et permet d'éviter la formation de disulfure. Comme vu précédemment,<sup>62</sup> la formation de nickel(0) va permettre l'activation de disulfure. Cette méthode permet donc de synthétiser un large choix de thioéthers portant des substituants donneurs et attracteurs avec de bons rendements. De plus, les substrats utilisés sont des chlorures d'aryle et d'hétéroaryle qui sont normalement peu réactifs par rapport aux analogues bromés et iodés. Neuf exemples avec des chlorures d'hétéroaryle ont été effectués. Sur ces thioéthers d'hétéroaryle, seul le thiophénol a été inséré.

Une autre alternative avec les ligands bidentates phosphines est la possibilité de coupler des thioaryles sur des pseudo-halogènes.<sup>79</sup> En effet, un seul article recense l'utilisation de mésylate d'aryle permettant la formation de thioéthers de diaryle (Schéma 54).

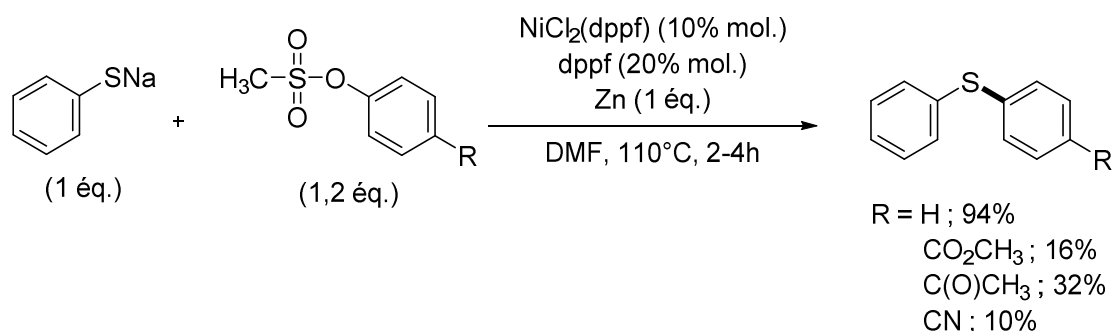


Schéma 54 : sulfénylation d'une liaison C–OMs

<sup>78</sup> Wellala, N. P. N.; Guan, H. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10802.

<sup>79</sup> Percec, V.; Bae, J.-Y.; Hill, D. H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6895.

En présence de 10% de NiCl<sub>2</sub>(dppf), de zinc et de thiophénolate de sodium dans le DMF à 110 °C, un rendement de 94% est constaté pour la formation du thioéther de diphenyle. Le développement de la réaction avec des substituants en position *para* tel qu'un ester méthylique, une cétone ou un groupement cyano donne des rendements respectivement de 16%, 32% et 10%. Ces faibles rendements sont dus à la formation de sous-produits de l'homocouplage, ou de la démésitylation de l'aryle pour former Ar–H. Ces conditions sont donc très limitées dans leur généralité.

### iii. Avec des ligands base de Schiff

Une autre option synthétique n'utilisant pas d'additif réducteur est l'utilisation d'un complexe de nickel-base de Schiff (Schéma 55). Ce catalyseur permet de former une liaison C–S entre des thioaryles et des chlorures d'aryle en présence de NaOH dans le DMF à 70 °C. Des rendements de 65 à 99% sont obtenus en 1 à 5 h.<sup>80</sup> Ces conditions de réaction ont l'avantage de permettre la réaction de chlorures d'alkyle et d'aryle à une température modérée de 70 °C dans le DMF. Elles tolèrent aussi différents substituants durant le développement de la réaction.

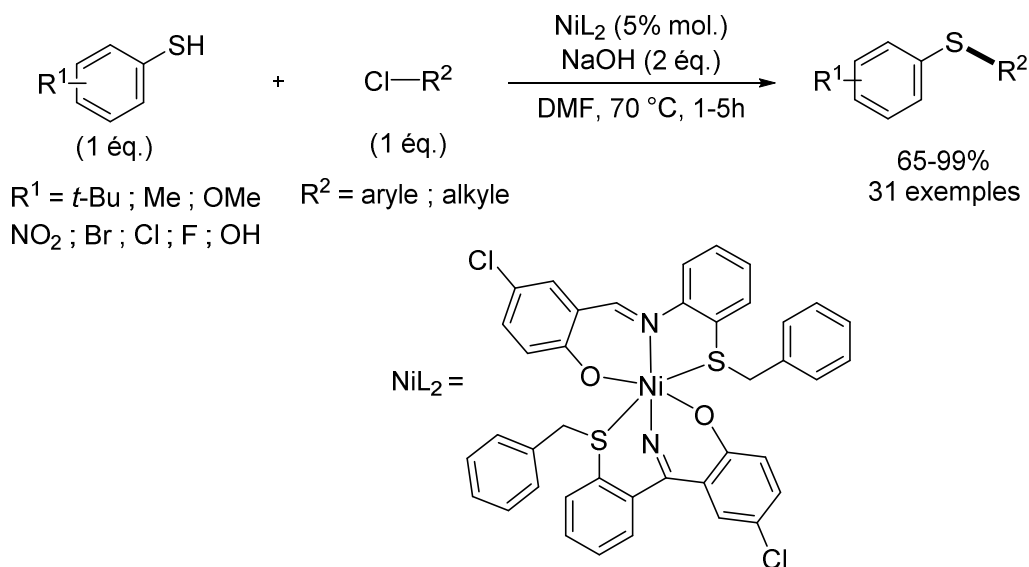


Schéma 55 : utilisation d'une base de schiff comme ligand

De manière générale, les couplages au nickel permettant la formation de thioéthers s'effectuent dans un solvant polaire comme le DMF, le THF ou le NMP à des températures de 80 °C en moyenne. Souvent, un réducteur est employé tel que le zinc pour réduire le Ni(II) en Ni(0) plus réactif à l'addition oxydante des substrats halogénés, et aussi pour permettre

<sup>80</sup> a) Kalita, M.; Gogoi, P.; Barman, P.; Sarma, B.; Buragohain, A. K.; Kalita, R. D. *Polyhedron*. **2014**, 74, 93 ;  
b) Gogoi, P.; Hazarika, S.; Sarma, M. J.; Sarma, K.; Barman, P. *Tetrahedron* ; **2014**, 70, 7484.

l'activation de fonctions disulfures. Le nickel permet le couplage de iodures, bromures, mésylates et même chlorures, lorsqu'une base de Schiff est utilisée comme ligand. L'utilisation du toluène à 110 °C avec du Ni(0), le ligand diphosphine à large angle de morsure Xantphos et une base permettent aussi d'activer des liaisons C–Cl avec différents thioaryles pour synthétiser des thioéthers de diaryle et d'hétéroaryle.

### **III. Conclusion bibliographique**

À la vue de la bibliographie concernant la formation de liaisons C–S, il existe deux voies de synthèse principales. La première est une voie dite « organique » où différents précurseurs soufrés peuvent être utilisés tels que le disulfure d'aryle R–S–S–R, l'halogénure de sulfényle R–S–Cl ou un thiol R–SH. Ces réactions se font principalement dans un solvant polaire comme le DMSO, l'eau ou le 1,4 dioxane à des températures d'environ 100 °C. Une étude a même montré la possibilité de synthétiser divers thioéthers d'hétéroaryle dans de l'eau à 100 °C. Ces conditions souffrent en général d'une faible réactivité envers les liaisons C–Cl et d'une limitation dans le choix des substrats et de leurs fonctionnalités. De plus, l'utilisation de solvant polaire est souvent primordiale. Il est aussi possible de synthétiser des thioéthers à partir de sulfones ou de sulfoxydes par réduction. Les agents réducteurs utilisés dans ce cas sont des composés d'hydrure comme le NaBH<sub>4</sub> ou LiAlH<sub>4</sub> ou bien des composés phosphorés tel que POCl<sub>3</sub> ou PCl<sub>5</sub>. Mais peu d'exemples sont fournis avec cette méthode de synthèse.

La deuxième voie de synthèse généralement exploitée est l'utilisation de métaux de transitions afin de catalyser la réaction et ainsi avoir des systèmes plus réactifs permettant la synthèse d'une plus grande variété de thioéthers. Les débuts de la catalyse permettant des couplages C–S, ont d'abord été effectués à très haute température dans des solvants polaires. Puis, au fil du temps, des ligands ont été utilisés afin d'améliorer la réactivité des métaux et d'en diminuer la charge catalytique. Les températures et les temps de réaction ont pu être diminués. L'amélioration de ces conditions ont aussi permis de fonctionnaliser des liaisons C–Cl qui sont les moins réactives pour l'addition oxydante aux métaux, comparées aux analogues bromées et iodées.

Parmi les métaux de transitions, le cuivre a permis de coupler différents halogénures d'aryle avec des disulfures ou des thiols. Mais peu d'halogénures d'aryle différents ont été utilisés lors des développements des réactions. De plus, l'activation de liaisons C–Cl reste peu répandue avec ce métal.

Le palladium a permis, avec l'utilisation de ligand, d'augmenter la réactivité des couplages et ainsi permettre l'activation de chlorures d'aryle. Des ligands phosphines bidentates sont majoritairement utilisés avec ce métal. Parmi eux, les ferrocènes diphosphines comme la DiPPF utilisée par Buchwald, ou la Josiphos par Hartwig, ont permis d'élargir nos connaissances sur ce type de couplage, aussi bien expérimentalement que théoriquement.

La catalyse au nickel est une alternative séduisante au palladium au regard de son prix plus faible et de son abondance terrestre. Les conditions de réaction dans ce domaine utilisent de manière majoritaire, pour le moment, des solvants polaires. Les couplages deviennent de plus en plus performants ces dernières années par le développement de systèmes de ligands de type carbènes, diphosphines et base de Schiff. On peut légitimement se demander si la compréhension mécanistique en regard de celle au palladium permettrait de définitivement placer l'usage du nickel devant celui du palladium.

Concernant la synthèse de thioéthers d'hétéroaryle la catalyse au palladium domine. Les recherches dans notre groupe ont montré qu'un ligand ferrocène tetrphosphine (*s*-dppf) génère un catalyseur au palladium dinucléaire : très réactif et robuste (addition oxydante de chlorure d'alkyle à température ambiante, hauts TONs,) pour le couplage d'hétéroarènes divers chlorés et bromés. Bien qu'il soit très efficace, ce ligand sophistiqué nécessite plusieurs étapes de synthèse et de purification. Dans le cadre de cette thèse, notre besoin était d'accéder facilement à une variété de thioéthers comme substrats de départ à fonctionnaliser. C'est pourquoi nous avons envisagé d'autres conditions pour la synthèse de thioéthers d'hétéroaryle, en particulier vers l'exploitation d'un ligand plus facile d'accès et peu onéreux. La partie B suivante décrit ce travail.

## **B. Synthèses de thioéthers d'hétéroaryle**

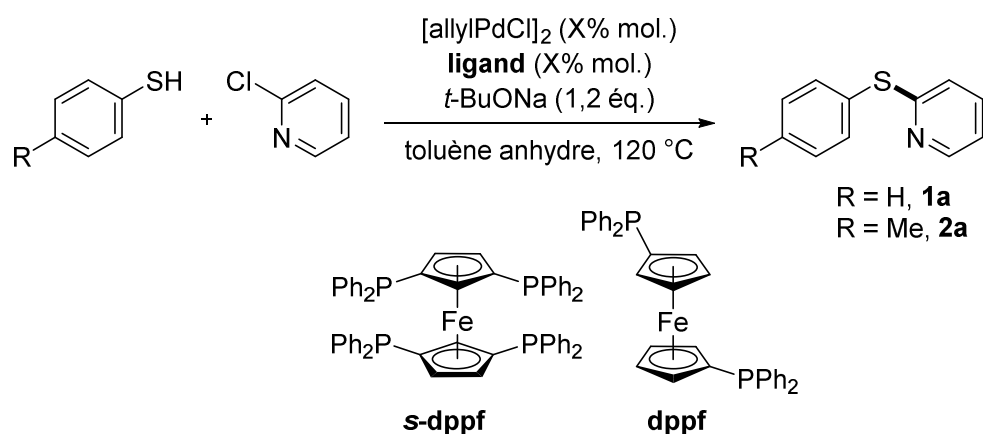
---

### **I. Détermination des conditions**

Au sein de notre laboratoire, une étude a permis de synthétiser des thioéthers d'hétéroaryle avec l'utilisation de 0,1% de dimère de chlorure d'allyle de palladium accompagné du ligand tetrphosphine *s*-dppf (Schéma 37) et de 1,4 équivalents de *t*-BuONa dans du toluène à 115 °C.<sup>10</sup> Cette réaction permet d'activer différents halogénures d'hétéroaryle avec une charge de palladium très faible de 0,2%. Cette forte réactivité est due à l'angle de morsure du complexe [*s*-dppfPd<sub>2</sub>(SR)<sub>2</sub>] qui permet de synthétiser efficacement ces

thioéthers d'hétéroaryle. Mais, le ligand n'est pas présent dans le commerce et il n'est pas simple à synthétiser pour des non-spécialistes. Lors de l'étude bibliographique, la majorité des ligands utilisés sont des ligands phosphine mono-, di- ou tétradentate dus à l'affinité des phosphines envers le palladium.<sup>48-60</sup> Nous souhaitons donc un ligand commercial et peu onéreux. Le bis(diphénylphosphino)ferrocène (dppf) réunissant ces caractéristiques, une investigation sur ce ligand a donc commencé. L'optimisation a débuté avec les conditions opératoires de la synthèse des thioéthers d'hétéroaryle qui utilisent le catalyseur dimère de chlorure d'allyle de palladium, la *s*-dppf comme ligand, le *t*-butoxyde de sodium comme base dans le toluène (Tableau 1).

**Tableau 1 : optimisation de la réaction de couplage C–S<sup>a</sup>**



Entrée	R	Ligand (% mol.)	[Pd] (% mol.)	rendement (%)
<b>1</b>	H	/	0	<b>1a</b> , 0%
<b>2<sup>b</sup></b>	H	/	0	<b>1a</b> , 0%
<b>3</b>	H	/	0,2	<b>1a</b> , 0%
<b>4</b>	H	<i>s</i> -dppf (0,2)	0,2	<b>1a</b> , 99%
<b>5</b>	H	dppf (0,2)	0,2	<b>1a</b> , 50%
<b>6</b>	Me	<i>s</i> -dppf (0,2)	0,2	<b>2a</b> , 98%
<b>7</b>	Me	dppf (0,2)	0,2	<b>2a</b> , 62%
<b>8</b>	Me	dppf (1,0)	1,0	<b>2a</b> , 83%
<b>9</b>	Me	dppf (2,0)	1,0	<b>2a</b> , 90%

<sup>a</sup> Conditions : thioaryle (1 éq.), 2-chloropyridine (1 éq.), *t*-BuONa (1,2 éq.), toluène anhydre (0,25M), 120 °C, 17h ; rendement GC. <sup>b</sup> 2-bromopyridine au lieu de 2-chloropyridine.

Tout d'abord, les conditions sans catalyseur et sans ligand ont été testées afin de confirmer que la formation du thioéther n'a pas lieu sans le palladium. La 2-chloropyridine et

son analogue bromé ne permettent pas de former le produit souhaité (entrées **1** et **2**). L'utilisation du catalyseur sans ligand ne permet pas d'obtenir le thioéther **1** (entrée **3**). Un ligand phosphine est donc primordial pour cette réaction. Sur le couplage mettant en jeu le thiophénol et la 2-chloropyridine, les ligands diphosphine (dppf) et tétraphosphine (*s*-dppf) ont été testés avec une charge de palladium de 0,2 % molaire accompagnée de 0,2 % molaire de ligand. La *s*-dppf, utilisée initialement dans le couplage C–S, fournit un rendement de 99% (entrée **4**). L'utilisation de la dppf ne permet qu'un rendement de 50%. Lorsqu'un thioaryle riche en électrons est mis en jeu, l'utilisation du ligand *s*-dppf permet d'obtenir le thioéther **2** avec un rendement de 98% (entrée **6**). Avec le ligand dppf, l'utilisation du *para*-méthylthiophénol améliore le rendement à 62 % (entrée **7**) comparé au thiophénol.

Lorsque la charge de palladium est augmentée à 1% avec un ratio de 1:1, le rendement avec Pd/dppf s'améliore pour atteindre 83% (entrée **8**). Un ratio [Pd]/L de 1 : 2 donne un rendement de 90% (entrée **9**). Ainsi, les conditions optimales pour la formation de thioéthers d'hétéroaryle sont l'utilisation de 0,5% du dimère de chlorure d'allyle palladium [PdCl(allyl)]<sub>2</sub> (soit 1% en [Pd]) accompagné de 2% du ligand dppf avec comme base 1,2 équivalents de *t*-butoxyde de sodium (*t*BuONa) dans du toluène anhydre à 120 °C.

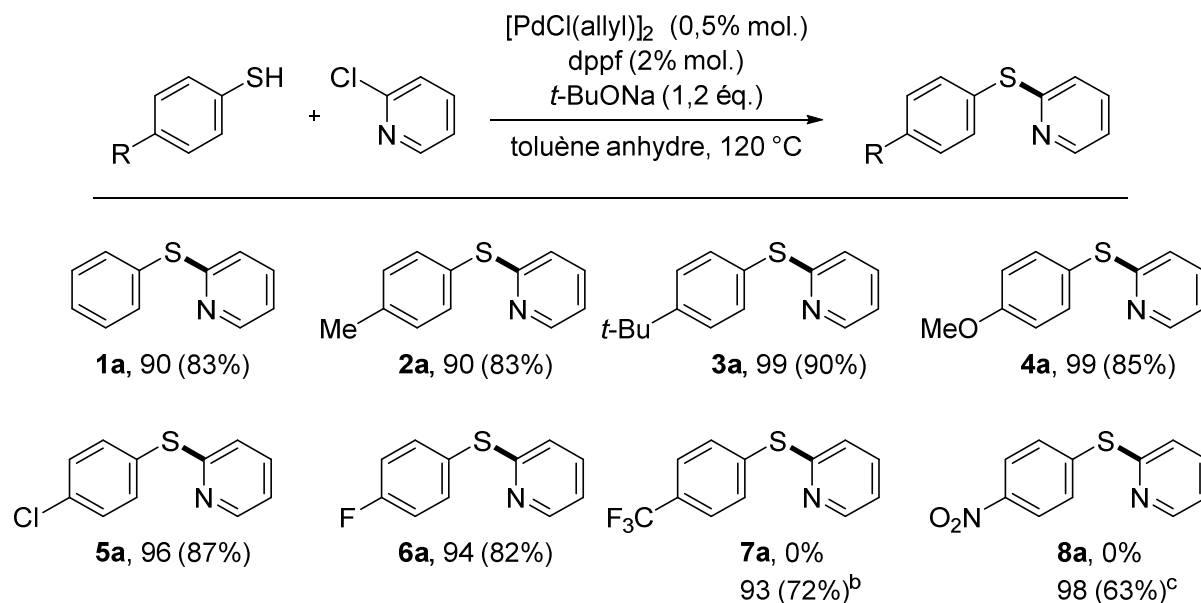
## II. Développement de la réaction

Dans les conditions déterminées ci-avant, le développement de la réaction a été effectué pour synthétiser divers thioéthers d'hétéroaryle et déterminer la tolérance à des fonctionnalisations dans les positions *para*, *mé*ta et *ortho* des substituants aryle.

## 1. Étude sur des thioaryles substitués en position *para*

Les thiophénols portant des substituants en position *para* ont tout d'abord été testés (Tableau 2).

Tableau 2 : développement de la réaction avec des thiophénols substitués en position *para*<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Thioaryle (1 \u00e9q.), 2-chloroh\u00e9t\u00e9roaryle (1 \u00e9q.), [PdCl(allyl)]<sub>2</sub> (0,5% mol.), dppf (2% mol.), *t*-BuONa (1,2 \u00e9q.), tolu\u00e8ne anhydre (0,25 M), 120 \u00b0C, 17h. <sup>b</sup> 2-bromopyridine \u00e0 la place de la 2-chloropyridine. <sup>c</sup> 2-iodopyridine \u00e0 la place de la 2-chloropyridine. Rendement isol\u00e9 entre parenth\u00e8se.

L'utilisation d'un thioph\u00e9nol donne un rendement isol\u00e9 du thio\u00e9ther **1a** de 83%. Riches en \u00e9lectrons, le 4-m\u00e9thylthioph\u00e9nol, le 4-*t*-butylthioph\u00e9nol et le 4-m\u00e9thoxythioph\u00e9nol conduisent aux thio\u00e9thers **2a**, **3a** et **4a** avec de tr\u00e8s bons rendements respectivement de 83%, 90% et 85%.

Pour des groupements attracteurs, le chlore et le fluor sont tol\u00e9r\u00e9s pour la formation des thio\u00e9thers **5a** et **6a** avec des rendements de 87% et 82% sans que des r\u00e9actions secondaires ne soient observ\u00e9es. En effet, dans ces conditions, le palladium ne va pas activer la liaison carbone halog\u00e8ne du thioph\u00e9nol qui pourrait engendrer un homocouplage t\u00eate-queue.

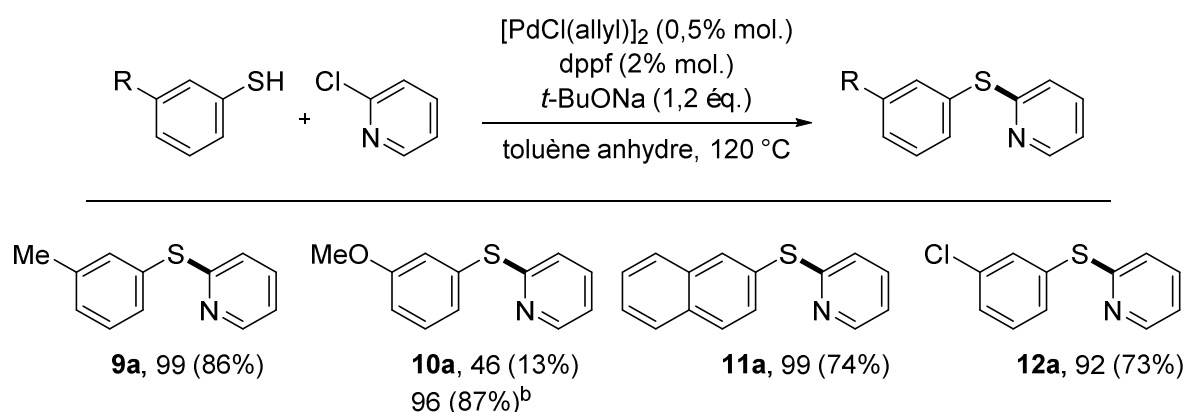
Les thioaryles pauvres en \u00e9lectrons ne s'av\u00e8rent pas r\u00e9actifs face \u00e0 des chlorures d'h\u00e9t\u00e9roaryle. Mais, avec un substituant CF<sub>3</sub> en position *para*, l'utilisation de la 2-bromopyridine permet de former le thio\u00e9ther **7a** avec 72% de rendement. La 2-iodopyridine est n\u00e9cessaire pour former 63% de 2-(4-nitrothioph\u00e9nol)pyridine **8a**. Ces r\u00e9sultats corroborent la bibliographie, o\u00f9 une diff\u00e9rence de r\u00e9activit\u00e9 entre les liaisons C–X a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e. En effet, la liaison C–Cl est plus difficile \u00e0 activer que la liaison C–Br et C–I. Sans surprise, dans

nos conditions aussi les rendements augmentent lorsque des substrats bromés ou iodés sont utilisés.

## 2. Étude sur des thioaryles substitués en position *mé*ta

Des thiophénols possédant des substituants en position *mé*ta ont été utilisés lors du développement de la réaction (Tableau 3).

Tableau 3 : développement de la réaction avec des thioaryles substitués en position *mé*ta<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Thioaryle (1 éq.), 2-chlorohétéroaryle (1 éq.), [PdCl(allyl)]<sub>2</sub> (0,5% mol.), dppf (2% mol.), *t*-BuONa (1,2 éq.), toluène anhydre (0,25 M), 120 °C, 17h. <sup>b</sup> 2-bromopyridine à la place de la 2-chloropyridine. Rendement isolé entre parenthèse.

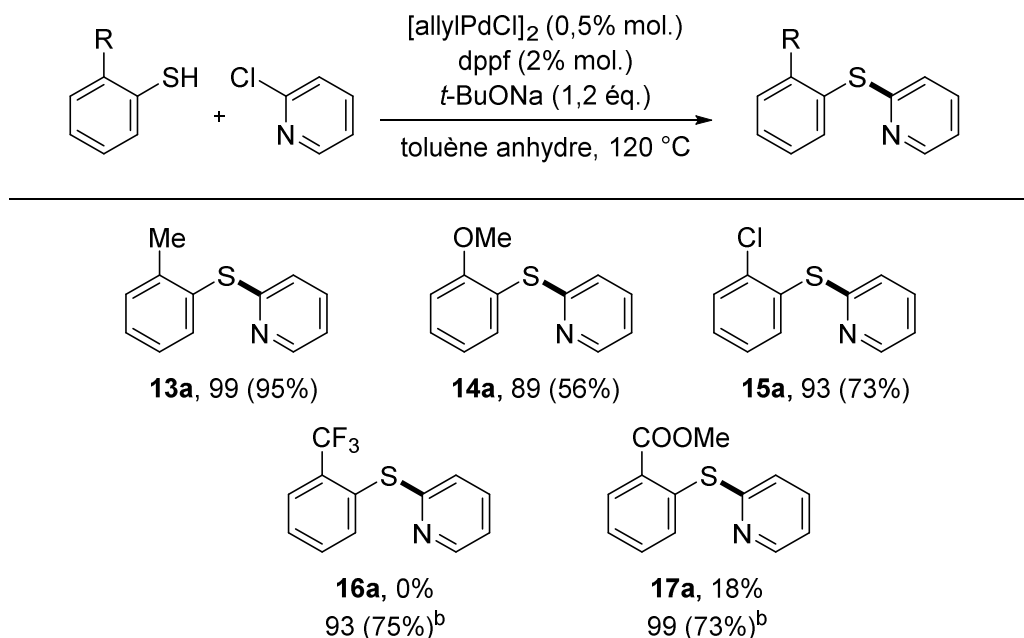
Ainsi, un groupement méthyle donne une conversion complète en thioéther **9a**. Au contraire, un groupement méthoxy donne un rendement RMN moyen de 46% pour le thioéther **10a**. Comme dans les exemples précédents, l'utilisation de la 2-bromopyridine a permis d'augmenter la conversion à 87%. Le 2-thionaphtol conduit à un rendement isolé de 74% en molécule **11a** en utilisant 2% de charge de palladium. Un substituant électroattracteur comme le chlore est toléré pour ces conditions de réactions permettant l'obtention du thioéther **12a** avec 73% de rendement isolé et toujours sans réaction secondaire.



### 3. Étude sur des thioaryles substitués en position *ortho*

Pour compléter l'étude sur la partie thioaryle, des thiophénols fonctionnalisés en position *ortho* ont été mis en jeu. (Tableau 4)

Tableau 4 : étendue de la réaction avec des thioaryles substitués en position *ortho*<sup>a</sup>



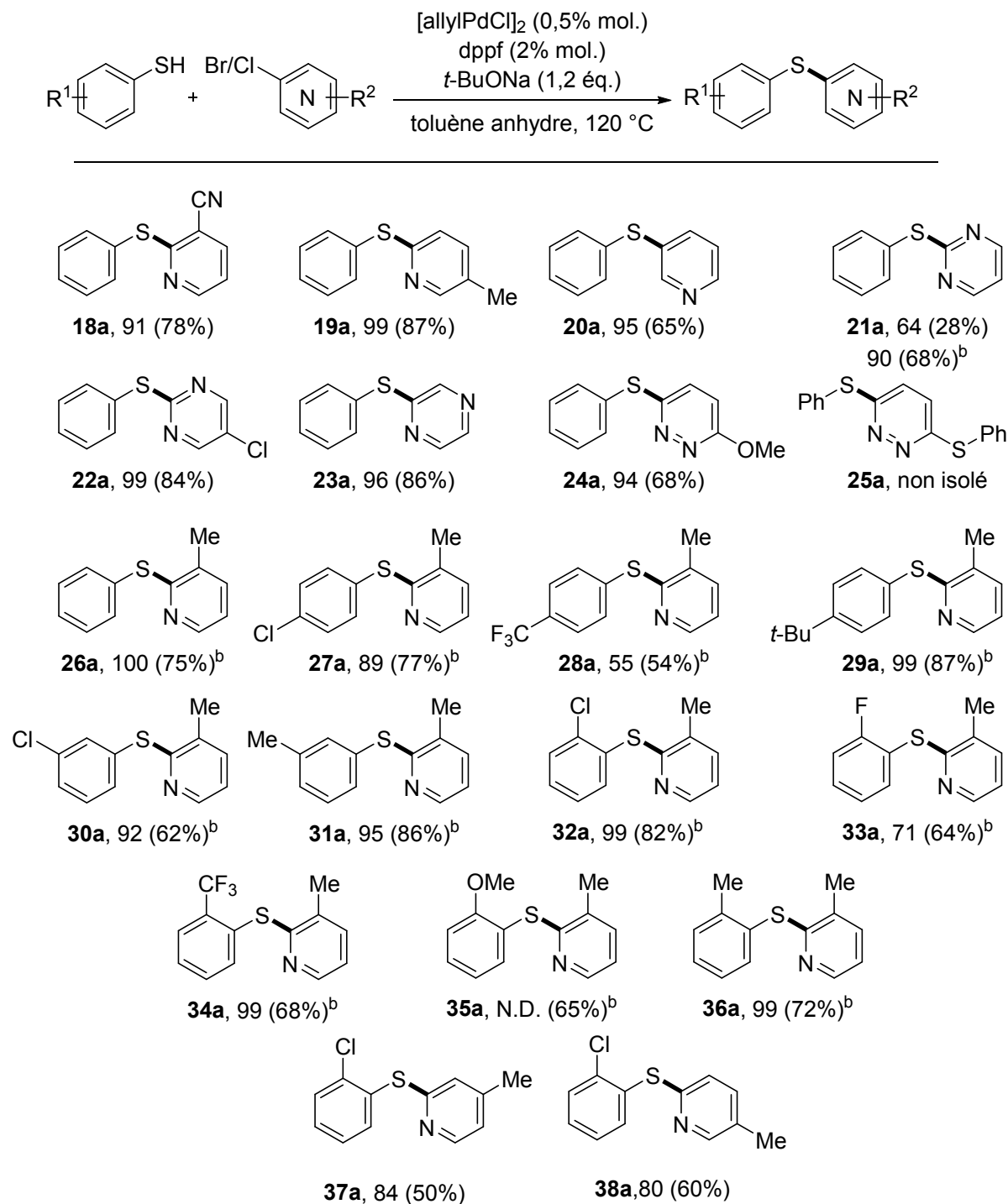
<sup>a</sup> Thioaryle (1 \u00e9q.), 2-chloroh\u00e9t\u00e9roaryle (1 \u00e9q.), [PdCl(allyl)]<sub>2</sub> (0,5% mol.), dppf (2% mol.), *t*-BuONa (1,2 \u00e9q.), tolu\u00e8ne anhydre (0,25 M), 120 \u00b0C, 17h. <sup>b</sup> 2-bromopyridine \u00e0 la place de la 2-chloropyridine. Rendement isol\u00e9 entre parenth\u00e8se.

Bien que l'utilisation de ce type de r\u00e9actif soit plus difficile du fait de l'encombrement st\u00e9rique, les conditions de couplage permettent d'avoir diff\u00e9rents thio\u00e9thers avec de bons rendements. Globalement, ce couplage tol\u00e8re des groupements donneurs et attracteurs. Des substituants m\u00e9thyle et m\u00e9thoxy vont fournir respectivement les thio\u00e9thers **13a** et **14a** avec une bonne conversion. Le passage sur colonne de silice du compos\u00e9 **14a** a diminu\u00e9 le rendement isol\u00e9 \u00e0 56% du fait d'une mauvaise s\u00e9paration avec les substrats. Le 2-chlorothioph\u00e9nol conduit aussi \u00e0 un bon rendement isol\u00e9 en thio\u00e9ther **15a** de 73%. Comme pr\u00e9c\u00e9demment, l'utilisation de la bromopyridine est n\u00e9cessaire avec les thioaryles portant des groupements pauvres en \u00e9lectrons. En effet, la 2-chloropyridine ne donne pas de bonnes conversions alors que son analogue brom\u00e9 offre des thio\u00e9thers portant un groupement CF<sub>3</sub> (**16a**) ou ester COOMe (**17a**) avec de bons rendements.

## 4. Étude sur différents chlorures d'hétéroaryle

Différents hétéroaryles halogénés ont ensuite été couplés avec des thiophénols (Tableau 5).

Tableau 5 : développement de la réaction avec des halogénures d'hétéroaryle<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Thioaryle (1 éq.), chlorure d'hétéroaryle (1 éq.), [PdCl(allyl)]<sub>2</sub> (0,5% mol.), dppf (2% mol.), *t*-BuONa (1,2 éq.), toluène anhydre (0,25 M), 120 °C, 17h. <sup>b</sup> Bromure d'hétéroaryle à la place du chlorure d'hétéroaryle. Rendement isolé entre parenthèse.

Les groupements 3-cyano et 5-méthyle sur la 2-chloropyridine sont tolérés permettant le couplage pour former les thioéthers correspondant **18a** (78%) et **19a** (87%). La 3-chloropyridine est aussi un dérivé qui peut être utilisé pour cette réaction pour fournir une conversion en **20a** de 95% et un rendement isolé après purification sur silice de 65%.

Des hétérocycles diazotés à six atomes ont ensuite été testés. La présence d'un azote supplémentaire appauvri en électrons le cycle aromatique ainsi que la liaison C–X. Cela devrait favoriser l'addition oxydante du palladium sur cette liaison. Mais, un inconvénient notable est que le doublet non-liant d'un azote peut facilement se coordonner au palladium et ainsi empoisonner le cycle catalytique. La 2-bromopyrimidine est utilisée pour avoir la molécule **21a** avec un rendement de 68%. Le couplage sur la 2,5-dichloropyrimidine est sélectif sur le chlore en position 2 permettant l'accès au thioéthers **22a** (84%). Cette sélectivité est due à la proximité des azotes de cette liaison CCl qui va l'appauvrir en électrons mais aussi probablement faciliter l'approche du palladium par la coordination des doublets non-liants des azotes. La 2-chloropyrazine et la 3-chloro-6-méthoxypyridazine sont aussi des chlorures tolérés pour ce couplage. L'utilisation de la 3,6-dichloropyridazine avec un excès de thiophénol forme une mixture de pyridazines mono- et difonctionnalisées qui sont difficilement séparables sur colonne de silice.

Pour la suite du projet, d'autres thioéthers avec un substituant méthyle en position 3 ont été synthétisés. Pour faciliter l'accès à ces molécules du fait de l'encombrement stérique, la 2-bromo-3-méthylpyridine a été utilisée. Comme précédemment, la réaction tolère des groupements donneurs et attracteurs en position *para* (**27a**, **29a**), *méta* (**30a**, **31a**) et *ortho* (**32a**, **33a**, **34a**, **35a**, **36a**, **37a**, **38a**). Un groupement trifluorométhyle en position *para* va affecter le rendement comme pour les exemples précédents pour avoir le thioéther **28a** avec 54% de rendement.

Cette méthode permet de synthétiser un large panel de thioéthers portant un aryle et un hétérocycle azoté avec généralement de bons rendements. La réaction tolère des thioaryles portant différents substituants donneurs et attracteurs en position *ortho*, *méta* et *para*. Concernant le ligand utilisé dppf, il a l'avantage d'être commercial et peu onéreux. Ce ligand est primordial pour la synthèse de ces composés soufrés car sans lui, le rendement en thioéther est nul. Mais, lors du développement de la réaction, nous avons constaté que de manière générale, les thioaryles très pauvres en électrons ne permettent pas le couplage avec des chlorures d'hétéroaryle. Par exemple le *para* ou *ortho*-trifluorothiophénol couplés à la

2-chloropyridine ne permet pas de synthétiser les thioéthers correspondant. Mais un couplage est possible lorsque la chloropyridine est remplacée par une bromopyridine. Nous avons tenté d'élucider cette réactivité par une étude mécanistique.

### III. Étude mécanistique avec le ligand dppf

Les travaux d'Hartwig ont montré que lors d'un couplage C–S catalysé au palladium en présence du ligand Josiphos,<sup>54</sup> l'étape clef est la faculté des états stationnaires hors cycle formés pendant la réaction de rentrer dans le cycle catalytique permettant l'accès aux thioéthers.<sup>53</sup> Dans ce contexte, nous avons voulu synthétiser des états stationnaires hors cycle plus ou moins riches en électrons avec le ligands dppf pour ensuite tester leur stabilité face aux 2-chloro ou 2-bromopyridines. Ainsi, nous pourrions observer la capacité de ces états stationnaires hors cycle de pouvoir former le thioéther souhaité selon le cycle catalytique décrit dans le Schéma 56.

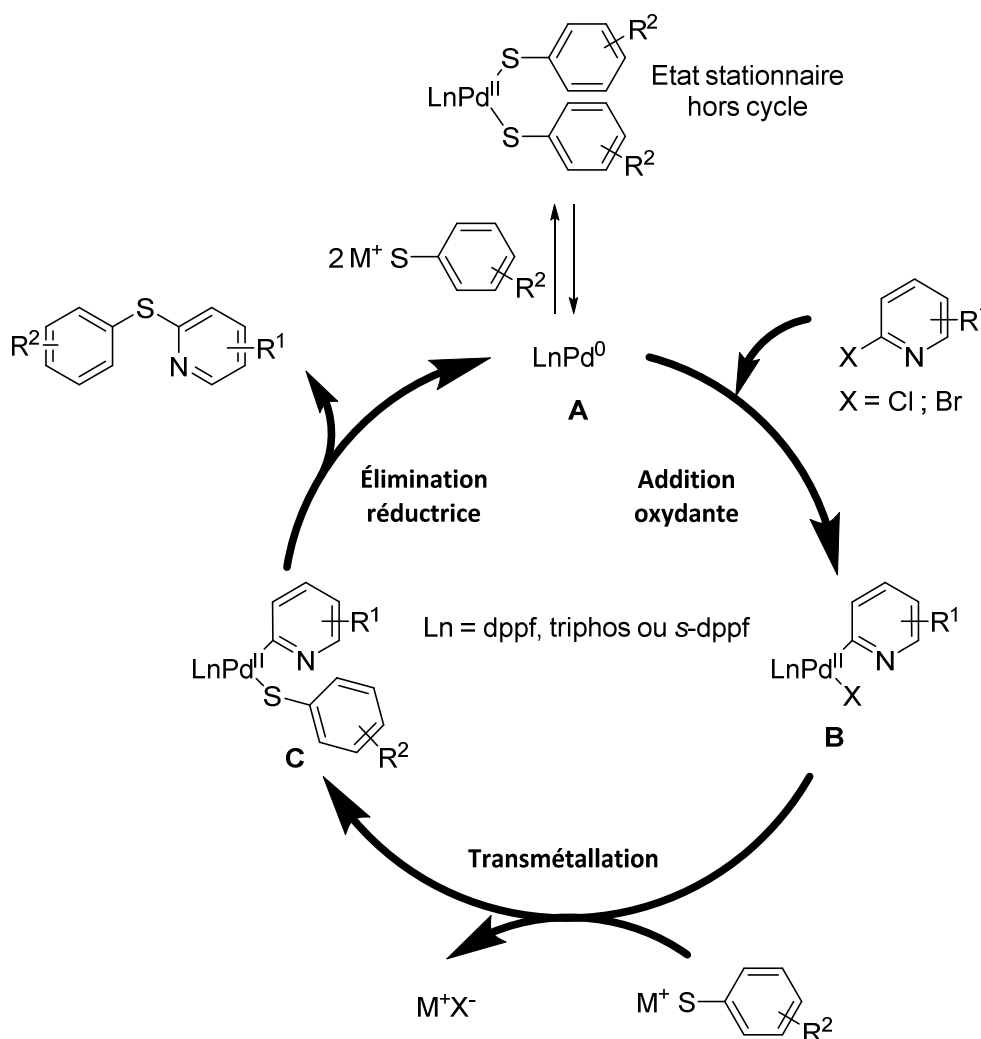


Schéma 56 : cycle catalytique incluant l'état stationnaire hors cycle

La synthèse de l'état stationnaire hors cycle se fait en seulement deux étapes. (Schéma 57)

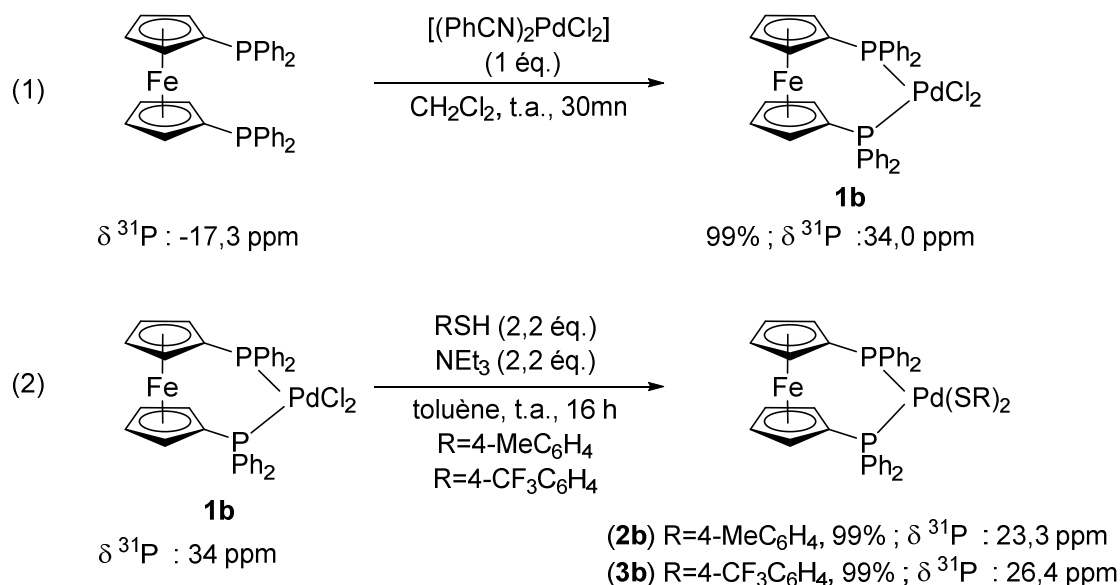


Schéma 57 : synthèse des états stationnaire hors cycle

Dans un premier temps, la dppf est mise en réaction avec un équivalent de (PhCN)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> pour former quantitativement le complexe DPPF-PdCl<sub>2</sub>, **1b** (Schéma 57, équation (1)). Ensuite, l'ajout de 4-méthylthiophénol ou de 4-trifluorothiophénol accompagné de triéthylamine permet de substituer les atomes de chlore pour former deux liaisons Pd–S et ainsi former quantitativement les états stationnaires hors cycle **2b** et **3b** (Schéma 57, équation (2)). Ces deux molécules sont donc facilement synthétisables à température ambiante comme l'ont montré Hartwig et coll. pour la synthèse de complexes stabilisés par le ligand Josiphos.<sup>54</sup> Une structure RX du complexe **3b** a pu être obtenue grâce à l'obtention de cristaux de ce complexe par diffusion lente d'heptane dans le dichlorométhane. Elle confirme la formation de ce complexe où l'on observe le Pd(II) qui est bien coordonné au deux atomes de phosphore de la structure ferrocénique et à deux atomes de soufre provenant des deux thiolates dans une géométrie plan carré (Schéma 58).

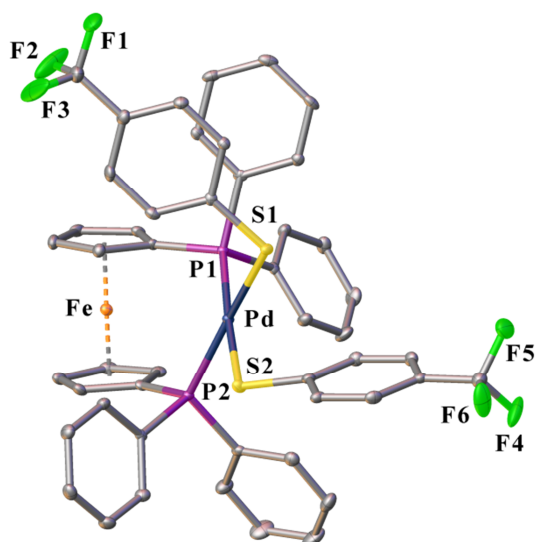


Schéma 58 : structure RX du complexe **3b**

Une fois synthétisé, le complexes dithiolate **2b** a tout d'abord été mis en réaction avec la 2-chloropyridine dans le toluène à 120 °C pendant 20h. (Figure 1)

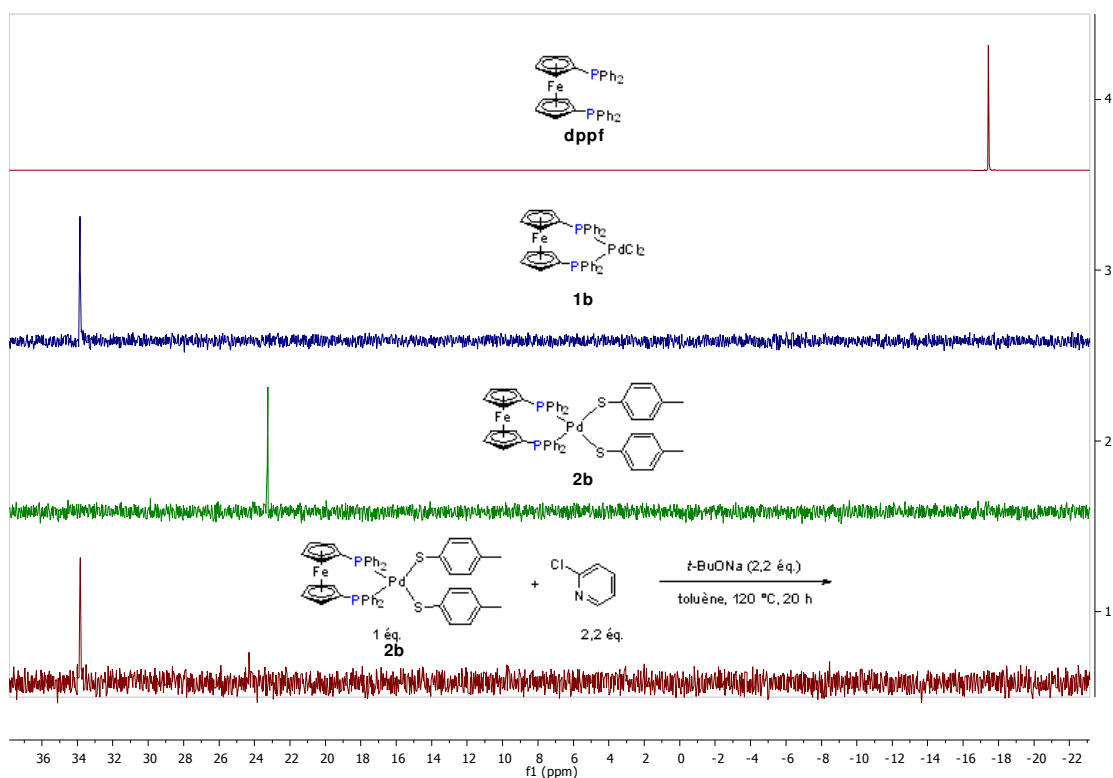


Figure 1 : RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz dans  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) de l'étude de stabilité du complexe **2b**

Le noyau du phosphore est très sensible en RMN  $^{31}\text{P}$ . Ainsi, il est possible d'observer différents espèces phosphorées ayant des déplacements chimiques en phosphore très différents. Le complexe **2b** portant les substituants méthyle forme après 20 h de réaction le

complexe DPPF-PdCl<sub>2</sub> **1b**. Cet état stationnaire hors cycle peut donc facilement rentrer dans le cycle catalytique pour former le thioéther correspondant lorsqu'une chloropyridine est utilisée. Ce thioéther est d'ailleurs parfaitement visible en RMN du proton.

Ensuite, le complexe **3b** pauvre en électrons (R = 4-CF<sub>3</sub>) est mis en réaction avec les dérivés chlorés et bromés dans les mêmes conditions (Figure 2).

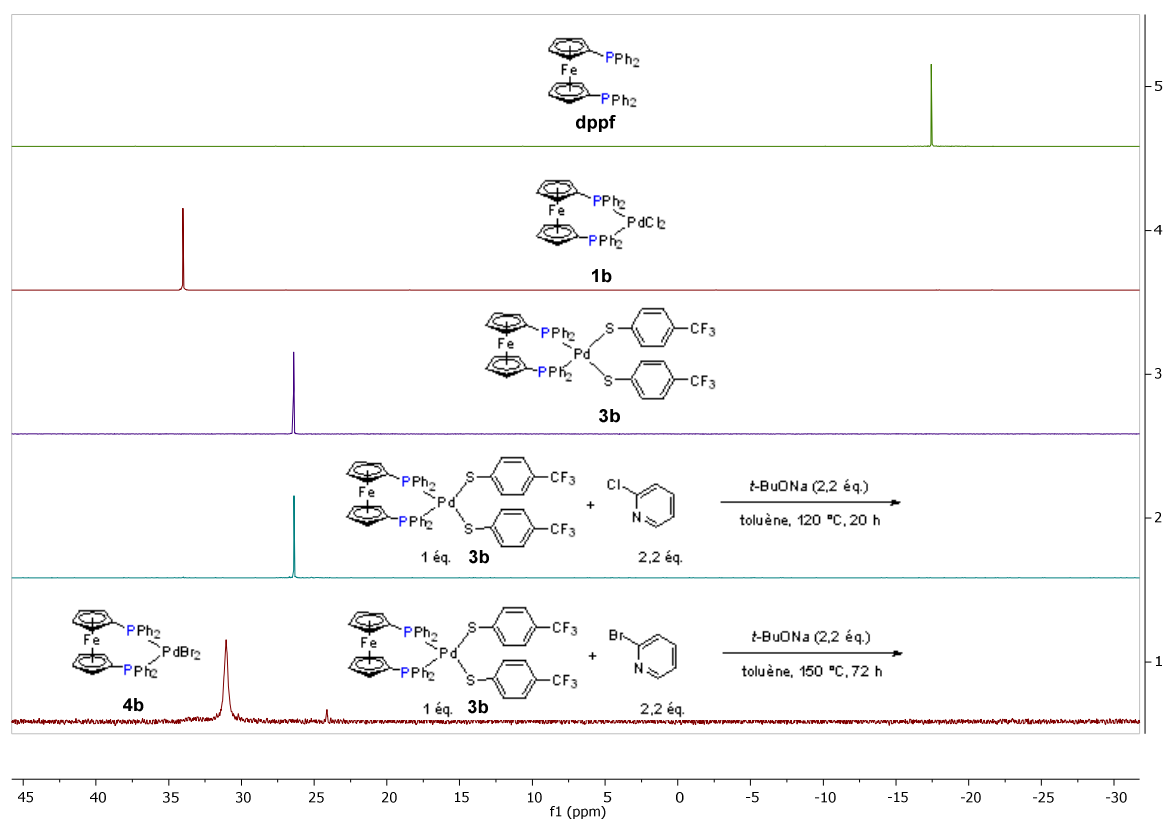


Figure 2 : RMN 31P (202 MHz dans CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) de l'étude de stabilité du complexe **3b**

Après 20 h de réaction à 120 °C, aucune réactivité n'est constatée lorsque la chloropyridine est utilisée. Cet état stationnaire est donc très stable dans ces conditions et pourrait ne pas entrer dans le cycle catalytique de couplage C–S. L'équilibre entre le complexe **3b**, le palladium(0) et la chloropyridine tend donc vers la formation du complexe dithiolate. En utilisant la 2-bromopyridine, la molécule **3b** réagit à 120 °C pendant 20 h pour former 40% de dppf-PdBr<sub>2</sub>. En augmentant la température à 150 °C pendant 72 h, une consommation complète du complexe dithiolate est constatée pour former le complexe bromé. Lorsque la 2-bromopyridine est mis en réaction, l'équilibre entre le complexe **3b**, le palladium(0) et la bromopyridine permet l'addition oxydante aux dépens de la disparition du complexe dithiolate. Dans ces conditions, ce complexe a la possibilité de rentrer dans le cycle catalytique pour former le thioéther.

Nous avons effectué la synthèse du complexe dppf-PdBr<sub>2</sub> au laboratoire pour confirmer que c'est bien cette molécule qui est formée lors de la réaction entre le complexe **3b** et la bromopyridine. Pour cela le complexe dppf-PdCl<sub>2</sub> a été mis en réaction avec du bromure de potassium, KBr, dans l'acétone à température ambiante (Schéma 59).

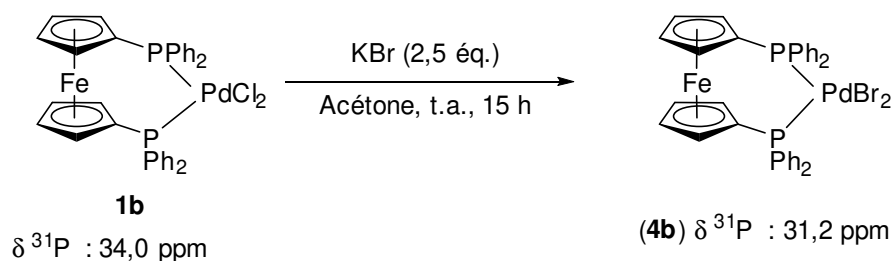


Schéma 59 : synthèse du complexe dppf-PdBr<sub>2</sub>

Une structure RX du complexe a été effectuée afin de confirmer la structure du complexe qui est là aussi de géométrie plan carré (Schéma 60). En solution, le complexe **4b** montre bien le déplacement chimique en RMN <sup>31</sup>P correspondant à celui détecté en fin de la réaction entre le dithiolate **3b** et la bromopyridine.

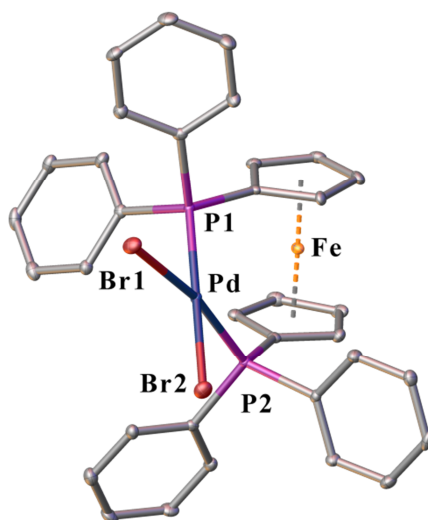


Schéma 60 : structure RX du complexe dppf-PdBr<sub>2</sub> **4b**

L'analyse RMN <sup>1</sup>H du brut de réaction est difficilement analysable et ne permet pas d'observer le thioéther **7a**. En RMN <sup>19</sup>F, le spectre du brut de réaction est mal résolu probablement à cause d'un manque de solubilité et ne correspond pas au spectre <sup>19</sup>F du thioéther attendu. Une filtration sur silice du brut de réaction a donc été effectuée avec comme éluant l'éther diéthylique. Le spectre RMN <sup>19</sup>F effectuée présente plusieurs singulets démontrant la formation de plusieurs produits qui peut être expliquée par un long temps de



réaction à une température de 150 °C. Un produit majoritaire est présent correspondant au thioéther **7a** qui a donc bien été formé durant la réaction entre le complexe thiolate **3b** et la 2-bromopyridine (Figure 3).

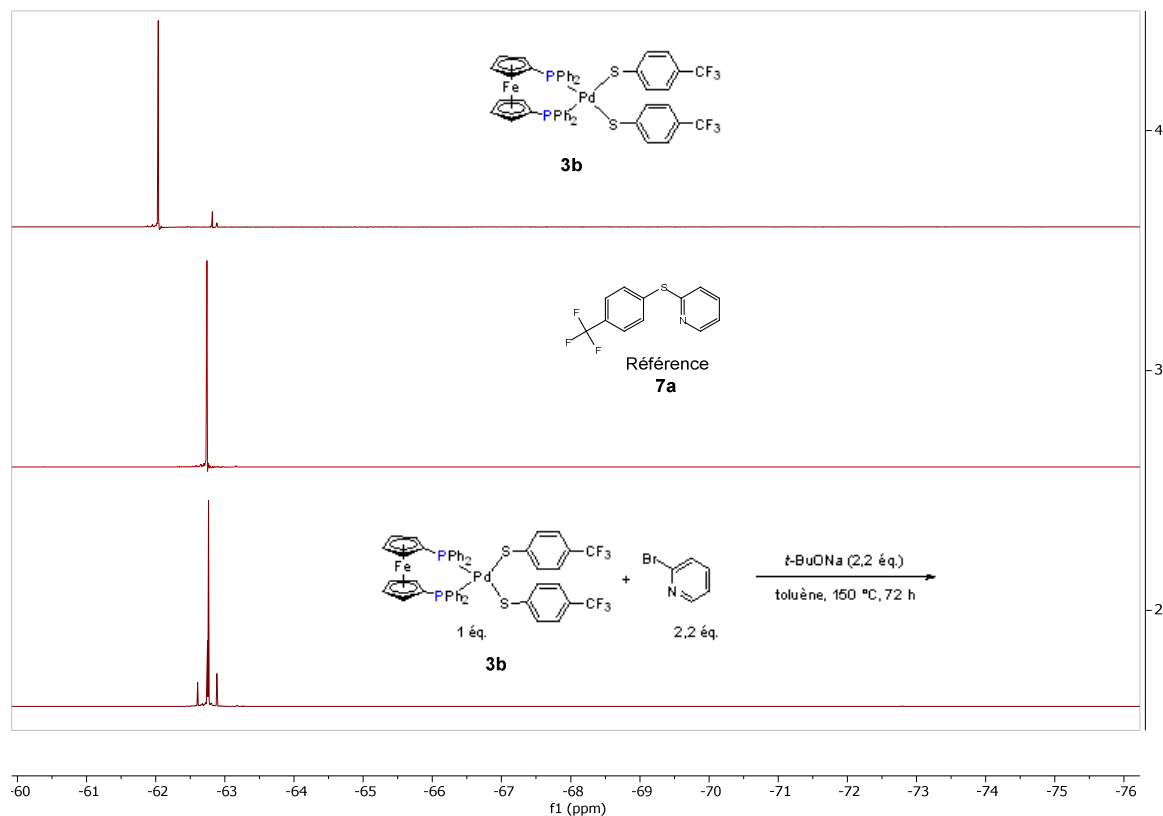


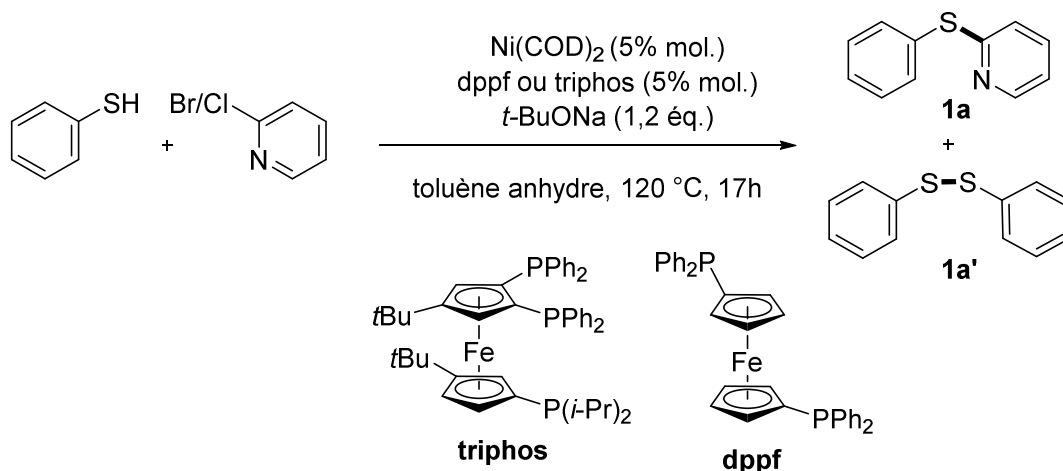
Figure 3 : RMN  $^{19}\text{F}$  (470 MHz dans  $\text{CDCl}_3$ ) de l'étude de stabilité du complexe **3b** après filtration sur silice

En conclusion, nous avons pu observer l'impact des ligands sur la stabilité des états stationnaires hors cycle ainsi que l'influence de la richesse électronique de ces états stationnaires. Avec la dppf, un état stationnaire hors cycle riche en électrons avec le *para*-méthylthiophénolate va être instable face à une 2-chloropyridine. Il va donc pouvoir rentrer dans le cycle catalytique pour former le thioéther correspondant. Par contre, lorsque le complexe est pauvre en électrons avec des substituants trifluorométhyle à la place des méthyles, aucune réaction n'est constatée en présence de 2-chloropyridine à 120 °C pendant 20 h. Cela montre que cet état stationnaire hors cycle est stable et qu'il ne va pas permettre l'addition oxydante de 2-chloropyridine. En revanche, il pourra réagir lorsque la 2-bromopyridine est utilisée pour former le thioéther souhaité. Ces résultats en conditions stœchiométriques concordent avec les résultats du développement de la réaction où la bromopyridine est utilisée lorsque les thioaryles sont très pauvres en électrons.

## IV. Travaux préliminaires sur le couplage C-S au nickel

Notre étude bibliographique a montré que la catalyse au nickel peut être une alternative d'intérêt à la catalyse au palladium.<sup>63-80</sup> L'intérêt du nickel augmentant fortement ces dernières années du fait de son faible coût et de sa grande abondance terrestre, nous avons réalisé plusieurs expériences exploratoires pour l'utilisation de ce métal dans un couplage entre un thiophénol et une halopyridine (Tableau 6).

Tableau 6 : tests de la catalyse au nickel pour la formation d'une liaison C-S



Entrée	Cl/Br	Ligand (5% mol.)	Ni(COD) <sub>2</sub> (X% mol.)	Conversion en <b>1a</b> <sup>a</sup>	Conversion en <b>1a'</b> <sup>a</sup>
1	Br	/	0%	0%	100%
2	Br	/	5%	41%	0%
3	Br	dppf	5%	76%	0%
4	Br	triphos	5%	65%	8%
5	Cl	dppf	5%	15%	43%

<sup>a</sup> Conversion RMN

Sans catalyseur, l'utilisation de la bromopyridine forme le disulfure **1a'** quantitativement (entrée 1). Avec l'utilisation du nickel, mais sans ligand additionnel, la conversion en thioéther est notable de 41% (entrée 2). En présence des ligands dppf ou triphos, la conversion en thioéther est respectivement augmentée de 76% et 65% (entrée 3 et 4) mais sans être complète. Les conditions utilisant le ligand dppf ne sont pas optimales pour

activer une liaison C–Cl, et l'utilisation de la chloropyridine fait chuter la conversion en thioéther à 15% (entrée 5).

Dans ces premiers essais, on peut observer qu'il est possible d'utiliser la catalyse au nickel pour un couplage C–S permettant la formation d'un thioéther d'hétéroaryle. Dans la bibliographie, aucun protocole n'est disponible concernant un développement plus étendu dans la synthèse de ce type de molécule. Seule une publication récente décrit quelques exemples de thioéthers d'hétéroaryle obtenus avec de bons rendements (60-99%) à partir d'hétéroaryles chlorés et en utilisant 5 à 10% de catalyseur nickel-phosphite Ni[P(*Op*-toly)]<sub>3</sub><sub>4</sub> en présence de 10 à 20 % de ligand Xantphos. Dans ces conditions deux équivalents de base et un équivalent de zinc comme réducteur sont également nécessaires.<sup>64</sup> Ces thioéthers ont été synthétisés seulement au départ du thiophénol. Pour un progrès notable dans le domaine, il serait intéressant d'élaborer un protocole efficace permettant d'activer des pseudo-halogènes (triflates, tosylates, *etc.*), ou des chlorures d'hétéroaryle dans des conditions douces et avec peu de nickel, puis de pouvoir effectuer un large développement de réaction en utilisant divers thioaryles. Ainsi, il serait intéressant de trouver des conditions qui permettent de diminuer la température de réaction et des essais de baisse de la charge catalytique. Des études sur différents ligands du laboratoire (mono-, di-, ou tétraphosphines ferrocéniques ; possiblement azotées (donc mixtes *P*, *N*) pourraient être effectuées afin d'augmenter la réactivité de ce système. Les ligands phosphines,<sup>63</sup> ou bases de Schiff,<sup>79</sup> ont l'air plus intéressants au niveau de la bibliographie pour augmenter la réactivité du système et ainsi pouvoir activer des liaisons C–Cl. Différentes bases utilisées dans la catalyse au nickel (*t*-BuOK ; Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ; KOH) et différents solvants (DMF ; THF ; 1,4-dioxane) devraient aussi être testés. Un ajout d'additif tel que le zinc peut être pris en compte pour ce type de couplage.

## V. Conclusion générale

L'objectif était de synthétiser des thioéthers d'hétéroaryle par un couplage C–S catalysé au palladium. Les travaux précédents effectués au sein du laboratoire ont permis ce type de couplage avec l'utilisation du ligand organométallique tétraphosphine *s*-dppf synthétisé au laboratoire. Ce ligand permet d'avoir une faible charge en palladium de 0,2 %. La synthèse de la *s*-dppf étant exigeante, il était préférable de parvenir à synthétiser les thioéthers avec un ligand commercial et peu cher. Le ligand bidentate dppf permet la formation satisfaisante de thioéthers avec une charge de palladium un peu plus élevée que précédemment. Dans ces conditions, de nombreux substituants donneurs et attracteurs sont

tolérés en position *ortho*, *méta* et *para*. Durant le développement de la réaction, nous avons constaté que les thiophénols très pauvres en électrons ne permettent pas la formation de la liaison C–S face à une chloropyridine. Mais, l'utilisation de la bromopyridine permet de synthétiser le thioéther. Nous nous sommes donc penchés sur cette différence de réactivité en étudiant les états stationnaires hors cycle se formant durant le couplage.

En effet, des travaux théoriques (DFT) antécédents dans notre groupe avaient permis de conclure que la performance du couplage dépend de la capacité des états stationnaires thiolate (hors cycle) de prendre le cours du cycle catalytique de couplage C–S afin de former le thioéther visé. Lorsqu'un complexe de palladium(II) est utilisé, l'état stationnaire dithiolate formé est de type Pd(L)(SR)<sub>2</sub>. Ces complexes ont donc été étudiés avec le ligand dppf et la *s*-dppf. Avec le ligand bidentate dppf, un complexe riche en électrons mis en réaction avec une chloropyridine dans les conditions du couplage va réagir pour reformer le complexe Pd(L)Cl<sub>2</sub>. Mais, un complexe pauvre en électrons sera inactif dans les mêmes conditions alors que face à une bromopyridine, le complexe réagit pour former Pd(L)Br<sub>2</sub>. Cela explique que lors de l'utilisation de la chloropyridine face à un thiophénol très pauvre en électrons, l'état stationnaire se formant hors du cycle est stable et ne réagit plus rendant le couplage C–S impossible.

Concernant une ouverture possible sur ces travaux, l'utilisation du nickel comme catalyseur est intéressante. En effet, le nickel étant moins cher et plus abondant sur Terre que le palladium, une augmentation de l'intérêt pour ce catalyseur a été constaté ces dernières années. Des travaux préliminaires ont été effectués montrant qu'il est possible de synthétiser des thioéthers d'hétéroaryle avec du Ni(COD)<sub>2</sub> accompagné du ligand dppf à partir de bromopyridine. Mais, de nombreux axes d'amélioration sont à explorer comme le changement de ligand, de catalyseur ou de solvant.

## **C. *Partie expérimentale***

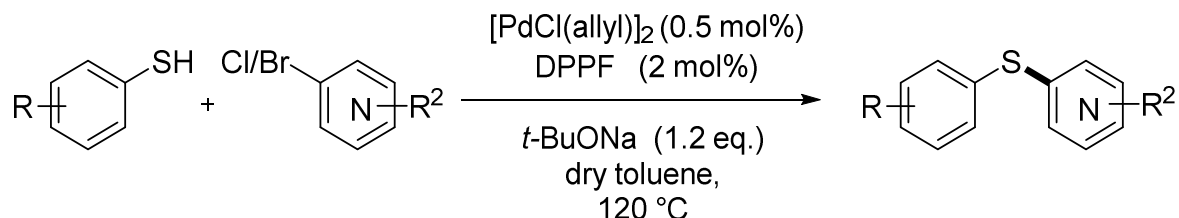
---

### **General conditions**

All reagents were purchased from commercial suppliers and used without purifications. All reactions were performed in Schlenk tubes. <sup>1</sup>H (300 or 500 MHz), <sup>13</sup>C (75 or 125 MHz), <sup>19</sup>F (470 MHz), <sup>31</sup>P NMR (202 MHz), spectra were recorded on Bruker AVANCE III instrument in CDCl<sub>3</sub> or CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> solutions. Chemical shifts are reported in ppm relative to CDCl<sub>3</sub> (<sup>1</sup>H: 7.26 and <sup>13</sup>C: 77.2) or CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (<sup>1</sup>H: 5.32 and <sup>13</sup>C: 58.8) and coupling

constants  $J$  are given in Hz. High resolution mass spectra (HRMS) were obtained on a Thermo LTQ-Orbitrap XL with ESI source. Flash chromatography was performed on silica gel (230-400 mesh). Elemental analysis experiments were performed on Thermo Electron Flash EA 1112 Series.

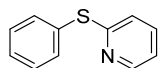
### C–S cross-coupling reaction



As a typical experiment, thiophenol (0.95 mL, 10 mmol), 2-chloropyridine (1.03 mL, 10 mmol),  $[\text{PdCl}(\text{allyl})_2]$  (0.018 g, 0.05 mmol), dppf (0.095 g, 0.2 mmol), and  $t\text{-BuONa}$  (1.1532 g, 12 mmol) were introduced into a Schlenk tube equipped with a magnetic stirring bar. The Schlenk tube was purged several times with argon, then toluene (40 mL, 0.125 M) was added, and the Schlenk tube was placed in an oil bath at 120 °C. The reactants were allowed to stirring during 17 h. At room temperature, the reaction mixture was then filtered on silica gel plug, washed with diethylether and the organic layer was reduced. The crude material was analyzed by NMR to determine the conversion and then was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate-Heptane) to afford the corresponding product.

#### **2-(phenylsulfanyl)pyridine (1a):**

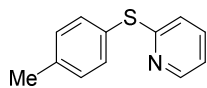
The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate-Heptane = 1:9) to afford **1a** (red oil) in 83% (1.150 g) yield.



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  (ppm) = 8.42 (ddd,  $J$  = 4.9, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.34 (m, 4H), 6.98 (ddd,  $J$  = 7.5, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 6.88 (dt,  $J$  = 8.1, 1.0 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  (ppm) = 161.6, 149.6, 136.8, 135.0, 131.1, 129.7, 129.2, 121.4, 120.0.

#### **2-((4-methylphenyl)sulfanyl)pyridine (2a):**



The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate-Heptane = 1:9) to afford **2a** (white solid) in 83% yield.

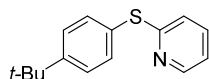
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.41 (ddd,  $J$  = 4.9, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.42 (ddd,  $J$  = 8.1, 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 6.96 (ddd,  $J$  = 7.4, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 6.84 (dt,  $J$  = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 162.2, 149.5, 139.5, 136.6, 135.3, 130.5, 127.2, 120.9, 119.6, 21.3.

### 2-((4-*tert*-butylphenyl)sulfanyl)pyridine (**3a**):

The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate-Heptane = 2:8) to afford **3a** (white solid) in 90% (1.100 g) yield.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.42 (ddd,  $J$  = 4.9, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 3H), 6.97 (ddd,  $J$  = 7.4, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 6.87 (dt,  $J$  = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H).



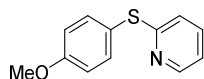
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 162.2, 152.6, 149.6, 136.8, 134.9, 127.5, 126.9, 121.2, 119.8, 34.9, 31.4.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NS}$ : C 74.03, H 7.04, N 5.76. Found: C 73.06, H 6.96, N 5.60.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NS}$ : 244.116. Found:  $m/z$  = 244.115.

### 2-((4-methoxyphenyl)sulfanyl)pyridine (**4a**):

The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate-Heptane = 3:7) to afford **4a** (white solid) in 85% (0.921 g) yield.

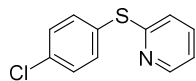


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.41 (ddd,  $J$  = 4.9, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 2H), 7.43 (td,  $J$  = 8.1, 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.02 – 6.92 (m, 3H), 6.79 (dt,  $J$  = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 162.9, 160.8, 149.5, 137.3, 136.7, 121.2, 120.5, 119.5, 115.4, 55.5.

**2-((4-chlorophenyl)sulfanyl)pyridine (5a):**

The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate-Heptane = 2:8) to afford **5a** (brown oil) in 87% (0.962 g) yield.

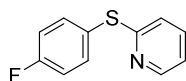


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.41 (ddd,  $J$  = 4.9, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.62 – 7.44 (m, 3H), 7.42 – 7.31 (m, 2H), 7.01 (ddd,  $J$  = 7.5, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 6.93 (dt,  $J$  = 8.1, 1.0 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 160.6, 149.8, 136.9, 136.1, 135.4, 129.9, 129.8, 121.7, 120.3.

**2-((4-fluorophenyl)sulfanyl)pyridine (6a):**

The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate-Heptane = 3:7) to afford **6a** (brown oil) in 82% (1.640 g) yield.



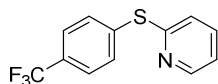
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.41 (ddd,  $J$  = 5.0, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.46 (ddd,  $J$  = 8.0, 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 2H), 6.99 (ddd,  $J$  = 7.5, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 6.86 (dt,  $J$  = 8.0, 1.9 Hz, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = -111.4.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 165.1 (d,  $J$  = 249.8 Hz), 161.4, 149.7, 137.5 (d,  $J$  = 8.5 Hz), 136.9, 126.2 (d,  $J$  = 3.5 Hz), 121.1, 120.1, 117.1 (d,  $J$  = 22.0 Hz).

**2-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfanyl)pyridine (7a):**

2-bromopyridine was used instead of 2-chloropyridine. The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate-Heptane = 2:8) to afford **7a** (colorless oil) in 72% (0.370 g) yield.



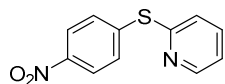
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.47 (ddd,  $J$  = 4.8, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 4H), 7.55 (ddd,  $J$  = 8.1, 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 2H).

$^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = -62.7.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 158.8, 150.0, 137.2, 137.1, 133.6, 130.1 (q,  $J$  = 32.0 Hz), 126.2 (q,  $J$  = 3.8 Hz), 123.8 (q,  $J$  = 272.2 Hz), 123.1, 121.0.

**2-((4-nitrophenyl)sulfanyl)pyridine (8a):**

2-iodopyridine was used instead of 2-chloropyridine. The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate-Heptane = 2:8) to afford **8** (yellow solid) in 63% (0.290 g) yield.

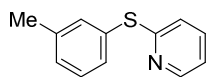


$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.52 (ddd,  $J$  = 4.8, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.21 – 8.17 (m, 2H), 7.63 (td,  $J$  = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.31 (dt,  $J$  = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.19 (ddd,  $J$  = 7.6, 4.9, 1.1 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 156.7, 150.6, 147.1, 142.5, 137.5, 132.0, 125.0, 124.3, 122.1.

**2-((3-methylphenyl)sulfanyl)pyridine (9a):**

The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate-Heptane = 2:8) to afford **9a** (brown oil) in 86% (1.720 g) yield.

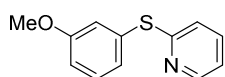


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.42 (ddd,  $J$  = 4.9, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 3H), 7.31 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 6.98 (ddd,  $J$  = 7.5, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 6.88 (dt,  $J$  = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 161.9, 149.6, 139.6, 136.8, 135.6, 132.1, 130.7, 130.1, 129.5, 121.4, 119.9, 21.4.

**2-((3-methoxyphenyl)sulfanyl)pyridine (10a):**

2-bromopyridine was used instead of 2-chloropyridine. The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate-Heptane = 2:8) to afford **10a** (brown oil) in 87% (0.379 g) yield.



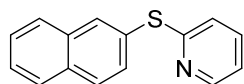
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.42 (ddd,  $J$  = 4.8, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (td,  $J$  = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.32 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 7.05 – 6.86 (m, 3H), 3.80 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 161.5, 160.3, 149.7, 136.9, 132.2, 130.5, 127.1, 121.6, 120.0, 119.8, 115.3, 55.5.



**2-((2-naphtalene)sulfanyl)pyridine (11a):**

The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate-Heptane = 2:8) to afford **11a** (orange solid) in 74% (1.900 g) yield.

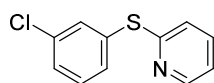


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.47 (ddd,  $J$  = 4.9, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.18 – 8.14 (m, 1H), 7.97 – 7.82 (m, 3H), 7.62 (dd,  $J$  = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.45 (ddd,  $J$  = 8.1, 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.02 (ddd,  $J$  = 7.5, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 6.94 (dt,  $J$  = 8.1, 1.0 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 161.6, 149.8, 136.8, 134.6, 134.0, 133.3, 131.5, 129.4, 128.4, 128.0, 127.9, 127.3, 126.8, 121.6, 120.1.

**2-((3-chlorophenyl)sulfanyl)pyridine (12a):**

The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate-Heptane = 2:8) to afford **12a** (brown oil) in 73% (0.814 g) yield.

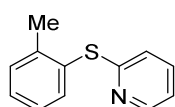


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.44 (ddd,  $J$  = 4.9, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 2H), 7.39 – 7.28 (m, 2H), 7.04 (ddd,  $J$  = 7.5, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 6.99 (dt,  $J$  = 8.1, 1.0 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 160.0, 149.9, 137.0, 135.1, 134.1, 133.4, 132.5, 130.6, 129.1, 122.2, 120.6.

**2-((2-methylphenyl)sulfanyl)pyridine (13a):**

The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate-Heptane = 5:5) to afford **13a** (brown oil) in 95% (1.910 g) yield.

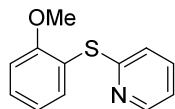


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.32 (ddd,  $J$  = 4.9, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (ddd,  $J$  = 8.1, 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.21 – 7.08 (m, 1H), 6.87 (ddd,  $J$  = 7.4, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 6.61 (dt,  $J$  = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 161.3, 149.6, 142.9, 136.7, 136.6, 131.0, 129.9, 129.9, 127.1, 120.4, 119.6, 20.9.

**2-((2-methoxyphenyl)sulfanyl)pyridine (14a):**

The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate-Heptane = 2:8) to afford **14a** (orange solid) in 56% (1.230 g) yield.

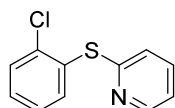


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.40 (ddd,  $J$  = 4.9, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.66 – 7.53 (m, 1H), 7.50 – 7.35 (m, 2H), 7.09 – 6.91 (m, 3H), 6.82 (dt,  $J$  = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 161.0, 159.9, 149.5, 137.1, 136.5, 131.4, 121.5, 121.1, 119.7, 118.9, 111.7, 56.1.

**2-((2-chlorophenyl)sulfanyl)pyridine (15a):**

The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate-Heptane = 2:8) to afford **15a** (brown oil) in 73% (1.660 g) yield.

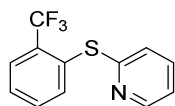


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.43 (ddd,  $J$  = 4.9, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 2H), 7.39 – 7.24 (m, 2H), 7.02 (ddd,  $J$  = 7.5, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 6.91 (dt,  $J$  = 8.1, 1.0 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 159.2, 149.9, 138.7, 136.9, 136.7, 130.6, 130.5, 130.5, 127.7, 121.0, 120.4.

**2-((2-(trifluoromethyl)phenyl)sulfanyl)pyridine (16a):**

2-bromopyridine was used instead of 2-chloropyridine. The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate-Heptane = 2:8) to afford **16a** (yellow oil) in 75% (0.380 g) yield.



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.42 (ddd,  $J$  = 4.9, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.86 – 7.78 (m, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 1H), 7.63 – 7.40 (m, 3H), 7.03 (ddd,  $J$  = 7.5, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 6.90 (dt,  $J$  = 8.1, 1.0 Hz, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = -60.4.

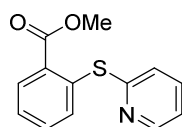
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 160.1, 149.7, 138.5, 137.0, 133.3 (q,  $J$  = 30.1 Hz), 132.6, 130.5, 129.2, 127.3 (q,  $J$  = 5.5 Hz), 123.5 (q,  $J$  = 273.9 Hz), 122.5, 120.6.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{NS}$ : C 56.47 H 3.16, N 5.49. Found: C 56.26, H 1.14, N 5.57.

HRMS + p ESI (m/z) [M+H<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>NS: 256.041. Found: m/z = 256.041.

### 2-((2-(methylester)phenyl)sulfanyl)pyridine (**17a**):

2-bromopyridine was used instead of 2-chloropyridine. The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate-Heptane = 2:8) to afford **17a** (yellow oil) in 73% (0.350 g) yield.

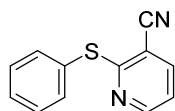


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.39 (ddd, *J* = 4.9, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.79 (ddd, *J* = 7.6, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 8.0, 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.33 – 7.09 (m, 4H), 7.01 (ddd, *J* = 7.5, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 167.2, 158.6, 150.2, 137.2, 135.7, 132.9, 132.2, 132.0, 130.9, 127.2, 125.6, 121.5, 52.4.

### 2-(phenylsulfanyl)-3-(carbonitril)pyridine (**18a**):

The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate-Heptane = 3:7) to afford **18a** (white solid) in 78% (1.650 g) yield.

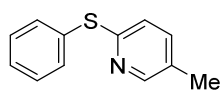


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.47 (dd, *J* = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.65 – 7.51 (m, 2H), 7.52 – 7.37 (m, 3H), 7.10 (dd, *J* = 7.7, 4.9 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 162.9, 152.6, 141.0, 135.4, 129.6, 129.4, 128.3, 119.6, 115.5, 107.3.

### 2-(phenylsulfanyl)-5-methyl-pyridine (**19a**):

The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate-Heptane = 2:8) to afford **19a** (brown oil) in 87% (0.352 g) yield.

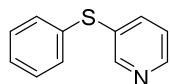


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.28 (dd, *J* = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 7.66 – 7.54 (m, 2H), 7.47 – 7.37 (m, 3H), 6.82 (ddd, *J* = 5.1, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 6.75 – 6.70 (m, 1H), 2.20 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 161.1, 149.4, 148.2, 134.9, 131.4, 129.7, 129.0, 122.2, 121.4, 21.2.

**3-(phenylsulfanyl)pyridine (20a):**

The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate-Heptane = 3:7) to afford **20a** (colorless oil) in 65% (1.220 g) yield.

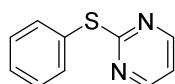


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.55 (dd,  $J$  = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.44 (dd,  $J$  = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.42 – 7.21 (m, 5H), 7.19 (ddd,  $J$  = 8.0, 4.8, 0.9 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 151.0, 147.8, 137.9, 133.9, 133.6, 131.8, 129.5, 127.9, 123.9.

**2-(phenylsulfanyl)pyrimidine (21a):**

2-bromopyrimidine was used instead of 2-chloropyrimidine. The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate-Heptane = 3:7) to afford **21a** (yellow solid) in 68% (0.255 g) yield.



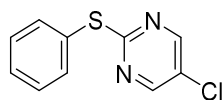
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.48 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 7.74 – 7.57 (m, 2H), 7.51 – 7.40 (m, 3H), 6.96 (dd,  $J$  = 4.9, 4.9 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 173.0, 157.7, 135.4, 129.5, 129.5, 129.4, 117.1.

**2-(phenylsulfanyl)-5-chloro-pyrimidine (22a):**

2,5-bischloropyrimidine was used. The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate/Heptane = 2:8) to afford **22a** (colorless oil) in 84% (0.375) yield.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.44 (s, 2H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 3H).



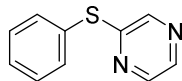
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 170.7, 156.1, 135.4, 129.7, 129.5, 129.2, 127.2.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{S}$ : C 53.94 H 3.17, N 12.58, S 14.40. Found: C 54.03, H 2.91, N 12.33, S 14.98.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_2\text{S}$ : 223.008. Found:  $m/z$  = 223.009.

**2-(phenylsulfanyl)pyrazine (23a):**

The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate/Heptane = 2:8) to afford **23a** (brown oil) in 86% (1.560 g) yield.

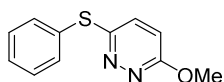


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.38 – 8.29 (m, 1H), 8.23 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.67 – 7.54 (m, 2H), 7.50 – 7.38 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 158.8, 143.9, 142.9, 140.3, 135.2, 129.9, 129.8, 129.1.

**6-methoxy-3-(phenylsulfanyl)pyridazine (24a):**

The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate/Heptane = 3:7) to afford **24a** (orange solid) in 68% (1.490 g) yield.

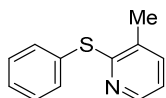


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 7.62 – 7.52 (m, 2H), 7.45 – 7.34 (m, 3H), 7.08 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 6.80 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 163.7, 158.7, 134.5, 130.8, 129.8, 129.4, 129.2, 118.3, 55.0.

**2-(phenylsulfanyl)-3-methyl-pyridine (26a):**

2-bromo-3-methylpyridine was used instead of 2-chloro-3-methylpyridine. The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate/Heptane = 3:8) to afford **26a** (yellow oil) in 75% (1.507 g) yield.



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.24 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 4H), 6.98 (dd,  $J$  = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 157.7, 147.4, 137.3, 134.0, 132.2, 131.8, 129.2, 128.2, 120.7, 19.3.

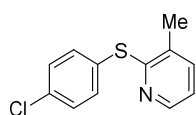
Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NS}$ : C 71.61 H 5.51, N 6.96. Found: C 71.42, H 5.26, N 7.25.

HRMS + p ESI (m/z)  $[\text{M}+\text{H}^+]$  Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NS}$ : 202.068. Found: m/z

= 202.068.

### 2-((4-chlorophenyl)sulfanyl)-3-methyl-pyridine (**27a**):

2-bromo-3-methylpyridine was used instead of 2-chloro-3-methylpyridine. The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate/Heptane = 1:9) to afford **32a** (white solid) in 77% (0.912 g) yield.



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.23 (dd,  $J$  = 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 3H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.00 (dd,  $J$  = 7.5, 4.7 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).

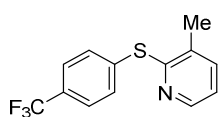
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 157.1, 147.3, 137.7, 135.5, 134.6, 132.2, 129.9, 129.4, 120.9, 19.2.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNS}$ : C 61.14 H 4.28, N 5.94. Found: C 61.11, H 4.17, N 5.91.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NS}$ : 236.029. Found:  $m/z$  = 236.029.

### 2-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfanyl)-3-methyl-pyridine (**28a**):

2-bromo-3-methylpyridine was used instead of 2-chloro-3-methylpyridine. The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate/Heptane = 1:9) to afford **28a** (brown solid) in 54% (0.730 g) yield.



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.28 (dd,  $J$  = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.55 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J$  = 7.5, 4.7 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H).

$^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = -62.7.

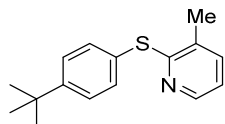
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 156.0, 147.5, 137.9, 137.4, 133.1, 132.8, 129.7 (q,  $J$  = 33.0 Hz), 125.9 (q,  $J$  = 3.7 Hz), 124.2 (q,  $J$  = 272.2 Hz), 121.6, 19.3.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NS}$ : C 57.98 H 3.74, N 5.20. Found: C 62.71, H 4.09, N 5.54.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NS}$ : 270.056. Found:  $m/z$  = 270.056.

**2-((4-*tert*-butylphenyl)sulfanyl)-3-methyl-pyridine (29a):**

2-bromo-3-methylpyridine was used instead of 2-chloro-3-methylpyridine. The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate/Heptane = 1 : 9) to afford **29a** (yellow oil) in 87% (1.120 g) yield.

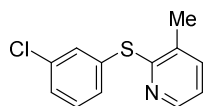


$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.23 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.33 (m, 5H), 6.96 (dd,  $J$  = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 158.1, 151.3, 147.4, 137.2, 133.8, 131.9, 128.1, 126.3, 120.5, 34.8, 31.4, 19.3.

**2-((3-chlorophenyl)sulfanyl)-3-methyl-pyridine (30a):**

2-bromo-3-methylpyridine was used instead of 2-chloro-3-methylpyridine. The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate/Heptane = 1:9) to afford **30a** (brown solid) in 62% (0.740 g) yield.



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.26 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 7.29 (dd,  $J$  = 4.9, 1.6 Hz, 2H), 7.02 (dd,  $J$  = 7.5, 4.7 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 156.7, 147.6, 137.6, 134.7, 134.0, 133.3, 132.5, 131.7, 130.1, 128.2, 121.2, 19.2.

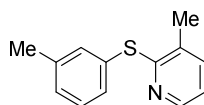
Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNS}$ : C 61.14 H 4.28, N 5.94.

Found: C 61.24, H 4.14, N 6.20.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClNS}$ : 258.030. Found:  $m/z$  = 258.030.

**2-((3-methylphenyl)sulfanyl)-3-methyl-pyridine (31a):**

2-bromo-3-methylpyridine was used instead of 2-chloro-3-methylpyridine. The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate/Heptane = 1: 9) to afford **31a** (yellow oil) in 86% (0.926 g) yield.



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.24 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 7.39 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 2H),

7.15 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 7.5, 4.7$  Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

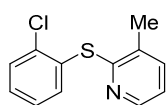
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 157.9, 147.5, 138.9, 137.3, 134.5, 132.2, 131.5, 131.1, 129.1, 129.0, 120.7, 21.5, 19.3.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NS}$ : C 72.52 H 6.09, N 6.51. Found: C 72.57, H 6.39, N 6.76.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NS}$ : 216.084. Found:  $m/z = 216.084$ .

### 2-((2-chlorophenyl)sulfanyl)-3-methyl-pyridine (**32a**):

2-bromo-3-methylpyridine was used instead of 2-chloro-3-methylpyridine. The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate/Heptane = 2:8) to afford **32a** (white solid) in 82% (1.938 g) yield.



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.24 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.47 (ddd,  $J = 7.5, 4.9, 1.7$  Hz, 2H), 7.43 (ddd,  $J = 7.5, 1.8, 0.9$  Hz, 1H), 7.29 (td,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.24 (td,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 7.5, 4.8$  Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

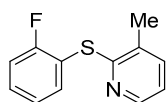
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 156.4, 147.6, 137.8, 137.6, 135.5, 132.8, 131.5, 130.2, 129.5, 127.3, 121.1, 19.3.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNS}$ : C 61.14 H 4.28, N 5.94. Found: C 61.50, H 4.14, N 5.70.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClNS}$ : 236.030. Found:  $m/z = 236.030$ .

### 2-((2-fluorophenyl)sulfanyl)-3-methyl-pyridine (**33a**):

2-bromo-3-methylpyridine was used instead of 2-chloro-3-methylpyridine. The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate/Heptane = 2:8) to afford **33a** (white solid) in 64% (0.700 g) yield.



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.17 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.53 (td,  $J = 7.3, 1.8$  Hz, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 6.96 (dd,  $J = 7.4, 4.8$  Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).



$^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = -106.2.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 162.9 (d,  $J$  = 248.0 Hz), 156.5, 147.4, 137.2, 136.7, 131.4, 131.0 (d,  $J$  = 8.1 Hz), 124.7 (d,  $J$  = 3.8 Hz), 120.6, 118.5 (d,  $J$  = 18.2 Hz), 116.1 (d,  $J$  = 23.0 Hz), 19.1.

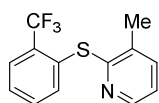
Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FNS}$ : C 65.73 H 4.60, N 6.39.  
Found: C 65.41, H 4.41, N 6.24.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FNS}$ : 220.059. Found:  $m/z$  = 220.059.

### 2-((2-(trifluoromethyl)phenyl)sulfanyl)-3-methyl-pyridine (34a):

2-bromo-3-methylpyridine was used instead of 2-chloro-3-methylpyridine. The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate/Heptane = 2:8) to afford **34a** (white solid) in 68% (0.821 g) yield.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.21 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.00 (dd,  $J$  = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H).



$^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = -60.5.

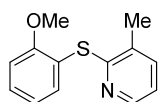
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 157.0, 147.5, 137.6, 137.5, 132.6, 132.4 (q,  $J$  = 30.0 Hz), 132.0, 131.4, 128.2, 127.1 (q,  $J$  = 5.6 Hz), 123.6 (q,  $J$  = 275.0 Hz), 121.2, 19.2.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NS}$ : C 57.98 H 3.74, N 5.20.  
Found: C 57.84, H 3.86, N 5.03.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NS}$ : 270.056. Found:  $m/z$  = 270.055.

### 2-((2-methoxyphenyl)sulfanyl)-3-methyl-pyridine (35a):

2-bromo-3-methylpyridine was used instead of 2-chloro-3-methylpyridine. The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate/Heptane = 2:8) to afford **35a** (grey solid) in 65% (1.507 g) yield.



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.20 (ddd,  $J$  = 4.8, 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J$  = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 6.99 – 6.90

(m, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 159.3, 157.2, 147.2, 137.0, 135.5, 132.0, 130.0, 121.1, 120.2, 119.7, 111.5, 56.0, 19.2.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NOS}$ : C 67.50 H 5.67, N 6.06.

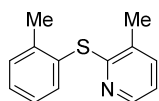
Found: C 67.21, H 5.64, N 5.90.

HRMS + p ESI (*m/z*) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NOS}$ : 232.079. Found: *m/z* = 232.078.

### 2-((2-methylphenyl)sulfanyl)-3-methyl-pyridine (36a):

2-bromo-3-methylpyridine was used instead of 2-chloro-3-methylpyridine. The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate/Heptane = 1:9) to afford **36a** (white solid) in 72% (0.775 g) yield.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.19 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.38 (ddd,  $J = 7.5, 1.8, 0.9$  Hz, 1H), 7.32 – 7.29 (m, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 6.94 (dd,  $J = 7.5, 4.8$  Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).



$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) 157.7, 147.4, 142.2, 137.1, 135.4, 131.7, 130.7, 130.6, 129.0, 126.6, 120.2, 21.0, 19.2.

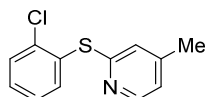
Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NS}$ : C 72.52 H 6.09, N 6.51.

Found: C 72.32, H 5.94, N 6.33.

HRMS + p ESI (*m/z*) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NS}$ : 216.084. Found: *m/z* = 216.084.

### 2-((2-chlorophenyl)sulfanyl)-4-methyl-pyridine (37a):

2-bromo-4-methylpyridine was used instead of 2-chloro-4-methylpyridine. The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate/Heptane = 0.5:9.5) to afford **37a** (colorless oil) in 50% (0.588 g) yield.



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.31 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 1H), 7.34 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.28 (td,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.25 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 158.7, 149.7, 148.3, 138.4, 136.4, 131.1, 130.5, 130.3, 127.6, 123.0, 121.9, 21.1.

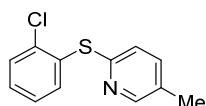
Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNS}$ : C 61.14 H 4.28, N 5.94.  
Found: C 61.41, H 4.20, N 6.36.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClNS}$ : 236.029. Found:  $m/z$  = 236.029.

### 2-((2-chlorophenyl)sulfanyl)-5-methyl-pyridine (38a):

2-bromo-5-methylpyridine was used instead of 2-chloro-4-methylpyridine. The crude material was purified by silica gel column chromatography (Ethyl acetate/Heptane = 0.5:9.5) to afford **38a** (yellow oil) in 60% (1.4 g) yield.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.31 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J$  = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (ddd,  $J$  = 8.1, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.31 (td,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 6.92 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H).



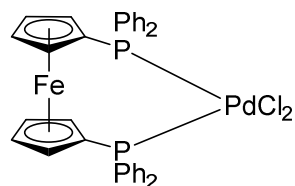
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 155.3, 150.5, 137.9, 137.8, 135.7, 131.9, 130.5, 130.5, 130.0, 127.6, 122.7, 18.1.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNS}$ : C 61.14 H 4.28, N 5.94.  
Found: C 61.38, H 4.21, N 6.37.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClNS}$ : 236.029. Found:  $m/z$  = 236.029.

### Complex synthesis :

#### dppf-PdCl<sub>2</sub> (1b):

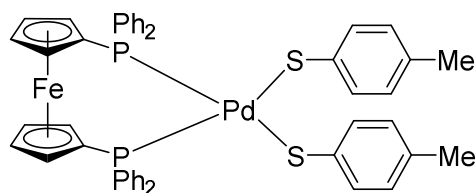


dppf (300 mg, 0.54 mmol) was diluted in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) and  $\text{bis}(\text{CH}_3\text{CN})\text{PdCl}_2$  (140 mg, 0.54 mmol) was added. Mixture was stirred at room temperature during 17 hours. Then, solvent was reduced to obtain dppf-PdCl<sub>2</sub> (red solid) in 100% (0.390 g) yield.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*<sub>2</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.94 – 7.83 (m, 8H), 7.58 – 7.49 (m, 4H), 7.48 – 7.38 (m, 8H), 4.41 (s, 4H), 4.21 (q,  $J$ =1.8 Hz, 4H).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz, Methylene Chloride-*d*2)  $\delta$  (ppm) = 34.0.

**dppf-Pd(S-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (2b):**

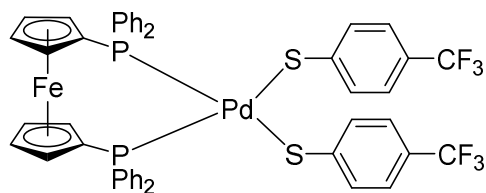


dppf-PdCl<sub>2</sub> **1b** (0.11 mmol) and 4-methylbenzenethiol (2.2 eq.) was diluted in toluene (5 mL) and triethylamine (2.2 eq.) was added. Reaction was stirred at room temperature during 17 hours.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Methylene Chloride-*d*2)  $\delta$  (ppm) = 7.79 – 7.71 (m, 7H), 7.42 – 7.35 (m, 6H), 7.33 – 7.27 (m, 7H), 7.07 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 4H), 6.61 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 4H), 4.29 (s, 4H), 4.10 (s, 4H), 2.14 (s, 6H).

$^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz, Methylene Chloride-*d*2)  $\delta$  (ppm) = 23.3.

**dppf-Pd(S-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (3b):**



dppf-PdCl<sub>2</sub> **1b** (0.16 mmol) and 4-trifluorothiophenol (2 eq.) was diluted in toluene (5 mL) and triethylamine (2 eq.) was added. Reaction was stirred at room temperature during 17 hours. Then, solvent was removed and the crude mixture was diluted in 10 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed with sat. aq. solution of NaHCO<sub>3</sub> (3 x 10 mL). The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>. Solvent was removed under reduced pressure to obtain **3b** (orange solid) in 100% (0.162 g) yield.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*2)  $\delta$  (ppm) = 7.81 – 7.74 (m, 8H), 7.46 (q,  $J$ =6.9 Hz, 4H), 7.36 (t,  $J$ =8.0, 6.7 Hz, 8H), 7.12 (d,  $J$ =8.1 Hz, 4H), 6.95 (d,  $J$ =8.2 Hz, 4H), 4.39 (t,  $J$ =1.9 Hz, 4H), 4.20 (q,  $J$ =1.8 Hz, 4H).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz, Methylene Chloride-*d*2)  $\delta$  (ppm) = 26.4.

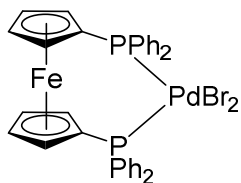
$^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz, Methylene Chloride-*d*2)  $\delta$  (ppm) = -62.1.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Methylene Chloride-*d*2)  $\delta$  (ppm) = 206.8, 151.9, 135.1 (t,  $J$  = 5.8 Hz), 132.7 (t,  $J$  = 2.4 Hz), 131.3, 128.3 (t,  $J$  = 5.3 Hz), 123.5 (q,  $J$  = 3.6 Hz), 76.2 (t,  $J$  = 5.1 Hz), 73.8 (t,  $J$  = 3.4 Hz).

Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>48</sub>H<sub>36</sub>F<sub>6</sub>FeP<sub>2</sub>PdS<sub>2</sub>: C 56.79 H 3.57. Found: C 55.31, H 3.75.

HRMS + p ESI (m/z) [M+Na<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>48</sub>H<sub>36</sub>F<sub>6</sub>FeP<sub>2</sub>PdS<sub>2</sub>Na: 1036.991. Found: m/z = 1036.994.

**dppf-PdBr<sub>2</sub> (4b) :**



**1b** (0.09 mmol) and KBr (2.5 éq.) were diluted in acetone (2 mL) at room temperature. After 7h, solvent was removed under reduced pressure.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*<sub>2</sub>) δ (ppm) = 8.03 – 7.80 (m, 8H), 7.57 – 7.49 (m, 4H), 7.49 – 7.39 (m, 8H), 4.40 (s, 4H), 4.19 (s, 4H).

<sup>31</sup>P NMR (202 MHz, Methylene Chloride-*d*<sub>2</sub>) δ (ppm) = 31.2.

