



**HAL**  
open science

**Synthèse de sulfoximines perfluorées hautement fonctionnalisées et de sulfilimino iminiums. : Etude de leur application dans des réactions de perfluoroalkylation par catalyse photoredox.**

Anne-Laure Barthelemy

► **To cite this version:**

Anne-Laure Barthelemy. Synthèse de sulfoximines perfluorées hautement fonctionnalisées et de sulfilimino iminiums. : Etude de leur application dans des réactions de perfluoroalkylation par catalyse photoredox.. Autre. Université Paris Saclay (COMUE), 2019. Français. NNT : 2019SACLV080 . tel-02448338v2

**HAL Id: tel-02448338**

**<https://theses.hal.science/tel-02448338v2>**

Submitted on 2 Feb 2020

**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.

SYNTHESE DE SULFOXIMINES PERFLUOREES HAUTEMENT  
FONCTIONNALISEES ET DE SULFILIMINO IMINIUMS.  
ETUDE DE LEUR APPLICATION DANS DES REACTIONS DE  
PERFLUOROALKYLATION PAR CATALYSE PHOTOREDOX

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay  
préparée à l'Université de Versailles

École doctorale n°571 Sciences chimiques : molécules, matériaux,  
instrumentation et biosystèmes (2MIB)  
Spécialité de doctorat : Chimie

Thèse présentée et soutenue à Versailles, le 03 décembre 2019, par

**Anne-Laure Barthelemy**

Composition du Jury :

**Véronique Michelet**

Professeur, Université de Nice Sophia Antipolis (- UMR 7272)

Rapporteur

**Jean-François Paquin**

Professeur, Université Laval (Québec)

Rapporteur

**Emmanuelle Schulz**

Directeur de Recherche, Université Paris Sud (- UMR 8182)

Présidente

**Michaela Gulea**

Directeur de Recherche, Université de Strasbourg (- UMR 7200)

Examineur

**Emmanuel Magnier**

Directeur de Recherche, Université de Versailles (- UMR 8180)

Directeur de thèse

**Guillaume Dagousset**

Chargé de Recherche, Université de Versailles (- UMR 8180)

Invité

**Elsa Anselmi**

Maître de Conférences, Université de Tours (- UMR 8180)

Invité



## Table des matières

1	Introduction générale.....	7
1.1	Généralités sur l'atome de fluor .....	7
1.1.1	Caractéristiques physico-chimiques.....	7
1.1.2	Applications de la chimie du fluor.....	7
1.2	Réaction de trifluorométhylation.....	9
1.2.1	Trifluorométhylation nucléophile.....	9
1.2.2	Trifluorométhylation radicalaire.....	9
1.2.3	Trifluorométhylation électrophile.....	10
1.3	Les sulfoximines.....	14
1.4	Travaux de thèse.....	17
2	Nouveaux développements dans la synthèse des sulfoximines.....	19
2.1	Bibliographie : Synthèse des sulfoximines perfluorées.....	19
2.1.1	Synthèse de sulfoximines perfluorées par imination de sulfoxydes.....	19
2.1.2	Synthèses multi-étapes de sulfoximines.....	20
2.1.3	Conclusion.....	22
2.2	Montée en échelle de la préparation des sulfoximines.....	23
2.2.1	Préparation du sulfoxyde 2.1a.....	23
2.2.2	Préparation de la sulfoximine 2.2a.....	25
2.2.3	Conclusion.....	30
2.3	Synthèse monotope de sulfoximines perfluorées.....	31
2.3.1	Bibliographie.....	31
2.3.2	Développement d'une synthèse monotope de sulfoximines perfluorées.....	35
2.4	Comparaison des coûts des deux méthodes de synthèse.....	44
2.4.1	Estimation du coût de production du sulfoxyde 2.1a.....	44
2.4.2	Estimation du coût de production de la sulfoximine 2.2a selon la méthode A.....	44
2.4.3	Estimation du coût de production de la sulfoximine 2.2a selon la méthode B.....	45
2.4.4	Conclusion.....	46
2.5	Perspectives : synthèse de sélénoximines.....	47
2.5.1	Bibliographie.....	47
2.5.2	Essais de synthèse.....	48
2.6	Partie expérimentale.....	50
2.6.1	Généralités.....	50
2.6.2	Montée en échelle des sulfoximines.....	50
2.6.3	Synthèse monotope de sulfoximines perfluorées.....	52



3	Synthèse de sulfoximines hautement fonctionnalisées.....	67
3.1	Bibliographie .....	67
3.1.1	<i>N</i> -fonctionnalisation des sulfoximines perfluorées.....	67
3.1.2	<i>Ortho</i> -lithiation des sulfoximines perfluorées .....	69
3.1.3	Synthèse d’analogues de benzothiazines et de benzoisothiazoles .....	70
3.2	<i>Ortho</i> -oléfination de sulfoximines perfluorées.....	80
3.2.1	Bibliographie .....	80
3.2.2	Résultats et discussion.....	81
3.2.3	Synthèse d’un analogue de 1,2-benzothiazine.....	86
3.2.4	Conclusion .....	87
3.3	Synthèse divergente de benzothiazines et benzoisothiazoles.....	88
3.3.1	<i>Ortho</i> -alcynylation de sulfoximines perfluorées.....	88
3.3.2	Synthèse divergente de benzothiazines et benzoisothiazoles.....	93
3.3.3	Vers la synthèse du réactif d’Adachi 3.92.....	107
3.4	Etude de l’ <i>ortho</i> -lithiation par RMN du lithium.....	109
3.4.1	Contexte de l’étude .....	109
3.4.2	Etude de la sulfoximine 3.1a traitée avec un équivalent de base.....	110
3.4.3	Conclusion .....	118
3.5	Perspectives .....	119
3.5.1	Iodo-cyclisation.....	119
3.5.2	Autres approches pour la fonctionnalisation .....	119
3.5.3	Synthèse générale du réactif d’Adachi .....	120
3.6	Partie expérimentale .....	121
3.6.1	Généralités.....	121
3.6.2	Synthèse de 3.10ab.....	121
3.6.3	<i>Ortho</i> -oléfination de sulfoximines perfluorées.....	123
3.6.4	Synthèse divergente de benzothiazines et benzoisothiazoles.....	135
3.6.5	Etude de l’ <i>ortho</i> -lithiation par RMN du lithium .....	155
4	Réactions de perfluoroalkylation photocatalysées .....	157
4.1	Bibliographie .....	158
4.1.1	Introduction.....	158
4.1.2	Trifluorométhylation par mono-fonctionnalisation.....	162
4.1.3	Trifluorométhylation par difonctionnalisation .....	165
4.1.4	Perfluoroalkylation d’alcènes avec des sulfoximines et dérivés .....	177
4.2	Synthèses des sulfilimino iminiums .....	179
4.2.1	Bibliographie .....	179
4.2.2	Nouvelles synthèses de sulfilimino iminiums .....	179



4.2.3	Montée en échelle de la synthèse .....	182
4.2.4	Conclusion et perspectives .....	184
4.3	Perfluoroalkylation allylique photocatalysée.....	185
4.3.1	Bibliographie.....	185
4.3.2	Réaction de perfluoroalkylation allylique par catalyse photoredox.....	192
4.3.3	Conclusion .....	204
4.4	Hydroperfluoroalkylation photocatalysée.....	205
4.4.1	Bibliographie.....	205
4.4.2	Réaction d'hydroperfluoroalkylation par catalyse photoredox.....	210
4.4.3	Conclusion .....	217
4.5	Partie expérimentale .....	218
4.5.1	Généralités.....	218
4.5.2	Synthèse de sulfilimino iminiums.....	219
4.5.3	Montée en échelle de la préparation du sulfilimino iminium 4.73a.....	224
4.5.4	Perfluoroalkylation allylique photocatalysée.....	225
4.5.5	Hydroperfluoroalkylation photocatalysée.....	235
5	Conclusion générale .....	247
6	Références.....	249





## Table des abréviations

Ac	Acétyle	HRMS	Spectrométrie de masse à haute résolution
acac	acétylacétonate	<i>i</i> Pr	Iso-propyl
Ar	Aromatique	Mp	Température de fusion
atm	atmosphère	n.d.	Non détecté
Bn	Benzyl	NCS	<i>N</i> -Chlorosuccinimide
Bu	Butyl	NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimide
bpy	2,2'-Bipyridine	NMP	<i>N</i> -Méthyl-2-pyrrolidone
CA	Carbamate d'ammonium	PC	Photocatalyseur
Cvs	Conversion	Pht	Phtalimide
dap	2,9-bis( <i>p</i> -anisyl)- 1,10-phénanthroline	phen	1,10-Phénantroline
dba	Dibenzylidèneacétone	PIDA	Diacétoxyiodobenzène
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0] undéc-7-ène	PIFA	[Bis(trifluoroacétoxy)iodo] benzène
DCM	Dichlorométhane	Pin	Pinacolato
DCE	1,2-Dichloroéthane	Piv	Pivalique
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité	ppm	Partie par million
DMA	<i>N,N</i> -diméthylacétamide	ppy	2-phénylpyridine
DME	Diméthoxyéthane	Pr	Propyl
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide	Rdt	Rendement
DMEDA	1,2-Diméthyléthylènediamine	RMN	Résonance magnétique nucléaire
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino) ferrocene	Sat.	Solution saturée
DSC	Calorimétrie différentielle à balayage	SET	Single Electron Transfer = transfert mono- électronique
dtbbpy	di- <i>tert</i> -butylbypiridine	SCE	Electrode au calomel saturé
dtbpy	di- <i>tert</i> -butylpyridine	TA	Température ambiante
équiv.	Equivalents	TBS	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyl
EP	Ether de pétrole	TEMPO	(2,2,6,6-Tétraméthyl pipéridine-1-yl)oxy
EWG	Groupe électro-attracteur	Tf	Trifluorométhanesulfonyl
GK- GKRP	Glucokinase-protéine de régulation de la glycoquinase	TMS	Triméthylsilyl
GP	Groupe protecteur	<i>t</i> <sub>R</sub>	Temps de résidence



HFIP	Hexafluoropropan-2-ol	Ts	Tosyl = <i>p</i> -toluènesulfonyl
TFE	2,2,2-Trifluoroéthanol	TTET	Transfert d'énergie d'un état triplet à un état triplet
THF	Tétrahydrofurane	UV	Ultra-violet
THP	Tétrahydropyrane	$\lambda$	Longueur d'onde
TIPS	(Triisopropyl)silyl	$\lambda_{\max}$	Longueur d'absorption maximale
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine		



# 1 Introduction générale

## 1.1 Généralités sur l'atome de fluor

### 1.1.1 Caractéristiques physico-chimiques

Bien que très répandu dans la croûte terrestre, sous forme de fluorite ( $\text{CaF}_2$ ), de cryolithe ( $\text{Na}_3\text{AlF}_6$ ) et d'apatite ( $\text{Ca}_5(\text{F,Cl})(\text{PO}_4)_3$ ), l'atome de fluor n'est que très peu présent naturellement dans les composés organiques sans doute en raison de la faible solubilité de ces sels en milieu aqueux.<sup>1</sup> L'atome de fluor possède la plus forte électronégativité ( $\chi = 3,98$  selon l'échelle de Pauling) ce qui explique que sa présence peut modifier l'acidité d'une molécule ou d'une fonction adjacente. De plus, l'atome de fluor est faiblement polarisable et la liaison C-F (485 kJ/mol) est plus forte qu'une liaison C-H (412 kJ/mol). Enfin, si son faible rayon de van der Waals lui permet de remplacer un atome d'hydrogène en ne modifiant que très peu la structure spatiale d'une molécule (1,47Å pour F et 1,20Å pour H), son introduction peut améliorer la lipophilie des composés, augmentant ainsi leur biodisponibilité. Au vu de ces propriétés physico-chimiques particulières, un des défis des chimistes est l'introduction de groupes fluorés dans les molécules organiques.<sup>2</sup>

### 1.1.2 Applications de la chimie du fluor

Grâce à ses caractéristiques, l'atome du fluor est utile dans de nombreux domaines tels qu'en science du vivant, en science des matériaux, etc. En chimie pharmaceutique, environ 150 substances actives fluorées ont été commercialisées depuis le début des années 1980, parmi lesquelles le Prozac® (anti-dépresseur, Eli Lilly) ou le Ciprobay® (antibiotique, Bayer). En agrochimie, de nombreux insecticides, herbicides ou fongicides contiennent un groupe fluoré tel que le Pestanal® (fongicide, Bayer)(Figure 1.1). Aujourd'hui, plus de 25% des composés pharmaceutiques et 50% des composés phytosanitaires contiennent du fluor.<sup>3</sup>

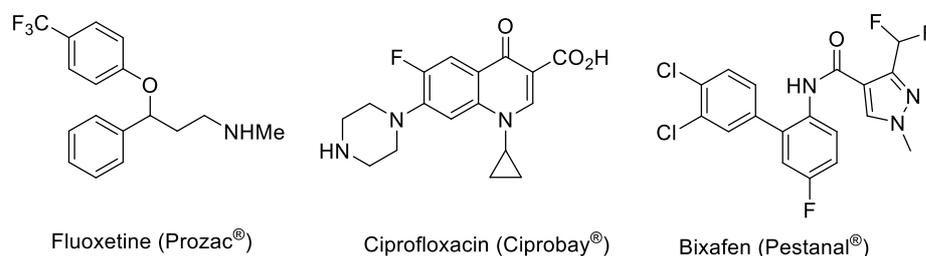


Figure 1.1 : Molécules fluorées commerciales

Le fluor trouve aussi ses applications en chimie des matériaux.<sup>4</sup> Il est en effet

<sup>1</sup> D. O'Hagan, D. B. Harper, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127.

<sup>2</sup> a) R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow (Eds.), *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, Plenum, New-York, **1994**, b) T. Hiyama, *Organofluorine Compounds, Chemistry and Applications*, Springer, Berlin, **2000**, c) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Chimie bioorganique et médicinale du fluor*, EDP Sciences/CNRS Editions, Paris, **2005**, d) D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308.

<sup>3</sup> H. Groult, F. R. Leroux, A. Tressaud (Eds.), *Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds*, Elsevier **2016**.

<sup>4</sup> P. Kirsch, *Modern fluoroorganic Chemistry, Synthesis, Reactivity, Application*, Wiley-VCH, Darmstadt, **2004**.

employé dans les matériaux semi-conducteurs,<sup>5</sup> les batteries au lithium,<sup>6</sup> les cellules solaires,<sup>7</sup> les cristaux liquides<sup>8</sup> ou encore dans les polymères dont l'exemple le plus connu est le Téflon®, polymère fluoré thermostable.

Les caractéristiques physico-chimiques ainsi que la variété d'applications de l'atome de fluor sont à l'origine du développement de nombreuses méthodes de perfluoroalkylation. Le groupe trifluorométhyle CF<sub>3</sub> est actuellement l'un des groupes les plus utilisés,<sup>9</sup> mais l'introduction de motifs tels que SCF<sub>3</sub>,<sup>10</sup> SeCF<sub>3</sub><sup>11</sup> et OCF<sub>3</sub><sup>12</sup> connaît aujourd'hui une vraie expansion.

Nous avons choisi de ne pas évoquer les méthodes de fluoration, qui sortent du cadre de ce projet, et le prochain paragraphe traitera des différentes méthodes de trifluorométhylation.

---

<sup>5</sup> T. Nakajima, *Fluorine-carbon and fluoride-carbon materials*, Marcel Dekker, Inc, **1995**.

<sup>6</sup> D. P. Curran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1174.

<sup>7</sup> T. Nakajima, H. Groult, *Fluorinated Materials for Energy Conversion*, Elsevier **2005**.

<sup>8</sup> M. Bremer, P. Kirsch, M. Klasen-Memmer, K. Tarumi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8880.

<sup>9</sup> Quelques exemples de revues récentes : a) O. A. Tomashenko, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475. b) T. Besset, C. Schneider, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5048. c) E. Merino, C. Nevado, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6598. d) C. Alonso, E. M. de Marigorta, G. Rubiales, F. Palacios, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1847.

<sup>10</sup> a) X.-H. Xu, K. Matsuzaki, N. Shibata, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 731. b) H. Chachignon, D. Cahard, *Chin. J. Chem.* **2016**, *34*, 445. c) H. Zheng, Y. Huang, Z. Weng, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1397. d) S. Barata-Vallejo, S. Bonesi, A. Postigo, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7150. e) A.-L. Barthelemy, G. Dagousset, E. Magnier, *Synthesis* **2018**, *50*, 4765.

<sup>11</sup> Sélection d'articles récents : a) M. Aufiero, T. Sperger, A. S.-K. Tsang, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10322. b) A. B. Durr, H. C. Fisher, I. Kalvet, K.-N. Truong, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13431. c) C. Ghiazza, M. Ndiaye, A. Hamdi, A. Tlili, T. Billard, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6521 ; d) C. Ghiazza, L. Khrouz, C. Monnereau, T. Billard, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9909. e) C. Ghiazza, V. Debrauwer, C. Monnereau, L. Khrouz, M. Mebedielle, T. Billard, A. Tlili, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11781

<sup>12</sup> a) A. Tlili, F. Toulgoat, T. Billard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11726. b) T. Besset, P. Jubault, X. Pannecoucke, T. Poisson *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1004. c) S. Guo, F. Cong, R. Guo, L. Wang, P. Tang, *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 546. d) B. J. Jeliet, P. F. Tripet, E. Pietrasiak, I. Franzoni, G. Jeschke, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13784.



## 1.2 Réaction de trifluorométhylation

Depuis le début des années 1990, de nombreuses méthodes de perfluoroalkylation directes ont été développées, en particulier pour l'introduction de groupes trifluorométhyles. Les réactifs de trifluorométhylation peuvent être rangés au sein de trois catégories : nucléophile, électrophile et radicalaire. De nombreux travaux ont été menés sur les réactions de trifluorométhylation, c'est pourquoi seul quelques exemples pertinents sont évoqués dans cette partie.<sup>3, 4, 9, 13</sup>

### 1.2.1 Trifluorométhylation nucléophile

Ce paragraphe très succinct détaillera quelques réactifs de trifluorométhylation nucléophile sans détailler les réactions dans lesquelles ils ont été impliqués.

Le (trifluorométhyl)triméthylsilane (TMSCF<sub>3</sub>) ou réactif de Ruppert-Prakash<sup>14</sup> a été utilisé pour la première fois pour la trifluorométhylation nucléophile de composés carbonylés.<sup>15</sup> La labilité de la liaison entre le silicium et le groupe trifluorométhyl permet le transfert de l'anion trifluorométhyle à un grand nombre d'électrophiles tels que les aldéhydes, cétones, esters, imines, nitriles.<sup>16</sup>

Le fluoroforme (ou trifluorométhane), sous-produit de la production du Téflon<sup>®</sup>, est rapidement apparu comme un réactif de trifluorométhylation nucléophile dans les travaux de Shono *et al.*,<sup>17</sup> Normant *et al.*<sup>18</sup>, Langlois *et al.*,<sup>19</sup> ou plus récemment Prakash *et al.*<sup>20</sup>, entres autres. Cependant, le trifluorométhane restait peu utilisé suite à son faible point d'ébullition (-83°C). En 2011, Grushin *et al.* a rapporté la cupration directe du fluoroforme,<sup>21</sup> ouvrant la voie à de nombreuses transformations impliquant des complexes de cuivre (I).<sup>22</sup>

Quelques exemples de trifluorométhylation nucléophile impliquant AgCF<sub>3</sub> ont également été rapportés.<sup>23</sup>

### 1.2.2 Trifluorométhylation radicalaire

Il existe de nombreuses espèces capables de générer un radical trifluorométhyle

<sup>13</sup> b) S. Barata-Vallejo, B. Lantano, A. Postigo, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16806.

<sup>14</sup> I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2195.

<sup>15</sup> G. K. S. Prakash, F. Wang, N. Shao, T. Mathew, G. Rasul, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 393.

<sup>16</sup> *Pour des revues sur le sujet* : a) G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757. b) X. Liu, C. Xu, M. Wang, Q. Liu, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 683.

<sup>17</sup> T. Shono, M. Ishifune, T. Okada, S. Kashimura, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2.

<sup>18</sup> a) B. Folléas, I. Marek, J. F. Normant, L. S. Jalmes, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2973. b) B. Folléas, I. Marek, J. F. Normant, L. S. Jalmes, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 275.

<sup>19</sup> S. Large, N. Roques, B. R. Langlois, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8848.

<sup>20</sup> G. K. S. Prakash, P. V. Jog, P. T. D. Batamack, G. A. Olah, *Science* **2012**, *338*, 1324.

<sup>21</sup> A. Zanardi, M. A. Novikov, E. Martin, J. Benet-Buchholz, V. V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20901.

<sup>22</sup> *Exemples de réactivités des complexes CuCF<sub>3</sub>* : a) P. Novak, A. Lishchynskiy, V. V. Grushin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7767. b) L. He, G. C. Tsui, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2800. c) J. Morstein, H. Hou, C. Cheng, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8054. d) X. Yang, L. He, G. C. Tsui, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2446. e) A. L. Mudarra, S. Martinez de Salinas, M. H. Pérez-Temprano, *Synthesis* **2019**, *51*, 2809. f) Q. Ma, G. C. Tsui, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 27.

<sup>23</sup> a) Y. Zeng, L. Zhang, Y. Zhao, C. Ni, J. Zhao, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2955. b) X. Wang, Y. Xu, F. Mo, G. Ji, D. Qiu, J. Feng, Y. Ye, S. Zhang, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10330. c) J.-X. Xiang, Y. Ouyang, X.-H. Xu, F.-L. Qing, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 10320.



( $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ ,  $\text{CF}_3\text{I}$ ,  $\text{CF}_3\text{COOAg}$ , ...) sous conditions oxydantes, réductrices, thermiques, électrochimiques et photochimiques.<sup>24</sup> Cette dernière méthode d'activation fera l'objet d'un paragraphe dans le Chapitre 4 (paragraphe 4.1).

### 1.2.3 Trifluorométhylation électrophile

Les agents de trifluorométhylation électrophiles peuvent être rangés dans trois catégories: les dérivés de l'iode hypervalent, les sulfoniums et les sulfoximines perfluorées.<sup>25</sup> Une présentation non exhaustive de ces réactifs et de leurs applications sera développée dans les prochains paragraphes.

#### 1.2.3.1 Réactifs à base d'iode hypervalent

Le premier réactif de trifluorométhylation à base d'iode hypervalent a été découvert par Togni *et al.* en 2006.<sup>26</sup> Aujourd'hui, il existe deux formes de ce réactif, communément appelées réactifs de Togni (Figure 1.2).

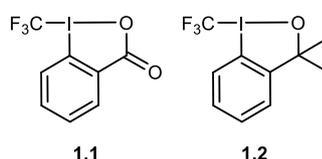


Figure 1.2 : Réactifs de trifluorométhylation de Togni

Ces réactifs ont été employés dans de nombreuses réactions et le Schéma 1.1 permet de saisir leur énorme potentiel en tant que réactif de trifluorométhylation électrophile.<sup>27</sup>

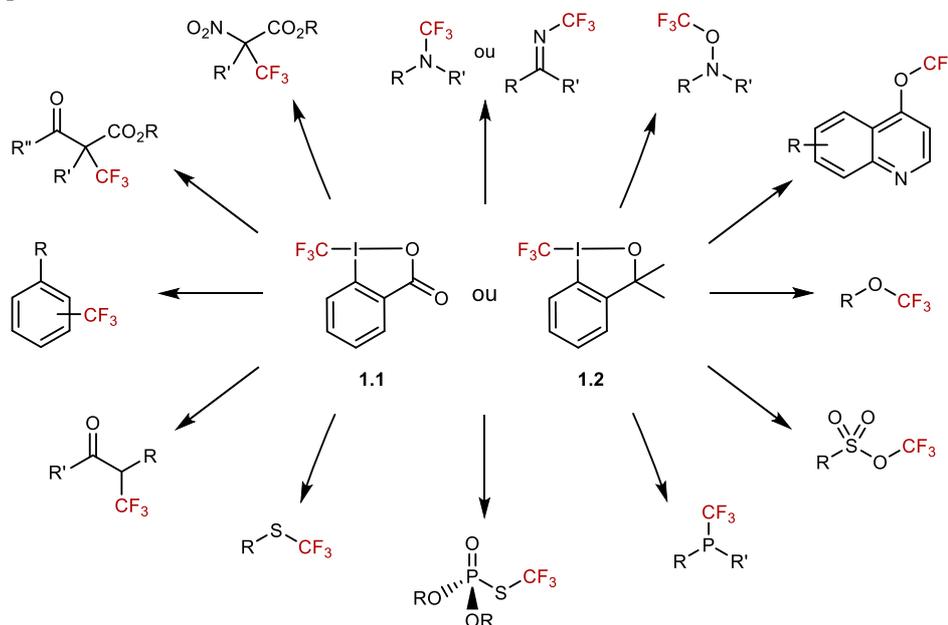


Schéma 1.1 : Applications des réactifs de Togni

<sup>24</sup> A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8950.

<sup>25</sup> N. Shibata, A. Matsnev, D. Cahard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, DOI : 10.3762/bjoc.6.65.

<sup>26</sup> P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579.

<sup>27</sup> J. Charpentier, N. Fruh, A. Togni, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650.

### 1.2.3.2 Les sels de trifluorométhylsulfonium

Ils peuvent être divisés en trois catégories : les sels de sulfonium de (trifluorométhyl)diaryle de type Yagupol'skii **1.3**, les sels de sulfonium de (trifluorométhyl)dibenzothiophène de type Umemoto **1.4** et les ylures de trifluorométhylsulfonium de Shen **1.5** (Figure 1.3).

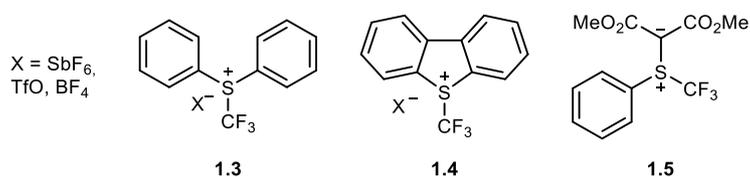


Figure 1.3 : Structure générale des sels de trifluorométhylsulfonium

En 1984, le groupe de Yagupol'skii a rapporté la première synthèse de sels de sulfonium trifluorométhylés à partir des sulfoxydes correspondants (Schéma 1.2 a).<sup>28</sup> Et en 1990, le groupe d'Umemoto a préparé avec succès des sulfoniums cycliques de trifluorométhylation, ainsi que leurs analogues de sélénium et de tellure (Schéma 1.2 b).<sup>29</sup>

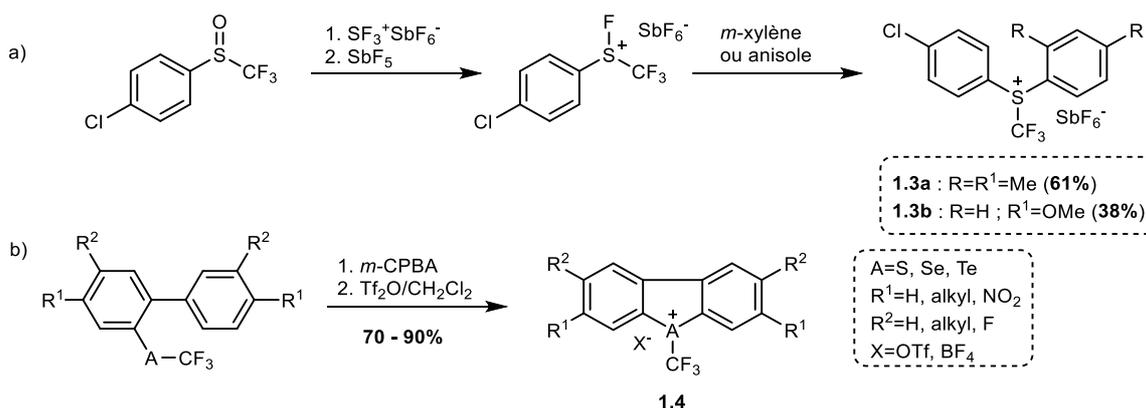


Schéma 1.2 : Synthèse des réactifs de Yagupol'skii et Umemoto

Ces réactifs ont ensuite connu plusieurs développements, et le groupe de Shreeve<sup>30</sup> et notre groupe<sup>31</sup> ont contribué à rendre leurs préparations plus pratiques et plus courtes. Par ailleurs, de nouveaux sels de trifluorométhylsulfonium cycliques ont été décrits par Shibata en 2010.<sup>32</sup>

Si la réactivité des sels de trifluorométhylsulfonium de Yagupol'skii reste très limitée, les réactifs de type Umemoto permettent la trifluorométhylation de nombreux nucléophiles tels que les aromatiques activés, les énoxysilanes, les énolates, les phosphines, ou encore les énamines.<sup>22,33</sup> Preuve de son potentiel, le groupe de Gouverneur

<sup>28</sup> L. M. Yagupol'skii, N. V. Kontradenko, G. N. Timofeeva, *J. Org. Chem. USSR* **1984**, *20*, 103.

<sup>29</sup> a) T. Umemoto, S. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3579; b) T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156.

<sup>30</sup> J. J. Yang, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2656.

<sup>31</sup> a) E. Magnier, J.-C. Blaziejewski, M. Tordeux, C. Wakselman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1279. b) Y. Macé, B. Raymondeau, C. Pradet, J.-C. Blaziejewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1390.

<sup>32</sup> A. Mastnev, S. Noritake, Y. Nomura, E. Tokunaga, S. Nakamura, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 572.

<sup>33</sup> a) C. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6580. b) T. Umemoto, B. Zhang, T. Zhu, X. Zhou, P. Zhang, S. Hu, Y. Li, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7708.



a récemment développé une version radiomarquée au  $^{18}\text{F}$  du réactif d'Umemoto pour la trifluorométhylation de peptides.<sup>34</sup>

Enfin en 2015, Shen *et al.* a rapporté la synthèse d'un ylure de trifluorométhylsulfonium **1.5** qui permet la trifluorométhylation électrophile de  $\beta$ -cétoesters et d'iodure d'aryles (Schéma 1.3).<sup>35</sup>

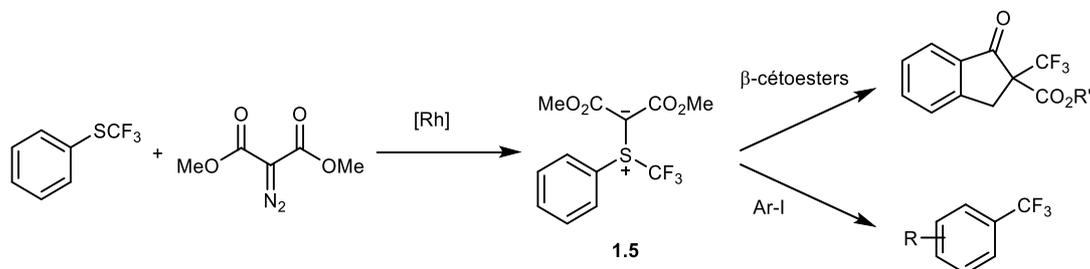


Schéma 1.3 : Synthèse et réactivité des ylures de trifluorométhylsulfonium **1.5**

### 1.2.3.3 Les sulfoximines en tant que réactifs de trifluorométhylation

Adachi *et al.* ont décrit en 2005 la première utilisation des sulfoximines en tant que réactifs de trifluorométhylation électrophile<sup>36</sup> et quelques années plus tard, Shibata a proposé un nouveau réactif dérivé des sulfoximines.<sup>37</sup> Le réactif de Shibata **1.7** est synthétisé en deux étapes à partir de la sulfoximine **1.6** correspondante (Schéma 1.4).

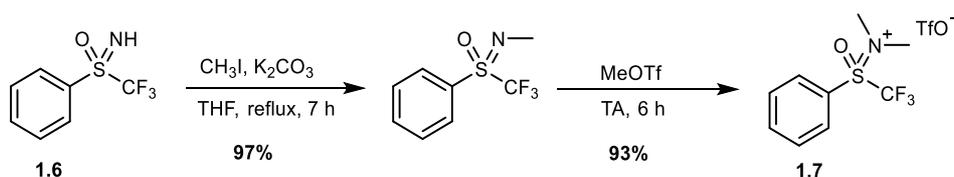


Schéma 1.4 : Synthèse du réactif de Shibata **1.7**

La diversification des sulfoximines a permis l'émergence de nombreux réactifs de perfluoroalkylation électrophile. En effet, les synthèses de réactifs de di- et de monofluorométhylation, à partir de sulfoximines, ont été rapportées par Hu,<sup>38</sup> Olah<sup>39</sup> et Shibata.<sup>40</sup> Notre équipe a également développé des sulfoximines dichlorofluorométhylées, dibromofluorométhylées,<sup>41</sup> et chlorofluorométhylées<sup>42</sup> (Figure 1.4).

<sup>34</sup> S. Verhoog, C. W. Kee, Y. Wang, T. Khotavivattana, T. C. Wilson, V. Kersemans, S. Smart, M. Tredwell, B. G. Davis, V. Gouverneur, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1572.

<sup>35</sup> Y. Liu, X. Shao, P. Zhang, L. Lu, Q. Shen, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2752.

<sup>36</sup> K. Adachi, S. Ishihara, Patent *Japan Tokkyo Kokai* **2005**, 145917.

<sup>37</sup> S. Noritake, N. Shibata, S. Nakamura, T. Toru, M. Shiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *20*, 3465.

<sup>38</sup> W. Zang, F. Wang, J. Hu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2109.

<sup>39</sup> G. K. S. Prakash, Z. Zhang, F. Wang, C. Ni, G. A. Olah, *Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 792.

<sup>40</sup> Y. Nomura, E. Tokunaga, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1885.

<sup>41</sup> C. Urban, F. Cadoret, J.-C. Blazewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4862.

<sup>42</sup> B. Pégot, C. Urban, A. Bourne, T. N. Le, S. Bouvet, J. Marrot, P. Diter, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3069.

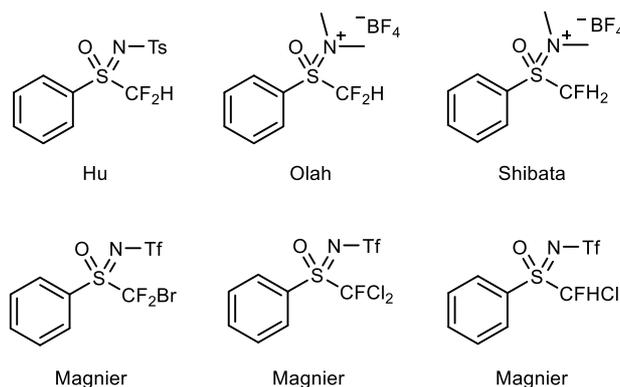


Figure 1.4 : Réactifs de perfluoroalkylation à base de sulfoximines

Il est important de noter qu'un changement de substituant sur l'azote modifie les propriétés de la sulfoximine. En effet, remplacer un groupe tosyl (Ts) ou triflyl (Tf) par un groupe *tert*-butyldiméthylsilyl (TBS), conduit aux réactifs de perfluoroalkylation nucléophile **1.8** et **1.9** présentés sur la Figure 1.5.<sup>43</sup>

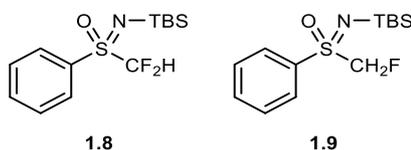


Figure 1.5 : Réactifs de perfluoroalkylation nucléophile à base de sulfoximines

Si les sulfoximines se sont avérées être de bons réactifs de perfluoroalkylation, leurs applications ne s'arrêtent pas à ce seul domaine. Dans le prochain paragraphe, les applications des sulfoximines et plus particulièrement des sulfoximines perfluorées seront détaillées.

<sup>43</sup> a) X. Shen, W. Zhan, C. Ni, Y. Gu, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16999. b) X. Shen, W. Miao, C. Ni, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 775. c) X. Shen, Q. Liu, T. Luo, J. Hu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6795.



### 1.3 Les sulfoximines

Les sulfoximines peuvent être considérées comme l'analogue monoazoté des sulfones (Figure 1.6). Cet azote offre alors une grande diversité en terme de structure mais aussi de réactivité.

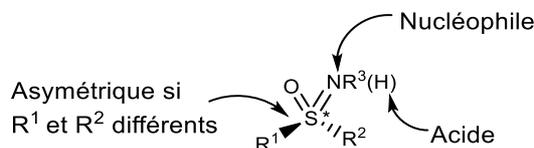


Figure 1.6 : Structure générale des sulfoximines

Deux différences majeures avec les sulfones sont produites par la substitution d'un atome d'oxygène par un atome d'azote. Tout d'abord, dans le cas où R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont différents, la sulfoximine est une molécule chirale. De plus, il est possible d'introduire un nombre quasi-illimité de substituants sur l'azote. Cette diversification structurale permet alors de moduler finement les propriétés électroniques et configurationnelles des sulfoximines ainsi que leur réactivité.<sup>44</sup>

Les sulfoximines possèdent quelques applications, notamment en sciences du vivant. Les premières sulfoximines bioactives découvertes sont la méthionine sulfoximine **1.10**, un inhibiteur irréversible de la glutamine synthétase,<sup>45</sup> et la buthionine sulfoximine **1.11**, étudiée en tant que traitement anti-cancéreux (Figure 1.7).<sup>46</sup>

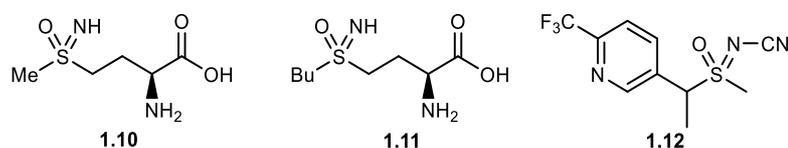


Figure 1.7 : Exemples de sulfoximines bioactives : méthionine, buthionine sulfoximines et Sulfoxaflor®

Aujourd'hui, les sulfoximines sont incluses dans quelques rares composés à visée pharmaceutique<sup>47</sup> et phytosanitaire<sup>48</sup> dont le Sulfoxaflor® **1.12** (insecticide) est un exemple commercialisé par Dow Chemical (Figure 1.7).

Bolm *et al.* ont également proposé des sulfoximines en tant que composants pour la préparation de pseudo-peptides.<sup>49</sup>

D'autre part, la chiralité de sulfoximines a été exploitée dans de nombreuses

<sup>44</sup> a) M. Reggelin, C. Zur, *Synthesis* **2000**, 1. b) C. R. Johnson, *Acc. Chem. Res.* **1973**, 6, 341. c) S. G. Pyne, *Sulfur Rep.* **1999**, 21, 281.

<sup>45</sup> a) A. J. Cooper, R. A. Stephani, A. Meister, *J. Biol. Chem.* **1976**, 251, 6674. b) H. H. Bailey, *Chem.-Biol. Interact.* **1998**, 239, 111.

<sup>46</sup> a) R. D. White, R. Norton, J. S. Bus, *Toxicol. Lett.* **1984**, 23, 25. b) J. S. Lewis-Wambi, H. R. Kim, C. Wambi, R. Patel, J. R. Pyle, A. J. Klein-Szanto, V. C. Jordan, *Breast Cancer Res.* **2008**, 10, DOI : 10.1186/bcr2208. c) A. Ongaro, A. Pellati, M. De Mattei, F. De Terlizzi, C. R. Rossi, L. G. Campana, *Anti-Cancer Drugs* **2015**, 26, 284.

<sup>47</sup> Quelques exemples récents : a) U. Lucking, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9399. b) J. A. Sirvent, U. Lucking, *ChemMedChem* **2017**, 12, 487. c) M. Frings, C. Bolm, A. Blum, C. Gnam, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 126, 225. d) C. M. M. Hendricks, J. Hartkamp, S. Wiezorek, A.-D. Steinkamp, G. Rossetti, B. Luscher, C. Bolm, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 2659.

<sup>48</sup> a) A. Jeanguenat, *Pest. Manag. Sci.* **2013**, 69, 7. b) G. B. Watson, M. R. Loso, J. M. Babcock, J. M. Hasler, T. J. Letherer, C. D. Young, Y. Zhu, J. E. Casida, T. C. Sparks, *Insect biochemistry and molecular biology* **2011**, 41, 432. c) M. R. Loso, Z. Benko, A. Buysse, T. C. Johnson, B. M. Nugent, R. B. Rogers, T. C. Sparks, N. X. Wang, G. B. Watson, Y. Zhu, *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 378.

<sup>49</sup> C. Bolm, D. Muller, C. Dalhoff, C. P. R. Hackenberger, E. Weinhold, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3207.



réactions en synthèse asymétrique <sup>50</sup> ou en synthèse de ligands pour de l'organocatalyse.<sup>51</sup>

Dès lors que l'un des groupes R<sup>1</sup> ou R<sup>2</sup> est remplacé par une chaîne fluorée, des modifications significatives de la synthèse et des applications sont observées. La synthèse des sulfoximines perfluorées fera l'objet d'un paragraphe complet dans le chapitre 2 et ici, ne seront discutées que les différentes applications de ces composés.

Ces dix dernières années, les sulfoximines perfluorées ont été étudiées pour leurs propriétés très particulières.<sup>52</sup> Ces composés ont, en effet, été décrits en tant que groupes super-électroattracteurs<sup>53</sup> avec des applications en synthèse de chromophores (Figure 1.8)<sup>54</sup> ainsi qu'en chimie des matériaux en tant que composante pour la synthèse de cristaux liquides.<sup>55</sup>

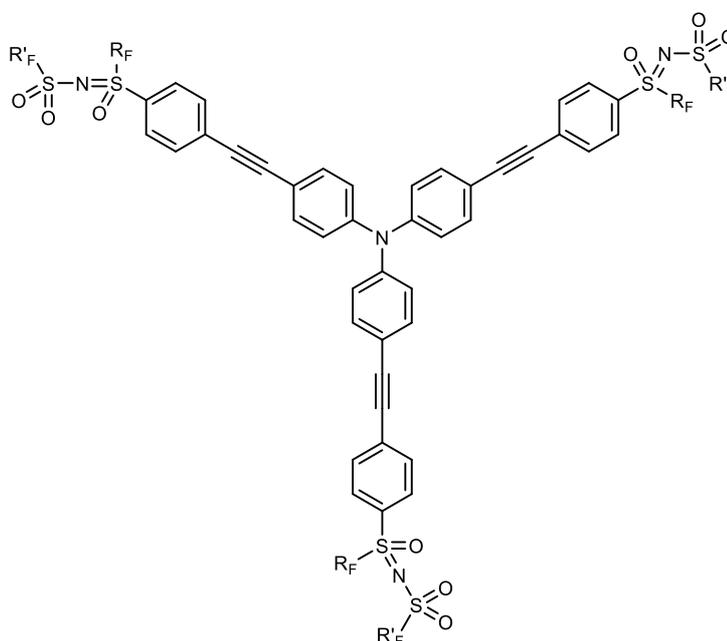


Figure 1.8 : Sulfoximines fluorées employées pour la synthèse de chromophores

<sup>50</sup> Exemples sélectionnés: a) R. R. Reddy, H.-J. Gais, C.-W. Woo, G. Raabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10427. b) D. Craig, F. Grellepois, A. J. P. White, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6827. c) M. R. Yadav, R. K. Rit, A. K. Sahoo, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5541.

<sup>51</sup> Quelques exemples : a) J. Sedelmeier, T. Hammerer, C. Bolm, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 917. b) S.-M. Lu, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1101. c) M. Frings, C. Bolm, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4085. d) M. Frings, I. Thomé, C. Bolm, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1443.

<sup>52</sup> Revue sur le sujet : a) V. Bizet, R. Kowalczyk, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2426. b) X. Shen, J. Hu, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4437. c) A.-L. Barthelemy, E. Magnier, *C. R. Chimie* **2018**, *21*, 711.

<sup>53</sup> a) V. N. Boiko, N. V. Kirii, L.M. Yagupol'skii, *J. Fluorine Chem.* **1994**, *67*, 119. b) F. Terrier, E. Magnier, E. Kizilian, C. Wakselman, E. Bunzel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5563.

<sup>54</sup> C. Rouxel, C. Le Droumaguet, Y. Macé, S. Clift, O. Mongin, E. Magnier, M. Blanchard-Desce, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12487.

<sup>55</sup> P. Kirsch, M. Lenges, D. Kuehne, K.-P. Wanczek, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 797.

Tout comme leurs analogues non fluorés, les sulfoximines perfluorées peuvent exacerber la bioactivité d'une molécule.<sup>56</sup> Les analogues de perturbateurs de la GK-GKRP présenté sur la Figure 1.9, possèdent des propriétés anti-diabétiques et permettent d'apprécier l'efficacité d'une sulfoximine trifluorométhylée **1.13** par rapport à son analogue non fluoré **1.14** et à la sulfone **1.15** ou sulfonamide **1.16** correspondants.<sup>57</sup>

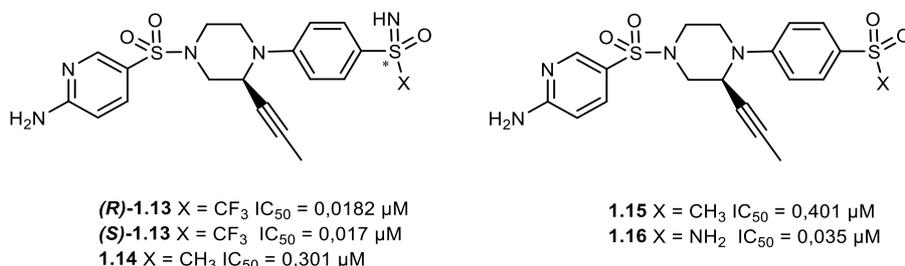


Figure 1.9 : Exemple de sulfoximine fluorée bioactive : analogue de perturbateurs de la GK-GKRP

Notre groupe a étendu le champ d'application de ces composés en utilisant des bis-sulfoximines et des sulfoximines-thiourées en tant que ligands dans des réactions organocatalysées telles qu'une réaction d'hétéro Diels-Alder, une réaction de Biginelli ou encore une réaction de type Mukaiyama, prouvant ainsi l'effet catalytique des sulfoximines perfluorées.<sup>58</sup>

Enfin, l'application la plus répandue des sulfoximines perfluorées reste leur utilisation en tant que réactifs de perfluoroalkylation comme évoqué précédemment dans le paragraphe 1.2.3.3.

<sup>56</sup> a) M. Kahraman, S. Sinishtaj, P. M. Dolan, T. W. Kensler, S. Peleg, U. Saha, S. S. Chuang, G. Berstein, B. Korczak, G. H. Posner, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6854. b) M. Haerter, H. Beck, P. Ellinghaus, K. Berhoerster, S. Greschat, K.-H. Thierauch, F. Suessmeier, *German Patent, WO 2010054764*, **2010**.

<sup>57</sup> N. Nishimura, M. H. Norman, L. Liu, K. C. Yang, K. S. Ashton, M. D. Bartberger, S. Chmait, J. Chen, R. Cupples, C. Fotsch, J. Helmering, S. R. Jordan, R. K. Kunz, L. D. Pennington, S. F. Poon, A. Siegmund, G. Sivits, D. J. Lloyd, C. Hale, D. J. St. Jean, Jr., *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3094.

<sup>58</sup> T.-N. Le, P. Diter, B. Pégot, C. Bournaud, M. Toffano, R. Guillot, G. Vo-Thanh, Y. Yagupol'skii, E. Magnier, *J. Fluorine Chem.* **2015**, *179*, 179.

## 1.4 Travaux de thèse

Aujourd'hui, les applications des sulfoximines perfluorées restent encore peu nombreuses sans doute en raison de l'absence de méthodologie de synthèse générale et compatible avec un grand nombre de groupes fonctionnels. Il était donc essentiel pour nous de développer de nouvelles voies d'accès à de tels composés.

Ainsi dans un premier temps, mes travaux de thèse se sont concentrés sur la montée en échelle de la synthèse des sulfoximines perfluorées. Je me suis ensuite intéressée au développement d'une nouvelle procédure monotope permettant une généralisation de la synthèse des sulfoximines perfluorées (Schéma 1.5, **A**).

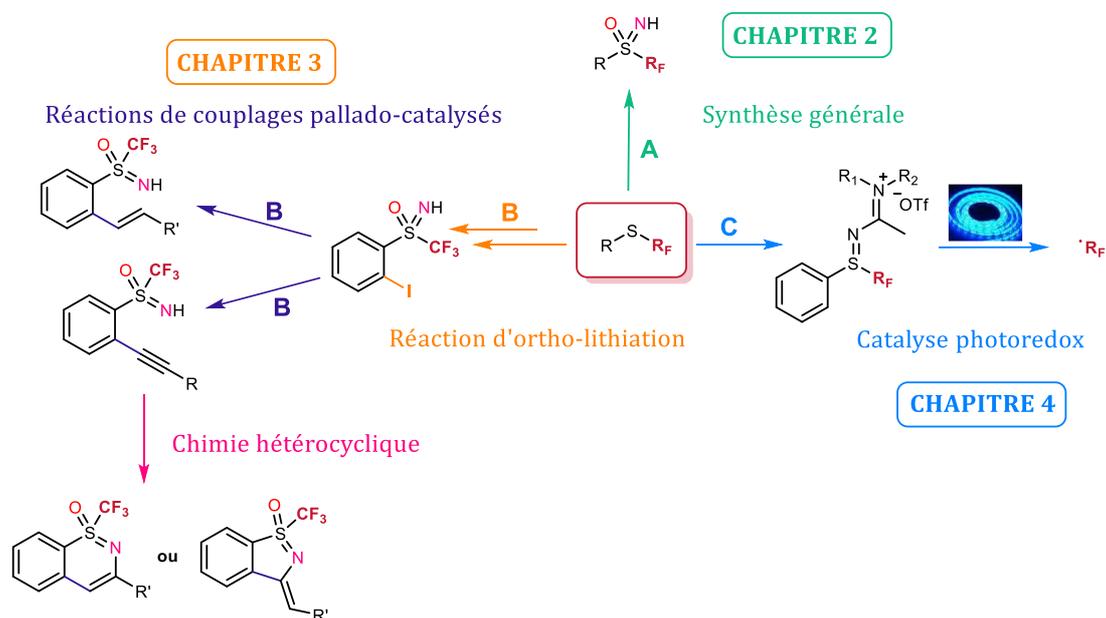


Schéma 1.5 : Résumé visuel de mes travaux de thèse

Dans un second temps, la fonctionnalisation des sulfoximines afin d'accéder à des structures de plus en plus complexes a été étudiée (Schéma 1.5, **B**).

Enfin, le dernier chapitre de cette thèse traitera de la synthèse des sulfilimino iminium et de leur utilisation en tant que réactifs de perfluoroalkylation *via* des réactions photocatalysées (Schéma 1.5, **C**).



## 2 Nouveaux développements dans la synthèse des sulfoximines

### 2.1 Bibliographie : Synthèse des sulfoximines perfluorées

Bien moins nombreuses que les méthodes de synthèse de sulfoximines non-fluorées, quelques méthodes de préparation des sulfoximines perfluorées ont été rapportées dans la bibliographie.

#### 2.1.1 Synthèse de sulfoximines perfluorées par imination de sulfoxydes

La première sulfoximine perfluorée a été préparée par Shreeve *et al.* au début des années 1970 par imination des bis(perfluoroalkyl)sulfoxydes en présence d'ammoniac (Schéma 2.1).<sup>59</sup> En dépit de très bons rendements, cette méthodologie ne semble compatible qu'avec les bis(perfluoroalkyl)sulfoxydes limitant la diversité moléculaire des sulfoximines obtenues.

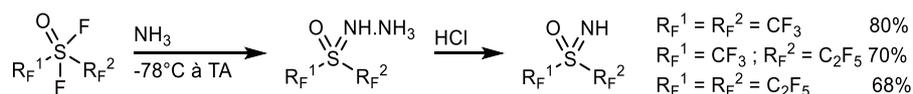


Schéma 2.1 : Synthèse de sulfoximines bis(perfluorées)

En 1984, le groupe de Yagupol'skii a rapporté la première synthèse générale des sulfoximines perfluorées par réaction d'imination oxydative du sulfoxyde aromatique **2.1** en présence d'azoture de sodium dans l'oléum (Schéma 2.2).<sup>60</sup> Un intérêt majeur de cette méthodologie est l'obtention directe de sulfoximines libres, ouvrant la voie à la post-fonctionnalisation de l'atome d'azote.

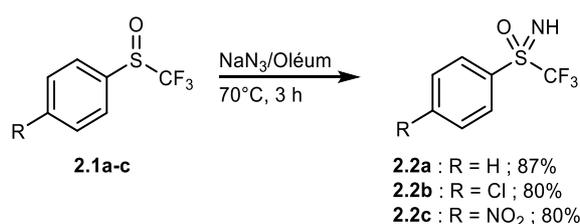


Schéma 2.2 : Synthèse de Yagupol'skii de sulfoximines fluorées

Malheureusement cette méthode est limitée à la série aromatique (Ar). Afin d'étendre le champ d'application de cette méthode, plusieurs modifications ont été proposées. L'oléum est essentiel à la réaction et ne peut pas être remplacé par un autre acide. Cependant la dilution du milieu réactionnel par addition d'un solvant (chloroforme ou dichlorométhane) permet la transposition de cette méthode en série alkyle. En effet, notre équipe a proposé la préparation de *S*-alkyl sulfoximines perfluorées, par addition

<sup>59</sup> D. T. Sauer, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 238.

<sup>60</sup> a) N. V. Kondratenko, O. A. Radchenko, L. M. Yagupol'skii, *Zh. Org. Khim.* **1984**, *20*, 2250. b) L. M. Yagupol'skii, *J. Fluorine Chem.* **1987**, *36*, 1.



de dichlorométhane et diminution de la température de la réaction (Schéma 2.3, a).<sup>61</sup> Inspiré par les travaux de l'équipe, Prakash *et al.* ont étendu cette voie de synthèse au *S*-difluorométhyl sulfoxyde (Schéma 2.3, b).<sup>62</sup> Ces méthodologies requièrent des conditions réactionnelles très acides qui ne sont pas compatibles avec un grand nombre de groupes fonctionnels. De plus, en dépit de leurs efficacités, les problèmes de sécurité liés aux conditions réactionnelles nécessitent le développement de synthèses plus sûres.

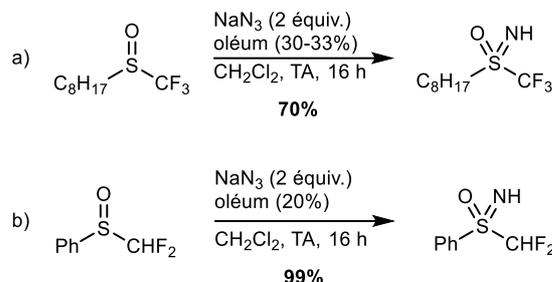


Schéma 2.3 : Extension de la méthode rapportée par Yagupol'skii

Le seul exemple de préparation de sulfoximines perfluorées cupro-catalysée a été rapporté par Hu *et al.* en 2009.<sup>63</sup> Le traitement du *S*-difluorométhyl *S*-phényl sulfoxyde par le [*N*-(*p*-toluènesulfonyl)imino]phényliodane en présence de triflate de cuivre permet la synthèse de la sulfoximine désirée avec un bon rendement de 60%.

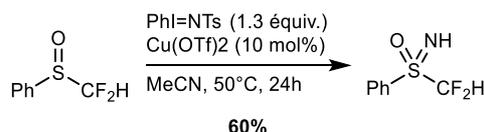


Schéma 2.4 : Synthèse cupro-catalysée de sulfoximines

## 2.1.2 Synthèses multi-étapes de sulfoximines

### 2.1.2.1 Synthèse développée par Bolm

Une autre voie d'accès aux sulfoximines trifluorométhylées a été proposée par Bolm *et al.* (Schéma 2.5).<sup>64</sup> Cette approche méthodologique se décompose en deux étapes : tout d'abord une substitution de l'atome de chlore du composé **2.3** par un atome de fluor suivie d'une substitution de ce dernier par un groupe trifluorométhyle, provenant du réactif de Ruppert-Prakash.

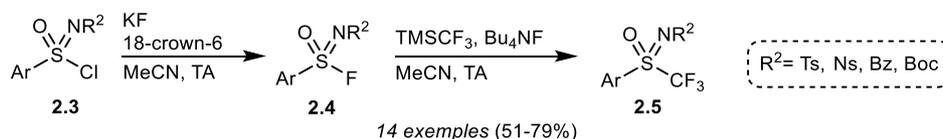


Schéma 2.5 : Préparation multi-étape de sulfoximines trifluorométhylées

<sup>61</sup> E. Magnier, C. Wakselman, *Synthesis* **2003**, 4, 565.

<sup>62</sup> G. K. S. Prakash, Z. Zhang, F. Wang, C. Ni, G. A. Olah, *J. Fluorine Chem.* **2011**, 132, 792.

<sup>63</sup> W. Zhang, F. Wang, J. Hu, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2109.

<sup>64</sup> R. Kowalczyk, A. J. F. Edmunds, R. G. Hall, C. Bolm, *Org. Lett.* **2011**, 13, 768.

Cependant, cette méthode est limitée à la préparation de *S*-aryl-*S*-trifluorométhyl sulfoximines. Dès lors, il était important de développer une méthode générale avec des conditions réactionnelles douces permettant une plus grande variété de structure.

### 2.1.2.2 Synthèse développée par notre équipe

Notre équipe a rapporté la préparation de sulfoximines perfluorées **2.2** en trois étapes à partir du sulfoxyde **2.1** correspondant (Schéma 2.6).<sup>41,65</sup>

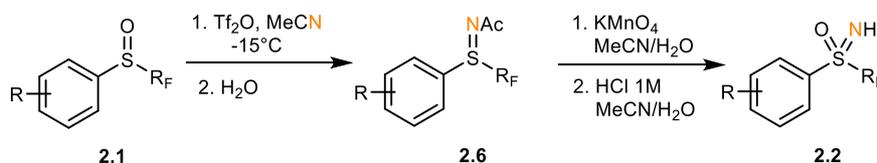


Schéma 2.6 : Synthèse générale des sulfoximines perfluorées aromatiques

La première étape est l'activation du sulfoxyde **2.1** par l'anhydride triflique (Tf<sub>2</sub>O), qui subit ensuite un mécanisme de type Ritter pour mener à un acétal intermédiaire dont l'hydrolyse conduit à la sulfilimine intermédiaire **2.6** (Schéma 2.7).

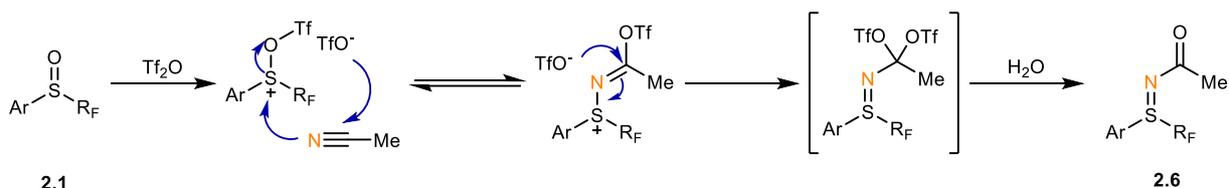


Schéma 2.7 : Mécanisme de formation de la sulfilimine intermédiaire **2.6**

Cette méthodologie permet de travailler avec de nombreuses chaînes perfluorées (seules les réactions à partir des sulfoxydes difluorométhylés et monofluorométhylés ont échouées), avec différents nitriles et de cycles aromatiques variés.

Cette sulfilimine **2.6** peut ensuite être oxydée en présence de permanganate de potassium. Cette transformation a été réalisée sur de nombreux substrats et tolère divers noyaux aromatiques attachés à l'atome de soufre et divers groupes attachés à l'atome d'azote ainsi que plusieurs chaînes fluorées (Schéma 2.8, a).

<sup>65</sup> Y. Macé, C. Urban, C. Pradet, J. Marrot, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem* **2009**, 3150.



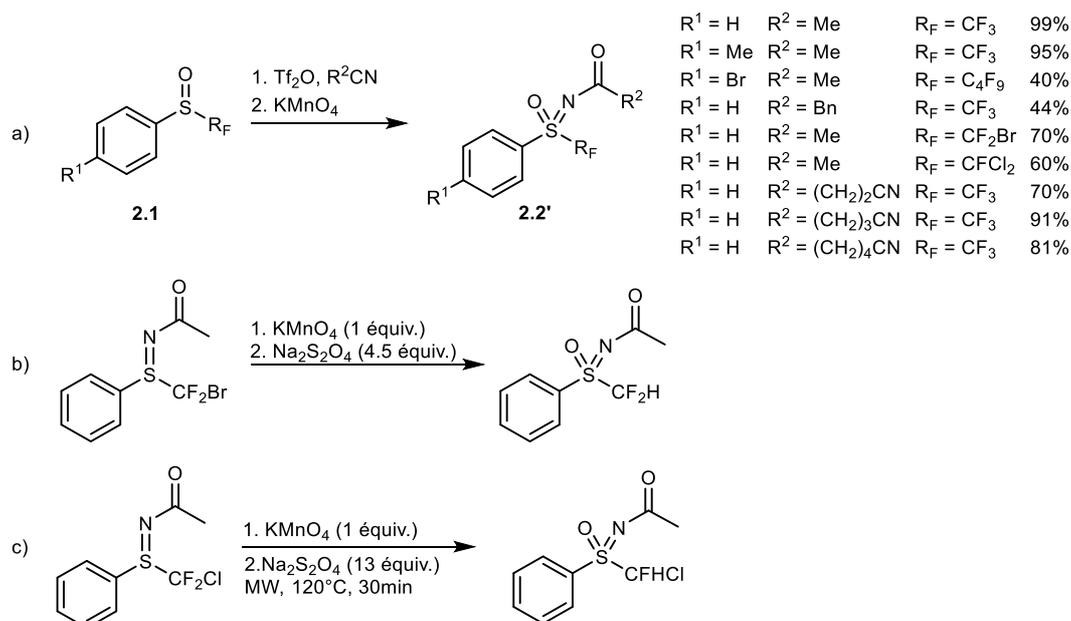


Schéma 2.8 : Synthèses de sulfoximines perfluorées

Il est important de noter qu'il est possible d'éliminer un atome de brome ou de chlore par simple traitement avec le dithionite de sodium, donnant ainsi accès aux groupes CF<sub>2</sub>H et CFHCl.<sup>42</sup>

Une hydrolyse acide permet enfin d'hydrolyser le groupe acétyle (Ac) pour conduire à la sulfoximine libre **2.2** souhaitée.

Utilisant des conditions douces, cette méthodologie est compatible avec un grand nombre de groupes fonctionnels et permet une grande variation de la chaîne perfluorée. Cependant, elle souffre de deux limitations majeures : elle ne permet pas d'accéder à des *S*-alkyl sulfoximines perfluorées et ne permet pas la synthèse directe des sulfoximines difluorométhylées et monofluorométhylées.

### 2.1.3 Conclusion

Compte tenu de l'ensemble des applications des sulfoximines évoquées précédemment, il nous a semblé nécessaire d'être en mesure de conduire leur synthèse sur une échelle de plusieurs grammes. D'autre part, nous avons jugé important de développer une méthode encore plus générale pour la synthèse des sulfoximines perfluorées, efficace en série aryle et alkyle, et compatible avec un grand nombre de chaînes fluorées et de groupes fonctionnels. Ces deux axes de recherche seront développés dans la suite de ce chapitre.

## 2.2 Montée en échelle de la préparation des sulfoximines

Chaque étape de la préparation des sulfoximines a été étudiée dans le cadre de cette montée en échelle, en utilisant la *S*-phényl-*S*-trifluorométhyl sulfoximine **2.2a** comme substrat modèle. Cette étude a été menée en collaboration avec l'équipe du Dr. Youssef El-Ahmad du Centre de Recherche de Vitry/Alfortville de Sanofi. Des études par calorimétrie différentielle à balayage (DSC) des composés obtenus et des milieux réactionnels ont été réalisées afin de s'assurer de la sécurité du procédé. Pour chaque étape, il a donc été essentiel de modifier les conditions opératoires afin de tenir compte de l'exothermie des réactions. D'après les experts en DSC de Sanofi, une exothermie supérieure à 500 J/g correspond à un composé à caractère explosif et une exothermie supérieure à 1000 J/g correspond à un composé explosif.

### 2.2.1 Préparation du sulfoxyde 2.1a

La première étape est la préparation du *S*-phényl-*S*-trifluorométhyl sulfoxyde **2.1a**. La méthode décrite par notre équipe en 2001<sup>66</sup> permet de synthétiser le sulfoxyde désiré directement à partir du dérivé aromatique correspondant. Le *S*-phényl-*S*-trifluorométhyl sulfoxyde **2.1a** peut ainsi être obtenu en une seule étape à partir du benzène en présence de trifluorométhanesulfinate (triflinate) de sodium  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$  et d'acide triflique (Schéma 2.9).

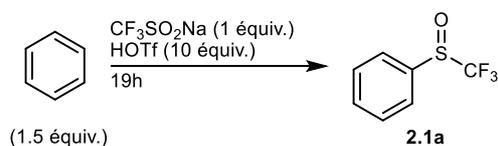


Schéma 2.9 : Synthèse directe du phényltrifluorométhylsulfoxyde **2.1a**

La formation du sulfoxyde **2.1a** s'explique par une protonation du triflinate de sodium **2.7** par l'acide triflique permettant de former l'espèce intermédiaire électrophile **2.8** qui réagit sur le benzène par réaction de Friedel-Crafts (Schéma 2.10).

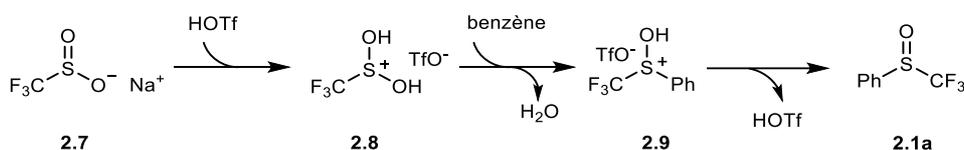


Schéma 2.10 : Mécanisme de formation du phényltrifluorométhylsulfoxyde **2.1a**

Cette réaction se déroule sans solvant, ce qui conduit à deux problèmes majeurs : l'élévation de température lors de l'addition d'acide triflique sur le trifluorométhanesulfinate de sodium et la difficulté à mélanger la réaction. En effet, l'addition de l'acide triflique sur le réactif de Langlois **2.7** conduit à un mélange réactionnel « pâteux » et, sans contrôle, la température augmente rapidement à 80°C. Sur une échelle de 10 g (Tableau 2.1, entrée 1), un agitateur magnétique suffit à conduire à un mélange homogène et le phénomène exothermique reste modéré (environ 55°C). Lorsque

<sup>66</sup> C. Wakselman, M. Tordeux, C. Freslon, L. Saint-Jalmes, *Synthesis* **2001**, 4, 550.



les quantités sont augmentées (Tableau 2.1, entrées 2 et 3), un agitateur mécanique est nécessaire pour l'obtention d'une bonne dispersion et d'un mélange homogène. Sans agitation mécanique, l'addition de l'acide triflique conduit à la formation de « grumeaux » et à une baisse de rendement. D'autre part, l'acide doit être ajouté par portion afin de minimiser l'élévation de température (trois ou quatre portions, ajout dès que la température de la réaction est redescendue à température ambiante). Enfin, un bain d'eau froide est nécessaire au maintien de la température au-dessous de 50°C. Après 19 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est versé sur de la glace (10 g de glace par gramme de trifluorométhanesulfinate) afin de contrôler l'exothermicité de la trempe de la réaction.

Tableau 2.1 : Montée en échelle de la préparation du phényl trifluorométhyl sulfoxyde **2.1a**

Entrée	CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Na	Benzène	TfOH	Sulfoxyde <b>2.1a</b>	Rendement
<b>1</b>	10 g	10 mL	35 mL	7.6 g	61 %
<b>2<sup>a</sup></b>	50 g	50 mL	176 mL	41.9 g	68 %
<b>3<sup>a</sup></b>	90 g	90 mL	315 mL	78.1 g	73 %

<sup>a</sup> Utilisation d'une agitation mécanique

La stabilité thermique du sulfoxyde **2.1a** a ensuite été étudié par analyse DSC (Figure 2.1). Ce composé possède une bonne stabilité thermique avec une décomposition à partir de 205°C, ce qui permet de confirmer la sécurité de la méthode précédemment décrite.

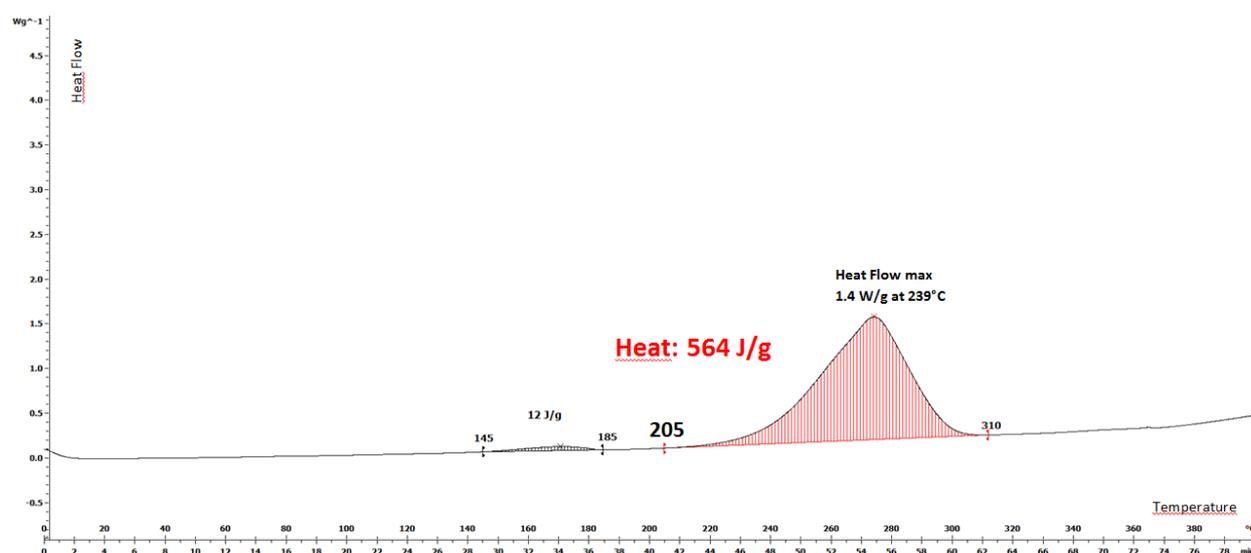


Figure 2.1: Etude DSC du sulfoxyde **2.1a**

Il a ainsi été possible de synthétiser 78 g du sulfoxyde **2.1a** avec un excellent rendement de 73 %. Ce sulfoxyde peut être purifié par distillation sous pression réduite (voir 2.6.2.1, partie expérimentale) mais il est important de noter que cette purification

n'est pas nécessaire pour les étapes suivantes de synthèse de la sulfoximine **2.2a**.

## 2.2.2 Préparation de la sulfoximine 2.2a

### 2.2.2.1 Synthèse de la sulfilimine N-acétylée 2.6a

Comme présenté sur le Schéma 2.7, la seconde étape est une réaction de type Ritter entre le sulfoxyde **2.1a** et l'acétonitrile en présence d'anhydride triflique (Schéma 2.11). Le protocole décrit par notre groupe en 2009<sup>65</sup> a été adapté à une plus grosse échelle en utilisant l'acétonitrile en tant que réactif et solvant, en augmentant sa quantité de 1.5 à 11 équivalents. La dilution du milieu réactionnel permet ainsi d'éviter la prise en masse de la réaction et l'apparition de points chauds.

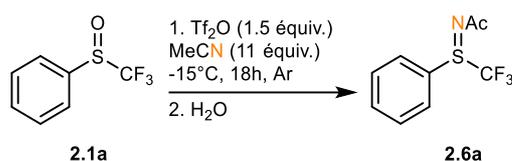


Schéma 2.11: Synthèse de la sulfilimine **2.6a** intermédiaire

Il avait été observé qu'une basse température (-15°C) est nécessaire pour contrôler la première étape et obtenir une formation optimale de la sulfilimine intermédiaire **2.6a**. Cette observation expérimentale a été confirmée par l'étude DSC du mélange réactionnel juste après addition de l'anhydride trifluorométhanesulfonique et après conversion complète du sulfoxyde **2.1a**.

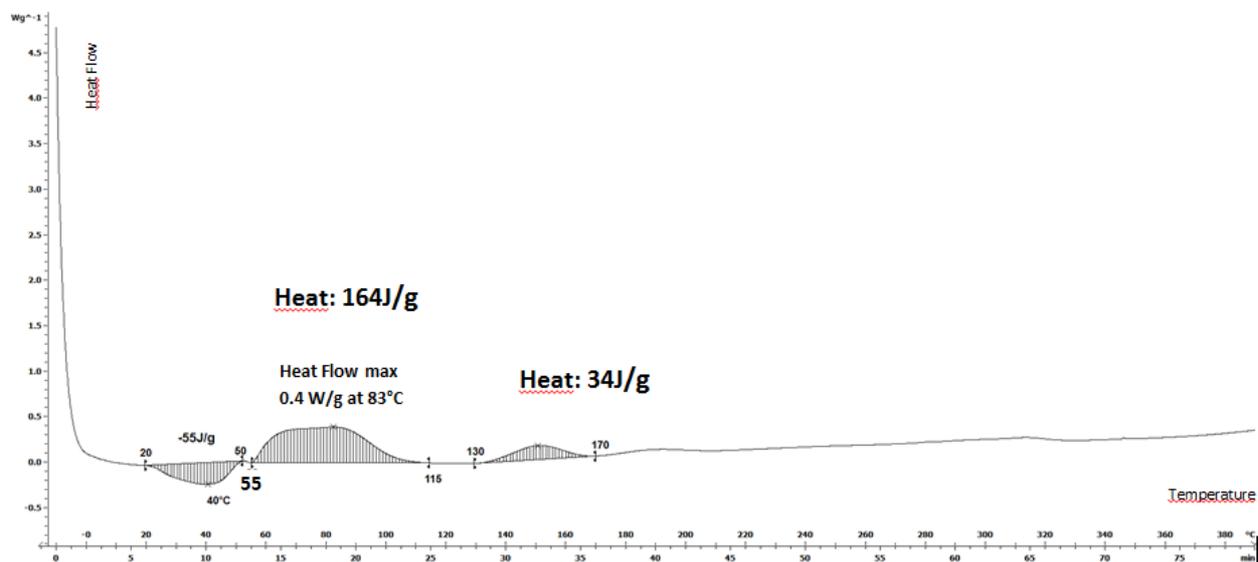


Figure 2.2: Analyse DSC du milieu réactionnel après addition de  $\text{Tf}_2\text{O}$

L'analyse DSC du milieu réactionnel après addition goutte-à-goutte de l'anhydride triflique (Figure 2.2) montre un pic endothermique à 20°C suivi par un pic exothermique à partir de 55°C, révélant ainsi l'instabilité du milieu réactionnel. Cet endotherme s'explique par la présence d'un solide en suspension dans le milieu réactionnel, mais aucune structure ne peut être proposée pour ce composé.

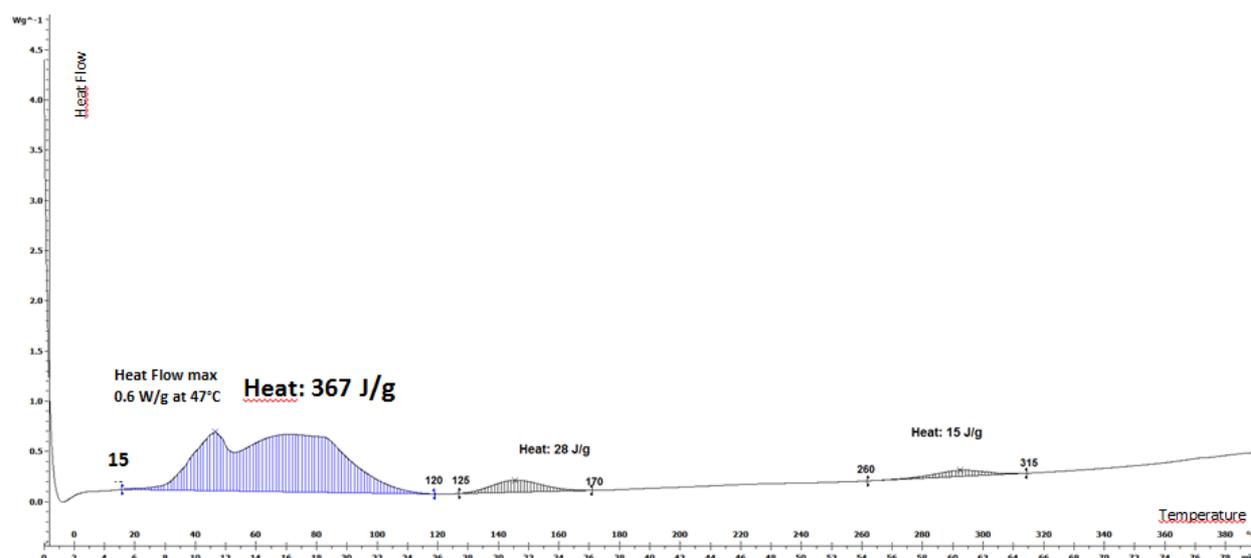


Figure 2.3: Analyse DSC à conversion complète du sulfoxyde **2.1a**

Après conversion complète du sulfoxyde **2.1a**, l'analyse DSC révèle un milieu réactionnel instable avec un pic exothermique à partir de 15°C (Figure 2.3). Afin de prévenir toute dégradation du milieu réactionnel, il est donc essentiel de maintenir la température au-dessous de -15°C.

Dans le protocole initialement décrit par notre groupe, la trempe était réalisée par addition d'eau sur le milieu réactionnel acide. Sur une plus grosse échelle, il est nécessaire de verser le mélange réactionnel sur la glace (10 g de glace par gramme de sulfoxyde) afin de contrôler l'exothermicité.

Enfin, une analyse DSC de la sulfilimine *N*-acétylée **2.6a** pure a été réalisée et révèle une décomposition du composé à partir de 145°C (Figure 2.4), loin de la température réactionnelle.

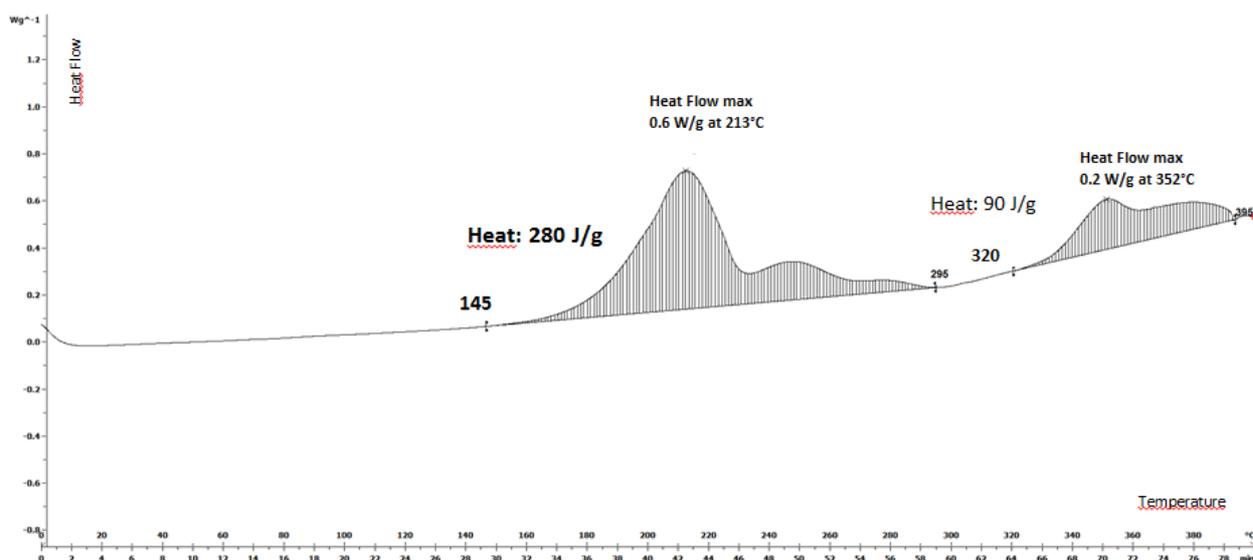


Figure 2.4: Analyse DSC de la sulfilimine *N*-acétylée **2.6a**



### 2.2.2.2 Oxydation de la sulfilimine 2.6a et déprotection

La sulfilimine **2.6a** est ensuite oxydée en présence de permanganate de potassium en milieu dilué puis la sulfoximine *N*-acétylée **2.2a'** est déprotégée par hydrolyse acide pour donner la sulfoximine **2.2a** (Schéma 2.12).

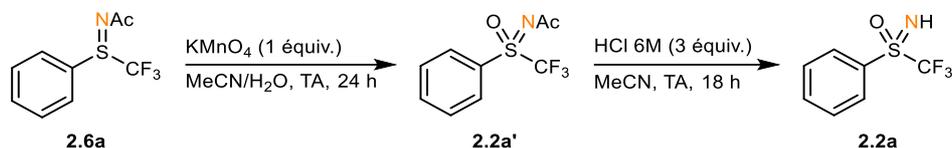


Schéma 2.12: Synthèse de la sulfoximine **2.2a**

Afin de faciliter l'étape d'oxydation au cours de la montée en échelle, le permanganate de potassium est ajouté solide au milieu réactionnel. Afin d'éviter un échauffement du milieu réactionnel, il est conseillé d'ajouter le permanganate de potassium par portions (entre 5 et 10 g par portion).

Lorsque plusieurs dizaines de grammes de permanganate de potassium sont introduits dans le milieu réactionnel, le traitement au dithionite de sodium amène à réaliser l'extraction du produit sur plus d'un litre de solution. Afin de faciliter cette étape, nous avons tenté de réaliser l'oxydation de la sulfoximine en présence de 0.5 équivalent de permanganate de potassium mais une conversion incomplète de 75% a été observée.

Ces deux étapes ont également été analysées par DSC. Le milieu réactionnel correspondant à l'oxydation possède un pic exothermique à partir de 125°C (Figure 2.5), révélant ainsi une bonne stabilité thermique du mélange dans les conditions réactionnelles (*i.e.* température ambiante).

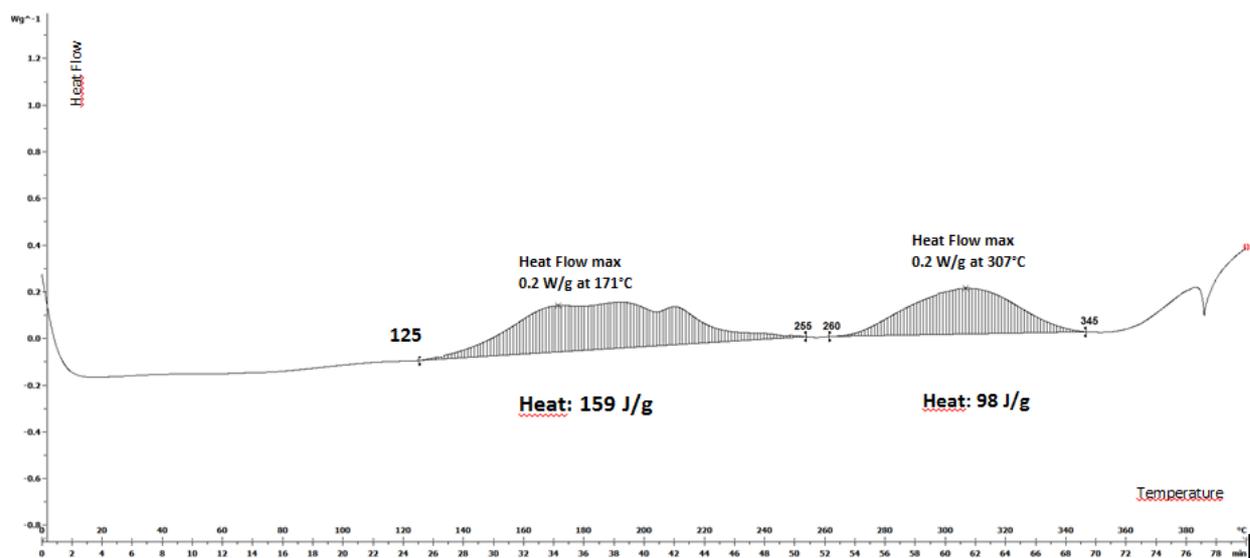


Figure 2.5: Analyse DSC du milieu réactionnel lors de l'oxydation

Le milieu réactionnel de l'hydrolyse du composé **2.2a'** possède également une bonne stabilité thermique avec un pic exothermique à partir de 225°C (Figure 2.6). Il est à noter qu'une faible décomposition apparaît à partir de 115°C mais ne présente aucun risque notable dans les conditions réactionnelles.

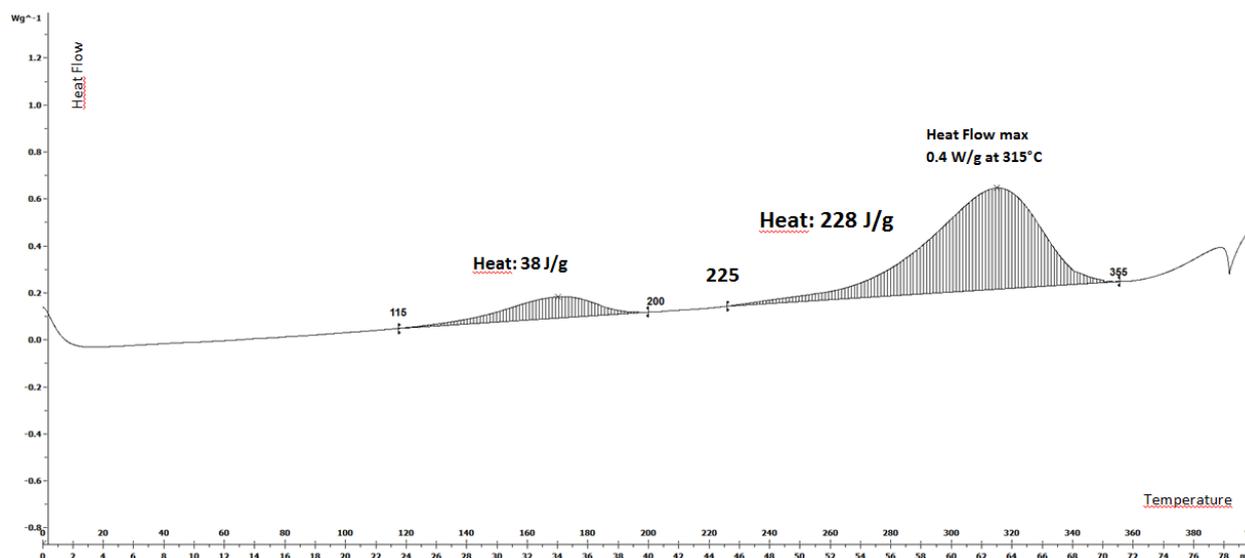


Figure 2.6: Analyse DSC du milieu réactionnel de l'hydrolyse

### 2.2.2.3 Récapitulatif de la montée en échelle

Sur une large échelle, un excellent rendement est obtenu sur l'ensemble des trois étapes, et croit avec la quantité de sulfoxyde engagé (Tableau 2.2). Il est important de noter qu'aucune purification intermédiaire n'est nécessaire et que le produit final pur est obtenu après simple filtration sur silice.

Tableau 2.2: Synthèse multi-grammes de la sulfoximine **2.2a**

Entrée	<b>2.1a</b>	Tf <sub>2</sub> O	MeCN	KMnO <sub>4</sub>	HCl	Sulfoximine <b>2.2a</b>	Rendement
1	5 g	6.5 mL	15 mL	4.07 g	8.4 mL	2.7 g	50 %
2	20 g	26 mL	60 mL	16.28 g	33.6 mL	14.3 g	66 %
3	40 g	52 mL	120 mL	32.56 g	67.2 mL	32.8 g	76 %

Enfin, les profils DSC des produits isolés ont aussi été étudiés. Ces études ont mis en évidence un caractère autocatalytique de la décomposition des composés **2.2a'** et **2.2a** (pics fins) avec une exothermie élevée. En effet, la sulfoximine **2.2a'** se décompose avec une énergie supérieure à 600 J/g à partir de 265°C (Figure 2.7) et la sulfoximine **2.2a** se décompose avec une exothermie exceptionnellement élevée, supérieure à 850 J/g à partir de 280°C (Figure 2.8).

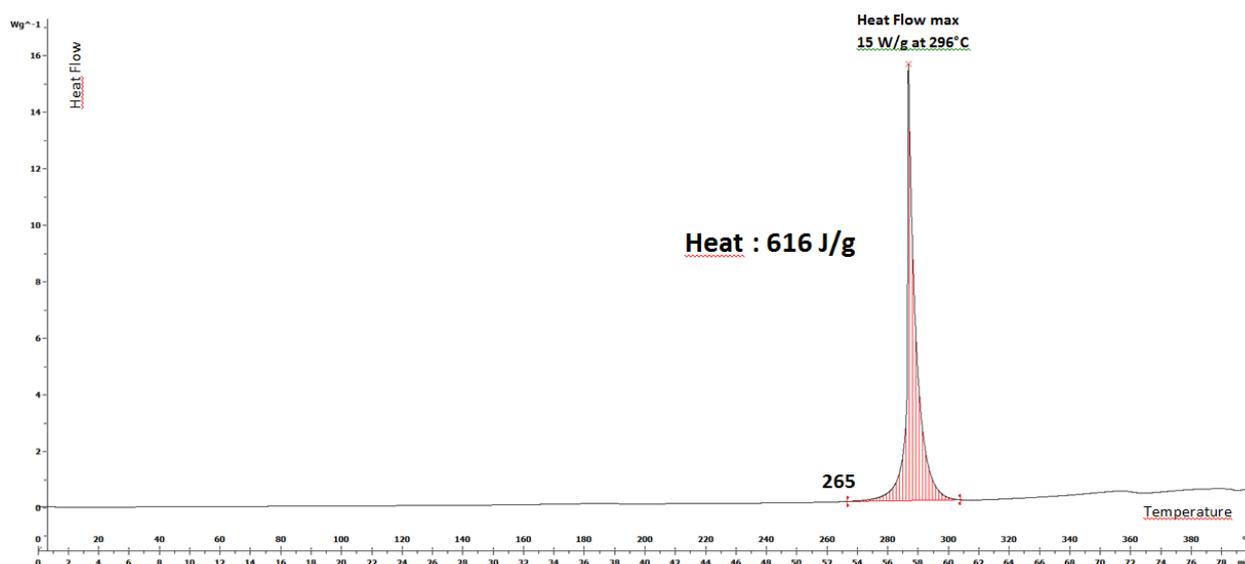


Figure 2.7: Analyse DSC de la sulfoximine N-acétylée 2.2a'

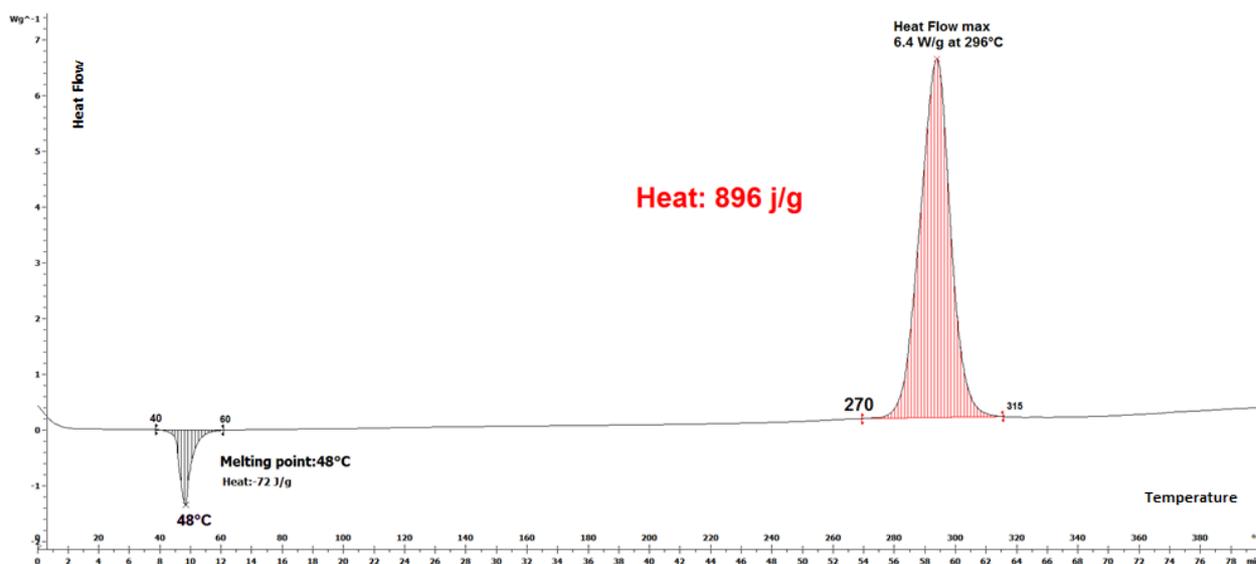


Figure 2.8 : Analyse DSC de la sulfoximine 2.2a

Nous avons supposé que cette décomposition autocatalytique de la sulfoximine **2.2** pouvait provenir de la formation du difluorocarbène et d'ions fluorure qui peuvent réagir sur la sulfoximine. Afin de confirmer cette hypothèse nous avons réalisé une étude DSC de l'analogue non fluoré de la sulfoximine **2.2** (Figure 2.9). Cette analyse révèle que la sulfoximine **2.10** se décompose avec une forte exothermie (supérieure à 800 J/g) mais sa décomposition n'est plus autocatalytique.

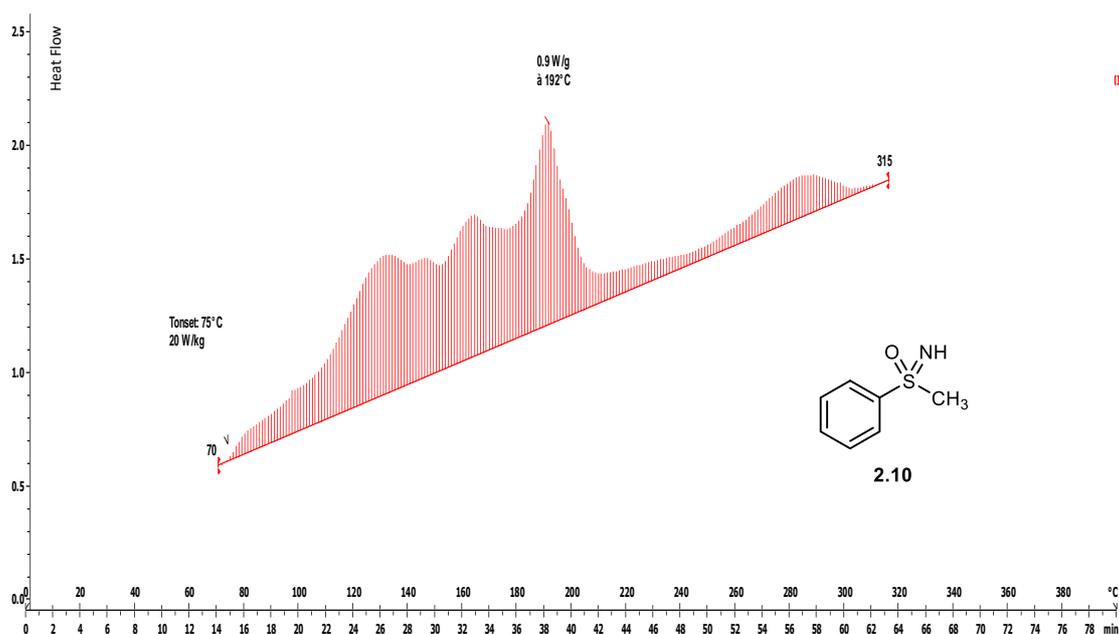


Figure 2.9: Analyse DSC de la sulfoximine 2.10

### 2.2.3 Conclusion

Dans cette partie, nous avons mis en évidence la possibilité de synthétiser de grandes quantités de sulfoximine en seulement trois étapes, sans purification intermédiaire, avec d'excellents rendements. Nous avons également étudié la stabilité thermique des milieux réactionnels, des intermédiaires formés ainsi que des composés finaux, prouvant ainsi la sécurité de notre procédé sur grosse échelle. Nous n'avons actuellement pas tenté de plus grosses quantités de réactifs, mais nous sommes confiants dans la possibilité d'accroître encore l'échelle de cette réaction sans érosion du rendement dans ces conditions optimisées.

## 2.3 Synthèse monotope de sulfoximines perfluorées

### 2.3.1 Bibliographie

Deux différentes voies d'accès aux sulfoximines non fluorées sont disponibles. La première procède par une imination du sulfure suivi d'une oxydation de la sulfilimine formée (Schéma 2.13, voie A).<sup>67</sup> La deuxième voie d'accès à ces sulfoximines est le cheminement inverse, oxydation de l'atome de soufre suivie d'une imination du sulfoxyde ainsi formé (Schéma 2.13, voie B).<sup>67</sup>

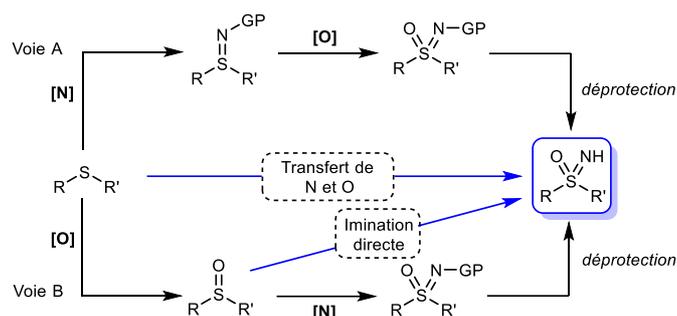


Schéma 2.13: Stratégies pour la synthèse de sulfoximines NH non fluorées

Dans les prochains paragraphes, je ne concentrerai la bibliographie que sur la synthèse directe de sulfoximines non fluorées et non protégées, à partir du sulfoxyde ou du sulfure correspondant (Schéma 2.13, flèches bleues).