## **Chapitre 2 : Synthèses de sulfones par oxydation de thioéthers**

## *Sommaire Chapitre 2*

---

A. Étude bibliographique .....	96
I. Synthèses de sulfones d'aryle .....	96
1. Utilisation d'arylsulfonates de sodium.....	97
a. Réactions avec des halogénures ou pseudohalogénures d'aryle .....	97
b. Réactions avec des acides arylboroniques.....	103
c. Activation C–H.....	105
i. Avec une source de radicaux .....	105
ii. Avec le cuivre .....	106
2. Utilisation de chlorures d'arylsulfonyle.....	108
a. Réactions avec des acides boroniques .....	108
b. Réactions avec des aryles ou hétéroaryles.....	111
i. Utilisation du cuivre.....	112
ii. Utilisation du palladium.....	114
3. Réactions à trois composantes.....	115
a. Sans catalyseur métallique.....	115
b. Avec catalyseur métallique.....	117
4. Oxydations de thioéthers .....	119
a. Diacétate d'iodobenzène.....	119
b. Oxone $\text{KHSO}_5$ .....	120
c. Peroxyde d'hydrogène $\text{H}_2\text{O}_2$ .....	120
d. m-cpba .....	122
e. Hypochlorite de sodium.....	122
II. Synthèses de sulfoximine NH et NR.....	123
1. Synthèses de sulfoximines NR.....	124
a. Synthèse en deux étapes .....	124
b. Synthèses en une étape .....	125

2.	Fonctionnalisations de sulfoximines NH .....	125
III.	Conclusion bibliographique .....	127
B.	Synthèses de sulfones et de sulfoximines .....	128
I.	Synthèses de sulfones .....	128
1.	Substitution nucléophile aromatique .....	128
2.	Oxydation de thioéthers .....	129
a.	Conditions de synthèse .....	129
b.	Développement de la réaction .....	131
i.	Substituants en position para de l'aryle .....	131
ii.	Substituants en position méta de l'aryle .....	132
iii.	Substituants en position ortho de l'aryle .....	132
iv.	Groupements hétéroaryle .....	133
II.	Synthèses de sulfoximines .....	134
1.	Conditions de synthèse .....	134
2.	Fonctionnalisation de la fonction N-H .....	136
III.	Conclusion générale .....	137
C.	Partie expérimentale .....	138



## A. Étude bibliographique

La synthèse de sulfones ( $R_2SO_2$ ) et de sulfoximines  $R_2(RN=)S(=O)$  peut se faire par diverses voies générales comme par l'oxydation de thioéthers ou par la sulfonation de substrats adéquats. Pour ce projet, notre objectif était de synthétiser sélectivement des sulfones et des sulfoximines d'hétéroaryle, afin d'effectuer dans un deuxième temps une halogénéation *ortho*-sélective de ces composés par un groupement directeur original (voir chapitre 3). Dans cette synthèse bibliographique, les voies de synthèse les plus courantes pour les sulfones d'aryle vont être décrites. Ensuite, une sélection de voies de synthèse de sulfoximines qui nous ont été utiles pour ce projet seront discutées.

### I. Synthèses de sulfones d'aryle

Il existe plusieurs possibilités pour parvenir aux sulfones d'aryle (Schéma 61).<sup>1</sup> Ainsi, des arylsulfonates de sodium (nucléophile) peuvent être utilisés pour sulfoner des halogénures d'aryle (Schéma 61, voie A), ou des chlorures d'arylsulfonyle (électrophile) peuvent être utilisés pour sulfoner des acides boroniques ou des aryles (Schéma 61, voie B). La réaction à trois composants comprenant deux halogénures d'aryle et un réactif de sulfonation (Schéma 61, voie C), ou bien l'oxydation directe de thioéthers préformés (Schéma 61, voie D) peuvent aussi être des options de choix dans la synthèse de sulfones.

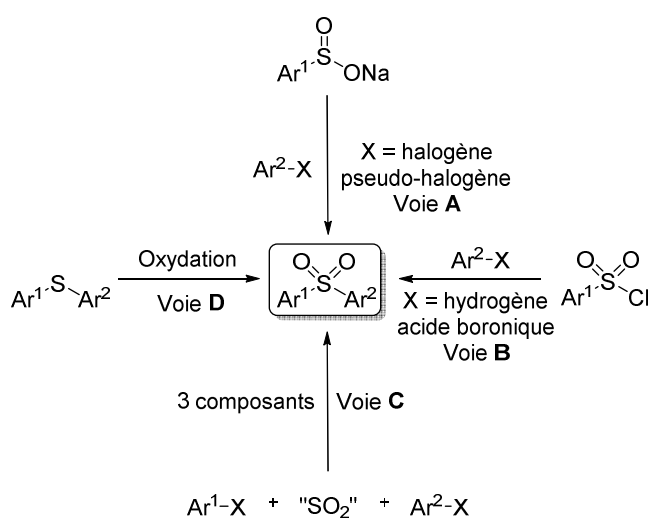


Schéma 61 : différentes voies de synthèse menant aux sulfones

<sup>1</sup> Liu, N.-W.; Liang, S.; Manolikakes, G. *Synthesis* **2016**, 48, 1939.

## 1. Utilisation d'arylsulfonates de sodium

L'utilisation d'arylsulfonates de formule  $\text{Ar-SO}_2^-$  permet de former des sulfones d'aryle et d'hétéroaryle. Cette espèce va être capable de substituer un atome d'halogène, mais également de réagir avec un acide arylboronique, et d'intervenir lors d'une activation de liaison C-H à l'aide de métaux de transition.

### a. Réactions avec des halogénures ou pseudohalogénures d'aryle

Les arylsulfonates sont utilisés dans des substitutions nucléophiles aromatiques  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  sur des composés halogénés ou pseudo-halogénés. Pour ce faire, un solvant polaire est requis, comme le DMSO par exemple, avec un chauffage entre 100 et 130 °C comme l'ont montré Ulman et Urankar (Schéma 62).<sup>2</sup>

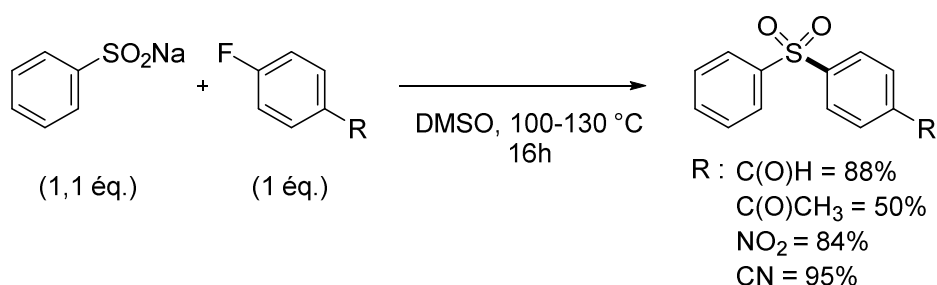


Schéma 62 :  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  du phénylsulfinate de sodium sur des composés fluorés

Le phénylsulfinate de sodium est aussi en mesure d'effectuer une substitution nucléophile aromatique sur la liaison C-F d'un fluorure d'aryle. Quatre exemples de synthèse de sulfones d'aryle ont été rapportés par cette voie avec des rendements allant de 50% à 95%. Le solvant utilisé est le DMSO avec des températures de réaction allant de 100 à 130 °C pendant 16 h. Un chauffage assisté par micro-ondes, permet avantageusement de diminuer le temps de réaction à 30 minutes (Schéma 63).<sup>3</sup>

<sup>2</sup> Ulman, A.; Urankar, E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4691.

<sup>3</sup> Zou, J.; Li, F.; Tao, F. G. *Chin. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 17.

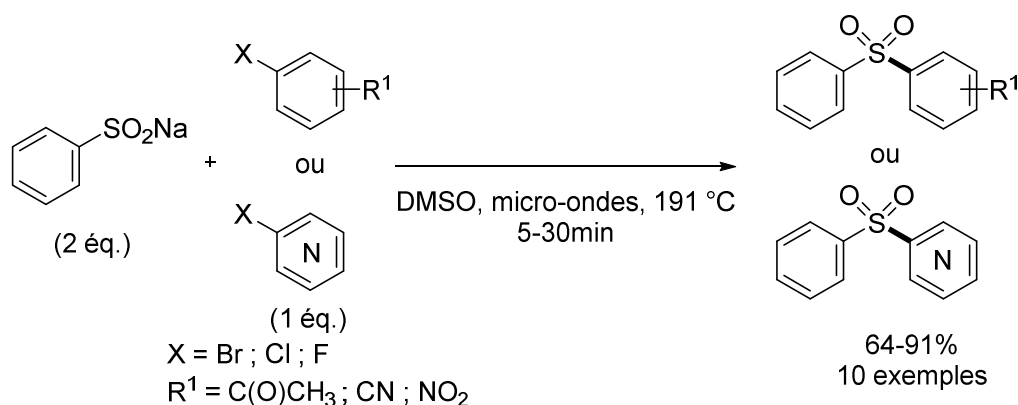


Schéma 63 : formation de sulfones d'aryle et d'hétéroaryle par chauffage aux micro-ondes

Des bromures, chlorures et fluorures d'aryle pauvres en électrons ont été fonctionnalisés montrant l'utilisation possible de la 4-chloropyridine et de la 2-bromopyridine pour des rendements de substitution de 91% et 46%, respectivement.

Il est possible de varier les substituants sur la partie sulfinatate de sodium et ainsi de diversifier les sulfones d'aryle accessibles. Les sels de diaryliodonium peuvent être fonctionnalisés par réaction dans le DMF à 90 °C pendant 24 h (Schéma 64).<sup>4</sup>

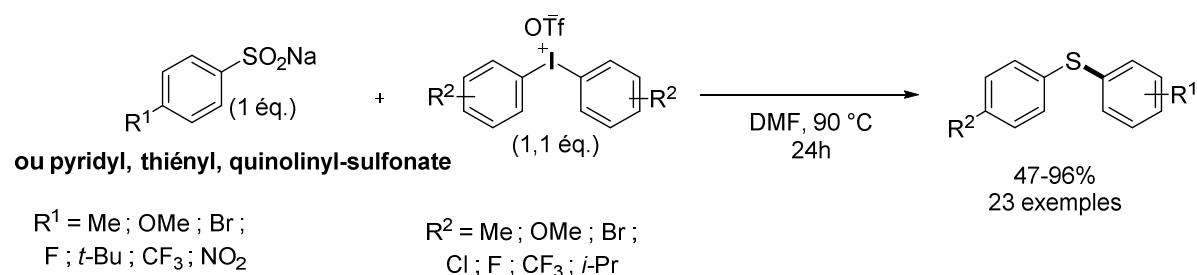


Schéma 64 : synthèse de sulfones d'aryle et d'hétéroaryle avec des sels de diaryliodonium

Cette méthode a permis d'obtenir une vingtaine d'exemples de sulfones d'aryle avec des rendements allant de 47 à 96%. Elle tolère des groupements donneurs ou attracteurs sur les deux substrats tels que Me, OMe, Br, Cl, F et NO<sub>2</sub>. Aucun sous-produit n'est observé en présence de fonctions halogénées sur l'un ou l'autre des réactifs. Cette méthode se focalise sur des réactifs arylsulfinates de sodium substitués en position *para*, mais trois exemples de sulfones portant un hétéroaryle ont été rapportés couplant une quinoline, pyridine ou thiophène. Les désavantages de cette méthode sont liés à l'utilisation de sels de diaryliodonium, peu disponibles commercialement, très chers (1g = 120 €, pour 1 g d'iodure

<sup>4</sup> Umierski, N.; Manolikakes, G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 188.

d'aryle correspondant à 8 €, *Sigma-Aldrich juillet 2018*). Mais surtout, la génération de déchets stœchiométriques de sels aryle iodés est considérable.

Une sulfone portant un groupement pyridyl peut être synthétisée par  $S_NAr$  sur des composés chloropyridine. Originellement Senanayake et coll. ont effectué ce type de couplage à partir de la 2-chloropyridine et du phénylsulfinate de sodium dans un mélange acide acétique/eau (75 : 25) avec un rendement final de 80 % (Schéma 65).<sup>5</sup>

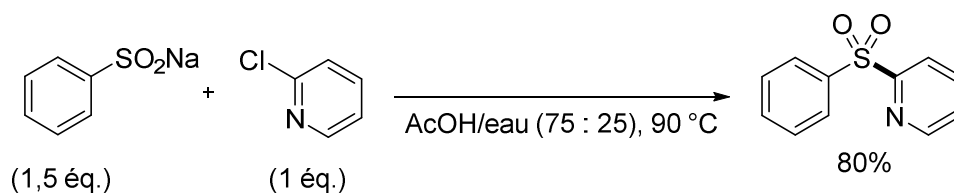


Schéma 65 : synthèse d'une sulfone d'hétéroaryle

Une méthode de synthèse plus efficace décrit l'addition de chlorure de *tetra*-butylammonium (TBACl) dans le DMAc à 100 °C pour 24 h (Schéma 66).<sup>6</sup>

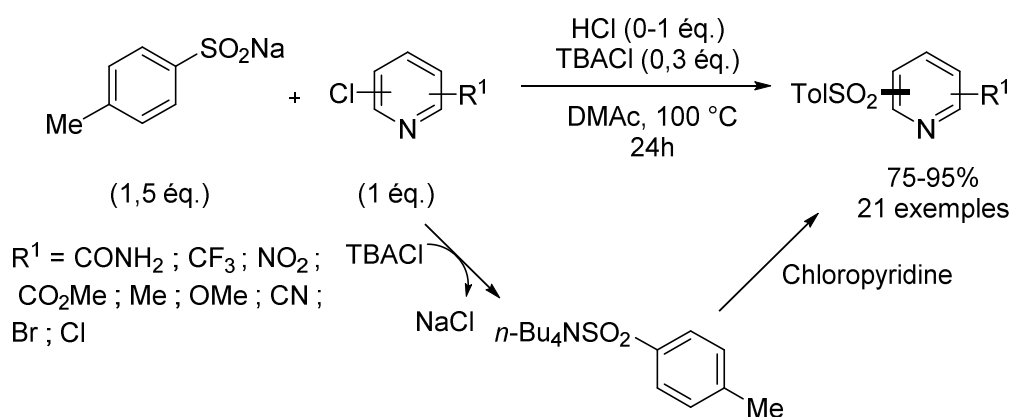


Schéma 66 : synthèse de sulfones portant une fonction pyridine

Cette méthode permet de coupler des chloropyridines hautement substituées (R<sup>1</sup> = amide, ester, Me, CN, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>) avec le *para*-toluène sulfinate de sodium. Vingt-et-un exemples de sulfones d'hétéroaryle sont formés avec de très bons rendements au-delà de 75%. Le TBACl permettrait de former l'espèce *n*-Bu<sub>4</sub>NSO<sub>2</sub>Ar à partir du sulfinate NaSO<sub>2</sub>Ar. Cette espèce serait plus soluble dans le DMAc que le sulfinate (1.5 mg/mL à 100 °C). Sans cet additif, la conversion chute drastiquement en dessous des 20%. L'ajout

<sup>5</sup> Qu, B.; Samankumara, L. P.; Savoie, J.; Fandrick, D. R.; Haddad, N.; Wei, X.; Ma, S.; Lee, H.; Rodriguez, S.; Busacca, C. A.; Yee, N. K.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 993.

<sup>6</sup> Maloney, K. M.; Kuethe, J. T.; Linn, K. *Org. Lett.* **2011**, 13, 102.

d'acide chlorhydrique aux pyridines est indispensable pour permettre la formation de sulfones. Il permet d'activer ces substrats par protonation de l'azote, le caractère électrophile du pyridinium formé étant comparativement fortement exalté. Cette méthode permet donc de coupler des chloropyridines portant différents substituants donneurs et attracteurs, elle n'est décrite que pour l'utilisation du *para*-toluène sulfinat de sodium.

Ainsi, concernant la sulfonation d'halogénures d'aryle, les synthèses peuvent être globalement difficiles à mettre en œuvre du fait de leur faible réactivité face aux arylsulfinates de sodium. L'utilisation de catalyseur métallique, comme le cuivre, a permis de surmonter cette limitation pour au final montrer de bons résultats avec une plus grande variété de substrats.<sup>7</sup> En général, les conditions au cuivre s'effectuent dans un solvant polaire comme le DMSO ou le DMF au-delà de 100 °C. Un exemple récent de Zhang et coll. utilise 10% molaire de CuI et 20% molaire d'un ligand naturel la D-glucosamine illustrant bien l'utilité d'un catalyseur pour l'extension à d'autres halogénures d'aryle fonctionnalisés (Schéma 67).<sup>7e</sup>

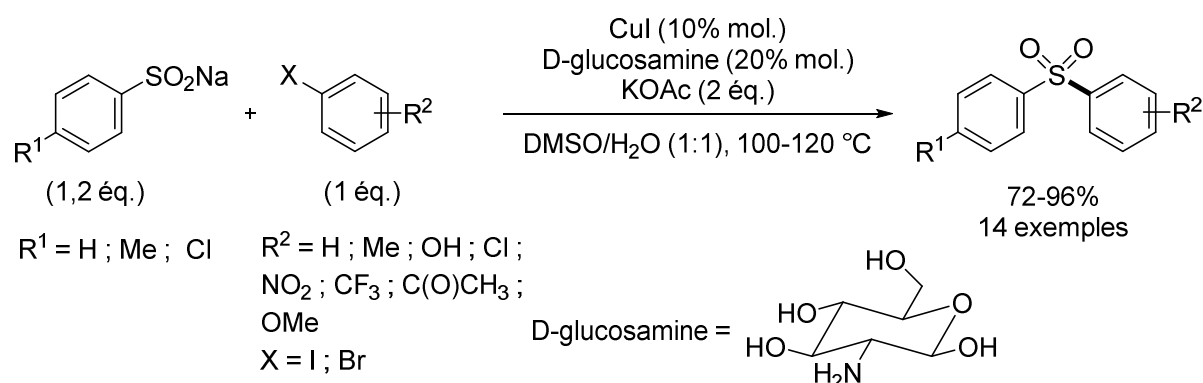


Schéma 67 : couplage d'halogénures d'aryle avec des arylsulfinates de sodium par catalyse au Cu(I)

La base KOAc est utile pour conserver un milieu basique favorisant la complexation du ligand au cuivre ainsi que sa solubilité en milieu polaire (H<sub>2</sub>O/DMSO). Cette réaction permet de coupler des iodures d'aryle substitués par des groupements donneurs et attracteurs avec des rendements au-delà de 75%. Un exemple montre l'utilisation du bromobenzène où un chauffage à 120 °C est nécessaire pour pouvoir obtenir la sulfone de diphenyle avec un rendement de 72%. Un avantage de cette réaction est l'utilisation d'un ligand issu de la biomasse qui forme un complexe pouvant être recyclé par simple filtration à température

<sup>7</sup> a) Suzuki, H.; Abe, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6239 ; b) Baskin, J. M.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4423 ; c) Zhu, W.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2696 ; d) Yuan, Y.; Guo, S. *Synlett.* **2011**, 2750 ; e) Yang, M.; Shen, H.; Li, Y.; Shen, C.; Zhang, P. *RSC Adv.* **2014**, 4, 26295 ; f) Srinivas, B. T. V.; Rawat, V. S.; Konda, K.; Sreedhar, B. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 805.

ambiante. Il peut ensuite être réutilisé pour la même réaction. Après cinq cycles, une baisse de 30% de rendement est constatée (40%). Celle-ci est attribuée à la solubilité partielle du ligand dans l'eau lors de la filtration et donc à la perte de catalyseur.

Le palladium a aussi été utilisé dans ce type de sulfonation par Parisi et coll. (Schéma 68).<sup>8</sup>

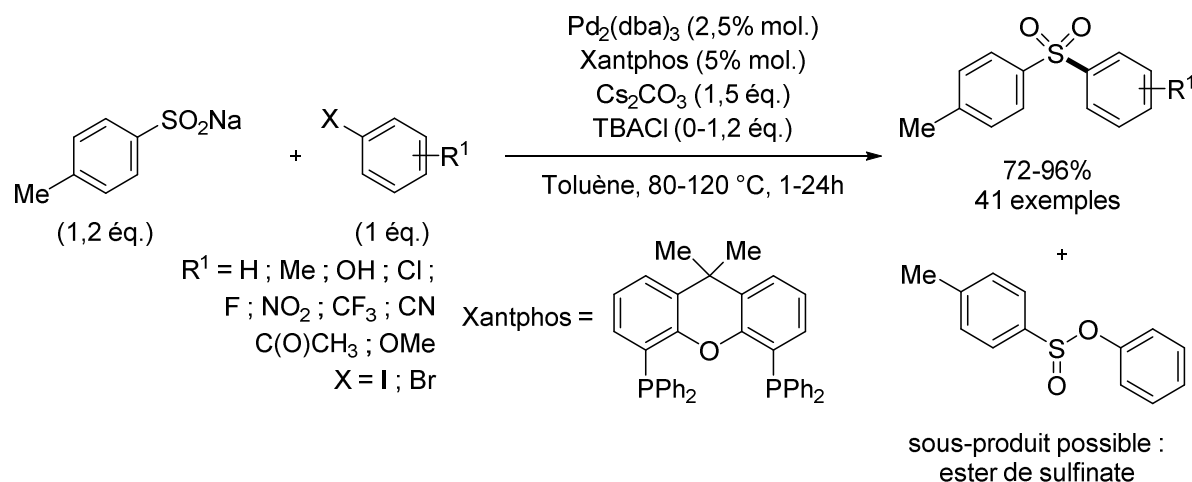


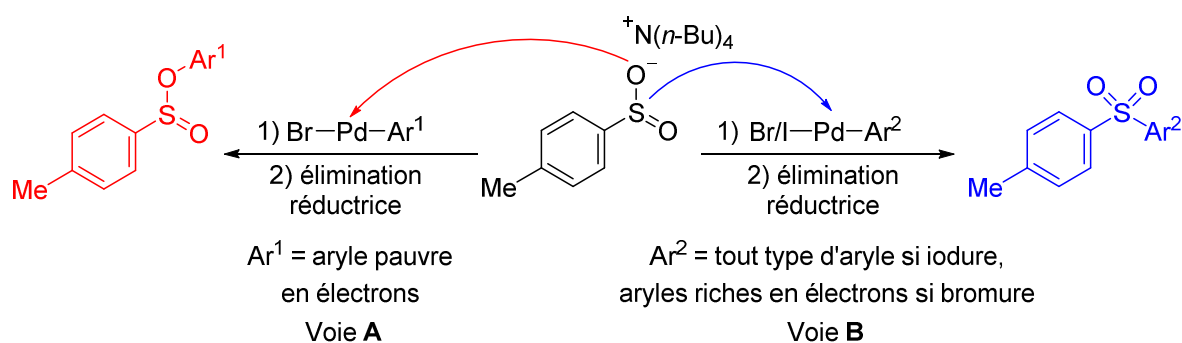
Schéma 68 : couplages au palladium entre le *para*-toluène sulfinate de sodium et des halogénures d'aryle

Le couplage entre des halogénures d'aryle et le *para*-toluène sulfinate de sodium a été effectué avec l'utilisation de 2,5% de  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ , accompagné de 5% de ligand bidentate Xantphos. Le toluène est utilisé comme solvant avec une température de réaction de 80 °C à 120 °C selon les partenaires respectivement utilisés iodés ou bromés. Cette méthode tolère des substituants donneurs et attracteurs (OH, Cl, F,  $\text{CF}_3$ , Me, CN, OMe, *etc.*) placés en différentes positions de l'halogénure d'aryle.

L'utilisation de bromures et iodures d'aryle riches en électrons requiert l'addition de chlorure de *t*-butylammonium (TBACl). A l'inverse, les rendements avec les bromures d'aryle pauvres en électrons sont plus élevés si du TBACl n'est pas utilisé (Schéma 69).

<sup>8</sup> a) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Parisi, L. M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4719 ; b) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Parisi, L. M. *Synlett.* **2003**, 4 ; c) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Parisi, L. M.; Bernini, R. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5608.

Avec TBACl :



Sans TBACl :

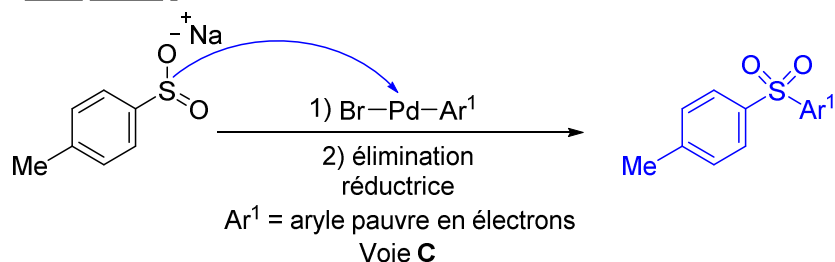


Schéma 69 : différentes réactivités des ions sulfonates

Dans le cas des substrats pauvres en électrons n'ayant pas besoin d'additif, les auteurs expliquent cette tendance par la différence des effets des paires d'ions formées avec le sulfonate. En présence de TBACl (Schéma 69 ; Voie A), le sulfonate  $n\text{-Bu}_4\text{NSO}_2\text{Tol}$  formé *in-situ* présenterait une paire d'ions éloignés. L'intermédiaire bromure d'aryle palladium formé après l'addition oxydante du métal possède un caractère cationique important avec les effets électroattracteurs du brome et des substituants de l'aryle. Il pourrait donc avoir tendance à réagir avec le site le plus électronégatif du sulfonate (l'oxygène) pour former majoritairement le sous-produit ester de sulfonate. Sans TBACl (Schéma 69 ; Voie C), le sulfonate de sodium formerait une paire d'ions plus proches qui protégerait l'oxygène avec l'association sodium/oxygène. La réaction du sulfonate avec l'intermédiaire bromure d'aryle palladium impliquerait donc préférentiellement l'atome de soufre pour former les sulfones attendues. Avec des iodures d'aryle ainsi que des bromures d'aryle riches en électrons (Schéma 69 ; Voie B), l'intermédiaire halogénure d'aryle palladium ne forme pas une espèce assez électrophile pour être attaquée directement par le sulfonate de sodium. L'ajout de TBACl est donc nécessaire pour former  $n\text{-Bu}_4\text{NSO}_2\text{Tol}$ . La réaction entre ce sulfonate formé *in-situ* avec l'intermédiaire bromure d'aryle palladium serait principalement contrôlée par le caractère mou de l'atome de soufre permettant la formation des sulfones.

Bien que permettant la synthèse de nombreux thioéthers, cette méthode est limitée aux iodures et bromures d'aryle. Il existe une alternative à l'utilisation des pseudo-halogènes ou des halogènes avec l'utilisation en couplage oxydant d'acides arylboroniques. Ces conditions permettent de surcroît de diminuer la température des réactions.

### b. Réactions avec des acides arylboroniques

Les premiers travaux concernant le couplage oxydant entre des acides arylboroniques et des arylsulfonates de sodium ont été effectués par Evans et coll. en 2004 (Schéma 70).<sup>9</sup>

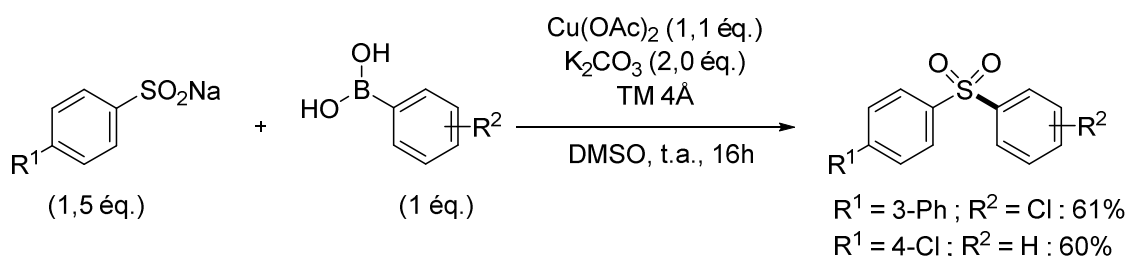


Schéma 70 : couplage au cuivre entre des acides arylboroniques et des arylsulfonates de sodium

Ce couplage s'effectue avec de l'acétate de cuivre en quantité stœchiométrique (1,1 équ.), deux équivalents de carbonate de potassium et du tamis moléculaire dans du DMSO à température ambiante. Cette publication rapporte dix-huit exemples de synthèse de sulfones principalement au départ de méthylsulfinate de sodium. Le phényle et le *para*-chlorobenzène sulfinate de sodium complètent ces travaux avec des sulfones obtenues à 60% de rendement. Cette méthode a pour avantage de ne pas avoir besoin de chauffage. Mais, le cuivre est utilisé en quantité stœchiométrique.

<sup>9</sup> Beaulieu, C.; Guay, D.; Wang, Z.; Evans, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3233.



En 2007, Batey et Huang ont mis au point des conditions utilisant le cuivre en quantité catalytique (Schéma 71).<sup>10</sup>

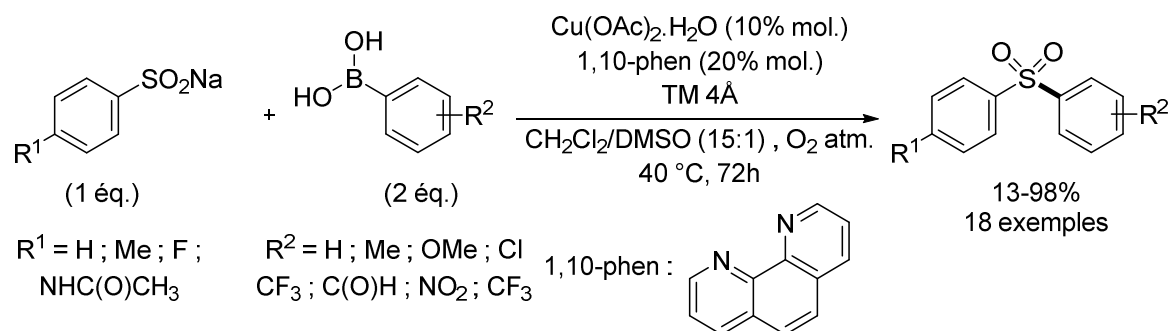


Schéma 71 : catalyse de couplage oxydant au cuivre entre acides boroniques et sulfonates de sodium

L'utilisation de dioxygène a permis de diminuer la quantité de cuivre à 10 % molaire. Ce couplage oxydant s'effectue dans un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DMSO (15:1) chauffé à 40 °C avec un tamis moléculaire. Le dioxygène est utilisé pour oxyder le cuivre afin de régénérer le catalyseur après l'élimination réductrice. Ainsi, le cuivre peut être utilisé en quantité catalytique dans ces conditions de réaction qui permettent d'obtenir dix-huit sulfones portant différents substituants donneurs et attracteurs. Bien que la réaction ait l'avantage de s'effectuer à seulement 40 °C, le temps de réaction est tout de même de 72 h.

La réaction peut être moins longue lorsque 20 % molaire d'acétate de cuivre accompagné de 40 % molaire du 1-benzylimidazole sont chauffés dans du DMSO à 60 °C (Schéma 72). Aucun oxydant n'est ajouté ici mais la réaction s'effectue à l'air atmosphérique. Le temps de réaction est de 22 h mais seulement deux exemples de sulfone d'aryle sont représentés parmi les dix-sept exemples de la publication puisque le méthyle sulfinate de sodium est utilisé en majorité.<sup>11</sup>

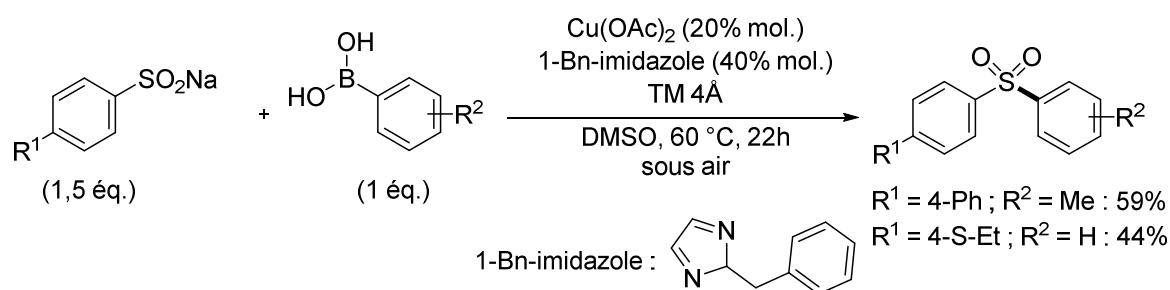


Schéma 72 : autre exemple de couplage oxydant au cuivre entre acides boroniques et sulfonates de sodium s'effectuant à l'air

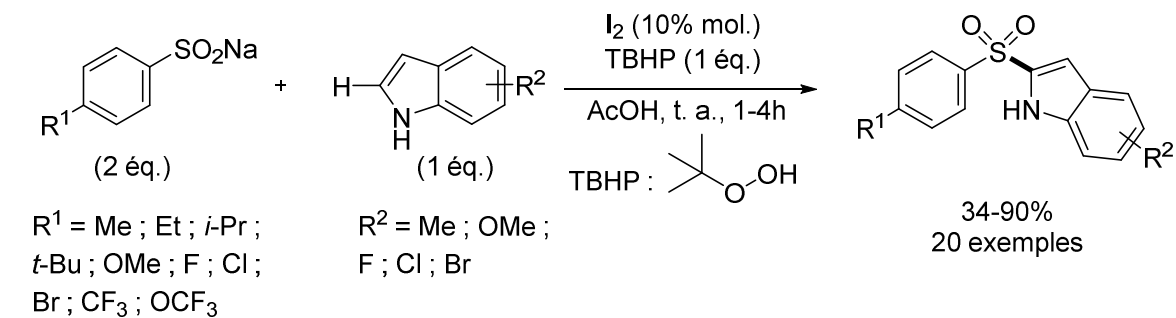
<sup>10</sup> Huang, F.; Batey, R. A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7667.

<sup>11</sup> Kar, A.; Sayyed, I. A.; Lo, W. F.; Kaiser, H. M.; Beller, M.; Tse, M. K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3405.

### c. Activation C-H

#### i. Avec une source de radicaux

Des conditions radicalaires peuvent être employées afin d'activer des liaisons C-H. Des indoles peuvent être fonctionnalisés sélectivement en position C-2 avec 10% de diiode et 1 équivalent d'hydroperoxyde de *t*-butyle TBHP dans l'acide acétique à température ambiante (Schéma 73).<sup>12</sup>



mécanisme :

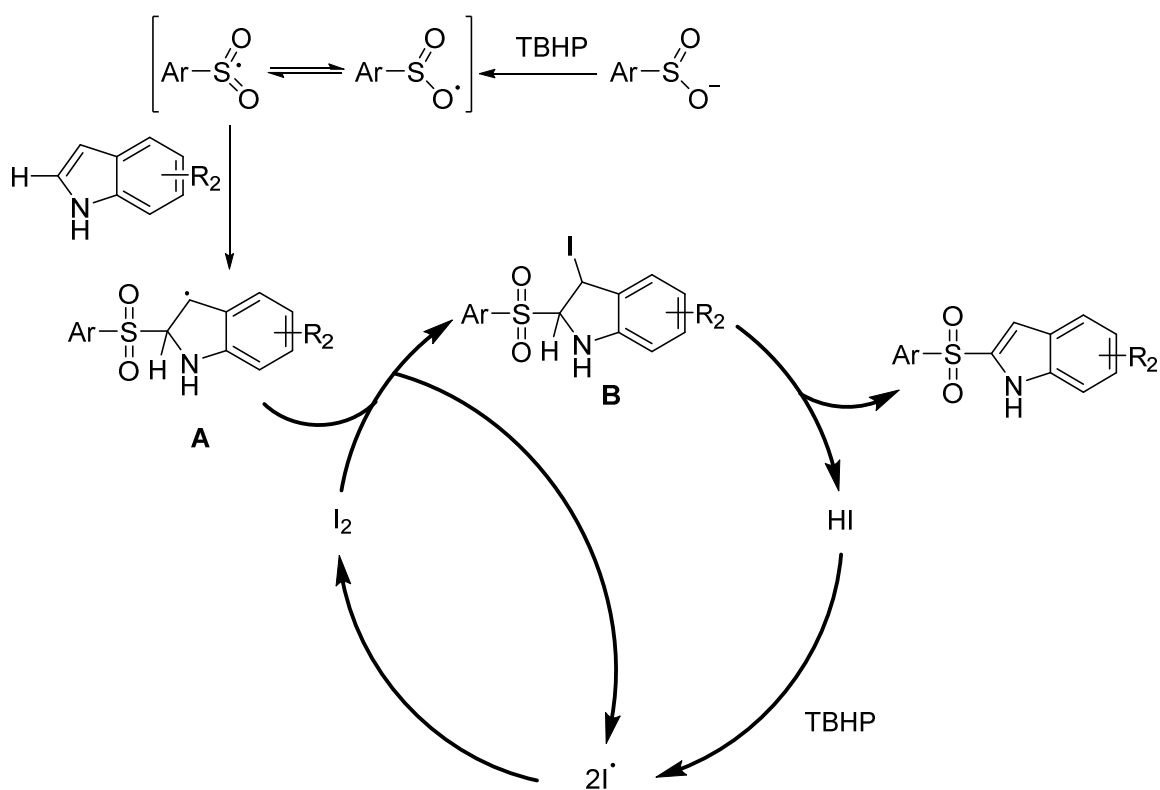


Schéma 73 : fonctionnalisation d'indoles par voie radicalaire sélective en position C-2

<sup>12</sup> Xiao, F.; Chen, H.; Xie, H.; Chen, S.; Yang, L.; Deng, G.-J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 50.

Ces conditions permettent en 1 à 4 h de synthétiser vingt exemples de sulfones avec des rendements allant de 34 à 90%. La réaction permet de coupler des arylsulfonates de sodium pauvres ou riches en électrons substitués en position *para*. De nombreux indoles sont aussi tolérés dans ces conditions excepté lorsqu'ils sont substitués en position 5 par un chlore ou un brome où les rendements chutent respectivement à 50% et 34%. Le TBHP qui est utilisé comme source de radicaux va oxyder l'arylsulfinate pour former un radical qui va se déplacer entre l'oxygène et le soufre. Ce composé va s'additionner en position C-2 de l'indole pour fournir le radical **A** qui va réagir avec le diiode pour générer l'intermédiaire **B** et un iode radicalaire. L'élimination de l'intermédiaire **B** forme le produit souhaité et de l'acide iodhydrique HI. Cet acide peut être réoxydé par le TBHP pour former un iode radicalaire. La combinaison de deux radicaux I<sup>•</sup> régénère le diiode I<sub>2</sub>. C'est pourquoi le diiode est utilisé en quantité catalytique.

## ii. Avec le cuivre

Tan et coll. ont publié en 2015 l'activation C–H *ortho*-dirigée par de l'acétate de cuivre(II) sur des dérivés de l'acide benzoïque à l'aide d'un fragment 8-aminoquinoline en tant que groupement directeur bidenté (Schéma 74).<sup>13</sup> Ce groupement a l'avantage de pouvoir facilement être enlevé en deux étapes avec la méthylation de l'amide suivie d'une hydrolyse de l'amide pour former l'acide carboxylique.

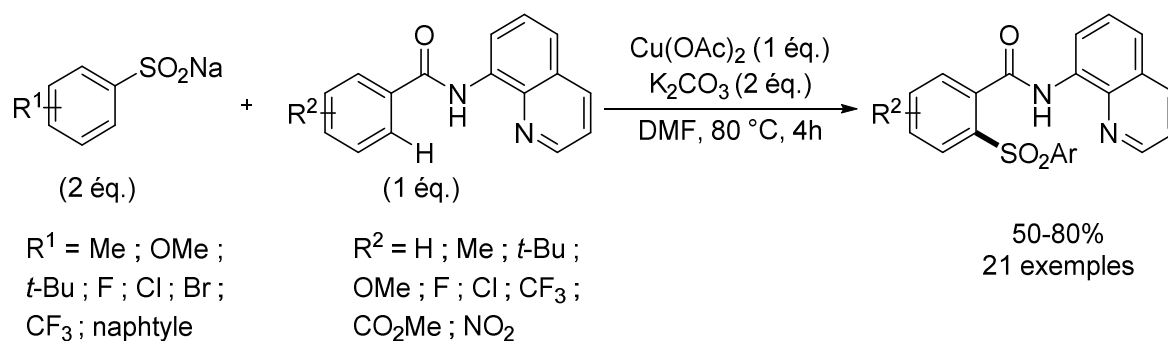


Schéma 74 : sulfonylation sélective en position *ortho* à l'aide du cuivre.

Un équivalent d'acétate de cuivre est utilisé avec deux équivalents de base K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le DMF à 80 °C pendant 4 h. Ces conditions permettent de coupler des arylsulfonates de sodium substitués en position *para*. Le rendement diminue à 54% lorsque l'aryle porte le groupement électroattracteur CF<sub>3</sub>. Un exemple utilise un aryle substitué en position *ortho* par un méthyle donnant un rendement de 52%. Plusieurs dérivés de l'acide benzoïque sont tolérés

<sup>13</sup> Liu, J.; Yu, L.; Zhuang, S.; Gui, Q.; Chen, X.; Wang, W.; Tan, Z. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 6418

avec des groupements donneurs ou attracteurs en position *para* et *mé*ta. Les rendements les plus faibles sont présents lorsque l'aryle est pauvre en électrons avec les substituants NO<sub>2</sub> (50%), CF<sub>3</sub> (59% en position 4 ; 62% en position 3) ou CO<sub>2</sub>Me (57%). Globalement, ces conditions permettent d'obtenir vingt-et-un exemples de sulfones avec des rendements allant de 50 à 80%. Deux équivalents de base sont nécessaires afin, dans un premier temps, de déprotoner l'amide facilitant la coordination au cuivre. Le deuxième équivalent permet l'activation C–H sélective en position *ortho* grâce au groupement directeur. Le cuivre est utilisé en quantité stœchiométrique puisqu'il n'est pas régénéré après l'élimination réductrice.

Il est possible d'utiliser un oxydant dans le but d'utiliser le cuivre en quantité catalytique comme Shi et coll. l'ont publié en 2015.<sup>14</sup> Ce couplage oxydant est effectué sur des dérivés de l'acide benzoïque avec le groupement directeur 2-isopropylpyridine PIP et permet d'activer sélectivement une liaison C–H d'aryle en position *ortho* à l'aide de la catalyse au cuivre (Schéma 75).

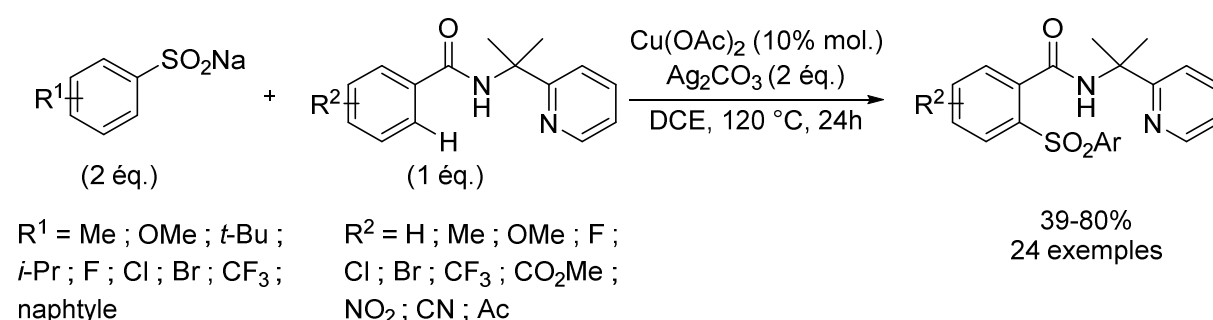


Schéma 75 : couplage oxydant *ortho*-dirigé catalysé au cuivre

Le cuivre est utilisé en quantité catalytique (10 % mol.) grâce à l'utilisation de 2 équivalents d'oxydant Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Le solvant de cette réaction est le dichloroéthane chauffé à 120 °C pendant 24 h. Cette réaction tolère des arylsulfonates de sodium pauvres et riches en électrons substitués en position *para*. Comme dans l'exemple précédent, lorsque l'aryle est substitué par un groupement CF<sub>3</sub>, la réaction est un peu moins efficace et le rendement est de 56%. Différents acides benzoïque ont été fonctionnalisés offrant vingt-quatre sulfones avec des rendements de 39-80%. Deux équivalents d'oxydant sont nécessaires pour cette formation. Après l'activation C–H du cuivre sur l'acide benzoïque, le premier équivalent permettrait l'addition oxydante du sulfinate de sodium pour former un complexe de Cu(III).

<sup>14</sup> Rao, W.-H.; Shi, B.-F. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2784

Le second équivalent permettrait de régénérer le catalyseur après l'élimination réductrice (Cu(I) → Cu(II)).

Le faible nombre de substrats arylsulfonates de sodium présents dans le commerce constitue la principale limitation des protocoles présentés précédemment. Les chlorures d'arylsulfonyle sont un peu plus nombreux dans le commerce.

## 2. Utilisation de chlorures d'arylsulfonyle

Les chlorures d'aryle sulfonyle de formule R-SO<sub>2</sub>-Cl (électrophiles) peuvent être utilisés dans la formation de sulfones par réaction avec des composés arylés et leurs homologues borylés.

### a. Réactions avec des acides boroniques

Les groupes de Vogel et de Luo ont décrit la synthèse de biphenyle par le couplage au palladium entre des acides arylboroniques et des chlorures d'arylsulfonyles pour former une liaison C-C entre les deux aryles, avec une extrusion du SO<sub>2</sub> lorsqu'un chauffage à reflux dans le THF au-delà de 15 h est appliqué.<sup>15</sup> Cependant, il est aussi possible de conserver des arylsulfones par l'utilisation de conditions plus douces, comme rapporté par Phopase et coll. en 2004 (Schéma 76).<sup>16</sup>

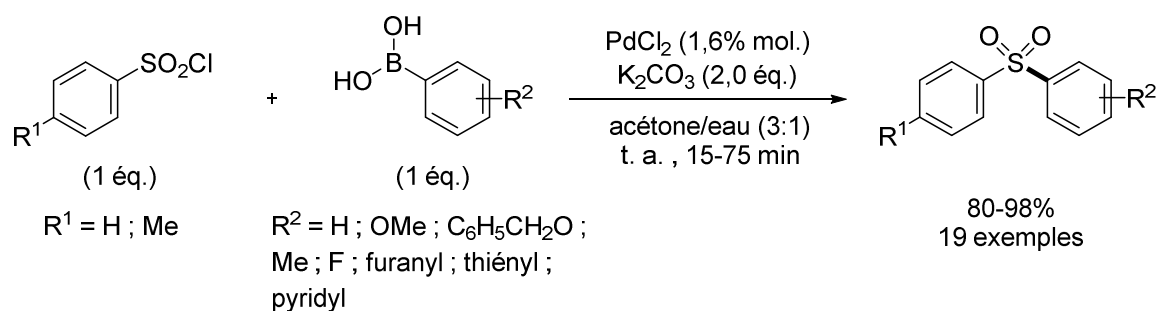


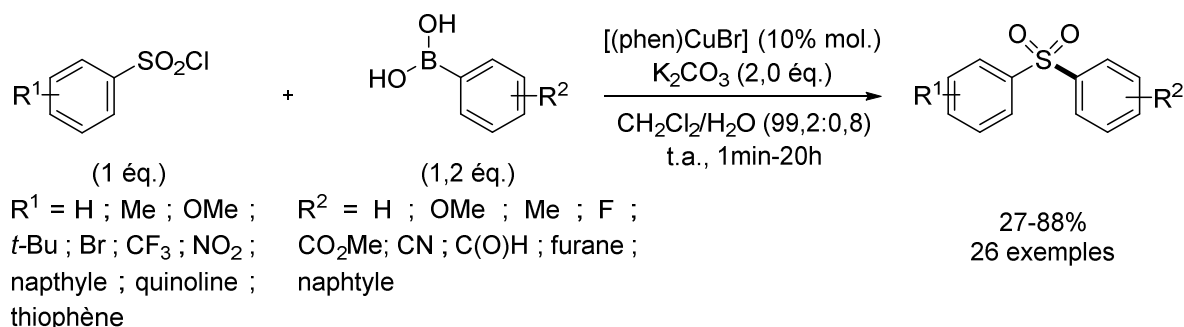
Schéma 76 : couplage au palladium entre des acides arylboroniques et des chlorures d'arylsulfonyle

Ce couplage utilise du chlorure de palladium (PdCl<sub>2</sub>, 1,6 % mol.) dans des conditions basiques avec du carbonate de potassium (2,0 équ.) dans un co-solvant acétone/eau (3:1) à température ambiante, pour des temps de réaction rapides de 15 à 75 minutes. Le protocole a permis de synthétiser dix-neuf sulfones d'aryle et d'hétéroaryle portant différents

<sup>15</sup> a) Dubbaka, S. R.; Vogel, P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 95 ; b) Hang, Sd.-C.; Zeng, X.; Wei, Z.; Zhao, D.; Kang, T.; Zhang, W.; Yan, M.; Luo, M. *Synlett* ; **2006**, *12*, 1891.

<sup>16</sup> Bandgar, B. P.; Bettigeri, S. V.; Phopase, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2105.

groupements donneurs et attracteurs (OMe, Me, F, etc.) sur la partie acide boronique avec de bons rendements allant de 80 à 98%. Ce couplage à l'avantage d'être rapide, de s'effectuer à température ambiante et d'utiliser une faible quantité de palladium sans ajout de ligand. Seuls le chlorophényle et le *para*-chlorotoluène sulfonyle ont été utilisés. Concernant le mécanisme, les auteurs n'expliquent pas l'importance de l'eau et de la base dans ce mécanisme. Lei et coll. ont utilisé la chimie du cuivre afin d'utiliser un plus large panel de dérivés sulfurés.<sup>17</sup> Un mécanisme est proposé dans cette publication (Schéma 77).



Mécanisme proposé :

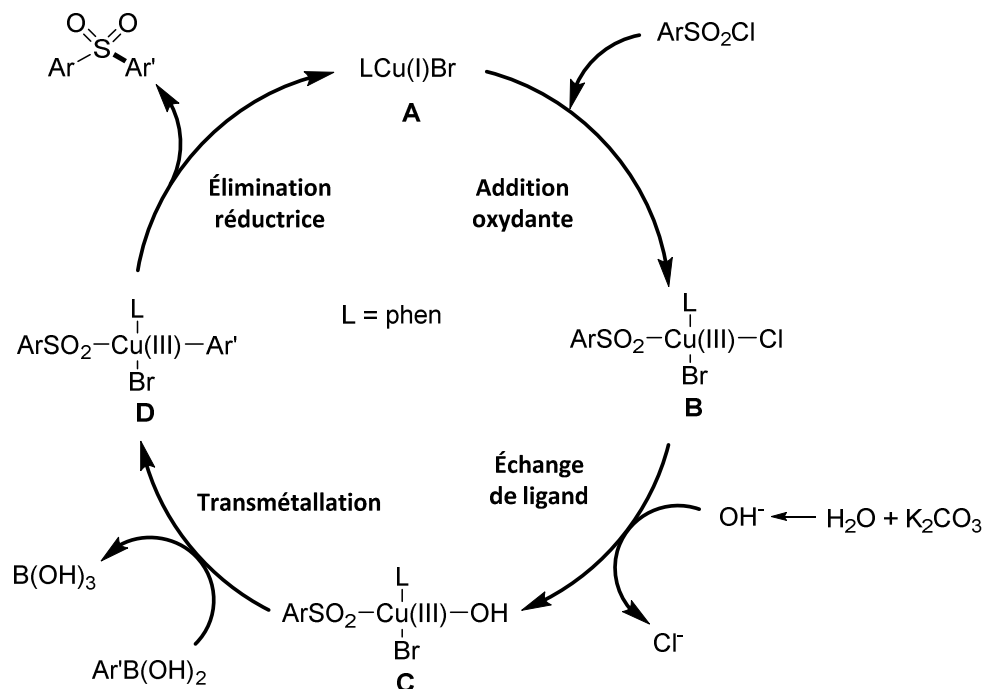


Schéma 77 : couplage au cuivre entre des acides arylboroniques et des chlorures d'arylsulfonyles et la proposition de mécanisme

Les auteurs utilisent comme catalyseur du bromure de cuivre avec la phénantroline comme ligand [(phen)CuBr] (10 %mol.). Ce complexe est accompagné d'une base  $\text{K}_2\text{CO}_3$

<sup>17</sup> Hu, F.; Lei, X. *ChemCatChem*. 2015, 7, 1539.

(2,0 éq.) dans un mélange de solvant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  (99,2 : 0,8) à température ambiante. Cette méthode permet de coupler différents acides boroniques et différents chlorures d'arylsulfonyles portant des substituants donneurs et attracteurs. Lorsque les substituants sont électro-attracteurs, les temps de réaction sont plus longs et les rendements diminuent. Des sulfones d'hétéroaryles peuvent aussi être formées à partir d'acides boroniques d'hétéroaryle ou de chlorures d'hétéroarylsulfonyle. Cette méthode est intéressante car il n'y a pas besoin de chauffage et les temps de réaction vont de 1 min à 20h. Dans la proposition mécanistique inspirée des travaux de Jutand et Hartwig,<sup>18</sup> la base et l'eau sont cruciales pour la réaction. En effet, des études mécanistiques sur la réaction de Suzuki-Miyaura ont été effectuées à l'aide de l'électrochimie pour étudier les potentiels red/ox des différents intermédiaires palladium<sup>18a</sup> ou bien par des réactions stœchiométriques entre différents complexes de palladium et des acides boroniques<sup>18b</sup> appuyés par des études RMN  $^{31}\text{P}$  montrant l'importance de l'ion hydroxy  $\text{OH}^-$  sur l'étape de transmétallation et de l'élimination réductrice. Cet anion va intervenir sur l'échange de ligand avec le chlore sur le complexe de Cu(III) **B** qui est formé après l'addition oxydante du Cu(I) sur le chlorure de sulfonyle. Le bore étant oxophile, la transmétallation est donc beaucoup plus rapide lorsqu'un ion hydroxyde est présent sur le cuivre pour former le complexe **D** lors de l'étape de transmétallation. Une élimination réductrice permet la formation de la sulfone et de reformer le catalyseur.

Peu d'exemples sur l'utilisation de composés boroniques dans la synthèse de sulfones ont été rapportés pour l'heure. L'utilisation d'aryle a été plus décrite dans la bibliographie à partir de réaction de type sulfonation de Friedel-Crafts ou bien d'activation de liaisons C–H.

---

<sup>18</sup> a) Amatore, C.; Jutand, A.; LeDuc, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492 ; b) Carrow, B. P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2116

### b. Réactions avec des aryles ou hétéroaryles

L'utilisation de chlorures d'arylsulfonyle en présence d'acide de Lewis tels que l'aluminium,<sup>19</sup> l'étain,<sup>20</sup> le fer,<sup>21</sup> ou l'indium,<sup>22</sup> a permis d'effectuer une sulfonation de Friedel-Crafts sur des aryles variés. L'acide de Lewis va augmenter le caractère électrophile du soufre permettant l'attaque de l'aryle. L'ion chlorure formé va permettre la réaromatisation du cycle par déprotonation (Schéma 78).

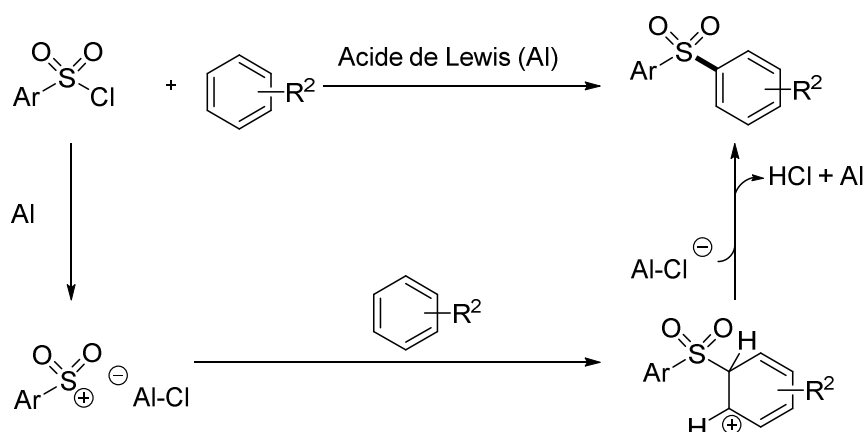


Schéma 78 : cas général d'une sulfonation de type Friedel-Crafts

Le site d'attaque est orienté selon le positionnement des substituants sur l'aryle. Généralement, deux sites de substitution sont possibles. L'addition s'effectue minoritairement en position *ortho* et majoritairement en position *para* du substituant présent sur l'aryle. De ce fait, ces méthodes manquent de sélectivité au niveau du site d'attaque de l'aryle. L'activation de liaisons C-H par des métaux de transition à l'aide de groupement directeur a permis d'améliorer la sélectivité lors de la sulfonation d'aryle. Plusieurs métaux peuvent être utilisés pour ce type de réaction comme le cuivre ou le palladium pour les plus répandus (voir Chapitre 3).

<sup>19</sup> a) Graybill, B. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 2931 ; b) Nara, S. J.; Harjani, J. R.; Salunkhe, M. M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8616.

<sup>20</sup> Singh, R. P.; Kamble, R. M.; Chandra, K. L.; Saravanan, P.; Singh, V. K. *Tetrahedron* **2001**, 57, 241.

<sup>21</sup> a) Choudary, B. M.; Chowdari, N. S.; Kantam, M. L.; Kannan, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2859 ; b) Bahrami, K.; Khodei, M. M.; Shahbazi, F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3931.

<sup>22</sup> Frost, C. G.; Hartley, J. P.; Whittle, A. J. *Synlett.* **2001**, 830.



## i. Utilisation du cuivre

La catalyse au cuivre a été utilisée pour fonctionnaliser des quinoléines comme l'ont montré Wu et coll. en 2013 sur des oxydes de quinoléine (Schéma 79).<sup>23</sup>

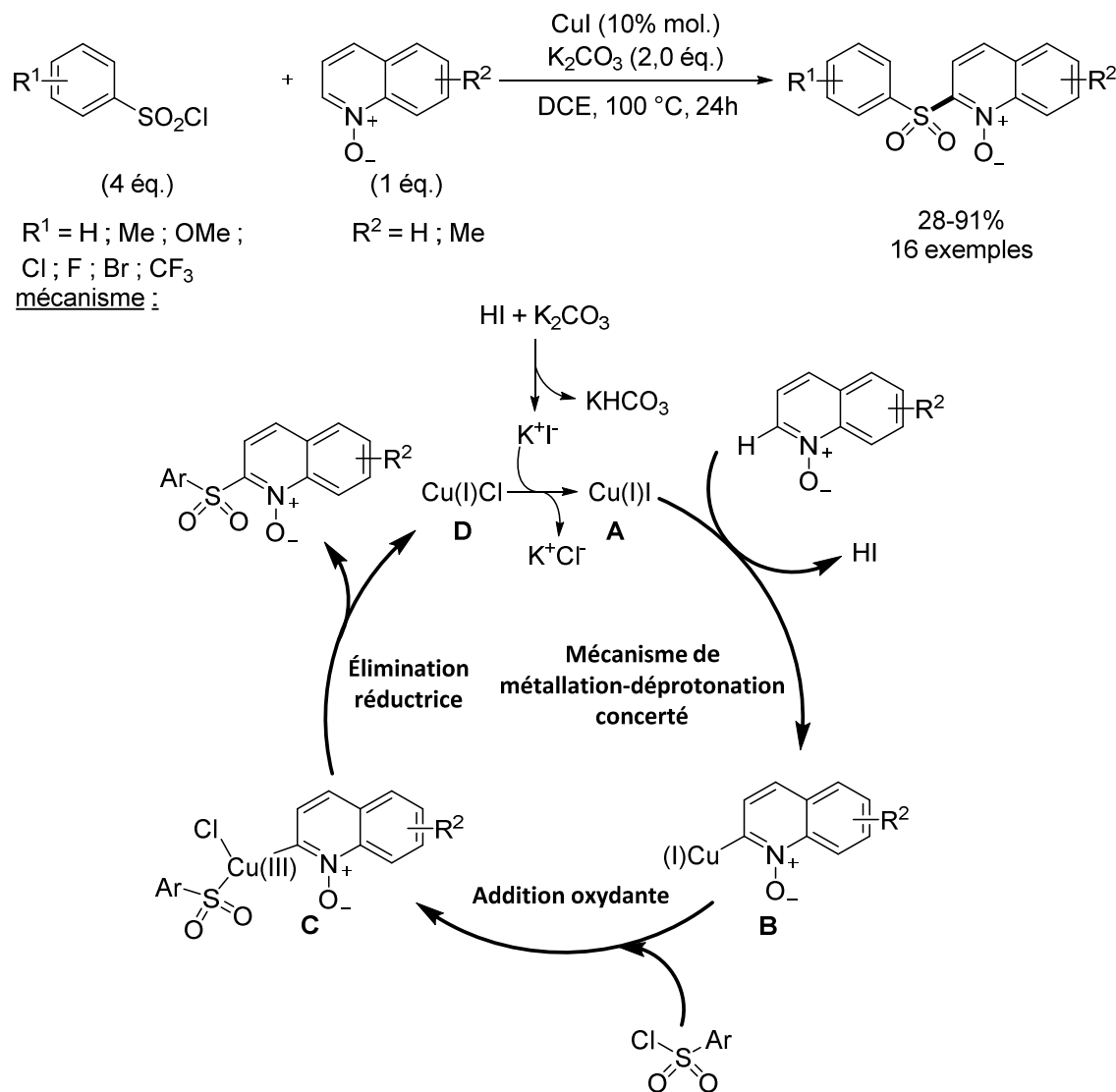


Schéma 79 : activation de la liaison C-H en position C-2 de la quinoléine et mécanisme proposé

L'iodure de cuivre (10% mol.) avec l'utilisation de carbonate de potassium (2,0 équ.) dans le dichloroéthane à 100 °C pendant 24 h permet d'insérer différents chlorures d'arylsulfonyle substitués par des groupement donneurs et attracteurs en position *mé*ta et *para*. Ces substrats sont utilisés en large excès avec quatre équivalents. Dans ces conditions, trois oxydes de quinoléine différents (sans substituant, 5-Me, 3-Me) ont été fonctionnalisés permettant de totaliser seize exemples de sulfones avec de bons rendements autour de 70%.

<sup>23</sup> Wu, Z.; Song, H.; Cui, X.; Pi, C.; Du, W.; Wu, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1270.

L'utilisation d'oxydes de quinoléine substitués par un groupe méthyle donne de plus faibles rendements (28 à 65%). Concernant la partie chlorure de sulfonyle, les rendements sont légèrement plus faibles lorsqu'il est substitué par des groupements attracteurs. À noter qu'aucun exemple de substituant en position *ortho* sur la partie chlorure de sulfonyle n'a été rapporté, peut-être à cause d'un manque de réactivité du fait de l'encombrement stérique.

Concernant le mécanisme, l'activation du substrat par l'iodure de cuivre se fait sélectivement en position C-2 sur la quinoléine du fait que cette liaison C–H est très pauvre en électrons. L'iodure présent sur le cuivre va donc déprotoner cette position permettant l'insertion du cuivre pour former de l'acide iodhydrique (HI) et le complexe **B** par le mécanisme de déprotonation-métallation concerté (CMD) qui est détaillé dans le chapitre 3. Une addition oxydante du chlorure de sulfonyle sur ce complexe permet de former le complexe de cuivre(III) **C**. L'élimination réductrice va permettre la formation de la sulfone souhaitée ainsi que le chlorure de cuivre(I) CuCl. La base K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a toute son importance ici pour la déprotonation de l'acide iodhydrique permettant facilement l'échange d'anion entre le chlorure et l'iodure pour reformer l'iodure de cuivre (I).

Il est possible de fonctionnaliser une quinoléine en position C-5 avec un groupement directeur amide en position C-10 (Schéma 80).<sup>24</sup>

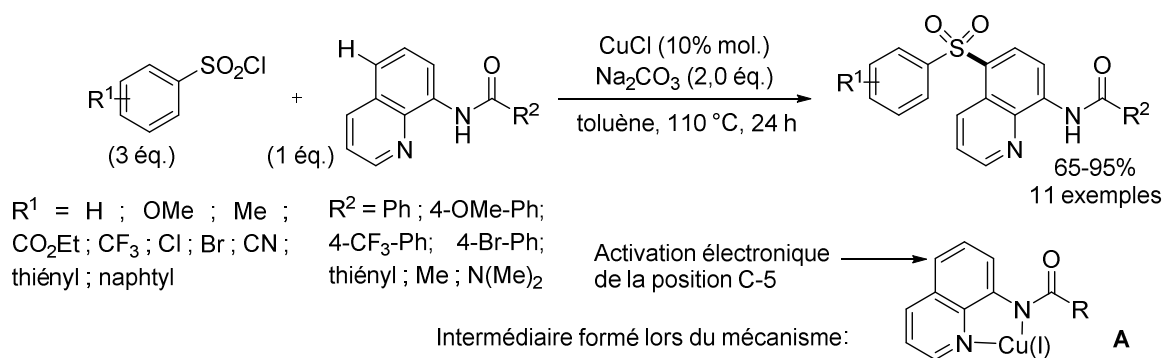


Schéma 80 : activation de la liaison C–H en position C-5 de la quinoléine permettant la sulfonation

Du chlorure de cuivre (10% mol.) en présence de carbonate de sodium (2,0 équ.) comme base, dans du toluène chauffé à 100 °C pendant 24 h permet cette réactivité. L'intermédiaire de cuivre(I), **A**, formé après la coordination va modifier la distribution de la densité électronique de la position C-5 du substrat permettant ainsi son activation. D'après les auteurs, une incertitude sur le mécanisme au niveau de la présence de radicaux est présente

<sup>24</sup> Liang, H.-W.; Jiang, K.; Ding, W.; Yuan, Y.; Shuai, L.; Chen, Y.-C.; Wei, Y. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 16928.

pour la sulfonation en position C-5. Néanmoins, cette réaction permet de synthétiser onze sulfones portant un aryle et une quinoléine avec de bons rendements (65-95%). Différents substituants donneurs et attracteurs sur l'aryle sont tolérés. Mais, seulement le groupement méthyle a servi à illustrer les substrats fonctionnalisés en *ortho* et *méta*. De plus, les chlorures d'arylsulfonyle sont utilisés en excès de 3 équivalents.

La catalyse au cuivre permet donc d'insérer des chlorures d'arylsulfonyle sur des quinoléines en position C-2 ou C-5 selon le groupement directeur choisi. Il n'existe cependant pas d'extension connue de sulfonation d'aryle dans ces conditions. La catalyse au palladium quant à elle permet, à l'aide de groupement directeur, la sulfonation de substrats type aryle comme détaillé dans la suite.

### ii. Utilisation du palladium

Dong et coll. ont rapporté en 2009 la sulfonation d'aryle catalysée au palladium, et dirigée par un groupement pyridine (Schéma 81).<sup>25</sup>

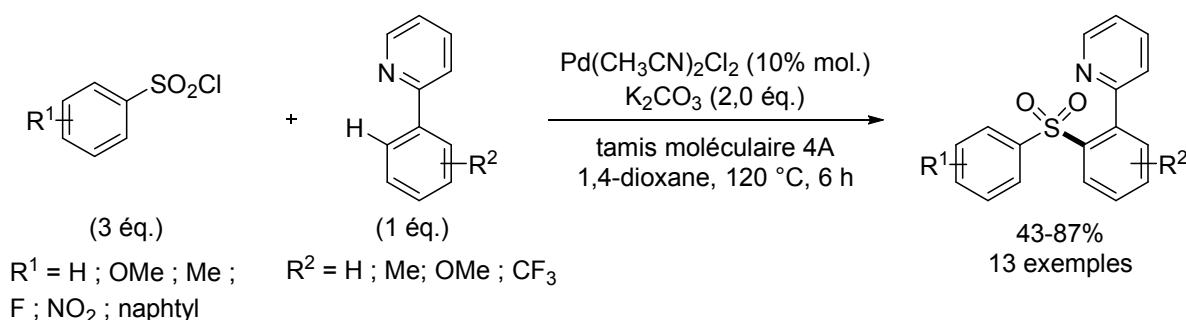


Schéma 81 : sulfonation d'aryle catalysée au palladium et dirigée par le groupement pyridine

Ces conditions de sulfonation utilisent le complexe  $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$  (10% mol.) avec une base  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,0 équ.) dans le dioxane à 120 °C pendant 6 h. Elles permettent d'obtenir treize sulfones portant différents groupement donneurs et attracteurs sur l'arylpyridine et sur le chlorure d'arylsulfonyle. Lorsqu'une des deux positions *ortho* est substituée par un méthyle, une baisse de rendement est constatée à cause de l'encombrement stérique. Comme pour les exemples utilisant le cuivre, les substrats soufrés sont utilisés en excès de trois équivalents. Un autre exemple de sulfonation existe avec l'utilisation d'un groupement

<sup>25</sup> Zhao, X.; Dimitrijević, E.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3466.

directeur 2-oxypyridine mais les substrats utilisés ne sont toujours pas utilisés en quantité équimolaire.<sup>26</sup>

Comme dans la synthèse des thioéthers, le nickel peut être envisagé pour remplacer le palladium lorsqu'un groupement directeur bidenté comme le 8-amido-quinoline est présent. Une vingtaine d'exemples ont été décrits mais il est nécessaire d'avoir des températures élevées de 140 °C dans le dioxane ou 160 °C dans le toluène afin d'obtenir de bons rendements.<sup>27</sup> Bien qu'il soit moins coûteux, le nickel ne permet donc pas pour le moment d'avoir des conditions similaires à celles du palladium.

### 3. Réactions à trois composantes

#### a. *Sans catalyseur métallique*

Wu et coll. ont synthétisé des sulfones à partir de diazonium d'aryle fournissant dix-neuf exemples.<sup>28</sup> Mais, ces substrats sont malheureusement peu présents dans le commerce. Manolikakes et coll. ont permis la synthèse de sulfones à partir de sels métalliques d'aryle et des diaryliodoniums (Schéma 82).<sup>29</sup>

---

<sup>26</sup> Xu, Y.; Liu, P.; Li, S.-L.; Sun, P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1269.

<sup>27</sup> a) Reddy, V. P.; Qiu, R.; Iwasaki, T.; Kambe, N. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6803 ; b) Yokota, A.; Chatani, N. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 902.

<sup>28</sup> Liu, X.; Li, W.; Zheng, D.; Fan, X.; Wu, J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3359.

<sup>29</sup> a) Umierski, N.; Manolikakes, G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4972 ; b) Margraf, N.; Manolikakes, G. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2582.

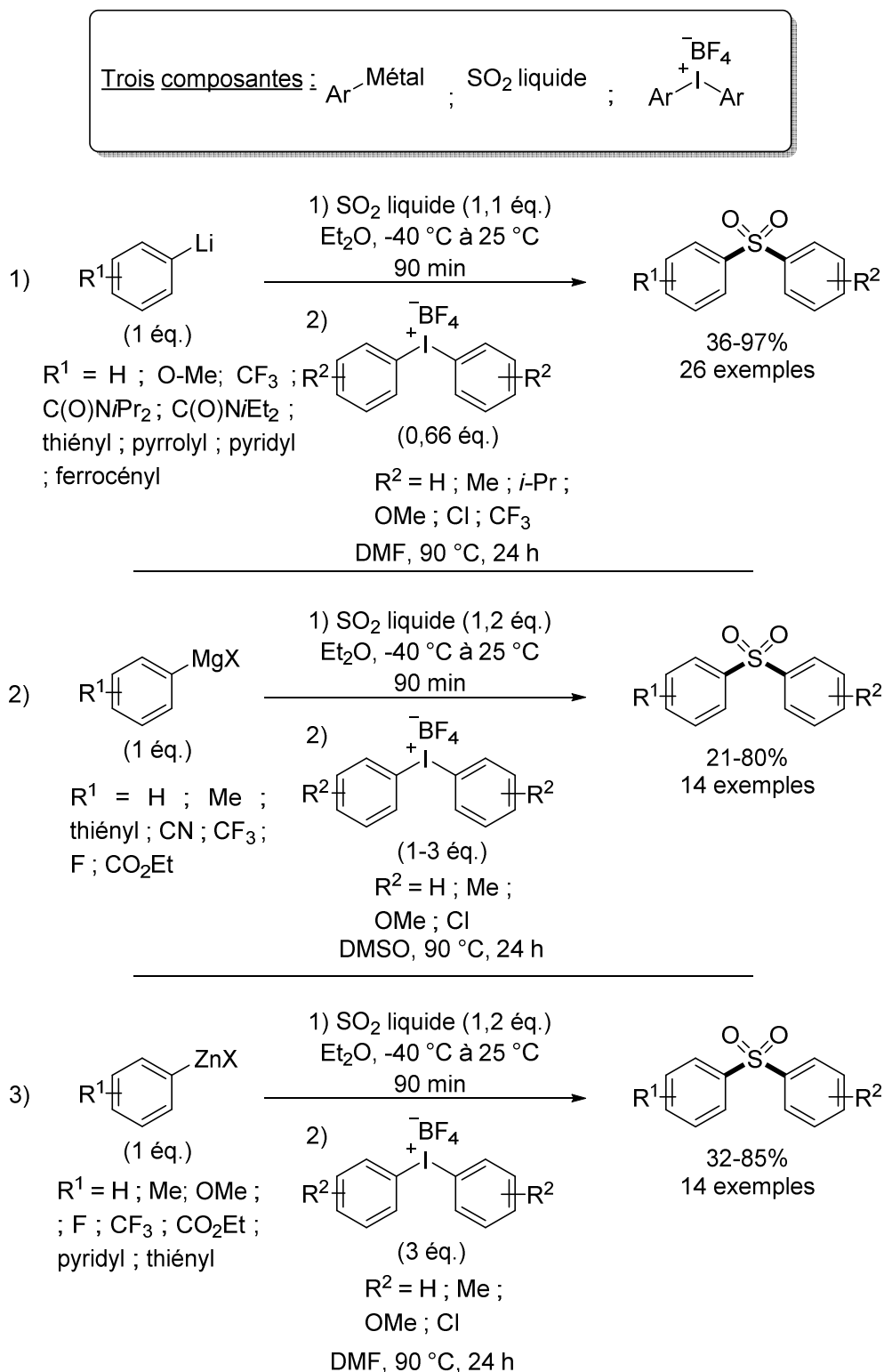


Schéma 82 : synthèses de sulfones à partir d'aryle lithium, aryle magnésium et aryle zinc

Les sels métalliques d'aryle ont été auparavant synthétisés à partir d'échanges halogène/métal ou par déprotonation. Les organolithiens (Schéma 82, équation 1), les organomagnésiens (Schéma 82, équation 2) et les organozinciques (Schéma 82, équation 3)

ont ensuite été sulfonés à partir de dioxyde de soufre  $\text{SO}_2$  liquide à  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ . Les sulfinates métalliques ensuite formés sont mis en réaction avec des diaryliodoniums dans un solvant polaire DMF ou DMSO à  $90\text{ }^\circ\text{C}$  pour former les sulfones. Ces réactions fournissent des rendements compris entre 20 à 90% selon les conditions. Cependant, trois étapes sont nécessaires pour synthétiser les sulfones, en décomptant la formation des sels métalliques, et l'agent de sulfonation utilisé, le dioxyde de soufre, est un gaz à température ambiante qui est très toxique et corrosif. Une alternative à cette voie de synthèse est la catalyse organométallique qui a permis d'utiliser des conditions nettement moins dangereuses tout en donnant accès à un plus large panel de sulfones.

### b. Avec catalyseur métallique

La catalyse au palladium peut être utilisée pour coupler trois composantes et ainsi former des sulfones de diaryle et d'hétéroaryle.<sup>30</sup> Pour cela, les substrats utilisés sont des bromures d'aryle et du DABSOLi (Schéma 83).

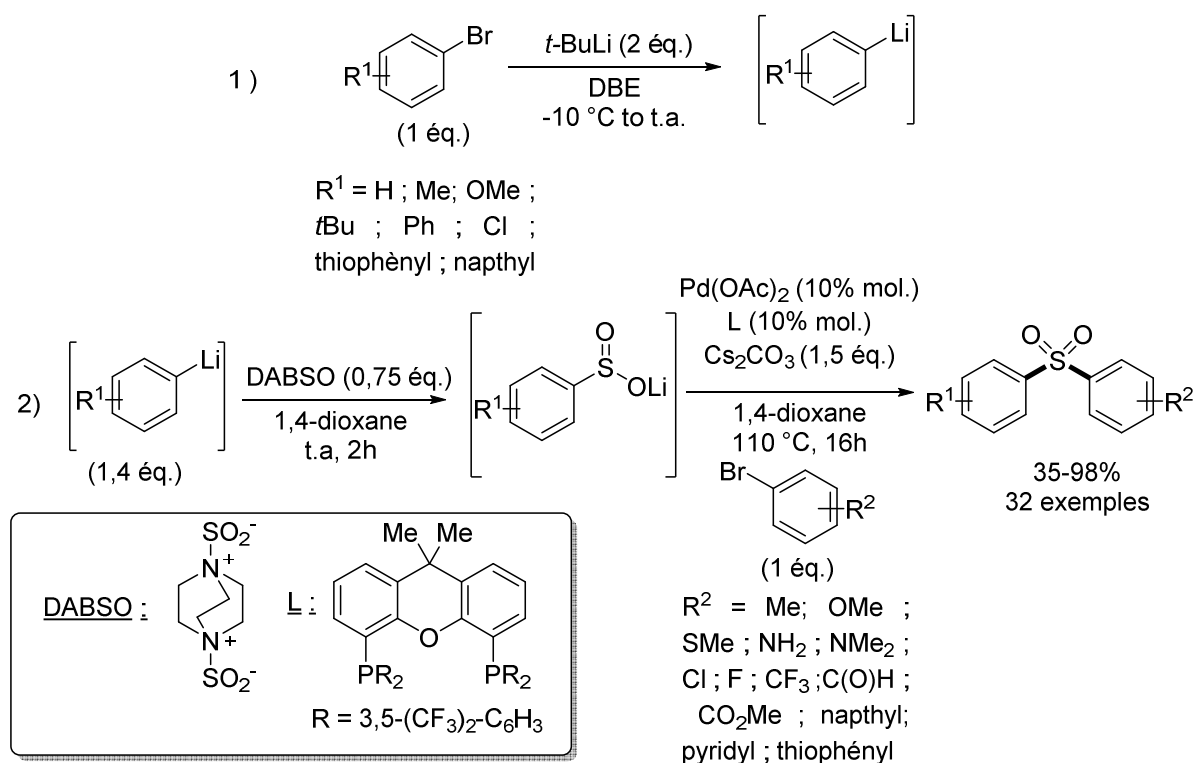


Schéma 83: synthèse convergente de sulfones à trois composantes catalysée au palladium

La première étape consiste à la lithiation par échange halogène/métal du premier bromure d'aryle avec du *t*-butyllithium dans l'éther dibutylique (Schéma 83 ; équation 1). La

<sup>30</sup> Emmett, E. J.; Hayter, B. R.; Willis, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12679.

deuxième étape concerne la sulfonation par le réactif DABSO dans le 1,4-dioxane à température ambiante pendant deux heures pour former un arylsulfinate de lithium. Cette espèce est directement mise en réaction avec 10% molaire d'acétate de palladium stabilisé par un ligand Xantphos trifluorométhylé, en présence d'une base et d'un autre bromure d'aryle avec un chauffage à 110 °C, pendant seize heures pour former les sulfones de diaryle.

Cette réaction permet donc à partir de deux bromures d'aryle de former des sulfones de diaryle et d'hétéroaryle. Le ligand utilisé ici permet d'éviter un échange d'aryle pouvant conduire à des sulfones symétriques. La réaction tolère de nombreux groupements donneurs et attracteurs en position *ortho* et *mé*ta. Mais, l'utilisation de bromures d'aryle substitués en position *ortho* ne permet pas de former des sulfones probablement en raison de l'encombrement stérique.

Dans l'exemple précédent, deux étapes sont nécessaires pour former les sulfones. En 2017, Chen et Willis ont utilisé la catalyse au cuivre pour permettre le couplage entre des iodures d'aryle, des acides arylboroniques et le DABSO (Schéma 84).<sup>31</sup>

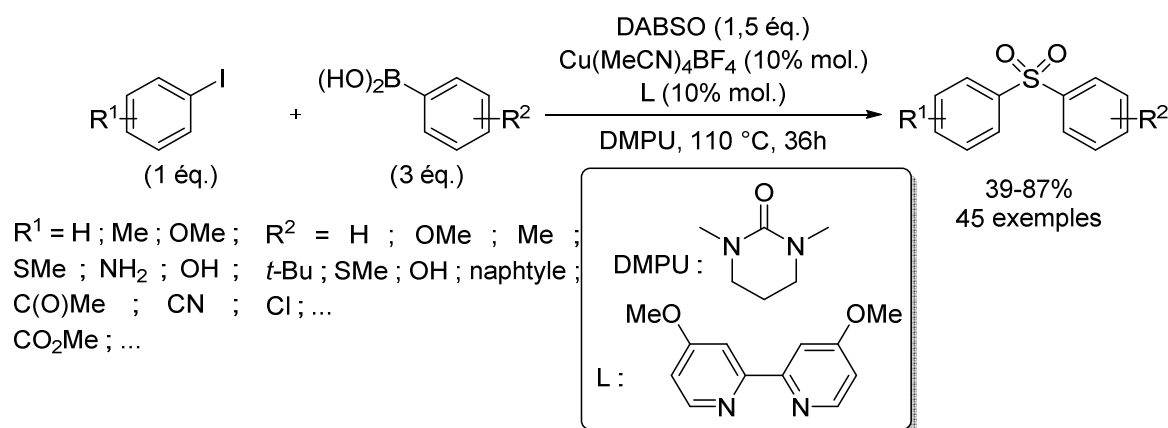


Schéma 84 : synthèse de sulfone convergente à trois composants catalysée par le cuivre

Ces conditions utilisent le cuivre(I)tétrakis(acétonitrile) tétrafluoroborate (10% mol.) stabilisé par le ligand 4-4'-diméthoxy-2-2'-bipyridine (10% mol.) et du DABSO (1,5 équ.) dans la *N,N'*-diméthylpropylène urée (DMPU) à 110 °C pendant 36 h. Bien que ce temps de réaction soit relativement long, cette méthode permet tout de même de synthétiser quarante-cinq sulfones avec des rendements allant de 39 à 87%. L'avantage principal de cette réaction est la disponibilité des substrats de départ haloarènes et acide arylboroniques,

<sup>31</sup> Chen, Y.; Willis, M. C. *Chem. Sci.* **2017**, 8, 3249.

pouvant porter différents substituants, couplés en une seule étape. Mais comme pour l'exemple précédent, cette méthode est limitée dans la synthèse de sulfones portant un groupement en position *ortho* avec un seul exemple rapporté où le substrat utilisé est le 2-iodotoluène donnant un rendement moyen de 49%. Par ailleurs et de manière surprenante, aucune sulfone d'hétéroaryle n'a été rapportée dans ces conditions.

Finalement, pour permettre d'avoir un plus large choix de sulfones, l'oxydation de thioéthers et de sulfoxides peut être une alternative valable. En effet, comme le montre la bibliographie et nos résultats du premier chapitre, les thioéthers sont facilement synthétisés avec des substituants donneurs et attracteurs en position *ortho*, *méta* et *para*. Une oxydation de ces molécules peut donc conduire à des sulfones tout aussi diversifiées.

#### 4. Oxydations de thioéthers

Plusieurs réactifs peuvent être utilisés permettant la synthèse de sulfones de diaryle ou hétéroaryle à partir d'un atome de soufre. Les plus récemment utilisés sont : le diacétate d'iodobenzène ( $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ), l'oxone ( $\text{KHSO}_5$ ), le peroxyde d'hydrogène  $\text{H}_2\text{O}_2$ , le *m*-cpba et l'hypochlorite de sodium  $\text{NaOCl}$ .

##### a. Diacétate d'iodobenzène

En 2014, He et coll. ont utilisé le diacétate d'iodobenzène catalysé avec de l'acide *para*-toluène sulfonique (TsOH) pour oxyder des thioéthers (Schéma 85).<sup>32</sup>

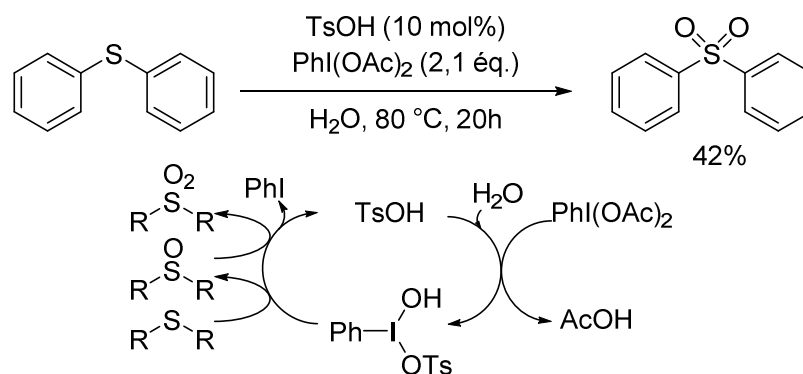


Schéma 85 : oxydation de thioéther utilisant  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  pour la synthèse de sulfone

L'espèce active proposée par les auteurs est issue de la réaction entre l'eau, TsOH et  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  pour former un iodonium trivalent  $\text{PhI}(\text{OTs})(\text{OH})$ . Cette réaction a permis de

<sup>32</sup> Yu, B.; Guo, C.-X.; Zhong, C.-L.; Diao, Z.-F.; He, L.-N. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1818.



synthétiser neuf sulfones avec, parmi elles, un seul exemple concernant une sulfone de diphenyle. Le rendement pour cette molécule est de 42 %. L'utilisation d'oxone permet d'améliorer les rendements pour ce type de réaction.

### b. Oxone $\text{KHSO}_5$

L'oxone ( $\text{KHSO}_5$ ) peut être un autre choix pour effectuer l'oxydation (Schéma 86).<sup>33</sup>

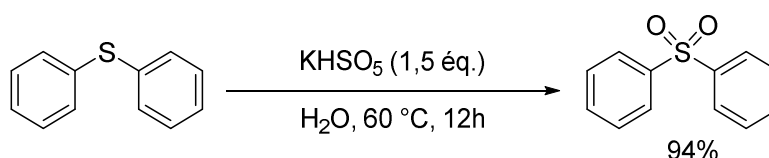


Schéma 86 : utilisation d'oxone pour l'oxydation de thioéthers

Ce réactif est utilisé dans l'eau à 60 °C pendant 12 h. Dix sulfones d'alkyle ont été synthétisés mais une seule sulfone de diphenyle a été publiée dans cet article avec un excellent rendement de 94%.

### c. Peroxyde d'hydrogène $\text{H}_2\text{O}_2$

Quelques exemples d'oxydation ont été rapportés dans des brevets où le peroxyde d'hydrogène est utilisé dans l'acide acétique (Schéma 87).<sup>34</sup>

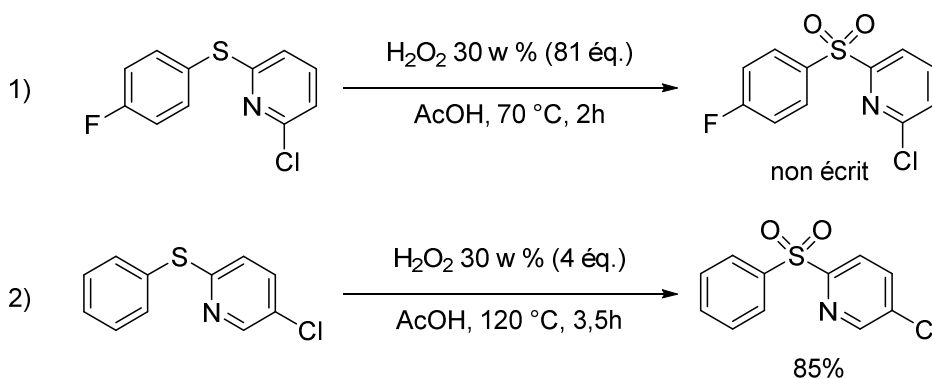


Schéma 87: peroxyde d'hydrogène utilisé pour l'oxydation de thioéthers

Avec un chauffage de 70 °C et l'utilisation d'un large excès de  $\text{H}_2\text{O}_2$ , il est possible de synthétiser une sulfone d'hétéroaryle en 2 h (Schéma 87 ; équation 1). La quantité de réactif

<sup>33</sup> Yu, B.; Liu, A.-H.; He, L.-N.; Li, B.; Diao, Z.-F.; Li, Y.-N. *Green Chem.* **2012**, *14*, 957.

<sup>34</sup> a) Booker, S.; D'angelo, N.; D'amico, D.; KIM, T.; Liu, L.; Meagher, K.; Norman, M.; Panter, K.; Schenkel, L.; Smith, A.; Tamayo, N.; Whittington, D.; Xi, N. WO 2009/017822 A2, **2009** ; b) Tenbrink, R.; Kortum, S. WO 03/072548 A1, **2003**.

peut être diminuée à quatre équivalents avec un chauffage à 120 °C pendant 3h (Schéma 87 ; équation 2).

En 2006, Bahrami a utilisé H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> accompagné de tétrachlorure de zirconium dans le méthanol à température ambiante afin de synthétiser trois sulfones d'aryle parmi dix-huit exemples de sulfones d'alkyle et de benzyle (Schéma 88).<sup>35</sup>

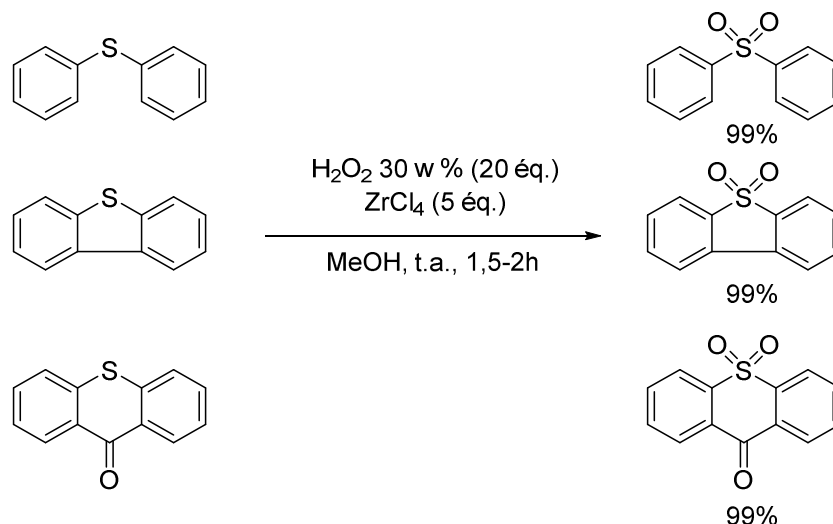


Schéma 88 : exemples d'oxydation de thioéthers avec H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> accompagné de tétrachlorure de zirconium

Ces trois exemples montrent que l'oxydation est rapide et quantitative. Le zirconium est utilisé comme activateur du peroxyde d'hydrogène pour former un radical OH<sup>•</sup>.<sup>36</sup> Bien qu'il y ait un activateur, la quantité de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est utilisée en large excès avec vingt équivalents.

Plus récemment en 2018, Likhovorik et coll. ont utilisé le peroxyde de carbamide (adduit urée-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) pour oxyder des thioéthers (Schéma 89).<sup>37</sup>

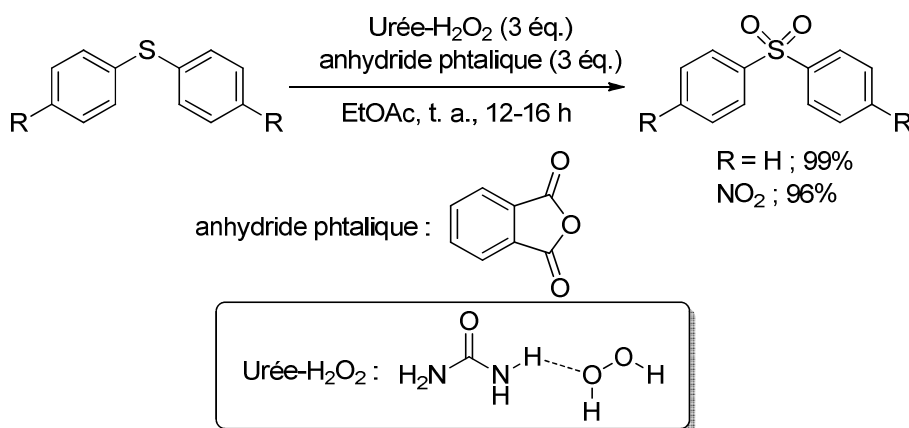


Schéma 89 : formation de sulfones par oxydation de thioéther avec l'adduit urée-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

<sup>35</sup> Bahrami, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2009.

<sup>36</sup> Yoshihito, W.; Tatsuo, N.; Shigeru, O. *Synthesis* **1981**, 204.

<sup>37</sup> Lutz, M.; Wenzler, M.; Likhovorik, I. *Synthesis* **2018**, 50, 2231.

Ce réactif d'oxydation (3 éq.) a été utilisé avec l'anhydride phtalique (3 éq.) dans l'acétate d'éthyle avec des temps de réactions de 12 à 16 h. L'anhydride phtalique serait oxydé par le peroxyde de carbamide pour former un peroxyde. Ce peroxyde potentiellement très réactif serait responsable de l'oxydation du thioéther vers la sulfone souhaitée. Deux exemples de thioéthers de diaryle ont été ainsi synthétisés avec d'excellents rendements au-delà de 95%.

#### d. *m*-cpba

Les groupes de Mancheño et de Carretero ont synthétisé quelques sulfones d'hétéroaryle qui portait une partie pyridine avec des conditions identiques (Schéma 90).<sup>38</sup>

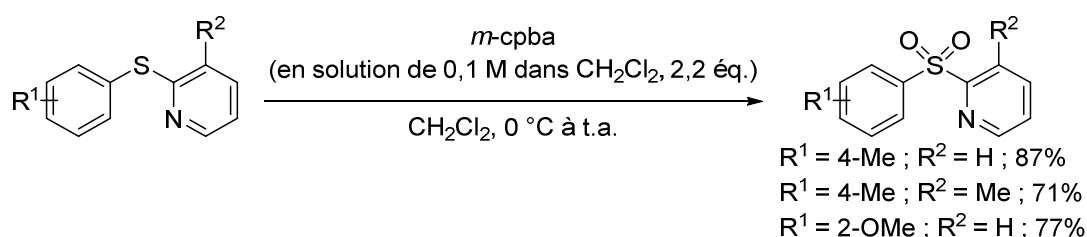


Schéma 90 : oxydation au *m*-CPBA

Cette oxydation qui a été effectuée par ces deux groupes s'effectue avec de l'acide *m*éta-chloroperbenzoïque en solution à 0,1 M dans le dichlorométhane à température ambiante. Parmi les vingt-quatre exemples d'oxydation de thioéthers rapportés, trois exemples de sulfones ont été synthétisés avec de bons rendements (71-87%), le reste produisant des sulfoxydes.

#### e. Hypochlorite de sodium

En 2017, Kopach et coll. ont rapporté une méthode permettant, à partir d'halogénures d'aryle et de thiophénols de synthétiser des thioéthers *in-situ* directement oxydés, par l'hypochlorite de sodium pour former des sulfones (Schéma 91).<sup>39</sup>

<sup>38</sup> a) Richter, H.; Beckendorf, S.; Mancheño, O. G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 295 ; b) García-Rubia, A.; Fernández-Ibáñez, M. Á.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3567.

<sup>39</sup> Trankle, W. G.; Kopach, M. E. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, 11, 913.

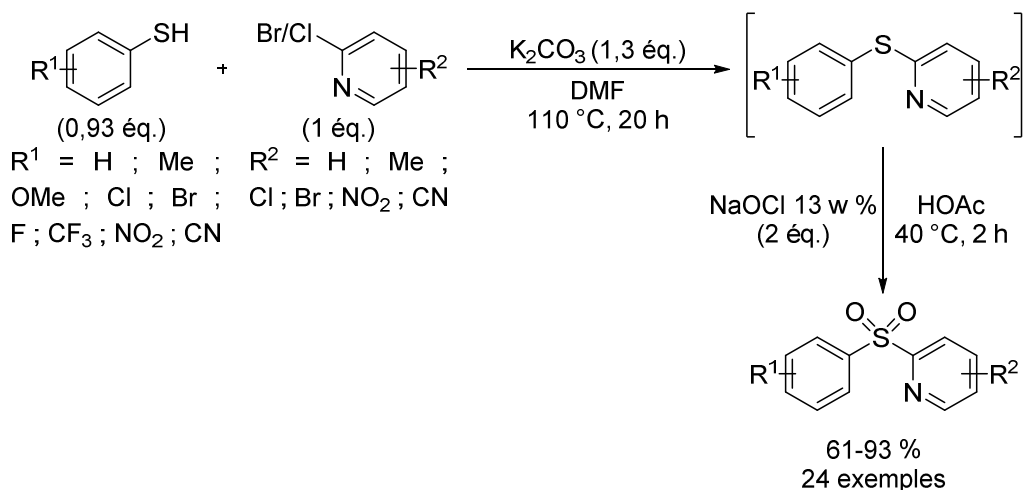


Schéma 91 : synthèse de sulfones à partir d'une oxydation à l'hypochlorite de sodium

Après une  $S_NAr$  du thioaryle sur un halogénure de pyridine s'effectuant en compagnie de carbonate de potassium dans le DMF, le thioéther formé est directement oxydé avec deux équivalents d'hypochlorite de sodium dans l'acide acétique à 40 °C pendant 2 h. Sur un exemple de synthèse d'un thioéther avec en position 3 de l'aryle un substituant chlore, la 2-chloro et la 2-bromopyridine ont été testées. Sans surprise, la 2-bromopyridine est plus réactive dans ces conditions de  $S_NAr$  où le temps et la température de réaction sont de 4 h à 80°C contre 20 h à 110 °C avec la 2-chloropyridine. Cette méthode a permis de synthétiser efficacement vingt-quatre sulfones portant un groupement pyridine à l'échelle du gramme. Cette réaction tolère des groupements donneurs et attracteurs en différentes positions sur l'aryle. Mais, l'article ne montre aucun exemple avec des pyridines riches en électrons.

## II. Synthèses de sulfoximine NH et NR

Les sulfoximines de formules  $R-S(O)(NH)-R$  ou  $R-S(O)(NR')-R$ , peuvent être synthétisées à partir de l'oxydation de thioéthers.<sup>40</sup> Lorsqu'une sulfoximine NH est formée, elle peut être fonctionnalisée pour former des sulfoximines NR' (Schéma 92).

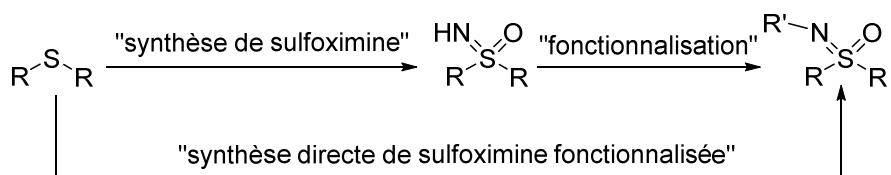


Schéma 92 : synthèse de sulfoximines NH et NR

<sup>40</sup> Bizet, V.; Hendriks, C. M. M.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3378.

## 1. Synthèses de sulfoximines NR

### a. Synthèse en deux étapes

Bolm et coll. ont utilisé le cyanamide pour former une sulfimine qui a ensuite été oxydée par le *m*-cpba (Schéma 93).<sup>41</sup>

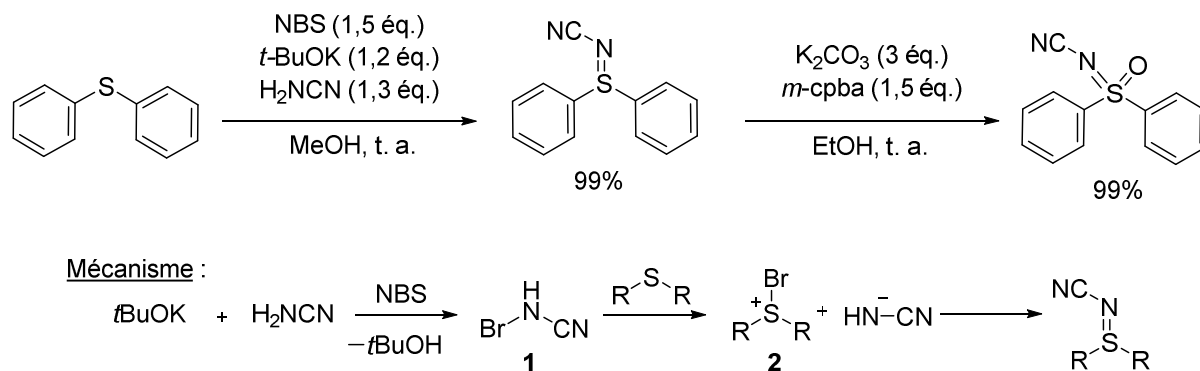


Schéma 93 : synthèse de sulfoximines par sulfimination/oxydation de thioéther

Depuis le thioéther, l'accès à la sulfoximine s'effectue en deux étapes. La première étape conduite à température ambiante dans le méthanol permet de former la sulfimine à partir de *N*-bromosuccinimide (1,5 équ.), *t*-butoxyde de potassium (1,5 équ.) et cyanamide (1,3 équ.). Le mécanisme proposé avec le *N*-haloamide a été publié en 1969 par Oae et coll.<sup>42</sup> L'haloamide **1** formé *in-situ* va servir d'agent de bromation pour former un bromure de sulfonium à partir du thioéther. Cette espèce cationique très réactive va réagir avec le cyanoamidate pour former la sulfimine souhaitée.

L'oxydation de la sulfimine par *m*-cpba forme la sulfoximine protégée par un groupement cyano. Ces conditions ont fourni neuf exemples dont un exemple de sulfoximine de diaryle obtenu avec 99% de rendement à chaque étape.

<sup>41</sup> García Mancheño, O.; Bistri, O.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3809.

<sup>42</sup> Tsujihara, K.; Furukawa, N.; Oae, K.; Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 2631.

## b. Synthèses en une étape

Plus récemment, Luisi et coll. ont montré la possibilité de synthétiser des sulfoximines en une seule étape (Schéma 94).<sup>43</sup>

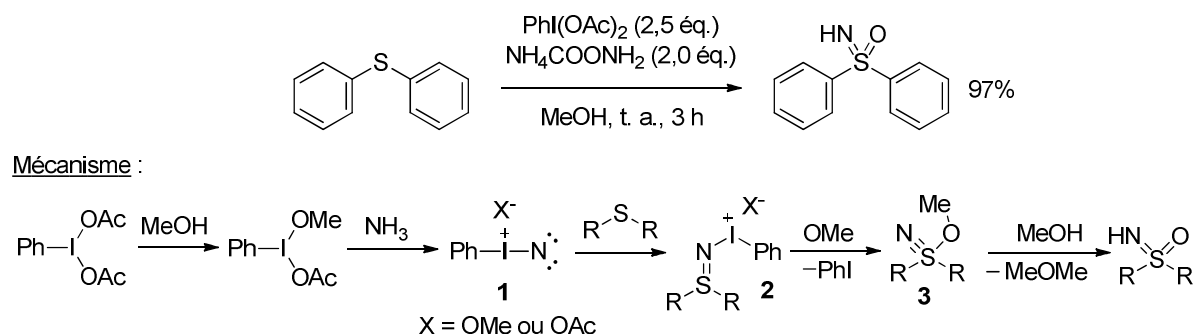


Schéma 94 : formation de sulfoximines en une seule étape

L'utilisation de diacétoxyiodobenzène (2,5 équ.) et de carbamate d'ammonium (2,0 équ.) dans le méthanol à température ambiante pour trois heures permet la formation de sulfoximine NH. Plusieurs mécanismes pour cette réaction ont été proposés. Reboul et coll.<sup>44</sup> rapportent que dans le méthanol, le carbamate d'ammonium forme de l'ammoniac et  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  va aussi réagir pour former  $\text{PhI}(\text{OAc})(\text{OMe})$ . Ces deux molécules conduisent au iodonitrène **1**. Cette espèce instable oxyde le thioéther pour générer **2**. Le méthanol va permettre la formation de l'intermédiaire **3** pour ensuite, après déméthylation de l'oxygène, former la sulfoximine. Parmi les vingt-cinq exemples rapportés, un seul exemple montre la formation d'une sulfoximine de diaryle avec un rendement de 97%, le reste étant majoritairement des allyles, vinyles, benzyles et alkyles.

## 2. Fonctionnalisations de sulfoximines NH

Il est possible de fonctionnaliser les sulfoximines NH pour accéder par exemple à de nouvelles molécules d'intérêt pharmaceutique ou agrochimique.<sup>45</sup> Plusieurs exemples existent dans la bibliographie. Une sélection d'exemples récents pertinents pour notre projet et faciles d'accès est présentée dans la suite.

<sup>43</sup> Tota, A.; Zenzola, M.; Chawner, S. J.; John-Campbell, S. S.; Carlucci, C.; Romanazzi, G.; Degennaro, L.; Bull, J. A.; Luisi, R. *Chem Commun.* **2017**, 53, 348.

<sup>44</sup> Lohier, J.-F.; Glachet, T.; Marzag, H.; Gaumont, A.-C.; Reboul, V. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 2064.

<sup>45</sup> a) Hwang, K.-J. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 99 ; b) Lücking, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9399 ; c) Chinthakindi, P. K.; Naicker, T.; Thota, N.; Govender, T.; Kruger, H. G.; Arvidsson, P. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 4100.

Bienewald et coll. ont procédé à la *N*-alkylation de sulfoximines NH en conditions douces à l'aide de différents chlorures d'acyle (Schéma 95).<sup>46</sup>

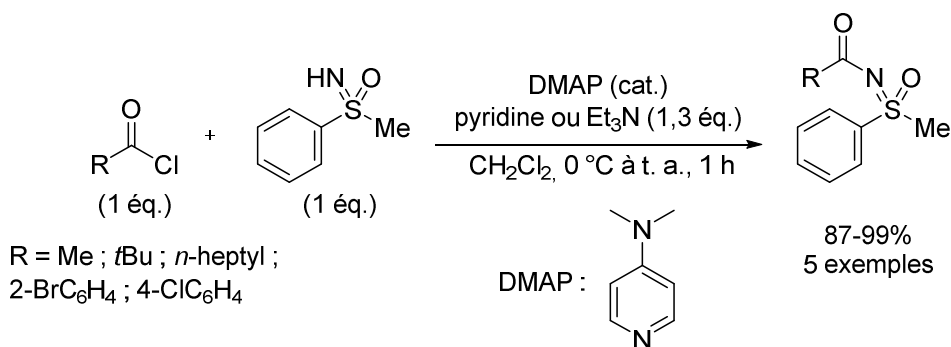


Schéma 95 : fonctionnalisation N-R de sulfoximines N-H par des chlorures d'acyle

Les auteurs fonctionnalisent des sulfoximines NH substituées par un phényle et un méthyle. Ils utilisent la 4-diméthylaminopyridine en quantité catalytique (pas plus de précision dans l'article) afin d'activer le chlorure d'acyle. Une base aminée est nécessaire afin de déprotoner la fonction N-H pour permettre sa fonctionnalisation. Ces protections permettent d'insérer différents chlorures d'acyle portant des fonctions alkyle et aryle avec d'excellents rendements de 87 à 99%.

Bohnen et Bolm ont effectué la bromation de la fonction N-H avec l'utilisation du NBS dans le dichlorométhane à température ambiante en 30 min (Schéma 96).<sup>47</sup> Douze sulfoximines ont été fonctionnalisées avec d'excellents rendements de 86 à 99%.

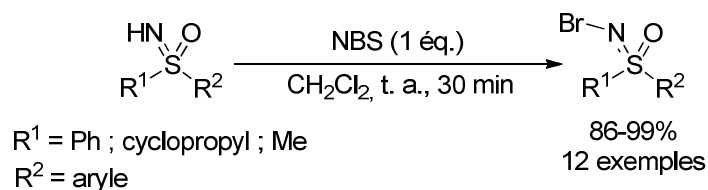


Schéma 96 : bromation par le NBS de la fonction N-H de sulfoximines

Il est donc possible de fonctionnaliser la fonction N-H des sulfoximines avec des chlorures d'acyle ou du NBS. Ce sont des réactions s'effectuant à température ambiante et fournissant de très bons rendements.

<sup>46</sup> Bolm, C.; Hackenberger, C.; Simic, O.; Verrucci, M.; Müller, D.; Bienewald, F. *Synthesis* **2002**, 879.

<sup>47</sup> Bohnen, C.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3011.

### III. Conclusion bibliographique

L'utilisation d'arylsulfonates de sodium de formule  $R-SO_2Na$  permet la sulfonation des halogénures/pseudohalogénures d'aryle ou des acides arylboroniques. Mais la diversification des sulfones reste limitée pour l'heure, notamment du fait que peu d'arylsulfonates sont présents dans le commerce.

Les chlorures d'arylsulfonyle permettent des couplages impliquant des acides arylboroniques pour former des sulfones de diaryle. Mais ils ont été plus fréquemment utilisés dans la fonctionnalisation de liaisons C-H par sulfonation de Friedel-Crafts en présence d'acide de Lewis. Le manque de sélectivité de cette fonctionnalisation est préjudiciable. L'utilisation de catalyseurs au cuivre et au palladium, en présence de groupements directeurs (possiblement transitoires) a permis d'activer plus efficacement et sélectivement les liaisons C-H, vers une sulfonation sélective et performante de quinolines ou d'aryles

Il est aussi possible à partir de deux halogénures d'aryles et d'un agent de sulfonation comme le dioxyde de soufre ou plus pratiquement le DABSO de former divers sulfones de diaryle. Ces réactions ne permettent pas la formation de sulfone *ortho*-substituées.

Lorsque les réactifs commerciaux sont limités, ou que les méthodes ne permettent pas d'avoir sélectivement des aryles ou des hétéroaryles sulfones substituées en positions *ortho*, *mé*ta ou *para*, l'oxydation de thioéthers déjà formés est une voie alternative performante. L'oxydation de ses composés permet donc de former à la fois des sulfoxydes et des sulfones de diaryle d'une plus grande diversité. Plusieurs réactifs d'oxydation sont utilisables comme le diacétate d'iodobenzène, l'oxone, le peroxyde d'hydrogène, le *m*-cpba ou l'hypochlorite de sodium, des conditions très modérées d'oxydation étant décrites.

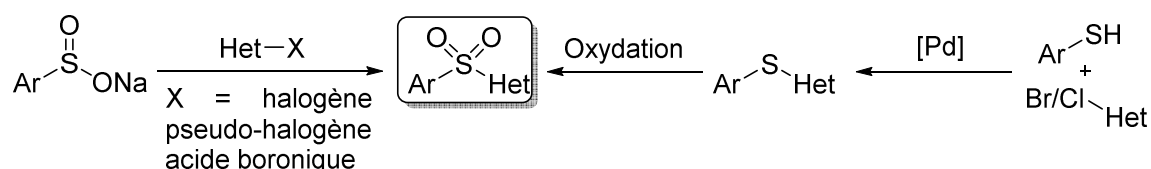
Par oxydation de thioéthers, il est aussi possible de former des sulfoximines avec la fonction NH ou NR. La synthèse de sulfoximines peut s'effectuer en une ou deux étapes où il est possible d'avoir une sulfoximine N-H ou N-R fonctionnalisée. Lorsqu'une sulfoximine N-H est formée, il est facile d'en faire la N-bromation ou alkylation par l'usage de NBE et de chlorures d'acyle, respectivement.



## B. Synthèses de sulfones et de sulfoximines

### I. Synthèses de sulfones

Cet objectif de thèse est donc d'obtenir un large panel de sulfones portant des groupements donneurs ou attracteurs en position *para*, *méta* ou *ortho* sur l'aryle ou l'hétéroaryle. Parmi les méthodes possibles, deux ont été testées pour la synthèse des sulfones : une substitution nucléophile aromatique avec le phénylsulfinate de sodium (Schéma 97, à gauche) et des oxydations à partir des thioéthers synthétisés dans le premier chapitre (Schéma 97, à droite).



✓ Synthèse en une seule étape

✗ Synthèse en deux étapes

✗ Peu de choix au niveau des substrats

✓ large choix au niveau des substrats

arylsulfinate de sodium

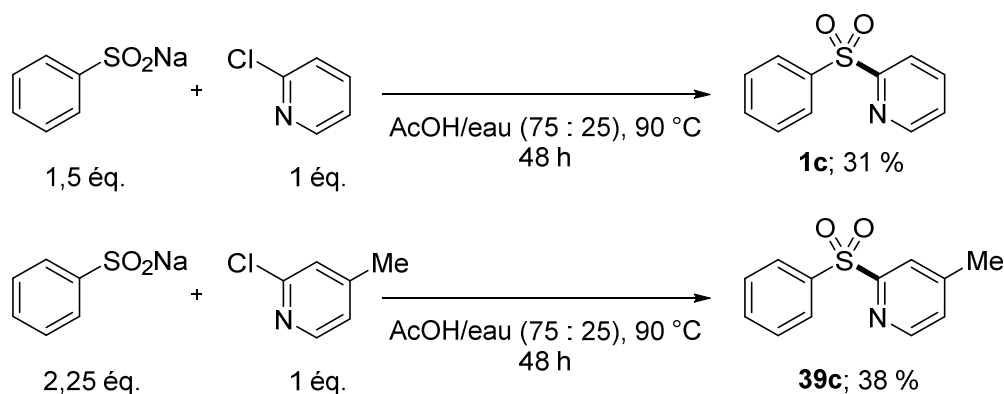
thioaryle

Schéma 97 : deux voies de synthèse choisies pour la synthèse de sulfones

Comme nous avons pu le voir dans la partie A, la première méthode est intéressante car la sulfone est disponible en une seule étape mais la variété des substrats arylsulfinate de sodium est limitée. La seconde, permet d'avoir des sulfones en deux étapes mais avec une plus grande diversité au niveau des substituants et de leurs positions.

#### 1. Substitution nucléophile aromatique

Dans un premier temps, nous avons réalisé la substitution nucléophile aromatique de phénylsulfinate de sodium sur une 2-chloropyridine et une 2-chloro-3-méthylpyridine dans un mélange acide acétique/eau (75 : 25) chauffé à 90 °C selon les conditions décrites par Senanayake et coll. (Schéma 98).<sup>5</sup>

Schéma 98 :  $S_NAr$  entre le phénylsulfinate de sodium et des chloropyridines

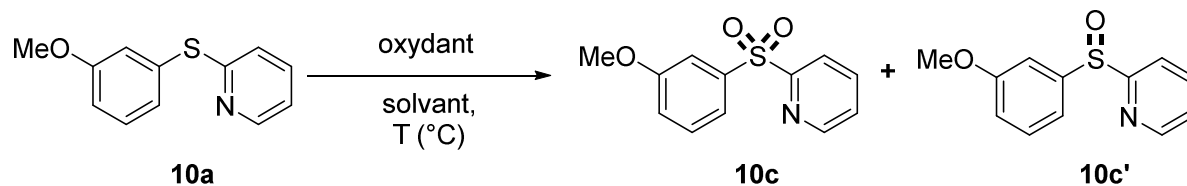
Au laboratoire nous avons obtenu les molécules **1c** et **39c** avec des rendements modestes respectivement de 31 et 38% après 48 h de réaction, pour une valeur attendue autour 80%. Ces composés arylsulfinate de sodium peuvent être synthétisés à partir d'halogénure d'aryle et de *n*-butyllithium afin d'effectuer un échange halogène métal suivi de l'ajout de DABSO.<sup>48</sup> Le développement de la réaction dans ces conditions nous conduirait à une synthèse de sulfone en deux étapes (synthèse d'arylsulfinate suivie de la  $S_NAr$ ) mais avec l'utilisation de réactifs moins stables et plus dangereux. Même si cette voie de synthèse s'effectue en deux étapes, il est préférable de choisir l'oxydation de thioéthers qui peuvent facilement être obtenus (Chapitre 1) avec différents substituants.

## 2. Oxydation de thioéthers

### a. Conditions de synthèse

Nous avons testé plusieurs conditions d'oxydation d'hétéroarylthioéthers inspirées de la bibliographie (Tableau 7). Durant l'oxydation, la formation de la sulfone **10c** passe par la formation du sulfoxyde **10c'** résultant d'une première oxydation du thioéther **10a**.

<sup>48</sup> Skillinghaug, B.; Rydfjord, J.; Odell, L. R. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 533.

Tableau 7 : conditions d'oxydation pour la synthèse de sulfones <sup>a</sup>

Entrée	Oxydant (éq.)	Solvant	T (°C)	Conversion	10c	10c'
<b>1</b> <sup>39</sup>	NaOCl (2,2 éq.)	HOAc	70	23% <sup>b</sup>	0%	0%
<b>2</b> <sup>34a</sup>	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (excès)	HOAc	70	96% <sup>b</sup>	74% (31%)	0%
<b>3</b> <sup>34b</sup>	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (excès)	HOAc	120	99%	99% (43%)	0%
<b>4</b> <sup>32</sup>	PhI(OAc) <sub>2</sub> (2,2 éq.) TosOH (1,0 éq.)	H <sub>2</sub> O	80	100%	21% (6%)	79%
<b>5</b> <sup>38</sup>	<i>m</i> -cpba (2,5 éq.) 0,1 M, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C à t. a.	99%	99% (86%)	0%

<sup>a</sup> Conditions: thioaryle (1.0 éq.), oxydant, solvant. Conversion calculée sur l'analyse RMN <sup>1</sup>H et GC; Rendement isolé entre parenthèse.

<sup>b</sup> Produit secondaire non déterminé observé

L'utilisation d'hypochlorite de sodium dans l'acide acétique ne conduit pas à l'oxydation du thioéther mais résulte en la conversion de 23% d'un sous-produit que nous n'avons pas identifié (entrée **1**). En présence de peroxyde d'hydrogène en excès à 70 °C, la sulfone **1c** est formé à 74% (entrée **2**). En chauffant à 120 °C, la conversion est complète mais un passage sur colonne pour enlever les traces de sous-produits a fait chuter le rendement à 43% (entrée **3**). L'oxydant diacétate d'iodobenzène (PhI(OAc)<sub>2</sub>) favorise la formation du sulfoxyde **1c'** (entrée **4**). L'utilisation de 2,5 équivalents d'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-cpba) en solution 0,1 M dans le dichlorométhane à 0 °C permet d'avoir une conversion complète. La purification est effectuée par une recristallisation dans l'*isopropanol*. Le brut est solubilisé à reflux puis est refroidi à -20°C permettant la cristallisation de la sulfone et ainsi d'avoir un rendement de 86% en **1c** pur (entrée **5**).

L'utilisation du peroxyde d'hydrogène à 120 °C dans l'acide acétique et l'utilisation du *m*-cpba à 0 °C puis à température ambiante dans le dichlorométhane sont deux méthodes permettant une conversion complète en sulfone. L'utilisation du *m*-cpba permet d'avoir une oxydation plus douce. C'est pourquoi ces conditions ont été retenues pour effectuer le développement de la réaction.

### b. Développement de la réaction

Nos conditions d'oxydation fournissent un rendement de 86%, après recristallisation dans l'*iso*-propanol, sur le thioéther non-substitué **1a** pour former la sulfone **1c** (Schéma 99).

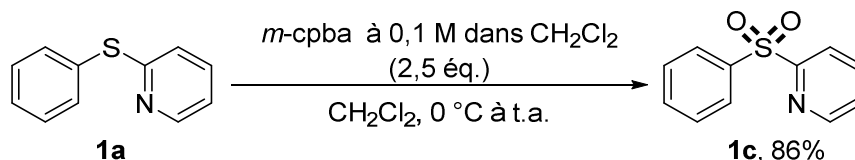


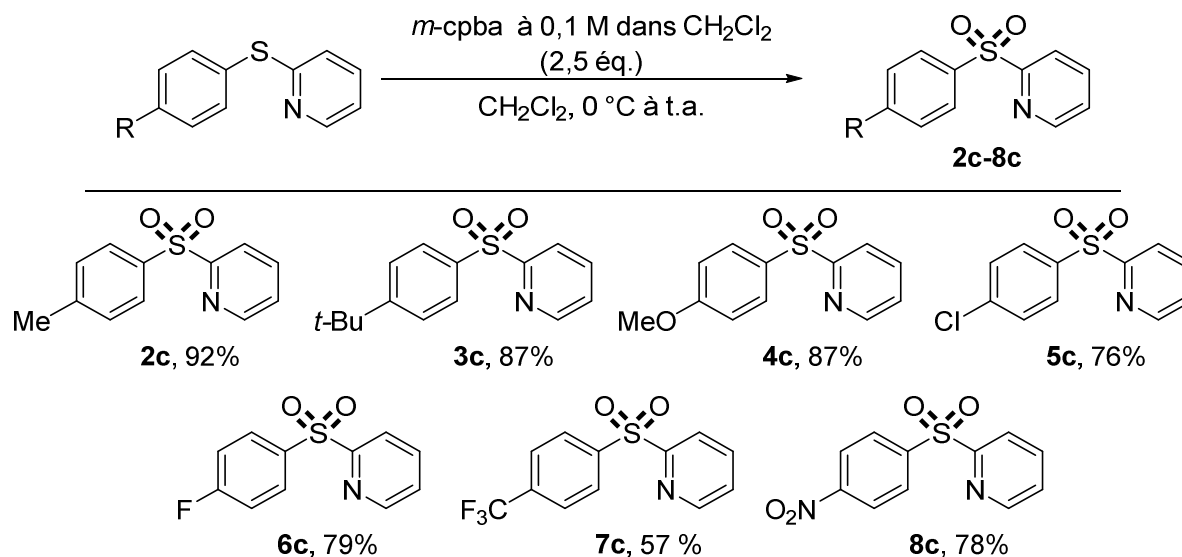
Schéma 99 : oxydation du thioéther **1a** avec le *m*-cpba

De nouvelles sulfones, diversement substituées en position *para*, *mé*ta et *ortho* de l'aryle, ont aussi été synthétisées dans ces conditions. Les synthèses décrites dans la suite ont été réalisées à l'échelle du gramme.

#### i. Substituants en position *para* de l'aryle

Les thioéthers substitués en positions *para* de l'aryle ont tout d'abord été oxydés (Tableau 8).

Tableau 8 : oxydation de thioéthers substitués en position *para*

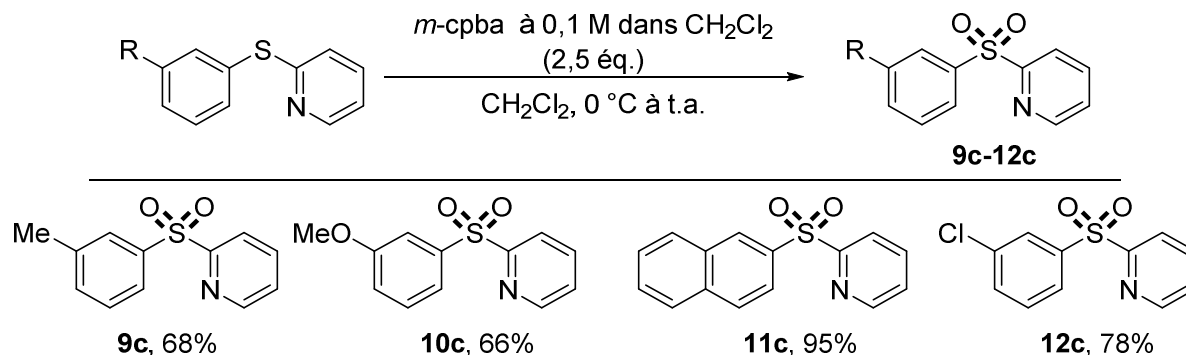


Cette méthode d'oxydation tolère des groupements donneurs tels qu'un méthyle, un *t*-butyle et un méthoxy en position *para* fournissant des rendements de 87% à 92% (molécules **2c-4c**). La présence de groupements attracteurs comme le chlore, le fluor, le trifluorométhyle et le nitro est aussi tolérée mais ils fournissent un rendement isolé légèrement plus faible lors de la recristallisation malgré une conversion complète entre 57% et 79% (entrée **5c-8c**).

ii. *Substituants en position méta de l'aryle*

Ensuite, des sulfones substituées en position *méta* ont été synthétisées (Tableau 9).

Tableau 9: oxydation de thioéthers substitués en position *méta*

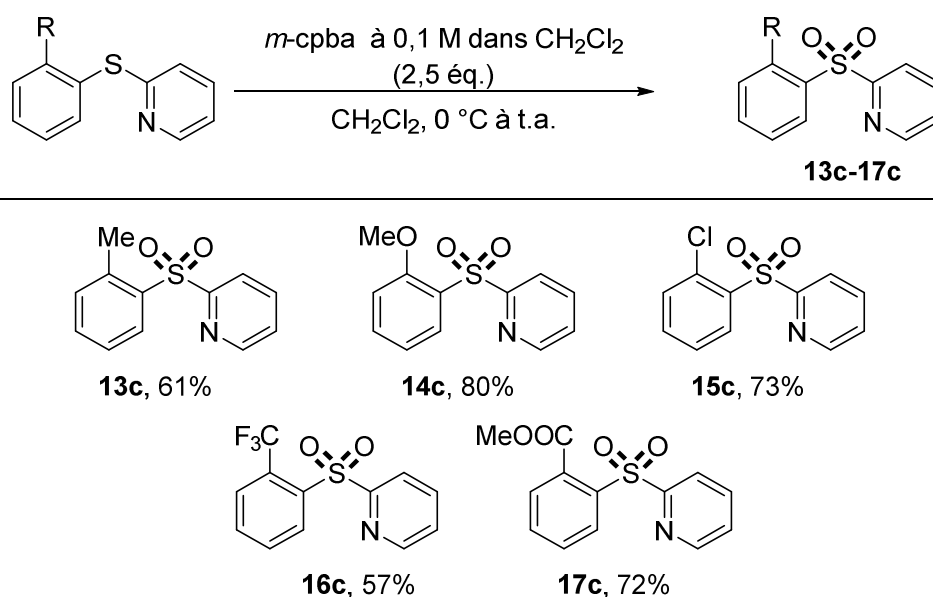


L'oxydation tolère aussi des groupements en position *méta* comme le méthyle et le méthoxy pour donner les sulfones **9c** et **10c** avec des rendements respectivement de 68% et 66%. Un groupement plus encombrant comme le 2-naphtyle offre un excellent rendement en sulfone **11c** de 95%. Un groupement attracteur comme le chlore est aussi toléré pour donner **12c** avec un rendement de 78%.

iii. *Substituants en position ortho de l'aryle*

Des groupements en position *ortho* sur l'aryle des thioéthers ont aussi été oxydés (Tableau 10).

Tableau 10 : oxydation de thioéthers substitués en position *ortho*

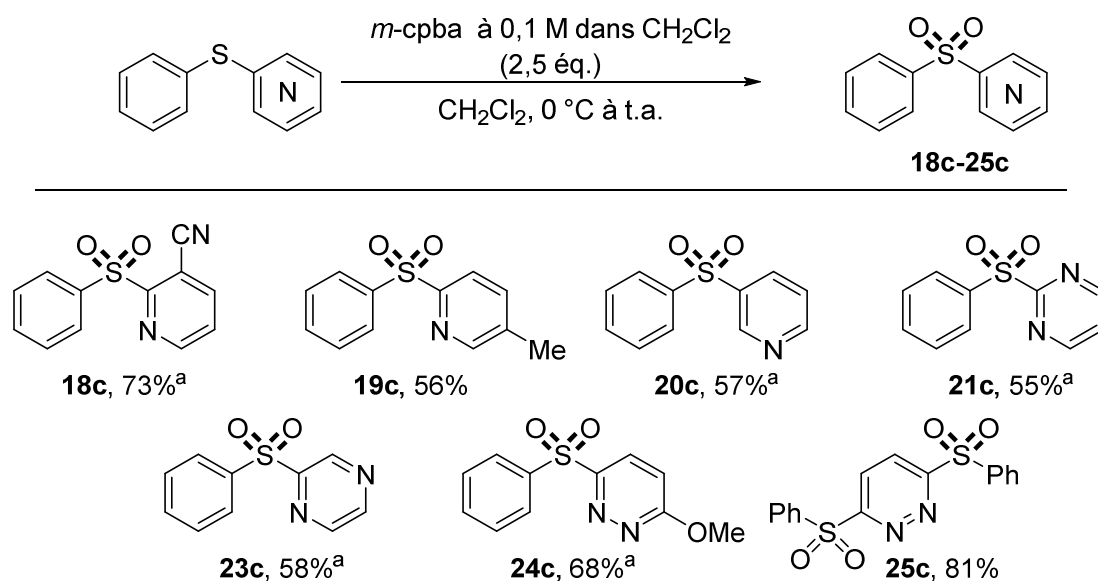


Que ce soient des groupements donneurs (**13c**, 61% ; **14c**, 80%) ou attracteurs (**15c**, 73% ; **16c**, 57% ; **17c**, 72%), l'oxydation de thioéthers encombrés en position *ortho* est aussi performante.

#### iv. Groupements hétéroaryle

Au-delà de la pyridine, d'autres thioéthers avec des hétérocycles azotés ont été mis en réaction pour effectuer l'oxydation (Tableau 11).

Tableau 11 : oxydation de thioéthers portant d'autres hétérocycles azotés



<sup>a</sup> Purification sur colonne de silice

L'oxydation de thioéthers portant des pyridines substituées est possible avec l'utilisation du *m*-cpba fournissant les molécules **18c**, **19c** et **20c** avec des rendements respectivement de 73, 56 et 57%. Des hétérocycles plus pauvres en électrons sont aussi tolérés avec la pyrimidine (**21c**, 55%), la pyrazine (**23c**, 58%) et la pyridazine (**24c**, 68%). Les conversions étant presque complètes, la baisse de rendement peut se justifier lors des lavages avec NaHCO<sub>3</sub> aqueux pour enlever le *m*-cpba et son adduit ou de la purification sur colonne. Dans le premier chapitre, la pyridazine difonctionnalisée **25a** par la fonction SPh posait des problèmes de purification. L'oxydation a permis de facilement isoler la molécule **25c** avec un rendement de 81%.

## II. Synthèses de sulfoximines

Des sulfoximines ont aussi été synthétisées à partir de l'oxydation de thioéthers. Ensuite, les sulfoximines N-H ont été fonctionnalisées par différents groupements.

### 1. Conditions de synthèse

Deux voies de synthèses récentes ont été testées. Tout d'abord, les conditions de Parisi et coll. ont été étudiées (Schéma 100).<sup>43</sup>

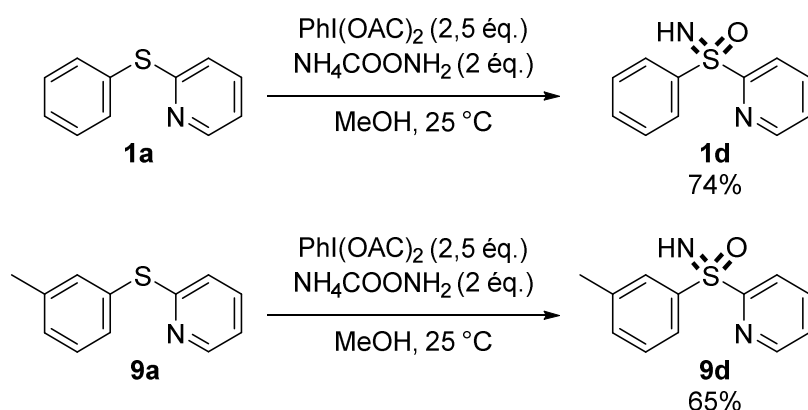


Schéma 100: synthèses de sulfoximines en une étape

Nous avons synthétisé deux sulfoximines NH par l'utilisation de 2,5 équivalents de diacétate d'iodobenzène et de 2 équivalents de carbamate d'ammonium dans le méthanol à température ambiante. Les molécules **1d** et **9d** ont pu être obtenues en une seule étape permettant d'avoir des rendements satisfaisants de respectivement 74% et 65%. Les conversions des thioéthers bien que complètes s'accompagnent de la génération de sulfoxydes et de sulfones comme sous-produits des sulfoximines.

Une deuxième voie de synthèse a été effectuée avec les conditions de Bolm et coll. pour oxyder le thioéther **1a** (Schéma 101).<sup>41</sup>

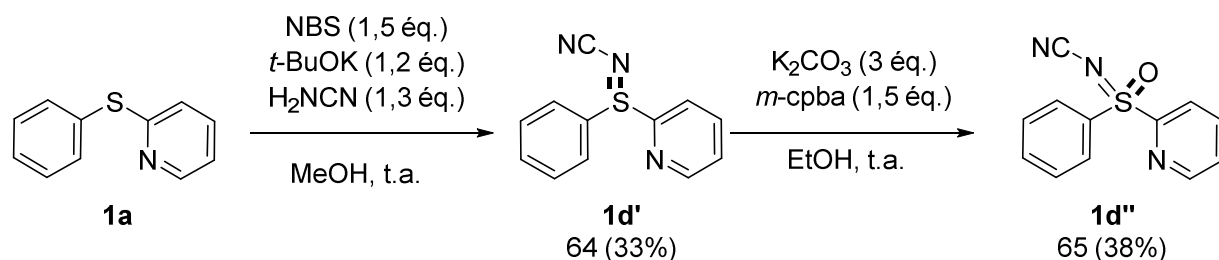


Schéma 101 : synthèse en deux étapes de N-cyano sulfoximines, rendement RMN (isolé)

Le thioéther **1a** a été oxydé en présence de NBS (1,5 éq.), *t*-butoxyde de potassium (1,2 éq.) et cyanamide (1,3 éq.) dans le méthanol à température ambiante pour former la sulfimine **1d'** protégée par un groupement cyano avec un rendement de 33%. A la suite de quoi, une seconde oxydation est effectuée avec du *m*-cpba pour former la sulfoximine **1d''** avec un rendement de 38%. En l'absence de base, la réaction ne s'effectue pas. La présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> permet d'activer l'agent d'oxydation. Cette deuxième voie de synthèse est moins efficace du fait des conversions incomplètes qui rendent les purifications plus compliquées.



## 2. Fonctionnalisation de la fonction N-H

Pour avoir un panel plus large de molécules, des fonctionnalisations de la N-H sulfoximine auparavant décrites dans la bibliographie ont été réalisées (Tableau 12).<sup>46-47</sup>

Tableau 12 : protections de la fonction imine

C1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)N=C2C=CC=CC2 (1a)  $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ t.a.}]{\text{Réactifs}}$  RN(S(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=N2) (1f-1h)

Entrée	Réactifs	Molécule (%)
1	NBS (1,1 éq.)	 <b>1e, 62%</b>
2	NCS (2 éq.) Et <sub>3</sub> N (1 éq.)	 <b>1f, 52%</b>
3	DMAP (1 éq.) Et <sub>3</sub> N (3 éq.) Boc <sub>2</sub> O (3 éq.)	 <b>1g, 79%</b>
4	DMAP (0,5 éq.) <i>t</i> BuOK (1,5 éq.) AcCl (1,5 éq.)	 <b>1h, 53%</b>

Des halogénations ont été effectuées avec le NBS et le NCS donnant les molécules **1e** et **1f** avec des rendements respectivement de 62 et 52%. L'utilisation du NBS permet une conversion complète en molécule **1e**. La chute de rendement constatée est due au lavage avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> pour enlever le NBS et son adduit et le produit doit être partiellement soluble dans cette solution. L'utilisation de NCS pour la chloration n'a pas permis une conversion complète en molécule **1f** malgré l'augmentation en quantité du réactif

et l'ajout de triéthylamine. L'utilisation de dicarbonate de di-*t*-butyle (Boc<sub>2</sub>O) permet de former la molécule **1g** avec un bon rendement de 79%. Il est aussi possible d'acétyler la fonction N–H avec du chlorure d'acétyle pour former la sulfoximine fonctionnalisée **1h** avec un rendement de 53%.

Avec des conditions basées sur la bibliographie, il est possible de fonctionnaliser les sulfoximines avec un brome, un chlore, un ester *t*-butylique et un acétyle. Ces réactions se font à température ambiante dans le dichlorométhane et fournissent les sulfoximines avec des rendements moyens (52-79%).

### III. Conclusion générale

Cet objectif de thèse était d'obtenir des sulfones aux substituants variés portant des hétérocycles azotés. Bien que plusieurs possibilités se soient offertes à nous pour l'obtention des sulfones, l'utilisation du *m*-cpba en solution à 0,1 M dans le dichlorométhane à 0 °C pendant l'ajout puis à température ambiante s'avère la méthode de choix pour oxyder un bon nombre de thioéthers auparavant synthétisés pour avoir des sulfones diversifiées avec de bons rendements. Cette méthode bien que s'effectuant en deux étapes, est simple à mettre en œuvre et plus efficace que les méthodes en une étape utilisant des substrats réactifs tels que des arylsulfinates de sodium, des chlorures d'arylsulfonyle ou du dioxyde de soufre. De plus, la purification se fait par simple recristallisation dans l'isopropanol permettant d'avoir des sulfones purs à 99%<sup>+</sup> à l'échelle du gramme.

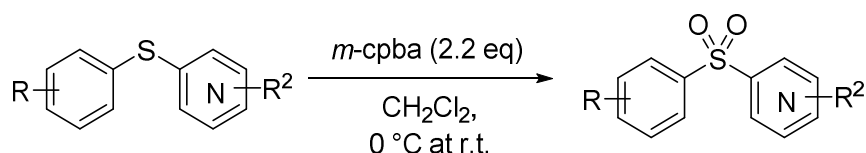
Quelques sulfoximines ont aussi pu être synthétisées à partir de l'oxydation de thioéthers. Les meilleures conditions diffèrent si l'on souhaite une sulfoximine N-fonctionnalisée par un groupe cyano ou une sulfoximine N–H. Le premier type de molécule se fait en deux étapes avec la formation d'une sulfimine, par l'action de NBS et de cyanamide suivie d'une oxydation au *m*-cpba. Le second type de molécule se synthétise en une seule étape lorsque du diacétate d'iodobenzène et du carbamate d'ammonium sont utilisés. Lorsqu'une sulfoximine N–H est synthétisée, il est possible ensuite de la fonctionnaliser avec du NBS, du NCS, du chlorure d'acétyle ou avec Boc<sub>2</sub>O. Tous ces composés synthétisés vont donc être utilisés comme substrats dans l'étude de l'halogénéation sélective de liaisons C–H en positions *ortho*, dirigée par l'azote des hétérocycles.

## C. Partie expérimentale

### General conditions

All reagents were purchased from commercial suppliers and used without purifications. All reactions were performed in Schlenk tubes.  $^1\text{H}$  (300 or 500 MHz),  $^{13}\text{C}$  (75 or 125 MHz),  $^{19}\text{F}$  (470 MHz),  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz), spectra were recorded on Bruker AVANCE III instrument in  $\text{CDCl}_3$  or  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  solutions. Chemical shifts are reported in ppm relative to  $\text{CDCl}_3$  ( $^1\text{H}$ : 7.26 and  $^{13}\text{C}$ : 77.16) or  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  ( $^1\text{H}$ : 5.32 and  $^{13}\text{C}$ : 58.8) and coupling constants  $J$  are given in Hz. High resolution mass spectra (HRMS) were obtained on a Thermo LTQ-Orbitrap XL with ESI source. Flash chromatography was performed on silica gel (230-400 mesh). Elemental analysis experiments were performed on Thermo Electron Flash EA 1112 Series.

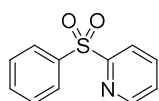
### Oxidation reactions



The corresponding thioether (1 éq.) was diluted in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml). At 0 °C, a 0.1 M solution of 70 wt% *m*-cpba (2,2 éq.) was added dropwise. Reaction was stirred until complete conversion (following by TLC). Saturated  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (2 x 100 ml) was added to wash the mixture. Then, organic layer was washed with sat. aq. solution of  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 50 ml). The organic phase was dried over  $\text{MgSO}_4$ . Solvent was removed under reduced pressure. The residue was crystallized diluting it in isopropanol, heating during 30 min at 100 °C and cooling at -20 °C.

### **2-(phenylsulfonyl)pyridine (1c)**

The residue was crystallized diluting it in isopropanol, heating during 30 min at 100 °C and cooling at -20 °C. **1c** (white solid) was obtained in 86% (3.040 g) yield.

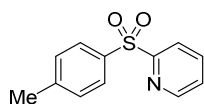


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.67 (ddd,  $J$  = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.20 (dt,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.10 – 8.02 (m, 2H), 7.92 (td,  $J$  = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.66 – 7.49 (m, 3H), 7.45 (ddd,  $J$  = 7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 158.8, 150.5, 138.9, 138.1, 133.8, 129.1, 128.9, 126.9, 122.2.

**2-((4-methylphenyl)sulfonyl)pyridine (2c)**

The residue was crystallized diluting it in isopropanol, heating during 30 min at 100 °C and cooling at -20 °C. **2c** (white solid) was obtained in 92% (1.220 g) yield.

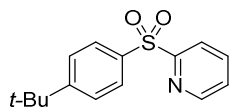


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.58 (ddd,  $J$  = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.10 (dt,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.89 – 7.78 (m, 3H), 7.36 (ddd,  $J$  = 7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 159.0, 150.4, 144.9, 138.1, 135.9, 129.8, 128.9, 126.8, 122.1, 21.7.

**2-((4-tert-butylphenyl)sulfonyl)pyridine (3c)**

The residue was crystallized diluting it in isopropanol, heating during 30 min at 100 °C and cooling at -20 °C. **3c** (white solid) was obtained in 87% (1.910 g) yield.



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.68 (ddd,  $J$  = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.19 (dt,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.02 – 7.85 (m, 3H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.44 (ddd,  $J$  = 7.6, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 1.31 (s, 9H).

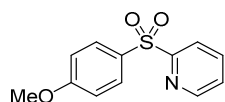
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 159.1, 157.7, 150.5, 138.1, 135.9, 128.8, 126.8, 126.2, 122.2, 35.3, 31.0.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ : C 65.43, H 6.22, N 5.09. Found: C 65.23, H 6.29, N 5.00.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ : 275.105. Found:  $m/z$  = 276.104.

**2-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)pyridine (4c)**

The residue was crystallized diluting it in isopropanol, heating during 30 min at 100 °C and cooling at -20 °C. **4c** (white solid) was obtained in 87% (1.083 g) yield.



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.66 (ddd,  $J$  = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.17 (dt,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.02 – 7.96 (m, 2H), 7.90 (td,  $J$  = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (ddd,  $J$  = 7.6, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.03 – 6.96 (m, 2H), 3.84 (s, 3H).

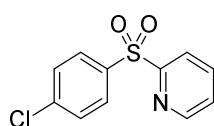
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 164.0, 159.5, 150.5, 138.2,

131.3, 130.4, 126.8, 121.9, 114.5, 55.8.

### 2-((4-chlorophenyl)sulfonyl)pyridine (**5c**)

The residue was crystallized diluting it in isopropanol, heating during 30 min at 100 °C and cooling at -20 °C. **5c** (white solid) was obtained in 76% (1.020 g) yield.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.65 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.18 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 2H), 7.93 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 3H).



<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 158.5, 150.6, 140.7, 138.3, 137.4, 130.5, 129.5, 127.2, 122.2.

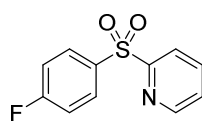
Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub>S: C 52.08, H 3.18, N 5.52. Found: C 52.01, H 3.04, N 5.37.

HRMS + p ESI (*m/z*) [M+H<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClNO<sub>2</sub>S: 254.004. Found: *m/z* = 254.003.

### 2-((4-fluorophenyl)sulfonyl)pyridine (**6c**)

The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>. Solvent was removed under reduced pressure. **6c** (white solid) was obtained in 79% (1.200 g) yield.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.65 (ddd, *J* = 4.7, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.18 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.13 – 8.01 (m, 2H), 7.93 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 7.7, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.24 – 7.12 (m, 2H).



<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = -103.3.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 167.6 (d, *J* = 256.6 Hz), 158.7, 150.6, 138.3, 134.9 (d, *J* = 3.3 Hz), 131.9 (d, *J* = 9.7 Hz), 127.1, 122.1, 116.6 (d, *J* = 22.6 Hz).

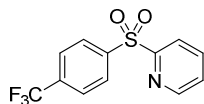
Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>FNO<sub>2</sub>S: C 55.69, H 3.40, N 5.90. Found: C 55.63, H 3.41, N 5.84.

HRMS + p ESI (*m/z*) [M+H<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>FNO<sub>2</sub>S: 238.034. Found: *m/z* = 238.032.

**2-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)pyridine (7c)**

The residue was crystallized diluting it in isopropanol, heating during 30 min at 100 °C and cooling at -20 °C. **7c** (white solid) was obtained in 57% (0.187 g) yield.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.68 (ddd, *J* = 4.7, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.31 – 8.15 (m, 3H), 7.96 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.86 – 7.75 (m, 2H), 7.50 (ddd, *J* = 7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1H).



<sup>19</sup>F NMR (470 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = -63.3.

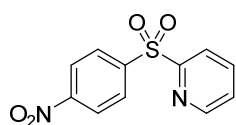
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 158.3, 150.8, 142.6 (d, *J* = 0.8 Hz), 138.4, 135.5 (q, *J* = 33.0 Hz), 129.7, 127.4, 126.3 (q, *J* = 3.7 Hz), 123.3 (d, *J* = 273.2 Hz), 122.5.

Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S: C 50.18, H 2.81, N 4.88. Found: C 50.20, H 2.73, N 5.00.

HRMS + p ESI (*m/z*) [*M*+*H*<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S: 288.031. Found: *m/z* = 288.030.

**2-((4-nitrophenyl)sulfonyl)pyridine (8c)**

The residue was crystallized diluting it in isopropanol, heating during 30 min at 100 °C and cooling at -20 °C. **8c** (white solid) was obtained in 78% (0.120 g) yield.

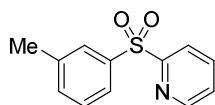


<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.68 (ddd, *J* = 4.6, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.41 – 8.35 (m, 2H), 8.30 – 8.26 (m, 2H), 8.25 (dt, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.98 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 157.9, 151.0, 150.9, 144.7, 138.5, 130.6, 127.7, 124.3, 122.6.

**2-((3-methylphenyl)sulfonyl)pyridine (9c)**

The residue was crystallized diluting it in isopropanol, heating during 30 min at 100 °C and cooling at -20 °C. **9c** (white solid) was obtained in 68% (0.950 g) yield.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.67 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.19 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.92 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 2H), 7.45 (ddd, *J* = 7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 2H),

2.40 (t,  $J = 0.6$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 158.9, 150.6, 139.5, 138.8, 138.2, 134.7, 129.2, 129.1, 127.0, 126.1, 122.3, 21.4.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ : C 61.78, H 4.75, N 6.00.

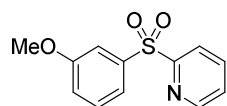
Found: C 61.37, H 4.66, N 5.81.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{S}$ : 234.059. Found:  $m/z = 234.058$ .

### 2-((3-methoxyphenyl)sulfonyl)pyridine (10c)

The residue was crystallized diluting it in isopropanol, heating during 30 min at 100 °C and cooling at -20 °C. **10c** (white solid) was obtained in 66% (0.382 g) yield.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.69 (ddd,  $J = 4.7, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.20 (dt,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 7.94 (td,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.63 (ddd,  $J = 7.7, 1.7, 1.0$  Hz, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 1H), 7.51 – 7.39 (m, 2H), 7.14 (ddd,  $J = 8.3, 2.6, 1.0$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).



$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 160.0, 158.8, 150.6, 140.2, 138.2, 130.3, 127.1, 122.4, 121.2, 120.6, 113.3, 55.8.

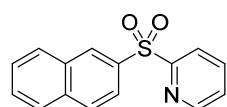
Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ : C 57.82, H 4.75, N 5.62.

Found: C 57.83, H 4.41, N 5.47.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{S}$ : 250.054. Found:  $m/z = 250.053$ .

### 2-((2-naphthalene)sulfonyl)pyridine (11c)

The residue was crystallized diluting it in isopropanol, heating during 30 min at 100 °C and cooling at -20 °C. **11c** (brown solid) was obtained in 95% (1.530 g) yield.



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.69 – 8.67 (m, 1H), 8.66 (ddd,  $J = 4.7, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.26 (dt,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 8.03 – 7.86 (m, 5H), 7.68 – 7.55 (m, 2H), 7.44 (ddd,  $J = 7.7, 4.7, 1.1$  Hz, 1H).

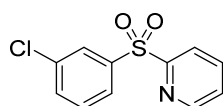
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 159.0, 150.6, 138.3, 135.9, 135.5, 132.3, 130.9, 129.7, 129.5, 129.5, 128.0, 127.7, 127.0, 123.6, 122.4.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $C_{15}H_{11}NO_2S$ : C 66.90, H 4.12, N 5.20.

Found: C 65.13, H 4.02, N 4.85.

HRMS + p ESI (m/z)  $[M+H^+]$  Calcd for  $C_{15}H_{12}NO_2S$ : 270.059. Found: m/z = 270.057.

### 2-((3-chlorophenyl)sulfonyl)pyridine (**12c**)

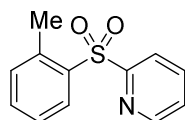


The residue was crystallized diluting it in isopropanol, heating during 30 min at 100 °C and cooling at -20 °C. **12c** (grey solid) was obtained in 78% (1.180 g) yield.

$^1H$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.68 (ddd,  $J$  = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.19 (dt,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.03 (t,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.99 – 7.90 (m, 2H), 7.57 (ddd,  $J$  = 8.0, 2.1, 1.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 2H).

$^{13}C$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 158.3, 150.7, 140.7, 138.4, 135.4, 134.0, 130.5, 129.0, 127.3, 127.2, 122.4.

### 2-((2-methylphenyl)sulfonyl)pyridine (**13c**)



The residue was crystallized diluting it in isopropanol, heating during 30 min at 100 °C and cooling at -20 °C. **13c** (orange solid) was obtained in 61% (0.850 g) yield.

$^1H$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.63 (ddd,  $J$  = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.26 (dd,  $J$  = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 8.21 (dt,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.95 (td,  $J$  = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.36 (m, 3H), 7.30 – 7.20 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).

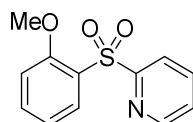
$^{13}C$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 159.0, 150.5, 138.8, 138.1, 136.9, 134.1, 132.6, 130.8, 127.0, 126.6, 122.4, 20.5.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $C_{12}H_{11}NO_2S$ : C 61.78, H 4.75, N 6.00.

Found: C 60.90, H 4.60, N 5.63.

HRMS + p ESI (m/z)  $[M+H^+]$  Calcd for  $C_{12}H_{12}NO_2S$ : 234.059. Found: m/z = 234.057.

### 2-((2-methoxyphenyl)sulfonyl)pyridine (**14c**)



The residue was crystallized diluting it in isopropanol, heating during 30 min at 100 °C and cooling at -20 °C. **14c** (white solid) was obtained in



80% (0.597 g) yield.

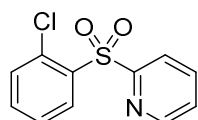
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.62 (ddd,  $J$  = 4.6, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.28 (dt,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.25 (dd,  $J$  = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.96 (td,  $J$  = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (ddd,  $J$  = 8.3, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (ddd,  $J$  = 7.6, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (td,  $J$  = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J$  = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 159.2, 157.3, 150.0, 137.6, 136.1, 131.1, 126.8, 126.8, 123.1, 121.0, 112.4, 56.0.

### 2-((2-chlorophenyl)sulfonyl)pyridine (**15c**)

The residue was crystallized diluting it in isopropanol, heating during 30 min at 100 °C and cooling at -20 °C. **15c** (white solid) was obtained in 73% (1.100 g) yield.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.61 (ddd,  $J$  = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.47 – 8.40 (m, 1H), 8.33 (dt,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.99 (td,  $J$  = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.63 – 7.38 (m, 4H).



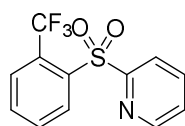
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 158.0, 150.2, 138.0, 136.4, 135.1, 133.0, 132.3, 131.7, 127.5, 127.3, 123.5.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClNO}_2\text{S}$ : C 52.08, H 3.18, N 5.52. Found: C 51.79, H 3.41, N 5.20.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClNO}_2\text{S}$ : 254.004. Found:  $m/z$  = 254.003.

### 2-((2-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)pyridine (**16c**)

The residue was crystallized diluting it in isopropanol, heating during 30 min at 100 °C and cooling at -20 °C. **16c** (white solid) was obtained in 57% (0.249 g) yield.



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.66 – 8.62 (m, 1H), 8.56 (ddd,  $J$  = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.23 (dd,  $J$  = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.97 (td,  $J$  = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.87 – 7.75 (m, 3H), 7.47 (ddd,  $J$  = 7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = -56.7.

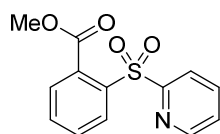
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 159.1, 150.0, 138.1, 137.1, 134.3, 134.0, 132.5, 129.3 (q,  $J$  = 33.7 Hz), 128.4 (q,  $J$  = 6.0 Hz), 127.1,

122.7 (d,  $J = 274.3$  Hz), 121.9.

### 2-(2-methylthiosalicylate)pyridine (17c)

The residue was crystallized diluting it in isopropanol, heating during 30 min at 100 °C and cooling at -20 °C. **17c** (white solid) was obtained in 72% (0,199 g) yield.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.59 (ddd,  $J = 4.7, 1.6, 0.8$  Hz, 1H), 8.48 – 8.43 (m, 1H), 8.17 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.97 (td,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.78 – 7.65 (m, 3H), 7.46 (ddd,  $J = 7.7, 4.7, 1.1$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H).



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 166.8, 159.7, 149.9, 137.8, 137.3, 133.8, 132.9, 132.4, 131.4, 130.1, 126.8, 121.7, 52.9.

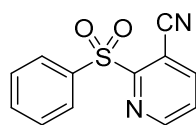
Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$ : C 56.31 H 4.00, N 5.05. Found: C 56.36, H 3.89, N 5.08.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{SNa}$ : 300.030. Found:  $m/z = 300.029$ .

### 2-(phenylsulfonyl)-3-carbonitrile-pyridine (18c)

The mixture was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/ethyl acetate = 10:0 to 0:10).. **18c** (white solid) was obtained in 73% (0.850 g) yield.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.85 (dd,  $J = 4.8, 1.7$  Hz, 1H), 8.25 – 8.08 (m, 3H), 7.74 – 7.54 (m, 4H).

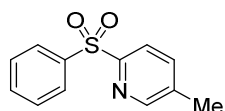


$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 160.0, 152.4, 143.8, 137.8, 134.8, 129.6, 129.6, 126.5, 114.0, 108.8.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : C 59.01 H 3.30, N 11.47. Found: C 58.83, H 3.21, N 11.29.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 245.038. Found:  $m/z = 245.037$ .

### 2-(phenylsulfonyl)-5-methyl-pyridine (19c)



The residue was crystallized diluting it in isopropanol, heating during 30 min at 100 °C and cooling at -20 °C. **19c** (white solid) was obtained in

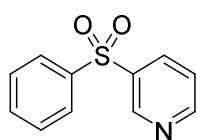
56% (0.157 g) yield.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) =  $\delta$  8.47 (s, 1H), 8.06 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 7.69 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 156.2, 151.1, 139.5, 138.3, 137.8, 133.7, 129.2, 128.8, 122.1, 18.6.

### 3-(phenylsulfonyl)pyridine (20c)

The mixture was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/ethyl acetate = 10:0 to 0:10). **20c** (white solid) was obtained in 57% (0.770 g) yield.

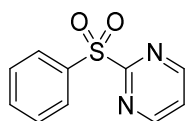


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 9.14 (dd,  $J$  = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 8.78 (dd,  $J$  = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.21 (ddd,  $J$  = 8.1, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 2H), 7.65 – 7.49 (m, 3H), 7.44 (ddd,  $J$  = 8.1, 4.9, 0.9 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 153.8, 148.8, 140.9, 138.4, 135.3, 134.0, 129.7, 127.9, 124.0.

### 2-(phenylsulfonyl)pyrimidine (21c)

The mixture was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/ethyl acetate = 10:0 to 0:10). **21c** (white solid) was obtained in 55% (0.367 g) yield.



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.89 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 8.18 – 8.09 (m, 2H), 7.72 – 7.63 (m, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.47 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 166.9, 158.8, 137.6, 134.5, 129.7, 129.3, 123.4.

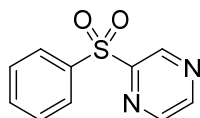
Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : C 54.53 H 3.66, N 12.72. Found: C 54.40, H 3.59, N 12.62.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 221.038. Found:  $m/z$  = 221.037.

**2-(phenylsulfonyl)pyrazine (23c)**

The mixture was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/ethyl acetate = 10:0 to 0:10). **23c** (white solid) was obtained in 58% (0.890 g) yield.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 9.39 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 8.76 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 8.64 (dd,  $J$  = 2.4, 1.5 Hz, 1H), 8.14 – 7.97 (m, 2H), 7.76 – 7.48 (m, 3H).



$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 154.9, 147.9, 144.7, 143.2, 138.2, 134.5, 129.5, 129.2.

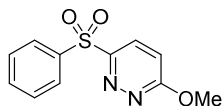
Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : C 54.53 H 3.66, N 12.72. Found: C 54.52, H 3.56, N 12.61.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 221.038. Found:  $m/z$  = 221.037.

**3-(phenylsulfonyl)-6-methoxy-pyridazine (24c)**

The mixture was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/ethyl acetate = 10:0 to 0:10). **24c** (white solid) was obtained in 68% (1.010 g) yield.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.16 – 8.03 (m, 3H), 7.73 – 7.48 (m, 3H), 7.12 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H).



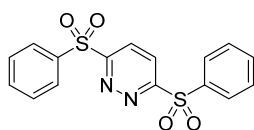
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 166.0, 159.3, 138.5, 134.3, 129.4, 129.2, 127.6, 118.4, 56.0.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : C 52.79 H 4.03, N 11.19. Found: C 54.52, H 3.56, N 12.61.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : 251.049. Found:  $m/z$  = 251.048

**3,5-bis(phenylsulfonyl)pyridazine (25c):**

The mixture was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/ethyl acetate = 10:0 to 0:10). **25c** (white solid) was obtained in 81% (0.234 g) yield.



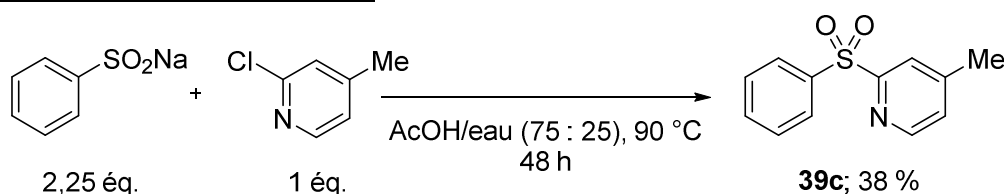
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.50 (s, 2H), 8.14 – 8.06 (m, 4H), 7.70 (ddt,  $J$  = 8.4, 6.7, 1.3 Hz, 2H), 7.63 – 7.52 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 164.95, 136.9, 135.2, 129.8, 129.7, 126.7.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ : C 53.32 H 3.36, N 7.77. Found: C 54.52, H 3.56, N 12.61.

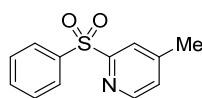
HRMS + p ESI (*m/z*) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ : 361.032. Found: *m/z* = 361.030.

### Nucleophilic aromatic substitution



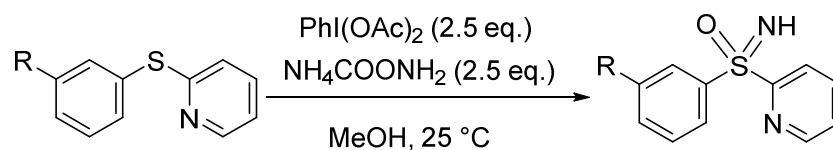
### **2-(phenylsulfonyl)-4-methylpyridine (39c):**

2-chloro-3-methylpyridine (15 mmol) and sodium phenylsulfonate (2,25 eq.) was diluted in water/AcOH mixture (75 : 25). The mixture was stirred at 110 °C during 48h. The residue was crystallized diluting it in isopropanol, heating during 30 min at 100 °C and cooling at -20 °C. Solvent was evaporated under reduced pressure. **39c** (white solid) was obtained in 38% (1.3156 g) yield.



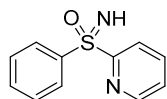
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.52 (dd,  $J$  = 4.9, 0.7 Hz, 1H), 8.11 – 7.97 (m, 2H), 7.65 – 7.45 (m, 3H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 2.47 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 3H).

### Oxidation step to sulfoximine



Thioether (2,2 mmol),  $\text{PhI(OAc)}_2$  (1.771 g, 5.5 mmol) and  $\text{NH}_4\text{COONH}_2$  (0.343 g, 4.4 mmol) were diluted in MeOH (3.5 ml). The mixture was stirred at 25 °C until complete conversion was reached (followed by TLC). Organic solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was then purified by silica gel column chromatography (100 % ethyl acetate).

### **2-(phenylsulfoximine)pyridine (1d)**



The mixture was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate 100%). **1d** (white solid) was obtained in 74% (0.352 g) yield.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.67 (dq,  $J = 4.6, 0.9$  Hz, 1H), 8.22 (dt,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 8.16 – 8.12 (m, 2H), 7.88 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.42 (ddd,  $J = 7.6, 4.7, 1.1$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 176.0, 150.3, 140.9, 138.2, 133.3, 129.3, 129.2, 126.5, 122.5.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ : C 60.53 H 4.62, N 12.83.

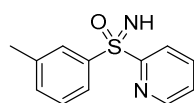
Found: C 60.23, H 4.48, N 12.87.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ : 219.058. Found:  $m/z = 219.058$ .

### 2-((3-methylphenyl)sulfoximine)pyridine (**9d**)

The mixture was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate 100%). **9d** (yellow solid) was obtained in 65% (0.300 g) yield.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.67 (dt,  $J = 4.8, 0.8$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (dt,  $J = 7.5, 1.9$  Hz, 1H), 7.88 (td,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 3H), 2.41 (s, 3H).



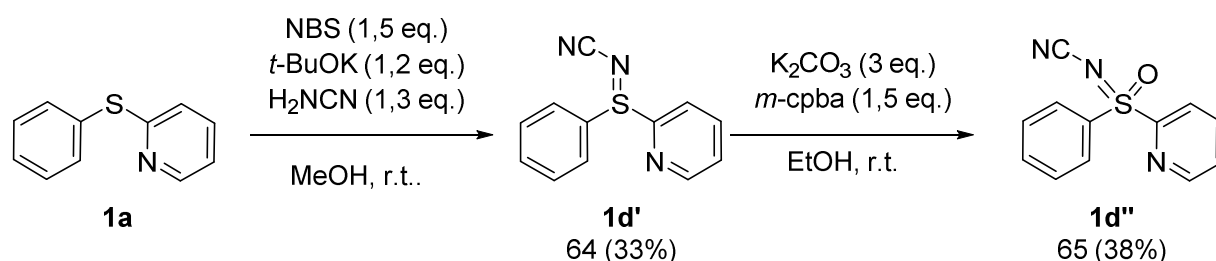
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 160.6, 150.3, 140.5, 139.4, 138.2, 134.1, 129.5, 129.0, 126.4, 126.3, 122.5, 21.4.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ : C 62.05 H 5.21, N 12.06.

Found: C 62.52, H 5.16, N 11.85.

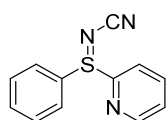
HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OS}$ : 233.074. Found:  $m/z = 233.074$ .

### Oxidation step to sulfoximine in two steps



**2-(*N*-cyanamide-phenylsulfilimine)pyridine (**1d'**)**

Thioether **1a** (2 mmol), NBS (1.5 eq.), *t*BuOK (1.2 eq.) and H<sub>2</sub>NCN (1.3 eq.) were diluted in MeOH (12 ml). The mixture was stirred at room temperature until complete conversion was reached (followed by TLC). Organic solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was then purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/acetone = 9:1). **1d'** (white solid) was obtained in 33% (0.152 g) yield



<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.67 (dq,  $J$  = 4.6, 0.9 Hz, 1H), 8.22 (dt,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.16 – 8.12 (m, 2H), 7.88 (td,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.42 (ddd,  $J$  = 7.6, 4.7, 1.1 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 176.0, 150.3, 140.9, 138.2, 133.3, 129.3, 129.2, 126.5, 122.5.

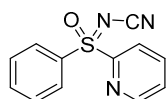
Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS: C 60.53 H 4.62, N 12.83.

Found: C 60.23, H 4.48, N 12.87.

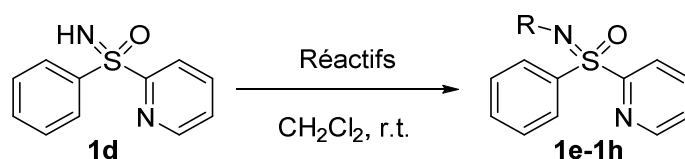
HRMS + *p* ESI (*m/z*) [*M*+*H*<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O: 219.058. Found: *m/z* = 219.058.

**2-(*N*-cyanamide-phenylsulfoximine)pyridine (**1d''**)**

Compound **1d** (0.67 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 eq.) and *m*-cpba (1.5 eq.) were diluted in EtOH (5 ml). The mixture was stirred at room temperature until complete conversion. Organic solvent was evaporated under reduced pressure. The crude mixture was diluted in water and the aqueous layer was extracted with dichloromethane. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>. Solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by silica gel column chromatography (heptane/ethyl acetate = 2 : 8) to afford **1d''** (white solid) in 38% (0.063 g) yield.

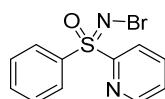


<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.72 (ddd,  $J$  = 4.7, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.33 (dt,  $J$  = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 8.16 – 8.11 (m, 2H), 8.03 (td,  $J$  = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.57 (ddd,  $J$  = 7.7, 4.6, 1.1 Hz, 1H).

**Functionalization of sulfoximines****2-(N-bromide-phenylsulfoximine)pyridine (1e)**

Compound **1d** (0.9 mmol) and NBS (1.1 eq.) were diluted in dichloromethane (10 ml). The mixture was stirred at room temperature until complete conversion. Organic solvent was evaporated under reduced pressure. The mixture was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate 100%) to afford **1e** (yellow solid) in 62% (0.166 g) yield.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.71 (ddd,  $J$  = 4.7, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.28 (dt,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.18 – 8.15 (m, 2H), 7.94 (td,  $J$  = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.48 (ddd,  $J$  = 7.6, 4.7, 1.1 Hz, 1H).



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 156.8, 150.7, 138.3, 135.8, 134.2, 130.1, 129.3, 127.2, 124.5.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{OS}$ : C 44.46 H 3.05, N 9.43.

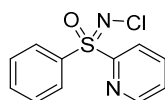
Found: C 32.04, H 2.16, N 6.87.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{OSNa}$ : 318.951.

Found:  $m/z$  = 318.951.

**2-(N-chloride-phenylsulfoximine)pyridine (1f)**

Compound **1d** (0.9 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (1 eq.) and NCS (1.1 eq.) were diluted in dichloromethane (10 ml). The mixture was stirred at room temperature until complete conversion. Organic solvent was evaporated under reduced pressure. The mixture was purified by silica gel column chromatography (pentane/ethyl acetate = 5 : 5) to afford **1f** (white solid) in 52% (0.119 g) yield.



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.71 (ddd,  $J$  = 4.7, 1.4, 0.8 Hz, 1H), 8.29 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.20 – 8.15 (m, 2H), 7.95 (td,  $J$  = 7.8,



1.8 Hz, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.49 (ddd,  $J = 7.7$ , 4.7, 1.1 Hz, 1H).

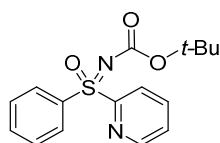
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 156.0, 150.8, 138.3, 134.7, 134.5, 130.2, 129.4, 127.4, 125.0.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{OS}$ : C 52.28 H 3.59, N 11.09. Found: C 50.42, H 3.45, N 10.31.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{OS}$ : 253.019. Found:  $m/z = 253.019$ .

### 2-(*N*-*tert*-butylester-phenylsulfoximine)pyridine (1g)

Compound **1d** (0.5 mmol), DMAP (1 eq.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (3 eq.) and  $\text{Boc}_2\text{O}$  (3 eq.) were diluted in dichloromethane (6 ml). The mixture was stirred at room temperature until complete conversion. Organic solvent was washed with  $\text{NaHCO}_3$  aq., dried over  $\text{MgSO}_4$  and removed under reduced pressure. The mixture was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate 100%) to afford **1g** (yellow oil) in 79% (0.159 g) yield.



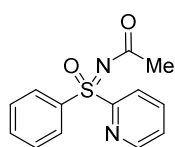
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.64 (ddd,  $J = 4.6$ , 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.34 (dt,  $J = 8.0$ , 1.0 Hz, 1H), 8.17 – 8.11 (m, 2H), 7.93 (td,  $J = 7.8$ , 1.7 Hz, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.44 (ddd,  $J = 7.7$ , 4.7, 1.1 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 158.1, 157.6, 150.5, 138.3, 136.8, 133.8, 129.3, 129.2, 126.8, 123.6, 80.9, 28.0.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : C 60.36 H 5.70, N 8.80. Found: C 59.08, H 5.35, N 8.34.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ : 341,092. Found:  $m/z = 341,092$ .

### 2-(*N*-acetate-phenylsulfoximine)pyridine (1h)



Compound **1d** (0.9 mmol), DMAP (0.5 eq.), *t*BuOK (1.5 eq.) and AcCl (1.5 eq.) were diluted in dichloromethane (3 ml). The mixture was stirred at room temperature until complete conversion. Organic solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by silica gel

column chromatography (heptane/ethyl acetate = 3 : 7) to afford **1h** (white solid) in 53% (0.127 g) yield.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.60 (ddd,  $J$  = 4.6, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.34 (dt,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.17 – 8.12 (m, 2H), 7.93 (td,  $J$  = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.41 (ddd,  $J$  = 7.6, 4.7, 1.0 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 180.5, 158.1, 150.4, 138.2, 136.6, 133.9, 129.3, 129.1, 126.6, 123.8, 26.8.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : C 59.98 H 4.65, N 10.76.

Found: C 59.93, H 4.66, N 10.62.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 283.051. Found:  $m/z$  = 283.051.



Short communication

# Palladium-catalyzed heteroaryl thioethers synthesis overcoming palladium dithiolate resting states inertness: Practical road to sulfones and NH-sulfoximines



Johan Guilbaud<sup>a</sup>, Marine Labonde<sup>a</sup>, Awatef Selmi<sup>a,b</sup>, Majed Kammoun<sup>b</sup>, H el ene Cattey<sup>a</sup>, Nadine Pirio<sup>a</sup>, Julien Roger<sup>a,\*</sup>, Jean-Cyrille Hierso<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne, ICMUB-UMR CNRS 6302, Université de Bourgogne Franche-Comté (UBFC), 9 Avenue Alain Savary, 21078 Dijon Cedex, France

<sup>b</sup> Unité de Recherche de Chimie Médicinale et Environnementale, (UR-17-ES-40), Université de Sfax, Institut Supérieur de Biotechnologie, route Soukra Km 4, BP1175-3038 Sfax, Tunisia

<sup>c</sup> Institut Universitaire de France (IUF), 103 Boulevard Saint Michel, 75005, Paris Cedex, France

## ARTICLE INFO

## Keywords:

Thiolates  
Palladium  
C–S coupling  
Resting state  
Sulfones  
NH-sulfoximines

## ABSTRACT

We provide efficient synthetic access to heteroaryl sulfones in two-steps using a simple palladium–1,1'-bis[(diphenyl)phosphanyl]ferrocene catalyst to form in high yields variously functionalized heteroaromatic thioethers. Pyridinyl-containing substrates can be subsequently selectively oxidized into sulfones and NH-sulfoximines by using very mild oxidation conditions with a high functional group tolerance. In the palladium-catalyzed C–S coupling of heteroaromatic thiols, reactivity limitation is attached with electron-deficient thiols. We show that this limitation can be resolved by the successful use of 2-bromoheteroarenes in the C–S coupling. We established herein that this choice of heteroaryl electrophilic reagent in palladium-catalyzed C–S bond formation allows overcoming palladium dithiolate out-of-cycle resting state inertness. This was illustrated in the stoichiometric reactivity study of the palladium dithiolate formed from 4-trifluoromethylbenzen-1-thiol –isolated and characterized by multinuclear NMR and XRD– with both 2-chloropyridine and 2-bromopyridine.

## 1. Introduction

Organosulfur derivatives have become attractive as bioactive compounds and in molecular materials. Among them (2-pyridyl)sulfonyl derivatives are known as commercial or patented drugs for animal and human health [1]. Recently, (2-pyridyl)sulfonyl groups have also been demonstrated to be valuable directing groups for C–H activation [2], in which they exert complete and efficient C2 regiocontrol over the Pd(II)-catalyzed C–H alkylation of heteroarenes such as indoles and pyrroles [3]. C–H functionalization with acetate using (2-pyridyl)sulfonyl directing group has also been reported [4]. Our group disclosed efficient C–X bond formation (X = I, Br, Cl, F) using (2-pyridyl)sulfonyl for C–H activation [5]. Despite the valuable properties and topical applications of sulfonylated N-heteroaromatics their preparation (Scheme 1) is limited to very few methods, which present shortcomings in terms of reagents accessibility and waste disposal. A first approach is the coupling of arylsulfonic acid salts with halopyridines and pseudohalides, either using palladium [6] or copper transition metal (TM) assistance

[7], or metal-free conditions [8]. Alternatives exist using for examples pyridyl boronic acids in presence of copper complexes [9]. Recently, diaryliodonium derivatives have been used to react with sulfonate salt in metal-free condition [10].

Synthetic access to highly functionalized sulfonate and diaryliodonium salts can be delicate and they are not necessarily widely available commercially. Toxic polar solvents such as DMSO, DMAc or DMF are also recurrently reported as media to achieve sulfones syntheses. On the other hand, facile access to a variety of functionalized thiols and progress in palladium catalytic C–S bond formation has open the way to the formation of heteroaromatic thioethers otherwise challenging to produce (Scheme 2) [11–13a,b]. Synthetic progress was also achieved for copper-based catalyst systems [13c–e], and other less commonly used metals [13f–j]. However, the latter systems remain generally less efficient in terms of substrate scope.

Such thioethers are afterwards susceptible to undergo mild oxidation for efficiently providing heteroaromatic sulfones, and other valuable derivatives as the frequently desired free-NH derivative NH-

\* Corresponding authors at: Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne, ICMUB-UMR CNRS 6302, Université de Bourgogne Franche-Comté (UBFC), 9 Avenue Alain Savary, 21078 Dijon Cedex, France.

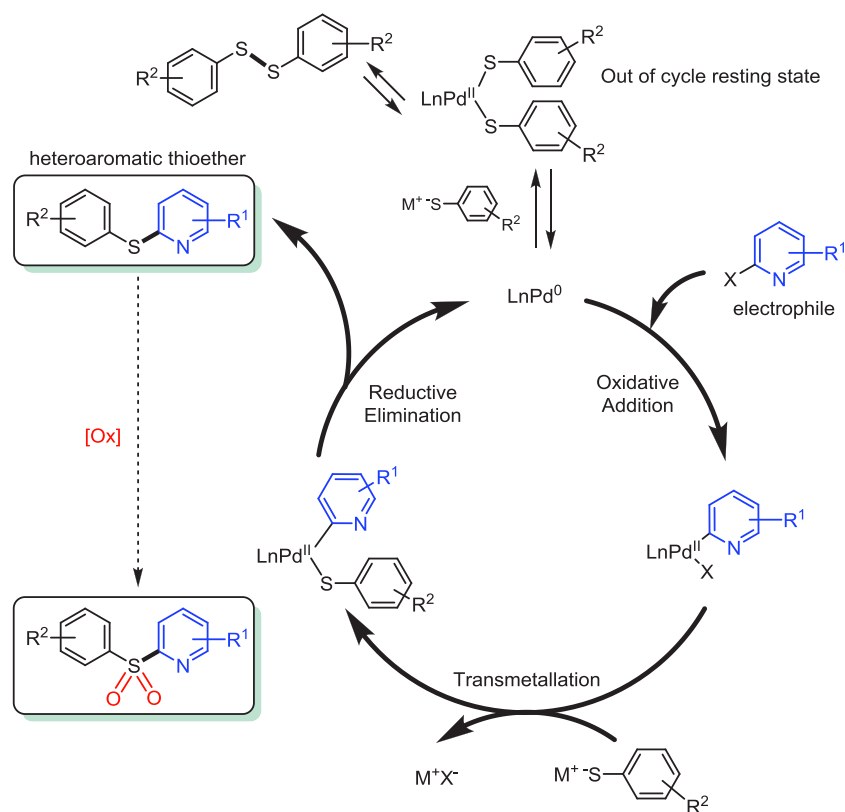
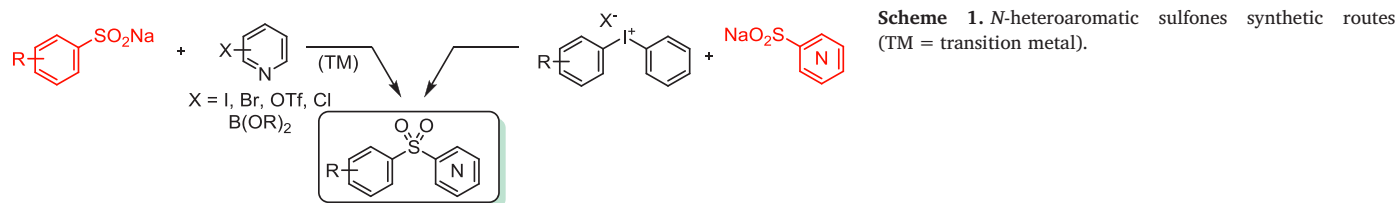
E-mail addresses: [julien.roger@u-bourgogne.fr](mailto:julien.roger@u-bourgogne.fr) (J. Roger), [jean-cyrille.hierso@u-bourgogne.fr](mailto:jean-cyrille.hierso@u-bourgogne.fr) (J.-C. Hierso).

<https://doi.org/10.1016/j.catcom.2018.03.025>

Received 8 February 2018; Received in revised form 19 March 2018; Accepted 21 March 2018

Available online 22 March 2018

1566-7367/  2018 Elsevier B.V. All rights reserved.



**Scheme 2.** *N*-heteroaromatic sulfones synthetic route from thiols and palladium catalytic cycle of the C-S coupling.

sulfoximines [14–17]. We devised practical conditions for C–S coupling of heteroaromatic thiols with a large variety of chloroheteroarenes. This by using the ubiquitous 1,1'-bis[(diphenyl)phosphanyl]ferrocene ligand (dppf), which combined with palladium, produced heteroaromatic thioethers that can be selectively oxidized to sulfones by using *meta*-chloroperoxybenzoic acid (*m*CPBA) at 0 °C. The resulting protocol gives access to heteroaryl sulfones with an excellent functional group tolerance. From these thioethers the formation of unprotected NH-sulfoximines was also achieved. In the course of these studies we observed recurrent limitations in the coupling of electron-deficient thiols with 2-chloropyridine. This limitation can be successfully overcome by using 2-bromopyridine in the coupling. Indeed, we demonstrated herein that a palladium dithiolate resting state isolated from electron-deficient thiol *p*-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SH is unreactive in the presence of 2-chloropyridine, while a quantitative reaction of the dithiolate is obtained with 2-bromopyridine. We therefore showed here that in the palladium-catalyzed C–S bond formation from thiols and halo(hetero)arenes the choice of an electrophile partner is a pertinent mean for overcoming dithiolate resting state inertness.

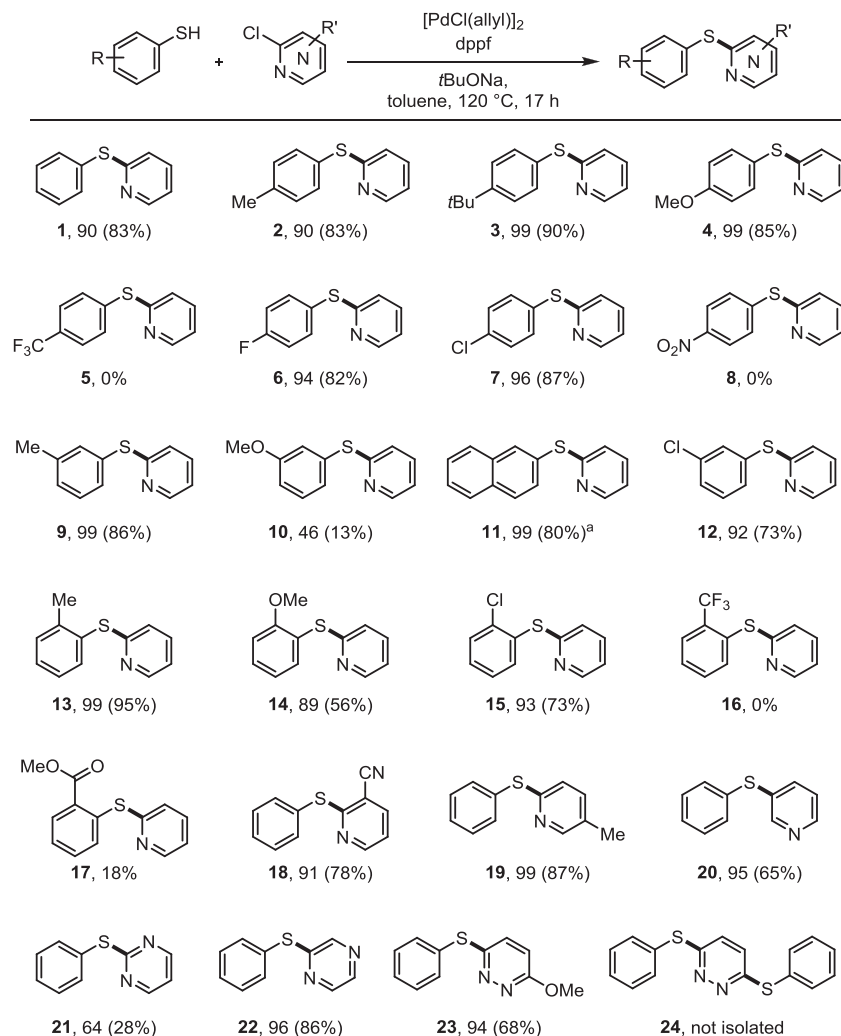
## 2. Results and discussion

### 2.1. Palladium-catalyzed heteroaromatic thioether formation

In order to provide a largely practicable access to heteroaromatic

sulfones (without sophisticated ligand/metal system) we investigated the use of palladium catalyst with the ubiquitous commercially available ligand 1,1'-bis[(diphenyl)phosphanyl]ferrocene (dppf) for heteroaromatic thioether formation. The optimization of the protocol (see Supporting Information) showed that combining 1.0 to 2.0 mol% of palladium with two equiv. of dppf, in the presence of *t*BuONa in toluene at 120 °C is convenient for the formation of a large scope of pyridinyl-thioether in good yields from largely accessible thiols and chloroarenes (Fig. 1). The use of less toxic toluene, compared to DMF [13b], is an advantage here since moreover cleaner reactions are obtained. In our case, in transition metal-free conditions (palladium or nickel) we unsurprisingly observed quantitative formation of disulfide R–S–R. Thiophenol and 4-methylthiophenol gave thioether compounds 1 and 2 with very good 83% yield of isolated product, respectively. From 4-*tert*butylthiophenol and 4-methoxythiophenol, the corresponding thioethers 3 and 4 were obtained in 90% and 85% excellent yield of isolated product.

4-Trifluoromethylthiophenol did not react with 2-chloropyridine and thioether 5 was not obtained. Electron-withdrawing functions such as halides are tolerated in the *para*-position of thiols and gave fluoro- and chloro-thioethers 6 and 7 in 82% and 87% yield of isolated products, respectively. 4-Nitrothiophenol was reacted with 2-chloropyridine and was found mostly unreactive. With methyl substituent in *meta*-position of thiophenol, thioether 9 was obtained in a very good 86% yield from 2-chloropyridine. Conversely, compound 10 formed



**Fig. 1.** Palladium-catalyzed thioether formation from functionalized thiols and 2-chloroheteroaretics. Conditions: thiophenol derivative (1 equiv), 2-chloroarene (1 equiv),  $[\text{PdCl}(\text{n}^3\text{-C}_3\text{H}_5)]_2/4$  dppf [1.0 mol% Pd],  $t\text{BuONa}$  (1.2 equiv), dry toluene (0.25 M), 120 °C, 17 h. <sup>a</sup>  $\frac{1}{2}$   $[\text{PdCl}(\text{n}^3\text{-C}_3\text{H}_5)]_2/2$  dppf [2.0 mol% Pd/4.0 mol% L]. GC/NMR yields are given together with yields of isolated product in brackets.

with a moderate yield under the same conditions (46%). The polyaromatic naphthalene-2-thiol formed thioether **11** in 80% yield of isolated product using 2.0 mol% of catalyst. 3-Chlorothiophenol led to **12** in 73% yield in the presence of 1.0 mol% of palladium. Pleasingly, functional groups in *ortho*-position of thiophenol ring are also tolerated. 2-Methylthiophenol reacted with 2-chloropyridine to give 95% yield of isolated product **13**. *ortho*-Methoxy substituent gave 56% yield of congested thioether **14**. The 2-halogenated thioether **15** was obtained in 73% yield of isolated product. By using 2-chloropyridine as coupling partner, 2-trifluoromethylthiophenol did not react, while methyl 2-mercaptobenzoate gave only 18%. We extended the coupling procedure to various other *N*-heteroaryl halides which efficiently coupled to thiophenol. The presence of 6-cyano and 4-methyl groups on 2-chloropyridine partner is tolerated and coupling is achieved with very good to high yields to the resulting thioethers **18** (78%) and **19** (87%). The 3-(thiophenyl)pyridine **20** formed in high yield but was found difficult to purify and the yield of isolated product **20** was limited to 65%. Coupling of the electron-poor 2-chloropyrimidine gave 28% of thioether **21**. 2-Chloropyrazine coupling to thiophenol formed thioether **22** in very good 86% yield. 3-Chloro-6-methoxypyridazine successfully coupled to thiophenol giving 68% yield of isolated thioether **23**. By using *p*-dichloropyridazine with a large excess of thiophenol a mixture a mono- and di-functionalized pyridazine formed that was found to be very difficult to purify at this stage. We directly oxidized it to the

corresponding sulfones for easier separation. We experienced troubles to achieve satisfactory yields of thioethers **5**, **8**, **16** and **17** from the coupling of electron-deficient thiols with 2-chloropyridine. In the related coupling of aryl chlorides with thiols (non-heteroaromatic) by using chelating [2-(dicyclohexylphosphano)ferrocenyl]ethyl-di-*tert*-butylphosphane kinetic measurements concluded that thiolate resting states with strong Pd–S bonds determine the readiness of the active catalyst system to re-enter the catalytic cycle (Scheme 2) [12d]. In order to clarify the lack of reactivity in our system we isolated the dithiolate complex  $\{\text{dppf-Pd}[\text{S}(4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)]_2\}$ . The reaction was achieved using  $[\text{dppf-PdCl}_2]$  in THF, in the presence of excess  $\text{NEt}_3$  and 4-methylbenzene-1-thiol. The reaction proceeds in few minutes at room temperature, which evidences the facile formation of thiolate resting states already documented by DFT [11].  $^{31}\text{P}$  NMR confirmed that the reaction is quantitative, giving the expected dithiolates characterized by singlets at 26.4 ppm in  $^{31}\text{P}$  NMR, and  $-62.0$  ppm in  $^{19}\text{F}$  NMR (vs  $-62.9$  ppm for the starting thiol). From single crystals grown in dichloromethane we achieved the XRD analysis of  $\{\text{dppf-Pd}[\text{S}(4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)]_2\}$  (ORTEP in Fig. 2).

We monitored by  $^{31}\text{P}$  NMR and  $^{19}\text{F}$  the reactivity of  $\{\text{dppf-Pd}[\text{S}(4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)]_2\}$  with haloarenes (Fig. 3). The complex was found fully unreactive in the presence of 2-chloropyridine in toluene at 120 °C for 20 h (Fig. 3, d). Conversely, under these conditions the dithiolate  $\text{dppf-Pd}[\text{S}(4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)]_2$  was found to be partly reacting with 2-bromopyridine, and accordingly we

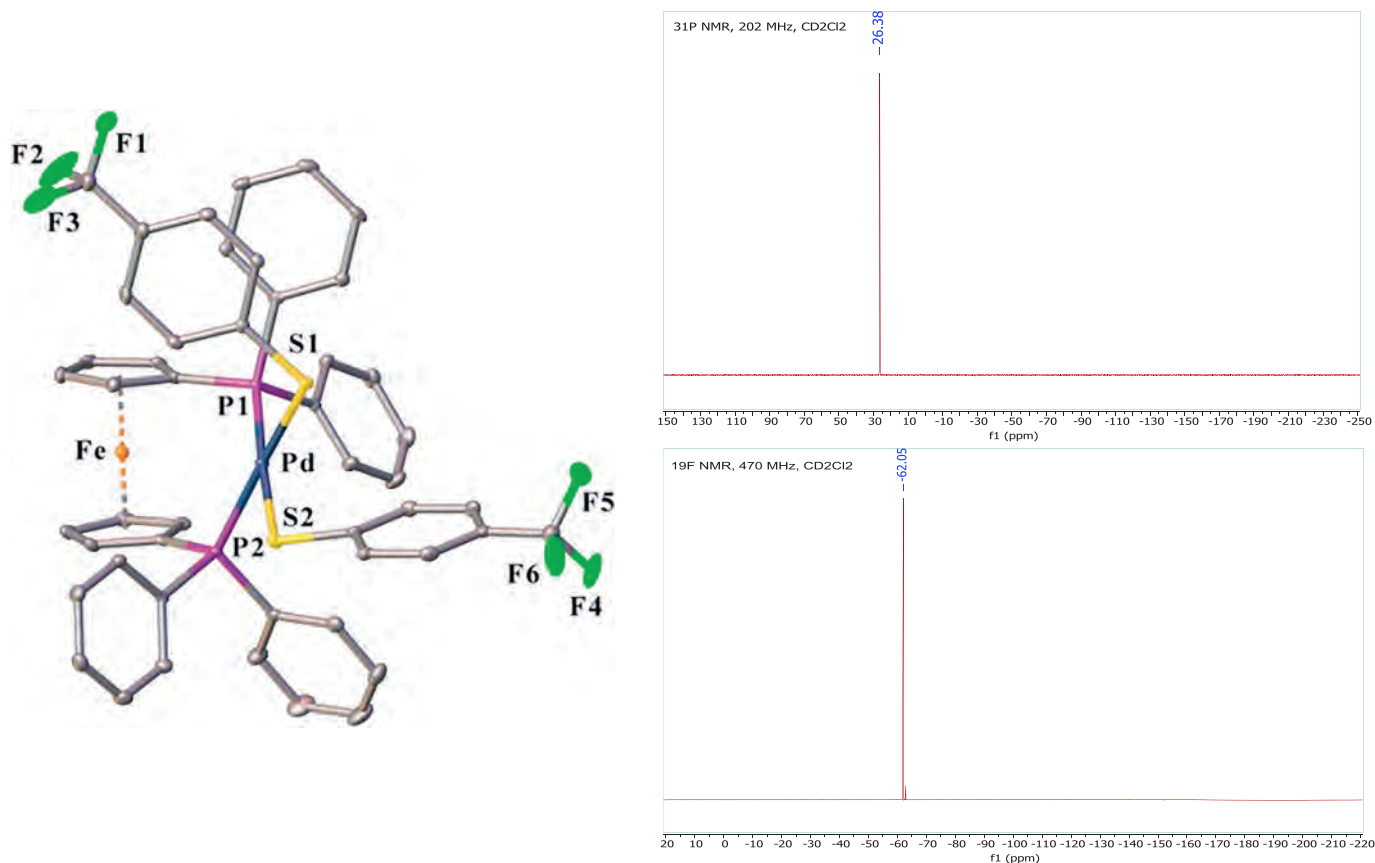


Fig. 2. Molecular structure of  $\{dppf-Pd[S(4-CF_3C_6H_4)]_2\}$  (left, hydrogen atoms and three dichloromethane solvent molecules were omitted for clarity) and  $^{31}P$  and  $^{19}F$  NMR (right).

experienced forcing conditions to achieve full conversion (Fig. 3, e). The reactivity (or inertness) of the thiolate-containing resting state  $\{dppf-Pd[S(4-CF_3C_6H_4)]_2\}$  was also confirmed by  $^{19}F$  NMR. Thus, by using 2-bromopyridine at high temperature in long reaction time, the resting state dithiolate was totally consumed to give the complex  $[dppf-PdBr_2]$  ( $^{31}P$  NMR,  $\delta = 31$  ppm) together with the expected thioether.

Based on these results we successfully achieved the synthesis of thioethers **5**, **8**, **16** and **17** by using 2-bromopyridine (Fig. 4) which met in general excellent success, except for **8** in which disulfide formation was dominant. We employed iodide for the formation of **8**. Indeed, in the catalytic cycle (Scheme 2) we assume that the oxidative addition of haloarenes to  $Pd^0$  is kinetically competent to avoid dithiolate formation, and we showed that even in the case of dithiolate formation the presence of 2-bromopyridine overcome the inertness of this out-of-cycle resting state. These observations point to the same direction than those initially reported for palladium-catalyzed C–S coupling with arenes [12d].

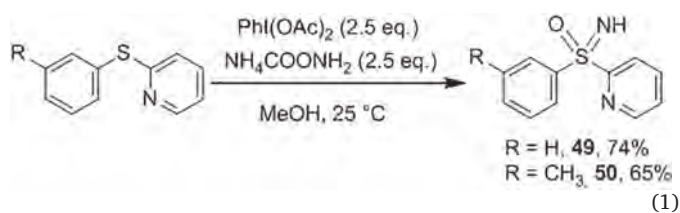
## 2.2. Heteroaromatic sulfones and NH-sulfoximines formation

We optimized efficient conditions for the oxidation of this set of thioethers towards heteroaromatic sulfones (see optimization details in SI). The addition of *m*CPBA at 0 °C to the thioether **1** in a dichloromethane solution led to pure sulfone **25** with an excellent 86% yield (Table 1). This oxidation reaction was found general and we applied it to the full set of thioethers, eventually at gram scale. Thioethers bearing electron-donating groups in *para*-position of the arene such as *tert*-butyl, methyl and methoxy allowed the formation of the corresponding sulfones **26**, **27** and **28** with excellent yields (Table 1, 87%,

92% and 87%, respectively). The presence of electron-withdrawing functions on the thioether, such as trifluoromethyl, fluoride, chloride and nitro, gave lower yield of sulfones **29**, **30**, **31** and **32** with 57%, 79%, 76% and 78%, respectively.

Thioethers bearing electron-donating and electron-withdrawing functions in *meta*-position equally tolerate oxidation. These formed chlorinated **36** in 78% yield, methylated **33** in 68% yield, and methoxylated **34** in 66% yield. Bulkiest aryl thioethers were also successfully converted to the corresponding sulfones with moderate to high yield (**35**, **37–41**, 46–95%). This procedure is not limited to 2-pyridine thioethers and was extended to more challenging heteroarenes (Table 1, **42–47**). Thus, comparatively electron-poor heteroarenes furnished in general a moderate yield of isolated product (*ca.* 55%). Nevertheless, the sulfone **42** was obtained in a higher 73% yield. Finally, we were glad to achieve oxidation of original dimeric 1,6-diphenylpyridazine thioether with the high yield of 81% (**48**).

We also successfully applied the recently reported conditions from Luisi group [16] to access NH-sulfoximine in one step from our heteroaromatic thioethers. These conditions nicely apply to 2-pyridine thioethers giving satisfactory yield of isolated products (Eq. (1), **49**, 74% and **50**, 65%).



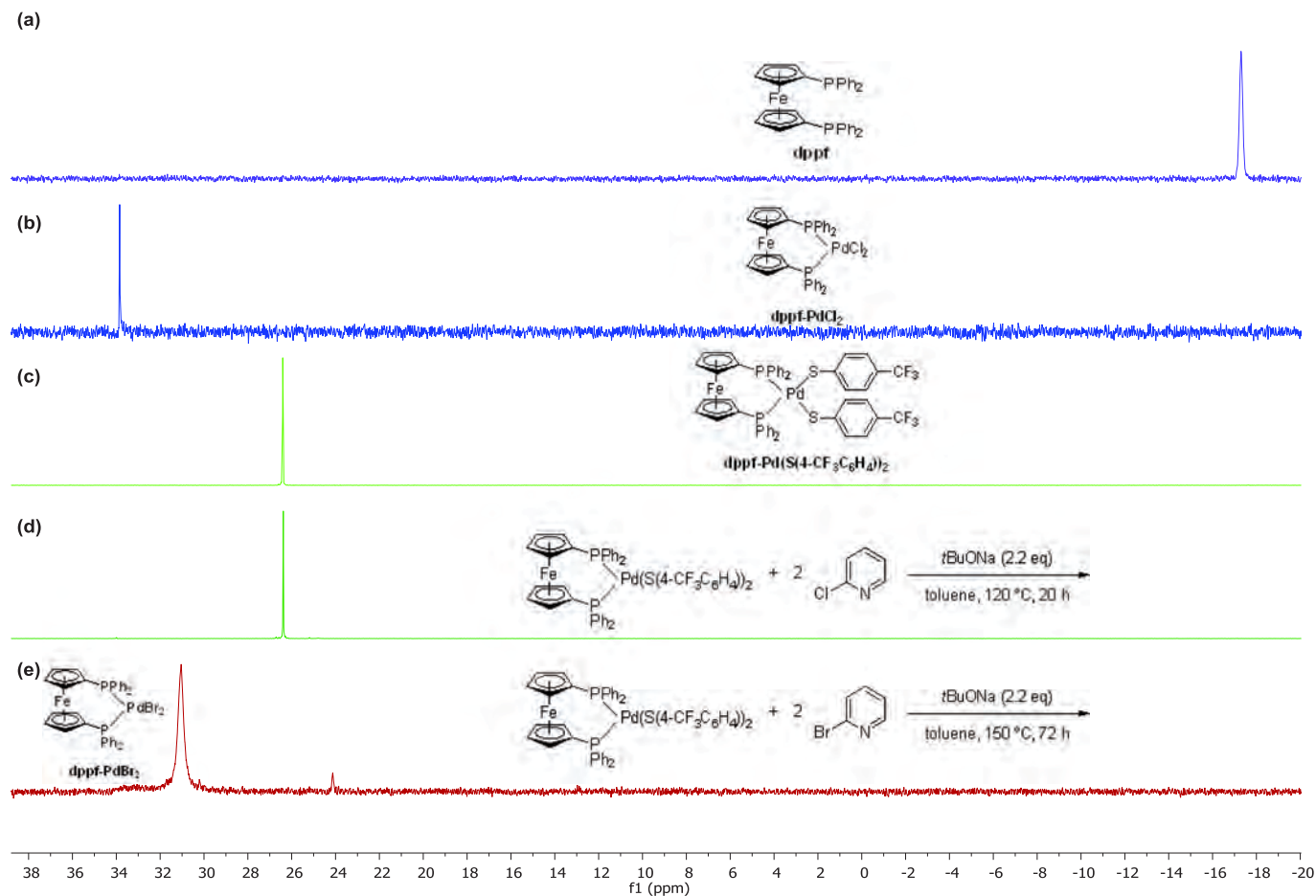


Fig. 3.  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum of (a) dppf, (b) [dppf-PdCl<sub>2</sub>], (c) {dppf-Pd[S(4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>]} resting state and the monitoring of stoichiometric reaction of {dppf-Pd[S(4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>]} with (d) 2-chloropyridine and (e) 2-bromopyridine.

### 3. Conclusions

We reported a convenient two-steps method for synthesizing heteroaromatic sulfones and NH-sulfoximines using broadly available thiols and haloheteroarenes in palladium-catalyzed heteroaromatic thioether formation. The synthesis of sulfonated pyridines is possible at gram scale. The palladium catalytic system insured a large tolerance of

functional groups over both aromatic and heteroaromatic moieties of the formed thioethers and corresponding sulfones. Electron-deficient thiols because of quickly formed highly stable palladium dithiolate resting state do not couple with 2-chloropyridines. The use of 2-bromopyridine allows C–S coupling with good efficiency by destabilizing these thiolates resting state more efficiently than chloroheteroarenes.

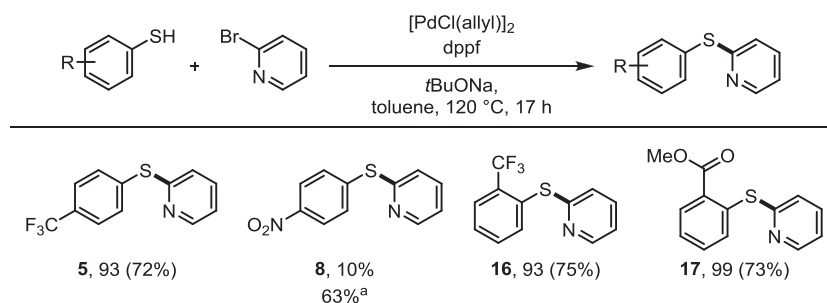
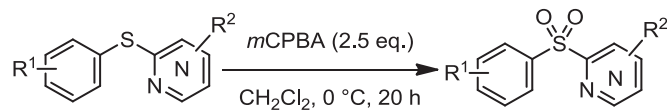


Fig. 4. Palladium-catalyzed thioether formation from thiophenols and 2-bromoheteroarenes. Conditions: thiophenol (1 equiv), heteroaryl bromide (1 equiv),  $\frac{1}{2}$ [PdCl( $\eta^3$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>]/2 dppf [1.0 mol% Pd/2.0 mol% L], *t*BuONa (1.2 equiv), dry toluene (0.3 M), 120 °C, 17 h. <sup>a</sup> heteroaryl iodide instead of bromide.



**Table 1**  
Heteroaromatic thioethers oxidation to sulfones.<sup>a</sup>



Entry	Reagent	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> or HetAr	Product	Yield of isolated product
1	1	H	H	25	86%
2	2	4- <i>t</i> Bu	H	26	87%
3	3	4-Me	H	27	92%
4	4	4-OMe	H	28	87%
5	5	4-CF <sub>3</sub>	H	29	57%
6	6	4-F	H	30	79%
7	7	4-Cl	H	31	76%
8	8	4-NO <sub>2</sub>	H	32	78%
9	9	3-Me	H	33	68%
10	10	3-OMe	H	34	66%
11	11	2-Naphthyl	H	35	95%
12	12	3-Cl	H	36	78%
13	13	2-Me	H	37	61%
14	14	2-OMe	H	38	80%
15	15	2-Cl	H	39	73%
16	16	2-CF <sub>3</sub>	H	40	46%
17	17	2-CO <sub>2</sub> Me	H	41	72%
18	18	H	6-CN	42	73%
19	19	H	4-Me	43	56%
20	20	H	3-Pyridine	44	57%
21	21	H	2-Pyrimidine	45	55%
22	22	H	2-Pyrazine	46	58%
23	23	H	6-Methoxy-3-pyridazine	47	68%
24	24	H	6-(phenylsulfonyl)-3pyridazine	48	81%

<sup>a</sup> Thioether (1 equiv), *m*CPBA (2.5 equiv at 0.1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 M), 0 °C to RT, 20 h. Yield of isolated product.

## Conflict of interest

The authors have no competing interests to declare.

## Acknowledgments

This work was supported by the CNRS, Université de Bourgogne, Conseil Régional de Bourgogne (JCE PhD grant for JG) through the plan d'actions régional pour l'innovation (PARI, program CDEA, 3MIM) and the fonds européen de développement régional (FEDER) programs. Support from ANR-PRC 2016 program (ALCATRAS) is also acknowledged. We are thankful for fruitful discussions with INVENTIVA Pharma.