#### 2.3.1.1 Synthèse directe de sulfoximines NH non fluorées à partir du sulfoxyde

Les méthodes traditionnelles d'imination de sulfoxydes nécessitent des conditions très acides et l'emploi de réactifs toxiques ou potentiellement explosifs tels que l'azoture de sodium dans l'oléum<sup>68</sup>, l'azoture de sodium avec le réactif d'Eaton (pentoxyde de phosphore dans l'acide méthanesulfonique)<sup>69</sup> ou encore de l'*O*-mésitylène sulfonylhydroxylamine.<sup>70</sup> De nombreux travaux ont donc été consacrés au développement de méthodes alternatives d'imination de sulfoxyde catalysées par des métaux de transition (cuivre, rhodium, argent ou fer).<sup>67</sup> Comme précisé précédemment, ces méthodes requièrent une étape d'oxydation et mènent généralement à l'obtention de sulfoximines protégées qui nécessitent une étape supplémentaire de déprotection.

<sup>67</sup> Pour une revue voir: V. Bizet, C. M. M. Hendricks, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3378.

<sup>68</sup> a) H. R. Bentley, J. K. Whitehead, *J. Chem. Soc.* **1952**, 1572; b) C. R. Johnson, M. Haake, C. W. Schroeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6594; c) P. Stoss, G. Satzinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 76; d) C. R. Johnson, C. W. Schroeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7418; e) R. H. Rynbrandt, D. P. Balgoyen, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1824; f) J. Brandt, H.-J. Gais, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 909.

<sup>69</sup> J. Wang, J. Zhang, K. Miao, H. Yun, H. C. Shen, W. Zhao, C. Liang, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 333.

<sup>70</sup> a) Y. Tamura, K. Sumoto, J. Minamikawa, M. Ikeda, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4137; b) Y. Tamura, J. Minamikawa, K. Sumoto, S. Fujii, M. Ikeda, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1239; c) C. R. Johnson, R. A. Kirchoff, H. G. Corkins, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2458; d) S. Allenmark, S. Claeson, C. Lowendahl, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 361.



En 2014, Richards, Ge *et al.* ont démontré que l'utilisation de l'*O*-(2,4-dinitrophényl)-hydroxylamine (DPH) en tant que source d'azote, permet la préparation directe de sulfoximines non protégées à partir du sulfoxyde en conditions douces (Schéma 2.14).<sup>71</sup>

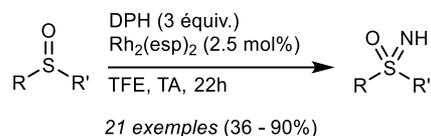


Schéma 2.14: Synthèse directe de sulfoximines non protégées

Cette méthode tolère de nombreux groupes fonctionnels mais requiert l'utilisation d'un catalyseur à base de rhodium. Or l'utilisation de catalyseurs à base de métaux de transition peut être coûteux à grosse échelle et peut présenter des problèmes toxicologiques lors de la préparation de produits pharmaceutiques.

Plus récemment, le groupe de Bolm a décrit en 2018 la synthèse directe monotope de sulfoximines NH non fluorées catalysée par FeSO<sub>4</sub>, à partir du sulfoxyde correspondant, avec le composé **2.11** en tant que source d'azote (Schéma 2.15).<sup>72</sup>



Schéma 2.15: Synthèse monotope de sulfoximines catalysées par le fer

Cette méthode présente l'intérêt de ne pas utiliser d'oxydant supplémentaire, mais elle requiert une source non commerciale d'azote.

Ainsi en 2016, Bull, Luisi *et al.* ont développé une nouvelle méthode de synthèse monotope de sulfoximines non fluorées à partir du sulfoxyde correspondant en utilisant un sel d'ammonium commercial, le carbamate d'ammonium (CA), et le diacétoxyiodobenzène (PIDA) (Schéma 2.16).<sup>73</sup> Cette méthode a l'avantage d'utiliser une source pratique, sûre et peu onéreuse d'azote et ne nécessite pas de catalyseur métallique.

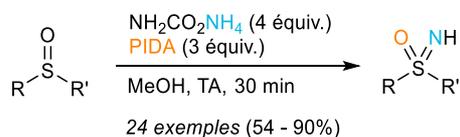


Schéma 2.16: Synthèse monotope de sulfoximines avec utilisation de PIDA et de carbamate d'ammonium

Bien qu'efficaces, ces différentes voies de synthèses partent du sulfoxyde, lui-même généralement obtenu par oxydation du sulfure. Une synthèse directe de sulfoximines non protégées à partir du sulfure était donc hautement désirable.

<sup>71</sup> J. Miao, N. G. J. Richards, H. Ge, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 9687.

<sup>72</sup> H. Yu, Z. Li, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 324.

<sup>73</sup> M. Zenzola, R. Doran, L. Degennaro, R. Luisi, J. A. Bull, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 7203.

### 2.3.1.2 Synthèse directe de sulfoximines non fluorées à partir du sulfure

En 2017, le groupe de Bull et Luisi a étendu la procédure précédemment décrite<sup>73</sup> à la synthèse directe de sulfoximine à partir du sulfure (Schéma 2.17), par transfert simultané d'un atome d'azote et d'un atome d'oxygène sur le soufre.<sup>74</sup> En effet, l'utilisation du carbamate d'ammonium en présence de PIDA permet la préparation d'un grand nombre de sulfoximines, avec d'excellents rendements, et est compatible avec un grand nombre de groupes fonctionnels (éthers, trifluorométhyles, carbamates, halogènes, etc) ainsi que d'hétérocycles (benzothiazole, tétrahydropyrane).



Schéma 2.17: Synthèse monotope de sulfoximines non fluorées à partir du sulfure

Simultanément, Reboul *et al.* ont développé la même méthodologie et ils ont proposé un mécanisme pour cette transformation (Schéma 2.18).<sup>75</sup>

En présence de méthanol, le PIDA générerait le iodonitrène **2.14a-b** capable de s'additionner sur le sulfure **2.12** pour former la sulfilimine intermédiaire **2.15a-b**. L'attaque nucléophile de l'anion méthoxylate ou acétate conduirait aux thiazines **2.16** et **2.17**. Une attaque nucléophile du méthanol sur les thiazines permettrait enfin d'accéder à la sulfoximine **2.13**. Ces deux travaux représentent la première synthèse directe de sulfoximine à partir du sulfure correspondant.

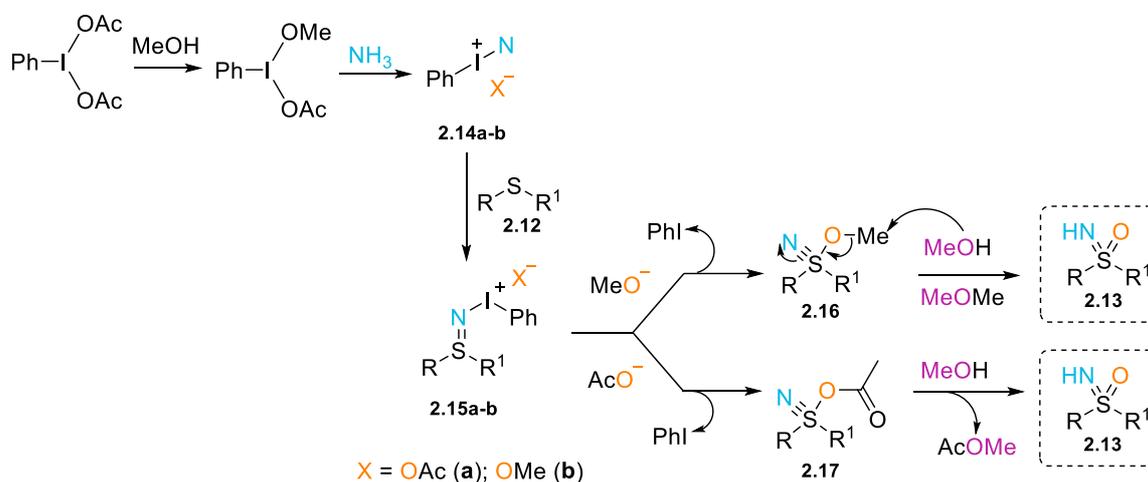


Schéma 2.18: Mécanisme proposé pour la synthèse monotope de sulfoximines à partir du sulfure

Le groupe de Luisi a adapté sa méthodologie afin de réaliser la synthèse de sulfoximine en flux continu à partir du sulfure et du sulfoxyde.<sup>76</sup> Cette nouvelle méthode permet de réaliser la synthèse monotope avec une quantité stœchiométrique de PIDA,

<sup>74</sup> A. Tota, M. Zendola, S. J. Chawner, S. St John-Campbell, C. Carlucci, G. Romanazzi, L. Degennaro, J. A. Bull, R. Luisi, *Chem. Comm.* **2017**, 53, 348.

<sup>75</sup> J.-F. Lohier, T. Glachet, H. Marzag, A.-C. Gaumont, V. Reboul, *Chem. Comm.* **2017**, 53, 2064.

<sup>76</sup> L. Degennaro, A. Tota, S. De Angelis, M. Andresini, C. Cardellichio, M. A. Capozzi, G. Romanazzi, R. Luisi, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6486.

contre 2,5 équivalents lorsque la synthèse est réalisée en pot, et une solution aqueuse d'ammoniaque en tant que source d'azote.

La même année, Li *et al.* ont également rapporté la préparation monotope de sulfoximine en utilisant le PIDA et le carbonate d'ammonium en tant que source d'azote.<sup>77</sup> Comme précédemment, cette méthode est compatible avec de nombreux groupes fonctionnels et d'excellents rendements sont obtenus en seulement 5 minutes. Il est à noter que le groupe de Li démontre également l'efficacité de cette méthode sur plus grande échelle (10 mmol).

Très récemment, le groupe de Bolm a rapporté la préparation de sulfoximines libres à partir de dérivés du thiophène en présence de PIDA et de carbonate d'ammonium en tant qu'oxydant et source d'azote, respectivement (Schéma 2.19).<sup>78</sup>



Schéma 2.19: Synthèse monotope de sulfoximines sur des dérivés de thiophènes

<sup>77</sup> Y. Xie, B. Zhou, S. Zhou, S. Zhou, W. Wei, J. Liu, Y. Zhan, D. Cheng, M. Chen, Y. Li, B. Wang, X.-S. Xue, Z. Li, *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 1620.

<sup>78</sup> B. Verbelen, E. Siemes, A. Ehnbohm, C. Räuber, K. Rissanen, D. Wöll, C. Bolm, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4293.



### 2.3.2 Développement d'une synthèse monotope de sulfoximines perfluorées

Au cours de son étude, le groupe de Luisi et Bull a mis en évidence la possibilité de former une sulfoximine perfluorée à partir du sulfoxyde correspondant dans les conditions optimisées (Schéma 2.20).<sup>73</sup> Cependant, la sulfoximine trifluorométhylée **2.2d** a été obtenue avec un faible rendement de 9 %. La faible nucléophilie du sulfoxyde avait alors été mise en cause pour expliquer ce rendement.

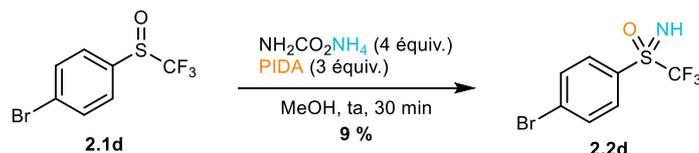


Schéma 2.20: Synthèse de sulfoximines fluorées dans les conditions décrites par Bull et Luisi

Nous avons donc envisagé de modifier les conditions décrites par les groupes de Bull et Luisi,<sup>74</sup> et de Reboul<sup>75</sup> afin de préparer des sulfoximines perfluorées à partir des sulfures correspondants. Ce travail a été réalisé en collaboration avec Dr. Slim Chaabouni, au sein de l'équipe du Dr. Vincent Reboul au LCMT (Caen).

#### 2.3.2.1 Résultats et discussion

Nous avons dans un premier temps appliqué les conditions décrites par Reboul *et al.*<sup>75</sup> au trifluorométhyl phénylesulfure **2.18a** (Tableau 2.3, entrée 1). Dans ces conditions, seulement des traces de la sulfoximine **2.2a** désirée ont été détectées par RMN <sup>19</sup>F du produit brut et le sulfure **2.18a** a été récupéré. Nous avons alors pensé qu'il était nécessaire d'augmenter l'électrophilie du PIDA afin d'améliorer sa réactivité. En présence de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, décrit comme un bon activateur de l'iode hypervalent,<sup>79</sup> aucune conversion n'a été observée (Tableau 2.3, entrée 2). De même, l'hexafluoropropan-2-ol (HFIP) a été utilisé en tant que solvant afin d'exacerber la réactivité du PIDA.<sup>80</sup> Cette fois-ci, une conversion complète est observée mais le produit brut obtenu ne contient que des traces du composé désiré (Tableau 2.3, entrée 3).

Si le trifluoroéthanol (TFE) est utilisé en tant que solvant, la sulfoximine désirée **2.2a** est obtenue avec un rendement de 52 % (Tableau 2.3, entrée 4). L'ajout d'eau ou de méthanol dans la réaction ne permet pas d'améliorer le rendement (Tableau 2.3, entrée 5-7). Afin de mener la réaction à une conversion complète, le temps réactionnel a été étendu à 6 heures avec un large excès de réactifs. Dans ces conditions, 85 % du sulfure **2.18a** sont convertis et la sulfoximine **2.2a** est obtenue avec un très bon rendement de 75 % (Tableau 2.3, entrée 8). Lorsque le PIFA est utilisé à la place du PIDA, en tant qu'oxydant, aucune conversion n'est observée (Tableau 2.3, entrée 10).

<sup>79</sup> S. Izquierdo, S. Essafi, I. del Rosal, P. Vidossich, R. Pleixats, A. Vallribera, G. Ujaque, A. Lledos, A. Shafrir, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12747.

<sup>80</sup> I. Colomer, C. Batchelor-McAuley, B. Odell, T. J. Donohoe, R. G. Compton, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8855.



Tableau 2.3: Optimisation de la synthèse monotope de la sulfoximine **2.2a**

Entrée	Solvant	Additif	Durée	Conversion <sup>a</sup>	Rendement <sup>a</sup>
<b>1</b>	MeOH	-	3 h	7 %	Traces
<b>2</b>	DCM	BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O	3 h	0 %	-
<b>3</b>	HFIP	-	3 h	97 %	Traces
<b>4</b>	TFE	-	3 h	59 %	52 %
<b>5</b>	MeOH/TFE (1/1)	-	3 h	30 %	27 %
<b>6</b>	MeOH/TFE (1/9)	-	3 h	52 %	47 %
<b>7</b>	H <sub>2</sub> O/TFE (1/9)	-	3 h	53 %	46 %
<b>8</b>	TFE	-	6 h <sup>b</sup>	85 %	75 %
<b>9</b>	<b>TFE</b>	-	<b>3 + 3 h<sup>c</sup></b>	<b>100 %</b>	<b>83 %</b>
<b>10<sup>d</sup></b>	TFE	-	3 h	0 %	-

<sup>a</sup> Déterminés par RMN <sup>19</sup>F en utilisant PhOCF<sub>3</sub> en tant qu'étalon interne. <sup>b</sup> Utilisation de 3.1 équiv. de PIDA et 2.5 équiv. de CA. <sup>c</sup> Addition de 1 équiv. de PIDA et de CA après 3 h de réaction. <sup>d</sup> Utilisation de PIFA à la place du PIDA.

Finalement une conversion complète a été obtenue lorsqu'un équivalent de chaque réactif est ajouté après 3 heures de réaction et la sulfoximine **2.2a** a été obtenu avec un excellent rendement de 83 % (Tableau 2.3, entrée 9). En effet, il avait été observé au cours de l'optimisation qu'il était essentiel de maintenir une atmosphère d'ammoniaque au-dessus du milieu réactionnel en le bouchant hermétiquement. L'ajout d'un nouvel équivalent de carbamate d'ammonium permet probablement de renouveler cette atmosphère et de compléter la conversion.

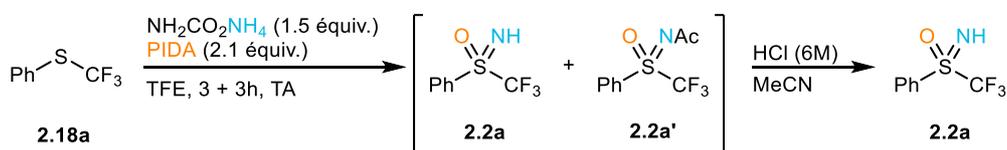


Schéma 2.21 : Synthèse monotope de sulfoximines perfluorées

Il est à noter que la réaction mène à un ratio quasi-constant des molécules **2.2a** et **2.2a'** (de l'ordre de 88 % de **2.2a** et 12% de **2.2a'**). La sulfoximine **2.2a'** est déprotégée par hydrolyse acide afin de récupérer la sulfoximine libre **2.2a** (Schéma 2.21).

De nombreux sulfures ont été engagés dans la synthèse monotope de sulfoximines dans ces conditions optimisées. Les sulfures aromatiques **2.18a-o** ont été convertis avec

succès en sulfoximines (Tableau 2.4) indépendamment de la chaîne perfluoroalkyle introduite. Cependant, la présence d'un groupe électroattracteur (halogène (**2.2b**, **2.2i**, **2.2k**) ou nitro (**2.2d**)) sur l'aromatique mène à une conversion plus faible et donc à un rendement inférieur.

Cette méthodologie permet également la synthèse directe de sulfoximines difluoroalkyles et monofluoroalkyles, ce qui n'était pas possible avec la méthode précédemment décrite par notre équipe. Ces chaînes ont un comportement proche de chaînes non fluorées, et l'utilisation du méthanol à la place du TFE permet d'obtenir les composés désirés avec de très bons rendements. Ainsi, à partir des difluorothioéthers **2.18l** et **2.18m**, les composés **2.2l** et **2.2m** sont obtenus avec des rendements de 82 et 88 %, respectivement. De même, les sulfoximines *S*-monofluorométhyl **2.2n-o** sont obtenus avec d'excellents rendements à partir des sulfures correspondants.

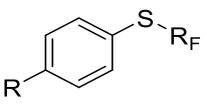
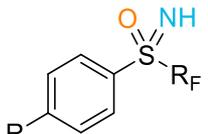
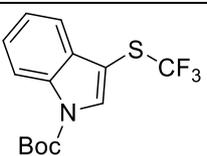
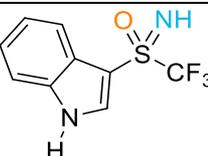
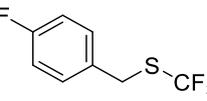
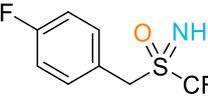
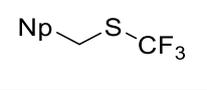
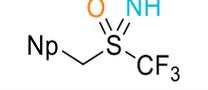
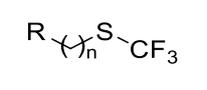
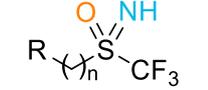
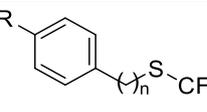
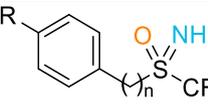
La sulfoximine **2.2p** a été obtenu avec un rendement moyen de 48 % à partir du sulfure **2.18p** dont l'indole est protégé.

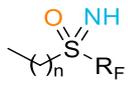
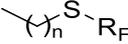
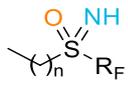
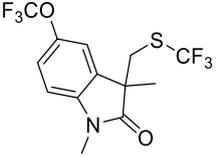
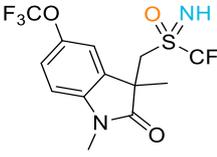
La réaction a ensuite été testée sur les sulfures benzyliques **2.18q-r** et a permis de délivrer les sulfoximines **2.2q** et **2.2r** avec des rendements de 53 et 40 %, respectivement. Ce faible rendement s'explique par l'absence d'hydrolyse acide, qui menait à une décomposition de la sulfoximine, même lorsqu'une solution moins concentrée de HCl (1M) était utilisée.

Enfin, les conditions réactionnelles sont également compatibles avec la série alkyle, ce qui représente une grande avancée étant donné que la seule autre méthode permettant l'obtention de sulfoximines alkyles utilisait  $\text{NaN}_3$  dans un mélange oléum/dichlorométhane (voir paragraphe 2.1.1, p.19). De bons rendements ont été obtenus en partant de sulfures aliphatiques (de 2, 3 ou 6 atomes de carbones) et les groupes fonctionnels éthers (**2.2t**, 80%), nitrile (**2.2u**, 80%), phénylester (**2.2w**, 70%) ou encore benzonitrile (**2.2x**, 72%) et phtalimide (**2.2v**, 56%) sont tolérés par les conditions réactionnelles.



Tableau 2.4 : Exemplification de la synthèse monotope de sulfoximines fluorées

<u>Aromatiques</u>		R	R <sub>F</sub>			Cvs (%) <sup>a</sup>	Rdt (%) <sup>b</sup>
2.18a		H	CF <sub>3</sub>		2.2a	100	85
2.18b		Br	CF <sub>3</sub>		2.2b	76	65
2.18c		OMe	CF <sub>3</sub>		2.2c	100	78
2.18d		NO <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>		2.2d	67	47
2.18e		H	CF <sub>2</sub> Br		2.2e	100	87
2.18f		Me	CF <sub>2</sub> Br		2.2f	100	76
2.18g		OMe	CF <sub>2</sub> Br		2.2g	100	86
2.18h		H	CFCl <sub>2</sub>		2.2h	100	88
2.18i		Br	CFCl <sub>2</sub>		2.2i	45	33
2.18j		H	C <sub>4</sub> F <sub>9</sub>		2.2j	100	77
2.18k		Br	C <sub>4</sub> F <sub>9</sub>		2.2k	66	46
2.18l		H	CF <sub>2</sub> H		2.2l	100	74
2.18m		OMe	CF <sub>2</sub> H		2.2m	100	58
2.18n		H	CH <sub>2</sub> F		2.2n	100	28
2.18o		Me	CH <sub>2</sub> F		2.2o	100	42
						(82) <sup>c</sup>	
						(88) <sup>c</sup>	
						(80) <sup>c</sup>	
						(89) <sup>c</sup>	
2.18p		-	-		2.2p	76	48
<u>Benzyliques</u>						Cvs (%) <sup>a</sup>	Rdt (%) <sup>b</sup>
2.18q		-	-		2.2q	100	53 <sup>d</sup>
2.18r		-	-		2.2r	100	40 <sup>d</sup>
<u>Aliphatiques</u>		R	n			Cvs (%) <sup>a</sup>	Rdt (%) <sup>b</sup>
2.18s		Ph	3		2.2s	100	95
2.18t		OBn	3		2.2t	100	80
2.18u		CN	6		2.2u	100	80
2.18v		Pht	2		2.2v	100	56 <sup>d</sup>
2.18w		CO <sub>2</sub> Me	2		2.2w	100	70
2.18x		CN	2		2.2x	100	72

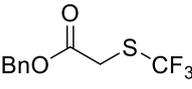
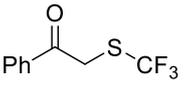
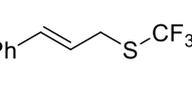
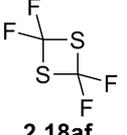
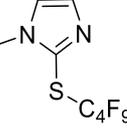
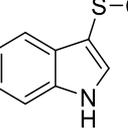
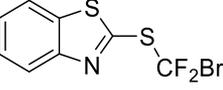
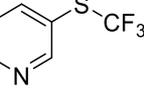
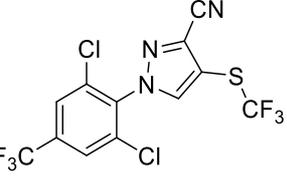
<b><i>Aliphatiques</i></b>		<b>R<sub>F</sub></b>	<b>n</b>		<b>Cvs (%)<sup>a</sup></b>	<b>Rdt (%)<sup>b</sup></b>
<b>2.18y</b>		C <sub>4</sub> F <sub>9</sub>	11		<b>2.2y</b>	100
<b>2.18z</b>		CF <sub>2</sub> Br	11		<b>2.2z</b>	100
<b>2.18aa</b>		CFCl <sub>2</sub>	7		<b>2.2aa</b>	100
<b>2.18a b</b>		-	-		<b>2.2ab</b>	100

<sup>a</sup> Conversion estimée par analyse RMN <sup>19</sup>F. <sup>b</sup> Rendement isolé après hydrolyse acide. <sup>c</sup> Rendement lorsque le méthanol est utilisé à la place du TFE. <sup>d</sup> Rendement isolé sans hydrolyse acide.

Nous avons mis au point la première synthèse monotope de sulfoximines libres perfluorées. Cette synthèse tolère un nombre remarquable de groupes fonctionnels et représente une avancée majeure dans la synthèse des sulfoximines. En effet, elle permet de résoudre les limites de la méthodologie précédemment décrite par notre équipe *i.e.* la synthèse de sulfoximines aliphatiques ainsi que la synthèse directe des sulfoximines difluorométhylées et monofluorométhylées.

Afin d'éprouver les limites de notre méthode, nous avons appliqué les conditions réactionnelles à des substrats très spécifiques. Ainsi, quelques sulfures, présentés dans le Tableau 2.5 et sur le Schéma 2.22 et le Schéma 2.23, ont été engagés sans succès dans les conditions réactionnelles.

Tableau 2.5 : Limites de la synthèse monotope de sulfoximines fluorées.

<b><i>Autres sulfures</i></b>				
				
<b>2.18ac</b>	<b>2.18ad</b>	<b>2.18ae</b>	<b>2.18af</b>	
<b><i>Hétérocycles azotés</i></b>				
				
<b>2.18ag</b>	<b>2.18ah</b>	<b>2.18ai</b>	<b>2.18aj</b>	<b>2.18ah</b>

L'analogue de Fipronil **2.18ah** ne conduit pas à la sulfoximine désirée tandis que la sulfoximine **2.2ah** a pu être obtenue à partir du Fipronil® **2.19** avec un rendement de 18% (Schéma 2.22).

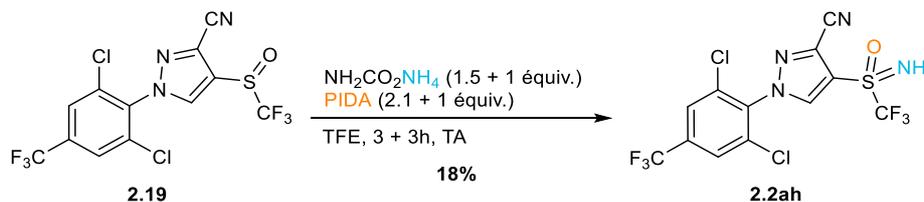


Schéma 2.22 : Synthèse de l'analogue sulfoximine du Fipronil®

Enfin la synthèse de composés bis-sulfoximines à partir du sulfure **2.20** représente un défi pour notre équipe puisque la sulfoximine correspondante n'a pas pu être obtenue avec les méthodes précédemment décrites. Nous avons donc engagé **2.20** en présence de 4.2 équivalents de PIDA et 3 équivalents de carbamate d'ammonium. A l'issue de la réaction, la bis-sulfoximine **2.21** désirée n'est pas obtenue et le composé **2.20** est récupéré (Schéma 2.23).

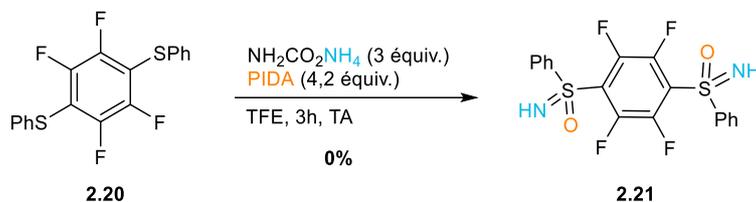


Schéma 2.23 : Synthèse monoatome de la bis-sulfoximine **2.21**

Comme cela a été évoqué précédemment, il semble que le TFE joue un rôle primordial au cours de la synthèse (Tableau 2.3). Cela suggère donc un mécanisme différent de celui proposé en version non fluorée (Schéma 2.18) et une étude mécanistique approfondie a été menée afin de proposer un mécanisme expliquant le rôle du TFE.

### 2.3.2.2 Etude mécanistique

Cette étude mécanistique a été réalisée au sein du LCMT par analyses RMN <sup>19</sup>F et par spectroscopie de masse dans le TFE à 0°C afin de stabiliser les intermédiaires. Le composé **2.22m** a été choisi comme substrat modèle pour les signaux particuliers qu'il génère en RMN, au cours de la réaction et sous sa forme sulfoximine **2.2m** (Figure 2.11).

La sulfoximine **2.2m** et la sulfoximine N-acétylée **2.2m'** possèdent chacune deux atomes de fluor diastéréotopiques (Figure 2.10). Après une minute de réaction, on observe la formation rapide de **2.2m** (système AB en bleu à -121.8 et -119.3 ppm) et de **2.2m'** (système AMX en vert, deux doublets de doublet à -115.4 et -122.7 ppm). Un doublet apparaît également à -118.2 ppm (violet) ainsi qu'un autre système AMX avec deux doublets de doublet à -114.2 et -120.1 ppm (rouge). Ces deux signaux disparaissent graduellement au cours de l'avancée de la réaction en faveur des sulfoximines **2.2m** et **2.2m'**. Une analyse HRMS du brut réactionnel a permis de révéler la présence de la sulfoximine désirée avec un azote portant un groupe iodobenzène.

L'apparition d'un doublet en RMN  $^{19}\text{F}$  à -118.2 ppm lorsque la sulfoximine **2.2m** est mise en présence de PIDA a permis de soutenir la structure de **2.22** (doublet violet). Ce composé **2.22** est très sensible et s'hydrolyse progressivement afin de délivrer la sulfoximine **2.2m**. Il est à noter que sa formation pourrait expliquer en partie le besoin d'un excès de PIDA pour obtenir une conversion complète.

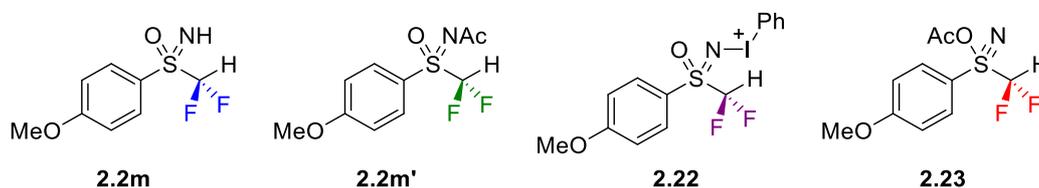


Figure 2.10 : Espèces identifiées au cours de l'étude mécanistique

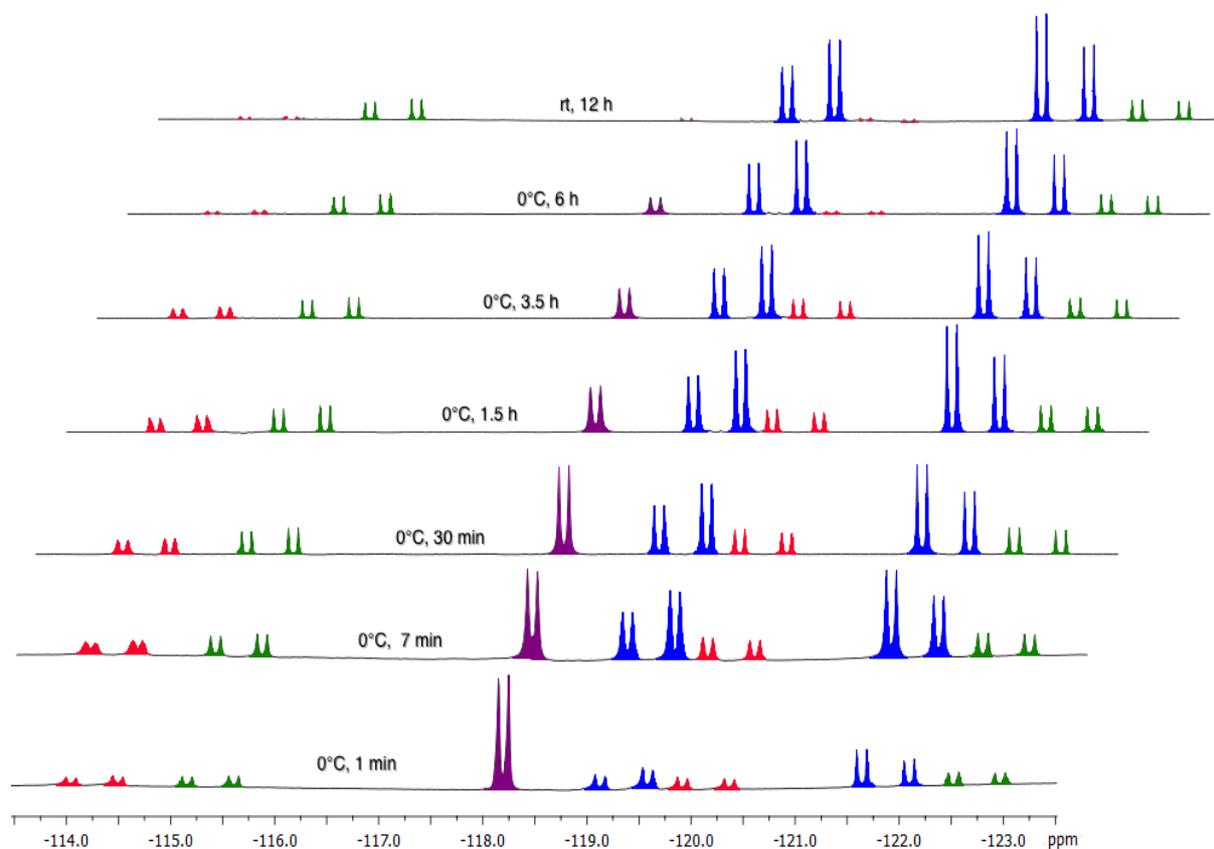


Figure 2.11 : Spectres RMN  $^{19}\text{F}$  du milieu réactionnel

Enfin, l'intermédiaire à l'origine des signaux rouges possède un atome de soufre asymétrique (Figure 2.11). En se basant sur l'expérience du LCMT,<sup>75</sup> ces signaux ont été attribués au sulfanitrile **2.23**. Cette espèce est présente en quantité faible et constante au cours des cinq premières heures de réaction puis disparaît au profit des sulfoximines désirées.

D'après l'étude mécanistique, nous avons proposé le mécanisme suivant qui permet d'expliquer le rôle primordial du TFE au cours de la synthèse (Schéma 2.24).

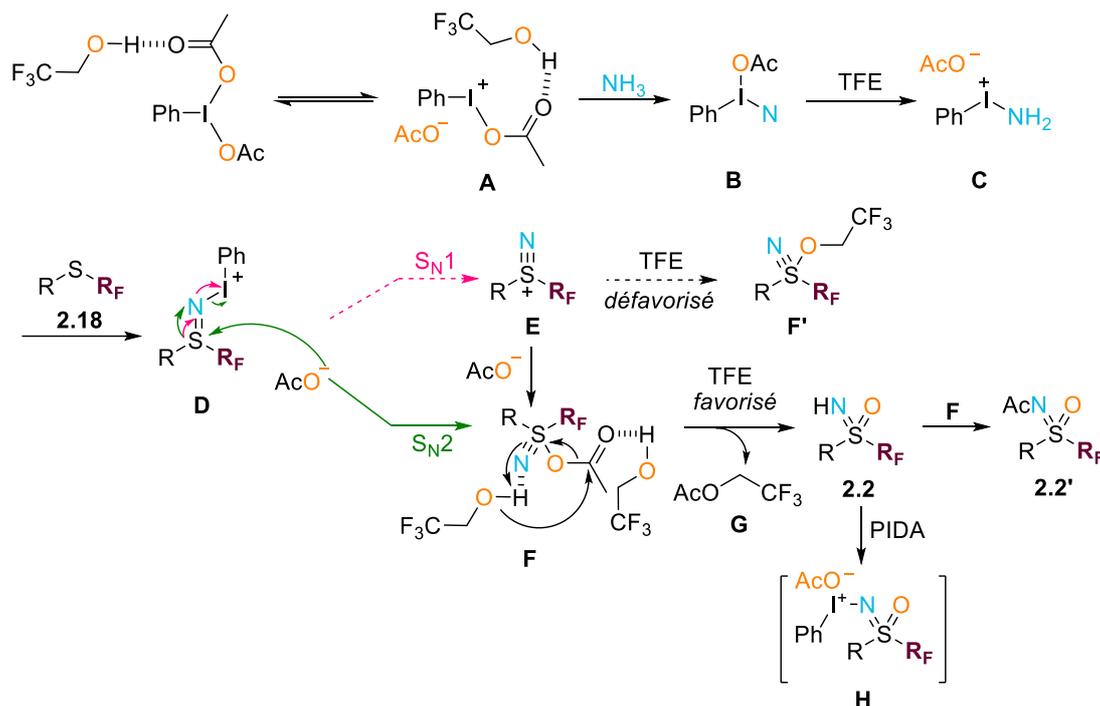


Schéma 2.24 : Proposition de mécanisme pour la synthèse monotopie de sulfoximines fluorées

Le mécanisme commencerait par la formation du cation **A** issu d'un adduit entre le TFE et le PIDA. Comme décrit par Luisi, Bull<sup>74</sup> et Reboul<sup>75</sup> en série non fluorée, le nitrène **B** serait ensuite obtenu en présence de carbamate d'ammonium. Enfin, par liaison hydrogène, le TFE permettrait la formation d'un nitrène activé **C** capable de réagir avec le perfluoroalkylthioéther **2.18**. Cependant, aucune preuve RMN de la formation de **C** n'a pu être obtenue, probablement à cause de la durée de vie très courte d'un tel intermédiaire.

L'intermédiaire **C** réagirait ensuite avec le sulfure **2.18** afin de donner la sulfilimine **D**. Celle-ci pourrait subir une substitution nucléophile de type  $\text{S}_{\text{N}}2$  (flèches vertes, Schéma 2.24) par un anion acétate afin d'expliquer la formation du sulfanitrile **F**, observé lors de l'étude mécanistique (**2.23** est un cas particulier de **F**, Figure 2.10). L'observation d'acétate de trifluoroéthyle **G** (présence d'un triplet à -72 ppm environ en RMN  $^{19}\text{F}$ )<sup>81</sup> permet de supposer une attaque du TFE afin d'obtenir la sulfoximine **2.2** désirée. La sulfoximine ainsi obtenue pourrait à son tour réagir avec le sulfanitrile **F** afin de former **2.2'** ou bien réagir avec le PIDA, présent en excès dans le milieu, pour former **H** (**2.22** est un cas particulier de **H**, Figure 2.10).

Une seconde voie d'accès à la sulfoximine ne peut pas être complètement exclue. En effet, le thiazynium **E** pourrait être formé à partir de la sulfilimine **D** selon un mécanisme de type  $\text{S}_{\text{N}}1$  (flèches roses, Schéma 2.24), comme proposé par Yoshimura *et al.*<sup>82</sup> Compte tenu de la faible nucléophilie du TFE, le thiazynium **E** évoluerait ensuite vers **F** et non vers **F'**.

<sup>81</sup> N. Zientek, C. Laurain, K. Meyer, A. Paul, D. Engel, A. Guthausen, M. Kraume, M. Maiwald, *Magn. Reson. Chem.* **2016**, *54*, 513.

<sup>82</sup> T. Yoshimura, E. Tsukurimichi, H. Kita, H. Fujii, C. Shimasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1764.



### **2.3.2.3 Conclusion**

Pour conclure, cette nouvelle synthèse monotope offre un accès généralisé aux sulfoximines fluorées à partir de produits commercialement disponibles. Elle présente l'avantage de permettre la synthèse de sulfoximines fluorées aromatiques et aliphatiques à partir des sulfures correspondants avec de bons voire d'excellents rendements.



## 2.4 Comparaison des coûts des deux méthodes de synthèse

Dans un objectif de montée en échelle, nous nous sommes intéressés à la comparaison des coûts de production de la sulfoximine *S*-phényl-*S*-trifluorométhyle **2.2a** selon la méthode décrite dans le paragraphe 2.2.2 (méthode A) et la méthode de synthèse monotope (méthode B). Afin de réaliser cette estimation financière, nous avons tenu compte du coût des réactifs, des solvants utilisés pour les réactions et les extractions, et enfin du coût des solvants, de la Célite® et de la silice utilisés pour la purification. Le coût de la main d'œuvre n'a pas été pris en compte lors de cette étude. Les prix indiqués pour les réactifs correspondent aux prix les plus faibles négociés avec les fournisseurs de produits chimiques.

### 2.4.1 Estimation du coût de production du sulfoxyde 2.1a

Lors de la montée en échelle, nous avons été en mesure de produire 78 g de sulfoxyde **2.1a** (Tableau 2.1). Pour réaliser l'estimation financière, nous avons d'abord calculé le coût de production de 78 g puis ramené le coût à 1 g (Tableau 2.6).

Tableau 2.6 : Estimation financière de la production de 2.1a

Réactif	Coût des matières premières	Quantité	Coût total (€)
Benzène	20,79€ / 500 mL	90 mL	3,74 €
CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Na	£ 83,00 / 100 g	90 g	£ 74,70 = 81,55 € <sup>a</sup>
HOTf	193,98 € / 1 kg = 590 mL	315 mL	103,57 €
Extraction (DCM)	8,10 € / 5 L	450 mL	0,73 €
Coût total de production de 78 g de sulfoxyde <b>2.1</b>			189,59 €
Coût de production de 1 g de sulfoxyde <b>2.1</b>			2,43 €

<sup>a</sup> Conversion effectuée le 2 août 2019 à 15 :40 UTC.

### 2.4.2 Estimation du coût de production de la sulfoximine 2.2a selon la méthode A

Lors de la montée en échelle de la synthèse de la sulfoximine **2.2a**, nous avons été en mesure de produire 33 g de sulfoximine (Tableau 2.2). Pour réaliser l'estimation financière, nous avons d'abord calculé le coût de production de 33 g puis ramené le coût à 1 g (Tableau 2.7). Le coût unitaire du sulfoxyde **2.1a** correspond au coût obtenu précédemment (Tableau 2.6).



Tableau 2.7 : Estimation financière de la production de **2.2a** selon la méthode A

Réactif	Coût des matières premières	Quantité	Coût total (€)
Sulfoxyde <b>2.1a</b>	2,43 € / 1 g	40 g	97,2 €
Tf <sub>2</sub> O	£ 270,00 / 1 kg = 596 mL	52 mL	£ 23,5 = 25,62 € <sup>a</sup>
Acétonitrile	13,70 € / 2,5 L	119 + 184 mL	1,66 €
KMnO <sub>4</sub>	59,90 € / 500 g	32,55 g	3,90 €
HCl 37 %	5,57 € / 2,5 L	33,6 mL	0,07 €
Extraction (DCM)	8,10 € / 5 L	1 L	1,62 €
Silice (Purification)	11,80 € / 1 kg	200 g	2,36 €
EP (Purification)	8,35 € / 5 L	2,1 L	3,51 €
EtOAc (Purification)	10,0 € / 5 L	0,4 L	0,80 €
Coût total de production de 33 g de sulfoximine <b>2.2a</b>			141,94 €
Coût total de production de 1 g de sulfoximine <b>2.2a</b>			4,30 €

<sup>a</sup> Conversion effectuée le 2 août 2019 à 15 :40 UTC.

### 2.4.3 Estimation du coût de production de la sulfoximine **2.2a** selon la méthode B

Bien que certainement réalisable, la montée en échelle de la méthode B nécessiterait quelques adaptations. En effet, le maintien de l'atmosphère d'ammoniac au-dessus du milieu réactionnel est indispensable mais peut engendrer des phénomènes de surpression et nécessiterait éventuellement un système scellé ou l'emploi d'un appareil de Paar. Cette montée en échelle n'a pas été étudiée pour le moment, cependant nous avons réalisé la synthèse de la sulfoximine **2.2a** sur une échelle de 12 mmol, permettant de synthétiser 2,1 g de sulfoximine en une seule étape. C'est cette expérience que nous avons utilisée pour l'évaluation financière (Tableau 2.8).



Tableau 2.8 : Estimation financière de la production de **2.2a** selon la méthode B

Réactif	Coût des matières premières	Quantité	Coût total (€)
Sulfure <b>2.18a</b>	45,00 € / 5 g	2,1 g	18,90 €
PIDA	67,10 € / 100 g	11,98 g	8,04 €
Carbamate d'ammonium	33,60 € / 100 g	2,3 g	0,79 €
TFE	45,18 € / 1 kg = 717 mL	60 mL	3,78 €
Silice (Purification)	11,80 € / 1 kg	100 g	1,18 €
EP (Purification)	8,35 € / 5 L	1,6 L	2,67 €
EtOAc(Purification)	10,0 € / 5 L	0,4 L	0,80 €
Coût total de production de 2,1 g de sulfoximine <b>2.2a</b>			36,16 €
Coût total de production de 1 g de sulfoximine <b>2.2a</b>			17,22 €

#### 2.4.4 Conclusion

Globalement, le coût par gramme de sulfoximine **2.2a** reste très raisonnable pour les deux méthodes de synthèse. Cependant, le coût de production de **2.2a** est bien plus élevé si la méthode de synthèse monotope est employée à cause des prix relativement élevés du sulfure **2.18a**, du PIDA et du TFE. Ainsi, les deux méthodes décrites précédemment sont complémentaires. Si la sulfoximine peut être obtenue *via* la méthode A, une grande quantité est synthétisable à faible coût. Dès lors que la sulfoximine visée possède une structure plus complexe, elle peut être obtenue *via* la méthode B.



## 2.5 Perspectives : synthèse de sélénoximines

Si le sélénium est toxique pour les humains, parce qu'il remplace le soufre dans de nombreux processus métabolique sans mimer son action,<sup>83</sup> il est également, à faible dose, un nutriment essentiel des systèmes vivants.<sup>84</sup> Par ailleurs, les dérivés séléniés possèdent une activité biologique qui leur permet de trouver des applications en chimie pharmaceutique, en particulier dans la prévention ou le traitement de cancers.<sup>85</sup> Au vu des propriétés des sulfoximines et du sélénium, la synthèse de sélénoximines, aza-analogues des sélénonnes, serait hautement désirable. L'introduction de groupe trifluorométhyl sélénonnes connaît aujourd'hui un réel essor et des méthodes efficaces ont récemment été publiées.<sup>86</sup> Ces sélénoéthers représentent le point de départ pour la synthèse de *Se*-trifluorométhyl sélénoximines, composés totalement inédits, *via* la méthode de synthèse monotope précédemment décrite (paragraphe 0). Les résultats présentés dans cette partie ne sont que les résultats préliminaires de cette approche.

### 2.5.1 Bibliographie

Très peu d'exemples de sélénoximines ont été rapportés dans la littérature et à ce jour, seules deux voies de synthèses sont disponibles. Les sélénoximines **2.25** peuvent être obtenues à partir d'une sélénone diarylique **2.24** mise en réaction soit avec un *N*-sulfonylarenésulfonamide **2.26** (Schéma 2.25, droite)<sup>87</sup> soit avec un *N,N'*-diarylsulfonyldiimide de sélénium ou de soufre **2.27** (Schéma 2.25, gauche).<sup>88</sup>

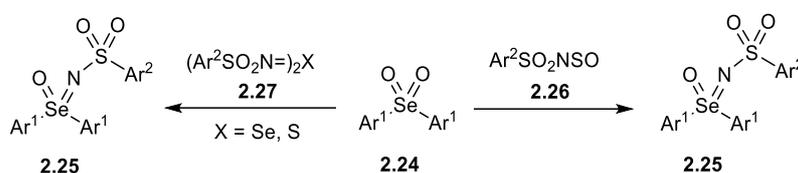


Schéma 2.25 : Synthèse de sélénoximines à partir de sélénonnes

Plus récemment, le groupe de Kamigata a synthétisé plusieurs sélénoximines diaryliques asymétriques et les a résolus optiquement par chromatographie sur colonne chirale.<sup>89</sup> Les sélénoximines **2.25a-d** ont été synthétisées à partir des sélénonnes **2.25a-d** correspondantes et de *N*-sulfinyl-*p*-toluènesulfonamide **2.26a** en présence de sulfate de magnésium anhydre dans le benzène à 70°C (Schéma 2.26).

<sup>83</sup> L. V. Papp, A. Holmgren, K. K. Khanna, *Antioxid. Redox. Signaling* **2010**, *12*, 793.

<sup>84</sup> Pour un aperçu général voir : a) A. Krief, L. Hevesi, *Organoselenium Chemistry I. Functional Group Transformations*, Springer, Berlin, **1988**. b) G. Fragale, S. Häuptli, M. Leuenberger, T. Wirth, dans *New Aspects in Bioorganic Chemistry* (Eds. : U. Diederichsen, T. K. Lindhorst, L. Wessjohann, B. Westermann), VCH, Weinheim, **1999**. c) N. Metanis, J. Beld, D. Hilvert, *Patai's Chemistry of Functional Groups*, Wiley, Hoboken, **2011**.

<sup>85</sup> Exemples sélectionnés : a) R. Naithani, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2008**, *8*, 657. b) M. C. Ledesma, B. Jung-Hynes, T. L. Schmit, R. Kumar, H. Mukhtar, N. Ahmad, *Mol. Med.* **2011**, *17*, 134. c) M. P. Rayman, *Proc. Nutr. Soc.* **2005**, *64*, 527.

<sup>86</sup> Exemples récents sélectionnés : a) M. Aufiero, T. Sperger, A. S.-K. Tsang, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10322. b) C. Ghiazza, V. Debrauwer, C. Monneréau, L. Khrouz, M. Médebielle, T. Billard, A. Tlili, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11781. c) C. Ghiazza, L. Khrouz, C. Monneréau, T. Billard, A. Tlili, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9909. d) T. Dong, J. He, Z.-H. Li, C.-P. Zhang, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6*, 1327. e) C. Ghiazza, A. Kataria, A. Tlili, F. Toulgoat, T. Billard, *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 675.

<sup>87</sup> a) N. Ya. Derkach, T. V. Lyapina, N. A. Pasmurtsvea, *Zh. Org. Khim.*, **1974**, *10*, 807. b) N. Ya. Derkach, N. A. Pasmurtsvea, E. S. Levchenko, *Zh. Obshch. Khim.*, **1972**, *42*.

<sup>88</sup> N. Ya. Derkach, G. G. Barashenkov, E. I. Slyusarenko, *Zh. Org. Khim.*, **1982**, *18*, 70.

<sup>89</sup> T. Shimizu, K. Mitsuya, K. Hirabayashi, N. Kamigata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 375.



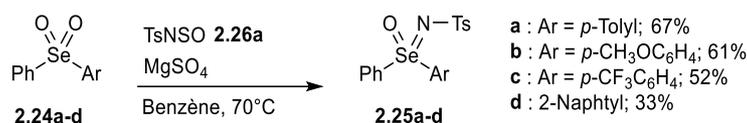


Schéma 2.26 : Sélénoximines optiquement résolues

La synthèse des sélénoximines reste donc un domaine peu exploré : les méthodes rapportées requièrent des conditions réactionnelles dures et ne permettent actuellement pas d'accéder à des sélénoximines libres. De plus, aucun travail n'a jusqu'alors été réalisé en série fluorée.

## 2.5.2 Essais de synthèse

Notre objectif était la synthèse monotope de sélénoximines à partir de sélénosulfonates. Nous avons donc dans un premier temps placé le *Se*-trifluorométhyl phényl sélénure **2.28** en présence de PIDA et de carbamate d'ammonium dans le trifluoroéthanol. Aucune trace de la sélénoximine désirée n'a été observée et le sélénosulfonate **2.29** a été obtenu avec un rendement de 56% (Schéma 2.27).

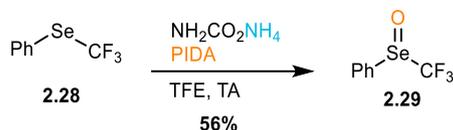


Schéma 2.27 : Premier essai de synthèse de sélénoximines

Nous avons décidé de concentrer dans un premier temps nos efforts sur la version non fluorée. Ainsi, le *Se*-méthyl-*Se*-phényl sélénure **2.30** a été choisi comme substrat modèle et le Tableau 2.9 récapitule les essais effectués.

Dans les conditions explorées, la sélénoximine **2.32** n'a malheureusement pas été obtenue. Cependant, le sélénosulfonate **2.33** a pu être isolé avec un excellent rendement de 98% (Tableau 2.9, entrée 4).

Face à cet échec, il serait intéressant, à titre de comparaison, d'essayer de synthétiser la sélénoximine à partir du sélénosulfonate **2.29** en utilisant la méthode multi-étapes décrite par le laboratoire (paragraphe 2.1.2.2).

Tableau 2.9 : Essais de synthèse de sélénoximines

$$\begin{array}{c}
 \text{Ph}-\text{Se}-\text{Me} \\
 \mathbf{2.30}
 \end{array}
 \xrightarrow[\text{Solvant, température}]{\substack{\text{source de } \text{NH}_3 \text{ (1.5 équiv.)} \\ \text{PIDA (2.1 équiv.)}}}
 \begin{array}{c}
 \text{O} \quad \text{NH} \\
 \diagdown \quad / \\
 \text{Se} \\
 / \quad \diagdown \\
 \text{Ph} \quad \text{Me}
 \end{array}
 +
 \begin{array}{c}
 \text{O} \\
 || \\
 \text{Ph}-\text{Se}-\text{CF}_3 \\
 \mathbf{2.32}
 \end{array}$$

Entrée	Source de NH <sub>3</sub>	Solvant	Température	Rdt <b>2.31</b>	Rdt <b>2.32</b>
1	CA	MeOH	TA	-	77%
2	CA	MeOH (sec)	TA	-	80%
3	CA	MeOH (sec)	0°C	-	70%
4	CA	MeOH (sec)	-40°C -> TA	-	98%
5	NH <sub>3</sub>	MeOH (sec)	TA	-	-
6	CA	TFE	TA	-	-



## 2.6 Partie expérimentale

### 2.6.1 Généralités

Les réactifs et les solvants commerciaux ont été employés sans purification ultérieure. Le THF est distillé sur sodium en présence de benzophénone. Le dichlorométhane ainsi que l'acétonitrile sont distillés sur hydrure de calcium.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés sur des appareils Bruker AC 200 et AC 300 à 200 et 300 MHz ou un spectromètre 500 MHz au LCMT. Le pic résiduel du chloroforme ( $\delta = 7.27$  ppm dans  $\text{CDCl}_3$ ) a été utilisé comme référence interne pour la RMN  $^1\text{H}$  et le pic central du chloroforme deutéré ( $\delta = 77.0$  ppm dans  $\text{CDCl}_3$ ) comme référence interne pour la RMN  $^{13}\text{C}$ . Les déplacements chimiques en RMN du fluor  $^{19}\text{F}$  sont exprimés en ppm par rapport à  $\text{CFCl}_3$ . Les multiplicités des signaux sont abrégés comme suit : m (multiplet ou massif), s (singulet), br s (singulet large), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), p (pentuplet). Les valeurs des constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz) et les déplacements chimiques ( $\delta$ ) en ppm. La numérotation des molécules pour la description des spectres est arbitraire et ne respecte pas les règles IUPAC.

Les spectres de masse haute résolution (HRSM) ont été enregistrés sur un Spectromètre de Masse XEVO-QTOF à l'Institut Lavoisier de Versailles – Université de Versailles Saint-Quentin ou au LCMT – Université de Normandie, ENSICAEN en utilisant une source électrospray (ESI) ou une sonde ASAP.

Les points de fusion ont été obtenus sur un appareil Gallenkamp ou sur un Büchi B-545.

Les analyses DSC ont été réalisées dans un creuset recouvert d'or scellé sous haute pression (Mettler 40  $\mu\text{L}$ ), sous air, de 0 à 400°C avec une rampe de température de 5°C/min, au sein du laboratoire Sécurité des Procédés du centre de recherche de Sanofi (Vitry-sur-Seine).

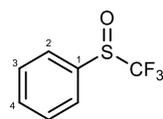
### 2.6.2 Montée en échelle des sulfoximines

#### 2.6.2.1 Préparation du S-Phényl S-trifluorométhyl sulfoxyde 2.1

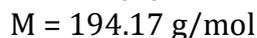
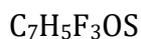
**Protocole :** Dans un tricol de 1 L séché à l'étuve, le sodium triflinate (90 g, 577 mmol) est séché sous vide pendant 24 heures avant utilisation. Le tricol est placé dans un bain eau glace et l'acide triflique (315 mL, 3.56 mol) est ajouté en 3 ou 4 portions sous agitation vigoureuse (agitation mécanique), afin de maintenir la température inférieure à 50°C. Après l'addition, la réaction est agitée pendant 30 minutes environ jusqu'à atteindre la température ambiante et obtenir un milieu quasi-homogène. Le benzène (90 mL, 1.01 mmol) est ensuite ajouté en une portion et la solution est agitée à température ambiante pendant 19 heures.

Le milieu réactionnel est ensuite versé sur 900 g de glace, extrait au DCM (3 x 150 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 60 mL), séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et concentrée sous pression réduite pour conduire à une huile jaune. Le produit est purifié par distillation sous pression réduite (78 - 80°C sous 15 mmHg) pour donner 78.1 g d'une huile incolore.





2.1a



**Rendement :** 73 % (huile incolore)

**RMN  $^{19}\text{F}$**  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = -75.0 (s,  $\text{CF}_3$ )

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.76 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_2$ ), 7.70 - 7.49 (m, 3H,  $\text{H}_{3,4}$ )

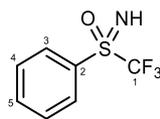
**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 135.6 ( $\text{C}_1$ ), 133.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 125.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 124.7 (q,  $J = 335.0$  Hz,  $\text{C}_5$ )

### 2.6.2.2 Préparation de la sulfoximine S-phényl-S-trifluorométhyle 2.2a

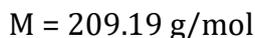
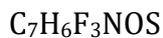
**Protocole :** Dans un tricol de 500 mL séché à l'étuve, équipé avec une ampoule de coulée et un thermomètre, une solution de S-phényl-S-trifluorométhyl sulfoxyde **2.22a** (40 g, 206 mmol) dans l'acétonitrile anhydre (120 mL, 2.28 mol) est refroidie à  $-15^\circ\text{C}$  sous atmosphère inerte. L'anhydride triflique (52 mL, 309 mmol) est ensuite additionné au goutte-à-goutte *via* l'ampoule de coulée, et la température ne doit pas exéder  $-15^\circ\text{C}$ . Le bicol est ensuite placé au congélateur, sous argon, pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est ensuite versé sur environ 400 g de glace, extrait au DCM (3 x 80 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 40 mL), séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et concentrée sous pression réduite pour conduire à une huile orangée.

Le brut réactionnel est ensuite repris dans un mélange d'acétonitrile (160 mL) et d'eau (400 mL) et  $\text{KMnO}_4$  (32.56 g, 206.0 mmol) est additionné par portion sous forme solide. La réaction est agitée à température ambiante pendant 18 heures, puis diluée avec  $\text{H}_2\text{O}$  (150 mL) et une solution saturée de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  est ajoutée jusqu'à décoloration complète de la solution. Le produit est ensuite extrait au DCM (3 x 70 mL) et la phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut est dissout dans l'acétonitrile (184 mL) et  $\text{HCl}$  6M (67.2 mL) est ajouté. La réaction est agitée à température ambiante pendant 18 heures et  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) est ajoutée. Le produit est extrait au DCM (3 x 50 mL), lavé avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 20 mL). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par filtration sur silice (200 g) avec un éluant EP/EtOAc 8/2 pour donner 32.8 g de sulfoximine désirée.





2.2a



**Rendement :** 32.8 g - 76 % (solide blanc)

**Mp** (°C) = 48°C

**RMN  $^{19}F$**  (282 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = -79.3 (s,  $CF_3$ )

**RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.15 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $H_3$ ), 7.84 – 7.72 (m, 1H,  $H_5$ ), 7.63 (dd,  $J = 8.5, 7.1$  Hz, 2H,  $H_4$ ), 3.53 (s, br s, 1H, NH)

**RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 135.6 ( $C_5$ ), 131.6 ( $C_2$ ), 130.7 ( $C_{Ar}$ ), 129.6 ( $C_{Ar}$ ), 121.0 (q,  $J = 333$  Hz,  $CF_3$ ).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_7H_7F_3NOS$ ) 210.0200; trouvé 210.0200.

### 2.6.3 Synthèse monotope de sulfoximines perfluorées

#### **Protocole 1 (P1): Synthèse monotope dans le TFE**

Dans un ballon, le sulfure **2.22** (1 équiv.) est mis en solution dans le TFE (0.4 M), puis le carbamate d'ammonium (1,5 équiv.) et le PIDA (2,1 équiv.) sont ajoutés en une seule portion. Le milieu réactionnel est bouché et agité à température ambiante pendant 3 heures. Si la conversion n'est pas complète, 1 équiv. de carbamate d'ammonium et 1 équiv. de PIDA sont ajoutés et la réaction est bouchée et agitée à nouveau 3 heures. Le trifluoroéthanol est ensuite ôté sous pression réduite. Le brut est dissout dans l'acétonitrile (2 mL/mmol) et une solution aqueuse de HCl à 6M (1 mL/mmol) est ajoutée. La solution est agitée une nuit à température ambiante. Le produit est ensuite extrait au DCM (3 x 10 mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de  $NaHCO_3$  (2 X 10 mL). La phase organique est séchée sur  $MgSO_4$ , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par plaque chromatographique de silice.

#### **Protocole 2 (P2): Synthèse monotope dans le TFE sans hydrolyse acide**

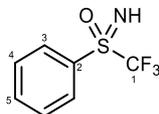
Dans un ballon, le sulfure **2.22** (1 équiv.) est mis en solution dans le TFE (0.4 M), puis le carbamate d'ammonium (1,5 équiv.) et le PIDA (2,1 équiv.) sont ajoutés en une seule portion. La réaction est bouchée et agitée à température ambiante pendant 3 heures. Si la conversion n'est pas complète, 1 équiv. de carbamate d'ammonium et 1 équiv. de PIDA sont ajoutés et la réaction est bouchée et agitée à nouveau 3 heures. Le trifluoroéthanol est ensuite ôté sous pression réduite. Le produit est purifié par plaque chromatographique de silice.

#### **Protocole 3 (P3): Synthèse monotope dans le méthanol**

Dans un ballon, le sulfure **2.22** (1 équiv.) est mis en solution dans le méthanol (0.4 M), puis le carbamate d'ammonium (1,5 équiv.) et le PIDA (2,1 équiv.) sont ajoutés en une seule portion. La réaction est bouchée et agitée à température ambiante pendant 3 heures. Si la conversion n'est pas complète, 1 équiv. de carbamate d'ammonium et 1 équiv. de

PIDA sont ajoutés et la réaction est bouchée et agitée à nouveau 3 heures. Le trifluoroéthanol est ensuite ôté sous pression réduite. Le produit est purifié par plaque chromatographique de silice.

***Imino(phényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 2.2a (P1)***



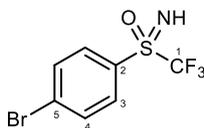
**2.2a**

C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>NOS

M = 209.19 g/mol

**Rendement :** 83 % (solide blanc) purifié avec Pentane/EtOAc : 4/1. Pour la description, voir :paragraphe 2.6.2.2.

***4-bromophényl(imino)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 2.2b (P1)***



**2.2b**

C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>BrNOS

M = 288.08 g/mol

**Rendement :** 65 % (solide jaunâtre) purifié avec Pentane/EtOAc : 4/1.

**Mp** (°C) = 93 – 96 °C

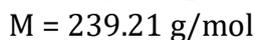
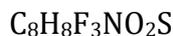
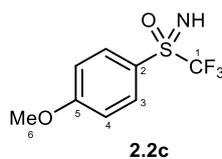
**RMN <sup>19</sup>F** (470.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = - 78.6 (s, CF<sub>3</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7.79-7.76 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 3.68 (br s, 1H, NH)

**RMN <sup>13</sup>C** (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 132.8 (C<sub>Ar</sub>), 131.9 (C<sub>Ar</sub>), 131.4 (C<sub>2</sub>), 130.5 (C<sub>5</sub>), 120.7 (q, J = 334 Hz, CF<sub>3</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>BrNOS) 287.9306; trouvé 287.9304.

***Imino(4-méthoxyphényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 2.2c (P1)***



**Rendement :** 78 % (solide jaunâtre) purifié avec Pentane/EtOAc : 9/1.

**Mp** (°C) = 55 – 58 °C

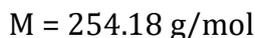
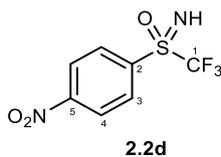
**RMN <sup>19</sup>F** (470.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = - 79.6 (s, CF<sub>3</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 3.90 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 3.56 (br s, 1H, NH)

**RMN <sup>13</sup>C** (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 165.3 (C<sub>5</sub>), 132.9 (C<sub>3</sub>), 122.1 (C<sub>2</sub>), 120.9 (q, J = 333 Hz, CF<sub>3</sub>), 114.7 (C<sub>4</sub>), 55.8 (C<sub>6</sub>)

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S) 240.0306; trouvé 240.0313.

***Imino(4-nitrophényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 2.2d (P1)***



**Rendement :** 47 % (solide jaune) purifié avec Pentane/EtOAc : 8/2.

**Mp** (°C) = 127 - 130 °C

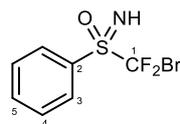
**RMN <sup>19</sup>F** (470.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = - 78.5 (s, CF<sub>3</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 8.37 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3.85 (br s, 1H, NH)

**RMN <sup>13</sup>C** (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 151.9 (C<sub>5</sub>), 137.4 (C<sub>4</sub>), 132.1 (C<sub>2</sub>), 124.4 (C<sub>3</sub>), 120.5 (q, J = 332 Hz, CF<sub>3</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S) 255.0051; trouvé 255.0054.

***(Bromodifluorométhyl)(imino)(phényl)- $\lambda^6$ -sulfanone 2.2e (P1)***



**2.2e**

C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>F<sub>2</sub>BrNOS

M = 270.09 g/mol

**Rendement :** 87 % (huile jaune) purifié avec Pentane/EtOAc : 8/2.

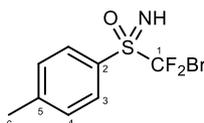
**RMN <sup>19</sup>F** (470.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = -56.5 et -55.4 (système AB,  $J_{AB}$  = 135 Hz, 2F).

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.14 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 7.76 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.76 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 3.70 (br s, 1H, NH)

**RMN <sup>13</sup>C** (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 135.3 (C<sub>5</sub>), 131.0 (C<sub>2</sub>), 129.9 (C<sub>Ar</sub>), 129.3 (C<sub>Ar</sub>), 124.1 (dd,  $J$  = 362, 354 Hz, CF<sub>2</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>F<sub>2</sub>BrNOS) 269.9406; trouvé 269.9400.

***(Bromodifluorométhyl)(imino)(p-tolyl)- $\lambda^6$ -sulfanone 2.2f (P1)***



**2.2f**

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>BrNOS

M = 284.12 g/mol

**Rendement :** 76 % (solide jaune) purifié avec Pentane/EtOAc : 8/2.

**Mp** (°C) = 87 - 90 °C

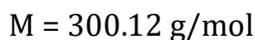
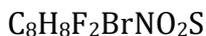
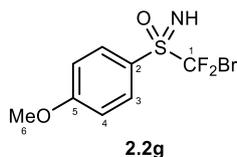
**RMN <sup>19</sup>F** (470.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = -55.5 et -56.6 (système AB,  $J_{AB}$  = 135 Hz, 2F).

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.01 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7.41 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 3.62 (br s, 1H, NH), 3.49 (s, 3H, H<sub>6</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C** (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 146.7 (C<sub>5</sub>), 131.0 (C<sub>2</sub>), 130.0 (C<sub>Ar</sub>), 126.5 (C<sub>Ar</sub>), 124.1 (dd,  $J$  = 362 ; 354 Hz, CF<sub>2</sub>), 21.7 (C<sub>6</sub>)

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>BrNOS) 283.9556; trouvé 283.9562.

***(Bromodifluorométhyl)(imino)(4-méthoxyphényl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 2.2g (P1)***



**Rendement :** 86 % (solide jaune) purifié avec Pentane/EtOAc : 8/2.

**Mp** (°C) = 76 - 79 °C

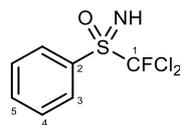
**RMN <sup>19</sup>F** (470.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = -55.6 et -56.7 (système AB,  $J_{AB} = 135$  Hz, 2F)

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.02 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7.08 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 3.87 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 3.65 (br s, 1H, NH)

**RMN <sup>13</sup>C** (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 165.1 (C<sub>5</sub>), 133.2 (C<sub>2</sub>), 123.0 (dd,  $J = 361$  ; 354 Hz, CF<sub>2</sub>), 120.2 (C<sub>3</sub>), 114.6 (C<sub>4</sub>), 55.7 (C<sub>6</sub>)

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>BrNO<sub>2</sub>S) 299.9505; trouvé 301.9490.

***(Dichlorofluorométhyl)(imino)(phényl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 2.2h (P1)***



**Rendement :** 88 % (huile jaune) purifié avec Pentane/EtOAc : 8/2.

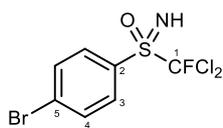
**RMN <sup>19</sup>F** (470.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = - 58.9 (s, 1F)

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.17 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7.75 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.61 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 3.65 (br s, 1H, NH)

**RMN <sup>13</sup>C** (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 135.1 (C<sub>5</sub>), 131.3 (C<sub>2</sub>), 130.1 (C<sub>Ar</sub>), 129.0 (C<sub>Ar</sub>), 124.3 (d,  $J = 341$  Hz, CF)

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>FCl<sub>2</sub>NOS) 241.9606; trouvé 241.9611.

***(4-Bromophényl)(Dichlorofluorométhyl)(imino)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 2.2i (P1)***



2.2i

C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>FCl<sub>2</sub>BrNOS

M = 320.99 g/mol

**Rendement :** 33 % (solide jaune) purifié avec Pentane/EtOAc : 8/2.

**Mp** (°C) = 107 - 110 °C

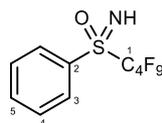
**RMN <sup>19</sup>F** (470.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = - 58.8 (s, 1F)

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.03 – 8.00 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 7.76 – 7.74 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3.74 (br s, 1H, NH)

**RMN <sup>13</sup>C** (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 132.7 (C<sub>5</sub>), 132.4 (C<sub>4</sub>), 131.1 (C<sub>2</sub>), 129.2 (C<sub>3</sub>), 124.5 (d, J = 347 Hz, CF)

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>FCl<sub>2</sub>BrNOS) 319.8715; trouvé 319.8718.

***(imino)(perfluorobutyl)(phényl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 2.2j (P1)***



2.2j

C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>F<sub>9</sub>NOS

M = 359.21 g/mol

**Rendement :** 77 % (huile incolore) purifié avec Pentane/EtOAc : 9/1.

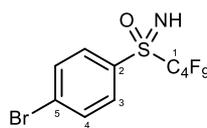
**RMN <sup>19</sup>F** (470.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = - 126.4 (m, 2F), - 121.1 (m, 2F), - 113.9 (m, 2F), - 81.2 (t, J = 9.5 Hz, 3F).

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.14 (d, J = 7.9Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7.78 - 7.75 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 7.64 - 7.60 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 3.99 (br s, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C** (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 135.4 (C<sub>5</sub>), 132.2 (C<sub>Ar</sub>), 130.8 (C<sub>2</sub>), 129.2 (C<sub>Ar</sub>)

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>F<sub>9</sub>NOS) 360.0105; trouvé 360.0112.

**(4-Bromophenyl)(imino)(perfluorobutyl)- $\lambda^6$ -sulfanone 2.2k (P1)**



2.2k

$C_{10}H_5F_9BrNOS$

M = 438.11 g/mol

**Rendement :** 46 % (huile jaune) purifié avec Pentane/EtOAc : 9/1.

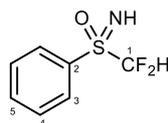
**RMN  $^{19}F$**  (470.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = - 126.4 (m, 2F), - 121.0 (m, 2F), - 111.8 (m, 2F), - 81.2 (t,  $J$  = 9.7 Hz, 3F).

**RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.98 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H,  $H_3$ ), 7.77 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H,  $H_4$ ), 3.94 (br s, 1H, NH).

**RMN  $^{13}C$**  (125.75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 135.4 ( $C_{Ar}$ ), 132.2 ( $C_{Ar}$ ), 131.5 ( $C_2$ ), 131.2 ( $C_5$ )

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{10}H_5F_9BrNOS$ ) 437.9210; trouvé 437.9211.

**(Difluorométhyl)(imino)(phényl)- $\lambda^6$ -sulfanone 2.2l (P3)**



2.2l

$C_7H_7F_2NOS$

M = 191.20 g/mol

**Rendement :** 82 % (huile jaune) purifié avec Pentane/EtOAc : 8/2.

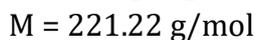
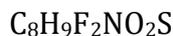
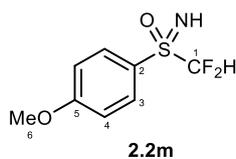
**RMN  $^{19}F$**  (470.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = -122.3 et -119.3 (partie AB du système ABX,  $J_{AB}$  = 258 Hz,  $J_{AX}$  =  $J_{BX}$  = 55 Hz, 2F).

**RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.06 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H,  $H_4$ ), 7.73 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H,  $H_5$ ), 7.60 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H,  $H_3$ ), 6.15 (t,  $J$  = 54.8 Hz, 1H,  $H_1$ ), 3.36 (br s, 1H, NH).

**RMN  $^{13}C$**  (125.75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 134.8 ( $C_5$ ), 133.0 ( $C_{Ar}$ ), 130.4 ( $C_2$ ), 129.3 ( $C_{Ar}$ ), 115.2 (t,  $J$  = 286 Hz,  $CF_2$ ).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_7H_7F_2NOS$ ) 192.0295; trouvé 192.0295.

**(Difluorométhyl)(imino)(4-méthoxyphényl)- $\lambda^6$ -sulfanone 2.2m (P3)**



**Rendement :** 88 % (solide jaune) purifié avec Pentane/EtOAc : 8/2.

**Mp** = 83 – 86°C

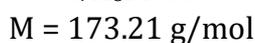
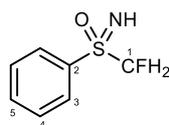
**RMN  $^{19}F$**  (470.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = - 122.2 et - 119.5 (partie AB du système ABX,  $J_{AB} = 257 \text{ Hz}$ ,  $J_{AX} = J_{BX} = 55 \text{ Hz}$ , 2F).

**RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.95 (d,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ , 2H,  $H_3$ ), 7.03 (t,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , 2H,  $H_4$ ), 6.12 (t,  $J = 54.9 \text{ Hz}$ , 1H,  $H_1$ ), 3.87 (s, 3H,  $H_6$ ), 3.36 (br s, 1H, NH).

**RMN  $^{13}C$**  (125.75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 164.8 ( $C_5$ ), 132.6 ( $C_3$ ), 123.8 ( $C_2$ ), 129.3 ( $C_{Ar}$ ), 115.1 (t,  $J = 286 \text{ Hz}$ ,  $CF_2$ ), 114.6 ( $C_4$ ), 55.7 ( $C_6$ )

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_8H_{10}F_2NO_2S$ ) 222.0411; trouvé 222.0405.

**(Fluorométhyl)(imino)(phényl)- $\lambda^6$ -sulfanone 2.2n (P3)**



**Rendement :** 89 % (huile incolore) purifié avec Pentane/EtOAc : 1/1.

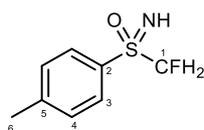
**RMN  $^{19}F$**  (470.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = - 204.3 (t,  $J = 47.7 \text{ Hz}$ , 1F).

**RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.02 (d,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 2H,  $H_4$ ), 7.69 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1H,  $H_5$ ), 7.59 (t,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 2H,  $H_3$ ), 5.15 et 5.05 (système ABX,  $J_{AB} = 9.8 \text{ Hz}$ ,  $J_{AX} = J_{BX} = 47.6 \text{ Hz}$ , 2H,  $H_1$ ), 3.05 (br s, 1H, NH).

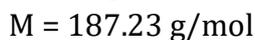
**RMN  $^{13}C$**  (125.75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 137.8 ( $C_5$ ), 134.0 ( $C_{Ar}$ ), 130.4 ( $C_2$ ), 129.3 ( $C_{Ar}$ ), 92.7 (d,  $J = 222.4 \text{ Hz}$ , CF).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_7H_9FNOS$ ) 174.0389; trouvé 174.0392.

**(Fluorométhyl)(imino)(p-tolyl)- $\lambda^6$ -sulfanone 2.2o (P3)**



**2.2o**



**Rendement :** 80 % (solide incolore) purifié avec Pentane/EtOAc : 1/1.

**Mp** = 72 – 75 °C.

**RMN  $^{19}F$**  (470.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = - 204.3 (t,  $J$  = 47.6 Hz, 1F).

**RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.88 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H,  $H_3$ ), 7.36 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H,  $H_4$ ), 5.12 et 5.03 (système ABX,  $J_{AB}$  = 10.2 Hz,  $J_{AX}$  = 47.4 et  $J_{BX}$  = 47.6 Hz, 2H,  $H_1$ ), 3.09 (br s, 1H, NH), 2.44 (s, 3H,  $H_6$ ).

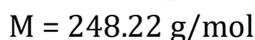
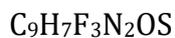
**RMN  $^{13}C$**  (125.75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 145.1 ( $C_5$ ), 134.8 ( $C_4$ ), 129.9 ( $C_2$ ), 129.1 ( $C_3$ ), 92.8 (d,  $J$  = 222.4 Hz, CF), 21.5 ( $C_6$ )

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_8H_{11}FNOS$ ) 188.0545; trouvé 188.0554.

**Imino(1H-indol-3-yl)(trifluorométhyl)- $\lambda^6$ -sulfanone 2.2p (P1)**



**2.2p**



**Rendement :** 48 % (solide incolore) purifié avec Pentane/EtOAc : 7/3

**Mp** = 130 – 133 °C.

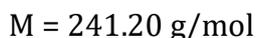
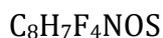
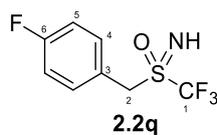
**RMN  $^{19}F$**  (470.5 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  (ppm) = - 77.8 (s, 3F).

**RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.01 (s, 1H,  $H_3$ ), 7.97 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H,  $H_8$ ), 7.54 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H,  $H_5$ ), 7.33-7.26 (m, 2H,  $H_{6,7}$ ), 3.09 (br s, 1H, NH)

**RMN  $^{13}C$**  (125.75 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  (ppm) = 138.5 ( $C_3$ ), 136.8 ( $C_4$ ), 126.0 ( $C_2$ ), 125.0 ( $C_9$ ), 123.6 ( $C_6$ ), 122.9 (q,  $J$  = 331 Hz,  $CF_3$ ), 120.8 ( $C_{5,7,8}$ ), 113.7 ( $C_{5,7,8}$ ), 105.9 ( $C_{5,7,8}$ ).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_9H_8F_3N_2OS$ ) 249.0309; trouvé 249.0319.

**(4-Fluorobenzyl)(Imino)(trifluorométhyl)- $\lambda^6$ -sulfanone 2.2q (P2)**



**Rendement :** 53 % (solide blanc) purifié avec Pentane/EtOAc : 8/2

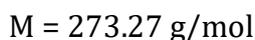
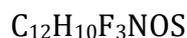
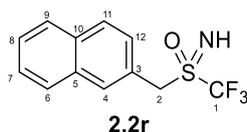
**Mp** = 91 – 94 °C.

**RMN  $^{19}F$**  (470.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = - 110.9 (m, 1F), - 77.6 (s, 3F).

**RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.45-7.43 (m, 2H,  $H_4$ ), 7.14-7.11 (m, 2H,  $H_5$ ), 4.46 et 4.36 (partie AB d'un système ABX,  $J_{AB} = 13.7 \text{ Hz}$ ,  $J_{AX} = 0 \text{ Hz}$ ,  $J_{BX} = 2.4 \text{ Hz}$ , 2H,  $H_2$ ), 3.26 (br s, 1H, NH).

**RMN  $^{13}C$**  (125.75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 163.4 (d,  $J = 250 \text{ Hz}$ ,  $C_6$ ), 133.3 (d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ,  $C_4$ ), 120.8 (q,  $J = 335 \text{ Hz}$ ,  $CF_3$ ), 119.9 (d,  $J = 3.7 \text{ Hz}$ ,  $C_3$ ), 116.1 (d,  $J = 22 \text{ Hz}$ ,  $C_5$ ), 54.8 ( $C_2$ ).

**Imino(naphtalèn-2-ylméthyl)(trifluorométhyl)- $\lambda^6$ -sulfanone 2.2r (P2)**



**Rendement :** 40 % (solide jaune) purifié avec Pentane/EtOAc : 8/2

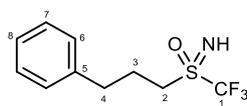
**Mp** = 151 - 154 °C.

**RMN  $^{19}F$**  (470.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = - 77.7 (s, 3F).

**RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.94-7.87 (m, 4H,  $H_{6,7,8,9}$ ), 7.56-7.53 (m, 3H,  $H_{4,11,12}$ ), 4.66 et 4.56 (partie AB d'un système ABX,  $J_{AB} = 13.7 \text{ Hz}$ ,  $J_{AX} = 0 \text{ Hz}$ ,  $J_{BX} = 2.4 \text{ Hz}$ , 2H,  $H_2$ ), 3.28 (br s, 1H, NH).

**RMN  $^{13}C$**  (125.75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 133.6 ( $C_{5,10}$ ), 133.0 ( $C_{5,10}$ ), 131.6 ( $C_3$ ), 128.8, 128.1 ( $C_{Ar}$ ), 127.7 ( $C_{Ar}$ ), 127.2 ( $C_{Ar}$ ), 126.7 ( $C_{Ar}$ ), 124.9 ( $C_{Ar}$ ), 121.4 ( $C_{Ar}$ ), 120.9 (q,  $J = 335 \text{ Hz}$ ,  $CF_3$ ), 55.9 ( $C_2$ ).

***Imino(3-phénylpropyl)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 2.2s (P1)***



2.2s

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NOS

M = 251.27 g/mol

**Rendement :** 95% (solide jaune) purifié avec Pentane/EtOAc : 8/2

**Mp** = 39-42 °C.

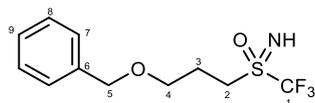
**RMN <sup>19</sup>F** (470.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = - 79.6 (s, 3F).

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 7.24-7.18 (m, 3H, H<sub>8,7</sub>), 3.21-3.07 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 3.10 (br s, 1H, NH), 2.82 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 2.32-2.26 (m, 2H, H<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 139.2 (C<sub>5</sub>), 128.7 (C<sub>6,7</sub>), 128.3 (C<sub>6,7</sub>), 126.6 (C<sub>8</sub>), 121.0 (q, *J* = 335 Hz, CF<sub>3</sub>), 48.3 (C<sub>2</sub>), 34.0 (C<sub>4</sub>), 22.4 (C<sub>3</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NOS) 252.0670; trouvé 252.0669.

***(3-(benzyloxy)propyl)(Imino)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 2.2t (P1)***



2.2t

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S

M = 281.29 g/mol

**Rendement :** 80% (huile jaune) purifié avec Pentane/EtOAc : 8/2

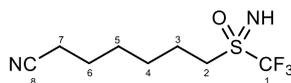
**RMN <sup>19</sup>F** (470.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = - 79.6 (s, 3F).

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.37-7.29 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 4.52 (s, 2H, H<sub>5</sub>), 3.61 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 3.39 - 3.25 (m, 3H, H<sub>2</sub> + NH), 2.25 - 2.22 (m, 2H, H<sub>3</sub>).

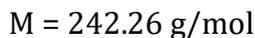
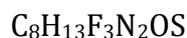
**RMN <sup>13</sup>C** (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 137.6 (C<sub>6</sub>), 133.3 (C<sub>Ar</sub>), 129.5 (C<sub>Ar</sub>), 128.4 (C<sub>Ar</sub>), 127.8 (C<sub>Ar</sub>), 127.6 (C<sub>Ar</sub>), 120.6 (q, *J* = 333 Hz, CF<sub>3</sub>), 72.9 (C<sub>5</sub>), 67.2 (C<sub>4</sub>), 46.6 (C<sub>2</sub>), 21.7 (C<sub>3</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S) 282.0776; trouvé 282.0777.

**7-((trifluorométhyl)sulfilimidoyl)heptanitrile 2.2u (P1)**



2.2u



**Rendement :** 89% (huile jaune) purifié avec Pentane/EtOAc : 1/1

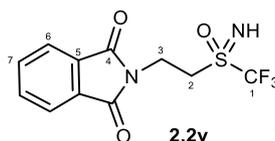
**RMN  $^{19}F$**  (470.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = - 79.6 (s, 3F).

**RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 3.27 - 3.21 (m, 2H,  $H_2$ ), 3.11 (br s, 1H, NH), 2.37 (t,  $J$  = 7 Hz, 2H,  $H_7$ ), 2.00 - 1.97 (m, 2H,  $H_{6,3}$ ), 1.71 - 1.68 (m, 2H,  $H_{6,3}$ ), 1.56 - 1.53 (m, 4H,  $H_{5,4}$ ).

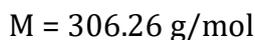
**RMN  $^{13}C$**  (125.75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 120.4 (q,  $J$  = 333 Hz,  $CF_3$ ), 119.3 ( $C_8$ ), 48.7 ( $C_2$ ), 27.7 ( $C_5$ ), 27.2 ( $C_4$ ), 24.7 ( $C_6$ ), 20.5 ( $C_3$ ), 16.7 ( $C_7$ ).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_8H_{14}F_3N_2OS$ ) 243.0779; trouvé 243.0781.

**2-(2-((trifluorométhyl)sulfilimidoyl)éthyl)isoindoline-1,3-dione 2.2v (P2)**



2.2v



**Rendement :** 56% (solide blanc) purifié avec Pentane/DCM : 7/3

**Mp** = 143 - 146 °C.

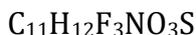
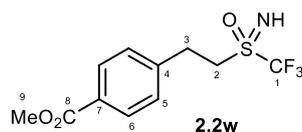
**RMN  $^{19}F$**  (470.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = - 79.3 (s, 3F).

**RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.87 - 7.85 (m, 2H,  $H_7$ ), 7.76 - 7.73 (m, 2H,  $H_6$ ), 4.35 - 4.26 (m, 2H,  $H_3$ ), 3.68 - 3.55 (m, 2H,  $H_2$ ), 3.45 (br s, 1H, NH).

**RMN  $^{13}C$**  (125.75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 167.4 ( $C_4$ ), 134.3 ( $C_5$ ), 131.6 ( $C_7$ ), 124.0 ( $C_6$ ), 123.6 ( $C_6$ ), 119.9 (q,  $J$  = 334 Hz,  $CF_3$ ), 46.4 ( $C_2$ ), 30.6 ( $C_3$ ).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{11}H_9F_3N_2O_3S$ ) 307.0364; trouvé 307.0369.

**Méthyl 4-(2-trifluorométhyl)sulfonimidoyl)éthyl)benzoate 2.2w (P1)**



**Rendement :** 70% (solide jaune) purifié avec Pentane/EtOAc : 8/2

**Mp** = 85 – 88 °C.

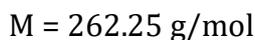
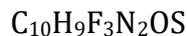
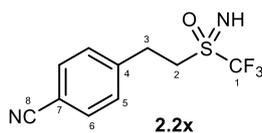
**RMN  $^{19}F$**  (470.5 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  (ppm) = - 80.7 (s, 3F).

**RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.98 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H,  $H_6$ ), 7.43 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H,  $H_5$ ), 3.89 (s, 3H,  $H_9$ ), 3.65 - 3.53 (m, 2H,  $H_2$ ), 3.45 (br s, 1H, NH), 3.31 - 3.25 (m, 2H,  $H_3$ ).

**RMN  $^{13}C$**  (125.75 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  (ppm) = 168.2 ( $C_8$ ), 144.3 ( $C_4$ ), 130.9 ( $C_6$ ), 129.9 ( $C_7$ ), 126.6 ( $C_5$ ), 122.7 (q,  $J$  = 334 Hz,  $CF_3$ ), 52.6 ( $C_{2,9}$ ), 51.1 ( $C_{2,9}$ ), 28.1 ( $C_3$ ).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{11}H_{13}F_3NO_3S$ ) 296.0568; trouvé 296.0576.

**Méthyl 4-(2-trifluorométhyl)sulfonimidoyl)éthyl)benzoate 2.2x (P1)**



**Rendement :** 72% (solide blanc) purifié avec Pentane/EtOAc : 8/2

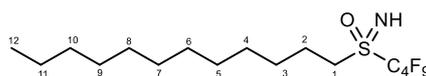
**Mp** = 67 – 70 °C.

**RMN  $^{19}F$**  (470.5 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  (ppm) = - 80.7 (s, 3F).

**RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.70 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H,  $H_6$ ), 7.53 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H,  $H_5$ ), 3.69 - 3.58 (m, 2H,  $H_2$ ), 3.45 (br s, 1H, NH), 3.34 - 3.29 (m, 2H,  $H_3$ ).

**RMN  $^{13}C$**  (125.75 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  (ppm) = 143.6 ( $C_4$ ), 132.6 ( $C_6$ ), 129.8 ( $C_5$ ), 121.2 (q,  $J$  = 334 Hz,  $CF_3$ ), 118.6 ( $C_8$ ), 110.9 ( $C_7$ ), 49.8 ( $C_2$ ), 27.3 ( $C_3$ ).

***Dodécyl(imino)(perfluorobutyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 2.2y (P1)***



**2.2y**

$C_{16}H_{26}F_9NOS$

M = 451.44 g/mol

**Rendement :** 63% (solide blanc) purifié avec Pentane/EtOAc : 8/2

**Mp** = 67 – 70 °C.

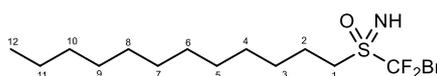
**RMN <sup>19</sup>F** (470.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = - 126.4 (m, 2F), - 121.7 (m, 2F), - 113.8 (m, 2F), - 81.2 (t, J = 9.7 Hz, 3F).

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3.46 (br s, 1H, NH), 3.32 - 3.09 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 2.02 - 1.95 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 1.50 - 1.44 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 1.37 - 1.26 (m, 16H, H<sub>4-11</sub>), 0.88 (t, J = 6.5 Hz, 3H, H<sub>12</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 50.6 (C<sub>1</sub>), 31.9 (C<sub>10</sub>), 29.5 (C<sub>3-9</sub>), 29.5 (C<sub>3-9</sub>), 29.4 (C<sub>3-9</sub>), 29.3 (C<sub>3-9</sub>), 29.2 (C<sub>3-9</sub>), 28.9 (C<sub>3-9</sub>), 28.4 (C<sub>3-9</sub>), 22.6 (C<sub>11</sub>), 20.9 (C<sub>2</sub>), 14.1 (C<sub>12</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>F<sub>9</sub>NOS) 452.1692; trouvé 452.1671.

***(Bromodifluorométhyl)(Dodécyl)(imino)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 2.2z (P1)***



**2.2z**

$C_{13}H_{26}BrF_2NOS$

M = 362.32 g/mol

**Rendement :** 49% (solide blanc) purifié avec Pentane/EtOAc : 9/1

**Mp** = 50 – 52 °C.

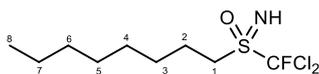
**RMN <sup>19</sup>F** (470.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = - 59.1 et - 56.6 (système AB, J<sub>AB</sub> = 137 Hz, 2F).

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3.46 (br s, 1H, NH), 3.31 - 3.08 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 2.03 - 1.92 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 1.47 - 1.25 (m, 18H, H<sub>3-11</sub>), 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 3H, H<sub>12</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 124.3 (dd, J = 354 et 354 Hz, CF<sub>2</sub>), 47.1 (C<sub>1</sub>), 31.8 (C<sub>2</sub>), 29.5 (C<sub>3-10</sub>), 29.4 (C<sub>3-10</sub>), 29.3 (C<sub>3-10</sub>), 29.1 (C<sub>3-10</sub>), 28.9 (C<sub>3-10</sub>), 28.4 (C<sub>3-10</sub>), 22.6 (C<sub>11</sub>), 14.1 (C<sub>12</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>BrF<sub>2</sub>NOS) 362.0965; trouvé 362.0972.

**(Dichlorofluorométhyl)(imino)(octyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 2.2aa (P1)**



2.2aa

C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>FNOS

M = 278.21 g/mol

**Rendement** : 81% (solide jaune) purifié avec Pentane/EtOAc : 9/1

**Mp** = 36 – 39 °C.

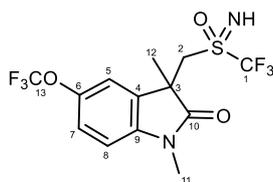
**RMN <sup>19</sup>F** (470.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = - 61.3 (s, 1F)

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3.46 (br s, 1H, NH), 3.38 - 3.23 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 1.50 - 1.45 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 1.37 - 1.22 (m, 10H, H<sub>3-7</sub>), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H<sub>8</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 124.5 (d, J = 344 Hz, CF), 46.7 (C<sub>1</sub>), 31.5 (C<sub>3-6</sub>), 28.9 (C<sub>3-6</sub>), 28.8 (C<sub>3-6</sub>), 28.4 (C<sub>3-6</sub>), 22.5 (C<sub>7</sub>), 21.7 (C<sub>2</sub>), 13.9 (C<sub>8</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>FNOS) 278.0548; trouvé 278.0554.

**(1,3-diméthyl-5-(trifluorométhoxy)-3-((trifluorométhyl)sulfonimidoyl)méthyl)indolin 2-one 2.2ab (P1)**



2.2ab

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

M = 390.30 g/mol

**Rendement** : 68% (solide jaune) purifié avec Pentane/EtOAc : 8/2. Mélange de deux diastéréoisomères.

**Mp** = 113 – 116 °C.

**RMN <sup>19</sup>F** (470.5 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) = - 82.4 (s, 3F, CF<sub>3</sub>), - 81.9 (s, 3F, CF<sub>3</sub>), - 59.9 (s, 3F, OCF<sub>3</sub>), - 59.9 (s, 3F, OCF<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) = 7.51 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 4.18 - 3.86 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 3.42 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 3.26 (br s, 1H, NH), 1.45 (s, 3H, H<sub>12</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (125.75 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) = 179.9 (C<sub>10</sub>), 179.5 (C<sub>10</sub>), 172.9, 145.9, 143.7 (C<sub>9</sub>), 143.6 (C<sub>9</sub>), 133.1 (C<sub>4,9</sub>), 132.9 (C<sub>4,9</sub>), 123.1, 123.0, 119.7, 119.6, 110.5, 110.4, 61.5, 55.6 (C<sub>2</sub>), 55.0 (C<sub>2</sub>), 27.0 (C<sub>3</sub>), 27.0 (C<sub>3</sub>), 25.5 (C<sub>11</sub>), 25.4 (C<sub>11</sub>), 20.8 (C<sub>12</sub>), 14.4 (C<sub>12</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S) 391.0551; trouvé 391.0550.

### 3 Synthèse de sulfoximines hautement fonctionnalisées

Tel que mentionné dans l'introduction, la sulfoximine perfluorée est un groupe prometteur mais qui est encore négligé.<sup>47</sup> Si les développements évoqués dans la partie précédente facilitent leurs synthèses, il était essentiel pour nous de trouver de nouvelles voies d'accès à des sulfoximines hautement fonctionnalisées afin de diversifier leurs applications ainsi que leurs propriétés. La *N*-fonctionnalisation des sulfoximines a largement été explorée au cours de la dernière décennie et plus récemment, notre équipe a rapporté l'*ortho*-fonctionnalisation des sulfoximines perfluorées *via* une réaction d'*ortho*-lithiation.<sup>90</sup> Dans la continuité de ces avancées, nous nous sommes consacrés à la synthèse de sulfoximines hautement fonctionnalisées *via* des couplages pallado-catalysés de type Stille, Suzuki-Miyaura et Sonogashira.

#### 3.1 Bibliographie

##### 3.1.1 *N*-fonctionnalisation des sulfoximines perfluorées

Il a été précédemment évoqué que l'introduction d'un groupe de type *tert*-butyldiméthylsilyl à la place d'un groupe tosyl (Ts) ou triflyl (Tf) sur l'azote de la sulfoximine modifie ses propriétés (paragraphe 1.2.3.3, p. 13), soulignant ainsi la nécessité de développer des méthodes efficaces de *N*-fonctionnalisation des sulfoximines. De nombreux travaux ont été réalisés en série non fluorée comme en série fluorée mais seule la *N*-fonctionnalisation de sulfoximines perfluorées sera évoquée dans ce paragraphe.

En 2011, notre équipe a décrit la *N*-arylation de sulfoximines perfluorées **3.1**, assistée par l'iodure de cuivre (Schéma 3.1).<sup>91</sup>

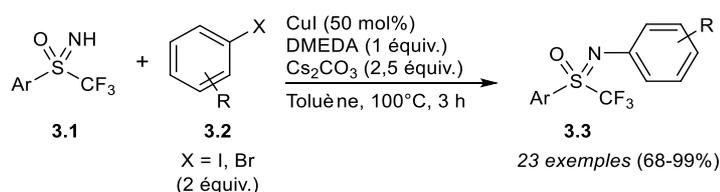


Schéma 3.1 : *N*-arylation catalysée au cuivre

Cependant, cette méthode requiert un reflux du toluène pendant plusieurs heures, c'est pourquoi, l'équipe a travaillé à son amélioration. L'utilisation d'une activation par micro-ondes a ainsi permis de réduire considérablement le temps de réaction (Schéma 3.2).<sup>58</sup>

<sup>90</sup> T.-N. Le, P. Diter, B. Pégot, C. Bournaud, M. Toffano, R. Guillot, G. Vo-Thanh, E. Magnier, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5102.

<sup>91</sup> Y. Macé, B. Pégot, R. Guillot, C. Bournaud, M. Toffano, G. Vo-Thanh, E. Magnier, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7575.