## Appendix A. Supplementary data

Experimental details. C–S coupling catalytic conditions screening. Optimization of thioether oxidation step. Full characterization of products 1–23, 25–46 with copy of <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F and <sup>13</sup>C NMR spectra. CCDC contains the supplementary crystallographic. Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2018.03.025>.

## References

- [1] (a) B. Smith, G. Lahm, PCT, Int. Appl. (2012) (WO2012177668A1); (b) J. Kozłowski, B. Shankar, N.-Y. Shih, L. Tong, PCT, Int. Appl. (2004) (WO2004000807A1); (c) S. Booker, N. D'angelo, D. D'amico, T. Kim, L. Liu, K. Meagher, M. Norman, K. Panter, L. Schenkel, PCT, Int. Appl. (2004) (WO2009017822A2).
- [2] A. García-Rubia, R. Gómez Arrayás, J.C. Carretero, Angew. Chem. Int. Ed. 48 (2009) 6511–6515.
- [3] (a) A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez Arrayás, J.C. Carretero, Chem. Eur. J. 16 (2010) 9676–9685; (b) A. García-Rubia, M.A. Fernández-Ibáñez, R.G. Arrayás, J.C. Carretero, Chem. Eur. J. 17 (2011) 3567–3570.
- [4] H. Richter, S. Beckendorf, O.G. Mancheño, Adv. Synth. Catal. 353 (2011) 295–302.
- [5] J. Guilbaud, M. Labonde, H. Cattey, S. Contal, C. Montalbetti, N. Pirio, J. Roger, J.-C. Hierso, Adv. Synth. Catal. 359 (2017) 3792–3804.
- [6] S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, L.M. Parisi, R. Bernini, J. Organomet. Chem. 17 (2004) 5608–5614.
- [7] Z. Wu, H. Song, X. Cui, C. Pi, W. Du, Y. Wu, Org. Lett. 15 (2013) 1270–1273.
- [8] (a) K.M. Maloney, J.T. Kuethe, K. Linn, Org. Lett. 13 (2011) 102–105; (b) B. Qu, L.P. Samankumara, J. Savoie, D.R. Fandrick, N. Haddad, X. Wei, S. Ma, H. Lee, S. Rodriguez, C.A. Busacca, N.K. Yee, J.J. Song, C.H. Senanayake, J. Organomet. Chem. 79 (2014) 993–1000.
- [9] (a) C. Beaulieu, D. Guay, Z. Wang, D.A. Evans, Tetrahedron Lett. 45 (2004) 3233–3236; (b) A. Kar, I.A. Sayyed, W.F. Lo, H.M. Kaiser, M. Beller, M.K. Tse, Org. Lett. (17) (2007) 3405–3408.
- [10] N. Umierski, G. Manolikakes, Org. Lett. 15 (2013) 188–191.
- [11] M. Platon, N. Wijaya, V. Rampazzi, L. Cui, Y. Roussel, M. Saeys, J.-C. Hierso, Chem. Eur. J. 20 (2014) 12584–12594.
- [12] (a) For pioneering examples, see: T. Itoh, T. Mase, Org. Lett. 6 (2004) 4587–4590; (b) M. Murata, S.L. Buchwald, Tetrahedron 60 (2004) 7397–7403; (c) M.A. Fernandez-Rodriguez, Q. Shen, J.F. Hartwig, J. Am. Chem. Soc. 128 (2006) 2180–2181; (d) M.A. Fernandez-Rodriguez, Q. Shen, J.F. Hartwig, Chem. Eur. J. 12 (2006) 7782–7796; (e) E. Alvaro, J.F. Hartwig, J. Am. Chem. Soc. 131 (2009) 7858–7868; (f) C.C. Eichman, J.P. Stambuli, J. Organomet. Chem. 74 (2009) 4005–4008.
- [13] (a) U. Schopfer, A. Schlapbach, Tetrahedron 57 (2001) 3069–3073; (b) W.G. Trankle, M.E. Kopach, Org. Process. Res. Dev. 11 (2007) 913–917; (c) L. Rout, T.K. Sen, T. Punniyamurthy, Angew. Chem. Int. Ed. 46 (2007) 5583–5586; (d) M. Carril, R. SanMartin, E. Domínguez, I. Tellitu, Chem. Eur. J. 13 (2007) 5100–5105; (e) R. Xu, J.-P. Wan, H. Mao, Y. Pan, J. Am. Chem. Soc. 132 (2010) 15531–15533; (f) A. Correa, M. Carril, C. Bolm, Angew. Chem. Int. Ed. 47 (2008) 2880–2883;



- (g) J.-R. Wu, C.-H. Lin, C.-F. Lee, *Chem. Commun.* (2009) 4450–4452;  
(h) Y.-C. Wong, T.T. Jayanth, C.-H. Cheng, *Org. Lett.* 8 (2006) 5613–5616;  
(i) X. Ku, H. Hang, H. Jiang, H. Liu, *J. Comb. Chem.* 11 (2009) 338–340;  
(j) Z. Duan, S. Ranjit, P. Zhang, X. Liu, *Chem. Eur. J.* 15 (2009) 3666–3669.
- [14] O. García-Mancheño, O. Bistri, C. Bolm, *Org. Lett.* 9 (2007) 3809–3811.
- [15] M.R. Yadav, R.K. Rit, A.K. Sahoo, *Chem. Eur. J.* 18 (2012) 5541–5545.
- [16] (a) A. Tota, M. Zenzola, S.J. Chawner, S. St John-Campbell, C. Carlucci, G. Romanazzi, L. Degennaro, J.A. Bull, R. Luisi, *Chem. Commun.* 53 (2017) 348–351;  
(b) J.A. Bull, L. Degennaro, R. Luisi, *Synlett* 28 (2017) 2525–2538;  
(c) L. Degennaro, A. Tota, S. De Angelis, M. Andresini, C. Cardelicchio, M.A. Capozzi, G. Romanazzi, R. Luisi, *Eur. J. Org. Chem.* (2017) 6486–6490.
- [17] H. Yu, Z. Li, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* 57 (2018) 324–327.

**Chapitre 3 : Halogénations régiosélectives de  
2-(arylsulfonyl)pyridines par activation C-H  
catalysée au palladium**

### *Sommaire Chapitre 3*

A.	Étude bibliographique .....	158
I.	Introduction .....	158
II.	Couplage C–X .....	169
1.	Activation C–H dirigée par un oxygène.....	169
a.	Anilide .....	169
b.	Acétamide .....	178
c.	Carbamate .....	179
d.	Acide carboxylique et ester .....	183
e.	Hétérocycle N-oxyde .....	185
2.	Activation C–H dirigée par un soufre .....	187
a.	Sulfoxyde.....	187
3.	Activation C–H dirigée par un azote.....	188
a.	Amide et sulfonamine.....	188
b.	Oxazole et isoxazole.....	192
c.	Tétrazole et triazole .....	195
d.	2-Benzoylpyridine .....	197
e.	2-(Aryloxy)pyridine.....	198
f.	2-(Arylsilyl)pyridine et 2-(arylsilyl)pyrimidine .....	201
g.	2-(Arylsulfinyl)pyridines.....	203
III.	Utilisation de groupements directeurs 2-sulfonylpyridine .....	205
1.	Formation de liaisons C–C .....	207
2.	Formation d’une liaison C–O.....	212
IV.	Conclusion bibliographique .....	213
B.	Halogénations de liaisons C–H d’aryle .....	214
I.	Bromation.....	214

1.	Détermination des conditions.....	214
a.	Étude sur le choix du solvant.....	215
b.	Étude sur le choix du catalyseur palladium.....	216
c.	Étude sur la quantité de NBS et de Pd(OAc) <sub>2</sub> .....	217
d.	Étude sur la concentration.....	218
2.	Développement de la réaction.....	218
a.	Substituants en position para.....	219
b.	Substituants en position méta.....	220
c.	Substituants en position ortho.....	221
d.	Groupements directeurs différents.....	222
II.	Iodation.....	223
1.	Détermination des conditions.....	223
2.	Développement de la réaction.....	224
III.	Chloration.....	225
1.	Détermination des conditions.....	225
2.	Développement de la réaction.....	226
IV.	Fluoration.....	227
1.	Détermination des conditions.....	227
a.	Étude sur le choix du catalyseur palladium.....	227
b.	Étude sur le choix du solvant.....	228
c.	Étude sur le choix de l'agent de fluoration.....	229
d.	Étude sur la quantité de NFSI et de Pd(OAc) <sub>2</sub> .....	230
2.	Développement de la réaction.....	230
V.	Extension au groupement CF <sub>3</sub> .....	232
VI.	Dihalogénéation.....	233
VII.	Bromation de sulfoximine.....	234

VIII. Collaboration avec Inventiva .....	235
IX. Valorisation par couplage de Suzuki-Miyaura.....	237
X. Conclusion.....	238
C. Partie expérimentale.....	241

## A. *Étude bibliographique*

---

### I. Introduction

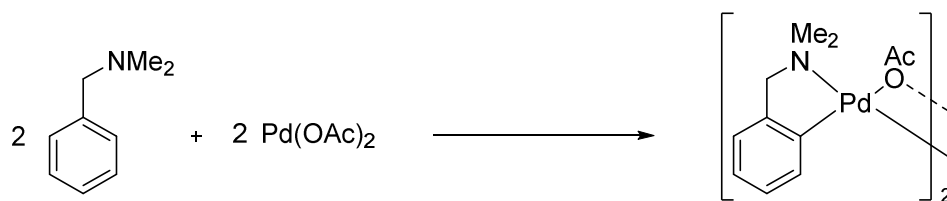
A partir des 2-(arylsulfonyl)pyridines synthétisées précédemment (Chapitre 2), des halogénations électrophiles catalysées au palladium ont été effectuées par activation *ortho*-dirigée sélective de liaisons C–H. Les positions *ortho* d'un aryle vont pouvoir sélectivement être activées par un catalyseur au palladium afin de former de nouvelles liaisons C–Br, C–I, C–Cl et C–F.

La formation de ces liaisons implique un palladacycle généralement obtenu par un mécanisme de métallation-déprotonation concertées (« Concerted Metallation–Deprotonation », ou CMD en anglais).<sup>1</sup> Une des premières études sur ce type de processus a été effectuée sur l'*ortho*-palladation de la *N,N*-diméthylbenzylamine (DMBA-H) en 1985 par Yatsimirsky et coll.<sup>2</sup> (Schéma 102).

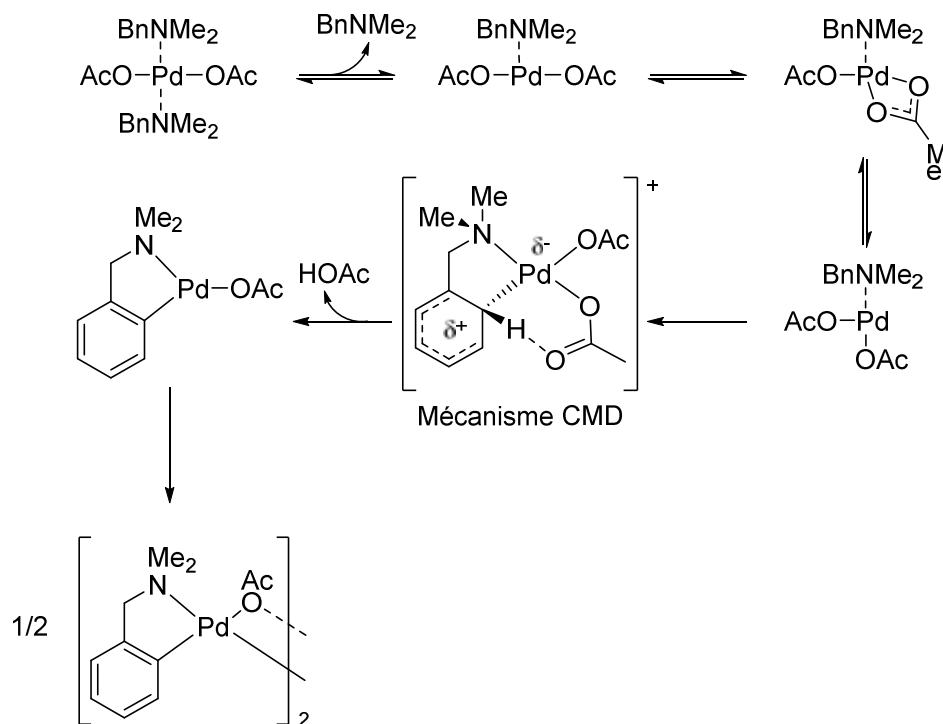
---

<sup>1</sup> a) García-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066 ;  
b) Lapointe, D.; Fagnou, K. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118.

<sup>2</sup> Ryabov, A.; Sakodinskaya, I.; Yatsimirsky, A. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1985**, 2629.



Mécanisme proposé :



**Schéma 102 :** étude mécanistique sur la métallation-déprotonation concertée entre l'acétate de palladium et DMBA-H

Ce mécanisme a été déterminé par l'observation de certains intermédiaires en spectroscopie RMN. Les auteurs ont calculé un effet isotopique cinétique ( $k_H/k_D$ ) de 2,2 ainsi qu'une entropie d'activation de Pd(OAc)<sub>2</sub>[DMBA-H] de  $-254 \text{ J.K}^{-1}\text{mol}^{-1}$ . Ces résultats interprétés par les auteurs montrent un état de transition compact et hautement ordonné dans lequel le proton substitué est arraché par le ligand acétate. C'est donc un état de transition intramoléculaire. De plus, la pente négative calculée avec l'équation de Hammett ( $\rho = -1,6$ ) suggère que le palladium(II) présente un caractère électrophile. Dans cette publication, les auteurs expliquent que l'état de transition de cette réaction implique la formation concertée de la liaison C–Pd et le clivage de la liaison C–H avec l'assistance du ligand acétate. La sélectivité de la formation de la liaison C–Pd est due à la coordination de l'azote au palladium qui va ensuite diriger le site d'activation vers la liaison C–H la plus proche du centre métallique. Le groupement amine va donc être appelé dans ce cas un groupement directeur.

L'état de transition du mécanisme CMD écrit par les auteurs (Schéma 102) montre l'apparition de charges partielles  $\delta^-$  et  $\delta^+$  sur le palladium et le carbone qui est suggéré par la pente négative de l'équation de Hammett de la réaction.

En 2005, Macgregor et coll. ont mené une étude théorique sur la même réaction de cyclopalladation sur la *N,N*-diméthylbenzylamine (Schéma 103).<sup>3</sup>

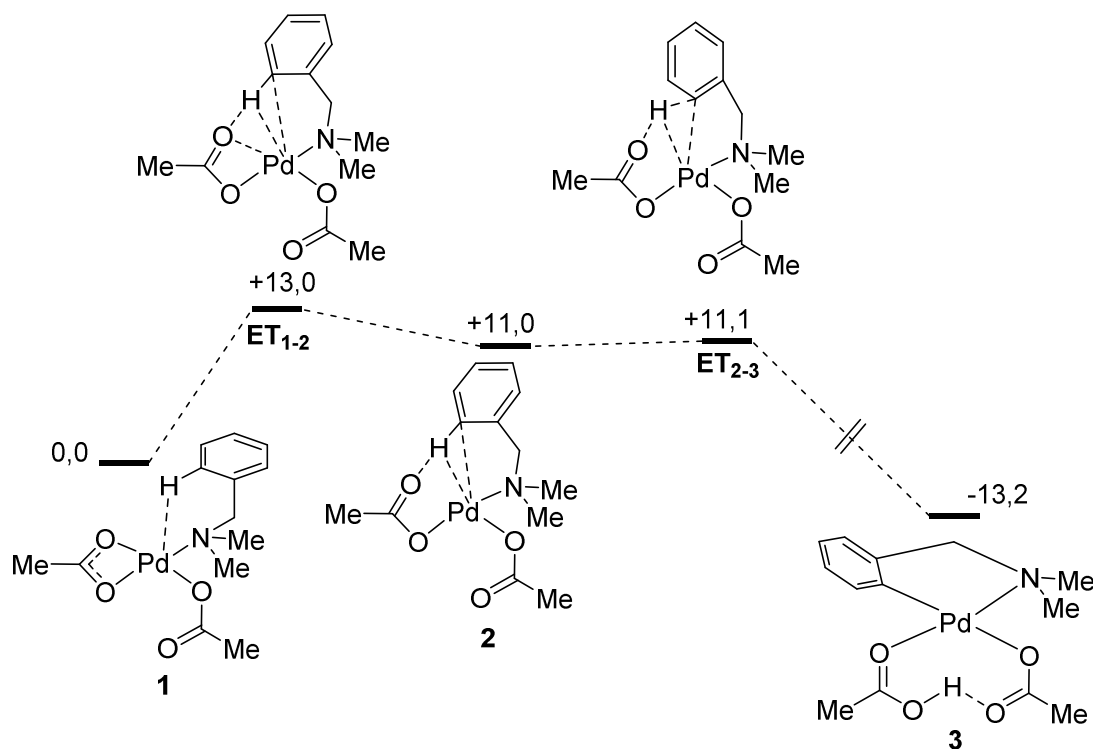


Schéma 103 : étude théorique sur le mécanisme CMD

Les auteurs sont partis du complexe de palladium coordonné à la molécule de DMBA-H. Ces calculs montrent que l'intermédiaire clef formé n'est pas une espèce cationique mais résulte d'une interaction agostique C–H passant par le complexe **2** suivie de la déprotonation de l'hydrogène activé par un des deux ligands acétate pour former le palladacycle **3**. L'état de transition ET<sub>2-3</sub> montre bien la simultanéité de la rupture de la liaison C–H et de la formation de la liaison C–Pd s'effectuant sélectivement en position *ortho* de l'aryle pour former le palladacycle.

<sup>3</sup> Davies, D. L.; Donald, S. M. A.; Macgregor, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13754.



Ces palladacycles une fois formés vont permettre notamment l'insertion d'halogène.<sup>4</sup> L'activation de liaison C–H *ortho* sélective permettant l'halogénéation a débuté en 1970 avec les travaux de Fahey (Schéma 104).<sup>5</sup>

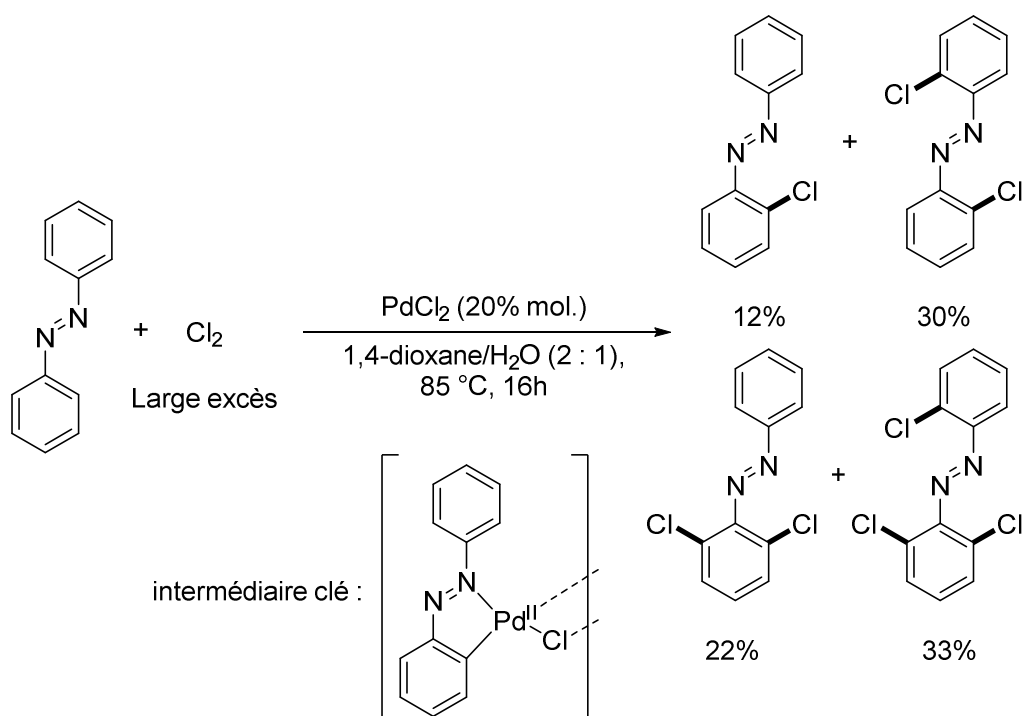


Schéma 104: chloration d'azobenzène

Ces travaux ont montré la chloration d'azobenzène avec 20% molaire de chlorure de palladium dans un mélange de 1,4-dioxane/eau (2 : 1) chauffé à  $85\text{ }^\circ\text{C}$  où barbote du dichlore. Quatre produits chlorés sont majoritairement formés avec 12% de 2-chloroazobenzène, 30% de 2,2'-dichloroazobenzène, 22% de 2,6-dichloroazobenzène et 33% de 2,6,2'-trichloroazobenzène. Cette méthode permet donc d'activer les positions *ortho* des phényles grâce au groupement directeur azoté en utilisant la catalyse au palladium. Cette technique novatrice souffre d'un manque de sélectivité sur la fonctionnalisation des quatre liaisons possiblement activables et utilise un agent de chloration toxique et gazeux. Les auteurs montrent que l'intermédiaire clé permettant la formation de la liaison C–Cl est un palladacycle à cinq atomes, représenté dans le Schéma 104.

<sup>4</sup> Petrone, D. A.; Ye, J.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8003.

<sup>5</sup> Fahey, D. F. *Chem. Commun.* **1970**, 417.

En 2006, l'équipe de Sanford a effectué une première étude complète sur l'halogénéation *ortho*-dirigée par différents groupements directeurs azotés (Schéma 105).<sup>6</sup> L'activation des liaisons C–H permet ici de former des liaisons C–Cl, C–Br, C–I.

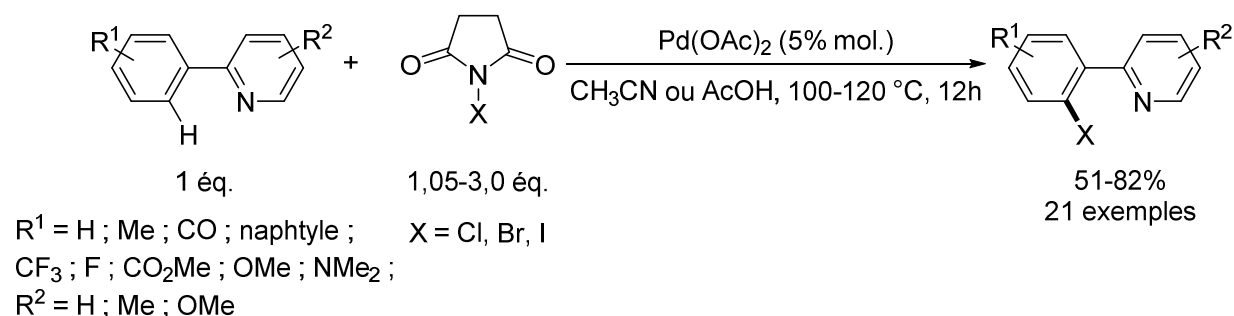


Schéma 105 : halogénéation de 2-arylpipridines

Parmi les groupements directeurs testés tels que les tétrazoles, les oximes, les pyrazoles ou pyrrolidinones, la pipridine est présente dans le plus d'exemples avec vingt-et-une molécules. Les agents d'halogénéation utilisés sont des *N*-halosuccinimides. Ils sont accompagnés de 5% molaire d'acétate de palladium dans l'acétonitrile ou l'acide acétique à 100-120 °C pendant 12 h. Ces conditions fournissent des rendements de 51 à 82%.

<sup>6</sup> Kalyani, D.; Dick, A. R.; Anani, W. Q.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11483.

Au niveau de notre laboratoire, plusieurs méthodologies d'halogénéation électrophile ont été étudiées, avec tout d'abord la mono et la difluoration d'arylpyrazole (Schéma 106).<sup>7</sup>

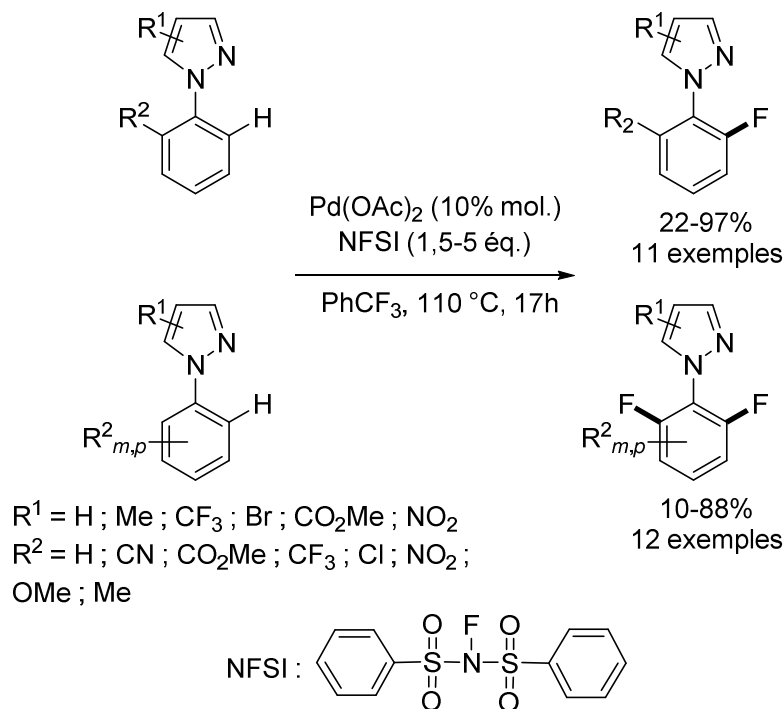


Schéma 106 : fluoration d'arylpyrazoles

L'utilisation de 10% molaire d'acétate de palladium, de 1,5-5 équivalents de NFSI dans le trifluorométhylbenzène à 110 °C pendant 17 h a permis d'illustrer vingt-trois exemples de mono et difluoration sélectives en position *ortho*. La fluoration d'aryles substitués en position *ortho* a d'abord été étudiée afin de synthétiser des arylpyrazoles monofluorés. Plusieurs substituants donneurs et attracteurs d'électrons ont été testés. En présence d'un ester, un trifluorométhyle ou un chlore, les fluorations s'effectuent avec de bons rendements (71-97%). Avec un substituant nitro, l'agent de fluoration NFSI est stabilisé et la réaction nécessite exceptionnellement un temps plus long de 40 h. Les groupements donneurs d'électrons méthyle et méthoxy offrent des rendements de 49% et 75% respectivement. L'étude de l'impact des substituants sur le pyrazole a montré que la fluoration est possible lorsque le groupement directeur est substitué en position C-4 avec un ester, un brome ou un méthyle donnant des conversions satisfaisantes de 76 à 79%. Cependant, des

<sup>7</sup> Testa, C.; Roger, J.; Scheib, S.; Fleurat-Lessard, P.; Hierso, J.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2913.

pyrazoles substitués en position C-3 et C-5 ne permettent pas la fluoruration de l'aryle à cause des encombrements stériques provoqués lors de la formation du palladacycle (Schéma 107).

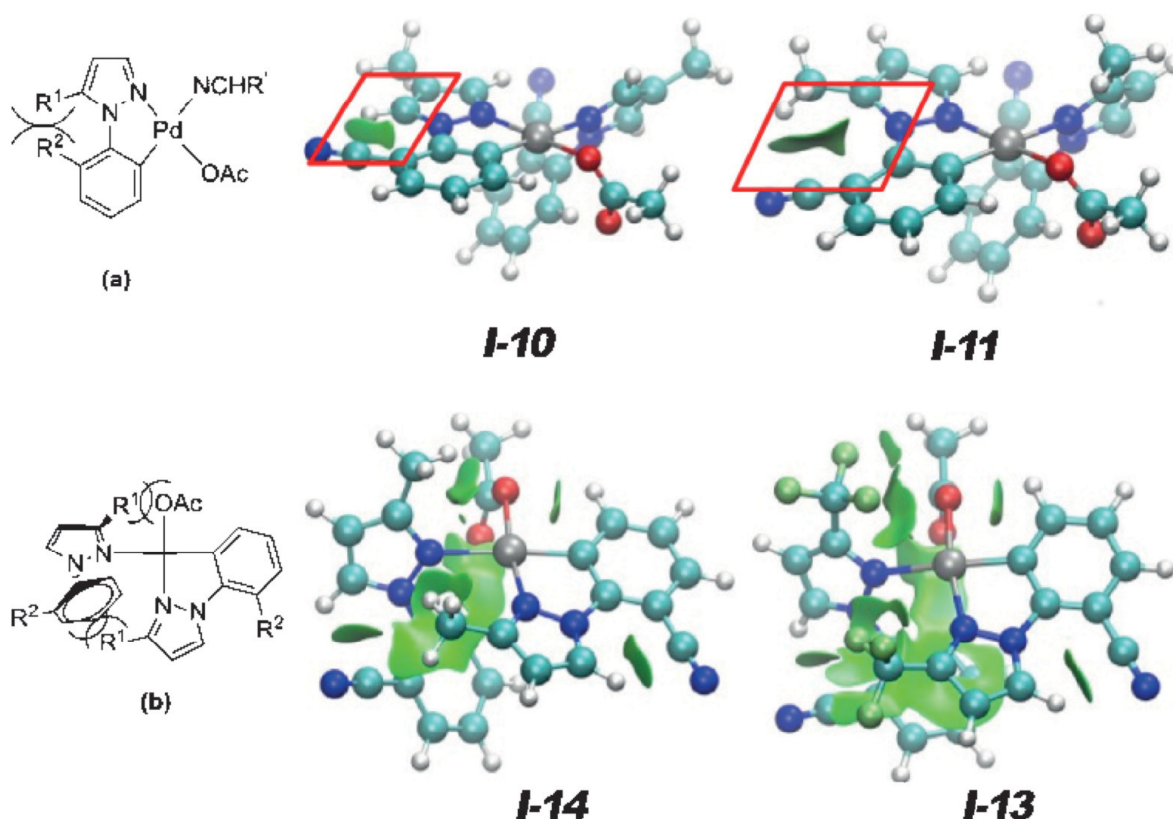


Schéma 107 : Illustration des interactions non-covalentes (NCI) : l'étendue de la zone verte montre le degré des interactions stériques (H atomes en blanc, C bleu pâle, O rouge, N bleu, F vert, Pd gris). Pour (a) les interactions non-covalentes sont montrées à l'intérieur du cadre rouge.

Les aryles substitués en position *mé*ta et *para* ont posé un problème de contrôle de la monofluoruration vis-à-vis de la difluoruration du fait que la difluoruration est en général cinétiquement plus rapide que la monofluoruration. Afin d'obtenir des molécules monofluorées, l'ajout d'acide trifluoroacétique TFA en présence de nitrométhane  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ , ou de nitrate  $\text{NO}_3^-$  a été testé afin de ralentir cinétiquement la difluoruration.<sup>8</sup> Mais, comme ces additifs font chuter la conversion en molécule fluorée, la difluoruration a été effectuée. Des aryles pauvres en électrons ont été mis en jeu offrant de bonnes conversions supérieures à 70%. La présence du substituant nitro implique une augmentation en NFSI de 5 équivalents afin d'obtenir une conversion de 99%. Lorsque l'aryle porte un substituant nitro ou ester en position *mé*ta, la

<sup>8</sup> a) Lou, S.-J.; Xu, D.-Q.; Xia, A.-B.; Wang, Y.-F.; Liu, Y.-K.; Du, X.-H.; Xu, Z.-Y. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 6218 ; b) Lou, S.-J.; Xu, D.-Q.; Xu, Z.-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 10330.

première fluoration s'effectue sur le carbone en position *ortho* du groupement directeur dont les positions adjacentes sont les moins encombrées. Une difluoruration complète est difficile même en augmentant la quantité de NFSI. Des pyrazoles substitués en position C-3 et C-4 sont tolérés pour la difluoruration.

Des halogénations ont aussi été effectuées sur la *s*-diaryltétrazine permettant l'introduction du fluor, du chlore et du brome sur une des quatre positions *ortho* de la molécule (Schéma 108).<sup>9</sup>

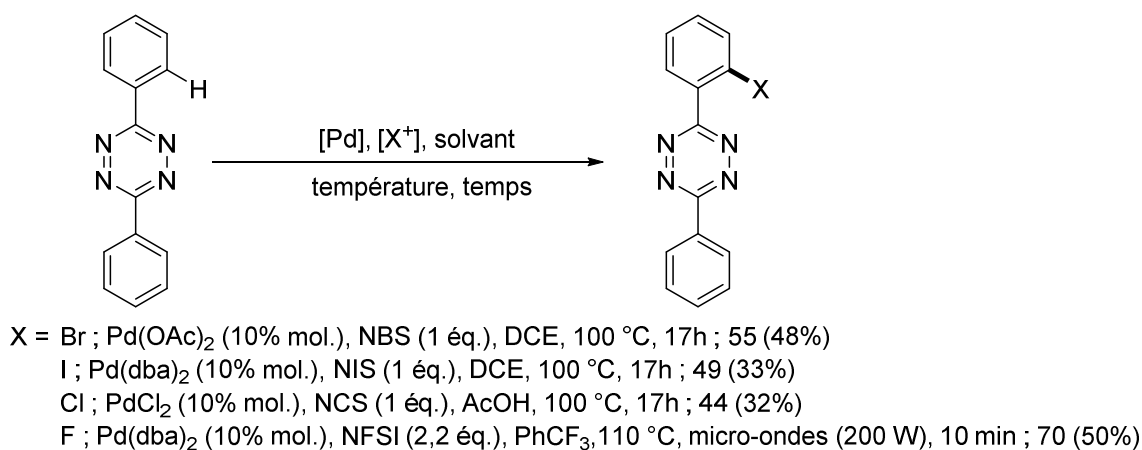


Schéma 108 : monohalogénéation de la *s*-diaryltétrazine

La synthèse multi-étapes de *s*-diaryltétrazines halogénées à partir d'hydrazine peut s'avérer difficile à cause d'un manque de réactivité des substrats conduisant à de faibles rendements ainsi que de l'utilisation de réactif toxique (PCl<sub>5</sub>, CCl<sub>4</sub>, NH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O).<sup>10</sup> C'est pourquoi l'*ortho*-halogénéation de tels composés peut s'avérer très utile. En partant de la *s*-diaryltétrazine, il est possible d'effectuer des monohalogénations avec la catalyse au palladium. Les halogènes brome, iode, chlore et fluor peuvent être introduits avec des rendements isolés moyens de 48%, 33%, 32% et 50% respectivement. Les halogénations de ce composé durent 17 h excepté pour le fluor où le temps de réaction peut être diminué à un temps très court de 10 minutes avec un chauffage aux micro-ondes.

<sup>9</sup> a) Testa, C.; Gigot, É.; Genc, S.; Decréau, R.; Roger, J.; Hierso, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 5555 ; b) Hierso, J.-C.; Roger, J.; Decreau, R.; Testa, C. WO 2017093263A1, **2017**.

<sup>10</sup> a) Hajimichael, J.; Botar, S.; Bleicher, E.; Pap, L.; Szekely, I.; Marmarosi, K.; Ori, J. EP 635499 A2 19950125, **1995** ; b) Tsefrikas, V. M.; Arns, S.; Merner, P. M.; Warford, C. C.; Merner, B. L.; Scott, L. T.; Bodwell, G. J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5195.

En augmentant la quantité de réactifs d'halogénations, la tétrahalogénéation a permis d'obtenir les quatre molécules halogénées différentes (Schéma 109). Le produit tétrabromé est le plus facile à obtenir avec un rendement isolé de 89%. L'utilisation de NIS et de NCS conduit à des rendements de 64% et 34% respectivement. Les conditions de fluoration ont l'avantage de s'effectuer en seulement 30 min avec un chauffage aux micro-ondes offrant le produit tétrafluoré de 36%.

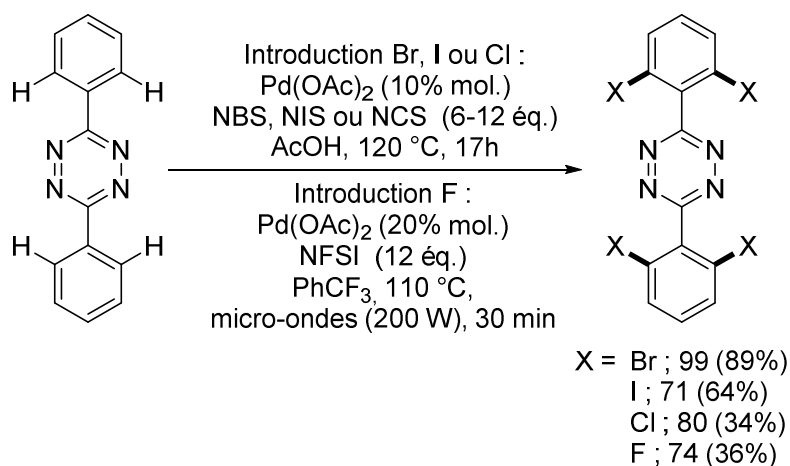


Schéma 109 : tétrahalogénéation de la *s*-diaryltétrazine

En 2017, les synthèses de trente nouvelles *s*-diaryltétrazines polyhalogénées asymétriques ont été mises au point.<sup>11</sup> Parmi elle, la synthèse d'une tétrazine portant les quatre atomes d'halogènes différents avec en dernière étape, la iodation donnant un rendement de 34% en seulement 15 min (Schéma 110).



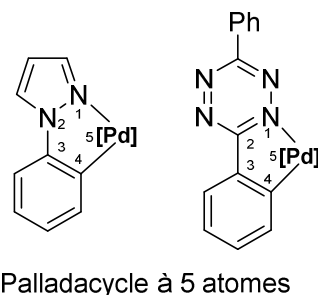
Schéma 110 : dernière étape de la synthèse de la *s*-aryltétrazine tétrahalogénée portant les quatre halogènes différents

<sup>11</sup> Mboyi, C. D.; Testa, C.; Reeb, S.; Genc, S.; Cattey, H.; Fleurat-Lessard, P.; Roger, J.; Hierso, J.-C. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 8493.

Sur la *s*-diaryltétrazine, il est donc possible d'activer de une à quatre positions *ortho* grâce aux azotes de l'hétérocycle qui vont diriger l'activation de ces quatre liaisons C–H. Cette méthode a permis d'élargir les possibilités d'accès à de nombreuses molécules halogénées mais aussi à des diaryltétrazines substituées par des groupements aryle sur ses positions *ortho* en substituant les halogènes auparavant introduits par des couplages de Suzuki-Miyaura. Ces conditions ont aussi permis, comparativement avec la première publication d'halogénéation de Fahey et coll.,<sup>5</sup> d'utiliser des réactifs beaucoup moins toxiques et d'avoir un plus large panel de molécules fluorées, bromées, iodées et chlorées.

Les processus de couplage C–X décrits au-dessus ont comme intermédiaire clef un palladacycle à 5 atomes. Il est aussi possible de générer des palladacycles à 6 atomes pourtant plus difficiles à former.<sup>12</sup> Dans ce chapitre, l'halogénéation des 2-(arylsulfonyl)pyridines passant par un palladacycle à 6 atomes va être étudiée (Schéma 111).

Travaux précédents du laboratoire :



Projet de cette thèse :

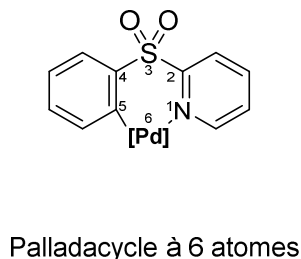


Schéma 111 : palladacycle à 5 et 6 atomes

Si l'activation de liaisons C–H dirigée et sélective en position *ortho* avec comme intermédiaire clef un palladacycle à 6 atomes permet la formation de liaisons C–C<sup>13,14,15,16</sup> ou

<sup>12</sup> Dunina, V. V.; Zalevskaya, O. A.; Potapov, V. M. *Russ. Chem. Rev.* **1988**, 57, 250.

<sup>13</sup> Pour des exemples récents de la formation de liaisons C–alkyle voir : a) Simkó, D. C.; Elekes, P.; Pázmándi, V.; Novák, Z. *Org. Lett.* **2018**, 20, 676 ; b) Kovács, S.; Tóth, B. L.; Borsik, G.; Bihari, T.; May, N. V.; Stirling, A.; Novák, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 527 ; c) Wang, X.; Niu, S.; Xu, L.; Zhang, C.; Meng, L.; Zhang, X.; Ma, D. *Org. Lett.* **2017**, 19, 246 ; d) Sarkar, D.; Gevorgyan, V. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 11201.

<sup>14</sup> Pour des exemples récents de la formation de liaisons C–allyle voir : a) Dherbassy, Q.; Wencel-Delord, J.; Colobert, F. *Tetrahedron* **2016**, 72, 523 ; b) Ye, X.; Zhang, Y.; He, Y.; Shi, X. *Tetrahedron* **2016**, 72, 2756 ; c) Nishikata, T.; Abela, A. R.; Huang, S.; Lipshutz, B. H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 1040 ; d) Dherbassy, Q.; Schwertz, G.; Chessé, M.; Hazra, C. K.; Wencel-Delord, J.; Colobert, F. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 1735.

<sup>15</sup> Pour des exemples récents de la formation de liaisons C–aryle voir : a) Dherbassy, Q.; Djukic, J.-P.; Wencel-Delord, J.; Colobert, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 4668 ; b) Kianmehr, E.; Tanbakouchian, A. *Tetrahedron* **2017**, 73, 5337 ; c) Mathew, B. P.; Yang, H. J.; Kim, J.; Lee, J. B.; Kim, Y.-T.; Lee, S.; Lee, C. Y.;

C–O,<sup>17</sup> par exemple, des couplages C–X sont aussi possibles. L'étude de ce type de couplage impliquant un tel intermédiaire étant nouveau pour le laboratoire, une bibliographie sur différents groupements directeurs pouvant être utilisés avec la catalyse au palladium va être détaillée dans la suite de ce chapitre.<sup>18</sup> Nous verrons ensuite plus précisément les couplages possibles avec l'utilisation du groupement directeurs 2-sulfonylpyridine.

---

Choe, W.; Myung, K.; Park, J.-U.; Hong, S. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5007 ; d) Jaiswal, Y.; Kumar, Y.; Thakur, R.; Pal, J.; Subramanian, R.; Kumar, A. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12499.

<sup>16</sup> Pour des exemples récents de la formation de liaisons C–carbonyle voir : a) Tischler, M. O.; Tóth, M. B.; Novák, Z. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 184 ; b) Maiti, S.; Burgula, L.; Chakraborti, G.; Dash, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 332 ; c) Tischler, O.; Bokányi, Z.; Novák, Z. *Organometallics* **2016**, *35*, 741 ; d) Cai, Z.-J.; Yang, C.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7928.

<sup>17</sup> Pour des exemples récents de la formation de liaisons C–O voir : a) Irastorza, A.; Aizpurua, J. M.; Correa, A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1080 ; b) Yang, Z.-W.; Zhang, Q.; Jiang, Y.-Y.; Li, L.; Xiao, B.; Fu, Y. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6709 c) Shao, L.-Y.; Li, C.; Guo, Y.; Yu, K.-K.; Zhao, F.-Y.; Qiao, W.-L.; Liu, H.-W.; Liao, D.-H.; Ji, Y.-F. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 78875 ; d) Sarkar, D.; Gulevich, A. V.; Melkonyan, F. S.; Gevorgyan, V. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 6792 ; e) Ren, Z.; Schulz, J. E.; Dong, G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2696 ; f) Seth, K.; Nautiyal, M.; Purohit, P.; Parikh, N.; Chakraborti, A. K. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 191.

<sup>18</sup> a) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147 ; b) Sambiagio, C.; Schönbauer, D.; Blicke, R.; Dao-Huy, T.; Pototschnig, G.; Schaaf, P.; Wiesinger, T.; Zia, M. F.; Wencel-Delord, J.; Basset, T.; Maes, B. U. W.; Schnürch, M. *Chem. Soc. Rev.* **2018**.



## II. Couplage C–X

### 1. Activation C–H dirigée par un oxygène

#### a. Anilide

En 2006, l'équipe de Sanford a publié l'activation de liaisons C–H *ortho* sélective permettant l'halogénéation d'anilide cyclique où l'oxygène sert de groupement directeur à la réaction (Schéma 112).<sup>6, 19</sup>

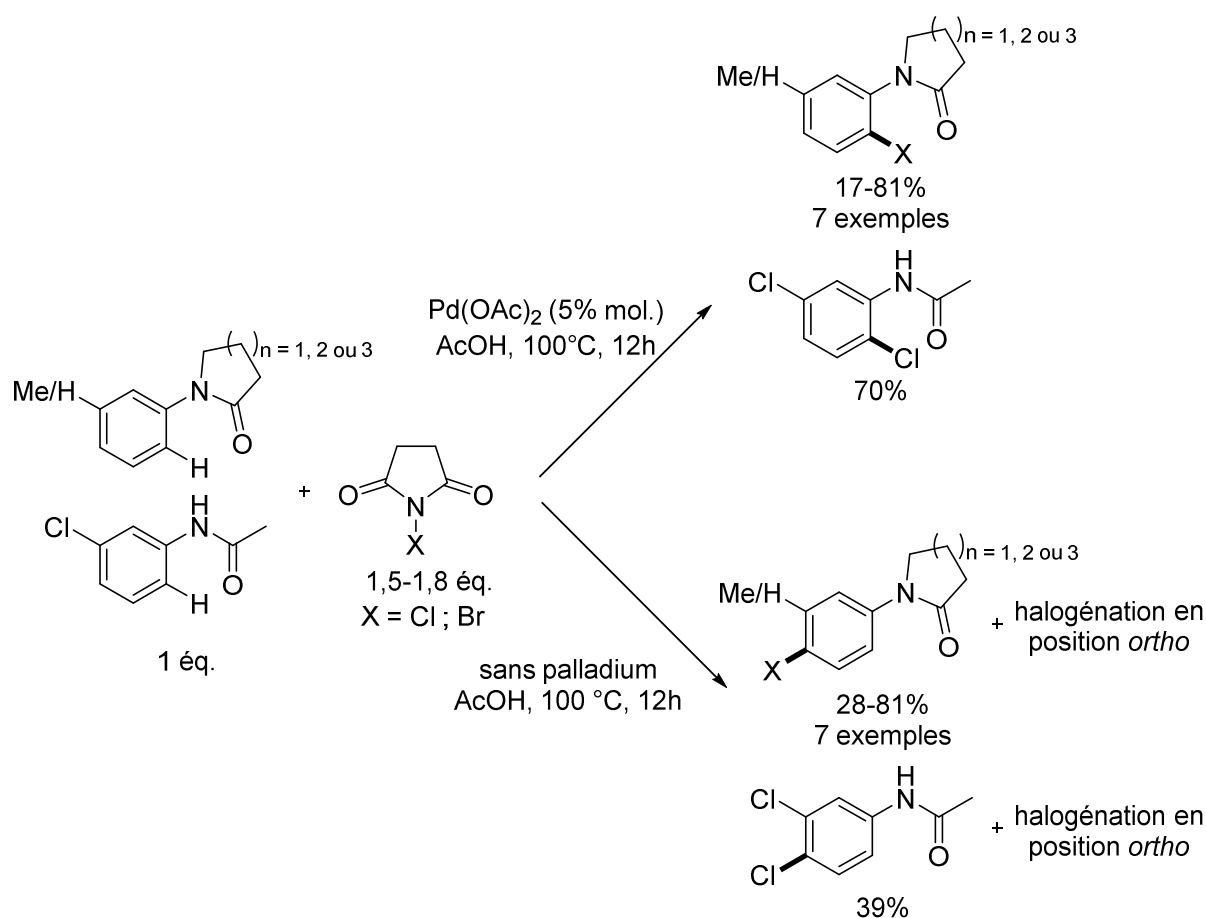


Schéma 112 : halogénéation *ortho* sélective d'anilide catalysée au palladium en compétition avec des SE<sub>Ar</sub>

Ces conditions utilisent 5% molaire d'acétate de palladium ainsi que 1,5-1,8 équivalent de *N*-halosuccinimide dans l'acide acétique à 100 °C permettant d'obtenir huit exemples de molécules halogénées. L'activation C–H est ici en compétition avec une

<sup>19</sup> Kalyani, D.; Dick, A. R.; Anani, W. Q.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2523.

substitution électrophile aromatique directe (non-catalysée par le métal). La première réaction va permettre une halogénéation sélective en position *ortho* grâce à la coordination du métal sur l'oxygène de l'anilide tandis que la seconde réaction va provoquer une halogénéation non sélective entre les positions *ortho* et *para*. L'utilisation du palladium va donc permettre l'activation C–H en position *ortho* et ainsi favoriser la formation d'une seule molécule. Lorsque le *N*-chlorosuccinimide (NCS) est utilisée, les rendements vont de 57 à 81% en formant majoritairement le produit chloré issu de l'activation C–H *ortho* sélective. Mais une diminution de cette sélectivité est constatée avec le *N*-bromosuccinimide (NBS). En effet, dans ces conditions, les rendements en molécules *ortho*-halogénées chutent à 17% et ne sont pas majoritaires face à la formation des produits bromés en position *para* issus de la substitution électrophile aromatique. Même constat avec l'utilisation du *N*-iodosuccinimide (NIS) où moins de 5% de produit sont obtenus. Ces résultats montrent que plus l'électrophile est fort, plus la réaction de SE<sub>Ar</sub> directe concurrence l'activation C–H.

Concernant la variété des molécules fonctionnalisées, les auteurs ont utilisé comme groupement directeur des cycles azotés allant de 5 à 7 atomes. Mais, peu de substituants sur l'aryle ont été testés avec seulement un exemple avec le chlore et un avec le méthyle en position *méta* où l'*ortho*-halogénéation se fait sur le carbone dont les positions adjacentes sont les moins congestionnées.

Pour le mécanisme, l'équipe de Sanford propose la formation d'un palladacycle par le mécanisme de CMD. Ensuite, l'agent d'halogénéation va effectuer une addition oxydante pour former un complexe Pd<sup>IV</sup>. Le produit halogéné est formé par une élimination réductrice permettant aussi, la reformation d'un Pd<sup>II</sup> (Schéma 113).

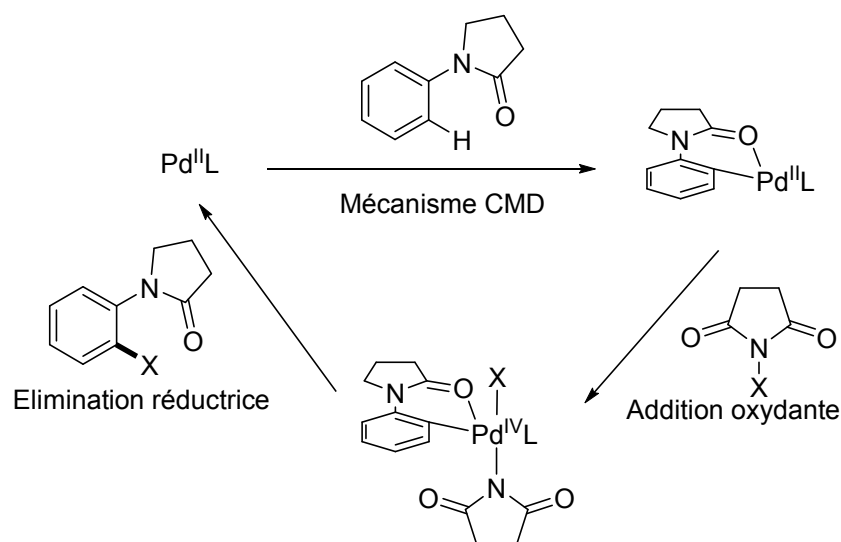
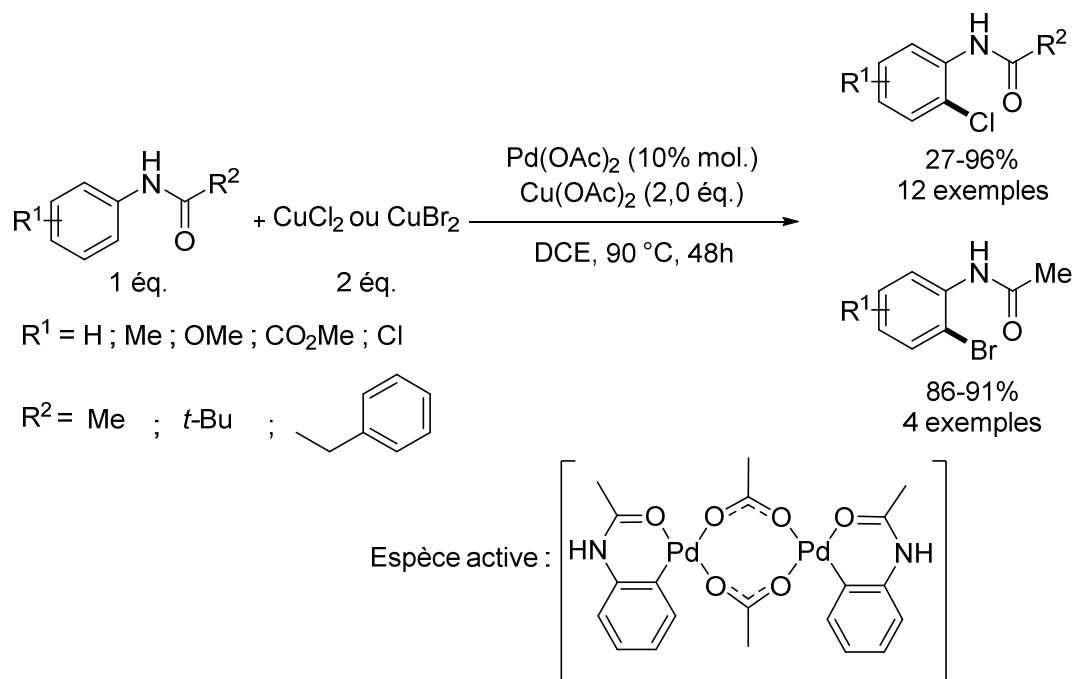


Schéma 113 : mécanisme CMD proposé

Shi et coll. ont permis la chloration d'aryle plus diversifié par activation de liaisons C–H toujours avec comme groupement directeur l'oxygène des dérivés de l'anilide (Schéma 114).<sup>20</sup>


 Schéma 114 : activation C–H *ortho*-dirigée permettant une chloration sélective

<sup>20</sup> Wan, X.; Ma, Z.; Li, B.; Zhang, K.; Cao, S.; Zhang, S.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7416.

Les conditions utilisent 10% d'acétate de palladium comme catalyseur accompagné de 2 équivalents d'oxydant diacétate de cuivre et de 2 équivalents de dichlorure ou dibromure de cuivre comme agent d'halogénéation nucléophile. Cette méthode permet de synthétiser seize molécules chlorées et bromées avec des rendements allant de 27 à 96%. Lors de la chloration d'un phényle, le groupement directeur anilide est plus performant lorsqu'il est substitué par un méthyle (80%) comparé à une substitution par un *t*-butyle (67%) ou par un 3-phénylpropionyl (55%), probablement à cause de l'encombrement stérique. Un groupement directeur portant un groupement pauvre en électrons ( $R^2 = CF_3$ ; *t*-BuO) ne conduit pas à la réaction d'halogénéation. Le rendement de 27% est obtenu lorsque l'aryle est substitué par un atome de chlore en position *para* à cause de son effet inducteur  $-I$ . Les autres exemples sont composés de substituants donateurs d'électrons en positions *mé*ta et *para* principalement où seulement la monochloration est observée. Lorsque l'aryle est substitué en position *mé*ta, l'activation C–H se fait sur le carbone *ortho* dont les positions les plus proches sont les moins congestionnées.

Cette méthode ne permet donc pas de chlorer avec de bons rendements les molécules pauvres en électrons, et un seul exemple montre un aryle substitué en position *ortho*. De plus, ces conditions nécessitent un ajout d'oxydant qui permet probablement de faciliter le passage d'une espèce  $Pd^{II}$  au  $Pd^{IV}$  bien que le passage entre un  $Pd^0/Pd^{II}$  ne soit pas à exclure d'après les auteurs. Ce cycle catalytique proposé par les auteurs est constitué d'un palladacycle sous forme de dimère comme espèce active.

Webster et coll. ont effectué le même type de réaction mais avec pour objectif de supprimer l'utilisation du solvant dichloroéthane (Schéma 115).<sup>21</sup>

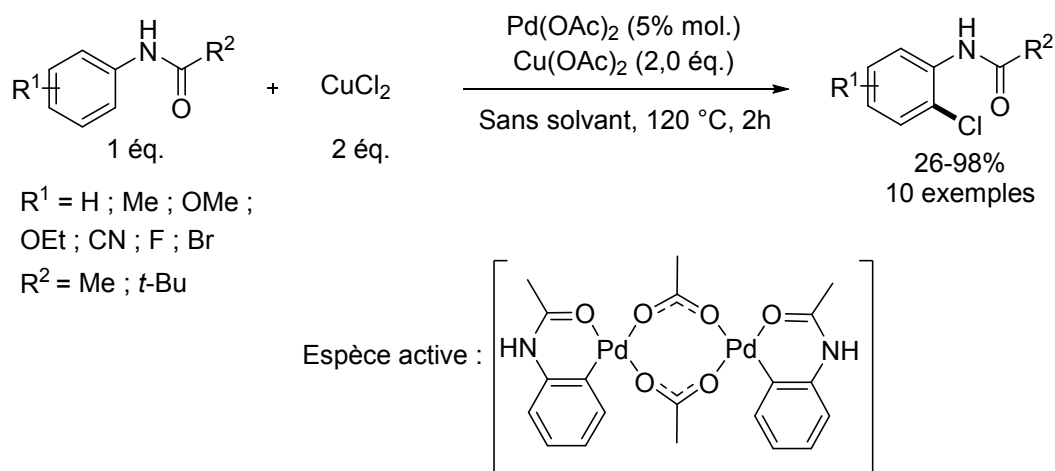


Schéma 115 : chloration sélective en position *ortho* sans solvant

Les auteurs ont donc trouvé des conditions n'utilisant pas de solvant. Malgré un chauffage à température plus élevée de 120 °C, ces conditions ont permis de garder la performance de cette activation en diminuant la quantité de palladium à 5% molaire ainsi que le temps de réaction qui passe de 48 h à seulement 2 h. Le mode opératoire qui s'effectue sans solvant utilise un mortier afin de mélanger et broyer la totalité des réactifs afin d'avoir une poudre très fine. Cette poudre est placée dans un vial et est chauffée à 120 °C. Les températures de fusion des anilides sont généralement légèrement en dessous de 120 °C. À la fin de la réaction, la poudre est placée en haut d'une colonne chromatographique de silice et une purification classique avec un éluant est effectuée. Cette réaction permet donc la monochloration de quelques aryles substitués en position *ortho*, *méta* et *para*. Lorsque l'aryle est substitué en position *ortho* par un brome ou un méthyle, un groupement directeur substitué par un *t*-butyle est nécessaire.

Des bromations ont aussi été testées dans les mêmes conditions. Mais, les auteurs se sont rendu compte que les conditions publiés précédemment par Shi et coll. ne nécessitent pas de catalyseur au palladium lors de la synthèse.<sup>20</sup> La réaction serait donc une substitution électrophile aromatique directe. En effet, la majorité des molécules bromées par cette équipe

<sup>21</sup> a) Bedford, R. B.; Engelhart, J. U.; Haddow, M. F.; Mitchell, C. J.; Webster, R. L. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 10464 ; b) Bedford, R. B.; Mitchell, C. J.; Webster, R. L. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3095.

sont substituées en position *para* ce qui favorise la substitution électrophile en position *ortho* du groupement directeur. Mais, dans cette publication de Webster, plusieurs molécules ont été synthétisées avec l'introduction de l'atome de brome en position *para* au lieu de la position *ortho* avec pour preuve les structures RX des produits synthétisés. Une bromation sélective en position *ortho* par simple activation C–H reste donc encore un défi synthétique pour ce type de groupement directeur.

Concernant le mécanisme, l'espèce active déterminée par les auteurs est la même que dans l'exemple précédent. Une étude mécanistique a montré l'importance de l'acide acétique dégagé lors de l'activation C–H afin que la chloration ait lieu. En effet, lorsque ce palladacycle est mis en réaction avec 4 équivalents de chlorure de cuivre à 120 °C, aucune réaction n'a lieu. Mais l'ajout de 5 équivalents d'acide acétique permet d'avoir une conversion complète en produit chloré. Les auteurs ne se prononcent pas quant au mécanisme entre l'apparition d'un palladium (IV) ou (III) qui serait réduit pour former le palladium (II) et le produit souhaité.

La même équipe a mis au point l'activation C–H *ortho*-dirigée par le même groupement directeur permettant la chloration et la bromation dans des conditions plus douces (Schéma 116).<sup>22</sup>

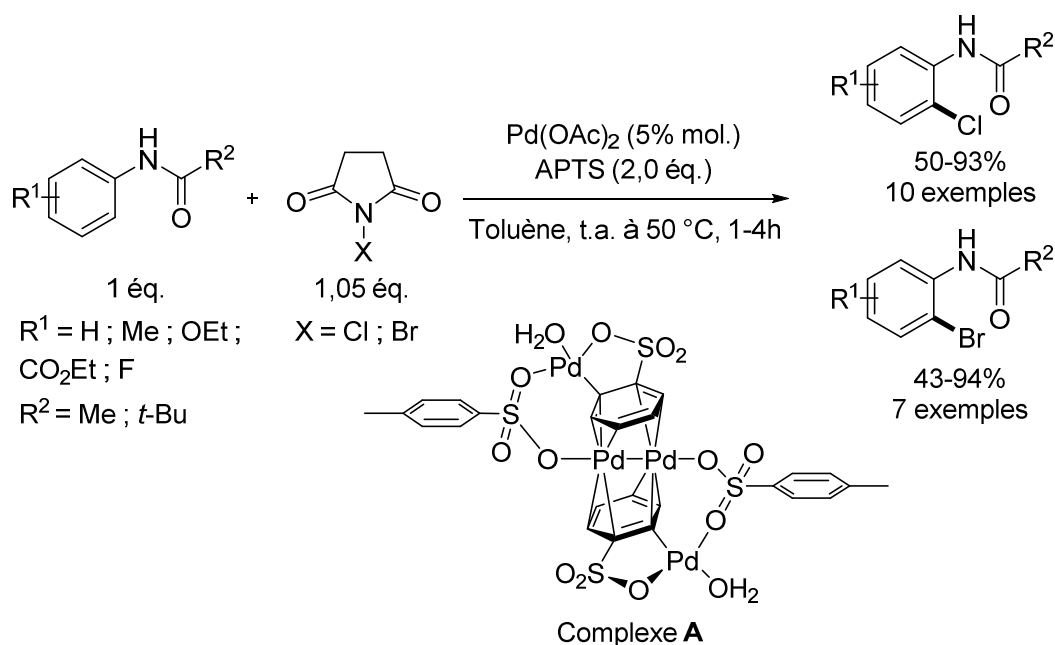


Schéma 116 : halogénéation catalysée au palladium dans des conditions douces

<sup>22</sup> Bedford, R. B.; Haddow, M. F.; Mitchell, C. J.; Webster, R. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5524.

L'acétate de palladium est toujours utilisé comme catalyseur à hauteur de 5% molaire. Il est accompagné d'acide *para*-toluène sulfonique (APTS) et de 1,05 équivalents de *N*-halosuccinimide dans le toluène à température ambiante ou 50 °C, pendant 1 à 4 h. Ces conditions permettent de limiter la réaction secondaire provenant de la substitution électrophile aromatique qui donne des molécules halogénées en position *para* et non *ortho*. Elles tolèrent des groupements donneurs en positions *ortho*, *méta* et *para* et attracteurs en position *méta*. À noter que peu de substituants ont été testés mais ces réactions sont rapides et s'effectuent à température ambiante lorsque l'aryle est substitué par un méthyle et à 50 °C lorsqu'il est substitué par un groupement fluor, ester éthylique ou éthoxy.

Au niveau du mécanisme, les auteurs se sont penchés sur l'utilité de l'acide. Il peut être utilisé pour la protonation du *N*-halosuccinimide et ainsi rendre l'agent d'halogénéation plus réactif (Schéma 117).<sup>23</sup>

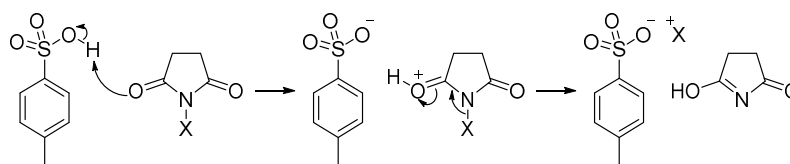


Schéma 117 : impact du APTS sur les *N*-halosuccinimides

De plus, entre l'acétate de palladium et le APTS, la formation d'un complexe tétramérique Pd<sup>I</sup>-Pd<sup>II</sup> inhabituel (Schéma 116 ; complexe **A**) a été observée avec une structure RX rapportée. En effet, c'est un dimère de palladium(I) supporté par une coordination  $\pi$  de deux palladacycles du palladium(II) avec le APTS. Avec ce complexe les auteurs remettent en question le mécanisme d'addition oxydante du Pd<sup>II</sup> en Pd<sup>IV</sup> mais aucune autre publication n'a été publiée par cette équipe concernant ce complexe tétramétallique.

<sup>23</sup> Oberhauser, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4504.

Plus récemment, Das et Kapur ont utilisé les *N*-halosuccinimides afin d'établir des halogénations performantes pour différentes anilides (Schéma 118).<sup>24</sup>

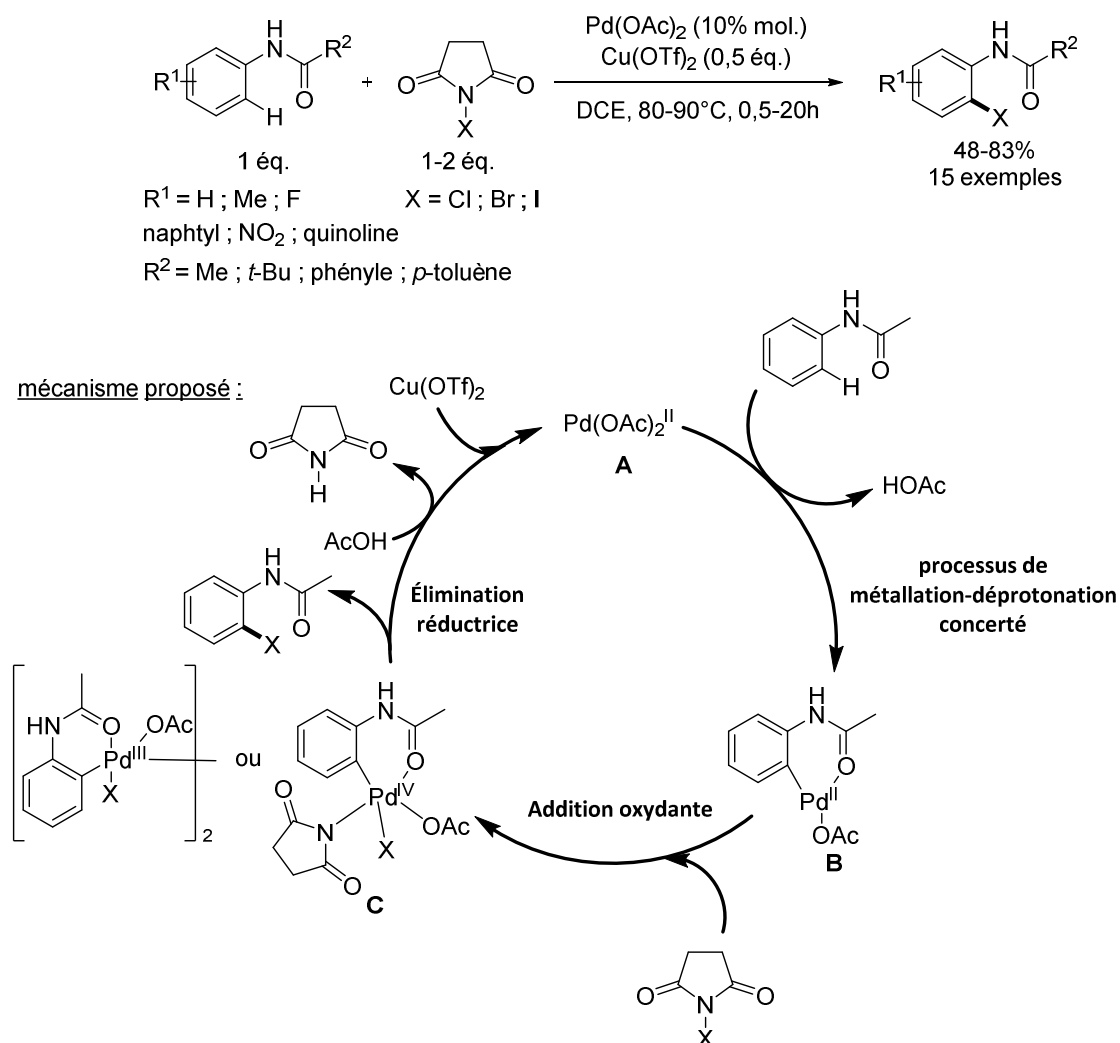


Schéma 118 : Halogénéation sélective en position *ortho* sur des anilides

Les auteurs utilisent 10% molaire d'acétate de palladium accompagnés de 1 à 2 équivalents de NXS, 0,5 équivalent de ditriflate de cuivre Cu(OTf)<sub>2</sub> dans le DCE chauffé à 80-90 °C pendant 0,5 à 20 h. Ces conditions fournissent de bons rendements pour les bromations, qui s'établissent au-delà de 67% avec des substituants donneurs et attracteurs. Mais, la majorité des aryles fonctionnalisés sont substitués en positions *ortho* et seulement deux exemples avec des aryles substitués en *mé*ta et *para* ont été publiés. Deux exemples d'iodation ont été démontrés avec là aussi de bons rendements. Un seul exemple de chloration

<sup>24</sup> Das, R.; Kapur, M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1114.



est effectué ici sur un anilide portant un méthyle en position *para* et un groupement *t*-butyle sur le carbonyle avec un rendement moyen de 58%.

Concernant le mécanisme, les auteurs proposent la formation d'un palladacycle monomérique avec ensuite l'addition oxydante permettant la formation d'un Pd<sup>IV</sup>. Ils n'écartent pas la possibilité de passer par un Pd<sup>III</sup> bimétallique. La molécule halogénée serait ensuite formée par élimination réductrice. Le Pd<sup>II</sup> serait régénéré grâce à l'acide acétique et l'oxydation du cuivre d'après les auteurs. Mais, de nombreux articles montrent l'utilisation d'additifs oxydants afin d'assister l'addition oxydante Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>IV</sup> ou bien un échange de ligands OAc et OTf pour rendre le palladium plus électrophile.

Ces réactions d'halogénéation ont été testées avec l'ajout d'un piègeur de radicaux tels que le TEMPO, le BHT ou le 1,1-diphényléthylène. La réaction se trouve alors complètement inhibée, suggérant un mécanisme impliquant des radicaux. Une autre étude avec l'ajout de D<sub>2</sub>O avec et sans NBS a été effectuée afin de déterminer la réversibilité de la métallation (Schéma 119).

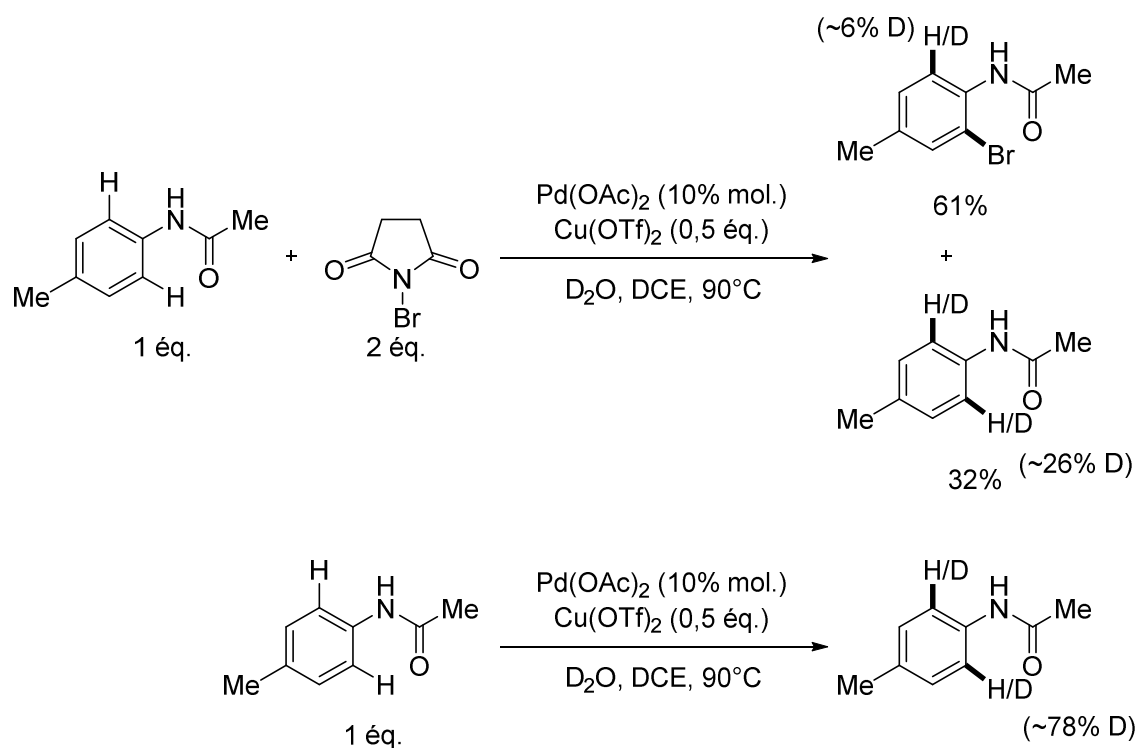


Schéma 119: réversibilité de la métallation

Cette étude sur l'halogénéation d'anilide a donc montré qu'en présence de NBS ou non, les produits finaux formés sont composés de deutérium en position *ortho* montrant que la métallation est réversible dans ces conditions. De plus, une étude a été effectuée pour

déterminer si la coupure de la liaison C–H en position *ortho* est une étape déterminante lors de cette synthèse. Les valeurs des effets isotopiques cinétiques  $k_H/k_D$  montrent des valeurs proches de 1 indiquant que l'activation C–H n'est pas impliquée dans l'étape déterminante d'après les auteurs.

Nous avons vu l'utilisation de l'atome d'oxygène de l'anilide afin de diriger l'activation C–H sélectivement en position *ortho* du groupement directeur afin de chlorer, bromer ou ioder un aryle. La fluoration d'aryle a été possible avec un groupement directeur acétamide.

### b. Acétamide

Xu et coll. ont rapporté des conditions permettant la monofluoration de liaison C–H d'aryle avec l'utilisation de 10% molaire de chlorure de palladium, de 40% molaire de nitrate d'argent et de 2 équivalents de *N*-fluorobenzènesulfonimide (NFSI) dans le dichloroéthane à des températures allant jusqu'à 90 °C pendant 24 h (Schéma 120).<sup>25</sup> Ce sont les premiers exemples relatant la fluoration de ce type de substrat.

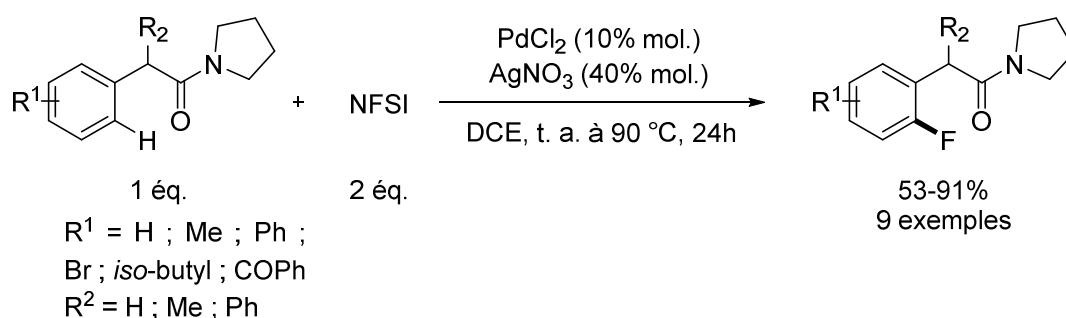


Schéma 120 : fluoration de benzénacétamides.

Cette réaction permet la monofluoration en position *ortho* du groupement directeur de différents aryles pauvres et riches en électrons, fournissant neuf exemples avec des rendements allant de 53 à 91%. Alors que de basses températures (t. a. – 60 °C) permettent la fluoration d'aryles riches en électrons, de plus fortes températures (80-90 °C) sont nécessaires pour des aryles pauvres en électrons. L'utilisation du nitrate d'argent permettrait de former *in-situ* un catalyseur L–Pd–NO<sub>3</sub> qui serait plus électrophile pour l'activation de la liaison C–H.

<sup>25</sup> Ning, X.-Q.; Lou, S.-J.; Mao, Y.-J.; Xu, Z.-Y.; Xu, D.-Q. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2445

D'autres groupements directeurs oxygénés peuvent être utilisés comme les groupements directeurs appartenant à la famille des carbamates.

### c. Carbamate

Excepté la publication de deux exemples de bromation sélective en position *ortho* avec la catalyse au rhodium,<sup>26</sup> le palladium est principalement employé lorsqu'un carbamate est utilisé en tant que groupement directeur.

Les premiers exemples d'halogénéation d'*O*-arylecarbamate ont été publiés par Webster et coll. en 2010.<sup>21</sup> Les conditions préalablement détaillées lors de la chloration d'anilide dans la partie précédente ont aussi été utilisées pour chlorer deux molécules de ce type (Schéma 121).

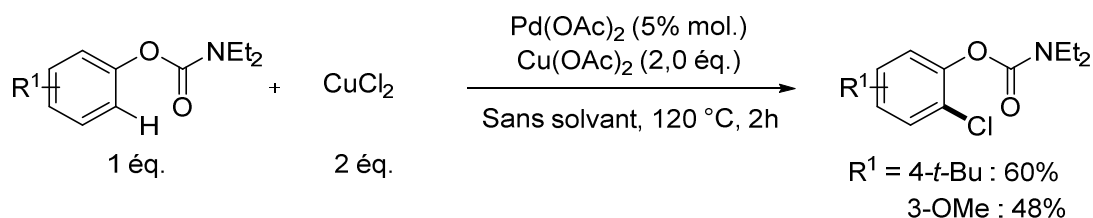


Schéma 121 : *ortho*-chloration dirigée par un groupement carbamate

Ces conditions s'effectuent sans solvant avec de l'acétate de palladium (5% mol.), un co-oxydant acétate de cuivre (2 équ.) et l'agent de chloration nucléophile  $\text{CuCl}_2$  (2 équ.) à 120 °C. Seulement deux exemples de chloration sont répertoriés avec des rendements de 60% avec un groupe *t*-butyle en position *para* et 48% avec un méthoxy en position *mé*ta. Une étude plus élaborée sur la bromation de tels composés a vu le jour en 2012 par John et Nicholas (Schéma 122).<sup>27</sup>

<sup>26</sup> Schröder, N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8298.

<sup>27</sup> John, A.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5600.

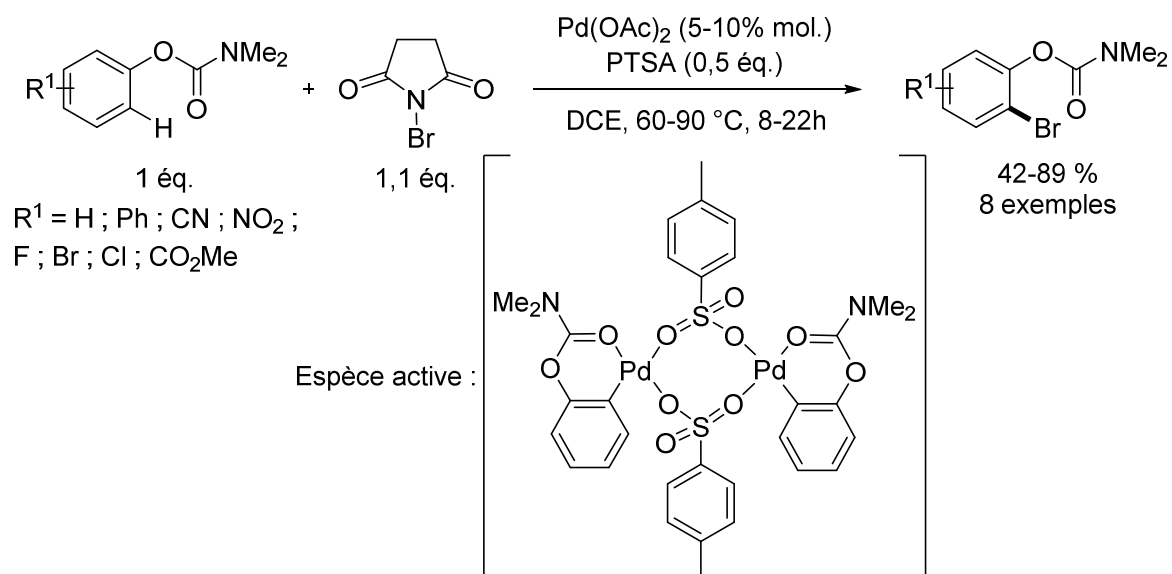


Schéma 122 : bromation sélective en position *ortho* catalysée au palladium utilisant comme groupement directeur un carbamate

Le réactif de bromation utilisé ici est le NBS. De l'acétate de palladium est utilisé en tant que catalyseur (5-10% mol.) avec de l'acide *para*-toluène sulfonique (0,5 éq.) qui va se coordonner au catalyseur afin de faciliter la formation du palladacycle proposé. De plus, il permet d'augmenter la réactivité du NBS par protonation. La bromation d'un phényle s'effectue en 8 h à 60 °C avec 5% d'acétate de palladium pour un rendement de 89%. Lors du développement de la réaction, les auteurs ont constaté dans la bibliographie que l'utilisation d'aryles riches en électrons conduit à une substitution électrophile aromatique en position *para*. Pour l'activation C–H sélective en position *ortho* catalysée au palladium, seuls les aryles pauvres en électrons sont tolérés avec 10% de Pd(OAc)<sub>2</sub> à 90 °C pendant 16 h lorsque les substituants sont en position *para*. Ces conditions fournissent huit molécules monobromées avec des rendements moyens de 50%. Un seul exemple avec un substituant chlore en position *mé*ta a été effectué en 22 h pour un rendement de 71%. À noter qu'aucun exemple en position *ortho* n'a été recensé. De plus, l'*ortho*-iodation avec le NIS n'est pas possible dans ces conditions car la substitution électrophile aromatique est majoritaire.

Un article montrant que la iodation est possible en position *ortho* a été publié par Rao et coll. en 2015 avec comme agent d'iodation un iode hypervalent (Schéma 123).<sup>28</sup>

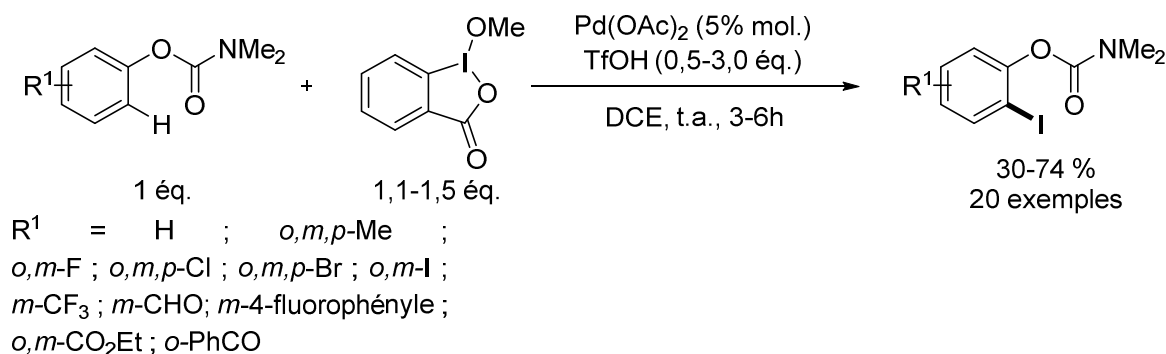


Schéma 123 : iodation dirigée par un groupement carbamate

Alors que l'utilisation du NIS conduit à une substitution électrophile aromatique avec l'iodation en position *para*, l'iode hypervalent cyclique utilisé dans des conditions acides à température ambiante, permet l'halogénéation en position *ortho*. Les conditions utilisent 5% d'acétate de palladium accompagnés d'acide triflique dans le DCE à température ambiante pendant 3 à 6 h. Ce sont donc des conditions permettant d'avoir vingt exemples d'iodure d'aryle avec des rendements allant de 23 à 74%. En tant que groupement donneur, seul le méthyle en position *mé*ta et *para* a été testé donnant des rendements respectivement de 66% et 64%. Sinon la réaction tolère de nombreux groupements attracteurs sur les trois positions de l'aryle. Une chute de rendement a été constatée lorsqu'un aldéhyde est présent en *mé*ta (30%). Lorsqu'un substituant est en position *mé*ta, l'halogénéation s'effectue sur le carbone *ortho* dont les positions adjacentes sont le moins encombrées. Les auteurs proposent un mécanisme classique d'un passage à un Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>IV</sup>. L'utilisation d'acide triflique permettrait de substituer le groupement OMe de l'agent d'iodation par un groupement OTf, le rendant ainsi plus réactif. Une étude sur l'effet isotopique cinétique effectué par les auteurs suggère ici que l'activation de la liaison C–H n'est pas impliquée dans l'étape limitante de cette réaction. Bien que ces conditions permettent une iodation tolérante de nombreux groupements attracteurs à température ambiante, elles possèdent le désavantage d'utiliser un agent d'iodation non commercial. De plus, les substituants donneurs sur l'aryle n'ont pas été beaucoup étudiés.

<sup>28</sup> Sun, X.; Yao, X.; Zhang, C.; Rao, Y. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 10014.

Jafari et coll. ont permis l'halogénéation de *N*-arylcarbamate en utilisant les réactifs *N*-chloro, bromo et iodosuccinimide (Schéma 124).<sup>29</sup>

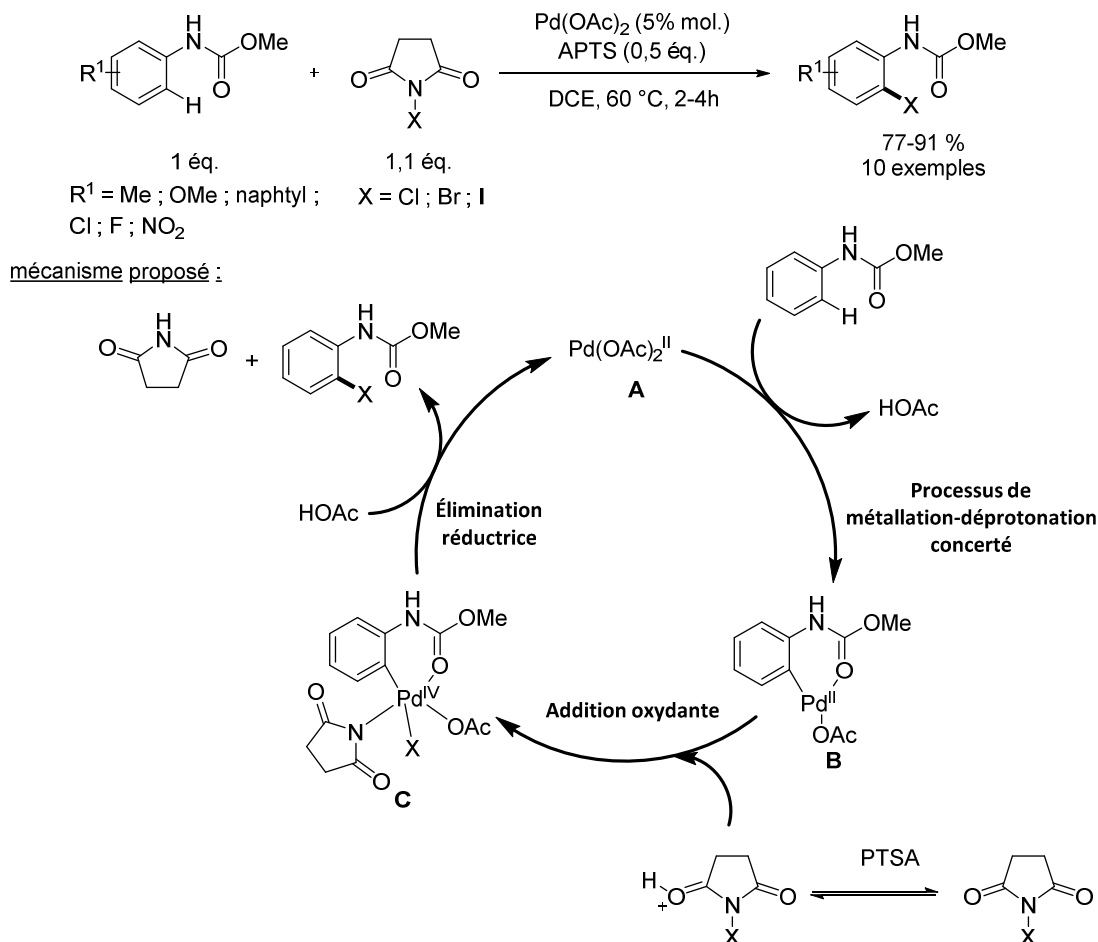


Schéma 124 : halogénéation utilisant différents *N*-halosuccinimide

Les auteurs utilisent 5% molaire d'acétate de palladium avec 0,5 équivalent d'acide *para*-toluène sulfonique dans le DCE à 60 °C. La réaction est assez rapide allant de 2 à 4 h. Les rendements en molécules monohalogénées sont bons (77-91%) lorsque les substituants sont en positions *para* et *mé*ta avec des groupements donneurs et attracteurs. Avec des aryles substitués en position *mé*ta, la sélectivité pour la bromation et la chloration est moins bonne que précédemment et s'effectue majoritairement sur le carbone *ortho* dont les positions adjacentes sont les moins congestionnées avec un ratio de 3,5:1. L'iodation est totalement sélective sur ce carbone due probablement à la taille de l'atome augmentant les contraintes stériques. Par contre, aucun substituant en position *ortho* n'est toléré pour ce type d'activation C–H.

<sup>29</sup> Moghaddam, F. M.; Tavakoli, G.; Saeednia, B.; Langer, P.; Jafari, B. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3868.

Les auteurs proposent un mécanisme classique d'halogénéation par activation C–H. Le palladium(II) va effectuer une palladation dirigée par le groupement oxygène du carbamate. Elle est donc sélective en position *ortho* pour former le palladacycle à 6 atomes **B**. Ensuite, le réactif d'halogénéation protoné par le APTS le rendant plus réactif va effectuer une addition oxydante pour former le palladium(IV) **C**. La dernière étape est l'élimination réductrice permettant de former la liaison C–X et le palladium(II). L'APTS a aussi pour rôle de rendre le palladium plus électrophile facilitant ainsi l'activation C–H.

D'autres groupements directeurs portant des oxygènes permettent l'halogénéation d'aryle, substitués en position *ortho* comme les acides carboxyliques et les esters.

#### d. Acide carboxylique et ester

Il est possible d'effectuer une iodation par activation C–H sur des acides arylacétique. En effet, en 2010, l'équipe de Yu et coll. ont utilisé la fonction acide afin de diriger la réaction pour une sélectivité de l'activation C–H en position *ortho* (Schéma 125).<sup>30</sup>

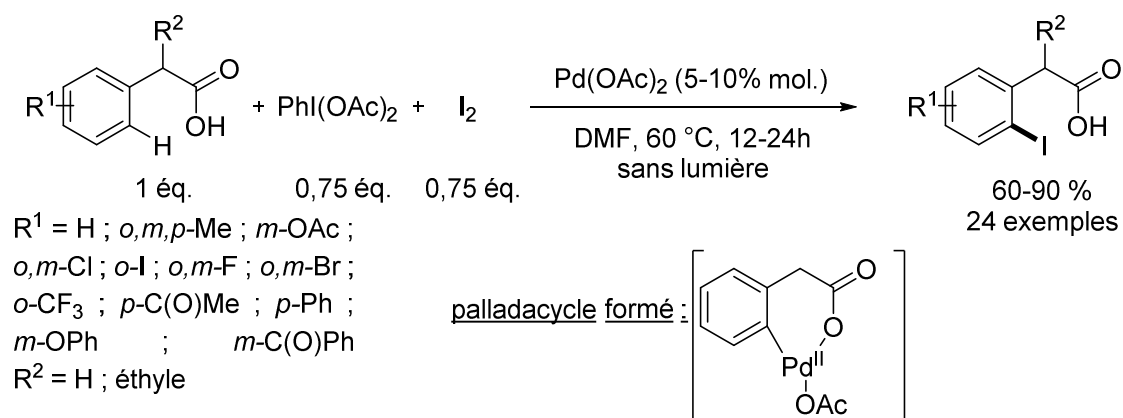


Schéma 125: iodation sélective en position *ortho* par activation C–H catalysée au palladium sur des acides arylacétique

Ces conditions utilisent 5-10% molaire d'acétate de palladium dans le DMF à 60 °C pendant 12-24 h. L'utilisation de PhI(OAc)<sub>2</sub> et du diiode I<sub>2</sub> permet la formation de l'agent d'halogénéation formé *in-situ* IOAc. Cette réaction tolère des substituants donneurs et attracteurs, en position *ortho*, *mé*ta et *para* avec des rendements allant de 60 à 90%. L'iodation est sélective sur la position *ortho* où les carbones adjacents sont les moins

<sup>30</sup> Mei, T.-S.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3140.

encombrés lorsque l'aryle est substitué en *mé*ta. La protection à la lumière permet d'éviter la décarboxylation par voie radicalaire du fait de la stabilité du radical benzylique pouvant être formé.<sup>31</sup> Les auteurs ont aussi permis la iodation de molécules simples mais ayant une activité anti-inflammatoire (ibuprofen, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, and indoprofen). Seulement l'iodation a été étudiée dans cette publication. Un autre article mentionne une telle réaction sur l'acide mandélique ( $R^1 = H$  ;  $R^2 = OPiv$ ) avec de l'acétate de palladium,  $I_2$ , AgOAc, KOAc dans l'hexafluoropropan-2-ol chauffé à 80 °C pendant 24 h.<sup>32</sup> Mais, ce système fournit un seul exemple avec un rendement moyen de 51%.

L'utilisation d'ester à la place de l'acide carboxylique a permis la chloration et la bromation d'aryles sélectivement en position *ortho* du groupement directeur. C'est ce qu'ont démontré Rao et coll. en 2013 (Schéma 126).<sup>33</sup>

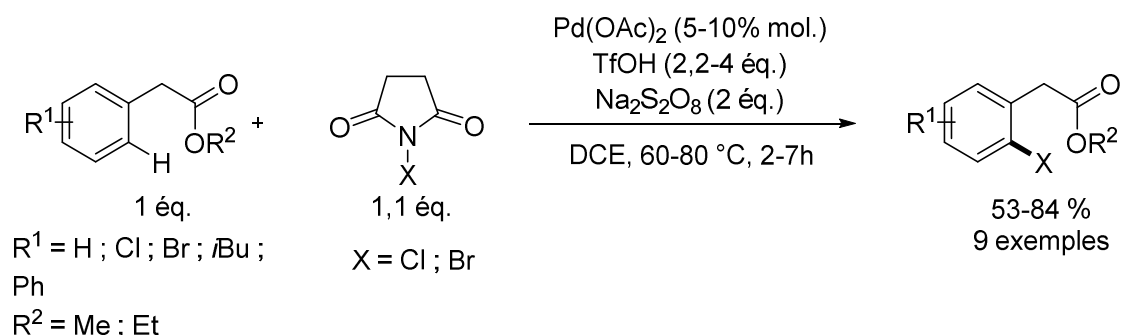


Schéma 126 : chloration et bromation de 2-arylacétates

L'agent d'halogénéation utilisé est de type *N*-halosuccinimide. Les auteurs utilisent de l'acétate de palladium (5-10% mol.) accompagné d'un co-catalyseur acide triflique (2,2-4 équ.) et d'un co-oxydant  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (2 équ.). Cette méthode permet donc la chloration et la bromation d'aryles avec comme groupement directeur un ester méthylique ou éthylique. Neuf exemples sont effectués avec des rendements allant de 53 à 84%. Parmi ces exemples, le flurbiprofen et l'ibuprofen sont chlorés dans ces mêmes conditions. Mais, peu de substituants différents sont testés. De plus, de nombreux additifs sont nécessaires pour ces halogénations. L'acide triflique TfOH est utilisé afin de former l'espèce palladium  $\text{Pd(OTf)}_2$  qui est plus électrophile

<sup>31</sup> Concepcion, J. I.; Francisco, C. G.; Freire, R.; Hernandez, R.; Salazar, J. A.; Suarez, E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 402.

<sup>32</sup> Dastbaravardeh, N.; Toba, T.; Farmer, M. E.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9877.

<sup>33</sup> Sun, X.; Shan, G.; Sun, Y.; Rao, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4440.



et facilite donc l'activation C–H. Le co-oxydant va permettre de faciliter le passage du Pd<sup>II</sup> au Pd<sup>IV</sup>. Les auteurs proposent ce type de mécanisme vu auparavant avec la formation d'un palladacycle grâce à l'activation sélective de la liaison C–H en position *ortho*, l'addition oxydante de l'agent d'halogénéation permettant la formation du Pd<sup>IV</sup>, et l'élimination réductrice pour former ainsi la liaison C–X.

Il est aussi possible de fonctionnaliser des hétérocycles azotés lorsque ceux-ci sont oxydés formant un *N*-oxyde.

#### *e. Hétérocycle N-oxyde*

You et coll. ont pu, grâce à l'activation C–H catalysée au palladium, effectuer une résolution cinétique sur des composés axialement chiraux (Schéma 127).<sup>34</sup> Cette activation sélective va permettre d'obtenir des composés chiraux iodés.

---

<sup>34</sup> Gao, D.-W.; Gu, Q.; You, S.-L. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2741.

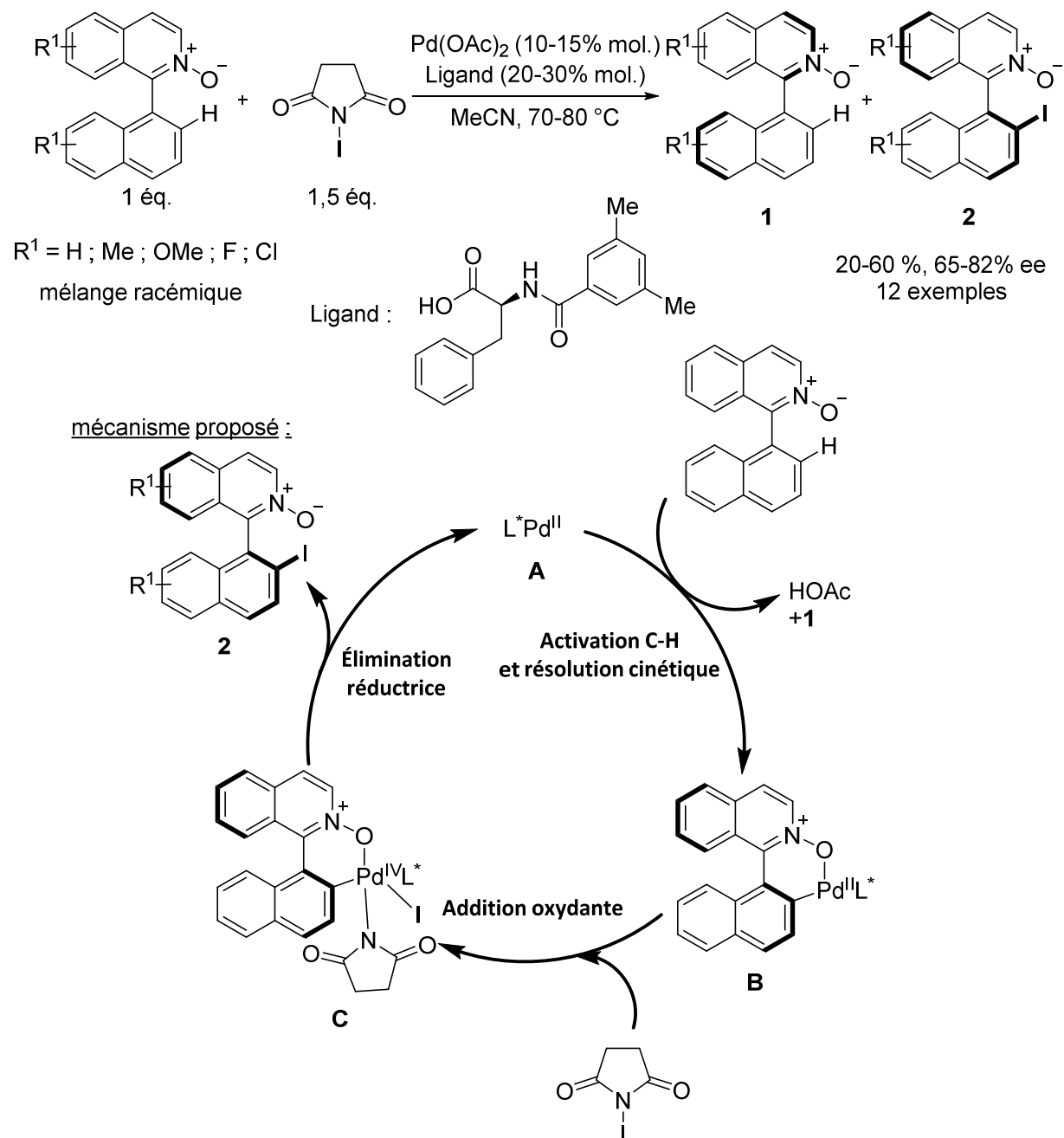


Schéma 127: résolution cinétique sur des composés axialement chiraux

L'utilisation d'un ligand chiral dérivé d'un acide aminé *N* protégé (MPAA) permet cette résolution cinétique. Il va se coordonner au catalyseur acétate de palladium. L'agent d'iodation utilisé est le NIS. Le solvant de cette réaction est l'acétonitrile qui est chauffé à une température de 70 à 80 °C. Ces conditions permettent, à partir d'un mélange racémique, d'ioder sélectivement un énantiomère pour donner les molécules **2**. Les rendements vont de

20 à 60% avec des excès énantiomériques de 70% en moyenne. Peu de substituants ont été testés mais des groupements donneurs et attracteurs sont acceptés. Les auteurs proposent un mécanisme classique d'activation C–H avec un passage Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>IV</sup> lors de l'addition oxydante. La résolution cinétique se fait lors de la première étape avec la formation du palladacycle à 6 atomes où l'oxygène du *N*-oxyde va venir coordonner le palladium (Schéma 127 ; étape **A** à **B**).