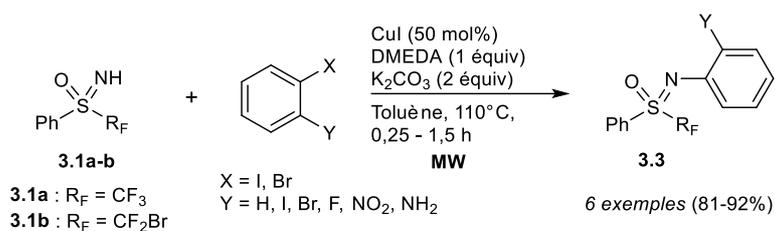


Schéma 3.2 : N-Arylation activée par micro-ondes

L'introduction de doubles et de triples liaisons carbone-carbone sur l'atome d'azote, catalysée par du cuivre, a également été largement étudiée par notre équipe (Schéma 3.3).<sup>92</sup> Les sulfoximines **3.1a-c** peuvent être couplées avec de nombreux halogénures vinyliques en présence de iodure de cuivre en tant que catalyseur, de carbonate de potassium en tant que base et de DMEDA en tant que ligand. Les *N*-alcényles sulfoximines **3.4a-h** ont ainsi été synthétisées avec des rendements modérés à excellents, allant jusqu'à 94% (Schéma 3.3, **A** et **B**).

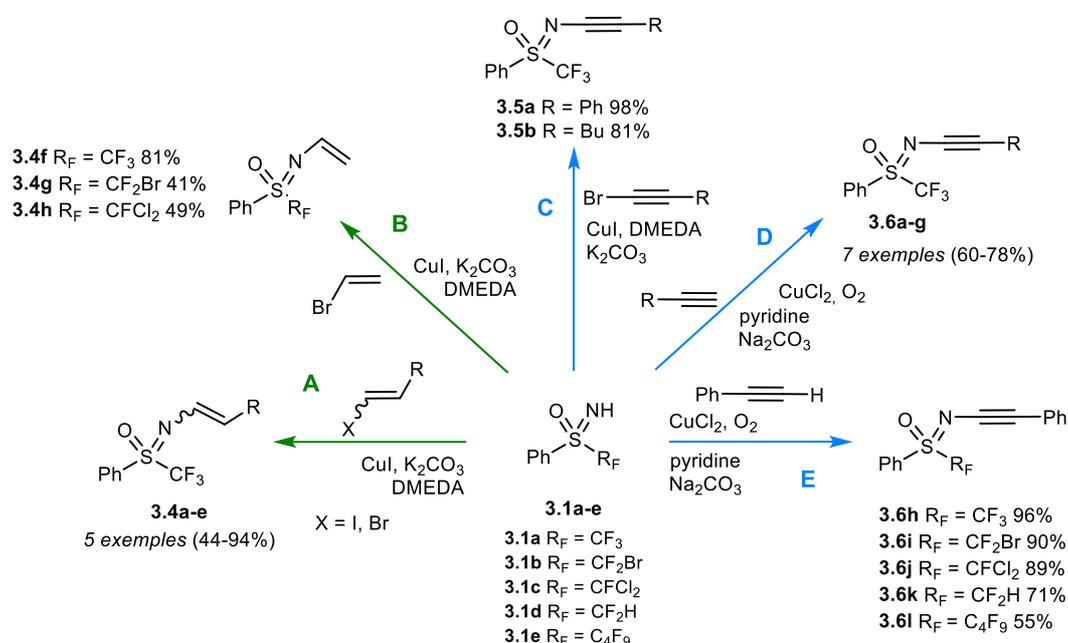


Schéma 3.3 : N-alcénylation (flèches vertes) et N-alcynylation (flèches bleues) de sulfoximines

Les mêmes conditions réactionnelles appliquées au 1-bromo-4-éthynylbenzène ou 1-bromohexyne conduisent à la formation de **3.5a** et **3.5b** avec des rendements excellents de 98% et 81%, respectivement (Schéma 3.3, **C**). Cependant, ce même protocole ne permet pas d'introduire d'alcynes vrais sur l'atome d'azote de la sulfoximine **3.1**. Les conditions réactionnelles ont donc été modifiées afin de réaliser la *N*-alcynylation de sulfoximines, en utilisant le  $CuCl_2$  en tant que catalyseur, la pyridine en tant que ligand et  $Na_2CO_3$  en tant que base. Les composés **3.6a-l** ont pu ainsi être obtenus avec de bons rendements allant de 55 % à 96% (Schéma 3.3, **D** et **E**).

Notre équipe a également démontré que la *N*-fonctionnalisation des sulfoximines pouvait avoir lieu selon un mécanisme de substitution nucléophile (Schéma 3.4).<sup>58</sup>

<sup>92</sup> E. Anselmi, T.-N. Le, S. Bouvet, P. Diter, B. Pégot, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4423.



L'utilisation d'hydruide de sodium et d'une quantité catalytique de bromure de tétrabutylammonium  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  permet une *N*-alkylation de la sulfoximine **3.1a** donnant accès aux composés **3.7a-b** avec d'excellents rendements.

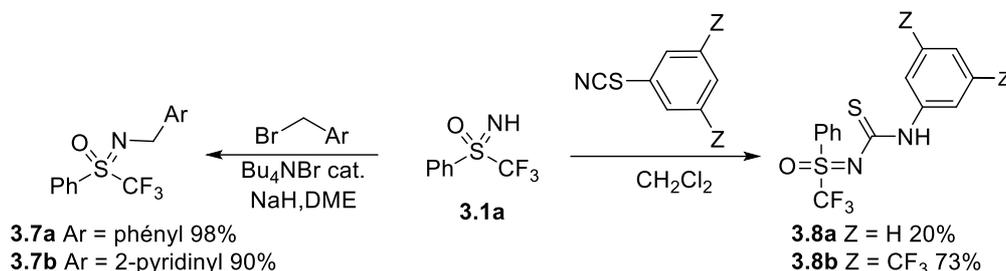


Schéma 3.4 : *N*-fonctionnalisation de **3.1a** selon un mécanisme nucléophile

La nucléophilie de l'atome d'azote de la sulfoximine est également soulignée par sa réactivité lorsque la sulfoximine **3.1a** est mise en présence de phénylisothiocyanate pour la synthèse des sulfoximines thiourées **3.8a-b**.

### 3.1.2 *Ortho*-lithiation des sulfoximines perfluorées

Un autre défi est la fonctionnalisation tardive du cycle aromatique lié à l'atome de soufre de la sulfoximine. En 2016, notre équipe a rapporté l'utilisation de la *S*-trifluorométhyl sulfoximine libre **3.1a** en tant que groupe *ortho*-directeur de métallation.<sup>90</sup>

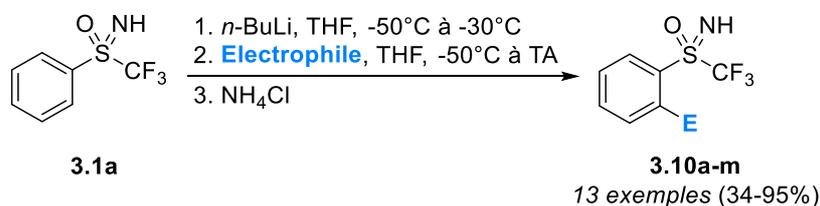


Schéma 3.5 : *Ortho*-fonctionnalisation de la sulfoximine **3.1a**

Lorsque la sulfoximine **3.1a** est traitée par trois équivalents de *n*-BuLi, un intermédiaire *ortho*-lithié se forme et peut ensuite être piégé par divers électrophiles pour accéder aux sulfoximines **3.10a-m** avec des rendements modérés à très bons (Schéma 3.5). Cette transformation permet l'introduction d'halogènes (iode (**3.10a**), brome (**3.10b**) et fluor (**3.10c**)), de fonctions alcool, azoture, ou encore allyle. Des dérivés soufrés ont également été obtenus avec succès, ainsi que des composés stannylés (**3.10d**), borés (**3.10e**) ou silylés. Beaucoup des molécules synthétisées ouvrent la voie à de potentielles futures fonctionnalisations du cycle aromatique par des réactions de couplage croisé.

Par ailleurs, le choix d'un électrophile adapté permet de piéger l'intermédiaire lithié et de réaliser simultanément une cyclisation par *N*-fonctionnalisation de la sulfoximine, conduisant ainsi aux composés **3.11a-d** (Schéma 3.6). L'intermédiaire *ortho*-lithié de la sulfoximine **3.1a** peut également réagir avec le phénylisothiocyanate pour former le composé **3.11a** en tant que seul diastéréoisomère avec un bon rendement de 77%. Lorsque l'hexafluorobenzène est employé en tant qu'électrophile, le composé

cyclique **3.11b** est obtenu avec un rendement de 56%, après un traitement final au  $K_2CO_3$ . Enfin, l'utilisation du DMF en tant qu'électrophile permet d'accéder à deux sulfoximines cycliques différentes en fonction du traitement de la réaction. Si la réaction est traitée par addition d'eau, la sulfoximine **3.11c** est obtenue alors qu'un traitement par addition d'une solution saturée de  $NH_4Cl$  mène au composé **3.11d**.

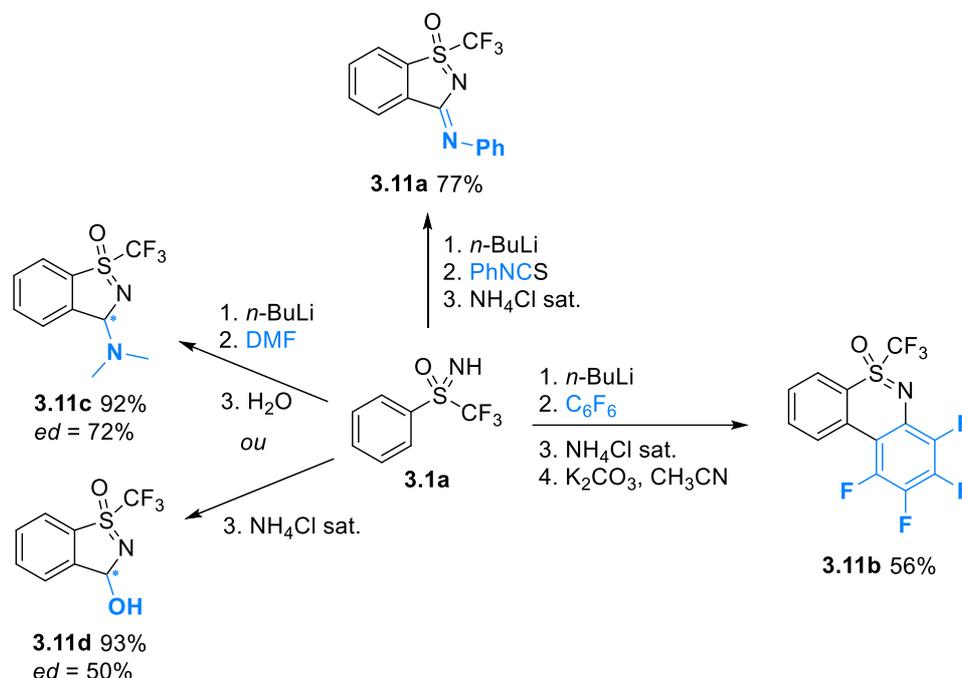


Schéma 3.6 : Synthèse directe de sulfoximines cycliques **3.11a-d**

Ces sulfoximines **3.11** hétérocycliques sont des analogues de benzothiazines et de benzoisothiazoles. Ces familles de composés étant connues pour leurs propriétés bioactives, de nombreux travaux ont été consacrés à la synthèse d'analogues incluant le motif sulfoximine au cours de la dernière décennie.

### 3.1.3 Synthèse d'analogues de benzothiazines et de benzoisothiazoles

Les motifs hétérocycliques de type benzothiazines et benzoisothiazoles ont particulièrement retenus notre attention pour plusieurs raisons : (i) ils possèdent les atomes de soufre et d'azote présents dans le motif sulfoximine ; (ii) ils offrent une grande diversité structurale ; (iii) ils possèdent de potentielles applications en chimie pharmaceutique. Divers composés contenant le motif 1,2-benzothiazine présentent en effet des activités biologiques intéressantes telles que des activités anti-cancéreuses, anti-microbiennes, ou anti-inflammatoires.<sup>93</sup> La famille des oxicams par exemple (Meloxicam, Piroxicam, etc) a déjà été mise sur le marché (Figure 3.1). Les analogues de 1,2-benzoisothiazoles peuvent également présenter une activité en tant que stimulant du système nerveux central, anti-hypertenseur, anti-dépresseur (Ipsapirone) ou encore

<sup>93</sup> Quelques exemples sélectionnés : a) G. Engelhardt, D. Homma, K. Schlegel, R. Utzmann, C. Schnitzler, *Inflamm. Res.* **1995**, 44, 423. b) P. Luger, K. Daneck, W. Engel, G. Tummlitz, K. Wagner, *Eur. J. Pharm.* **1996**, 4, 175. c) G. J. Wells, M. Tao, K. A. Josef and R. Bihovski, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3488. d) C. T. Supuran, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2008**, 7, 168. e) I. V. Ukrainets, L. A. Petrushova, S. P. Dzyubenko, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2013**, 46, 1378. f) C. Patel, J. P. Bassin, M. Scott, J. Flye, A. P. Hunter, L. Martin, M. Goyal, *Molecules* **2016**, 21, 861.



inhibiteur de HLE (Elastase de Leucocyte humaine)(Figure 3.1).<sup>94</sup>

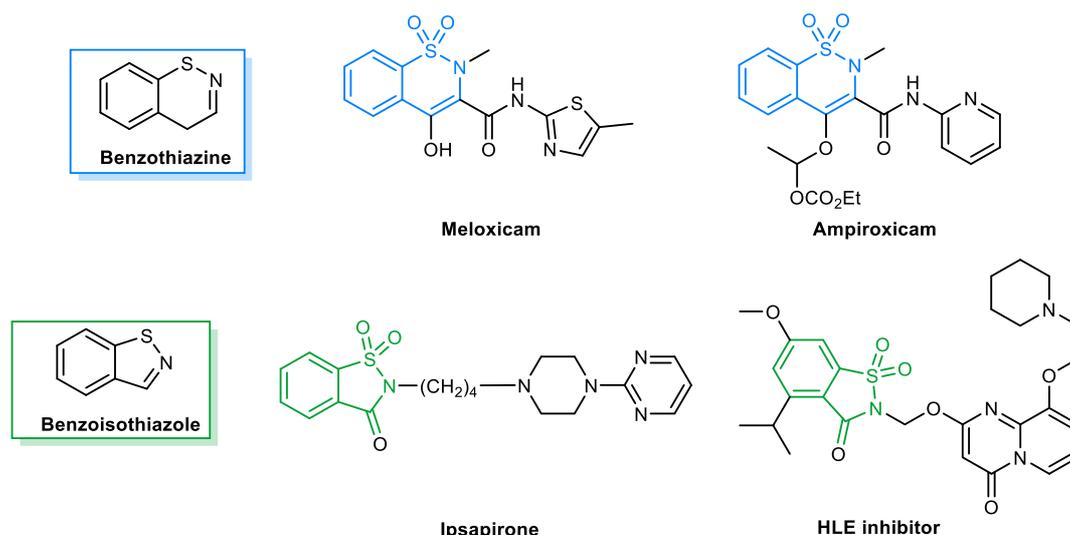


Figure 3.1 : Exemple de 1,2-benzothiazines et 1,2-benzoisothiazoles bioactives

L'introduction du motif sulfoximine dans un composé hétérocyclique permettrait de construire des analogues originaux de benzothiazines et benzoisothiazoles.

### 3.1.3.1 Synthèse de dibenzothiazines incluant un motif sulfoximine

En 2012, la synthèse de dibenzothiazines par réaction d'une sulfoximine *ortho*-halogénée **3.12a-c** sur elle-même, en présence d'une quantité stœchiométrique de cuivre (Schéma 3.7) a été décrite par Harmata *et al.*<sup>95</sup> Cette voie de synthèse mène à la benzothiazine **3.13** avec un rendement médiocre d'au maximum 40%.

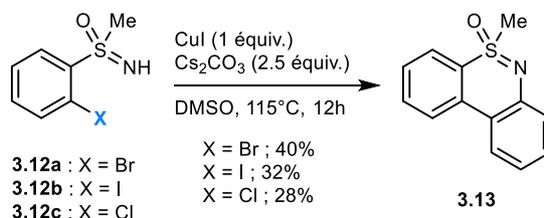


Schéma 3.7 : Synthèse de dibenzothiazines par homocouplage

En 2014, Bolm *et al.* ont proposé l'*ortho*-hydroarylation de *NH*-sulfoximines par C-H activation. En marge de cette étude et afin de prouver l'utilité synthétique des substrats obtenus, une cyclisation intramoléculaire, par formation oxydante d'une liaison carbone-azote, est réalisée en présence de Pd(OAc)<sub>2</sub> et de PIDA (Schéma 3.8).<sup>96</sup> Ces conditions de cyclisation intramoléculaire sont pionnières dans la synthèse de benzothiazines incluant un motif sulfoximine et vont être réutilisées par la suite.

<sup>94</sup> Exemples sélectionnés : a) J. A. Skorcz, J. T. Suh and C. I. Judd, US 3704299, **1972** et US 3725426, **1973**. b) M. A. Collins, V. A. Mackner, J. E. Wrobel, J. P. Edwards, T. K. Jones, C. M. Tegley and L. Zhi, US 6339098, **2002**. c) H. Sommermeyer, R. Schreiber, J. M. Greuel, J. de Vry, T. Glaser, *Eur. J. Pharm.* **1993**, *240*, 29. d) M. Varga, Z. Kapui, S. Bátor, L. T. Nagy, L. Vasvári-Debrezcy, E. Mikus, K. Urbán-Szabó and P. Arányi, *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, *38*, 421.

<sup>95</sup> A. Garimallaprabhakaran, X. Hong, M. Harmata, *Arkivoc* **2012**, *6*, 119.

<sup>96</sup> W. Dong, K. Parthasarathy, Y. Cheng, F. Pan, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15732.

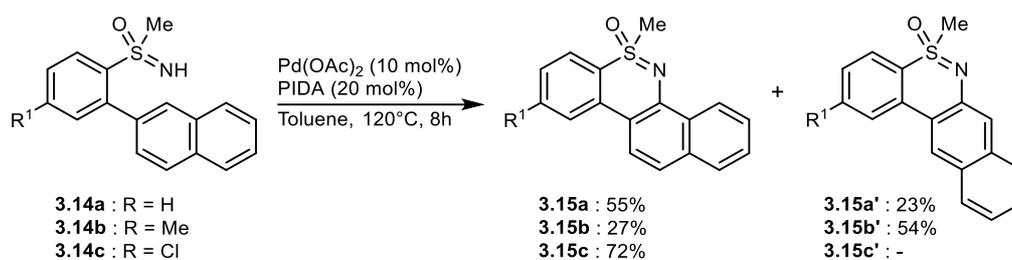


Schéma 3.8 : Synthèse de dibenzothiazines tétracycliques

Ainsi en 2015, Jeganmohan *et al.* ont rapporté la synthèse de dibenzothiazines en deux étapes par une réaction tandem de C-H activation et d'annélation.<sup>97</sup> La réaction consiste en une *ortho*-arylation de *S*-aryl sulfoximines **3.16** en présence d'acides boroniques **3.17** et d'un catalyseur de ruthénium suivi par une cyclisation intramoléculaire dans les conditions décrites par Bolm *et al.*<sup>96</sup> (Schéma 3.9). Dans la grande majorité des cas les dibenzothiazines **3.19** sont obtenues avec de très bons rendements et la réaction tolère plusieurs groupes fonctionnels (halogènes, éthers ou nitro). Au cours de cette étude, une version énantiosélective de l'*ortho*-arylation de la sulfoximine a été réalisée, suivie d'une cyclisation, menant à des benzothiazines **3.19** chirales avec un excellent excès énantiomérique de 99%.

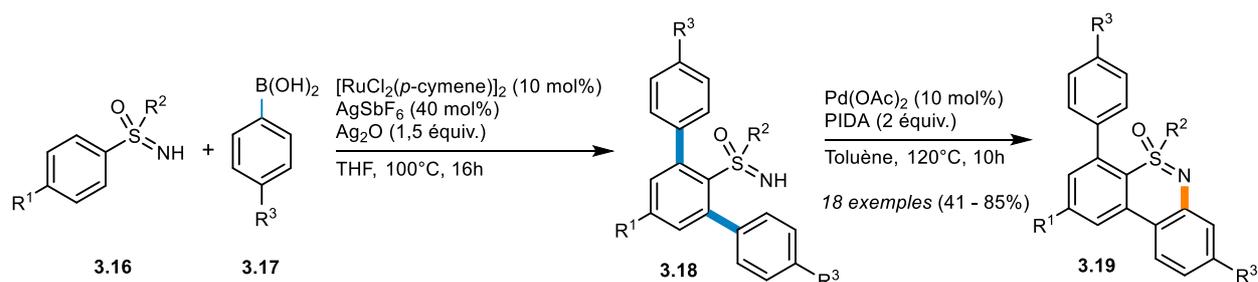


Schéma 3.9 : Synthèse de dibenzothiazines en deux étapes

En 2017, le groupe de Bolm a décrit l'*ortho*-halogénéation de sulfoximines *N*-acétylées. Une synthèse de benzothiazines en trois étapes à partir de la sulfoximine *ortho*-iodée **3.20** est proposée (Schéma 3.10).<sup>98</sup>

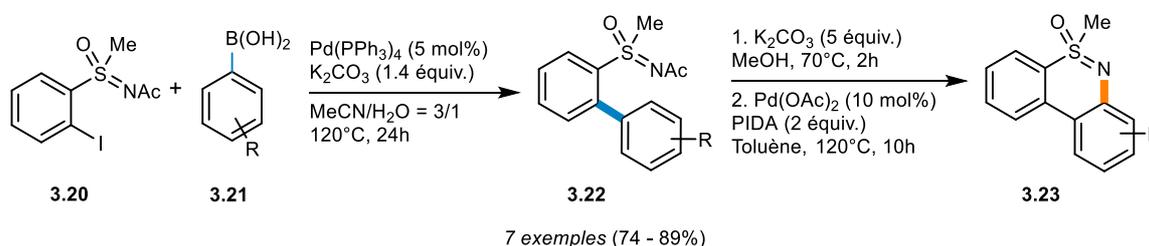


Schéma 3.10 : Couplage de Suzuki-Miyaura suivi d'une cyclisation intramoléculaire

La même stratégie que celle suivie par Jeganmohan *et al.* a été employée. Après déprotection, la sulfoximine **3.22** est cyclisée en présence de Pd(OAc)<sub>2</sub> et PIDA afin d'obtenir les benzothiazines **3.23** avec de très bons rendements sur l'ensemble des trois

<sup>97</sup> R. K. Chinnagolla, A. Vijeta, M. Jeganmohan, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 12992.

<sup>98</sup> Y. Cheng, W. Dong, K. Parthasarathy, C. Bolm, *Org. Lett.* **2017**, 19, 726.



étapes. Comme précédemment, la méthode tolère plusieurs groupes fonctionnels tels que halogènes ou éthers mais présente l'inconvénient de ne pas être régiosélective. En effet, lorsque l'acide boronique **3.21** est substitué en position *mé*ta, un mélange de régioisomères est obtenu.

Plus récemment, Chen *et al.* ont décrit la synthèse de dibenzothiazines incluant un motif sulfoximine *via* une réaction tandem de C-H activation et annélation catalysée par du palladium en présence de norbornène (Schéma 3.11).<sup>99</sup> La réaction procède selon une réaction de Catellani<sup>100</sup> suivi d'un couplage de type Hartwig-Buchwald.

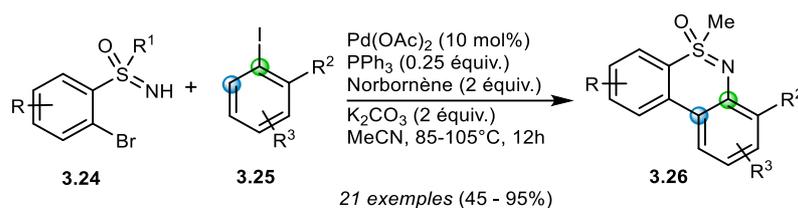


Schéma 3.11 : Synthèse de dibenzothiazines *via* une réaction de Catellani

La cyclisation tandem entre les sulfoximines *ortho*-bromées **3.24** et les iodures d'aryle **3.25** permet ainsi d'obtenir les dibenzothiazines **3.26** avec des rendements allant de 45 à 95%. Cette méthode ne pose aucun problème de régiosélectivité et permet l'accès aux composés désirés en une seule étape avec une bonne tolérance de groupes fonctionnels.

Dans tous les exemples cités ci-dessus, les dibenzothiazines sont construites à partir de la sulfoximine. Cependant, grâce à l'émergence de méthode de synthèse monotope de sulfoximines (paragraphe 2.3.1.2),<sup>74-78</sup> la synthèse directe de dibenzothiazines **3.28** à partir des sulfures bi-aryliques **3.27** correspondants a été mise au point par Zhang, Chen *et al.* (Schéma 3.12), en employant le même oxydant, *i.e.* le PIDA, pour l'oxydation de l'atome de soufre et pour la C-H amination oxydante.<sup>101</sup>

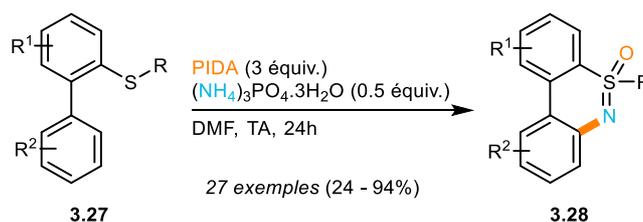


Schéma 3.12 : Synthèse monotope de dibenzothiazines à partir de sulfures bi-aryliques

Comparée aux méthodes précédemment décrites, cette réaction présente l'avantage de procéder en une seule étape avec des conditions réactionnelles douces, sans catalyseur à base de métal de transition, à partir de substrats simples à synthétiser. Les benzothiazines désirées **3.28** sont obtenues avec des bons voire d'excellents rendements dans la plupart des cas.

<sup>99</sup> H. Zhou, W. Chen, Z. Chen, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2590.

<sup>100</sup> M. Catellani, F. Frignani, A. Rangoni, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 119.

<sup>101</sup> Y.-N. Ma, C.-Y. Guo, Q. Zhao, J. Zhang, X. Chen, *Green. Chem.* **2018**, *20*, 2953.



### 3.1.3.2 Synthèse d'analogues de 1,2-benzothiazines incluant un motif sulfoximine

Au cours de la dernière décennie, de nombreux travaux ont été dédiés à la synthèse de 1,2-benzothiazines incluant le motif sulfoximine mais la synthèse concomitante de 1,2-benzothiazines et 1,2-benzoisothiazoles, *via* un couplage de Sonogashira entre la sulfoximine *ortho*-bromée **3.12a** et un alcyne (Schéma 3.13), décrite par Harmata *et al.* est un travail pionnier dans ce domaine.<sup>102</sup>

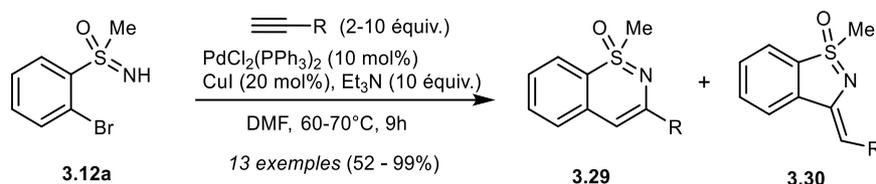


Schéma 3.13 : Synthèse de benzothiazines et benzoisothiazoles via un couplage de Sonogashira

Dans cette approche synthétique, la cyclisation intervient directement à la suite du couplage pallado-catalysé, offrant ainsi les 1,2-benzothiazines **3.29** et 1,2-benzoisothiazoles **3.30** à l'issue de la réaction. Bien qu'efficace, cette méthode présente une cyclisation dépendante du substrat. Ainsi, si l'alcyne engagé dans la réaction est aliphatique, une cyclisation 6-*endo*-dig est favorisée, menant aux composés **3.29**, alors que l'emploi d'un alcyne aromatique favorise une cyclisation 5-*exo*-dig menant aux composés **3.30**. De plus, l'absence de contrôle de la cyclisation mène à des régiosélectivités moyennes, de l'ordre de trois pour un dans la majorité des cas.

En 2013, Bolm *et al.* ont développé la synthèse des 1,2-benzothiazines **3.33** par C-H activation suivie d'une réaction d'annélation oxydante entre les sulfoximines **3.31** et les alcynes **3.32** (Schéma 3.14).<sup>103</sup> La réaction est catalysée par un complexe de rhodium en présence de Fe(OAc)<sub>2</sub> en tant que médiateur pour régénérer le catalyseur.

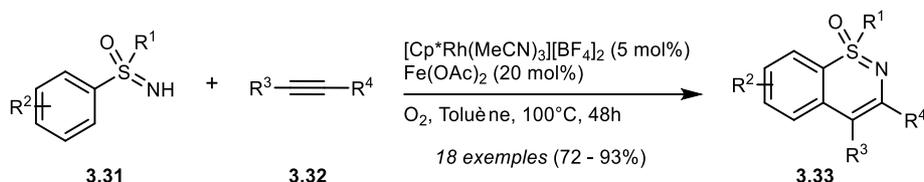


Schéma 3.14 : Synthèse de 1,2 benzothiazines via une C-H/N-H activation oxydante de sulfoximines

Lorsque des alcynes non-symétriques sont utilisés, un mélange de régioisomères est obtenu. En fonction des substituants, les régiosélectivités observées peuvent aller de 95:5 à 50:50. Enfin, la réaction tolère de nombreux groupes fonctionnels (nitro, halogènes, éthers, esters et hétérocycles).

Plus récemment, une stratégie similaire a été employée par Prabhu *et al.* pour la synthèse de 1,2-benzothiazines par *ortho*-fonctionnalisation des sulfoximines **3.34** par C-H activation suivie d'une réaction d'annélation oxydante (Schéma 3.15).<sup>104</sup> Les

<sup>102</sup> M. Harmata, K.-o. Rayanil, M. G. Gomes, P. Zheng, N L. Calkins, S.-Y. Kim, Y. Fan, V. Bumbu, D. R. Lee, S. Wacharasindhu, X. Hong, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 143.

<sup>103</sup> W. Dong, L. Wang, K. Parthasarathy, F. Pan, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11573.

<sup>104</sup> V. Hanchate, N. Muniraj, K. R. Prabhu, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8248.



aryléthynylsilanes **3.35** sont utilisés en tant qu'alternative aux alcynes terminaux pour la synthèse des composés **3.36** désirés *via* une réaction de désilylation favorisée par AgSbF<sub>6</sub>.

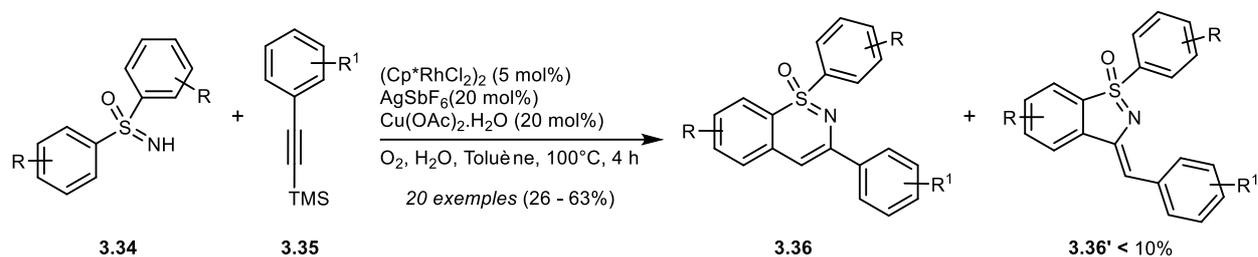


Schéma 3.15 : Synthèse de 1,2-benzothiazines en présence de aryléthynylsilanes

La présence d'analogues de 1,2-benzothiazoles **3.36'**, obtenus par cyclisation 5-*exo-dig*, est évoquée au cours de cette étude, mais en tant que produits secondaires avec des rendements inférieurs à 10%.

En 2014, l'utilisation d' $\alpha$ -halocétone et de cétones pseudohalogénées en tant qu'équivalent d'alcynes pour la formation d'hétérocycles par C-H activation a été rapportée par Glorius *et al.*<sup>105</sup> Si la majorité de l'étude porte sur l'*ortho*-fonctionnalisation d'amides aromatiques, Glorius étend le champ d'application de sa réaction aux sulfoximines **3.37** afin de démontrer le potentiel synthétique de la méthode développée (Schéma 3.16).

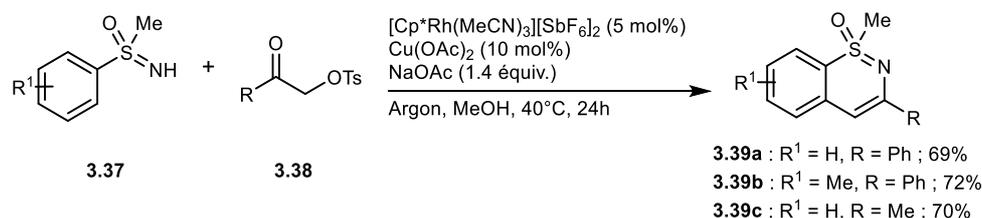


Schéma 3.16 : Utilisation de cétones pseudohalogénées pour la synthèse de 1,2-benzothiazines

En 2015, le groupe de Bolm a développé une nouvelle stratégie pour la synthèse de 1,2-benzothiazines *via* une activation catalytique d'un composé  $\alpha$ -diazocarbonyle.<sup>106</sup> Le composé diazo **3.41** peut être utilisé pour l'*ortho*-fonctionnalisation de *S*-aryl sulfoximine **3.40**, menant à l'intermédiaire **I** qui, après déshydratation permet d'obtenir la 1,2-benzothiazine **3.42** désirée (Schéma 3.17). Le catalyseur de rhodium a ainsi un double rôle, il permet la C-H insertion en *ortho* du groupe sulfoximine et la génération du carbène à partir de **3.41** par élimination de diazote. La stratégie utilisée permet de contrôler complètement la régiosélectivité de la réaction. Très récemment, une version énantiosélective de cette réaction a été développée simultanément par les groupes de Cramer et Li.<sup>107,108</sup> Ces méthodes reposent sur l'utilisation de catalyseurs de rhodium très encombrés et de très bons ratio énantiomériques, de l'ordre de 96:4 dans la plupart des cas, ont été obtenus.

<sup>105</sup> D.-G. Yu, F. de Azambuja, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2754.

<sup>106</sup> Y. Cheng, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12349.

<sup>107</sup> a) Y. Sun, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15539. b) M. Brauns, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8902.

<sup>108</sup> B. Shen, B. Wan, X. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15538.



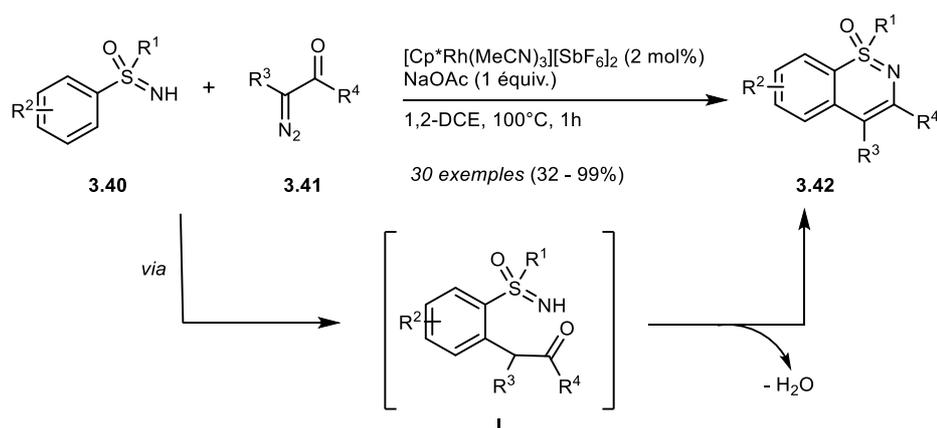


Schéma 3.17 : Synthèse régiosélective de 1,2-benzothiazines par activation de composés diazo

La même stratégie d'activation de composés diazocarbonylés a été employée par Lee *et al.* pour la synthèse de indolo-1,2-benzothiazines **3.45** à partir de 3-diazoindolin-2-imines **3.44** (Schéma 3.18).<sup>109</sup> Cette réaction mène à des composés tétracycliques inédits en une seule étape à partir de la sulfoximine **3.43** avec des bons voire d'excellents rendements. Comme précédemment, le catalyseur de rhodium permet la C-H fonctionnalisation de la partie aromatique de la sulfoximine **3.43** ainsi que la génération du carbène à partir des composés **3.44** par libération de diazote.

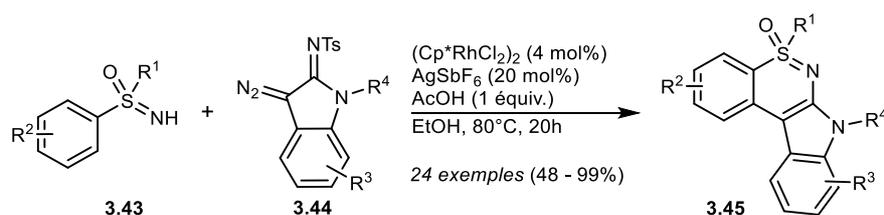


Schéma 3.18 : Synthèse de indolo-1,2-benzothiazines incluant un motif sulfoximine

En 2016, le même groupe a décrit la synthèse de 1,2-benzothiazines incluant les motifs sulfoximine, pyridine et carbonyle.<sup>110</sup> Les composés **3.48** désirés sont obtenus en une seule étape par une réaction domino de C-H activation/cyclisation/élimination à partir des *S*-aryl sulfoximines **3.46** et des pyridotriazoles **3.47** (Schéma 3.19).

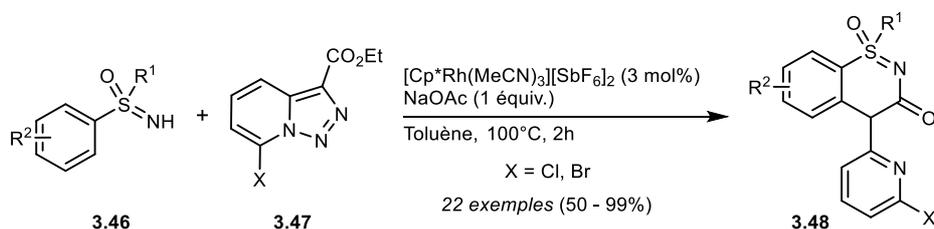


Schéma 3.19 : Synthèse de 1,2-benzothiazines à partir de sulfoximines et de pyridotriazoles

Plus récemment, Pawar *et al.* ont rapporté la C-H/N-H fonctionnalisation de sulfoximines à partir de  $\alpha$ -diazocarbonylés.<sup>111</sup> Cette méthodologie, bien que très proche de celle initialement développée par Bolm,<sup>106</sup> présente l'avantage d'employer un catalyseur d'iridium qui permet de réaliser la transformation à température ambiante,

<sup>109</sup> G. H. Ko, J.-Y. Son, H. Kim, C. Maeng, Y. Baek, B. Seo, K. Um, P. H. Lee, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3362.

<sup>110</sup> W. H. Jeon, J.-Y. Son, J. E. Kim, P. H. Lee, *Org. Lett.* **2016**, 18, 3498.

<sup>111</sup> Y. N. Aher, D. M. Lade, A. B. Pawar, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 6288.



menant à une plus grande tolérance de groupes fonctionnels.

En 2018, l'utilisation d'ylures de  $\alpha$ -carbonylsulfoxonium en alternative plus sûre et pratique aux composés  $\alpha$ -diazocarbonyles, employés dans les méthodes précédemment décrites, a été proposée par Zheng *et al.*<sup>112</sup> La synthèse régiosélective de 1,2-benzothiazines **3.51** par couplage et cyclisation de *S*-arylsulfoximines **3.49** avec les ylures de soufre **3.50** a ainsi été rapportée.

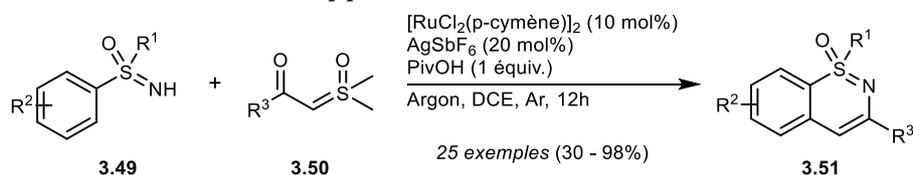


Schéma 3.20 : Synthèse de 1,2-benzothiazines par couplage entre sulfoximines et ylures de soufre

Enfin, une réaction cascade allylation/cyclisation oxydante à partir du carbonate d'allyle **3.53a** et de *S*-arylsulfoximines **3.52** a été développée par Bolm *et al.* (Schéma 3.21).<sup>113</sup>

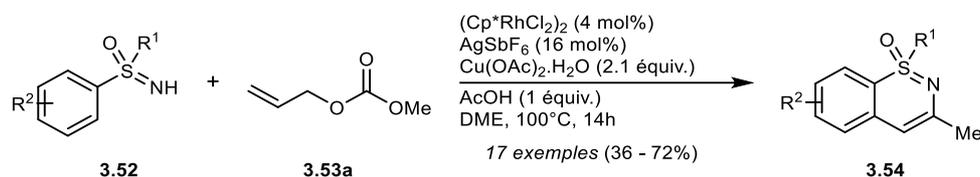


Schéma 3.21 : Synthèse de 1,2-benzothiazines par couplage entre les sulfoximines et le carbonate d'allyle **3.53a**

Bien qu'efficace et tolérante de nombreux groupes fonctionnels, cette réaction est limitée à l'utilisation du carbonate d'allyle **3.53a**, le couplage avec des carbonates d'allyles substitués étant resté infructueux.

### 3.1.3.3 Synthèse d'analogues de 1,2-benzisothiazoles incluant un motif sulfoximine

Ainsi qu'évoqué dans l'introduction de cette partie, les 1,2-benzisothiazoles possèdent également des propriétés intéressantes. Cependant, dans les méthodes précédemment décrites, ces composés hétérocycliques n'étaient obtenus qu'en co-produits<sup>102</sup> ou produits secondaires<sup>104</sup>. Très peu de travaux concernant la synthèse de 1,2-benzisothiazoles incluant un motif sulfoximine ont été rapportés jusqu'à présent, peut-être parce que ces composés présentent une relative instabilité, telle qu'évoquée par Harmata *et al.*<sup>102</sup>

<sup>112</sup> H. Xie, J. Lan, J. Gui, F. Chen, H. Jiang, W. Zeng, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3534.

<sup>113</sup> J. Wen, D. P. Tiwari, C. Bolm, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1706.



Les travaux préliminaires de Stoss et Satzinger ont permis de décrire une voie d'accès au composé **3.55a-b**<sup>114</sup> tandis que les travaux de Beck et Yahner permettent la synthèse du composé **3.56**<sup>115</sup> (Figure 3.2).

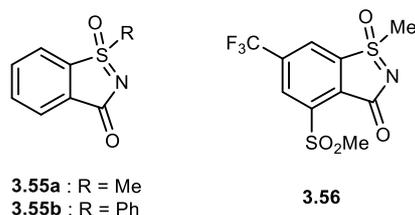


Figure 3.2 : 1,2-benzisothiazoles contenant un motif sulfoximine **3.54** et **3.55**

En 2002, Zlotin *et al.* ont décrit l'accès aux 1,2-benzisothiazoles **3.58** à partir des benzamides **3.57** (Schéma 3.22) en présence de dichlore et d'acide acétique.<sup>116</sup>

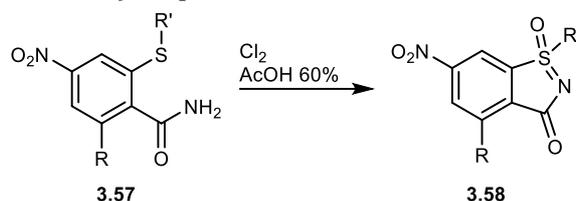


Schéma 3.22 : Synthèse de 1,2-benzisothiazoles à partir de benzamides

Il faut attendre 2016 pour qu'une méthode générale de synthèse de 1,2-benzisothiazoles incluant le motif sulfoximine soit développée. Inspirée par l'approche de Zlotin, Bolm *et al.* décrivent la synthèse des 1,2-benzisothiazoles **3.60** à partir des anilines **3.59** (Schéma 3.23).<sup>117</sup> La majorité des composés **3.60** sont cependant obtenus avec des rendements moyens.

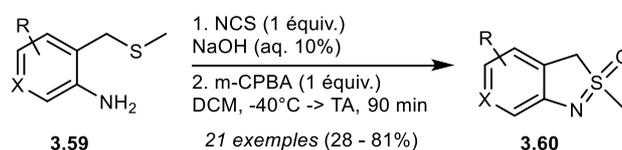


Schéma 3.23 : Synthèse de 1,2-benzisothiazoles à partir d'anilines

Enfin, en 2017, le groupe de Dong rapporte la synthèse des 1,2-benzisothiazoles **3.63** à partir des sulfoximines **3.61** (Schéma 3.24).<sup>118</sup> La réaction consiste en une *ortho*-oléfination *via* C-H activation catalysée au rhodium, suivi d'une cyclisation d'aza-Michael intramoléculaire.

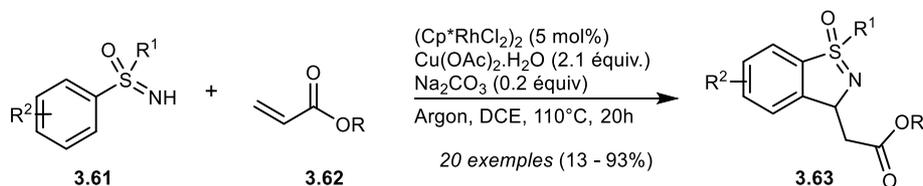


Schéma 3.24 : Synthèse régiosélective de 1,2-benzisothiazoles

<sup>114</sup> P. Stoss, G. Satzinger, *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 3855.

<sup>115</sup> J. R. Beck, J. A. Yahner, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2052.

<sup>116</sup> E. A. Serebryakov, S. G. Zlotin, *Russ. Chem. Bull.* **2002**, *51*, 1549.

<sup>117</sup> P. Lamers, L. Buglioni, S. Koschmieder, N. Chatain, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3649.

<sup>118</sup> Y. Li, L. Dong, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9983.

Il n'existe que deux travaux rapportant la synthèse de 1,2-benzoisothiazoles incluant un motif sulfoximine fluorée : la synthèse de sulfoximines cycliques au cours de l'étude de l'*ortho*-lithiation développée par notre équipe (Schéma 3.6) et la synthèse du réactif de trifluorométhylation électrophile proposé par Adachi et Ishihara (Figure 3.3).<sup>36</sup> La synthèse de ce réactif sera développée plus loin dans ce chapitre.

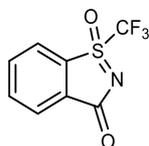


Figure 3.3 : Réactif de trifluorométhylation électrophile dit réactif d'Adachi

### 3.1.3.4 Conclusion

Au cours de la dernière décennie, de nombreux travaux ont été consacrés à la synthèse de benzothiazines et benzoisothiazoles incluant des motifs sulfoximines non fluorées. Il est important de noter que dans la grande majorité des cas, le partenaire de couplage a été choisi afin d'obtenir sélectivement le motif 1,2-benzothiazine ou le motif 1,2-benzoisothiazole. Seule la méthodologie décrite par Harmata *et al.* permet la synthèse concomitante des deux motifs mais mène à des régiosélectivités moyennes. Ainsi, nous souhaitons développer de nouvelles voies de synthèse pour accéder régiosélectivement à des analogues de 1,2-benzothiazine et 1,2-benzoisothiazole à partir des sulfoximines perfluorées.



## 3.2 Ortho-oléfination de sulfoximines perfluorées

Nous nous sommes ainsi intéressés dans un premier temps à l'introduction de systèmes  $\pi$  en *ortho* de la sulfoximine **3.10a** par couplage de Stille et de Suzuki-Miyaura, sans cyclisation intramolécule.

### 3.2.1 Bibliographie

Dans la partie bibliographique précédente, deux exemples d'*ortho*-oléfination de sulfoximines ont été décrits mais menaient aux composés cyclisés (Schéma 3.21 et Schéma 3.24). Cependant, dans le cas de l'étude de Bolm,<sup>113</sup> si l'allylation de type couplage de Mizoroki-Heck est catalysée au rhodium, la cyclisation est catalysée par l'acétate de cuivre. En effet, en absence de cuivre, on observe uniquement les produits d'*ortho*-oléfination **3.65a-c** de la sulfoximine (Schéma 3.25).

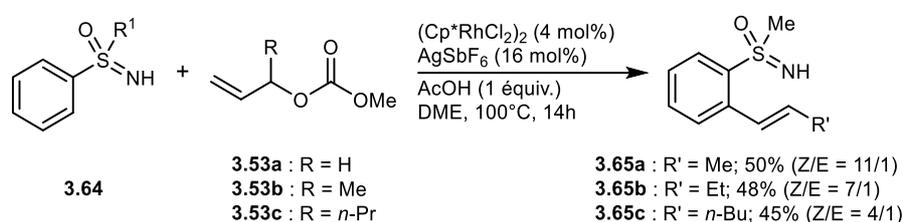


Schéma 3.25 : Ortho-oléfination de sulfoximines par couplage avec les carbonates d'allyles **3.53**

En 2014, l'*ortho*-oléfination sélective de sulfoximines *N*-protégées **3.66** en présence d'oléfines activées **3.67** par une réaction de couplage de Heck (Schéma 3.26) a également été rapportée par Bolm *et al.*<sup>119</sup>

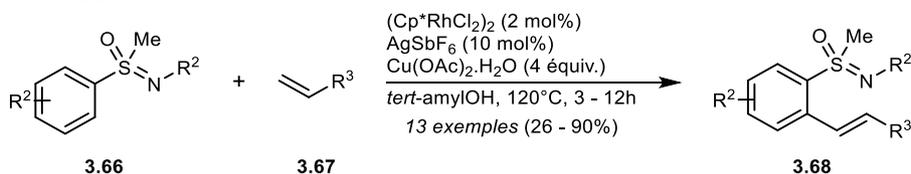


Schéma 3.26 : Ortho-oléfination de sulfoximines *N*-protégées

La présence d'un substituant sur l'atome d'azote prévient ici toute cyclisation et seuls les composés **3.68** sont obtenus.

Nous avons supposé que la faible nucléophilie de l'atome d'azote de la sulfoximine perfluorée permettrait d'éviter toute cyclisation et d'isoler le dérivé vinylique.

<sup>119</sup> K. Parthasarathy, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4896.

## 3.2.2 Résultats et discussion

### 3.2.2.1 Montée en échelle de la réaction d'ortho-lithiation

Le composé **3.10a** apparaissant comme le point de départ de la synthèse de sulfoximines perfluorées hautement fonctionnalisées, nous avons décidé de réaliser une montée en échelle de sa préparation. La réaction d'ortho-lithiation peut ainsi être réalisée à l'échelle de 10 grammes sans modification majeure des conditions réactionnelles décrites par notre équipe (Schéma 3.27).<sup>90</sup> Il est cependant important d'introduire l'iode à l'état solide afin d'éviter une dilution importante du milieu réactionnel.

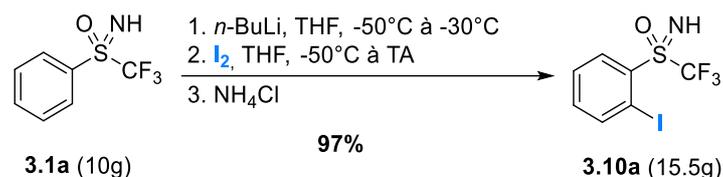


Schéma 3.27 : Synthèse multi-gramme de la sulfoximine ortho-iodée **3.10a**

### 3.2.2.2 Couplage de Stille

Nous avons commencé l'étude par le couplage de Stille entre le tributyl(vinyl)stannane **3.69a** et la sulfoximine **3.10a**. Le couplage a été réalisé dans les conditions décrites par Englert *et al.*,<sup>120</sup> en remplaçant le chauffage thermique par une activation par micro-ondes. En présence d'un excès de substrat **3.69a**, une conversion complète de la sulfoximine **3.10a** et la formation du produit **3.70a** désiré ont été observées (Schéma 3.28). Le produit est obtenu en mélange avec le composé *N*-stannylé **3.70a'**, composé majoritaire à l'issue de la réaction. Ce composé **3.70a'** a pu être isolé par chromatographie sur gel d'alumine ce qui a permis de confirmer sa structure. Après déprotection de **3.70a'** en présence de silice, **3.70a** est obtenu avec un rendement de 63%.

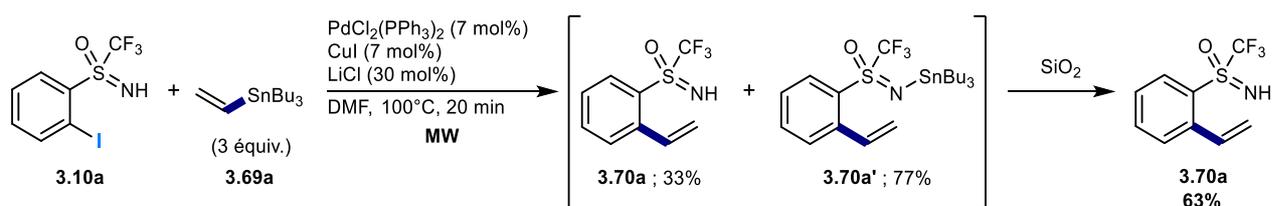


Schéma 3.28 : Premier essai de couplage de Stille

Quelques tributyl(vinyl)stannanes **3.69b-e** ont été engagés avec succès dans ces conditions réactionnelles délivrant les sulfoximines *ortho*-fonctionnalisées **3.70b-e** avec de bons rendements (Schéma 3.29).

<sup>120</sup> H. C. Englert, U. Gerlach, H. Goegelein, J. Hartung, H. Heitsch, D. Mania, S. Scheidler, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1085.



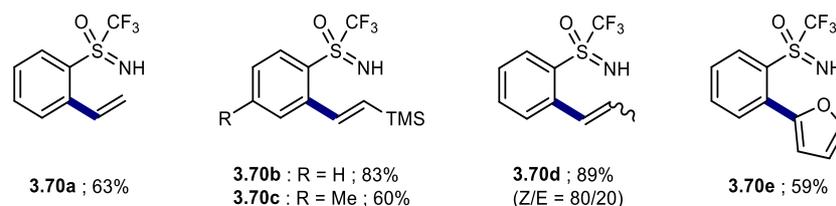


Schéma 3.29 : Exemplification du couplage de Stille

### 3.2.2.3 Couplage de Suzuki-Miyaura

Nous avons ensuite porté notre attention sur le couplage de Suzuki-Miyaura, qui offre plus d'opportunité de par le grand nombre de composés organoborés commercialement disponibles et permet d'éviter l'étape supplémentaire de déprotection.

Le vinyltrifluoroborate **3.71a** a été utilisé comme substrat modèle pour l'optimisation et différents catalyseurs et conditions expérimentales ont été testés afin de réaliser cette transformation. Le premier essai a été réalisé dans les conditions décrites par Molander en 2002.<sup>121</sup> Dans ces conditions, une faible conversion est observée et la sulfoximine **3.1a** est obtenue en mélange avec une très faible quantité du produit **3.70a** désiré (Tableau 3.1, entrée 1).

Tableau 3.1 : Optimisation du couplage de Suzuki-Miyaura

Entrée	X	Catalyseur	Solvant + H <sub>2</sub> O	Base	T°, durée	Cvs (%) <sup>a</sup>	Rdt (%) <sup>a</sup> ( <b>3.70a/3.1a</b> )
1	1.2	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	Toluène	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	70°C, 12h	20	2/11
2	2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	MeCN	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	120°C, 24h	98	10/21
3	1.2	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	THF	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	90°C, 48h	100	45/26
4 <sup>b</sup>	4	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1,4-dioxane	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	120°C, 0.75h	100	78/10
5	4	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1,4-dioxane	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	120°C, 18h	100	58/7

<sup>a</sup> Rendement déterminé par RMN <sup>19</sup>F avec PhOCF<sub>3</sub> en tant qu'étalon interne. <sup>b</sup> Chauffage par micro-ondes.

Les conditions réactionnelles décrites par Bolm *et al.* pour les sulfoximines non fluorées ont également été considérées.<sup>98</sup> Dans ces conditions, la conversion est quasi-complète mais mène à un mélange du produit désiré **3.70a** et de composés fluorés non

<sup>121</sup> a) S. Darses, G. Michaud, J.-P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875. b) G. A. Molander, B. W. Katona, F. Machrouhi, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8416.



identifiés (Tableau 3.1, entrée 2).

Les conditions rapportées par Grella *et al.* pour l'*ortho*-oléfination de sulfones et sulfonamides,<sup>122</sup> permettent la formation du composé **3.70a** désiré avec un rendement acceptable de 45% (Tableau 3.1, entrée 3). Au cours de cette expérience, nous avons observé également la formation inattendue du composé **3.72** (Figure 3.4), issu de l'homocouplage de la sulfoximine suivi d'une cyclisation intramoléculaire.

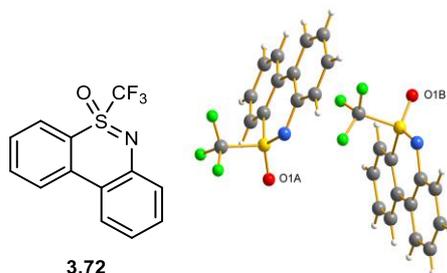


Figure 3.4 : Composé **3.72** et son analyse par rayon X

Enfin, une légère adaptation de ces conditions et une activation par micro-ondes permet une conversion complète et offre **3.70a** avec un très bon rendement de 78% (Tableau 3.1, entrée 4). Si la réaction est réalisée en conditions thermiques, sans activation par micro-ondes, le composé désiré est obtenu avec un rendement plus faible de 58% (Tableau 3.1, entrée 5).

Divers composés organoborés (trifluoroborates, esters et acides boroniques) ont été engagés dans les conditions optimales et une petite librairie de sulfoximines *ortho*-fonctionnalisées a été obtenues (Tableau 3.2).

De manière générale, l'emploi d'un ester ou d'un acide boronique en tant que partenaire de couplage mène à une légère baisse de rendement due à une augmentation de la quantité de dé-iodosulfoximine **3.1a**. Au contraire, les vinyltrifluoroborates sont particulièrement bien adaptés aux conditions réactionnelles et permettent d'obtenir de très bons voire d'excellents rendements.

<sup>122</sup> A. Szadkowska, K. Żukowska, A. E. Pazio, K. Woźniak, R. Kadyrov, K. Grella, *Organometallics* **2011**, *30*, 1130.

Tableau 3.2 : Exemplification du couplage de Suzuki-Miyaura

$$\text{3.10a : R = H}$$

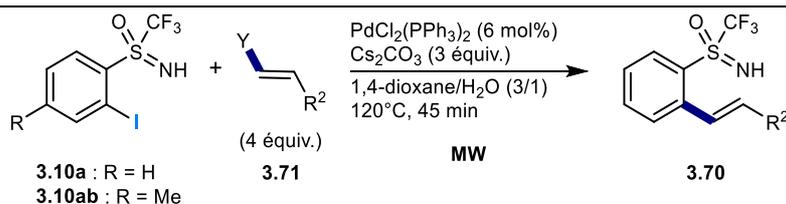
$$\text{3.10ab : R = Me}$$
  

$$\text{3.71 (4 equiv.)} \xrightarrow[\text{1,4-dioxane/H}_2\text{O (3/1)}]{\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2 \text{ (6 mol\%)} \text{ Cs}_2\text{CO}_3 \text{ (3 equiv.)}}$$
  

$$\text{MW}$$
  

$$\text{3.70}$$

Y	R <sup>2</sup>	Produit	Rendement
BF <sub>3</sub> K	-		<b>3.70a</b> 73%
BF <sub>3</sub> K	Me		<b>3.70d</b> 95%
BPin	<i>n</i> -Propyl		<b>3.70f</b> 56%
B(OH) <sub>2</sub>	Bn		<b>3.70g</b> 80%
BPin	Ph		<b>3.70h</b> 54%
BF <sub>3</sub> K	<i>p</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		<b>3.70i</b> 96%
BF <sub>3</sub> K	<i>p</i> -OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		<b>3.70j</b> 75%
B(OH) <sub>2</sub>	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		<b>3.70k</b> 45%



Y	R <sup>2</sup>	Produit	Rendement
B(OH) <sub>2</sub>	<i>p</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		<b>3.70l</b> 68%
B(OH) <sub>2</sub>	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		<b>3.70m</b> 77%
(HO) <sub>2</sub> B			<b>3.70n</b> 60%
BF <sub>3</sub> K	<i>p</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		<b>3.70o</b> 81%

La synthèse de **3.70a** a également été réalisée à l'échelle du gramme dans les conditions optimales ainsi que dans les conditions thermiques (Tableau 3.1, entrée 5). Les deux protocoles ont permis d'isoler la sulfoximine désirée avec des rendements similaires autour de 60% (Schéma 3.30).

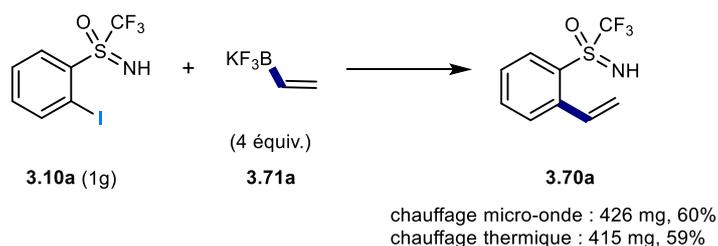


Schéma 3.30 : Synthèse de **3.70a** à l'échelle du gramme

Enfin, il est important de souligner qu'aucun produit de cyclisation n'a été obtenu à l'issue des couplages de Stille et de Suzuki et que les produits isolés sont parfaitement stables sur la paillasse. Quelques expériences de cyclisation en présence de palladium, de cuivre de sels d'argent ou de fer, pour activer la double liaison carbone-carbone, ont été tentées mais n'ont pas permis d'obtenir les composés cyclisés correspondants. Nous avons donc envisagé une autre voie d'accès aux 1,2-benzothiazines à partir des composés **3.70** obtenus.

### 3.2.3 Synthèse d'un analogue de 1,2-benzothiazine

Afin de préparer des analogues de 1,2-benzothiazines à partir des composés **3.70** obtenus, nous avons décidé de procéder en deux étapes : une *N*-fonctionnalisation suivie d'une métathèse cyclisante.

Les procédures mises au point pour la *N*-alcénylation et *N*-alcynylation de sulfoximines (paragraphe 3.1.1) ont été appliquées avec succès au composé **3.70a** permettant d'accéder aux composés **3.73** et **3.74a-b** avec de bons rendements. Deux types de catalyseurs ont été ensuite utilisés pour la réaction de métathèse croisée : le catalyseur de Hoveyda-Grubbs (H-G) <sup>123</sup> et le catalyseur M73-SIPr développé par Mauduit *et al.*<sup>124</sup> (Figure 3.5).

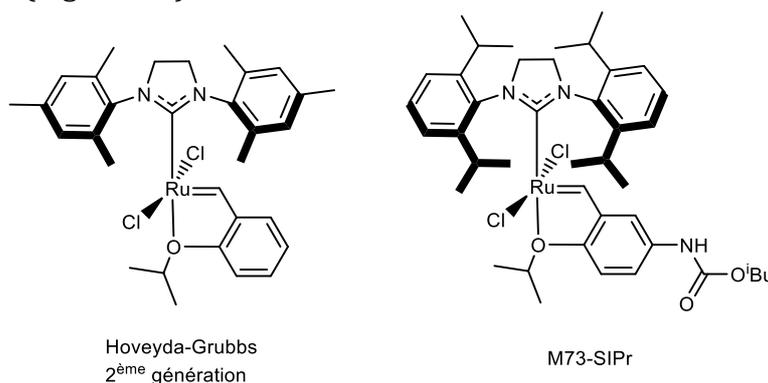


Figure 3.5 : Catalyseurs de métathèse croisée utilisés

Si la 1,2-benzothiazine **3.75** issue de la *N*-alcényle sulfoximine **3.73**, a été obtenu avec d'excellents rendements avec les deux catalyseurs employés, les composés **3.74a-b** n'ont pas réagi au cours de la métathèse croisée, dans toutes les conditions testées.

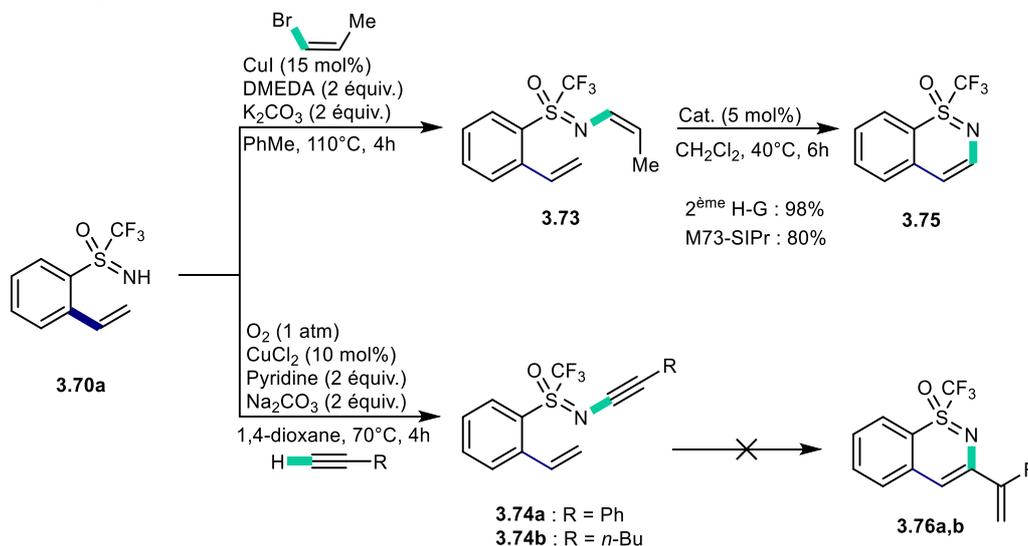


Schéma 3.31 : Synthèse de 1,2-benzothiazines par métathèse croisée

<sup>123</sup> a) A. H. Hoveyda, A. R. Zhugralin, *Nature* **2007**, *450*, 243. b) A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360.

<sup>124</sup> a) H. Clavier, F. Caijo, E. Borré, D. Rix, F. Boeda, S. P. Nolan, M. Mauduit, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4254. b) D. J. Nelson, P. Queval, M. Rouen, M. Magrez, L. Toupet, F. Caijo, E. Borré, I. Laurent, C. Crévisy, O. Baslé, M. Mauduit, J. M. Percy, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 259. c) A. Doppio, F. Caijo, F. Tripoteau, S. Bompard, C. Crévisy, M. Mauduit, *Top. Catal.* **2014**, *57*, 1351.

Si jusqu'à présent, les composés **3.74a-b** sont inertes à la réaction de métathèse, une synthèse générale d'analogues de benzothiazines reste hautement désirable.

### 3.2.4 Conclusion

Au cours de ces travaux, nous avons mis au point un protocole d'*ortho*-oléfination de sulfoximines perfluorées efficaces, *via* des réactions de couplages de Stille et de Suzuki-Miyaura. Ainsi que nous l'avions supposé, la nucléophilie réduite de l'atome d'azote prévient toute hydroamination intramoléculaire au cours du couplage, permettant d'isoler les composés non-cyclisés avec de très bons rendements. Nous avons développé une collaboration avec l'équipe de Jérôme Hannedouche (ICMMO) afin de réaliser une réaction d'hydroamination catalysée au fer sur ces composés. Cependant, jusqu'à présent, toute tentative d'activation de la double liaison carbone-carbone s'est soldée par un échec. Finalement, la 1,2-benzothiazine **3.75** incluant un motif sulfoximine perfluorée a été synthétisé, *via* une fonctionnalisation de l'atome d'azote suivie d'une réaction de métathèse cyclisante, mais une méthode générale d'accès aux motifs benzothiazine et benzoisothiazole restait encore hautement désirable.



### 3.3 Synthèse divergente de benzothiazines et benzoisothiazoles

Inspirés par les travaux de Harmata *et al.* sur la synthèse concomitante d'analogues de benzothiazines et de benzoisothiazoles,<sup>102</sup> nous avons planifié une nouvelle voie d'accès aux 1,2-benzothiazines et 1,2-benzoisothiazoles incluant un groupe sulfoximine perfluorée.

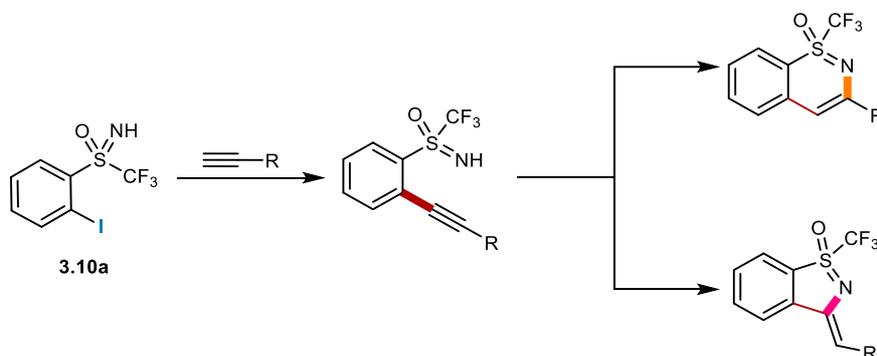


Schéma 3.32 : Stratégie pour la synthèse divergente de benzothiazines et benzoisothiazoles

Cette stratégie se divise en deux étapes, tout d'abord un couplage de Sonogashira entre la sulfoximine **3.10a** et divers alcynes puis une réaction d'hydroamination régiosélective pour former l'un ou l'autre motif (Schéma 3.32).

#### 3.3.1 *Ortho*-alcynylation de sulfoximines perfluorées

##### 3.3.1.1 Bibliographie

L'*ortho*-alcynylation de sulfoximines non fluorées a été décrite à plusieurs reprises pour la synthèse d'analogues de benzothiazines ou de benzoisothiazoles (travaux de Harmata, Bolm, et Prabhu, paragraphe 3.1.3.2). Seuls deux exemples d'*ortho*-alcynylation non-cyclisante ont été rapportés dans la littérature à ce jour.

En 2017, Bolm *et al.* ont décrit un couplage de Sonogashira entre la sulfoximine *N*-acétylée *ortho*-iodée **3.12a'** ou *ortho*-bromée **3.12b'** et un alcyne **3.77** (Schéma 3.33).<sup>98</sup> La présence d'un groupe protecteur sur l'atome d'azote prévient toute cyclisation intramoléculeuse au cours du couplage.

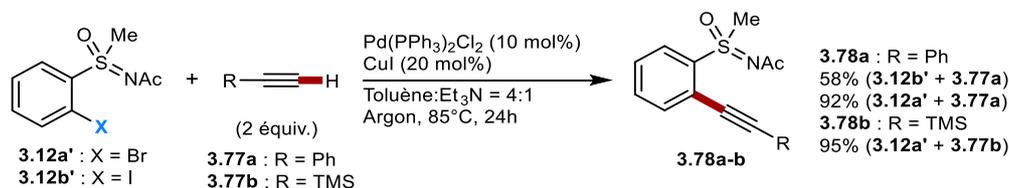


Schéma 3.33 : Couplage de Sonogashira avec une sulfoximine protégée

Une *ortho*-alcynylation par C-H activation de *N*-méthyl sulfoximines **3.79** en présence de bromoéthynyl(triisopropyl)silane **3.80** a été rapporté par l'équipe de Wang en 2018 (Schéma 3.34).<sup>125</sup> Les conditions réactionnelles tolèrent un grand nombre de

<sup>125</sup> T. Wang, Y.-N. Wang, R. Wang, X.-S. Wang, *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2449.



groupes fonctionnels (nitro, éthers, halogènes, esters). Encore une fois, la présence d'un substituant méthyle sur l'atome d'azote permet d'éviter toute cyclisation au cours du couplage.

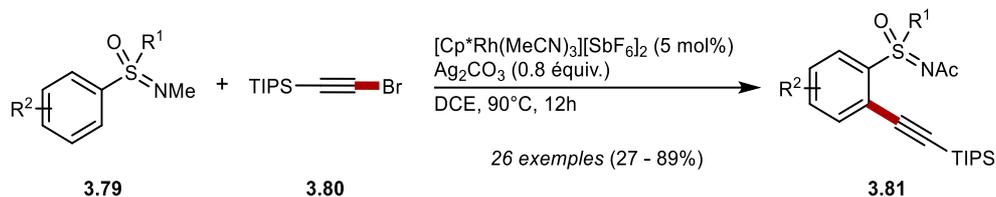


Schéma 3.34 : Ortho-alcynylation de N-méthyl sulfoximines

### 3.3.1.2 Résultats et discussion

Afin de mettre en application notre stratégie pour la synthèse divergente et régiosélective de 1,2-benzothiazines et 1,2-benzoisothiazoles, il était primordial que les composés obtenus à l'issue du couplage de Sonogashira ne soient par cyclisés. Les conditions réactionnelles ont donc été mises au point en respectant cet objectif.

En s'appuyant sur les travaux de Chen *et al.*,<sup>126</sup> nous avons tout d'abord tenté le couplage de Sonogashira entre la sulfoximine *ortho*-iodée **3.10a** et le 1-hexyne **3.82a** sous activation par micro-ondes en présence de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et CuI en tant que catalyseurs, et de triéthylamine en tant que base, dans le DMF (Tableau 3.3, entrée 1). La sulfoximine désirée **3.83a** a été obtenue avec un rendement très modeste de 9% et les produits cyclisés **3.84a** et **3.85a** n'ont pas été observés à l'issue du couplage.

Il est très vite apparu au cours de l'optimisation que plusieurs temps d'attente sont nécessaires au bon déroulement de la réaction. En effet, après ajout du catalyseur de palladium, il est essentiel d'attendre une vingtaine de minutes pour que la solution soit bien homogène. De même après ajout de CuI, on observe un changement de couleur de la solution, de jaune à vert clair, en une vingtaine de minutes. Il est important de respecter ces temps d'attente afin d'obtenir un brut réactionnel propre sans sous-produits fluorés indéterminés, sans que cette observation ne puisse être rationalisée.

Une augmentation de la charge catalytique en palladium mène à une légère augmentation du rendement (Tableau 3.3, entrées 2 et 3).

Les températures d'ébullition du 1-hexyne et de la triéthylamine étant inférieures à 100°C, température de la réaction, il était probable qu'une partie de ces réactifs passe sous forme vapeur et ne soit plus engagé dans la réaction. De plus, une partie de l'alcyne étant consommée par une réaction d'homocouplage, nous avons décidé d'augmenter les quantités d'alcyne et de base. Ainsi, lorsque le 1-hexyne **3.82a** et la triéthylamine sont introduits en large excès, la sulfoximine *ortho*-fonctionnalisée **3.83a** est obtenue avec un rendement de 63% sans produit secondaire (Tableau 3.3, entrée 4).

<sup>126</sup> H. Huang, H. Liu, H. Jiang, K. Chen, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6037.



Tableau 3.3 : Optimisation du couplage de Sonogashira

Entrée	[Pd]	w	x	y	z	Ratio			Rdt <sup>a</sup> 3.83a
						3.83a	3.84a	3.85a	
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	5	5	2.5	100	0	0	9%
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	10	10	2.5	100	0	0	14%
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	15	10	2.5	100	0	0	16%
4	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	10	10	2.5	100	0	0	63%
5	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	10	10	5	96	4	0	44%
6	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	10	10	10	90	7	3	42%
7 <sup>b</sup>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	1	5	-	-	-	-	-	Traces
8	Pd(OAc) <sub>2</sub>	10	10	10	2.5	77	23	0	26%
9	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	10	10	-	2.5	-	-	-	Traces
10	Pd(MeCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	10	10	2.5	79	21	0	20%
11	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	10	10	-	2.5	94	3	3	59%
12 <sup>c</sup>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	10	10	2.5	64	36	0	11%

<sup>a</sup> Rendement déterminé par RMN <sup>19</sup>F avec PhOCF<sub>3</sub> en tant qu'étalon interne. <sup>b</sup> 1.5 équiv. de Bu<sub>4</sub>NOAc est utilisé, sans Et<sub>3</sub>N. <sup>c</sup> Conditions thermiques : 100°C pendant 18h en tube scellé.

Une augmentation de la charge catalytique en cuivre mène à une baisse significative de rendement et à l'apparition du produit de cyclisation **3.84a** (Tableau 3.3, entrées 5 et 6). Afin d'éviter toute cyclisation due au cuivre, une réaction de couplage sans ligand, sans cuivre et sans amine, décrite par Verkade *et al.*,<sup>127</sup> a été testée mais le produit désiré n'a pas été obtenu (Tableau 3.3, entrée 7).

Enfin, plusieurs catalyseurs à base de palladium ont été testés et le Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> s'est avéré être le plus adapté à la réaction (Tableau 3.3, entrées 8-10).

Le couplage a été également testé en conditions thermiques. Le produit désiré est obtenu mais avec un très faible rendement de 11% (Tableau 3.3, entrée 11).

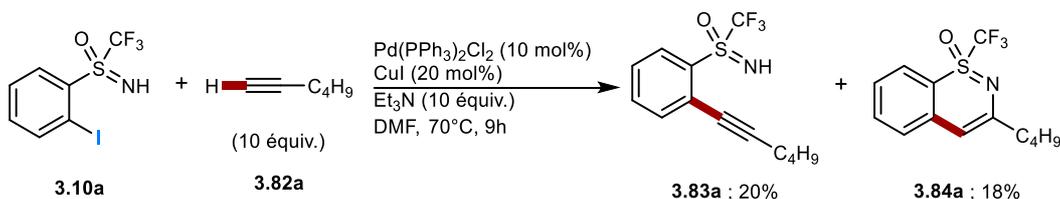
A titre de comparaison, les conditions rapportées par Harmata<sup>102</sup> et Bolm<sup>98</sup> ont été appliquées à nos sulfoximines perfluorées (Schéma 3.35). Dans ces conditions, le produit désiré **3.83a** est obtenu un faible rendement de 20% ou n'est pas obtenu. Ces expériences permettent de souligner le changement important de réactivité entre les sulfoximines

<sup>127</sup> S. Urgaonkar, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5752.



fluorées et non fluorées.

Dans les conditions décrites par Harmata :



Dans les conditions décrites par Bolm :

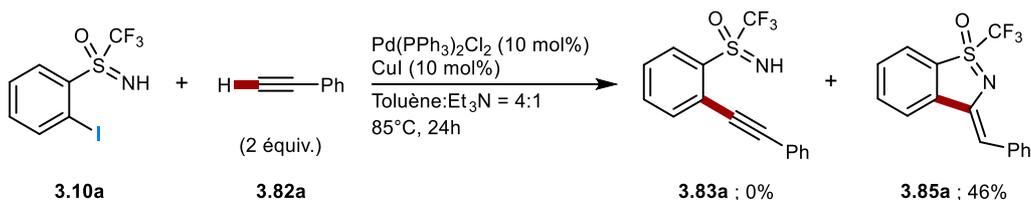
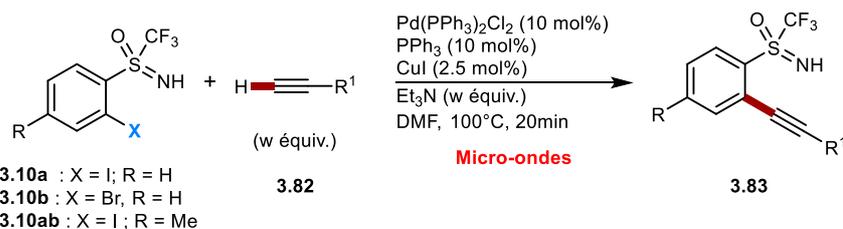


Schéma 3.35 : Couplage de Sonogashira dans les conditions décrites par Harmata et Bolm

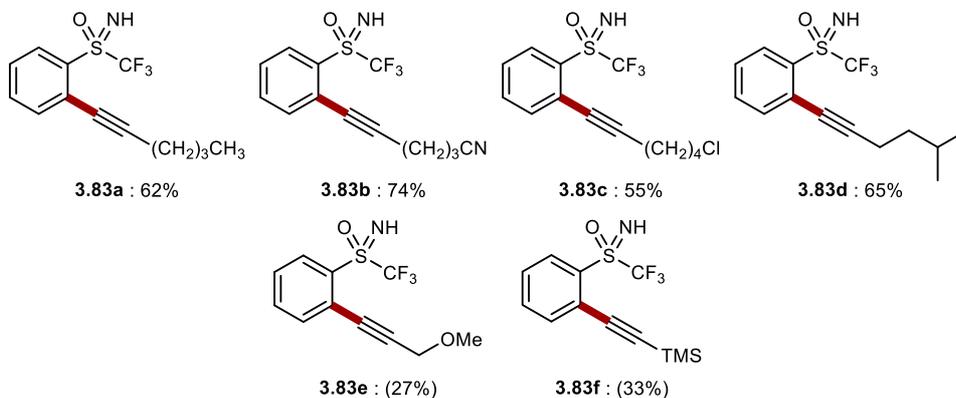
Les conditions optimales de couplage sont compatibles avec un ensemble d'alcynes aliphatiques délivrant les molécules désirées **3.83a-f** avec de bons rendements dans la majorité des cas (Schéma 3.36). Si dix équivalents d'alcyne et de triéthylamine sont nécessaires pour les alcynes dont la température d'ébullition est inférieure à 100°C, quatre équivalents sont suffisants pour les alcynes dont la température d'ébullition est supérieure à 100°C.

La réaction tolère divers groupes fonctionnels : nitrile (**3.83b**), halogène (**3.83c,k**) ou encore éther (**3.83e,j**). Malheureusement, le triméthylsilylacétylène **3.82f** ne permet d'accéder au produit désiré **3.83f** qu'avec un faible rendement de 33%.

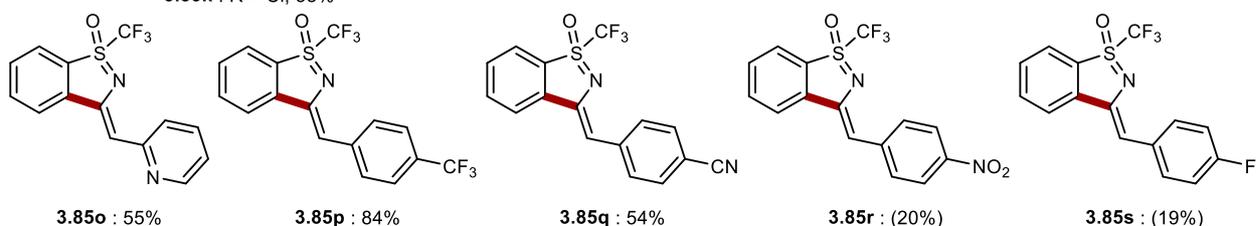
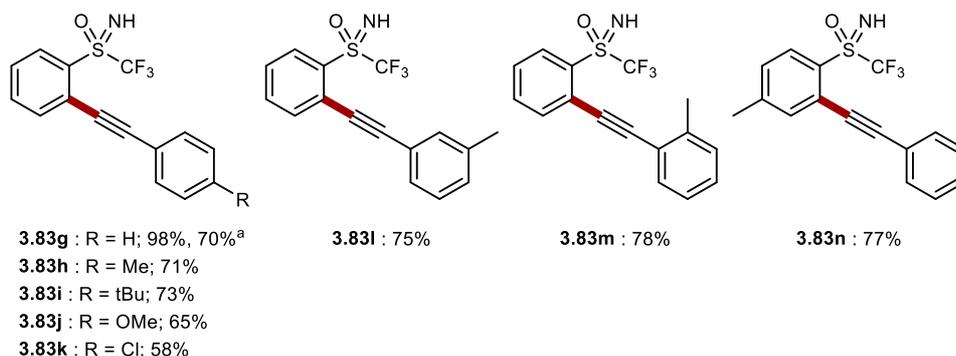
Les conditions réactionnelles sont également compatibles avec l'introduction d'alcynes aromatiques. Les sulfoxymines *ortho*-fonctionnalisées **3.83g-m** sont obtenues avec de bons voire d'excellents rendements, compris entre 58 et 98%. Une légère baisse de rendement est observée pour **3.83k** suite à un homocouplage de l'alcyne **3.82k** important, favorisé par la présence de l'atome de chlore. La *S*-tolyl-sulfoxyimine **3.10ab** réagit également bien dans les conditions optimales et permet d'obtenir la sulfoxyimine **3.83n** avec un bon rendement de 77%.



## Alcynes aliphatiques :



## Alcynes aromatiques :



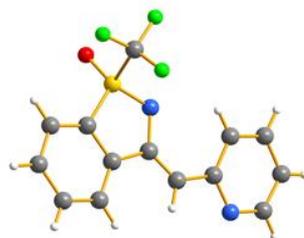
<sup>a</sup> **3.83g** est obtenu à partir de la sulfoximine **3.10b**. Les rendements RMN sont indiqués entre parenthèses.

Schéma 3.36 : Exemplification du couplage de Sonogashira

Les alcynes aromatiques portant un groupe électroattracteur sont également compatibles avec les conditions réactionnelles mais ne permettent pas d'obtenir les sulfoximines **3.83** désirées. En effet, les 1,2-benzothiazoles **3.85p-s** sont directement obtenus comme seuls produits à l'issue du couplage de Sonogashira. De même, la présence d'un hétéroatome dans le cycle aromatique n'est pas nuisible au rendement, le produit non cyclisé **3.83o** est obtenu à l'issue du couplage mais toute tentative de purification a menée à l'obtention du produit **3.85n** avec un rendement modeste de 55%.

Il est important de souligner que si le déplacement chimique en RMN du fluor est révélateur de la cyclisation (déplacement chimique de l'ordre d'environ 1 ppm), une

analyse par diffraction aux rayons X a permis de confirmer la structure de **3.85o** (Figure 3.6) et de déduire les structures de **3.85p-s**.



**3.85o**

Figure 3.6 : Structure cristallographique de **3.85o**

### 3.3.1.3 Conclusion

Les conditions réactionnelles ont permis de synthétiser une librairie de sulfoximines *ortho*-fonctionnalisées non cyclisées et stables plusieurs semaines au réfrigérateur. Cependant, si l'alcyne aromatique est porteur d'un groupe électro-attracteur, les analogues de 1,2-benzothiazoles sont obtenus, démontrant la capacité de nos molécules à cycliser dans certaines conditions.

## 3.3.2 Synthèse divergente de benzothiazines et benzothiazoles

### 3.3.2.1 Bibliographie

Une iodo-cyclisation de sulfoximine a été rapporté en 2016 par Bolm *et al.* en présence de PIDA et de iodure de potassium.<sup>128</sup> Il s'agit du seul exemple de cyclisation d'un groupe sulfoximine sur une double liaison carbone-carbone.

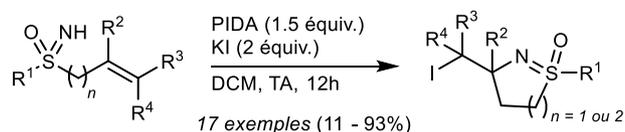


Schéma 3.37 : Iodocyclisation de sulfoximines non fluorées

Nous avons donc étendu la bibliographie à la synthèse de benzosultames *i.e.* la cyclisation de sulfonamides sur des triples liaisons carbone-carbone. Ce type de réaction est souvent catalysée par des sels d'argent. Ainsi,  $\text{AgSbF}_6$  a été plusieurs fois employé en tant que catalyseur pour ce type de transformation<sup>129, 130</sup> et le nitrate d'argent a également été utilisé par Rao, Pal *et al.* pour la cyclisation intramoléculaire d'*ortho*-alcynyl benzènesulfonamides **3.86**.<sup>131</sup>

<sup>128</sup> H. Wang, M. Frings, C. Bolm, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2431.

<sup>129</sup> D. K. Barange, T. C. Nishad, N. K. Swamy, V. Bandameedi, D. Kumar, B. R. Sreekanth, K. Vyas, M. Pal, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8547.

<sup>130</sup> B. M. Rao, J. S. Yadav, B. Sridhar, B. V. S. Reddy, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 5163.

<sup>131</sup> D. Rambabu, P. V. N. S. Murthy, K. R. S. Prasad, A. Kandale, G. S. Deora, M. V. B. Rao, M. Pal, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6577.



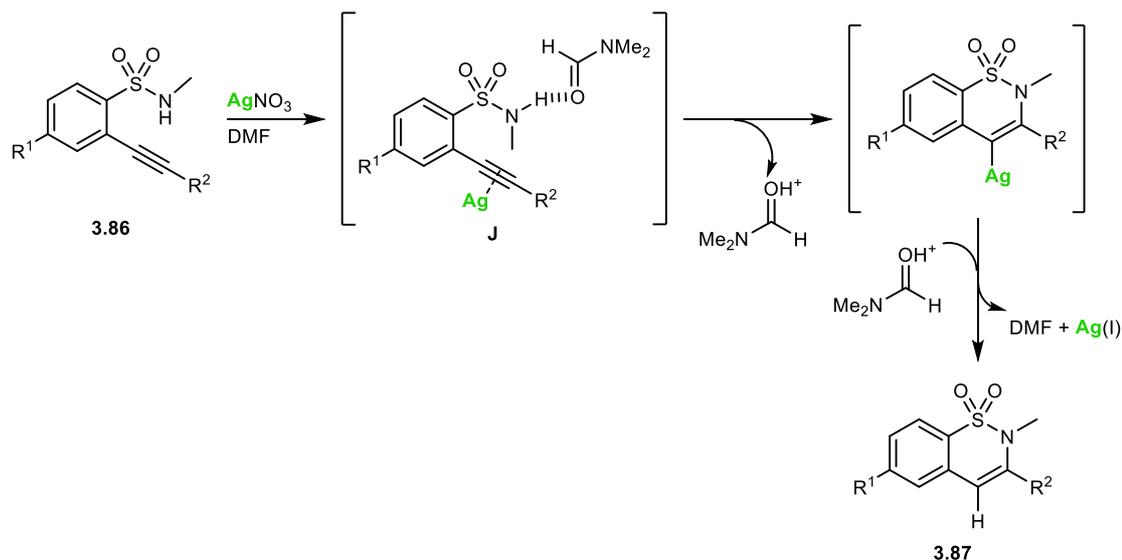


Schéma 3.38 : Mécanisme de la formation des benzosultames 3.87

Seul le cycle à six chaînons est obtenu au cours de cette étude et les auteurs supposent que la longueur de la liaison S-N favoriserait la cyclisation 6-*endo*-dig. Par ailleurs, ils proposent un mécanisme *via* l'intermédiaire **J** issu d'une activation de la triple liaison carbone-carbone par le sel d'argent et une activation du groupe sulfonamide par création de liaison hydrogène avec le DMF (Schéma 3.38).

En 2015, Mondal *et al.* ont rapporté une synthèse de benzosultames proche des travaux de Harmata *via* un couplage de Sonogashira directement suivi d'une cyclisation (Schéma 3.39).<sup>132</sup>

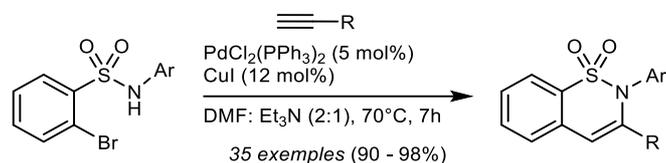


Schéma 3.39 : Synthèse monotope de benzosultames via un couplage de Sonogashira

Les auteurs font l'hypothèse d'une activation de la triple liaison par le cuivre au cours du couplage menant à la cyclisation 6-*endo*-dig uniquement. Afin d'expliquer la régiosélectivité observée, les énergies des états de transition ont été déterminées par calculs DFT démontrant une énergie plus faible pour l'état de transition 6-*endo*-dig par rapport à l'état de transition 5-*exo*-dig.

### 3.3.2.2 Mise au point des conditions de cyclisation régiosélective

Au cours de l'optimisation du couplage de Sonogashira, nous avons mis en évidence le fait qu'une augmentation de la quantité catalytique de cuivre menait à l'obtention de produits de cyclisation (Tableau 3.3, entrées 5 et 6). Nous avons également constaté que l'utilisation de CDCl<sub>3</sub> en tant que solvant pour les analyses RMN induisait une cyclisation 6-*endo*-dig des composés, probablement due à l'acidité du solvant. Ces

<sup>132</sup> S. Debnath, S. Mondal, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3940.



résultats et ceux de la bibliographie nous ont conduit à supposer qu'un acide de Lewis ou de Brønsted pourrait catalyser la cyclisation et que dans les bonnes conditions, une cyclisation régiosélective pourrait être obtenue. Le composé **3.83g** a été choisi comme substrat modèle et un ensemble d'acides a été testé pour l'optimisation de l'étape de cyclisation (Tableau 3.4).

Afin d'écartier tout doute quant à la structure des composés **3.84g** et **3.85g**, une analyse par rayon X a été effectuée permettant de confirmer leurs structures (Figure 3.7).

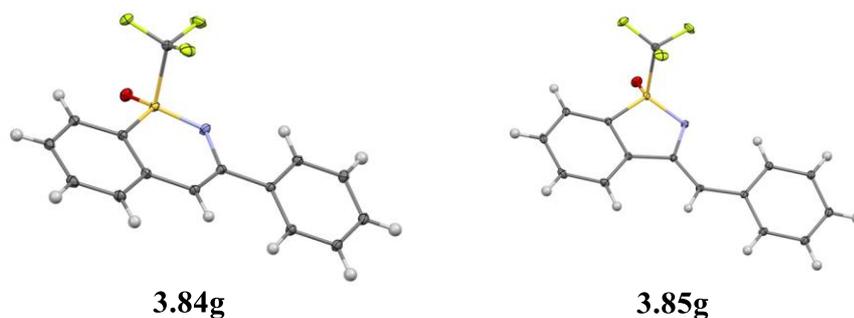
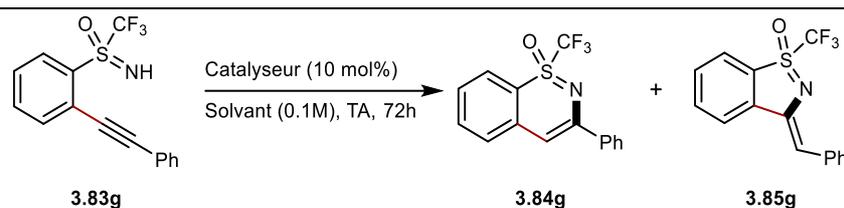


Figure 3.7 : Structures cristallographiques de **3.84g** et **3.85g**

Dans un premier temps, quelques acides de Brønsted ont été testés dans le toluène (Tableau 3.4, entrées 1-4). Très rapidement, il est apparu que ce type d'acide favorise la cyclisation 6-*endo*-dig. Le meilleur compromis régiosélectivité/rendement est obtenu avec l'acide triflique qui permet d'obtenir une sélectivité de 88% en faveur de **3.84g** et un rendement de 78% (Tableau 3.4, entrée 4). L'acide triflique étant insoluble dans le toluène, plusieurs solvants ont ensuite été testés. Les solvants chlorés n'ont permis d'améliorer ni le rendement ni la sélectivité de la cyclisation (Tableau 3.4, entrée 5-8). Le DMF, le méthanol, l'acétonitrile et le THF ont également été essayés (Tableau 3.4, entrée 8-11) et seul l'acétonitrile permet d'améliorer légèrement la sélectivité mais la conversion et le rendement chutent.

Tableau 3.4 : Optimisation de l'étape de cyclisation



Entrée	Catalyseur (10 mol%)	Solvant	Cvs <sup>a</sup>	Ratio <b>3.84g:3.85g<sup>a</sup></b>	Rdt <sup>b</sup>
<b><i>Acides de Brønsted</i></b>					
1	CH <sub>3</sub> COOH	Toluène	45	60:40	9%
2	CF <sub>3</sub> COOH	Toluène	100	80:20	51%
3	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Toluène	100	84:16	48%
4	<b>HOTf</b>	<b>Toluène</b>	<b>100</b>	<b>88:12</b>	<b>78%</b>
5	HOTf	DCM	85	77:23	48%
6	HOTf	DCE	100	72:28	40%
7	HOTf	Chlorobenzène	100	78:22	14%
8	HOTf	DMF	93	71:29	25%
9	HOTf	MeOH	89	71:29	48%
10	HOTf	MeCN	57	90:10	23%
11	HOTf	THF	79	74:26	35%
<b><i>Acides de Lewis</i></b>					
12	CuI	Toluène	79	71:29	32%
13	Cu(OTf) <sub>2</sub>	Toluène	59	61:39	11%
14	FeCl <sub>3</sub>	Toluène	60	76:24	13%
15	AlCl <sub>3</sub>	Toluène	100	75:25	41%
16	ZnCl <sub>2</sub>	Toluène	92	91:9	55%
17	BF <sub>3</sub> ·OEt	Toluène	97	84:16	32%
18	Bi(OTf) <sub>3</sub>	Toluène	51	100:0	4%
19	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Toluène	77	24:76	9%
20	AgSbF <sub>6</sub>	Toluène	100	52:48	35%
21	AgNTf <sub>2</sub>	Toluène	100	48:52	33%
22	AgOTf	Toluène	100	44:56	43%
23	AgO <sub>2</sub> CCF <sub>3</sub>	Toluène	100	27:73	52%
24 <sup>b</sup>	AuClPPh <sub>3</sub>	Toluène	48	50:50	5%

Entrée	Catalyseur (10 mol%)	Solvant	Cvs <sup>a</sup>	Ratio	Rdt <sup>b</sup>
				<b>3.84g:3.85g<sup>a</sup></b>	
25	CuI	DMF	47	39:61	4%
26	Cu(OTf) <sub>2</sub>	DMF	27	30:70	3%
27	FeCl <sub>3</sub>	DMF	24	26:74	4%
28	AlCl <sub>3</sub>	DMF	25	22:78	4%
29	ZnCl <sub>2</sub>	DMF	49	37:63	3%
30	Bi(OTf) <sub>3</sub>	DMF	42	67:33	4%
31	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	DMF	96	2:98	45%
32	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	DMF	98	27:73	27%
33	Pd(OAc) <sub>2</sub>	DMF	90	39:61	18%
34	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMF	48	26:74	9%
35 <sup>b</sup>	AuClPPh <sub>3</sub>	DMF	22	24:76	4%
36	AgSbF <sub>6</sub>	DMF	100	58:42	40%
37	AgNTf <sub>2</sub>	DMF	100	26:74	50%
38	AgOTf	DMF	100	27:73	42%
39	AgNO <sub>3</sub>	DMF	96	17:83	54%
40	AgF	DMF	97	10:90	48%
41	AgBF <sub>4</sub>	DMF	96	20:80	46%
42	AgOAc	DMF	97	12:88	51%
<b>43</b>	<b>AgO<sub>2</sub>CCF<sub>3</sub></b>	<b>DMF</b>	<b>97</b>	<b>11:89</b>	<b>65%</b>
44	AgO <sub>2</sub> CCF <sub>3</sub>	MeCN	89	19:81	38%
45	AgO <sub>2</sub> CCF <sub>3</sub>	MeOH	98	40:60	31%
46	AgO <sub>2</sub> CCF <sub>3</sub>	THF	97	20:80	49%
47	AgO <sub>2</sub> CCF <sub>3</sub>	DCM	100	30:70	40%
48	AgO <sub>2</sub> CCF <sub>3</sub>	Toluène	100	27:73	52%

<sup>a</sup> Conversion et ratio déterminés par RMN <sup>19</sup>F du brut réactionnel. <sup>b</sup> Rendement du produit majoritaire, déterminé par RMN <sup>19</sup>F avec le PhOCF<sub>3</sub> en tant qu'étalon interne. <sup>c</sup> Catalyseur introduit en 5 mol% au lieu de 10 mol%.

Dans un second temps, un ensemble d'acides de Lewis a été testé afin d'activer la triple liaison carbone-carbone. En se basant sur les observations réalisées au cours de l'optimisation, deux catalyseurs de cuivre ont été testés : CuI et Cu(OTf)<sub>2</sub> (Tableau 3.4, entrées 12 et 13). Ces catalyseurs dans le toluène ne permettent qu'une régiosélectivité médiocre en faveur du cycle à six chaînons et des rendements passables. D'autres acides



de Lewis communs ont été testés dans le toluène (Tableau 3.4, entrées 14-18). Le triflate de bismuth permet d'obtenir uniquement le composé **3.84g** avec un rendement très faible (Tableau 3.4, entrée 18), et une excellente sélectivité en faveur de la cyclisation 6-*endo*-dig est obtenue avec le chlorure de zinc mais le rendement reste moyen (Tableau 3.4, entrée 16). Le Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> dans le toluène permet de favoriser la cyclisation 5-*exo*-dig, mais avec un faible rendement (Tableau 3.4, entrée 19). Des sels d'argent ont ensuite été engagés dans la réaction. Si AgSbF<sub>6</sub>, AgNTf<sub>2</sub> et AgOTf dans le toluène ne permettent pas de favoriser ni l'un ni l'autre mode de cyclisation, le trifluoroacétate d'argent permet d'obtenir **3.85g**, issu de la cyclisation 5-*exo*-dig, avec une sélectivité correcte et un bon rendement de 52% (Tableau 3.4, entrée 23). Les catalyseurs à base d'or étant également connu pour être de bons activateurs de triple liaison carbone-carbone,<sup>133</sup> AuPPh<sub>3</sub>Cl a également été testé dans le toluène mais aucune sélectivité n'a été observée. Le toluène a ensuite été remplacé par le DMF afin d'améliorer la sélectivité de la cyclisation. Etonnamment, son utilisation permet de favoriser la cyclisation 5-*exo*-dig peu importe l'acide de Lewis introduit (Tableau 3.4, entrées 25-43).

Le meilleur compromis régiosélectivité/rendement est obtenu avec le trifluoroacétate d'argent qui permet d'obtenir une sélectivité de 89% en faveur de **3.85g** et un rendement de 65% (Tableau 3.4, entrée 43). L'influence du solvant a ensuite été évalué mais n'a pas permis d'obtenir de meilleurs résultats. Finalement, l'acide triflique dans le toluène a été choisi pour la synthèse régiosélective des analogues de 1,2-benzothiazines et le trifluoroacétate d'argent dans le DMF pour favoriser la formation des analogues de 1,2-benzoisothiazoles.

### 3.3.2.3 Exemplification

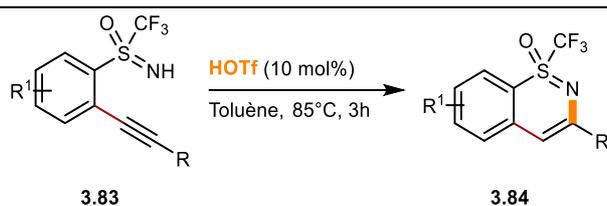
Afin d'accélérer la réaction de cyclisation, les conditions précédemment optimisées ont été légèrement modifiées en chauffant le milieu réactionnel, ce qui permet d'obtenir une conversion complète en seulement trois heures sans érosion du rendement.

Tous les composés **3.83** placés dans le toluène en présence d'acide triflique ont permis d'obtenir les analogues de 1,2-benzothiazines **3.84** avec de bons voire très bons rendements, allant de 44% à 75%, indépendamment du groupe porté par l'alcyne (Tableau 3.5). D'excellentes régiosélectivités ont été observées en faveur de la cyclisation 6-*endo*-dig, de l'ordre de 90% dans la majorité des cas et allant jusqu'à 100%. Ces analogues de 1,2-benzothiazines sont stables à température ambiante et peuvent être conservés plusieurs mois au congélateur (-18°C).

<sup>133</sup> T. E. Müller, K. C. Hultzsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795.



Tableau 3.5 : Synthèse régiosélective d'analogues de 1,2-benzothiazines



Entrée	Substrat	R <sup>1</sup>	R	Produit	Sélectivité <b>3.84:3.85<sup>a</sup></b>	Rendement <sup>b</sup>
1	<b>3.83a</b>	H	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<b>3.84a</b>	91:9	75%
2	<b>3.83b</b>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN	<b>3.84b</b>	77:23	44%
3	<b>3.83c</b>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Cl	<b>3.84c</b>	90:10	53%
4	<b>3.83d</b>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <sup>i</sup> Pr	<b>3.84d</b>	93:7	66%
5	<b>3.83g</b>	H	Ph	<b>3.84g</b>	94:6	77%
6	<b>3.83h</b>	H	<i>p</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3.84h</b>	100:0	73%
7	<b>3.83i</b>	H	<i>p</i> - <sup>t</sup> Bu-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3.84i</b>	95:5	65%
8	<b>3.83j</b>	H	<i>p</i> -OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3.84j</b>	100:0	64%
9	<b>3.83l</b>	H	<i>m</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3.84l</b>	90:10	67%
10	<b>3.83m</b>	H	<i>o</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3.84m</b>	97:3	65%
11	<b>3.83t</b>	Me	Ph	<b>3.84t</b>	92:8	68%

<sup>a</sup> Sélectivité déterminée par analyse RMN <sup>19</sup>F du brut réactionnel. <sup>b</sup> Rendements isolés.

Les composés non cyclisés **3.83** ont également été placés en présence de trifluoroacétate d'argent dans le DMF afin d'obtenir les analogues de 1,2-benzoisothiazoles **3.85** (Tableau 3.6).

Leurs synthèses se sont avérées plus périlleuses que celle des 1,2-benzothiazines. En effet, les composés **3.85** obtenus se dégradent au cours de la purification et ne sont pas stables à température ambiante. D'autre part, si les composés portant un alcyne aromatique ont permis d'obtenir les analogues de 1,2-benzoisothiazoles **3.85** désirés avec de bonnes régiosélectivités (Tableau 3.6, entrées 5-11), les composés portant un alcyne aliphatique ont donné majoritairement les 1,2-benzothiazines **3.84** correspondantes (Tableau 3.6, entrées 1-4). Par ailleurs, la présence d'un groupe électrodonneur (méthoxy ou *tert*-butyl) sur l'aromatique porté par l'alcyne semble



diminuer le rendement de la cyclisation.

Tableau 3.6 : Synthèse régiosélective d'analogues de 1,2-benzisothiazoles

Reaction scheme: **3.83** (sulfoximine)  $\xrightarrow[\text{DMF, 85}^\circ\text{C, 3h}]{\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag (10 mol\%)}}$  **3.85** (1,2-benzisothiazole)

Entrée	Substrat	R <sup>1</sup>	R	Produit	Sélectivité <b>3.85:3.84</b> <sup>a</sup>	Rendement <sup>b</sup>
1	<b>3.83a</b>	H	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<b>3.85a</b>	18:82	(13%)
2	<b>3.83b</b>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN	<b>3.85b</b>	28:72	(15%)
3	<b>3.83c</b>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Cl	<b>3.85c</b>	24:76	(13%)
4	<b>3.83d</b>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <sup>i</sup> Pr	<b>3.85d</b>	9:91	(8%)
5	<b>3.83g</b>	H	Ph	<b>3.85g</b>	89:11	55%
6	<b>3.83h</b>	H	<i>p</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3.85h</b>	83:17	65%
7	<b>3.83i</b>	H	<i>p</i> - <i>t</i> Bu-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3.85i</b>	84:16	49%
8	<b>3.83j</b>	H	<i>p</i> -OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3.85j</b>	69:31	35%
9	<b>3.83l</b>	H	<i>m</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3.85l</b>	88:12	60%
10	<b>3.83m</b>	H	<i>o</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3.85m</b>	80:20	59%
11	<b>3.83t</b>	Me	Ph	<b>3.85t</b>	88:12	50%

<sup>a</sup> Conversion déterminée par RMN <sup>19</sup>F du brut réactionnel. <sup>b</sup> Rendements isolés, rendements RMN indiqués entre parenthèses et déterminés en utilisant PhOCF<sub>3</sub> en tant qu'étalon interne.

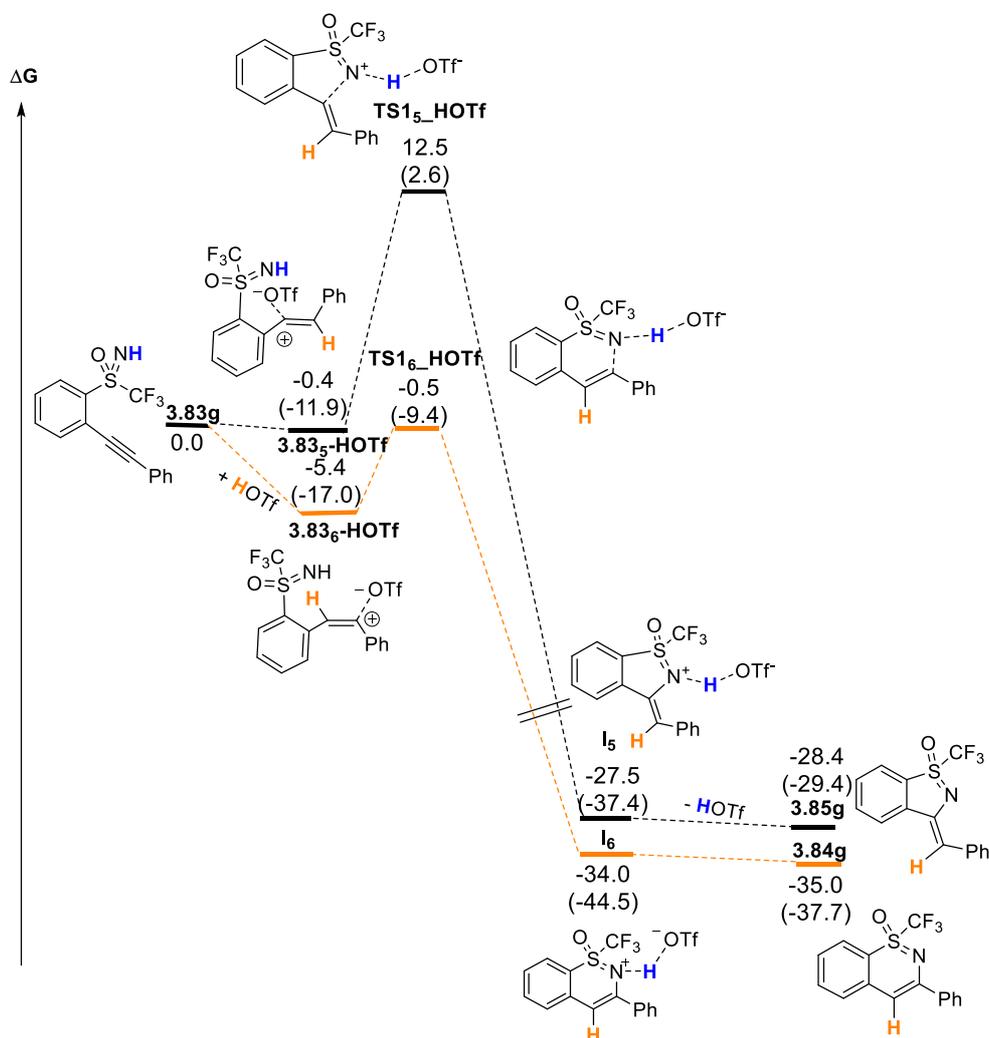
Enfin, il peut être affirmé que les composés **3.84** ne sont pas en équilibre avec les sulfoximines **3.85**. En effet, lorsque **3.84g** est traité par le trifluoroacétate d'argent dans le DMF, aucune modification n'a été observée, et le traitement de **3.85g** par l'acide triflique mène à une dégradation complète de la sulfoximine.

### 3.3.2.4 Etude mécanistique par calculs DFT.

A ce stade, il était difficile d'expliquer les régiosélectivités observées et les mécanismes des deux types de cyclisation. Une étude computationnelle a donc été initiée en partenariat avec le Dr. Karinne Miqueu (Université de Pau et des Pays de l'Adour).



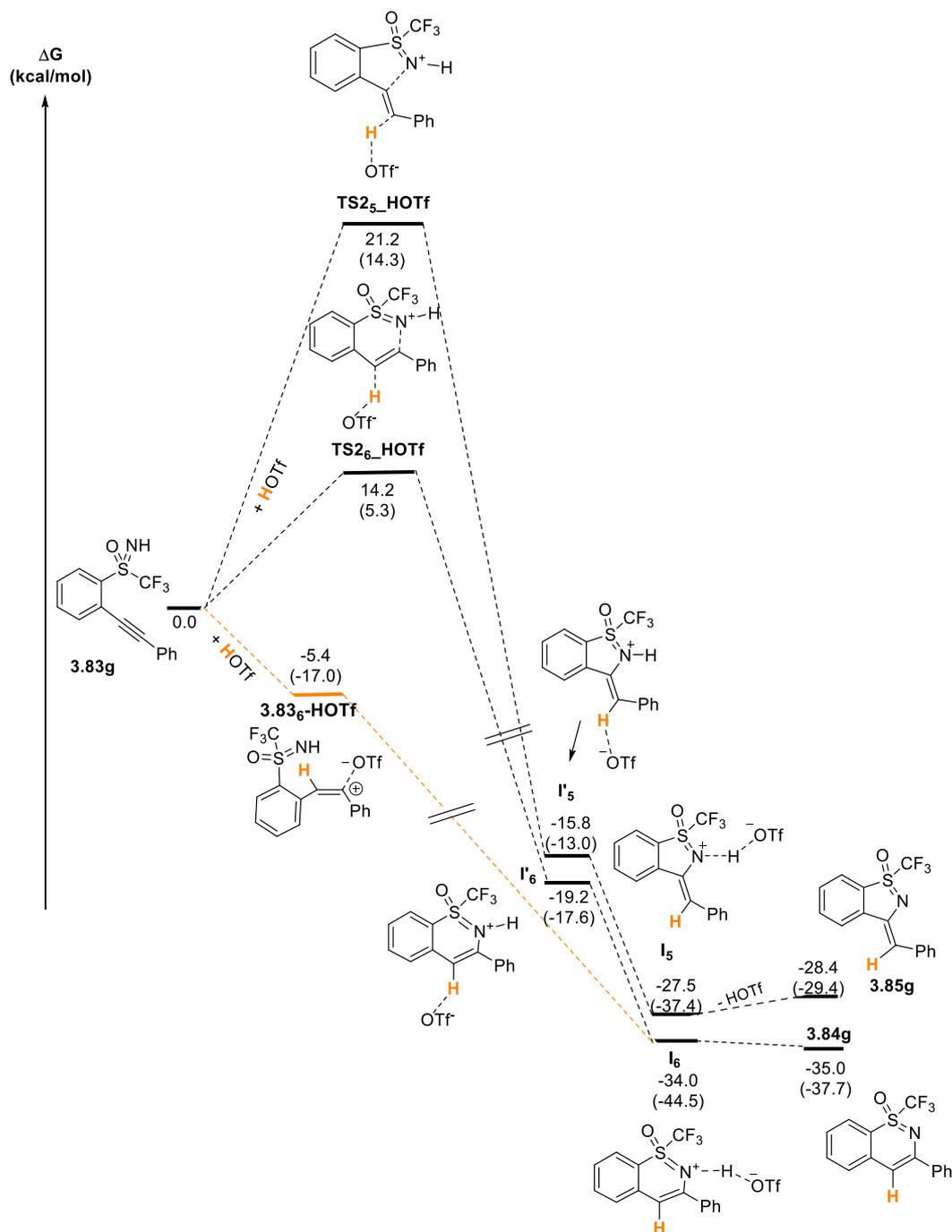
Deux systèmes ont été étudiés, l'acide triflique dans le toluène qui favorise la cyclisation 6-*endo*-dig et le trifluoroacétate d'argent dans le DMF qui favorise la cyclisation 5-*exo*-dig. La cyclisation de **3.83g** a été choisi comme modèle.



SMD(Toluène)-B3LYP/6-31G\*\*, valeurs obtenues avec B3LYP-D3 entre parenthèses

Figure 3.8 : Profil énergétique de la cyclisation de **3.83g** en présence de HOTf (ΔG en kcal/mol)

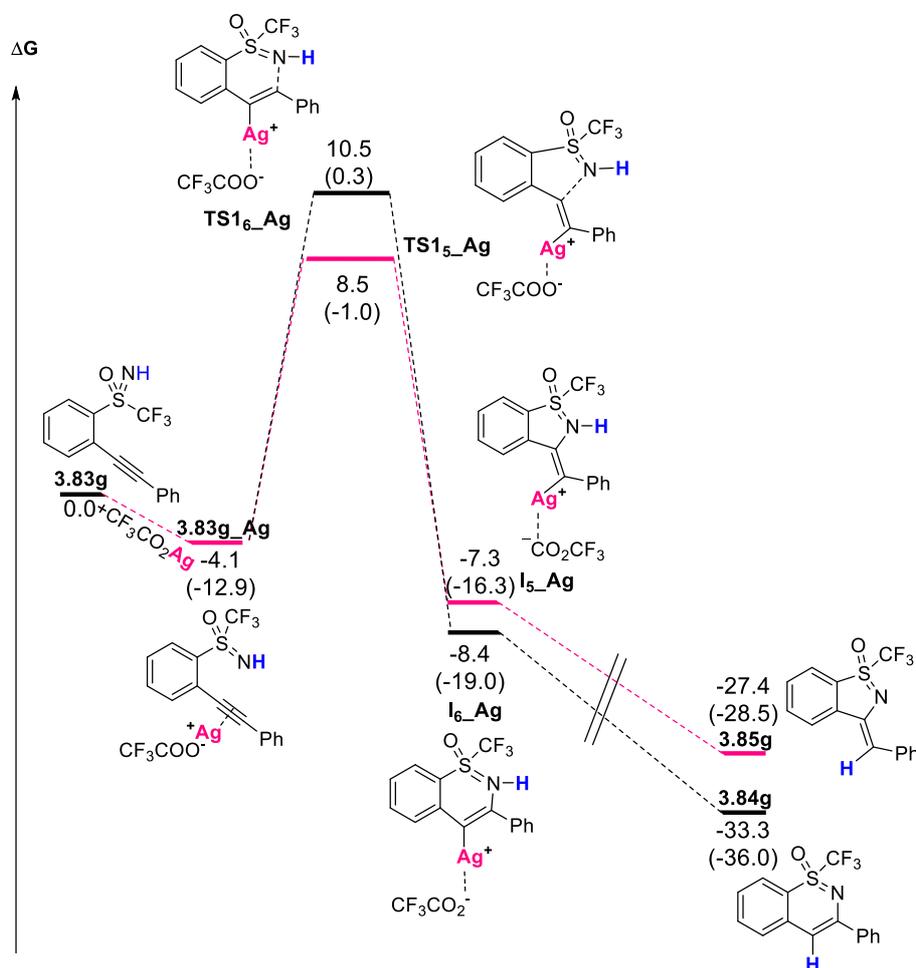
Le composé **3.84g** correspond au produit thermodynamique de la cyclisation et est plus stable que **3.85g** avec une différence d'énergie d'environ 6-8 kcal/mol dans le toluène et dans le DMF (Figure 3.8).



SMD(Toluène)-B3LYP/6-31G\*\*, valeurs obtenues avec B3LYP-D3 entre parenthèses  
 Figure 3.9: Autre profil énergétique de la cyclisation de **3.83g** en présence de **HOTf** ( $\Delta G$  en kcal/mol)

En présence d'acide triflique, la comparaison des profils énergétiques calculés montre qu'un mécanisme séquentiel (Figure 3.8) est plus favorisé qu'un mécanisme concerté (Figure 3.9). Les deux processus de cyclisation (5-*exo* et 6-*endo*), calculés dans le toluène, sont très favorisés car hautement exergoniques (variation de l'enthalpie libre de Gibbs  $\Delta G$  négative). D'un point de vue mécanistique, un premier adduit **3.83<sub>x</sub>-HOTf** (x : 5, 6), correspondant à la protonation de la triple liaison carbone-carbone par l'acide triflique, est formé (Figure 3.8). La protonation de l'atome de carbone C<sub>1</sub> de l'orbitale  $\pi_{CC}$  est légèrement favorisée, l'énergie de **3.83<sub>6</sub>-HOTf** étant inférieure à l'énergie de **3.83<sub>5</sub>-**

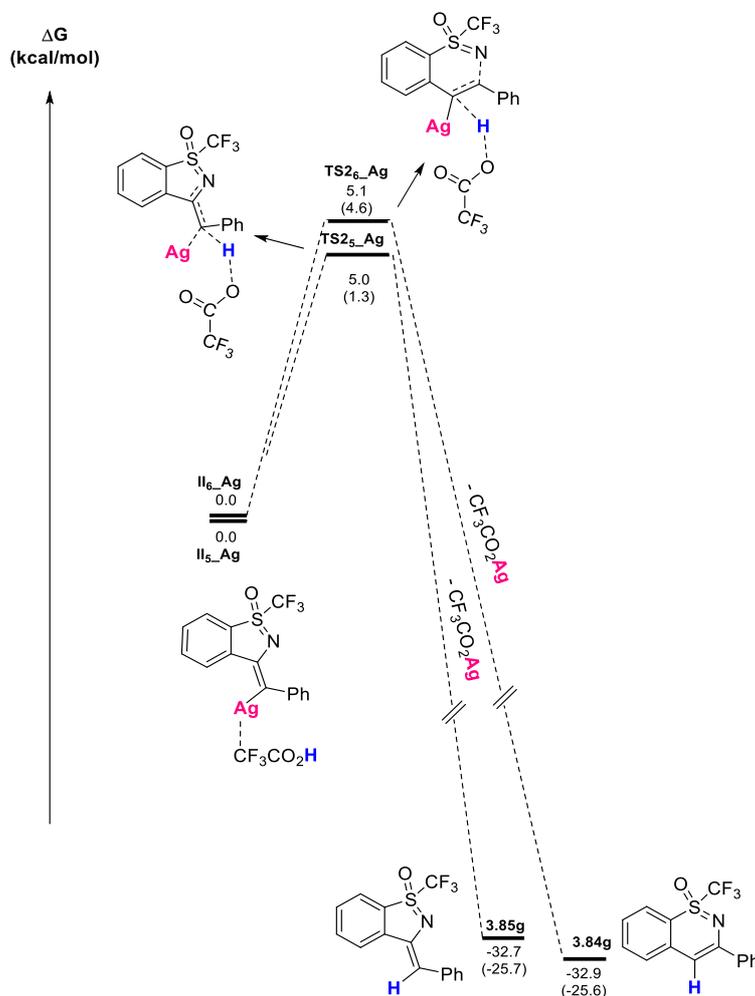
**HOTf**, et la barrière d'activation de la cyclisation 6-*endo*-dig (**TS1<sub>6</sub>-HOTf**) est inférieure d'environ 7-8 kcal/mol à la barrière d'activation de la cyclisation 5-*exo*-dig (**TS1<sub>5</sub>-HOTf**). Ces résultats théoriques sont en accord avec les observations expérimentales et mettent en évidence que la cyclisation en faveur de **3.84g** est sous contrôle cinétique.



SMD(DMF)-B3LYP/SDD+f(Ag),6-31G\*\*, valeurs obtenues avec B3LYP-D3 entre parenthèses  
Figure 3.10 : Profil énergétique de la cyclisation de **3.83g** en présence de  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$  ( $\Delta G$  en kcal/mol)

Considérant maintenant le trifluoroacétate d'argent dans le DMF, la modélisation a été concentrée sur l'étape de cyclisation, étape clé du mécanisme (Figure 3.10). Comme observé précédemment dans le toluène, la réaction est hautement exergonique et **3.84g** est le produit thermodynamique. D'un point de vue mécanistique, les calculs DFT ont révélé que la première étape est une activation de la triple liaison carbone-carbone de **3.83g** par l'argent, la formation de **3.83g\_Ag** étant favorisée ( $\Delta G = -4.1$  kcal/mol, -12.9 kcal/mol dans B3LYP-D3). Les deux états de transition correspondant à la cyclisation **TS1<sub>x</sub>\_Ag** (x : 5 ou 6) sont proches en énergie, avec une plus faible barrière d'activation pour la cyclisation 5-*exo*-dig, 12.6 kcal/mol pour **TS1<sub>5</sub>\_Ag** contre 14.6 kcal/mol pour **TS1<sub>6</sub>\_Ag**. Ces résultats théoriques indiquent donc que la formation sélective de **3.85g** est sous contrôle cinétique alors que la cyclisation 6-*endo*-dig est favorisée thermodynamiquement. Après la formation des intermédiaires cycliques **I<sub>x</sub>\_Ag** (x : 5 ou 6), une prototropie finale et la régénération du catalyseur d'argent permettent d'obtenir

les composés cyclisés **3.84g** et **3.85g** (Figure 3.11). L'attaque de l'acide trifluoroacétique, généré par l'abstraction de l'atome d'hydrogène de la sulfoximine de **I<sub>x</sub>-Ag**, a lieu avec une barrière d'activation faible d'environ 5 kcal/mol. Il est important de souligner que seul l'isomère (**Z**)-**3.85** est obtenu à l'issue de la cyclisation. Cela pourrait s'expliquer par une énergie supérieure de 6 kcal/mol de l'isomère (**E**)-**3.85** par rapport à l'isomère (**Z**)-**3.85**.

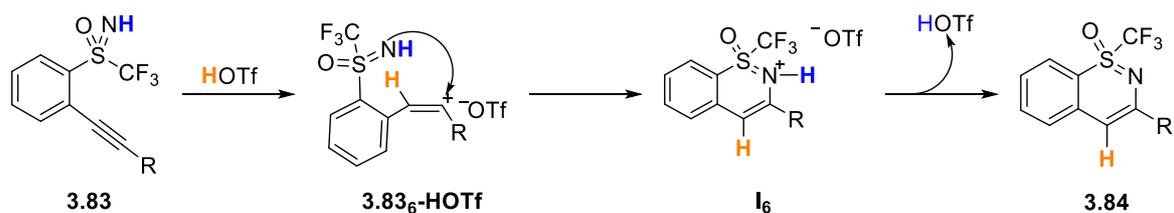


SMD(DMF)-B3LYP/SDD+f(Ag),6-31G\*\*, valeurs obtenues avec B3LYP-D3 entre parenthèses

Figure 3.11 : Profil énergétique de la régénération du catalyseur d'argent

Les études computationnelles sont clairement en faveur des mécanismes proposés sur le Schéma 3.40.

a) Mécanisme de la cyclisation 6-endo-dig en présence de HOTf :



b) Mécanisme de la cyclisation 5-exo-dig en présence de CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag :

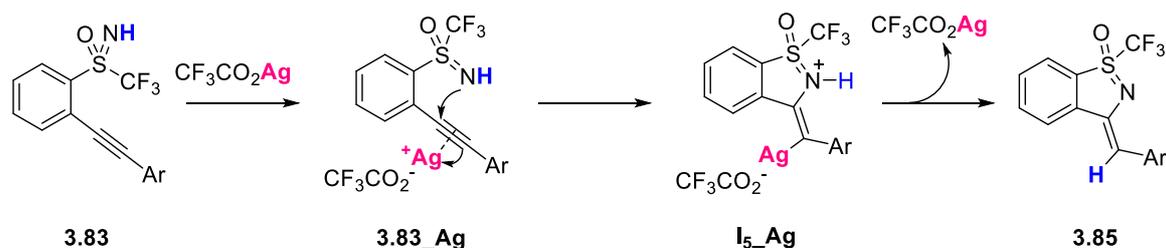
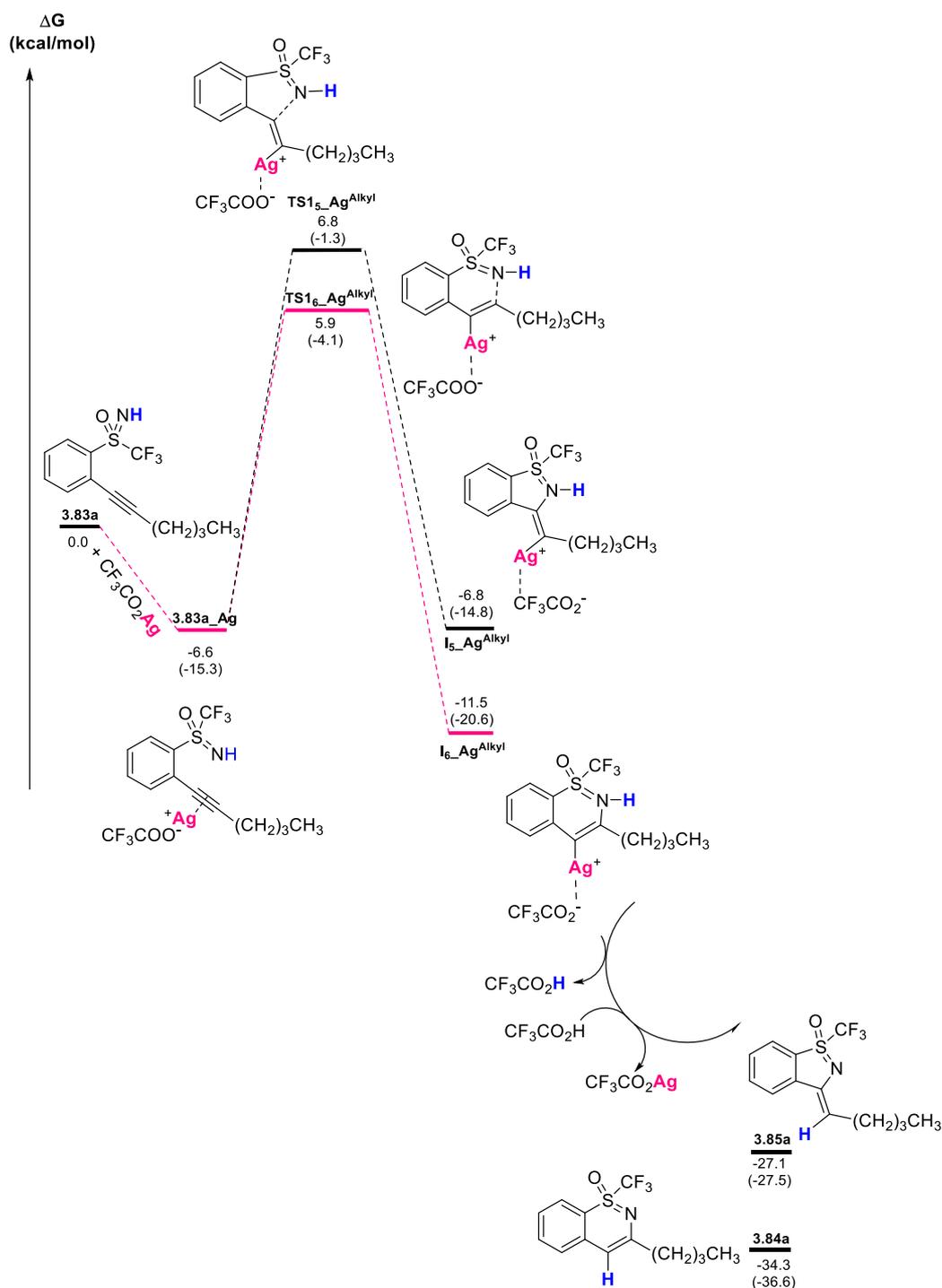


Schéma 3.40 : Proposition de mécanisme pour les cyclisations 6-endo et 5-exo-dig

Ces calculs DFT permettent d'expliquer également les régiosélectivités observées expérimentalement. En effet, malgré une cyclisation 6-endo-dig largement favorisée, la barrière d'activation de **TS1<sub>5</sub>-HOTf** reste accessible dans les conditions réactionnelles ( $\Delta G = 12.9$  kcal/mol, 14.5 kcal/mol dans B3LYP-D3), ce qui explique la faible proportion de **3.85** obtenue. Concernant la cyclisation 5-exo-dig, la différence d'énergie entre les barrières d'activation est encore moins significative et mène à la formation de 1,2-benzothiazines **3.84** en tant que sous-produits (environ 10%).

Enfin, la comparaison des profils énergétiques de la cyclisation de **3.83a** (Figure 3.12) et **3.83g** (Figure 3.10) montre que la formation de l'intermédiaire **I<sub>5</sub><sub>Ag</sub>**, essentielle pour l'étape de cyclisation, est quasi neutre thermodynamiquement pour **3.83a** ( $\Delta G = -0.2$  kcal/mol, 0.5 kcal/mol dans B3LYP-D3) et légèrement exergonique pour **3.83g** ( $\Delta G = -3.2$  kcal/mol, -3.4 kcal/mol dans B3LYP-D3). Ainsi, cet intermédiaire n'est pas assez stabilisé lorsque l'alcyne porte une chaîne aliphatique. De plus, l'étude computationnelle indique que la barrière d'activation pour la formation de **3.84a** à partir de **3.83a** est plus faible en énergie que celle pour la formation de **3.85a** (Figure 3.12), ce qui est cohérent avec les faibles rendements observés pour **3.85a-d** et la formation des analogues de 1,2-benzothiazines (Tableau 3.6). Toutes ces données montrent que la formation du produit majoritaire lorsque le trifluoroacétate d'argent est utilisé en tant que catalyseur est guidée par la hauteur de la barrière d'activation de l'étape de cyclisation et la stabilité relative des intermédiaires **I<sub>5</sub><sub>Ag</sub>** par rapport au réactif initial **3.83**, peu importe la substitution de la triple liaison carbone-carbone.



SMD(Toluène)-B3LYP/6-31G\*\*, valeurs obtenues avec B3LYP-D3 entre parenthèses

Figure 3.12 : Profil énergétique de la cyclisation de **3.83a** en présence de  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$

### 3.3.2.5 Conclusion

Une synthèse divergente de 1,2-benzothiazines et 1,2-benzisothiazoles incluant un motif sulfoximine perfluorée a été mise au point. L'utilisation de deux systèmes catalytiques différents permet de contrôler la régiosélectivité de l'hydroamination intramoléculaire, l'acide triflique dans le toluène favorise la cyclisation 6-endo-dig tandis que le trifluoroacétate d'argent dans le DMF favorise la cyclisation 5-exo-dig. Enfin, des calculs DFT ont permis d'expliquer le mécanisme de la réaction ainsi que d'expliquer les régiosélectivités observées.

### 3.3.3 Vers la synthèse du réactif d'Adachi 3.92

#### 3.3.3.1 Synthèse

Les molécules précédemment synthétisées pourraient avoir de nombreuses applications, entre autres en sciences du vivant, mais elles représentent également une voie d'accès au réactif de trifluorométhylation électrophile **3.92** revendiqué par Adachi et Ishihara dans un brevet.<sup>36</sup> Ce réactif était alors préparé en cinq étapes à partir de **3.88** en employant la méthode développée par Yagupol'skii (Schéma 3.41).<sup>60</sup>

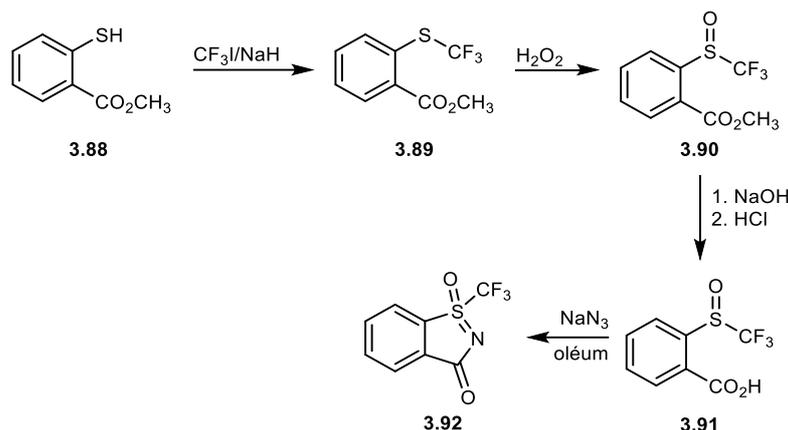


Schéma 3.41 : Synthèse du réactif **3.92** par Adachi et Ishihara

Le composé **3.85p** a été choisi comme substrat modèle car il est obtenu en une seule étape à partir de la sulfoximine *ortho*-iodée **3.10a** avec un très bon rendement de 84% (Schéma 3.36). La coupure oxydante de la double liaison carbone-carbone par ozonolyse a permis d'obtenir le réactif **3.92** désiré avec un rendement acceptable de 60% (Schéma 3.42). Cette transformation a également été réalisée à l'échelle du gramme pour démontrer sa viabilité.

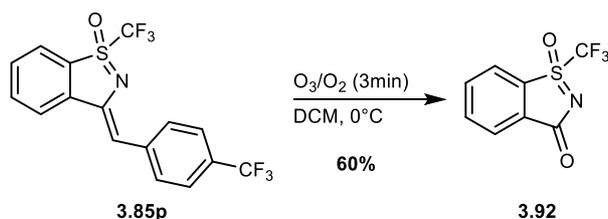


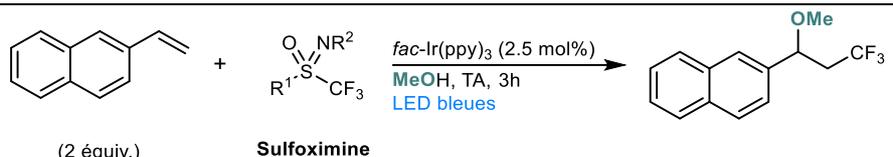
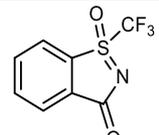
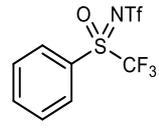
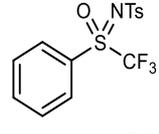
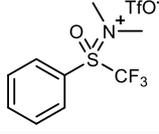
Schéma 3.42 : Synthèse du réactif d'Adachi **3.92** par ozonolyse de **3.85p**

Cependant, il s'agit ici d'un résultat non optimisé et l'utilisation d'un oxydant plus doux permettrait peut-être d'améliorer significativement le rendement de la réaction.

### 3.3.3.2 Utilisation en catalyse photoredox

L'utilisation de réactif de trifluorométhylation électrophile en tant que source de radicaux est un défi scientifique majeur de ces dernières années<sup>134</sup> et la perfluoroalkylation par catalyse photoredox sera le sujet du prochain chapitre. Cependant, il est important de souligner ici que le réactif d'Adachi **3.92** a été engagé avec succès dans une réaction d'oxy-trifluorométhylation photocatalysée.<sup>135</sup> Cette réaction permet ainsi de comparer le composé **3.92** aux sulfoximines **3.93** et **3.94** et au réactif de Shibata **3.95**, connus en tant que sources de radicaux trifluorométhylés (Tableau 3.7).

Tableau 3.7 : Comparaison du réactif d'Adachi et d'autres sulfoximines

		
Sulfoximines		Rendement <sup>a</sup>
<b>3.92</b>		58%
<b>3.93</b>		59%
<b>3.94</b>		58%
<b>3.95</b>		37%

<sup>a</sup> Rendement déterminé par RMN <sup>19</sup>F en utilisant PhOCF<sub>3</sub> en tant qu'étalon interne.

### 3.3.3.3 Conclusion

Le réactif d'Adachi **3.92** a pu ainsi être obtenu en seulement deux étapes à partir de la sulfoximine *ortho*-iodée **3.10a**. Il a été utilisé pour la première fois en tant que source de radicaux dans une réaction de méthoxy-trifluorométhylation photocatalysée et présente une activité comparable à celle des sulfoximines **3.93** et **3.94** et une meilleure activité que le réactif de Shibata **3.95**.

<sup>134</sup> M. Li, Y. Wang, X.-S. Xue, J.-P. Cheng, *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 235.

<sup>135</sup> M. Daniel, G. Dagousset, P. Diter, P.-A. Klein, B. Tuccio, A.-M. Goncalves, G. Masson, E. Magnier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3997.



## 3.4 Etude de l'*ortho*-lithiation par RMN du lithium

### 3.4.1 Contexte de l'étude

Au cours de l'optimisation de la réaction d'*ortho*-lithiation, plusieurs points ont retenus l'attention de l'équipe. Alors qu'une substitution de l'azote permet d'obtenir de meilleur rendement lors de l'*ortho*-lithiation de sulfoximines non fluorées,<sup>136</sup> la présence d'un groupe sur l'atome d'azote de la sulfoximine **3.1a** est délétère. En effet, si la sulfoximine est *N*-méthylée, aucune conversion n'est observée avec un et deux équivalents de *n*-BuLi (Tableau 3.8, entrées 1 et 2) et à trois équivalents de base lithiée, la sulfoximine **3.96** est détruite (Tableau 3.8, entrée 3).

Tableau 3.8 : Optimisation de l'*ortho*-lithiation de sulfoximines fluorées

$\text{C}_6\text{H}_5\text{S}(\text{NR})(\text{CF}_3) \xrightarrow[\text{3. NH}_4\text{Cl}]{\begin{array}{l} \text{1. } n\text{-BuLi, THF, } -50^\circ\text{C à } -30^\circ\text{C} \\ \text{2. Br}_2\text{C}_2\text{Cl}_4, \text{ THF, } -50^\circ\text{C à TA} \end{array}} \text{C}_6\text{H}_4(\text{Br})\text{S}(\text{NR})(\text{CF}_3)$

**3.96** : R = Me  
**3.1a** : R = H  
**3.97** : R = Me  
**3.10b** : R = H

Entrée	Composé	Equiv. de <i>n</i> -BuLi	Conversion (%)	Rendement (%)
1	<b>3.96</b>	1	0	0
2	<b>3.96</b>	2	0	0
3	<b>3.96</b>	3	100	0
4	<b>3.1a</b>	1	0	0
5	<b>3.1a</b>	2	21	14
6	<b>3.1a</b>	2.5	51	41
7	<b>3.1a</b>	3	100	95

Lorsque la sulfoximine **3.1a** est traitée avec un équivalent de *n*-BuLi, la sulfoximine *ortho*-bromée désirée **3.10b** n'est pas obtenue (Tableau 3.8, entrée 4). Il avait été alors supposé que le premier équivalent de base serve à déprotoner l'atome d'azote. L'augmentation progressive du nombre d'équivalents de *n*-BuLi permet d'augmenter la conversion jusqu'à 100% et d'obtenir la sulfoximine **3.10b** avec un rendement de 95% (Tableau 3.8, entrée 5-7). La déprotonation de l'atome d'azote apparaît donc comme cruciale dans le processus d'*ortho*-métallation.

A partir de ces résultats, il nous a semblé intéressant d'étudier cette réaction

<sup>136</sup> a) V. Levacher, B. L. Eriksen, M. Begtrup, G. Dupas, G. Quéguiner, J. Duflos, J. Bourguignon, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1665.  
 b) S. Gaillard, C. Papamicaël, G. Dupas, F. Marsais, V. Levacher, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8138.



d'*ortho*-lithiation par RMN du lithium pour d'une part confirmer la déprotonation de l'atome d'azote et d'autre part essayer de comprendre la nécessité d'introduire trois équivalents de base lithiée. Afin de réaliser ces expériences, nous avons démarré une collaboration avec l'équipe du Pr. Hassan Oulyadi au sein du laboratoire COBRA de l'Université de Rouen – Université de Normandie, spécialiste de la RMN du lithium, afin d'étudier les agrégats de lithium formé au cours de la réaction d'*ortho*-lithiation. Dans la suite de ce paragraphe, seule l'étude de la sulfoximine **3.1a** traitée avec un équivalent de *n*-BuLi sera présentée car la suite de l'étude (deux et trois d'équivalents de *n*-BuLi) n'est encore qu'à un stade préliminaire.

### 3.4.2 Etude de la sulfoximine **3.1a** traitée avec un équivalent de base

Afin de réaliser cette étude, une sulfoximine **3.1a** marquée à l'azote 15 a été synthétisée à partir du sulfure **3.98** selon la méthode de synthèse monotope développée dans le paragraphe 0 (Schéma 3.43), en remplaçant le carbamate d'ammonium par l'acétate d'ammonium marqué et disponible commercialement.

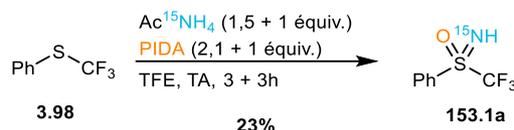


Schéma 3.43 : Synthèse de la sulfoximine marquée **<sup>15</sup>3.1a**

La première étape a été la caractérisation complète de la sulfoximine **<sup>15</sup>3.1a** par RMN du proton, fluor, carbone et azote à basse température.

Sur le spectre RMN <sup>1</sup>H, outre les signaux correspondant aux protons portés par le cycle aromatique, on voit clairement apparaître un doublet à 6.4 ppm correspondant au proton porté par l'atome d'azote marqué (Figure 3.13). De même sur le spectre RMN <sup>15</sup>N, l'atome d'azote sort sous forme d'un doublet car il couple avec son proton (Figure 3.15). Enfin, la sulfoximine **<sup>15</sup>3.1a** sort sous forme de singulet à -80.5 ppm en RMN <sup>19</sup>F (Figure 3.14).

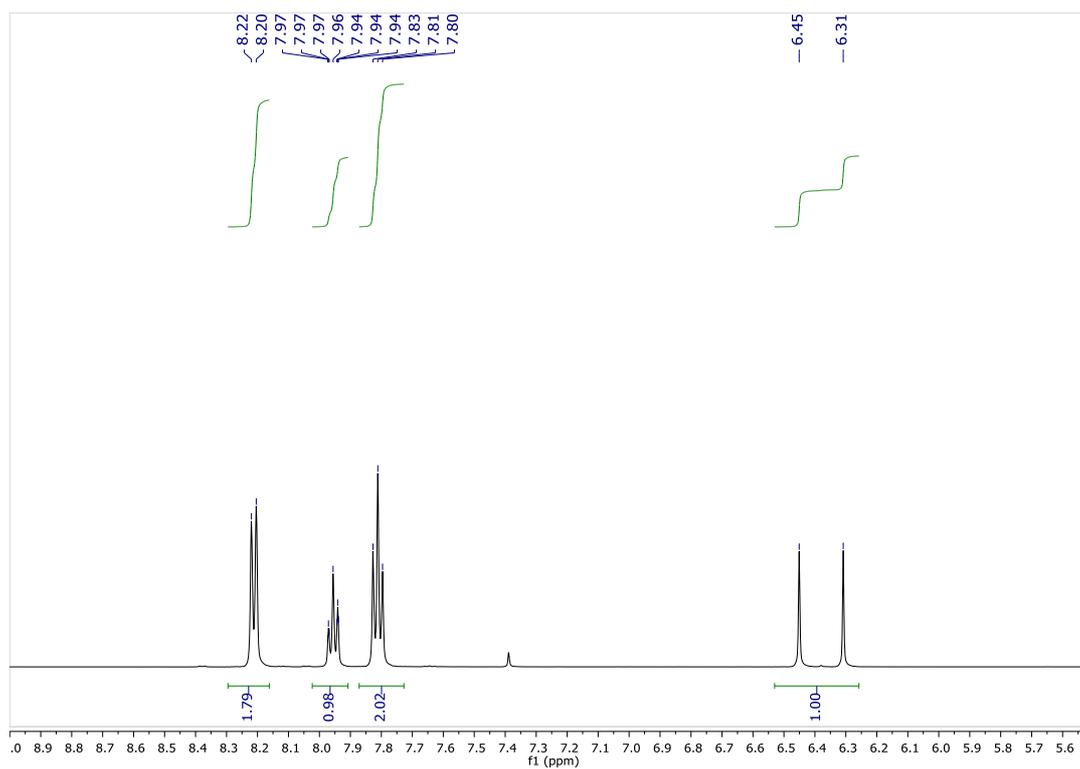


Figure 3.13 : Spectre RMN du proton de la sulfoximine **153.1a** (500 MHz,  $\text{THF-d}_8$ )

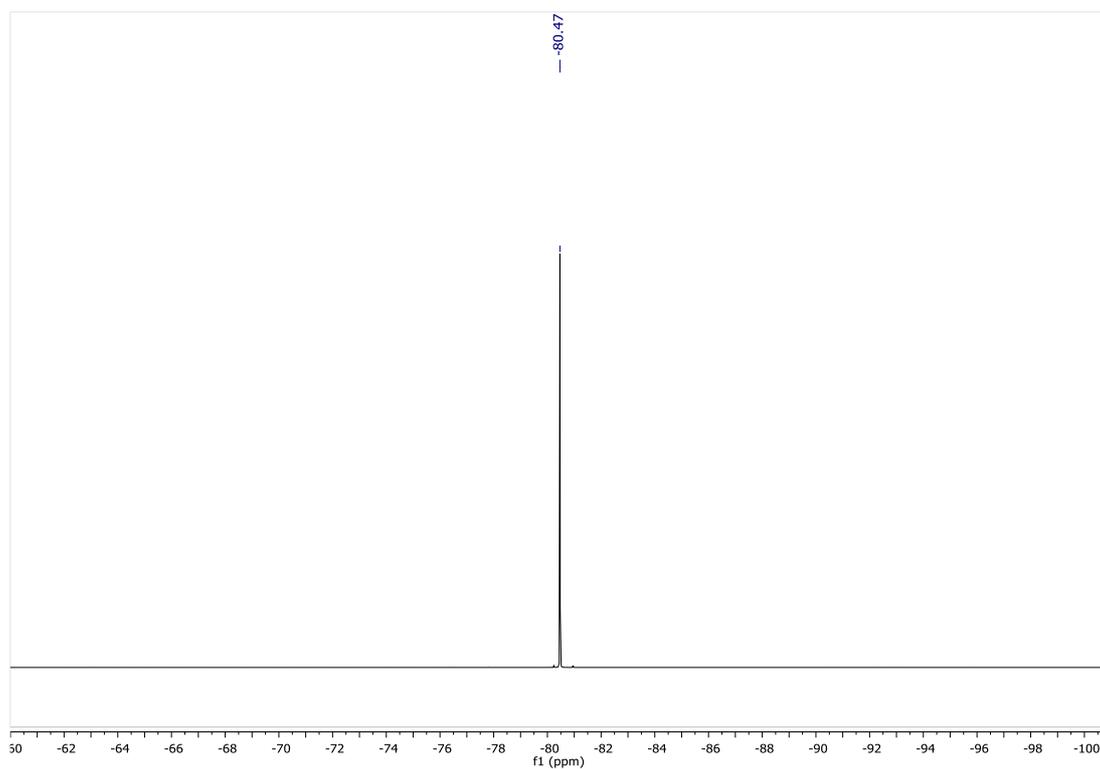


Figure 3.14 : Spectre RMN du fluor de la sulfoximine **153.1a** (471 MHz,  $\text{THF-d}_8$ )

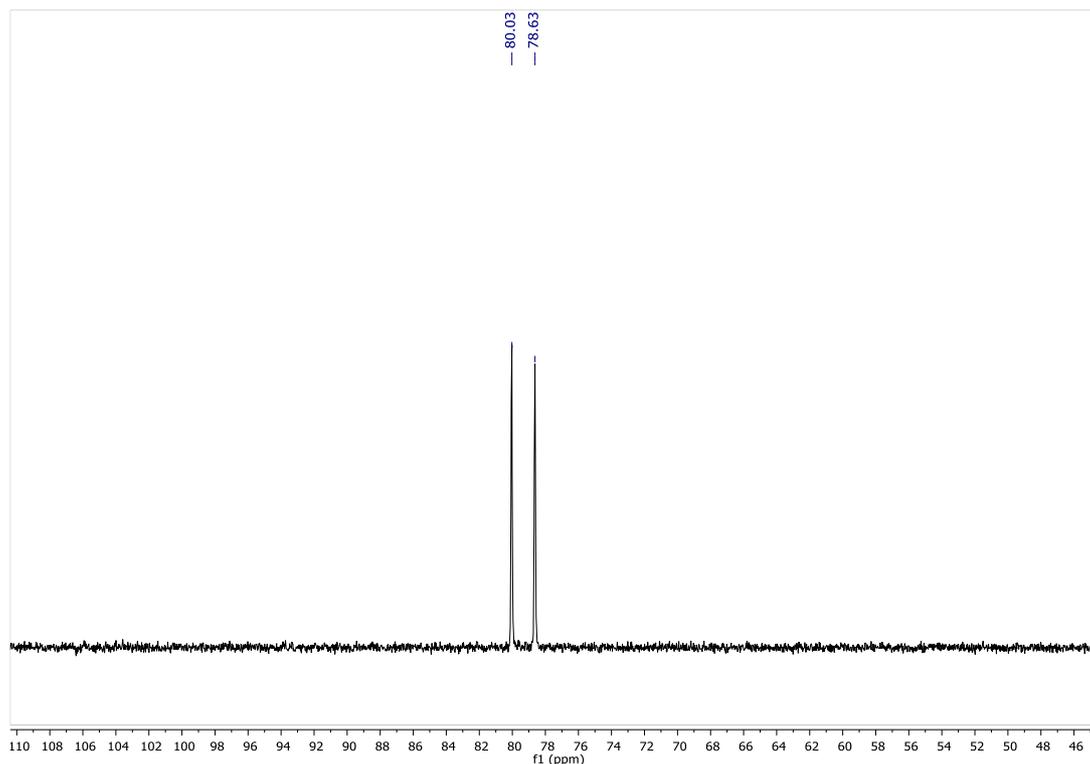


Figure 3.15 : Spectre RMN de l'azote de la sulfoximine **153.1a** (51 MHz, THF- $d_8$ )

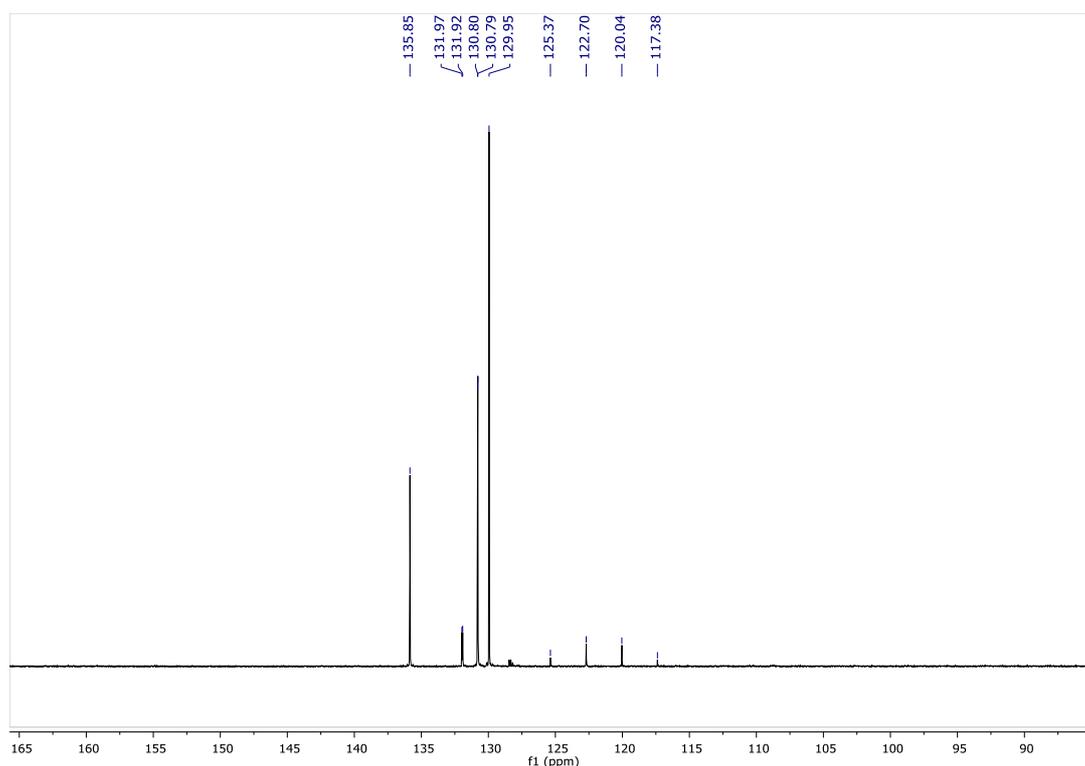


Figure 3.16 : Spectre RMN du carbone de la sulfoximine **153.1a** (126 MHz, THF- $d_8$ )

Nous avons ensuite ajouté un équivalent de  $n\text{-Bu}^6\text{Li}$  dans le pentane sur la sulfoximine **153.1a**. L'acquisition des spectres à très basse température, généralement 175K, permet d'une part de stabiliser les espèces lithiées formées mais également de limiter les échanges d'atome de lithium entre les différents agrégats et ainsi d'augmenter la définition des spectres RMN obtenus. L'utilisation de  $n\text{-BuLi}$  marqué au lithium 6

permet également d'obtenir des spectres mieux résolus.

Par comparaison des spectres RMN  $^1\text{H}$  du composé **3.1a** et du composé **3.1a** traité avec un équivalent de  $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ , nous observons la disparition du pic à 6.4 ppm correspondant au proton porté par l'atome d'azote (Figure 3.17). De même sur le spectre RMN  $^{15}\text{N}$ , l'atome d'azote sort sous forme d'un singulet car il ne porte plus de proton (Figure 3.18). Cela confirme donc notre première hypothèse, à savoir la déprotonation de l'atome d'azote.

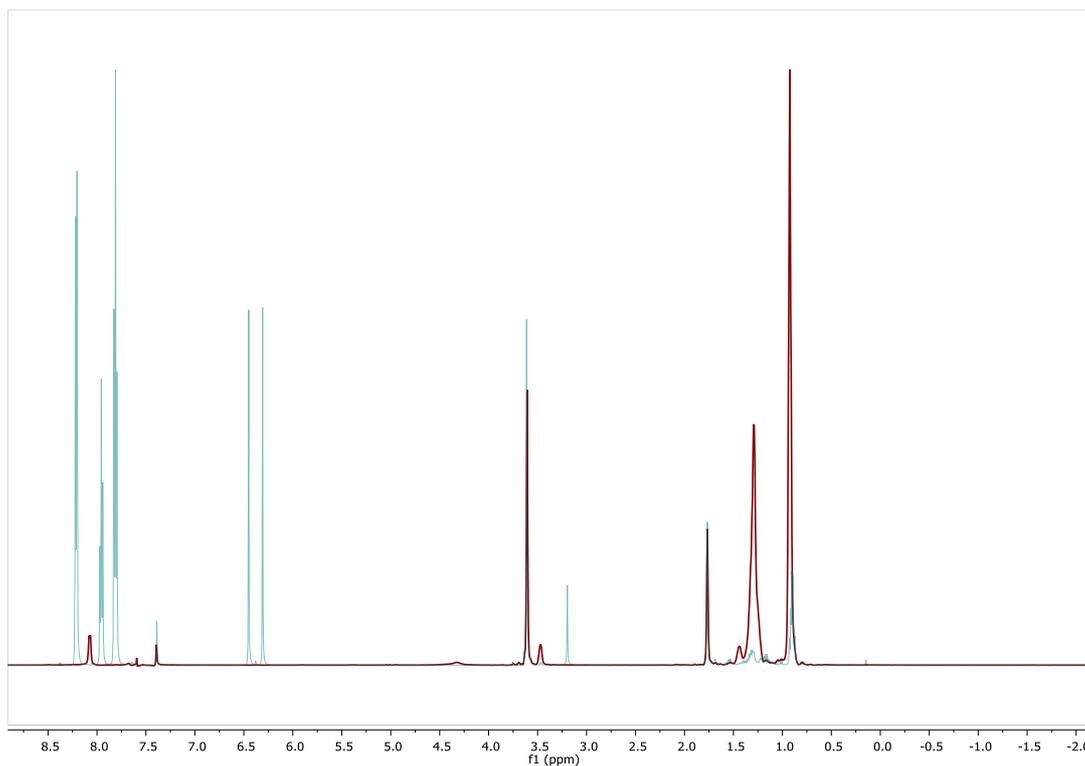


Figure 3.17 : Superposition des spectres RMN  $^1\text{H}$  avant (bleu) et après (rouge) traitement avec un équivalent de  $n\text{-Bu}^6\text{Li}$

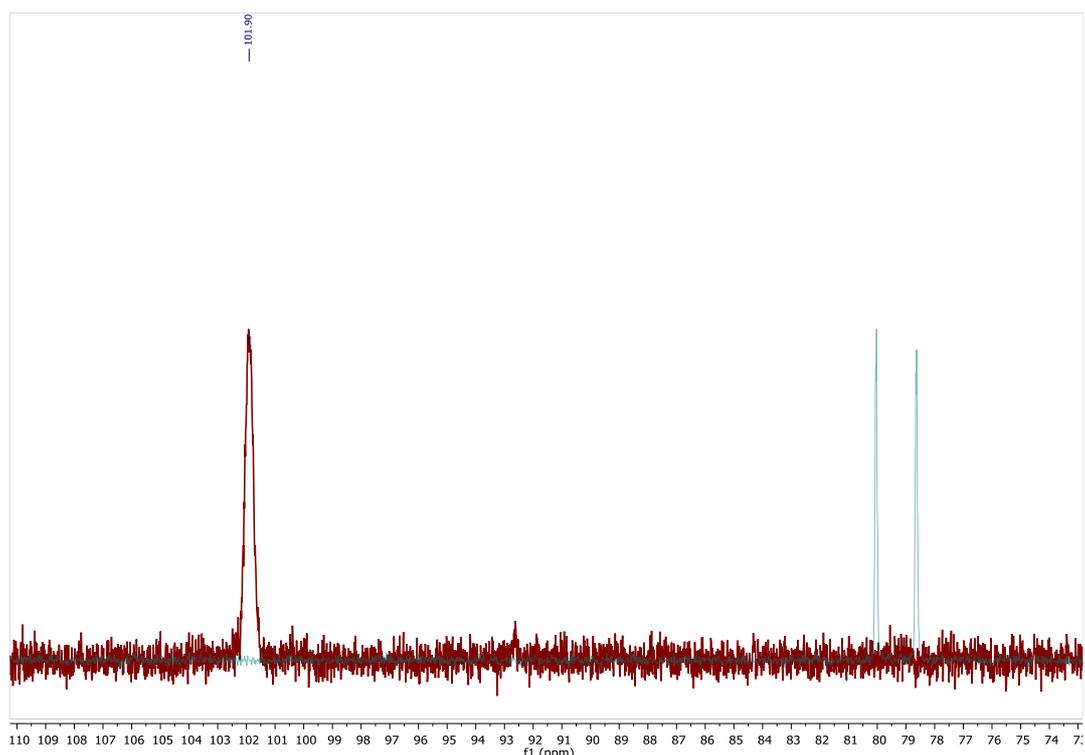


Figure 3.18 : Superposition des spectres RMN  $^{15}\text{N}$  avant (bleu) et après (rouge) traitement avec un équivalent de  $n\text{-Bu}^6\text{Li}$

De plus, l'absence de pic correspondant au  $n\text{-BuLi}$  libre entre -1 et -2 ppm est observée. Cela signifie que tous les  $n\text{-BuLi}$  présents dans le milieu sont engagés dans la formation d'agrégats. Cela est confirmé par l'analyse RMN  $^6\text{Li}$  pour laquelle un seul signal est obtenu (Figure 3.19).

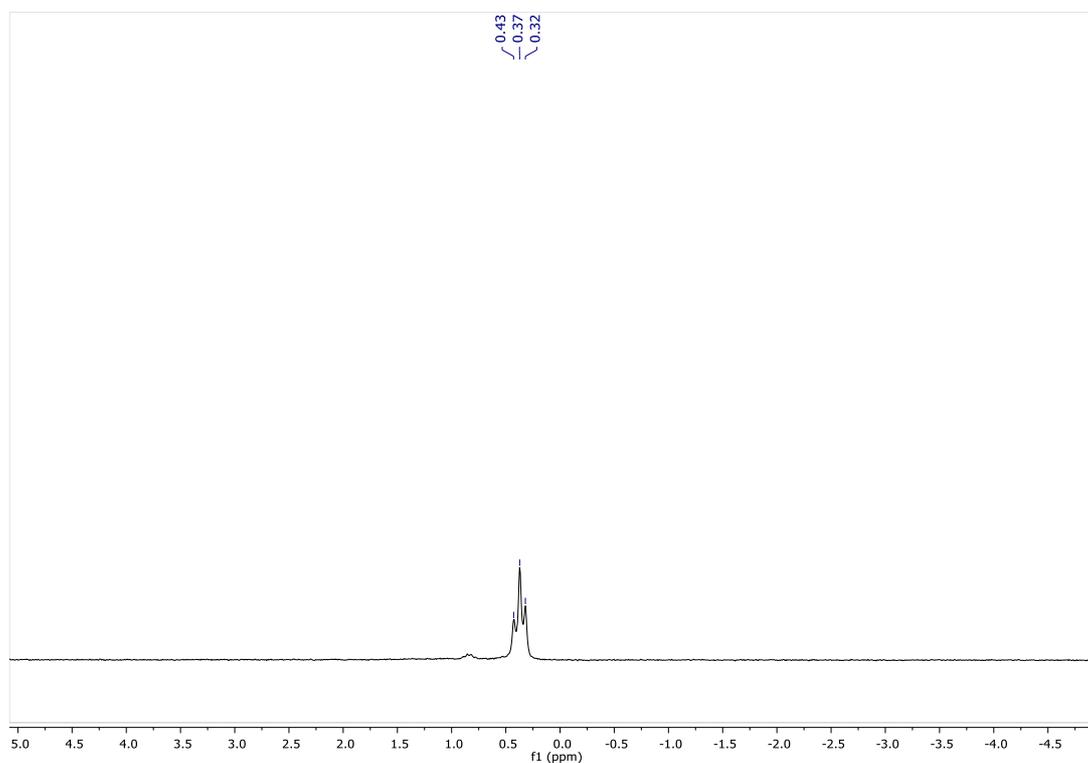


Figure 3.19 : Spectre RMN du lithium de la sulfoximine  $^{15}\mathbf{3.1a}$  (74 MHz,  $\text{THF-d}_6$ )

Le spectre RMN  $^{19}\text{F}$  est également modifié. Après traitement par un équivalent de  $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ , nous obtenons deux singulets vers  $-81.4$  ppm et un pic large à  $-81.7$  ppm (7%) (Figure 3.20). Nous nous sommes donc demandés si ces pics correspondaient à deux espèces différentes ou à une différenciation des énantiomères de la sulfoximine **3.1a**.

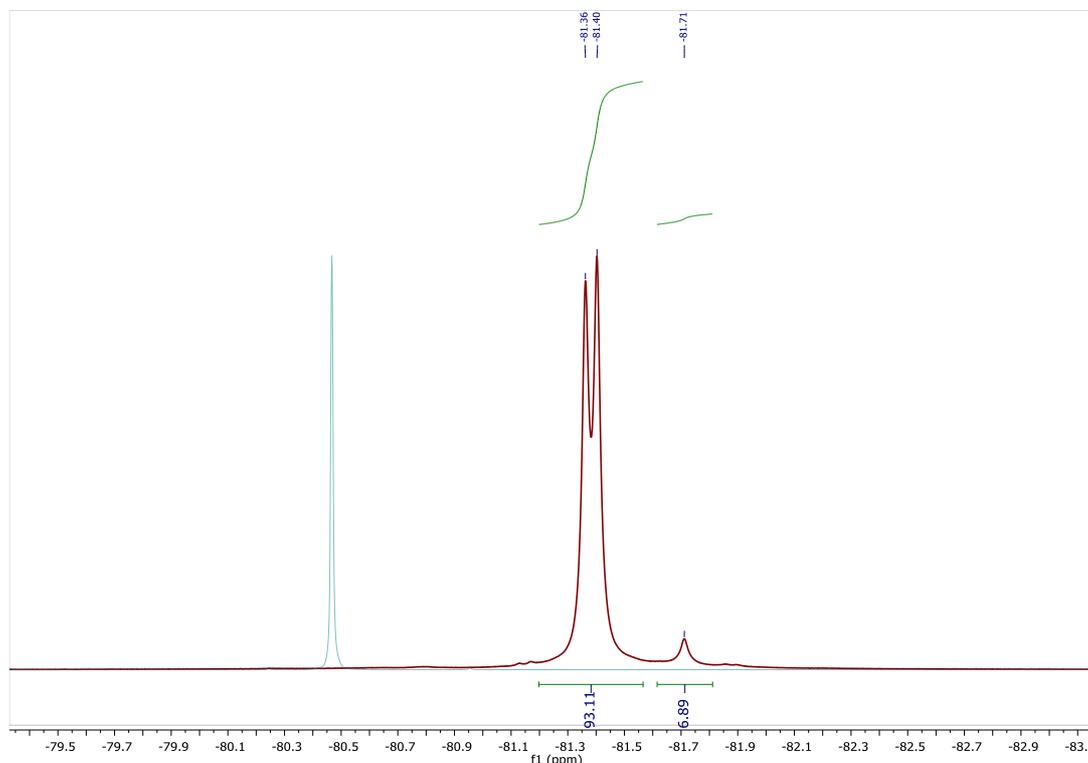


Figure 3.20 : Superposition des spectres RMN  $^{19}\text{F}$  avant (bleu) et après (rouge) traitement avec un équivalent de  $n\text{-Bu}^6\text{Li}$

Nous avons donc traité séparément les composés **(+)-3.1a** et **(-)-3.1a** (séparés par HPLC chirale) par un équivalent de  $n\text{-BuLi}$ . Dans chaque cas, un seul singulet est obtenu avec une légère différence de déplacement chimique et le pic large à  $-81.7$  ppm n'est plus obtenu (Figure 3.21). Cela signifierait donc qu'une différenciation des isomères serait effectuée en formant des agrégats **(+)-(+) et (-)-(-)** majoritairement et que le pic large proviendrait du mélange racémique.

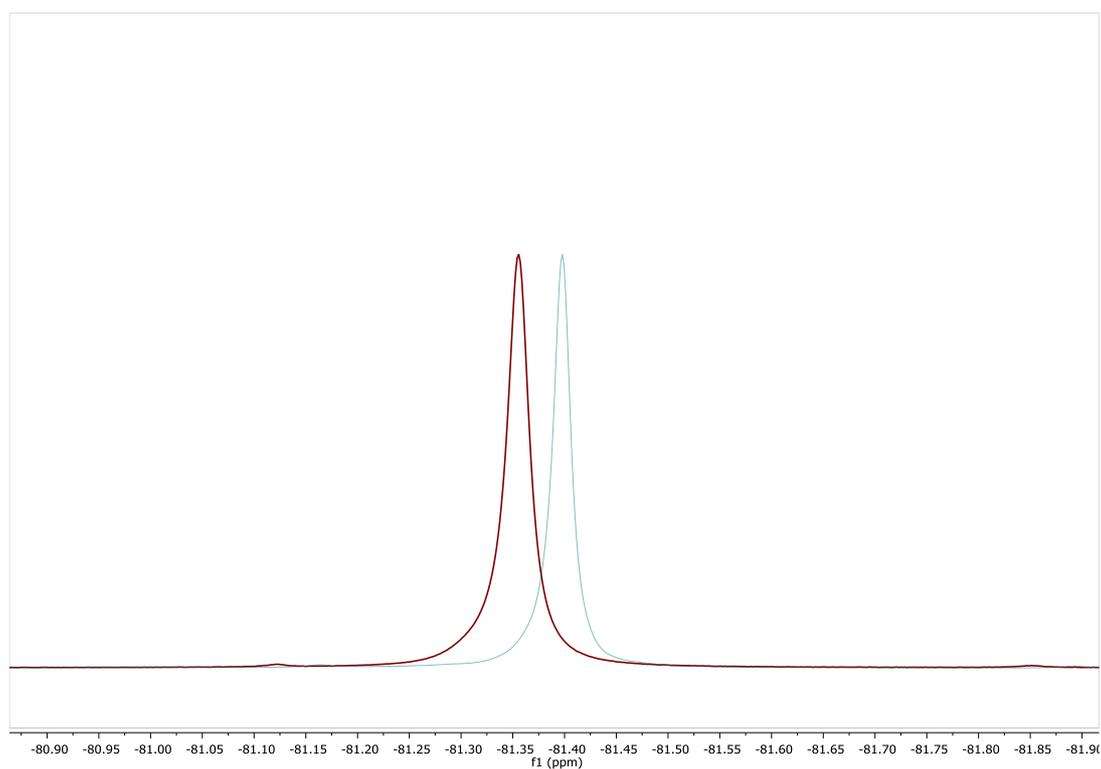


Figure 3.21 : Superposition des spectres RMN  $^{19}\text{F}$  de **(-)-3.1a** (rouge) et **(+)-3.1a** (bleu) après traitement avec un équivalent de  $n\text{-Bu}^6\text{Li}$

L'étude du spectre  $^6\text{Li}$ , obtenu par traitement de la sulfoximine **153.1a** par un équivalent de  $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ , permet de voir apparaître un triplet largement majoritaire avec une constante de couplage de 3.5 Hz et un quadruplet très minoritaire avec une constante de couplage de 2.4 Hz (7%) (Figure 3.22).

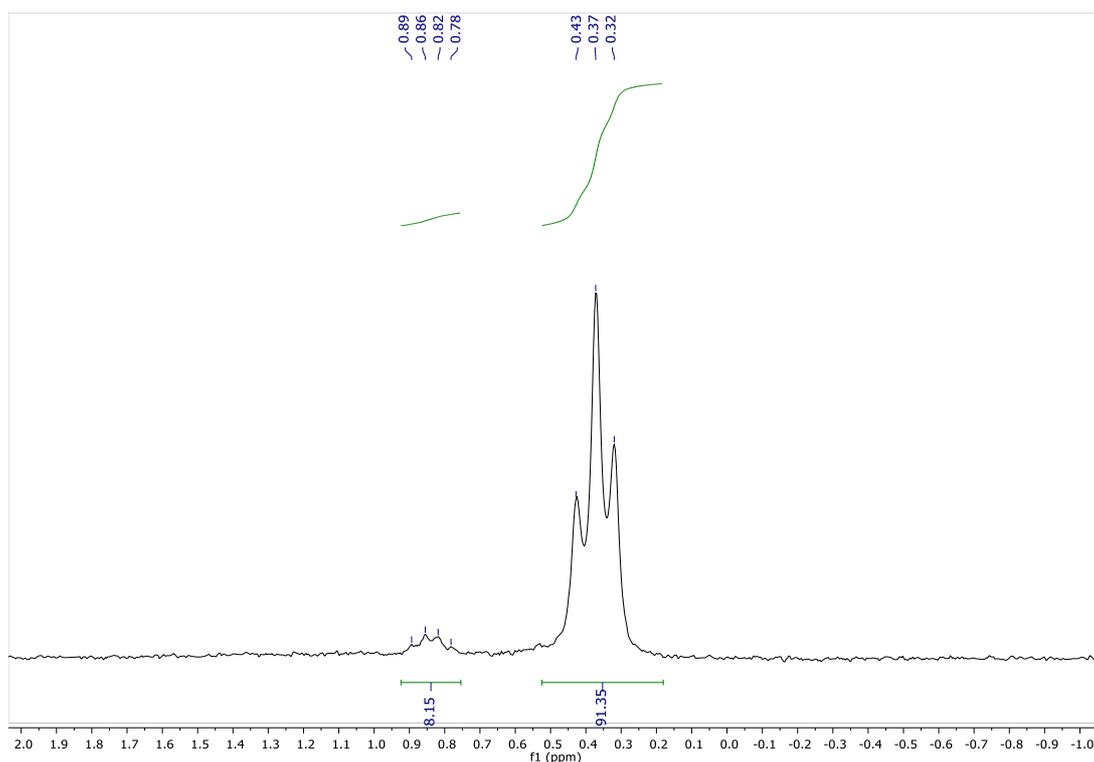


Figure 3.22 : Zoom du spectre RMN du lithium de la sulfoximine **153.1a** (74 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>)

Les constantes de couplage entre <sup>6</sup>Li et <sup>15</sup>N sont régies par l'équation empirique suivante :

$$^1J_{6\text{Li},15\text{N}} = (7 \pm 1)/n \text{ avec } n \text{ le nombre de voisins}$$

Cela signifie donc qu'une constante de couplage correspond soit à un dimère soit un trimère de lithium. Il est fort probable que le triplet corresponde à un atome de lithium lié à deux atomes d'azote 15 voisins, on formerait donc une espèce dimérique de lithium **3.99** (Figure 3.23).

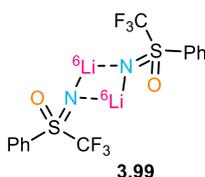


Figure 3.23 : Agrégat de lithium formé à 1 équivalent

D'autre part, le quadruplet observé en RMN <sup>6</sup>Li semble correspondre également au pic large observé en RMN <sup>19</sup>F (7% dans les deux cas). Une constante de couplage de 2.4 Hz correspond soit à un tétramère soit un hexamère. Au vu de l'encombrement stérique, un hexamère est peu probable, nous avons donc supposé que l'espèce minoritaire formée est un tétramère contenant les deux énantiomères de la sulfoximine **3.1a**.

### 3.4.3 Conclusion

Jusqu'à présent, cette étude nous a permis de mettre en évidence la déprotonation de l'atome d'azote de la sulfoximine **3.1a** par le *n*-BuLi et la différenciation de ses deux isomères. La suite de l'étude, lorsque la sulfoximine **3.1a** est traitée par trois équivalents de *n*-BuLi, nous a permis de mettre en évidence la formation de trois agrégats majoritaires. Nous essayons actuellement d'élucider la structure de ces agrégats et de déterminer lesquels sont réactifs et lesquels ne le sont pas lors de l'addition de l'électrophile. Enfin, il nous restera l'étude à deux équivalents de *n*-BuLi, qui, nous espérons, nous permettra de comprendre pourquoi peu de conversion est obtenue dans ces conditions.



## 3.5 Perspectives

### 3.5.1 Iodo-cyclisation

Nous avons tenté la cyclisation 6-*endo*-dig du composé **3.83g** dans les conditions optimales *i.e.* 10 mol% d'acide triflique dans le toluène, en présence de diiode. Le composé **3.100** attendu est obtenu avec un rendement faible de 18% (Schéma 3.44, gauche).

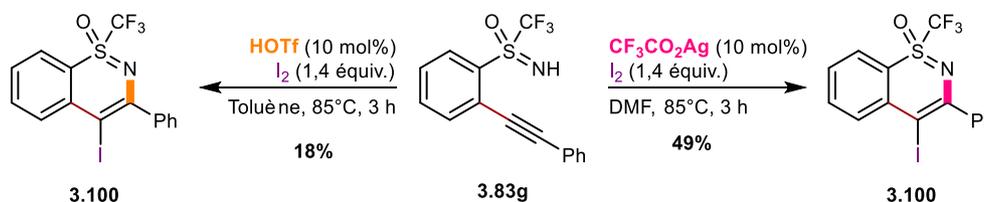


Schéma 3.44 : Iodo-cyclisation de **3.83g** en présence d'acide triflique et de diiode

Lorsque le composé **3.83g** est traité par le trifluoroacétate d'argent, dans le DMF, en présence de diiode, le composé issu de la cyclisation 5-*exo*-dig n'est pas obtenu et le la sulfoximine **3.100** est isolée avec un rendement de 49%.

La sulfoximine **3.100** ouvre la voie à de possibles fonctionnalisations ultérieures de l'iode qui permettraient d'augmenter encore la complexité moléculaire de ces analogues de 1,2-benzothiazines. Il serait donc intéressant d'optimiser cette réaction d'iodo-cyclisation et si possible, obtenir les analogues iodés de 1,2-benzoisothiazoles *via* une cyclisation 5-*exo*-dig.

### 3.5.2 Autres approches pour la fonctionnalisation

Jusqu'à présent les couplages pallado-catalysés ont été réalisés sur la sulfoximine ortho-iodée **3.10a** ou ortho-bromée **3.10b**. Cependant les couplages de Stille et de Suzuki-Miyaura pourrait être effectués sur les sulfoximines *ortho*-stannylée **3.10d** ou *ortho*-borée **3.10e**.

Au vu de la grande diversité de composés halogénés disponibles commercialement, de tels couplages permettraient la préparation d'une large librairie de sulfoximines fonctionnalisées. Cependant toute tentative de couplage sur les sulfoximines **3.10d** et **3.10e** s'est pour l'instant soldé par un échec.

Les sulfoximines non-fluorées sont connues en tant que groupe *ortho*-directeur pour la fonctionnalisation par activation directe de la liaison carbone-hydrogène.<sup>137</sup> Une activation de la liaison C-H en position *ortho* de la sulfoximine permettrait d'économiser l'étape d'*ortho*-lithiation mais surtout de réaliser la fonctionnalisation des sulfoximines *S*-difluorométhylées et *S*-monofluorométhylées, qui ne sont pas compatibles avec l'utilisation de base lithiée.

<sup>137</sup> Voir références : 95-96, 102-112, 117-118 pour quelques exemples.



### 3.5.3 Synthèse générale du réactif d'Adachi

L'ozonolyse du composé **3.85p** permet d'obtenir le réactif de trifluorométhylation électrophile **3.92** décrit par Adachi (paragraphe 3.3.3.1).<sup>36</sup> Si cette méthode permet d'éviter l'utilisation d'azoture de sodium dans l'acide sulfurique à chaud, elle limite la synthèse au composé trifluorométhyle. Afin de préparer les analogues perfluorés de ce réactif, une autre voie de synthèse multi-étapes pourra être envisagée (Schéma 3.45).

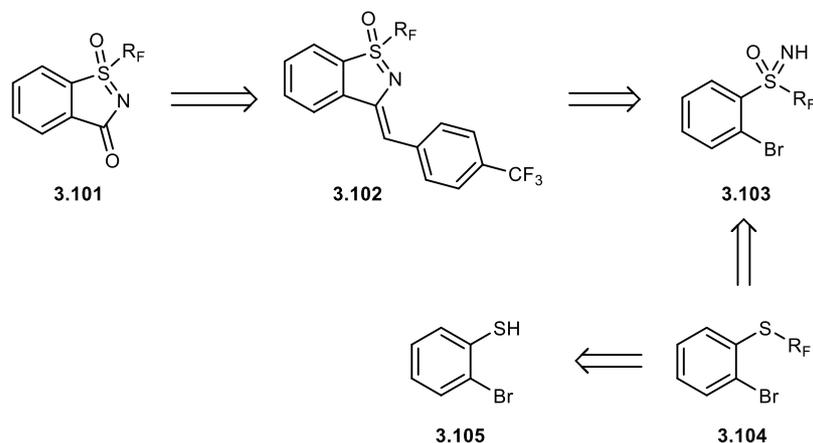


Schéma 3.45 : Rétrosynthèse générale des réactifs d'Adachi

Les analogues perfluorés **3.101** du réactif d'Adachi seraient obtenus en quatre étapes à partir du 2-bromo-thiophénol **3.105** (le 2-iodo-thiophénol n'étant pas commercialement disponible). La première étape consisterait en la préparation des sulfures perfluorés **3.104**, suivie de la synthèse monotope des sulfoximines **3.103** dans les conditions décrites précédemment (paragraphe 0). Un couplage de Sonogashira entre les sulfoximines **3.104** et l'alcyne **3.82p** donnerait accès aux composés **3.102** qui par ozonolyse conduirait aux composés désirés **3.101**.

Inspirée des travaux de Skrydstrup sur l'amino-carbonylation catalysée au palladium de bromure d'aryles,<sup>138</sup> une alternative économique en étape consisterait en l'amino-carbonylation directe des sulfoximines **3.103** (Schéma 3.46).

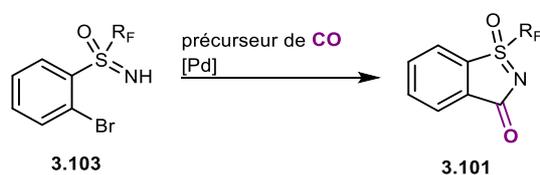


Schéma 3.46 : Amino-carbonylation des sulfoximines ortho-bromées

<sup>138</sup> a) S. D. Friis, T. Skrydstrup, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4296. b) H. P. Collin, W. J. Reis, D. U. Nielsen, A. T. Lindhardt, M. S. Valle, R. P. Freitas, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5775.

## 3.6 Partie expérimentale

### 3.6.1 Généralités

Les réactifs et les solvants commerciaux ont été employés sans purification ultérieure. Le THF est distillé sur sodium en présence de benzophénone. Le dichlorométhane ainsi que l'acétonitrile sont distillés sur hydruure de calcium, la triéthylamine est distillée sur hydroxyde de potassium.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés sur des appareils Bruker AC 200 et AC 300 à 200 et 300 MHz. Les pics résiduels du chloroforme ( $\delta = 7.27$  ppm dans  $\text{CDCl}_3$ ) et de l'acétonitrile (1.94 ppm dans  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) ont été utilisés comme références internes pour la RMN  $^1\text{H}$ . Le pic central du chloroforme deutéré ( $\delta = 77.0$  ppm dans  $\text{CDCl}_3$ ) et le pic de  $\text{CD}_3\text{CN}$  (118.6 ppm) ont été prises comme références internes pour la RMN  $^{13}\text{C}$ . Les déplacements chimiques en RMN du fluor  $^{19}\text{F}$  sont exprimés en ppm par rapport à  $\text{CFCl}_3$ . Les multiplicités des signaux sont abrégés comme suit : m (multiplet ou massif), s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), p (pentuplet). Les valeurs des constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz) et les déplacements chimiques ( $\delta$ ) en ppm. La numérotation des molécules pour la description des spectres est arbitraire et ne respecte pas les règles IUPAC.

Les expériences activées par micro-ondes ont été conduite sur un micro-onde Anton Paar Monowave 300 instrument en utilisant la méthode suivante : P = 600W, Full air cooling ON, Stirring ON. Un générateur d'ozone BMT 802X est utilisé pour produire de l'ozone à partir d'oxygène.

Les spectres de masse haute résolution (HRSM) ont été enregistré sur un Spectromètre de Masse XEVO-QTOF à l'Institut Lavoisier de Versailles – Université de Versailles Saint-Quentin en utilisant une source électrospray (ESI) ou une sonde ASAP.

Les points de fusion ont été obtenu sur un appareil Gallenkamp ou sur un Büchi B-545.

### 3.6.2 Synthèse de 3.10ab

#### 3.6.2.1 Synthèse du *S*-tolyl *S*-trifluorométhyl sulfoxyde

**Protocole** : Dans un tricol de 250 mL séché à l'étuve, le sodium triflinat (5 g, 32.05 mmol, 1 équiv.) est séché sous vide pendant 24 heures avant utilisation. L'anhydride triflique (5.4 mL, 32.05 mmol, 1 équiv.) et additionné puis l'acide triflique (17.6 mL, 198.7 mmol, 6.2 équiv.) est ajouté en deux portions, sous argon et sous agitation vigoureuse. Après l'addition, la réaction est agitée pendant 30 minutes environ jusqu'à atteindre la température ambiante et obtenir un milieu quasi-homogène. Le toluène (6 mL, 56.1 mmol, 1.75 équiv.) est ensuite ajouté en une portion et la solution est agitée à température ambiante pendant 19 heures sous atmosphère inerte. 20 mL d'eau distillée sont ensuite ajouté avec précaution au milieu réactionnel, puis le produit est extrait au DCM (3 x 40 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 20 mL), séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et concentrée sous pression réduite pour offrir une huile jaune. Le produit est purifié par colonne chromatographique de silice avec un éluant éther

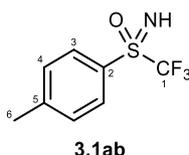


de pétrole/dichlorométhane (4/1) pour donner 3.9 g d'une huile incolore (rendement : 59%).

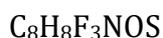
### 3.6.2.2 Synthèse de la *S*-tolyl *S*-trifluorométhyl sulfoximine 3.1ab

**Protocole :** Dans un bicol de 250 mL séché à l'étuve, équipé d'un thermomètre, une solution de *S*-tolyl *S*-trifluorométhyl sulfoxyde (2 g, 9.6 mmol, 1 équiv.) dans l'acétonitrile anhydre (0.75 mL, 14.4 mol, 1.5 équiv.) est refroidie à -15°C sous atmosphère inerte. L'anhydride triflique (2.4 mL, 14.4 mmol, 1.5 équiv.) est ensuite additionné en maintenant la température à -15°C. La réaction est ensuite placée au congélateur, sous argon, pendant 18 heures. 20 mL d'eau distillée sont ensuite ajoutés précautionneusement et le produit est extrait au DCM (3 x 20 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 10 mL), séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous pression réduite pour offrir une huile marron.

Le brut réactionnel est ensuite repris dans un mélange d'acétonitrile (12 mL) et d'eau (40 mL) et KMnO<sub>4</sub> (1.52 g, 9.6 mmol, 1 équiv.) est additionné sous forme solide. La réaction est agitée à température ambiante pendant 18 heures, puis diluée avec H<sub>2</sub>O (30 mL) et une solution saturée de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> est ajoutée jusqu'à décoloration complète de la solution. Le produit est ensuite extrait au DCM (3 x 20 mL) et la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut est dissout dans l'acétonitrile (10 mL) et HCl 6M (5 mL) est ajouté. La réaction est agitée à température ambiante pendant 18 heures et H<sub>2</sub>O (10 mL) est ajoutée. Le produit est extrait au DCM (3 x 20 mL), lavé avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 10 mL). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié colonne chromatographique de silice avec un éluant EP/Et<sub>2</sub>O 8/2 pour donner 807 mg de sulfoximine désirée.



3.1ab



$$M = 223.21 \text{ g/mol}$$

**Rendement :** 807 mg - 38 % (solide blanc)

**RMN <sup>19</sup>F** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = -79.5 (s, CF<sub>3</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 2.49 (br s, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 147.1 (C<sub>5</sub>), 130.7 (C<sub>Ar</sub>), 130.3 (C<sub>Ar</sub>), 128.4 (C<sub>2</sub>), 121.1 (q, *J* = 332 Hz, CF<sub>3</sub>), 21.9 (C<sub>6</sub>).

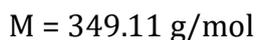
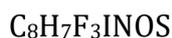
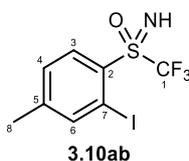
**HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>NOS) 224.0357; trouvé 224.0356.

### 3.6.2.3 Synthèse de la *S*-tolyl *S*-trifluorométhyl sulfoximine ortho-iodée 3.10ab

**Protocole :** La NH *S*-tolyl *S*-trifluorométhyl sulfoximine (800 mg, 3.6 mmol, 1 équiv.) est



dissout dans du THF fraîchement distillé (40 mL) et la solution est refroidie à  $-50^{\circ}\text{C}$ . Une solution de *n*-BuLi 2,5 M dans l'hexane (5.1 mL, 12.6 mmol, 3.5 équiv.) est additionnée au goutte-à-goutte. La température est ensuite progressivement élevée à  $-30^{\circ}\text{C}$  sous agitation et la réaction est maintenue à cette température jusqu'à l'obtention d'une couleur vert foncé (environ 4h). La solution est ensuite refroidie à  $-50^{\circ}\text{C}$  et le  $\text{I}_2$  (4.6 g, 18 mmol, 5 équiv.) est ajouté par portions (500 mg/portions) puis la solution est agitée une nuit à température ambiante. 100 mL d'une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sont ensuite ajoutés et le produit est extrait à l'éther diéthylique (3 x 50 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée de thiosulfate de sodium jusqu'à décoloration complète, puis séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de silice avec un éluant éther de pétrole/éther diéthylique (9/1) pour donner 950 mg de la sulfoximine *ortho*-iodée **3.10ab** désirée.



**Rendement :** 950 mg - 76 % (solide marron)

**Mp** ( $^{\circ}\text{C}$ ) =  $71^{\circ}\text{C}$

**RMN  $^{19}\text{F}$**  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = -76.4 (s,  $\text{CF}_3$ )

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.29 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 8.08 (s, 1H,  $\text{H}_6$ ), 7.39 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.76 (br s, 1H, NH), 2.41 (s, 3H,  $\text{H}_8$ )

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 147.6 ( $\text{C}_5$ ), 145.3 ( $\text{C}_6$ ), 134.3 ( $\text{C}_{4,3}$ ), 131.3 ( $\text{C}_2$ ), 127.5 ( $\text{C}_{4,3}$ ), 120.9 (q,  $J = 336$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 94.4 ( $\text{C}_7$ ), 21.1 ( $\text{C}_8$ )

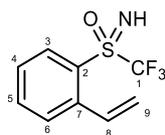
**HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculé pour ( $\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_3\text{INOS}$ ) 349.9326; trouvé 349.9323.

### 3.6.3 *Ortho*-oléfination de sulfoximines perfluorées

#### 3.6.3.1 *Couplage de Stille*

**Protocole :** La *S*-trifluorométhyl sulfoximine *ortho*-iodée **3.10a** ou **3.10ab** (0.3 mmol, 1 équiv.), LiCl (4 mg, 30 mol%), CuI (4 mg, 7 mol%) et  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (15 mg, 7 mol%) sont dissout dans du DMF (3 mL) dans un tube micro-ondes. Le précurseur stannylé (3 équiv.) est ensuite ajouté à la solution. Le tube est placé sous atmosphère inerte et scellé. La réaction est ensuite placée sous irradiation micro-ondes à  $100^{\circ}\text{C}$  pendant 20 minutes. Après refroidissement, la solution est diluée avec l'acétate d'éthyle (10 mL) et lavée avec une solution de HCl 1M (3 x 5 mL). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié sur plaque chromatographique de silice avec un éluant pentane/éther diéthylique (95/5) pour donner la sulfoximine *ortho*-fonctionnalisé **3.70** désirée.

***Imino(trifluorométhyl)(2-vinylphényl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.70a***



**3.70a**

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NOS

M = 235.22 g/mol

**Rendement :** 44 mg - 63 % (solide blanc)

**Mp** (°C) = 47°C

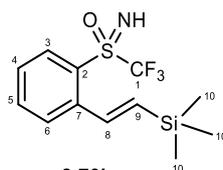
**RMN <sup>19</sup>F** (188 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = -78.6 (s, CF<sub>3</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = 8.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.92 – 7.69 (m, 3H, H<sub>4,5,6</sub>), 7.66 – 7.53 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 5.80 (dd, *J* = 17.4, 0.8 Hz, 1H, H<sub>9-trans</sub>), 5.47 (dd, *J* = 11.1, 0.7 Hz, 1H, H<sub>9-cis</sub>), 4.84 (br s, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 141.3 (C<sub>7</sub>), 135.6 (C<sub>8</sub>), 133.9 (C<sub>5</sub>), 132.8 (C<sub>Ar</sub>), 129.2 (C<sub>Ar</sub>), 128.5 (C<sub>2</sub>), 128.3 (C<sub>Ar</sub>), 121.2 (q, *J* = 333 Hz, CF<sub>3</sub>), 119.2 (C<sub>9</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>NOS) 236.0357; trouvé 236.0358.

***(E)-Imino(trifluorométhyl)(2-(2-(triméthylsilyl)vinylphényl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.70b***



**3.70b**

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NOSSi

M = 307.41 g/mol

**Rendement :** 77 mg - 83 % (huile incolore)

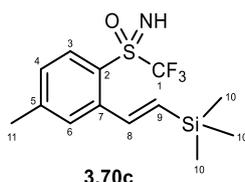
**RMN <sup>19</sup>F** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = -77.5 (s, CF<sub>3</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.99 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.81 – 7.62 (m, 2H, H<sub>5,4</sub>), 7.47 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 6.48 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 3.61 (br s, 1H, NH), 0.17 (s, 9H, H<sub>10</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 142.3 (C<sub>5</sub>), 140.2 (C<sub>7</sub>), 137.1 (C<sub>Ar</sub>), 135.4 (C<sub>Ar</sub>), 132.6 (C<sub>Ar</sub>), 129.1 (C<sub>8</sub>), 128.3 (C<sub>2</sub>), 128.1 (C<sub>9</sub>), 121.3 (q, *J* = 333 Hz, CF<sub>3</sub>), -1.4 (C<sub>10</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>NOSSi) 308.0752; trouvé 308.0744.

***(E)-Imino(trifluorométhyl)(2-(2-(triméthylsilyl)vinyltolyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.70c***



3.70c

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NOSSi

M = 321.43 g/mol

**Rendement :** 58 mg - 60 % (huile jaune pâle)

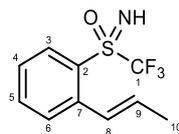
**RMN <sup>19</sup>F** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = -78.6 (s, CF<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.94 (d, J = 18.9 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.56 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 6.46 (d, J = 18.9 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 3.66 (br s, 1H, NH), 2.46 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 0.17 (s, 9H, H<sub>10</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 146.8 (C<sub>5</sub>), 142.1 (C<sub>7</sub>), 140.4 (C<sub>Ar</sub>), 136.6 (C<sub>Ar</sub>), 132.8 (C<sub>Ar</sub>), 129.8 (C<sub>8</sub>), 129.0 (C<sub>9</sub>), 125.4 (C<sub>2</sub>), 121.4 (q, J = 333 Hz, CF<sub>3</sub>), 21.8 (C<sub>11</sub>), -1.3 (C<sub>10</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+Na]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NOSSiNa) 344.0728; trouvé 344.0730.

***Imino(2-(prop-1-èn-1-yl)phényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.70d***



3.70d

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NOS

M = 249.25 g/mol

**Rendement :** 69 mg - 89 % (huile incolore). Mélange des stéréoisomères E/Z = 20/80 (ratio E/Z identique à celui du réactif stannylé).

**RMN <sup>19</sup>F** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = -78.5 (s, CF<sub>3</sub> isomère E), -78.6 (s, CF<sub>3</sub> isomère Z).