Il est possible d'utiliser un groupement directeur sulfoxyde permettant l'iodation d'aryle et la résolution cinétique de deux diastéréoisomères.

## 2. Activation C–H dirigée par un soufre

### a. Sulfoxyde

Colobert et coll. ont aussi travaillé sur l'iodation de molécules axialement chirales avec une activation C–H catalysée au palladium dirigée par le soufre d'un groupement sulfoxyde (Schéma 128).<sup>35</sup>

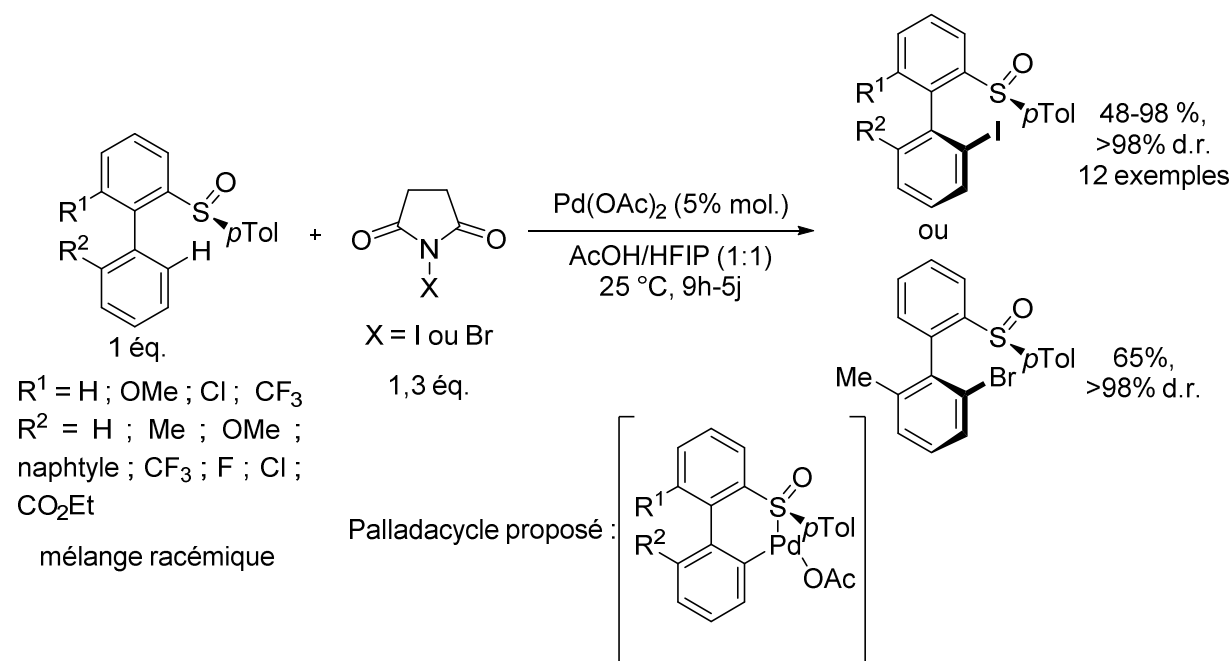


Schéma 128 : activation C–H dirigée par un groupement directeur sulfoxyde

<sup>35</sup> Hazra, C. K.; Dherbassy, Q.; Wencel-Delord, J.; Colobert, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13871.

Ces conditions utilisent comme agent d'halogénéation le *N*-halosuccinimide correspondant, accompagnées de 5% molaire d'acétate de palladium, dans un mélange de solvant AcOH/HFIP (1:1). La température de la réaction est de 25 °C et dure entre 9 h et 5 jours. Cette méthode permet d'effectuer une résolution cinétique grâce à la chiralité du sulfoxyde et ainsi d'avoir des ratios diastéréoisomériques supérieurs à 98% après purification. La réaction tolère des groupements donneurs et attracteurs offrant des rendements allant de 48 à 98%. Un seul exemple de bromation a été effectué dans ces conditions avec un chauffage à 40 °C. L'avantage ici est la température ambiante utilisée pour effectuer les iodations bien que les temps de réaction puissent être très longs.

Il a comme avantage, en plus de sa chiralité, d'être facilement amovible lorsque du *t*-BuLi est utilisé à –90 °C dans le THF. Un seul article sur des halogénations avec comme intermédiaire un palladacycle à 6 atomes avec un groupement directeur sulfoxyde, est connu dans la bibliographie. Des réactions similaires mais impliquant des groupements directeurs azotés sont plus utilisées.

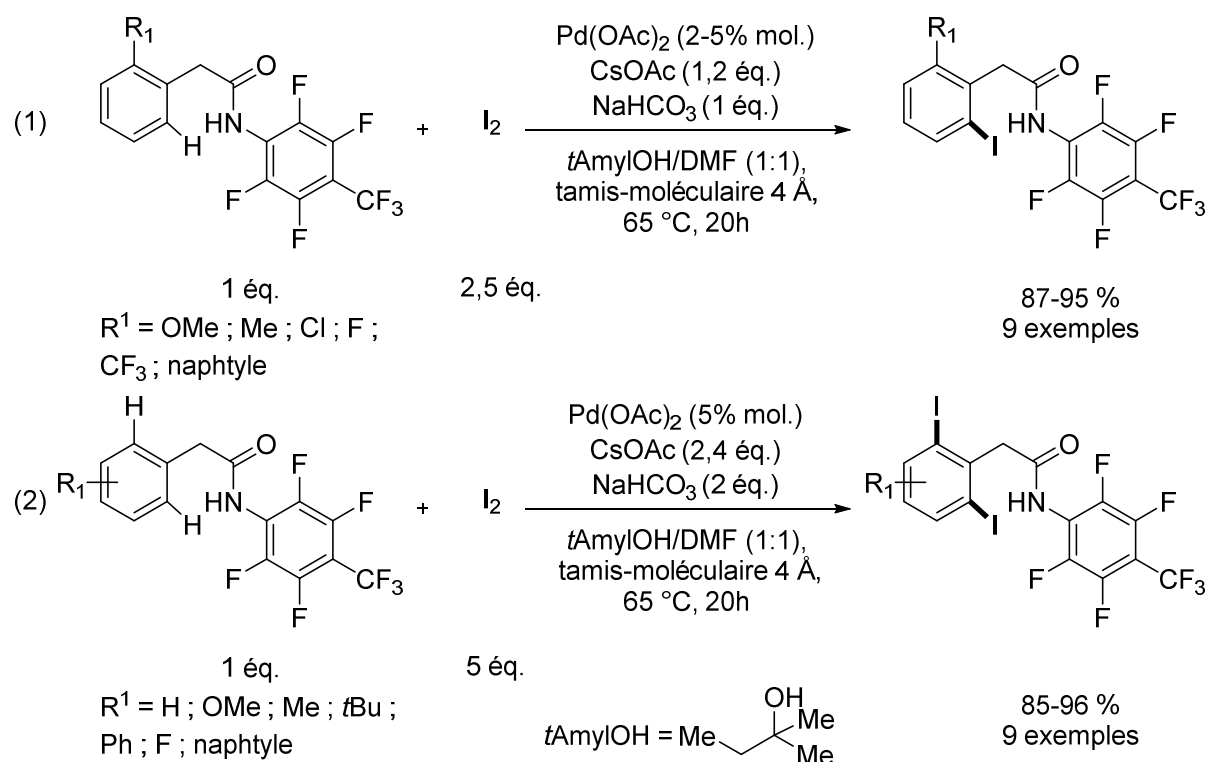
### 3. Activation C–H dirigée par un azote

#### a. Amide et sulfonamine

Yu et coll. ont publié des travaux sur l'activation C–H dirigée par l'azote d'un substituant amide. Cette activation permet l'iodation de liaisons C–H d'aryle sélective en position *ortho* (Schéma 129).<sup>36</sup>

---

<sup>36</sup> Wang, X.-C.; Hu, Y.; Bonacorsi, S.; Hong, Y.; Burrell, R.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10326.

Schéma 129 : iodation sélective en position *ortho* grâce au groupement directeur amide

L'iodation d'une telle molécule est donc possible avec l'utilisation d'acétate de palladium (2-5% mol.), d'acétate de césium (2,4 éq.), de carbonate de potassium (2 éq.) et d'agent d'iodation  $\text{I}_2$  (5 éq.) dans un mélange de solvant  $t\text{AmylOH/DMF}$  (1:1) chauffé à 65 °C. La monoiodation est obtenue si l'une des positions *ortho* activables de l'aryle est bloquée par un substituant (Schéma 129 ; équation 1). Ces conditions tolèrent des groupements donneurs et attracteurs en position *ortho* permettant les synthèses de neuf molécules monoiodées avec de très bons rendements de 87-95%. En augmentant les quantités de réactifs, il est possible d'effectuer une diiodation. Là aussi, des groupements donneurs et attracteurs sont tolérés en position *para* donnant des rendements de 85-96%. Un seul exemple de diiodation a été effectué avec un aryle substitué en position *mé*ta par un groupement méthoxy avec un rendement de 93%. L'acétate de césium est utilisé afin de régénérer l'acétate de palladium et d'éviter la formation d'iodure de palladium qui est moins réactif pour l'activation C–H. Cette activation est possible grâce au groupement directeur amide qui va subir une déprotonation par le carbonate de césium et ainsi permettre la coordination au palladium. Cette coordination débouche sur l'activation C–H sélective en position *ortho*. Les auteurs proposent un mécanisme classique avec une addition oxydante  $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$ .

Cette méthode permet donc d'avoir d'excellents rendements en molécules mono- et diiodées. Mais, il est tout de même nécessaire d'utiliser deux bases pour cette réaction. De plus, la monoiodation n'est pas sélective par rapport à la diiodation. Des monoiodations sont possibles sur des aryles très encombrés, comme l'ont montré Shi et coll. en 2017 (Schéma 130).<sup>37</sup>

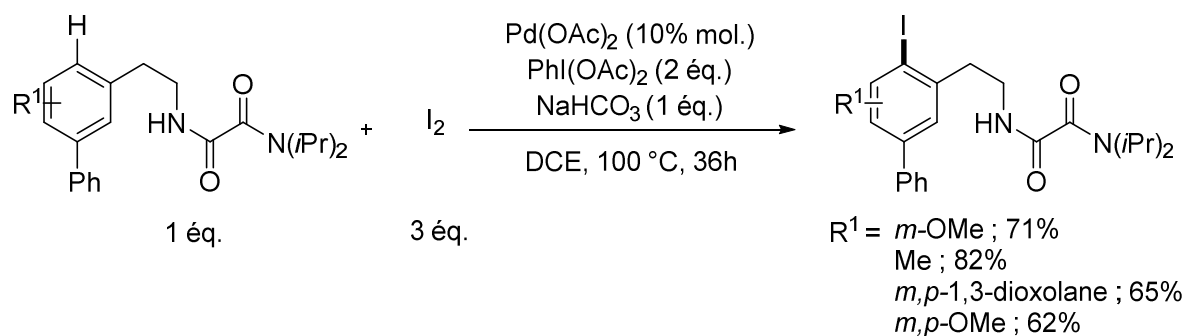


Schéma 130 : monoiodation d'aryles encombrés

Les réactifs utilisés sont similaires à l'exemple précédent excepté l'utilisation de  $\text{PhI(OAc)}_2$  à la place de  $\text{CsOAc}$ . Les réactifs sont mélangés dans le dichloroéthane à 100 °C pendant 36 h. Seulement quatre exemples ont été publiés montrant la monoiodation d'aryles encombrés avec des rendements allant de 62 à 82%. Un aryle substitué en position *ortho* ne permet pas l'iodation. Ce travail est limité au niveau du nombre d'exemples de molécules iodées.

<sup>37</sup> Han, J.; Wang, N.; Huang, Z.-B.; Zhao, Y.; Shi, D.-Q. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5112.

Le groupement directeur modifié avec une sulfonamine permet aussi la mono- et la diiodation (Schéma 131).<sup>38</sup>

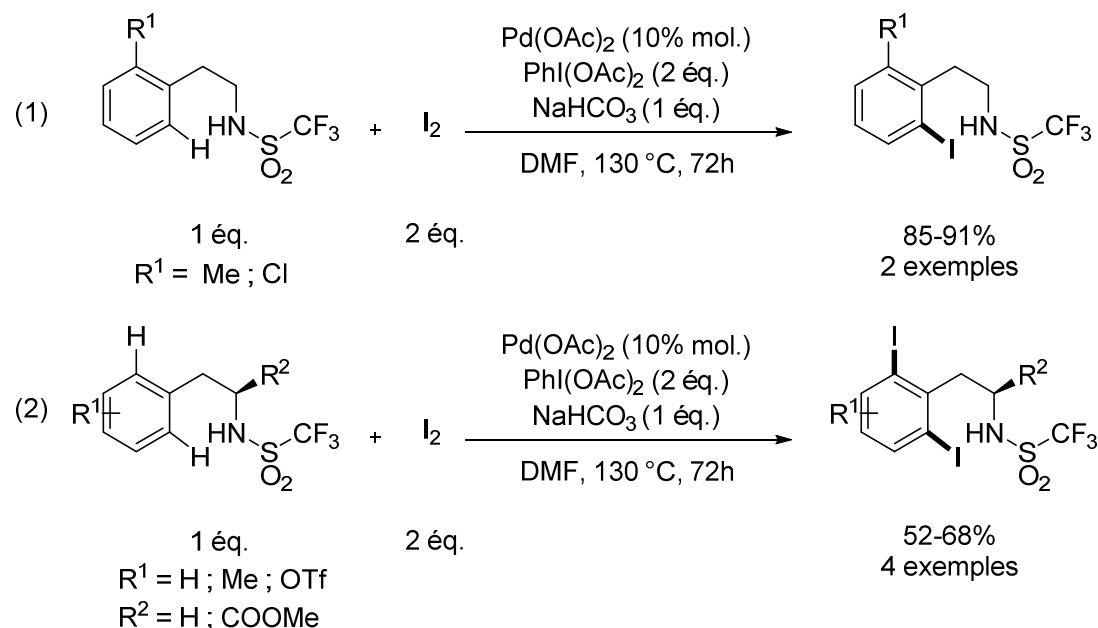


Schéma 131 : activation C–H *ortho* dirigée par le groupement sulfonamine

Avec les mêmes conditions que précédemment, excepté le solvant DMF chauffé à 130 °C pendant 72 h, Yu et coll. ont pu utiliser le groupement directeur *N*-triflate afin d'effectuer une mono- ou une diiodation sélective en position *ortho*. La monoiodation est possible lorsque l'une des deux positions *ortho* de l'aryle est bloquée par un substituant. Dans ces conditions, le méthyle et le chlore ont été testés donnant des rendements respectivement de 91% et 85%. La diiodation a aussi été effectuée avec quelques groupements comme le méthyle ou le triflate mais seulement quatre exemples ont été faits donnant des rendements de 52-68%.

Sur ces trois exemples, on a pu voir l'efficacité des amides et sulfonamides dans la mono- ou diiodation d'aryle sélective en position *ortho*. La monoiodation n'étant pas sélective par rapport à la diiodation, une des deux positions activables doit être substituée pour permettre l'obtention de molécules monoiodées. Ces conditions nécessitent une base ( $\text{NaHCO}_3$ ) permettant la déprotonation de l'azote du groupement directeur et d'un oxydant ( $\text{Ph(IOAc)}_2$ ) pour reformer l'acétate de palladium  $\text{Pd(OAc)}_2$  afin d'éviter la présence d'iode

<sup>38</sup> Li, J.-J.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6452.

de palladium Pd(II) qui est moins réactif pour l'activation C–H. La limite ici est l'absence d'exemple de bromation, chloration et fluoration qui est probablement due à la non réactivité des *N*-halosuccinimide et au fait que les réactifs Cl<sub>2</sub>, Br<sub>2</sub> et F<sub>2</sub> gazeux et toxiques n'ont pas été testés. L'utilisation d'hétérocycles azotés comme groupement directeur a permis d'augmenter la diversité des halogènes pouvant être introduits

### b. Oxazole et isoxazole

Le groupement oxazole permet vraisemblablement grâce à son atome d'azote de diriger le palladium afin d'effectuer sélectivement l'activation C–H. Ce groupement directeur a été utilisé dans le premier exemple d'iodation connu de liaison C–H d'aryle en 2005 par Yu et coll. (Schéma 132).<sup>39</sup>

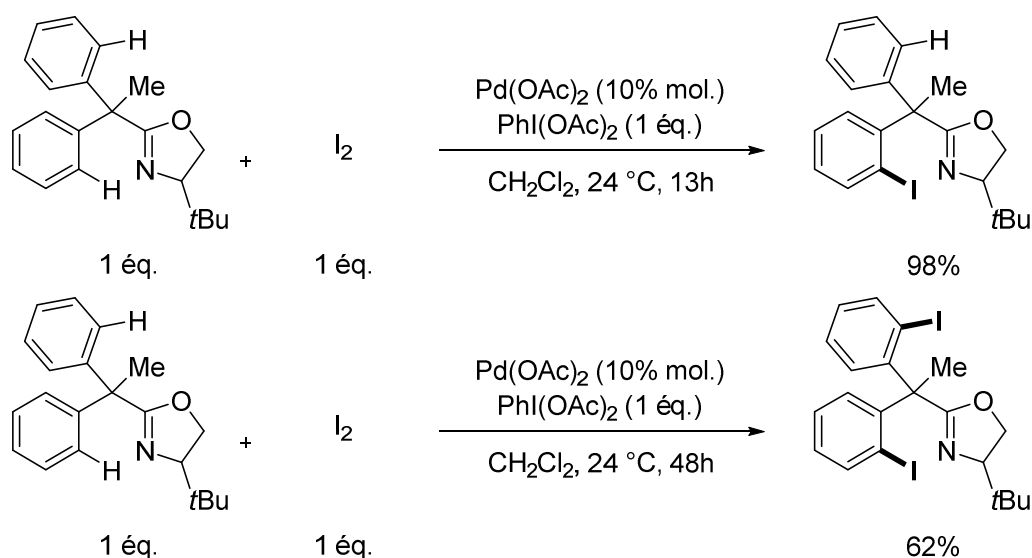


Schéma 132 : iodation sélective en position *ortho* de liaison C–H d'aryle

Ce travail rapporte principalement des iodations de carbone sp<sup>3</sup>. Mais deux exemples d'iodation d'une liaison C–H d'aryle (Csp<sup>2</sup>) utilisant 10% molaire d'acétate de palladium et le réactif d'iodation formé *in-situ* IOAc dans le dichlorométhane à température ambiante, ont été relatés. Il est possible d'ioder dans ces conditions un ou deux aryles présents selon le temps de réaction de 13 ou 48 h, avec des rendements respectivement de 98% et 62%. Les auteurs proposent là aussi un mécanisme passant par l'addition oxydante Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>IV</sup>.

<sup>39</sup> Giri, R.; Chen, X.; Hao, X.-S.; Li, J.-J.; Liang, J.; Fan, Z.-P.; Yu, J.-Q. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 3502.



Un seul exemple de bromation a été effectué avec comme groupement directeur un isoxazole par l'équipe de Sanford et coll.<sup>19</sup> L'agent de bromation utilisé était le NBS. Le catalyseur pour cette réaction est l'acétate de palladium (5% mol) dans l'acide acétique à une température de réaction plus élevée que précédemment de 120 °C. Cet exemple de bromation avec ce groupement directeur a donné un rendement moyen de 54% (Schéma 133).

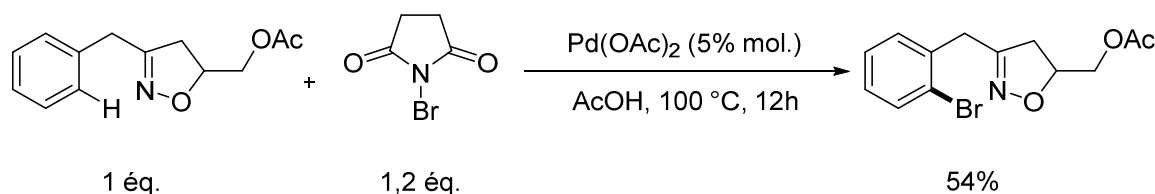


Schéma 133 : bromation d'une liaisons C–H d'aryle avec l'aide du groupement directeur isoxazole

Yu et coll. ont effectué une étude plus étendue sur l'iodation de liaison C–H d'aryles avec comme groupement directeur un oxazole (Schéma 134).<sup>40</sup>

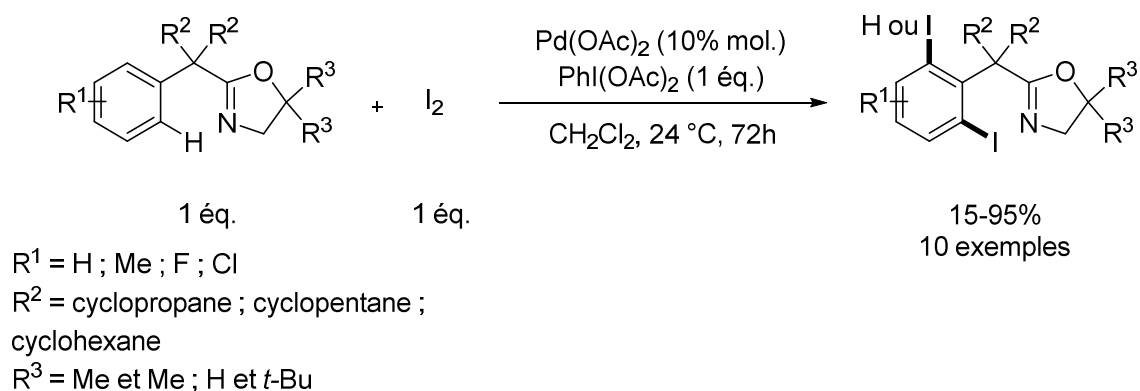


Schéma 134 : étude complète sur la iodation de liaison C–H d'aryle avec comme groupement directeur un oxazole

Les auteurs utilisent comme catalyseur l'acétate de palladium et comme agent d'halogénéation IOAc formé *in-situ* dans le dichlorométhane à température ambiante. Les groupements *p*-Me, *p*-Cl et *m*-F sont tolérés fournissant des rendements respectivement de 76, 58 et 86%. L'iodation sur un aryle substitué en position *mé*ta par un atome de fluor va s'effectuer sur la position *ortho* du côté du substituant. Des groupements cycliques à 5 ou 6 atomes sont tolérés sur le carbone situé entre l'aryle et le groupement directeur. À noter qu'un cyclopropyle sur ce carbone fait chuter le rendement à 15% lorsque l'oxazole est substitué par deux méthyles en position 5. Mais, un oxazole plus encombré au niveau stérique par un

<sup>40</sup> Li, J.-J.; Giri, R.; Yu, J.-Q. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6979.

*t*-butyle sur la même position, permet d'augmenter la réactivité au détriment cependant de la sélectivité mono- et diiodation. En effet, le produit diiodé est rapidement formé dans ces conditions et récupéré majoritairement. Un mélange 4:1 de mono et diiodation peut être obtenu avec un rendement de 85% lorsque la quantité du réactif d'halogénéation est diminuée à 0,6 équivalent.<sup>40</sup>

Les auteurs ont abordé le mécanisme de cette réaction au niveau de la palladation suggérant, après l'étude de l'effet isotopique intramoléculaire de différentes tailles de palladacycle (Schéma 135), que le mécanisme pouvait varier de l'une à l'autre molécule. En effet, les valeurs d'effet cinétique isotopique  $k_H/k_D$  diminuent lorsque la taille du palladacycle augmente. Cette perte de l'effet isotopique dans la fonctionnalisation de liaisons plus lointaines par rapport au groupement directeur, impliquerait un mécanisme où la rupture de la liaison C–H n'est pas directement impliquée comme pour le mécanisme CMD. Les auteurs proposent donc un mécanisme électrophile.

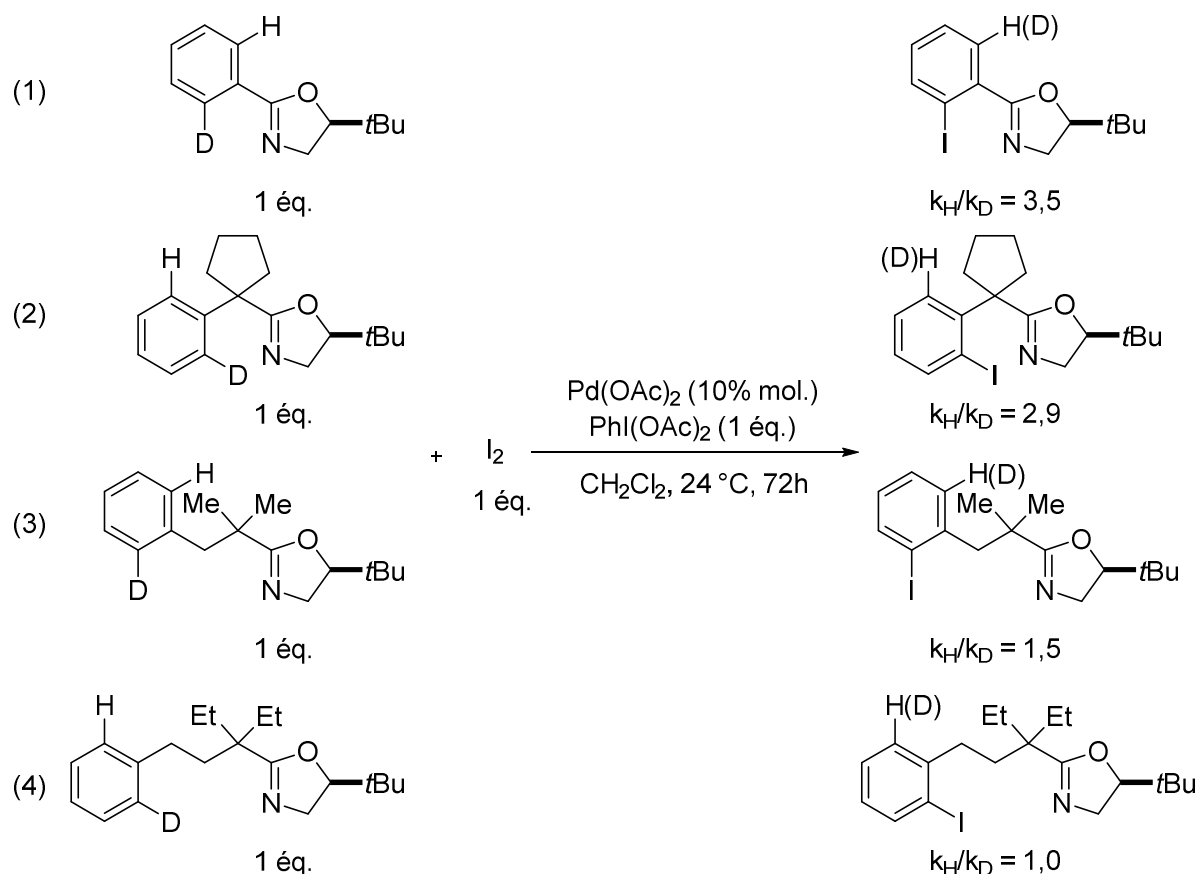


Schéma 135 : effets isotopiques sur l'activation de liaisons C–H à différentes distances

Des suivis de conversion au cours du temps ont été effectués sur quatre molécules engendrant des palladacycles à sept atomes (Schéma 135 ; équation 3) avec l'aryle substitué en position *mé*ta par un méthyle, hydrogène, chlore ou trifluorométhyle. Cette étude sur l'effet électronique a permis de montrer que plus l'aryle est riche en électrons, plus la réaction est rapide et la conversion plus élevée. Une courbe d'Hammett a ensuite été tracée permettant de déterminer une pente négative ( $\sigma = -1,6$ ). Ces résultats ont permis de confirmer que l'activation C–H peut se faire par une palladation électrophile et non un mécanisme CMD lorsque la liaison C–H fonctionnalisée, est plus éloignée du groupement directeur.

L'iodation d'aryles avec des groupements directeurs azotés a majoritairement été présentée pour le moment. Certaines conditions permettent l'introduction d'iode, de chlore et de brome avec comme groupement directeur un tétrazole.

### c. *Tétrazole et triazole*

Punniyamurthy et coll. ont utilisé l'hétérocycle tétrazole afin d'effectuer l'halogénéation sélective en position *ortho* des liaisons C–H d'aryle (Schéma 136).<sup>41</sup>

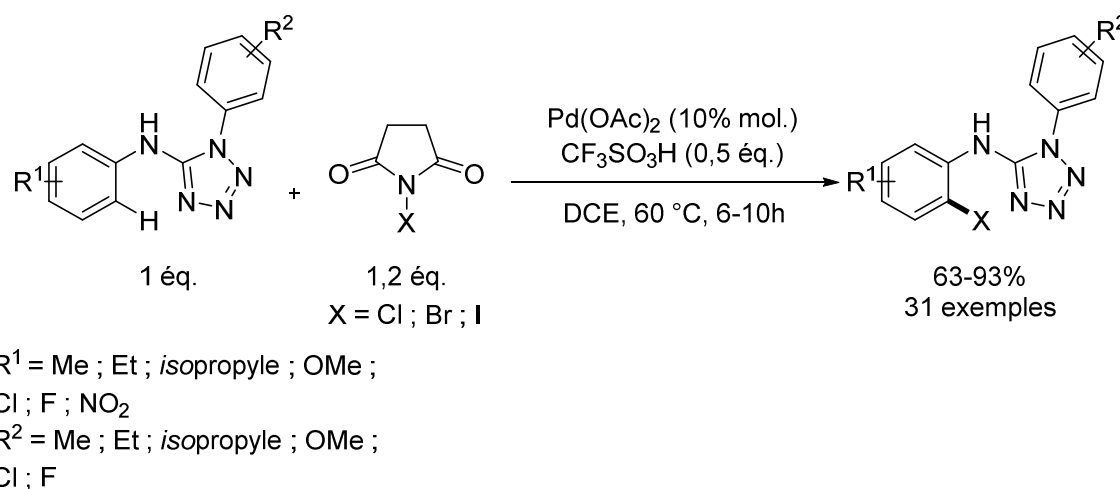


Schéma 136 : halogénéation de liaisons C–H d'aryle avec l'aide d'un groupement directeur tétrazole

Ces conditions nécessitent de l'acétate de palladium (10% mol.) et de l'acide trifluorométhanesulfonique (0,5 éq.) dans du DCE chauffé à 60 °C. Les agents d'halogénéation utilisés sont des *N*-halosuccinimides. Ces conditions ont l'avantage de permettre l'iodation, la bromation et la chloration sans changement de conditions. Elles tolèrent des groupements

<sup>41</sup> Sadhu, P.; Alla, S. K.; Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6104

donneurs et attracteurs en différentes positions et permettent d'avoir de bons rendements (63-93%). À noter que quelques exemples de bromation et chloration avec des aryles portant un substituant méthoxy en position *para* ou deux substituants méthyle en position *para* et *mé*ta provoquent un manque de sélectivité entre la mono et la dihalogénéation probablement à cause de l'enrichissement électronique de l'aryle trop important. Sur ce type de substrat, deux palladacycles peuvent être formés entre l'aniline ou le phényle avec le groupement directeur tétrazole. Les auteurs ne mentionnent pas cette compétitivité et il semblerait que le palladacycle à six atomes soit privilégié pour l'activation C–H dans ces conditions.

Au niveau du mécanisme, les auteurs ont effectué une étude sur l'effet isotopique cinétique sur la chloration. Les résultats montrent ( $k_H/k_D = 2,9$ ) que la coupure de liaison C–H est impliquée dans l'étape déterminante de la réaction. De plus, ils proposent un mécanisme classique avec un passage  $Pd^{II}/Pd^{IV}$  lors de l'addition oxydante. L'acide utilisé sert à activer le réactif d'halogénéation par protonation.

Sur les hétérocycles azotés à cinq atomes, un autre exemple décrivant l'utilisation de triazole afin de diriger la réaction a été publié par Correa et coll. (Schéma 137).<sup>42</sup> Les auteurs ont rapporté des exemples de bromation impliquant la formation de palladacycles à cinq atomes. Mais, deux exemples passent clairement par l'intermédiaire palladacycle à six atomes.

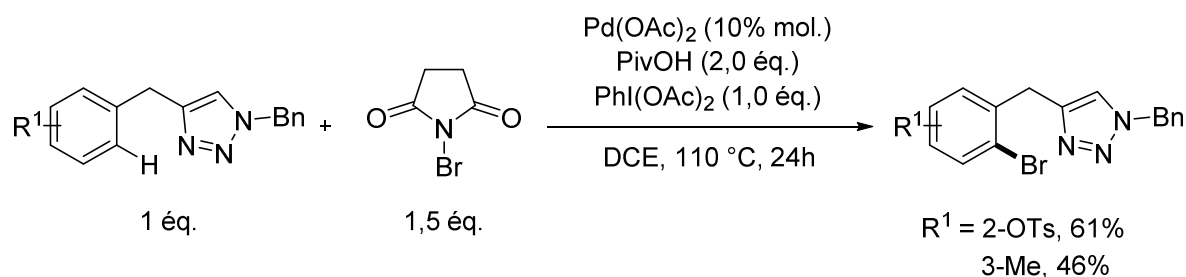


Schéma 137: bromation de liaisons C–H d'aryle avec l'aide du groupement directeur triazole

L'acétate de palladium (10% mol.) est utilisé avec l'acide pivalique (2 éq.), le (diacétoxyiodo)benzène (1 éq.) et du NBS (1,5 éq.) dans le DCE à 110 °C pendant 24 h. Deux exemples ont été effectués avec l'utilisation des groupes 2-OTs (61%) et 3-Me (46%). L'acide pivalique sert ici à former un réactif d'halogénéation apparemment plus efficace : le PivOBr.

<sup>42</sup> Goitia, A.; Gómez-Bengoia, E.; Correa, A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 962.

### d. 2-Benzoylpyridine

Parmi de nombreux exemples d'halogénéation sélective en position *ortho* d'arylpyridine, l'équipe de Sanford et coll. a montré en 2006 deux exemples incluant la formation d'un palladacycle à six atomes avec la fluoration et la bromation de la 2-benzoylpyridine (Schéma 138).<sup>43</sup>

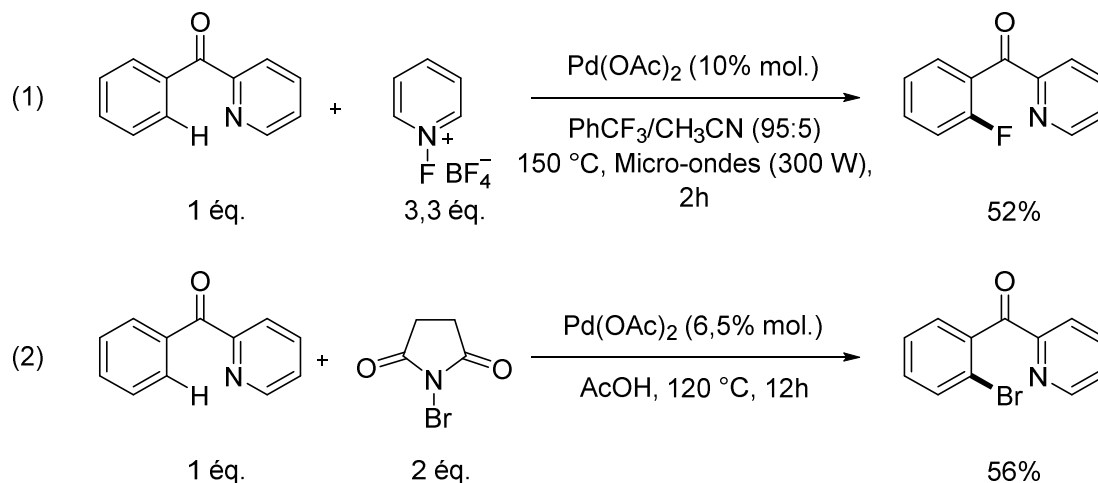


Schéma 138 : fluoration et bromation sélective en position *ortho* de la 2-benzoylpyridine

Le catalyseur utilisé pour ces deux halogénations est l'acétate de palladium (6,5-10% mol). La fluoration s'effectue avec 3,3 équivalents de tétrafluoroborate de *N*-fluoropyridinium et comme solvant un mélange PhCF<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>CN (95:5) chauffé aux micro-ondes à 150 °C pendant 2 h (Schéma 138 ; équation 1). La bromation quant à elle utilise le NBS dans l'acide acétique avec un chauffage thermique de 120 °C pendant 12 h (Schéma 138 ; équation 2). Les rendements sont moyens de 52% pour la fluoration et 56% pour la bromation montrant clairement des difficultés de couplage ou de purification. Les agents d'halogénéation utilisés ont l'avantage d'être assez oxydants pour ne pas avoir besoin d'additif. Ce sont les premiers exemples de fluoration et de bromation connus dans la littérature incluant la formation d'un palladacycle à six atomes. Les auteurs proposent comme mécanisme le passage d'un Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>IV</sup>. Des exemples plus nombreux ont été rapportés avec des dérivés de 2-(aryloxy)pyridine.

<sup>43</sup> Hull, K. L.; Anani, W. Q.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7134.

### e. 2-(Aryloxy)pyridine

Xu et coll. ont permis la monofluoruration de 2-(aryloxy)pyridine sélective en position *ortho* avec la catalyse au palladium (Schéma 139).<sup>44</sup>

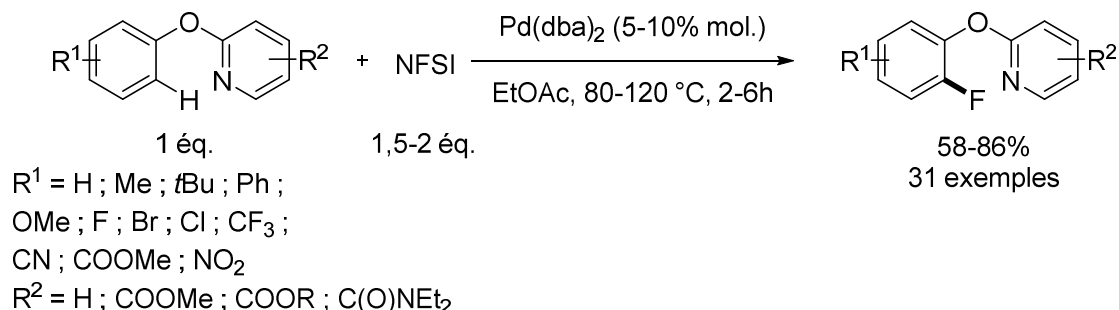


Schéma 139 : fluoruration de liaison C–H d'aryle avec comme groupement directeur la pyridine

Du bis(dibenzylidèneacétone)palladium (5-10% mol.) est utilisé comme catalyseur. L'agent de fluoruration utilisé ici est le NFSI. Ces réactifs sont mélangés dans le solvant acétate d'éthyle chauffé à 80-120 °C. Ces conditions permettent la monofluoruration et évitent la difluoruration qui suit. De nombreux groupements donneurs et attracteurs sont tolérés sur la partie aryle. D'après les auteurs, une température plus douce de 80 °C est utilisée lorsque l'aryle est riche en électrons afin d'éviter la difluoruration. Au contraire, lorsque l'aryle est pauvre en électrons, une plus forte température est nécessaire. Avec des substituants très électroattracteurs comme par exemple le groupement CF<sub>3</sub>, CN ou NO<sub>2</sub>, une quantité catalytique de nitrate de potassium a été ajoutée (30% mol.) afin de permettre la réaction. Ce réactif permettrait de former un catalyseur cationique plus réactif [Pd(NO<sub>3</sub>)]<sup>+</sup>. La fluoruration sur des aryles substitués en *mé*ta a lieu sur la position *ortho* du groupement directeur où les carbones voisins sont les moins encombrés. Les auteurs ont aussi fluoré des dérivés de l'acide de 2-aryloxy nicotinique où la pyridine est substituée en position 3 par des esters ou des amides. Au total, trente exemples ont été publiés avec des rendements allant de 58 à 86%. Ce groupement directeur à l'avantage de pouvoir être enlevé pour former les phénols correspondant en deux étapes : i) MeOTf / PhMe / 100 °C ; ii) Na / MeOH / 90 °C.<sup>44</sup>

Ce substrat peut aussi être chloré en position *ortho* comme l'ont démontré Wu et coll. avec l'utilisation de NCS (3 éq.), d'acétate de palladium (10% mol.) et d'acide

<sup>44</sup> Lou, S.-J.; Chen, Q.; Wang, Y.-F.; Xu, D.-Q.; Du, X.-H.; He, J.-Q.; Mao, Y.-J.; Xu, Z.-Y. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2846.

*para*-toluènesulfonique (10% mol.) dans l'acétate d'éthyle chauffé à 110 °C pendant 6 h (Schéma 140).<sup>45</sup>

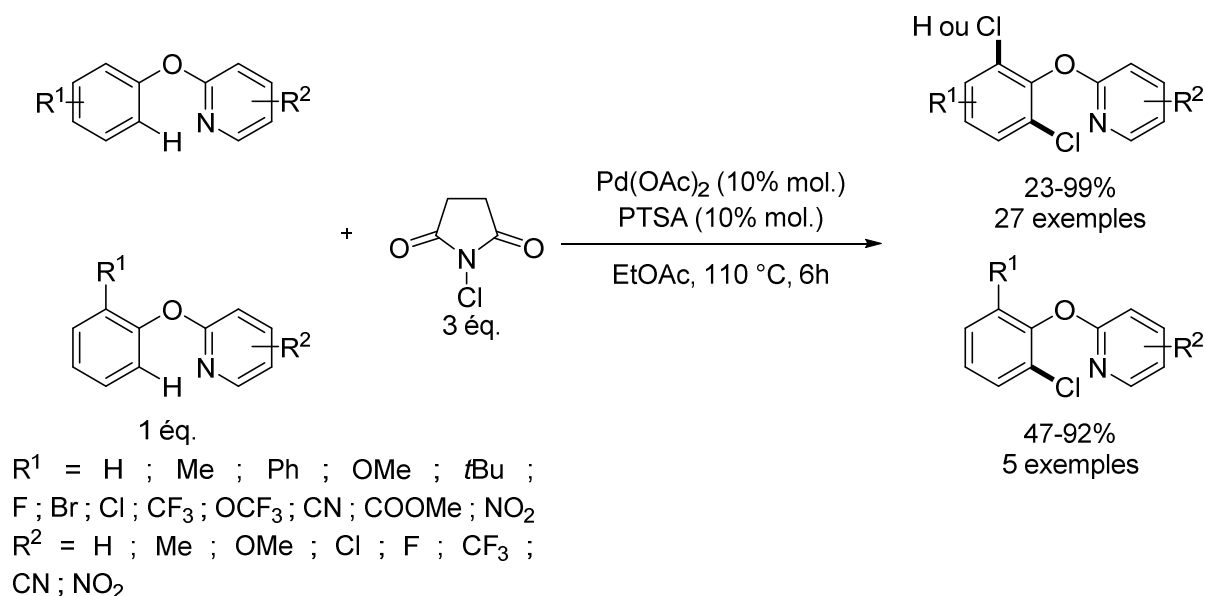


Schéma 140 : chloration de liaison C–H d'aryle avec comme groupement directeur la pyridine

L'acide utilisé ici permet, comme dans les exemples précédents, d'activer le NCS par protonation du succinimide mais aussi de rendre le catalyseur au palladium plus électrophile en formant l'espèce  $\text{Pd}(\text{OTs})_2$ . Les groupements donneurs et attracteurs sur l'aryle en position *ortho*, *méta* et *para* sont tolérés pour ce type de réaction. Mais, certains substrats sont plus propices à former une molécule dichlorée comme les 2-(aryloxy)pyridines portant un méthyle, un chlore, un brome, un ester méthylique, un nitro ou un trifluorométhyle en position *para*. À l'inverse, un phényle, un aldéhyde, un nitrile, un méthoxy ou un fluor donne la monochloration du produit. La chloration sur un aryle substitué en position *méta* s'effectue sans surprise sur le carbone *ortho* où les carbones adjacents sont les moins encombrés. Différents substituants sur la pyridine ont été testés. Les auteurs ont constaté qu'une pyridine riche en électrons donne de meilleurs rendements. À l'inverse, une pyridine substituée par un groupement très électroattracteur comme un groupement  $\text{CF}_3$  ou  $\text{NO}_2$  fait chuter le rendement à respectivement 23% et 33%. Cette méthode, bien qu'elle utilise un additif, permet de chlorer de nombreuses molécules avec trente-deux exemples. La sélectivité entre la mono- et la dichloration dépend très fortement du substituant sur l'aryle.

<sup>45</sup> Gao, C.; Li, H.; Liu, M.; Ding, J.; Huang, X.; Wu, H.; Gao, W.; Wu, G. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 46636.

Liu et coll. ont permis d'introduire les atomes de brome et d'iode sur de telles molécules.<sup>46</sup> De plus, ils ont travaillé sur des aryles portant deux fragments différents : une pyridine et une 2-oxypyridine. Ces molécules ont permis d'élaborer deux protocoles permettant soit de favoriser le passage à un palladacycle à cinq (côté pyridine), soit à six (côté 2-oxypyridine) atomes (Schéma 141).

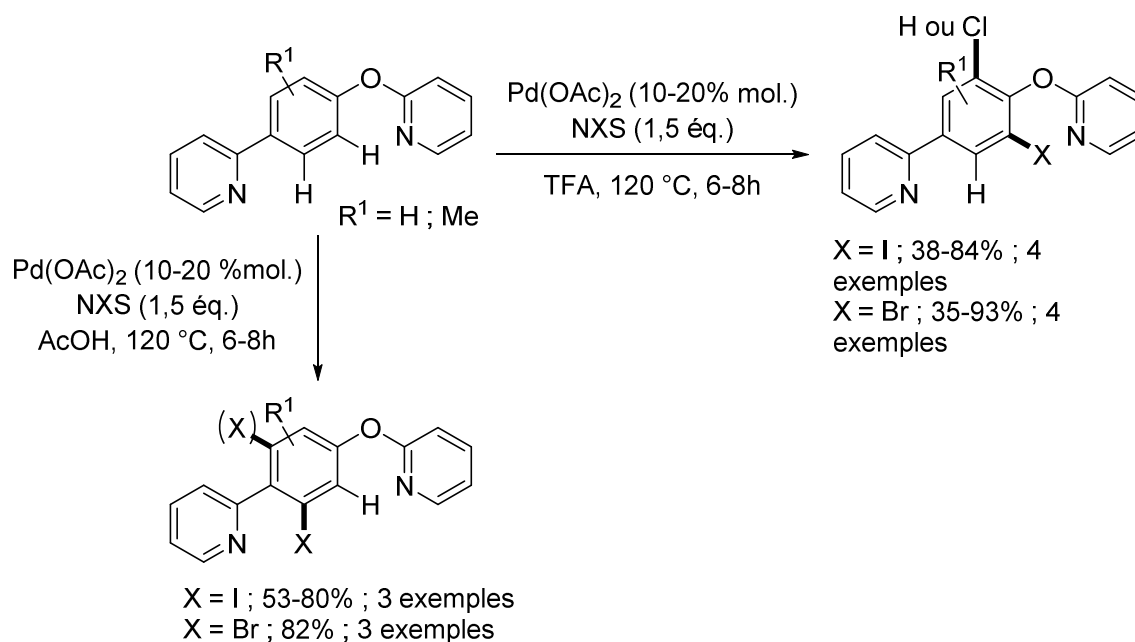


Schéma 141 : halogénéation sélective selon un passage par un intermédiaire palladacycle à 5 ou 6 atomes

La sélectivité est imputée au changement de solvant. L'acide acétique permet d'activer les positions *ortho* pour le groupe directeur pyridine alors que l'utilisation d'acide trifluoroacétique va activer les positions ortho pour le groupe directeur 2-oxypyridine. Les auteurs ont constaté la protonation de l'azote de la pyridine lors de l'utilisation de l'acide trifluoroacétique bloquant ainsi la palladation de ce côté de la molécule, ce qui laisse la possibilité de la formation d'un palladacycle à six atomes dans ces conditions. Des calculs théoriques montrent que la molécule protonée sur la pyridine est plus stable que celle protonée sur la pyridyloxy.<sup>46</sup>

Ainsi, l'utilisation du groupement directeur oxypyridine a permis d'effectuer des études complètes sur la fluoration et la chloration. La bromation et l'iodation en revanche n'ont fait l'objet que de quelques exemples valant cependant preuve de concept, et montrant

<sup>46</sup> Yin, D.-W.; Liu, G. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3987.



la sélectivité contrôlable par le passage d'un intermédiaire palladacycle à cinq ou à six atomes. Un autre groupement directeur portant une pyridine ou une pyrimidine avec un groupement silicié a permis l'halogénéation (Cl, Br, I), sélectivement en position *ortho*, des liaisons C–H d'aryle.

### f. 2-(Arylsilyl)pyridine et 2-(arylsilyl)pyrimidine

L'halogénéation des 2-(arylsilyl)pyridines a commencé en 2010 avec des travaux de Gevorgyan et coll. permettant la monohalogénéation de différents aryles (Schéma 142).<sup>47</sup>

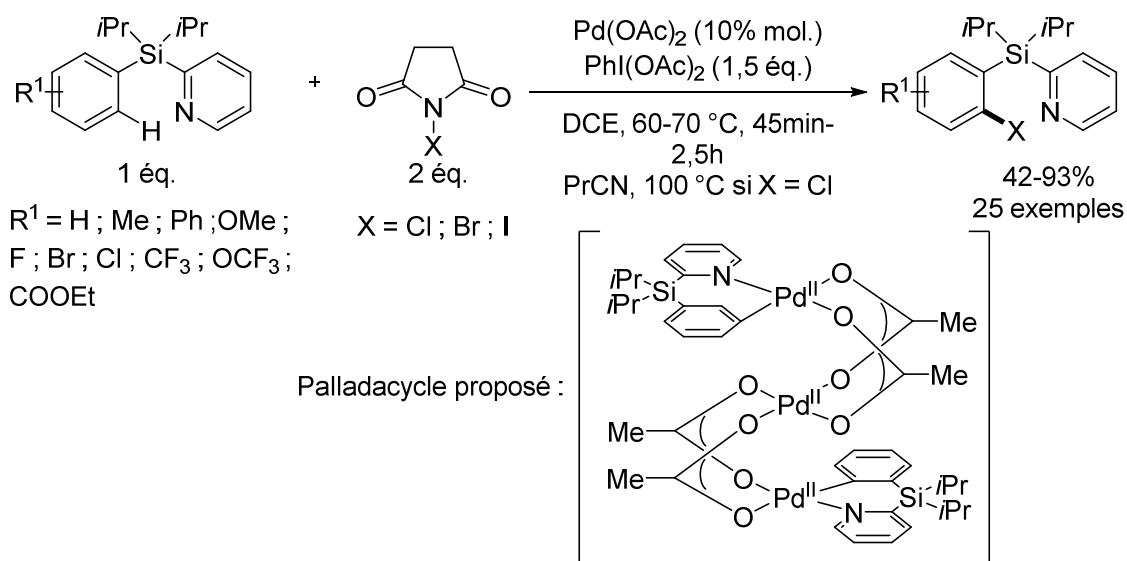


Schéma 142 : halogénéation de 2-(arylsilyl)pyridines

Ces conditions utilisent 10% molaire d'acétate de palladium et 2 équivalents de *N*-halosuccinimide comme agent d'halogénéation dans le DCE à 60-70 °C pendant 45 min à 2,5 h. 1,5 équivalent de diacétoxyiodobenzène est utilisé en tant que co-oxydant. Ces conditions ont permis d'isoler dix-neuf exemples de molécules iodées avec des rendements allant de 69% à 93%. De nombreux groupements attracteurs et donneurs sont tolérés en différentes positions. Lorsque l'aryle est substitué en position *mé*ta, l'halogénéation s'effectue sur la liaison C–H en position *ortho* du groupement directeur où les positions voisines sont les moins encombrées.<sup>47a,b</sup>

<sup>47</sup> a) Dudnik, A. S.; Chernyak, N.; Huang, C.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8729 b) Huang, C.; Chernyak, N.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1285.

Dans cet article, trois exemples de bromation ont été publiés avec le phényle (80%) et des aryles substitués par 4-Cl (75%) et 3-Me (91%). Deux exemples d'*ortho*-chloration ont aussi été réalisés. Concernant la chloration, un changement de solvant a été nécessaire avec de l'*isobutyronitrile* chauffé à 100 °C. Malgré cette température plus élevée, la chloration reste difficile avec un rendement de 42% sur un phényle. Un aryle enrichi en électrons par un groupement 3-OMe permet d'augmenter le rendement à 69%. Ce groupement directeur silylé a pour avantage d'être clivable avec du fluorure d'argent AgF dans le méthanol pour former une liaison C–H.<sup>47a,b</sup>

Au niveau du mécanisme, la mesure de l'effet isotopique cinétique montre que la formation du palladacycle trinuécléaire proposé est l'étape limitante de cette réaction ( $k_H/k_D = 6,7$ ). Ce complexe a pu être synthétisé dans le dichloroéthane à 70 °C et caractérisé en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ainsi qu'en HRMS. Après la palladation du substrat, les auteurs proposent une addition oxydante de NXS pour former soit un dimère de Pd<sup>III</sup> soit un Pd<sup>IV</sup>. Enfin, une élimination réductrice permet la formation de la liaison C–X et la reformation du Pd<sup>II</sup>.<sup>47b</sup>

En conservant le « linker » silylé, la même équipe a remplacé le groupement directeur pyridine par une pyrimidine (Schéma 143).<sup>48</sup> Ils effectuent des halogénations en position *ortho* en première étape puis forme une liaison C–OPiv en seconde étape sur la seconde position *ortho*.

---

<sup>48</sup> a) Sarkar, D.; Gulevich, A. V.; Melkonyan, F. S.; Gevorgyan, V. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 6792 ; b) Sarkar, D.; Melkonyan, F. S.; Gulevich, A. V.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10800.

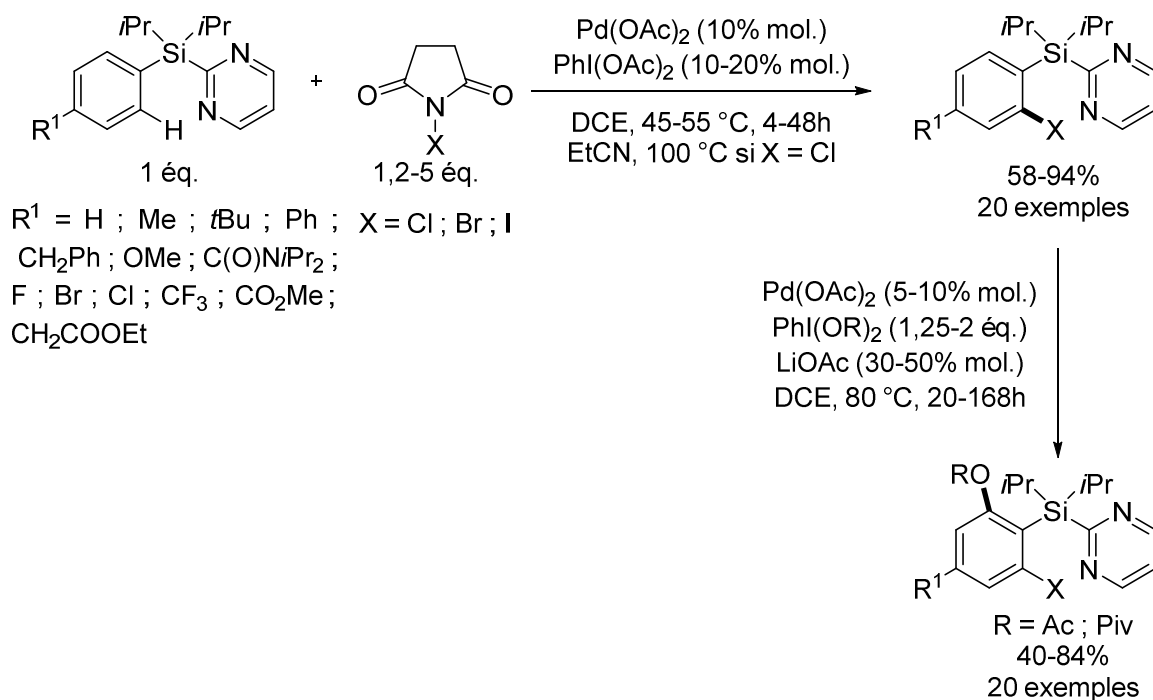


Schéma 143 : halogénéation de 2-(arylsilyl)pyrimidines

Concernant l'halogénéation, les conditions reprennent les mêmes réactifs que l'exemple précédent. La quantité de diacétoxyiodobenzène a été diminuée à 10-20% molaire ainsi que la température de réaction à 45-55 °C. Cette réaction tolère des groupements donneurs et attracteurs mais seulement les aryles *para*-substitués ont été mis en réaction afin de permettre ensuite la difonctionnalisation C–halogène et C–OPiv. Concernant la chloration, la quantité de NCS a été augmentée à 5 équivalents permettant d'avoir des rendements plus élevés avec 75% lorsqu'un phényle est halogéné, 59% pour un *para*-bromobenzène et 64% pour un *para*-toluène. L'addition d'acétate et de pivalate a ensuite été effectuée après les halogénations. Ce groupement directeur peut aussi être enlevé mais avec des conditions plus drastiques utilisant l'acide fluorhydrique, délicat de manipulation.

### g. 2-(Arylsulfinyl)pyridines

Récemment, alors que notre travail était en cours, Sun et coll. ont travaillé sur l'halogénéation de 2-(arylsulfinyl)pyridines (Schéma 144).<sup>49</sup> Les auteurs ont rapporté trois types de conditions différentes pour l'iodation, la bromation et la chloration de liaisons C–H

<sup>49</sup> Zhao, J.-L.; Chen, X.-X.; Xie, H.; Ren, J.-T.; Gou, X.-F.; Sun, M. *Synlett*. **2017**, 28, 1232.

d'aryle sélectives en position *ortho* du groupement directeur par catalyse au palladium. Les réactifs d'halogénéation utilisés permettant la monohalogénéation sont des *N*-halosuccinimides.

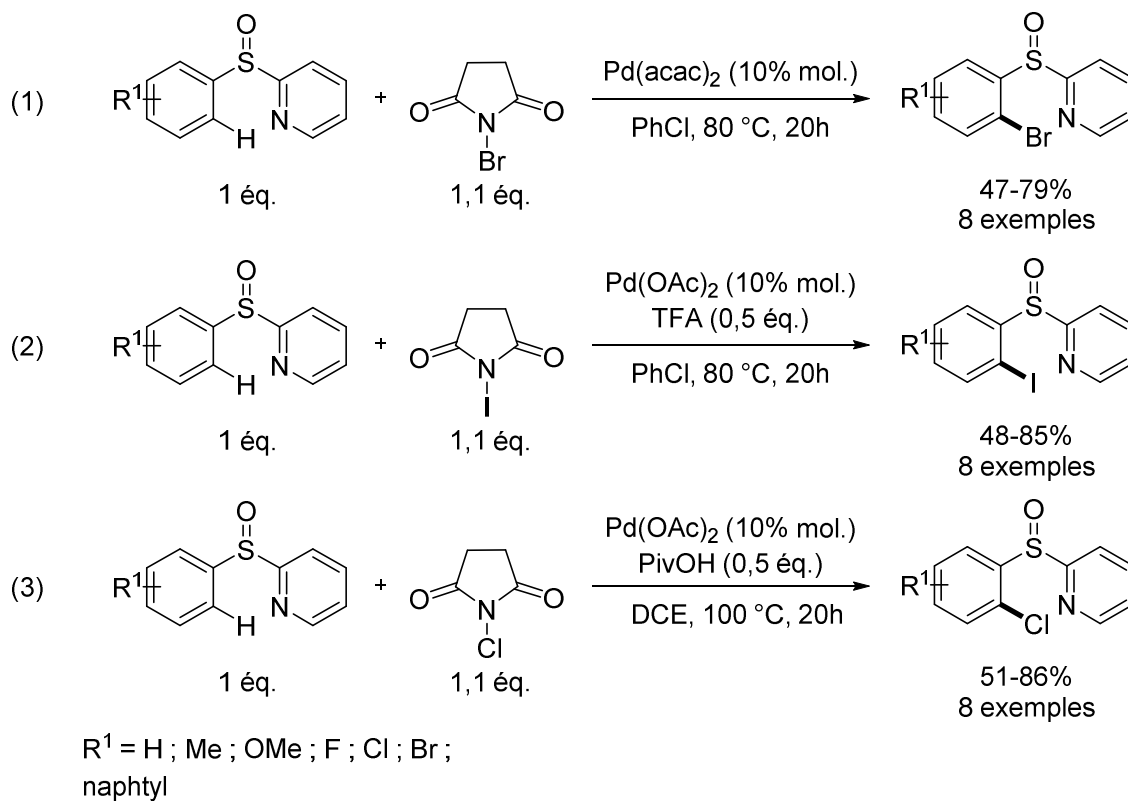


Schéma 144 : halogénéation de 2-(arylsulfonyl)pyridines

La bromation de tels composés s'effectue avec 1,1 équivalent de NBS et 10% molaire d'acétylacétonate de palladium ( $\text{Pd}(\text{acac})_2$ ) dans le chlorobenzène à 80 °C pendant 20 h (Schéma 144 ; équation 1). Ces conditions ont donné accès à huit molécules bromées avec des rendements allant de 47 à 79%. Le TFA (0,5 éq.) est nécessaire comme additif dans les conditions d'iodation. Il est utilisé avec 1,1 équivalent de NIS et 10% molaire d'acétate de palladium mais toujours à 80 °C dans le chlorobenzène (huit exemples avec des rendements allant de 48 à 85%). Cet additif permet, d'après les auteurs, d'augmenter la réactivité de l'agent d'halogénéation par protonation du succinimide mais aussi d'augmenter le caractère électrophile du catalyseur permettant une plus grande facilité à activer la liaison C–H. Les conditions de chloration utilisent 10% molaire d'acétate de palladium avec 1,1 équivalent de NCS et 0,5 équivalent d'acide pivalique dans un autre solvant chloré, le DCE. La température de réaction est aussi augmentée à 100 °C, probablement à cause d'une plus faible réactivité de

l'agent d'halogénéation NCS. Ces conditions fournissent huit exemples avec des rendements allant de 51 à 86%. L'acide est utilisé pour les mêmes raisons que le TFA lors de l'iodation.<sup>49</sup>

Les trois conditions d'halogénéation permettent donc d'avoir des rendements allant de moyens à très bons. Elles tolèrent des groupements donneurs et attracteurs. Les aryles enrichis en électrons par un méthyle en position *ortho*, *méta* et *para* sont les molécules offrant de meilleurs rendements. À l'inverse, seulement la position *para* a été testée pour les substituants attracteurs halogène où les rendements sont les plus faibles. Le 2-naphthyle peut aussi être fonctionnalisé en position 3 avec un brome (47%), un iode (55%) ou un chlore (51%). Le groupement méthoxy n'est pas toléré dans ces trois conditions donnant beaucoup de sous-produits indéterminés. À noter que les conditions oxydantes avec le NBS ne conduisent pas à l'oxydation du sulfoxyde pour former la sulfone.

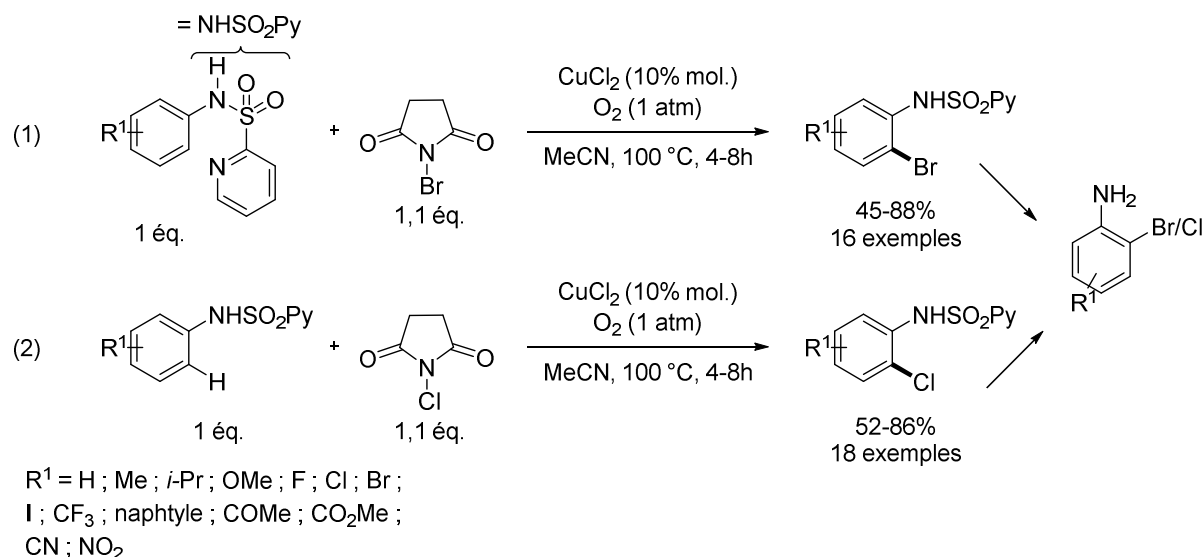
### **III. Utilisation de groupements directeurs**

#### **2-sulfonylpyridine**

L'halogénéation dirigée de liaisons C–H d'aryles, sélective en position *ortho*, en présence du motif 2-sulfonylpyridine compte un seul exemple catalysé au cuivre et publié en 2013 avec la bromation et la chloration d'aniline protégée *via* le motif NHSO<sub>2</sub>Py comme groupement directeur modifiable (Schéma 145).<sup>50</sup>

---

<sup>50</sup> Urones, B.; Martínez, Á. M.; Rodríguez, N.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 11044.

Schéma 145 : *ortho*-halogénéation d'aniline utilisation le groupement directeur 2-sulfonylpyridine

Carretero et coll. ont utilisé des *N*-halosuccinimides comme agent d'halogénéation. Le catalyseur est le chlorure de cuivre qui est utilisé avec 10% molaire. Ces réactifs sont mélangés sous 1 atm d'oxygène dans l'acétonitrile à 100 °C pendant 4 à 8 h. Cette réaction tolère des substituants donneurs et attracteurs en positions *mé*ta et *para*. Des anilines substituées en position *ortho* ne permettent pas d'être fonctionnalisées dans ces conditions. Mais, le remplacement d'une pyridine par la pyrimidine et une augmentation du catalyseur chlorure de cuivre à 30% ont permis de publier trois exemples d'aryles disubstitués avec des rendements de 68 et 78%. La dichloration est possible lorsque 2,4 équivalents de NCS, 30% de CuCl<sub>2</sub> dans l'acétonitrile ou le DMF sont utilisés avec une température de réaction de 130-150°C pendant 16 h. Trois molécules dichlorées ont pu être obtenues avec des aryles substitués en position *para* par un fluor, un méthyle ou un chlore donnant des rendements de 58%, 85% et 60% respectivement. Ces travaux ont pour net avantage d'utiliser le solvant acétonitrile qui n'est pas nocif et donc apprécié dans la recherche. De plus, le groupement directeur 2-sulfonylpyridine peut être supprimé avec l'ajout de magnésium Mg<sup>0</sup> dans le méthanol pour laisser place à l'amine. Au niveau du mécanisme, les auteurs proposent un mécanisme radicalaire pour cette activation/fonctionalisation C–H<sup>51</sup>, après avoir remarqué

<sup>51</sup> Pour un réaction apparentée d'O-azidation de l'aniline au Cu, voir: Tang, C.; Jiao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 18924.

l'inhibition du système en présence de piègeurs de radicaux comme le TEMPO et le Galvinoxyl.

Ce groupement directeur 2-sulfonylpyridine a été principalement étudié par le groupe de Carretero, et quelques autres groupes. Ces travaux ont permis d'accéder à la formation de liaisons C–C et C–O à partir de liaisons C–H d'aryle et vont être présentés ci-dessous.

## 1. Formation de liaisons C–C

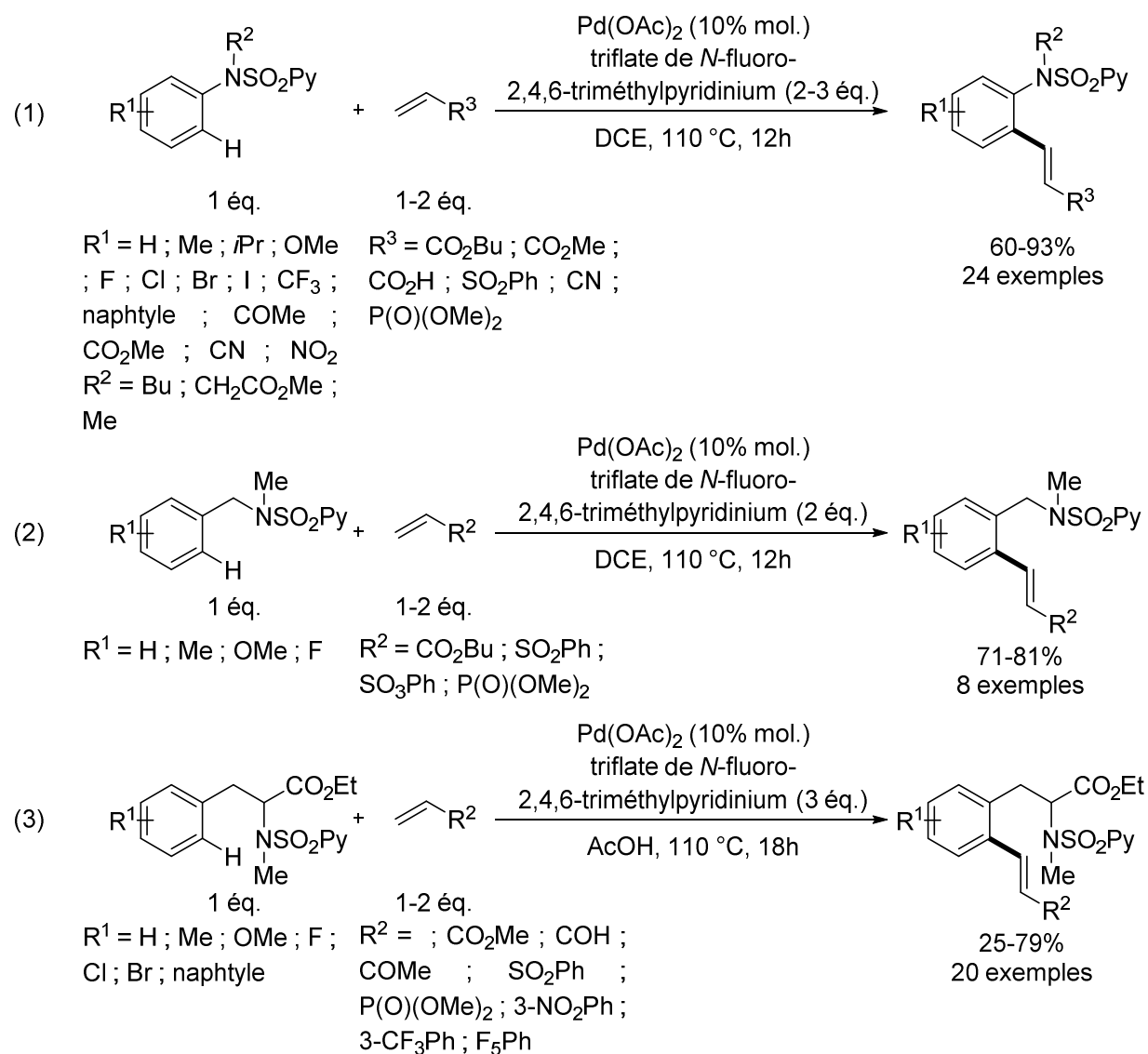
Les premiers résultats d'utilisation du groupement directeur 2-sulfonylpyridine dans la formation de liaisons C–C ont été rapportés en 2004, où le groupe de Carretero a décrit le couplage d'aryles avec des oléfines à l'aide de la catalyse au rhodium,<sup>52</sup> ou au palladium.<sup>53</sup> Ainsi, concernant l'activation de liaisons C–H d'aryle, des dérivés de l'aniline mais aussi d'arylalkylamine et de phénylalanine ont pu être fonctionnalisés avec des alcènes en position *ortho* (Schéma 146).<sup>54</sup>

---

<sup>52</sup> Mauleón, P.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3195.

<sup>53</sup> Llamas, T.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1651.

<sup>54</sup> a) García-Rubia, A.; Urones, B.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10927 ;  
b) García-Rubia, A.; Laga, E.; Cativiela, C.; Urriolabeitia, E. P.; Gómez-Arrayás, R.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3321.


 Schéma 146 : oléfination sélective en position *ortho* de dérivé de l'aniline, d'aryllalkylamine et de phénylalanine

Carretero et coll. ont utilisé des conditions similaires afin de fonctionnaliser ces molécules. L'oléfination des dérivés de l'aniline et de l'aryllalkylamine utilise 10% molaire d'acétate de palladium et 2-3 équivalents de triflate de *N*-fluoro-2,4,6-triméthylpyridinium comme oxydant dans le DCE à 110 °C (Schéma 146 ; équation 1 et 2). Les oléfines insérées sont pauvres en électrons. De bons rendements sont obtenus avec cette méthode tolérant de nombreux groupements donneurs et attracteurs sur l'aryle en différentes positions.

Les mêmes conditions sont utilisées pour la fonctionnalisation de phénylalanine excepté le solvant acide acétique qui est utilisé à 110 °C (Schéma 146 ; équation 3). Ces



conditions permettent d'obtenir vingt exemples avec de nombreux groupements donneurs et attracteurs sur l'aryle en position *mé*ta et *para*. Les rendements sont en moyenne de 50%. Lorsqu'une oléfine est substituée par un aldéhyde, les rendements chutent à 25%. Les bons rendements sont obtenus avec des aryles neutres ou riches en électrons. Les auteurs proposent comme mécanisme un passage Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>IV</sup> du fait que les conditions ont besoin d'un additif oxydant. Des conditions similaires ont été utilisées pour fonctionnaliser des 2-arylpyrrolidines et des carbazoles en position 3 où les conditions d'oléfination et d'arylalkylamine ont été reprises.<sup>55</sup>

---

<sup>55</sup> a) Legarda, P. D.; García-Rubia, A.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 3947 ; b) Urones, B.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1120.

Il est aussi possible de fonctionnaliser des indoles en position 2 avec l'aide du groupement directeur 2-sulfonylpyridine (Schéma 147).<sup>56</sup>

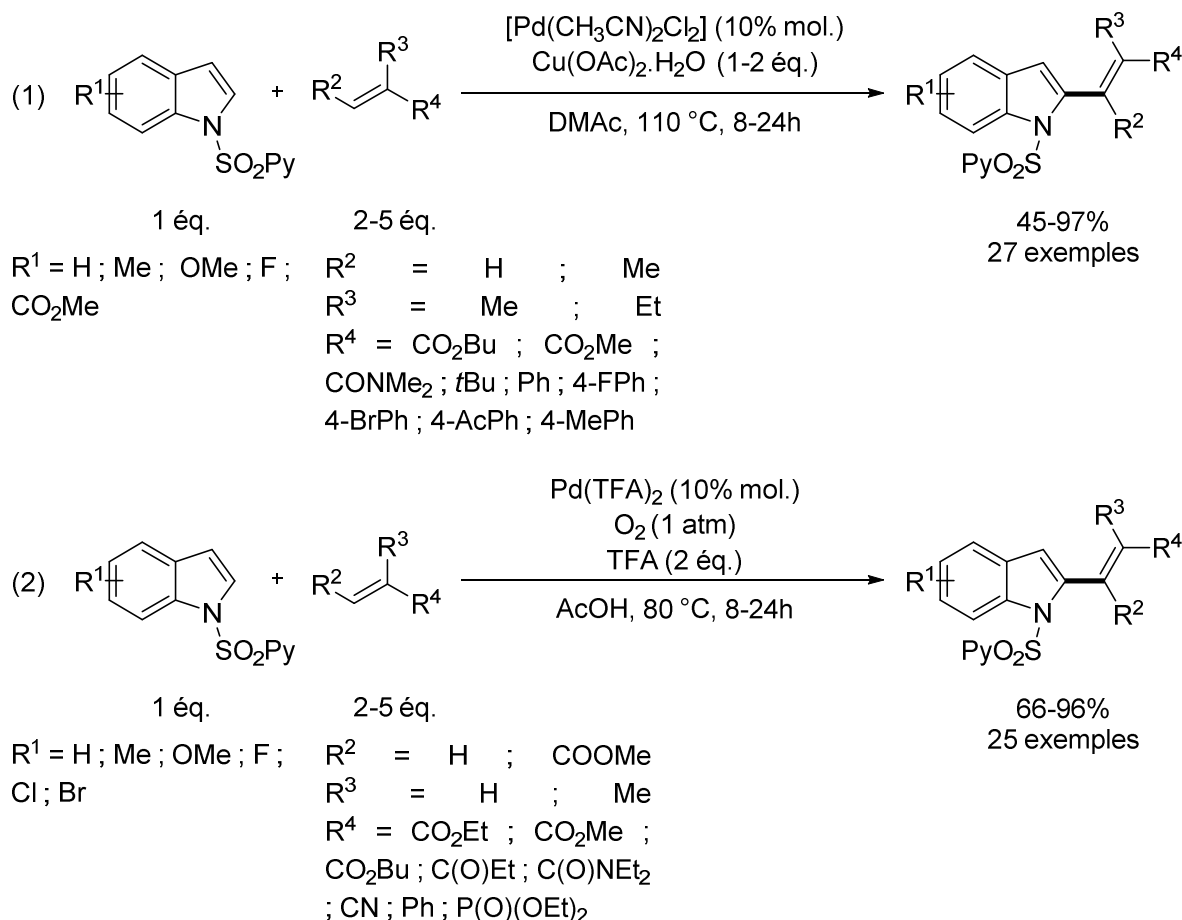


Schéma 147 : insertion d'oléfine en position 2 d'indole dirigée par la 2-sulfonylpyridine

Les premiers travaux sur cette réaction ont été effectués par le groupe de Carretero (Schéma 147 ; équation 1). Les conditions trouvées dans ces travaux sont l'utilisation de 10% molaire de bis(acétonitrile)dichloropalladium accompagné de l'oxydant acétate de cuivre dans la *N,N*-diméthylacétamide à 110 °C pendant 8-24 h. Ici, des oléfines riches et pauvres en électrons peuvent être couplées fournissant vingt-sept exemples avec des rendements de 45-97%.<sup>56a,56b</sup>

<sup>56</sup> a) García-Rubia, A.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6511 ; b) García-Rubia, A.; Urones, B.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9676 ; c) Yan, Z.-L.; Chen, W.-L.; Gao, Y.-R.; Mao, S.; Zhang, Y.-L.; Wang, Y.-Q. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1085.

Des travaux similaires ont été effectués par Wang et coll. qui utilisent 10% molaire de trifluoroacétique de palladium et du TFA mélangés dans l'acide acétique à 80 °C sous atmosphère d'oxygène (1 atm) (Schéma 147 ; équation 2).<sup>56c</sup> Bien que cette réaction tolère seulement des oléfines pauvres en électrons, ces nouvelles conditions n'utilisent pas d'additif métallique et évite le solvant DMAc qui est reprotoxique. De plus, la température de réaction est diminuée à 80 °C.

L'oléfination de liaisons C–H d'aryle avec le groupement directeur 2-sulfonylpyridine a aussi fait l'objet d'une étude par le groupe de Carretero (Schéma 148).<sup>57</sup>

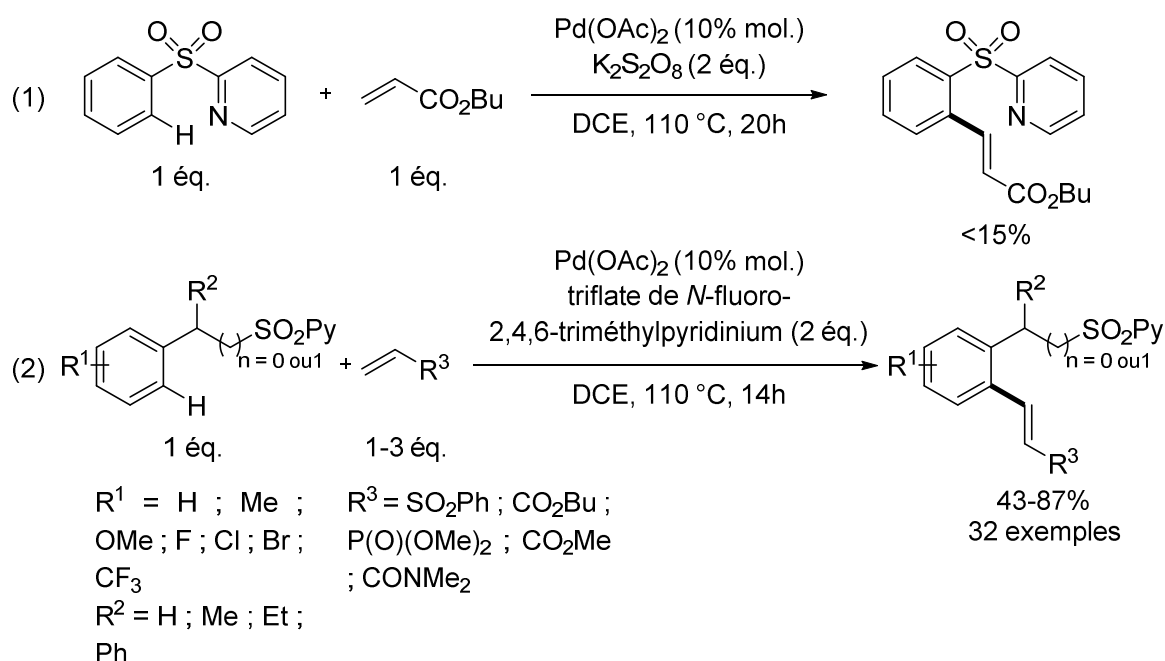


Schéma 148 : oléfination de liaisons C–H d'aryle sélective en position *ortho*

Notamment, en 2011, les auteurs ont entrepris l'activation de liaison C–H d'aryle sélective en position *ortho* du groupement directeur 2-sulfonylpyridine avec l'utilisation d'acétate de palladium et de persulfate de potassium afin d'insérer des acrylates (Schéma 148 ; équation 1). Mais, le rendement de cette synthèse sur la 2-(phénylsulfonyl)pyridine ne dépasse pas les 15%. D'après les auteurs, cette molécule est trop déficitaire en électrons pour

<sup>57</sup> a) García-Rubia, A.; Fernández-Ibáñez, M. Á.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3567 ; b) Legarda, P. D.; García-Rubia, A.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1065.

permettre une telle réaction. Ils ont donc utilisé, dans le reste de cet article, le groupement directeur 2-sulfonylpyridine permettant l'oléfination d'aryles avec de bons rendements.<sup>57a</sup>

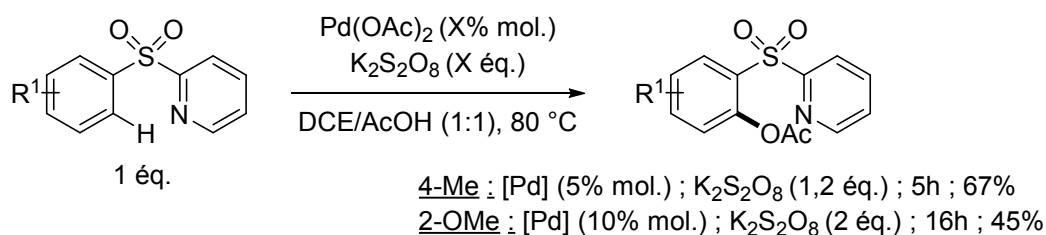
En 2016, des travaux supplémentaires sur la fonctionnalisation d'aryles avec des alcènes ont été publiés (Schéma 148 ; équation 2).<sup>57b</sup> Le groupement directeur 2-sulfonylpyridine est éloigné de l'aryle d'un ou deux atomes de carbone ce qui implique la formation de palladacycle à sept ou huit atomes. Ces conditions utilisent de l'acétate de palladium accompagné de l'oxydant triflate de *N*-fluoro-2,4,6-triméthylpyridinium et permettent l'introduction d'oléfine sur l'aryle sélectivement en position *ortho* du groupement directeur. Lors de l'introduction d'une oléfine portant le groupement phénylsulfonyle SO<sub>2</sub>Ph, sur un aryle substitué en position *para*, environ 10% de dioléfination sont observées en RMN. Le groupement attracteur chlore en position *méta* va réduire cette réaction secondaire et fournir un rendement de 77%. La liaison C–H *ortho* du groupement directeur activée sur ce substrat est celle où les carbones voisins sont les moins encombrés. Un groupement très électroattracteur comme l'ester méthylique CO<sub>2</sub>Me diminue aussi la réaction de dioléfination mais conduit à une baisse de rendement de 45%. La fonctionnalisation d'aryles substitués en position *ortho* est aussi tolérée mais une augmentation de la quantité d'oléfine à 2 ou 3 équivalents est nécessaire. Un groupement directeur éloigné de deux atomes de carbone de l'aryle conduit aux mêmes conclusions que précédemment où les substituants en positions *ortho*, *méta* et *para* sont tolérés. Le groupe de Carretero a donc pu fonctionnaliser des aryles avec le groupement directeur 2-sulfonylpyridine lorsque la réaction implique des palladacycles à sept ou huit atomes alors que le motif 2-(arylsulfonyl)pyridine ne donne pas de conversion satisfaisante dans leurs conditions.

## 2. Formation d'une liaison C–O

Deux exemples rapportés dans la bibliographie par Mancheño et coll. relatent la formation de liaisons C–O à partir d'activation C–H d'aryle dirigé par le groupement 2-sulfonylpyridine (Schéma 149).<sup>58</sup>

---

<sup>58</sup> Richter, H.; Beckendorf, S.; Mancheño, O. G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 295.

Schéma 149 : acétoxylation d'aryle en position *ortho*

Les auteurs fonctionnalisent principalement des sulfoxydes 2-(arylsulfonyl)pyridines. Mais, ils ont effectué deux exemples avec des dérivés sulfones où de l'acétate de palladium comme catalyseur et du persulfate de potassium comme oxydant sont mélangés dans les solvants DCE/AcOH (1:1) à 80 °C. La fonctionnalisation d'un aryle substitué par un méthyle en position *para* donne un rendement de 67% en 5 h. Mais, un aryle portant un groupement méthoxy en *ortho* nécessite une augmentation de la quantité de réactif et un temps de réaction plus long de 16 h pour avoir un rendement limité à 45%.

## IV. Conclusion bibliographique

Il existe de nombreux groupements directeurs permettant l'activation de liaisons C–H d'aryle formant un intermédiaire palladacycle à 6 atomes et permettant la formation de liaisons C–X. Un seul exemple connu utilise des sulfoxydes comme groupement directeur pour la bromation ou l'iodation des molécules de biaryles chiraux. Il existe aussi plusieurs exemples de groupements directeurs oxygénés comme des anilides, des carbamates, des acides carboxyliques, des esters et des hétérocycles *N*-oxyde. Ces groupements directeurs ont permis l'halogénéation de C-sp<sup>2</sup> à partir de liaisons C–H d'aryle. Quelques rares exemples de fluoration sont apparus avec l'utilisation de pyridine comme groupement directeur. D'autres groupements directeurs azotés ont aussi été utilisés dans la formation de liaisons C–H comme des amides, des oxazoles ou bien des tétrazoles.

Le catalyseur le plus souvent utilisé est l'acétate de palladium. Les agents d'halogénéation sont principalement des *N*-halosuccinimides pour la bromation, la iodation et la chloration. Le NFSI est utilisé pour la formation de la liaison C–F. Les solvants utilisés sont majoritairement polaires comme le dichlorométhane, le dichloroéthane ou le trifluorométhylbenzène. Parfois, l'acide acétique est utilisé afin d'augmenter la réactivité du système.

La très grande majorité de ces conditions d'halogénéation ont comme mécanisme proposé une première étape de palladation où la liaison C–H est activée permettant la formation d'un palladacycle *via* un mécanisme CMD. Cette étape peut être améliorée si nécessaire par des additifs acides permettant de rendre le palladium plus électrophile. Ensuite, une addition oxydante du réactif d'halogénéation parfois aidé par des additifs co-oxydants, permet le passage d'un Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>IV</sup>. Si des réactifs *N*-halosuccinimide sont utilisés, un acide peut être ajouté pour augmenter sa réactivité. Pour boucler le cycle catalytique, une élimination réductrice permet la formation de la liaison C–X et de reformer un Pd<sup>II</sup>.

Parmi les groupements directeurs existant, nous nous sommes intéressés au motif 2-sulfonylpyridine pour ce projet. Ce groupement directeur n'a fait l'objet que d'un article sur l'halogénéation d'anilide sélective en position *ortho* par catalyse au cuivre. Il a aussi permis d'effectuer quelques exemples de formation de liaisons C–O. Il a cependant été le plus utilisé dans la formation de liaison C–C avec le couplage d'oléfines. La majorité des exemples utilisent un additif oxydant facilitant le passage Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>IV</sup>, lors de l'addition oxydante.

## ***B. Halogénations de liaisons C–H d'aryle***

---

La bromation étant la plus facile à effectuer par rapport à l'introduction des autres halogènes, les travaux ont débuté par la formation de liaisons C–Br par une détermination et un développement des conditions. Les formations de liaisons C–I, C–Cl et enfin C–F ont ensuite été étudiées.

### **I. Bromation**

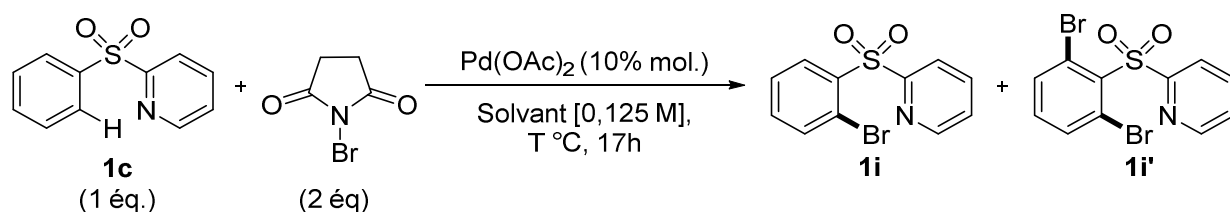
#### **1. Détermination des conditions**

Lors de cette détermination des conditions, deux molécules halogénées peuvent être obtenues : la molécule monobromée **1i** et dibromée **1i'**. La molécule issue de la monobromation étant apparemment plus facile à obtenir aux regards des exemples cités plus haut, nos efforts se sont focalisés sur des conditions permettant d'avoir une bonne conversion en molécule monofonctionnalisée en limitant la difonctionnalisation.

### a. Étude sur le choix du solvant

Pour commencer, une étude sur le choix solvant a été effectuée (Tableau 13). L'agent de bromation utilisé est le *N*-bromosuccinimide (2 éq.) avec l'acétate de palladium (10% mol.) comme catalyseur car ce sont les réactifs les plus utilisés dans les exemples de bromation collectés dans la partie bibliographique. La température utilisée pour chaque solvant est celle de leur point d'ébullition sous atmosphère normale.

Tableau 13 : étude sur le choix du solvant



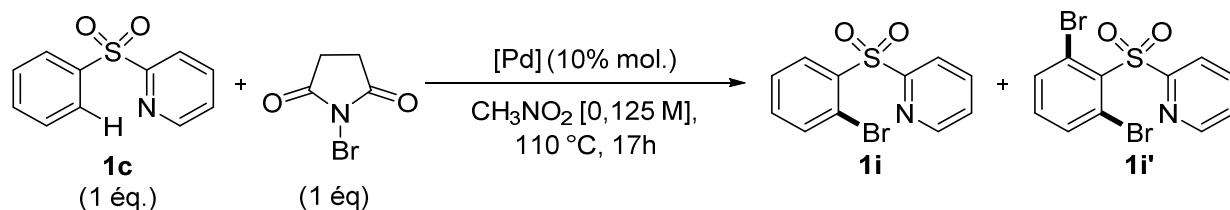
Entrée	solvant	T (°C)	conversion (%)	<b>1i</b> (%)	<b>1i'</b> (%)
<b>1</b>	CH <sub>3</sub> CN	80	3	3	0
<b>2</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TA	0	0	0
<b>3</b>	EtOAc	80	48	48	0
<b>4</b>	PhCF <sub>3</sub>	110	57	57	0
<b>5</b>	AcOH	110	100	79	21
<b>6</b>	DCE	80	100	76	24
<b>7</b>	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	110	98	87	11

La consommation du substrat est nulle lorsque l'acétonitrile et le dichlorométhane sont utilisés (entrées **1** et **2**). L'utilisation d'acétate d'éthyle et du trifluorométhylbenzène conduit à des conversions moyennes de respectivement 48% et 57% (entrées **3** et **4**). Avec de l'acide acétique et du dichloroéthane, la conversion est complète mais 20% de molécules dibromées **2i'** sont formées (entrées **5** et **6**). C'est avec le nitrométhane que le compromis entre une bonne conversion en molécule **1i** de 87% et la limitation de la dibromation (11%) est satisfaisant (entrée **7**). Ce solvant n'a pas été cité dans la partie bibliographique, mais il a déjà été utilisé par l'équipe de Xu pour des fluorations de liaisons C–H d'aryle impliquant des palladacycles à 5 atomes.<sup>8</sup>

### b. Étude sur le choix du catalyseur palladium

Différents précurseurs de palladium ont été testés avec 10% molaire de charge catalytique. La quantité de NBS a été ramenée à 1 équivalent pour diminuer la possibilité de dibromation (Tableau 14).

Tableau 14: étude sur le choix du catalyseur (conversion RMN)



Entrée	[Pd] (% mol.)	conversion (%)	<b>1i</b> (%)	<b>1i'</b> (%)
<b>1</b>	-	0	0	0
<b>2</b>	Pd(dba) <sub>2</sub> (10)	51	51	0
<b>3</b>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	58	53	5
<b>4</b>	[PdCl(allyl)] <sub>2</sub> (5)	72	67	5
<b>5<sup>a</sup></b>	PdCl <sub>2</sub> (10)	89	82	7
<b>6<sup>b</sup></b>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (10)	83	78	4

<sup>a</sup> 5% de molécule chlorée observée en GC/MS

<sup>b</sup> 1% d'acétoxylation observé

Sans catalyseur, le substrat 2-(phénylsulfonyl)pyridine est récupéré (entrée **1**). L'utilisation de palladium est donc nécessaire pour la bromation. L'utilisation de Pd<sup>0</sup> est insatisfaisante puisque seulement 50% de produit **1i** sont obtenus (entrées **2** et **3**) tout comme le dimère de chlorure d'allyle palladium(II) qui conduit à une conversion de 67% en **1i** (entrée **4**). Le chlorure de palladium(II) PdCl<sub>2</sub> permet d'avoir une conversion en **1i** de 82% mais la présence de sous-produit chloré a été détectée en GC-MS (entrée 5). L'atome de chlore ici provient du catalyseur. L'acétate de palladium qui est très utilisé pour l'activation de liaison C–H fournit le meilleur compromis entre la formation de la molécule **1i** et la limitation en sous-produits (entrée **6**).

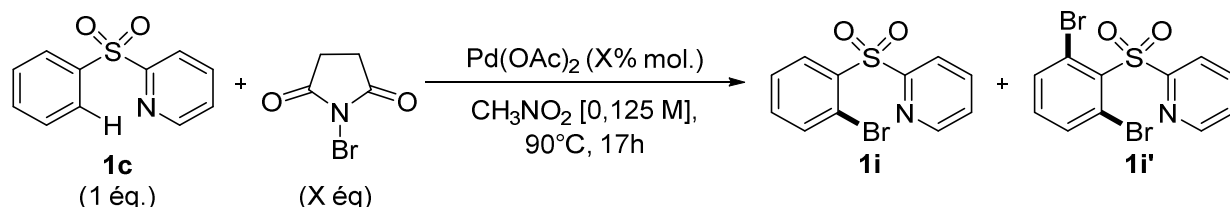
Lorsque nous avons voulu diminuer la température à 90 °C, la réactivité de la bromation est restée inchangée par rapport à une température de 110 °C. C'est pourquoi les températures de réaction des études suivantes sont de 90 °C.



### c. Étude sur la quantité de NBS et de Pd(OAc)<sub>2</sub>

Des conditions pour la bromation ont donc été déterminées. Elles utilisent l'acétate de palladium et le *N*-bromosuccinimide dans le nitrométhane à 90 °C. Le temps de réaction n'a pas été déterminé durant cette étude et il est donc de 17h. Une étude sur la quantité de NBS à optimiser a été effectuée (Tableau 15).

Tableau 15 : étude sur la quantité de NBS et de Pd(OAc)<sub>2</sub> (conversion RMN)



Entrée	Pd(OAc) <sub>2</sub>	NBS (éq.)	conversion (%)	<b>1i</b> (%) <sup>a</sup>	<b>1i'</b> (%)
<b>1</b>	10	2	100	82 (67)	18
<b>2</b>	10	1,5	100	81	19
<b>3</b>	10	1,2	96	85	11
<b>4</b>	10	1	86	78	8
<b>5</b>	5	1,5	97	82	15
<b>6</b>	5	1,2	80	75	5

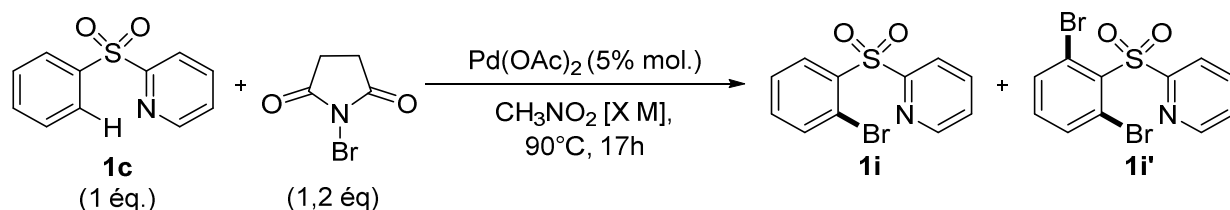
<sup>a</sup> conversion RMN (rendement isolé)

Que ce soit avec 2, 1,5, 1,2 ou 1 équivalent de NBS et 10% molaire d'acétate de palladium, la conversion en **1i** reste inchangée (entrées **1**, **2**, **3** et **4**). Par contre, une diminution de 10% en molécule dibromée **1i'** est observée. Avec 5% d'acétate de palladium et 1,5 équivalent de NBS, la monobromation est de 82% mais 15% de dibromation est observée. (entrée **5**) Avec une baisse à 1,2 équivalent de NBS, le meilleur compromis est obtenu avec une limitation en dibromation à 5%.

#### d. Étude sur la concentration

L'impact sur la quantité de solvant et donc de la concentration des réactifs a aussi été évalué (Tableau 16).

Tableau 16 étude sur la concentration (conversion RMN (rendement isolé))



Entrée	Concentration (M)	conversion (%)	<b>1i</b> (%) <sup>a</sup>	<b>1i'</b> (%)
<b>1</b>	0,125	80	75	5
<b>2</b>	0,167	100	88	12
<b>3</b>	0,250	100	88 (75)	12

<sup>a</sup> conversion RMN (rendement isolé)

Une concentration multipliée par deux permet d'augmenter la conversion à 100% et d'augmenter la conversion en **1i** de 88% malgré une augmentation en molécule dibromé étendue à 12%.

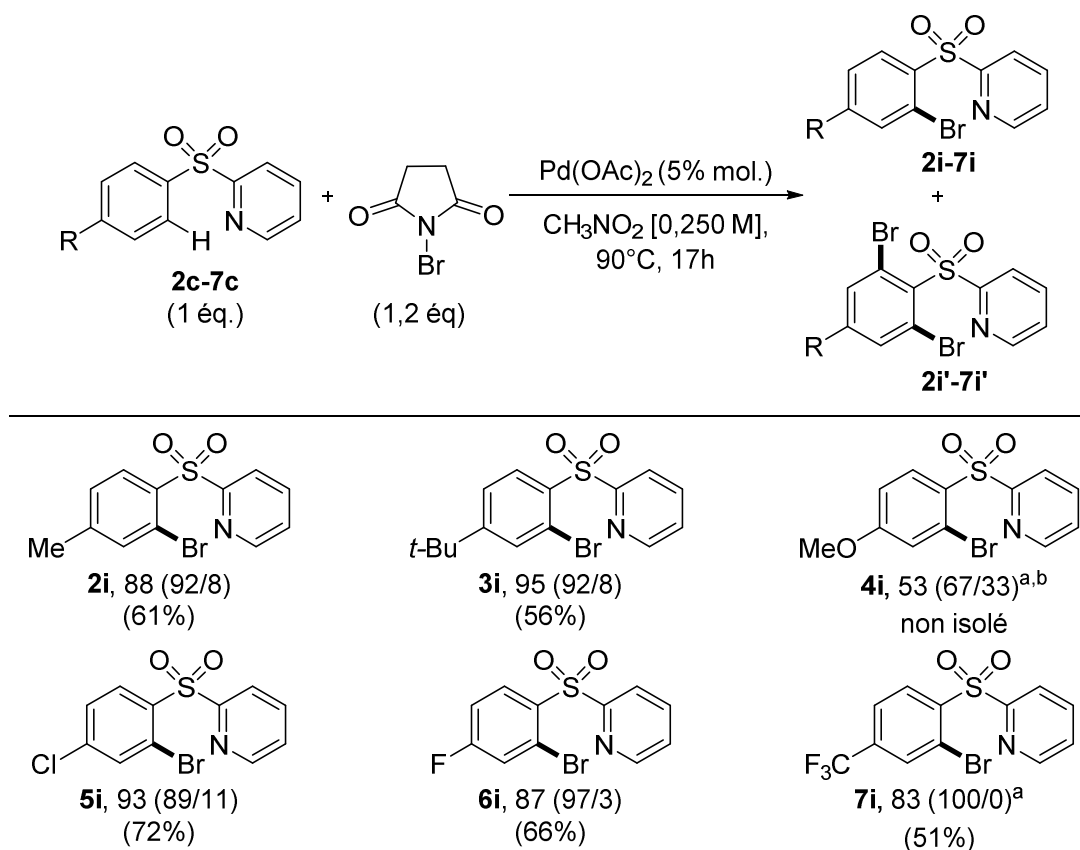
## 2. Développement de la réaction

Les conditions déterminées utilisent 5% molaire d'acétate de palladium, 1,2 équivalent de NBS dans du nitrométhane chauffé à  $90^\circ\text{C}$  pendant 17 h. Un développement de la réaction a donc été effectué avec des aryles portant des substituants *ortho*, *mé*ta et *para*. Ensuite, plusieurs groupements directeurs ont été testés.