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H<sub>3</sub> isomère Z), 8.22 (d, J = 8.1 Hz, 0.2H, H<sub>3</sub> isomère E), 7.71 (d, J = 15.5 Hz, 0.2H, H<sub>8</sub> isomère E), 7.69 – 7.59 (m, 0.4H, H<sub>4,5,6</sub> isomère E), 7.53 – 7.35 (m, 3H, H<sub>4,5,6</sub> isomère Z), 7.05 (d, J = 11.6 Hz, 1H, H<sub>8</sub> isomère Z), 6.21 (dq, J = 15.4, 7.1 Hz, 0.2H, H<sub>9</sub> isomère E), 5.95 (dq, J = 11.6, 7.1 Hz, 1H, H<sub>9</sub> isomère E), 3.52 (br s, 1H, NH), 1.93 (dd, J = 6.7, 1.6 Hz, 0.7H, H<sub>10</sub> isomère E), 1.71 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 3H, H<sub>10</sub> isomère Z).

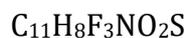
**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 141.5 (C<sub>7-E</sub>), 141.4 (C<sub>7-Z</sub>), 135.4 (C<sub>Ar-E</sub>), 134.9 (C<sub>Ar-Z</sub>), 133.0 (C<sub>Ar-Z</sub>), 132.9 (C<sub>Ar-E</sub>), 132.7 (C<sub>Ar-Z</sub>), 131.9 (C<sub>5-Z</sub>), 129.6 (C<sub>2-Z</sub>), 129.2 (C<sub>8-E</sub>), 129.0 (C<sub>8-Z</sub>), 127.9 (C<sub>Ar-E</sub>), 127.8 (C<sub>Ar-Z</sub>), 127.4 (C<sub>9-Z</sub>), 127.3 (C<sub>9-E</sub>), 121.2 et 121.1 (2 × q, J = 333 Hz, CF<sub>3</sub>), 19.0 (C<sub>10-E</sub>), 14.4 (C<sub>10-Z</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>NOS) 250.0513; trouvé 250.0506.

**(2-Furan-2-yl)phényl(imino)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.70e**



**3.70e**



**Rendement :** 49 mg - 59 % (huile incolore)

**RMN <sup>19</sup>F** (188 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = -77.0 (s, CF<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = 8.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.91 – 7.79 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 7.78 – 7.61 (m, 3H, H<sub>4,5,6</sub>), 6.70 (d, J = 3.3 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 6.55 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 4.62 (br s, 1H, NH).

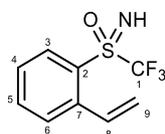
**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 149.4 (C<sub>8</sub>), 143.4 (C<sub>11</sub>), 135.0 (C<sub>5</sub>), 133.5 (C<sub>7</sub>), 133.3 (C<sub>4,5,6</sub>), 133.2 (C<sub>4,5,6</sub>), 131.1 (C<sub>2</sub>), 129.3 (C<sub>4,5,6</sub>), 121.1 (q, J = 334 Hz, CF<sub>3</sub>), 111.7 (C<sub>9,10</sub>), 111.6 (C<sub>9,10</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S) 276.0306; trouvé 276.0305.

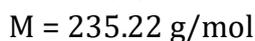
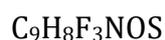
**3.6.3.2 Couplage de Suzuki-Miyaura**

**Protocole :** La S-trifluorométhyl sulfoximine *ortho*-iodée **3.10a** ou **3.10ab** (0.3 mmol, 1 équiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (293 mg, 0.9 mmol) et Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 mg, 6 mol%) sont dissout dans un mélange 1,4-dioxane/H<sub>2</sub>O (3/1, 4 mL) dans un tube micro-ondes. Le précurseur boré (4 équiv.) est ensuite ajouté à la solution. Le tube est placé sous atmosphère inerte et scellé. La réaction est ensuite placée sous irradiation micro-ondes à 120°C pendant 45 minutes. Après refroidissement, la solution est diluée avec l'acétate d'éthyle (10 mL) et lavée avec une solution saturée de NaCl (3 x 5 mL). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié sur plaque chromatographique de silice avec un éluant pentane/éther diéthylique approprié pour donner la sulfoximine *ortho*-fonctionnalisé **3.70** désirée.

**Imino(trifluorométhyl)(2-vinylphényl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.70a**



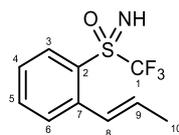
**3.70a**



**Rendement :** 52 mg - 73 % (solide blanc)

**Description :** ci-dessus.

***Imino(2-(prop-1-èn-1-yl)phényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.70d***



**3.70d**

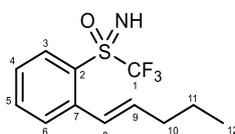
C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NOS

M = 249.25 g/mol

**Rendement :** 71 mg - 95 % (huile incolore).

**Description :** ci-dessus, isomère E.

***(E)-Imino(2-(pen-1-èn-1-yl)phényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.70f***



**3.70f**

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NOS

M = 277.31 g/mol

**Rendement :** 47 mg - 56 % (solide jaune pâle).

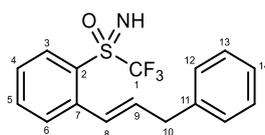
**RMN <sup>19</sup>F** (188 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = -77.6 (s, CF<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.77 (dt, J = 15.6, 7.0 Hz, 2H, H<sub>6,8</sub>), 7.61 – 7.38 (m, 2H, H<sub>4,5</sub>), 6.31 (dt, J = 15.6, 7.0 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 4.76 (br s, 1H, NH), 2.23 (td, J = 7.9, 1.3 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 1.51 (dq, J = 14.7, 7.3 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H<sub>12</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = 142.0 (C<sub>7</sub>), 137.8 (C<sub>5</sub>), 136.6 (C<sub>3,4,6</sub>), 133.6 (C<sub>2</sub>), 133.4 (C<sub>3,4,6</sub>), 130.0 (C<sub>8</sub>), 128.6 (C<sub>9</sub>), 127.3 (C<sub>3,4,6</sub>), 122.3 (q, J = 333.1 Hz, CF<sub>3</sub>), 35.9 (C<sub>10</sub>), 22.8 (C<sub>11</sub>), 13.9 (C<sub>12</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NOS) 278.0826; trouvé 278.0825.

***(E)-Imino(2-(3-phénylprop-1-èn-1-yl)phényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.70g***



**3.70g**

$C_{16}H_{14}F_3NOS$

$M = 325.35 \text{ g/mol}$

**Rendement :** 79 mg - 80 % (huile jaune pâle).

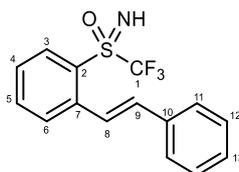
**RMN <sup>19</sup>F** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = -78.5 (s, CF<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.24 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.65 (m, 3H, H<sub>4,5,6</sub>), 7.50 – 7.38 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 7.39 – 7.15 (m, 5H, H<sub>12,13,14</sub>), 6.31 (dt,  $J = 15.5, 7.0$  Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 3.77 (br s, 1H, NH), 3.66 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H, H<sub>10</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  (ppm) = 141.2 (C<sub>7,11</sub>), 139.5 (C<sub>7,11</sub>), 135.5 (C<sub>5,14</sub>), 135.2 (C<sub>5,14</sub>), 132.9 (C<sub>3,4,6</sub>), 129.4 (C<sub>3,4,6</sub>), 128.8 (C<sub>12,13</sub>), 128.7 (C<sub>12,13</sub>), 128.2 (C<sub>2</sub>), 127.9 (C<sub>3,4,6</sub>), 127.7 (C<sub>8</sub>), 126.5 (C<sub>9</sub>), 121.3 (q,  $J = 333$  Hz, CF<sub>3</sub>), 39.8 (C<sub>10</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NOS) 326.0826; trouvé 326.0822.

***(E)-Imino(2-styrylphényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.70h***



**3.70h**

$C_{15}H_{12}F_3NOS$

$M = 311.32 \text{ g/mol}$

**Rendement :** 50 mg - 54 % (solide jaune pâle).

**Mp** = 77°C.

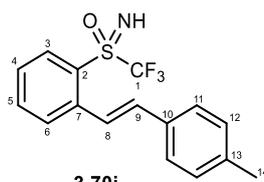
**RMN <sup>19</sup>F** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = -78.5 (s, CF<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.30 (dd,  $J = 12.4, 3.6$  Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 7.88 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.72 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.60 – 7.45 (m, 3H, H<sub>12,13</sub>), 7.44 – 7.28 (m, 3H, H<sub>8,6,4</sub>), 7.06 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 3.65 (br s, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 140.9 (C<sub>7</sub>), 136.8 (C<sub>10</sub>), 135.6 (C<sub>3,4,6</sub>), 133.9 (C<sub>5,13</sub>), 133.1 (C<sub>5,13</sub>), 128.9 (C<sub>11,12</sub>), 128.8 (C<sub>8,9</sub>), 128.7 (C<sub>8,9</sub>), 128.5 (C<sub>2</sub>), 127.9 (C<sub>3,4,6</sub>), 127.3 (C<sub>11,12</sub>), 125.2 (C<sub>3,4,6</sub>), 121.3 (q,  $J = 333$  Hz, CF<sub>3</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NOS) 312.0607; trouvé 312.0680.

***(E)-Imino(2-(4-méthylstyryl)phényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.70i***



3.70i

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NOS

M = 325.35 g/mol

**Rendement :** 94 mg - 96 % (solide jaune pâle).

**Mp** = 103°C.

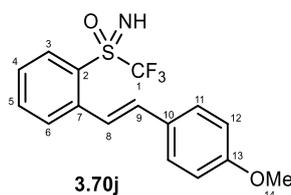
**RMN <sup>19</sup>F** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = -78.5 (s, CF<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 8.25 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.70 (m, 1H, H<sub>4,5</sub>), 7.50 (m, 1H, H<sub>4,5</sub>), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H<sub>11,12</sub>), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H<sub>11,12</sub>), 7.05 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 3.77 (br s, 1H, NH), 2.38 (s, 3H, H<sub>14</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 141.0 (C<sub>7</sub>), 138.7 (C<sub>10</sub>), 135.5 (C<sub>5</sub>), 134.1 (C<sub>13</sub>), 133.8 (C<sub>3,4,6</sub>), 133.0 (C<sub>3,4,6</sub>), 129.6 (C<sub>11,12</sub>), 128.6 (C<sub>8,9</sub>), 128.3 (C<sub>2</sub>), 127.7 (C<sub>8,9</sub>), 127.2 (C<sub>11,12</sub>), 124.1 (C<sub>3,4,6</sub>), 121.3 (q, *J* = 333 Hz, CF<sub>3</sub>), 21.4 (C<sub>14</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NOS) 326.0826; trouvé 326.0821.

***(E)-Imino(2-(4-méthoxystyryl)phényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.70j***



3.70j

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S

M = 341.35 g/mol

**Rendement :** 77 mg - 75 % (huile jaune pâle).

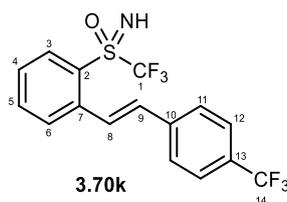
**RMN <sup>19</sup>F** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = -78.5 (s, CF<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 8.17 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.67 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>4,5</sub>), 7.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H<sub>4,5</sub>), 7.02 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>12</sub>), 3.81 (s, 3H, H<sub>14</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 160.1 (C<sub>13</sub>), 141.1 (C<sub>7</sub>), 135.4 (C<sub>5</sub>), 133.4 (C<sub>3,4,6</sub>), 133.0 (C<sub>3,4,6</sub>), 129.6 (C<sub>10</sub>), 128.6 (C<sub>11</sub>), 128.4 (C<sub>8,9</sub>), 128.1 (C<sub>2</sub>), 127.4 (C<sub>8,9</sub>), 122.8 (C<sub>3,4,6</sub>), 121.3 (q, *J* = 333.0 Hz, CF<sub>3</sub>), 114.3 (C<sub>12</sub>), 55.3 (C<sub>14</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S) 342.0776; trouvé 342.0776.

**(E)-Imino(trifluorométhyl)(2-(4-trifluorométhylstyryl)phényl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.70k**



3.70k

C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>6</sub>NOS

M = 379.32 g/mol

**Rendement :** 51 mg - 45 % (solide blanc).

**Mp** = 141°C.

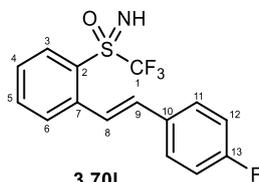
**RMN <sup>19</sup>F** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = -63.1 (s, CF<sub>3</sub>, C<sub>14</sub>), -78.6 (s, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.37 (d, J = 15.8 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 8.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, H<sub>6</sub>), 7.76 (td, J = 7.7, 1.5, 1H, H<sub>4,5</sub>), 7.70 – 7.60 (m, 4H, H<sub>11,12</sub>), 7.56 (td, J = 7.7, 1.5, 1H, H<sub>4,5</sub>), 7.05 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 3.79 (br s, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 140.3 (q, J = 1.0 Hz, C<sub>10</sub>), 140.2 (C<sub>7</sub>), 135.7 (C<sub>5</sub>), 133.3 (C<sub>3,4,6</sub>), 132.1 (C<sub>3,4,6</sub>), 130.3 (q, J = 32.5 Hz, C<sub>13</sub>), 129.0 (C<sub>8,9</sub>), 128.9 (C<sub>2</sub>), 128.6 (C<sub>8,9</sub>), 127.9 (C<sub>3,4,6</sub>), 127.4 (C<sub>11</sub>), 125.9 (q, J = 3.8 Hz, C<sub>12</sub>), 124.3 (q, J = 271.3 Hz, CF<sub>3</sub>, C<sub>14</sub>), 121.3 (q, J = 333 Hz, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>6</sub>NOS) 380.0544; trouvé 380.0553.

**(E)-(2-(4-fluorostyryl)phényl)(imino)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.70l**



3.70l

C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>4</sub>NOS

M = 329.31 g/mol

**Rendement :** 67 mg - 68 % (huile incolore).

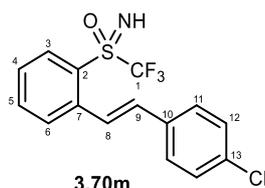
**RMN <sup>19</sup>F** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = -78.6 (s, CF<sub>3</sub>), -111.4 – 116.1 (m, F).

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.25 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 8.15 (d, J = 16.1 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.81 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.68 (td, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.54 – 7.41 (m, 3H, H<sub>11-5</sub>), 7.09 – 6.99 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 6.95 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 3.74 (br s, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 163.0 (d, J = 248.6 Hz, C<sub>13</sub>), 140.8 (C<sub>7</sub>), 135.6 (C<sub>5</sub>), 133.2 (C<sub>3,4,6</sub>), 133.1 (d, J = 3.4 Hz, C<sub>10</sub>), 132.6 (C<sub>3,4,6</sub>), 128.9 (C<sub>8,9</sub>), 128.8 (d, J = 6.6 Hz, C<sub>11</sub>), 128.5 (C<sub>2</sub>), 127.9 (C<sub>8,9</sub>), 125.0 (C<sub>3,4,6</sub>), 121.3 (q, J = 333 Hz, CF<sub>3</sub>), 115.9 (d, J = 21.8 Hz, C<sub>12</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>4</sub>NOS) 330.0576; trouvé 330.0581.

**(E)-(2-(4-chlorostyryl)phényl)(imino)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.70m**



3.70m

C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>ClNOS

M = 345.76 g/mol

**Rendement :** 80 mg - 77 % (huile jaune pâle).

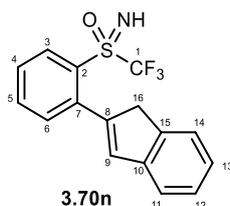
**RMN <sup>19</sup>F** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = -78.6 (s, CF<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 8.18 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.66 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H<sub>4,5</sub>), 7.44 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H<sub>4,5</sub>), 7.42 – 7.23 (m, 4H, H<sub>11-12</sub>), 6.98 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 3.83 (br s, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 140.5 (C<sub>7</sub>), 135.6 (C<sub>5</sub>), 135.4 (C<sub>10</sub>), 134.3 (C<sub>13</sub>), 133.2 (C<sub>3,4,6</sub>), 132.5 (C<sub>3,4,6</sub>), 129.1 (C<sub>11</sub>), 128.8 (C<sub>8,9</sub>), 128.6 (C<sub>2</sub>), 128.4 (C<sub>12</sub>), 128.2 (C<sub>8,9</sub>), 125.8 (C<sub>3,4,6</sub>), 121.3 (q, J = 333 Hz, CF<sub>3</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>ClNOS) 346.0280; trouvé 346.0280.

**(2-(1H-Inden-2-yl)phényl)(imino)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.70n**



3.70n

C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NOS

M = 323.33 g/mol

**Rendement :** 57 mg - 60 % (huile orangée).

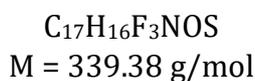
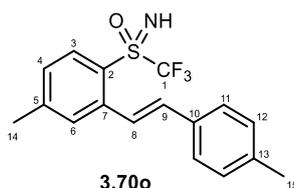
**RMN <sup>19</sup>F** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = -78.2 (s, CF<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.67 (dtd, J = 15.4, 7.5, 3.8 Hz, 2H, H<sub>4-5</sub>), 7.54 – 7.40 (m, 2H, H<sub>6,11</sub>), 7.40 – 7.17 (m, 3H, H<sub>12,13,14</sub>), 6.83 (s, 1H, H<sub>9</sub>), 3.87 (s, 2H, H<sub>16</sub>), 3.61 (br s, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 145.0 (C<sub>10,15</sub>), 144.5 (C<sub>10,15</sub>), 143.8 (C<sub>7,8</sub>), 142.2 (C<sub>7,8</sub>), 134.9 (C<sub>Ar</sub>), 133.1 (C<sub>Ar</sub>), 133.0 (C<sub>Ar</sub>), 132.0 (C<sub>Ar</sub>), 130.4 (C<sub>2</sub>), 128.6 (C<sub>Ar</sub>), 126.7 (C<sub>Ar</sub>), 125.2 (C<sub>Ar</sub>), 123.7 (C<sub>Ar</sub>), 121.3 (C<sub>Ar</sub>), 121.1 (q, J = 334 Hz, CF<sub>3</sub>), 45.3 (C<sub>16</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NOS) 324.0670; trouvé 324.0670.

**(E)-Imino(4-méthyl-2-(4-méthylstyryl)phényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.70o**



**Rendement :** 78 mg - 81 % (solide jaune pâle).

**Mp** = 104 °C.

**RMN <sup>19</sup>F** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = -78.7 (s, CF<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.18 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.64 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H<sub>12</sub>), 7.00 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 3.71 (br s, 1H, NH), 2.46 (s, 3H, H<sub>14,15</sub>), 2.35 (s, 3H, H<sub>14,15</sub>).

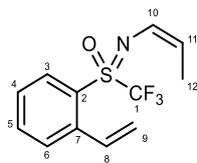
**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 146.8 (C<sub>7</sub>), 140.9 (C<sub>5</sub>), 138.6 (C<sub>13</sub>), 134.2 (C<sub>10</sub>), 133.5 (C<sub>3,4,6</sub>), 133.2 (C<sub>3,4,6</sub>), 129.6 (C<sub>11,12</sub>), 129.2 (C<sub>8,9</sub>), 128.6 (C<sub>8,9</sub>), 127.2 (C<sub>11,12</sub>), 125.4 (C<sub>2</sub>), 124.2 (C<sub>3,4,6</sub>), 121.4 (q, *J* = 333 Hz, CF<sub>3</sub>), 21.8 (C<sub>14</sub>), 21.4 (C<sub>15</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>NOS) 340.0983; trouvé 340.0981.

### 3.6.3.3 Synthèse du composé 3.73

**Protocole :** Sous argon, la sulfoximine **3.70a** (200 mg, 0.85 mmol, 1 équiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (235 mg, 1.7 mmol, 2 équiv.) et CuI (24 mg, 0.12 mmol, 15 mol%) sont introduit dans un tube de Schlenk. 5 mL de toluène et la DMEDA (190 μL, 1.7 mmol, 2 équiv.) sont ensuite ajoutés et la solution est agitée 10 minutes à température ambiante. Le (*Z*)-bromopropène (180 μL, 2.1 mmol, 2.5 équiv.) est ajouté et la réaction est chauffée à 110°C pendant 4h. Après refroidissement, la solution est diluée avec de l'éther diéthylique (10 mL) et filtrée à travers une fine couche de Célite®. Les solvants sont ôtés sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié sur plaque chromatographique de silice avec un éluant dichlorométhane/éther de pétrole (2/8).

***(Z)*-(prop-1-èn-1-ylimino)(trifluorométhyl)(2-vinylphényl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.73**



**3.73**

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NOS

M = 275.29 g/mol

**Rendement :** 78 mg - 81 % (huile incolore).

**RMN <sup>19</sup>F** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = -72.9 (s, CF<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = 8.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.89 – 7.69 (m, 3H, H<sub>4-5-6</sub>), 7.67 – 7.57 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 6.39 (dt, *J* = 5.7, 3.1 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 5.81 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H<sub>9-trans</sub>), 5.49 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H<sub>9-cis</sub>), 5.12 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 1.75 (dd, *J* = 6.7, 1.1 Hz, 3H, H<sub>12</sub>).

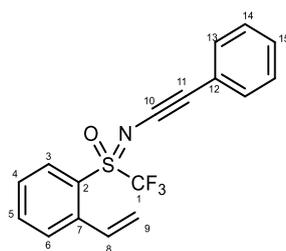
**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = 141.5 (C<sub>7</sub>), 137.1 (C<sub>5</sub>), 134.7 (C<sub>8</sub>), 133.1 (C<sub>3,4,6</sub>), 130.4 (C<sub>3,4,6</sub>), 129.8 (C<sub>3,4,6</sub>), 128.5 (C<sub>2</sub>), 124.5 (C<sub>10</sub>), 122.4 (q, *J* = 340.2 Hz, CF<sub>3</sub>), 120.0 (C<sub>9</sub>), 117.4 (d, *J* = 1.0 Hz, C<sub>11</sub>), 11.6 (C<sub>12</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NOS) 276.0670; trouvé 276.0672.

**3.6.3.4 Synthèse des composés 3.74**

**Protocole :** Sous argon, la sulfoximine **3.70a** (60 mg, 0.26 mmol, 1 équiv.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (28 mg, 0.52 mmol, 2 équiv.) et CuCl<sub>2</sub> (6 mg, 0.026 mmol, 10 mol%) sont introduit dans un tube de Schlenk. 2 mL de 1,4-dioxane et la pyridine (25 μL, 0.31 mmol, 1.2 équiv.) sont ensuite ajoutés et la solution est chauffée à 70 °C pendant 4h. Après refroidissement, la solution est diluée avec le dichlorométhane (10 mL) et filtrée à travers une fine couche de Célite®. Les solvants sont ôtés sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié sur plaque chromatographique de silice neutralisée (5% Et<sub>3</sub>N) avec un éluant dichlorométhane/éther de pétrole (1/9).

***((phényléthynyl)imino)(trifluorométhyl)(2-vinylphényl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.74a***



**3.74a**

$C_{17}H_{12}F_3NOS$   
 $M = 335.34 \text{ g/mol}$

**Rendement :** 60 mg - 72 % (huile jaune).

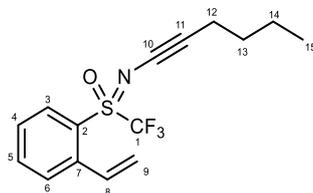
**RMN <sup>19</sup>F** (188 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = -71.3 (s, CF<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = 8.25 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1H, H<sub>3</sub>), 7.91 (d,  $J = 4.0 \text{ Hz}$ , 2H, H<sub>4-5</sub>), 7.68 (dt,  $J = 8.5, 4.3 \text{ Hz}$ , 1H, H<sub>6</sub>), 7.59 (dd,  $J = 17.2, 11.1 \text{ Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 7.40 – 7.22 (m, 5H, H<sub>13,14,15</sub>), 5.87 (d,  $J = 17.2 \text{ Hz}$ , 1H, H<sub>9-trans</sub>), 5.59 (d,  $J = 11.1 \text{ Hz}$ , 1H, H<sub>9-cis</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = 142.4 (C<sub>7</sub>), 138.5 (C<sub>5</sub>), 133.7 (C<sub>15</sub>), 133.5 (C<sub>8</sub>), 132.2 (C<sub>13</sub>), 131.1 (C<sub>3,4,6</sub>), 130.3 (C<sub>3,4,6</sub>), 129.4 (C<sub>14</sub>), 128.3 (C<sub>3,4,6</sub>), 125.5 (C<sub>2</sub>), 124.9 (C<sub>12</sub>), 122.2 (q,  $J = 337 \text{ Hz}$ , CF<sub>3</sub>), 121.6 (C<sub>9</sub>), 83.4 (C<sub>10</sub>), 62.0 (d,  $J = 1.6 \text{ Hz}$ , C<sub>11</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NOS) 336.0670; trouvé 336.0677.

***((n-butyléthynyl)imino)(trifluorométhyl)(2-vinylphényl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.74b***



**3.74b**

$C_{15}H_{16}F_3NOS$   
 $M = 315.35 \text{ g/mol}$

**Rendement :** 47 mg - 58 % (huile jaune pâle).

**RMN <sup>19</sup>F** (188 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = -71.8 (s, CF<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.20 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1H, H<sub>3</sub>), 7.75 (d,  $J = 4.0 \text{ Hz}$ , 2H, H<sub>4-5</sub>), 7.63 (dd,  $J = 17.2, 11.0 \text{ Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 7.53 (dt,  $J = 8.5, 4.3 \text{ Hz}$ , 1H, H<sub>6</sub>), 5.73 (d,  $J = 17.2 \text{ Hz}$ , 1H, H<sub>9-trans</sub>), 5.52 (d,  $J = 11.2 \text{ Hz}$ , 1H, H<sub>9-cis</sub>), 2.24 (t,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ , 2H, H<sub>12</sub>), 1.54- 1.30 (m, 4H, H<sub>13-14</sub>), 0.89 (t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 3H, H<sub>15</sub>).

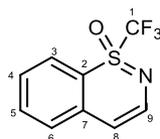
**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 141.7 (C<sub>7</sub>), 136.4 (C<sub>5</sub>), 133.2 (C<sub>8</sub>), 132.8 (C<sub>3,4,6</sub>), 129.6 (C<sub>3,4,6</sub>), 128.6 (C<sub>3,4,6</sub>), 126.1 (C<sub>2</sub>), 122.2 (q,  $J = 339 \text{ Hz}$ , CF<sub>3</sub>), 120.3 (C<sub>9</sub>), 72.3 (C<sub>10</sub>), 60.9 (d,  $J = 1.6 \text{ Hz}$ , C<sub>11</sub>), 31.6 (C<sub>13</sub>), 22.0 (C<sub>14</sub>), 18.4 (C<sub>12</sub>), 13.8 (C<sub>15</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>NOS) 316.0994; trouvé 316.0983.

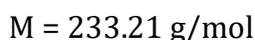
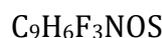
### 3.6.3.5 Réaction de métathèse cyclisante

**Protocole :** Sous argon, la sulfoximine **3.73a** (100 mg, 0.36 mmol, 1 équiv.) est ajouté à une solution de catalyseur d'Hoveyda-Grubbs 2<sup>nd</sup>e génération (11 mg, 5 mol%) dans le dichlorométhane (20 mL). La réaction est agitée 6h à 40 °C. Après refroidissement, les solvants sont ôtés sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié sur plaque chromatographique de silice avec un éluant éther de pétrole/éther diéthylique (8/2).

#### 1-(trifluorométhyl)-1 λ<sup>4</sup>-benzo[e][1,2]thiazine 1-oxyde **3.75**



**3.75**



**Rendement :** 82 mg - 98 % (huile jaune pâle).

**RMN <sup>19</sup>F** (188 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = -80.4 (s, CF<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.63 – 7.34 (m, 2H, H<sub>4,6</sub>), 7.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 6.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>8</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 140.1 (C<sub>7</sub>), 138.3 (C<sub>9</sub>), 135.9 (C<sub>5</sub>), 128.2 (C<sub>3,4,6</sub>), 127.2 (C<sub>3,4,6</sub>), 126.7 (C<sub>3,4,6</sub>), 120.6 (q, *J* = 333 Hz, CF<sub>3</sub>), 112.3 (C<sub>2</sub>), 104.2 (C<sub>8</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>NOSNa) 256.0020; trouvé 256.0020.

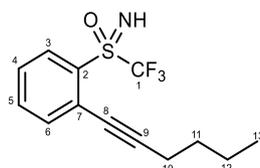
## 3.6.4 Synthèse divergente de benzothiazines et benzoisothiazoles

### 3.6.4.1 Couplage de Sonogashira

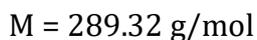
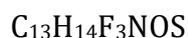
**Protocole 1** (Si la température d'ébullition de l'alcyne est supérieure à 100°C): A une solution de *S*-trifluorométhyl sulfoximine *ortho*-iodée **3.10a,b** ou **3.10ab** (0.3 mmol, 1 équiv.), et PPh<sub>3</sub> (8 mg, 0.03 mmol, 10 mol%) dans du DMF sec et dégazé (5 mL) dans un tube micro-ondes, est ajouté l'alcyne (1.2 mmol, 4 équiv.) et Et<sub>3</sub>N (418 μL, 1.2 mmol, 4 équiv.). Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (21 mg, 0.03 mmol, 10 mol%) est ajouté et la solution est agitée 10 minutes à température ambiante sous atmosphère inerte. Puis, le CuI (1.4 mg, 0.0075 mmol, 2.5 mol%) est ajouté, le tube est scellé et la solution est agitée à température ambiante pendant 20 minutes. La réaction est ensuite placée sous irradiation micro-ondes à 100°C pendant 20 minutes. Après refroidissement, la solution est diluée avec l'éther diéthylique (10 mL) et lavée avec une solution de NaHCO<sub>3</sub> 5% (3 x 10 mL). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié sur plaque chromatographique de silice avec un éluant pentane/éther diéthylique (7/3) pour donner la sulfoximine *ortho*-fonctionnalisée **3.83** désirée.

**Protocole 2** (Si la température d'ébullition de l'alcyne est inférieure à 100°C): A une solution de *S*-trifluorométhyl sulfoximine *ortho*-iodée **3.10a,b** (0.3 mmol, 1 équiv.), et PPh<sub>3</sub> (8 mg, 0.03 mmol, 10 mol%) dans du DMF sec et dégazé (5 mL) dans un tube micro-ondes, est ajouté l'alcyne (3 mmol, 10 équiv.) et Et<sub>3</sub>N (418 µL, 3 mmol, 10 équiv.). Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (21 mg, 0.03 mmol, 10 mol%) est ajouté et la solution est agitée 10 minutes à température ambiante sous atmosphère inerte. Puis, le CuI (1.4 mg, 0.0075 mmol, 2.5 mol%) est ajouté, le tube est scellé et la solution est agitée à température ambiante pendant 20 minutes. La réaction est ensuite placée sous irradiation micro-ondes à 100°C pendant 20 minutes. Après refroidissement, la solution est diluée avec l'éther diéthylique (10 mL) et lavée avec une solution de NaHCO<sub>3</sub> 5% (3 x 10 mL). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié sur plaque chromatographique de silice avec un éluant pentane/éther diéthylique (7/3) pour donner la sulfoximine *ortho*-fonctionnalisée **3.83** désirée

***Imino(2-(hex-1-yn-1-yl)phényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.83a (P2)***



**3.83a**



**Rendement** : 52 mg – 60 % (huile jaune).

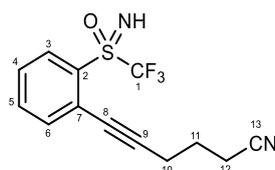
**<sup>19</sup>F NMR** (188 MHz, CD<sub>3</sub>CN) : δ (ppm) = -76.9 (s, CF<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CD<sub>3</sub>CN) : δ (ppm) = 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.75-7.52 (m, 3H, H<sub>4-5-6</sub>), 4.85 (br s, 1H, NH), 2.45 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 1.69-1.32 (m, 4H, H<sub>11-12</sub>), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>13</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CD<sub>3</sub>CN) : δ (ppm) = 136.8 (C<sub>4,5</sub>), 136.1 (C<sub>4,5</sub>), 133.5 (q, *J* = 1.3 Hz, C<sub>2</sub>), 133.2 (C<sub>6</sub>), 129.4 (C<sub>3</sub>), 126.3 (C<sub>7</sub>), 122.4 (q, *J* = 333 Hz, CF<sub>3</sub>), 101.9 (C<sub>9</sub>), 77.5 (C<sub>8</sub>), 30.9 (C<sub>10</sub>), 22.6 (C<sub>11</sub>), 19.9 (C<sub>12</sub>), 13.8 (C<sub>13</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NOS) 290.0826; trouvé 290.0833.

***Imino(2-(hex-5-ynenitrile)phényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.83b (P1)***



**3.83b**

$C_{13}H_{11}F_3N_2OS$

$M = 300.30 \text{ g/mol}$

**Rendement :** 67 mg – 74 % (huile jaune).

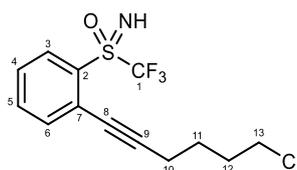
**<sup>19</sup>F NMR** (188 MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  (ppm) = -76.7 (s, CF<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  (ppm) = 8.18 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.69 (m, 2H, H<sub>4-6</sub>), 7.61 – 7.49 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 4.84 (br s, 1H, NH), 2.65 – 2.47 (m, 4H, H<sub>10-12</sub>), 1.98 – 1.76 (m, 2H, H<sub>11</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  (ppm) = 136.9 (C<sub>4,5</sub>), 136.2 (C<sub>4,5</sub>), 133.4 (C<sub>6</sub>), 133.3 (q,  $J = 1.1$  Hz, C<sub>2</sub>), 129.7 (C<sub>3</sub>), 125.9 (C<sub>7</sub>), 120.7 (C<sub>13</sub>), 122.2 (q,  $J = 332$  Hz, CF<sub>3</sub>), 98.9 (C<sub>9</sub>), 78.7 (C<sub>8</sub>), 24.9 (C<sub>12</sub>), 19.3 (C<sub>10</sub>), 16.5 (C<sub>11</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OS) 301.0622; trouvé 301.0625.

***Imino(2-(6-chlorohex-1-yn-1-yl)phényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.83c (P1)***



**3.83c**

$C_{13}H_{13}F_3ClNOS$

$M = 323.76 \text{ g/mol}$

**Rendement :** 54 mg – 56 % (huile jaune).

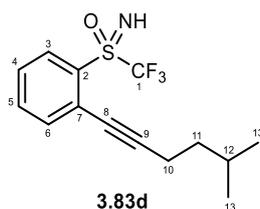
**<sup>19</sup>F NMR** (188 MHz, CD<sub>3</sub>CN) :  $\delta$  (ppm) = -76.8 (s, CF<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CD<sub>3</sub>CN) :  $\delta$  (ppm) = 8.17 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.80-7.48 (m, 3H, H<sub>4-5-6</sub>), 4.82 (br s, 1H, NH), 3.60 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H, H<sub>13</sub>), 2.48 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 2.03-1.81 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 1.70 (m, 2H, H<sub>11</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CD<sub>3</sub>CN) :  $\delta$  (ppm) = 136.9 (C<sub>4,5</sub>), 136.1 (C<sub>4,5</sub>), 133.4 (q,  $J = 1.4$  Hz, C<sub>2</sub>), 133.3 (C<sub>6</sub>), 129.5 (C<sub>3</sub>), 126.2 (C<sub>7</sub>), 122.2 (q,  $J = 333$  Hz, CF<sub>3</sub>), 101.0 (C<sub>9</sub>), 77.9 (C<sub>8</sub>), 45.7 (C<sub>13</sub>), 32.3 (C<sub>12</sub>), 26.1 (C<sub>10</sub>), 18.5 (C<sub>11</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>NOS) 324.0437; trouvé 324.0436.

***Imino(2-(5-méthylhex-1-yn-1-yl)phényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.83d (P2)***



**3.83d**

$C_{14}H_{16}F_3NOS$

M = 303.34 g/mol

**Rendement :** 59 mg – 65 % (huile jaune).

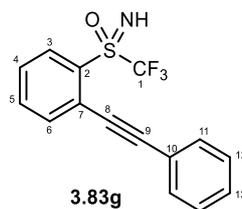
**<sup>19</sup>F NMR** (188 MHz, CD<sub>3</sub>CN) : δ (ppm) = -76.9 (s, CF<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CD<sub>3</sub>CN) : δ (ppm) = 8.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.75 – 7.48 (m, 3H, H<sub>4-5-6</sub>), 4.83 (br s, 1H, NH), 2.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 1.73 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 1.45 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, H<sub>13</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CD<sub>3</sub>CN) : δ (ppm) = 136.8 (C<sub>4,5</sub>), 136.1 (C<sub>4,5</sub>), 133.4 (q, *J* = 1.3 Hz, C<sub>2</sub>), 133.2 (C<sub>6</sub>), 129.4 (C<sub>3</sub>), 126.3 (C<sub>7</sub>), 122.3 (q, *J* = 333 Hz, CF<sub>3</sub>), 101.9 (C<sub>9</sub>), 77.5 (C<sub>8</sub>), 37.7 (H<sub>11</sub>), 27.9 (H<sub>12</sub>), 22.3 (C<sub>13</sub>), 18.2 (H<sub>10</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>NOS) 304.0983; trouvé 304.0974.

***Imino(2-phényléthynyl)phényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.83g (P1)***



**3.83g**

$C_{15}H_{10}F_3NOS$

M = 309.31 g/mol

**Rendement :** 91 mg - 98 % (huile jaune).

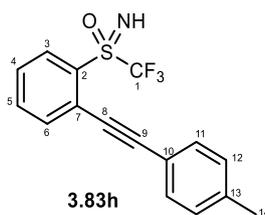
**<sup>19</sup>NMR** (188 MHz, CD<sub>3</sub>CN) : δ (ppm) = -76.65 (s, CF<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CD<sub>3</sub>CN) : δ (ppm) = 8.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.78-7.66 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 7.60-7.48 (m, 3H, H<sub>4-5-6</sub>), 7.36-7.33 (m, 3H, H<sub>12-13</sub>), 4.89 (br s, 1H, NH)

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CD<sub>3</sub>CN) : δ (ppm) = 136.5 (C<sub>5</sub>), 136.2 (C<sub>4</sub>), 133.7 (C<sub>13</sub>), 133.4 (C<sub>2</sub>), 132.5 (C<sub>11</sub>), 130.5 (C<sub>3,6</sub>), 130.1 (C<sub>3,6</sub>), 129.7 (C<sub>12</sub>), 125.5 (C<sub>10</sub>), 123.2 (C<sub>7</sub>), 122.3 (q, *J* = 333 Hz, CF<sub>3</sub>), 98.7 (C<sub>8,9</sub>), 86.4 (C<sub>8,9</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NOS) 310.0513. Found = 310.0524.

***Imino(2-(p-tolyléthynyl)phényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.83h (P1)***



3.83h

C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NOS

M = 323.33 g/mol

**Rendement** : 69 mg – 71 % (huile jaune).

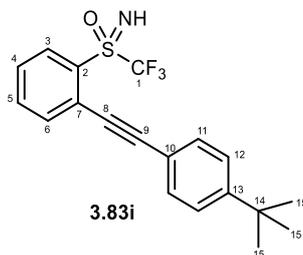
<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CD<sub>3</sub>CN) : δ (ppm) = -76.7 (s, CF<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>CN) : δ (ppm) = 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.76-7.73 (m, 2H, H<sub>4-6</sub>), 7.62-7.64 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H<sub>12</sub>), 4.89 (br s, 1H, NH), 2.31 (s, 3H, H<sub>14</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CD<sub>3</sub>CN) : δ (ppm) = 141.1 (C<sub>13</sub>), 136.4 (C<sub>4,5</sub>), 136.2 (C<sub>4,5</sub>), 133.7 (C<sub>6</sub>), 133.3 (C<sub>2</sub>), 132.4 (C<sub>11</sub>), 130.4 (C<sub>12</sub>), 129.9 (C<sub>3</sub>), 125.7 (C<sub>7</sub>), 121.9 (q, J = 332 Hz, CF<sub>3</sub>), 120.1 (C<sub>10</sub>), 99.1 (C<sub>8,9</sub>), 85.9 (C<sub>8,9</sub>), 21.6 (C<sub>14</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NOS) 324.0670; trouvé 324.0675.

***Imino(2-((4-(tert-butyl)phényl)éthynyl)phényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.83i (P2)***



3.83i

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NOS

M = 365.41 g/mol

**Rendement** : 80 mg – 73 % (huile jaune).

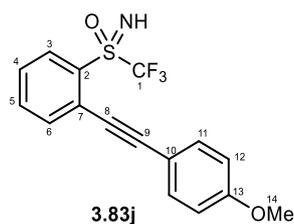
<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CD<sub>3</sub>CN) : δ (ppm) = -76.6 (s, CF<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) : δ (ppm) = 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.78 (dd, J = 6.0, 1.6 Hz, 2H, H<sub>4-6</sub>), 7.64-7.59 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 7.50-7.43 (m, 4H, H<sub>11-12</sub>), 4.92 (br s, 1H, NH), 1.28 (s, 9H, H<sub>15</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN) : δ (ppm) = 154.0 (C<sub>13</sub>), 136.4 (C<sub>4,5</sub>), 136.3 (C<sub>4,5</sub>), 133.7 (C<sub>6</sub>), 133.4 (C<sub>2</sub>), 132.3 (C<sub>11</sub>), 130.0 (C<sub>3</sub>), 126.8 (C<sub>12</sub>), 125.7 (C<sub>7</sub>), 122.3 (q, J = 332.8 Hz), 120.2 (C<sub>10</sub>), 99.0 (C<sub>8,9</sub>), 85.9 (C<sub>8,9</sub>), 35.5 (C<sub>14</sub>), 31.3 (C<sub>15</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>NOS) 366.1139; trouvé 366.1141.

***Imino(2-((4-méthoxyphényl)éthynyl)phényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.83j (P1)***



C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S

M = 339.33 g/mol

**Rendement** : 67 mg – 65 % (huile jaune).

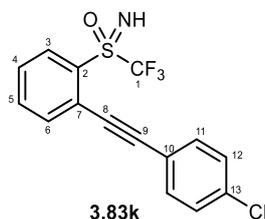
**<sup>19</sup>F NMR** (188 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = -76.7 (s, CF<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = 8.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.74-7.71 (m, 2H, H<sub>4-6</sub>), 7.61-7.51 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 7.45 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 6.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H<sub>12</sub>), 4.89 (br s, 1H, NH), 3.75 (s, 3H, H<sub>14</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = 161.6 (C<sub>13</sub>), 136.2 (C<sub>4,5</sub>), 136.1 (C<sub>4,5</sub>), 134.1 (C<sub>11</sub>), 133.6 (C<sub>6</sub>), 133.0 (C<sub>2</sub>), 129.7 (C<sub>3</sub>), 125.9 (C<sub>7</sub>), 122.2 (q, *J* = 332 Hz, CF<sub>3</sub>), 115.3 (C<sub>12</sub>), 115.1 (C<sub>10</sub>), 99.2 (C<sub>8,9</sub>), 85.4 (C<sub>8,9</sub>), 56.1 (C<sub>14</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S) 340.0619; trouvé 340.0611.

***Imino(2-((4-chlorophényl)éthynyl)phényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.83k (P1)***



C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>3</sub>NOS

M = 343.75 g/mol

**Rendement** : 60 mg – 58 % (solide jaune).

**Mp** = 86°C.

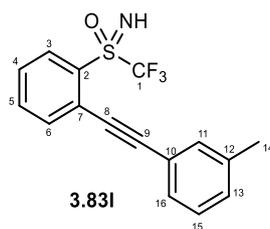
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = -76.7 (s, CF<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = 8.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.88-7.77 (m, 2H, H<sub>4-6</sub>), 7.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H<sub>12</sub>), 4.96 (br s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = 136.5 (C<sub>4,5</sub>), 136.3 (C<sub>4,5</sub>), 135.9 (C<sub>13</sub>), 134.0 (C<sub>11</sub>), 133.8 (C<sub>6</sub>), 133.4 (C<sub>2</sub>), 130.4 (C<sub>3</sub>), 130.0 (C<sub>12</sub>), 125.2 (C<sub>7</sub>), 122.2 (q, *J* = 333 Hz, CF<sub>3</sub>), 122.0 (C<sub>10</sub>), 97.3 (C<sub>8,9</sub>), 87.4 (C<sub>8,9</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>3</sub>NOS) 344.0124; trouvé 344.0120.

***Imino(2-(m-tolyléthynyl)phényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.83l (P1)***



$C_{16}H_{12}F_3NOS$   
M = 323.33 g/mol

**Rendement :** 75 mg – 77 % (huile orange).

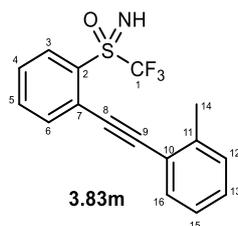
**<sup>19</sup>F NMR** (188 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = -76.7 (s, CF<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = 8.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.77-7.70 (m, 2H, H<sub>5-6</sub>), 7.61-7.55 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 7.33-7.18 (m, 4H, H<sub>4-13-15-16</sub>), 4.90 (br s, 1H, NH), 2.28 (s, 3H, H<sub>14</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = 139.6 (C<sub>12</sub>), 136.5 (C<sub>4,5</sub>), 136.2 (C<sub>4,5</sub>), 133.7 (C<sub>6</sub>), 133.3 (C<sub>2</sub>), 132.8 (C<sub>11</sub>), 131.3 (C<sub>16</sub>), 130.1 (C<sub>3</sub>), 129.6 (C<sub>13,15</sub>), 129.5 (C<sub>13,15</sub>), 125.6 (C<sub>7</sub>), 123.1 (C<sub>10</sub>), 122.3 (q, *J* = 333 Hz, CF<sub>3</sub>), 98.9 (C<sub>8,9</sub>), 86.1 (C<sub>8,9</sub>), 21.2 (C<sub>14</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NOS) 324.0670; trouvé 324.0679.

***Imino(2-(o-tolyléthynyl)phényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.83m (P2)***



$C_{16}H_{12}F_3NOS$   
M = 323.33 g/mol

**Rendement :** 76 mg – 78 % (huile orange).

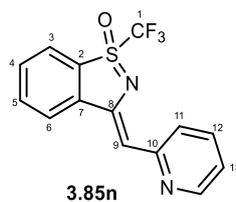
**<sup>19</sup>F NMR** (188 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = -76.75 (s, CF<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.87-7.73 (m, 2H, H<sub>4-6</sub>), 7.68-7.56 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 7.51 (d, *J* = 7.4 Hz, H<sub>12</sub>), 7.36-7.14 (m, 3H, H<sub>13-15-16</sub>), 4.92 (br s, 1H, NH), 2.49 (s, 3H, H<sub>14</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = 141.7 (C<sub>11</sub>), 136.9 (C<sub>4,5</sub>), 136.2 (C<sub>4,5</sub>), 133.7 (C<sub>6</sub>), 133.2 (C<sub>12,13,16</sub>), 132.8 (C<sub>2</sub>), 130.7 (C<sub>12,13,16</sub>), 130.5 (C<sub>12,13,16</sub>), 130.1 (C<sub>3</sub>), 126.8 (C<sub>15</sub>), 125.9 (C<sub>7</sub>), 123.0 (C<sub>10</sub>), 122.3 (q, *J* = 333 Hz, CF<sub>3</sub>), 97.9 (C<sub>8,9</sub>), 90.1 (C<sub>8,9</sub>), 20.7 (C<sub>14</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NOS 324.0670; trouvé 324.0670.

**(Z)-3-(pyridin-2-ylméthylène)-1-(trifluorométhyl)benzo[d][1,2]isothiazole 1-oxyde 3.85n (P2)**



**3.85n**  
 $C_{14}H_9F_3N_2OS$   
 $M = 310.29 \text{ g/mol}$

**Rendement :** 51 mg – 55 % (solide marron).

**Mp** = 93 °C.

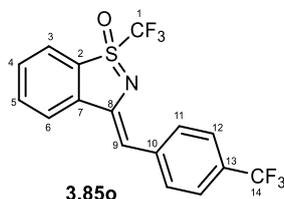
**$^{19}F$  NMR** (188 MHz,  $CD_3CN$ ) :  $\delta$  (ppm) = -75.6 (s,  $CF_3$ ).

**$^1H$  NMR** (200 MHz,  $CD_3CN$ ) :  $\delta$  (ppm) = 8.62 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $H_{14}$ ), 8.22 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $H_3$ ), 8.09 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H,  $H_5$ ), 7.94 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $H_{11}$ ), 7.82 – 7.71 (m, 2H,  $H_{4-6}$ ), 7.22 – 7.16 (m, 1H,  $H_{12}$ ), 6.98 (s, 1H,  $H_9$ ).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 154.7 ( $C_{10}$ ), 149.2 ( $C_{14}$ ), 144.9 ( $C_8$ ), 141.4 ( $C_2$ ), 136.8 ( $C_{4,5}$ ), 135.4 ( $C_{4,5}$ ), 130.6 ( $C_{12}$ ), 129.5 ( $C_7$ ), 128.7 ( $C_{3,6}$ ), 125.8 ( $C_{3,6}$ ), 124.1 ( $C_{11}$ ), 122.3 ( $C_{13}$ ), 120.9 (q,  $J = 331.8$  Hz,  $CF_3$ ), 120.1 ( $C_9$ ).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{14}H_{10}F_3N_2OS$ ) 311.0466; trouvé 311.0463.

**(Z)-1-(trifluorométhyl)-3-(4-(trifluorométhyl)benzilidène)benzo[d][1,2]isothiazole 1-oxyde 3.85o (P2)**



**3.85o**  
 $C_{16}H_9F_6NOS$   
 $M = 377.30 \text{ g/mol}$

**Rendement :** 95 mg – 84 % yield (solide marron).

**Mp** = 126 °C.

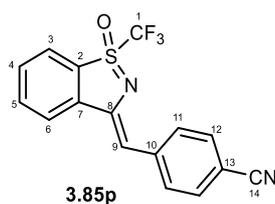
**$^{19}F$  NMR** (188 MHz,  $CD_3CN$ ) :  $\delta$  (ppm) = -61.8 (s, 3F, C- $CF_3$ ), -75.6 (s, 3F, S- $CF_3$ ).

**$^1H$  NMR** (200 MHz,  $CD_3CN$ ) :  $\delta$  (ppm) = 8.20 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H,  $H_3$ ), 8.17 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $H_{12}$ ), 8.03 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $H_6$ ), 7.95-7.82 (m, 1H,  $H_4$ ), 7.76-7.68 (m, 1H,  $H_5$ ), 7.64 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $H_{11}$ ), 6.87 (s, 1H,  $H_9$ ).

**$^{13}C$  NMR** (50 MHz,  $CD_3CN$ ) :  $\delta$  (ppm) = 145.2, 142.8, 140.3, 137.3, 131.8, 131.0, 128.8, 128.2, 126.2 (q,  $J = 3.9$  Hz,  $C_2$ ), 126.1 (q,  $J = 335$ ,  $CF_3$ ), 126.0, 125.3, 123.7, 112.0.

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{16}H_{10}F_6NOS$ ) 378.0387; trouvé 378.0379.

***(Z)*-4-((1-oxido-1-(trifluorométhyl)benzo[d][1,2]isothiazol-3-ylidène)méthyl)benzonitrile 3.85p (P1)**



3.85p

C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OS

M = 334.32 g/mol

**Rendement :** 54 mg – 54 % (solide jaune).

**Mp** = 74 °C.

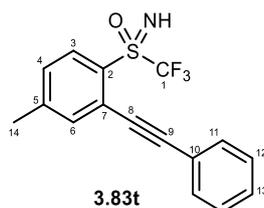
**<sup>19</sup>F NMR** (188 MHz, CD<sub>3</sub>CN) : δ (ppm) = -75.5 (s, CF<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CD<sub>3</sub>CN) : δ (ppm) = 8.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 8.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.02-7.88 (m, 1H), 7.82-7.65 (m, 3H), 6.88 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN) : δ (ppm) = 145.1, 143.5, 141.1, 137.4, 133.2, 132.0, 131.0, 126.2, 125.5, 123.8, 121.7 (q, *J* = 329.9 Hz), 119.9, 111.8, 110.9.

**HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OS) 335.0466; trouvé 335.0464.

***Imino*(4-méthyl-2-(phényléthynyl)phényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>6</sup>-sulfanone 3.83t (P1)**



3.83t

C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NOS

M = 323.33 g/mol

**Rendement :** 75 mg – 77 % (huile orange).

**<sup>19</sup>F NMR** (188 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = -76.9 (s, CF<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = 8.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.66 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 7.58 (m, 2H, H<sub>4-13</sub>), 7.50 – 7.37 (m, 4H, H<sub>11-12</sub>), 4.90 (br s, 1H, NH), 2.44 (s, 3H, H<sub>14</sub>).

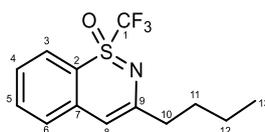
**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) = 148.0 (C<sub>5</sub>), 136.9 (C<sub>4</sub>), 133.8 (C<sub>2</sub>), 132.4 (C<sub>11</sub>), 130.9 (C<sub>3,6</sub>), 130.4 (C<sub>3,6</sub>), 129.7 (C<sub>12</sub>), 125.3 (C<sub>7</sub>), 123.3 (C<sub>10</sub>), 122.3 (q, *J* = 331.9 Hz, CF<sub>3</sub>), 98.1 (C<sub>8,9</sub>), 86.6 (C<sub>8,9i</sub>), 21.4 (C<sub>14</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NOS) 324.0670; trouvé 324.0675.

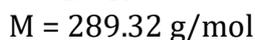
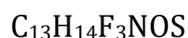
### 3.6.4.2 Synthèse des analogues de 1,2-benzothiazine

**Protocole :** La sulfoximine **3.83** (0.16 mmol, 1 équiv.) est dissoute dans 3 mL de toluène et l'acide triflique (1.4  $\mu$ L, 0.016 mmol, 10 mol%) est ajouté. La réaction est chauffée à 85°C pendant 3h. Après refroidissement, la solution est diluée avec de l'éther diéthylique (10 mL) et lavée avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 5 mL). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié sur plaque chromatographique de silice avec un éluant pentane/éther diéthylique (7/3) pour donner la 1,2-benzothiazine **3.84** désirée.

#### 3-butyl-1-(trifluorométhyl)benzo[e][1,2]-thiazine-1-oxyde **3.84a**



**3.84a**



**Rendement :** 35 mg – 75 % (solide jaune).

**Mp** = 50 °C.

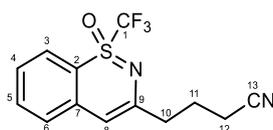
**<sup>19</sup>F NMR** (188 MHz, CD<sub>3</sub>CN) :  $\delta$  (ppm) = -80.7 (s, CF<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) = 7.83 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.75 – 7.61 (m, 1H), 7.50 – 7.29 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 2.47 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.78 – 1.57 (m, 2H), 1.35 (ddd,  $J$  = 18.8, 13.2, 6.0 Hz, 2H), 0.93 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) = 153.2, 141.2, 135.7, 127.7, 126.8, 126.6, 120.7 (q,  $J$  = 333 Hz, CF<sub>3</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NOS) 290.0826; trouvé 290.0827.

**4(1-oxido-1-(trifluorométhyl)benzo[e][1,2]-thiazin-3-yl)butanenitrile 3.84b**



**3.84b**

$C_{13}H_{11}F_3N_2OS$

$M = 300.30 \text{ g/mol}$

**Rendement** : 21 mg – 44 % (solide blanc).

**Mp** = 44 °C.

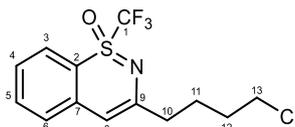
**$^{19}F$  NMR** (188 MHz,  $CD_3CN$ ) :  $\delta$  (ppm) = -80.1 (s,  $CF_3$ ).

**$^1H$  NMR** (200 MHz,  $CD_3CN$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.87 – 7.60 (m, 2H), 7.53 – 7.26 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 2.45 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 2H), 2.30 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2H), 1.87 (q,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2H).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CD_3CN$ ) :  $\delta$  (ppm) = 150.8, 141.6, 137.5, 129.1, 128.1, 127.2, 121.5 (q,  $J = 332.3 \text{ Hz}$ ), 120.8, 111.0, 102.9, 37.3, 24.4, 16.6.

**HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{13}H_{12}F_3N_2OS$ ) 301.0622; trouvé 301.0630.

**3-(4-chlorobutyl)-1-(trifluorométhyl)benzo[e][1,2]-thiazine-1-oxyle 3.84c**



**3.84c**

$C_{13}H_{13}ClF_3NOS$

$M = 323.76 \text{ g/mol}$

**Rendement** : 27 mg – 53 % (huile jaune).

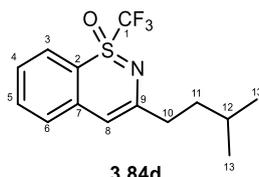
**$^{19}F$  NMR** (188 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -80.6 (s,  $CF_3$ ).

**$^1H$  NMR** (200 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.84 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1H), 7.77 – 7.63 (m, 1H), 7.52 – 7.39 (m, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1H), 6.06 (s, 1H), 3.56 (t,  $J = 6.2 \text{ Hz}$ , 2H), 2.50 (t,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 2H), 1.94 – 1.75 (m, 4H).

**$^{13}C$  NMR** (50 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 152.0, 140.9, 135.9, 127.4, 126.9, 126.6, 120.7 (q,  $J = 333 \text{ Hz}$ ,  $CF_3$ ), 110.4 (q,  $J = 1.0 \text{ Hz}$ ), 101.4, 44.9, 37.6, 31.9, 25.2.

**HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{13}H_{14}ClF_3NOS$ ) 324.0437; trouvé 324.0428.

**3-isopentyl-1-(trifluorométhyl)benzo[e][1,2]-thiazine-1-oxyde 3.84d**



$C_{14}H_{16}F_3NOS$   
M = 303.34 g/mol

**Rendement** : 32 mg – 66 % (huile jaune).

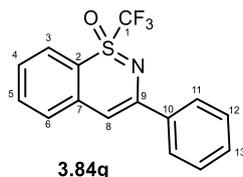
**$^{19}F$  NMR** (188 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -80.6 (s,  $CF_3$ ).

**$^1H$  NMR** (200 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.82 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.73 – 7.60 (m, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 2.52 – 2.40 (m, 2H), 1.64 – 1.48 (m, 3H), 0.92 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 6H).

**$^{13}C$  NMR** (50 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 153.4, 141.2, 135.7, 127.1, 126.8, 126.5, 120.7 (q,  $J$  = 334 Hz,  $CF_3$ ), 110.2 (q,  $J$  = 1.1 Hz), 100.9, 37.1, 36.5, 27.7, 22.6, 22.5.

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{14}H_{17}F_3NOS$ ) 304.0983; trouvé 304.0983.

**3-phényl-1-(trifluorométhyl)benzo[e][1,2]-thiazine-1-oxyde 3.84g**



$C_{15}H_{10}F_3NOS$   
M = 309.31 g/mol

**Rendement** : 38 mg – 77 % (solide jaune).

**Mp** = 101 °C.

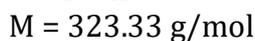
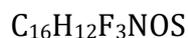
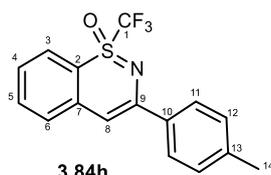
**$^{19}F$  NMR** (188 MHz,  $CD_3CN$ ) :  $\delta$  (ppm) = -79.9 (s,  $CF_3$ ).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CD_3CN$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.91 (m, 3H), 7.82 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.67 – 7.49 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 6.95 (s, 1H).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CD_3CN$ ) :  $\delta$  (ppm) = 147.3, 141.9, 137.7, 137.5, 130.7, 129.7, 129.5, 129.2, 127.3, 127.1, 121.7 (q,  $J$  = 333 Hz,  $CF_3$ ), 115.6, 101.4.

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{15}H_{11}F_3NOS$ ) 310.0513; trouvé 310.0520.

### 3-(*p*-tolyl)-1-(trifluorométhyl)benzo[e][1,2]-thiazine-1-oxyde 3.84h



**Rendement** : 37 mg -73 % (solide orange).

**Mp** = 100°C.

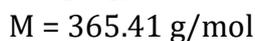
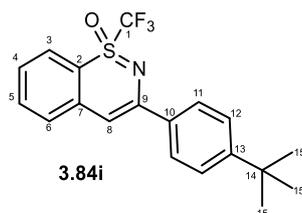
**$^{19}F$  NMR** (282 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -80.3 (s,  $CF_3$ ).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.83 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.69 – 7.60 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.18 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 2.34 (s, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 147.6, 141.3, 140.0, 135.8, 134.2, 129.4, 127.8, 127.5, 126.7, 126.5, 120.8 (q,  $J$  = 333 Hz,  $CF_3$ ), 110.9, 99.5, 21.4.

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{16}H_{13}F_3NOS$ ) 324.0670; trouvé 324.0669.

### 3-(4-(*tert*-butyl)phényl)-1-(trifluorométhyl)benzo[e][1,2]-thiazine-1-oxyde 3.84i



**Rendement** : 38 mg - 65 % (solide jaune).

**Mp** = 116 °C.

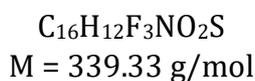
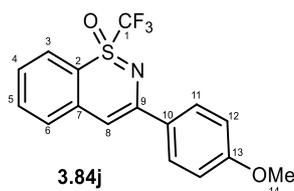
**$^{19}F$  NMR** (188 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -80.3 (s,  $CF_3$ ).

**$^1H$  NMR** (200 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.96 – 7.84 (m, 3H), 7.78 – 7.66 (m, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 1.36 (s, 9H).

**$^{13}C$  NMR** (50 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 153.2, 147.5, 141.3, 135.8, 134.2, 127.8, 127.5, 126.7, 126.3, 125.7, 120.8 (q,  $J$  = 333 Hz,  $CF_3$ ), 110.9 (q,  $J$  = 1.1 Hz), 99.56, 34.9, 31.36.

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{19}H_{19}F_3NOS$ ) 366.1139; trouvé 366.1136.

**3-(4-méthoxy)phényl)-1-(trifluorométhyl)benzo[e][1,2]-thiazine-1-oxyle 3.84j**



**Rendement** : 35 mg – 64 % (solide jaune).

**Mp** = 93 °C.

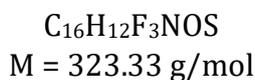
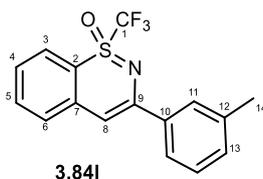
**$^{19}F$  NMR** (188 MHz,  $CD_3CN$ ) :  $\delta$  (ppm) = -80.0 (s,  $CF_3$ ).

**$^1H$  NMR** (200 MHz,  $CD_3CN$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.95 – 7.71 (m, 4H), 7.53 (m, 2H), 6.96 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 3.79 (s, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CD_3CN$ ) :  $\delta$  (ppm) = 162.1, 147.3, 142.2, 137.4, 130.1, 128.9, 128.6, 127.2, 121.7 (q,  $J$  = 333 Hz,  $CF_3$ ), 115.0, 111.0, 99.9, 56.1.

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{16}H_{13}F_3NO_2S$ ) 340.0616; trouvé 340.0619.

**3-(m-tolyl)-1-(trifluorométhyl)benzo[e][1,2]-thiazine-1-oxyle 3.84l**



**Rendement** : 35 mg – 67 % (solide jaune).

**Mp** = 68°C.

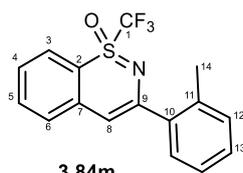
**$^{19}F$  NMR** (188 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -80.2 (s,  $CF_3$ ).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.91 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.49 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.43 (s, 3H).

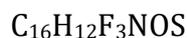
**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 147.6, 141.1, 138.4, 136.9, 135.8, 130.6, 128.6, 127.9, 127.7, 127.2, 126.7, 123.6, 120.8 (q,  $J$  = 333 Hz,  $CF_3$ ), 100.1, 21.6.

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{16}H_{13}F_3NOS$ ) 324.0670; trouvé 324.0664.

**3-(*o*-tolyl)-1-(trifluorométhyl)benzo[e][1,2]-thiazine-1-oxyde 3.84m**



3.84m



**Rendement** : 34 mg – 65 % (solide orange).

**Mp** = 75 °C.

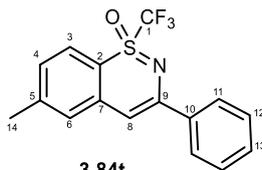
**$^{19}F$  NMR** (188 MHz,  $CD_3CN$ ) :  $\delta$  (ppm) = -79.8 (s,  $CF_3$ ).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CD_3CN$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.92 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.85 – 7.75 (m, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 2H), 7.36 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.14 (m, 3H), 6.41 (s, 1H), 2.38 (s, 3H).

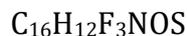
**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CD_3CN$ ) :  $\delta$  (ppm) = 150.1, 141.7, 139.4, 137.6, 137.1, 131.8, 129.9, 129.8, 129.6, 128.9, 127.2, 126.9, 121.7 (q,  $J$  = 333 Hz,  $CF_3$ ), 111.0, 105.1, 20.4.

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{16}H_{13}F_3NOS$ ) 324.0670; trouvé 324.0676.

**6-méthyl-3-phényl-1-(trifluorométhyl)-1 $\lambda^4$ -benzo[e][1,2]-thiazine-1-oxyde 3.84t**



3.84t



**Rendement** : 35 mg – 68 % (solide orange).

**Mp** = 75 °C.

**$^{19}F$  NMR** (188 MHz,  $CD_3CN$ ) :  $\delta$  (ppm) = -80.4 (s,  $CF_3$ ).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CD_3CN$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.94 (dd,  $J$  = 7.9, 1.8 Hz, 2H), 7.80 (d,  $J$  = 8.3Hz, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 3H), 7.31 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 2.49 (s, 3H).

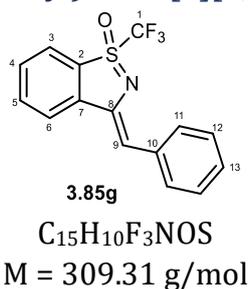
**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CD_3CN$ ) :  $\delta$  (ppm) = 147.5, 147.3, 141.3, 137.2, 129.7, 129.3, 128.7, 127.7, 126.6, 126.5, 120.8 (q,  $J$  = 333 Hz,  $CF_3$ ), 108.6, 100.1, 22.2.

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{16}H_{13}F_3NOS$ ) 324.0670; trouvé 324.0677.

### 3.6.4.3 Synthèse des analogues de 1,2-benzoisothiazole

**Protocole :** La sulfoximine **3.83** (0.16 mmol, 1 équiv.) est dissoute dans 3 mL de DMF et le trifluoroacétate d'argent (3.5 mg, 0.016 mmol, 10 mol%) est ajouté. La réaction est chauffée à 85°C pendant 3h. Après refroidissement, la solution est diluée avec de l'éther diéthylique (10 mL) et filtrée à travers une fine couche de célite. Le filtrat est ensuite lavé avec une solution de NaHCO<sub>3</sub> 5% (3 x 5 mL). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié sur plaque chromatographique de silice (pré-traitée avec 5% de Et<sub>3</sub>N) avec un éluant pentane/dichlorométhane (7/3) pour donner la 1,2-benzoisothiazole **3.85** désirée.

#### (Z)-3-(benzylidène)-1-(trifluorométhyl)benzo[d][1,2]isothiazole 1-oxyle **3.85g**



**Rendement :** 27 mg – 55 % (solide jaune).

**Mp** = 87 °C.

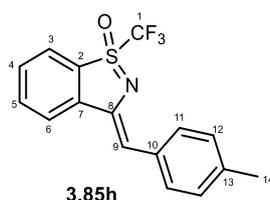
<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = -76.0 (s, CF<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = 8.07 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 1H), 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 6.69 (s, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = 145.2, 139.9, 135.2, 135.1, 130.3, 129.6, 128.6, 128.0, 124.2, 122.1, 121.5 (q, J = 334 Hz, CF<sub>3</sub>), 113.4.

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>NOS) 310.0513; trouvé 310.0512.

**(Z)-3-(4-méthylbenzylidène)-1-(trifluorométhyl)benzo[d][1,2]isothiazole 1-oxyde 3.85h**



$C_{12}H_{12}F_3NOS$   
M = 323.33 g/mol

**Rendement :** 34 mg – 65 % (solide jaune).

**Mp** = 72 °C.

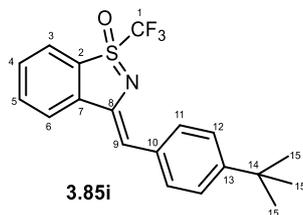
**$^{19}F$  NMR** (282 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -76.1 (s,  $CF_3$ ).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.97 (dd,  $J$  = 8.1, 2.2 Hz, 3H), 7.90 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 2.38 (s, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 145.3, 139.2, 138.1, 135.1, 132.5, 130.2, 129.4, 129.3, 125.5, 124.1, 122.0, 120.9 (q,  $J$  = 332 Hz,  $CF_3$ ), 113.6, 21.6.

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{16}H_{13}F_3NOS$ ) 324.0670; trouvé 324.0673.

**(Z)-3-(4-(tert-butyl)benzylidène)-1-(trifluorométhyl)benzo[d][1,2]isothiazole 1-oxyde 3.85i**



$C_{19}H_{18}F_3NOS$   
M = 365.41 g/mol

**Rendement :** 29 mg – 49 % (huile jaune).

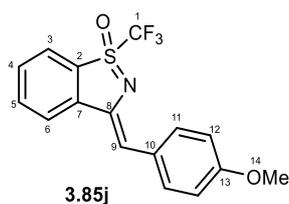
**$^{19}F$  NMR** (188 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -76.1 (s,  $CF_3$ ).

**$^1H$  NMR** (200 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 8.01 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.79 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 1.34 (s, 9H).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 151.2, 139.4, 135.0, 132.5, 130.9, 130.0, 129.34, 126.1, 125.6, 124.1, 122.0, 120.8 (q,  $J$  = 333 Hz,  $CF_3$ ), 113.4, 34.9, 31.4.

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{19}H_{19}F_3NOS$ ) 366.1139; trouvé 366.1147.

***(Z)*-3-(4-méthoxybenzylidène)-1-(trifluorométhyl)benzo[d][1,2]isothiazole 1-oxyde**  
**3.85j**



**3.85j**  
 $C_{16}H_{12}F_3NO_2S$   
 $M = 339.33 \text{ g/mol}$

**Rendement** : 19 mg – 35 % yield (solide jaune).

**Mp** = 74 °C.

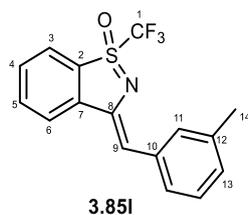
$^{19}F$  NMR (188 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -76.1 (s,  $CF_3$ ).

$^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 8.03 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.92 (m, 2H), 7.77 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.56 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.85 (s, 3H).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 159.5, 145.3, 138.2, 135.0, 131.8, 129.1, 128.1, 124.1, 121.8, 120.9 (q,  $J = 333$  Hz,  $CF_3$ ), 114.5, 114.1, 113.4, 55.5.

**HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{16}H_{13}F_3NO_2S$ ) 340.0619; trouvé 340.0616.

***(Z)*-3-(3-méthylbenzylidène)-1-(trifluorométhyl)benzo[d][1,2]isothiazole 1-oxyde**  
**3.85l**



**3.85l**  
 $C_{16}H_{12}F_3NOS$   
 $M = 323.33 \text{ g/mol}$

**Rendement** : 31 mg – 60 % yield (solide jaune).

**Mp** = 75 °C.

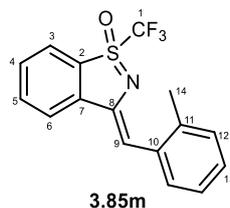
$^{19}F$  NMR (188 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -76.0 (s,  $CF_3$ ).

$^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.94 (m, 4H), 7.79 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.59 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 2.41 (s, 3H).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 145.1, 139.7, 138.0, 135.0, 130.8, 129.4, 128.8, 128.4, 125.5, 124.0, 121.9, 120.8 (q,  $J = 332$  Hz,  $CF_3$ ), 113.5, 21.6.

**HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{16}H_{13}F_3NOS$ ) 324.0670; trouvé 324.0661.

***(Z)*-3-(2-méthylbenzylidène)-1-(trifluorométhyl)benzo[d][1,2]isothiazole 1-oxyde**  
**3.85l**



$C_{16}H_{12}F_3NOS$   
M = 323.33 g/mol

**Rendement** : 30 mg – 59 % (solide jaune).

**Mp** = 102 °C.

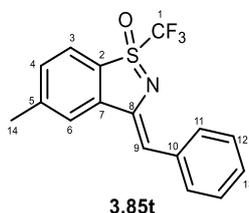
$^{19}F$  NMR (188 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -75.9 (s,  $CF_3$ ).

$^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 8.57 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 2.48 (s, 3H).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 145.2, 140.1, 136.7, 135.1, 133.6, 130.6, 130.2, 129.6, 127.9, 126.3, 125.9, 124.2, 122.1, 120.9 (q,  $J$  = 332 Hz,  $CF_3$ ), 110.2, 20.4.

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{16}H_{13}F_3NOS$ ) 324.0670; trouvé 324.0671.

***(Z)*-3-benzylidène-5-méthyl-1-(trifluorométhyl)-3H-1 $\lambda^4$ -benzo[d][1,2]isothiazole 1-oxyde 3.85t**



$C_{16}H_{12}F_3NOS$   
M = 323.33 g/mol

**Rendement** : 26 mg – 50 % yield (solide jaune).

**Mp** = 99 °C.

$^{19}F$  NMR (188 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -76.2 (s,  $CF_3$ ).

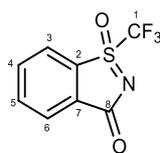
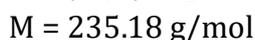
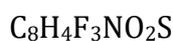
$^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 8.07 (dd,  $J$  = 7.2, 1.7 Hz, 2H), 7.83 – 7.73 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 3H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 2.58 (s, 3H).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 146.9, 145.7, 140.0, 135.4, 131.0, 130.2, 128.6, 127.9, 123.9, 123.1, 122.3, 112.8, 22.41.

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{16}H_{13}F_3NOS$ ) 324.0670; trouvé 324.0670.

**3.6.4.4 Préparation du réactif d'Adachi 3.92**

**Protocole :** Un flux de ozone dilué dans l'oxygène (0.5 mL/min) est bullé pendant 3 minutes dans une solution de la sulfoximine **3.85o** (1.92 g, 5.1 mmol) dans le dichlorométhane (100 mL) à 0°C. Une solution de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> à 10% massique (50 mL) est ensuite ajoutée et la solution est extraite au dichlorométhane (3 x 20 mL). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de silice avec un éluant pentane/EtOAc (8/2) pour isoler le composé **3.92** désiré.

**1-(trifluorométhyl)benzo[d][1,2]isothiazol-3-one 1-oxyde 3.92****3.92**

**Rendement :** 708 mg – 60 % (solide blanc).

**Mp** = 60 °C.

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = -74.0 (s, CF<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = 8.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 14.4, 7.5 Hz, 2H), 7.95 (t, J = 7.5 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = 169.3, 138.2, 138.1, 134.5, 133.7, 126.7, 125.1, 120.6 (q, J = 328 Hz, CF<sub>3</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S) 235.9993; trouvé 235.9995.

**3.6.4.5 Réaction de méthoxy-trifluorométhylation photocatalysée**

**Protocole :** Dans un tube séché à l'étuve, sous argon, le réactif d'Adachi **3.92** (71 mg, 0.3 mmol, 1 équiv.), Ir(ppy)<sub>3</sub> (5 mg, 0.0075 mmol, 2.5 mol%), et le vinylnaphtalène (93 mg, 0.6 mmol, 2 équiv.) sont introduits. Dichlorométhane (5 mL) et MeOH (1 mL) sont ajoutés et la solution est dégazée puis agitée à température ambiante sous irradiation bleue (450 nm) pendant 6 heures. La réaction est ensuite diluée avec le dichlorométhane (15 mL) et 15 mL d'une solution saturée de NaCl sont ajoutés. Le produit est extrait au dichlorométhane (2 x 15 mL). Les phases organiques réunies sont ensuite séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite.

### 3.6.5 Etude de l'ortho-lithiation par RMN du lithium

**Protocole de préparation des tubes :** Un tube RMN préalablement séché à l'étuve est mis à refroidir sous argon. La sulfoximine **3.10a** (21 mg, 0.1 mmol) y est ensuite introduite et est dissoute dans le THF-*d*<sub>8</sub> (1 mL) préalablement distillé sur sodium et benzophénone. Le tube est placé sous argon puis refroidi à -78°C. Une solution de *n*-BuLi (1-3 équiv.) est ensuite introduit dans le tube RMN et la réaction est agitée afin d'homogénéiser le mélange. Il est important de toujours maintenir le tube RMN à très basse température pour prévenir toute dégradation des espèces lithiées.





## 4 Réactions de perfluoroalkylation photocatalysées

Une recherche par mot clé dans Web of Science permet de révéler l'explosion de l'intérêt de cette méthode de trifluorométhylation depuis 2012 (Figure 4.1).

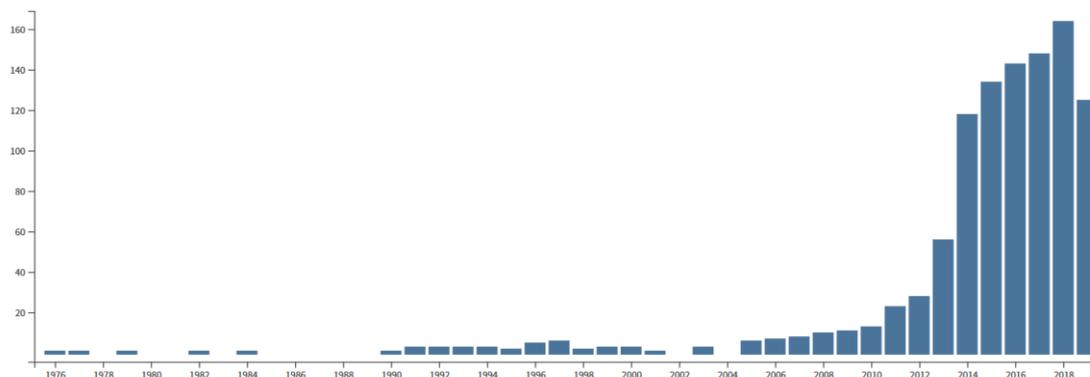


Figure 4.1 : Explosion du nombre de publications (source : Web of Science, mots-clés : "radical" et "trifluoromethylation")

Cette attention grandissante est profondément liée à l'émergence de la catalyse photoredox en 2008.<sup>139</sup> Ainsi sur 164 publications portant sur la trifluorométhylation par voie radicalaire en 2018, 115 concernent une réaction photochimique (Figure 4.2).

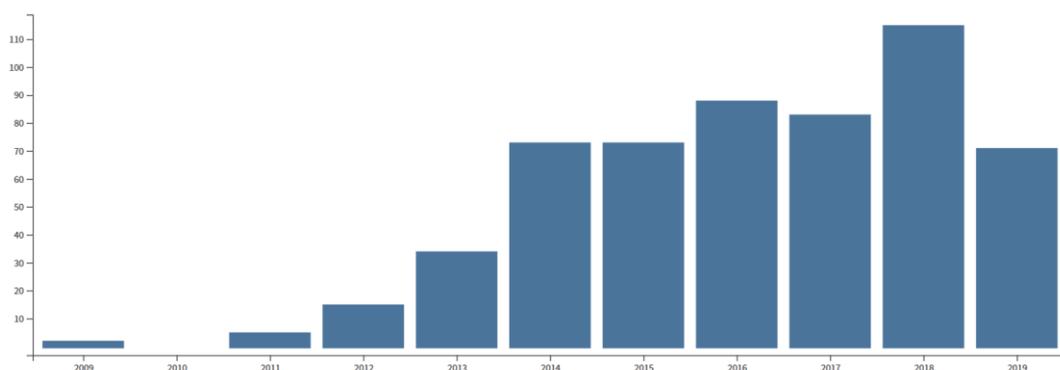


Figure 4.2 : Nombre de publication de trifluorométhylation par catalyse photoredox (source : Web of Science, mots-clés : "trifluoromethylation" et "photoredox")

Dans cette partie, seule la trifluorométhylation radicalaire par catalyse photoredox sera détaillée de manière non exhaustive avec une sélection d'articles permettant de saisir l'importance de cette méthode et ses principales avancées. Une attention particulière sera portée aux travaux réalisés au laboratoire.

<sup>139</sup> a) M. A. Ischay, M. E. Anzovino, J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886. b) D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77.



## 4.1 Bibliographie

### 4.1.1 Introduction

Depuis les travaux de Yoon<sup>139a</sup> et MacMillan<sup>139b</sup>, la catalyse photoredox reçoit une attention grandissante en synthèse organique. Comparée aux réactions radicalaires traditionnelles qui requièrent souvent l'utilisation de lumière ultra-violette très énergétique ou des initiateurs de radicaux très réactifs et toxiques, la catalyse photoredox permet de générer des radicaux dans des conditions douces et éco-compatibles. En effet, la plupart des réactions photocatalysées sont réalisées à température ambiante, avec de faibles quantités de catalyseurs. De plus, comme la grande majorité des composés organiques n'absorbe pas dans la région visible, les réactions secondaires provenant d'une photo-excitation des substrats sont minimisées, et une grande variété de groupes fonctionnels est compatible avec les conditions réactionnelles.

La catalyse photoredox requiert la participation d'un photocatalyseur (PC) qui absorbe les photons dans le spectre visible. Au cours d'une transformation photocatalysée, deux scénarios sont possibles mais commencent par la transition du photocatalyseur PC de l'état fondamental à son état excité PC\* par irradiation à sa longueur d'onde maximale d'absorption  $\lambda_{\text{max}}$ .

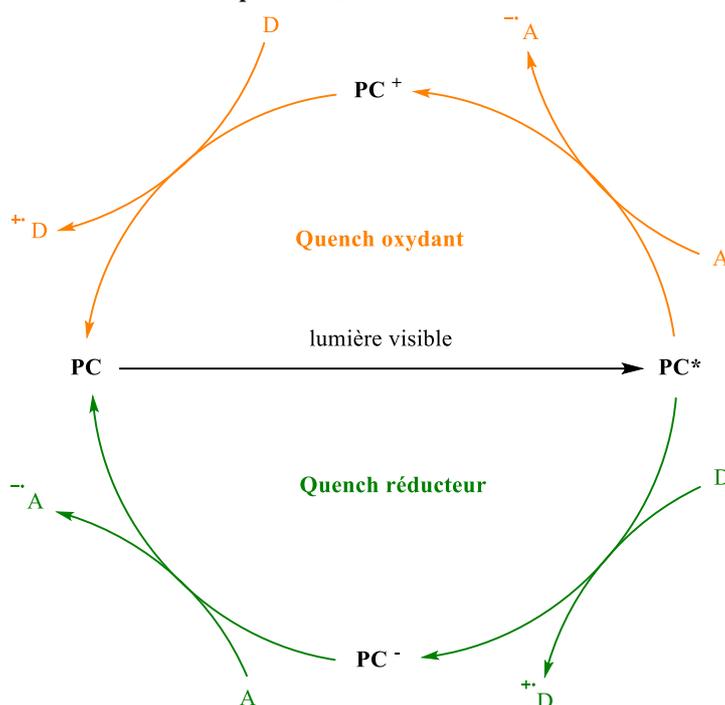


Schéma 4.1 : Comportement général d'un photocatalyseur PC

Un donneur d'électron peut transférer un électron à l'état excité PC\* pour former PC<sup>-</sup> et le radical cation D<sup>•+</sup>. Le donneur oxydé D<sup>•+</sup> peut ensuite participer à la transformation radicalaire. Afin de régénérer le catalyseur, un accepteur (A) doit être formé au cours de la réaction ou introduit dans le milieu réactionnel (quench réducteur, Schéma 4.1 – flèches vertes). Si, au contraire, le complexe excité PC\* transfère un électron à un accepteur (A), il forme PC<sup>+</sup>. L'accepteur réduit A<sup>•-</sup> subit une transformation

radicalaire et la présence d'un donneur d'électrons (D) est essentielle à la régénération du catalyseur PC (quench oxydant, Schéma 4.1 – flèches oranges).

Le photocatalyseur peut être un colorant organique, tel que l'Eosin Y **4.1j** ou le Rose Bengale **4.1k**, ou un complexe de ruthénium (II) **4.1a-b**, d'iridium (III) **4.1c-f** ou de cuivre (I) **4.1g** avec différents potentiels redox qui sont choisis en fonction du substrat à oxyder ou à réduire. Les propriétés redox d'un photocatalyseur dépendant de sa structure, un grand nombre de potentiels redox peuvent être atteints grâce à la grande diversité structurelle des photocatalyseurs disponibles. Afin de clarifier la lecture, les photocatalyseurs mentionnés dans ce chapitre vont être référencés comme sur la Figure 4.3.



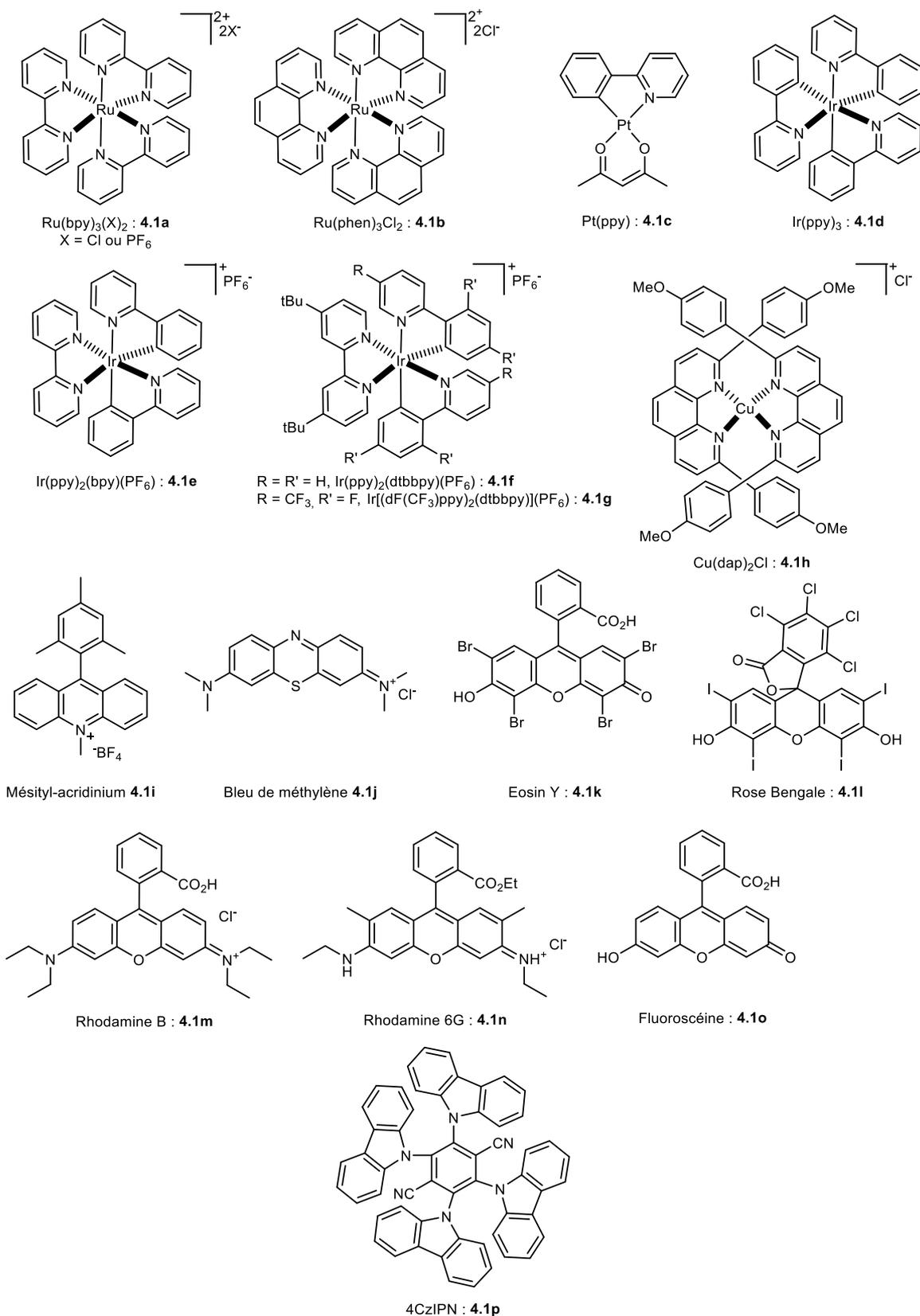


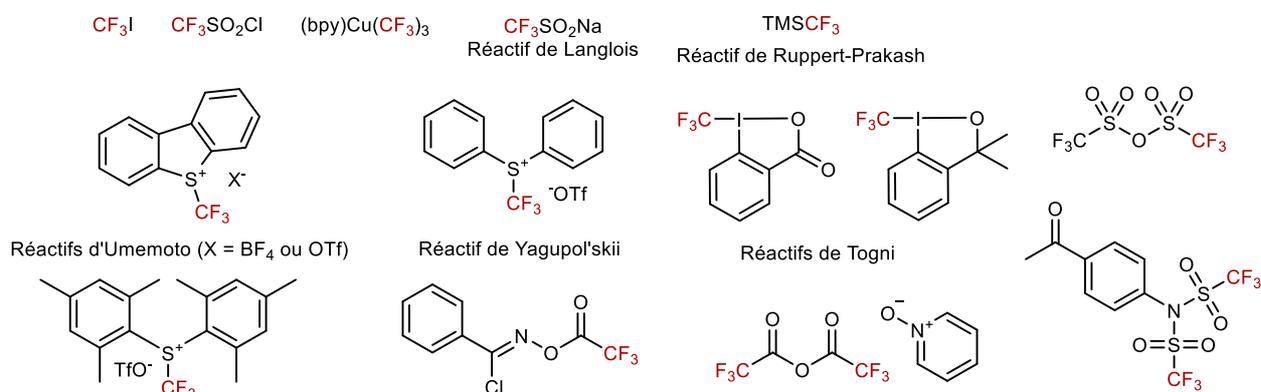
Figure 4.3 : Structures des photocatalyseurs évoqués dans ce chapitre

Grâce à la catalyse photoredox, des radicaux peuvent être directement produits à partir de molécules organiques. Suite à un intérêt grandissant pour la perfluoroalkylation photocatalysée, de nombreuses sources ont été développées, dont une liste non



exhaustive est présentée sur la Figure 4.4. Plusieurs revues ont par ailleurs été rédigées sur ce sujet.<sup>140</sup>

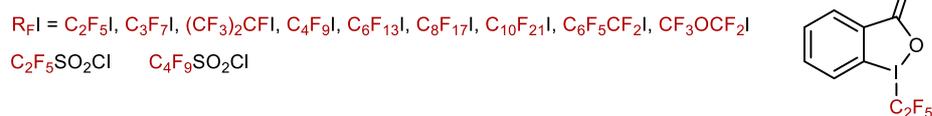
A) Réactifs de trifluorométhylation



B) Réactifs de difluorométhylation



C) Réactifs de perfluoroalkylation



D) Réactifs à base de sulfoximines

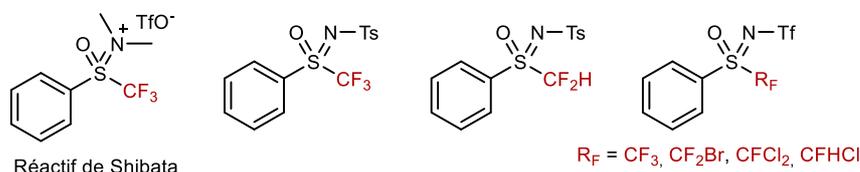


Figure 4.4 : Sources de radicaux perfluoroalkylés disponibles

Cette introduction bibliographique va se concentrer sur la trifluorométhylation photocatalysée d'alcènes. Les réactions de perfluoroalkylation d'alcynes, de thiols, d'énols, d'énamines, d'isonitriles et d'(hétéro)arènes ne seront pas abordées dans ce chapitre.<sup>141</sup>

<sup>140</sup> a) T. Koike, M. Akita, *Top. Catal.* **2014**, *57*, 967. b) H. Egami, M. Sodeoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8294. c) M.-Y. Cao, X. Ren, Z. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3732. d) S. Barata-Vallejo, S. M. Bonesi, A. Postigo, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11153. e) C. Alonso, E. Martínez de Marigorta, G. Rubiales, F. Palacios, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1847. f) T. Chatterjee, N. Iqbal, Y. You, E. J. Cho, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2284. g) A. Lemos, C. Lemaire, A. Luxen, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1500

<sup>141</sup> Si le lecteur désire en savoir plus sur le sujet : G. Dagousset, A. Carboni, G. Masson, E. Magnier, *Visible Light-induced (Per)fluoroalkylation by photoredox catalysis* dans *Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds*, H. Groult, F. R. Leroux, A. Tressaud (Eds.), Elsevier **2016**.



### 4.1.2 Trifluorométhylation par mono-fonctionnalisation

De nombreux travaux ont été dédiés à la trifluorométhylation d'alcènes aliphatiques terminaux ou de styrènes. Cette réaction procède *via* la formation du carbopoint le plus stabilisé menant à une régiosélectivité totale.

La trifluorométhylation photocatalysée d'alcènes terminaux **4.2** a ainsi été rapportée par Cho en 2012.<sup>142</sup> Le radical électrophile trifluorométhylé est obtenu par réduction de  $\text{CF}_3\text{I}$  et s'additionne sur l'alcène **4.2** afin de former le carbopoint le plus stabilisé. L'intermédiaire **K** peut ensuite être obtenu par un mécanisme de propagation en chaîne par réaction avec  $\text{CF}_3\text{I}$  ou par formation d'un carbocation intermédiaire piégé par un iodure. La base DBU est nécessaire afin d'initier le cycle catalytique et d'éliminer HI pour former les composés **4.3** désirés avec de très bons rendements allant de 78% à 95%. Une stéréosélectivité totale envers l'isomère E est obtenue (Schéma 4.2, gauche).

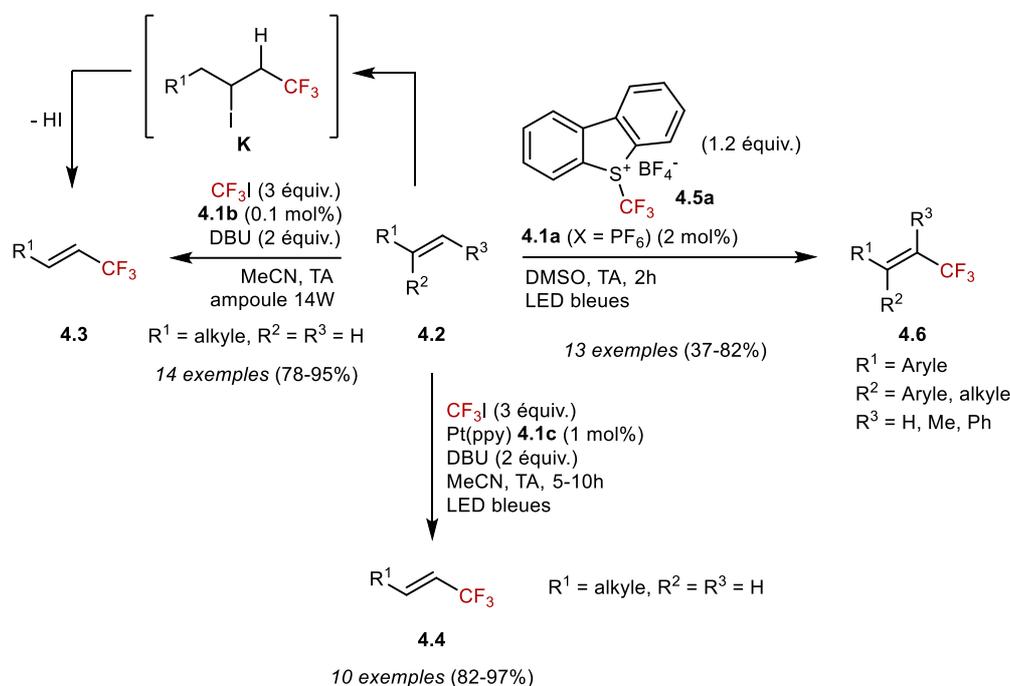


Schéma 4.2 : Trifluorométhylation photocatalysée d'alcènes terminaux et de styrènes

Le même groupe a développé un nouveau type de photocatalyseurs à base de platine, Pt(ppy) **4.1c**, permettant la trifluorométhylation d'alcènes terminaux **4.2** en présence de  $\text{CF}_3\text{I}$  avec d'excellents rendements et des stéréosélectivités (*E*):(*Z*) variant de 100:0 à 25:1 (Schéma 4.2, bas).<sup>143</sup>

Enfin, Koike, Akita *et al.* ont décrit la trifluorométhylation de styrènes en présence du réactif d'Umamoto **4.5a** (Schéma 4.2, droite).<sup>144</sup> Les alcènes trifluorométhylés **4.6** désirés sont obtenus avec de bons rendements mais des stéréosélectivités (*E*):(*Z*) variant de 17:83 à 91:9. Ces exemples soulignent le problème de stéréosélectivité lié à la

<sup>142</sup> N. Iqbal, S. Choi, E. Kim, E. J. Cho, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11383.

<sup>143</sup> W. J. Choi, S. Choi, K. Ohkubo, S. Fukuzumi, E. J. Cho, Y. You, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1454.

<sup>144</sup> R. Tomita, Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1099.



mono-fonctionnalisation d'alcènes.

L'accès stéréosélectif à l'isomère (*Z*) a été étudié par Qing *et al.* en 2014, et repose sur la capacité des photocatalyseurs à réaliser un transfert mono-électronique et un TTET (transfert d'énergie d'un état triplet pour former un autre état triplet).<sup>145</sup> Lorsque **4.1a** est utilisé en tant que photocatalyseur, les styrènes **4.7** sont trifluorométhylés en présence du réactif de Togni **4.8a** et les isomères (*E*)-**4.9** sont obtenus en tant que seuls isomères (Schéma 4.3, gauche).

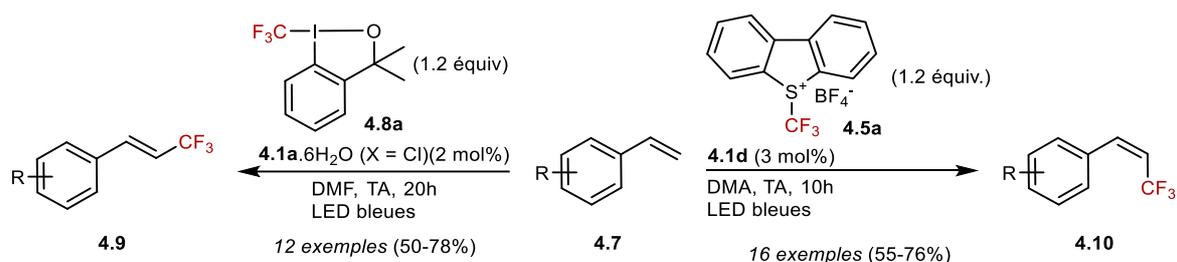


Schéma 4.3 : Trifluorométhylation photocatalysée stéréosélective

Lorsque la réaction est réalisée en présence de **4.1d** et du réactif d'Umemoto **4.5a**, l'isomère (*Z*)-**4.10** est obtenu grâce à un TTET supplémentaire catalysé par l'iridium. L'énergie de l'état triplet de **4.1d**, supérieure à celle de **4.1a**, permet de réaliser une isomérisation de l'alcène trifluorométhylé (*E*) obtenu menant à l'isomère (*Z*), moins stable, avec des stéréosélectivités (*Z*):(*E*) allant de 3.6:1 à 10:1. Bien qu'efficace, cette méthodologie est limitée à l'utilisation de styrènes substitués en position *ortho* par un groupe électrodonneur afin d'éviter de piéger le carbocation intermédiaire avec un nucléophile.

Afin de surmonter cette limite, le groupe de Noël a rapporté la trifluorométhylation photocatalysée de styrènes **4.11** par  $\text{CF}_3\text{I}$  en batch et en flux continu (Schéma 4.4).<sup>146</sup>

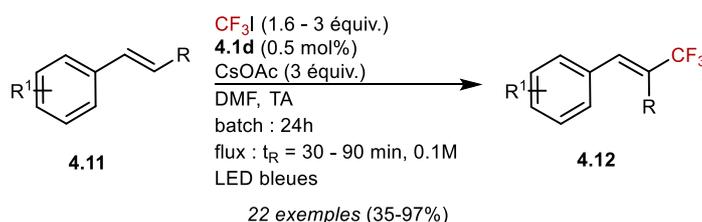


Schéma 4.4 : Trifluorométhylation de styrènes en batch et en flux continu

Les isomères (*E*)-**4.12** et (*Z*)-**4.12** sont obtenus en mélange à l'issue de la réaction en batch, mais de manière générale, l'emploi du flux continu permet d'améliorer significativement la stéréosélectivité de la réaction et de diminuer considérablement le temps nécessaire à la réaction.

Très récemment, Tsui *et al.* ont rapporté la trifluorométhylation photocatalysée

<sup>145</sup> Q.-Y. Lin, X.-H. Xu, F.-L. Qing, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10434.

<sup>146</sup> N. J. W. Straathof, S. E. Cramer, V. Hessel, T. Noël, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15549.



d'alcènes non-activés en présence du réactif de Ruppert-Prakash  $\text{TMSCF}_3$  en tant qu'alternative à  $\text{CF}_3\text{I}$ , qui a l'inconvénient d'être gazeux à température ambiante.<sup>147</sup> Cette méthodologie ne requiert aucun photocatalyseur métallique et repose sur l'utilisation de NIS en tant qu'oxydant et source d'iode pour former l'intermédiaire iodo-trifluorométhylé **M** (Schéma 4.5).

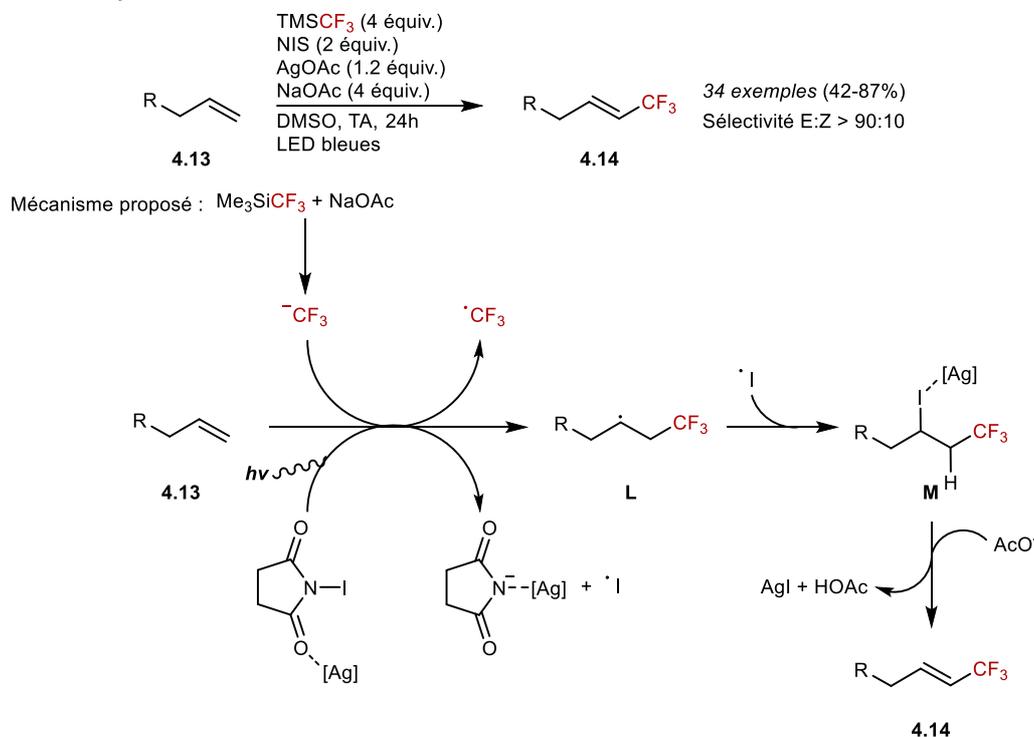


Schéma 4.5 : Trifluorométhylation photocatalysée d'alcènes non-activés par  $\text{TMSCF}_3$

D'après les auteurs, la lumière visible promeut le clivage de la liaison azote-iode du NIS pour former l'iode radicalaire. Ce clivage est favorisé par la présence d'acétate d'argent qui agit comme un acide de Lewis. Simultanément, l'anion trifluorométhyle est généré à partir du réactif de Ruppert-Prakash et est oxydé par NIS pour former le radical trifluorométhyle. Ce radical s'additionne sur l'alcène **4.13** pour former l'intermédiaire **L** qui se recombine rapidement avec l'iode radicalaire afin de donner l'intermédiaire iodo-trifluorométhylé **M**. Cet intermédiaire subit ensuite une élimination de type E2, favorisée par l'excès d'acétate qui peut agir comme une base, pour former majoritairement l'isomère (**E**)-**4.14**.

Des produits de bis-trifluorométhylation de l'alcène ou de trifluorométhylation allylique peuvent être obtenus en tant que sous-produits des réactions précédemment décrites. Cependant, si les conditions réactionnelles sont adaptées, de tels produits secondaires peuvent devenir les produits majoritaires. Ainsi, la trifluorométhylation allylique fera l'objet d'une étude bibliographique à part dans un prochain paragraphe.

<sup>147</sup> X. Yang, G. C. Tsui, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1521.



### 4.1.3 Trifluorométhylation par difonctionnalisation

Les réactions multi-composants sont des réactions au cours desquelles trois réactifs (ou plus) sont introduits simultanément et réagissent de manière séquentielle afin de former un seul produit.<sup>148</sup> Ces réactions ont l'avantage d'éviter des séquences multi-étapes et permettent d'accéder efficacement à des molécules complexes à partir de substrats simples. Les alcènes sont des substrats de choix pour ces réactions à composants multiples *via* leur difonctionnalisation qui consiste en l'introduction concomitante de deux groupes fonctionnels sur la double liaison carbone-carbone.

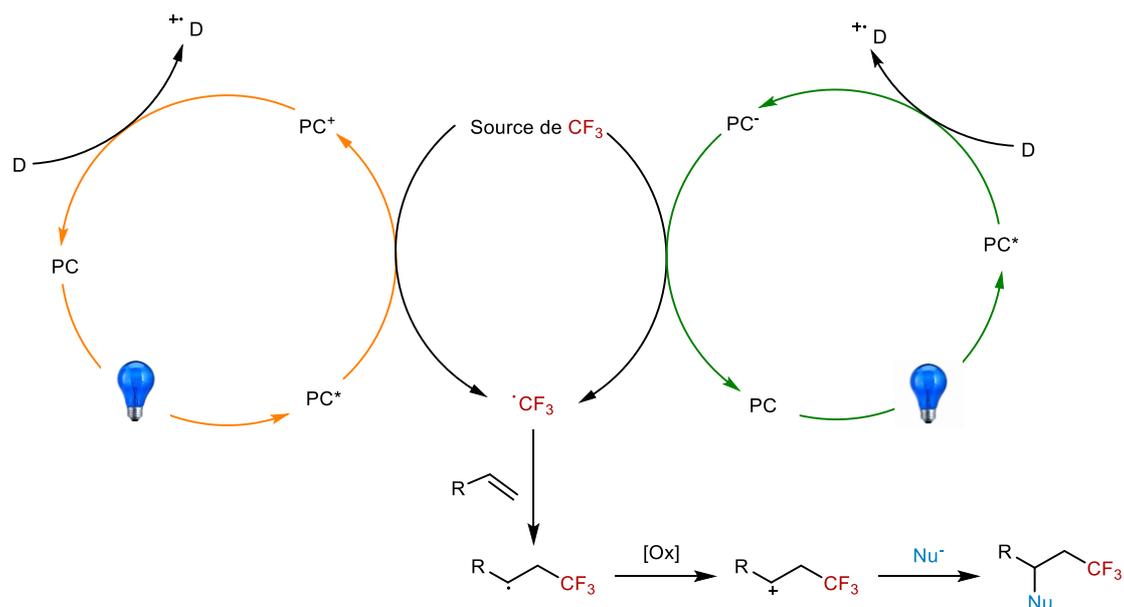


Schéma 4.6 : Mécanisme général des réactions de trifluorométhylation par difonctionnalisation d'alcènes

Ce paragraphe va décrire plusieurs réactions de trifluorométhylation par difonctionnalisation d'alcènes : l'halo-, la carbo-, l'oxy et l'amino-trifluorométhylation, tandis que l'hydroperfluoroalkylation sera traitée plus tard dans ce chapitre.

Généralement, ces réactions suivent le mécanisme présenté sur le Schéma 4.6. Le radical trifluorométhyle est généré soit par un quench oxydant (Schéma 4.6, flèches oranges) soit par un quench réducteur (Schéma 4.6, flèches vertes) du photocatalyseur PC\*. L'addition du radical trifluorométhyle sur la double liaison carbone-carbone de l'alcène donne le radical secondaire le plus stabilisé, qui peut ensuite être oxydé en carbocation. Il est important de souligner que la forme oxydée du photocatalyseur PC<sup>+</sup> peut agir en tant qu'oxydant ([Ox]) pour le carbocation secondaire, clôturant ainsi le cycle catalytique sans introduire de donneur (D) sacrificiel. Le carbocation obtenu peut enfin être piégé par un nucléophile pour former le produit difonctionnalisé désiré.

<sup>148</sup> a) A. Dömling dans *Multicomponent Reactions* (J. Zhu, H. Bienayme) Wiley-VCH, Weinheim **2005**, p. 76. b) A. Dömling, W. Wang, K. Wang, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083.

#### 4.1.3.1 Halo-trifluorométhylation d'alcènes

Des travaux préliminaires sur l'halo-perfluoroalkylation d'oléfines ont été rapportés par Stephenson *et al.* dès 2011.<sup>149</sup> Deux conditions réactionnelles différentes ont été mises au point afin de réaliser la iodo-trifluorométhylation d'alcènes terminaux **4.15** en suivant soit un quench oxydant (Schéma 4.7, flèches oranges) soit un quench réducteur (Schéma 4.7, flèches vertes).

Dans le cas du quench oxydant, le radical trifluorométhyle est généré par réduction de CF<sub>3</sub>I et s'additionne sur l'oléfine **4.15** afin de former un radical secondaire intermédiaire. Cet intermédiaire est ensuite facilement oxydé en son carbocation correspondant par le photocatalyseur Ir(IV)-**4.1g**. L'iodure I<sup>-</sup> peut ensuite agir en tant que nucléophile afin de former le produit de iodo-trifluorométhylation **4.16** désiré. Si ce mécanisme est majoritaire, un mécanisme de propagation radicalaire ne peut pas être complètement exclu (Schéma 4.7, flèches en pointillés).

Dans le cas du quench réducteur, une quantité catalytique d'ascorbate de sodium est nécessaire afin d'amorcer le cycle catalytique par réduction du photocatalyseur excité PC\*. Le mécanisme est ensuite très similaire à celui décrit pour le quench oxydant. Ce mécanisme permet une iodo-trifluorométhylation plus efficace avec des temps de réactions réduits et une extension de la méthodologie aux alcynes.

<sup>149</sup> a) J. D. Nguyen, J. W. Tucker, M. D. Konieczynska, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4160. b) C.-J. Wallentin, J. D. Nguyen, P. Finkbeiner, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8875.



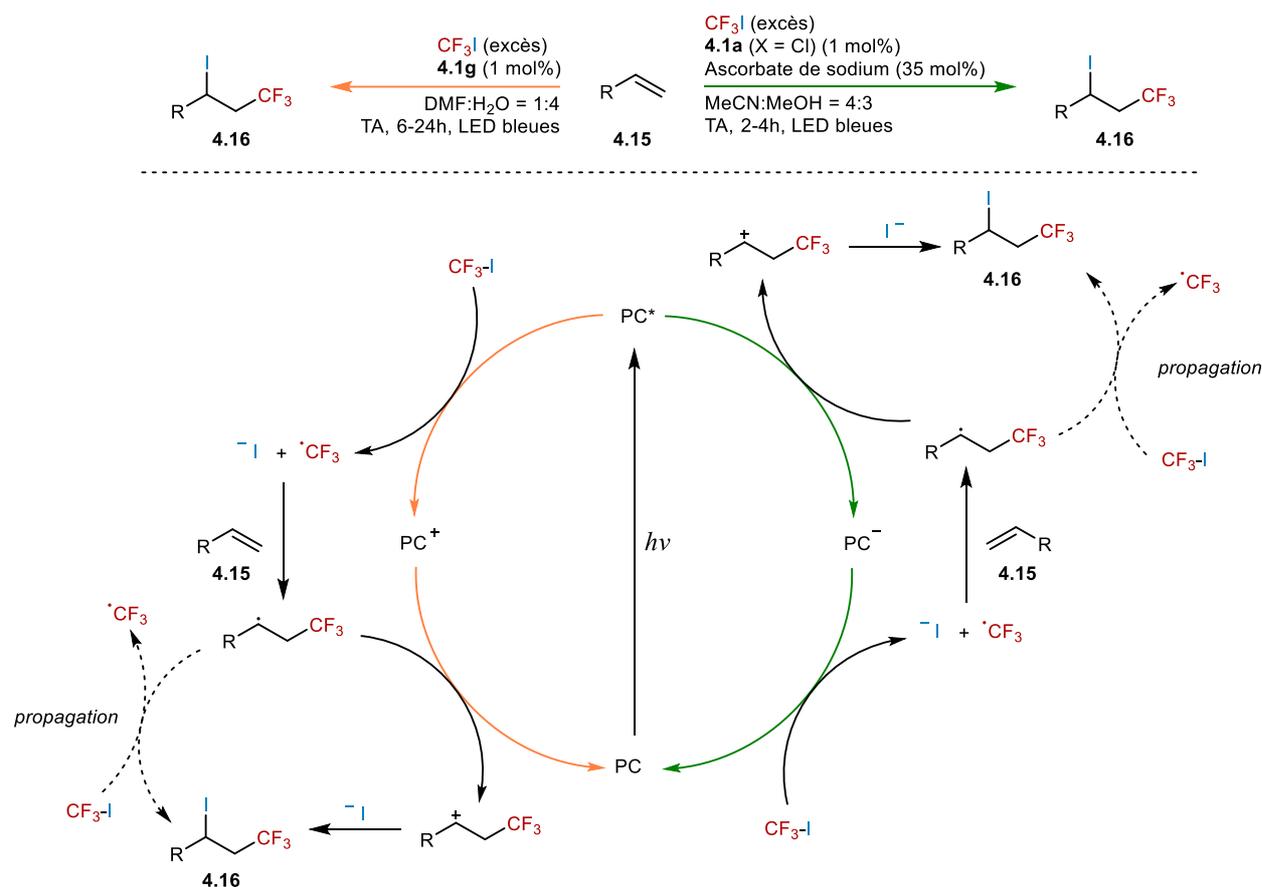
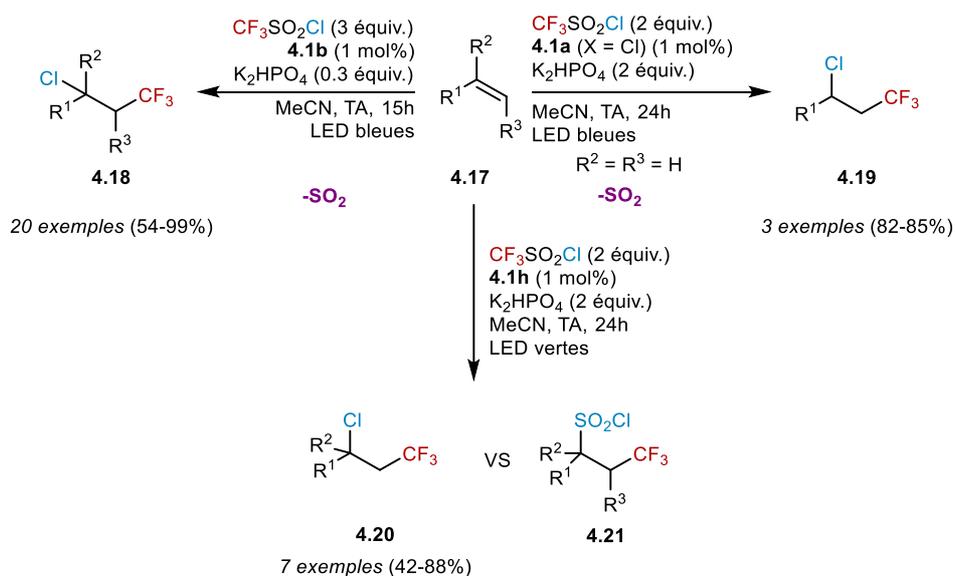


Schéma 4.7: Iodo-trifluorométhylation photocatalysée d'alcènes

La bromo-difluorométhylation des alcènes terminaux **4.15** peut être réalisée *via* un quench oxydant, dans les conditions réactionnelles précédemment décrites en présence de  $\text{CF}_2\text{Br}_2$ .<sup>149</sup>

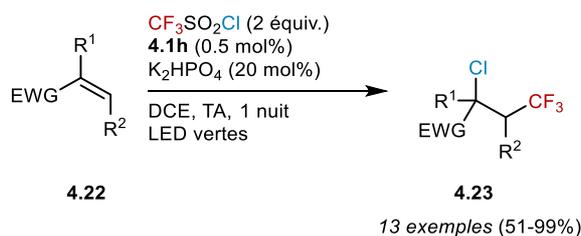
La chloro-trifluorométhylation d'alcènes non-activés a été développée par Han *et al.* en 2014 (Schéma 4.8, gauche).<sup>150</sup> La réaction est réalisée en présence de  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  qui sert de source de radical trifluorométhyle et de chlorure  $\text{Cl}\cdot$ . En effet, comme dans le mécanisme précédemment décrit pour l'iodo-trifluorométhylation (Schéma 4.7, flèches oranges), le quench oxydant de  $(\text{Ru}^*)\text{-4.1b}$  par  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  permet de libérer le radical trifluorométhyle et l'ion chlorure par perte de dioxyde de soufre gazeux. Les conditions réactionnelles permettent la chloro-trifluorométhylation d'alcènes mono-, di- et trisubstitués délivrant les composés désirés **4.18** avec de bons voire excellents rendements. Cette méthode est cependant limitée aux alcènes riches en électrons.

<sup>150</sup> S. H. Oh, Y. R. Malpani, N. Ha, Y.-S. Jung, S. B. Han, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1310.



Des conditions très similaires ont été mises au point par Reiser *et al.* pour la chloro-trifluorométhylation d'alcènes terminaux en utilisant  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  **4.1a** en tant que photocatalyseur (Schéma 4.8, droite).<sup>151</sup> En présence de  $\text{Cu}(\text{dap})_2\text{Cl}$  **4.1h**, l'obtention des produits de chloro-trifluorométhylation **4.20** est conditionnée par la présence d'un atome d'oxygène ou d'azote à proximité de l'oléfine (Schéma 4.8, bas). En effet, lorsque l'alcène **4.17** introduit est pauvre en électrons, le produit **4.21** issu de la réaction de chlorosulfonylation est obtenu. Enfin, ces conditions réactionnelles sont compatibles avec les styrènes, mais les produits **4.20** désirés sont généralement obtenus en mélange avec les composés vinyliques issus de l'élimination de HCl.

Les réactions précédemment décrites ne sont pas compatibles avec les oléfines électro-déficientes mais une méthode efficace de chloro-trifluorométhylation photocatalysée des alcènes **4.22** pauvres en électrons a été proposée par Dolbier *et al.* en 2015 (Schéma 4.9).<sup>152</sup>



Dans les exemples précédemment cités,  $\text{CF}_3\text{I}$  et  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  jouent le rôle de sources de radicaux trifluorométhyles et d'halogénures. Il est également possible d'utiliser des réactifs de trifluorométhylation tels que les réactifs d'Umamoto **4.5a** ou de Togni **4.8a** en combinaison avec une source inorganique d'halogènes.

Ainsi, le groupe de Masson et notre équipe ont rapporté

<sup>151</sup> D. B. Bagal, G. Kachkovskiy, M. Knorn, T. Rawner, B. M. Bhanage, O. Reiser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6999.

<sup>152</sup> X.-J. Tang, W. R. Dolbier, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4246.



l'halo-trifluorométhylation d'oléfines **4.24** en présence du réactif d'Umamoto **4.5a** et de TMSCl ou CsBr ou CsI (Schéma 4.10).<sup>153</sup>

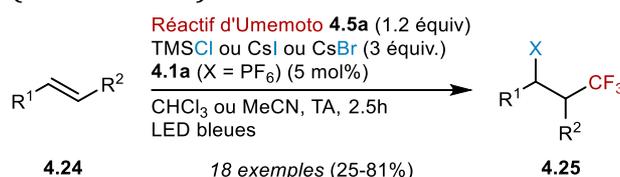


Schéma 4.10 : Halo-trifluorométhylation d'alcènes via une réaction multi-composants

Les conditions de chloro-trifluorométhylation photocatalysée sont compatibles avec un grand nombre de styrènes terminaux ou internes, délivrant les produits difonctionnalisés **4.25** avec de bons rendements. Il est intéressant de remarquer que la bromo-trifluorométhylation n'est quant à elle pas limitée aux styrènes et les composés trifluorométhylés **4.25** désirés peuvent être obtenus avec des rendements modérés.

#### 4.1.3.2 Carbo-trifluorométhylation d'alcènes

Le premier exemple de carbo-trifluorométhylation photocatalysée a été rapporté par Zhu *et al.* en 2013.<sup>154</sup> Le traitement des acrylamides *N*-arylés **4.26** par le réactif de Togni **4.8b** permet la synthèse des oxindoles trifluorométhylés **4.27** (Schéma 4.11).

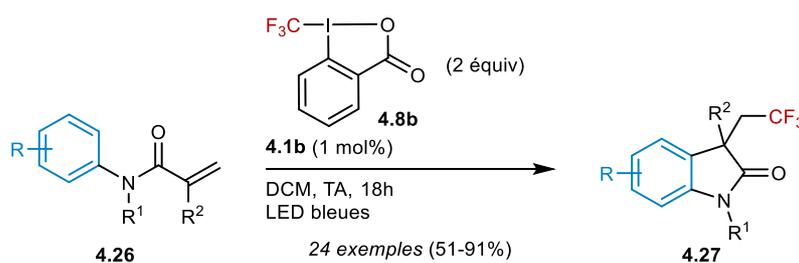


Schéma 4.11 : Carbo-trifluorométhylation photocatalysée d'acrylamides *N*-arylés

Une réaction similaire de carbo-trifluorométhylation a été développée pour la synthèse de dérivés de dihydroquinolines et d'azaspiro[4.5]decanes.<sup>155</sup>

La réactivité des acrylamides peut être modulées selon les substituants présents sur l'atome d'azote (Schéma 4.12).<sup>156</sup> Ainsi, lorsque les acrylamides **4.28** sont mis en présence de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl et de Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> **4.1a**, les isoquinolinediones trifluorométhylées **4.30** correspondantes sont obtenues avec de bons rendements. Les amides trifluorométhylés **4.31** sont synthétisés à partir des acrylamides *N*-arylés **4.29** *via* une cascade trifluorométhyl arylation/1,4-aryl shift/désulfonylation. Enfin, les mêmes conditions réactionnelles appliquées à des acrylamides *N*-alkylés **4.29** offrent les dérivés d'oxindoles trifluorométhylés **4.32** selon la même séquence.

<sup>153</sup> A. Carboni, G. Dagousset, E. Magnier, G. Masson, *Synthesis* **2015**, 47, 2439.

<sup>154</sup> P. Xu, J. Xie, Q. Xue, C. Pan, Y. Cheng, C. Zhu, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 14039.

<sup>155</sup> F. Gao, C. Yang, G.-L. Gao, L. Zheng, W. Xia, *Org. Lett.* **2015**, 17, 3478.

<sup>156</sup> L. Zheng, C. Yang, Z. Xu, F. Gao, W. Xia, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 5730.



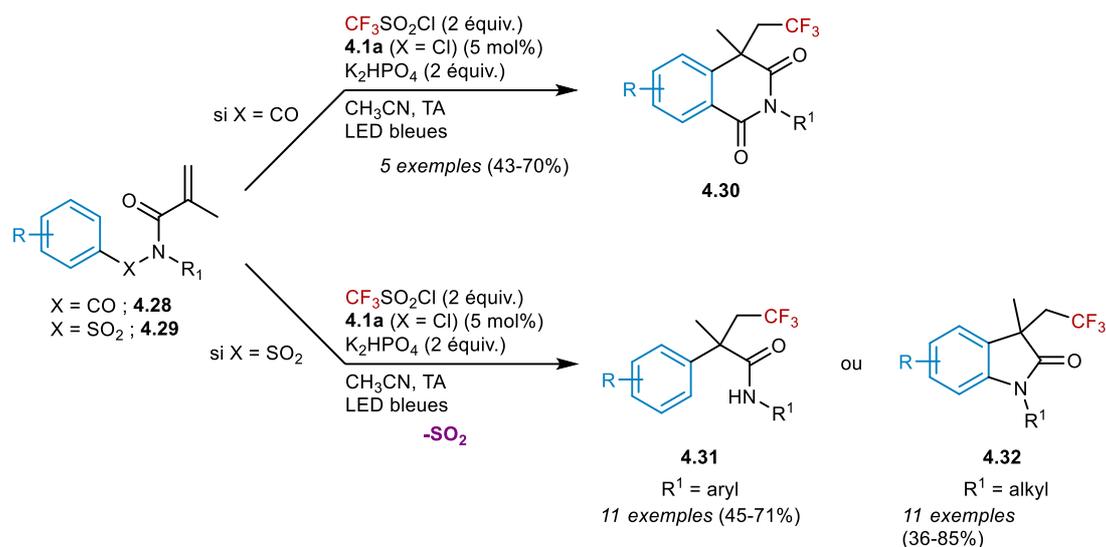


Schéma 4.12 : Modulation de la réactivité des acrylamides

La carbo-perfluoroalkylation photocatalysée des acrylamides peut également être réalisée en présence de  $\text{R}_F\text{SO}_2\text{Cl}$  mais ne sera pas abordée dans ce chapitre.<sup>157</sup>

En 2015, Glorius *et al.* ont décrit une réaction photocatalysée de carbo-trifluorométhylation d'alcools allyliques impliquant une séquence trifluorométhylation/expansion de cycle *via* un réarrangement de type semi-pinacolique (Schéma 4.13).<sup>158</sup> Les styrènes **4.33** réagissent en présence du réactif d'Umamoto **4.5b**, de  $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$  **4.1a** et de trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle pour former les cétones **4.34** désirées.

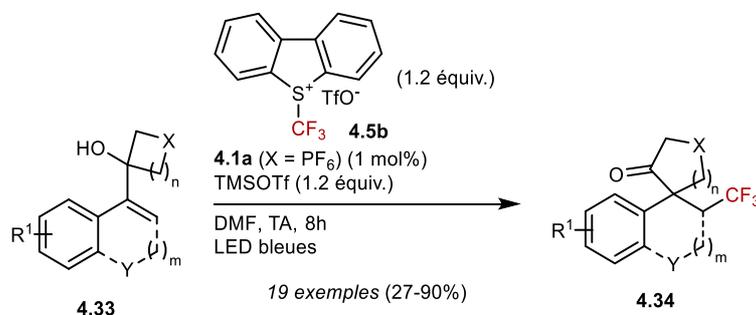


Schéma 4.13 : Trifluorométhylation/expansion de cycle photocatalysée

Plus récemment, la carbo-trifluorométhylation d'alcools allyliques **4.35** a également été rapportée par Cai *et al.*<sup>159</sup> En présence de trifluorométhanesulfinate de sodium en tant que source de radicaux fluorés et de 4CzIPN **4.10** en tant que photocatalyseur, les cétones aryliques  $\beta$ -trifluorométhylées **4.36** ont été obtenues avec de très bons rendements *via* une migration 1,2-arylique (Schéma 4.14).

<sup>157</sup> Si le lecteur est intéressé : X. J. Tang, C. S. Thomason, W. R., Jr, Dolbier, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4594.

<sup>158</sup> B. Sahoo, J.-L. Li, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11577.

<sup>159</sup> S. Cai, Y. Tian, J. Zhang, Z. Liu, M. Lu, W. Weng, M. Huang, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4084.

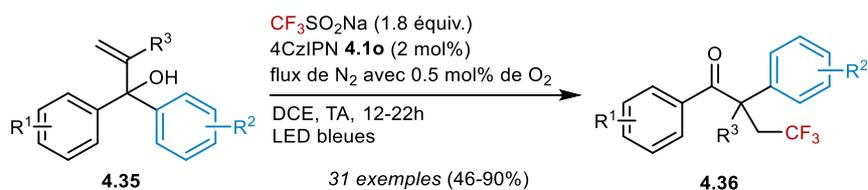


Schéma 4.14 : Carbo-trifluorométhylation d'alcools allyliques

Il est intéressant de noter que lorsque les alcools allyliques **4.35** introduits ne sont pas symétriques, une sélectivité de la migration 1,2-arylique est observée. En effet, le cycle le plus pauvre en électrons migre préférentiellement. La présence d'un substituant en position *ortho* ou *mé*ta empêche la migration du cycle aromatique, indépendamment de la nature de ce substituant.

Les exemples précédents de carbo-trifluorométhylation étaient intramoléculaires, mais une version intermoléculaire plus ambitieuse a été mise au point par notre groupe et celui de Masson en 2014.<sup>160</sup>

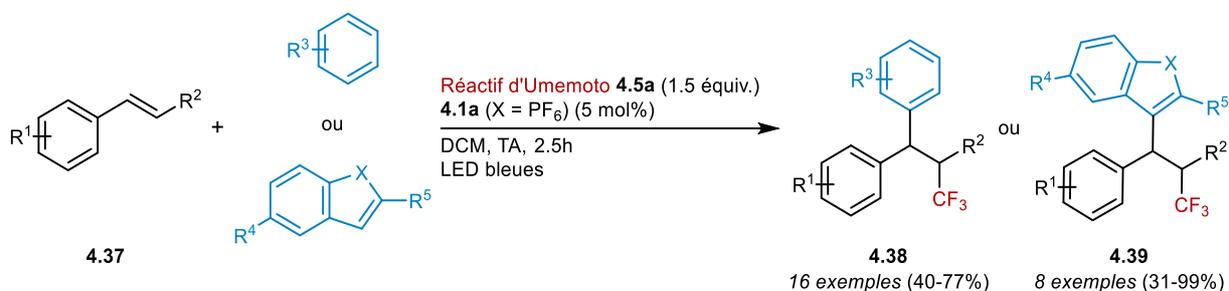


Schéma 4.15 : Carbo-trifluorométhylation intermoléculaire de styrènes

Les alcènes difonctionnalisés **4.38** et **4.39** sont obtenus *via* une réaction multi-composants à partir des alcènes **4.36** et d'(hétéro)aromatiques enrichis en présence du réactif d'Umemoto **4.5a** en tant que source de radicaux trifluorométhyles (Schéma 4.15).

### 4.1.3.3 Oxy- et amino-trifluorométhylation d'alcènes

#### 4.1.3.3.1 Oxy-trifluorométhylation photocatalysée d'alcènes

Le premier exemple d'oxy-trifluorométhylation d'alcènes a été développé par Koike, Akita *et al.* en 2012.<sup>161</sup> En présence du réactif d'Umemoto **4.5a** et d'eau, alcools ou acides carboxyliques en tant que nucléophiles, une grande variété de styrènes difonctionnalisés **4.41** ont été synthétisés avec de très bons rendements (Schéma 4.16).

<sup>160</sup> A. Carboni, G. Dagousset, E. Magnier, G. Masson, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 14197.

<sup>161</sup> Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9567.



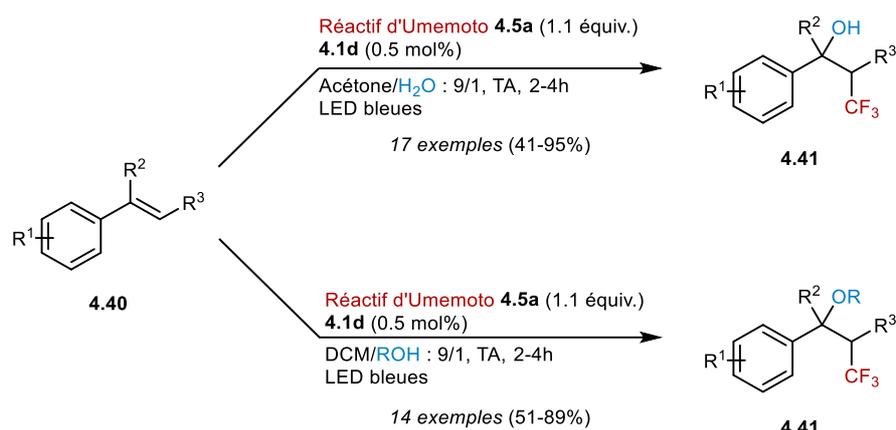


Schéma 4.16 : Oxy-trifluorométhylation photocatalysée de styrènes

A la suite de ces travaux, notre équipe en collaboration avec l'équipe de Géraldine Masson, a étendu cette réaction intermoléculaire à la fonctionnalisation d'ène-carbamates en présence du réactif de Togni **4.8b** en tant que source de radicaux fluorés (Schéma 4.17, **A**).<sup>162</sup> Légèrement modifiées, ces conditions réactionnelles ont également permis l'azido- et carbo-trifluorométhylation d'ène-carbamates en présence d'azoture de sodium et de cyanure de potassium, respectivement (Schéma 4.17, **B**).

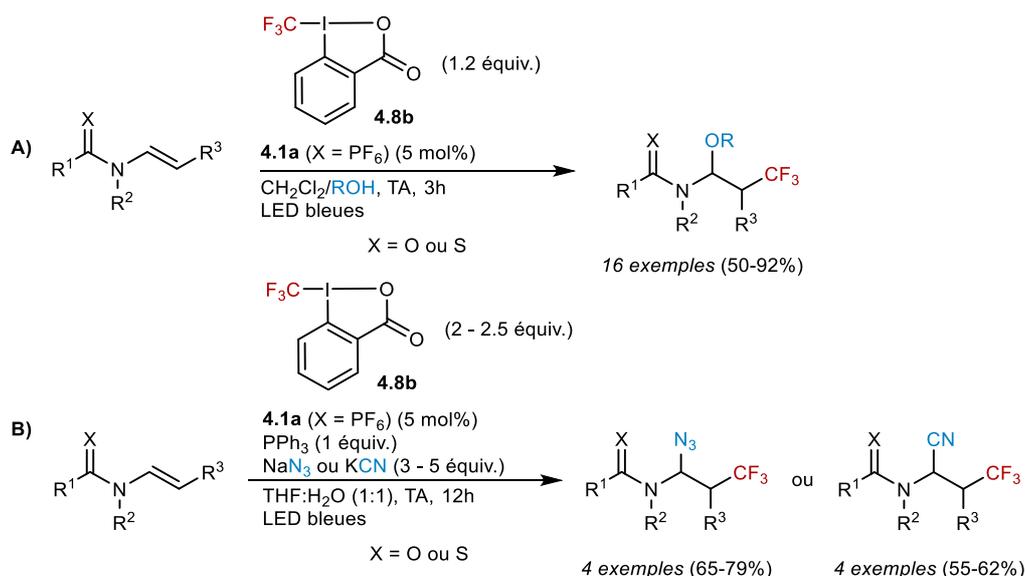


Schéma 4.17 : Oxy-, azido- et carbo-trifluorométhylation photocatalysée d'ène-carbamates

Deux versions intramoléculaires de la réaction d'oxy-trifluorométhylation ont ensuite été rapportées par le groupe d'Akita. Tout d'abord, la synthèse de lactones trifluorométhylées **4.43** a été développée à partir des acides carboxyliques **4.42** en présence du réactif d'Umemoto **4.5a** (Schéma 4.18).<sup>163</sup> Ce protocole permet la synthèse diastéréosélective (d.r. = ratio diastéroisomérique) d'une grande variété de lactones cycliques à cinq, six ou sept chaînons.

<sup>162</sup> A. Carboni, G. Dagousset, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1240.

<sup>163</sup> Y. Yasu, Y. Arai, R. Tomita, T. Koike, M. Akita, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 780.

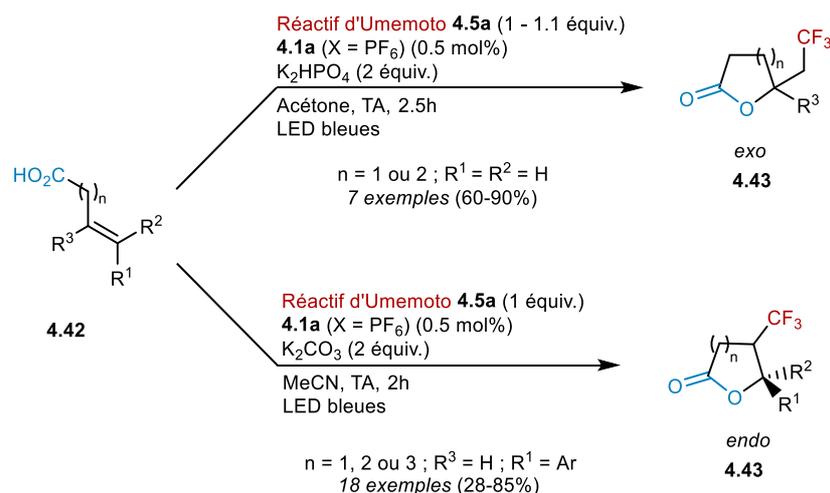



Schéma 4.18 : Synthèse de lactones via une réaction d'oxy-trifluorométhylation photocatalysée

Puis, la synthèse diastéréosélective des spiro-éthers **4.45** à partir des alcools **4.44** dans des conditions réactionnelles très similaires aux précédentes, a également été rapportée en 2016 (Schéma 4.19).<sup>164</sup>

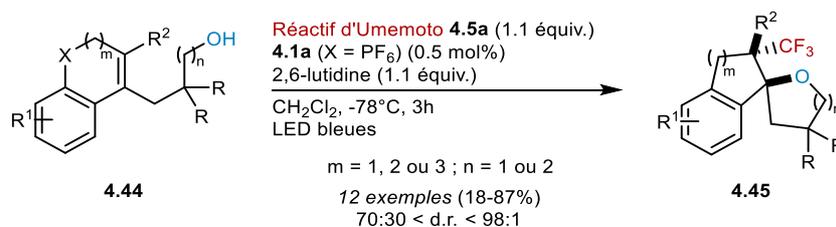


Schéma 4.19 : Synthèse de spiro-éthers via une réaction d'oxy-trifluorométhylation photocatalysée

Cette même stratégie de trifluorométhylation suivie d'une attaque nucléophile intramolécule a efficacement été étendue à d'autres nucléophiles tels que les alcools, les aldéhydes, les amides, ou encore les oximes pour la synthèse d'époxydes (Schéma 4.20, **A**),<sup>165</sup> de phtalanes (Schéma 4.20, **B**),<sup>166</sup> d'oxazolines et oxazines (Schéma 4.20, **C**),<sup>167</sup> ou isoxazolines (Schéma 4.20, **D**),<sup>168</sup> respectivement.

Pour les réactions **B**, **C** et **D** évoquées dans le Schéma 4.20, la réaction de trifluorométhylation suit un quench oxydant en présence de Ru(bpy)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> **4.1a** en tant que photocatalyseur et du réactif d'Umemoto **4.5a** en tant que source de radicaux fluorés.

<sup>164</sup> N. Noto, T. Koike, M. Akita, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7064.

<sup>165</sup> E. Kim, S. Choi, H. Kim, E. J. Cho, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6209.

<sup>166</sup> L. Jarrige, A. Carboni, G. Dagousset, G. Levitre, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2906.

<sup>167</sup> N. Noto, K. Miyazawa, T. Koike, M. Akita, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3710.

<sup>168</sup> Q. Wei, J.-R. Chen, X.-Q. Hu, X.-C. Yang, B. Lu, W.-J. Xiao, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4464.



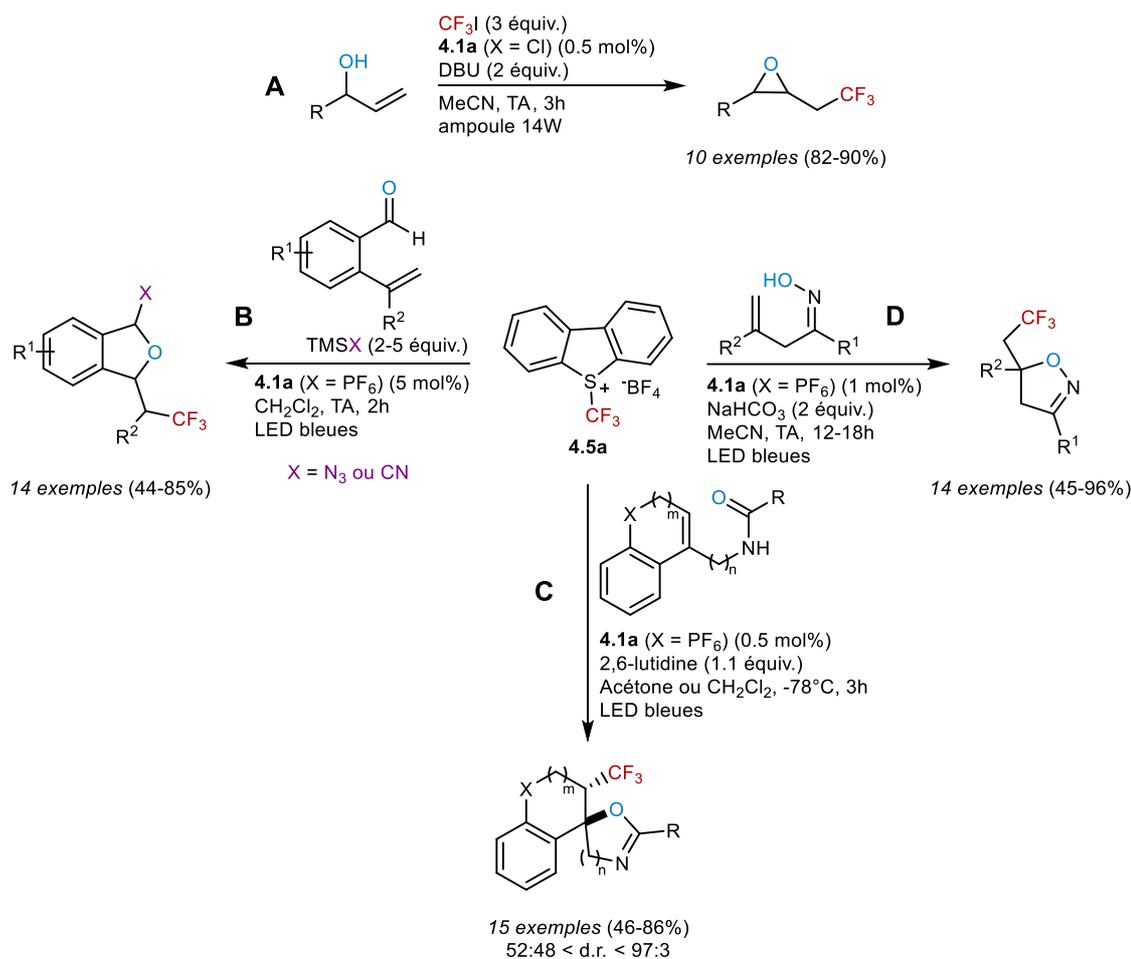


Schéma 4.20 : Réactions d'oxy-trifluorométhylation intramoléculaires

Inspirée des travaux d'Akita sur la synthèse des oxazolines,<sup>167</sup> l'acyloxy-trifluorométhylation de styrènes a récemment été rapportée par She *et al.*<sup>169</sup> En présence du réactif d'Umemoto **4.5c**, de Ru(bpy)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> **4.1a** et de DMF ou DMA en tant que solvants et nucléophiles, cette réaction quatre composants permet d'obtenir les composés **4.47** avec de très bons rendements dans la majorité des cas (Schéma 4.21).

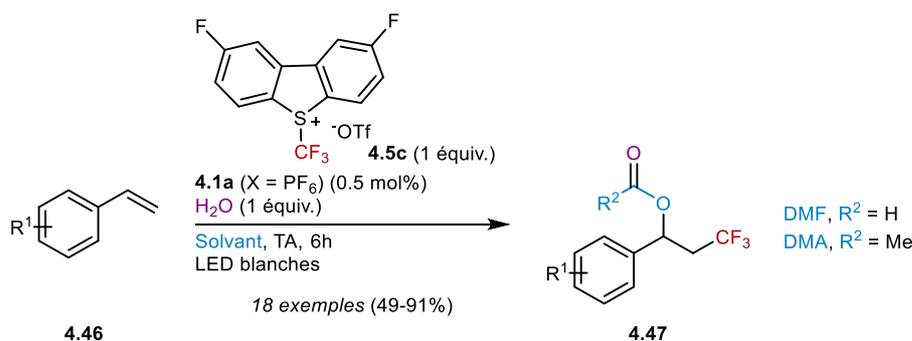


Schéma 4.21 : Acyloxy-trifluorométhylation photocatalysée de styrènes

<sup>169</sup> X. Zhou, G. Li, Z. Shao, K. Fang, H. Gao, Y. Li, Y. She, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 24.



D'autres solvants peuvent être utilisés en tant que nucléophiles dans un processus similaire d'oxy-trifluorométhylation intermoléculaire. Ainsi, les cétones  $\alpha$ -trifluorométhylées **4.49** ont pu être synthétisées à partir des styrènes **4.48** en présence de du réactif de Togni **4.8b** et de DMSO (Schéma 4.22).<sup>170</sup>

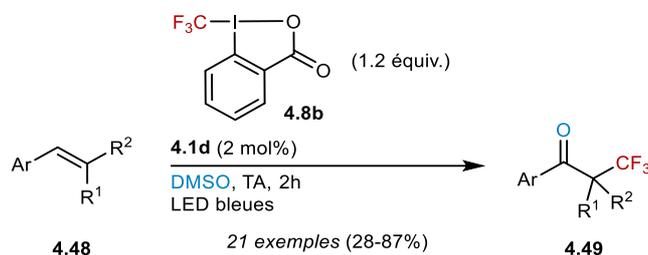


Schéma 4.22 : Céto-trifluorométhylation de styrènes

Très récemment, l'équipe de Géraldine Masson en collaboration avec notre équipe a développé une réaction d'azidoalkoxy-trifluorométhylation photocatalysée.<sup>171</sup>

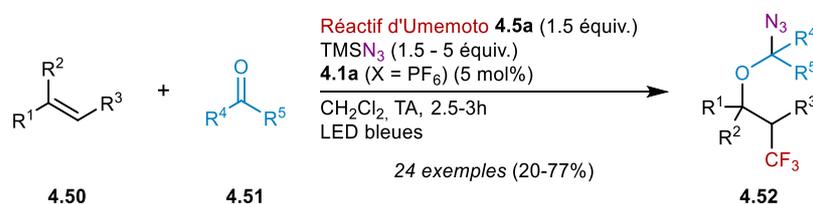


Schéma 4.23 : Réaction quatre composants d'azidoalkoxy-trifluorométhylation photocatalysée

Cette réaction quatre composants permet de synthétiser une grande variété de composés **4.52** en une seule étape à partir des alcènes activés **4.50** et des dérivés carbonyles **4.51** (Schéma 4.23).

#### 4.1.3.3.2 Amino-trifluorométhylation photocatalysée d'alcènes

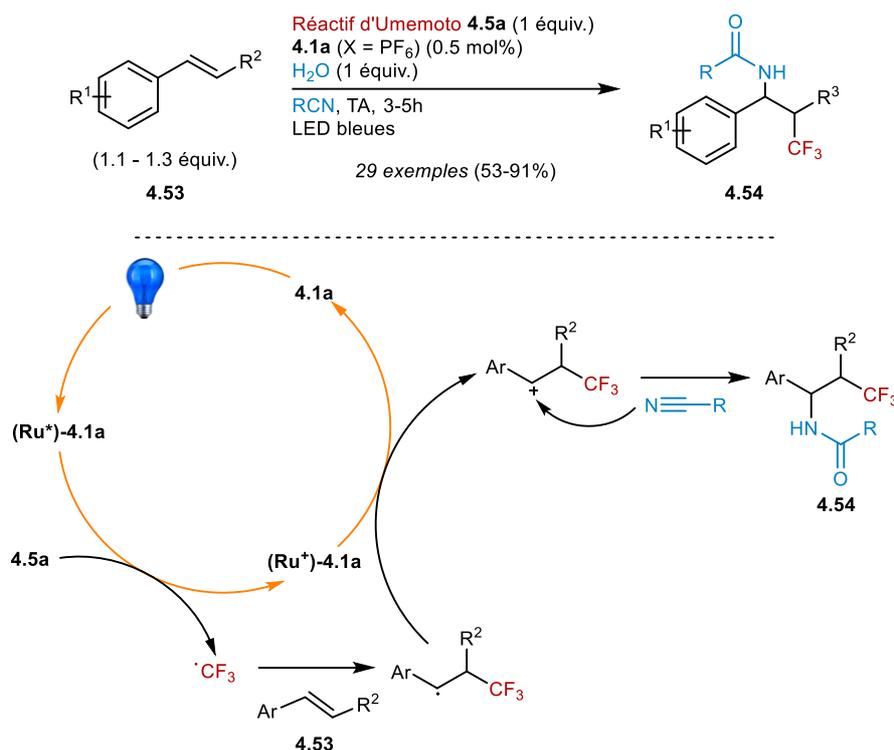
Le premier exemple d' amino-trifluorométhylation intermoléculaire a été rapporté par Akita *et al.* en 2013.<sup>172</sup> En présence du réactif d'Umemoto **4.5a**, une grande variété de styrènes **4.53** ont été difonctionnalisés, donnant accès aux amides trifluorométhylés **4.54** avec de très bons rendements (Schéma 4.24). Le nitrile sert de nucléophile afin de piéger le carbocation intermédiaire *via* un mécanisme de type Ritter.

<sup>170</sup> R. Tomita, Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7144.

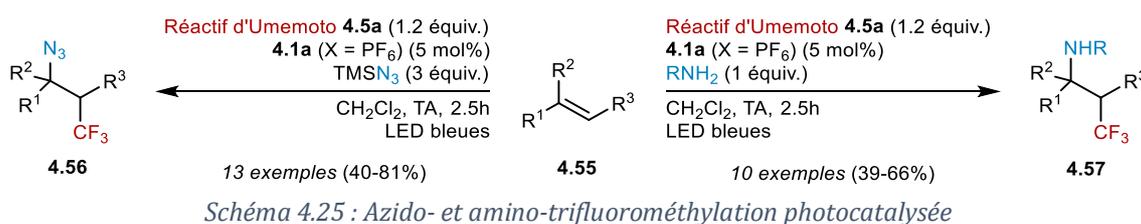
<sup>171</sup> G. Levitre, G. Dagousset, E. Anselmi, B. Tuccio, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6005.

<sup>172</sup> Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2136.





L'azido- et amino-trifluorométhylation d'alcènes a été rapporté par notre équipe, en collaboration avec l'équipe de Géraldine Masson.<sup>173</sup> En présence de TMSN<sub>3</sub> et du réactif d'Umemoto **4.5a**, les alcènes **4.55** sont convertis en azotures β-trifluorométhylés **4.56** (Schéma 4.25, gauche). Si les amines primaires et secondaires ne sont pas de bons nucléophiles pour cette réaction, les anilines porteuses d'un groupe électro-accepteur permettant d'obtenir les amines β-trifluorométhylées **4.57** avec de bons rendements (Schéma 4.25, droite). Les carbamates, amides, sulfonamides et hydrazines peuvent être également utilisés en tant que nucléophiles pour cette réaction.



Il est également important de noter que Cho *et al.* ont étendu la synthèse d'époxydes (Schéma 4.20, A) à la synthèse d'aziridines trifluorométhylées à partir d'amines allyliques.<sup>165</sup> De même, la synthèse d'isoindolines a été rapporté par notre équipe et celle de Géraldine Masson, en remplaçant la fonction aldéhyde par une fonction imine (Schéma 4.20, B).<sup>166</sup> Enfin, Chen *et al.* ont rapporté la synthèse de pyrazolines à partir d'hydrazones β,γ-insaturées selon la même méthode suivie pour la synthèse d'isoxazolines (Schéma 4.20, C).<sup>168</sup>

<sup>173</sup> G. Dagousset, A. Carboni, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4340.



#### 4.1.4 Perfluoroalkylation d'alcènes avec des sulfoximines et dérivés

En 2016, Koike, Akita *et al.* ont rapporté le premier exemple d'utilisation de la sulfoximine **4.58** en tant que source de radicaux difluorométhyles.<sup>174</sup> En présence d'eau, alcools ou acides carboxyliques en tant que nucléophiles, les alcènes oxy-difluorométhylés **4.60** ont été obtenus avec de bons voire très bons rendements (Schéma 4.26).

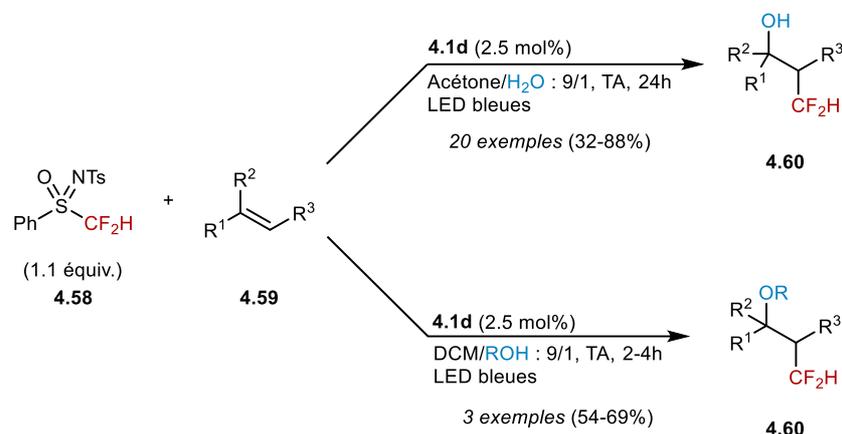


Schéma 4.26 : Oxy-difluorométhylation en présence de la sulfoximine **4.58**

La même équipe a ensuite développé une version intramoléculaire de cette réaction pour la synthèse diastéréosélective des spiro-éthers difluorométhylés **4.62** (Schéma 4.27).<sup>164</sup>

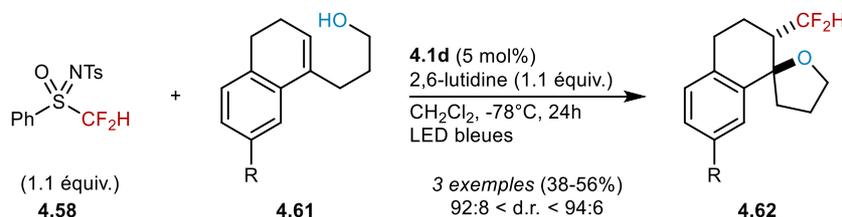


Schéma 4.27 : Synthèse de spiro-éthers difluorométhylés

La méthode de céto-trifluorométhylation précédemment décrite (Schéma 4.22) a également été étendue à la synthèse de cétones  $\alpha$ -difluorométhylées **4.64** en flux continu.<sup>175</sup> La sulfoximine **4.58** est utilisée en tant que source de radicaux fluorés et le DMSO en tant que nucléophile (Schéma 4.28).

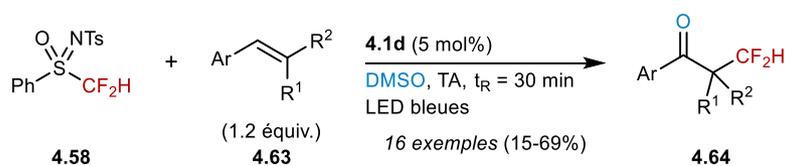


Schéma 4.28 : Synthèse photocatalysée de cétones  $\alpha$ -difluorométhylées

Très récemment, une nouvelle méthode de monofluorométhylation photocatalysée

<sup>174</sup> Y. Arai, R. Tomita, G. Ando, T. Koike, M. Akita, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1262.

<sup>175</sup> Y. Nakayama, G. Ando, M. Abe, T. Koike, M. Akita, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6555.



a été décrite par Koike, Akita *et al.* (Schéma 4.29).<sup>176</sup> Cette réaction requiert l'utilisation d'un réducteur fort, le 1,4-bis(diphénylamino)naphtalène **4.67** en tant que photocatalyseur, pour former le radical monofluorométhyle à partir de la sulfoximine **4.65**.

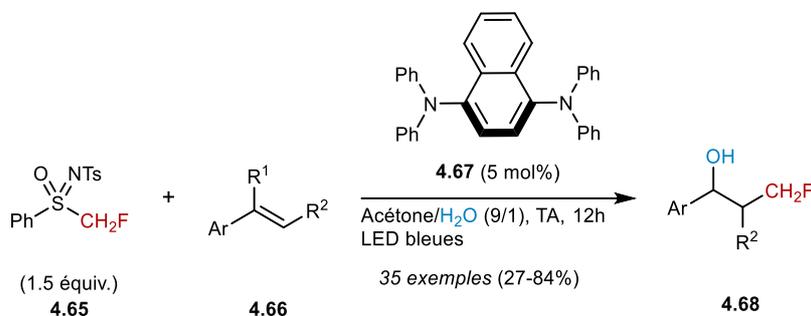


Schéma 4.29 : Oxy-monofluorométhylation photocatalysée

En 2017, notre équipe a rapporté l'utilisation de sulfilimino iminiums **4.69a-d** en tant que sources de radicaux fluorés pour une réaction d'oxy-perfluoroalkylation photocatalysée.<sup>135</sup> En présence d'Ir(ppy)<sub>3</sub> **4.1d** en tant que photocatalyseur et de méthanol en tant que nucléophile, de nombreux styrènes **4.70** ont été difonctionnalisés avec de très bons voire excellents rendements. Cette méthodologie est également compatible avec la fonctionnalisation d'alcènes activés.

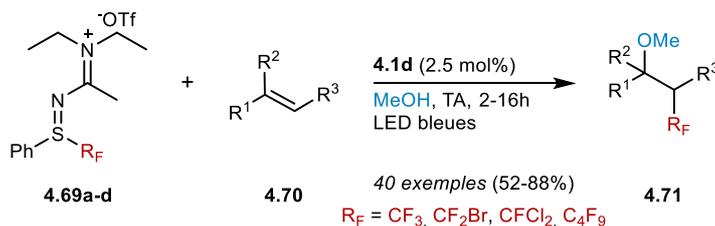


Schéma 4.30 : Réaction d'oxy-perfluoroalkylation photocatalysée en présence des sulfilimino iminiums **4.69a-d**

Les sulfilimino iminiums, dont la synthèse dérive de celle des sulfoximines perfluorées, sont une spécialité du laboratoire. Ils représentent une nouvelle source polyvalente de radicaux perfluorés et une alternative aux réactifs d'Umemoto et de Togni qui se limitent à des réactions de trifluorométhylation. Nous avons jugé important de synthétiser de nouveaux sulfilimino iminiums et de tester leurs propriétés dans de nouvelles réactions photocatalysées. Les récents développements dans leurs synthèses et leurs applications seront décrits dans la suite de ce chapitre.

<sup>176</sup> N. Noto, T. Koike, M. Akita, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 4382.



## 4.2 Synthèses des sulfilimino iminiums

### 4.2.1 Bibliographie

En 2010, notre équipe a rapporté l'extension de la méthode de synthèse des sulfoximines (paragraphe 2.1.2.2, p. 21) à celle des sulfilimines perfluorées et des sels de sulfilimino iminiums.<sup>177</sup> Les sulfilimino iminiums **4.73** sont obtenus en une seule étape à partir du sulfoxyde **4.72** correspondant.

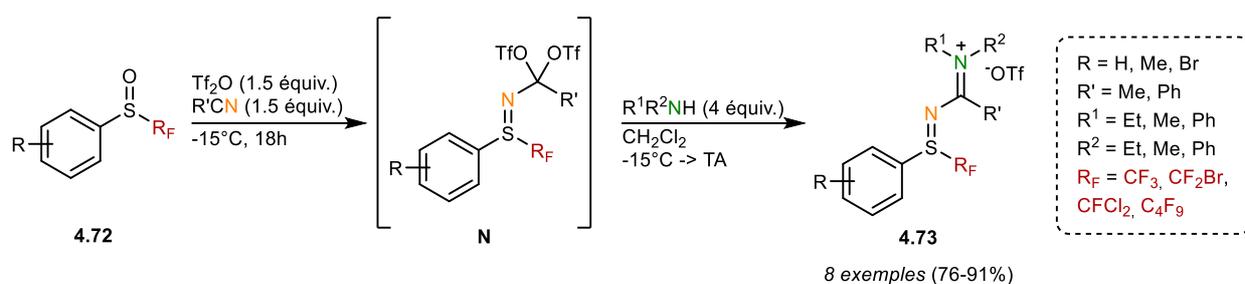


Schéma 4.31 : Synthèse générale des sulfilimino iminiums

Une réaction de type Ritter entre le sulfoxyde **4.72** et un nitrile en présence d'anhydride triflique mène probablement à l'intermédiaire N (Schéma 4.32).

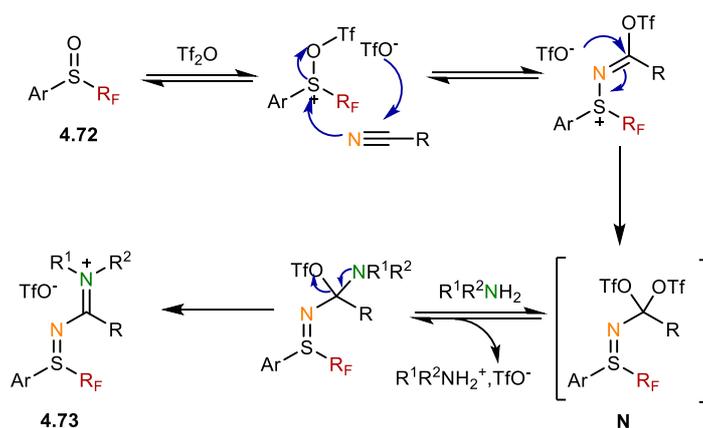


Schéma 4.32 : Mécanisme de formation des sulfilimino iminiums

Contrairement à la synthèse des sulfoximines pour laquelle l'addition d'eau permet d'obtenir une sulfilimine *N*-acétylée (Schéma 2.7), les sulfilimino iminiums sont obtenus par addition d'un large excès d'amine secondaire (Schéma 4.32). Cette méthodologie permet une grande flexibilité de structure : substitution du cycle aromatique, variation de la chaîne perfluorée, natures du nitrile et de l'amine secondaire introduits.

### 4.2.2 Nouvelles synthèses de sulfilimino iminiums

La majorité des sulfilimino iminiums **4.73** synthétisés au cours des travaux précédents sont sous forme de liquides visqueux difficiles à manipuler. Nous nous sommes donc fixés comme objectif de diversifier leurs structures dans le but de les rendre solides et faciles à manipuler. De plus, la purification d'un tel sel est laborieuse et nécessite

<sup>177</sup> C. Urban, Y. Macé, F. Cadoret, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2805.



beaucoup de solvant, un nouveau mode de purification était donc désirable. Diverses amines secondaires et substitutions du cycle aromatique ont donc été explorées (Tableau 4.1).

 Tableau 4.1 : Synthèse des sulfilimino iminiums **4.73a-l**

Entrée	Sulfoxyde	R <sub>F</sub>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Diamine	<b>4.73</b>	Mode de purification	Rdt
1	<b>4.72a</b>	CF <sub>3</sub>	H	H	Me <sub>2</sub> NH	<b>4.73a</b>	Précipitation dans Et <sub>2</sub> O	76%
2	<b>4.72b</b>	CF <sub>2</sub> Br	H	H	Me <sub>2</sub> NH	<b>4.73b</b>	Précipitation dans Et <sub>2</sub> O	36%
3	<b>4.72c</b>	CFCl <sub>2</sub>	H	H	Me <sub>2</sub> NH	<b>4.73c</b>	Précipitation dans Et <sub>2</sub> O	24%
4	<b>4.72d</b>	C <sub>4</sub> F <sub>9</sub>	H	H	Me <sub>2</sub> NH	<b>4.73d</b>	Colonne chromatographique	82%
5	<b>4.72a</b>	CF <sub>3</sub>	H	H	Pyrrolidine	<b>4.73e</b>	Précipitation dans Et <sub>2</sub> O	65%
6	<b>4.72e</b>	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Me <sub>2</sub> NH	<b>4.73f</b>	Colonne chromatographique	35%
7	<b>4.72f</b>	CF <sub>3</sub>	Cl	H	Me <sub>2</sub> NH	<b>4.73g</b>	Recristallisation dans EtOAc	72%
8	<b>4.72f</b>	CF <sub>3</sub>	Cl	H	Et <sub>2</sub> NH	<b>4.73h</b>	Colonne chromatographique	81%
9	<b>4.72f</b>	CF <sub>3</sub>	Cl	H	Pyrrolidine	<b>4.73i</b>	Précipitation dans Et <sub>2</sub> O	55%
10	<b>4.72f</b>	CF <sub>3</sub>	Cl	H	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NH	<b>4.73j</b>	-	-
12	<b>4.72g</b>	CF <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	H	Me <sub>2</sub> NH	<b>4.73k</b>	-	-

Exceptés **4.73d**, **4.73f** et **4.73h** (Tableau 4.1, entrées 4, 6 et 8), tous les sulfilimino iminiums **4.73** obtenus sont solides et beaucoup d'entre eux peuvent être purifiés par précipitation ou recristallisation.

Dans le cas de la synthèse de **4.73k**, la présence du groupe nitro induit une substitution nucléophile aromatique menant au remplacement du groupe sulfoxyde par

la diméthylamine.

Quelques sulfilimino iminiums **4.73** synthétisés ont été testés dans une réaction d'oxy-trifluorométhylation afin de comparer leur capacité à libérer des radicaux fluorés.

Tableau 4.2 : Réaction de modèle de méthoxy-perfluoroalkylation test

Entrée	Sulfilimino iminiums	R <sub>F</sub>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendement <sup>a</sup>
1	<b>4.73a</b>	CF <sub>3</sub>	H	Me	64%
2	<b>4.73b</b>	CF <sub>2</sub> Br	H	Me	62%
3	<b>4.73g</b>	CFCl <sub>2</sub>	H	Me	76%
4	<b>4.73h</b>	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	72%
5	<b>4.73i</b>	CF <sub>3</sub>	Cl	Pyrrolidine	57%
6	<b>4.69a</b>	CF <sub>3</sub>	H	Et	71%

<sup>a</sup> Rendement déterminé par RMN <sup>19</sup>F en utilisant PhOCF<sub>3</sub> en tant qu'étalon interne.

Les sulfilimino iminiums **4.73** testés sont compatibles avec la réaction de méthylation-perfluoroalkylation développée par notre équipe,<sup>135</sup> permettant la synthèse de l'adduit **4.70a** avec des rendements compris entre 57 et 76%.

Par ailleurs, le sulfilimino iminium **4.73a** possède des propriétés en catalyse photoredox similaires au sulfilimino iminiums **4.69a**, mais présente l'intérêt d'être solide. Nous avons donc décidé de réaliser une montée en échelle de la synthèse de ce composé afin de proposer une alternative commercialisable aux réactifs d'Umamoto ou de Togni.

### 4.2.3 Montée en échelle de la synthèse

#### 4.2.3.1 Description de la montée en échelle

Parallèlement à la montée en échelle de la synthèse du sulfoxyde **4.72a** et de la sulfoximine **2.2a** (paragraphe 2.6.2, p.23), nous avons réalisé la montée en échelle de la préparation du sulfilimino iminium **4.73a**.

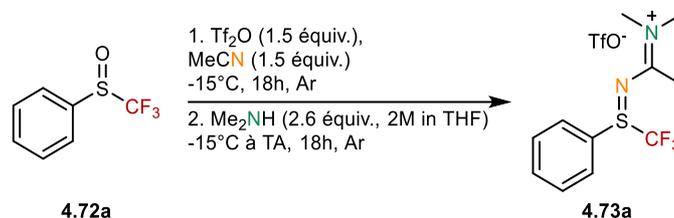


Schéma 4.33: Synthèse du sulfilimino iminium **4.73a**

Aucun problème majeur n'a été rencontré au cours de la montée en échelle de la synthèse et nous avons pu produire 40 g de sulfilimino iminium **4.73a** en une seule étape à partir du sulfoxyde **4.72a** avec un bon rendement de 64 % (Tableau 4.3, entrée 3).

Tableau 4.3: Synthèse multigramme du sulfilimino iminium **4.73a**

Entrée	Sulfoxyde <b>4.72a</b>	Tf <sub>2</sub> O	MeCN	Me <sub>2</sub> NH (mL) / équiv.	<b>4.73a</b>	Rendement
1	2.0 g	2.6 mL	5.8 mL	20.6 / 4 équiv.	3.0 g	71 %
2	15.0 g	19.5 mL	43.6 mL	100.0 / 2.6 équiv.	24.3 g	76 %
3	30.0 g	39.1 mL	87.1 mL	200.9 / 2.6 équiv.	40.5 g	64 %

Dans le protocole décrit par l'équipe en 2010,<sup>177</sup> la diméthylamine était condensée au laboratoire puis mise en solution dans du dichlorométhane menant à des concentrations approximatives. Il nous a semblé plus pratique d'utiliser une solution commerciale de diméthylamine dans le THF (2M). Cependant, au cours de la montée en échelle des conditions réactionnelles, l'introduction de quatre équivalents de diméthylamine en solution conduisait à un milieu réactionnel très dilué. Nous avons alors supposé qu'il était possible de diminuer la quantité d'amine introduite sans érosion du rendement. Lorsque 2.6 équivalents de diméthylamine ont été introduits, le sulfilimino iminium **4.73a** désiré a été obtenu avec un excellent rendement de 76% (Tableau 4.3, entrée 2) comparable au rendement obtenu avec 4 équivalents (Tableau 4.3, entrée 1).

Il est également important de préciser que l'utilisation d'une bouteille neuve d'anhydrique trifluorométhanesulfonique est essentielle à la réussite de la réaction.

D'un point de vue pratique, la purification du composé **4.73a** par chromatographie sur silice est très fastidieuse, nécessitant beaucoup de solvant et de temps. Comme signalé dans le Tableau 4.1, le sulfilimino iminium **4.73a** est insoluble dans l'éther diéthylique mais une précipitation directe s'est avérée infructueuse sur grande quantité. Cependant, il est possible de le purifier par dépôt sur Céelite® (environ 10 g de Céelite® par gramme de

sulfoxyde **4.72a**), les impuretés sont ôtées par lavage de la Célite® avec l'éther diéthylique puis le composé désiré est récupéré par lavage au dichlorométhane.

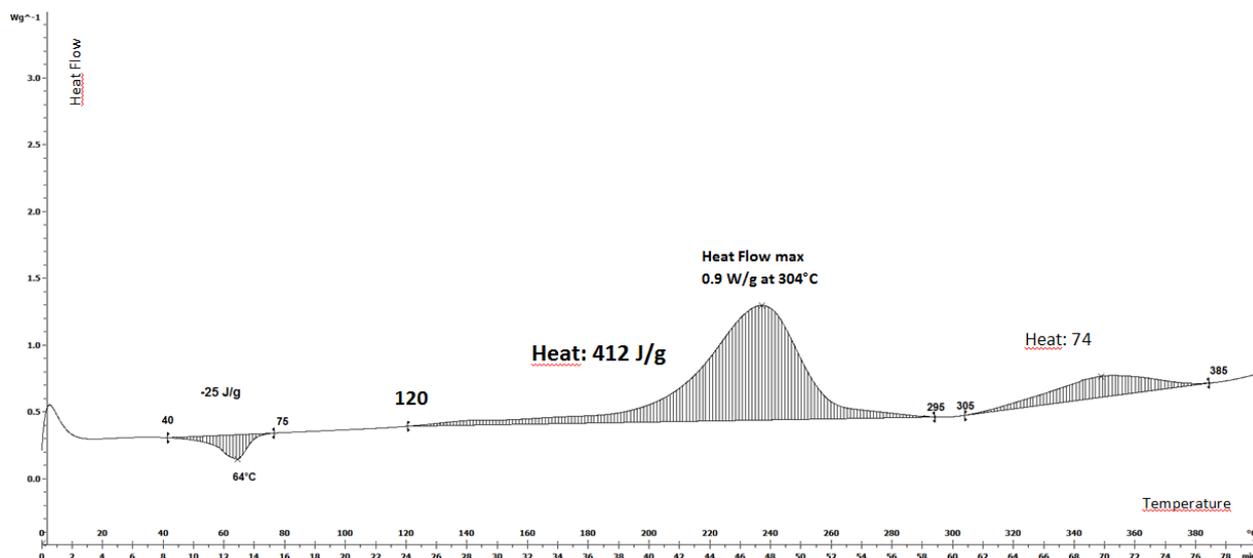


Figure 4.5: Analyse DSC du sulfilimino iminium **4.73a**

La stabilité thermique du sulfilimino iminium **4.73a** a également été étudiée par analyse DSC (Figure 4.5). Après un phénomène endothermique correspondant au point de fusion à 64°C, un pic exothermique est observé à partir de 120°C avec une énergie de 412 J/g, révélant ainsi la bonne stabilité thermique du composé dans les conditions opératoires.

#### 4.2.3.2 Evaluation des coûts de production

Nous avons ensuite évalué les coûts de production du sulfilimino iminium **4.73a** (Tableau 4.4). Afin d'estimer les coûts, nous avons tenu compte du coût des réactifs, des solvants (de synthèse, d'extraction et de purification), de la Célite® mais le coût de la main d'œuvre a été négligé.

Tableau 4.4: Estimation du coût de production du sulfilimino iminium **4.73a**

Réactif	Coût des matières premières <sup>a</sup>	Quantité	Coût total (€)
Sulfoxyde <b>4.72a</b> <sup>b</sup>	2.56 € / 1 g	30 g	76.8
Tf <sub>2</sub> O	£ 270.0 / 1 kg = 596 mL	39.1 mL	20.05 <sup>c</sup>
Acétonitrile	13.70 € / 2.5 L	87.1 mL	0.48
Me <sub>2</sub> NH dans THF (2M)	74.00 € / 500 mL	200.9 mL	29.7
Dichlorométhane (Extraction)	8.10 € / 5 L	360 mL	0.58
Celite® (Purification)	399.00 € / 25 kg	300 g	4.79
Ether Diéthylique (Purification)	21.40 € / 5 L	0.6 L	2.57
Dichlorométhane (Purification)	8.10 € / 5 L	0.6 L	0.97
Coût total de production de 40.5 g de sulfilimino iminium <b>4.73a</b>			135.94
Coût de production de 1 g de sulfilimino iminium <b>4.73a</b>			3.36 (3.81\$) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Prix négocié auprès des fournisseurs. <sup>b</sup> *c.f.* paragraphe 2.4.1. <sup>c</sup> Taux de change du 21/01/19 à 13 :15 UTC

#### 4.2.3.3 Conclusion

La montée en échelle a permis de synthétiser plus de quarante grammes de sulfilimino iminium **4.73a** en une seule étape à partir du sulfoxyde **4.72a** correspondant. Nous sommes convaincus qu'il est possible d'augmenter encore les quantités de sulfoxyde engagé sans rencontrer de problèmes majeurs au cours de la réaction. Enfin, il est important de souligner que le coût de production de ce réactif de trifluorométhylation est globalement très raisonnable.

#### 4.2.4 Conclusion et perspectives

Une dizaine de sulfilimino iminiums sont maintenant disponibles et faciles à synthétiser et purifier. La prochaine étape est de mesurer leurs potentiels redox par voltammétrie cyclique. Ces expériences nous permettraient peut-être de dégager une tendance quant à l'influence de l'amine ou de la substitution du cycle aromatique sur le potentiel redox.

Par ailleurs, nous avons envisagé de synthétiser des sulfilimino iminiums non-fluorés et de tester leur potentiel en tant que source de radicaux.

Enfin, comme pour la synthèse des sulfoximines, il serait intéressant d'étendre la méthodologie à la synthèse de sélénimino iminiums pour tester d'une part la faisabilité de la méthode et d'autre part le potentiel de tels composés comme sources de radicaux fluorés.



## 4.3 Perfluoroalkylation allylique photocatalysée

### 4.3.1 Bibliographie

Le premier exemple de perfluoroalkylation allylique a été rapporté par Matsubara *et al.* en 1987 et repose sur un couplage pallado-catalysé entre un composé stannylé et un iodure de perfluoroalkyle (Schéma 4.34).<sup>178</sup>

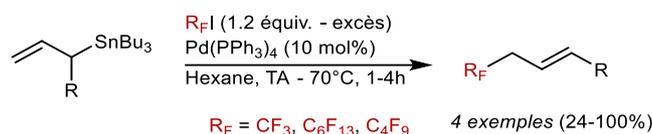


Schéma 4.34 : Perfluoroalkylation allylique par couplage pallado-catalysé

Une stratégie similaire de couplage entre les phosphates allyliques **4.75** et les perfluoroalkylzinciques **4.76**, catalysé au cuivre a récemment été proposé par Fan *et al.* afin d'accéder aux composés perfluoroalkylés **4.77** (Schéma 4.35).<sup>179</sup> Cette approche permet de synthétiser une grande variété de substrats avec de bons rendements et de bonnes voire de très bonnes régio- et stéréosélectivités mais requiert des substrats pré-fonctionnalisés.

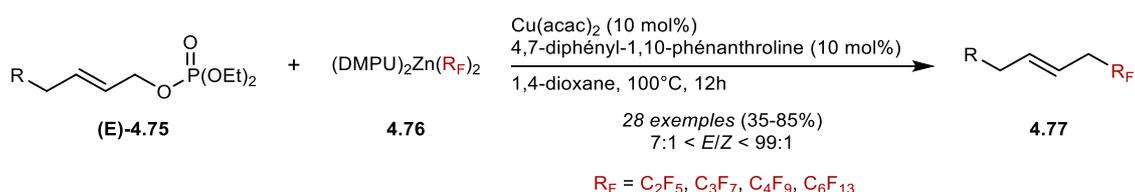


Schéma 4.35 : Perfluoroalkylation allylique par couplage cupro-catalysé

En 2004, Shreeve *et al.* ont décrit la trifluorométhylation nucléophile du bromure de cinnamyle **4.78** en présence du réactif de Ruppert-Prakash menant au composé trifluorométhylé **4.79** avec un rendement modeste de 42% (Schéma 4.36).<sup>180</sup>

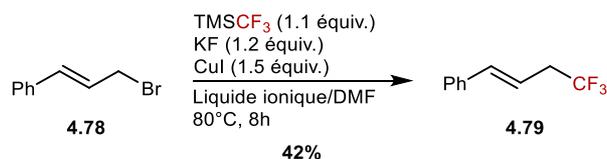


Schéma 4.36 : Trifluorométhylation allylique par substitution nucléophile

Une trifluorométhylation de silanes allyliques **4.80** catalysée par l'iodure de cuivre en présence du réactif de Togni **4.8b** a été proposé par Sodeoka *et al.* en 2012 (Schéma 4.37). Cette stratégie est applicable aux silanes allyliques substitués en position 2 et 3, offrant les produits de trifluorométhylation allylique **4.81** avec de bons rendements.

<sup>178</sup> S. Matsubara, M. Mitani, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5857.

<sup>179</sup> L. Liu, X. Bao, H. Xiao, J. Li, F. Ye, C. Wang, Q. Cai, S. Fan, *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 423

<sup>180</sup> J. Kim, J. M. Shreeve, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2728.



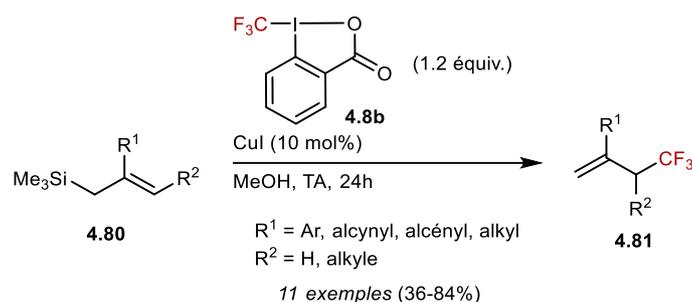


Schéma 4.37 : Trifluorométhylation de silanes allyliques cupro-catalysée

Inspiré par ces travaux, Gouverneur *et al.* ont rapporté une trifluorométhylation photocatalysée de silanes allyliques **4.82** en présence du réactif de Togni **4.8b** menant aux composés allyliques **4.83** avec de bons rendements (Schéma 4.38).<sup>181</sup>

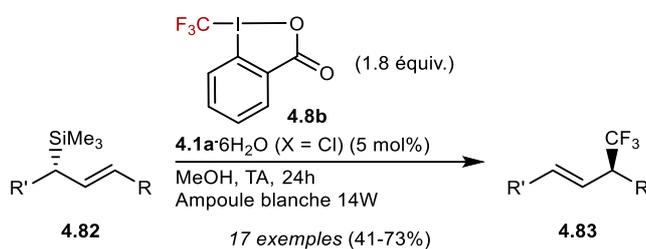
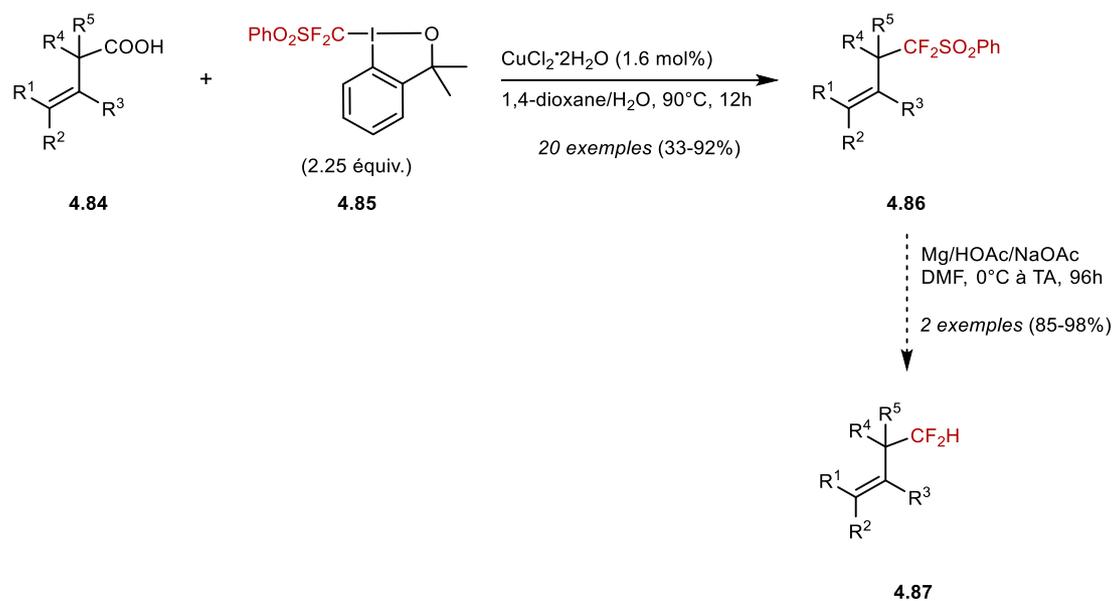


Schéma 4.38 : Trifluorométhylation photocatalysée de silanes allyliques

Hu *et al.* ont décrit une difluorométhylation décarboxylative d'acides carboxyliques  $\beta,\gamma$ -insaturés **4.84** pour accéder aux produits **4.86** en présence du réactif de perfluoroalkylation **4.85** (Schéma 4.39).<sup>182</sup> Cette méthodologie tolère de nombreux groupes fonctionnels (halogènes, alcools, éthers, esters, alcynes ou encore aldéhydes) et une désulfonylation réductrice permet ensuite d'accéder aux composés difluorométhylés allyliques **4.87**.

<sup>181</sup> S. Mizuta, K. M. Engle, S. Verhoog, O. Galicia-Lopez, M. O'Duill, M. Médebielle, K. Wheelhouse, G. Rassias, A. L. Thompson, V. Gouverneur, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1250.

<sup>182</sup> Z. He, M. Hu, T. Luo, L. Li, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11545.


 Schéma 4.39 : Difluorométhylation allylique d'acides carboxyliques  $\beta,\gamma$ -insaturés

Selon une stratégie similaire, une défluoro-trifluorométhylation allylique asymétrique pallado-catalysée en présence du réactif de Ruppert-Prakash a récemment été rapportée par le groupe de Trost.<sup>183</sup>

Très récemment, la trifluorométhylation photocatalysée de vinylcyclopropanes **4.88** conduisant à la formation des composés désirés **4.89** par ouverture de cycle a été décrite par Sureshkumar *et al.* (Schéma 4.40).<sup>184</sup>

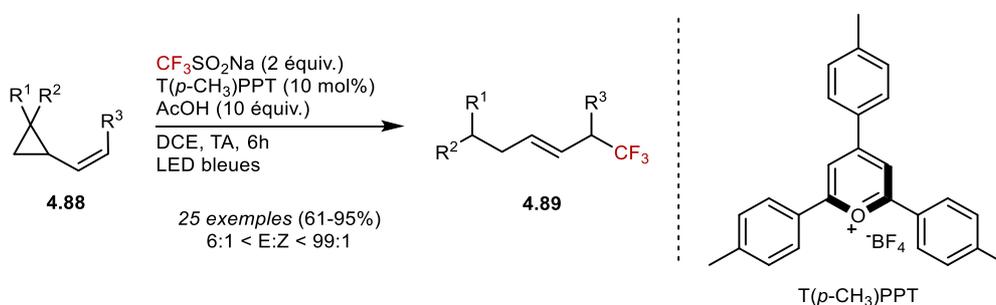


Schéma 4.40 : Trifluorométhylation photocatalysée de vinylcyclopropanes

<sup>183</sup> B. M. Trost, H. Gholami, D. Zell, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 11446.

<sup>184</sup> P. Chandu, K. G. Ghosh, D. Sureshkumar, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8771.

Enfin, le groupe de Singh a récemment rapporté la  $\gamma$ -trifluorométhylation photocatalysée d'acétates de type Baylis-Hillman **4.90** en présence du réactif de Langlois  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ , menant à la synthèse stéréosélective de trifluorométhanes allyliques **4.91** (Schéma 4.41).<sup>185</sup>

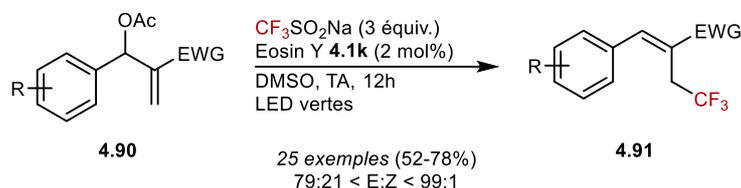


Schéma 4.41 :  $\gamma$ -trifluorométhylation d'acétates de Baylis-Hillman

Bien que compatible avec de nombreux groupes fonctionnels, ces méthodologies requièrent l'utilisation de substrats pré-fonctionnalisés, qui par élimination, décarboxylation ou ouverture de cycle conduisent aux composés allyliques **4.91** désirés.

En 2011, trois méthodologies de trifluorométhylation allylique d'alcènes non pré-fonctionnalisés ont été rapportées. Tout d'abord, Fu, Liu *et al.* ont développé la trifluorométhylation d'alcènes catalysée au cuivre en présence du réactif d'Umemoto **4.5b**.<sup>186</sup> Cette méthodologie permet de transformer une grande variété d'alcènes terminaux non-activés **4.92** en composés trifluorométhylés **4.93** avec une très bonne tolérance de groupes fonctionnels (halogènes, amines, esters, éthers, sulfonates, cétones, amides ou encore époxydes). Les alcènes internes et les alcènes 2-disubstitués ne sont cependant pas compatibles avec les conditions réactionnelles. Les auteurs proposent un état de transition similaire à celui d'un couplage de Heck (Schéma 4.42).

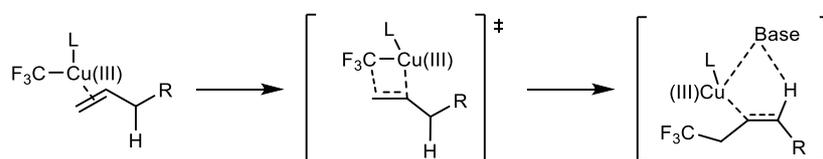
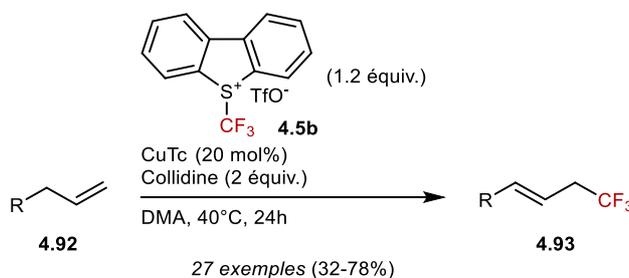


Schéma 4.42 : Trifluorométhylation allylique catalysée au cuivre en présence du réactif d'Umemoto **4.5b**

Le groupe de Buchwald a également développé la trifluorométhylation d'alcènes terminaux non-activés **4.94** en présence du réactif de Togni **4.8b** et d'un catalyseur de cuivre (Schéma 4.43, gauche).<sup>187</sup> Les oléfines trifluorométhylées **4.95** sont obtenues

<sup>185</sup> A. K. Yadav, A. K. Sharma, K. N. Singh, *Org. Chem. Front.* **2019**, 6 989.

<sup>186</sup> J. Xu, Y. Fu, D.-F. Luo, Y.-Y. Jiang, B. Xiao, Z.-J. Liu, T.-J. Gong, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 15300.

<sup>187</sup> A. T. Parsons, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9120.



avec de bons rendements, une très bonne tolérance de groupes fonctionnels et une excellente stéréosélectivité est observée. Cependant, les alcènes 2-disubstitués ou internes ne réagissent pas dans ces conditions réactionnelles.

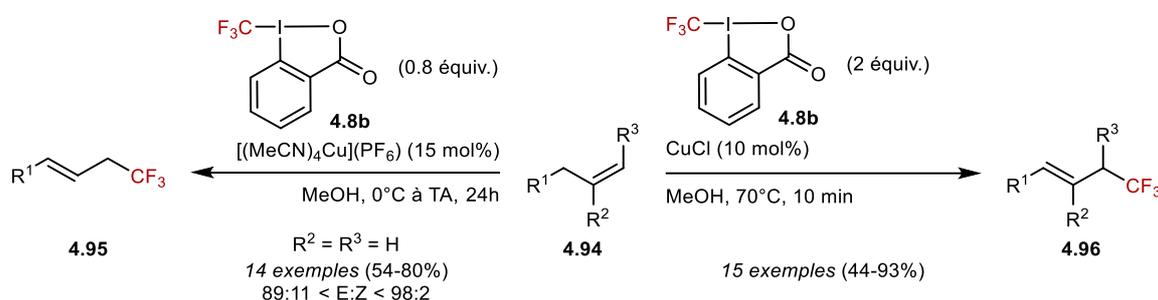


Schéma 4.43 : Trifluorométhylations allyliques catalysées au cuivre en présence du réactif de Togni **4.8b**

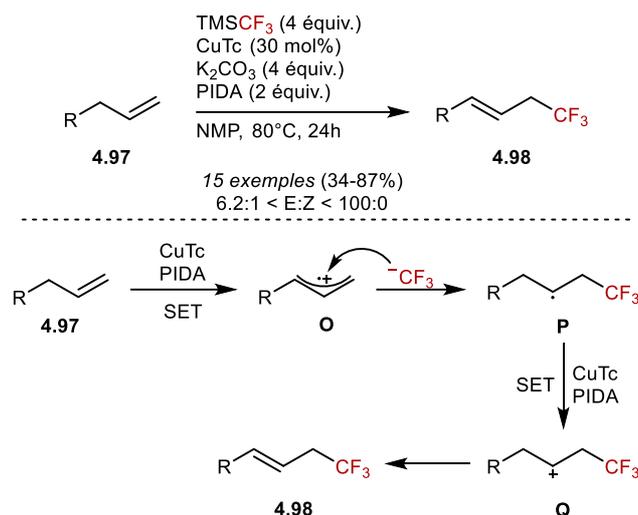
Enfin, Wang *et al.* ont rapporté la trifluorométhylation allylique d'alcènes non-activés en présence de chlorure de cuivre et du réactif de Togni **4.8b** (Schéma 4.43, droite).<sup>188</sup> La réaction requiert des temps de réaction très courts (dix minutes) et donne les oléfines trifluorométhylées (**E**)-**4.96** avec de très bons rendements. Comme précédemment, les conditions réactionnelles sont compatibles avec de nombreux groupes fonctionnels (esters, amides, benzoates, sulfonates, phtalimide, aldéhydes etc...) mais elles présentent l'intérêt de permettre la trifluorométhylation allylique d'alcènes *exo*-cycliques et internes. La réaction étant inhibée en présence de (2,2,6,6-Tétraméthylpipéridine-1-yl)oxy (TEMPO), les auteurs proposent un mécanisme radicalaire pour cette transformation mais les détails de la formation de la double liaison carbone-carbone ne sont pas précisés.

La trifluorométhylation oxydante d'alcène terminaux **4.97** catalysée au cuivre en présence du réactif de Ruppert-Prakash a été décrite par Qing *et al.* en 2012 (Schéma 4.44).<sup>189</sup> Cette méthode donne accès aux oléfines trifluorométhylées **4.98** avec de bons rendements et de bonnes stéréosélectivités à moindre coût, le réactif de Ruppert-Prakash étant moins cher que les réactifs de Togni **4.8b** ou de Umemoto **4.5b** employés dans les méthodes précédemment décrites.

<sup>188</sup> X. Wang, Y. Ye, S. Zhang, J. Feng, Y. Xu, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16410.

<sup>189</sup> L. Chu, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2106.




 Schéma 4.44 : Trifluorométhylation allylique cupro-catalysée en présence de  $\text{TMSCF}_3$ 

Les auteurs supposent également un mécanisme radicalaire. En présence de cuivre et de PIDA, l'alcène terminal **4.97** est probablement oxydé en l'intermédiaire radical cation **O** *via* un transfert mono-électronique (SET). Une attaque nucléophile de l'anion trifluorométhyle, issu du réactif de Ruppert-Prakash, donnerait l'intermédiaire **P** qui par transfert mono-électronique fournirait le carbocation **Q**. L'étape de déprotonation de l'intermédiaire **Q** au produit désiré **4.98** reste cependant non élucidée.

En 2015, la trifluorométhylation allylique d'oléfines terminales catalysée au cuivre et activée par UV, en présence du réactif de Togni **4.8b**, a été décrite par Vincent *et al.* (Schéma 4.45).<sup>190</sup>

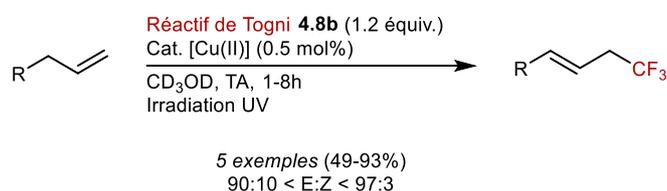


Schéma 4.45 : Trifluorométhylation allylique activée par irradiation UV

Les méthodes précédemment citées employaient pour la plupart des réactifs de trifluorométhylation. Une méthode de perfluoroalkylation allylique permettant de diversifier la chaîne fluorée introduite était donc hautement désirable.

Sodeoka *et al.* ont décrit l'utilisation d'anhydrides perfluorés en tant que sources abordables de radicaux perfluorés pour des réactions de perfluoroalkylation d'alcènes non-activés dont la perfluoroalkylation allylique.<sup>191-192</sup> Ainsi, les peroxydes perfluorés, obtenus par oxydation des anhydrides **4.99**, réagissent sur les oléfines terminales **4.100**, en présence d'un catalyseur de cuivre, délivrant les produits de perfluoroalkylation allylique **4.101** désirés avec de très bons rendements dans la majorité des cas (Schéma 4.46).

<sup>190</sup> R. Beniazza, F. Molton, C. Duboc, A. Tron, N. D. McClenaghan, D. Last\u00e9cou\u00e8res, J.-M. Vincent, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 9571.

<sup>191</sup> S. Kawamura, M. Sodeoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 8740.

<sup>192</sup> S. Kawamura, C. J. Henderson, Y. Aoki, D. Sekine, S. Kobayashi, M. Sodeoka, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 11276.