### a. Substituants en position para

La bromation sur des aryles portant des substituants *para* a d'abord été testée (Tableau 17).

Tableau 17 : bromation d'aryles substitués en position *para* (conversion RMN (ratio *i/i'*, rendement isolé))



<sup>a</sup> Pd(OAc)<sub>2</sub> (10% mol.), NBS (3 éq.), 110 °C

<sup>b</sup> Purification difficile

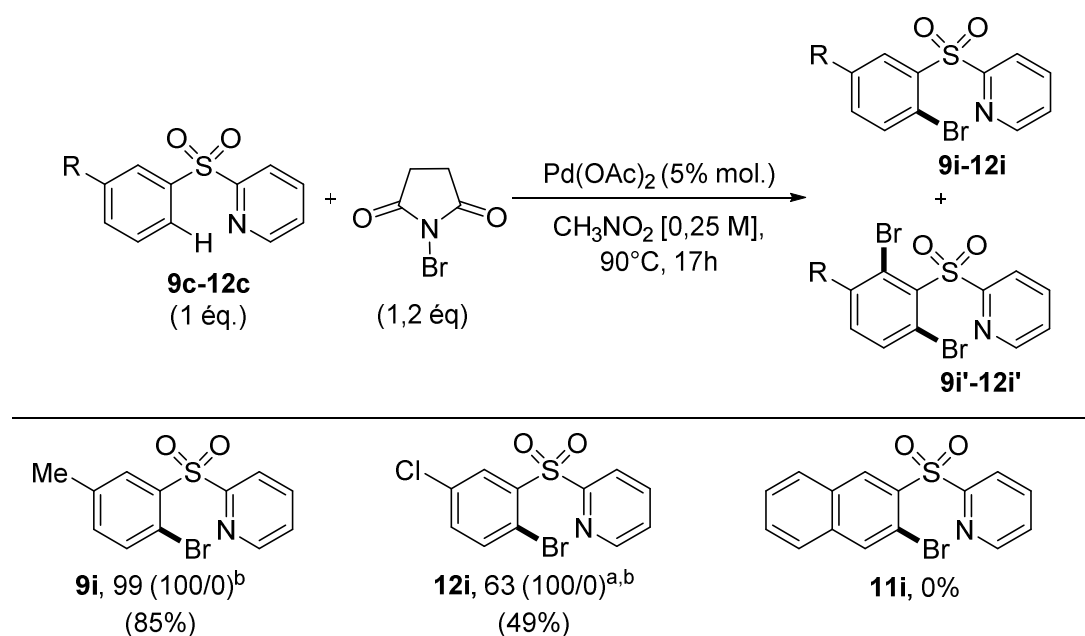
Les substituants électrodonneurs méthyle et *t*-butyle sont tolérés et donnent de très bonnes conversions en molécules **2i** et **3i** respectivement de 88% et 95% avec un ratio mono/dihalogénéation de 92/8. Le substrat et les produits obtenus ont des R<sub>f</sub> très proches sur CCM de silice. Un produit isolé pur après purification engendre une perte de rendement isolé. Les molécules **2i** et **3i** ont donc été isolées avec des rendements de 61% et 56%. Le groupement méthoxy ne permet pas d'obtenir une conversion satisfaisante même en augmentant la quantité de réactif. De plus la sélectivité mono/dibromation est plus faible ce qui a augmenté les difficultés de purification. Des groupements halogène sont tolérés tels que le chlore et le fluor permettant d'avoir des rendements isolés en **5i** et **6i** de respectivement

72% et 66%. Le ratio mono/dibromation est meilleur avec l'atome de fluor (97/3). À noter que l'insertion d'un palladium sur les liaisons C–Cl et C–F n'a pas été observée. Un groupement très électroattracteur comme le CF<sub>3</sub> sur l'aryle nous a obligé à augmenter la quantité de réactif à 10% molaire de Pd(OAc)<sub>2</sub> et 3 équivalents de NBS à une température de 110 °C. Ces conditions donnent une sélectivité complète en monobromation. La conversion en **7i** est de 83%, mais le rendement après purification chute à 51%.

### b. Substituants en position *mé*ta

Les aryles substitués en position *mé*ta ont aussi été étudiés dans les mêmes conditions que précédemment (Tableau 18).

Tableau 18 : bromation sur des aryles substitués en position *mé*ta (conversion RMN (ratio *i*/*i'*, rendement isolé))



<sup>a</sup> Pd(OAc)<sub>2</sub> (10% mol.), NBS (3 éq.), 110 °C

<sup>b</sup> Moins de 5% d'isomère de position observé

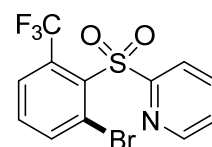
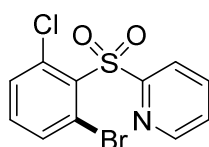
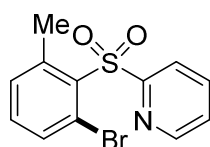
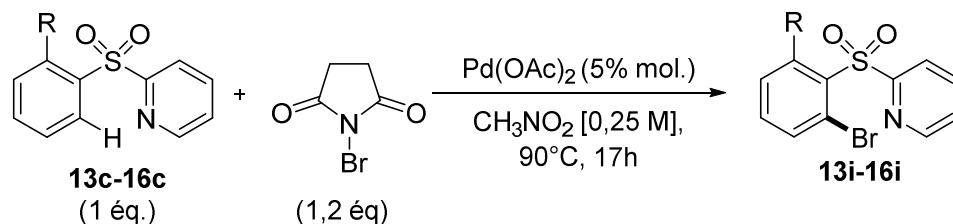
Les substrats portant un méthyle ou un chlore en position *mé*ta peuvent être halogénés pour donner les molécules **9i** et **12i**. Aucune molécule dibromée n'a été observée. Les effets électroniques ici sont assez visibles. On peut donc observer qu'un aryle riche en électrons est plus réactif qu'un aryle pauvre en électrons. En effet, un aryle substitué par un méthyle donne un rendement de 85% alors, qu'un substituant chlore nécessite une augmentation de la quantité de réactifs et une température de 110 °C, pour avoir un rendement isolé de 49%. Avec des substituants en *mé*ta, l'halogénéation se fait très majoritairement sur le carbone en

*ortho* du groupement directeur où les positions adjacentes sont les moins encombrées. La bromation d'un naphyle en position 3 ne fonctionne pas dans ces conditions.

### c. Substituants en position *ortho*

Pour finir l'étude sur les différents aryles, plusieurs substituants en position *ortho* ont été halogénés (Tableau 19).

Tableau 19 : bromation sur des aryles substitués en position *ortho* (conversion RMN (ratio *i/i'*, rendement isolé))



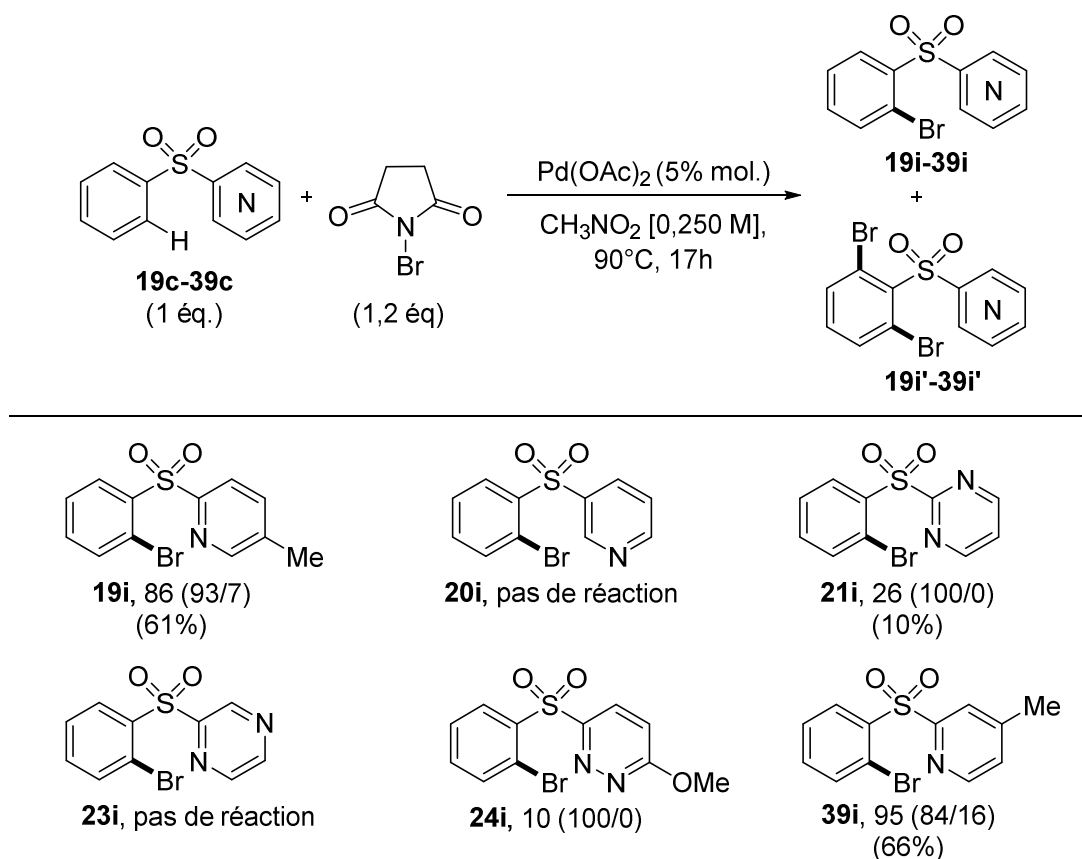
<sup>a</sup> Pd(OAc)<sub>2</sub> (10% mol.), NBS (3 \u00e9q.), 110 °C

Un aryle riche en \u00e9lectrons par un m\u00e9thyle va permettre une conversion en **13i** de 90% et un rendement isol\u00e9 de 69%. Un aryle substitu\u00e9 par un chlore n\u00e9cessite l\u00e0 aussi une augmentation en quantit\u00e9 de r\u00e9actifs et une temp\u00e9rature de 110 °C, permettant d'avoir une conversion de 91% en **15i** et un rendement plus faible, \u00e0 cause de la purification, de 57%. L'utilisation de 10% molaire d'ac\u00e9tate de palladium n'impacte pas le rendement d'un aryle substitu\u00e9 par un trifluorom\u00e9thyle pour donner **16i**. La bromation est plus faible lorsque l'aryle est pauvre en \u00e9lectrons et donne un rendement de 33%.

#### d. Groupements directeurs différents

D'autres hétérocycles azotés ont été utilisés en tant que groupement directeur (Tableau 20).

Tableau 20 : bromation avec différents groupements directeurs (conversion RMN (ratio i/i', rendement isolé))



Une pyridine portant un méthyle en position 5 permet d'obtenir une conversion en **19i** de 86% et un ratio mono/dibromation de (93/7). Le rendement après purification est de 61%. Un méthyle en position 4 sur la pyridine rend le substrat plus réactif vis-à-vis de la bromation. En effet, la sélectivité de la mono/dibromation est plus faible avec un ratio de 84/16. La conversion est de 95% en molécule **39i** mais le rendement isolé chute à 66% après purification sur silice. Lorsque la sulfone est en position 3 de la pyridine, la conversion du substrat est nulle et ne permet donc pas d'obtenir la molécule **20i**. Ce résultat permet de constater que l'azote de l'hétérocycle est très important pour l'activation C–H en position *ortho*. Les hétérocycles diazotés conduisent à de très faible ou à aucune conversion en **21i**, **23i** et **24i**. Deux hypothèses sont possibles. La première est que le palladium se coordonne au deuxième atome d'azote et non à l'azote proche de la position *ortho* de l'aryle dans le cas

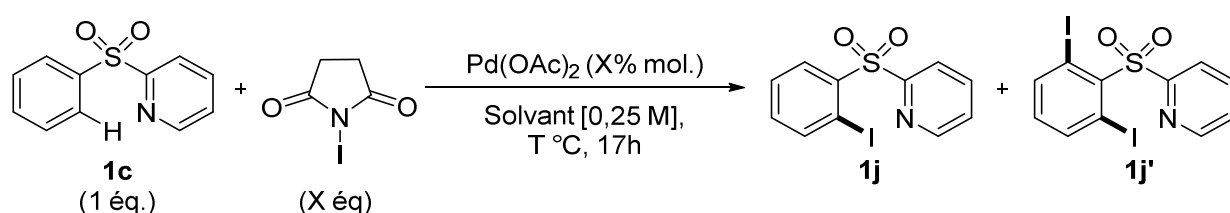
d'une pyrazine ou d'une pyridazine. La seconde possibilité est le trop fort appauvrissement en électrons du groupement directeur qui diminue la capacité de l'azote à se coordonner au catalyseur.

## II. Iodation

### 1. Détermination des conditions

Une adaptation des conditions était nécessaire pour l'iodation par rapport aux conditions de bromation (Tableau 21).

Tableau 21 : étude de la réaction de iodation (rendement RMN)



Entrée	[Pd] (% mol.)	NIS (éq.)	Solvant	T °C	Conversion		
					(%)	<b>1j</b> (%)	<b>1j'</b> (%)
<b>1</b>	5	1,2	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	90	3	3	0
<b>2</b>	5	1,2	AcOH	110	96	88	8
<b>3</b>	5	3	AcOH	110	100	50	50
<b>4</b>	5	2	AcOH	90	100	75	25
<b>5</b>	5	1,5	AcOH	90	63	53	10

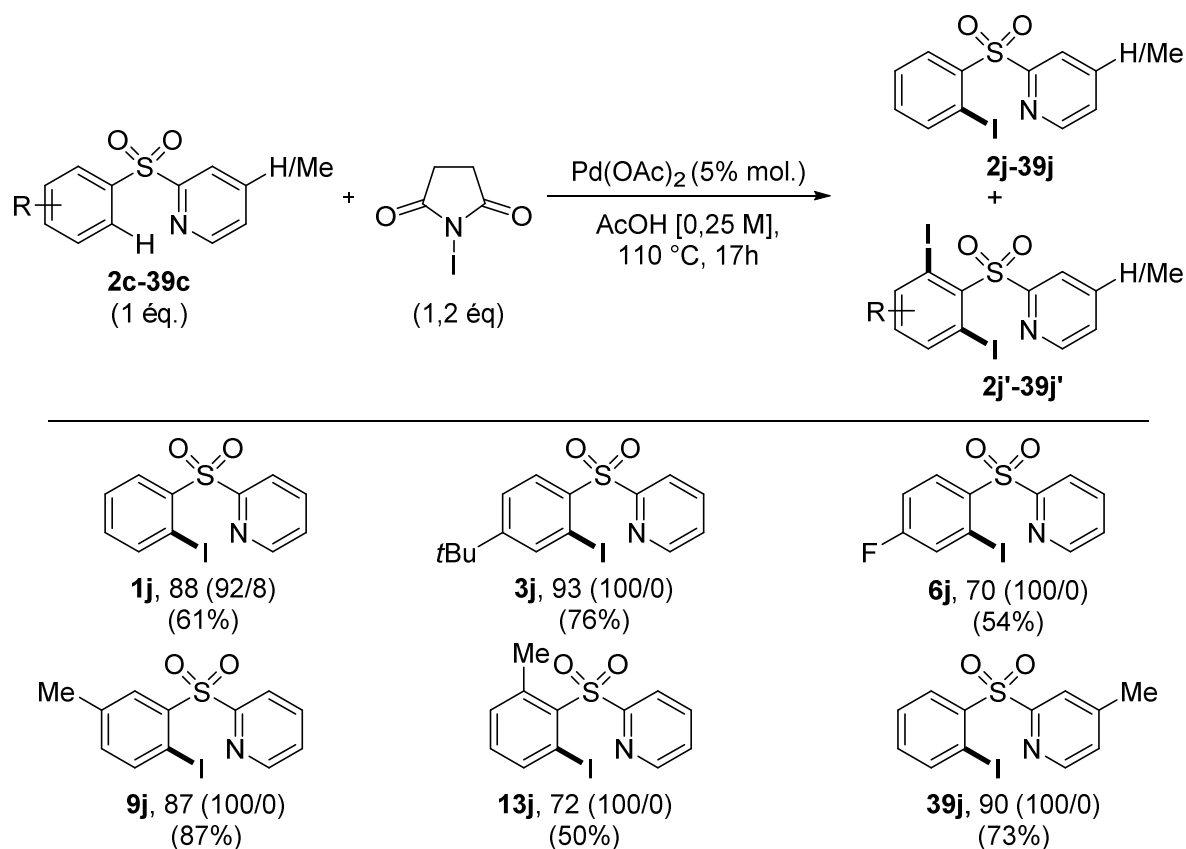
Les conditions de bromation avec 5% molaire d'acétate de palladium et 1,2 équivalent d'agent d'iodation NIS fournissent une très faible conversion en **1j** (entrée **1**). L'utilisation d'acide acétique peut potentiellement augmenter la réactivité du système catalytique. En effet, avec l'acide acétique à 110 °C, la conversion en molécule monoiodée est de 88% (entrée **2**). Avec 10% molaire d'acétate d'éthyle et 3 équivalents de NIS, la réaction tend plus vers la formation de la molécule diiodée **1j'**. (entrée **3**) Des essais de diminution de température à 90 °C ont été faits. Avec 2 équivalents de NIS, la molécule issue de la diiodation **1j'** est formée à hauteur de 25%. Une diminution de la quantité de NIS à 1,5 équivalent fait chuter fortement la conversion en molécule **1j** avec 53%. Les conditions permettant une bonne

conversion en **1j** sont donc l'utilisation de 5% molaire d'acétate de palladium et de 1,2 équivalent en NIS dans l'acide acétique à 110 °C.

## 2. Développement de la réaction

Ces conditions de réactions ont été appliquées sur quelques sulfones afin d'obtenir des molécules iodées (Tableau 22).

Tableau 22 : développement de la réaction pour la iodation (conversion RMN (ratio j/j', rendement isolé))



L'iodation d'un phényle permet d'avoir la molécule iodée **1j** avec un rendement isolé de 61%. À noter que 8% de molécule diiodée sont formés durant la réaction. Un aryle substitué en position *para* par un groupement donneur d'électrons comme le *t*-butyle va conduire à une conversion de 93% et un ratio mono/diiodation de (100/0). La molécule iodée **3j** est isolée avec un rendement de 76%. Comme pour la bromation, la réactivité diminue avec un aryle appauvri en électrons par un atome de fluor en position *para*. Malgré une sélectivité de 100% pour la monoiodation, la conversion en molécule **6j** est de 70% et le rendement après purification de 54%. Avec un méthyle en position *mé*ta, l'iodation se fait exclusivement



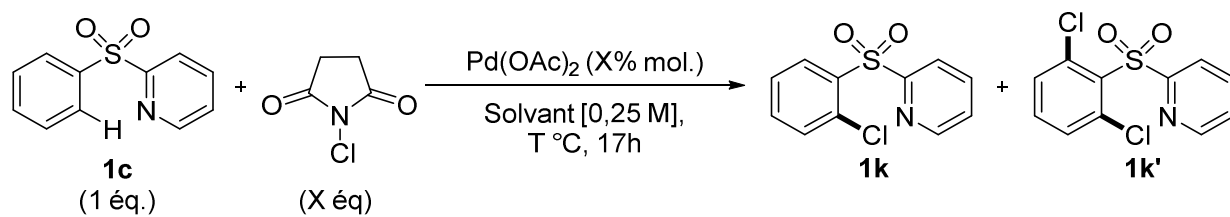
sur la liaison C–H *ortho* au groupement directeur où les carbones voisins sont les moins encombrés. Ici la purification sur silice s'effectue sans perte de produit et permet un rendement isolé de 87%. Lorsque le méthyle est en position *ortho*, la conversion en **13j** est un peu plus faible (72%). Après purification, le produit est obtenu avec un rendement de 50%. L'iodation avec une pyridine portant un méthyle en position 4 donne un bon rendement de 73% en **39j**.

### III. Chloration

#### 1. Détermination des conditions

Concernant la chloration des 2-(arylsulfonyl)pyridine, une adaptation des conditions de réactions a aussi été nécessaire (Tableau 23).

Tableau 23 : développement de la réaction de chloration



Entrée	[Pd] (% mol.)	NCS (éq.)	Solvant	T °C	Conversion		
					(%)	<b>1k</b> (%)	<b>1k'</b> (%)
<b>1</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5)	NCS (1,2)	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	90	2	2	0
<b>2</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5)	NCS (1,5)	AcOH	90	26	19	7
<b>3</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5)	NCS (2)	AcOH	90	24	24	0
<b>4</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5)	NCS (1,2)	AcOH	110	70	60	10
<b>5</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (10)	NCS (3)	AcOH	110	86	76	10

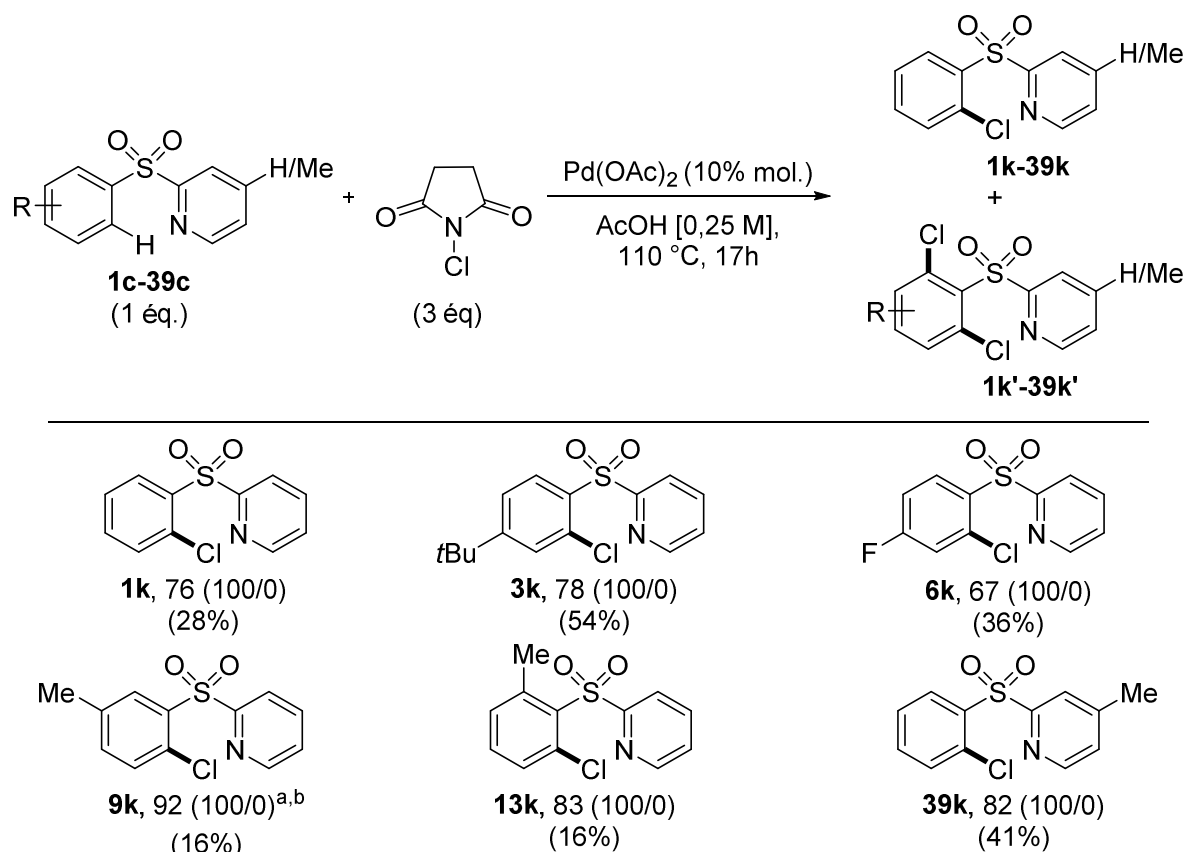
Les conditions de bromation dans le nitrométhane appliquées à la chloration ne permettent pas la formation de la molécule chlorée **1k** (entrée **1**). Un changement de solvant avec l'acide acétique et une augmentation en quantité de NCS à 1,5 et 2 équivalents donnent de faibles conversions en **1k**, de respectivement 19% et 24% (entrées **2** et **3**). Avec une augmentation de température à 110 °C et 1,2 équivalent de NCS, la conversion est améliorée à 60%. La molécule **1k** issue de la dichloration est présente avec 10% de conversion dans ces

conditions. C'est avec l'augmentation à 10% molaire d'acétate de palladium et 3 équivalents de NCS dans l'acide acétique à 110 °C que la conversion est la meilleure avec 76%.

## 2. Développement de la réaction

Un développement de la réaction concernant la monochloration a été effectué sur quelques molécules (Tableau 24).

Tableau 24 : développement de la réaction de chloration (conversion RMN (ratio k/k', rendement isolé))



<sup>a</sup> 15% de l'isomère de position détecté

<sup>b</sup> 10% d'un produit secondaire détecté après purification

La conversion est de 76% lors de la chloration d'un phényle dans ces conditions. Mais la purification sur colonne de silice fait chuter drastiquement le rendement de la molécule **1k** à 28%. Cette diminution est due à la séparation difficile du substrat et du produit chloré. Un aryle riche en électrons par un groupement *t*-butyle en position *para* donne la molécule **3k** avec un rendement de 54%. Un aryle pauvre en électrons avec un atome de fluor diminue le rendement isolé à 36% en molécule **6k**. Lorsque l'aryle est substitué par un substituant

méthyle en position *mé*ta, la chloration se fait majoritairement sur la position où les carbones voisins sont les moins encombrés. Mais, une part plus importante d'halogénéation du côté du substituant a été détectée (15%) lors de la chloration comparée à la bromation et l'iodation, ceci possiblement en raison de la taille de l'atome de chlore qui est moindre. Le rendement isolé est là aussi faible avec un rendement de 16% en molécule **9k**. Un aryle substitué en position *ortho* par un substituant méthyle offre une bonne conversion en molécule **13k** mais là aussi la purification fait chuter le rendement isolé à 16%. Une pyridine portant un méthyle en position 4 fournit un rendement en molécule **39k** de 41%. À noter qu'aucune molécule issue de la dichloration n'a été observée.

## IV. Fluoration

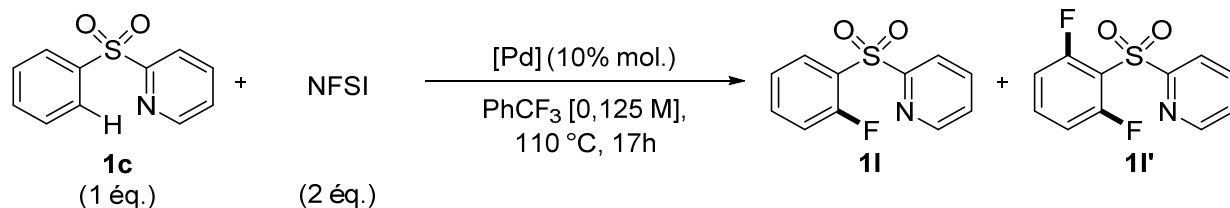
### 1. Détermination des conditions

La fluoration nécessite des conditions très différentes par rapport à la bromation, l'iodation et la chloration. Une détermination complète des conditions était donc nécessaire pour la fluoration.

#### a. Étude sur le choix du catalyseur palladium

La détermination des conditions a débuté par l'évaluation de l'impact de différents catalyseurs avec une charge de palladium de 10% molaire. Le réactif de fluoration utilisé est le *N*-fluorobenzènesulfonimide (2 éq.) dans le trifluorométhylbenzène à 110 °C comme précédemment utilisé au sein du laboratoire pour la fluoration d'arylpyrazole et d'aryltétrazines (Tableau 25).<sup>7,9,11</sup>

Tableau 25: étude sur le choix du catalyseur (conversion RMN)



Entrée	[Pd] (% mol.)	conversion (%)	1l (%)	1l' (%)
1	-	0	0	0
2	Pd(dba) <sub>2</sub> (10)	37	37	0
3	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	38	38	0
4 <sup>a</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (10)	67	52	0

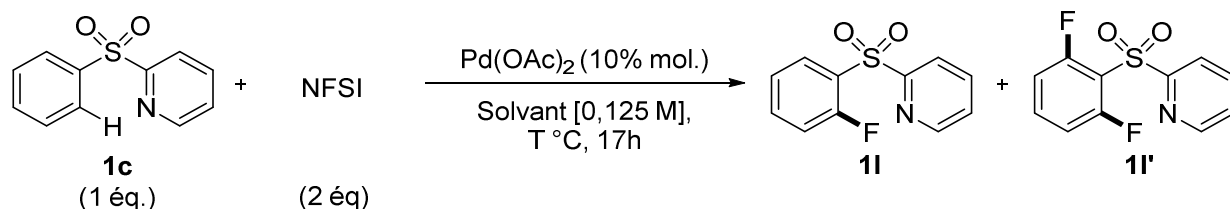
<sup>a</sup> 15% d'acétylation observé

Sans catalyseur, aucune trace de fluoration n'est détectée (entrée 1). L'utilisation de Pd<sup>0</sup> ne permet pas de dépasser 38% de conversion en molécule 1l (entrées 2 et 3). L'utilisation d'acétate de palladium permet d'avoir 52% de molécule monofluorée malgré les 15% de sous-produit acétylé observé (entrée 4).

### b. Étude sur le choix du solvant

L'acétate de palladium étant le meilleur catalyseur, l'amélioration des conditions s'est donc tournée vers le choix du solvant (Tableau 26).

Tableau 26 : étude sur le choix du solvant (conversion RMN)



Entrée	solvant	T (°C)	conversion (%)	1l (%)	1l' (%)
1	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	110	17	17	0
2 <sup>a,b</sup>	AcOH	110	100	0	0
3 <sup>b</sup>	EtOAc	80	63	44	0
4 <sup>b</sup>	DCE	80	24	6	0
5 <sup>b</sup>	PhCF <sub>3</sub>	110	67	52	0

<sup>a</sup> 80% d'un produit secondaire non déterminé

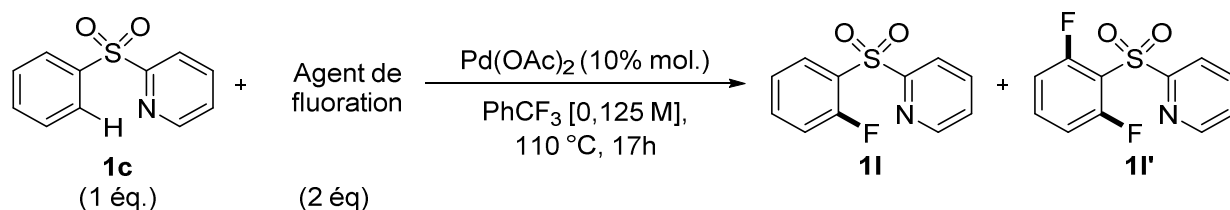
<sup>b</sup> 10 à 20% d'acétylation observé

Le nitrométhane utilisé pour la bromation de liaisons *ortho*-C–H sur les 2-(arylsulfonyl)pyridines ne permet pas une bonne conversion en produit fluoré **11** (entrée **1**). L'utilisation d'acide acétique qui permet l'iodation et la chloration de ces composés ne conduit pas non plus à cette molécule (entrée **2**). L'acétate d'éthyle utilisé par Xu and coll.,<sup>44</sup> pour fluorer des motifs 2-(aryloxy)pyridine permet en effet de former le produit souhaité avec une conversion de 44% (entrée **3**). Un solvant chloré comme le dichloroéthane n'est pas non plus le plus intéressant pour ce type de réaction (entrée **4**). Le trifluorométhylbenzène est donc le solvant le plus pertinent puisqu'il conduit à une conversion en produit fluoré **11** de 52%.

### c. Étude sur le choix de l'agent de fluoration

Plusieurs agents de fluoration électrophiles ont été testés afin d'optimiser la réaction (Tableau 27). Parmi tous les réactifs de fluoration ayant été testés, seul le NFSI a conduit à une conversion satisfaisante (entrée **1**). En effet, le selectfluor® et les différents *N*-fluoropyridinium ne sont pas ou très peu réactifs dans ces conditions (entrées **2** à **5**).

Tableau 27 : choix du réactif de fluoration (conversion RMN)



Entrée	Agent de fluoration	conversion		
		(%)	<b>11</b> (%)	<b>11'</b> (%)
<b>1<sup>b</sup></b>	NFSI	67	52	0
<b>2</b>	Selectfluor	0	0	0
<b>3<sup>a</sup></b>	PyF.BF <sub>4</sub>	8	3	0
<b>4</b>	Me <sub>3</sub> PyF.BF <sub>4</sub>	0	0	0
<b>5<sup>b</sup></b>	Me <sub>3</sub> PyF.OTf	17	7	0

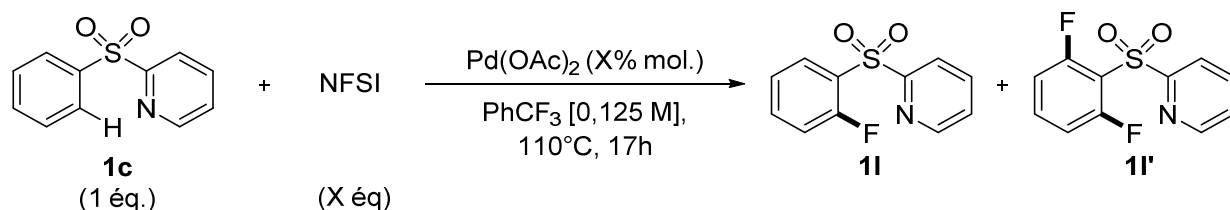
<sup>a</sup> 5% d'acétoxylation observé

<sup>b</sup> 10% d'acétoxylation observé

### d. Étude sur la quantité de NFSI et de Pd(OAc)<sub>2</sub>

Pour finir, des changements en quantité de réactifs ont été effectués afin d'obtenir les conditions optimales pour la fluoration (Tableau 28).

Tableau 28 : étude sur la quantité de NFSI et de Pd(OAc)<sub>2</sub> (conversion RMN)



Entrée	Pd(OAc) <sub>2</sub>	NFSI (éq.)	conversion (%)	11 (%)	11' (%)
1 <sup>a</sup>	10	2	67	52	0
2 <sup>a</sup>	10	3	61	57	0
3 <sup>a</sup>	10	4	81	78	0
4	5	4	88	88	0
5 <sup>b</sup>	20	2	62	42	0

<sup>a</sup> 2-5% d'acétoxylation observé

<sup>b</sup> 20% d'acétoxylation observé

Avec 10% molaire d'acétate de palladium, une augmentation de l'équivalence en NFSI à 3 augmente très légèrement la conversion en produit fluoré **11** de 57% (entrée **2**). Une plus nette amélioration a été constatée lorsque 4 équivalents de NFSI sont utilisés offrant une conversion en **11** de 78%. La diminution de la quantité d'acétate de palladium à 5% molaire conduit à une meilleure conversion de 88%. La quantité de produit acétoxylé est nulle dans ces conditions (entrée **4**). À l'inverse, une augmentation en catalyseur à 20% molaire favorise la formation de liaisons C–OAc (entrée **5**).

## 2. Développement de la réaction

Durant cette détermination des conditions, aucune trace de difluoration n'a été observée. Les conditions optimales trouvées pour la fluoration sont donc l'utilisation de 4 équivalents de NFSI et de 5% molaire d'acétate de palladium dans le NFSI à 110 °C, pendant 17 h. Cependant, un problème est arrivé lors de la purification (Schéma 150).

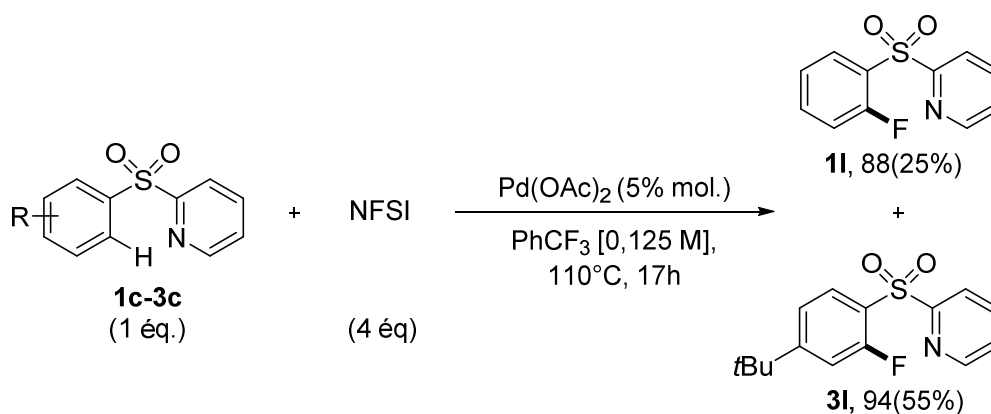


Schéma 150 : fluoration de liaisons C–H d'aryle dirigée par le groupement 2-sulfonylpyridine

La fluoration du phényle conduit à une bonne conversion de 88%. Mais, après purification, 25% de produit isolé sont récupérés. Avec un substituant donneur d'électrons en position *para* comme le *t*-butyle, la conversion est améliorée à 94%, mais là aussi le rendement isolé chute à 55%. À noter que 6% de conversion en produit difluoré ont été détectés sur cette réaction, montrant comme précédemment qu'un aryle riche en électrons est plus réactif. Les substrats de départ ont des R<sub>f</sub> très proches sur CCM par rapport à leur analogue fluoré. De plus, la quantité importante de NFSI utilisée est problématique lors de la purification. Des lavages basiques (eau + Et<sub>3</sub>N) permettant d'enlever le NFSI, effectués auparavant sur les travaux de fluoration d'arylpyrazole,<sup>7</sup> ont été testés, suivi par une purification sur colonne de silice qui a conduit à un rendement isolé encore insatisfaisant de 36%.

Des séparations sur HPLC préparative (éluant acétonitrile/eau) ont aussi été testées au sein de notre laboratoire mais aussi avec l'aide du matériel d'Inventiva Pharma. Mais, les résultats restent médiocres avec des rendements isolés de 20-25%. Une meilleure analyse des conversions RMN doit être effectuée avec des étalons internes afin d'être plus précise sur les résultats. De plus, des conditions plus efficaces de purification sont à travailler.

Une analyse par diffraction au rayon X a été effectuée afin de vérifier la position activée sur l'aryle (Schéma 151). Sur cette structure, nous pouvons observer que la liaison C–F est bien située en position *ortho* du groupement directeur. Elle se positionne à l'opposé de l'azote de la pyridine. On peut observer ici la conformation que présente cette molécule avec son soufre tétravalent.

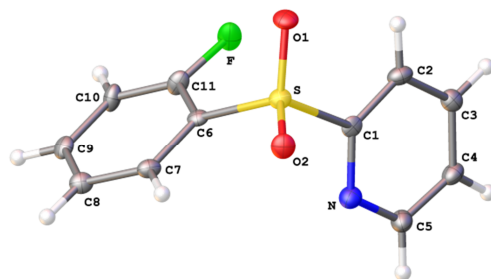


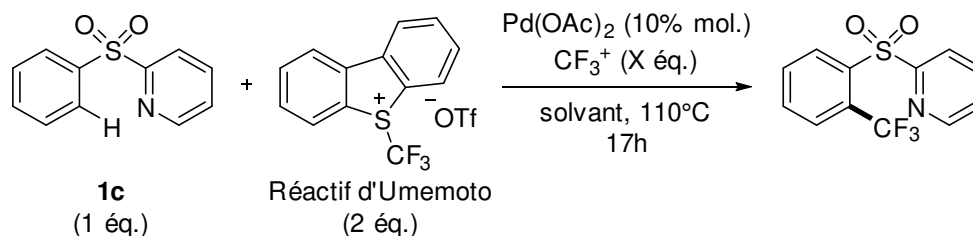
Schéma 151 : structure RX de la molécule 11

## V. Extension au groupement CF<sub>3</sub>

Comme la fluoration n'était pas satisfaisante avec nos conditions, le couplage C–C d'un groupement trifluorométhyle en position *ortho* a été testé afin d'obtenir des molécules fluorées.

Le réactif d'Umemoto a déjà été utilisé pour la trifluorométhylation avec l'activation C–H catalysée au palladium. Des alypyridines et des arylpyrimides<sup>59</sup> ainsi que des acétanilides<sup>60</sup> ont pu être fonctionnalisées avec ce réactif. Une première approche sur la trifluorométhylation a donc été testée sur la 2-(phénylesulfonyl)pyridine (Tableau 29).

Tableau 29 : Essais de trifluorométhylation



Entrée	solvant	Conv.(%)
1	PhCF <sub>3</sub>	0
2	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	0

Les conditions de fluoration et de bromation ont été testées avec le trifluorométhylbenzène et le nitrométhane comme solvant et une température de 110 °C. Ces premiers résultats n'ont pas été concluants puisqu'aucune conversion n'a été observée. La bibliographie mentionne l'utilisation d'un oxydant comme l'acétate de cuivre et d'un co-solvant comme l'acide

<sup>59</sup> Wang, X.; Truesdale, L.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3648.

<sup>60</sup> Zhang, L.-S.; Chen, K.; Chen, G.; Li, B.-J.; Luo, S.; Guo, Q.-Y.; Wei, J.-B.; Shi, Z.-J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 10.



pivalique ou de l'acide trifluoroacétique.<sup>59-60</sup> L'usage de ces réactifs serait donc à utiliser pour de futures investigations.

## VI. Dihalogénéation

Il est possible d'accéder à la dibromation en augmentant la quantité de NBS à 3 équivalents et la température à 110 °C, lorsque la pyridine porte un méthyle en position 4 pour avoir la molécule **39i'** avec 83% de rendement (Schéma 152).

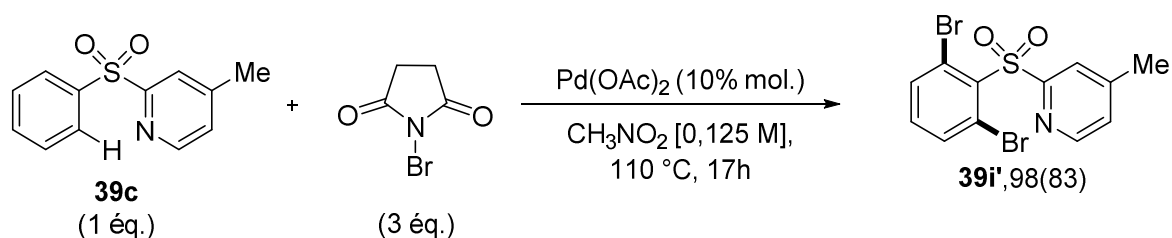


Schéma 152 : dibromation de la 2-(arylsulfonyl)-4-méthyle-pyridine

Lorsqu'un aryle est enrichi en électrons par un méthyle et que la pyridine ne porte pas de substituant, le remplacement du nitrométhane par l'acide acétique est nécessaire. (Schéma 153 ; équation 1) Il permet d'obtenir la molécule dibromée **2i'** avec un rendement de 57%. L'iodation avec le groupement directeur 4-méthylpyridine nécessite aussi de l'acide acétique comme solvant (Schéma 153 ; équation 2). La conversion de 46% reste modeste pour un rendement isolé en **39j'** de 31%.

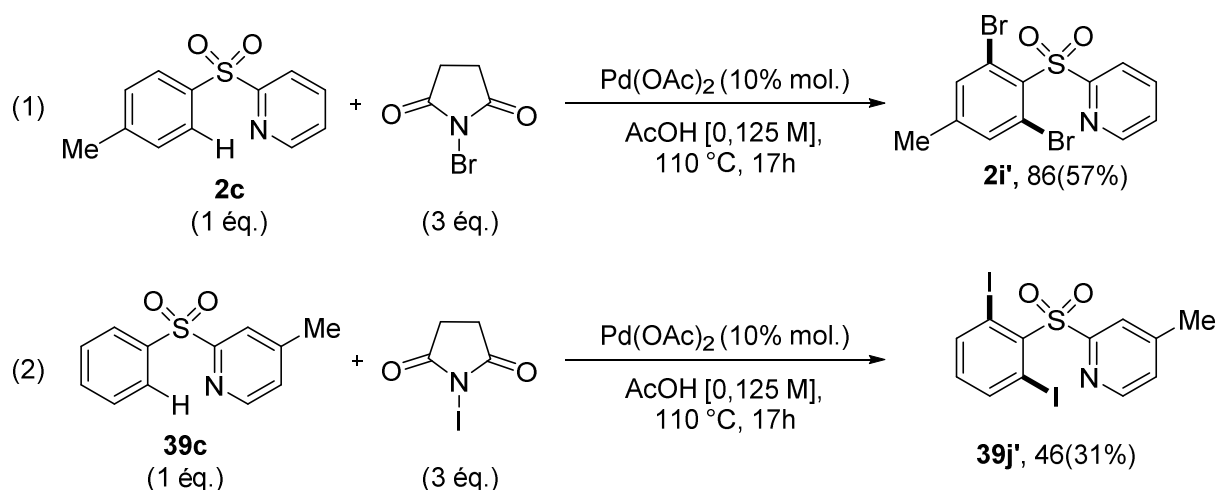
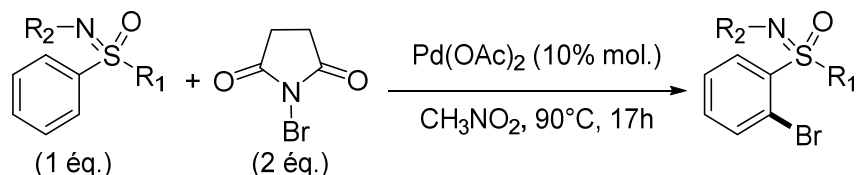


Schéma 153 : dibromation de 2-(arylsulfonyl)pyridine

## VII. Bromation de sulfoximine

Les sulfoximines synthétisées dans le chapitre 2 ont été mises en réaction avec les conditions de bromation déterminée précédemment (Tableau 30).

Tableau 30 : bromation des sulfoximines



Entrée	Molécule/rendement	Entrée	Molécule/rendement
1	 0%	5	 0%
2	 0%	6	 0%
3	 0%	7 <sup>a</sup>	 0%
4	 0%	8	 0%

<sup>a</sup> AcOH au lieu du nitrométhane

Les conditions ne montrent aucune réactivité pour la bromation. Aucune condition permettant la bromation n'a donc été trouvée pour le moment. Dans la bibliographie, l'équipe

de Bolm a montré beaucoup d'exemple sur la formation de liaisons C–C,<sup>61</sup> ou C–N,<sup>62</sup> à partir de liaisons C–H d'aryle dirigées par l'azote de la sulfoximine. Cette équipe a aussi travaillé sur la formation de liaison C–Br et C–I de liaisons C–H d'aryle (Schéma 154).<sup>63</sup>

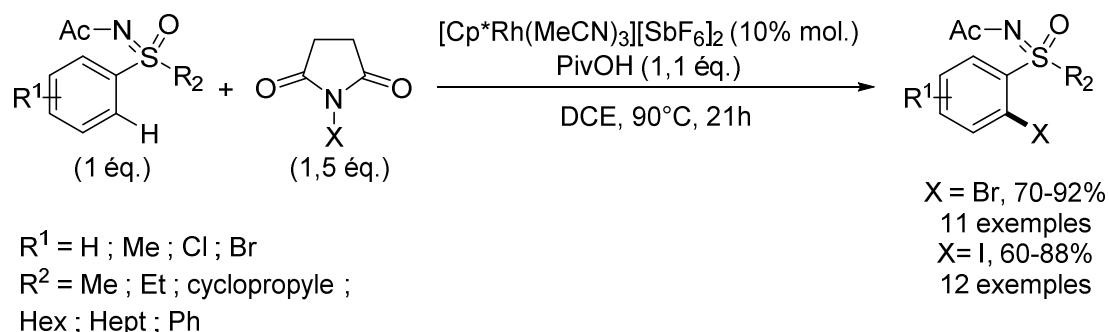


Schéma 154 : halogénéation d'aryles avec comme groupement directeur la sulfoximine

La catalyse au rhodium est utilisée pour une telle réaction. Les agents d'halogénéation utilisés sont des *N*-halosuccinimides. Ces conditions permettent donc la bromation et l'iodation des aryles avec de bons rendements. Des groupements donneurs et attracteurs sont tolérés. Des groupements alkyles et un phényle en position  $R^2$  n'ont pas d'impact sur l'halogénéation. Mais, aucun hétérocycle n'a été montré comme exemple.

Pour nos conditions d'halogénéation, les perspectives pouvant être envisagées sont l'ajout d'additif acide pour augmenter la réactivité des réactifs. De plus, un test de différents solvants peut être effectué.

## VIII. Collaboration avec Inventiva

Quelques molécules intéressantes pour Inventiva ont été envoyées au sein de leur laboratoire. Le but étant d'effectuer des tests sur leur solubilité, leur pureté, leur caractère hydrophile/hydrophobe et sur leur nombre de liaisons hydrogène donneurs et accepteurs afin d'introduire ces molécules dans leur chimiothèque. Une chimiothèque est une banque de données de fragments de molécules pouvant être utilisés lors de tests pharmacologiques sur des cibles choisies.

<sup>61</sup> a) Dong, W.; Wang, L.; Parthasarathy, K.; Pan, F.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11573 ; b) Cheng, Y.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12349 ; c) Wen, J.; Cheng, H.; Raabe, G.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6020 ; d) Wen, J.; Tiwari, D. P.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1706.

<sup>62</sup> Cheng, Y.; Dong, W.; Wang, H.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 10821.

<sup>63</sup> Cheng, Y.; Dong, W.; Parthasarathy, K.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 726

La première batterie de tests est la suivante. Les tests de solubilité s'effectuent dans le DMSO-d<sub>6</sub> et D<sub>2</sub>O, et doivent être obligatoirement supérieurs ou égaux à 300 µM. La pureté se mesure avec l'UPLC (Ultra Performance Liquid Chromatography). Elle doit être supérieure à 90% avec aucune impureté ne dépassant pas les 5%. Quelques molécules ont donc été testées pour être intégrées à la chimiothèque d'Inventiva (Schéma 155).

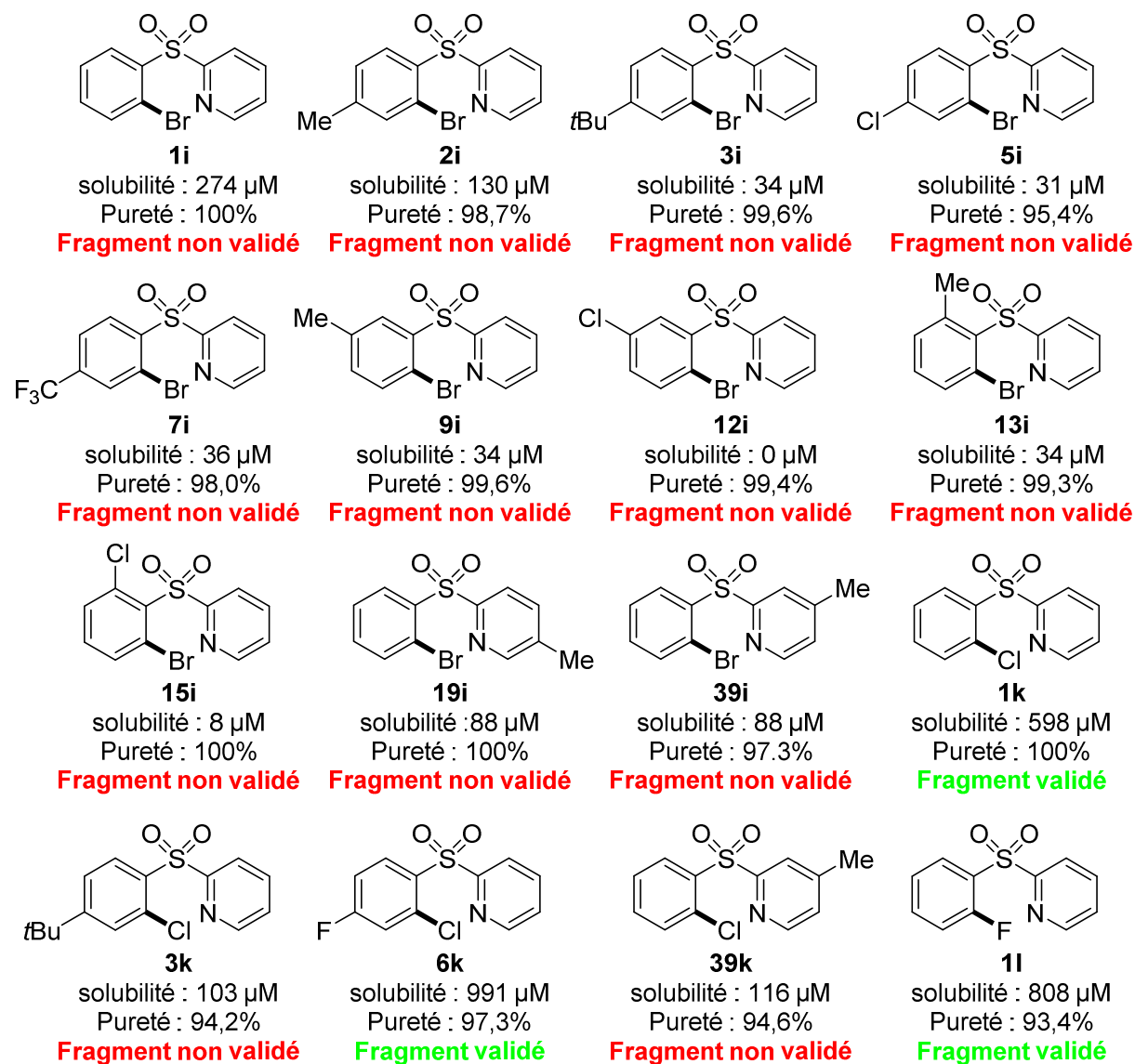


Schéma 155 : molécules testées pour intégrer la chimiothèque d'Inventiva

Les molécules bromées (**i**) et iodées (**j**) ne rentrent pas dans les critères de sélection car leur solubilité est inférieure à 300 µM. Les molécules chlorées **1k** et **6k** possèdent une solubilité de respectivement 598 µM et 991 µM et ont donc été validées, de même que la

molécule fluorée **1l** avec une solubilité de 808  $\mu\text{M}$ . Ainsi, pour ce type de molécule 2-(arylsulfonyl)pyridine, les substituants de type halogène et les substituants alkyle ont tendance à faire chuter la solubilité globale des fragments.

Les trois fragments répondant à ces caractéristiques ont ensuite été soumis à une seconde batterie de tests sur leurs propriétés. Les paramètres analysés ici sont la masse molaire qui doit être inférieure à 300 g/mol, le logP qui montre la caractéristique hydrophile ( $\log P < 0$ )/hydrophobe ( $\log P > 0$ ) du fragment qui ne doit pas dépasser 3 et le nombre de liaisons hydrogènes donneurs (HB) et accepteurs (HA) qui doivent être inférieurs ou égaux à 3. Cependant, un écart à ces règles peut être admis. Les fragments **1k**, **6k** et **1l** ont donc été testés (Schéma 156).

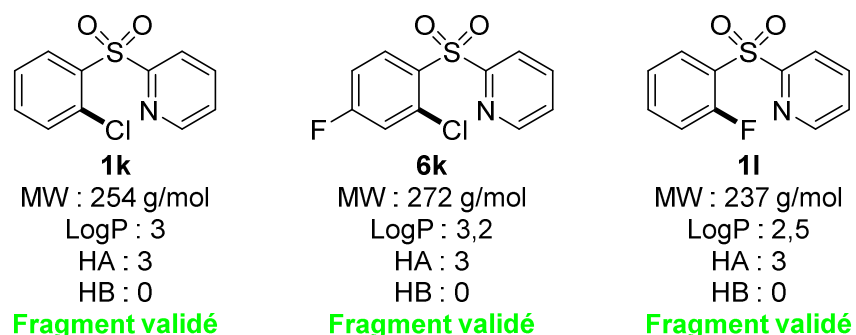


Schéma 156 : étude sur les propriétés de fragments

Les trois molécules testées valident les paramètres fixés. En effet, les masses molaires sont toutes inférieures à 300 g/mol. Les logP sont situés aux alentours de 3 et le nombre de liaisons hydrogène accepteur qui sont les deux oxygènes de la sulfone et l'azote de la pyridine est égal à 3. Les fragments ont donc été validés au final pour intégrer la chimiothèque d'Inventiva.

## IX. Valorisation par couplage de Suzuki-Miyaura

Certaines des molécules halogénées ont donc pu être valorisées en intégrant la chimiothèque d'Inventiva pharma. Nous avons également voulu montrer l'intérêt de ces produits dans les possibilités de fonctionnalisation de ces molécules avec un couplage de Suzuki-Miyaura afin d'insérer le fragment phényle (Schéma 157).<sup>11</sup> L'utilisation de 10% de  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , de 2 équivalents d'acide de phényle boronique et de 2,2 équivalents de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  dans le toluène à 120 °C pendant 17 h, permet d'obtenir la molécule **1m** avec un rendement isolé

de 48%. L'introduction de différents aryles est envisageable pour approfondir cette valorisation.

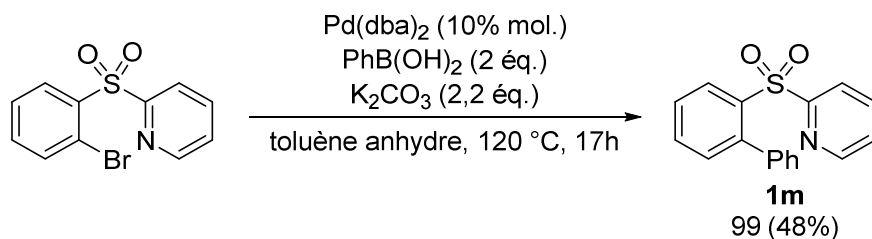
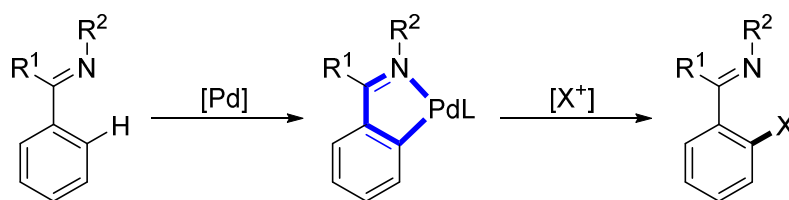


Schéma 157 : couplage de Suzuki-Miyaura sur la 2-((bis-2,6-dibromobenzènesulfonyl)pyridine

## X. Conclusion

Les halogénations *N-ortho*-dirigée effectuées au sein du laboratoire sur des arylpyrazoles ou des diaryltétrazines impliquaient des intermédiaires palladacycles à 5 atomes d'excellente réactivité.<sup>7,9,11</sup> Nous nous sommes par la suite intéressés à l'halogénéation *ortho*-dirigée par activation C–H avec des groupement directeurs induisant des intermédiaires de réaction palladacycles à 6 atomes pour lesquels la stabilité et la réactivité ont été nettement moins documentés (Schéma 158). Parmi les molécules ayant un impact biologique, les 2-(arylsulfonyl)pyridines ont éveillé notre intérêt pour l'accès à l'halogénéation sélective en position *ortho* de liaisons C–H d'aryle.

**Travaux précédents au laboratoire :**  
Groupements directeurs : pyrazole, *s*-tétrazine



**Travaux de ce chapitre :**

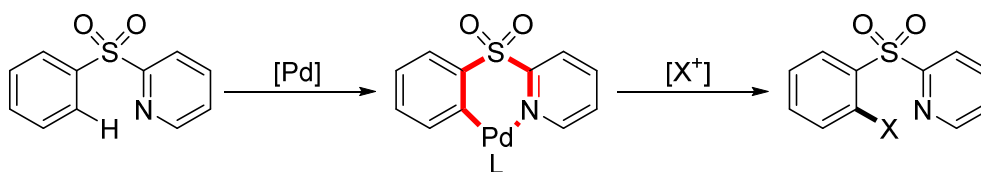


Schéma 158 : nouvelle méthode d'*ortho*-halogénations de 2-(arylsulfonyl)pyridines impliquant un palladacycle à six atomes

Parmi les quelques exemples montrant la formation de liaisons C–C et C–O, un seul article utilisant le groupement directeur 2-sulfonylpyridine a montré l’iodation et la chloration d’aryle avec la catalyse au cuivre. Nous avons développé ce type de réaction avec la catalyse au palladium.

Après quelques études sur l’impact du solvant, de l’agent d’halogénéation et du catalyseur au palladium, des conditions pour la bromation ont été trouvées. Elles utilisent 5% d’acétate de palladium et 1,2 équivalent de NBS dans le nitrométhane à 90 °C. Il est donc possible d’effectuer la bromation de différents aryyles portant des substituants donneurs et attracteurs en position *ortho*, *méta* et *para*. La monobromation est sélective par rapport à la dibromation. Cependant des groupements attracteurs sur l’aryle diminuent la réactivité et nécessitent l’augmentation des quantités de réactifs à 10% d’acétate de palladium et 3 équivalents de NBS.

La variation d’hétérocycle a montré que l’azote de la pyridine était très important pour la fonctionnalisation de la liaison C–H. En effet, lorsque la sulfone est en position 3 de la pyridine, aucune réaction n’est observée. Des hétérocycles très pauvres en électrons comme la pyrimidine, pyrazine et pyridazine ne sont pas non plus efficaces. Un hétérocycle enrichi en électrons par un méthyle en position 4 permet la dihalogénéation lorsque 10% molaire d’acétate de palladium et 3 équivalent de NBS sont utilisés.

L’iodation de telles molécules est aussi possible avec un changement de solvant et de température. L’acide acétique à 110 °C remplace le nitrométhane et permet de rendre le système plus réactif du fait que l’agent d’halogénéation NIS va être protoné. Quelques exemples d’iodation ont montré que cette réaction tolère aussi des groupements donneurs et attracteurs.

La chloration est plus difficile à mettre en œuvre. Mais, des conditions utilisant 10% molaire d’acétate de palladium et 3 équivalents de NCS dans l’acide acétique à 110°C ont permis la chloration de quelques molécules. Malgré de bonnes conversions, les purifications sur silice ont fait considérablement chuter les rendements isolés du fait d’une différence de R<sub>f</sub> entre le substrat et le produit assez proche en CCM.

La fluoration a besoin d'un système catalytique assez différent. En effet, 5% molaire d'acétate de palladium et 4 équivalents de NFSI dans le trifluorométhylbenzène à 110 °C sont utilisés. Ces conditions permettent d'obtenir une bonne conversion lorsqu'un phényle est fonctionnalisé. Mais, des problèmes de purification font chuter drastiquement les rendements. Plusieurs solutions ont été testées comme la purification sur silice après des lavages basiques du brut de réaction, des triturations et des séparations sur HPLC préparative sans succès. Des fluorations avec des étalons internes performants devraient être testées afin de vérifier le rendement des produits dans les bruts de réactions. Des essais couplage avec des motifs fluorés comme des trifluorométhyles ont été testés dans nos conditions de réactions d'halogénéation mais pour le moment sans résultat.

Concernant le mécanisme, plusieurs essais de palladation sur le motif 2-(arylsulfonyl)pyridine ont été testés dans plusieurs solvants. Mais malheureusement, aucun palladacycle n'a pu être obtenu. Comme les réactifs d'halogénéation utilisés ont des propriétés oxydantes, nous avons postulé pour le moment pour un mécanisme d'oxydation Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>IV</sup> (Schéma 159).



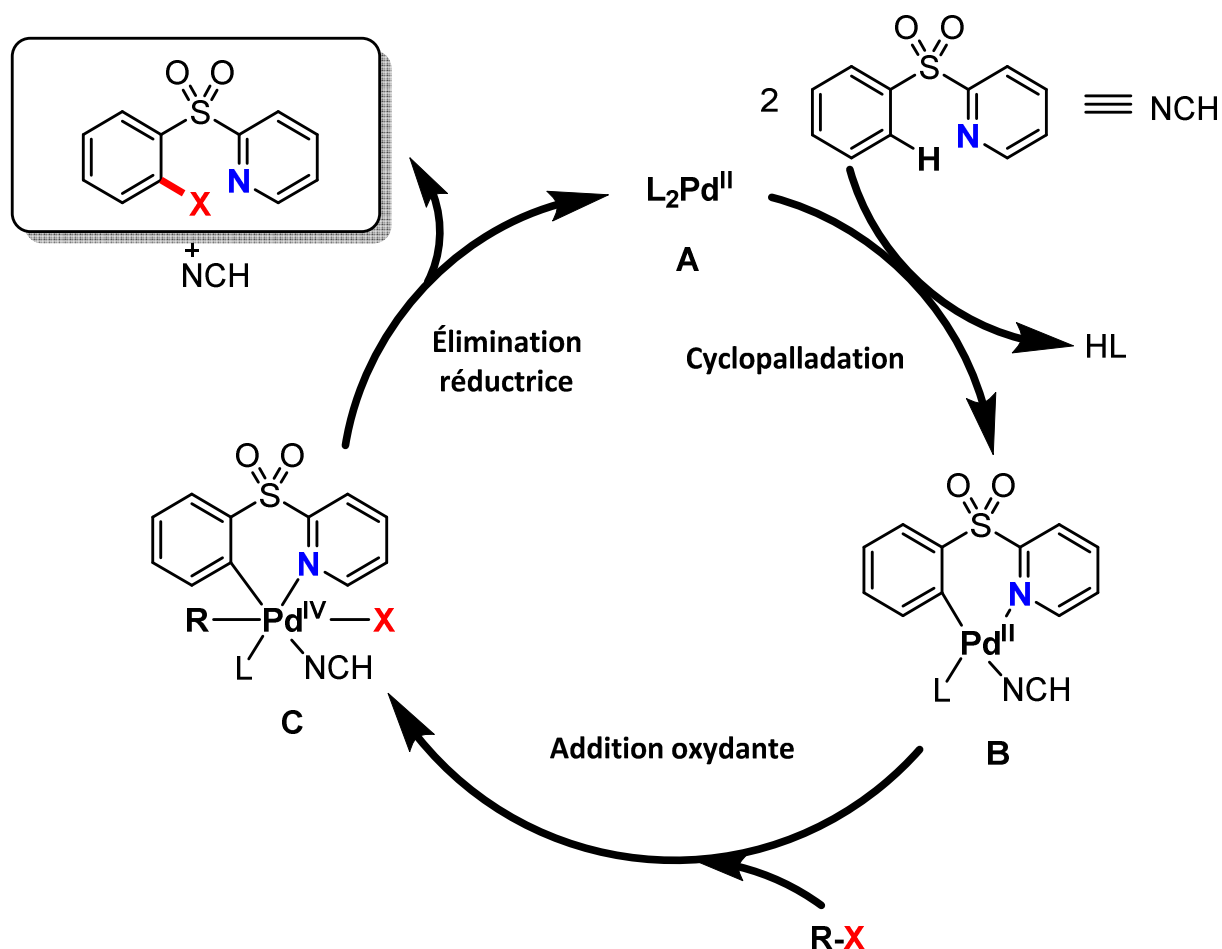


Schéma 159 : mécanisme proposé pour l'halogénéation de 2-(arylsulfonyl)pyridine

Le  $Pd^{II}$  va effectuer une palladation pour former le palladacycle **B**. Une des sulfones va simplement servir de ligand afin de former un palladium(II) tétravalent. C'est une constatation provenant des travaux mécanistiques sur la fluoration d'arylpyrazoles et de *s*-diaryltétrazines. Ensuite, le réactif d'halogénéation va effectuer une addition oxydante pour former le complexe de palladium(IV) **C**. Pour finir, l'élimination réductrice permet de former la liaison C–X et de reformer un palladium(II).

## C. *Partie expérimentale*

### General condition

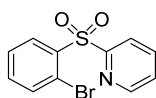
All reagents were purchased from commercial suppliers and used without purifications. All reactions were performed in Schlenk tubes under argon.  $^1H$  (300 MHz and 500 MHz),  $^{13}C$  (75

MHz and 125 MHz),  $^{19}\text{F}$  (282 MHz and 302 MHz) spectra were recorded on Bruker AVANCE III instruments in  $\text{CDCl}_3$  solutions. Chemical shifts are reported in ppm relative to  $\text{CDCl}_3$  ( $^1\text{H}$ : 7.26 and  $^{13}\text{C}$ : 77.16) and coupling constants  $J$  are given in Hz. GC experiments were performed with a Shimadzu GC 2010 instrument. GC-MS experiments were performed with a Trace GC Ultra equipped with a mass-selective detector, high resolution mass spectra (HRMS) were obtained on a Thermo LTQ-Orbitrap XL with ESI source. Flash chromatography was performed on silica gel (230-400 mesh) or with PuriFlash 450 from Interchim. Elemental analysis experiments were performed on Thermo Electron Flash EA 1112 Series.

All reactions were performed under an inert argon atmosphere using conventional vacuum-line and Schlenk techniques. (arylsulfonyl)pyridine substrates were synthesized according to the literature.

### 2-((2-bromophenyl)sulfonyl)pyridine (**1i**):

The reaction of the corresponding sulfone (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (1.2 éq.) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 mol%) in nitromethane (2 mL) at 90 °C affords **1i** in 75% (0.112 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 9:1).

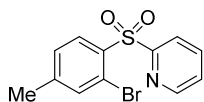


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.61 (ddd,  $J$  = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.48 (dd,  $J$  = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.36 (dt,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.99 (td,  $J$  = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.67 – 7.56 (m, 2H), 7.53 – 7.43 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 157.8, 150.1, 137.9, 137.8, 135.1, 135.0, 132.7, 127.9, 127.1, 123.7, 121.2.

### 2-((2-bromo-4-methyle-phenyl)sulfonyl)pyridine (**2i**):

The reaction of the corresponding sulfone (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (1.2 éq.) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 mol%) in nitromethane (2 mL) at 90 °C affords **2i** in 61% (0.095 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 9:1).



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.60 (ddd,  $J$  = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.39 – 8.26 (m, 2H), 7.97 (td,  $J$  = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 7.40 – 7.33 (ddd,  $J$  = 8.1, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 2.39 (s,

3H).

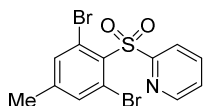
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 158.1, 150.2, 146.6, 137.8, 135.7, 135.0, 132.7, 128.7, 127.1, 123.7, 121.0, 21.3.  
Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2\text{S}$ : C 46.17, H 3.23, N 4.49. Found: C 46.83, H 3.44, N 4.43.

HRMS + p ESI (*m/z*) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrNO}_2\text{S}$ : 311.968.  
Found: *m/z* = 311.968.

### 2-((2,6-dibromo-3-methyle-phenyl)sulfonyl)pyridine (**2i'**):

The reaction of the corresponding sulfone (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (3 eq.) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (10 %mol) in acetic acid (4 mL) at 110 °C affords **2i'** in 57% (0.112 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 9:1).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  (ppm) = 8.72 – 8.57 (m, 1H), 8.25 – 8.15 (m, 2H), 7.76 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 2H), 7.72 (ddd,  $J$  = 6.8, 4.7, 2.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

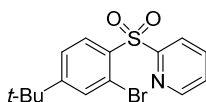


$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  (ppm) = 158.2, 149.9, 149.8, 146.9, 139.0 (m), 136.5, 136.5, 132.0, 127.9, 127.9, 123.2, 121.7 (m), 19.8. Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrNO}_2\text{S}$ : C 36.86 H 2.32, N 3.58. Found: C 36.70, H 2.05, N 3.49.

HRMS + p ESI (*m/z*) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{NO}_2\text{S}$ : 411.861.  
Found: *m/z* = 411.862.

### 2-((2-bromo-4-*tert*-butyl-phenyl)sulfonyl)pyridine (**3i**):

The reaction of the corresponding sulfone (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (1.2 éq.) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 mol%) in nitromethane (2 mL) at 90 °C affords **3i** in 56% (0.095 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 9:1).



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.62 (ddd,  $J$  = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.42 – 8.28 (m, 2H), 7.97 (td,  $J$  = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.67 – 7.54 (m, 2H), 7.49 (ddd,  $J$  = 7.6, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 159.5, 158.1, 150.2,

137.8, 135.0, 132.5, 132.5, 127.1, 125.2, 123.8, 121.0, 35.4, 31.0.  
Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub>S: C 50.86, H 4.55, N 3.95. Found: C 50.97, H 4.72, N 4.10.

HRMS + p ESI (m/z) [M+H<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>BrNO<sub>2</sub>S: 354.016.  
Found: m/z = 354.017.

### 2-((2-bromo-4-chloro-phenyl)sulfonyl)pyridine (**5i**):

The reaction of the corresponding sulfone (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (1.2 éq.) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%) in nitromethane (2 mL) at 90 °C affords **5i** in 72% (0.120 g) yield. White solid; (dichloromethane).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.61 (dq, *J* = 4.5, 0.7 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.37 – 8.32 (m, 1H), 8.00 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 7.6, 4.7, 1.1 Hz, 1H).



<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 157.6, 150.3, 141.1, 138.0, 136.7, 134.9, 133.8, 128.4, 127.4, 123.8, 122.0.

Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>BrClNO<sub>2</sub>S: C 39.72, H 2.12, N 4.21. Found: C 39.77, H 1.68, N 4.32.

HRMS + p ESI (m/z) [M+Na<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>BrClNO<sub>2</sub>S: 353.896.  
Found: m/z = 353.897.

### 2-((2-bromo-4-fluoro-phenyl)sulfonyl)pyridine (**6i**):

The reaction of the corresponding sulfone (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (1.2 éq.) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%) in nitromethane (2 mL) at 90 °C affords **6i** in 66% (0.104 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 9:1).



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.61 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.49 (dd, *J* = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 8.34 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.99 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 7.9, 2.5 Hz, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 1H).

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = -102.0.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 165.4 (d,  $J$  = 260.5 Hz), 157.7, 150.3, 138.0, 135.1 (d,  $J$  = 9.9 Hz), 134.2 (d,  $J$  = 3.5 Hz), 127.3, 123.7, 122.8 (d,  $J$  = 25.3 Hz), 122.6 (d,  $J$  = 10.4 Hz), 115.4 (d,  $J$  = 21.6 Hz).

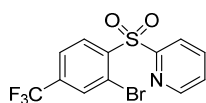
Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrFNO}_2\text{S}$ : C 41.79, H 2.23, N 4.43. Found: C 41.47, H 2.25, N 4.51.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrFNO}_2\text{S}$ : 315.944. Found:  $m/z$  = 315.943.

### 2-((2-bromo-4-trifluoromethyl-phenyl)sulfonyl)pyridine (7i):

The reaction of the corresponding sulfone (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (3 éq.) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (10 mol%) in nitromethane (4 mL) at 110 °C affords **7i** in 51% (0.104 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 9:1).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.62 – 8.56 (m, 2H), 8.37 (dd,  $J$  = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 8.02 (td,  $J$  = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 1H).



$^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = -63.3.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 157.4, 150.3, 141.8, 138.1, 136.6 (q,  $J$  = 33.7 Hz), 133.4, 132.3 (d,  $J$  = 3.7 Hz), 127.5, 124.9 (d,  $J$  = 3.6 Hz), 123.8, 122.4 (d,  $J$  = 273.1 Hz), 121.98. Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{BrF}_3\text{NO}_2\text{S}$ : C 39.36, H 1.93, N 3.83. Found: C 39.24, H 1.89, N 3.81.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{BrF}_3\text{NO}_2\text{S}$ : 365.940. Found:  $m/z$  = 315.940.

### 2-((2-bromo-5-methyl-phenyl)sulfonyl)pyridine (9i):



The reaction of the corresponding sulfone (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (1.2 éq.) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 mol%) in nitromethane (2 mL) at 90 °C affords **9i** in 85% with 4% of isomeric position product (0.104 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 9:1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.62 (ddd,  $J = 4.7, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.36 (dt,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 8.29 (dd,  $J = 2.2, 0.8$  Hz, 1H), 7.98 (td,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 2.44 (d,  $J = 0.7$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 158.0, 150.2, 138.6, 137.9, 137.5, 136.0, 135.0, 133.1, 127.1, 123.9, 117.7, 21.1.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2\text{S}$ : C 46.17, H 3.23, N 4.49. Found: C 45.71, H 3.19, N 4.52.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrNO}_2\text{S}$ : 311.969. Found:  $m/z = 311.969$

### 2-((2-bromo-5-chloro-phenyl)sulfonyl)pyridine (**12i**):

The reaction of the corresponding sulfone (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (3 éq.) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (10 mol%) in nitromethane (4 mL) at 110 °C affords **12i** in 49% (0.074 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 9:1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.62 (ddd,  $J = 4.7, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.46 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.35 (dt,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 8.00 (td,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.61 – 7.49 (m, 2H), 7.44 (dd,  $J = 8.5, 2.5$  Hz, 1H).

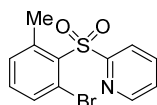


$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 157.4, 150.3, 139.5, 138.0, 136.3, 135.1, 134.7, 132.7, 127.5, 123.9, 119.2.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrClNO}_2\text{S}$ : C 39.72, H 2.12, N 4.21. Found: C 39.92, H 2.18, N 4.31.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrClNO}_2\text{S}$ : 331.916. Found:  $m/z = 331.916$ .

### 2-((2-bromo-6-methyl-phenyl)sulfonyl)pyridine (**13i**):



The reaction of the corresponding sulfone (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (1.2 éq.) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 mol%) in nitromethane (2 mL) at 90 °C affords **13i** in 69% (0.107 g) yield. White solid; (ethyl acetate-heptane = 3:7).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.58 (ddd,  $J$  = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.26 (dt,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.96 (td,  $J$  = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.55 – 7.41 (m, 2H), 7.39 – 7.21 (m, 2H), 2.93 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 159.7, 149.9, 144.7, 137.8, 136.1, 134.1, 133.7, 133.1, 127.0, 123.3, 122.3, 23.8.

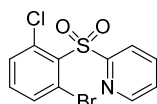
Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2\text{S}$ : C 46.17, H 3.23, N 4.49. Found: C 45.70, H 3.05, N 4.68.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2\text{S}$ : 311.969. Found:  $m/z$  = 311.969.

### 2-((2-bromo-6-chloro-phenyl)sulfonyl)pyridine (**15i**):

The reaction of the corresponding sulfone (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (3 éq.) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (10 mol%) in nitromethane (4 mL) at 110 °C affords **15i** in 57% (0.95 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 9:1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.61 (ddd,  $J$  = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.41 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 8.35 (dt,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.00 (td,  $J$  = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J$  = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (ddd,  $J$  = 7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1H).

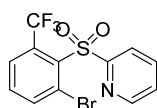


$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 159.1, 150.0, 138.0, 136.7, 135.5, 134.9, 134.0, 132.2, 127.3, 124.5, 122.2.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrClNO}_2\text{S}$ : C 39.72, H 2.12, N 4.21. Found: C 40.29, H 2.18, N 4.23.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrClNO}_2\text{S}$  : 331.915. Found:  $m/z$  = 331.915.

### 2-((2-bromo-6-trifluoromethyl-phenyl)sulfonyl)pyridine (**16i**):



The reaction of the corresponding sulfone (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (1.2 éq.) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 mol%) in nitromethane (2 mL) at 90 °C affords **16i** in 33% (0.060 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 9:1).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.54 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 8.21 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.05 – 7.93 (m, 2H), 7.89 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (ddd,  $J$  = 7.5, 4.7, 1.2 Hz, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = -54.3.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 159.5, 149.7, 139.8, 138.1, 133.7, 128.1 (q,  $J$  = 7.3 Hz), 127.2, 125.7, 123.4, 122.0, 121.3, 31.1.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{BrF}_3\text{NO}_2\text{S}$ : C 39.36, H 1.93, N 3.83. Found: C 40.13, H 1.24, N 3.82.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{BrF}_3\text{NO}_2\text{S}$ : 365.941. Found:  $m/z$  = 365.941.

### 2-((2-bromo-phenyl)sulfonyl)-5-methyl-pyridine (**19i**):

The reaction of the corresponding sulfone (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (1.2 éq.) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 mol%) in nitromethane (2 mL) at 90 °C affords **19i** in 61% (0.095 g) yield. White solid; (dichloromethane-ethyl acetate = 95:5).

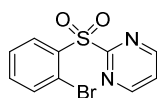
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.47 (dd,  $J$  = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.42 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 8.25 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (ddd,  $J$  = 8.1, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J$  = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (td,  $J$  = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (td,  $J$  = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 155.1, 150.8, 150.7, 138.3, 138.0, 135.2, 134.9, 132.7, 128.0, 123.7, 121.2, 18.8. Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2\text{S}$ : C 46.17, H 3.23, N 4.49. Found: C 46.17, H 2.62, N 4.34.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrNO}_2\text{S}$ : 311.969. Found:  $m/z$  = 311.969.



### 2-(2-bromophenyl)sulfonylpyrimidine (**21i**):



The reaction of the corresponding sulfone (0.23 mmol), *N*-bromosuccinimide (1.2 éq.) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 mol%) in nitromethane (2 mL) ) at 90 °C affords **21i** in 10% (0.007 g) yield. White solid;



(dichloromethane-heptane = 9:1).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.91 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 8.44 (dd,  $J$  = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J$  = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (td,  $J$  = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 166.3, 158.8, 137.6, 135.3, 135.1, 132.4, 128.1, 123.6, 121.8.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$ : C 40.15, H 2.36, N 9.36. Found: C 44.75 H 3.39, N 7.60.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_2\text{SNa}$ : 320.930. Found:  $m/z$  = 320.931.

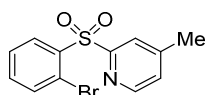
### 2-(2-bromophenyl)sulfonyl)-4-methyl-pyridine (**39i**):

The reaction of the corresponding sulfone (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (1.2 éq.) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 mol%) in nitromethane (2 mL) ) at 90 °C affords **39i** in 66% (0.104 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 9:1).

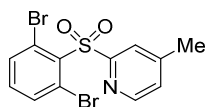
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.47 (dd,  $J$  = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 8.19 – 8.17 (m, 1H), 7.65 (dd,  $J$  = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.59 (td,  $J$  = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.47 (td,  $J$  = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (ddd,  $J$  = 4.9, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 2.52 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 157.8, 149.9, 149.9, 138.2, 135.2, 135.0, 132.8, 128.0, 128.0, 124.4, 121.3, 21.5. Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2\text{S}$ : C 46.17, H 3.23, N 4.49. Found: C C 46.26 H 2.88, N 4.92.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2\text{SNa}$ : 333.951. Found:  $m/z$  = 333.951.



### 2-((2,6-dibromophenyl)sulfonyl)-4-methyl-pyridine (**39i'**):



The reaction of the corresponding sulfone (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (3 eq.) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (10 %mol) in nitromethane (4 mL) at 110 °C affords **39i'** in 83% (0.161 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 9:1).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.43 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.74 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (dq,  $J$  = 2.8, 0.7 Hz, 1H), 7.19 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 158.8, 149.9, 149.7, 136.1, 136.1, 134.1, 128.0, 124.5, 122.8, 21.5.

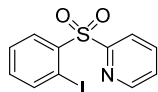
Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Br}_2\text{NO}_2\text{S}$ : C 36.86, H 2.32, N 3.58. Found: C 36.49 H 2.07, N 3.61.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Br}_2\text{NO}_2\text{SNa}$ : 411.861. Found:  $m/z$  = 411.862.

### 2-((2-iodophenyl)sulfonyl)pyridine (**1j**):

The reaction of the corresponding sulfone (0.110 g, 0.5 mmol), *N*-iodosuccinimide (1.2 eq.) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 mol%) in acetic acid (2 mL) at 110 °C affords **1j** in 61% (0.105 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 9:1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.59 (ddd,  $J$  = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.49 (dd,  $J$  = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.39 (dt,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.05 – 7.92 (m, 2H), 7.66 – 7.57 (m, 1H), 7.49 (ddd,  $J$  = 7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.26 (td,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H).



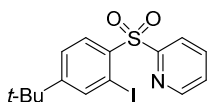
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 157.2, 150.1, 142.4, 140.7, 137.7, 134.7, 132.6, 128.7, 127.1, 124.4, 93.4.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{INO}_2\text{S}$ : C 38.28, H 2.34, N 4.06. Found: C 38.58, H 2.25, N 4.02.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{INO}_2\text{S}$ : 345.939. Found:  $m/z$  = 345.938.

### 2-((2-iodo-4-*tert*-butyl-phenyl)sulfonyl)pyridine (**3j**):

The reaction of the corresponding sulfone (0.110 g, 0.5 mmol), *N*-iodosuccinimide (1.2 eq.) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 mol%) in acetic acid (2 mL) at 110 °C affords **3j** in 76% (0.152 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 9:1).



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.63 (ddd,  $J$  = 4.7, 1.7,

0.9 Hz, 1H), 8.40 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.05 – 7.93 (m, 2H), 7.62 (dd,  $J = 8.4, 1.9$  Hz, 1H), 7.49 (ddd,  $J = 7.6, 4.7, 1.1$  Hz, 1H), 1.32 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 159.0, 157.6, 150.2, 139.9, 137.9, 137.7, 132.5, 127.0, 126.0, 124.6, 93.6, 35.2, 31.0.

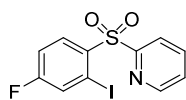
Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{INO}_2\text{S}$ : C 44.90, H 4.02, N 3.49. Found: C 45.27, H 2.37, N 3.66.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{INO}_2\text{S}$ : 402.002. Found:  $m/z = 402.003$ .

### 2-((2-iodo-4-fluoro-phenyl)sulfonyl)pyridine (**6j**):

The reaction of the corresponding sulfone (0.110 g, 0.5 mmol), *N*-iodosuccinimide (1.2 eq.) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 mol%) in acetic acid (2 mL) at 110 °C affords **6j** in 54% (0.097 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 9:1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.61 (ddd,  $J = 4.7, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.50 (dd,  $J = 8.9, 5.7$  Hz, 1H), 8.40 – 8.36 (m, 1H), 7.99 (td,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 7.8, 2.5$  Hz, 1H), 7.51 (ddd,  $J = 7.7, 4.7, 1.1$  Hz, 1H), 7.32 (ddd,  $J = 8.9, 7.6, 2.5$  Hz, 1H).



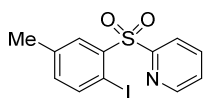
$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = -103.4.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 164.6 (d,  $J = 261.3$  Hz), 157.2, 150.2, 137.9, 137.0 (d,  $J = 3.3$  Hz), 134.9 (d,  $J = 9.6$  Hz), 129.8 (d,  $J = 24.5$  Hz), 127.3, 124.4, 116.0 (d,  $J = 21.5$  Hz), 94.2 (d,  $J = 8.8$  Hz).

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{FINO}_2\text{S}$ : C 36.38, H 1.94, N 3.86. Found: C 36.51, H 2.08, N 3.92.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FINO}_2\text{S}$ : 363.930. Found:  $m/z = 363.930$ .

### 2-((2-iodo-5-methyl-phenyl)sulfonyl)pyridine (**9j**):



The reaction of the corresponding sulfone (0.110 g, 0.5 mmol), *N*-iodosuccinimide (1.2 eq.) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 mol%) in acetic acid (2 mL) at 110 °C affords **9j** in 87% (0.162 g) yield. White solid;

(dichloromethane-heptane = 9:1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.62 (ddd,  $J$  = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.41 (dt,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.33 (dd,  $J$  = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 7.98 (td,  $J$  = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (ddd,  $J$  = 7.6, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.08 (ddd,  $J$  = 8.0, 2.3, 0.8 Hz, 1H), 2.44 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 157.5, 150.2, 142.3, 140.4, 139.4, 137.7, 135.8, 133.3, 127.1, 124.6, 89.3, 21.2.

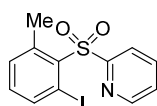
Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{INO}_2\text{S}$ : C 40.13, H 2.81, N 3.90. Found: C 40.27, H 2.37, N 3.66.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{INO}_2\text{S}$ : 359.955. Found:  $m/z$  = 359.953.

### 2-((2-iodo-6-methyl-phenyl)sulfonyl)pyridine (**13j**):

The reaction of the corresponding sulfone (0.110 g, 0.5 mmol), N-iodosuccinimide (1.2 eq.) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 mol%) in acetic acid (2 mL) at 110 °C affords **13j** in 50% (0.090 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 9:1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.60 (ddd,  $J$  = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.37 – 8.20 (m, 1H), 8.06 – 7.86 (m, 2H), 7.49 (ddd,  $J$  = 7.6, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.34 (ddd,  $J$  = 7.7, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.05 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 2.90 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 3H).



$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 159.1, 150.0, 144.5, 142.0, 138.6, 137.8, 133.9, 133.8, 127.1, 123.1, 95.8, 24.5.

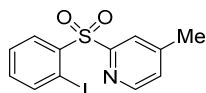
Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{INO}_2\text{S}$ : C 40.13, H 2.81, N 3.90. Found: C 42.55, H 3.38, N 3.88.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{INO}_2\text{S}$ : 359.955. Found:  $m/z$  = 359.955.

**2-((2-iodophenyl)sulfonyl)-4-methyl-pyridine (39j):**

The reaction of the corresponding sulfone (0.110 g, 0.5 mmol), *N*-iodosuccinimide (1.2 eq.) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%) in acetic acid (2 mL) at 110 °C affords **39j** in 73% (0.131 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 9:1).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) = 8.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 2.51 (s, 3H).



<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) = 157.3, 149.9, 149.7, 142.5, 141.0, 134.7, 132.7, 128.8, 127.9, 125.1, 93.5, 21.5.

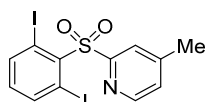
Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>INO<sub>2</sub>S: C 40.13, H 2.81, N 3.90. Found: C 39.17 H 2.40, N 3.81.

HRMS + p ESI (m/z) [M+H<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>INO<sub>2</sub>S: 359.955. Found: m/z = 359.955.

**2-((2,6-diiodophenyl)sulfonyl)-4-methyl-pyridine (39j'):**

The reaction of the corresponding sulfone (0.5 mmol), *N*-iodosuccinimide (3 eq.) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%) in acetic acid (4 mL) at 110 °C affords **39j'** in 31% (0.075 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 9:1).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) = 8.44 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.74 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H).



<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) = 157.5, 149.7, 149.6, 144.6, 140.0, 134.3, 128.0, 124.0, 94.6, 21.5.

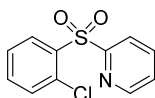
Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>I<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S: C 29.71, H 1.87, N 2.89. Found: C 29.54 H 1.37, N 2.88.

HRMS + p ESI (m/z) [M+H<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>I<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S: 485.852. Found: m/z = 485.852.

**2-((2-chlorophenyl)sulfonyl)pyridine (1k):**

The reaction of the corresponding sulfone (0.5 mmol), *N*-chlorosuccinimide (3 eq.) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%) in acetic acid (4 mL) at 110 °C affords **1k** in 28% (0.112 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 9:1).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.59 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.46 – 8.39 (m, 1H), 8.32 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.98 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.60 – 7.46 (m, 3H), 7.44 – 7.37 (m, 1H).



<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 157.9, 150.2, 138.0, 136.4, 135.1, 132.9, 132.2, 131.7, 127.4, 127.3, 123.4.

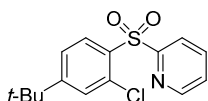
Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub>S: C 52.08, H 3.18, N 5.52. Found: C 52.26, H 3.37, N 5.30.

HRMS + p ESI (*m/z*) [M+H<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClNO<sub>2</sub>S: 254.004. Found: *m/z* = 254.003.

**2-((2-chloro-4-*tert*-butyl-phenyl)sulfonyl)pyridine (3k):**

The reaction of the corresponding sulfone (0.5 mmol), *N*-chlorosuccinimide (3 eq.) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%) in acetic acid (4 mL) at 110 °C affords **3k** in 54% (0.084 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 9:1).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.63 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.37 – 8.29 (m, 2H), 7.98 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H).



<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 159.7, 158.3, 150.3, 137.9, 133.4, 132.6, 132.1, 129.0, 127.1, 124.7, 123.5, 35.5, 31.0.

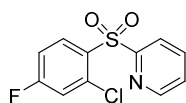
Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>S: C 58.15, H 5.21, N 4.52. Found: C 58.14, H 5.51, N 4.36.

HRMS + p ESI (*m/z*) [M+H<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sub>2</sub>S: 310.066. Found: *m/z* = 310.066.

**2-((2-chloro-4-fluoro-phenyl)sulfonyl)pyridine (6k):**

The reaction of the corresponding sulfone (0.5 mmol), *N*-chlorosuccinimide (3 eq.) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%) in acetic acid (4 mL) at 110 °C affords **6k** in 36% (0.048 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 9:1).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.61 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J* = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 8.32 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.00 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.29 – 7.13 (m, 2H).



<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = -101.6.

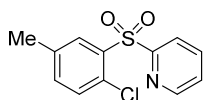
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 165.7 (d, *J* = 259.6 Hz), 157.8, 150.3, 138.1, 134.9 (d, *J* = 11.3 Hz), 134.7 (d, *J* = 10.2 Hz), 132.7 (d, *J* = 3.6 Hz), 127.4, 123.4, 119.4 (d, *J* = 25.5 Hz), 114.9 (d, *J* = 21.7 Hz).

Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClFNO<sub>2</sub>S: C 48.63, H 2.60, N 5.16. Found: C 49.20, H 2.63, N 5.07.

HRMS + p ESI (*m/z*) [M+H<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>ClFNO<sub>2</sub>S: 271.994. Found: *m/z* = 271.994.

**2-((2-chloro-5-methyl-phenyl)sulfonyl)pyridine (9k):**

The reaction of the corresponding sulfone (0.5 mmol), *N*-chlorosuccinimide (3 eq.) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%) in acetic acid (4 mL) at 110 °C affords **9k** in 16% (0.021 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 9:1).



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.58 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.29 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.94 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 8.1, 2.1, 0.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.41 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 158.1, 150.2, 137.9, 135.9, 135.8, 132.5, 132.2, 131.5, 129.7, 127.2, 123.5, 21.0.

Product **9k** was isolated with minor impurity which not allowed

elemental and HRMS analyzes.

### 2-((2-chloro-6-methyle-phenyl)sulfonyl)pyridine (**13k**):

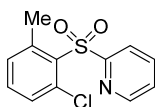
The reaction of the corresponding sulfone (0.5 mmol), *N*-chlorosuccinimide (3 eq.) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%) in acetic acid (4 mL) at 110 °C affords **13k** in 16% (0.021 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 9:1).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.58 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.24 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.96 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J* = 7.6, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.28 (dt, *J* = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.25 (dt, *J* = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 159.9, 150.0, 144.2, 137.9, 134.8, 134.5, 133.6, 132.4, 130.2, 127.0, 121.9, 23.3.

Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>S: C 53.84, H 3.77, N 5.23. Found: C 56.84, H 4.87, N 4.79.

HRMS + p ESI (*m/z*) [M+H<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClNO<sub>2</sub>S: 268.019. Found: *m/z* = 268.019.



### 2-((2-chlorophenyl)sulfonyl)-4-methyl-pyridine (**39k**):

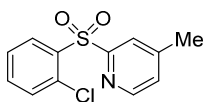
The reaction of the corresponding sulfone (0.5 mmol), *N*-chlorosuccinimide (3 eq.) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%) in acetic acid (4 mL) at 110 °C affords **39k** in 41% (0.055 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 9:1).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.45 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.44 – 8.41 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (dq, *J* = 4.8, 0.7 Hz, 1H), 2.52 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 158.0, 150.0, 150.0, 136.6, 135.0, 133.0, 132.3, 131.7, 128.0, 127.5, 124.0, 21.5.

Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>S: C 53.84, H 3.77, N 5.23. Found: C 53.19, H 3.54, N 5.22.

HRMS + p ESI (*m/z*) [M+H<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClNO<sub>2</sub>S: 268.019. Found: *m/z* = 268.019.

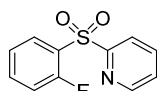




**2-((2-fluorophenyl)sulfonyl)pyridine (11):**

The reaction of the corresponding sulfone (1 mmol), NFSI (4 eq.) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%) in  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotoluene (8 mL) at 110 °C affords **11** in 25% (0.021 g) yield. White solid; (acetonitrile-water = 2:8).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.65 (ddd,  $J$  = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.31 (dq,  $J$  = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 8.22 (ddd,  $J$  = 7.8, 7.0, 1.8 Hz, 1H), 8.00 (td,  $J$  = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.72 – 7.57 (m, 1H), 7.52 (ddd,  $J$  = 7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.38 (td,  $J$  = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (ddd,  $J$  = 9.6, 8.3, 1.1 Hz, 1H).



<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = -108.2.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 159.6 (d,  $J$  = 257.2 Hz), 158.4, 150.4, 138.3, 136.6 (d,  $J$  = 8.5 Hz), 131.3, 127.5, 124.8 (d,  $J$  = 3.9 Hz), 122.9 (d,  $J$  = 2.1 Hz), 117.3, 117.0.

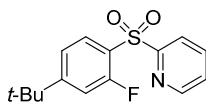
Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>FNO<sub>2</sub>S: C 55.69, H 3.40, N 5.90. Found: C 54.33, H 3.36, N 5.63.

HRMS + p ESI (*m/z*) [M+H<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>FNO<sub>2</sub>S: 238.033. Found: *m/z* = 238.033.

**2-((2-fluoro-4-*tert*-butyl-phenyl)sulfonyl)pyridine (31):**

The reaction of the corresponding sulfone (1 mmol), NFSI (4 eq.) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%) in  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotoluene (8 mL) at 110 °C affords **31** in 55% with 7% of difluorinated product (0.160 g) yield. White solid; (ethyl acetate-heptane = 5:5).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.67 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.30 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (td,  $J$  = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (ddd,  $J$  = 7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J$  = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J$  = 12.1, 1.7 Hz, 1H), 1.30 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 9H).



<sup>19</sup>F NMR (470 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = -108.8.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 161.8 (d,  $J$  = 7.2 Hz), 160.5, 158.6 (d,  $J$  = 14.5 Hz), 150.4, 138.2, 130.8, 127.3, 123.8 (d,  $J$  = 14.1 Hz), 122.9 (d,  $J$  = 1.8 Hz), 121.9 (d,  $J$  = 3.1 Hz), 114.3 (d,  $J$  =

21.3 Hz), 35.6, 31.0.

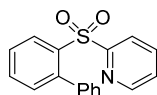
Elemental analysis: Calcd (%) for  $C_{15}H_{16}FNO_2S$ : C 61.42, H 5.50, N 4.77. Found: C 59.99, H 5.77, N 4.64.

HRMS + p ESI (m/z)  $[M+Na^+]$  Calcd for  $C_{15}H_{16}FNO_2S$ : 316.078. Found: m/z = 316.077.

### 2-((2-(phenyl)phenyl)sulfonyl)pyridine (**1m**):

The reaction of the sulfone **1i** (0.5 mmol),  $Pd(dba)_2$  (10 mol%),  $PhB(OH)_2$  ( 2 éq.),  $K_2CO_3$  (2,2 éq.) in toluene (5 mL) at 110 °C during 17h affords **1m** in 48% (0.071 g) yield. Brown solid; (Ethyl acetate-heptane = 3:7).

$^1H$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.53 – 8.48 (m, 2H), 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 2H), 7.11 – 7.05 (m, 2H), 6.94 – 6.89 (m, 2H).



$^{13}C$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 158.4, 149.8, 142.1, 138.2, 138.0, 137.2, 133.4, 132.3, 130.0, 129.6, 128.0, 127.6, 127.3, 126.4, 122.8.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $C_{17}H_{13}NO_2S$ : C 69.13, H 4.44, N 4.74. Found: C 68.67, H 4.43, N 4.74.

HRMS + p ESI (m/z)  $[M+H^+]$  Calcd for  $C_{17}H_{14}NO_2S$ : 296.074. Found: m/z = 296.074.

# (2-Pyridyl)sulfonyl Groups for *ortho*-Directing Palladium-Catalyzed Carbon–Halogen Bond Formation at Functionalized Arenes

Johan Guilbaud,<sup>a</sup> Marine Labonde,<sup>a</sup> H el ene Cattey,<sup>a</sup> Sylvie Contal,<sup>b</sup> Christian Montalbetti,<sup>b</sup> Nadine Pirio,<sup>a</sup> Julien Roger,<sup>a,\*</sup> and Jean-Cyrille Hierso<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne (ICMuB), UMR-CNRS 6302, Université de Bourgogne Franche-Comté (UBFC), 9 avenue Alain Savary, 21078 Dijon, France

E-mail: julien.roger@u-bourgogne.fr or jean-cyrille.hierso@u-bourgogne.fr

<sup>b</sup> Inventiva, 50 rue de Dijon, 21121 Daix, France

<sup>c</sup> Institut Universitaire de France (IUF), 103 Boulevard Saint Michel, 75005 Paris Cedex, France

Received: July 4, 2017; Revised: September 15, 2017; Published online: October 19, 2017



Supporting information for this article is available under <https://doi.org/10.1002/adsc.201700858>.