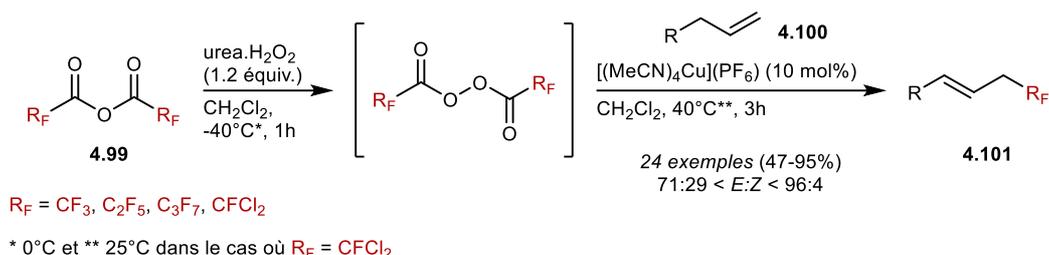


Schéma 4.46 : Perfluoroalkylation allylique en présence d'anhydrides perfluorés

Cette méthode est compatible avec de nombreux groupes fonctionnels (cétones, halogènes, carbamates, alcools, phtalimides, sulfonamides, esters ou encore acides carboxyliques) et permet d'introduire diverses chaînes fluorées sur des alcènes terminaux et internes avec de très bonnes stéréosélectivités en faveur de l'isomère E.

Toutes les méthodes de trifluorométhylation allylique d'alcènes non pré-fonctionnalisés citées précédemment reposent sur l'utilisation d'une catalyse au cuivre. Il n'existe à ce jour qu'un seul exemple de perfluoroalkylation allylique photocatalysée d'oléfines non-fonctionnalisées. En effet, la trifluorométhylation allylique photocatalysée des styrènes **4.102** en présence du réactif de Umemoto **4.5a** a été décrite par Koike, Akita *et al.* (Schéma 4.47).<sup>193</sup>

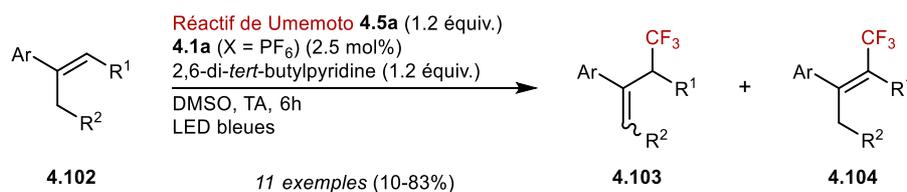


Schéma 4.47 : Trifluorométhylation allylique photocatalysée de styrènes

Dans la majorité des exemples, le composé désiré **4.103** est obtenu avec un rendement médiocre, en mélange avec le trifluorométhane vinylique **4.104**, soulignant le problème de régiosélectivité de l'étape d'élimination.

Il apparaît donc que la perfluoroalkylation allylique photocatalysée d'oléfines terminales ou internes non-fonctionnalisées reste un défi majeur. Nous avons donc décidé de développer, si possible, cette réaction en utilisant les sulfilimino iminiums précédemment décrits.

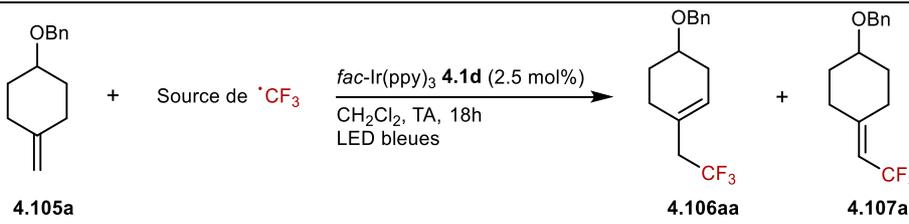
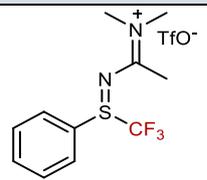
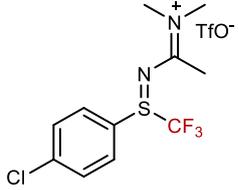
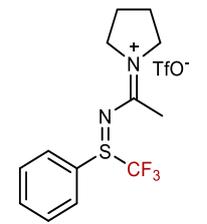
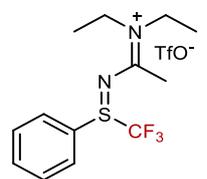
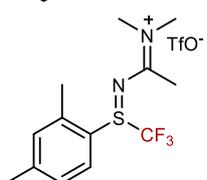
<sup>193</sup> M. Asano, R. Tomita, T. Koike, M. Akita, *J. Fluorine Chem.* **2015**, *179*, 83.

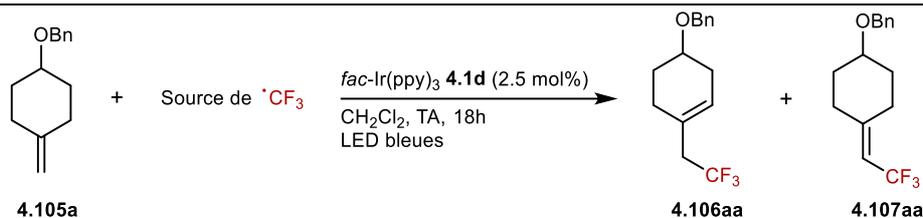

### 4.3.2 Réaction de perfluoroalkylation allylique par catalyse photoredox

#### 4.3.2.1 Résultats et discussion

Le composé **4.105a** a été choisi comme substrat modèle pour cette réaction. Dans un premier temps, plusieurs sulfilimino iminiums **4.73**, sulfoximines **4.74** et sources commerciales de radicaux trifluorométhyles ont été testées (Tableau 4.5).

Tableau 4.5 : Source de radicaux perfluorés pour la trifluorométhylation allylique

Entrée	Source de radicaux	Conversion <sup>a</sup>	Ratio <b>4.106</b> : <b>4.107</b> <sup>a</sup>	Rendement <sup>b</sup>
				
1	 <b>4.73a</b>	100%	92:8	54%
2	 <b>4.73g</b>	100%	91:9	53%
3	 <b>4.73e</b>	100%	91:9	49%
4	 <b>4.71a</b>	100%	91:9	43%
5	 <b>4.73f</b>	100%	89:11	34%



Entrée	Source de radicaux	Conversion <sup>a</sup>	Ratio <b>4.106/4.107</b> <sup>a</sup>	Rendement <sup>b</sup>	
6		<b>4.74a</b>	100%	80:20	16%
7		<b>4.74b</b>	100%	79:21	53%
8		<b>4.74c</b>	100%	89:11	32%
9		<b>4.5a</b>	70%	-	2%
10		<b>4.8b</b>	42%	83:17	10%

<sup>a</sup> Déterminés par RMN <sup>19</sup>F du prélèvement après 18h. <sup>b</sup> Rendement déterminé par RMN <sup>19</sup>F en utilisant le trifluorométhoxybenzène en tant qu'étalon interne.

Ces premières expériences permettent de souligner le caractère particulier de la sulfoximine **4.74b** et des sulfilimino iminiums **4.73a,g** pour cette réaction par rapport aux réactifs usuels de trifluorométhylation radicalaire que sont les réactifs d'Umamoto **4.5a**, de Togni **4.8b** ou encore de Shibata **4.74a**.

Suite à ces expériences préliminaires, nous avons décidé d'optimiser la réaction de trifluorométhylation en faisant varier divers paramètres tels que le photocatalyseur, le solvant et les proportions **4.105a/4.73a** (Tableau 4.6).

Divers photocatalyseurs ont donc été introduits et une conversion du sulfilimino iminium **4.73a** n'est observée qu'avec Ir(ppy)<sub>3</sub> **4.1d** (Tableau 4.6, entrées 1-4).

Tableau 4.6 : Optimisation – variations des photocatalyseurs, solvants et proportions

Reaction scheme: 4.105a + 4.73a  $\xrightarrow[\text{Solvant, TA, 18h, LED bleues}]{\text{PC (2.5 mol\%)}}$  4.106aa

Entrée	PC	Solvant	105a/73a	Rdt <sup>a,b</sup>
<b><u>Photocatalyseur</u></b>				
1	Ir(ppy) <sub>3</sub> <b>4.1d</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1/1	54%
2	Ru(bpy) <sub>3</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> <b>4.1a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1/1	n.d. [0%]
3	Ir(ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy)(PF <sub>6</sub> ) <b>4.1f</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1/1	n.d. [0%]
4 <sup>c</sup>	Cu(dap) <sub>2</sub> Cl <b>4.1h</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1/1	n.d. [0%]
<b><u>Solvants</u></b>				
5	<b>4.1d</b>	CH <sub>3</sub> CN	1/1	21%
6	<b>4.1d</b>	Acétone	1/1	36%
7	<b>4.1d</b>	DMF	1/1	34%
8	<b>4.1d</b>	DMA	1/1	31%
9	<b>4.1d</b>	1,4-Dioxane	1/1	54%
10	<b>4.1d</b>	THF	1/1	26%
11	<b>4.1d</b>	THP	1/1	26% [91%]
12	<b>4.1d</b>	DME	1/1	38%
13	<b>4.1d</b>	Toluène	1/1	26%
14	<b>4.1d</b>	Chlorobenzène	1/1	27%
<b><u>Proportions 4.105a/4.73a</u></b>				
15	<b>4.1d</b>	DCE	1/1	54%
16	<b>4.1d</b>	DCE	1/1.5	41% [51%]
17	<b>4.1d</b>	DCE	1/2	44% [77%]
<b>18</b>	<b>4.1d</b>	<b>DCE</b>	<b>1.5/1</b>	<b>56%</b>
19	<b>4.1d</b>	DCE	2/1	56%

<sup>a</sup> Rendement déterminé par RMN <sup>19</sup>F en utilisant le trifluorométhoxybenzène en tant qu'étalon interne. <sup>b</sup> La conversion du sulfilimino iminium est généralement de 100%, mais si sa conversion est inférieure, elle est indiquée entre crochets. <sup>c</sup> LED vertes

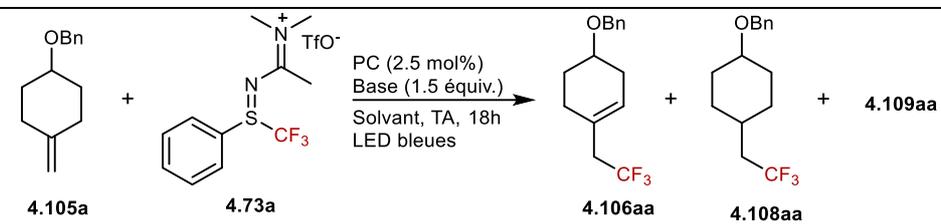
Différents solvants ont ensuite été testés (Tableau 4.6, entrées 5-15). L'acétone, l'acétonitrile, le DMF et le DMA ne permettent pas d'améliorer le rendement de la



réaction (Tableau 4.6, entrée 5-8). Au contraire, le 1,4-dioxane conduit au composé **4.106aa** désiré avec un bon rendement de 54% (Tableau 4.6, entrée 9) mais si d'autres solvants avec une fonction éther sont employés, les rendements restent médiocres (Tableau 4.6, entrées 10-12). Finalement, l'emploi de DCE permet d'obtenir un rendement de 54% (Tableau 4.6

Tableau 4.6, entrée 15), similaire à celui obtenu avec le 1,4-dioxane, et est choisi pour le reste de cette étude car il solubilise mieux les réactifs. Lors de la variation des proportions substrat/sulfonimino iminium, on constate que l'introduction d'un léger excès de substrat permet d'améliorer légèrement le rendement (Tableau 4.6, entrée 18).

Tableau 4.7 : Optimisation - Introduction d'une base



Entrée	PC	Solvant	Base	106/108/109 <sup>a</sup>	Rdt <sup>b</sup>
1	<b>4.1d</b>	DCE	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	56/0/44	31%
2	<b>4.1d</b>	DCE	KOAc	51/0/49	27%
3	<b>4.1d</b>	DCE	CsF	52/0/48	28%
4	<b>4.1d</b>	DCE	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	71/0/29	39%
<b>5</b>	<b>4.1d</b>	<b>DCE</b>	<b>KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></b>	<b>100/0/0</b>	<b>59%</b>
6	<b>4.1d</b>	DCE	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	100/0/0	29%
7	<b>4.1d</b>	DCE	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	72/0/28	39%
8	<b>4.1d</b>	DCE	NaHCO <sub>3</sub>	100/0/0	42%
9	<b>4.1d</b>	DCE	Et <sub>3</sub> N	44/56/0	n.d.
10	<b>4.1d</b>	DCE	Pyridine	50/0/50	31%
11	<b>4.1d</b>	DCE	2,6-lutidine	38/0/62	25%
12	<b>4.1d</b>	DCE	Collidine	68/0/32	23%
13	<b>4.1d</b>	DCE	DBU	44/56/0	6%

<sup>a</sup> Ratio obtenu par analyse RMN <sup>19</sup>F du prélèvement après 18h de réaction. <sup>b</sup> Rendement déterminé par RMN <sup>19</sup>F en utilisant le trifluorométhoxybenzène en tant qu'étalon interne.

Enfin, un ensemble de bases, organiques ou inorganiques, a été testé afin de faciliter l'étape d'élimination (Tableau 4.7). Très rapidement, la formation de plusieurs

produits secondaires a été observée. En fonction de la base utilisée, il est possible de former le produit d'hydro-trifluorométhylation **4.108aa** ou un produit qui reste encore inconnu **4.109aa**. Le dihydrogénophosphate de potassium  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  améliore légèrement le rendement et limite la formation de produits secondaires puisque le produit de trifluorométhylation allylique **4.106aa** désiré est alors obtenu comme seul produit avec un rendement de 59% (Tableau 4.7, entrée 5).

Ces conditions réactionnelles optimales ont ensuite été appliquées à un ensemble d'alcènes non-activés **4.105** (Schéma 4.48). Les rendements déterminés par RMN  $^{19}\text{F}$ , en utilisant le trifluorométhoxybenzène en tant qu'étalon interne, sont indiqués entre parenthèses.

Les composés **4.106aa-ka** désirés sont obtenus avec de bons rendements dans la majorité des cas et les conditions réactionnelles sont compatibles avec de nombreuses fonctions (éther, sulfone, carbamate, amide, ester, nitrile, ester boronique). Cependant, l'inclusion de la sulfone dans le cycle mène à une baisse significative du rendement (**4.106ba**) qui pourrait s'expliquer soit par l'effet électroattracteur de la sulfone soit par une tension du cycle qui gênerait l'étape d'élimination. La méthodologie a été étendue avec succès à l'introduction de chaînes perfluorées grâce à la polyvalence des sulfilimino iminiums **4.73** (**4.106ab-ad**).

Au cours l'exemplification, quelques limites sont apparues. Tout d'abord, les conditions réactionnelles ne semblent pas compatibles avec les fonctions carbonyles (**4.106oa-pa**). Dès lors que plus d'une liaison double carbone-carbone est présente dans la molécule, le rendement chute drastiquement, probablement suite à des réactions secondaires sur ces insaturations (**4.106ma, qa, ta, va**). La réaction est également sensible à l'encombrement stérique. En effet, lorsque les conditions réactionnelles sont appliquées à **4.105s**, le produit désiré **4.106sa** n'est pas observé. Enfin, il est important de souligner que la réaction ne fonctionne pas sur les oléfines terminales monosubstituées (**4.106ra**).



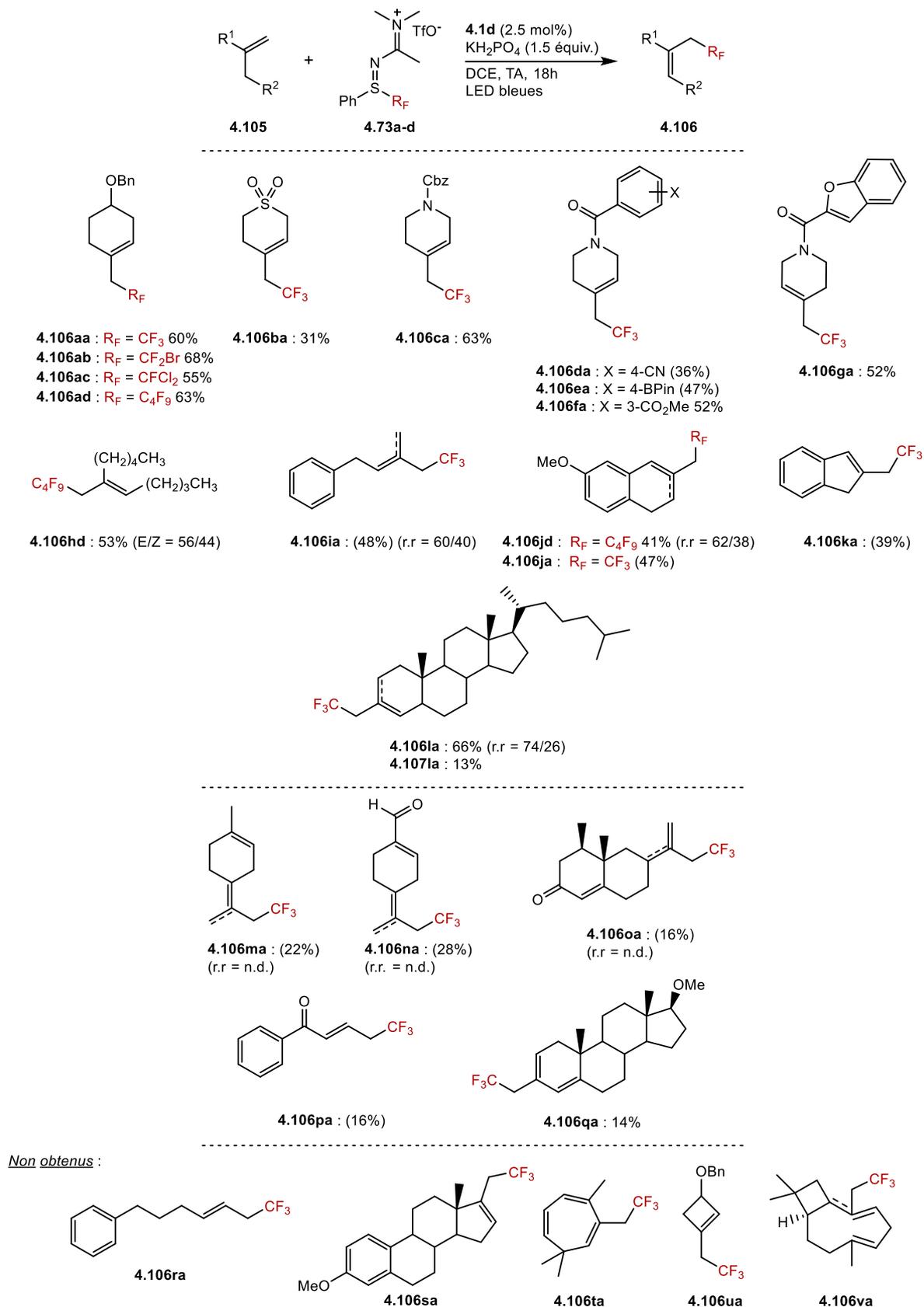
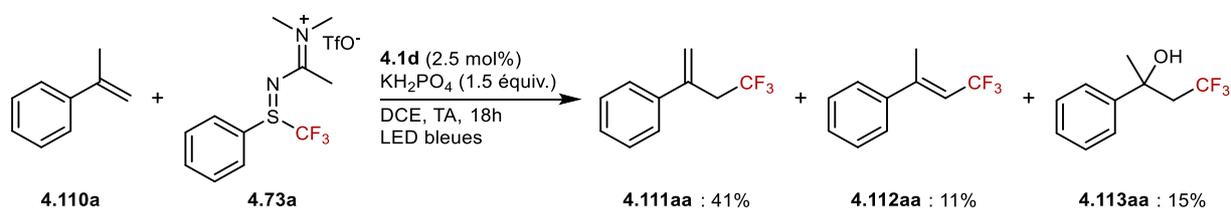


Schéma 4.48 : Perfluoroalkylation allylique d'alcènes non-activés

Les conditions réactionnelles ont ensuite été appliquées à l' $\alpha$ -méthylstyrène **4.110a** afin de tester leur compatibilité avec les alcènes activés. Le produit de trifluorométhylation allylique **4.111aa** désiré est obtenu avec un rendement de 41% en mélange avec le produit de trifluorométhylation allylique **4.112aa** et le produit d'hydroxy-trifluorométhylation **4.113aa** (Schéma 4.49).



*Schéma 4.49 : Essai de trifluorométhylation allylique sur l' $\alpha$ -méthylstyrène*

Ce produit se forme suite à la présence d'eau dans le milieu réactionnel. Nous avons supposé que l'eau provenait certainement de la base ou de traces d'eau résiduelles dans les solvants et avons donc décidé de modifier les conditions réactionnelles précédentes afin de limiter la formation des produits de trifluorométhylation vinylique **4.112** et d'hydroxy-trifluorométhylation **4.113** (Tableau 4.8).

Parmi les solvants testés, le 1,4-dioxane permet d'obtenir le meilleur résultat (Tableau 4.8, entrées 1-5). Afin de piéger l'eau résiduelle, différents tamis et  $\text{MgSO}_4$  ont été introduits dans le milieu réactionnel. Pour chaque additif, le produit d'hydroxy-trifluorométhylation **4.113aa** est obtenu avec un rendement compris entre 15 et 20% et le rendement en produit de trifluorométhylation allylique **4.111aa** diminue (Tableau 4.8, entrées 6-8). Diverses bases ont ensuite été testées (Tableau 4.8, entrées 8-15) et la 2,6-di-*tert*-butylpyridine (2,6-dtbp) conduit à la formation du produit **4.111aa** avec un rendement de 52%.

Tableau 4.8 : Optimisation de la réaction de trifluorométhylation allylique de styrènes

Entrée	Solvant	Base	Additif	4.111aa	4.112aa	4.113aa
<b><u>Solvants</u></b>						
1	DCE	-	-	44%	11%	7%
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	-	49%	11%	5%
3	1,4-dioxane	-	-	49%	15%	9%
4	DMF	-	-	46%	14%	5%
5	CH <sub>3</sub> CN	-	-	34%	8%	19%
<b><u>Additif</u></b>						
6	1,4-dioxane	-	Tamis 3Å	20%	11%	16%
7	1,4-dioxane	-	MgSO <sub>4</sub>	30%	9%	21%
8	1,4-dioxane	-	Tamis 4Å	20%	8%	15%
<b><u>Bases</u></b>						
9	1,4-dioxane	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	-	50%	8%	7%
10	1,4-dioxane	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	-	29%	10%	10%
11	1,4-dioxane	NaHCO <sub>3</sub>	-	43%	10%	6%
12	1,4-dioxane	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	32%	9%	6%
13	1,4-dioxane	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	-	23%	9%	3%
14	1,4-dioxane	Pyridine	-	28%	10%	6%
<b>15</b>	<b>1,4-dioxane</b>	<b>2,6-dtbpy</b>	-	<b>52%</b>	<b>10%</b>	<b>9%</b>

Les conditions optimales décrites ci-dessus ont ensuite été appliquées à un ensemble de styrènes **4.110** (Schéma 4.50). Comme précédemment, les rendements déterminés par RMN  $^{19}\text{F}$ , en utilisant le trifluorométhoxybenzène en tant qu'étalon interne, sont indiqués entre parenthèses.

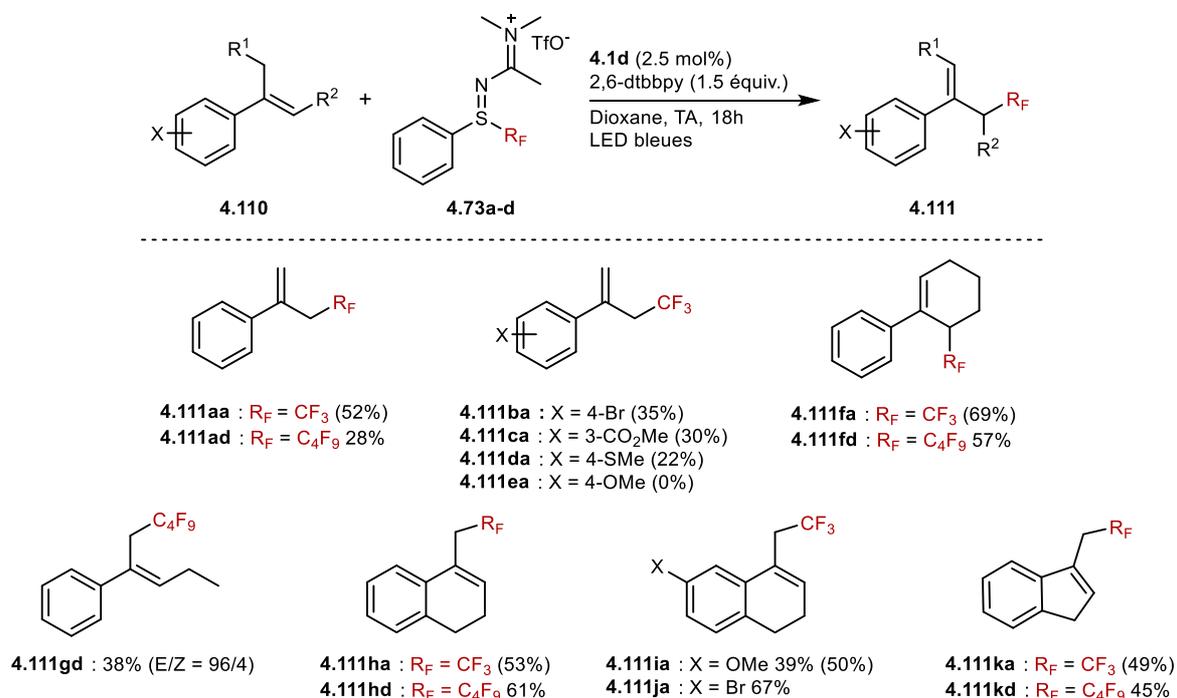
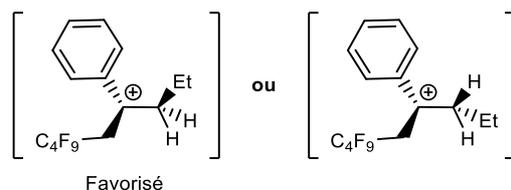


Schéma 4.50 : Perfluoroalkylation allylique de styrènes

Si les dérivés de l' $\alpha$ -méthylstyrène sont porteurs d'un groupe électroattracteur, les produits désirés **4.111ba-da** sont obtenus avec des rendements médiocres. La présence d'un groupe méthoxy conduit uniquement à l'obtention du produit d'hydroxy-trifluorométhylation (**4.111ea** est obtenu avec un rendement de 16%). Les conditions réactionnelles sont compatibles avec les alcènes internes et les composés allyliques **4.111fa-d** sont obtenus avec de très bons rendements. La réaction est également compatible avec les alcènes *exo*-cycliques issus des 1-tétralones et 1-indanones et les produits **4.111ha-kd** sont synthétisés avec de bons rendements allant de 45 à 67%. Il est important de souligner que, comme pour les dérivés de l' $\alpha$ -méthylstyrène, la présence d'un groupe électroattracteur améliore le rendement (**4.111ja**) tandis que le rendement chute avec un groupe électrodonneur (**4.111ia**). Enfin, la réduction du cycle diminue légèrement le rendement, ainsi **4.111kd** est obtenu avec un rendement de 45% contre 61% pour **4.111hd**.

Une excellente stéréosélectivité en faveur du composé (*E*)-**4.111gd** est observée et pourrait s'expliquer par l'encombrement stérique. En effet, l'intermédiaire présenté à gauche sur la Figure 4.6 est certainement favorisé car il minimise la gêne stérique entre le phényle et la chaîne éthyle.


 Figure 4.6 : Explication de la stéréosélectivité observée pour **4.111gd**

Enfin, il est important de souligner que les composés trifluorométhylés vinyliques **4.112** peuvent également être obtenus au cours de l'étape d'élimination selon le proton éliminé (Schéma 4.51).

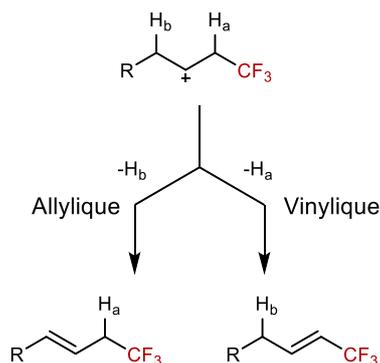


Schéma 4.51 : Possibilités d'élimination

Afin de justifier les sélectivités observées au cours de leurs travaux sur la mono-trifluorométhylation d'alcènes, les groupes de Cho<sup>142</sup> et Akita<sup>144</sup> proposent une déprotonation de H<sub>a</sub> favorisée par son faible pK<sub>a</sub> dû à la nature très électroattractrice du groupe trifluorométhyle.

Si l'étude réalisée par Butin *et al.* tend à démontrer que le pK<sub>a</sub> de H<sub>a</sub> est bien inférieur à celui de H<sub>b</sub>,<sup>194</sup> la sélectivité inverse a été observé au cours de nos expériences, le composé vinylique **4.112** étant obtenu avec un rendement inférieur à 10%. De plus, au cours de nos travaux, l'alcène obtenu n'est pas toujours le plus substitué. Nous ne pouvons donc actuellement pas justifier la sélectivité en faveur de la réaction de perfluoroalkylation allylique observée.

#### 4.3.2.2 Proposition mécanistique

Afin d'étudier le mécanisme de cette transformation, quelques expériences communes de contrôle ont d'abord été effectuées. Ainsi, aucune réaction n'a lieu en l'absence de photocatalyseur **4.1d**, ou dans le noir. De plus, la formation de **4.106** ou **4.111** est inhibée en présence de TEMPO, suggérant ainsi un processus radicalaire pour cette réaction.

<sup>194</sup> K. P. Butin, A. N. Kashin, I. P. Beletskaya, L. S. German, V. R. Polishchuk, *J. Organomet. Chem.* **1970**, 25, 11.



Nous avons ensuite réalisé des expériences d'extinction de luminescence en déterminant les taux d'extinction à l'aide de l'équation de Stern-Volmer qui régit la cinétique de désactivation photochimique :

$$\frac{I_0}{I} = k_q \tau_0 [\text{quencheur}] + 1$$

avec  $I_0$  l'intensité lumineuse en l'absence de quencheur,  $I$  l'intensité lumineuse en présence du quencheur,  $k_q$  le taux d'extinction et  $\tau_0$  le temps de vie de l'état excité du photocatalyseur (1,90  $\mu\text{s}$  pour  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  **4.1d**).

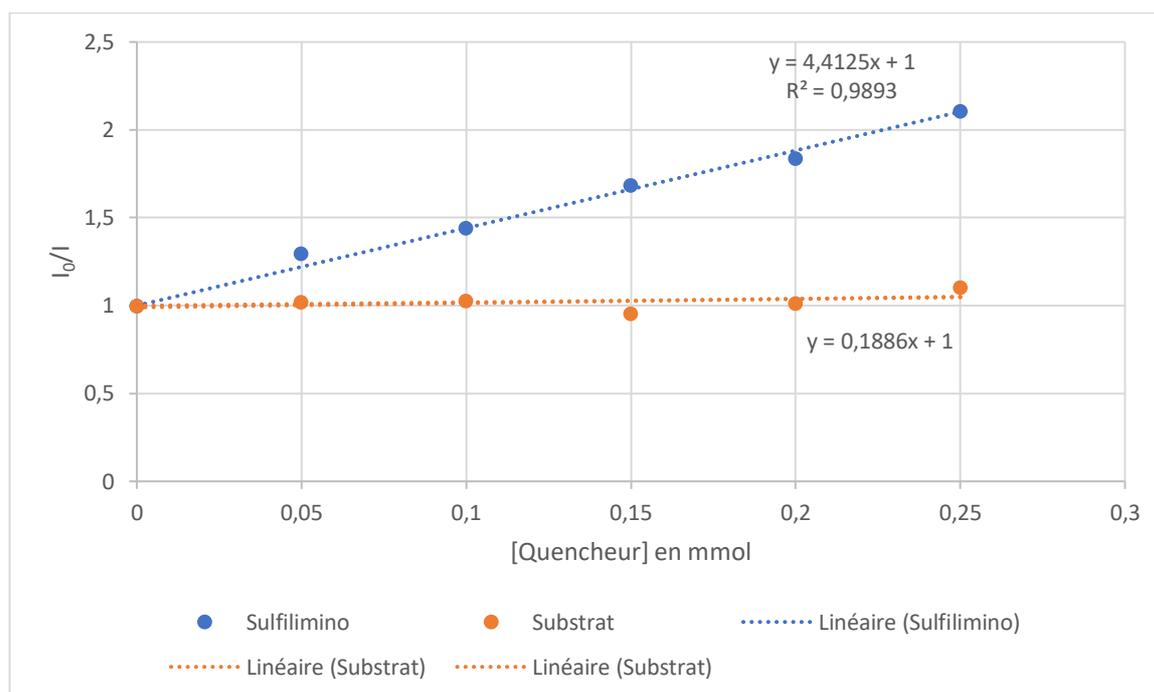


Figure 4.7 : Tracés des courbes de Stern-Volmer pour le sulfilimino iminium **4.73a** et le substrat **4.105a** en tant que quencheurs

Tableau 4.9 : Détermination des taux d'extinction  $k_q$

Entrée	Quencher	Pente	$k_q$ [ $\text{mL} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ]
1	<b>4.73a</b>	4,4125	$2.32 \cdot 10^6$
2	<b>4.105a</b>	0,1886	$9.93 \cdot 10^3$

Les taux d'extinction  $k_q$  obtenus grâce aux tracés de Stern-Volmer précédents (Tableau 4.9) montrent qu'un quencheur oxydant impliquant une réduction du sulfilimino iminium **4.73a** par l'état excité ( $\text{Ir}^*$ )-**4.1d** de  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  est favorisé. A partir de ces expériences, le mécanisme le plus cohérent est proposé sur le Schéma 4.52.

Après photo-excitation de l' $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  **4.1d**, le sulfilimino iminium **4.73** (de -1.18 V à -0.88 V vs. SCE, d'après les données établies sur les sulfilimino iminiums **4.69a-d**)<sup>135</sup> est réduit par l'état excité ( $\text{Ir}^*$ )-**4.1d** (-1.73 V vs. SCE), générant ainsi les radicaux perfluorés  $\text{R}_\text{F}^\bullet$ . Ce radical peut ensuite s'additionner sur les oléfines **4.105** ou **4.110**, menant au

carbopoint secondaire **R**. Une oxydation par  $(Ir^+)$ -**4.1d** permet ensuite d'obtenir le carbocation **S** qui par déprotonation par une base, donne le produit **4.106** ou **4.111** désiré.

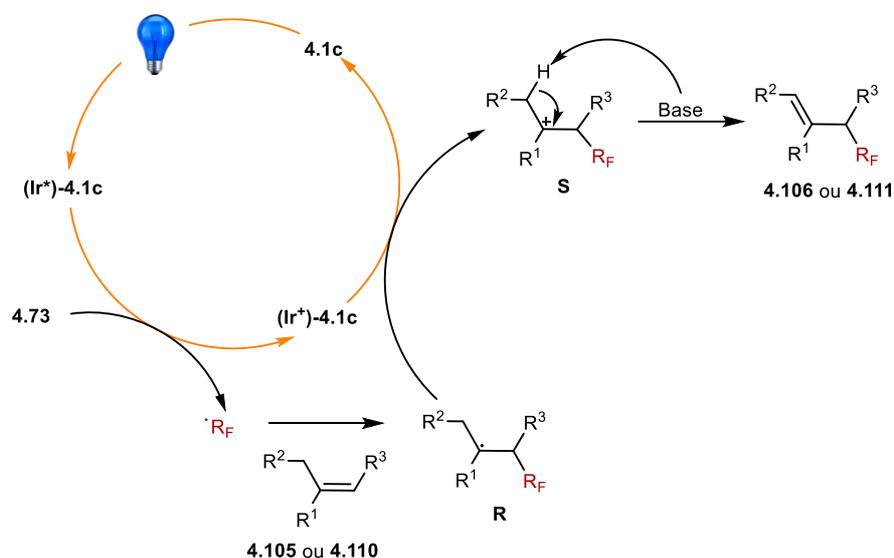


Schéma 4.52 : Proposition de mécanisme pour la trifluorométhylation allylique

Au cours de ce mécanisme, il est supposé qu'une base permet de déprotoner l'intermédiaire **S**, or le produit de trifluorométhylation allylique **4.106** ou **4.111** est obtenu même lorsqu'aucune base n'est introduite dans le milieu réactionnel. Nous pensons donc qu'une fois le radical perfluoré  $R_F\cdot$  généré, le reste du sulfilimino iminium **4.73** se décompose, générant le radical  $PhS\cdot$  déjà observé lors d'étude précédente,<sup>135</sup> et certainement des espèces azotées qui pourraient se comporter comme une base. Il est également envisagé que le contre-ion trifluorométhanesulfonate du sulfilimino iminium puisse agir comme une base.

Par ailleurs, il est important de souligner que si le carbocation **S** issu d'un dérivé styrénique **4.110** peut être piégé par un nucléophile (la présence d'eau menant à l'obtention du produit d'hydroxy-trifluorométhylation **4.113**), aucun produit d'hydroxy-trifluorométhylation n'a été observé lorsque la réaction est conduite sur un alcène non-activé **4.105**. De plus, même lorsqu'un nucléophile ( $H_2O$ ) est introduit en large excès dans le milieu réactionnel, le produit d'hydroxy-trifluorométhylation **4.114** n'est obtenu qu'avec un rendement de 21% (Schéma 4.53) sans qu'on ne puisse expliquer cette différence de réactivité pour le moment.

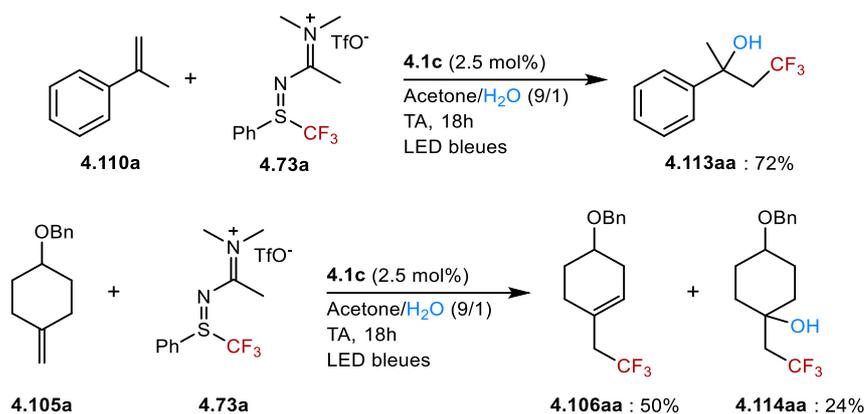


Schéma 4.53 : Réaction d'hydroxy-trifluorométhylation

### 4.3.3 Conclusion

Une méthode efficace et générale de perfluoroalkylation allylique a été mise au point en utilisant la réactivité particulière des sulfilimino iminiums **4.73** en tant que sources de radicaux perfluorés.

Aujourd'hui, il est encore nécessaire de conduire plusieurs expériences afin de confirmer le mécanisme de la transformation et la mesure du rendement quantique par RMN doit encore être effectuée.<sup>195</sup> Par ailleurs, il serait intéressant de réaliser une montée en échelle de la réaction à l'aide de la chimie de flux.

<sup>195</sup> Y. Ji, D. A. DiRocco, C. M. Hong, M. K. Wismer, M. Reibarkh, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2156.



## 4.4 Hydroperfluoroalkylation photocatalysée

Au cours du développement de la réaction de perfluoroalkylation allylique, la formation du produit d'hydroperfluoroalkylation a été observée lorsque la triéthylamine a été utilisée en tant que base (Tableau 4.7, entrée 9). La triéthylamine agit alors comme un donneur d'hydrogène pour cette transformation. Nous avons donc décidé de développer une réaction d'hydroperfluoroalkylation d'alcènes et d'étendre la méthodologie en chimie de flux.

### 4.4.1 Bibliographie

De nombreux exemples d'hydro-perfluoroalkylation photocatalysée ont été rapportés dans la bibliographie au cours de la dernière décennie. Afin de rester pertinent, le prochain paragraphe ne traitera pas des méthodes d'hydro-difluoroalkylation d'alcènes<sup>196</sup> (seule la bromodifluorométhylation sera évoquée) mais les réactions d'hydro-trifluorométhylation d'alcènes et d'alcynes seront détaillées.

Le premier exemple d'hydro-trifluorométhylation a été rapporté par Gouverneur *et al.* en 2013 (Schéma 4.54).<sup>197</sup>

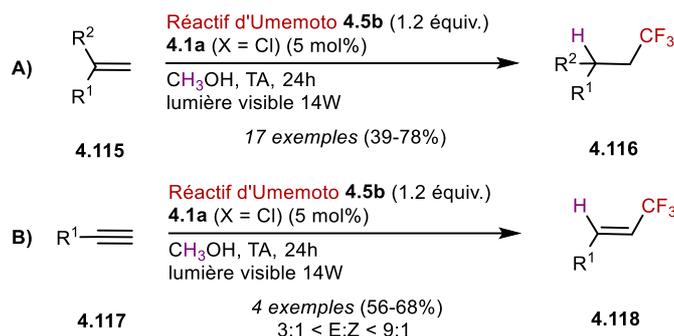


Schéma 4.54 : Hydro-trifluorométhylation d'alcènes (A) et d'alcynes (B)

Divers alcènes non-activés **4.115** et alcynes aliphatiques **4.117** sont efficacement convertis en composés trifluorométhylés **4.116** et **4.118**, respectivement, en présence du réactif d'Umemoto **4.5b** et de méthanol en tant que solvant et donneur d'hydrogène.

Ces travaux ont ensuite été généralisés à l'hydro-perfluoroalkylation d'alcènes et d'alcynes (Schéma 4.55). Le difluorodibromométhane est une source efficace de radicaux fluorés sous irradiation verte en présence d'Eosin Y **4.1k** pour l'hydro-bromodifluorométhylation d'alcènes et d'alcynes (Schéma 4.55, A).<sup>198</sup> Le THF est utilisé à la place du méthanol en tant que source d'hydrogène afin d'éviter la réaction parasite

<sup>196</sup> a) X.-J. Tang, Z. Zhang, W. R. Dolbier, Jr, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18961. b) C. Yu, N. Iqbal, S. Park, E. J. Cho, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12884. c) Q.-Y. Lin, X.-H. Xu, K. Zhang, F.-L. Qing, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1479. d) S. Sumino, M. Uno, T. Fukuyama, I. Ryu, M. Matsuura, A. Yamamoto, Y. Kishikawa, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5469. e) V. I. Supranovich, V. V. Levin, M. I. Struchkova, J. Hu, A. D. Dilman, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1637. f) C. F. Meyer, S. M. Hell, A. Misale, A. A. Trabanco, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8829.

<sup>197</sup> S. Mizuta, S. Verhoog, K. M. Engle, T. Khotavivattana, M. O'Duill, K. Wheelhouse, G. Rassias, M. Médebielle, V. Gouverneur, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2505.

<sup>198</sup> Q.-Y. Lin, X.-H. Xu, F.-L. Qing, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8740.



## d'halo-perfluoroalkylation.

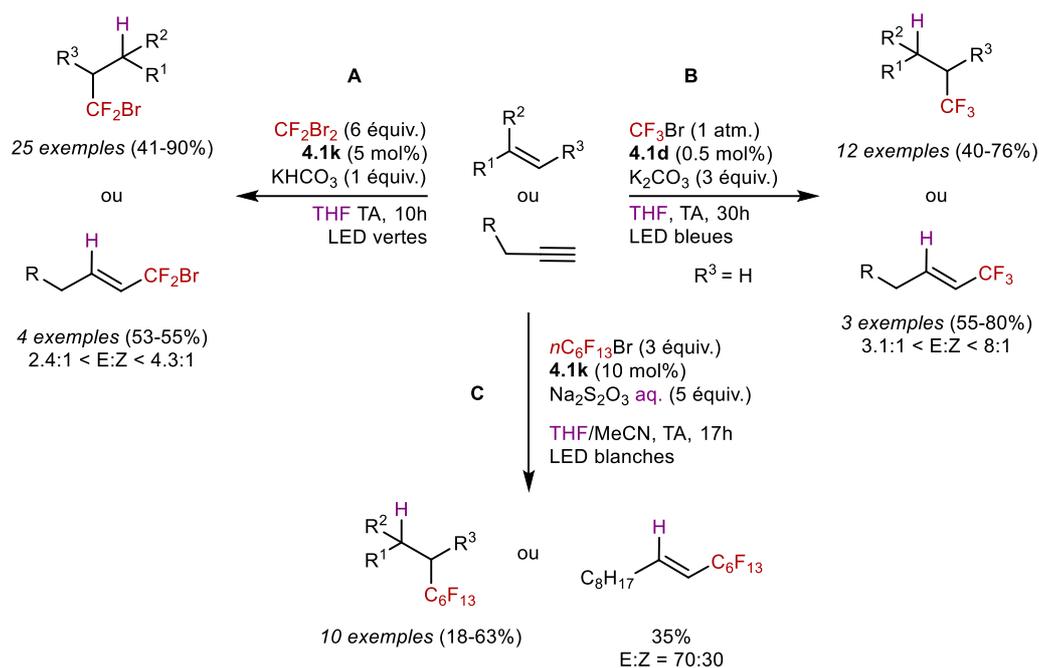


Schéma 4.55 : Hydro-perfluoroalkylation d'alcènes et d'alcynes avec THF en tant que donneur d'hydrogène

Cette stratégie a ensuite été étendue à l'hydro-trifluorométhylation d'oléfines terminales non-activées et d'alcynes en présence de bromotrifluorométhane gazeux en tant que source de radicaux fluorés et d' $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  **4.1d** (Schéma 4.55, **B**).<sup>199</sup> Enfin, l'hydro-perfluoroalkylation d'alcènes non-activés terminaux ou cycliques a récemment été décrite par Yajima *et al.* (Schéma 4.55, **C**).<sup>200</sup> Comme pour les deux exemples précédents, le THF est utilisé comme solvant et source d'hydrogène, mais les auteurs démontrent que l'eau (solution aqueuse (aq.) de thiosulfate de sodium) peut aussi être source de protons pour cette réaction. Cette méthode a été efficacement étendue à l'hydro-perfluoroalkylation du 1-décyne avec une excellente stéréosélectivité E:Z.

Les réactions décrites précédemment ne sont pas compatibles avec l'hydro-perfluoroalkylation d'alcènes activés. Mais en 2013, l'hydro-trifluorométhylation de styrènes ou d'alcènes non-activés en présence du réactif de Langlois et du mésityl-acridinium **4.1i** en tant que photocatalyseur a été décrite par Nicewicz *et al.* (Schéma 4.56).<sup>201</sup>

<sup>199</sup> Y.-Y. Ren, X. Zheng, X. Zhang, *Synlett* **2018**, 29, 1028.

<sup>200</sup> T. Yajima, S. Shigenaga, *Org. Lett.* **2019**, 21, 138.

<sup>201</sup> D. J. Wilger, N. J. Gesmundo, D. A. Nicewicz, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 3160.

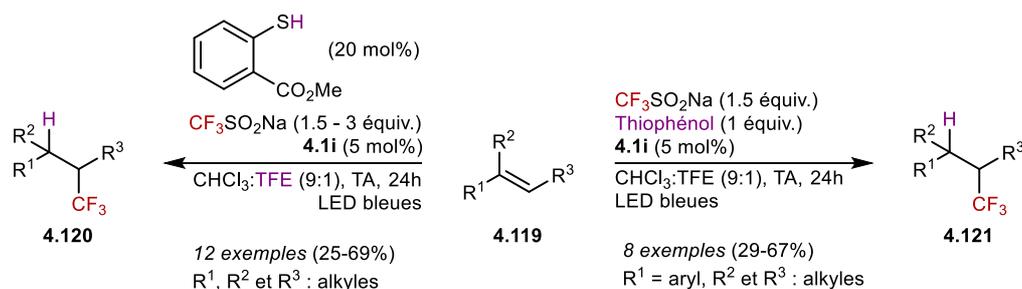



Schéma 4.56 : Hydro-trifluorométhylation d'alcènes non-activés et de styrènes en présence du réactif de Langlois

Selon la nature de l'alcène, deux sources d'hydrogène différentes sont employées. Pour les alcènes non-activés **4.119**, une quantité catalytique de thiosalicylate de méthyle, par l'intermédiaire du TFE, suffit à la réaction d'hydro-trifluorométhylation tandis que les styrènes requièrent l'utilisation d'un équivalent de thiophénol en tant que donneur d'hydrogène. Les conditions réactionnelles sont compatibles avec les alcènes mono-, di- et tri-substitués et avec un grand nombre de groupes fonctionnels (alcools, esters, sulfone, phthalimides, carbamates, silanes).

Inspiré des travaux de Gouverneur et de Nicewicz, l'hydro-trifluorométhylation photocatalysée d'alcènes non-activés et d'accepteurs de Michael a été rapportée par Zhu, Zhang *et al.* en 2016.<sup>202</sup> Dans cette étude, le trifluorométhane sulfinat de sodium est utilisé en tant que source de radicaux fluorés en présence d'un photocatalyseur d'iridium **4.1g** dans le méthanol qui a le double rôle de solvant et de donneur d'hydrogène (Schéma 4.57).

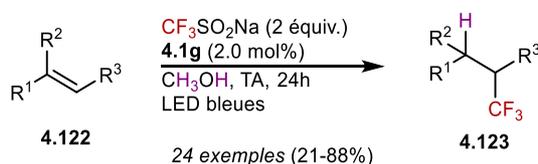


Schéma 4.57 : Hydro-trifluorométhylation d'alcènes non-activés et d'oléfines électro-déficientes

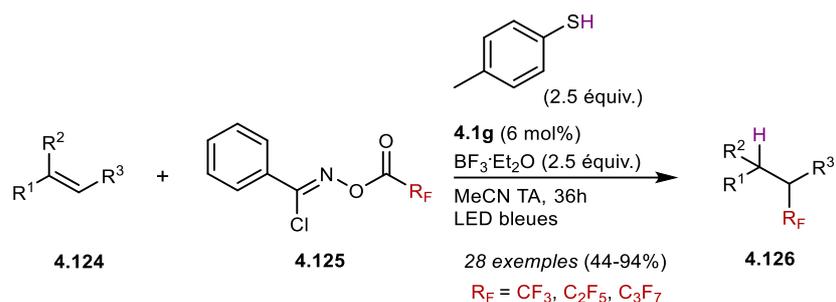
La réaction permet l'hydro-trifluorométhylation d'alcènes non-activés et d'oléfines électro-déficientes et conduisent aux composés **4.123** désirés avec de très bons rendements dans la majorité des cas. En revanche, les styrènes ne sont pas compatibles avec les conditions réactionnelles.

Enfin, l'hydro-trifluorométhylation photocatalysée d'oléfines terminales et internes par l'ester de chlorure de *N*-Hydroxy-Benzimidoyl (NHBC) **4.125** en tant que source de radicaux fluorés et de 4-méthyl-thiophénol en tant que source d'hydrogènes a récemment été décrite (Schéma 4.58).<sup>203</sup> La réaction a pu être étendue à l'introduction d'autres chaînes perfluorées grâce à la polyvalence des esters de NHBC.

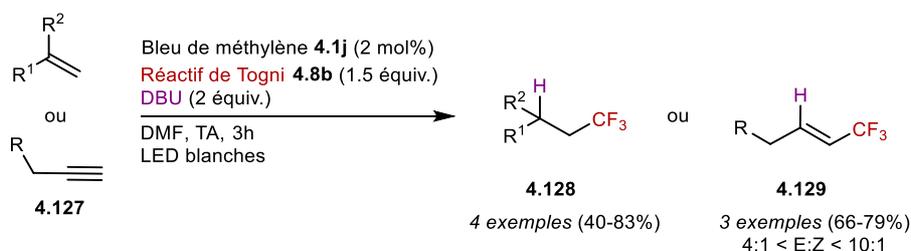
<sup>202</sup> L. Zhu, L.-S. Wang, B. Li, B. Fu, C.-P. Zhang, W. Li, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 6371.

<sup>203</sup> W. Zhang, Z. Zou, Y. Wang, Y. Wang, Y. Liang, Z. Wu, Y. Zheng, Y. Pan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 624.



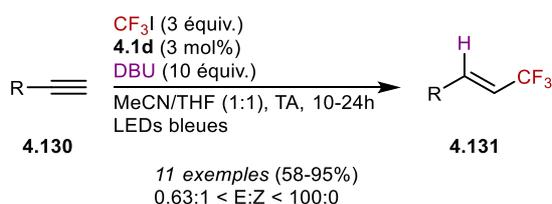

 Schéma 4.58 : Hydro-perfluoroalkylation en présence d'ester de NHBC **4.125**

L'hydro-trifluorom\u00e9thylation peut \u00e9galement provenir d'un quench r\u00e9ducteur si une amine tertiaire est introduite dans le milieu r\u00e9actionnel. Ainsi, le groupe de Scaiano<sup>204</sup> a d\u00e9crit l'hydro-trifluorom\u00e9thylation d'alc\u00e8nes ou d'alcynes aliphatiques **4.127** en pr\u00e9sence de 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]und\u00e9c-7-\u00e8ne (DBU) comme donneur d'hydrog\u00e8ne et de bleu de m\u00e9thyl\u00e8ne **4.1j** en tant que photocatalyseur (Sch\u00e9ma 4.59). Cette m\u00e9thodologie efficace permet d'obtenir les produits d'hydrotrifluorom\u00e9thylation **4.128** et **4.129** avec de bons rendements et de bonnes st\u00e9r\u00e9os\u00e9lectivit\u00e9s *E:Z*.



Sch\u00e9ma 4.59 : Hydro-trifluorom\u00e9thylation d'alc\u00e8nes et d'alcynes terminaux en pr\u00e9sence de DBU

Une m\u00e9thode plus g\u00e9n\u00e9rale d'hydro-trifluorom\u00e9thylation d'alcynes a \u00e9t\u00e9 rapport\u00e9e par Cho *et al.* en 2014 (Sch\u00e9ma 4.60).<sup>205</sup> Les conditions r\u00e9actionnelles d\u00e9velopp\u00e9es sont compatibles avec les alcynes aromatiques et aliphatiques **4.130** et conduisent aux alc\u00e8nes trifluorom\u00e9thyl\u00e9s **4.131** avec de bons voire excellents rendements.



Sch\u00e9ma 4.60 : Hydro-trifluorom\u00e9thylation d'alcynes terminaux en pr\u00e9sence de DBU

Une l\u00e9g\u00e8re st\u00e9r\u00e9os\u00e9lectivit\u00e9 en faveur de l'isom\u00e8re (**Z**)-**4.131** est observ\u00e9e lorsque l'alcyne est aromatique tandis que de bonnes s\u00e9lectivit\u00e9s en faveur de l'isom\u00e8re (**E**)-**4.131** sont obtenues \u00e0 partir d'alcynes aliphatiques.

<sup>204</sup> S. P. Pitre, C. D. McTiernan, H. Ismaili, J. C. Scaiano, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2530.

<sup>205</sup> N. Iqbal, J. Jung, S. Park, E. J. Cho, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 539.





## 4.4.2 Réaction d'hydroperfluoroalkylation par catalyse photoredox

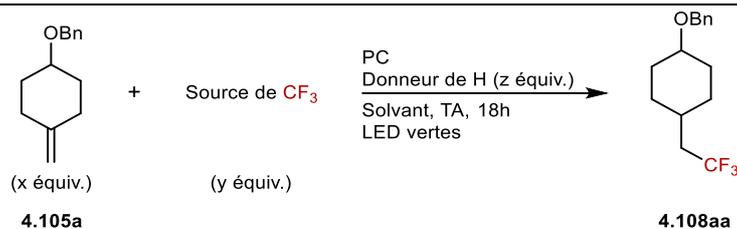
### 4.4.2.1 Résultats et discussion

Suite aux résultats obtenus au cours de l'étude de la réaction de perfluoroalkylation allylique (Tableau 4.7, entrée 9), le composé **4.105a** a été choisi comme substrat modèle pour l'optimisation de cette réaction d'hydroperfluoroalkylation (Tableau 4.10).

Dans un premier temps, un ensemble de photocatalyseurs (PC) a été testé en présence du sulfilimino iminium **4.73a** en tant que source de radicaux fluorés et de l'ester de Hantzsch (HE) comme source d'hydrogène (Tableau 4.10, entrées 1-8). Le premier test en présence d'Ir(ppy)<sub>3</sub> en tant que photocatalyseur s'est avéré être très encourageant avec un très bon rendement de 67% pour le produit d'hydro-trifluorométhylation **4.108aa** désiré (Tableau 4.10, entrée 1).

Tableau 4.10 : Optimisation de la réaction d'hydro-trifluorométhylation en batch

Entrée	PC (mol%)	x	Source de CF <sub>3</sub>	y	Donneur de H	z	Solvant	Rdt <sup>a</sup>
<div style="text-align: center;"> </div>								
<b><u>Photocatalyseurs</u></b>								
1 <sup>b</sup>	Ir(ppy) <sub>3</sub> <b>4.1d</b> (2.5)	1.5	<b>4.73a</b>	1	HE	2.2	DCE	67%
2 <sup>b</sup>	Ru(bpy) <sub>3</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> <b>4.1a</b> (2.5)	1.5	<b>4.73a</b>	1	HE	2.2	DCE	63%
3 <sup>b</sup>	Ir(bpy) <sub>2</sub> (dtbpy) (PF <sub>6</sub> ) <b>4.1f</b> (2.5)	1.5	<b>4.73a</b>	1	HE	2.2	DCE	63%
4 <sup>b</sup>	Ir(ppy) <sub>2</sub> (bpy)(PF <sub>6</sub> ) <b>4.1e</b> (2.5)	1.5	<b>4.73a</b>	1	HE	2.2	DCE	64%
5	Eosin Y <b>4.1k</b> (5)	1.5	<b>4.73a</b>	1	HE	2.2	DCE	15%
6	Rhodamine 6G <b>4.1n</b> (5)	1.5	<b>4.73a</b>	1	HE	2.2	DCE	43%
7	Rose Bengale <b>4.1l</b> (5)	1.5	<b>4.73a</b>	1	HE	2.2	DCE	58%
8	Rhodamine B <b>4.1m</b> (5)	1.5	<b>4.73a</b>	1	HE	2.2	DCE	67%



Entrée	PC (mol%)	x	Source de $\text{CF}_3$	y	Donneur de H	z	Solvant	Rdt <sup>a</sup>
<b><u>Source d'hydrogène</u></b>								
9	<b>4.1m</b> (5)	1.5	<b>4.73a</b>	1	Et <sub>3</sub> N	2.2	DCE	Traces
10	<b>4.1m</b> (5)	1.5	<b>4.73a</b>	1	TMEDA	2.2	DCE	Traces
11	<b>4.1m</b> (5)	1.5	<b>4.73a</b>	1	4-HTP	2.2	DCE	-
<b><u>Source de <math>\text{CF}_3</math></u></b>								
12	<b>4.1m</b> (5)	1.5	<b>4.8b</b>	1	HE	2.2	DCE	13%
13	<b>4.1m</b> (5)	1.5	<b>4.5a</b>	1	HE	2.2	DCE	40%
14	<b>4.1m</b> (5)	1.5	<b>4.74b</b>	1	HE	2.2	DCE	-
<b><u>Solvants</u></b>								
15	<b>4.1m</b> (5)	1.5	<b>4.74c</b>	1	HE	2.2	DCE	< 5%
16	<b>4.1m</b> (5)	1.5	<b>4.73a</b>	1	HE	2.2	MeCN	Traces
17	<b>4.1m</b> (5)	1.5	<b>4.73a</b>	1	HE	2.2	Dioxane	62%
18	<b>4.1m</b> (5)	1.5	<b>4.73a</b>	1	HE	2.2	Acétone	Traces
19	<b>4.1m</b> (5)	1.5	<b>4.73a</b>	1	HE	2.2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	56%
20	<b>4.1m</b> (5)	1.5	<b>4.73a</b>	1	HE	2.2	CHCl <sub>3</sub>	63%
<b><u>Proportions 4.105a/4.73a/HE</u></b>								
21	<b>4.1m</b> (5)	1	<b>4.73a</b>	1.5	HE	2.2	DCE	66%
<b>22</b>	<b>4.1m</b> (5)	<b>1.5</b>	<b>4.73a</b>	<b>1</b>	<b>HE</b>	<b>2.0</b>	<b>DCE</b>	<b>80%</b>
23	<b>4.1m</b> (5)	1.5	<b>4.73a</b>	1	HE	2.5	DCE	73%
24	<b>4.1m</b> (5)	1.5	<b>4.73a</b>	1	HE	3.0	DCE	51%

<sup>a</sup> Rendement déterminé par RMN <sup>19</sup>F en utilisant le trifluorométhoxybenzène en tant qu'étalon interne. <sup>b</sup> LED bleues.

Si de manière générale, les catalyseurs à base de métaux de transition permettent d'obtenir de très bons rendements, le photocatalyseur organique Rhodamine B **4.1m** donne le produit **4.108aa** désiré avec un rendement de 67% (Tableau 4.10, entrée 8).

La *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA), la triéthylamine et le 4-hydroxythiophénol (4-HTP) ont été testés en tant que sources d'hydrogène mais seul l'ester de Hantzsch est compatible avec l'utilisation de la Rhodamine B (Tableau 4.10, entrées 9-11).

Les réactifs de Togni **4.8b** et d'Umemoto **4.5a** permettent d'obtenir le produit d'hydro-trifluorométhylation **4.108aa** avec des rendements de 13% et 40% respectivement (Tableau 4.10, entrées 12-13), tandis que les sulfoximines **4.74b-c** ne mènent pas au composé désiré (Tableau 4.10, entrées 14-15).

Le dichloroéthane est le solvant le plus adapté à la réaction (Tableau 4.10, entrées 16-20). Enfin le produit désiré **4.108aa** est obtenu avec un rendement de 80% lorsque la quantité d'ester de Hantzsch est réduite à deux équivalents (Tableau 4.10, entrée 22).

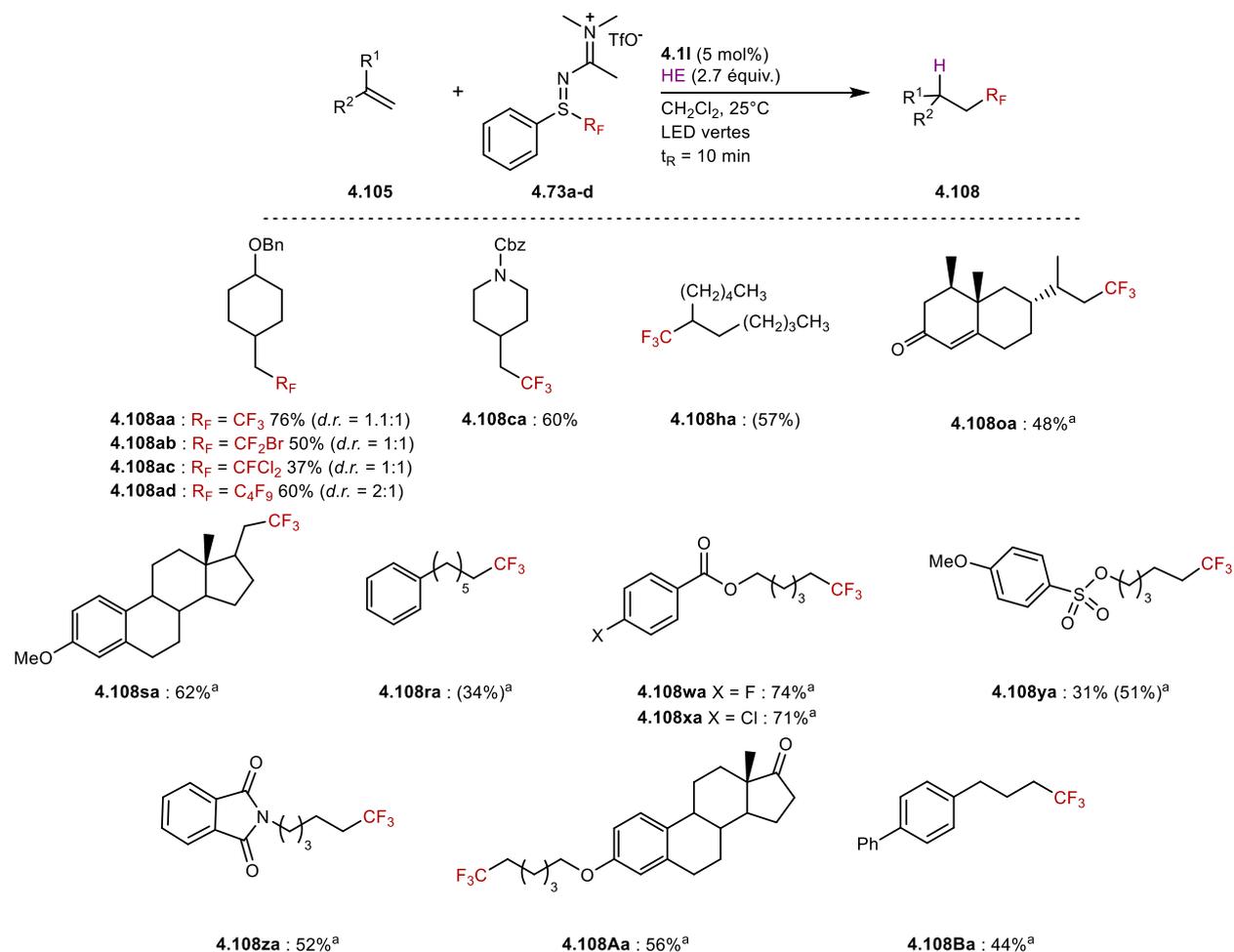
En se basant sur l'optimisation réalisée en batch, la réaction a ensuite été optimisée en flux continu (Tableau 4.11).

Lorsque l'alcène **4.105a** est traité par un équivalent de sulfilimino iminium **4.73a**, de deux équivalents d'ester de Hantzsch (HE) et de Rhodamine B **4.1m**, avec un débit de 0.5 mL.min<sup>-1</sup>, soit un temps d'irradiation de 20 minutes, le produit **4.108aa** désiré est obtenu avec un rendement de 50% (Tableau 4.11, entrée 1). Le débit (Tableau 4.11, entrées 2-4), le solvant (Tableau 4.11, entrée 5), la stœchiométrie des réactifs et catalyseurs (Tableau 4.11, entrées 6-7, 10) ainsi que la concentration de la solution (Tableau 4.11, entrées 8-9) ont ensuite été optimisés.





Les conditions optimales déterminées ci-dessus (Tableau 4.11, entrée 7) ont ensuite été appliquées à un ensemble d'alcènes terminaux non-activés **4.105** (Schéma 4.63).



<sup>a</sup> 3 \u00e9quiv. de HE et de sulfilimino iminium **4.73a** sont introduits. Les rendements d\u00e9termin\u00e9s par RMN <sup>19</sup>F sont indiqu\u00e9s entre parenth\u00e8ses

Sch\u00e9ma 4.63 : Hydro-trifluorom\u00e9thylation d'alc\u00e8nes non-activ\u00e9s

Dans ces conditions douces, les sulfilimino iminiums **4.73b-d** sont aussi des partenaires appropri\u00e9s pour l'hydro-perfluoroalkylation de **4.105a**, offrant les compos\u00e9s **4.108ab-ad** avec de bons rendements jusqu'\u00e0 60%. Cette r\u00e9action est compatible avec les alc\u00e8nes mono- et di-substitu\u00e9s ainsi qu'avec un grand nombre de groupes fonctionnels (\u00e9ther, carbamate, halog\u00e8ne, ester, phtalimide, ester sulfonique, c\u00e9tone), permettant la synth\u00e8se des compos\u00e9s **4.108** d\u00e9sir\u00e9s avec de bons rendements. Nous avons \u00e9galement appliqu\u00e9 les conditions r\u00e9actionnelles aux styr\u00e8nes qui se sont av\u00e9r\u00e9s \u00eatre incompatibles avec les conditions r\u00e9actionnelles.

Afin d'étendre le champ d'application de cette réaction, nous avons tenté l'hydro-trifluorométhylation d'alcynes **4.136** (Schéma 4.64).

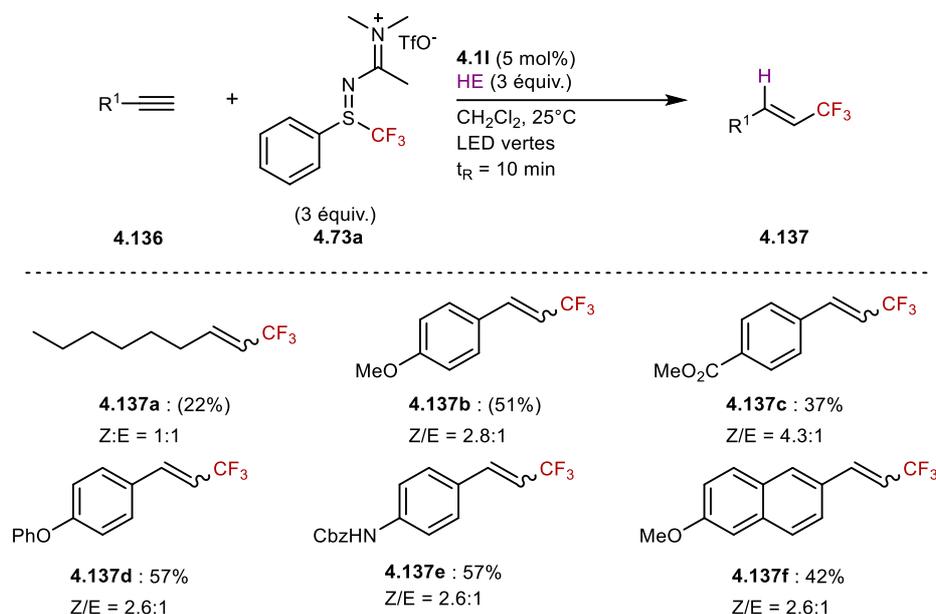


Schéma 4.64 : Hydro-trifluorométhylation d'alcynes aromatiques

Tandis que les alcynes aliphatiques tels que le 1-octyne (**4.136a**) ne fournissent les alcènes trifluorométhylés **4.137** correspondant qu'avec de faibles rendements (22% de rendement pour **4.137a**), les alcynes aromatiques sont compatibles avec les conditions réactionnelles, permettant la synthèse des alcènes trifluorométhylés **4.137b-f** avec des rendements moyens à bons.

Cette différence de réactivité entre les alcynes aliphatiques et aromatiques ne peut pour l'instant pas être rationalisée mais il est important de souligner que cette méthodologie est la seule permettant l'hydro-trifluorométhylation d'alcynes aromatiques en flux.

Enfin, cette réaction a été réalisée à plus grande échelle (2 mmol) à partir de **4.136e** et le composé **4.137e** désiré est obtenu avec un rendement similaire de 60% démontrant la praticité et l'efficacité de cette méthode même à l'échelle du gramme.

#### 4.4.2.2 Proposition de mécanisme

Afin d'étudier le mécanisme de cette transformation, quelques expériences communes de contrôle ont d'abord été effectuées. Ainsi, aucune réaction n'a lieu en l'absence de Rhodamine B **4.1m**, ou dans le noir. De plus, la formation de **4.108** ou **4.135** est inhibée en présence de TEMPO, suggérant ainsi un processus radicalaire pour cette réaction.

Comme pour la réaction de perfluoroalkylation allylique, nous avons réalisé des expériences d'extinction de luminescence.

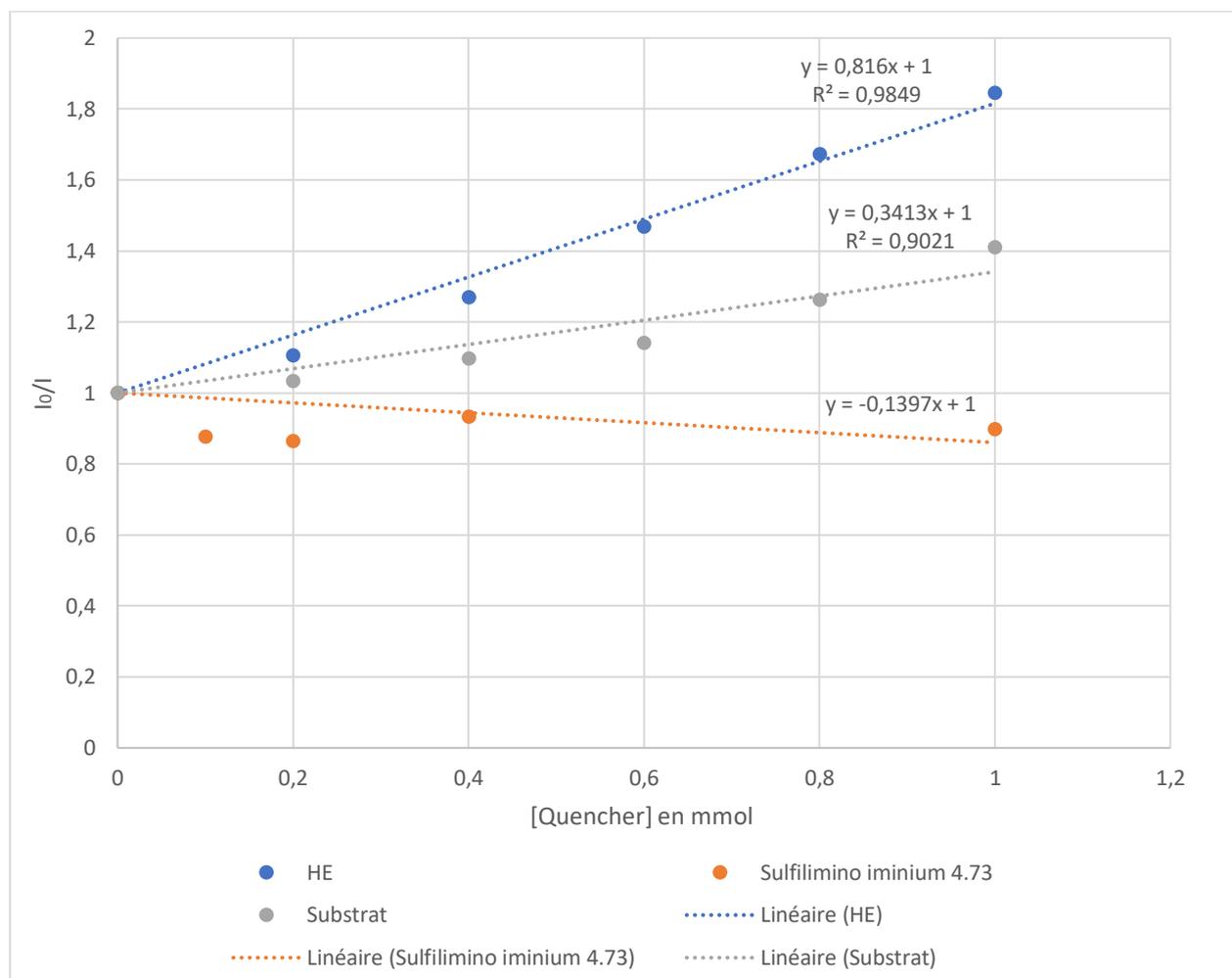


Figure 4.8 : Tracés des courbes de Stern-Volmer pour l'ester de Hantzsch (HE), le sulfilimino iminium **4.73a** et le substrat **4.105a** en tant que quencheurs

Tableau 4.12 : Détermination des taux d'extinction  $k_q$

Entrée	Quencher	Pente	$k_q$ [mL.mmol <sup>-1</sup> .s <sup>-1</sup> ] <sup>208</sup>
1	<b>4.73a</b>	-0.1397	$-7.27.10^7$
2	<b>HE</b>	0.816	$4.25.10^8$

<sup>208</sup>  $\tau_0$  de la Rhodamine B : M. Savarese, A. Aliberti, I. De Santo, E. Battista, F. Causa, P. A. Netti, N. Rega, *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 7491.

Les taux d'extinction  $k_q$  obtenus grâce aux tracés de Stern-Volmer précédents (Tableau 4.12) montrent qu'un quench réducteur impliquant l'oxydation de l'ester de Hantzsch (HE) par l'état excité **(RB\*)-4.11** du photocatalyseur est favorisé.

Il est à noter qu'un phénomène engendre une décroissance de la luminescence en présence du substrat **4.105a**, sans respecter la loi de Stern-Volmer. Il ne peut donc pas être associé à un quench de l'état excité. Actuellement, nous ne pouvons pas expliquer ce phénomène.

A partir de ces analyses, le mécanisme le plus cohérent est présenté sur le Schéma 4.65. Après irradiation, l'état excité **(RB\*)-4.11** oxyde l'ester de Hantzsch HE. L'espèce **(RB)-4.11**, très réductrice, réagit avec le sulfilimino iminium **4.73** afin de générer le radical perfluoré  $R_F^\bullet$  qui peut s'additionner sur l'alcènes **4.105** ou l'alcyne **4.136**. Le transfert d'un atome d'hydrogène (HAT) du carbopoint intermédiaire avec l'ester de Hantzsch (HE) ou l'intermédiaire **T** conduit au produit d'hydro-trifluorométhylation **4.108** ou **4.137** désiré.

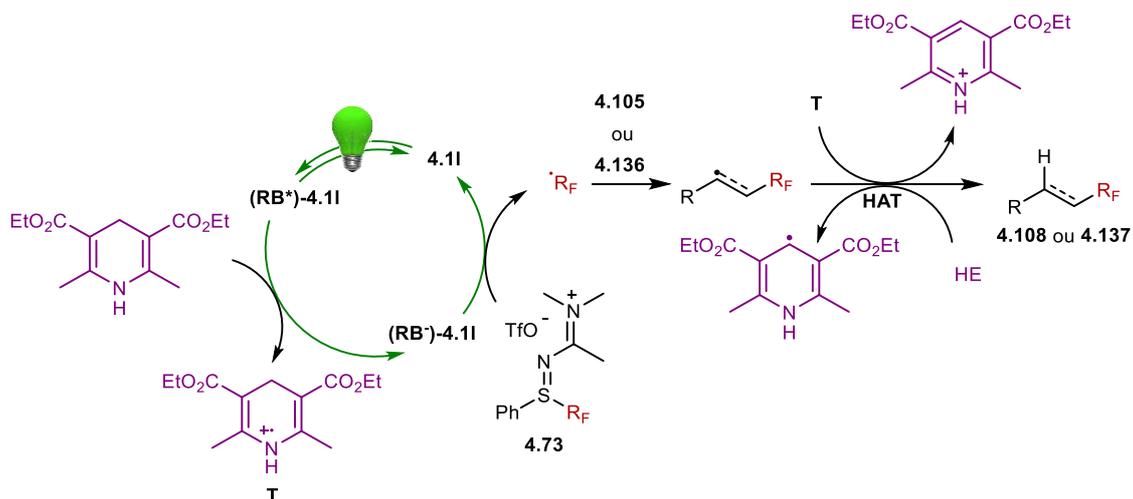


Schéma 4.65 : Proposition de mécanisme pour la réaction d'hydro-perfluoroalkylation

### 4.4.3 Conclusion

Pour conclure nous avons développé une nouvelle méthode efficace et pratique d'hydro-perfluoroalkylation photocatalysée. Deux protocoles ont été mis au point, l'un en batch et l'autre en flux continu, compatibles avec un grand nombre de groupes fonctionnels. A nouveau, les sulfilimino iminiums apparaissent comme des réactifs de choix pour les réactions de perfluoroalkylation permettant la perfluoroalkylation des alcènes et des alcyne.

## 4.5 Partie expérimentale

### 4.5.1 Généralités

Les réactifs et les solvants commerciaux ont été employés sans purification ultérieure. Le THF est distillé sur sodium en présence de benzophénone. Le dichlorométhane ainsi que l'acétonitrile sont distillés sur hydrure de calcium.

Certaines expériences ont été réalisées dans un réacteur de 10 mL sur un appareil de chimie de flux E-series Vapourtec. Les tuyaux du système de flux sont en PFA (diamètre de 1.3mm, PFA = perfluoroalkoxy) et les irradiations sont réalisées avec 54 LED bleues ( $\lambda = 450$  nm) ou vertes ( $\lambda = 525$  nm) (puissance totale = 54 W).

Les spectres RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés sur des appareils Bruker AC 200 et AC 300 à 200 et 300 MHz. Le pic résiduel du chloroforme ( $\delta = 7.27$  ppm dans  $\text{CDCl}_3$ ) a été utilisé comme référence interne pour la RMN  $^1\text{H}$  et le pic central du chloroforme deutéré ( $\delta = 77.0$  ppm dans  $\text{CDCl}_3$ ) comme référence interne pour la RMN  $^{13}\text{C}$ . Les déplacements chimiques en RMN du fluor  $^{19}\text{F}$  sont exprimés en ppm par rapport à  $\text{CFCl}_3$ . Les multiplicités des signaux sont abrégés comme suit : m (multiplet ou massif), s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), p (pentuplet). Les valeurs des constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz) et les déplacements chimiques ( $\delta$ ) en ppm. La numérotation des molécules pour la description des spectres est arbitraire et ne respecte pas les règles IUPAC.

Les spectres de masse haute résolution (HRSM) ont été enregistré sur un Spectromètre de Masse XEVO-QTOF à l'Institut Lavoisier de Versailles – Université de Versailles Saint-Quentin en utilisant une source électrospray (ESI) ou une sonde ASAP.

Les points de fusion ont été obtenu sur un appareil Gallenkamp ou sur un Büchi B-545.

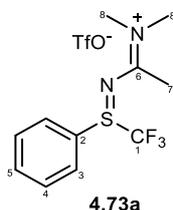
Les analyses DSC ont été réalisées dans un creuset recouvert d'or scellé sous haute pression (Mettler 40  $\mu\text{L}$ ), sous air, de 0 à 400°C avec une rampe de température de 5°C/min, au sein du laboratoire Sécurité des Procédés du centre de recherche de Sanofi (Vitry-sur-Seine).



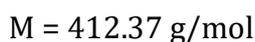
### 4.5.2 Synthèse de sulfilimino iminiums

**Protocole :** Dans un bicol de 250 mL séché à l'étuve, équipé d'un thermomètre, une solution de sulfoxyde **4.72** (1 équiv.) dans l'acétonitrile anhydre (1.5 équiv.) est refroidie à -15°C sous atmosphère inerte. L'anhydride triflique (1.5 équiv.) est ensuite additionné au goutte-à-goutte en maintenant la température au-dessous de -15°C. Le milieu réactionnel prend en masse et le bicol est ensuite placé au congélateur, sous argon, pendant 18 heures. Une solution d'amine secondaire (2M dans le dichlorométhane, 4 équiv.) est ajoutée au goutte-à-goutte à la réaction, en maintenant la température à -15°C, sous atmosphère inerte. Cette étape peut être à l'origine d'un dégagement de fumée, il est donc conseillé de mettre en place un flux d'argon afin d'éviter tout phénomène de surpression. La réaction est remise progressivement à température ambiante et est agitée pendant 18 heures, à température ambiante sous atmosphère inerte. 20 mL d'eau sont ensuite ajoutée et le produit est extrait au DCM (3 x 120 mL). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié comme indiqué dans le Tableau 4.1. Dans le cas d'une purification sur colonne chromatographique de silice, l'éluant utilisé est un gradient de méthanol (de 3 à 10%) dans le dichlorométhane.

**(Z)-N-méthyl-N-(1-((phényl(trifluorométhyl)-λ<sup>4</sup>-sulfanylidène)amino)éthylidène) méthanaminiun trifluorométhanesulfonate **3.73a****



**4.73a**



**Rendement :** 76 % (solide brunâtre)

**Mp** = 64 °C

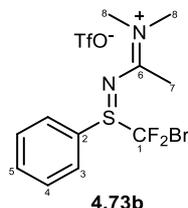
**RMN <sup>19</sup>F** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = -67.35 (s, 3F, CF<sub>3</sub>), -79.02 (s, 3F, OTf)

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 7.89 – 7.75 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 7.70 (dd, J = 8.3, 6.8 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3.39 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 3.35 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 2.67 (s, 3H, H<sub>8</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 174.2 (C<sub>6</sub>), 135.9 (C<sub>5</sub>), 130.8 (C<sub>4,3</sub>), 129.2 (C<sub>4,3</sub>), 124.7 (C<sub>2</sub>), 123.3 (q, J = 328 Hz, CF<sub>3</sub>), 120.7 (q, J = 320, OTf), 41.7 (C<sub>8</sub>), 40.0 (C<sub>8</sub>), 19.5 (C<sub>7</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S) 263.0830 ; trouvé 263.0816.

***(Z)-N-méthyl-(1(((bromodifluorométhyl)(phényl)-λ<sup>4</sup>-sulfanylidène)amino)éthylidène)-N-méthanaminium trifluorométhanesulfonate 3.73b***



4.73b

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrF<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>

M = 473.27 g/mol

**Rendement :** 36 % (solide brunâtre)

**Mp** = 101 °C.

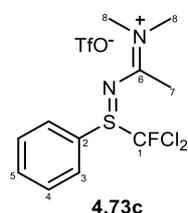
**RMN <sup>19</sup>F** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = - 48.8 et 49.7 (système AB, J<sub>AB</sub> = 135 Hz, 2F, CF<sub>2</sub>Br), - 78.9 (s, 3F, OTf)

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7.91 – 7.75 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 7.68 (dd, J = 8.4, 7.0 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 3.41 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 3.36 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 2.67 (s, 3H, H<sub>7</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 173.7 (C<sub>6</sub>), 135.9 (C<sub>5</sub>), 130.5 (C<sub>3,4</sub>), 129.5 (C<sub>3,4</sub>), 125.7 (C<sub>2</sub>), 121.0 (t, J = 353 Hz, CF<sub>2</sub>Br), 120.7 (q, J = 322 Hz, OTf), 41.6 (C<sub>8</sub>), 40.0 (C<sub>8</sub>), 19.5 (C<sub>7</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>BrN<sub>2</sub>S) 323.0029 ; trouvé 323.0031.

***(Z)-N-méthyl-(1(((dichlorofluorométhyl)(phényl)-λ<sup>4</sup>-sulfanylidène)amino)éthylidène)-N-méthanaminium trifluorométhanesulfonate 3.73c***



4.73c

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>

M = 445.27 g/mol

**Rendement :** 24 % (solide jaune)

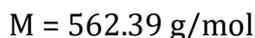
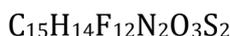
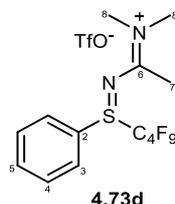
**RMN <sup>19</sup>F** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = - 56.6 (s, 1F, CFCl<sub>2</sub>), - 78.8 (s, 3F, OTf)

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7.78 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.65 (t, J = 7.7 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 3.39 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 3.34 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 2.64 (s, 3H, H<sub>7</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 173.6 (C<sub>6</sub>), 136.0 (C<sub>5</sub>), 130.2 (C<sub>3,4</sub>), 129.9 (C<sub>3,4</sub>), 126.3 (C<sub>2</sub>), 125.2 (d, J = 344 Hz, CFCl<sub>2</sub>), 120.7 (q, J = 320 Hz, OTf), 41.5 (C<sub>8</sub>), 40.0 (C<sub>8</sub>), 19.2 (C<sub>7</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>FCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S) 295.0239 ; trouvé 295.0233.

***(Z)-N-méthyl-(1(((perfluorobutyl)(phényl)-λ<sup>4</sup>-sulfanylidène)amino)éthylidène)-N-méthanaminium trifluorométhanesulfonate 3.73d***



**Rendement :** 82 % (huile très visqueuse orange)

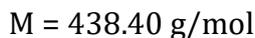
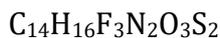
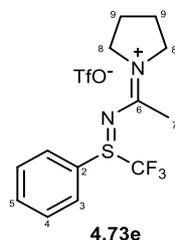
**RMN <sup>19</sup>F** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = -79.1 (s, 3F, OTf), -81.1 (m, 3F, CF<sub>3</sub>), -107.7 (m, 2F), -119.7 (m, 2F), -126.3 (2F).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7.81 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.69 (t, J = 7.7 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 3.37 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 3.33 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 2.61 (s, 3H, H<sub>7</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 173.5 (C<sub>6</sub>), 136.3 (C<sub>5</sub>), 130.7 (C<sub>3,4</sub>), 130.0 (C<sub>3,4</sub>), 123.9 (C<sub>2</sub>), 120.6 (q, J = 320 Hz, OTf), 41.7 (C<sub>8</sub>), 39.9 (C<sub>8</sub>), 19.2 (C<sub>7</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>9</sub>N<sub>2</sub>S) 413.0734 ; trouvé 413.0744.

***(Z)-1-(1((phényl(trifluorométhyl)-λ<sup>4</sup>-sulfanylidène)amino)éthylidène) pyrrolidin-1-ium trifluorométhanesulfonate 3.73e***



**Rendement :** 65 % (solide jaune)

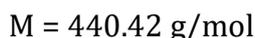
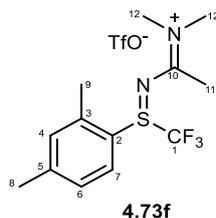
**RMN <sup>19</sup>F** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = -67.5 (s, CF<sub>3</sub>), -79.0 (s, OTf).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.08 (d, J = 7.6 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7.87 – 7.58 (m, 3H, H<sub>4-5</sub>), 4.01 – 3.50 (m, 4H, H<sub>8</sub>), 2.68 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 2.23 – 1.98 (m, 4H, H<sub>9</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 171.5 (C<sub>6</sub>), 135.7 (C<sub>5</sub>), 130.7 (C<sub>3,4</sub>), 129.1 (C<sub>3,4</sub>), 124.7 (C<sub>2</sub>), 123.3 (q, J = 329 Hz, CF<sub>3</sub>), 120.7 (q, J = 320 Hz, OTf), 60.0 (C<sub>8</sub>), 50.8 (C<sub>8</sub>), 25.5 (C<sub>9</sub>), 24.6 (C<sub>9</sub>), 20.3 (C<sub>7</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S) 289.0986 ; trouvé 289.0988.

***(Z)-N-(1-((2,4-diméthylphényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>4</sup>-sulfanylidène)amino)éthylidène)-N-méthylméthanaminium trifluorométhanesulfonate 3.73f***



**Rendement :** 35% (huile épaisse très foncée)

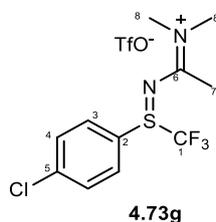
**RMN <sup>19</sup>F** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = -67.4 (s, 3F, CF<sub>3</sub>), -79.0 (s, 3F, OTf)

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.20 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 3.32 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 3.30 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 2.59 (s, 3H, H<sub>8,9</sub>), 2.58 (s, 3H, H<sub>8,9</sub>), 2.38 (s, 3H, H<sub>11</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 173.6 (C<sub>6</sub>), 147.1 (C<sub>5</sub>), 140.8 (C<sub>3</sub>), 133.0 (C<sub>4</sub>), 129.4 (C<sub>6,7</sub>), 128.2 (C<sub>6,7</sub>), 120.1 (C<sub>2</sub>), 123.5 (q, J = 330 Hz, CF<sub>3</sub>), 120.6 (q, J = 323 Hz, OTf), 41.5 (C<sub>12</sub>), 39.8 (C<sub>12</sub>), 21.6 (C<sub>7</sub>), 19.3 (C<sub>8,9</sub>), 19.1 (C<sub>8,9</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S) 291.1143 ; trouvé 291.1144.

***(Z)-N-(1-(((4-chlorophényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>4</sup>-sulfanylidène)amino)éthylidène)-N-méthylméthanaminium trifluorométhanesulfonate 3.73g***



**Rendement :** 72% (solide blanc)

**Mp** = 115 °C.

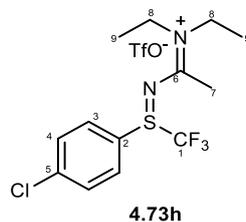
**RMN <sup>19</sup>F** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = -67.4 (s, 3F, CF<sub>3</sub>), -79.1 (s, 3F, OTf)

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 3.39 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 3.36 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 2.69 (s, 3H, H<sub>7</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 174.3 (C<sub>6</sub>), 142.9 (C<sub>5</sub>), 131.1 (C<sub>3,4</sub>), 130.6 (C<sub>3,4</sub>), 123.3 (q, J = 329 Hz, CF<sub>3</sub>), 123.3 (C<sub>2</sub>), 120.7 (q, J = 322 Hz, OTf), 41.7 (C<sub>8</sub>), 40.0 (C<sub>8</sub>), 19.6 (C<sub>7</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>SCl) 297.0440 ; trouvé 297.0442.

***(Z)-N-(1-(((4-chlorophényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>4</sup>-sulfanylidène)amino)éthylidène)-N-éthylethanaminium trifluorométhanesulfonate 3.73h***



4.73h

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>

M = 474.86 g/mol

**Rendement :** 81% (huile visqueuse orange)

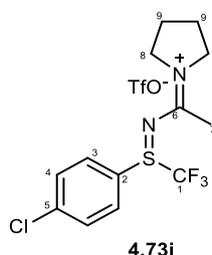
**RMN <sup>19</sup>F** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = -67.3 (s, 3F, CF<sub>3</sub>), -79.0 (s, 3F, OTf)

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 3.84 (dq, J = 14.2, 7.2 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 3.60 (qq, J = 14.6, 7.1 Hz, 3H, H<sub>8</sub>), 2.66 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 1.27 (td, J = 7.2, 5.9 Hz, 6H, H<sub>7</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 172.8 (C<sub>6</sub>), 142.8 (C<sub>5</sub>), 131.1 (C<sub>3,4</sub>), 130.6 (C<sub>3,4</sub>), 123.2 (q, J = 329 Hz, CF<sub>3</sub>), 123.1 (C<sub>2</sub>), 120.7 (q, J = 320 Hz, OTf), 47.2 (C<sub>8</sub>), 45.5 (C<sub>8</sub>), 18.8 (C<sub>7</sub>), 13.2 (C<sub>9</sub>), 12.0 (C<sub>9</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>SCl) 325.0753 ; trouvé 325.0754.

***(Z)-1-(1-(((4-chlorophényl)(trifluorométhyl)-λ<sup>4</sup>-sulfanylidène)amino)éthylidène)pyrrolidin-1-ium trifluorométhanesulfonate 3.73i***



4.73i

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>

M = 472.85 g/mol

**Rendement :** 55% (solide marron)

**RMN <sup>19</sup>F** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = -67.3 (s, 3F, CF<sub>3</sub>), -79.0 (s, 3F, OTf)

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 3.76 (dd, J = 13.9, 6.8 Hz, 4H, H<sub>8</sub>), 2.63 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 2.06 (dt, J = 7.3, 3.7 Hz, 4H, H<sub>9</sub>)

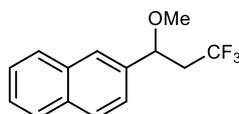
**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 171.4 (C<sub>6</sub>), 142.6 (C<sub>5</sub>), 131.0 (C<sub>3,4</sub>), 130.5 (C<sub>3,4</sub>), 123.2 (q, J = 328 Hz, CF<sub>3</sub>), 123.2 (C<sub>2</sub>), 120.7 (q, J = 319 Hz, OTf), 51.0 (C<sub>8</sub>), 49.8 (C<sub>8</sub>), 25.4 (C<sub>9</sub>), 24.5 (C<sub>9</sub>), 20.3 (C<sub>7</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>SCl) 323.0597 ; trouvé 323.0603.

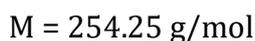
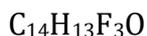
#### 4.5.2.1 Réaction modèle de méthoxy-trifluorométhylation photocatalysée

**Protocole :** Dans un tube séché à l'étuve, sous argon, le sulfilimino iminium (0.3 mmol, 1 équiv.), Ir(ppy)<sub>3</sub> (5 mg, 0.0075 mmol, 2.5 mol%), et le vinylnaphthalène (93 mg, 0.6 mmol, 2 équiv.) sont introduits. Le dichlorométhane (5 mL) et le MeOH (1 mL) sont ajoutés et la solution est dégazée puis agitée à température ambiante sous irradiation bleue pendant 6 heures. La réaction est ensuite diluée avec le dichlorométhane (15 mL) et 15 mL d'une solution saturée de NaCl sont ajoutés. Le produit est extrait au dichlorométhane (2 x 15 mL). Les phases organiques réunies sont ensuite séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite.

#### 2-(3,3,3-trifluoro-1-méthoxypropyl)naphthalène



4.71a



**Rendement :** voir Tableau 4.2

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = - 64.13 (t, *J* = 10.6 Hz, CF<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.89 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.47 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.90 – 2.65 (m, 1H), 2.65 – 2.34 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 137.4, 133.5, 133.3, 129.0, 128.1, 127.9, 126.6, 126.5, 126.2, 125.8 (q, *J* = 276.7 Hz, CF<sub>3</sub>), 123.9, 78.1, 56.9, 42.3 (q, *J* = 26.7 Hz).

**HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>ONa) 277.0816 ; trouvé 277.0822.

#### 4.5.3 Montée en échelle de la préparation du sulfilimino iminium

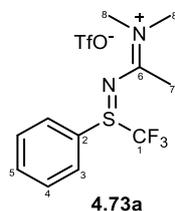
##### 4.73a

**Protocole :** Dans un bicol de 500 mL séché à l'étuve, équipé avec une ampoule de coulée et un thermomètre, une solution de *S*-phényl-*S*-trifluorométhyl sulfoxyde **4.72a** (30 g, 154.5 mmol) dans l'acétonitrile anhydre (87.1 mL, 1.67 mol) est refroidie à -15°C sous atmosphère inerte. L'anhydride triflique (39.1 mL, 232.4 mmol) est ensuite additionné au goutte-à-goutte *via* l'ampoule de coulée, et la température ne doit pas exéder -15°C. La réaction est ensuite placée au congélateur, sous argon, pendant 18 heures. Une solution de Me<sub>2</sub>NH (2M dans le THF, 200.9 mL, 401.8 mmol) est ajoutée au goutte-à-goutte à la réaction, en maintenant la température à -15°C, sous atmosphère inerte. La réaction est remise progressivement à température ambiante et est agitée pendant 18 heures, à température ambiante sous atmosphère inerte. 100 mL d'eau sont ensuite ajoutée et le produit est extrait au DCM (3 x 120 mL). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est déposé sur Célite (300 g) et le solide est lavé trois fois avec de Et<sub>2</sub>O afin d'ôter les impuretés. Le dépôt est ensuite lavé



au DCM afin de récupérer le produit désiré (40.5 g).

***(Z)-N-méthyl-N-(1-((phényl(trifluorométhyl)-λ<sup>4</sup>-sulfanylidène)amino)éthylidène) méthaniminium trifluorométhanesulfonate 3.73a***



**4.73a**



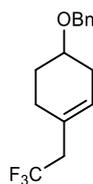
**Caractérisation** : ci-dessus.