**Abstract:** We describe an efficient palladium-catalyzed selective C–H *ortho*-monohalogenation (X=I, Br, Cl, F) of various functionalized (2-pyridyl)arylsulfones. *ortho*-, *meta*- and *para*-functionalization is tolerated at the arene group which undergoes C–H halogenation. Some modifications are also possible on the 2-(arylsulfonyl)heteroaryl directing groups. A comparison of the halogenation efficiency suggests

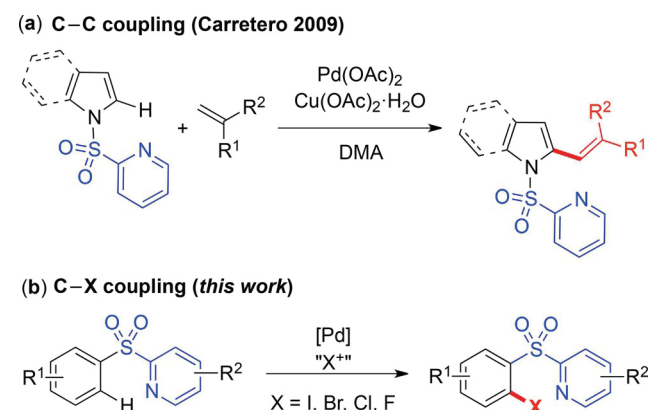
that bromination is the practical method of choice, while chlorination and fluorination are possible but more challenging. Under forcing conditions *ortho*-dihalogenation can also be achieved.

**Keywords:** arene C–H functionalization; fluorination; halogenation; palladium; pyridyl sulfone

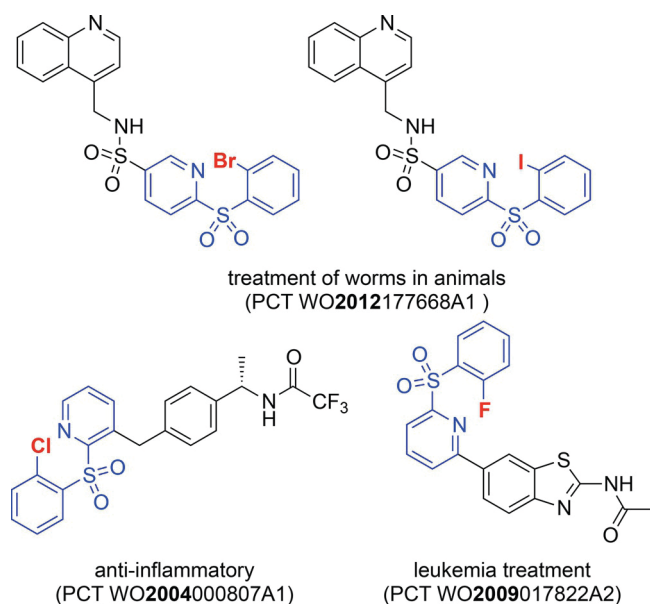
## Introduction

Carbon-halogen C–X bond formation (X=I, Br, Cl, F) is central to organic chemistry since the resulting organic halides can be used as both synthetic precursors and target compounds for modern pharmaceutical and agrochemical synthesis, and in materials science.<sup>[1]</sup> Transition metals catalyze the synthesis of organohalides and recently research focus has shifted towards the selective use of the C–H group as function towards C–X bond formation.<sup>[2]</sup> From a synthetic viewpoint, C–H activation by transition metals using directing groups efficiently ensures selectivity. When the target molecule does not contain a directing functionality the introduction of efficient, possibly removable, directing groups is then recommended. Among such valuable directing groups for C–H activation,<sup>[3]</sup> specifically the (2-pyridyl)sulfonyl group has been proved by Carretero and co-workers to exert complete and efficient C-2 regiocontrol over the Pd(II)-catalyzed C–H alkenylation of the heteroarenes indoles and pyrroles (Scheme 1).<sup>[4]</sup> Garcia-Mancheño also described one example of C–H functionalization with acetate using the (2-pyridyl)sulfonyl directing group.<sup>[5]</sup>

While the extension of this C–C bond formation chemistry employed with (hetero)arenes (Scheme 1a) to the formation of C–X bonds from functionalized arenes (Scheme 1b) would not be straightforward, we envisioned its great potential. Indeed, organosulfur compounds have become widely used as bioactive products and in materials science and, for instance, bioactive patented molecules of interest incorporating



**Scheme 1.** The (2-pyridyl)sulfonyl group used in Pd-catalyzed C–H activation/functionalization.



**Figure 1.** Patented *ortho*-halogenated 2-(arylsulfonyl)pyridine drugs.

(2-pyridyl)sulfonyl group are known (Figure 1); these include any of the different halogens.<sup>[6]</sup> In this same context, the introduction of the parent sulfonamide directing group (and pharmacophore) has been reported as an attractive approach in medicinal chemistry for increasing pharmacological potency.<sup>[7]</sup>

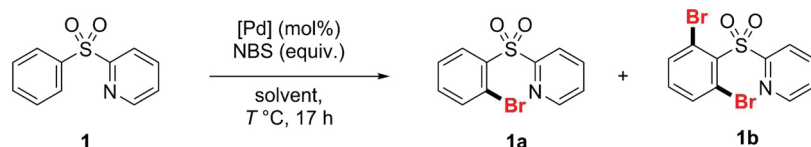
Herein, we describe the efficient palladium-catalyzed selective C–X *ortho*-monohalogenation of various functionalized 2-(arylsulfonyl)pyridines (X = I, Br, Cl, F). *ortho*-, *meta*- and *para*-functionalization is tolerated on the aryl moiety where C–H halogenation

occurs. Moreover, several modifications are possible on the 2-(arylsulfonyl)heteroaryl directing groups. A comparison of the halogenation efficiency suggests that bromination is the practical method of choice, while chlorination and fluorination are possible but more challenging. Under forcing conditions *ortho*-dihalogenation can be also achieved.

## Results and Discussion

We previously reported a general protocol for palladium-catalyzed C–H mono- and difluorination of highly substituted arylpyrazoles and *s*-tetrazines.<sup>[8]</sup> We showed that careful optimization of the conditions was necessary for these halogenation reactions to efficiently proceed, especially regarding the palladium source, solvent, temperature conditions, as well as the nature and amount of halogen source. Herein, we started the bromination of 2-(phenylsulfonyl)pyridine **1** in the presence of 1 equivalent of NBS, 10 mol% of [Pd(0)(dba)<sub>2</sub>] in nitromethane at 110 °C (Table 1 and Table S1 in the Supporting Information). While 2-(phenylsulfonyl)pyridine was found to be unreactive towards NBS in the absence of Pd (Table 1, entry 1), we were glad to observe in the presence of 10 mol% of [Pd(0)(dba)<sub>2</sub>] a substrate conversion of 51%, fully selective in the monobrominated product **1a** (entry 2). A higher conversion to **1a** with a 78% yield was obtained from the use of [Pd(II)(OAc)<sub>2</sub>], instead of a Pd(0) source (entry 3), however dibromination to **1b** was also observed as traces (4%). Increasing the amount of NBS to 2 equivalents improved the conversion but mainly increased the formation of **1b** to 11%

**Table 1.** Screening of the conditions for bromination of 2-(phenylsulfonyl)pyridine.<sup>[a]</sup>



Entry	[Pd] (mol%)	NBS (equiv.)	Solvent	T [°C]	Conv. <sup>[b]</sup>	<b>1a</b> <sup>[b]</sup>	<b>1b</b> <sup>[b]</sup>
1	–	NBS (1.0)	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	110	0	0	0
2	Pd(dba) <sub>2</sub> (10)	NBS (1.0)	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	110	51	51	0
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> (10)	NBS (1.0)	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	110	82	78	4
4	Pd(OAc) <sub>2</sub> (10)	NBS (2.0)	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	110	98 <sup>[c]</sup>	80	11
5	Pd(OAc) <sub>2</sub> (10)	NBS (2.0)	PhCF <sub>3</sub>	110	60 <sup>[c]</sup>	57	0
6	Pd(OAc) <sub>2</sub> (10)	NBS (2.0)	HOAc	110	100	79	21
7 <sup>[d,e]</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5)	NBS (1.2)	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	90	100	85	15

<sup>[a]</sup> Reaction conditions: 2-(phenylsulfonyl)pyridine (0.5 mmol, 1.0 equiv.), NBS (1.2 equiv.), [Pd(OAc)<sub>2</sub>] (5 mol%), CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (0.125 M), 110 °C, under argon, 17 h.

<sup>[b]</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR based on 2-(phenylsulfonyl)pyridine.

<sup>[c]</sup> Some unidentified products were observed.

<sup>[d]</sup> 2-(Phenylsulfonyl)pyridine (1.5 mmol).

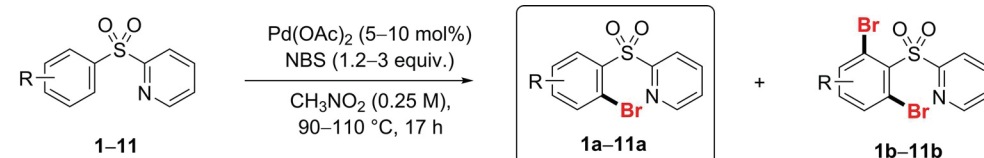
<sup>[e]</sup> CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (0.25 instead of 0.125 M).

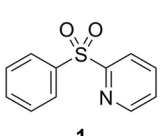
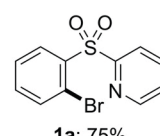
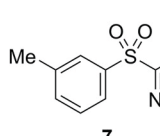
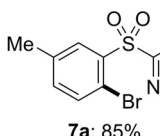
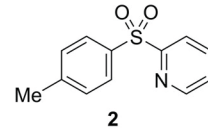
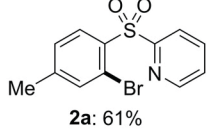
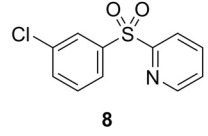
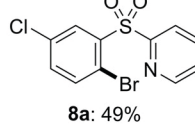
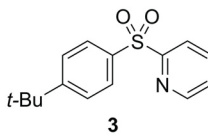
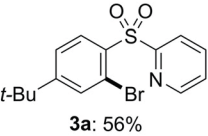
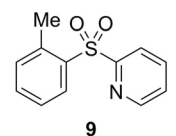
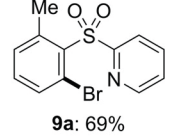
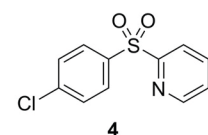
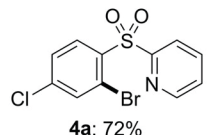
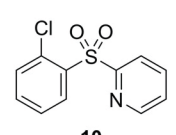
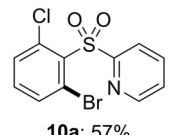
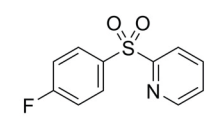
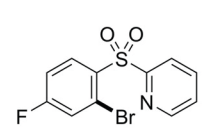
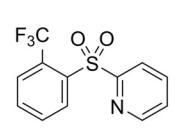
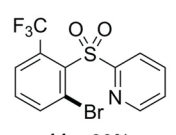
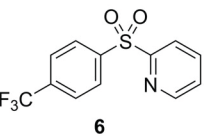
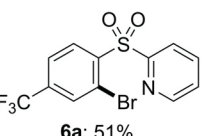
yield (entry 4). Solvent changes using  $\text{PhCF}_3$  or acetic acid were found to be detrimental, respectively, for conversion rate (entry 5, 57% **1a**) and selectivity (entry 6, 21% **1b**). Further optimization of the palladium amount (5 mol%) and NBS (1.2 equiv.), as well as temperature adjustment ( $90^\circ\text{C}$ ) allowed finally a full conversion with a fairly selective monobromination of 2-(phenylsulfonyl)pyridine to give **1a** in 85% yield

(entry 7). In this case the formation of **1b** remained limited to 15% yield.

With these reaction conditions in hand we explored the scope of the monobromination using arene-functionalized 2-(arylsulfonyl)pyridines (Table 2). In general the dibrominated products were formed in limited amounts and could be separated by silica column chromatography treatment. Thus, 2-(2-bromo-

**Table 2.** Palladium-catalyzed bromination of 2-(arylsulfonyl)pyridines.<sup>[a]</sup>



Entry	Sulfone	Conv. <sup>[b]</sup>	a/b ratio <sup>[b]</sup>	Yield in a [%] <sup>[c]</sup>	Entry	Sulfone	Conv. <sup>[b]</sup>	a/b ratio <sup>[b]</sup>	Yield in a [%] <sup>[c]</sup>
1		100	85/15	 <b>1a</b> : 75%	7		99	100 <sup>[d]</sup> /0	 <b>7a</b> : 85%
2		88	92/8	 <b>2a</b> : 61%	8		63	100 <sup>[d]</sup> /0	 <b>8a</b> : 49%
3		95	92/8	 <b>3a</b> : 56%	9		90	100/0	 <b>9a</b> : 69%
4		93	89/11	 <b>4a</b> : 72%	10		91	100/0	 <b>10a</b> : 57%
5		87	97/3	 <b>5a</b> : 66%	11		37	100/0	 <b>11a</b> : 33%
6		83	100/0	 <b>6a</b> : 51%					

<sup>[a]</sup> Reaction conditions: 2-(arylsulfonyl)pyridine (1.0 equiv.), NBS (1.2 equiv.),  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$  (5 mol%),  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (0.25M),  $90^\circ\text{C}$ , under argon, 17 h.

<sup>[b]</sup> Determined by  $^1\text{H}$  NMR and GC based on 2-(arylsulfonyl)pyridine.

<sup>[c]</sup> Isolated yield.

<sup>[d]</sup> Less than 5% of brominated isomer in position 2 (near the substituent) was detected.

<sup>[e]</sup> NBS (3.0 equiv.),  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$  (10 mol%),  $110^\circ\text{C}$ .

phenylsulfonyl)pyridine **1a** was isolated in a good 75% yield (Table 2, entry 1).

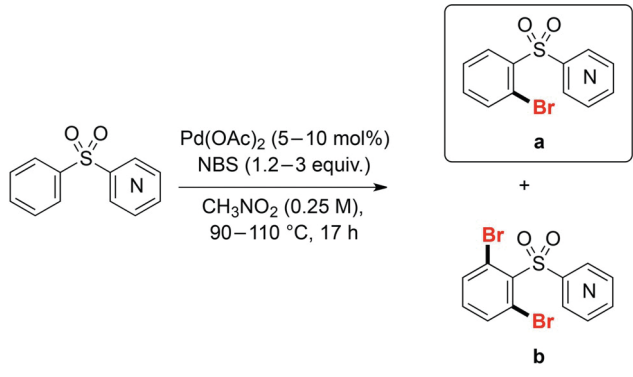
Electron-donating substituents on the aryl moiety are tolerated like 4-Me or 4-*t*-Bu, and bromination of **2** and **3**, respectively, gave high conversions of 88% and 95% with a mono/dihalogenation ratio of 92/8 (entries 2 and 3). Work-up to reach high purity (99%+) reduced the isolated yield to 61% of **2a** and 56% of **3a**. Halogenated 2-(arylsulfonyl)pyridines could be also further brominated: the C-4 chlorinated **4** underwent *meta*-bromination without dechlorination to provide dihalogenated **4a** in 72% isolated yield (entry 4). Notably, reagent **4** does not undergo the undesired side-reaction of oxidative addition to Pd(0). The fluorinated 2-(arylsulfonyl)pyridine **5** achieved bromination with a high selectivity 97/3:mono/dihalogenation. Again the isolated yield is reduced (66%) when high purity of 99%+ was achieved (entry 5). Sulfonylpyridine **6** bearing the electron-withdrawing 4-CF<sub>3</sub> group was more reluctant to bromination in the presence of 5 mol% in [Pd(OAc)<sub>2</sub>] and conversion in **6a** reached 83% using 10 mol% of [Pd(OAc)<sub>2</sub>] for an isolated yield of 51% (entry 6).

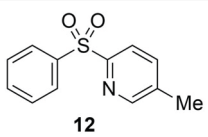

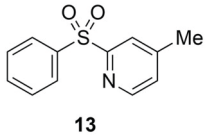
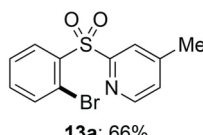
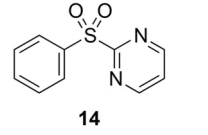
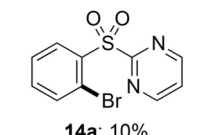
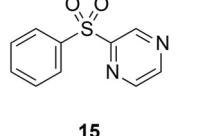
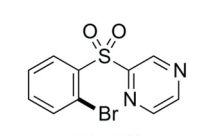
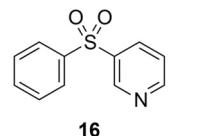
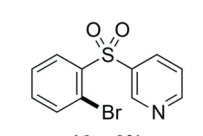
The substrates bearing electron-donor 3-Me and electron-withdrawing 3-Cl functions achieved highly selective monobromination to give *para*-brominated products (entries 7 and 8). Only traces of isomeric *ortho*-substitution were detected by GC-MS. The electronic effects previously observed were confirmed since methylated **7a** was isolated in excellent 85% yield (entry 7) while chlorinated **8a** was obtained in 49% yield due to a lower conversion rate (entry 8).

We also successively achieved monobromination of the 2-substituted sulfonylpyridines **9–11** (Table 2, entries 9–11) bearing 2-Me, 2-Cl and 2-CF<sub>3</sub> groups, respectively. Methylated **9a** was obtained in good 69% yield (starting material was found to be difficult to remove during work-up). Consistently, chlorinated **10a** was isolated in satisfactory 57% by using 10 mol% of catalyst: conversion was good but purification work-up by chromatography limited the isolated yield. In the presence of 2-CF<sub>3</sub>, a moderate 37% conversion to **11a** was obtained (isolated yield 33%, entry 11) in the presence of 10 mol% catalyst, even with increased amounts of NBS. Thus, versatile selective bromination was achieved with this protocol, and notably unequally dihalogenated sulfones **4a**, **8a** and **10a** would be particularly suitable functionalized blocks to further build more sophisticated molecules.

We extended the scope of this bromination by using modified directing groups including various related sulfone substrates (Table 3). The presence of a methyl group on the (2-pyridyl)sulfonyl directing group is tolerated in C-5 and C-4 positions and bromination of the phenyl moiety was achieved with high conversions (Table 3, entries 1 and 2). The C-5 methylated compound **12** was converted in 86% yield with a

**Table 3.** Palladium-catalyzed bromination of different 2-(phenylsulfonyl)heteroarenes.<sup>[a]</sup>



Entry	Sulfone	Conv. <sup>[b]</sup>	a/b ratio <sup>[b]</sup>	Yield in a [%] <sup>[c]</sup>
1		86	93/7	 <b>12a</b> : 61%
2		95	84/16	 <b>13a</b> : 66%
3		26	100/0	 <b>14a</b> : 10%
4		0	/	 <b>15a</b> : 0%
5		0	/	 <b>16a</b> : 0%

<sup>[a]</sup> Reaction conditions: 2-(phenylsulfonyl)heteroarene (1.0 equiv.), NBS (1.2 equiv.), [Pd(OAc)<sub>2</sub>] (5 mol%), CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (0.25 M), 90 °C, under argon, 17 h.

<sup>[b]</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR and GC based on 2-(phenylsulfonyl)heteroarene.

<sup>[c]</sup> Isolated yield.

93/7 selectivity of monobrominated/dibrominated products, with **12a** isolated in a satisfactory 61% yield (entry 1). The C-4-methylated compound **13** gave a 84/16 ratio of **13a** and **13b** and monobrominated **13a** was isolated pure in 66% yield. The incorporation of a second nitrogen atom on the heteroaromatic directing group decreases its global electron density, which



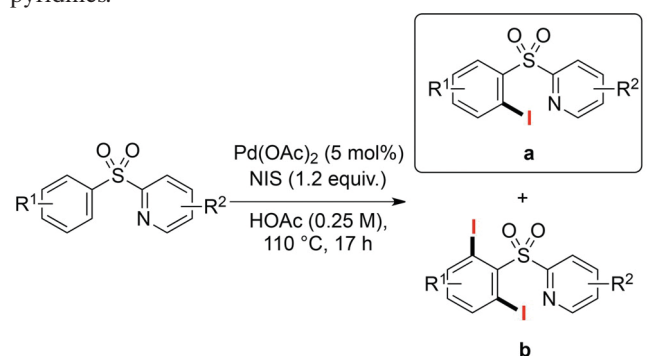
was found to be detrimental for C–H bromination (entries 3 and 4). The 1,3-pyrimidin-2-yl unit allowed C–Br bond formation in a low 26% yield under our standard conditions, and **14a** was isolated in 10% yield. 1,4-Pyrazin-2-yl was inefficient for performing C–H bromination of the corresponding sulfone under our conditions. Unsurprisingly 3-pyridylsulfone **16** has no directing group effect to promote C–H bromination (entry 5).

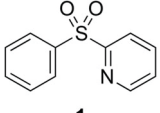
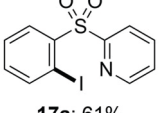
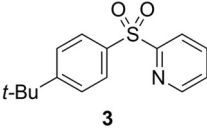
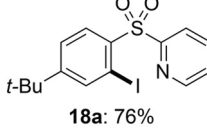
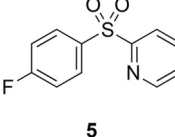
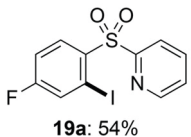
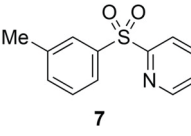
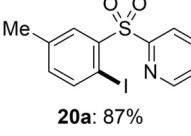
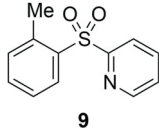
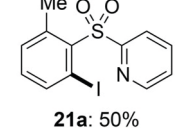
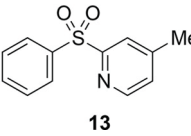
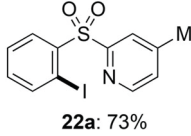
The conditions for the iodination of 2-(arylsulfonyl)pyridines were screened (see details in the Supporting Information, Table S2). The best protocol for *ortho*-C–H iodination of 2-(arylsulfonyl)pyridines was found to be fairly similar to the conditions used for C–H bromination with 5 mol% of Pd(OAc)<sub>2</sub> as the catalyst and NIS as iodine source (1.2 equiv.). However, AcOH at 110 °C was a better reaction solvent. The 2-(phenylsulfonyl)pyridine **1** was successfully iodinated in a 93/7 mono/dihalogen ratio and a 61% yield was isolated for **17a** (Table 4, entry 1). 4-Substituted aryl groups with electron-donating and electron-withdrawing substituents are tolerated for selective monoiodination and *tert*-butylated **18a** was isolated in a good 76% yield (entry 2). In the presence of electron-withdrawing fluorine the dihalide **19a** was obtained in a lower 54% yield (entry 3). The protocol was successfully extended to 2-(arylsulfonyl)pyridines bearing 3-Me and 2-Me groups on the aryl ring (**7** and **9**, entries 4 and 5, respectively). The *meta*- and *ortho*-methylated substrates underwent selective monoiodination with high to moderate yields, giving an 87% yield for **20a** and a 50% yield for **21a**. In the presence of a 5-Me group on the pyridyl ring monoiodination takes place quantitatively, and **22a** was isolated in a good 73% yield (entry 7).

While the palladium-catalyzed iodination of 2-(arylsulfonyl)pyridine is a suitable alternative to C–H bromination, we also investigated the palladium-catalyzed chlorination of 2-(arylsulfonyl)pyridines under analogous protocols (Table 5 and Table S3 in the Supporting Information). The C–H chlorination using NCS as chlorine source was typically found to be more difficult, and we had to increase the amount of NCS to three equivalents in order to achieve a satisfactory chlorination of 2-(arylsulfonyl)pyridines. Because of the excess of NCS, the chlorination of 2-(phenylsulfonyl)pyridine **1** was found to be less selective than iodination with an 88/12 ratio in mono/dichlorinated product. Thus, **23a** was isolated in 28% yield (Table 5, entry 1). Selective chlorination of functionalized sulfones **3**, **5**, **9** and **13** was successfully achieved in fairly good to high yields to give monochlorinated **24a–27a** (78%, 67%, 83% and 82%, respectively, entries 2–5); however, purification work-up by chromatography limited the isolated yields.<sup>[9]</sup>

Conditions for dihalogenation of 2-(arylsulfonyl)pyridines were investigated using 2-(4-tolylsulfonyl)-

**Table 4.** Palladium-catalyzed iodination of 2-(arylsulfonyl)pyridines.<sup>[a]</sup>



Entry	Sulfone	Conv. <sup>[b]</sup>	a/b ratio <sup>[b]</sup>	Yield in a [%] <sup>[c]</sup>
1		88	92/8	 <b>17a: 61%</b>
2		93	100/0	 <b>18a: 76%</b>
3		70	100/0	 <b>19a: 54%</b>
4		87	100/0	 <b>20a: 87%</b>
5		72	100/0	 <b>21a: 50%</b>
6		90	100/0	 <b>22a: 73%</b>

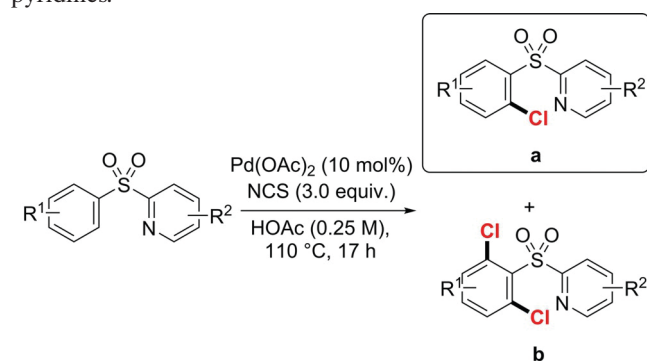
<sup>[a]</sup> Reaction conditions: 2-(arylsulfonyl)heteroarene (1.0 equiv.), NIS (1.2 equiv.), [Pd(OAc)<sub>2</sub>] (5 mol%), HOAc (0.25 M), 110 °C, under argon, 17 h.

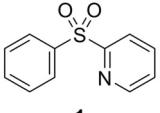
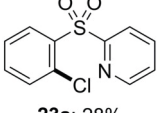
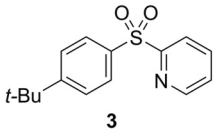
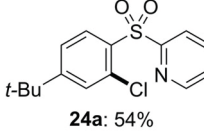
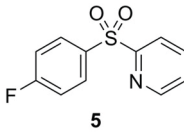
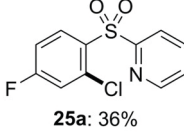
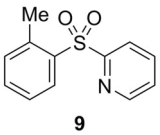

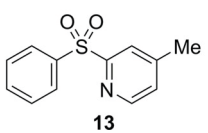
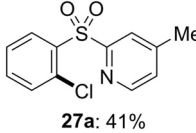
<sup>[b]</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR and GC based on 2-(arylsulfonyl)heteroarene.

<sup>[c]</sup> Isolated yield.

pyridine **2** (Scheme 2 and Table S4 in the Supporting Information). In the presence of 10 mol% of

**Table 5.** Palladium-catalyzed chlorination of 2-(arylsulfonyl)pyridines.<sup>[a]</sup>



Entry	Sulfone	Conv. <sup>[b]</sup>	a/b ratio <sup>[b]</sup>	Yield in a [%] <sup>[c]</sup>
1		56	100/0	 23a: 28%
2		78	100/0	 24a: 54%
3		67	100/0	 25a: 36%
4		83	100/0	 26a: 16%
5		82	100/0	 27a: 41%

<sup>[a]</sup> Reaction conditions: 2-(arylsulfonyl)heteroarene (1.0 equiv.), NCS (3.0 equiv.), [Pd(OAc)<sub>2</sub>] (10 mol%), HOAc (0.25 M), 110 °C, under argon, 17 h.

<sup>[b]</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR and GC based on 2-(arylsulfonyl)heteroarene.

<sup>[c]</sup> Isolated yield.

Pd(OAc)<sub>2</sub> *ortho*-dibrominated **2b** formed in 57% isolated yield (86% conversion into **2b**) by using 3 equivalents of *N*-bromosuccinimide. Accordingly, *ortho*-dibromination of the methylated 2-(phenylsulfonyl)-4-methylpyridine **13** also allowed us to isolate **13b** in 83% yield. Diiodination was found to be more difficult to achieve and by using NIS instead of NBS, the diiodo **22b** was obtained in a moderate 31% yield.

Finally, we also examined C–H fluorination reactions.<sup>[8]</sup> Significant progress has been made in *ortho*-directed palladium-catalyzed C–F bond formation.<sup>[10]</sup> From a mechanistic perspective, these reactions mostly involve a transient five-membered palladacycle (Scheme 3a). Examples of directing groups for which C–H fluorination proceeds *via* a six-membered palladacycle are limited to one very recent illustration in which a 2-pyridyloxy group is employed (Scheme 3b).<sup>[11]</sup>

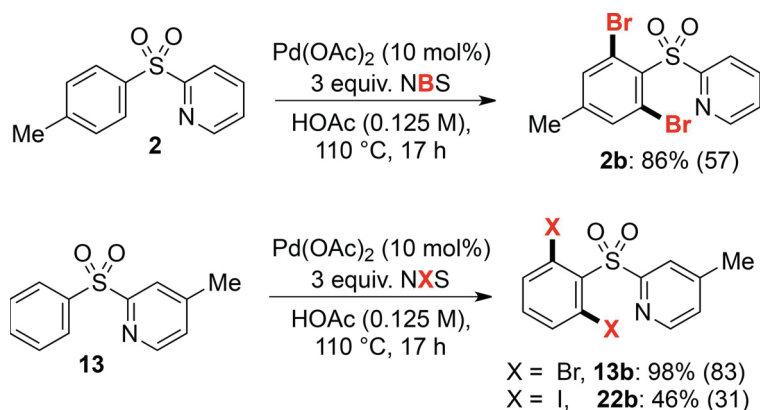
On the other hand, potential fluorinating reagents have been already used by Carretero et al. in the olefination of carbazoles *ortho*-directed by (2-pyridyl)sulfonyl groups. *N*-Fluoro-2,4,6-trimethylpyridinium triflate specifically reacted as oxidant without C–F bond formation being reported.<sup>[12]</sup> After the screening of several electrophile F<sup>+</sup> sources (Me<sub>3</sub>PyF·OTf, Select-fluor, Me<sub>3</sub>PyF·BF<sub>4</sub>, PyF·BF<sub>4</sub>, for details see the Supporting Information, Table S5), we achieved the challenging selective monofluorination of 2-(phenylsulfonyl)pyridine **1** by using *N*-fluorobenzenesulfonimide (NFSI). In the presence of 5 mol% of Pd(OAc)<sub>2</sub> with four equivalents of NFSI in trifluoromethylbenzene as solvent at 110 °C we achieved formation of **28a** in 88% conversion (Scheme 3). Unlike the case for bromination reactions, the purification of difluorinated products from starting material was found to be troublesome and a limited yield of 25% only could be isolated to reach satisfactory high purity (99%+). We have already reported on purification limitations with chromatography when a mixture of mono- and difluorinated compounds is obtained.<sup>[8a]</sup> Nevertheless, fluorination of *tert*-butyl-functionalized (2-pyridyl)sulfonyl **3** gave a 94/6 ratio for **29a** and *ortho*-difluorinated derivative **29b** with a satisfactory 55% isolated yield (Scheme 4).

The solid state characterization of **28a** was achieved by X-ray diffraction analysis from single crystals grown by diffusion of dichloromethane in pentane (ORTEP diagram in Figure 2). The tetrahedral sulfur atom is embed in a three-dimensional environment in which the *ortho*-fluoroaryl moiety rotates freely after the C–H activation, which is assumed to occur through a six-membered palladacycle (Scheme 3c), to position the fluorine atom *anti* to the nitrogen of the pyridyl group.

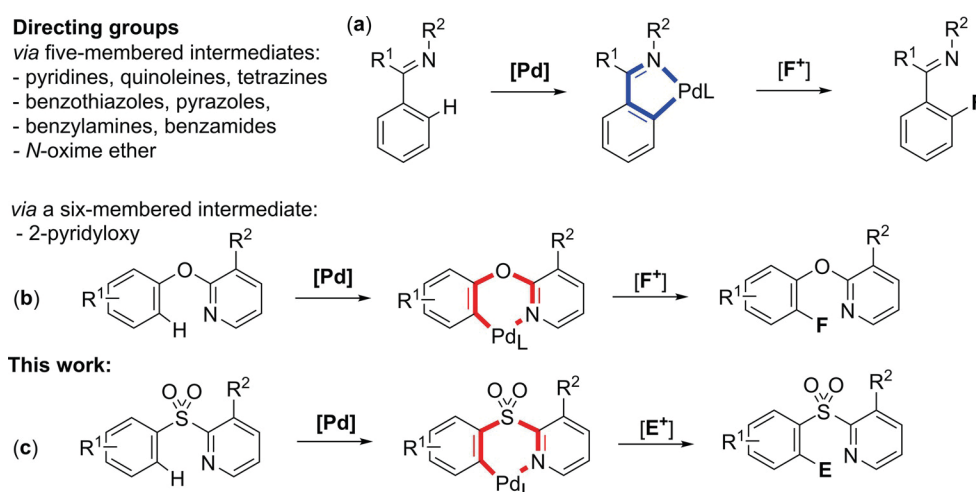
## Conclusions

Previously, the (2-pyridyl)sulfonyl moiety had been used as an efficient *ortho*-C–H directing group for C–C bond formation. We have now extended this reactivity to carbon-halogen C–X bond formation (X = Br, I, Cl, F). Palladium-catalyzed *ortho*-halogenation was optimized and generalized to selectively form at a late-stage the monohalogenated 2-(arylsulfonyl)he-

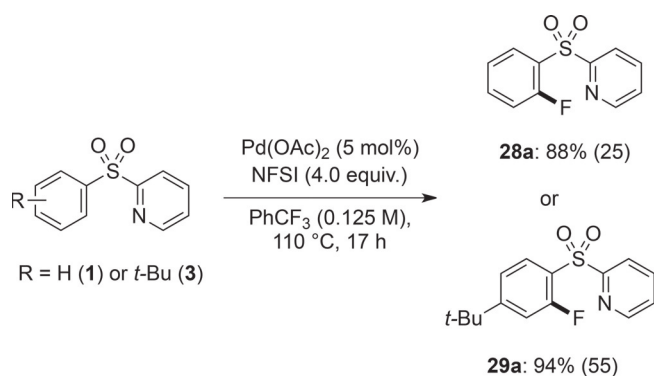




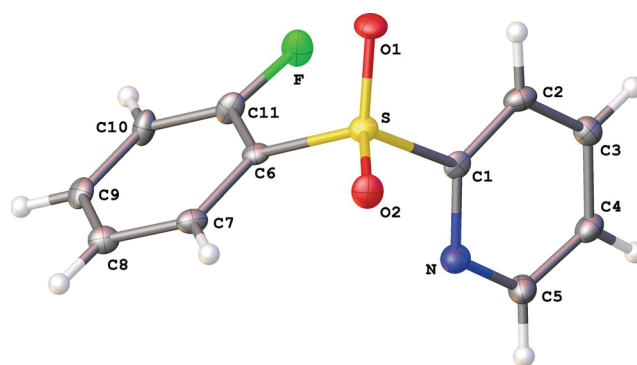
**Scheme 2.** Pd-catalyzed *ortho*-dibromination and *ortho*-diiodination of methylated 2-(phenylsulfonyl)pyridines.



**Scheme 3.** Usual transient palladacycles formed in *ortho*-directed C–H fluorination.



**Scheme 4.** Fluorination of 2-(arylsulfonyl)pyridines.



**Figure 2.** ORTEP view of the **28a** with 50% probability ellipsoids.<sup>[13]</sup>

teroarenes. Thus, (arylsulfonyl)pyridines efficiently undergo a catalyzed direct C–H halogenation. On the arylsulfonyl unit *para*-, *meta*- and *ortho*-substituents are tolerated (Me, *t*-Bu, Cl, F, CF<sub>3</sub>). Whereas both electron-donating and electron-withdrawing groups on the arylsulfone are tolerated, substituents at the *ortho*-position (CF<sub>3</sub>, Me, Cl) reduced the yield. From

the selectivity perspective a function in the *meta*-position of the arene allows a fully selective monobromination in the corresponding *para*-position. Beside effective bromination and iodination, challenging selective C–H chlorination and fluorination were also achieved. A remarkable feature of the C–F coupling here is the transient formation of a six-membered pallada-

cycle necessary for *ortho*-selective functionalization while putative five-membered palladacycle intermediates were generally reported. Finally, dihalogenation conditions for the easier bromination and iodination reactions were determined.

These carbon-halogen bond formations, which are promoted by (2-pyridyl)sulfonyl groups, open new opportunities for further synthesis of sophisticated molecules usable for pharmaceutical, agrochemical or molecular materials application starting from (poly)halogenated precursor building blocks.

## Experimental Section

### General Conditions

All reagents were purchased from commercial suppliers and used without purifications. All reactions were performed in Schlenk tubes under argon.  $^1\text{H}$  (300 MHz and 500 MHz),  $^{13}\text{C}$  (75 MHz and 125 MHz),  $^{19}\text{F}$  (282 MHz and 302 MHz) spectra were recorded on Bruker AVANCE III instrument in  $\text{CDCl}_3$  solutions. Chemical shifts are reported in ppm relative to  $\text{CDCl}_3$  ( $^1\text{H}$ : 7.26 and  $^{13}\text{C}$ : 77.16) and  $\text{DMSO}-d_6$  ( $^1\text{H}$ : 2.5 and  $^{13}\text{C}$ : 39.52), coupling constants  $J$  are given in Hz. GC experiments were performed with a Shimadzu GC 2010 instrument. GC-MS experiments were performed with a Trace GC Ultra equipped with a mass-selective detector, high resolution mass spectra (HR-MS) were obtained on a Thermo LTQ-Orbitrap XL with ESI source. Flash chromatography was performed on silica gel (230–400 mesh) or with PuriFlash 450 from Interchim. Elemental analysis experiments were performed Thermo Electron Flash EA 1112 Series.

All reactions were performed under an inert argon atmosphere using conventional vacuum-line and Schlenk techniques. 2-(Arylsulfonyl)pyridine substrates were synthesized according literature procedures.

CCDC 1558706 (**28a**) contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

### Catalytic Bromination Reactions

The sulfone derivative (0.5 mmol), NBS (1.2–3.0 equiv.), and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.025–0.05 mmol) were introduced in a Schlenk tube, equipped with a magnetic stirring bar. Nitromethane (2–4 mL) was added, and the Schlenk tube purged several times with argon. The Schlenk tube was placed in a pre-heated oil bath at 90°C or 110°C and reactants were allowed to stir for 17 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a plug of silica and washed with dichloromethane. The solvent was removed under vacuum and the residue was analyzed by NMR and gas chromatography to determine the conversion of the brominated product. The crude product was purified by silica gel column chromatography using an appropriate ratio of the eluents.

### Catalytic Iodination Reactions

The sulfone derivative (0.5 mmol), NIS (1.2–3 equiv.), and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.025–0.05 mmol) were introduced in a Schlenk tube, equipped with a magnetic stirring bar. Acetic acid (2–4 mL) was added, and the Schlenk tube purged several times with argon. The Schlenk tube was placed in a pre-heated oil bath at 110°C and reactants were allowed to stir for 17 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a plug of silica and washed with dichloromethane. The solvent was removed under vacuum and the residue was analyzed by NMR and gas chromatography to determine the conversion of the brominated product. The crude product was purified by silica gel column chromatography using an appropriate ratio of the eluents.

### Catalytic Chlorination Reactions

The sulfone derivative (0.5 mmol), NCS (3 equiv.), and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.025 mmol) were introduced in a Schlenk tube, equipped with a magnetic stirring bar. Acetic acid (4 mL) was added, and the Schlenk tube purged several times with argon. The Schlenk tube was placed in a pre-heated oil bath at 110°C and reactants were allowed to stir for 17 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a plug of silica and washed with dichloromethane. The solvent was removed under vacuum and the residue was analyzed by NMR and gas chromatography to determine the conversion of the brominated product. The crude product was purified by silica gel column chromatography using an appropriate ratio of the eluents.

### Catalytic Fluorination Reactions

The sulfone derivative (0.5 mmol), NFSI (4 equiv.), and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.05 mmol) were introduced in a Schlenk tube, equipped with a magnetic stirring bar. Dry trifluoromethylbenzene (8 mL) was added, and the Schlenk tube purged several times with argon. The Schlenk tube was placed in a pre-heated oil bath at 110°C and reactants were allowed to stir for 17 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a plug of silica and washed with dichloromethane. The solvent was removed under vacuum and the residue was analyzed by NMR and gas chromatography to determine the conversion of the brominated product. The crude product was purified by semi preparative chromatography using an appropriate ratio of the eluents.

**2-(2-Bromophenylsulfonyl)pyridine (1a):** The reaction of the corresponding sulfone (0.110 g, 0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (0.107 g, 0.6 mmol) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.0056 g, 0.025 mmol) in nitromethane (2 mL) at 90°C afforded **1a** as a white solid (dichloromethane-heptane=9:1); yield: 0.112 g (75%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, chloroform-*d*):  $\delta$ =8.61 (ddd,  $J$ =4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.48 (dd,  $J$ =7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.36 (dt,  $J$ =7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.99 (td,  $J$ =7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.67–7.56 (m, 2H), 7.53–7.43 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, chloroform-*d*):  $\delta$ =157.8, 150.1, 137.9, 137.8, 135.1, 135.0, 132.7, 127.9, 127.1, 123.7, 121.2.

**2-(2-Bromo-*para*-toluenesulfonyl)pyridine (2a):** The reaction of the corresponding sulfone (0.117 g, 0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (0.107 g, 0.6 mmol) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$

(0.0056 g, 0.025 mmol) in nitromethane (2 mL) at 90 °C afforded **2a** as a white solid (dichloromethane-heptane=9:1); yield: 0.095 g (61%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, chloroform-*d*): δ=8.60 (ddd, *J*=4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.39–8.26 (m, 2H), 7.97 (td, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.53–7.44 (m, 2H), 7.40–7.33 (ddd, *J*=8.1, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, chloroform-*d*): δ=158.1, 150.2, 146.6, 137.8, 135.7, 135.0, 132.7, 128.7, 127.1, 123.7, 121.0, 21.3; elemental analysis: calcd. (%) for C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>2</sub>S: C 46.17, H 3.23, N 4.49; found: C 46.83, H 3.44, N 4.43; HR-MS (+ p ESI): *m/z*=311.968 [M+H<sup>+</sup>], calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrNO<sub>2</sub>S: 311.968.

**2-(2,6-Dibromo-*para*-toluenesulfonyl)pyridine (2b):** The reaction of the corresponding sulfone (0.117 g, 0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (0.267 g, 1.5 mmol) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.0112 g, 0.05 mmol) in nitromethane (4 mL) at 110 °C afforded **2b** as a white solid (dichloromethane-heptane=9:1); yield: 0.112 g (57%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=8.72–8.57 (m, 1H), 8.25–8.15 (m, 2H), 7.76 (d, *J*=0.9 Hz, 2H), 7.72 (ddd, *J*=6.8, 4.7, 2.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=158.2, 149.9, 149.8, 146.9, 139.0 (m), 136.5, 136.5, 132.0, 127.9, 127.9, 123.2, 121.7 (m), 19.8; elemental analysis: calcd (%) for C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>BrNO<sub>2</sub>S: C 36.86, H 2.32, N 3.58; found: C 36.70, H 2.05, N 3.49; HR-MS (+ p ESI): *m/z*=411.862 [M+H<sup>+</sup>], calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S: 411.861.

**2-(2-Bromo-4-*tert*-butylphenylsulfonyl)pyridine (3a):** The reaction of the corresponding sulfone (0.138 g, 0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (0.107 g, 0.6 mmol) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.0056 g, 0.025 mmol) in nitromethane (2 mL) at 90 °C afforded **3a** as a white solid (dichloromethane-heptane=9:1); yield: 0.095 g (61%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, chloroform-*d*): δ=8.62 (ddd, *J*=4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.42–8.28 (m, 2H), 7.97 (td, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.67–7.54 (m, 2H), 7.49 (ddd, *J*=7.6, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, chloroform-*d*): δ=159.5, 158.1, 150.2, 137.8, 135.0, 132.5, 132.5, 127.1, 125.2, 123.8, 121.0, 35.4, 31.0; elemental analysis: calcd. (%) for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub>S: C 50.86, H 4.55, N 3.95; found: C 50.97, H 4.72, N 4.10; HR-MS (+ p ESI): *m/z*=354.017 [M+H<sup>+</sup>], calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>BrNO<sub>2</sub>S: 354.016.

**2-(2-Bromo-4-chlorophenylsulfonyl)pyridine (4a):** The reaction of the corresponding sulfone (0.111 g, 0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (0.107 g, 0.6 mmol) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.0056 g, 0.025 mmol) in nitromethane (2 mL) at 90 °C afforded **4a** as a white solid (dichloromethane); yield: 0.120 g (72%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, chloroform-*d*): δ=8.61 (dq, *J*=4.5, 0.7 Hz, 1H), 8.41 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.37–8.32 (m, 1H), 8.00 (td, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J*=8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J*=7.6, 4.7, 1.1 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, chloroform-*d*): δ=157.6, 150.3, 141.1, 138.0, 136.7, 134.9, 133.8, 128.4, 127.4, 123.8, 122.0; elemental analysis: calcd. (%) for C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>BrClNO<sub>2</sub>S: C 39.72, H 2.12, N 4.21; found: C 39.77, H 1.68, N 4.32; HR-MS (+ p ESI): *m/z*=353.897 [M+Na<sup>+</sup>], calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>BrClNO<sub>2</sub>SNa: 353.896.

**2-(2-Bromo-4-fluorophenylsulfonyl)pyridine (5a):** The reaction of the corresponding sulfone (0.119 g, 0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (0.107 g, 0.6 mmol) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.0056 g, 0.025 mmol) in nitromethane (2 mL) at 90 °C afforded **5a** as a white solid (dichloromethane-heptane=9:1); yield: 0.104 g (66%) yield. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, chloroform-*d*): δ=8.61 (ddd, *J*=4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.49 (dd, *J*=8.9, 5.8 Hz, 1H), 8.34 (dt, *J*=7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.99 (td, *J*=7.8,

1.7 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J*=7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=7.9, 2.5 Hz, 1H), 7.33–7.22 (m, 1H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, chloroform-*d*): δ=−102.0; <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, chloroform-*d*): δ=165.4 (d, *J*=260.5 Hz), 157.7, 150.3, 138.0, 135.1 (d, *J*=9.9 Hz), 134.2 (d, *J*=3.5 Hz), 127.3, 123.7, 122.8 (d, *J*=25.3 Hz), 122.6 (d, *J*=10.4 Hz), 115.4 (d, *J*=21.6 Hz); elemental analysis: calcd. (%) for C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>BrFNO<sub>2</sub>S: C 41.79, H 2.23, N 4.43; found: C 41.47, H 2.25, N 4.51; HR-MS (+ p ESI): *m/z*=315.943 [M+H<sup>+</sup>], calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>BrFNO<sub>2</sub>S: 315.944.

**2-(2-Bromo-4-trifluorophenylsulfonyl)pyridine (6a):** The reaction of the corresponding sulfone (0.144 g, 0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (0.107 g, 0.6 mmol) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.0056 g, 0.025 mmol) in nitromethane (2 mL) at 90 °C afforded **6a** as a white solid (dichloromethane-heptane=9:1); yield: 0.104 g (66%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, chloroform-*d*): δ=8.62–8.56 (m, 2H), 8.37 (dd, *J*=7.9, 1.1 Hz, 1H), 8.02 (td, *J*=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.58–7.49 (m, 1H); <sup>19</sup>F NMR (470 MHz, chloroform-*d*): δ=−63.3; <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, chloroform-*d*): δ=157.4, 150.3, 141.8, 138.1, 136.6 (q, *J*=33.7 Hz), 133.4, 132.3 (m, *J*=3.7 Hz), 127.5, 124.9 (d, *J*=3.6 Hz), 123.8, 122.4 (q, *J*=273.1 Hz), 122.0; elemental analysis: calcd (%) for C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>BrFNO<sub>2</sub>S: C 39.36, H 1.93, N 3.83; found: C 39.24, H 1.89, N 3.81; HR-MS (+ p ESI): *m/z*=315.940 [M+H<sup>+</sup>], calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S: 365.940.

**2-(2-Bromo-5-methylphenylsulfonyl)pyridine (7a):** The reaction of the corresponding sulfone (0.117 g, 0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (0.107 g, 0.6 mmol) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.0056 g, 0.025 mmol) in nitromethane (2 mL) at 90 °C affords **7a** in as a white solid (dichloromethane-heptane=9:1); yield: 0.104 g (85% with 6% of isomeric position product). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, chloroform-*d*): δ=8.62 (ddd, *J*=4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.36 (dt, *J*=7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J*=2.2, 0.8 Hz, 1H), 7.98 (td, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.55–7.46 (m, 2H), 7.31–7.24 (m, 1H), 2.44 (d, *J*=0.7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, chloroform-*d*): δ=158.0, 150.2, 138.6, 137.9, 137.5, 136.0, 135.0, 133.1, 127.1, 123.9, 117.7, 21.1; elemental analysis: calcd (%) for C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>2</sub>S: C 46.17, H 3.23; found: C 45.71, H 3.19; HR-MS (+ p ESI): *m/z*=311.969 [M+H<sup>+</sup>], calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrNO<sub>2</sub>S: 311.969.

**2-(2-Bromo-5-chlorophenylsulfonyl)pyridine (8a):** The reaction of the corresponding sulfone (0.127 g, 0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (0.267 g, 1.5 mmol) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.0112 g, 0.05 mmol) in nitromethane (4 mL) at 110 °C afforded **8a** as a white solid (dichloromethane-heptane=9:1); yield: 0.074 g (49%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, chloroform-*d*): δ=8.62 (ddd, *J*=4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.46 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.35 (dt, *J*=7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.00 (td, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.61–7.49 (m, 2H), 7.44 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, chloroform-*d*): δ=157.4, 150.3, 139.5, 138.0, 136.3, 135.1, 134.7, 132.7, 127.5, 123.9, 119.2; elemental analysis: calcd. (%) for C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>BrClNO<sub>2</sub>S: C 39.72, H 2.12, N 4.21; found: C 39.92, H 2.18, N 4.31; HR-MS (+ p ESI): *m/z*=331.907 [M+H<sup>+</sup>], calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrClNO<sub>2</sub>S: 331.916.

**2-(2-Bromo-6-methylphenylsulfonyl)pyridine (9a):** The reaction of the corresponding sulfone (0.107 g, 0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (0.107 g, 0.6 mmol) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.0056 g, 0.025 mmol) in nitromethane (2 mL) at 90 °C afforded **9a** as a white solid (ethyl acetate-heptane=3:7); yield: 0.107 g (69%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, chloroform-*d*):



$\delta$  = 8.58 (ddd,  $J$  = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.26 (dt,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.96 (td,  $J$  = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.55–7.41 (m, 2H), 7.39–7.21 (m, 2H), 2.93 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta$  = 159.6, 149.8, 144.6, 137.7, 136.0, 133.9, 133.6, 132.9, 126.9, 123.1, 122.2, 23.7; elemental analysis: calcd. (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2\text{S}$ : C 46.17, H 3.23, N 4.49; found: C 45.70, H 3.05, N 4.68; HR-MS (+ p ESI):  $m/z$  = 311.969 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrNO}_2\text{S}$ : 311.969.

**2-(2-Bromo-6-chlorophenylsulfonyl)pyridine (10a):** The reaction of the corresponding sulfone (0.127 g, 0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (0.267 g, 1.5 mmol) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.0112 g, 0.05 mmol) in nitromethane (4 mL) at 110 °C afforded **10a** as a white solid (dichloromethane-heptane = 9:1); yield: 0.95 g (57%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta$  = 8.61 (ddd,  $J$  = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.41 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 8.35 (dt,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.00 (td,  $J$  = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J$  = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (ddd,  $J$  = 7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta$  = 159.1, 150.0, 138.0, 136.7, 135.5, 134.9, 134.0, 132.2, 127.3, 124.5, 122.2; elemental analysis: calcd. (%) for  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrClNO}_2\text{S}$ : C 39.72, H 2.12, N 4.21; found: C 40.29, H 2.18, N 4.23; HR-MS (+ p ESI):  $m/z$  = 331.907 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrClNO}_2\text{S}$ : 331.916.

**2-(2-Bromo-6-trifluorophenylsulfonyl)pyridine (11a):** The reaction of the corresponding sulfone (0.144 g, 0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (0.107 g, 0.6 mmol) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.0056 g, 0.025 mmol) in nitromethane (2 mL) at 90 °C afforded **11a** as a white solid (dichloromethane-heptane = 9:1); yield: 0.060 g (33%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta$  = 8.54 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 8.21 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.05–7.93 (m, 2H), 7.89 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (ddd,  $J$  = 7.5, 4.7, 1.2 Hz, 1H);  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta$  = –54.3;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta$  = 159.5, 149.7, 139.8, 138.1, 138.0, 134.2 (d,  $J$  = 33.14 Hz), 133.7, 128.1 (q,  $J$  = 7.3 Hz), 127.2, 125.7, 123.4 (q,  $J$  = 275.5 Hz), 122.0; elemental analysis: calcd. (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{BrF}_3\text{NO}_2\text{S}$ : C 39.36, H 1.93, N 3.83; found: C 40.13, H 1.24, N 3.82; HR-MS (+ p ESI):  $m/z$  = 365.941 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{BrF}_3\text{NO}_2\text{S}$ : 365.941.

**2-(2-Bromophenylsulfonyl)-5-methylpyridine (12a):** The reaction of the corresponding sulfone (0.117 g, 0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (0.107 g, 0.6 mmol) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.0056 g, 0.025 mmol) in nitromethane (2 mL) at 90 °C afforded **12a** as a white solid (dichloromethane-ethyl acetate = 95:5); yield: 0.095 g (61%) yield.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta$  = 8.47 (dd,  $J$  = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.42 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 8.25 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (ddd,  $J$  = 8.1, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J$  = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (td,  $J$  = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (td,  $J$  = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta$  = 155.1, 150.8, 150.7, 138.3, 138.0, 135.2, 134.9, 132.7, 128.0, 123.7, 121.2, 18.8; elemental analysis: calcd. (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2\text{S}$ : C 46.17, H 3.23, N 4.49; found: C 46.17, H 2.62, N 4.34; HR-MS (+ p ESI):  $m/z$  = 311.969 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrNO}_2\text{S}$ : 311.969.

**2-(2-Bromophenylsulfonyl)-4-methylpyridine (13a):** The reaction of the corresponding sulfone (0.117 g, 0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (0.107 g, 0.6 mmol) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.0056 g, 0.025 mmol) in nitromethane (2 mL) at 90 °C afforded **13a** as a white solid (dichloromethane-heptane = 9:1); yield: 0.104 g (66%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta$  = 8.47 (dd,  $J$  = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H),

8.19–8.17 (m, 1H), 7.65 (dd,  $J$  = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.59 (td,  $J$  = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.47 (td,  $J$  = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (ddd,  $J$  = 4.9, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 2.52 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta$  = 157.8, 149.9, 149.9, 138.2, 135.2, 135.0, 132.8, 128.0, 128.0, 124.4, 121.3, 21.5; elemental analysis: calcd. (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2\text{S}$ : C 46.17, H 3.23, N 4.49; found: C 46.26, H 2.88, N 4.92; HR-MS (+ p ESI):  $m/z$  = 333.951 [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ], calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrNO}_2\text{SNa}$ : 333.951.

**2-(2,6-Dibromophenylsulfonyl)-4-methylpyridine (13b):** The reaction of the corresponding sulfone (0.117 g, 0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (0.267 g, 1.5 mmol) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.0112 g, 0.05 mmol) in nitromethane (4 mL) at 90 °C afforded **13b** as a white solid (dichloromethane-heptane = 9:1); yield: 0.161 g (83%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta$  = 8.43 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.74 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (dq,  $J$  = 2.8, 0.7 Hz, 1H), 7.19 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta$  = 158.8, 149.9, 149.7, 136.1, 136.1, 134.1, 128.0, 124.5, 122.8, 21.5; elemental analysis: calcd. (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Br}_2\text{NO}_2\text{S}$ : C 36.86, H 2.32, N 3.58; found: C 36.49, H 2.07, N 3.61; HR-MS (+ p ESI):  $m/z$  = 411.862 [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ], calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Br}_2\text{NO}_2\text{SNa}$ : 411.861.

**2-(2-Bromophenylsulfonyl)pyrimidine (14a):** The reaction of the corresponding sulfone (0.050 g, 0.23 mmol), *N*-bromosuccinimide (0.049 g, 0.276 mmol) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.0026 g, 0.011 mmol) in nitromethane (1 mL) at 90 °C afforded **14a** as a white solid (dichloromethane-heptane = 9:1); yield: 0.007 g (10%), recrystallization failed due to the low amount.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta$  = 8.91 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 8.44 (dd,  $J$  = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J$  = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (td,  $J$  = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.58–7.47 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta$  = 166.3, 158.8, 137.6, 135.3, 135.1, 132.4, 128.1, 123.6, 121.8; HR-MS (+ p ESI):  $m/z$  = 320.931 [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ], calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_2\text{SNa}$ : 320.930.

**2-(2-Iodophenylsulfonyl)pyridine (17a):** The reaction of the corresponding sulfone (0.110 g, 0.5 mmol), *N*-iodosuccinimide (0.134 g, 0.6 mmol) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.0056 g, 0.025 mmol) in acetic acid (2 mL) at 110 °C afforded **17a** as a white solid (dichloromethane-heptane = 9:1); yield: 0.105 g (61%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta$  = 8.59 (ddd,  $J$  = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.49 (dd,  $J$  = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.39 (dt,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.05–7.92 (m, 2H), 7.66–7.57 (m, 1H), 7.49 (ddd,  $J$  = 7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.26 (td,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta$  = 157.2, 150.1, 142.4, 140.7, 137.7, 134.7, 132.6, 128.7, 127.1, 124.4, 93.4; elemental analysis: calcd. (%) for  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{INO}_2\text{S}$ : C 38.28, H 2.34, N 4.06; found: C 38.58, H 2.25, N 4.02; HR-MS (+ p ESI):  $m/z$  = 345.938 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{INO}_2\text{S}$ : 345.939.

**2-(2-Iodo-4-*tert*-butylphenylsulfonyl)pyridine (18a):** The reaction of the corresponding sulfone (0.138 g, 0.5 mmol), *N*-iodosuccinimide (0.135 g, 0.6 mmol) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.0056 g, 0.025 mmol) in acetic acid (2 mL) at 110 °C afforded **18a** as a white solid; (dichloromethane-heptane = 9:1); yield: 0.152 g (76%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta$  = 8.63 (ddd,  $J$  = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.40 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 8.05–7.93 (m, 2H), 7.62 (dd,  $J$  = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd,  $J$  = 7.6, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta$  = 159.0, 157.6, 150.2, 139.9, 137.9, 137.7, 132.5, 127.0, 126.0, 124.6, 93.6, 35.2, 31.0; elemental

analysis: calcd. (%) for  $C_{15}H_{16}INO_2S$ : C 44.90, H 4.02, N 3.49; found: C 45.27, H 2.37, N 3.66; HR-MS (+ p ESI):  $m/z = 402.003 [M+H^+]$ , calcd. for  $C_{15}H_{17}INO_2S$ : 402.002.

**2-(2-Iodo-4-fluorophenylsulfonyl)pyridine (19a)**: The reaction of the corresponding sulfone (0.119 g, 0.5 mmol), *N*-iodosuccinimide (0.135 g, 0.6 mmol) and  $Pd(OAc)_2$  (0.0056 g, 0.025 mmol) in acetic acid (2 mL) at 110 °C afforded **19a** as a white solid (dichloromethane-heptane=9:1); yield: 0.097 g (54%).  $^1H$  NMR (300 MHz, chloroform-*d*):  $\delta = 8.61$  (ddd,  $J = 4.7, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.50 (dd,  $J = 8.9, 5.7$  Hz, 1H), 8.40–8.36 (m, 1H), 7.99 (td,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 7.8, 2.5$  Hz, 1H), 7.51 (ddd,  $J = 7.7, 4.7, 1.1$  Hz, 1H), 7.32 (ddd,  $J = 8.9, 7.6, 2.5$  Hz, 1H);  $^{19}F$  NMR (282 MHz, chloroform-*d*):  $\delta = -103.4$ ;  $^{13}C$  NMR (75 MHz, chloroform-*d*):  $\delta = 164.6$  (d,  $J = 261.3$  Hz), 157.2, 150.2, 137.9, 137.0 (d,  $J = 3.3$  Hz), 134.9 (d,  $J = 9.6$  Hz), 129.8 (d,  $J = 24.5$  Hz), 127.3, 124.4, 116.0 (d,  $J = 21.5$  Hz), 94.2 (d,  $J = 8.8$  Hz); elemental analysis: calcd. (%) for  $C_{11}H_7FINO_2S$ : C 36.38, H 1.94, N 3.86; found: C 36.51, H 2.08, N 3.92; HR-MS (+ p ESI):  $m/z = 363.930 [M+H^+]$ , calcd. for  $C_{11}H_8FINO_2S$ : 363.930.

**2-(2-Iodo-5-methylphenylsulfonyl)pyridine (20a)**: The reaction of the corresponding sulfone (0.117 g, 0.5 mmol), *N*-iodosuccinimide (0.135 g, 0.6 mmol) and  $Pd(OAc)_2$  (0.0056 g, 0.025 mmol) in acetic acid (2 mL) at 110 °C afforded **20a** as a white solid (dichloromethane-heptane=9:1); yield: 0.162 g (90%).  $^1H$  NMR (300 MHz, chloroform-*d*):  $\delta = 8.62$  (ddd,  $J = 4.7, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.41 (dt,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 8.33 (dd,  $J = 2.2, 0.8$  Hz, 1H), 7.98 (td,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.50 (ddd,  $J = 7.6, 4.7, 1.1$  Hz, 1H), 7.08 (ddd,  $J = 8.0, 2.3, 0.8$  Hz, 1H), 2.44 (d,  $J = 0.7$  Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz, chloroform-*d*):  $\delta = 157.5, 150.2, 142.3, 140.4, 139.4, 137.7, 135.8, 133.3, 127.1, 124.6, 89.3, 21.2$ ; elemental analysis: calcd. (%) for  $C_{12}H_{10}INO_2S$ : C 40.13, H 2.81, N 3.90; found: C 45.27, H 2.37, N 3.66; HR-MS (+ p ESI):  $m/z = 359.953 [M+H^+]$ , calcd. for  $C_{12}H_{11}INO_2S$ : 359.955.

**2-(2-Iodo-6-methylphenylsulfonyl)pyridine (21a)**: The reaction of the corresponding sulfone (0.117 g, 0.5 mmol), *N*-iodosuccinimide (0.135 g, 0.6 mmol) and  $Pd(OAc)_2$  (0.0056 g, 0.025 mmol) in acetic acid (2 mL) at 110 °C afforded **21a** as a white solid (dichloromethane-heptane=9:1); yield: 0.090 g (50%).  $^1H$  NMR (300 MHz, chloroform-*d*):  $\delta = 8.60$  (ddd,  $J = 4.7, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.37–8.20 (m, 1H), 8.06–7.86 (m, 2H), 7.49 (ddd,  $J = 7.6, 4.7, 1.1$  Hz, 1H), 7.34 (ddd,  $J = 7.7, 1.4, 0.7$  Hz, 1H), 7.05 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 2.90 (d,  $J = 0.7$  Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz, chloroform-*d*):  $\delta = 159.1, 150.0, 144.5, 142.0, 138.6, 137.8, 133.9, 133.8, 127.1, 123.1, 95.8, 24.5$ ; elemental analysis: calcd. (%) for  $C_{12}H_{10}INO_2S$ : C 40.13, H 2.81, N 3.90; found: C 42.55, H 3.38, N 3.88; HR-MS (+ p ESI):  $m/z = 359.955 [M+H^+]$ , calcd. for  $C_{12}H_{11}INO_2S$ : 359.955.

**2-(2-Iodophenylsulfonyl)-4-methylpyridine (22a)**: The reaction of the corresponding sulfone (0.117 g, 0.5 mmol), *N*-iodosuccinimide (0.107 g, 0.6 mmol) and  $Pd(OAc)_2$  (0.0056 g, 0.025 mmol) in acetic acid (2 mL) at 110 °C afforded **22a** as a white solid (dichloromethane-heptane=9:1); yield: 0.131 g (73%).  $^1H$  NMR (500 MHz, chloroform-*d*):  $\delta = 8.49$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.45 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.62 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.31–7.24 (m, 2H), 2.51 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (126 MHz, chloroform-*d*):  $\delta = 157.3, 149.9, 149.7, 142.5, 141.0, 134.7, 132.7, 128.8, 127.9, 125.1, 93.5, 21.5$ ; elemental analysis: calcd. (%) for

$C_{12}H_{10}INO_2S$ : C 40.13; H 2.81, N 3.90; found: C 39.17, H 2.40, N 3.81; HR-MS (+ p ESI):  $m/z = 359.955 [M+H^+]$ , calcd. for  $C_{12}H_{11}INO_2S$ : 359.955.

**2-(2,6-Diiodophenylsulfonyl)-4-methylpyridine (22b)**: The reaction of the corresponding sulfone (0.117 g, 0.5 mmol), *N*-iodosuccinimide (0.337 g, 1.5 mmol) and  $Pd(OAc)_2$  (0.0112 g, 0.05 mmol) in acetic acid (4 mL) at 110 °C afforded **22b** as a white solid (dichloromethane-heptane=9:1); yield: 0.075 g (31%).  $^1H$  NMR (500 MHz, chloroform-*d*):  $\delta = 8.44$  (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.29 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 6.74 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 2.50 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (126 MHz, chloroform-*d*):  $\delta = 157.5, 149.7, 149.6, 144.6, 140.0, 134.3, 128.0, 124.0, 94.6, 21.5$ ; elemental analysis: calcd. (%) for  $C_{12}H_9I_2NO_2S$ : C 29.71, H 1.87, N 2.89; found: C 29.54, H 1.37, N 2.88; HR-MS (+ p ESI):  $m/z = 485.852 [M+H^+]$ , calcd. for  $C_{12}H_{10}I_2NO_2S$ : 485.852.

**2-(2-Chlorophenylsulfonyl)pyridine (23a)**: The reaction of the corresponding sulfone (0.110 g, 0.5 mmol), *N*-chlorosuccinimide (0.200 g, 1.5 mmol) and  $Pd(OAc)_2$  (0.0112 g, 0.05 mmol) in acetic acid (4 mL) at 110 °C afforded **23a** as a white solid (dichloromethane-heptane=9:1); yield: 0.112 g (28%).  $^1H$  NMR (300 MHz, chloroform-*d*):  $\delta = 8.59$  (ddd,  $J = 4.7, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.46–8.39 (m, 1H), 8.32 (dt,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 7.98 (td,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.60–7.46 (m, 3H), 7.44–7.37 (m, 1H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz, chloroform-*d*):  $\delta = 157.9, 150.2, 138.0, 136.4, 135.1, 132.9, 132.2, 131.7, 127.4, 127.3, 123.4$ ; elemental analysis: calcd. (%) for  $C_{11}H_8ClNO_2S$ : C 52.08, H 3.18, N 5.52; found: C 52.26, H 3.37, N 5.30; HR-MS (+ p ESI):  $m/z = 254.003 [M+H^+]$ , calcd. for  $C_{11}H_9ClNO_2S$ : 254.004.

**2-(2-Chloro-4-*tert*-butylphenylsulfonyl)pyridine (24a)**: The reaction of the corresponding sulfone (0.138 g, 0.5 mmol), *N*-chlorosuccinimide (0.200 g, 1.5 mmol) and  $Pd(OAc)_2$  (0.0112 g, 0.05 mmol) in acetic acid (4 mL) at 110 °C afforded **24a** as a white solid (dichloromethane-heptane=9:1); yield: 0.084 g (54%).  $^1H$  NMR (300 MHz, chloroform-*d*):  $\delta = 8.63$  (ddd,  $J = 4.7, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.37–8.29 (m, 2H), 7.98 (td,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.56–7.46 (m, 2H), 7.41 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 1.32 (s, 9H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz, chloroform-*d*):  $\delta = 159.7, 158.3, 150.3, 137.9, 133.4, 132.6, 132.1, 129.0, 127.1, 124.7, 123.5, 35.5, 31.0$ ; elemental analysis: calcd. (%) for  $C_{15}H_{16}ClNO_2S$ : C 58.15, H 5.21, N 4.52; found: C 58.14, H 5.51, N 4.36; HR-MS (+ p ESI):  $m/z = 310.066 [M+H^+]$ , calcd. for  $C_{15}H_{17}ClNO_2S$ : 310.066.

**2-(2-Chloro-4-fluorophenylsulfonyl)pyridine (25a)**: The reaction of the corresponding sulfone (0.119 g, 0.5 mmol), *N*-chlorosuccinimide (0.200 g, 1.5 mmol) and  $Pd(OAc)_2$  (0.0112 g, 0.05 mmol) in acetic acid (4 mL) at 110 °C afforded **25a** as a white solid (dichloromethane-heptane=9:1); yield: 0.048 g (36%).  $^1H$  NMR (300 MHz, chloroform-*d*):  $\delta = 8.61$  (ddd,  $J = 4.7, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 8.8, 5.8$  Hz, 1H), 8.32 (dt,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 8.00 (td,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.52 (ddd,  $J = 7.7, 4.7, 1.1$  Hz, 1H), 7.29–7.13 (m, 2H);  $^{19}F$  NMR (282 MHz, chloroform-*d*):  $\delta = -101.63$ ;  $^{13}C$  NMR (75 MHz, chloroform-*d*):  $\delta = 165.7$  (d,  $J = 259.6$  Hz), 157.8, 150.3, 138.1, 134.9 (d,  $J = 11.3$  Hz), 134.7 (d,  $J = 10.2$  Hz), 132.7 (d,  $J = 3.6$  Hz), 127.4, 123.4, 119.4 (d,  $J = 25.5$  Hz), 114.9 (d,  $J = 21.7$  Hz); elemental analysis: calcd. (%) for  $C_{11}H_7ClFNO_2S$ : C 48.63, H 2.60, N 5.16; found: C 49.20, H 2.63, N 5.07; HR-MS (+ p ESI):  $m/z = 271.994 [M+H^+]$ , calcd. for  $C_{11}H_8ClFNO_2S$ : 271.994.

**2-(2-Chloro-6-methylphenylsulfonyl)pyridine (26a):** The reaction of the corresponding sulfone (0.117 g, 0.5 mmol), *N*-chlorosuccinimide (0.200 g, 1.5 mmol) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.0112 g, 0.05 mmol) in acetic acid (4 mL) at 110 °C afforded **26a** as a white solid (dichloromethane-heptane=9:1); yield: 0.021 g (16%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, chloroform-*d*): δ=8.58 (ddd, *J*=4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.24 (dt, *J*=7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.96 (td, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J*=7.6, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.40–7.32 (m, 1H), 7.28 (dt, *J*=2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.25 (dt, *J*=2.4, 0.9 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, chloroform-*d*): δ=159.9, 150.0, 144.2, 137.9, 134.8, 134.5, 133.6, 132.4, 130.2, 127.0, 121.9, 23.3; elemental analysis: calcd. (%) for C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>S: C 53.84, H 3.77, N 5.23; found: C 56.84, H 4.87, N 4.79; HR-MS (+ p ESI): *m/z*=268.019 [M+H<sup>+</sup>], calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClNO<sub>2</sub>S: 268.019.

**2-(2-Chlorophenylsulfonyl)-4-methylpyridine (27a):** The reaction of the corresponding sulfone (0.117 g, 0.5 mmol), *N*-chlorosuccinimide (0.200 g, 1.5 mmol) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.0112 g, 0.05 mmol) in acetic acid (4 mL) at 110 °C afforded **27a** as a white solid (dichloromethane-heptane=9:1); yield: 0.055 g (41%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, chloroform-*d*): δ=8.45 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.44–8.41 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59–7.49 (m, 2H), 7.43 (dd, *J*=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (dq, *J*=4.8, 0.7 Hz, 1H), 2.52 (d, *J*=0.7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, chloroform-*d*): δ=158.0, 150.0, 150.0, 136.6, 135.0, 133.0, 132.3, 131.7, 128.0, 127.5, 124.0, 21.5; elemental analysis: calcd. (%) for C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>S: C 53.84, H 3.77, N 5.23; found: C 53.19, H 3.54, N 5.22; HR-MS (+ p ESI): *m/z*=268.019 [M+H<sup>+</sup>], calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClNO<sub>2</sub>S: 268.019.

**2-(2-Fluorophenylsulfonyl)pyridine (28a):** The reaction of the corresponding sulfone (0.219 g, 1 mmol), NFSI (1.261 g, 4 mmol) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.0112 g, 0.05 mmol) in trifluoromethylbenzene (8 mL) at 110 °C afforded **28a** as a white solid (acetonitrile-water=2:8); yield: 0.021 g (25%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, chloroform-*d*): δ=8.65 (ddd, *J*=4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.31 (dq, *J*=8.0, 0.9 Hz, 1H), 8.22 (ddd, *J*=7.8, 7.0, 1.8 Hz, 1H), 8.00 (td, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.72–7.57 (m, 1H), 7.52 (ddd, *J*=7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.38 (td, *J*=7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (ddd, *J*=9.6, 8.3, 1.1 Hz, 1H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, chloroform-*d*): δ=-108.2; <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, chloroform-*d*): δ=159.6 (d, *J*=257.2 Hz), 158.4, 150.4, 138.3, 136.6 (d, *J*=8.5 Hz), 131.3, 127.5, 124.8 (d, *J*=3.9 Hz), 122.9 (d, *J*=2.1 Hz), 117.3, 117.0; elemental analysis: calcd. (%) for C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>S: C 55.69, H 3.40, N 5.90; found: C 54.33, H 3.36, N 5.63; HR-MS (+ p ESI): *m/z*=238.033 [M+H<sup>+</sup>], calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>FNO<sub>2</sub>S: 238.033.

**2-(2-Fluoro-4-*tert*-butylphenylsulfonyl)pyridine (29a):** The reaction of the corresponding sulfone (0.275 g, 1 mmol), NFSI (1.261 g, 4 mmol) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.0112 g, 0.05 mmol) in trifluoromethylbenzene (8 mL) at 110 °C afforded **29a** as a white solid (ethyl acetate-heptane=5:5); yield: 0.160 g (55% still contaminated by 7% of the difluorinated product **29b**). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, chloroform-*d*): δ=8.67 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 8.30 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.10 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.98 (td, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J*=7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J*=8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=12.1, 1.7 Hz, 1H), 1.30 (d, *J*=0.8 Hz, 9H); <sup>19</sup>F NMR (470 MHz, chloroform-*d*): δ=-108.8; <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, chloroform-*d*): δ=161.8 (d, *J*=7.2 Hz), 160.5, 158.6 (d, *J*=14.5 Hz), 150.4, 138.2, 130.8, 127.3, 123.8 (d, *J*=14.1 Hz), 122.9 (d, *J*=1.8 Hz), 121.9 (d, *J*=3.1 Hz), 114.3 (d, *J*=21.3 Hz), 35.6, 31.0; elemental analysis: calcd. (%) for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>2</sub>S: C

61.42, H 5.50, N 4.77; found: C 59.99, H 5.77, N 4.64; HR-MS (+ p ESI): *m/z*=316.077 [M+Na<sup>+</sup>], calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>2</sub>SNa: 316.078.

## Acknowledgements

This work was funded by the Université de Bourgogne Franche-Comté, the CNRS, and the Conseil Régional de Bourgogne (PARI II CDEA and 3MIM program). The Conseil Régional de Bourgogne supported JG via the JCE program.

## References

- [1] a) M. Lautens, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8003–8104; b) P. J. Stang, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123–1178; c) I. Saikia, A. J. Borah, P. Phukan, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 6837–7042; d) V. V. Grushin, H. Alper, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1047–1062; e) J. Wang, M. Sanchez-Rosello, J. L. Acena, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432–2506; f) S. Purser, P. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330.
- [2] a) P. B. Arockiam, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879–5918; b) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169.
- [3] Removable/modifiable directing groups have driven the development of C–H functionalization protocols, see, for selected examples: *N*-acyl: a) O. Daugulis, V. G. Zaitsev, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4114–4116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4046–4048; *O*-acyl: b) B. Xiao, Y. Fu, T.-J. Gong, J. J. Dai, J. Yi, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 468–469; *N*-carbamoyl: c) C. E. Houlden, M. Hutchby, C. D. Bailey, J. G. Ford, S. N. G. Tyler, M. R. Gagné, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1862–1865; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1830–1833; carboxylic: d) M. Yamashita, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2337–2340; *N*-oxide: e) K. S. Kanyiva, Y. Nakao, T. Hiyama, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9028–9030; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8872–8874; cyano: f) M. Tobisu, R. Nakamura, Y. Kita, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3174–3175; hydrosilane: g) T. A. Boebel, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7534–7535; 2-pyrazolylaniline: h) H. Ihara, M. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7502–7503; *N*-phenacyl: i) J. Xu, G. Cheng, D. Su, Y. Liu, X. Wang, Y. Hu, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13105–13110; amidine: j) S. J. Pastine, D. V. Gribkov, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14220–14221; *O*-methyloxime: k) S.-J. Lou, D.-Q. Xu, Z.-Y. Xu, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 10498–10503; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10330–10335. In the course of the present study, *ortho*-halogenation was reported from 2-pyridylsulfoxides (without fluorination) using TFA and PivOH additives with 10 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub> or Pd(acac)<sub>2</sub> in PhCl or DCE at 80–100 °C: l) J.-L. Zhao, X.-X. Chen, H. Xie, J.-T. Ren, X.-F. Gou, M. Sun, *Synlett* **2017**, *28*, 1232–1236.
- [4] a) A. García-Rubia, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6633–6637; *Angew. Chem. Int.*



- Ed.* **2009**, *48*, 6511–6515; b) A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9676–9685; c) A. García-Rubia, M. Á. Fernández-Ibáñez, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3567–3570.
- [5] H. Richter, S. Beckendorf, O. G. Mancheño, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 295–302.
- [6] a) G. Lahm, B. Smith, *PCT. Int. Appl. WO2012177668 A1*, **2012**; b) J. Kozłowski, B. Shankar, N.-Y. Shih, L. Tong, *PCT. Int. Appl. WO2004000807 A1*, **2004**; c) S. Booker, N. D'angelo, D. D'amico, T. Kim, L. Liu, K. Meagher, M. Norman, K. Panter, L. Schenkel, *PCT. Int. Appl. WO2009017822 A2*, **2004**.
- [7] H.-X. Dai, A. F. Stepan, M. S. Plummer, Y.-H. Zhang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7222–7228.
- [8] a) C. Testa, J. Roger, S. Scheib, P. Fleurat-Lessard, J.-C. Hierso, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2913–2923; b) C. Testa, E. Gigot, S. Genc, R. Decreau, J. Roger, J.-C. Hierso, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 5645–5649; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5555–5559.
- [9] Purification of dihalogenated sulfones bearing chlorine (**8a** and **10a**, Table 2) was consistently found to be troublesome.
- [10] a) K. L. Hull, W. Q. Anani, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7134–7135; b) X. Wang, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7520–7521; c) K. S. L. Chan, M. Wasa, X. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9247–9250; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9081–9084; d) S.-J. Lou, D.-Q. Xu, A.-B. Xia, Y.-F. Wang, Y. Liu, X.-H. Du, Z.-Y. Xu, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6218–6220.
- [11] S.-J. Lou, Q. Chen, Y.-F. Wang, D.-Q. Xu, X.-H. Du, J.-Q. He, Y.-J. Mao, Z.-Y. Xu, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2846–2849.
- [12] B. Urones, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1120–1123.
- [13] In the X-ray diffraction study, the fluorophenyl and pyridyl groups were found to be disordered over two positions with occupation factors converging to 0.70:0.30. Hence, these two groups could share the same positions. Only the major position of the molecule is depicted in ORTEP view Figure 2, the other ORTEP view is available in the Supporting Information.

## **Chapitre 4 : Halogénations régiosélectives de 2-(arylsulfanyl)pyridines par activation C–H**



## *Sommaire chapitre 4*

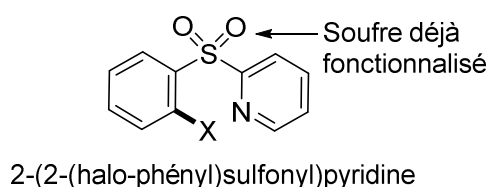
---

A. Étude bibliographique .....	261
I. Oxydations de sulfanyle .....	264
1. Sulfilimines .....	264
2. Sulfoxydes .....	266
II. Halogénations sur la pyridine.....	267
III. Conclusion bibliographique .....	272
B. Halogénéation de thioéthers.....	272
I. Détermination des conditions.....	272
1. Détermination du solvant .....	273
2. Détermination du catalyseur.....	275
3. Détermination de la quantité de NBS.....	276
II. Développement de la réaction .....	277
1. Bromation dirigée par le 2-sulfanylpyridine .....	277
2. Bromation avec le groupement directeur 2-sulfanyl-3-méthylpyridine.....	278
a. Aryle substitué en position ortho.....	278
b. Aryle substitué en position méta .....	279
c. Aryle substitué en position para .....	280
III. Iodation, chloration et fluoration.....	281
IV. Bromation sur la pyridine.....	282
V. Accès à des thioéthers polyaromatiques.....	283
VI. Conclusion.....	285
C. Partie expérimentale .....	286

## A. Étude bibliographique

Dans le chapitre précédent, l'élaboration de procédés efficaces d'halogénéation des 2-(arylsulfonyl)pyridines a été démontrée. Nous nous sommes ensuite intéressés à la synthèse des dérivés 2-(arylsulfonyl)pyridines halogénés (Schéma 160).

### Molécules synthétisées dans le chapitre 3



### Objectif de ce chapitre 4

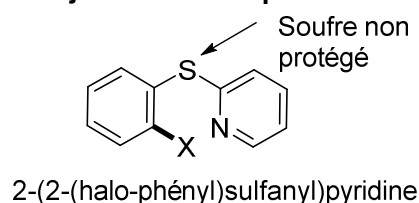


Schéma 160: objectif de ce chapitre (X = Br ; I ; Cl ; F)

Pour ce faire, une des stratégies consiste à fonctionnaliser la sulfone ou le sulfoxyde correspondant, pour ensuite la/le réduire en thioéther, comme il a été expliqué dans le chapitre 1 (Partie A.I.4.).<sup>1</sup> En effet, de la poudre de magnésium ou du  $\text{LiAlH}_4$  permet une telle réduction.<sup>2</sup> A partir d'une sulfone halogénée issue des synthèses du chapitre 3, une réduction à la poudre de magnésium dans le méthanol à température ambiante a été testée au laboratoire (Schéma 161).

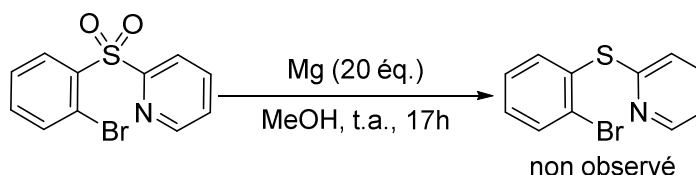


Schéma 161 : réduction de sulfone

Malheureusement, de nombreux produits ont été observés dans le brut de réaction. Le magnésium peut, en plus d'opérer la réduction attendue, s'insérer dans la liaison C–Br pour former un réactif de Grignard et d'autres sous-produits. En général, pour des synthèses plus efficaces en termes de rendement global et d'économie d'atomes les étapes de protection/déprotection sont à éviter autant que possible. Ainsi un autre choix de synthèse

<sup>1</sup> a) Richter, H.; Beckendorf, S.; Mancheño, O. G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 295 ; b) García-Rubia, A.; Fernández-Ibáñez, M. Á.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3567.

<sup>2</sup> a) Khurana, J. M.; Sharma, V.; Chacko, S. A. *Tetrahedron* **2007**, 63, 966 ; b) Bordwell, F. G.; McKellin, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2251.

s'est ouvert à nous et nous avons cherché à réaliser l'halogénéation directe de 2-(arylsulfanyl)pyridines par activation C–H.

Seules deux équipes ont étudié la fonctionnalisation directe de sulfanyle. L'acétoxylation sur une liaison C–H d'aryle sélective en position *ortho* a d'abord été étudiée par Mancheño et coll. en 2011 avec deux exemples rapportés (Schéma 162).<sup>1a</sup> Cet article a déjà été mentionné dans le chapitre précédent (A.III.2.) puisqu'il présentait aussi cette formation de liaisons C–O sélective en position *ortho* de l'aryle avec comme groupement directeur la 2-sulfonylpyridine. Les auteurs utilisent pour cette réaction, 5% d'acétate de palladium comme catalyseur et 1,2-2,5 équivalents de persulfate de potassium comme oxydant. Le mélange de solvant DCE/AcOH (1:1) a été choisi avec un chauffage à 80°C.

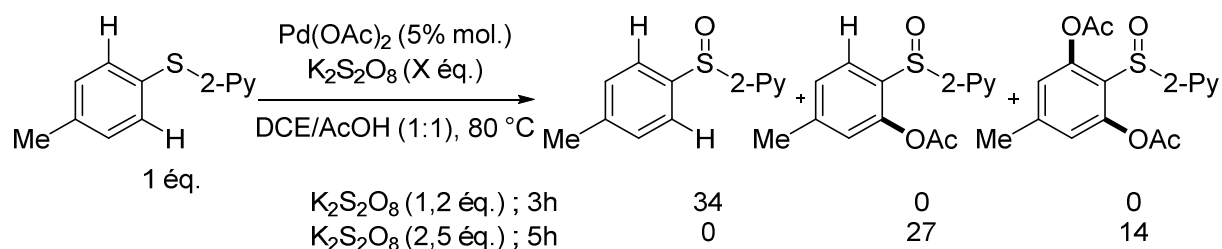


Schéma 162: acétoxylation de la molécule 2-((4-méthyl-phenyl)sulfanyl)pyridine (conversion RMN)

Cependant, avec 1,2 équivalent d'oxydant, le thioéther s'oxyde pour former le sulfoxyde avec une conversion de 34% et la fonctionnalisation de l'aryle n'est pas observée. Avec une augmentation d'oxydant à 2,5 équivalents, aucune trace de thioéther fonctionnalisé n'est observée et c'est la formation du sulfoxyde mono et difonctionnalisé qui est favorisée. Les auteurs ont donc continué leur étude en fonctionnalisant des sulfoxydes 2-(arylsulfanyl)pyridines comme ils sont plus réactifs dans les conditions de réaction utilisées.

Un autre exemple a été publié par Ananikov et coll. en 2017 montrant la fonctionnalisation sélective en position *ortho* avec des oléfines sur des liaisons C–H d'aryle.<sup>3</sup> Pour cette réaction, 2 équivalents d'acrylate d'éthyle sont utilisés avec 10% molaire d'acétate de palladium et 2 équivalents de persulfate de potassium dans le nitrométhane à 110 °C (Schéma 163). Les résultats obtenus montrent des conversions mesurées par RMN de 35% et 7% de mono- et dioléfination, respectivement. Ici, les conditions utilisées n'oxydent pas le thioéther ce qui montre l'accessibilité de ce type de réaction.

<sup>3</sup> Luzyanin, K. V.; Marianov, A. N.; Kislitsyn, P. G.; Ananikov, V. P. *ACS Omega* **2017**, 2, 1419.

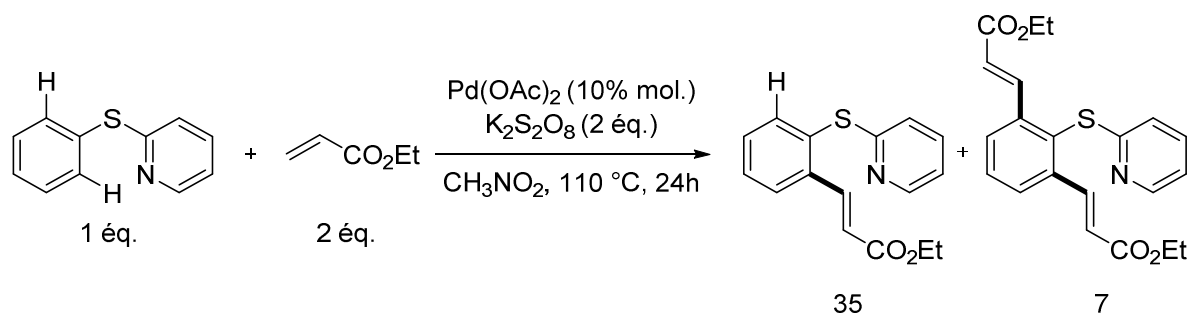


Schéma 163 : oléfination de la molécule 2-(phénylsulfanyl)pyridine (conversion RMN)

Aucune étude détaillée sur l'activation de liaisons C–H d'aryle du motif 2-(arylsulfanyl)pyridine n'a donc pour le moment été rapportée dans la bibliographie que ce soit vers la formation de liaison C–C ou C–hétéroélément (notamment l'halogénéation). Avant mon arrivée au laboratoire, quelques tentatives avaient été effectuées sans succès pour la fluoration d'aryle à partir des conditions élaborées pour la fluoration des phénylpyrazoles (Schéma 164).<sup>4</sup>

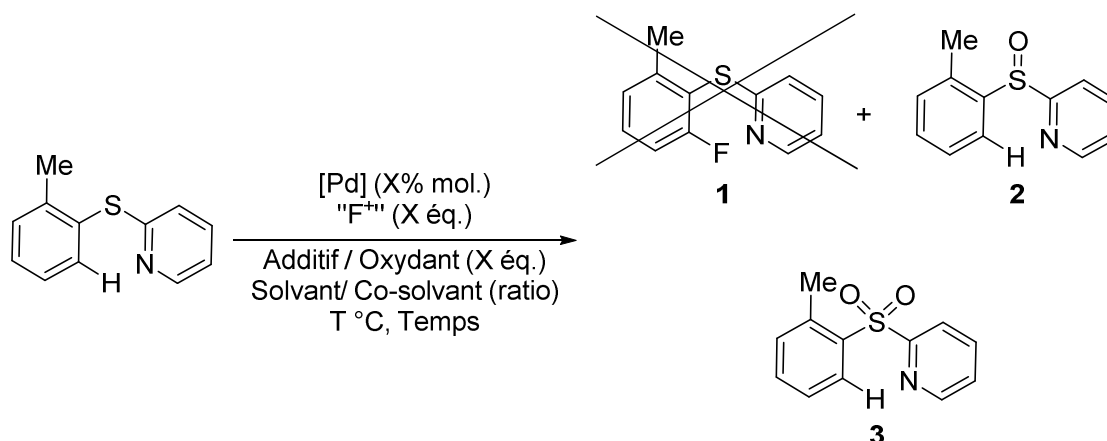


Schéma 164 : essais de fluoration de la 2-(2-(méthyl-phényl)sulfanyl)pyridine

Les changements d'agents de fluoration électrophile (NFSI, tétrafluoroborate de *N*-fluoro-pyridinium, triméthylpyridinium, selectfluor®), de solvants (PhCF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, EtOAc), de catalyseurs (Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(OTf)<sub>2</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub>) ainsi que l'ajout d'additif (CH<sub>3</sub>CN, TFA, KNO<sub>3</sub>) n'avaient pas permis de synthétiser la molécule fluorée visée **1**. L'oxydation du thioéther en sulfoxyde **2** et en sulfone **3** avait été observée. L'utilisation d'agent d'halogénéation afin d'oxyder des thioéthers permet l'accès à des sulfilimines S=N et des

<sup>4</sup> Testa, C.; Roger, J.; Scheib, S.; Fleurat-Lessard, P.; Hierso, J.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2913.

sulfoxydes S=O. Ce sera le sujet de la première partie. En seconde partie, nous verrons la possibilité d'halogéner le motif pyridine.

## I. Oxydations de sulfanyle

### 1. Sulfilimines

Il est possible d'oxyder des thioéthers afin de former des sulfilimines comme l'ont montré Bolm et coll. en 2007. Ces travaux déjà présentés dans le chapitre 2 (A.II.1.) ont permis de synthétiser une sulfilimine N-protégée par un groupement cyano (Schéma 165).<sup>5</sup>

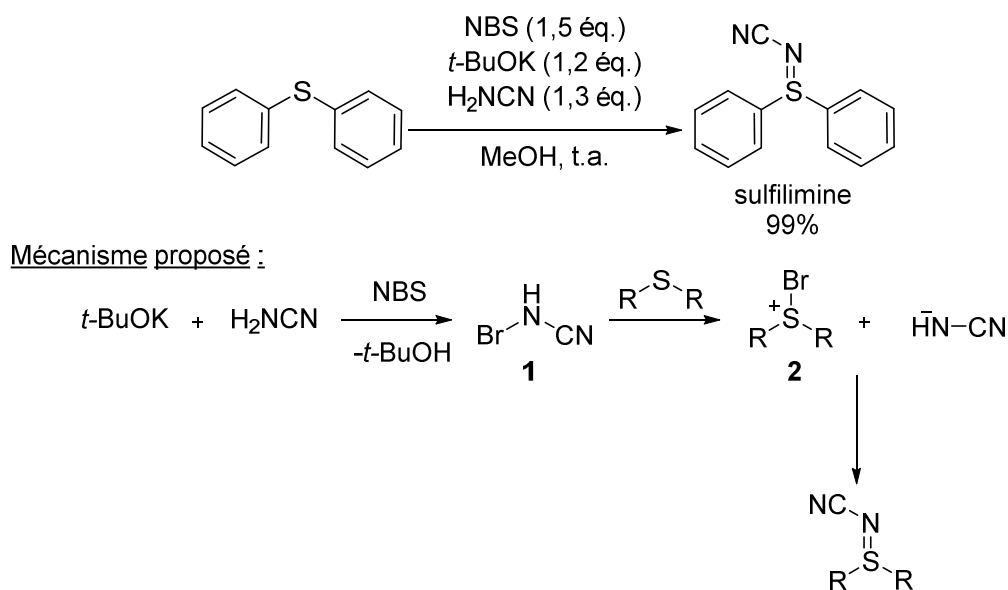


Schéma 165: synthèse de sulfilimine utilisant du *N*-bromosuccinimide

Cet exemple utilise le NBS, une base *t*-BuOK et une cyanamine dans le méthanol à température ambiante. La base va permettre la déprotonation de la cyanamine pour faciliter la formation du composé bromé **1**. Cet agent de bromation formé *in-situ* va permettre la bromation du soufre pour former le bromure de sulfonium **2**. La cyanamine déprotonée va ensuite substituer le brome pour former la sulfilimine souhaitée en milieu basique.

<sup>5</sup> García Mancheño, O.; Bistri, O.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3809.

Des exemples sur ce type de réactivité avaient déjà été publiés en 1969 avec les travaux de Oae et coll. où une chloramine est utilisée pour former une sulfilimine (Schéma 166).<sup>6</sup>

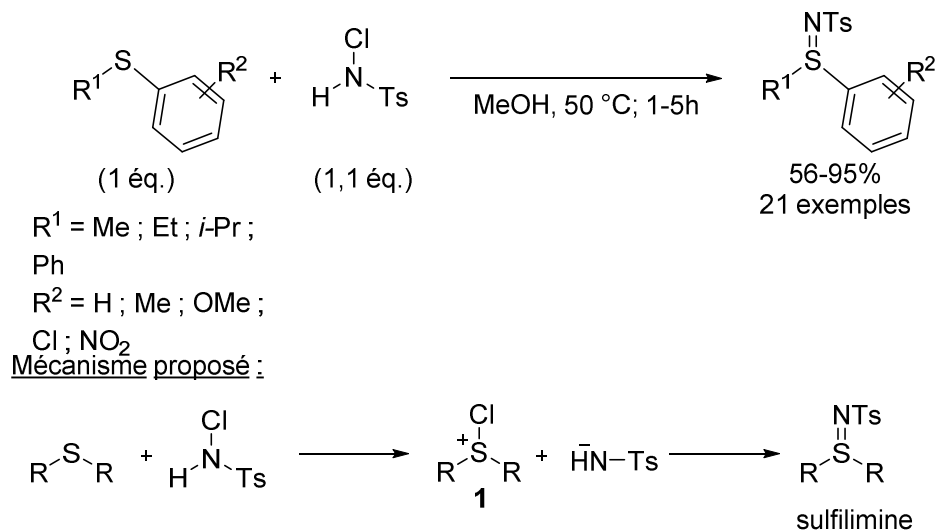


Schéma 166 : synthèse de différentes sulfilimines avec l'aide d'un chlore électrophile

Ces conditions opèrent dans le méthanol à 50 °C, pendant 1 à 5 h. Vingt-et-un exemples ont été rapportés avec des rendements allant de 56 à 95%. Concernant le mécanisme proposé par les auteurs, le thioéther va être halogéné pour former le chlorure de sulfonium **1** comme dans l'exemple précédent. L'amine déprotonée va substituer le chlore pour former la sulfilimine. Les auteurs stipulent qu'un solvant non anhydre utilisé dans les mêmes conditions peut conduire à l'oxydation de thioéthers en sulfoxydes. C'est ce que nous allons voir dans la partie suivante.

<sup>6</sup> Tsujihara, K.; Furukawa, N.; Oae, K.; Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, 42, 2631.

## 2. Sulfoxydes

L'utilisation du diiode avec de l'eau et un tampon phosphate permettant l'oxydation de thioéther en sulfoxyde a été publiée par Gensch et coll. en 1966 (Schéma 167).<sup>7</sup>

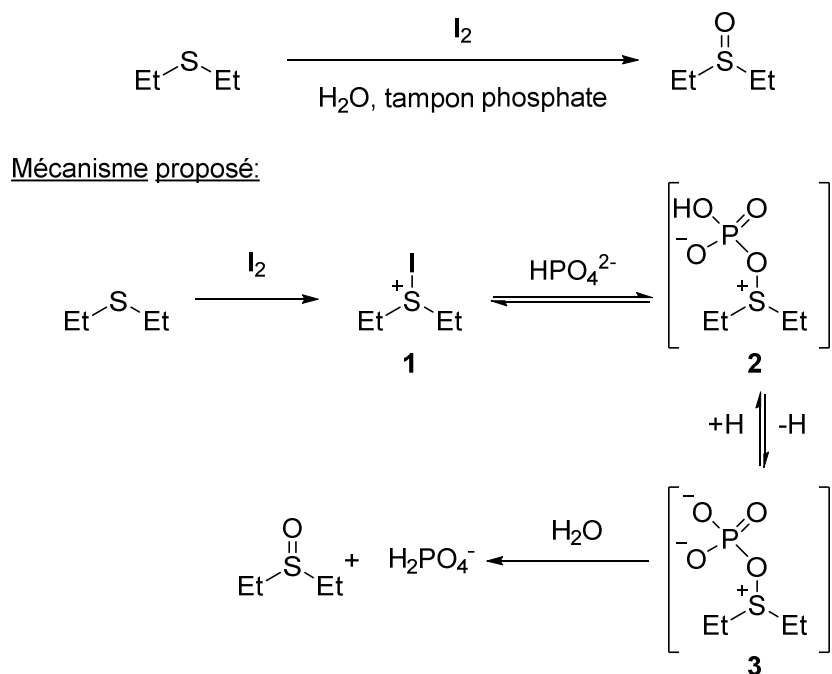


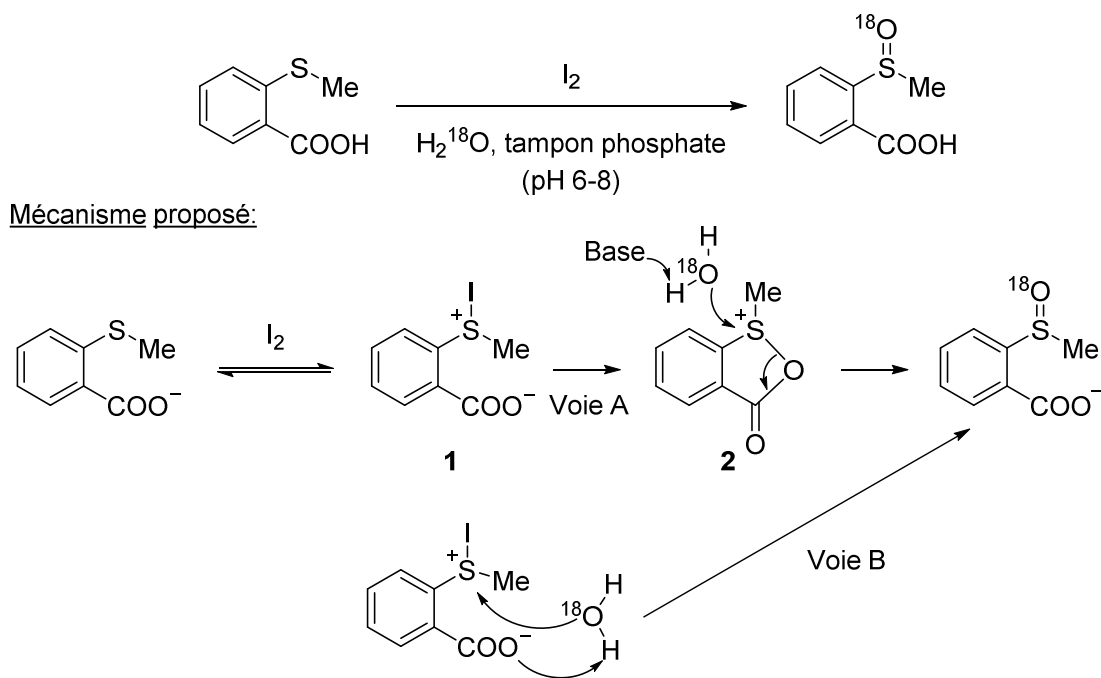
Schéma 167 : oxydation de thioéther en sulfoxyde en milieu basique avec H<sub>2</sub>O et I<sub>2</sub>

Après des études expérimentales concernant l'influence du pH et de la concentration sur l'oxydation, les auteurs ont proposé le mécanisme suivant. Le diiode va permettre la formation du iodure de sulfonium **1**. Le phosphate va substituer l'atome d'iode pour former le sulfonium **2**. Un équilibre entre la déprotonation/protonation de cette espèce va intervenir avec le sulfonium **3**. La formation du sulfoxyde intervient avec la présence d'eau pour former le sulfoxyde souhaité.

Oae et coll. ont aussi étudié ce type de formation avec l'utilisation d'eau enrichie en oxygène 18 et de diiode (Schéma 168).<sup>8</sup> Cette équipe s'aide d'un groupement carboxylate voisin de la fonction thioéther sur l'aryle pour effectuer la synthèse.

<sup>7</sup> Higuchi, T.; Gensch, K.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5486.

<sup>8</sup> Tagaki, W.; Ochiai, M.; Oae, S. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 6131.

Schéma 168 : oxydation de thioéther avec  $I_2$  et  $H_2O$ 

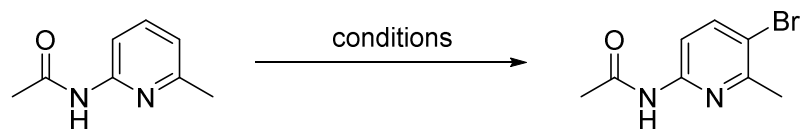
Cette réaction s'effectue dans un milieu légèrement basique avec un tampon phosphate. Un exemple est illustré dans cet article avec un mécanisme proposé. Les auteurs ne mentionnent pas le rendement de cette réaction mais proposent un mécanisme différent. Le diiode va permettre la formation du sulfonium **1**. Deux voies sont ensuite possibles. La première est l'assistance du carboxylate qui va attaquer le soufre pour former un cycle à 5 atomes (**2**). Avec l'assistance d'une base, l'atome d'oxygène de l'eau va substituer l'oxygène du cycle pour former, en milieu basique, le sulfoxyde (Schéma 168 ; voie A). La deuxième voie possible implique toujours l'assistance du carboxylate mais cette fois-ci en tant que base. Cette assistance va permettre l'insertion de l'atome d'oxygène de l'eau sur le soufre pour former le sulfoxyde (Schéma 168 ; voie B).

## II. Halogénations sur la pyridine

L'utilisation d'agent d'halogénéation électrophile peut aussi conduire à des substitutions électrophiles aromatiques sur la pyridine comme l'ont démontré Mahapatra et coll. en 2001 (Schéma 169).<sup>9</sup>

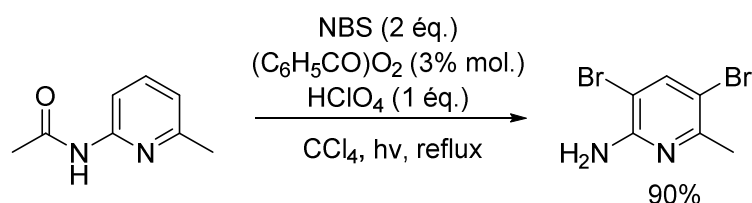
<sup>9</sup> Goswami, S.; Ghosh, K.; Mukherjee, R.; Adak, A. K.; Mahapatra, A. K. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, 38, 173.





Conditions :

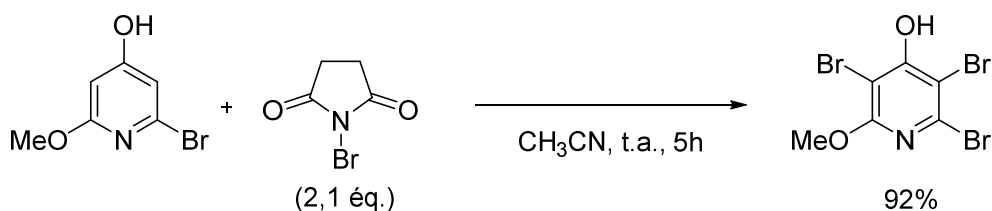
- 1) NBS (1,2 éq.), (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO)<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (3% mol.) / CCl<sub>4</sub>, hv, reflux. 75%
- 2) NBS (1,2 éq.) / CCl<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, reflux. 85%
- 3) NBS (1,2 éq.), H<sub>2</sub>O, reflux. 90%
- 4) NBS (1,2 éq.), CH<sub>3</sub>CN, t.a. 90%



**Schéma 169 : bromation de la pyridine avec le NBS**

Les auteurs utilisent différentes conditions avec le NBS pour conduire à la monobromation en position 5. En présence de chloroforme anhydre et de peroxyde de benzoyle chauffé à reflux en présence de lumière, le rendement est de 75%. L'utilisation de chloroforme non anhydre conduit à un meilleur rendement de 85%. Un chauffage à reflux dans l'eau avec du NBS ou de l'acétonitrile à température ambiante offre des rendements de 90%. La dibromation est possible en position 3 et 5 lorsque le NBS est utilisé avec un peroxyde de benzoyle dans le chloroforme anhydre avec un chauffage à reflux. Un solvant polaire permet donc la mono- ou la dibromation de la pyridine en position 3 et 5.

Les mêmes conditions dans l'acétonitrile à température ambiante ont été reprises par Gademann et coll (Schéma 170).<sup>10</sup> Ces conditions offrent une dibromation en position 3 et 5 sur la pyridine avec un rendement de 92%.



**Schéma 170 : bromation d'une pyridine avec le NBS dans l'acétonitrile**

<sup>10</sup> Hoecker, J.; Gademann, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 670.

En 2006, l'équipe de Sanford et coll. a étudié la différence de réactivité entre des halogénations catalysées au palladium et des réactions sans palladium.<sup>11</sup> Un exemple sur le motif 2-(3-trifluorométhyl-benzène)-6-méthoxy-pyridine a été effectué avec comme réactif le *N*-chlorosuccinimide dans l'acide acétique à 100 °C pendant 12 h (Schéma 171).

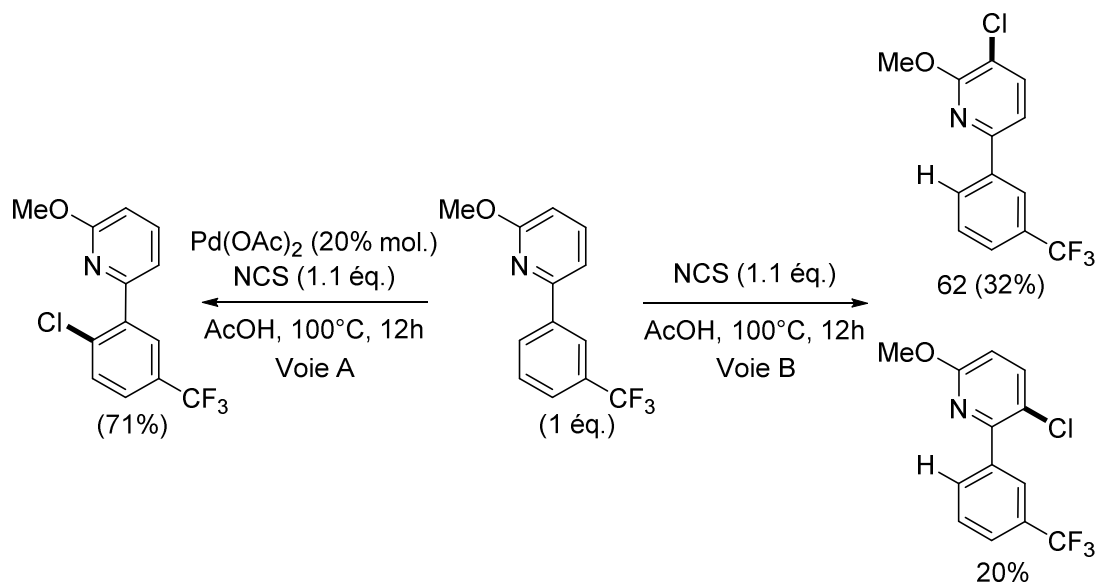


Schéma 171 : halogénéation avec ou sans palladium sur la molécule de 2-(3-trifluorométhyl-benzène)-6-méthoxy-pyridine

En présence de 20% d'acétate de palladium, le produit issu de l'activation de la liaison C–H d'aryle a été isolé avec un rendement de 71% (Schéma 171 ; voie A). 20% de catalyseur sont nécessaires afin d'éviter la formation de sous-produit issu de la substitution électrophile aromatique. En effet, sans catalyseur, la chloration conduit à la fonctionnalisation de la pyridine conduisant à un mélange *ortho/para* (3:1) de produits. La molécule 2-méthoxy-3-chloro-6-(3-trifluorométhyl-phényl)pyridine a été ensuite purifiée permettant l'obtention de ce produit pur avec un rendement de 32%. Cette substitution électrophile est rendue possible par l'effet du groupement méthoxy qui va enrichir en électrons la pyridine et ainsi favoriser cette réaction. Il est donc possible avec deux conditions de réaction différentes, de chlorer l'aryle ou la pyridine de façon régio-sélective.

<sup>11</sup> Kalyani, D.; Dick, A. R.; Anani, W. Q.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11483.

L'halogénéation sur la pyridine peut aussi être effectuée sans solvant sur des dérivés *N*-pyridinaminides. En effet, Izquierdo et coll. ont utilisé la mécano-chimie pour permettre cette réaction (Schéma 172).<sup>12</sup>

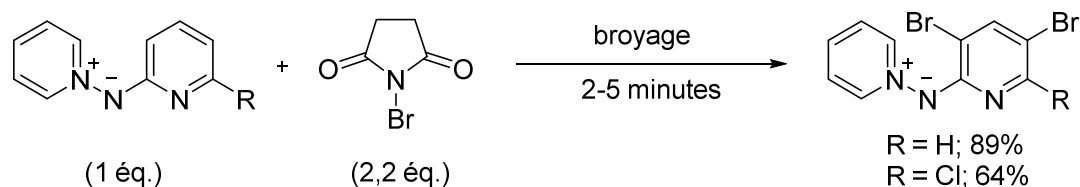


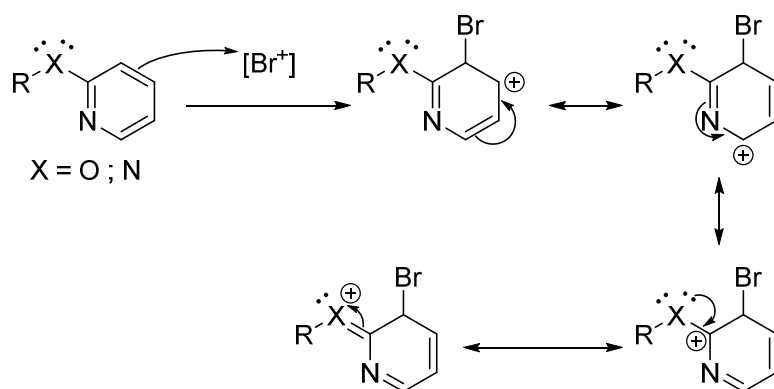
Schéma 172 : bromations de pyridines effectuées sans solvant

Parmi les hétérocycles fonctionnalisés, les auteurs ont testé deux pyridines différentes. Ces réactions conduisent, avec un simple broyage, à des rendements de 89% sur une pyridine monosubstituée en position 1 et 64% lorsqu'un chlore est présent sur la position 6.

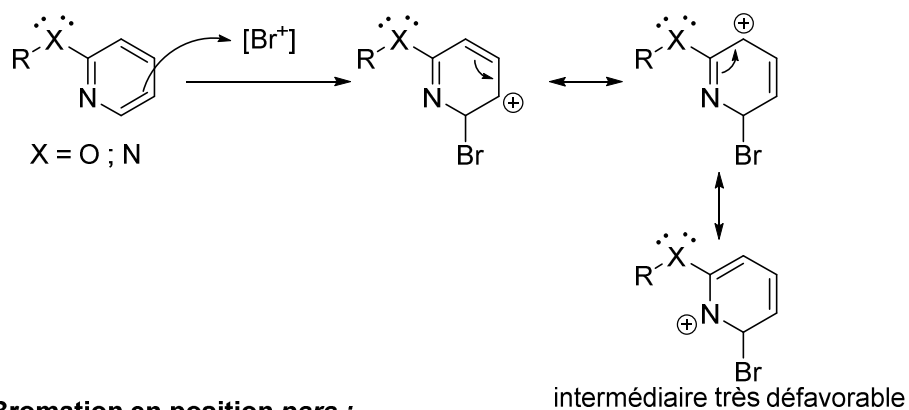
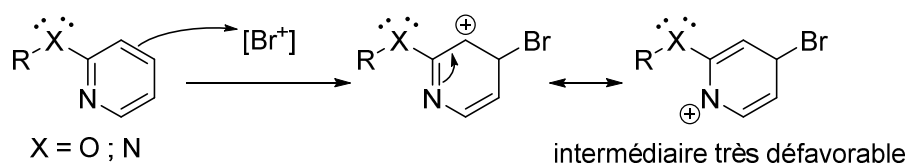
Ce sont les effets électroniques des substituants méthoxy, amide, amine ou aminide sur la pyridine qui permettent la bromation de la pyridine. La sélectivité de la bromation est aussi impactée par de tels groupements (Schéma 173). Les bromations en position *mé*ta du groupement directeur sont défavorisées puisqu'elles forment un intermédiaire très défavorable où la charge positive est positionnée sur l'azote. Concernant les bromations en position *ortho* et *para*, l'assistance du doublet non liant du substituant favorise cette réactivité sur ce type de composé.

<sup>12</sup> Cordoba, M.; Abet, V.; Moron, M.; Castillo, R. R.; Burgos, C.; Izquierdo, M. L. *Arkivoc.* **2011**, 156.

**Bromation en position *ortho* :**



**Bromation en position *méta* :**



**Bromation en position *para* :**

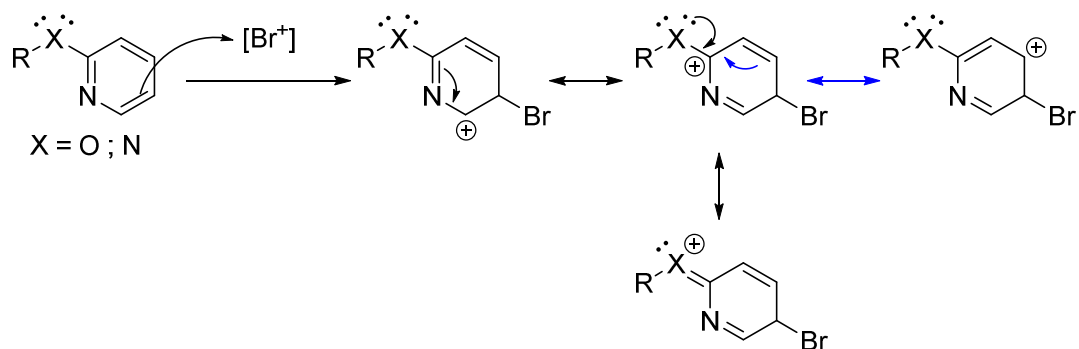


Schéma 173 : les différentes formes possibles lors d'une bromation électrophile sur une pyridine en position *ortho*, *méta* et *para*

### III. Conclusion bibliographique

Cette analyse bibliographique focalisée sur la réactivité connue du *N*-bromosuccinimide pour l'oxydation de thioéthers et la bromation du motif pyridinyle, montre que l'halogénéation directe de l'aryle des composés 2-(arylsulfanyl)pyridines préservant l'état d'oxydation du soufre relève d'un défi au niveau de la sélectivité de la réaction. En effet, plusieurs sites peuvent être fonctionnalisés selon les conditions utilisées. L'utilisation de palladium devrait permettre de fonctionnaliser la partie aryle par activation C–H. Sans palladium et avec le 1,4-dioxane, la bromation pourrait se faire sur la partie pyridine avec une substitution électrophile aromatique classique. Le NBS étant un oxydant, le thioéther peut aussi s'oxyder pour former le sulfoxyde correspondant avec la fonctionnalisation C–H et/ou la SE<sub>Ar</sub> en plus.

L'un des objectifs de ces travaux de thèse a donc été de fonctionnaliser sélectivement l'aryle en position *ortho*, grâce à l'activation de liaisons C–H, en évitant les réactions secondaires de substitution électrophile aromatique et d'oxydation. Dans un second temps, la bromation par voie organique de la pyridine avec d'autres régiosélectivités a été étudiée.

## B. *Halogénéation de thioéthers*

### I. Détermination des conditions

Les conditions d'halogénéation des sulfones déterminées précédemment qui utilisent 5% molaire d'acétate de palladium, 1,2 équivalent de NBS dans le nitrométhane à 90 °C ne permettent pas l'halogénéation de la 2-(phénylesulfanyl)pyridine (Schéma 174).

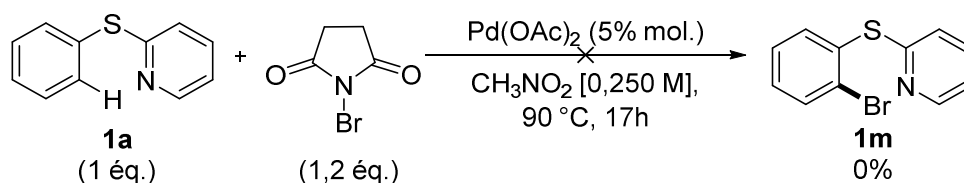


Schéma 174 : essai de bromation de la 2-(phénylesulfanyl)pyridine avec les conditions d'halogénéation des sulfones

À l'inverse de l'halogénéation des 2-(arylsulfanyl)pyridines où l'on obtient sélectivement la monohalogénéation, en présence des 2-(arylsulfanyl)pyridines, nous avons observé que la mono- et la dibromation ne sont pas sélectives. Nous avons donc utilisé un substrat au départ substitué sur une des deux positions *ortho* par un chlore pour faciliter la

réaction. Le suivi de la réaction au cours du temps nous a permis de constater que dans les meilleures conditions, l'halogénéation pouvait être complète en moins d'une heure sans oxydation du soufre (Figure 4). Nous avons ainsi gardé cette durée pour la détermination des conditions d'*ortho*-bromation.

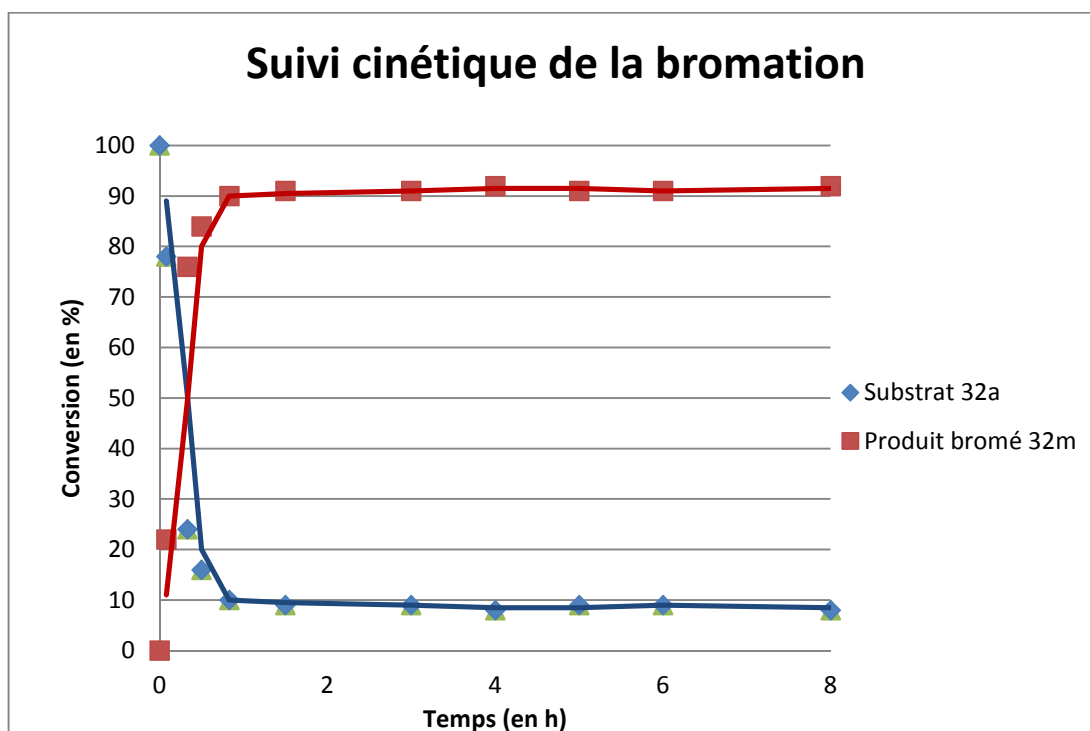
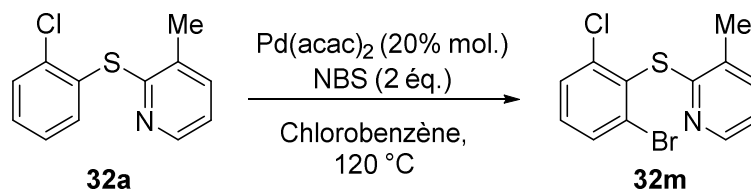


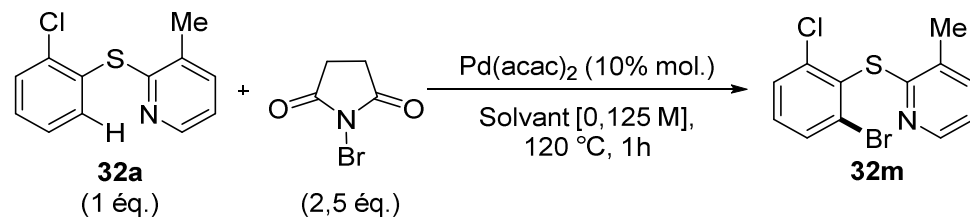
Figure 4 : suivi de la réaction de bromation

## 1. Détermination du solvant

Le premier paramètre étudié a été le solvant (Tableau 31). La présence d'eau étant propice à l'oxydation du soufre, des solvants anhydres ont été utilisés. L'acétylacétonate de palladium(II) permet l'halogénéation des 2-(arylsulfanyl)pyridines,<sup>13</sup> et a été logiquement utilisé initialement. La quantité de NBS mise en réaction a été fixée à 2,5 équivalents.

<sup>13</sup> Zhao, J.-L.; Chen, X.-X.; Xie, H.; Ren, J.-T.; Gou, X.-F.; Sun, M. *Synlett*. **2017**, 28, 1232.

Tableau 31 : détermination du solvant (conversion RMN (rendement isolé))



Entrée	Solvant	Conversion (%)	<b>32m</b> (%)
<b>1</b>	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	12	12 (6)
<b>2</b>	PhCF <sub>3</sub> anhydre	0	0
<b>3</b>	Toluène anhydre	14	14 (7)
<b>4<sup>a</sup></b>	Chlorobenzène anhydre	36	29 (16)

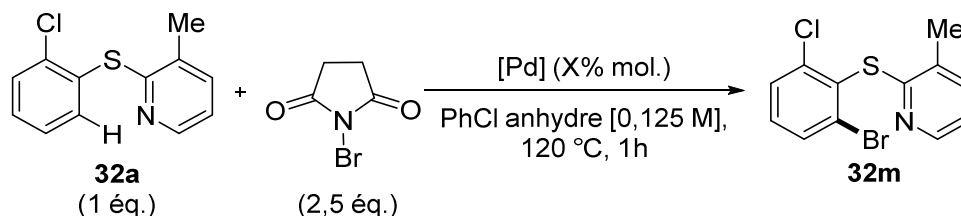
<sup>a</sup> 7% d'un sous-produit inconnu détecté

Le nitrométhane et le trifluorométhylbenzène utilisés pour les halogénations des 2-(arylsulfanyl)pyridines ne permettent pas d'obtenir la molécule bromée **32m** visée avec une bonne conversion (entrées **1** et **2**). Le toluène n'est pas non plus un candidat de choix pour cette réaction à cause d'une très faible conversion (entrée **3**). Bien que la conversion en **32m** avec le chlorobenzène anhydre comme solvant ne soit pas très grande, ce sont tout de même les conditions les plus favorables à la bromation de la molécule **32a** (entrée **4**).

## 2. Détermination du catalyseur

Ensuite, différents catalyseurs ont été testés dans cette réaction d'halogénéation avec comme solvant le chlorobenzène chauffé à 120 °C (Tableau 32).

Tableau 32 : détermination du catalyseur (conversion RMN (rendement isolé))



Entrée	[Pd] (% mol.)	Conversion (%)	32m (%)
1	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5)	38	38 (27)
2	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (10)	35	35
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> (10)	25	25 (14)
4	Pd(OAc) <sub>2</sub> (20)	100	99 (46)
5 <sup>a</sup>	Pd(acac) <sub>2</sub> (10)	36	29 (16)
6 <sup>b</sup>	Pd(acac) <sub>2</sub> (10)	28	28
7	Pd(acac) <sub>2</sub> (20)	100	99 (65)

<sup>a</sup> 7% d'un sous-produit inconnu détecté. <sup>b</sup> temps de réaction de 17h

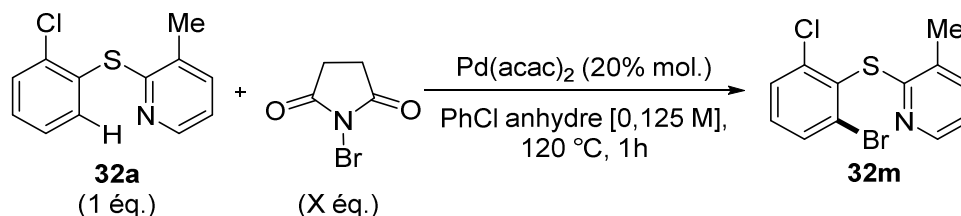
L'utilisation d'un palladium(0) avec une charge catalytique de 10 ou 20% molaire donne une faible conversion en produit bromé **32m** (entrée **1** et **2**). Le même résultat est constaté lorsque 10% d'acétate de palladium sont utilisés (entrée **3**). Mais avec une augmentation de la charge catalytique à 20% molaire, le substrat est totalement consommé pour former la molécule bromée souhaitée. Malheureusement, le passage sur colonne fait chuter considérablement le rendement à 46% (entrée **4**). Avec 10% molaire de palladium(II) acétylacétonate, la conversion ne dépasse pas 30% que ce soit avec un temps de réaction de 1 ou 17h (entrées **5** et **6**). L'augmentation à 20% molaire de ce catalyseur permet aussi d'obtenir une conversion complète en **32m**. Là aussi, le rendement isolé après purification diminue à 65% (entrée **7**).



### 3. Détermination de la quantité de NBS

Pour finir, des essais d'optimisation de la quantité de NBS ont été réalisés (Tableau 33).

Tableau 33 : détermination de la quantité de NBS (conversion RMN (rendement isolé))



Entrée	NBS (éq.)	Conversion (%)	32m (%)
1	1,5	55	55 (25)
2	2,0	100	99 (62)
3	2,5	100	99 (65)

On peut donc observer que la diminution à 2 équivalents de NBS n'impacte pas la conversion et le rendement isolé. Mais avec 1,5 équivalent d'agent de bromation, la conversion en **32m** est divisée par deux. Les conditions optimales trouvées après ces différentes études sont donc l'utilisation de 20% molaire d'acétylacétonate de palladium(II) et de 2 équivalents de NBS dans le chlorobenzène à 120 °C.

L'oxydation en sulfone avec le *m*-cpba directement sur le brut de réaction issu de la bromation a été effectuée afin de faciliter la purification (Schéma 175). Les molécules **26a** et **32a** ont été soumises à ces deux réactions successives.

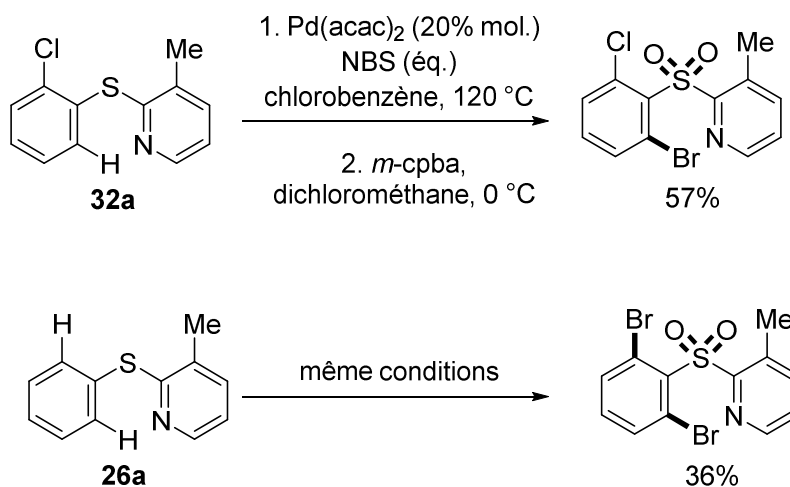


Schéma 175 : oxydation du brut de réaction après la réaction d'halogénéation

Les sulfones ont été isolées avec de faibles rendements de 57% et 36%. La perte de produit pendant la réaction de bromation est donc à envisager dans ces conditions, mais la cause en est pour le moment inconnue. De nouvelles réactions successives après la bromation vont pouvoir être testées comme des couplages au palladium ou cuivre par exemple afin de substituer les atomes de brome. Dans nos connaissances actuelles, les réactifs les plus adaptés à cette réaction sont donc le palladium(II) acetylacetonate, le NBS et le chlorobenzène comme solvant.

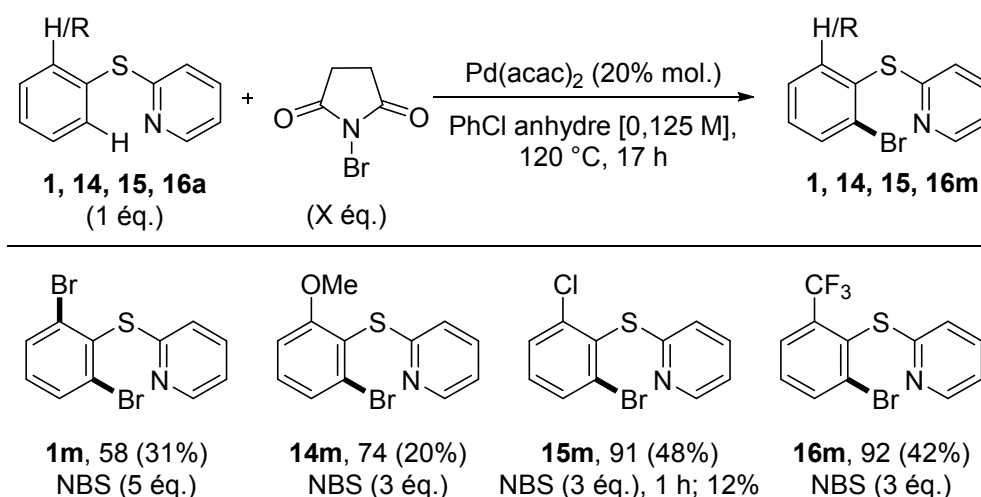
## II. Développement de la réaction

Avec cette méthode de bromation, un développement de la réaction a été effectué. Le groupement directeur pyridine a dans un premier temps été testé. Ensuite, le développement a continué avec le méthyle en position 3 sur la pyridine avec des aryles substitués en position *ortho*, *méta* et *para*.

### 1. Bromation dirigée par le 2-sulfanylpyridine

L'étendue de la réaction a tout d'abord commencé avec l'utilisation du groupement pyridine. Lorsqu'il n'y a pas de méthyle sur la pyridine, la réactivité du système est diminuée probablement à cause de l'appauvrissement en électrons du groupement directeur. De ce fait, la quantité de NBS a dû être augmentée tout comme les temps de réaction qui sont de 17 h (Tableau 34).

Tableau 34 : développement de la réaction avec la pyridine. Conversion RMN (rendement isolé)



Pour avoir la molécule dibromée **1m**, 5 équivalents n'ont pas suffi pour avoir une conversion correcte. Le rendement isolé de 31% est donc modéré. Lorsqu'une des positions

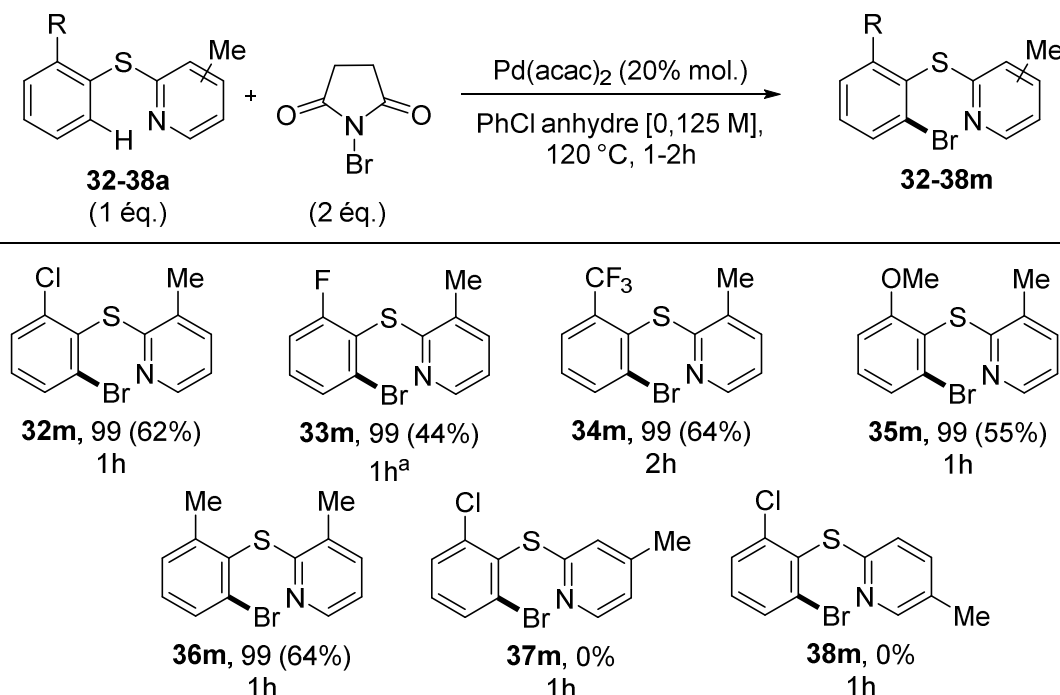
*ortho* activables est bloquée par un substituant, la quantité de NBS est diminuée à 3 équivalents. Un substituant donneur comme le méthoxy offre une conversion de 74% de rendement en molécule **14m**. La purification a fait chuter le rendement à 20%. À l'inverse de l'halogénéation des sulfones, la présence de groupements électroattracteurs impacte positivement la conversion qui est de 91 et 92%, avec les substituants respectivement chlore et trifluorométhyle. Aucune insertion du palladium dans la liaison C–Cl n'a été observée. Là aussi les rendements chutent à 48 et 42% lors de la purification sur silice pour obtenir les molécules **15m** et **16m**.

## 2. Bromation avec le groupement directeur 2-sulfanyl-3-méthylpyridine

### a. Aryle substitué en position *ortho*

La bromation sur des aryles substitués en positions *ortho* a d'abord été développée (Tableau 35).

Tableau 35 : développement de la réaction avec des aryles substitués en positions *ortho*. Conversion RMN (rendement isolé)



<sup>a</sup> 2,5 équivalents de NBS

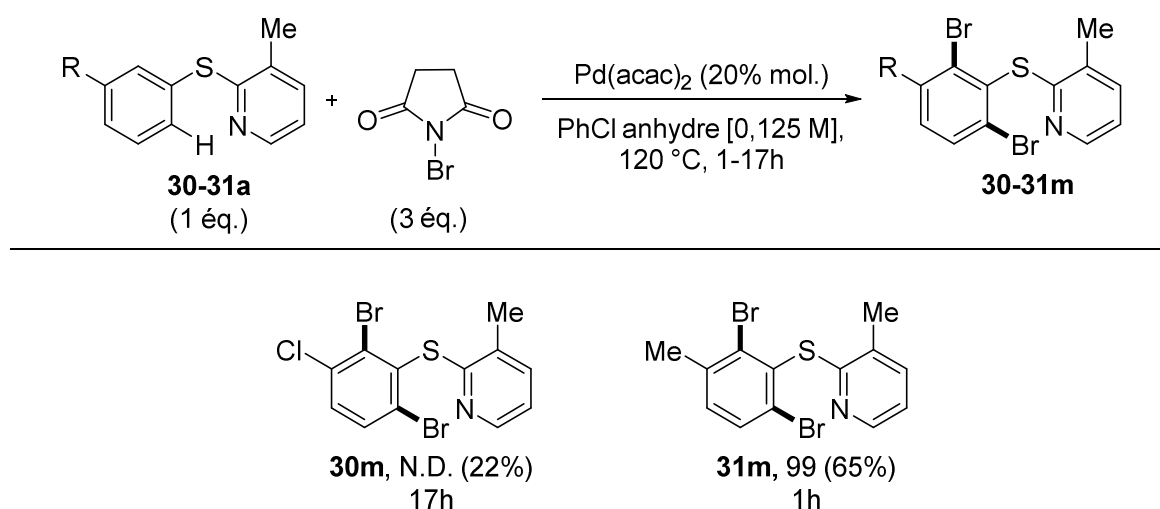
La présence de substituant attracteur n'a pas d'impact notable sur la conversion en molécule bromée qui est complète. Comme avec les exemples précédents, les rendements

chutent fortement après le passage sur colonne de silice. Les aryles portant les substituants Cl, F, CF<sub>3</sub>, OMe et Me ont donc été fonctionnalisés avec des rendements respectivement de 62% (**32m**), 44% (**33m**), 64% (**34m**), 55% (**35m**) et 64% (**36m**). La position du méthyle sur la pyridine est primordiale pour l'activation C–H puisque les rendements sont nuls lorsque le méthyle est en position 4 ou 5.

### b. Aryle substitué en position *mé*ta

Nous avons conduit la même réaction pour des aryles substitués en position *mé*ta (Tableau 36).

Tableau 36 : développement de la réaction avec des aryles substitués en positions *mé*ta. Conversion RMN (rendement isolé)

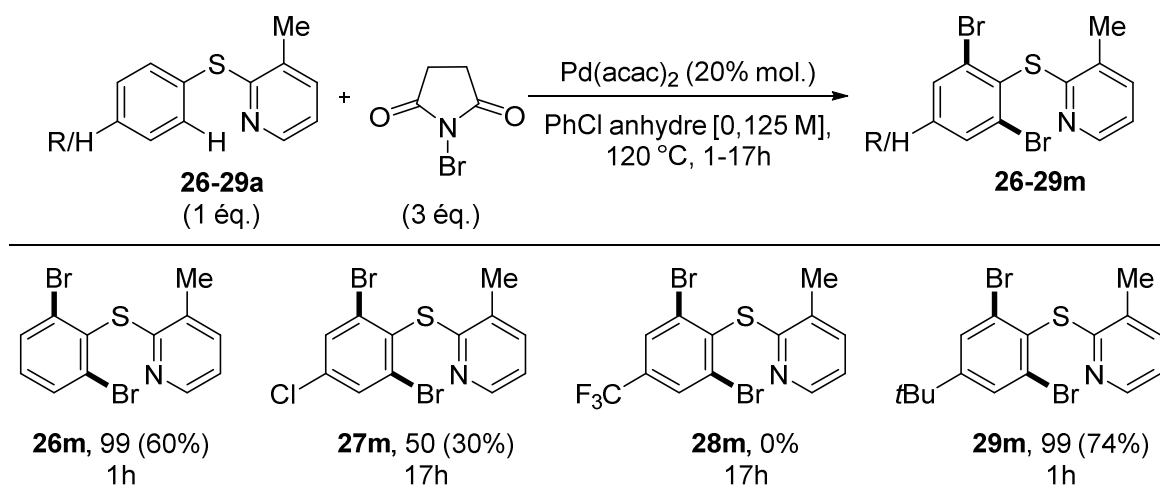


Un aryle appauvri en électrons par un substituant chlore va donner un rendement isolé faible en molécule **30m** de 22% malgré un temps de réaction de 17 h. Par contre un aryle enrichi en électrons par un substituant méthyle va conduire à une conversion complète et un rendement isolé de 65%. L'halogénéation des sulfones sur des aryles substitués en position *mé*ta est monosélective sur la liaison C–H la moins encombrée (B.I.2.b.). On notera ici la plus grande réactivité de ces substrats.

### c. Aryle substitué en position *para*

La dibromation sur des aryles substitués en position *para* a été développée. Pour cela, trois équivalents de NBS ont été utilisés (Tableau 37).

Tableau 37 : développement de la réaction avec des aryles substitués en positions *para*. Conversion RMN (rendement isolé)



La molécule dibromée **26m** est obtenue avec un rendement isolé de 60%. Puis, la présence de substituants électro-attracteurs tel que le chlore ou le trifluorométhyle diminue ici fortement la réactivité avec des rendements isolés de respectivement 30% et 0% malgré des temps de réaction de 17 h. Un groupement électro-donneur comme le *t*-butyle permet au contraire d'obtenir la molécule **29m** avec un rendement satisfaisant de 74%.

### III. Iodation, chloration et fluoration

Des résultats préliminaires ont pu être obtenus dans l'insertion des autres halogènes (Schéma 176).

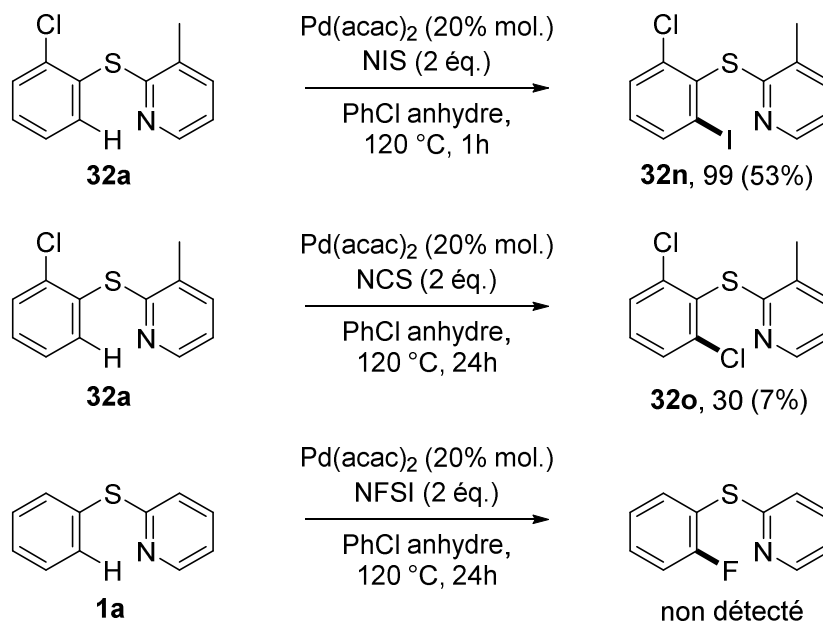


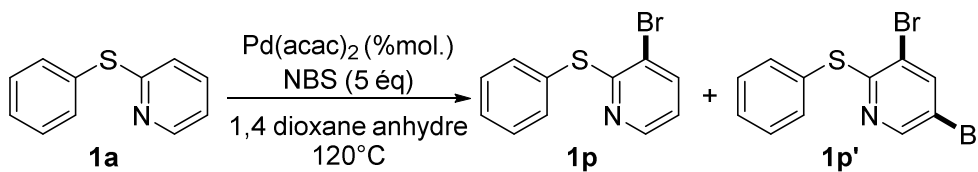
Schéma 176: essais d'iodation, de chloration et de fluoration

Dans les mêmes conditions que la bromation, la iodation avec l'utilisation du NIS permet d'obtenir la molécule iodée **32n** avec un rendement de 53%. La chloration est plus difficile à mettre en œuvre comme avec les sulfones. En effet, même après 24 h de réaction, le rendement isolé en molécule chlorée **32o** est de seulement 7%. L'augmentation de la quantité de NCS engendre la dégradation du substrat. Par contre, la fluoration n'est pas effective et le substrat et le sulfoxyde correspondant sont récupérés en fin de réaction.

## IV. Bromation sur la pyridine

Comme observé dans la partie bibliographique, il est possible de bromer la pyridine. Des tests préliminaires ont été effectués avec le solvant 1,4-dioxane et 5 équivalents de NBS afin de permettre la bromation de la pyridine. (Tableau 38).

Tableau 38 : bromation sur la pyridine. Conversion RMN (rendement isolé)

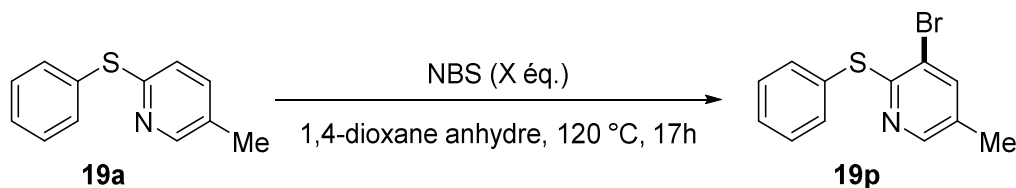


Entrée	[Pd] (%mol)	Conversion	1p	1p'
1	Pd(acac) <sub>2</sub> (10)	100	0	ND (17%)
2	/	ND	ND	ND (30%)

En changeant simplement le solvant par rapport aux conditions de bromation précédentes avec l'utilisation du 1,4 dioxane, la régio-sélectivité s'oriente sur la fonctionnalisation du motif pyridyl avec 17% de produit **1p'** dibromé isolé (entrée **1**). Bien que la conversion n'ait pas pu être déterminée à cause de la présence de nombreux sous-produits visibles sur le spectre RMN <sup>1</sup>H, le produit dibromé est formé. Sans catalyseur, la réaction dans le 1,4-dioxane offre un meilleur rendement isolé de 30% du fait de la diminution de la quantité de sous-produits formés (entrée **2**).

Comme les rendements en produit dibromé sont moyens, la position 5 de la pyridine a été bloquée pour essayer de diminuer la quantité de NBS afin d'avoir la monobromation (Tableau 39). La bromation de la pyridine sans catalyseur offrant un meilleur rendement, ces conditions ont été appliquées sans palladium. Avec 3 équivalents de NBS, une conversion de 79% en bromation est observée mais la purification est encore problématique car le rendement isolé en molécule **19p** est de 43%.

Tableau 39 : synthèse de la molécule monobromée 19p



Entr\u00e9e	NBS (X \u00e9q.)	Conversion (%)	19p (%)
1	2	41	41
2	3	79	79 (43)

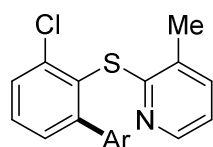
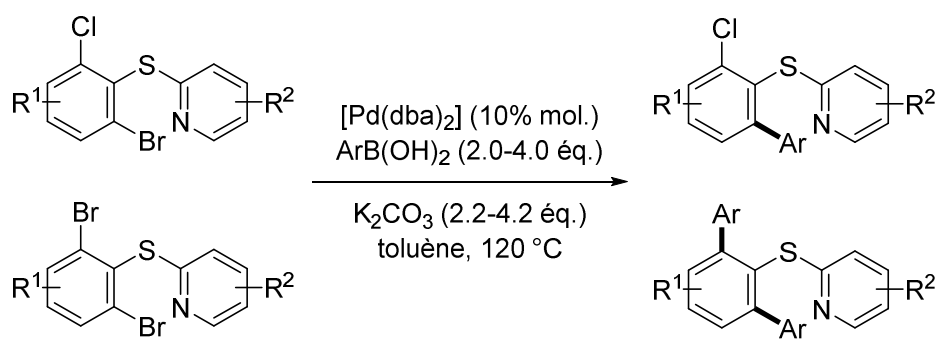
Ces r\u00e9sultats pr\u00e9liminaires montrent qu'une s\u00e9lectivit\u00e9 exclusive sur la pyridine est possible avec l'utilisation du 1,4-dioxane \u00e0 120 °C sans oxydation du soufre. Beaucoup de travail reste \u00e0 faire sur cette partie avec notamment des optimisations avec des changements de temp\u00e9ratures ou d'agent de bromation comme le tetra-*n*-butylammonium bromide (TBAB) par exemple afin d'\u00e9viter la formation de sous-produits pour le moment inconnus. Diff\u00e9rents substrats pourraient \u00eatre test\u00e9s afin d'observer l'impact de substituants donneurs ou attracteurs sur cette halog\u00e9nation. Enfin, d'autres conditions pour fonctionnaliser la pyridine avec les autres halog\u00e8nes pourraient \u00eatre aussi \u00e9tudi\u00e9es.

## V. Acc\u00e8s \u00e0 des thio\u00e9thers polyaromatiques

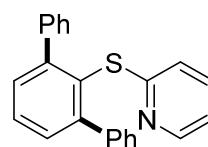
Afin de valoriser ces mol\u00e9cules brom\u00e9es, des couplages de Suzuki ont \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9s sur les liaisons C–X form\u00e9es (Tableau 40). Les conditions utilis\u00e9es ont auparavant permis ce type de couplage sur des diarylt\u00e9trazines halog\u00e9n\u00e9es au sein de notre laboratoire.<sup>14</sup> Ce couplage n\u00e9cessite du bis(dibenzylid\u00e8neac\u00e9tone)dipalladium(0), l'acide arylboronique et une base. Le solvant de cette r\u00e9action est le tolu\u00e8ne qui est chauff\u00e9 \u00e0 120 °C.

<sup>14</sup> Mboyi, C. D.; Testa, C.; Reeb, S.; Genc, S.; Cattet, H.; Fleurat-Lessard, P.; Roger, J.; Hierso, J.-C. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 8493.

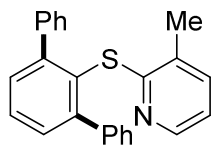


Tableau 40: couplage de Suzuki sur les thioéthers halogénés<sup>a</sup>

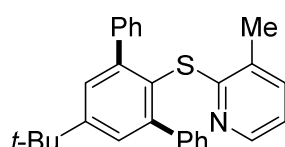
**32q**, Ar = Ph, 66%  
**32r**, Ar = Ph-4-CF<sub>3</sub>, 75%  
**32s**, Ar = Ph-4-OMe, 41%



**1t**, 46%



**26t**, 71%



**29t**, 65%

<sup>a</sup> Conditions: thioéthers (1 éq.),  $[Pd(dba)_2]$  (10% mol.), acide arylboronique (2.0-4.0 éq.),  $K_2CO_3$  (2.2-4.2 éq.), toluène (0,25 M), 120 °C, sous argon, 17 h. Rendement isolé.

Ce couplage a permis d'insérer trois aryles de richesse électronique différente sur la molécule **32m**. La substitution d'un brome par un phényle conduit à la molécule **32q** avec un rendement de 66%. L'insertion d'un aryle appauvri en électrons par un groupement 4-CF<sub>3</sub> permet d'augmenter le rendement en molécule **32r** à 75%. Par contre, un aryle enrichi en électrons par un méthoxy fait diminuer le rendement à 41% (**32s**). Bien qu'entre les liaisons C–Cl et C–Br il y ait deux sites d'activation possibles, l'insertion de l'aryle s'effectue sans surprise principalement à la place de l'atome de brome dans ces conditions. D'autres fonctionnalisations avec l'acide phénylboronique ont été effectuées sur d'autres molécules dibromées pour former les molécules polyarylés symétriques **1t**, **26t** et **29t** où les rendements vont de 46 à 71%.

## VI. Conclusion

Le but de ce chapitre était de poursuivre l'activation de liaisons C–H d'aryles avec l'utilisation du groupement directeur 2-sulfanyle pyridine tout en évitant les réactions secondaires de substitution électrophile aromatique sur la pyridine et surtout l'oxydation du soufre jusqu'à présent pratiquement jamais évitée.

Les conditions d'*ortho*-C–H halogénéation des molécules 2-(arylsulfonyl)pyridines ne permettent pas la bromation des thioéthers d'aryle. J'ai pu déterminer que l'utilisation de 20% molaire d'acétylacétonate de palladium et 2 équivalents de NBS dans le chlorobenzène anhydre chauffé à 120 °C permet cette réaction. Cette méthode ne permet pas d'isoler en bonne quantité les produits issus de la monobromation, sauf lorsque la seconde position *ortho* est déjà substituée. En retour, elle est efficace pour former des produits dibromés. L'impact d'un groupement méthyle positionné sur la pyridine est important sur la réactivité du système catalytique. En effet, sans substituant la réaction nécessite 3 équivalents de NBS et un temps de réaction de 17 h. La possibilité que les molécules avec la pyridine portant un méthyle en position 3 soient plus facilement fonctionnalisables en raison des effets électroniques sur le groupement directeur est envisageable mais, cette hypothèse reste à confirmer. La formation d'un *N*-palladacycle intermédiaire et sa stabilité étant des paramètres probablement essentiels. Trois équivalents de NBS sont nécessaires pour insérer deux bromes sur les deux positions *ortho* lorsque l'aryle de départ est déjà substitué en position *para*.

L'halogénéation d'un aryle neutre ou riche en électrons s'effectue en seulement 1 h. Par contre, même après 17 h de réaction, les aryles pauvres en électrons fournissent de faible conversion. La dibromation est aussi possible sur les aryles substitués en position *mé*ta. Lorsque les substituants sont en position *ortho*, la monobromation s'effectue avec 2 équivalents de NBS en seulement 1 h. Des résultats préliminaires ont montré qu'il était possible d'ioder ou de chlorer de telles molécules. La réactivité de chloration est plus faible. La fluoration n'est quant à elle toujours pas possible en raison de l'usage de NFSI qui oxyde le substrat. Cependant, d'autres sources de fluoration peuvent être envisagées.

L'utilisation d'un solvant anhydre et peu polaire comme le chlorobenzène a permis d'éviter la bromation sur la pyridine et l'oxydation du soufre. Quelques essais ont été effectués sur l'halogénéation de la pyridine. En effet, avec l'utilisation du 1,4-dioxane et sans palladium, la dibromation est faisable avec 5 équivalents de NBS (Schéma 177).

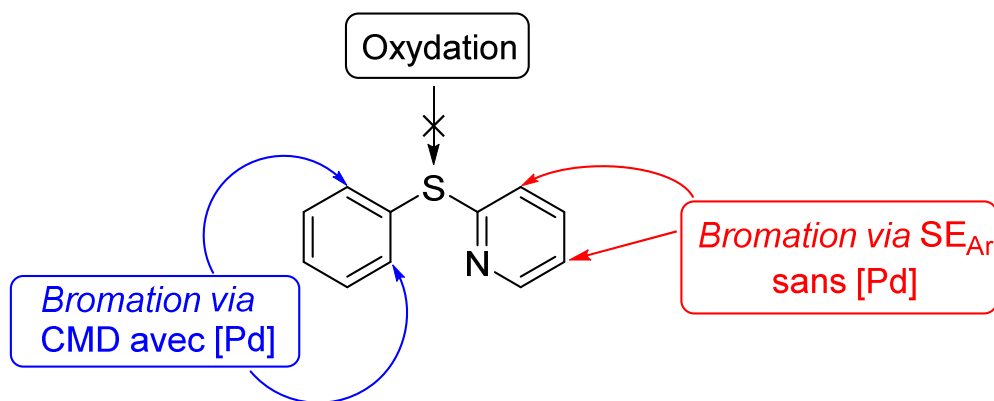


Schéma 177 : différentes possibilités de fonctionnalisation du 2-(phénylthio)pyridine en évitant l'oxydation

La purification de ces produits pose pour le moment problème puisque les rendements isolés sont plus faibles que les conversions RMN détectées. Cette perte de produit reste pour le moment inexplicée pour nous.

Les molécules bromées formées ont été valorisées par des couplages de Suzuki qui ont permis la substitution de différents groupes aryles à la place des halogènes. La diarylation symétrique est possible sur les molécules dibromées. L'insertion successive de deux aryles différents est une piste pour la poursuite de la valorisation de ce projet.

## C. *Partie expérimentale*

### General conditions

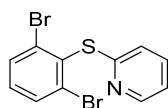
All reagents were purchased from commercial suppliers and used without purifications. All reactions were performed in Schlenk tubes under argon.  $^1\text{H}$  (300 MHz and 500 MHz),  $^{13}\text{C}$  (75 MHz and 125 MHz),  $^{19}\text{F}$  (282 MHz and 302 MHz) spectra were recorded on Bruker AVANCE III instruments in  $\text{CDCl}_3$  solutions. Chemical shifts are reported in ppm relative to  $\text{CDCl}_3$  ( $^1\text{H}$ : 7.26 and  $^{13}\text{C}$ : 77.16) and coupling constants  $J$  are given in Hz. GC experiments were performed with a Shimadzu GC 2010 instrument. GC-MS experiments were performed with a Trace GC Ultra equipped with a mass-selective detector, high resolution mass spectra (HRMS) were obtained on a Thermo LTQ-Orbitrap XL with ESI source. Flash chromatography was performed on silica gel (230-400 mesh) or with PuriFlash 450 from Interchim. Elemental analysis experiments were performed on Thermo Electron Flash EA 1112 Series. All reactions were performed under an inert argon atmosphere using

conventional vacuum-line and Schlenk techniques. (arylsulfanyl)pyridine substrates were synthesized according to literature.

### 2-((2,6-dibromo-phenyl)sulfanyl)pyridine (**1m**):

The reaction of the corresponding thioether (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (5 éq.) and Pd(acac)<sub>2</sub> (20 mol%) in chlorobenzene (4 mL) at 120 °C during 17h affords **1m** in 31% (0.053 g) yield. yellow solid; (dichloromethane-heptane = 4:6).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.41 (ddd, *J* = 4.9, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (ddd, *J* = 8.1, 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (ddd, *J* = 7.4, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H).



<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 158.7, 149.9, 137.1, 133.4, 133.2, 132.8, 132.0, 120.7, 120.2.

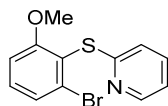
Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>Br<sub>2</sub>NS: C 38.29, H 2.04, N 4.06. Found: C 38.69, H 1.98, N 3.89.

HRMS + p ESI (*m/z*) [M+H<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>2</sub>NS: 345.872. Found: *m/z* = 345.872.

### 2-((2-bromo-6-methoxy-phenyl)sulfanyl)pyridine (**14m**):

The reaction of the corresponding thioether (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (3 éq.) and Pd(acac)<sub>2</sub> (20 mol%) in chlorobenzene (4 mL) at 120 °C during 17h affords **14m** in 20% (0.030 g) yield. yellow solid; (AcOEt-heptane = 3:7).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.39 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 7.7, 2.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.99 – 6.96 (m, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).



<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 161.8, 159.9, 149.7, 136.6, 132.8, 131.9, 126.0, 120.6, 120.3, 119.7, 110.7, 56.7.

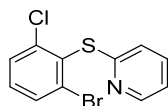
Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrNOS: C 48.66, H 3.40, N 4.73. Found: C 48.64, H 3.44, N 4.80.

HRMS + p ESI (*m/z*) [M+H<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrNOS: 295.974. Found: *m/z* = 295.974.

**2-((2-bromo-6-chloro-phényl)sulfanyl)pyridine (15m):**

The reaction of the corresponding thioether (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (3 éq.) and Pd(acac)<sub>2</sub> (20 mol%) in chlorobenzene (4 mL) at 120 °C during 17h affords **15m** in 48% (0.072 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 4:6).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.40 (ddd, *J* = 4.9, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 7.4, 5.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H).



<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 158.6, 149.9, 141.9, 137.0, 133.1, 132.5, 131.6, 131.6, 129.7, 120.7, 120.3.

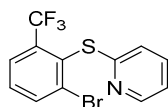
Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>BrClNS: C 43.95, H 2.35, N 4.66. Found: C 44.50, H 2.17, N 4.41.

HRMS + p ESI (*m/z*) [*M*+*H*<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>BrClNS: 299.924. Found: *m/z* = 299.925.

**2-((2-bromo-6-trifluoromethyl-phenyl)sulfanyl)pyridine (16m):**

The reaction of the corresponding thioether (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (3 éq.) and Pd(acac)<sub>2</sub> (20 mol%) in chlorobenzene (4 mL) at 120 °C during 17h affords **16m** in 42% (0.070 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 0.5:9.5).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.37 (ddd, *J* = 4.9, 1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 – 7.37 (m, 2H), 7.06 – 6.98 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H).



<sup>19</sup>F NMR (470 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = -60.3.

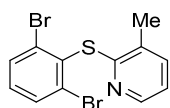
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 159.0, 149.8, 137.5, 137.0 (q, *J* = 29.9 Hz), 136.9, 135.8, 131.0, 130.8, 126.6 (q, *J* = 5.7 Hz), 123.0 (q, *J* = 274.3 Hz), 120.8, 120.3.

Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>BrF<sub>3</sub>NS: C 43.13, H 2.11, N 4.19. Found: C 43.09, H 1.91, N 3.84.

HRMS + p ESI (*m/z*) [*M*+*H*<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>BrF<sub>3</sub>NS: 333.951. Found: *m/z* = 333.950.

**2-((2,6-dibromo-phenyl)sulfanyl)-3-méthyle-pyridine (26m):**

The reaction of the corresponding thioether (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (3 éq.) and Pd(acac)<sub>2</sub> (20 mol%) in chlorobenzene (4 mL) at 120 °C during 1h affords **26m** in 60% (0.108 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 4:6).



<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.13 (dd, *J* = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (ddd, *J* = 7.5, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

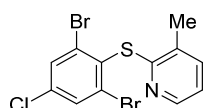
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 156.6, 147.4, 137.2, 134.0, 132.8, 132.4, 131.3, 131.1, 120.4, 18.9.

Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>2</sub>NS: C 40.14, H 2.53, N 3.90. Found: C 40.24, H 2.29, N 3.60.

HRMS + p ESI (*m/z*) [M+Na<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>2</sub>NSNa: 359.887. Found: *m/z* = 359.888.

**2-((2,6-dibromo-4-chloro-phenyl)sulfanyl)-3-méthyle-pyridine (27m):**

The reaction of the corresponding thioether (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (3 éq.) and Pd(acac)<sub>2</sub> (20 mol%) in chlorobenzene (4 mL) at 120 °C during 17h affords **27m** in 30% (0.058 g) yield. White solid; (EtOAc-heptane = 4:6).

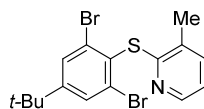


<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.13 (dd, *J* = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.38 (ddd, *J* = 7.4, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 5.0, 0.9 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 156.2, 147.4, 137.3, 136.2, 132.8, 132.6, 132.5, 131.1, 120.5, 18.8.

Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>2</sub>ClNS: C 36.63, H 2.05, N 3.56. Found: C 36.61, H 1.79, N 3.27.

HRMS + p ESI (*m/z*) [M+H<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>2</sub>ClNS: 391.851. Found: *m/z* = 391.851.

**2-((2,6-dibromo-4-*t*butyl-phenyl)sulfanyl)-3-méthyle-pyridine (29m):**

The reaction of the corresponding thioether (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (3 éq.) and Pd(acac)<sub>2</sub> (20 mol%) in chlorobenzene (4

mL) at 120 °C during 1h affords **29m** in 74% (0.1458 g) yield. Yellow solid; (dichloromethane-heptane = 4:6).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.15 (dd,  $J$  = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.37 (ddd,  $J$  = 7.4, 1.2, 0.9 Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J$  = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 156.9, 155.3, 147.4, 137.2, 132.0, 131.1, 130.3, 120.3, 35.1, 31.1, 19.0.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NS}$ : C 46.29, H 4.13, N 3.37. Found: C 45.25, H 4.16, N 3.08.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{NS}$ : 413.952. Found:  $m/z$  = 413.953.

### 2-(2,6-dibromo-3-chloro-phenyl)sulfanyl)-3-methyle-pyridine (30m):

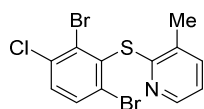
The reaction of the corresponding thioether (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (3 éq.) and  $\text{Pd}(\text{acac})_2$  (20 mol%) in chlorobenzene (4 mL) at 120 °C during 17h affords **30m** in 22% (0.043 g) yield. Yellow solid; (dichloromethane-heptane = 4:6).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.12 (dd,  $J$  = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (ddd,  $J$  = 7.5, 1.2, 0.9 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J$  = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 156.3, 147.5, 137.4, 136.4, 135.4, 132.8, 132.7, 131.6, 131.1, 130.2, 120.6, 18.9.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Br}_2\text{ClNS}$ : C 36.63, H 2.05, N 3.56. Found: C 36.58, H 1.66, N 3.12.

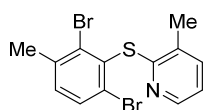
HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Br}_2\text{ClNSNa}$ : 413.952. Found:  $m/z$  = 413.953.



### 2-(2,6-dibromo-3-methyle-phenyl)sulfanyl)-3-methyle-pyridine (31m):

The reaction of the corresponding thioether (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (3 éq.) and  $\text{Pd}(\text{acac})_2$  (20 mol%) in chlorobenzene (4 mL) at 120 °C during 1h affords **31m** in 65% (0.117 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 4:6).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.13 (dd,  $J$  = 4.8, 1.7 Hz,



1H), 7.57 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.38 (ddd,  $J = 7.4, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J = 7.4, 4.8$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 156.9, 147.4, 139.3, 137.2, 134.7, 133.9, 132.3, 131.9, 131.1, 129.1, 120.2, 25.0, 19.0.

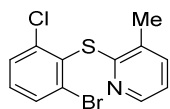
Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NS}$ : C 41.85, H 2.97, N 3.75.  
Found: C 36.58, H 1.66, N 3.12.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NSNa}$ : 413.952.  
Found:  $m/z = 413.953$ .

### 2-(2-bromo-6-chloro-phenyl)sulfanyl-3-methyle-pyridine (32m):

The reaction of the corresponding thioether (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (2 éq.) and  $\text{Pd}(\text{acac})_2$  (20 mol%) in chlorobenzene (4 mL) at 120 °C during 1h affords **32m** in 62% (0.098 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 4:6).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.13 (dd,  $J = 4.9, 1.6$  Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.38 (ddd,  $J = 7.4, 1.6, 0.9$  Hz, 1H), 7.19 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J = 7.4, 4.9$  Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).



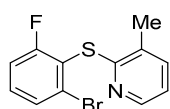
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 156.5, 147.4, 141.6, 137.2, 132.7, 132.1, 131.1, 131.0, 129.4, 120.4, 19.0.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrClNS}$ : C 45.81, H 2.88, N 4.45.  
Found: C 45.73, H 2.62, N 4.21.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrClNSNa}$ : 335.922.  
Found:  $m/z = 335.923$ .

### 2-(2-bromo-6-fluoro-phenyl)sulfanyl-3-methyle-pyridine (33m):

The reaction of the corresponding thioether (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (2,5 éq.) and  $\text{Pd}(\text{acac})_2$  (20 mol%) in chlorobenzene (4 mL) at 120 °C during 1h affords **33m** in 44% (0.066 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 5:5).



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.12 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 7.53 (dt,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.38 (ddd,  $J = 7.4, 1.8, 0.9$  Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.14 (td,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J = 7.4, 4.9$



Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

$^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = -97.8.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 163.8 (d,  $J$  = 250.8 Hz), 156.0, 147.3, 137.2, 131.7, 131.6 (d,  $J$  = 9.2 Hz), 131.0, 129.1 (d,  $J$  = 3.6 Hz), 120.8 (d,  $J$  = 20.4 Hz), 120.5, 115.2 (d,  $J$  = 24.5 Hz), 19.0.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrFNS}$ : C 48.34, H 3.04, N 4.70.

Found: C 48.76, H 2.78, N 4.35.

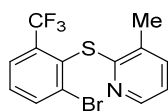
HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrFNSNa}$ : 319.951.

Found:  $m/z$  = 319.952.

### 2-(2-bromo-6-trifluoromethyle-phenyl)sulfanyl)-3-methyle-pyridine (34m):

The reaction of the corresponding thioether (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (2 éq.) and  $\text{Pd}(\text{acac})_2$  (20 mol%) in chlorobenzene (4 mL) at 120 °C during 2h affords **34m** in 64% (0.111 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 4:6).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.07 (dd,  $J$  = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.91 (dd,  $J$  = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J$  = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 2H), 6.92 (dd,  $J$  = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).



$^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = -60.2.

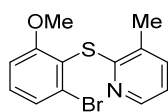
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 156.9, 147.3, 137.1, 137.1, 136.9 (q,  $J$  = 29.7 Hz), 135.7, 131.5, 130.8, 130.3, 126.3 (q,  $J$  = 5.8 Hz), 123.1 (q,  $J$  = 274.3 Hz), 120.3, 18.8.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{NS}$ : C 45.81, H 2.88, N 4.45.

Found: C 44.16, H 2.40, N 3.74.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{NS}$ : 347.966. Found:  $m/z$  = 347.967.

### 2-(2-bromo-6-methoxy-phenyl)sulfanyl)-3-methyle-pyridine (35m):



The reaction of the corresponding thioether (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (2 éq.) and  $\text{Pd}(\text{acac})_2$  (20 mol%) in chlorobenzene (4 mL) at 120 °C during 1h affords **35m** in 55% (0.086 g) yield. Yellow solid; (dichloromethane-heptane = 4:6).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.11 (dd,  $J$  = 4.9, 1.1 Hz,

1H), 7.36 – 7.32 (m, 2H), 7.25 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J = 8.2, 1.1$  Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J = 7.4, 4.9$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 161.8, 157.2, 147.2, 136.9, 132.3, 131.2, 131.1, 125.8, 121.0, 119.9, 110.7, 56.7, 19.1.

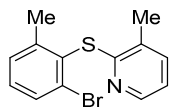
Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrNOS}$ : C 50.33, H 3.90, N 4.52.  
Found: C 49.08, H 3.55, N 4.18.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrNOSNa}$ : 331.972.  
Found:  $m/z = 331.972$ .

### 2-(2-bromo-6-methyle-phenyl)sulfanyl)-3-methyle-pyridine (36m):

The reaction of the corresponding thioether (0.5 mmol), *N*-bromosuccinimide (2 éq.) and  $\text{Pd}(\text{acac})_2$  (20 mol%) in chlorobenzene (4 mL) at 120 °C during 1h affords **36m** in 64% (0.094 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 4:6).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.12 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 7.16 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J = 7.5, 4.9$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).



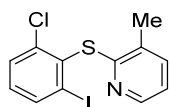
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 157.3, 147.4, 146.2, 137.0, 132.3, 131.7, 131.3, 131.0, 130.4, 129.6, 119.9, 23.1, 19.0.

Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrNS}$ : C 53.07, H 4.11, N 4.76.  
Found: C 52.76, H 3.70, N 4.32.

HRMS + p ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrNSNa}$ : 315.977.  
Found:  $m/z = 315.977$ .

### 2-(2-iodo-6-chloro-phenyl)sulfanyl)-3-methyle-pyridine (32n):

The reaction of the corresponding thioether (0.5 mmol), *N*-iodosuccinimide (2 éq.) and  $\text{Pd}(\text{acac})_2$  (20 mol%) in chlorobenzene (4 mL) at 120 °C during 1h affords **32n** in 53% (0.096 g) yield. Yellow solid; (dichloromethane-heptane = 4:6).



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.13 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.38 (ddd,  $J = 7.4, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 7.00 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J = 7.4,$

4.9 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 156.6, 147.4, 140.0, 138.8, 137.2, 135.8, 131.5, 131.1, 130.4, 120.4, 110.7, 19.0.

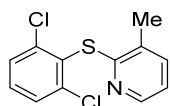
Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClINS}$ : C 39.86, H 2.51, N 3.87.  
Found: C 39.91, H 2.41, N 3.81.

HRMS + p ESI (m/z)  $[\text{M}+\text{H}^+]$  Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClINS}$ : 361.926. Found: m/z = 361.925.

### 2-(2,6-dichloro-phenyl)sulfanyl)-3-methyle-pyridine (**32o**):

The reaction of the corresponding thioether (0.5 mmol), *N*-chlorosuccinimide (2 éq.) and  $\text{Pd}(\text{acac})_2$  (20 mol%) in chlorobenzene (4 mL) at 120 °C during 1h affords **32o** in 7% (0.010 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 4:6).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.12 (dd,  $J$  = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (ddd,  $J$  = 7.4, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 6.93 (dd,  $J$  = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).



$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 156.4, 147.4, 141.8, 137.2, 131.1, 130.6, 130.2, 128.7, 120.4, 19.0.

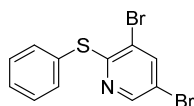
Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NS}$ : C 53.35, H 3.36, N 5.18.  
Found: C 53.24 H 3.26, N 5.35.

HRMS + p ESI (m/z)  $[\text{M}+\text{H}^+]$  Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NSNa}$ : 269.990. Found: m/z = 269.990.

### 2-(phenylsulfanyl)-3,5-dibromo-pyridine (**1p'**):

The reaction of the corresponding thioether (0.5 mmol) and *N*-bromosuccinimide (5 éq.) in 1,4-dioxane (4 mL) at 120 °C during 17h affords **1p'** in 30% (0.050 g) yield. Yellow solid; (EtOAc-heptane = 99:1).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 8.28 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.45 – 7.42 (m, 3H).



$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm) = 158.1, 148.9, 141.6, 135.6, 129.8, 129.5, 129.4, 118.3, 116.0.

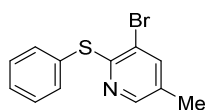
Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Br}_2\text{NS}$ : C 38.29, H 2.04, N 4.06.  
Found: C 38.23, H 1.92, N 4.01.

HRMS + p ESI (m/z) [M+H<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>2</sub>NS: 343.874. Found: m/z = 343.873.

### 2-(phenylsulfanyl)-3-bromo-5-methyle-pyridine (**19p**):

The reaction of the corresponding thioether (0.5 mmol) and *N*-bromosuccinimide (3 éq.) in 1,4-dioxane (4 mL) at 120 °C during 17h affords **19p** in 30% (0.050 g) yield. Yellow solid; (dichloromethane-heptane = 5:5).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.12 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 2H), 7.43 – 7.39 (m, 3H), 2.24 (s, 3H).



<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 155.4, 148.5, 140.7, 135.1, 131.4, 130.9, 129.3, 129.0, 118.6, 17.5.

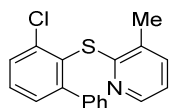
Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrNS: C 51.44, H 3.60, N 5.00. Found: C 50.61, H 3.43, N 4.95.

HRMS + p ESI (m/z) [M+Na<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrNSNa: 301.961. Found: m/z = 301.960.

### 2-(2-phenyl-6-chloro-phenyl)sulfanyl)-3-methyle-pyridine (**32q**):

The reaction of the thioether **32m** (0.5 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (10 mol%), PhB(OH)<sub>2</sub> (2 éq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 éq.) in toluene (5 mL) at 110 °C during 17h affords **32q** in 66% (0.103 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 6:4).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.16 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 3H), 7.28 – 7.19 (m, 4H), 6.88 (dd, *J* = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H).



<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 158.1, 149.6, 147.3, 141.6, 141.0, 136.8, 131.3, 129.9, 129.6, 129.3, 129.3, 129.1, 127.7, 127.4, 120.0, 19.0.

Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClNS: C 69.33, H 4.53, N 4.49. Found: C 69.30, H 4.69, N 4.35.

HRMS + p ESI (m/z) [M+H<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClNS: 312.061. Found: m/z = 312.061.

**2-(2-(*paratrifluoromethylbenzene*)-6-chloro-phenyl)sulfanyl)-3-méthyle-pyridine (32r):**

The reaction of the thioether **32q** (0.5 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (10 mol%), ArB(OH)<sub>2</sub> (2 éq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 éq.) in toluene (5 mL) at 110 °C during 17h affords **32r** in 75% (0.143 g) yield. Brown solid; (dichloromethane-heptane = 7:3).

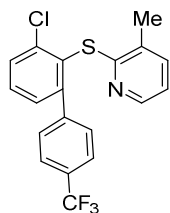
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.01 (ddd, *J* = 4.7, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 3H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 6.77 (dd, *J* = 7.4, 4.7 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H).

<sup>19</sup>F NMR (470 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = -62.5.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 157.6, 148.1, 147.3, 145.1, 141.2, 137.0, 131.4, 130.1, 130.0, 129.8 (q, *J* = 32.3 Hz), 129.7, 129.5, 129.0, 124.6 (q, *J* = 3.7 Hz), 124.3 (q, *J* = 272.1 Hz), 120.3, 19.0.

Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>NS: C 60.08, H 3.45, N 3.69. Found: C 59.92, H 3.37, N 3.65.

HRMS + p ESI (*m/z*) [M+H<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>NS: 380.048. Found: *m/z* = 380.048.

**2-(2-(*paramethoxybenzene*)-6-chloro-phenyl)sulfanyl)-3-méthyle-pyridine (32s):**

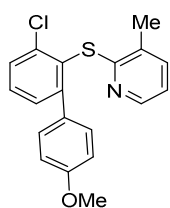
The reaction of the thioether **32q** (0.25 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (10 mol%), ArB(OH)<sub>2</sub> (2 éq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 éq.) in toluene (3 mL) at 110 °C during 17h affords **32s** in 41% (0.035 g) yield. White solid; (EtOAc-heptane = 1:9).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.2 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.5 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.4 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.3 – 7.3 (m, 4H), 6.9 (dd, *J* = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 6.8 – 6.8 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 2.2 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 159.1, 158.2, 149.3, 147.3, 141.0, 136.8, 134.2, 131.2, 130.3, 129.9, 129.5, 129.4, 129.0, 120.0, 113.1, 55.3, 19.0.

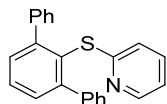
Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClNOS: C 60.08, H 3.45, N 3.69. Found: C 55.79, H 4.08, N 3.65.

HRMS + p ESI (*m/z*) [M+H<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClNOS: 342.071. Found: *m/z* = 342.071.



**2-(2,6-diphenyl-phenyl)sulfanyl)pyridine (1t):**

The reaction of the thioether **1m** (0.25 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (10 mol%), PhB(OH)<sub>2</sub> (4 éq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.2 éq.) in toluene (3 mL) at 110 °C during 17h affords **1t** in 46% (0.039 g) yield. White solid; (EtOAc-heptane = 1:9).



<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.17 (ddd, *J* = 4.9, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.0, 7.1 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.35 – 7.31 (m, 4H), 7.28 – 7.20 (m, 7H), 6.79 (ddd, *J* = 7.4, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H).

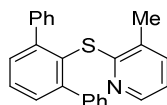
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 161.2, 149.3, 148.3, 141.7, 135.8, 130.4, 129.5, 129.3, 128.6, 127.6, 127.2, 121.9, 119.3.

Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>NS: C 81.38, H 5.05, N 4.13. Found: C 81.07, H 5.19, N 3.96.

HRMS + p ESI (*m/z*) [M+H<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>NS: 340.115. Found: *m/z* = 340.115.

**2-(2,6-diphenyl-phenyl)sulfanyl)-3-methyle-pyridine (26t):**

The reaction of the thioether **26m** (0.06 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (10 mol%), PhB(OH)<sub>2</sub> (4 éq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.2 éq.) in toluene (1.5 mL) at 110 °C during 17h affords **26t** in 71% (0.015 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 6:4).



<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.13 (ddd, *J* = 4.8, 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.1, 7.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.34 – 7.31 (m, 4H), 7.24 – 7.20 (m, 6H), 6.99 (ddd, *J* = 7.5, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 1.85 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 159.4, 147.9, 147.0, 142.2, 136.2, 131.6, 130.1, 129.7, 129.3, 128.7, 127.4, 126.9, 119.7, 19.1.

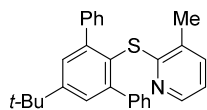
Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>NS: C 81.55, H 5.42, N 3.96. Found: C 73.71, H 3.96, N 5.46.

HRMS + p ESI (*m/z*) [M+H<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>NS: 354.131. Found: *m/z* = 354.131.

**2-(2,6-diphenyl-4-*t*butyl-phenyl)sulfanyl)-3-méthyle-pyridine (29t):**

The reaction of the thioether **29m** (0.12 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (10 mol%), PhB(OH)<sub>2</sub> (4 éq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.2 éq.) in toluene (1.5 mL) at 110 °C during 17h affords **29t** in 65% (0.032 g) yield. White solid; (dichloromethane-heptane = 6:4).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.14 (dd, *J* = 4.9, 1.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.36 – 7.32 (m, 4H), 7.25 – 7.20 (m, 6H), 6.99 (ddd, *J* = 7.4, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).



<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 159.6, 151.6, 147.2, 147.0, 142.8, 136.2, 131.7, 129.4, 127.5, 127.4, 126.8, 126.3, 119.7, 35.0, 31.5, 19.1.

Elemental analysis: Calcd (%) for C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>NS: C 82.11, H 6.64, N 3.42. Found: C 81.53, H 6.87, N 3.21.

HRMS + p ESI (*m/z*) [M+H<sup>+</sup>] Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>NS: 410.193. Found: *m/z* = 410.193.

## **Conclusion générale**



Ces travaux de thèse ont été axés tout d'abord sur la synthèse de différents thioéthers 2-(arylsulfanyl)pyridine, de sulfones 2-(arylsulfonyl)pyridine et de sulfoximines 2-(arylsulfoximine)pyridine pour ensuite étudier des halogénations sélectives en position *ortho* du groupement directeur par l'activation C–H catalysée au palladium. Du fait de la présence de ces fragments halogénés dans certains composés bioactifs ainsi que de l'importance des liaisons C–halogène dans différents couplages organiques et organométalliques, des accès simples et efficaces à ces motifs sont nécessaires.

Dans un premier temps, une méthode de synthèse des thioéthers 2-(arylsulfanyl)pyridine a été élaborée par l'intermédiaire d'un couplage C–S catalysé au palladium entre des hétérocycles azotés chlorés, bromés ou iodés et des thioaryles. Cette réaction a déjà été étudiée au sein du laboratoire avec un ligand tétraphosphine : la *s*-dppf. Bien que celui-ci permette l'utilisation d'une faible quantité de catalyseur dimérique de chlorure d'allyle de palladium  $[\text{PdCl}(\text{allyl})]_2$  (0,1%), la synthèse de ce ligand est exigeante. Ces travaux ont permis, malgré une augmentation de la quantité en catalyseur à 0,5%, d'utiliser 2% de ligand 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène (dppf) qui a l'avantage d'être disponible dans le commerce à un coût raisonnable. Pour cette réaction, la base *t*-butoxyde de sodium (1,2 éq.) et le solvant toluène anhydre chauffé à 120 °C ont aussi été utilisés (Schéma 178).

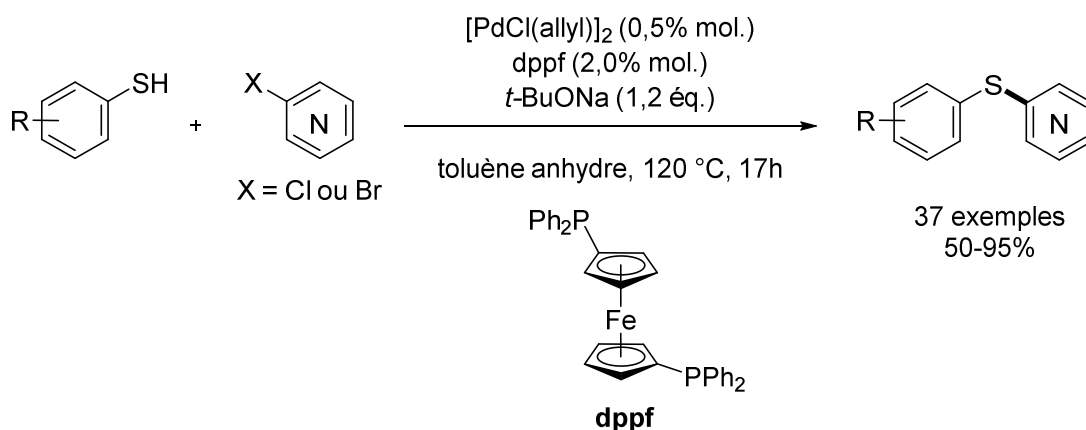


Schéma 178 : couplage C–S pour la synthèse de 2-(arylsulfanyl)pyridine utilisant la dppf comme ligand associé au palladium

Ce couplage tolère de nombreux groupements donneurs et attracteurs sur les positions *ortho*, *mé*ta et *para* de l'aryle. Différents hétérocycles halogénés tels que des pyridines, pyrimidines, pyrazines ou pyridazines ont permis la formation de différents thioéthers. Des chlorohétéroaryles sont majoritairement utilisés pour ce couplage. Mais durant le

développement de la réaction, nous avons constaté que les thioaryles pauvres en électrons nécessitent l'utilisation de bromohétéroaryles afin d'obtenir des rendements en thioéthers satisfaisants. Cette réaction a fait l'objet de diverses études mécanistiques indiquant que les trois étapes du cycle catalytique (addition oxydante, trans-méallation, élimination réductrice) étaient très rapides mais que la formation d'états stationnaires hors-cycle, entre des thiolates et le métal, pouvait inhiber le catalyseur. Une étude mécanistique a montré que lors de l'utilisation de la chloropyridine face à un thioaryle très pauvre en électrons, l'état stationnaire se formant hors du cycle est stable et ne réagit plus rendant le couplage C-S impossible. L'utilisation de la bromopyridine dans ce cas est nécessaire pour qu'il puisse réagir. Des résultats préliminaires ont également permis d'effectuer ce couplage en présence de nickel comme catalyseur. Il serait intéressant de développer une telle réaction du fait de l'intérêt économique et écologique de ce catalyseur par rapport au palladium.

Les travaux du second chapitre ont permis d'élaborer la synthèse de différents sulfones par oxydation des thioéthers synthétisés dans le chapitre 1 (Schéma 179).

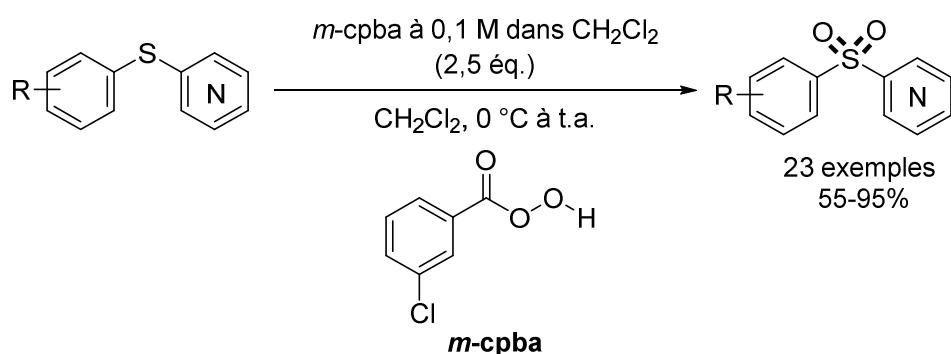


Schéma 179 : synthèse de 2-(arylsulfonyl)pyridines par oxydation de thioéthers avec le *m*-cpba comme agent oxydant

Cette oxydation au *mé*ta-chloroperbenzoïque acide (*m*-cpba) a permis l'obtention de différents sulfones avec des rendements allant de 55 à 95%. Ces conditions ont l'avantage d'être douces avec des températures de réaction allant de 0 °C jusqu'à température ambiante. La purification est aussi simple à mettre en œuvre avec une recristallisation dans l'isopropanol. Ce chapitre nous a également permis d'étudier la synthèse de sulfoximines protégées ou non (Schéma 180).

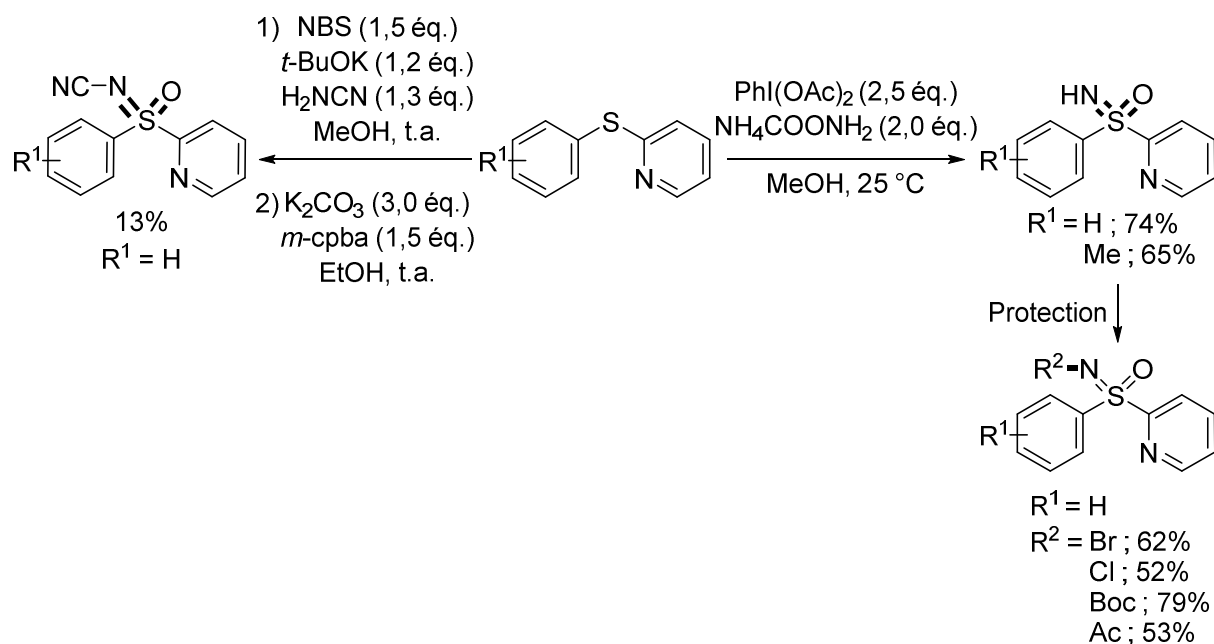
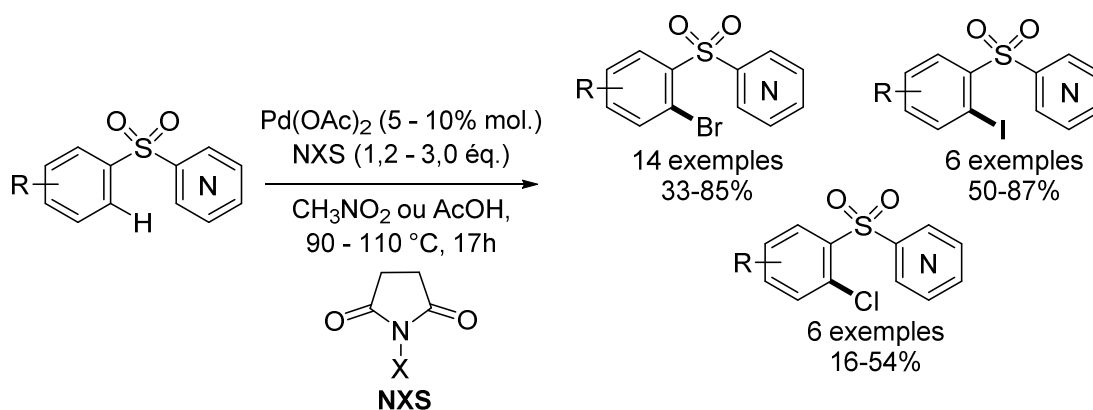


Schéma 180 : synthèses de différentes sulfoximines

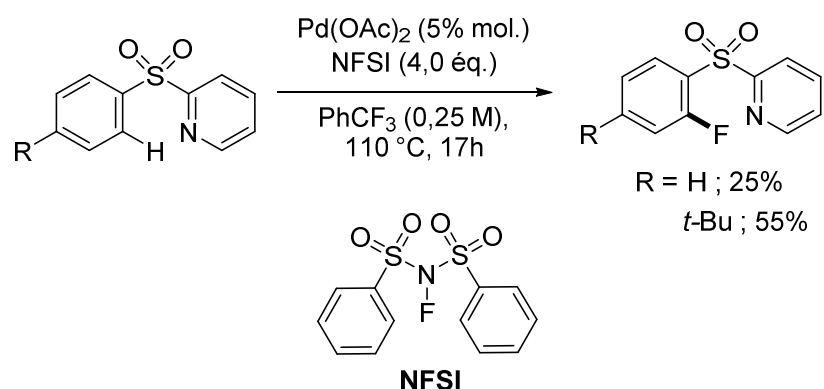
Deux voies de synthèse sont possibles. En deux étapes, une sulfoximine *N*-fonctionnalisée par un groupe cyano peut être obtenue (1) formation de la sulfilimine ; 2) formation de la sulfoximine ; Schéma 180 ; voie de gauche). En une seule étape, une sulfoximine *N*-H est synthétisée puis peut être fonctionnalisée dans un second temps avec différentes protections (halogène, *t*-butoxycarbonyl ou acétate ; Schéma 180 ; voie de droite).

En troisième partie, l'activation C-H catalysée au palladium permettant l'halogénéation des 2-(arylsulfonyl)pyridines a été étudiée (Schéma 181). L'activation C-H de telles molécules inclut la probable formation d'un palladacycle à 6 atomes qui est réputé plus difficile à former que des palladacycles à 5 atomes. Cette thématique est donc dans la continuité des travaux effectués précédemment sur l'halogénéation des arylpyrazoles et de la *s*-diaryltétrazine où des palladacycles à cinq atomes sont formés.



**Schéma 181 : activations C-H de 2-(arylsulfonyl)pyridine permettant l'halogénéation**

Les conditions de bromation qui utilisent 5% d'acétate de palladium, 1,2 équivalent de NBS dans le nitrométhane à 90 °C permettent d'obtenir diverses molécules bromées sélectivement en position *ortho* du groupement directeur 2-sulfonylpyridine avec des rendements allant de 33 à 85%. La monobromation dans ces conditions est sélective en position *ortho* du groupement directeur. Différents aryles substitués en position *ortho*, *méta* et *para* sont tolérés ainsi que différentes pyridines. L'iodation est aussi possible en changeant le solvant nitrométhane par de l'acide acétique. La chloration nécessite une plus grande quantité de réactif mais les rendements isolés restent un peu plus faibles. Enfin, la fluoration peut s'effectuer avec un système catalytique différent à partir d'acétate de palladium et quatre équivalents de NFSI dans du trifluorométhylbenzène chauffé à 110 °C (Schéma 182). Les conversions en molécules fluorées observées sur les conditions d'halogénéation des sulfoximines n'ont pas donné satisfaction puisqu'aucune conversion de ces composés en molécules bromées n'a été observée. Une collaboration avec Inventiva pharma nous a permis de proposer certains fragments halogénés afin qu'ils intègrent leur chimiothèque.



**Schéma 182 : activations C-H de 2-(arylsulfonyl)pyridine permettant la fluoration**

Deux molécules chlorées et une molécule fluorée ont pu être valorisées ainsi. Afin de confirmer le mécanisme de cette réaction, les synthèses de palladacycles sur les différentes

étapes de la réaction avec des analyses de diffractions aux rayons X ou de RMN et l'appui de calculs théoriques, peuvent être une bonne approche afin d'observer l'évolution des intermédiaires de réaction. La modification ou la suppression du groupement directeur 2-sulfonylpyridine peuvent être intéressantes afin d'obtenir de nouvelles molécules halogénées. La méthode de fluoration reste encore limitée dans le développement de la réaction, d'autres sulfones (méthyle sur la pyridine ou des substituants sur l'aryle) permettraient peut-être un accès plus facile à de nouvelles molécules fluorées.

Enfin en quatrième partie, l'halogénéation des thioéthers 2-(arylsulfanyl)pyridines avec l'activation C-H a été étudiée. Comme nos conditions sont oxydantes avec les réactifs d'halogénéation, la principale difficulté de ces travaux était d'éviter l'oxydation du soufre en sulfoxyde ou sulfone. Après différentes conditions testées, une bromation sélective en position *ortho* du groupement directeur 2-sulfanylpyridine a été possible en évitant l'oxydation du soufre (Schéma 183).

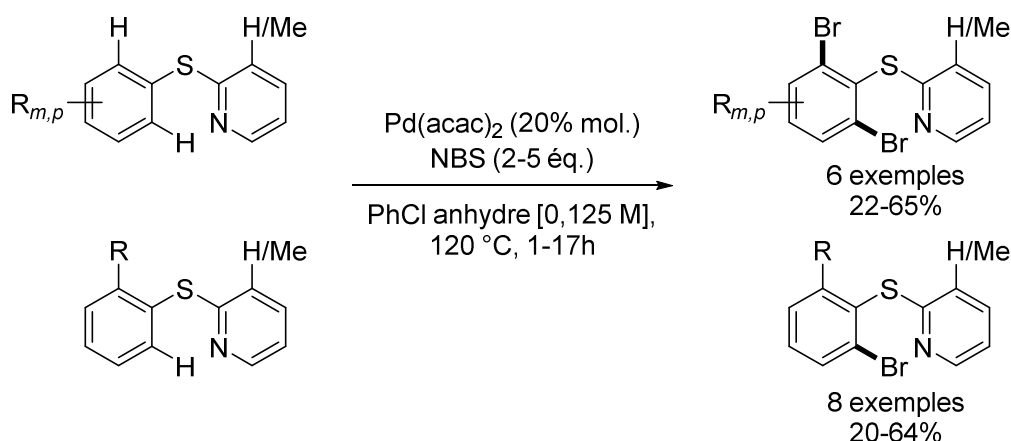


Schéma 183 : halogénéation de 2-(arylsulfanyl)pyridine par activation C-H

Durant le développement de la réaction, une forte influence du méthyle en position 3 de la pyridine a été constatée sur la réactivité de la bromation. En effet, avec ce groupement directeur méthylé, la réaction peut s'effectuer en seulement 1 h avec des conversions complètes. Cependant, les rendements isolés sont plus faibles. Ces chutes de rendement restent pour le moment inexplicables. Dans nos conditions, la mono/dibromation n'est pas maîtrisée et les molécules dibromées sont simultanément synthétisées si deux positions C-H *ortho* sont disponibles. Diverses molécules bromées ont pu être synthétisées ainsi qu'un exemple d'iodation et de chloration. Par contre, la fluoration n'a pas été réalisée car nos conditions oxydent le thioéther. Certains thioéthers bromés ont été valorisés par

l'intermédiaire de couplage de Suzuki permettant de nouvelles molécules biarylées. La sélectivité de la bromation peut être modifiée avec l'utilisation du 1,4-dioxane. Des résultats préliminaires avec ce solvant polaire effectués sans catalyseur ont conduit à une  $SE_{Ar}$  permettant de fonctionnaliser les positions 3 et 5 de la pyridine. Un apport de calculs théoriques serait intéressant afin d'observer l'impact du solvant sur la sélectivité de la réaction. De plus, une étude théorique sur l'importance du groupement méthyle en position C-3 de la pyridine (effets électroniques ou stériques) sur l'efficacité de la réaction d'*ortho*-halogénéation serait un plus pour notre connaissance. Comme pour la partie précédente, la synthèse du palladacycle après l'activation C-H permettrait d'élucider les étapes clefs du mécanisme de cette réaction. Ces nouvelles connaissances pourraient éventuellement nous faciliter l'élaboration d'une synthèse nous permettant de diminuer la réactivité de la dihalogénéation afin d'obtenir des molécules monohalogénées sans avoir besoin de substituer une des deux positions *ortho* de l'aryle.

## Synthèses d'(arylsulfanyl)pyridines halogénées et leurs dérivés par couplages C–S et C–X catalysés par des complexes du palladium

L'activation C–H d'aryle dirigée par des groupements directeurs 2-sulfonylpyridine et 2-sulfanylpyridine vers la formation de liaisons C–X (X = F, Cl, Br, I) a été étudiée. Pour cette étude, il a été nécessaire au préalable de développer des méthodes de synthèse de thioéthers (2-(arylsulfanyl)pyridines) et de sulfones (2-(arylsulfonyl)pyridines) simples et variées. La synthèse des thioéthers s'est effectuée à l'aide d'un couplage C–S catalysé au palladium entre des thioaryles et des hétérocycles halogénés. Ce couplage a pour avantage d'utiliser un ligand commercial et peu onéreux : la bis(diphénylphosphino)ferrocène (dppf). L'oxydation des thioéthers a ensuite été étudiée pour former des sulfones dans des conditions les plus performantes possibles. Enfin, l'halogénéation de ces différents composés a pu être étudiée par activation de liaison C–H d'aryle *ortho*-dirigée en présence de complexes de palladium. Différents systèmes catalytiques ont été mis au point permettant la formation de liaisons C–Br, C–I, C–Cl et même C–F. Ces couplages ont l'avantage d'être sélectifs en positions *ortho* du groupement directeur et de pouvoir fonctionnaliser une seule ou les deux positions.

**Mots-clés :** catalyse homogène, palladium, activation C–H, couplage C–S, couplage C–halogène, oxydation, thioéthers, sulfones.

## Halogenated (arylsulfanyl)pyridines syntheses and their derivatives by C–S and C–X couplings catalyzed by palladium complexes

C–H activation of aryl compounds directed by 2-sulfonylpyridine and 2-sulfanylpyridine moiety for the formation of C–X (X = F, Cl, Br, I) bonds was studied. First, the syntheses of thioethers (2-(arylsulfanyl)pyridines) and sulfones (2-(arylsulfonyl)pyridines) were necessary for the progress of this project. A C–S coupling catalyzed by palladium complexe between thioaryls and halogenated heterocycles was performed for the synthesis of thioethers. The cheap ligand bis(diphenylphosphino)ferrocene (dppf) was used for this convenient reaction. Then, oxidation of thioethers was performed to synthesize sulfones. Halogenation of these compounds was studied with *ortho*-directed C–H activation catalyzed with palladium. Different catalytic systems were elaborated allowing the formations of C–Br, C–I, C–Cl and C–F bonds. These couplings are selective in *ortho* position of directing group and one or both positions can be functionalized.

**Keywords :** homogeneous catalysis, palladium, C–H activation, C–S coupling, C–halogen coupling, oxidation, thioethers, sulfones.