#### 4.5.4 Perfluoroalkylation allylique photocatalysée

**Protocole 1 (P1)** : Dans un tube séché à l'étuve, sous argon, sont ajoutés le sulfilimino iminium **4.73** (0.2 mmol, 1 équiv.),  $KH_2PO_4$  (40.8 mg, 0.3 mmol, 1.5 équiv.),  $Ir(ppy)_3$  **4.1d** (3.3 mg, 0.005 mmol, 2.5 mol%), et l'alcène **4.105** (0.3 mmol, 1.5 équiv.). 3 mL de DCE sont ajoutés et la solution est dégazée à l'argon puis agitée à température ambiante sous irradiation bleue (450 nm) pendant 18h. Le brut réactionnel est purifié sur plaque chromatographique de silice avec un éluant pentane/éther diéthylique pour conduire au dérivé trifluorométhylé désiré.

**Protocole 2 (P2)** : Dans un tube séché à l'étuve, sous argon, sont ajoutés le sulfilimino iminium **4.73** (0.2 mmol, 1 équiv.), 2,6-di-*tert*-butylpyridine (67  $\mu$ L, 0.3 mmol, 1.5 équiv.),  $Ir(ppy)_3$  **4.1d** (3.3 mg, 0.005 mmol, 2.5 mol%), et le styrène **4.110** (0.3 mmol, 1.5 équiv.). 3 mL de 1,4-dioxane sont ajoutés et la solution est dégazée à l'argon puis agitée à température ambiante sous irradiation bleue (450 nm) pendant 18h. Le brut réactionnel est purifié sur plaque chromatographique de silice avec un éluant pentane/éther diéthylique pour conduire au dérivé trifluorométhylé désiré.

***(((4-(2,2,2-trifluoroéthyl)cyclohex-3-èn-1-yl)oxy)méthyl)benzène 4.106aa (P1)***



4.106aa

$C_{15}H_{17}F_3O$

M = 270.30 g/mol

**Rendement :** 33 mg – 60% (huile incolore).

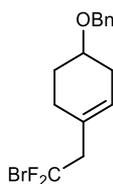
**$^{19}F$  NMR** (188 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = - 65.3 (t,  $J$  = 11.2 Hz,  $CF_3$ ).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.35 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 4H), 7.30 (dd,  $J$  = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.66 – 4.51 (m, 2H), 3.73 – 3.60 (m, 1H), 2.72 (q,  $J$  = 11.4 Hz, 2H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.25 – 2.08 (m, 3H), 2.04 – 1.92 (m, 1H), 1.83 – 1.65 (m, 1H).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 139.0, 128.5, 127.7, 127.6, 126.6, 126.2 (q,  $J$  = 277 Hz,  $CF_3$ ), 73.0, 70.2, 41.7 (q,  $J$  = 29 Hz), 31.9, 27.8, 27.3, 27.2.

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+Na]^+$  calculé pour ( $C_{15}H_{17}F_3ONa$ ) 293.1136; trouvé 293.1129.

***(((4-(2,2,2-trifluoroéthyl)cyclohex-3-èn-1-yl)oxy)méthyl)benzène 4.106ab (P1)***



4.106ab

$C_{15}H_{17}BrF_2O$

M = 331.20 g/mol

**Rendement :** 45 mg – 68 % (huile incolore).

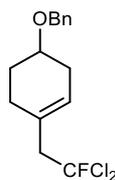
**$^{19}F$  NMR** (282 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = - 43.2 (dt,  $J$  = 44.0, 14.6 Hz,  $CF_2Br$ ).

**$^1H$  NMR** (200 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.42-7.27 (m, 5H), 5.61 (m, 1H), 5.59 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 2H), 3.80 - 3.57 (m, 1H), 3.02 (t,  $J$  = 14.8 Hz, 2H), 2.55 – 2.32 (m, 1H), 2.22 - 2.18 (m, 3H), 2.06 – 1.89 (m, 1H), 1.85 – 1.62 (m, 1H).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 139.0, 129.2 (t,  $J$  = 2 Hz), 128.5, 127.7, 127.6, 127.5, 122.4 (t,  $J$  = 307 Hz,  $CF_2Br$ ), 73.0, 70.1, 52.0 (t,  $J$  = 22 Hz), 32.0, 27.8, 27.4.

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{15}H_{18}BrF_2O$ ) 331.0509 ; trouvé 331.0498.

***(((4-(2,2-dichloro-2-fluoroéthyl)cyclohex-3-èn-1-yl)oxy)méthyl)benzène 4.106ac (P1)***



**4.106ac**

$C_{15}H_{17}Cl_2FO$

M = 303.20 g/mol

**Rendement :** 33 mg – 55 % (huile incolore).

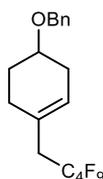
**$^{19}F$  NMR** (282 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -49.6 (t,  $J$  = 17.3 Hz,  $CFCl_2$ ).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.36 – 7.8 (m, 5H), 5.65 – 5.63 (m, 1H), 4.64 – 4.54 (m, 2H), 3.73 – 3.64 (m, 1H), 3.15 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 2H), 2.50 – 2.40 (m, 1H), 2.30 – 2.11 (m, 3H), 2.01 – 1.96 (m, 1H), 1.85 – 1.65 (m, 1H).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 138.9, 130.1, 128.4, 127.9, 127.6, 127.5, 121.0 (d,  $J$  = 300 Hz,  $CFCl_2$ ), 73.0, 70.0, 56.2 (d,  $J$  = 22 Hz), 32.0, 27.9, 27.6.

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{15}H_{18}Cl_2FO$ ) 303.0719; trouvé 303.0707.

***(((4-(2,2,3,3,4,4,5,5,5-nonafluoropentyl)cyclohex-3-èn-1-yl)oxy)méthyl)benzène 4.106ad (P1)***



**4.106ad**

$C_{18}H_{17}F_9O$

M = 410.32 g/mol

**Rendement :** 53 mg – 63 % (huile incolore).

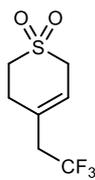
**$^{19}F$  NMR** (282 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -81.6 (td,  $J$  = 9.4, 4.5 Hz, 3F), -113.1 – -113.4 (m, 2F), -124.7 (tt,  $J$  = 13.9, 5.9 Hz, 2F), -126.5 (td,  $J$  = 13.8, 13.1, 3.8 Hz, 2F).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.45 – 7.27 (m, 5H), 5.69 – 5.50 (m, 1H), 4.69 – 4.50 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 2.72 (t,  $J$  = 19.3 Hz, 2H), 2.50 – 2.40 (m, 1H), 2.30 – 2.06 (m, 3H), 2.02 – 1.96 (m, 1H), 1.84 – 1.65 (m, 1H).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 139.0, 128.52, 127.7, 127.7, 127.6, 126.8 (t,  $J$  = 2 Hz), 73.0, 70.2, 38.5 (t,  $J$  = 22 Hz), 32.0, 28.0, 27.9.

**HRMS** (ESI-TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{18}H_{18}F_9O$ ) 421.1214; trouvé 421.1227.

**4-(2,2,2-trifluoroéthyl)-3,6-dihydro-2H-thiopyran 1,1-dioxyde 4.106ba (P1)**



4.106ba

C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S

M = 214.20 g/mol

**Rendement :** 14 mg – 31 % yield (solide blanc).

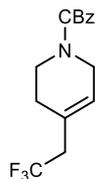
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = - 65.2 (t, *J* = 10.7 Hz, CF<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = 5.66 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.95 – 3.49 (m, 2H), 3.12 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.93 – 2.74 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = 128.69 (q, *J* = 3 Hz), 125.45 (q, *J* = 278 Hz, CF<sub>3</sub>), 121.90, 50.36, 47.11, 41.69 (q, *J* = 30 Hz), 29.37 (d, *J* = 2 Hz).

**HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: non détecté.

**Benzyl 4-(2,2,2-trifluoroéthyl)-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate 4.106ba (P1)**



4.106ba

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

M = 299.29 g/mol

**Rendement :** 39 mg – 63 % (huile incolore).

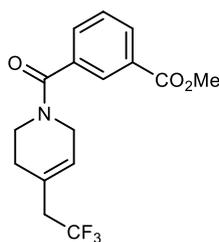
**<sup>19</sup>F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = - 65.2 (t, *J* = 10.9 Hz, CF<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = 7.41 – 7.32 (m, 5H), 5.66 (br s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.59 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.78 (q, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.19 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = 155.4, 137.9, 136.8, 129.4, 128.6, 128.2, 125.9 q, *J* = 277Hz, CF<sub>3</sub>), 67.3, 43.4, 41.5 (q, *J* = 29 Hz), 40.3, 28.7.

**HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>Na) 322.1032; trouvé 322.1031.

**Méthyl 3-(4-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine-1-carbonyl)benzoate**  
**4.106fa (P1)**



**4.106fa**

$C_{16}H_{16}F_3NO_3$

M = 327.30 g/mol

**Rendement :** 34 mg – 52 % (huile incolore).

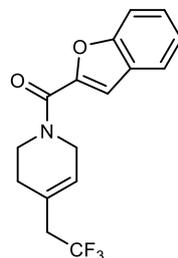
$^{19}F$  NMR (282 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = - 65.1 (t,  $J$  = 10.9 Hz,  $CF_3$ ).

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 8.09 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 7.62 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.66 (d,  $J$  = 71.7 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.92 (s, 4H), 3.48 (s, 1H), 2.80 (q,  $J$  = 10.9 Hz, 2H), 2.23 (s, 2H).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 169.7, 166.4, 136.4, 131.5, 131.0, 130.6, 129.9, 128.2, 126.0, 125.8 (q,  $J$  = 276 Hz,  $CF_3$ ), 52.4, 44.4, 42.5, 41.4 (q,  $J$  = 29 Hz), 29.3.

**HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  calculé pour ( $C_{16}H_{16}F_3NO_3Na$ ) 350.0980; trouvé 350.0970.

**Benzofuran-2-yl(4-(2,2,2-trifluoroéthyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)méthanone**  
**4.106ga (P1)**



**4.106ga**

$C_{16}H_{14}F_3NO_2$

M = 309.29 g/mol

**Rendement :** 38 mg – 52 % (huile jaune).

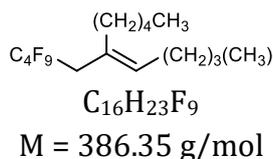
$^{19}F$  NMR (188 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = - 65.1 (t,  $J$  = 10.9 Hz,  $CF_3$ ).

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.57 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.83 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 2.75 (q,  $J$  = 10.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 2H).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 160.2, 154.8, 149.1, 127.1, 126.6, 125.8 (q,  $J$  = 278 Hz,  $CF_3$ ), 125.5, 123.7, 122.4, 112.1, 112.0, 46.5, 42.6, 41.4 (q,  $J$  = 29 Hz), 29.8.

**HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{16}H_{15}F_3NO_2$ ) 310.1055; found 310.1060.

**8,8,9,9,10,10,11,11,11-nonafluoro-6-pentylundec-5-ène 4.106hd (P1)**



**Rendement :** 41 mg – 53% (mélange d'isomères E/Z = 56/44).

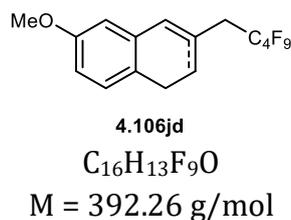
**$^{19}F$  NMR** (188 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -81.6 (t,  $J$  = 9.8 Hz, 3F, isomères E + Z), -112.9 (p,  $J$  = 17.4 Hz, 1F, isomère Z), -113.8 (dq,  $J$  = 33.2, 16.5, 15.8 Hz, 1F, isomère E), -124.7 (dq,  $J$  = 9.1, 5.0, 4.2 Hz, 1F, isomère E), -124.8 – -125.0 (m, 1F, isomère Z), -126.2 (tt,  $J$  = 11.4, 5.1 Hz, 0.2F, isomère Z), -126.4 (qd,  $J$  = 12.5, 3.7 Hz, 1.8F, isomère E).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 5.53 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 0.4H, isomère Z), 5.39 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 0.6H, isomère E), 2.75 (q,  $J$  = 19.6 Hz, 2H), 2.10 (dt,  $J$  = 15.2, 7.2 Hz, 3H, isomère E), 2.00 (dd,  $J$  = 12.5, 5.7 Hz, 1H, isomère E), 1.49 – 1.18 (m, 10H, isomères E + Z), 0.97 – 0.80 (m, 6H, isomères E + Z).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 134.7, 133.1, 128.1, 127.6, 38.0, 37.4 (t,  $J$  = 22 Hz), 31.9, 31.6, 30.7, 28.2, 27.9, 27.8, 22.7, 22.5 (d,  $J$  = 2 Hz), 14.1, 14.1.

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: non détecté.

**6-méthoxy-3-(2,2,3,3,4,4,5,5,5-nonafluoropentyl)-1,2-dihydronaphtalène 4.106jd (P1)**



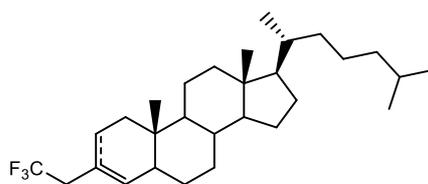
**Rendement :** 32 mg – 41 % (huile jaune).

**$^{19}F$  NMR** (282 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -81.5 (t,  $J$  = 9.5 Hz, 3F), -112.9 (dt,  $J$  = 45.6, 16.3 Hz, 2F), -124.2 – -125.0 (m, 2F), -125.7 – -126.8 (m, 2F).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.28 (dd,  $J$  = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 7.09 – 6.88 (m, 2H), 6.85 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 0H), 6.65 (s, 1H, régioisomère majoritaire), 6.16 (s, 0.6H, régioisomère minoritaire), 4.03 (s, 2H), 3.66 (s, 1H), 3.20 (t,  $J$  = 19.0 Hz, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 1H), 2.61 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ) : (mélange des régioisomères)  $\delta$  (ppm) = 158.5, 134.8, 134.7, 130.4, 129.6, 129.2, 128.5, 128.2, 127.0, 125.2, 124.5, 112.8, 112.7, 112.7, 112.0, 55.5, 55.4, 38.7 (t,  $J$  = 22 Hz), 34.5, 30.0, 28.5, 27.1.

**Dérivé de la 5 $\alpha$ -cholestan-3-one 4.106la (P1)**



4.106la

$C_{29}H_{46}F_3$

M = 451.68 g/mol

**Rendement :** 68 mg – 66 % (solide blanc) (mélange de régioisomères 74 :26, en mélange avec le dérivé vinylique 4.107la (13%)).

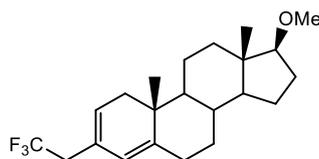
**$^{19}F$  NMR** (282 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -65.2 (t,  $J$  = 11.2 Hz, 1F,  $CF_3$ , régioisomère minoritaire), -65.3 (t,  $J$  = 11.2 Hz, 3F,  $CF_3$ , régioisomère majoritaire).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.57 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H, régioisomère majoritaire), 5.29 (br s, 0.4H, régioisomère minoritaire), 2.69 (q,  $J$  = 11.3 Hz, 2.4H, mélange des régioisomères), 2.07 – 1.93 (m, 3H), 1.82 (dt,  $J$  = 12.1, 4.1 Hz, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.61 – 1.49 (m, 4H), 1.35 (ttt,  $J$  = 20.3, 10.9, 9.2, 5.5 Hz, 15H), 1.25 – 1.06 (m, 12H), 1.02 (dt,  $J$  = 11.7, 3.6 Hz, 4H), 0.91 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 7H), 0.87 (dd,  $J$  = 6.6, 1.3 Hz, 10H), 0.73 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 5H), 0.67 (s, 6H).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ): (régioisomère majoritaire)  $\delta$  (ppm) = 133.9, 128.3, 126.5 (q,  $J$  = 279 Hz,  $CF_3$ ), 126.4 (q,  $J$  = 2 Hz), 56.6, 56.5, 54.0, 42.7, 41.8, 40.3, 40.2, 39.7, 36.4, 36.0, 35.8, 34.3, 33.9, 31.9, 28.7, 28.4, 28.2, 24.4, 24.0, 23.0, 22.7, 21.2, 18.9, 12.2, 11.8.

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: non détectée.

**(10R,13S,17S)-17-methoxy-10,13-dimethyl-3-(2,2,2-trifluoroethyl)6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene 4.106qa (P1)**



4.106qa

$C_{22}H_{31}F_3O$

M = 368.48 g/mol

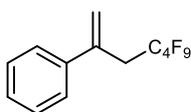
**Rendement :** 10 mg – 14 % (solide blanc).

**$^{19}F$  NMR** (282 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -65.1 (t,  $J$  = 11.1 Hz,  $CF_3$ ).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.90 (s, 1H), 5.43 (dd,  $J$  = 5.0, 2.3 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.24 (t,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 2.77 (q,  $J$  = 11.1 Hz, 2H), 2.43 – 0.95 (m, 17H), 0.92 (s, 3H), 0.80 (s, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 141.2, 131.1, 126.3 (q,  $J$  = 277 Hz), 125.4 (q,  $J$  = 2 Hz), 124.4, 90.9, 58.0, 51.9, 48.4, 43.0, 41.7 (q,  $J$  = 29 Hz), 38.0, 34.8, 34.1, 31.7, 31.5, 27.8, 26.8, 23.4, 20.9, 18.9, 11.7.

**(4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluorohetp-1-èn-2-yl)benzene 4.111ad (P2)**



4.111ad

C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>F<sub>9</sub>

M = 336.20 g/mol

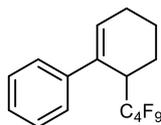
**Rendement :** 19 mg – 28 % (huile incolore).

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = -81.6 (td, *J* = 9.5, 4.6 Hz, 3F), -113.1 – -113.2 (m, 2F), -124.5 (dt, *J* = 9.3, 4.3 Hz, 2F), -126.4 (td, *J* = 12.5, 11.9, 3.4 Hz, 2F).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.55 – 7.28 (m, 5H), 5.65 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.29 (t, *J* = 18.6 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 140.4, 137.1, 128.6, 128.1, 126.2, 120.7, 36.3 (t, *J* = 21.8 Hz).

**2-(perfluorobutyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1,1'-biphényl 4.111fd (P2)**



4.111fd

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>9</sub>

M = 376.27 g/mol

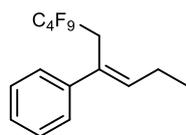
**Rendement :** 43 mg – 57% (huile incolore) (mélange de diastéréoisomères d.r. = 1/1).

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = -78.62 – -86.84 (m, 3F), -102.8 (m, 1F), -103.9 (m, 1F), -113.0 (m, 1F), -114.0 (m, 1F), -122.4 (qp, *J* = 295.7, 10.7 Hz), -126.5 (qddd, *J* = 292.5, 18.4, 14.4, 9.0 Hz).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.50 – 7.15 (m, 5H), 6.19 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.67 (m, 0.5H), 3.59 (m, 0.5H), 2.45 – 2.21 (m, 3H), 1.95 – 1.62 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 143.2, 134.1, 128.4, 126.9, 126.2, 126.2, 38.2 (t, *J* = 21 Hz), 25.2, 17.4, 17.4.

**(6,6,7,7,8,8,9,9,9-nonafluoronon-3-èn-4-yl)benzène 4.111gd (P2)**



4.111gd



M = 364.25 g/mol

**Rendement :** 21 mg – 38 % (huile incolore) (mélange des isomères E/Z = 93/7).

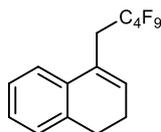
**$^{19}F$  NMR** (282 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -81.6 (td,  $J$  = 9.6, 4.9 Hz, 3F), -112.3 (ttt,  $J$  = 16.0, 9.7, 2.9 Hz, 2F), -124.8 (tp,  $J$  = 9.7, 4.1 Hz, 2F), -126.4 (dtd,  $J$  = 16.5, 8.7, 4.0 Hz, 2F).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.34 – 7.27 (m, 5H), 6.02 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 3.32 (t,  $J$  = 18.9 Hz, 2H), 2.24 (p,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.09 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 142.7, 138.9, 128.5, 127.7, 127.3, 126.4, 31.0 (t,  $J$  = 22.0 Hz), 22.8, 13.9.

**HRMS** (TOF-ASAP<sup>+</sup>) m/z:  $[M]^+$  calculé pour ( $C_{15}H_{13}F_9$ ) 364.0874; trouvé 364.0866.

**(6,6,7,7,8,8,9,9,9-nonafluoronon-3-èn-4-yl)benzène 4.111hd (P2)**



4.111hd



M = 362.24 g/mol

**Rendement :** 44 mg – 61 % (huile incolore).

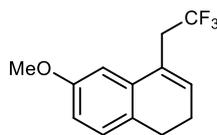
**$^{19}F$  NMR** (282 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -81.5 (td,  $J$  = 9.4, 4.7 Hz, 3F), -112.5 – -113.4 (m, 2F), -124.5 (dq,  $J$  = 9.5, 5.2, 4.8 Hz, 2F), -126.4 (td,  $J$  = 12.6, 12.1, 3.3 Hz, 2F).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.25 – 7.09 (m, 4H), 6.15 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 3.24 (t,  $J$  = 18.9 Hz, 2H), 2.81 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.35 (td,  $J$  = 8.1, 4.7 Hz, 2H).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 136.4, 134.2, 133.4, 127.9, 127.4, 126.6, 125.7, 123.0 (t,  $J$  = 2 Hz), 33.5 (t,  $J$  = 22 Hz), 28.1, 23.5.

**HRMS** (TOF-ASAP<sup>+</sup>) m/z:  $[M]^+$  calculé pour ( $C_{15}H_{11}F_9$ ) 362.0717 ; trouvé 362.0717.

**6-méthoxy-4-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1,2-dihydronaphthalène 4.111ia (P2)**



4.111ia

$C_{13}H_{13}F_3O$

M = 242.24 g/mol

**Rendement :** 19 mg – 39 % (huile jaune).

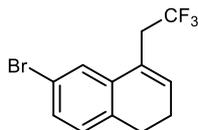
**$^{19}F$  NMR** (282 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -65.0 (t,  $J$  = 10.6 Hz,  $CF_3$ ).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.07 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J$  = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 6.15 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.21 (q,  $J$  = 10.6 Hz, 2H), 2.71 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.38 – 2.22 (m, 2H).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 158.4, 134.9, 133.0, 128.6, 128.5, 126.7 (t,  $J$  = 3 Hz), 126.1 (q,  $J$  = 278 Hz), 111.5, 110.0, 55.5, 37.0 (q,  $J$  = 30 Hz), 27.1, 23.7.

**HRMS** (TOF-ASAP<sup>+</sup>) m/z:  $[M]^+$  calculé pour ( $C_{13}H_{13}F_3O$ ) 242.0918; trouvé 242.0908.

**6-bromo-4-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1,2-dihydronaphthalène 4.111ja (P2)**



4.111ja

$C_{12}H_{10}BrF_3$

M = 291.11 g/mol

**Rendement :** 39 mg – 67 % (huile jaune).

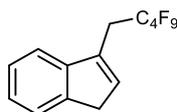
**$^{19}F$  NMR** (282 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -65.1 (t,  $J$  = 10.5 Hz,  $CF_3$ ).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.39 – 7.19 (m, 2H), 7.02 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 6.19 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 3.20 (q,  $J$  = 10.6 Hz, 2H), 2.73 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 2.32 (td,  $J$  = 8.1, 4.7 Hz, 2H).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 135.7, 135.1, 133.5, 130.0, 129.3, 129.5 (q,  $J$  = 3 Hz), 125.9 (q,  $J$  = 278 Hz,  $CF_3$ ), 125.8 (d,  $J$  = 2 Hz), 120.2, 36.7 (q,  $J$  = 30 Hz), 27.4, 23.1.

**HRMS** (TOF-ASAP<sup>+</sup>) m/z:  $[M]^+$  calculé pour ( $C_{12}H_{10}BrF_3$ ) 289.9918; trouvé 289.9917.

### 3-(2,2,3,3,4,4,5,5,5-nonafluoropentyl)-1H-indène 4.111kd (P2)



4.111kd

$C_{14}H_9F_9$

$M = 348.21 \text{ g/mol}$

Rendement : 31 mg – 45 % (huile incolore).

$^{19}F$  NMR (188 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -81.5 (tt,  $J = 9.6, 3.4 \text{ Hz}$ , 3F), -112.6 – -113.0 (m, 2F), -124.3 – -124.5 (m, 2F), -126.19 – -126.61 (m).

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.50 (d,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 1H), 7.36 (q,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 2H), 7.26 (td,  $J = 7.0, 1.7 \text{ Hz}$ , 1H), 6.58 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.38 (t,  $J = 19.0 \text{ Hz}$ , 2H).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 144.5, 143.9, 135.8, 132.2 (d,  $J = 3 \text{ Hz}$ ), 126.5, 125.3, 124.0, 119.3 (t,  $J = 2 \text{ Hz}$ ), 38.5, 29.5 (t,  $J = 23 \text{ Hz}$ ).

HRMS (TOF-ASAP<sup>+</sup>)  $m/z$ :  $[M]^+$  calculé pour ( $C_{14}H_9F_9$ ) 348.0561; trouvé 348.0550.

#### 4.5.4.1 Expériences de quench de luminescence

**Procédure générale :** Une solution est préparée par dissolution d'Ir(ppy)<sub>3</sub> **4.1d** (25  $\mu\text{mol}$ ) dans 10 mL de dichlorométhane. 0.1 mL de cette solution est ensuite dilué avec du dichlorométhane (9.9 mL) pour obtenir une solution **A** à  $2.5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ . Une solution **B** est préparée par dissolution du sulfilimino iminium **4.73a** (30  $\mu\text{mol}$ ) dans 10 mL de dichlorométhane ( $[B] = 3 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ). Enfin, une solution **C** est préparée par dissolution de l'alcène **4.105a** (30  $\mu\text{mol}$ ) dans 10 mL de dichlorométhane ( $[C] = 3 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ). Pour chaque expérience, les échantillons sont préparés dans le noir. Une cuve en quartz est remplie avec 0.3 mL de la solution de photocatalyseur **A**, de la solution de quencher **B** ou **C** (0 mL, 0.05 mL, 0.1 mL, 0.15 mL, 0.2 mL et 0.25 mL) et du dichlorométhane (2.7 mL, 2.65 mL, 2.6 mL, 2.55 mL, 2.5 mL, 2.45 mL) afin d'obtenir un volume total de solution de 3 mL. Les concentrations finales sont  $2.5 \cdot 10^{-6} \text{ M}$  de rhodamine B **4.11** et  $[quencher] = 5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ ,  $1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ,  $1.5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ,  $2 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ,  $2.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ . Pour chaque échantillon, les spectres d'émission ont été enregistrés entre 450 nm et 650 nm (excitation à 450 nm).

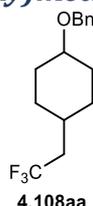
#### 4.5.5 Hydroperfluoroalkylation photocatalysée

**Protocole 1 (P1) :** Dans un tube séché à l'étuve, sous argon, sont ajoutés le sulfilimino iminium **4.73** (0.3 mmol, 1.5 équiv.), l'ester de Hantzsch (136.8 mg, 0.54 mmol, 2.7 équiv.), Rhodamine B **4.11** (4.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol%), et l'alcène **4.105** (0.2 mmol, 1 équiv.). 8 mL de dichlorométhane sont ajoutés et la solution est dégazée à l'argon puis agitée à température ambiante jusqu'à dissolution complète de l'ester de Hantzsch. 8 mL (0.2 mmol) de solution sont ensuite pompés avec un débit de  $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  à  $25^\circ\text{C}$  avec un système easy-Photochem E-series de Vapourtec équipé d'un réacteur de 10 mL et d'une lampe LED verte (525 nm). Après collecte en sortie du réacteur, 10 mL d'une solution de HCl 1M sont ajoutés et la solution est extraite au dichlorométhane (2 x 20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur  $MgSO_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite.

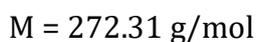
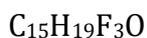
Le brut réactionnel est purifié sur plaque chromatographique de silice avec un éluant pentane/éther diéthylique pour conduire au dérivé trifluorométhylé désiré.

**Protocole 2 (P2) :** Dans un tube séché à l'étuve, sous argon, sont ajoutés le sulfilimino iminium **4.73** (0.6 mmol, 3 équiv.), l'ester de Hantzsch (136.8 mg, 0.54 mmol, 2.7 équiv.), Rhodamine B **4.11** (4.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol%), et l'alcène **4.105** ou l'alcyne **4.137** (0.2 mmol, 1 équiv.). 8 mL de dichlorométhane sont ajoutés et la solution est dégazée à l'argon puis agitée à température ambiante jusqu'à dissolution complète de l'ester de Hantzsch. 8 mL (0.2 mmol) de solution sont ensuite pompés avec un débit de 1 mL.min<sup>-1</sup> à 25°C avec un système easy-Photochem E-series de Vapourtec équipé d'un réacteur de 10 mL et d'une lampe LED verte (525 nm). Après collecte en sortie du réacteur, 10 mL d'une solution de HCl 1M sont ajoutés et la solution est extraite au dichlorométhane (2 x 20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié sur plaque chromatographique de silice avec un éluant pentane/éther diéthylique pour conduire au dérivé trifluorométhylé désiré.

***(((4-(2,2,2-trifluoroéthyl)cyclohexyl)oxy)méthyl)benzène 4.108aa (P1)***



4.108aa



**Rendement :** 41 mg – 76% (huile incolore).

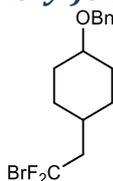
<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = -63.9 (t, J = 11.6 Hz, CF<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.37 – 7.29 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 3.67 – 3.59 (m, 1H), 2.38 (dt, J = 11.7, 5.4 Hz, 1H), 2.07 (dt, J = 11.5, 5.9 Hz, 2H), 1.99 – 1.82 (m, 2H), 1.69 – 1.40 (m, 4H).

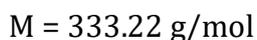
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 139.3, 128.5, 127.6, 127.5, 127.4 (q, J = 277 Hz, CF<sub>3</sub>), 69.9, 40.2 (q, J = 27,1 Hz), 31.2 (q, J = 2.2 Hz), 29.3, 27.4.

**HRMS** (TOF-ASAP+) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>O) 273.1466; trouvé 273.1474.

***(((4-(2-bromo-2,2-difluoroéthyl)cyclohexyl)oxy)méthyl)benzène 4.108ab (P1)***



4.108ab



**Rendement :** 33 mg – 50% (huile incolore) (d.r. = 1/1).

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) = -41.5 (t,  $J$  = 15.3 Hz, CF<sub>2</sub>Br).

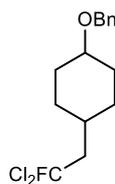
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) = 7.35-7.28 (m, 5H), 4.56 (s, 2H), 3.29 (tt,  $J$  = 10.7, 4.2 Hz, 1H), 2.29 (td,  $J$  = 15.4, 6.3 Hz, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 2H), 1.95 – 1.90 (m, 2H), 1.76 (tq,  $J$  = 11.4, 3.6, 2.9 Hz, 1H), 1.33 (td,  $J$  = 12.9, 11.9, 3.4 Hz, 1H), 1.16 – 0.96 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) = 139.2, 128.5, 127.7, 127.6, 122.9 (t,  $J$  = 307 Hz, CF<sub>2</sub>), 70.1, 50.8 (t,  $J$  = 20.4 Hz), 33.7 (t,  $J$  = 1.9 Hz), 33.2, 31.3.

**HRMS** (TOF-ASAP+)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>BrF<sub>2</sub>O) 333.0666; trouvé 333.0650.



***(((4-(2,2-dichloro-2-fluoroéthyl)cyclohexyl)oxy)méthyl)benzène 4.108ac (P1)***



4.108ac

$C_{15}H_{19}Cl_2FO$

M = 305.21 g/mol

**Rendement** : 23 mg – 37% (huile incolore) (d.r. = 1/1).

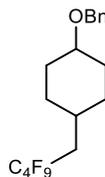
$^{19}F$  NMR (282 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -48.1 (t,  $J$  = 17.8 Hz, CF).

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.39-7.30 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.22 – 4.15 (m, 2H), 2.80 (t,  $J$  = 12.9 Hz, 2H), 2.04 (qd,  $J$  = 11.2, 6.4 Hz, 2H), 1.93 – 1.71 (m, 3H).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 139.2, 128.5, 127.7, 127.6, 121.7 (d,  $J$  = 299 Hz,  $CFCl_2$ ), 70.1, 55.3 (d,  $J$  = 20.7 Hz), 34.6, 32.1, 31.5 (d,  $J$  = 1.6 Hz).

**HRMS** (TOF-ASAP+) m/z: non détecté.

***(((4-(2,2,3,3,4,4,5,5,5-nonafluoropentyl)cyclohexyl)oxy)méthyl)benzène 4.108ad (P1)***



4.108ad

$C_{18}H_{19}F_9O$

M = 422.33 g/mol

**Rendement** : 51 mg – 60 % yield (huile incolore) (d.r.= 67/33).

Diastéréoisomère minoritaire :

$^{19}F$  NMR (282 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -81.59 (td,  $J$  = 9.5, 4.7 Hz, 3F), -109.50 – -120.46 (m, 2F), -125.12 (dd,  $J$  = 12.7, 7.0 Hz, 2F), -126.40 (td,  $J$  = 12.4, 3.6 Hz, 2F).

$^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.44 – 7.22 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.64 (dq,  $J$  = 4.8, 2.4 Hz, 1H), 2.18 – 1.80 (m, 5H), 1.64 - 1.49 (m, 6H).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 139.1, 128.5, 127.5, 72.7, 69.9, 36.8 (t,  $J$  = 21.3 Hz), 30.2, 29.4, 28.1.

Diastéréoisomère majoritaire :

$^{19}F$  NMR (282 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -81.60 (td,  $J$  = 9.5, 4.7 Hz, 3F), -112.69 – -113.52 (m, 2F), -125.10 (dq,  $J$  = 9.5, 5.1, 4.5 Hz, 2F), -126.42 (tt,  $J$  = 10.4, 5.2 Hz, 2F).

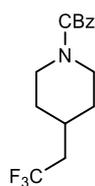
$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.42 – 7.26 (m, 5H), 4.56 (s, 2H), 3.30 (tt,  $J$  = 10.7, 4.1 Hz, 1H), 2.21 – 2.06 (m, 2H), 1.95 (td,  $J$  = 19.5, 9.7 Hz, 4H), 1.81 (dq,  $J$  = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 1.37 (qd,  $J$  = 13.1, 3.4 Hz, 2H), 1.10 (qd,  $J$  = 13.1, 2.9 Hz, 2H).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 139.2, 128.5, 127.7, 127.6, 70.1, 36.8 (t,  $J$  = 21.7 Hz), 32.0, 31.9, 30.6.

**HRMS** (TOF-ASAP+) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour  $C_{18}H_{20}F_9O$  423.1370; trouvé 423.1355.



**1-phényl-2-(4-(2,2,2-trifluoroéthyl)piperidin-1-yl)-2λ<sup>2</sup>-éthan-1-one 4.108ca (P1)**



4.108ca

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>ON

M = 283.29 g/mol

**Rendement :** 36 mg – 60% (huile incolore).

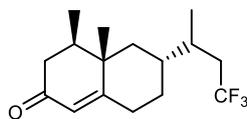
<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = -63.8 (t, J = 11.2 Hz, CF<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = 7.35-7.28 (m, 5H), 4.56 (s, 2H), 3.29 (tt, J = 10.7, 4.2 Hz, 1H), 2.29 (td, J = 15.4, 6.3 Hz, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 2H), 1.95 – 1.90 (m, 2H), 1.76 (tq, J = 11.4, 3.6, 2.9 Hz, 1H), 1.33 (td, J = 12.9, 11.9, 3.4 Hz, 1H), 1.16 – 0.96 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = 155.3, 136.9, 128.6, 128.1, 128.0, 126, 9 (q, J = 277 Hz, CF<sub>3</sub>), 67.2, 43.9, 40.2 (q, J = 27.5 Hz), 32.0, 30.6.

**HRMS** (TOF-ASAP+) m/z: non détecté.

**(4R,4aS,6R)-4,4a-dimethyl-6-((S)-4,4,4-trifluorobutan-2-yl)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro naphthalèn-2(3H)-one 4.108oa (P2)**



4.108oa

C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>O

M = 288.35 g/mol

**Rendement :** 28 mg – 48% (huile incolore) (mélange de diastéréoisomères).

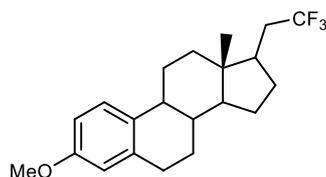
<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = -64.0 (dt, J = 22.2, 11.1 Hz, CF<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = 5.74 (s, 1H), 2.52 – 2.31 (m, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 2H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 2.05 – 1.90 (m, 2H), 1.91 – 1.66 (m, 5H), 1.21- 1.12 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (dd, J = 9.8, 5.2 Hz, 6H).

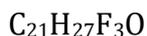
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = 199.6, 170.3, 170.3, 127.5 (q, J = 277 Hz, CF<sub>3</sub>), 124.8, 124.8, 42.5, 42.1, 40.7, 40.7, 40.6, 39.4, 39.3, 38.4, 38.0, 37.9, 38.2 (q, J = 27.1 Hz), 37.8 (q, J = 27.0 Hz), 37.6, 37.5, 33.0, 32.9, 32.1 (p, J = 2.3 Hz), 29.9, 28.2, 17.0, 17.0, 16.5 (q, J = 1.1 Hz), 16.2 (q, J = 1.3 Hz), 15.0, 15.0.

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+Na]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>ONa) 311.1599; trouvé 311.1610.

**(13R)-3-methoxy-13-methyl-17-(2,2,2-trifluoroethyl)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-cyclopenta[a]phenanthrene 4.108sa (P2)**



4.108sa



$$M = 352.44 \text{ g/mol}$$

**Rendement :** 44 mg – 62% (solide blanc).

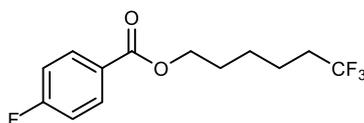
**<sup>19</sup>F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = -64.8 (t, *J* = 11.2 Hz, CF<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.28 (dd, *J* = 29.0, 13.6 Hz, 3H), 2.13 – 1.99 (m, 1H), 1.96 – 1.78 (m, 4H), 1.71 (q, *J* = 10.8, 9.9 Hz, 1H), 1.61 – 1.18 (m, 7H), 0.65 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = 157.7, 138.1, 133.5, 128.0 (q, *J* = 277 Hz, CF<sub>3</sub>), 126.4, 114.0, 111.6, 55.3, 54.2, 44.3 (q, *J* = 2.1 Hz), 44.2, 42.8, 40.0, 37.3, 34.7 (q, *J* = 27.7 Hz), 30.0, 28.7, 27.9, 26.5, 24.6, 12.6.

**HRMS** (TOF-ASAP+) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>O<sub>na</sub>) 353.2092; trouvé 353.2097.

**6,6,6-trifluorohexyl 4-fluorobenzoate 4.108wa (P2)**



4.108wa



$$M = 278.25 \text{ g/mol}$$

**Rendement :** 41 mg – 74% (huile incolore).

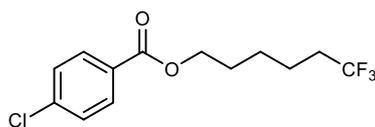
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = -66.9 (t, *J* = 10.9 Hz, 3F, CF<sub>3</sub>), -106.3 (ddd, *J* = 13.8, 8.5, 5.3 Hz, 1F).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = 8.16 - 7.92 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.22 - 2.00 (m, 2H), 1.80 (p, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.64 (dd, *J* = 10.4, 5.2 Hz, 2H), 1.54 (m, 2H).

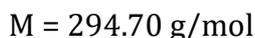
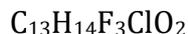
**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = 165.9 (d, *J* = 254.2 Hz), 165.8, 132.2 (d, *J* = 9 Hz), 127.3 (q, *J* = 276 Hz, CF<sub>3</sub>), 126.7 (d, *J* = 3 Hz), 115.7 (d, *J* = 22 Hz), 64.8, 33.8 (q, *J* = 29 Hz), 28.5, 25.4, 21.8 (q, *J* = 3.0 Hz).

**HRMS** (TOF-ASAP+) *m/z*: [2M+H]<sup>+</sup> calculé pour ((C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>H) 557.1938; trouvé 557.1942.

**6,6,6-trifluorohexyl 4-chlorobenzoate 4.108xa (P2)**



4.108xa



**Rendement :** 42 mg – 71% (huile incolore).

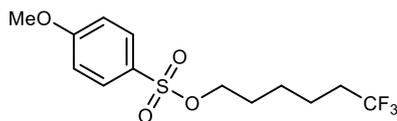
**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) = -66.9 (t,  $J$  = 10.9 Hz, CF<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) = 8.07 – 7.87 (m, 2H), 7.51 – 7.33 (m, 2H), 4.33 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 2.23 – 2.01 (m, 2H), 1.80 (p,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 1.64 (td,  $J$  = 13.1, 11.1, 7.0 Hz, 2H), 1.53 (td,  $J$  = 8.5, 3.7 Hz, 2H).

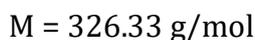
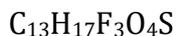
**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) = 165.9, 139.5, 131.1, 128.9, 128.9, 127.2 (q,  $J$  = 276 Hz, CF<sub>3</sub>), 76.7, 64.9, 33.8 (q,  $J$  = 29 Hz), 28.5, 25.4, 21.8 (q,  $J$  = 3 Hz).

**HRMS** (TOF-ASAP+)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) 295.0713; trouvé 295.0712.

**6,6,6-trifluorohexyl 4-méthoxybenzènesulfonate 4.108ya (P2)**



4.108ya



**Rendement :** 20 mg – 31% (huile jaune).

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) = -66.9 (t,  $J$  = 10.9 Hz, CF<sub>3</sub>).

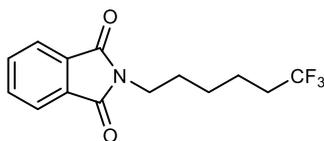
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) = 7.83 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.01 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 4.02 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.12 – 1.93 (m, 2H), 1.67 (p,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 1.58 – 1.35 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) = 163.9, 130.2, 127.7, 127.1 (q,  $J$  = 276 Hz, CF<sub>3</sub>), 114.6, 69.9, 55.8, 33.7 (q,  $J$  = 29 Hz), 28.6, 24.7, 21.5 (q,  $J$  = 3 Hz).

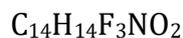
**HRMS** (TOF-ASAP+)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> calculé pour (C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S) 327.0878; trouvé 327.0879.



**2-(6,6,6-trifluorohexyl)isoindoline-1,3-dione 4.108za (P2)**



4.108za



**Rendement :** 40 mg – 52% yield (huile jaune).

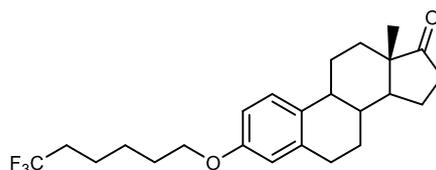
$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -66.9 (t,  $J = 10.9$  Hz,  $\text{CF}_3$ ).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.84 – 7.81 (m, 2H), 7.71 – 7.67 (m, 2H), 3.68 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.14 – 1.97 (m, 2H), 1.82 - 1.65 (m, 3H), 1.59 (dt,  $J = 15.3, 8.0$  Hz, 2H), 1.42 (q,  $J = 7.7$  Hz, 2H).

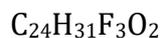
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 168.5, 137.4, 134.0, 132.3, 127.2 (q,  $J = 277$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 123.3, 115.4, 37.7, 33.7 (q,  $J = 29$  Hz), 31.1, 28.3, 27.8, 26.1, 21.6 (q,  $J = 3$  Hz).

**HRMS** (TOF-ASAP+)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculé pour ( $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_2$ ) 286.1055; trouvé 286.1046.

**(13S)-13-methyl-3-((6,6,6-trifluorohexyl)oxy)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahydro-17H-cyclopenta[a]phenanthren-17-one 4.108Aa (P2)**



4.108Aa



**Rendement :** 46 mg – 56 % (solide blanc).

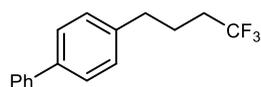
$^{19}\text{F}$  NMR (188 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -66.9 (t,  $J = 11.0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 7.20 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J = 8.6, 2.7$  Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.95 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.89 (dd,  $J = 7.7, 3.2$  Hz, 2H), 2.51 (dd,  $J = 18.2, 8.4$  Hz, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.09 (dddd,  $J = 37.2, 27.2, 17.9, 6.1$  Hz, 7H), 1.80 (p,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 1.55 (dtt,  $J = 31.8, 21.9, 9.3$  Hz, 10H), 0.91 (s, 3H).

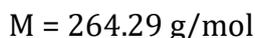
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 220.9, 157.1, 137.9, 132.8, 127.3 (q,  $J = 276$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 126.5, 114.7, 112.2, 67.5, 50.6, 48.1, 44.1, 38.5, 36.0, 33.8 (q,  $J = 28$  Hz), 31.7, 29.8, 29.1, 26.7, 26.1, 25.5, 21.8 (q,  $J = 3$  Hz), 21.7, 14.0.

**HRMS** (TOF-ASAP+)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculé pour ( $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{O}_2$ ) 409.2354; trouvé 409.2356.

**4-(4,4,4-trifluorobutyl)-1,1'-biphényl 4.108Ba (P2)**



4.108Ba



**Rendement :** 23 mg – 44% (solide blanc).

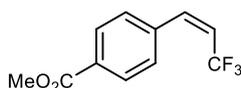
**$^{19}F$  NMR** (188 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -66.7 (t,  $J$  = 10.6 Hz,  $CF_3$ ).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.58 (dd,  $J$  = 13.7, 7.4 Hz, 4H), 7.45 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 1H), 7.26 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.75 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.23 – 2.04 (m, 2H), 2.03 – 1.86 (m, 2H).

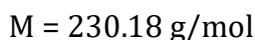
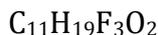
**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 141.1, 139.9, 139.5, 128.9, 128.9, 127.4, 127.3, 127.4 (q,  $J$  = 277 Hz), 127.2, 34.4, 33.3 (q,  $J$  = 29 Hz), 23.6 (q,  $J$  = 3 Hz).

**HRMS** (TOF-ASAP+) m/z:  $[M]^+$  calculé pour ( $C_{16}H_{15}F_3$ ) 264.1126; trouvé 264.1129.

**Méthyl 4-(3,3,3-trifluoroprop-1-èn-1-yl)benzoate 4.137c (P2)**



4.137c



**Rendement :** 17 mg – 37 % (huile incolore) (mélange d'isomère Z/E = 81/19).

**$^{19}F$  NMR** (188 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -58.1 (d,  $J$  = 8.9 Hz, isomère Z), -64.2 (dd,  $J$  = 6.5, 2.2 Hz, isomère E).

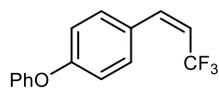
**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 8.06 (d,  $J$  = 8.5 Hz, isomère E), 8.04 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H, isomère Z), 7.52 (d,  $J$  = 8.1 Hz, isomère E), 7.44 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, isomère Z), 7.19 (d,  $J$  = 16.2 Hz, isomère E), 6.97 (d,  $J$  = 12.6 Hz, 1H, isomère Z), 6.29 (m, isomère E), 5.87 (dq,  $J$  = 12.4, 8.9 Hz, 1H, isomère Z), 3.92 (s, 3H, isomères Z + E).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ) (isomère Z majoritaire) :  $\delta$  (ppm) = 166.7, 138.7 (q,  $J$  = 6 Hz), 138.3, 130.6, 129.7, 128.8 (q,  $J$  = 3 Hz), 122.6 (q,  $J$  = 272 Hz), 120.1 (q,  $J$  = 35 Hz), 52.3.

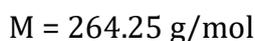
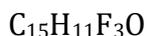
**HRMS** (TOF-ASAP+) m/z:  $[2M+H]^+$  calculé pour  $((C_{11}H_{19}F_3O_2)_2H)$  461.1188; trouvé 461.1179.



**1-phénoxy-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-èn-1-yl)benzène 4.137d (P2)**



4.137d



**Rendement :** 30 mg – 57 % yield (solide blanc) (mélange d'isomère Z/E = 72/28).

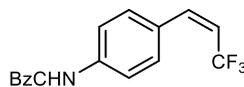
**$^{19}F$  NMR** (188 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -58.1 (d,  $J = 9.3$  Hz, isomère Z), -63.6 (dd,  $J = 6.5$ , 2.2 Hz, isomère E).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.46 – 7.33 (m, 5H, isomères E + Z), 7.21 – 7.11 (m, isomère E), 7.06 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H, isomère Z), 6.98 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, isomère Z), 6.86 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H, isomère Z), 6.12 (dq,  $J = 16.6$ , 6.6 Hz, isomère Z), 5.71 (dq,  $J = 12.6$ , 9.2 Hz, 1H, isomère Z).

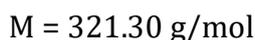
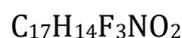
**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ) (isomère majoritaire Z) :  $\delta$  (ppm) = 158.6, 156.4, 139.1 (q,  $J = 6$  Hz), 131.1 (q,  $J = 3$  Hz), 130.0, 124.1, 123.1 (q,  $J = 270$  Hz,  $CF_3$ ), 119.8, 118.1, 117.0 (q,  $J = 35$  Hz).  **$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ) (isomère minoritaire E) :  $\delta$  (ppm) = 159.4, 156.4, 137.0 (q,  $J = 7$  Hz), 130.1, 129.3, 128.4, 124.2, 123.9 (q,  $J = 268$  Hz,  $CF_3$ ), 119.7, 118.7, 114.8 (q,  $J = 34$  Hz).

**HRMS** (TOF-ASAP+) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{15}H_{12}F_3O$ ) 265.0840; trouvé 265.0852.

**Benzyl (4-(3,3,3-trifluoroprop-1-èn-1-yl)phényl)carbamate 4.137e (P2)**



4.137e



**Rendement :** 32 mg – 57 % (solide jaune) (mélange d'isomères Z/E = 72/28). Sur 2 mmol : 386 mg - 60% yield.

**$^{19}F$  NMR** (188 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = -58.1 (d,  $J = 9.2$  Hz, isomère Z), -63.5 (dd,  $J = 6.6$ , 2.2 Hz, isomère E).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 7.35 – 7.21 (m, 13H, isomères Z + E), 6.99 (dt,  $J = 16.1$ , 2.2 Hz, isomère Z), 6.80 – 6.67 (m, 2H, isomères Z + E), 6.01 (dq,  $J = 15.9$ , 6.5 Hz, isomère E), 5.59 (dq,  $J = 12.6$ , 9.2 Hz, 1H, isomère Z), 5.11 (s, 2H, isomères Z + E).

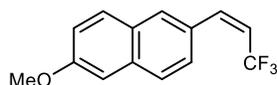
**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ) (isomère majoritaire Z) :  $\delta$  (ppm) = 153.3, 139.1 (q,  $J = 6$  Hz), 138.8, 136.0, 130.4 (q,  $J = 3$  Hz), 128.8, 128.6, 128.6, 128.5, 123.1 (q,  $J = 271$  Hz,  $CF_3$ ), 118.3, 116.9 (q,  $J = 35$  Hz), 67.3.

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ) (isomère minoritaire E) :  $\delta$  (ppm) = 153.2, 139.6, 137.0 (q,  $J = 7$  Hz), 136.7, 135.9, 123.9 (q,  $J = 269$  Hz), 118.8, 114.7 (q,  $J = 34$  Hz), 67.4.

**HRMS** (TOF-ASAP+) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{17}H_{15}F_3NO_2$ ) 322.1055; trouvé 322.1048.



**2-méthoxy-6-(3,3,3-trifluoroprop-1-èn-1-yl)naphtalène 4.137f (P2)**



4.137f

$C_{14}H_{11}F_3O$

$M = 252.24 \text{ g/mol}$

**Rendement :** 21 mg – 40% (solide blanc) (mélange d'isomère Z/E = 72/28).

**$^{19}F$  NMR** (282 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$ (ppm) = -57.8 (d,  $J = 9.3$  Hz, isomère Z), -63.47 (dd,  $J = 6.8, 2.2$  Hz, isomère E).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$ (ppm) = 7.92 – 7.67 (m, 3H, isomères Z + E), 7.56 (d,  $J = 16.2$  Hz, isomère E), 7.51 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, isomère Z), 7.27 (d,  $J = 16.2$  Hz, isomère E), 7.26 (s, 1H, isomère Z), 7.17 (dd,  $J = 8.9, 2.8$  Hz, 1H, isomères Z + E), 7.13 (s, 1H, isomères Z + E), 7.03 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H, isomère Z), 6.27 (dq,  $J = 16.2, 6.6$  Hz, isomère E), 5.79 (dq,  $J = 12.6, 9.2$  Hz, 1H, isomère Z), 3.93 (s, 3H, isomères Z + E).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ) (isomère majoritaire Z) :  $\delta$ (ppm) = 158.8, 139.9 (q,  $J = 6$  Hz), 134.9, 130.2, 129.3 (q,  $J = 2$  Hz), 129.0, 128.5, 126.9, 126.8 (q,  $J = 3$  Hz), 123.2 (q,  $J = 271$  Hz,  $CF_3$ ), 119.5, 117.3 (q,  $J = 35$  Hz), 105.8, 55.5.

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ) (isomère minoritaire E) :  $\delta$ (ppm) = 158.9, 138.0 (q,  $J = 7$  Hz), 135.6, 130.1, 128.9, 128.8, 127.7, 123.9, 122.7 (q,  $J = 269$  Hz,  $CF_3$ ), 119.7, 115.0 (q,  $J = 34$  Hz), 106.1, 55.5.

**HRMS** (TOF-ASAP+) m/z:  $[M+H]^+$  calculé pour ( $C_{14}H_{12}F_3O$ ) 253.0840; trouvé 253.0835.

**4.5.5.1 Expériences de quench de luminescence**

**Procédure générale :** Une solution est préparée par dissolution de la Rhodamine B **4.11** (25  $\mu\text{mol}$ ) dans 10 mL de dichlorométhane. 0.1 mL de cette solution est ensuite dilué avec du dichlorométhane (9.9 mL) pour obtenir une solution **A** à  $2.5 \cdot 10^{-5}$  M. Une solution **B** est préparée par dissolution de l'ester de Hantzsch (30  $\mu\text{mol}$ ) dans 10 mL de dichlorométhane ( $[B] = 3 \cdot 10^{-3}$  M). Une solution **C** est préparée par dissolution du sulfilimino iminium **4.73a** (30  $\mu\text{mol}$ ) dans 10 mL de dichlorométhane ( $[C] = 3 \cdot 10^{-3}$  M). Enfin, une solution **D** est préparée par dissolution de l'alcène **4.105a** (30  $\mu\text{mol}$ ) dans 10 mL de dichlorométhane ( $[D] = 3 \cdot 10^{-3}$  M). Pour chaque expérience, les échantillons sont préparés dans le noir. Une cuve en quartz est remplie avec 0.3 mL de la solution de photocatalyseur **A**, de la solution de quencher **B** ou **C** ou **D** (0 mL, 0.2 mL, 0.4 mL, 0.6 mL, 0.8 mL et 1 mL) et du dichlorométhane (2.7 mL, 2.3 mL, 2.1 mL, 1.9 mL, 1.7 mL) afin d'obtenir un volume total de solution de 3 mL. Les concentrations finales sont  $2.5 \cdot 10^{-6}$  M de rhodamine B **4.11** et  $[quencher] = 2 \cdot 10^{-4}$  M,  $4 \cdot 10^{-4}$  M,  $6 \cdot 10^{-4}$  M,  $8 \cdot 10^{-4}$  M,  $1 \cdot 10^{-3}$  M. Pour chaque échantillon, les spectres d'émission ont été enregistrés entre 530 nm et 700 nm (excitation à 525 nm).





## 5 Conclusion générale

Une partie de mes travaux de thèse a été consacrée à la montée en échelle de la synthèse des sulfoximines et sulfilimino iminiums perfluorés. Des études par calorimétrie différentielle à balayage de chaque composé et des milieux réactionnels ont été réalisées afin de permettre une préparation sûre et optimale de 33 g de *S*-phényl-*S*-trifluorométhyle sulfoximine et de 40 g de sulfilimino iminium trifluorométhylé (Figure 5.1).

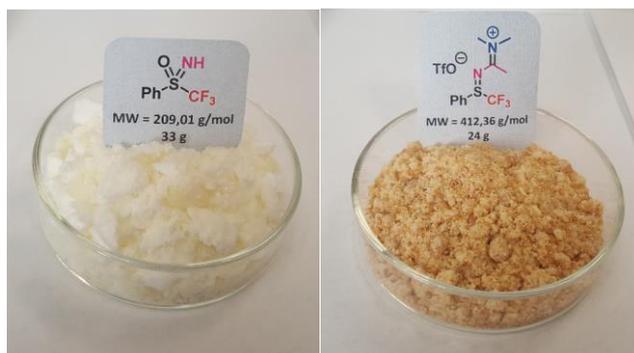


Figure 5.1 : Synthèse multi-grammes de sulfoximines et sulfilimino iminiums

Nous avons également développé une synthèse monotope de sulfoximines fluorées à partir du sulfure correspondant. Ces conditions douces permettent la synthèse de sulfoximines aryliques et aliphatiques portant une grande variété de chaînes fluorées (Schéma 5.1).

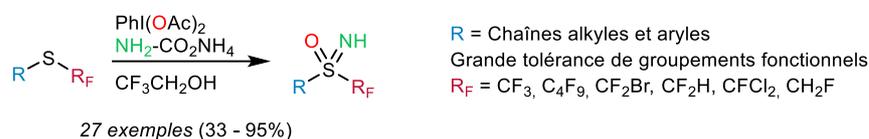


Schéma 5.1 : Synthèse monotope de sulfoximines perfluorées

Nous avons ensuite tourné notre attention vers la synthèse de sulfoximines hautement fonctionnalisées en s'appuyant sur des couplages pallado-catalysés de type Suzuki ou Sonogashira. Ce dernier mène à une plateforme permettant l'accès à des analogues de 1,2-benzothiazines et de 1,2-benzoisothiazoles, composés d'intérêt en chimie médicinale, *via* une hydroamination régiosélective. Des calculs DFT ont permis d'expliquer la régiosélectivité de la cyclisation (Schéma 5.2).

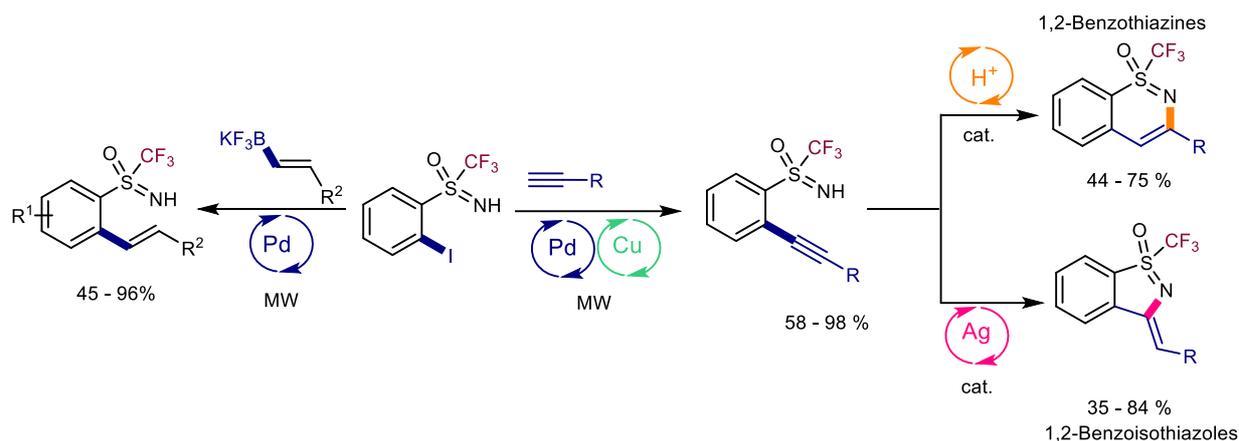


Schéma 5.2 : Synthèse de sulfoximines hautement fonctionnalisées

Enfin, de nouvelles applications des sulfilimino iminiums en tant que source de radicaux perfluorés ont également été étudiées. En effet, le développement de nouvelles méthodes de synthèse plus respectueuses de l'environnement est devenu un défi majeur des scientifiques et l'utilisation de la lumière en tant que source non-polluante, abondante et renouvelable d'énergie pour les transformations chimiques est devenue essentielle. L'émergence de la catalyse photoredox a permis le développement d'un large panel de nouvelles méthodologies synthétiques, tolérantes vis-à-vis de nombreux groupes fonctionnels, en se basant sur la conversion de la lumière visible en énergie chimique. Dans ce contexte, nous avons découvert que les sulfilimino iminiums perfluorés peuvent être impliqués dans une méthode efficace et totalement inexplorée de perfluoroalkylation allylique d'alcènes activés ou non. De plus, il est apparu qu'en présence d'une source d'hydrogène radicalaire et d'un photocatalyseur organique, les sulfilimino iminiums permettent l'hydroperfluoroalkylation d'alcènes et d'alcynes (Schéma 5.3).

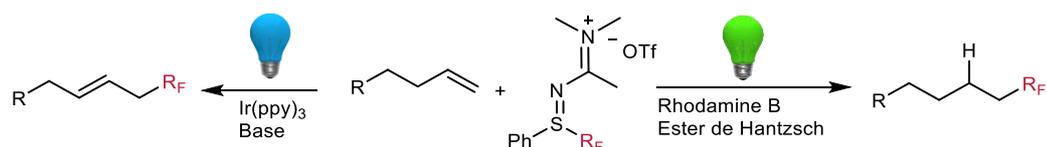


Schéma 5.3 : Réactions de perfluoroalkylation par catalyse photoredox

## 6 Références

- [1] D.O'Hagan, D. B. Harper, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127.
- [2] a) R.E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow (Eds.), *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, Plenum, New-York, **1994**.  
b) T. Hiyama, *Organofluorine Compounds, Chemistry and Applications*, Springer, Berlin, **2000**.  
c) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Chimie bioorganique et médicinale du fluor*, EDP Sciences/CNRS Editions, Paris, **2005**.  
d) D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308.
- [3] H. Groult, F. R. Leroux, A. Tressaud (Eds.), *Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds*, Elsevier **2016**.
- [4] P. Kirsch, *Modern fluoroorganic Chemistry, Synthesis, Reactivity, Application*, Wiley-VCH, Darmstadt, **2004**.
- [5] T. Nakajima, *Fluorine-carbon and fluoride-carbon materials*, Marcel Dekker, Inc, **1995**.
- [6] D. P. Curran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1174.
- [7] T. Nakajima, H. Groult, *Fluorinated Materials for Energy Conversion*, Elsevier **2005**.
- [8] M. Bremer, P. Kirsch, M. Klasen-Memmer, K. Tarumi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8880.
- [9] a) O. A. Tomashenko, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475.  
b) T. Besset, C. Schneider, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5048.  
c) E. Merino, C. Nevado, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6598.  
d) C. Alonso, E. M. de Marigorta, G. Rubiales, F. Palacios, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1847.
- [10] a) X.-H. Xu, K. Matsuzaki, N. Shibata, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 731.  
b) H. Chachignon, D. Cahard, *Chin. J. Chem.* **2016**, *34*, 445.  
c) H. Zheng, Y. Huang, Z. Weng, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1397.  
d) S. Barata-Vallejo, S. Bonesi, A. Postigo, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7150.  
e) A.-L. Barthelemy, G. Dagousset, E. Magnier, *Synthesis* **2018**, *50*, 4765.
- [11] a) M. Aufiero, T. Sperger, A. S.-K. Tsang, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10322.  
b) A. B. Durr, H. C. Fisher, I. Kalvet, K.-N. Truong, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13431.  
c) C. Ghiazza, M. Ndiaye, A. Hamdi, A. Tlili, T. Billard, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6521.  
d) C. Ghiazza, L. Khrouz, C. Monnereau, T. Billard, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9909.  
e) C. Ghiazza, V. Debrauwer, C. Monnereau, L. Khrouz, M. Mebedielle, T. Billard, A. Tlili, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11781.



- [12] a) A. Tlili, F. Toulgoat, T. Billard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11726.  
 b) T. Besset, P. Jubault, X. Pannecoucke, T. Poisson *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1004.  
 c) S. Guo, F. Cong, R. Guo, L. Wang, P. Tang, *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 546.  
 d) B. J. Jelier, P. F. Tripet, E. Pietrasiak, I. Franzoni, G. Jeschke, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13784.
- [13] S. Barata-Vallejo, B. Lantano, A. Postigo, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16806.
- [14] I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2195.
- [15] G. K. S. Prakash, F. Wang, N. Shao, T. Mathew, G. Rasul, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 393.
- [16] *Pour des revues sur le sujet :*  
 a) G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757.  
 b) B. R. Lagnlois, T. Billard, S. Roussel, *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 173. c) X. Liu, C. Xu, M. Wang, Q. Liu, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 683.
- [17] T. Shono, M. Ishifune, T. Okada, S. Kashimura, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2.
- [18] a) B. Folléas, I. Marek, J. F. Normant, L. S. Jalmes, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2973.  
 b) B. Folléas, I. Marek, J. F. Normant, L. S. Jalmes, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 275.
- [19] S. Large, N. Roques, B. R. Langlois, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8848.
- [20] G. K. S. Prakash, P. V. Jog, P. T. D. Batamack, G. A. Olah, *Science* **2012**, *338*, 1324.
- [21] A. Zanardi, M. A. Novikov, E. Martin, J. Benet-Buchholz, V. V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20901.
- [22] Exemples de réactivités des complexes  $\text{CuCF}_3$  :  
 a) P. Novak, A. Lishchynskiy, V. V. Grushin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7767.  
 b) L. He, G. C. Tsui, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2800.  
 c) J. Morstein, H. Hou, C. Cheng, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8054.  
 d) X. Yang, L. He, G. C. Tsui, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2446.  
 e) A. L. Mudarra, S. Martinez de Salinas, M. H. Pérez-Temprano, *Synthesis* **2019**, *51*, 2809.  
 f) Q. Ma, G. C. Tsui, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 27.
- [23] a) Y. Zeng, L. Zhang, Y. Zhao, C. Ni, J. Zhao, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2955.  
 b) X. Wang, Y. Xu, F. Mo, G. Ji, D. Qiu, J. Feng, Y. Ye, S. Zhang, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10330.  
 c) J.-X. Xiang, Y. Ouyang, X.-H. Xu, F.-L. Qing, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 10320.
- [24] A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8950.
- [25] N. Shibata, A. Matsnev, D. Cahard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, DOI : 10.3762/bjoc.6.65.
- [26] P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579.
- [27] J. Charpentier, N. Fruh, A. Togni, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650.
- [28] L. M. Yagupol'skii, N. V. Kontradenko, G. N. Timofeeva, *J. Org. Chem. USSR* **1984**, *20*, 103.
- [29] a) T. Umemoto, S. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3579.  
 b) T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156.
- [30] J. J. Yang, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2656.



- [31] a) E. Magnier, J.-C. Blazejewski, M. Tordeux, C. Wakselman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1279  
 b) Y. Macé, B. Raymondeau, C. Pradet, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1390
- [32] A. Mastnev, S. Noritake, Y. Nomura, E. Tokunaga, S. Nakamura, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 572.
- [33] a) C. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2014**; *12*, 6580  
 b) T. Umemoto, B. Zhang, T. Zhu, X. Zhou, P. Zhang, S. Hu, Y. Li, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7708.
- [34] S. Verhoog, C. W. Kee, Y. Wang, T. Khotavivattana, T. C. Wilson, V. Kersemans, S. Smart, M. Tredwell, B. G. Davis, V. Gouverneur, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1572.
- [35] Y. Liu, X. Shao, P. Zhang, L. Lu, Q. Shen, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2752.
- [36] K. Adachi, S. Ishihara, *Japan Tokkyo Kokai* **2005**, 145917.
- [37] S. Noritake, N. Shibata, S; Nakamura, T. Toru, M. Shiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *20*, 3465.
- [38] W. Zang, F. Wang, J. Hu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2109.
- [39] G. K. S. Prakash, Z. Zhang, F. Wang, C. Ni, G. A. Olah, . *Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 792.
- [40] Y. Nomura, E. Tokunaga, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1885.
- [41] C. Urban, F. Cadoret, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4862.
- [42] B. Pégot, C. Urban, A. Bourne, T. N. Le, S. Bouvet, J. Marrot, P. Diter, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3069.
- [43] a) X. Shen, W. Zhan, C. Ni, Y. Gu, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16999.  
 b) X. Shen, W. Miao, C. Ni, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 775.  
 c) X. Shen, Q. Liu, T. Luo, J. Hu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6795.
- [44] a) M. Reggelin, C. Zur, *Synthesis* **2000**, 1.  
 b) C. R. Johnson, *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 341.  
 c) S. G. Pyne, *Sulfur Rep.* **1999**, *21*, 281.
- [45] a) A. J. Cooper, R. A. Stephani, A. Meister, *J. Biol. Chem.* **1976**, *251*, 6674.  
 b) H. H. Bailey, *Chem.- Biol. Interact.* **1998**, *239*, 111.
- [46] a) R. D. White, R. Norton, J. S. Bus, *Toxicol. Lett.* **1984**, *23*, 25.  
 b) J. S. Lewis-Wambi, H. R. Kim, C. Wambi, R. Patel, J. R. Pyle, A. J. Klein-Szanto, V. C. Jordan, *Breast Cancer Res.* **2008**, *10*, DOI : 10.1186/bcr2208.  
 c) A. Ongaro, A. Pellati, M. De Mattei, F. De Terlizzi, C. R. Rossi, L. G. Campana, *Anti-Cancer Drugs* **2015**, *26*, 284.
- [47] a) U. Lucking, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9399.  
 b) J. A. Sirvent, U. Lucking, *ChemMedChem* **2017**, *12*, 487.  
 c) M. Frings, C. Bolm, A. Blum, C. Gnamm, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *126*, 225.  
 d) C. M. M. Hendricks, J. Hartkamp, S. Wiezorek, A.-D. Steinkamp, G. Rossetti, B. Luscher, C. Bolm, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 2659.



- [48] a) A. Jeanguenat, *Pest. Manag. Sci.* **2013**, *69*, 7.  
 b) G. B. Watson, M. R. Loso, J. M. Babcock, J. M. Hasler, T. J. Letherer, C. D. Young, Y. Zhu, J. E. Casida, T. C. Sparks, *Insect biochemistry and molecular biology* **2011**, *41*, 432.  
 c) M. R. Loso, Z. Benko, A. Buysse, T. C. Johnson, B. M. Nugent, R. B. Rogers, T. C. Sparks, N. X. Wang, G. B. Watson, Y. Zhu, *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 378.
- [49] C. Bolm, D. Muller, C. Dalhoff, C. P. R. Hackenberger, E. Weinhold, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3207.
- [50] a) R. R. Reddy, H.-J. Gais, C.-W. Woo, G. Raabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10427.  
 b) D. Craig, F. Grellepois, A. J. P. White, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6827.  
 c) M. R. Yadav, R. K. Rit, A. K. Sahoo, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5541.
- [51] a) J. Sedelmeier, T. Hammerer, C. Bolm, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 917.  
 b) S.-M. Lu, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1101.  
 c) M. Frings, C. Bolm, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4085.  
 d) M. Frings, I. Thomé, C. Bolm, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1443.
- [52] a) V. Bizet, R. Kowalczyk, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2426.  
 b) X. Shen, J. Hu, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4437.  
 c) A.-L. Barthelemy, E. Magnier, *C. R. Chimie* **2018**, *21*, 711.
- [53] a) V. N. Boiko, N. V. Kirii, L.M. Yagupol'skii, *J. Fluorine Chem.* **1994**, *67*, 119.  
 b) F. Terrier, E. Magnier, E. Kizilian, C. Wakselman, E. Buncel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5563.
- [54] C. Rouxel, C. Le Droumaguet, Y. Macé, S. Clift, O. Mongin, E. Magnier, M. Blanchard-Desce, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12487.
- [55] P. Kirsch, M. Lenges, D. Kuehne, K.-P. Wanczek, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 797.
- [56] a) M. Kahraman, S. Sinishtaj, P. M. Dolan, T. W. Kensler, S. Peleg, U. Saha, S. S. Chuang, G. Berstein, B. Korczak, G. H. Posner, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6854.  
 b) M. Haerter, H. Beck, P. Ellinghaus, K. Berhoerster, S. Greschat, K.-H. Thierauch, F. Suessmeier, *German Patent, WO 2010054764*, **2010**.
- [57] N. Nishimura, M. H. Norman, L. Liu, K. C. Yang, K. S. Ashton, M. D. Bartberger, S. Chmait, J. Chen, R. Cupples, C. Fotsch, J. Helmering, S. R. Jordan, R. K. Kunz, L. D. Pennington, S. F. Poon, A. Siegmund, G. Sivits, D. J. Lloyd, C. Hale, D. J. St. Jean, Jr., *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3094.
- [58] T.-N. Le, P. Diter, B. Pégot, C. Bournaud, M. Toffano, R. Guillot, G. Vo-Thanh, Y. Yagupol'skii, E. Magnier, *J. Fluorine Chem.* **2015**, *179*, 179.
- [59] D. T. Sauer, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 238.
- [60] a) N.V. Kondratenko, O.A. Radchenko, L.M. Yagupol'skii, *Zh. Org. Khim.* **1984**, *20*, 2250.  
 b) L. M. Yagupol'skii, *J. Fluorine Chem.* **1987**, *36*, 1.
- [61] E. Magnier, C. Wakselman, *Synthesis* **2003**, *4*, 565.
- [62] G. K. S. Prakash, Z. Zhang, F. Wang, C. Ni, G. A. Olah, *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 792.
- [63] W. Zhang, F. Wang, J. Hu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2109.
- [64] R. Kowalczyk, A. J. F. Edmunds, R. G. Hall, C. Bolm, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 768.



- [65] Y. Macé, C. Urban, C. Pradet, J. Marrot, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem* **2009**, 3150.
- [66] C. Wakselman, M. Tordeux, C. Freslon, L. Saint-Jalmes, *Synthesis* **2001**, 4, 550.
- [67] V. Bizet, C. M. M. Hendricks, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 3378.
- [68] a) H. R. Bentley, J. K. Whitehead, *J. Chem. Soc.* **1952**, 1572.  
 b) C. R. Johnson, M. Haake, C. W. Schroeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 6594.  
 c) P. Stoss, G. Satzinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 76.  
 d) C. R. Johnson, C. W. Schroeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7418.  
 e) R. H. Rynbrandt, D. P. Balgoyen, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1824.  
 f) J. Brandt, H.-J. Gais, *Tetrahedron: Assymetry* **1997**, 8, 909.
- [69] J. Wang, J. Zhang, K. Miao, H. Yun, H. C. Shen, W. Zhao, C. Liang, *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 333.
- [70] a) Y. Tamura, K. Sumoto, J. Minamikawa, M. Ikeda, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4137.  
 b) Y. Tamura, J. Minamikawa, K. Sumoto, S. Fujii, M. Ikeda, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1239.  
 c) C. R. Johnson, R. A. Kirchhoff, H. G. Corkins, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2458.  
 d) S. Allenmark, S. Claeson, C. Lowendahl, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 361.
- [71] J. Miao, N. G. J. Richards, H. Ge, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 9687.
- [72] M. Zenzola, R. Doran, L. Degennaro, R. Luisi, J. A. Bull, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 7203.
- [73] H. Yu, Z. Li, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 324.
- [74] A. Tota, M. Zendola, S. J. Chawner, S. St John-Campbell, C. Carlucci, G. Romanazzi, L. Degennaro, J. A. Bull, R. Luisi, *Chem. Comm.* **2017**, 53, 348.
- [75] J.-F. Lohier, T. Glachet, H. Marzag, A.-C. Gaumont, V. Reboul, *Chem. Comm.* **2017**, 53, 2064.
- [76] L. Degennaro, A. Tota, S. De Angelis, M. Andresini, C. Cardellicchio, M. A. Capozzi, G. Romanazzi, R. Luisi, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6486.
- [77] Y. Xie, B. Zhou, S. Zhou, S. Zhou, W. Wei, J. Liu, Y. Zhan, D. Cheng, M. Chen, Y. Li, B. Wang, X.-s. Xue, Z. Li, *ChemistrySelect* **2017**, 2, 1620.
- [78] B. Verbelen, E. Siemes, A. Ehnbohm, C. Räuber, K. Rissanen, D. Wöll, C. Bolm, *Org. Lett.* **2019**, 21, 4293.
- [79] S. Izquierdo, S. Essafi, I. del Rosal, P. Vidossich, R. Pleixats, A. Vallribera, G. Ujaque, A. Lledos, A. Shafir, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 12747.
- [80] I. Colomer, C. Batchelor-McAuley, B. Odell, T. J. Donohoe, R. G. Compton, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 8855.
- [81] N. Zientek, C. Laurain, K. Meyer, A. Paul, D. Engel, A. Guthausen, M. Kraume, M. Maiwald, *Magn. Reson. Chem.* **2016**, 54, 513.
- [82] T. Yoshimura, E. Tsukurimichi, H. Kita, H. Fujii, C. Shimasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 1764.
- [83] L. V. Papp, A. Holmgren, K. K. Khanna, *Antioxid. Redox. Signaling* **2010**, 12, 793.



- [84] Pour un aperçu général voir :
- a) A. Krief, L. Hevesi, *Organoselenium Chemistry I. Functional Group Transformations*, Springer, Berlin, **1988**.
  - b) G. Fragale, S. Häuptli, M. Leuenberger, T. Wirth, in *New Aspects in Bioorganic Chemistry* (Eds. : U. Diederichsen, T. K. Lindhorst, L. Wessjohann, B. Westermann), VCH, Weinheim, **1999**.
  - c) N. Metanis, J. Beld, D. Hilvert, *Patai's Chemistry of Functional Groups*, Wiley, Hoboken, **2011**.
- [85] Exemples sélectionnés :
- a) R. Naithani, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2008**, *8*, 657.
  - b) M. C. Ledesma, B. Jung-Hynes, T. L. Schmit, R. Kumar, H. Mukhtar, N. Ahmad, *Mol. Med.* **2011**, *17*, 134.
  - c) M. P. Rayman, *Proc. Nutr. Soc.* **2005**, *64*, 527.
- [86] Exemples récents sélectionnés :
- a) M. Aufiero, T. Sperger, A. S.-K. Tsang, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10322.
  - b) C. Ghiazza, V. Debrauwer, C. Monnereau, L. Khrouz, M. Médebielle, T. Billard, A. Tlili, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11781.
  - c) C. Ghiazza, L. Khrouz, C. Monnereau, T. Billard, A. Tlili, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9909.
  - d) T. Dong, J. He, Z.-H. Li, C.-P. Zhang, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6*, 1327.
  - e) C. Ghiazza, A. Kataria, A. Tlili, F. Toulgoat, T. Billard, *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 675.
- [87] a) N. Ya. Derkach, T. V. Lyapina, N. A. Pasmurtsvea, *Zh. Org. Khim.*, **1974**, *10*, 807.  
b) N. Ya. Derkach, N. A. Pasmurtsvea, E. S. Levchenko, *Zh. Obshch. Khim.*, **1972**, 42.
- [88] N. Ya. Derkach, G. G. Barashenkov, E. I. Slyusarenko, *Zh. Org. Khim.*, **1982**, *18*, 70.
- [89] T. Shimizu, K. Mitsuya, K. Hirabayashi, N. Kamigata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 375.
- [90] T.-N. Le, P. Diter, B. Pégot, C. Bournaud, M. Toffano, R. Guillot, G. Vo-Thanh, E. Magnier, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5102.
- [91] Y. Macé, B. Pégot, R. Guillot, C. Bournaud, M. Toffano, G. Vo-Thanh, E. Magnier, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7575.
- [92] E. Anselmi, T.-N. Le, S. Bouvet, P. Diter, B. Pégot, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4423.



[93] Quelques exemples sélectionnés :

- a) G. Engelhardt, D. Homma, K. Schlegel, R. Utzmann, C. Schnitzler, *Inflamm. Res.* **1995**, 44, 423.
- b) P. Luger, K. Daneck, W. Engel, G. Tummlitz, K. Wagner, *Eur. J. Pharm.* **1996**, 4, 175.
- c) G. J. Wells, M. Tao, K. A. Josef and R. Bihovski J., *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3488.
- d) C. T. Supuran, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2008**, 7, 168.
- e) I. V. Ukrainets, L. A. Petrushova, S. P. Dzyubenko, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2013**, 46, 1378.
- f) C. Patel, J. P. Bassin, M. Scott, J. Flye, A. P. Hunter, L. Martin, M. Goyal, *Molecules* **2016**, 21, 861.

[94] Exemples sélectionnés :

- a) J. A. Skorcz, J. T. Suh and C. I. Judd, US 3704299, **1972** et US 3725426, **1973**.
  - b) M. A. Collins, V. A. Mackner, J. E. Wrobel, J. P. Edwards, T. K. Jones, C. M. Tegley and L. Zhi, US 6339098, **2002**.
  - c) H. Sommermeyer, R. Schreiber, J. M. Greuel, J. de Vry, T. Glaser, *Eur. J. Pharm.* **1993**, 240, 29.
  - d) M. Varga, Z. Kapui, S. Bátori, L. T. Nagy, L. Vasvári-Debreczy, E. Mikus, K. Urbán-Szabó and P. Arányi, *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, 38, 421.
- [95] A. Garimallaprabhakaran, X. Hong, M. Harmata, *Arkivoc* **2012**, 6, 119.
- [96] W. Dong, K. Parthasarathy, Y. Cheng, F. Pan, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 15732.
- [97] R. K. Chinnagolla, A. Vijeta, M. Jeganmohan, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 12992.
- [98] Y. Cheng, W. Dong, K. Parthasarathy, C. Bolm, *Org. Lett.* **2017**, 19, 726.
- [99] H. Zhou, W. Chen, Z. Chen, *Org. Lett.* **2018**, 20, 2590.
- [100] M. Catellani, F. Frignani, A. Rangoni, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 119.
- [101] Y.-N. Ma, C.-Y. Guo, Q. Zhao, J. Zhang, X. Chen, *Green. Chem.* **2018**, 20, 2953.
- [102] M. Harmata, K.-o. Rayanil, M. G. Gomes, P. Zheng, N L. Calkins, S.-Y. Kim, Y. Fan, V. Bumbu, D. R. Lee, S. Wacharasindhu, X. Hong, *Org. Lett.* **2005**, 7, 143
- [103] W. Dong, L. Wang, K. Parthasarathy, F. Pan, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11573.
- [104] V. Hanchate, N. Muniraj, K. R. Prabhu, *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 8248.
- [105] D.-G. Yu, F. de Azambuja, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2754.
- [106] Y. Cheng, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 12349.
- [107] a) Y. Sun, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 15539.
- b) M. Brauns, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 8902.
- [108] B. Shen, B. Wan, X. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 15538.
- [109] G. H. Ko, J.-Y. Son, H. Kim, C. Maeng, Y. Baek, B. Seo, K. Um, P. H. Lee, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3362.
- [110] W. H. Jeon, J.-Y. Son, J. E. Kim, P. H. Lee, *Org. Lett.* **2016**, 18, 3498.
- [111] Y. N. Aher, D. M. Lade, A. B. Pawar, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 6288.
- [112] H. Xie, J. Lan, J. Gui, F. Chen, H. Jiang, W. Zeng, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 3534.
- [113] J. Wen, D. P. Tiwari, C. Bolm, *Org. Lett.* **2017**, 19, 1706.
- [114] P. Stoss, G. Satzinger, *Chem. Ber.* **1975**, 108, 3855.
- [115] J. R. Beck, J. A. Yahner, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2052.



- [116] E. A. Serebryakov, S. G. Zlotin, *Russ. Chem. Bull.* **2002**, *51*, 1549.
- [117] P. Lamers, L. Buglioni, S. Koschmieder, N. Chatain, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3649.
- [118] Y. Li, L. Dong, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9983.
- [119] K. Parthasarathy, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4896.
- [120] H. C. Englert, U. Gerlach, H. Goegelein, J. Hartung, H. Heitsch, D. Mania, S. Scheidler, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1085.
- [121] a) S. Darses, G. Michaud, J.-P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875. b) G. A. Molander, B. W. Katona, F. Machrouhi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8416.
- [122] A. Szadkowska, K. Żukowska, A. E. Pazio, K. Woźniak, R. Kadyrov, K. Grela, *Organometallics* **2011**, *30*, 1130.
- [123] a) A. H. Hoveyda, A. R. Zhugralin, *Nature* **2007**, *450*, 243.  
b) A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360.
- [124] a) H. Clavier, F. Caijo, E. Borré, D. Rix, F. Boeda, S. P. Nolan, M. Mauduit, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4254.  
b) D. J. Nelson, P. Queval, M. Rouen, M. Magrez, L. Toupet, F. Caijo, E. Borré, I. Laurent, C. Crévisy, O. Baslé, M. Mauduit, J. M. Percy, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 259.  
c) A. Doppiu, F. Caijo, F. Tripoteau, S. Bompard, C. Crévisy, M. Mauduit, *Top. Catal.* **2014**, *57*, 1351.
- [125] T. Wang, Y.-N. Wang, R. Wang, X.-S. Wang, *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2449.
- [126] H. Huang, H. Liu, H. Jiang, K. Chen, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6037.
- [127] S. Urgaonkar, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5752.
- [128] D. K. Barange, T. C. Nishad, N. K. Swamy, V. Bandameedi, D. Kumar, B. R. Sreekanth, K. Vyas, M. Pal, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8547.
- [129] B. M. Rao, J. S. Yadav, B. Sridhar, B. V. S. Reddy, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 5163.
- [130] D. Rambabu, P. V. N. S. Murthy, K. R. S. Prasad, A. Kandale, G. S. Deora, M. V. B. Rao, M. Pal, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6577.
- [131] S. Debnath, S. Mondal, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3940.
- [132] T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795.
- [133] M. Li, Y. Wang, X.-S. Xue, J.-P. Cheng, *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 235.
- [134] M. Daniel, G. Dagousset, P. Diter, P.-A. Klein, B. Tuccio, A.-M. Goncalves, G. Masson, E. Magnier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3997.
- [135] a) V. Levacher, B. L. Eriksen, M. Begtrup, G. Dupas, G. Quéguiner, J. Duflos, J. Bourguignon, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1665.  
b) S. Gaillard, C. Papamicaël, G. Dupas, F. Marsais, V. Levacher, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8138.
- [136] a) S. D. Friis, T. Skrydstrup, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4296. b) H. P. Collin, W. J. Reis, D. U. Nielsen, A. T. Lindhardt, M. S. Valle, R. P. Freitas, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5775.
- [137] Voir références : 95-96, 102-112, 117-118 pour quelques exemples.
- [138] a) M. A. Ischay, M. E. Anzovino, J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886.  
b) D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77.



- [139] a) T. Koike, M. Akita, *Top. Catal.* **2014**, *57*, 967.  
 b) H. Egami, M. Sodeoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8294.  
 c) M.-Y. Cao, X. Ren, Z. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3732.  
 d) S. Barata-Vallejo, S. M. Bonesi, A. Postigo, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11153.  
 e) C. Alonso, E. Martínez de Marigorta, G. Rubiales, F. Palacios, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1847.  
 f) T. Chatterjee, N. Iqbal, Y. You, E. J. Cho, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *46*, 2284.  
 g) A. Lemos, C. Lemaire, A. Luxen, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1500.
- [140] *Si le lecteur désire en savoir plus sur le sujet* : G. Dagousset, A. Carboni, G. Masson, E. Magnier, *Visible Light-induced (Per)fluoroalkylation by photoredox catalysis dans Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds*, p. 389, H. Groult, F. R. Leroux, A. Tressaud (Eds.), Elsevier 2016.
- [141] N. Iqbal, S. Choi, E. Kim, E. J. Cho, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11383.
- [142] W. J. Choi, S. Choi, K. Ohkubo, S. Fukuzumi, E. J. Cho, Y. You, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1454.
- [143] R. Tomita, Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1099.
- [144] Q.-Y. Lin, X.-H. Xu, F.-L. Qing, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10434.
- [145] N. J. W. Straathof, S. E. Cramer, V. Hessel, T. Noël, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15549.
- [146] X. Yang, G. C. Tsui, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1521.
- [147] a) A. Dömling dans *Multicomponent Reactions* (J. Zhu, H. Bienayme) Wiley-VCH, Weinheim **2005**, p. 76.  
 b) A. Dömling, W. Wang, K. Wang, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083.
- [148] a) J. D. Nguyen, J. W. Tucker, M. D. Konieczynska, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4160.  
 b) C.-J. Wallentin, J. D. Nguyen, P. Finkbeiner, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8875.
- [149] S. H. Oh, Y. R. Malpani, N. Ha, Y.-S. Jung, S. B. Han, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1310.
- [150] D. B. Bagal, G. Kachkovskiy, M. Knorn, T. Rawner, B. M. Bhanage, O. Reiser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6999.
- [151] X.-J. Tang, W. R. Dolbier, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4246.
- [152] A. Carboni, G. Dagousset, E. Magnier, G. Masson, *Synthesis* **2015**, *47*, 2439.
- [153] P. Xu, J. Xie, Q. Xue, C. Pan, Y. Cheng, C. Zhu, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14039.
- [154] F. Gao, C. Yang, G.-L. Gao, L. Zheng, W. Xia, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3478.
- [155] L. Zheng, C. Yang, Z. Xu, F. Gao, W. Xia, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5730.
- [156] *Si le lecteur est intéressé* : X. J. Tang, C. S. Thomason, W. R., Jr, Dolbier, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4594.
- [157] B. Sahoo, J.-L. Li, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11577.
- [158] S. Cai, Y. Tian, J. Zhang, Z. Liu, M. Lu, W. Weng, M. Huang, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4084.
- [159] A. Carboni, G. Dagousset, E. Magnier, G. Masson, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14197.
- [160] Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9567.
- [161] A. Carboni, G. Dagousset, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1240.
- [162] Y. Yasu, Y. Arai, R. Tomita, T. Koike, M. Akita, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 780.



- [163] N. Noto, T. Koike, M. Akita, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7064.
- [164] E. Kim, S. Choi, H. Kim, E. J. Cho, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6209.
- [165] L. Jarrige, A. Carboni, G. Dagousset, G. Levitre, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2906.
- [166] N. Noto, K. Miyazawa, T. Koike, M. Akita, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3710.
- [167] Q. Wei, J.-R. Chen, X.-Q. Hu, X.-C. Yang, B. Lu, W.-J. Xiao, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4464.
- [168] X. Zhou, G. Li, Z. Shao, K. Fang, H. Gao, Y. Li, Y. She, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 24.
- [169] R. Tomita, Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7144.
- [170] G. Levitre, G. Dagousset, E. Anselmi, B. Tuccio, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6005.
- [171] Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2136.
- [172] G. Dagousset, A. Carboni, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4340.
- [173] Y. Arai, R. Tomita, G. Ando, T. Koike, M. Akita, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1262.
- [174] Y. Nakayama, G. Ando, M. Abe, T. Koike, M. Akita, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6555.
- [175] N. Noto, T. Koike, M. Akita, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 4382.
- [176] C. Urban, Y. Macé, F. Cadoret, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2805.
- [177] S. Matsubara, M. Mitani, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5857.
- [178] L. Liu, X. Bao, H. Xiao, J. Li, F. Ye, C. Wang, Q. Cai, S. Fan, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 423.
- [179] J. Kim, J. M. Shreeve, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2728.
- [180] S. Mizuta, K. M. Engle, S. Verhoog, O. Galicia-Lopez, M. O'Duill, M. Médebielle, K. Wheelhouse, G. Rassias, A. L. Thompson, V. Gouverneur, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1250.
- [181] Z. He, M. Hu, T. Luo, L. Li, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11545.
- [182] B. M. Trost, H. Gholami, D. Zell, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 11446.
- [183] P. Chandu, K. G. Ghosh, D. Sureshkumar, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8771.
- [184] A. K. Yadav, A. K. Sharma, K. N. Singh, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6* 989.
- [185] J. Xu, Y. Fu, D.-F. Luo, Y.-Y. Jiang, B. Xiao, Z.-J. Liu, T.-J. Gong, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15300.
- [186] A. T. Parsons, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9120.
- [187] X. Wang, Y. Ye, S. Zhang, J. Feng, Y. Xu, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16410.
- [188] L. Chu, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2106.
- [189] R. Beniazza, F. Molton, C. Duboc, A. Tron, N. D. McClenaghan, D. Lastécouères, J.-M. Vincent, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9571.
- [190] S. Kawamura, M. Sodeoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8740.
- [191] S. Kawamura, C. J. Henderson, Y. Aoki, D. Sekine, S. Kobayashi, M. Sodeoka, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11276.
- [192] M. Asano, R. Tomita, T. Koike, M. Akita, *J. Fluorine Chem.* **2015**, *179*, 83.
- [193] K. P. Butin, A. N. Kashin, I. P. Beletskaya, L. S. German, V. R. Polishchuk, *J. Organomet. Chem.* **1970**, *25*, 11.
- [194] Y. Ji, D. A. DiRocco, C. M. Hong, M. K. Wismer, M. Reibarkh, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2156.



- [195] a) X.-J. Tang, Z. Zhang, W. R. Dolbier, Jr, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18961.  
b) C. Yu, N. Iqbal, S. Park, E. J. Cho, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12884.  
c) Q.-Y. Lin, X.-H. Xu, K. Zhang, F.-L. Qing, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1479.  
d) S. Sumino, M. Uno, T. Fukuyama, I. Ryu, M. Matsuura, A. Yamamoto, Y. Kishikawa, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5469.  
e) V. I. Supranovich, V. V. Levin, M. I. Struchkova, J. Hu, A. D. Dilman, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1637.  
f) C. F. Meyer, S. M. Hell, A. Misale, A. A. Trabanco, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8829.
- [196] S. Mizuta, S. Verhoog, K. M. Engle, T. Khotavivattana, M. O'Duill, K. Wheelhouse, G. Rassias, M. Médebielle, V. Gouverneur, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2505.
- [197] Q.-Y. Lin, X.-H. Xu, F.-L. Qing, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8740.
- [198] Y.-Y. Ren, X. Zheng, X. Zhang, *Synlett* **2018**, *29*, 1028.
- [199] T. Yajima, S. Shigenaga, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 138.
- [200] D. J. Wilger, N. J. Gesmundo, D. A. Nicewicz, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3160.
- [201] L. Zhu, L.-S. Wang, B. Li, B. Fu, C.-P. Zhang, W. Li, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6371.
- [202] W. Zhang, Z. Zou, Y. Wang, Y. Wang, Y. Liang, Z. Wu, Y. Zheng, Y. Pan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 624.
- [203] S. P. Pitre, C. D. McTiernan, H. Ismaili, J. C. Scaiano, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2530.
- [204] N. Iqbal, J. Jung, S. Park, E. J. Cho, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 539.
- [205] S. Park, J. M. Joo, E. J. Cho, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4093.
- [206] N. J. W. Straathof, T. Noël, *Accelerating Visible Light Photoredox Catalysis in Continuous Flow*, dans *Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry, First*, C. R. J. Stephenson, T. Yoon, D. W. C. MacMillan, Wiley-VCH, Weinheim **2018**.
- [207]  $\tau_0$  de la Rhodamine B : M. Savarese, A. Aliberti, I. De Santo, E. Battista, F. Causa, P. A. Netti, N. Rega, *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 7491.





**Titre :** Synthèse de sulfoximines perfluorées hautement fonctionnalisées et de sulfilimino iminiums. Etude de leur application dans de réactions de perfluoroalkylation par catalyse photoredox.

**Mots clés :** sulfoximines, fluor, catalyse photoredox

**Résumé :** L'atome de fluor est un élément essentiel de notre quotidien. Il est indispensable pour le développement des batteries, de la réfrigération (Fréon), des cristaux liquides qui constituent nos écrans de téléphone ou encore des matériaux (Téflon®). Mais c'est surtout dans les sciences du vivant que le fluor joue un rôle primordial. L'introduction d'un atome de fluor modifie les propriétés physico-chimiques d'une molécule, permettant ainsi de moduler et d'améliorer profondément son activité biologique. Son introduction dans les molécules organiques représente donc un défi majeur pour les chimistes, qui nécessite sans cesse le développement de nouveaux réactifs de fluoration et perfluoroalkylation.

Parmi ceux-ci, les sulfoximines perfluorées sont des réactifs de perfluoroalkylation électrophile, nucléophile ou radicalaire. De plus, les sulfoximines perfluorées possèdent des propriétés singulières ayant des applications en sciences des matériaux et du vivant.

Mes travaux de thèse s'inscrivent dans la volonté de notre laboratoire de mettre au point une nouvelle voie d'accès générale aux sulfoximines fluorées ainsi qu'à la synthèse de sulfoximines hautement fonctionnalisées. Ma thèse a également pour but l'étude des sulfilimino iminiums, dont la synthèse dérive de celle des sulfoximines et qui sont des réactifs très efficaces et polyvalents pour des réactions perfluoroalkylation par catalyse photoredox.

**Title :** Synthesis of highly functionalized perfluorinated sulfoximines and sulfilimino iminiums. Study of their use in visible light-induced perfluoroalkylation reactions.

**Keywords :** sulfoximines, fluorine, photoredox catalysis

**Abstract :** Fluorine atom is essential in our everyday life. It is necessary for the development of battery, refrigeration (Fréon), liquid crystals which constitute the screens of phones, or materials (Téflon®). But its main role is in life sciences. The introduction of a fluorine atom modifies the physical and chemical properties of organic molecules, allowing to modulate and to enhance their biological activities. Its introduction in organic molecules constitutes a key challenge for chemists, which necessitates continually the development of new reagents for fluoration or perfluoroalkylation reactions.

Among these, perfluorinated sulfoximines are electrophilic, nucleophilic or radical perfluoroalkylating reagents. Moreover, perfluorinated sulfoximines have peculiar properties with uses in material or life sciences. My PhD work falls within the project of our laboratory to develop a new general acces to perfluorinated sulfoximines and the synthesis of highly functionalized sulfoximines. My PhD work also deals with the synthesis of sulfilimino iminiums, derived from sulfoximines, which are efficient and versatile reagents for visible light-induced perfluoroalkylation reactions.