



HAL
open science

Réaction d'alcénylation d'halogénures d'alkyles et de carbo-alcénylation d'oléfines

Ahmed Chaambi

► **To cite this version:**

Ahmed Chaambi. Réaction d'alcénylation d'halogénures d'alkyles et de carbo-alcénylation d'oléfines. Chimie organique. Université de Bordeaux; Université de Carthage (Tunisie), 2018. Français. NNT : 2018BORD0292 . tel-02724898

HAL Id: tel-02724898

<https://theses.hal.science/tel-02724898>

Submitted on 2 Jun 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.

THÈSE EN COTUTELLE PRÉSENTÉE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE

**L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
ET DE L'UNIVERSITÉ DE CARTHAGE**

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

SPÉCIALITÉ : CHIMIE ORGANIQUE

Par Ahmed CHAAMBI

**REACTION D'ALCENYLATION D'HALOGENURES D'ALKYLES
ET DE CARBO-ALCENYLATION D'OLEFINES**

Sous la direction du Prof. Yannick LANDAIS

& du Prof. Raoudha ABDERRAHIM

Soutenue le 13 décembre 2018 à bordeaux

Membres du jury :

Stéphane PERRIO
Bassem JAMOSSI
Yves GENISSON

MdC, Université de Caen
Professeur, ISEFC, Tunis
Directeur de Recherche, Université
Paul Sabatier

Rapporteur
Rapporteur
Examineur

Jean-Marc VINCENT
Yannick LANDAIS
Raoudha ABDERRAHIM

Directeur de Recherche, CNRS
Professeur, Université de Bordeaux
Professeur, Université de Carthage

Examineur
Directeur de thèse
Co-directrice de thèse

NOUVELLES REACTIONS RADICALAIRES MULTICOMPOSANTS :

CARBO-ALCENYLATION D'OLEFINES

Résumé : L'objectif de ces travaux de thèse a consisté en le développement de nouveaux accepteurs radicalaires de type vinylsulfoxydes et vinylsulfoximines pour la mise en œuvre de processus multicomposants radicalaires. Ces réactions de carbo-alcénylation d'oléfines permettent l'accès à des substrats comportant plusieurs fonctionnalités utiles en synthèse organique et la formation de plusieurs liaisons carbone-carbone en un seul pot. L'absence de contrôle de la stéréochimie du centre asymétrique créé lors de la dernière étape élémentaire du processus multi-composants constitue l'un des derniers problèmes à résoudre dans cette méthodologie.

Nous avons étudié le développement de réactions multicomposants radicalaires impliquant des précurseurs vinylsulfoxydes et sulfoximines. Lors de ces processus, les produits de carbo-alcénylations d'oléfines ont été obtenus avec des rendements moyens à bons.

Nous avons développé en parallèle une méthode efficace pour l'alcénylation directe photocatalysée d'hétérocycles oxygénés par activation de liaisons C_{sp3}-H à l'aide d'une quantité catalytique de diarylcétone sous irradiation UV. Ce processus permet notamment un accès aisé aux dioxanes substitués par un groupement alcényle, avec un rendement élevé. Une approche énantiosélective de ce processus a également été réalisée.

Dans une dernière partie, nous avons développé une stratégie sans étain qui utilise le diphenyliodonium hexafluorophosphate pour réaliser la vinylation des halogénures d'alkyle dans des conditions radicalaires. Le diphenyliodonium hexafluorophosphate est donc considéré comme un substitut efficace de l'étain dans ce processus de radical libre.

Mots clés : Réactions multicomposants radicalaires, Carbo-alcénylation, Alcénylation, Vinylation, Chimie radicalaire sans étain, Sulfoxyde, Sulfoximine.

Abstract: The aim of this thesis was to develop new radical acceptors including vinylsulfoxides and vinylsulfoximines for the implementation of radical multicomponent processes. These carbo- alkenylation reactions of olefins allow access to substrates having several functionalities, which are useful in organic synthesis and the formation of several carbon-carbon bonds in a single pot. The lack of control of the stereochemistry of the stereogenic center, created during the last elementary stage of the multi-component process, is one of the key problems to be solved in this methodology.

We have studied the development of radical multicomponent reactions involving vinylsulfoxide and sulfoximine precursors. In these processes, the olefin carbo-alkenylation products were obtained in moderate to good yields. We have developed in parallel an efficient method for the direct photocatalyzed alkenylation of oxygenated heterocycles through the activation of a C_{sp3}-H bond, using a catalytic amount of a diarylketone under UV irradiation. This process provides an easy access to alkenyl-substituted dioxanes in high yield. An enantioselective version of this process was also studied.

In the final part, we developed a tin-free strategy that uses diphenyliodonium hexafluorophosphate to vinylate alkyl halides under free radical conditions. Diphenyliodonium hexafluorophosphate is therefore considered as an efficient tin surrogate in this free-radical process.

Keywords: Multicomponent radical reactions, Carbo-alkenylation, Alkenylation, Vinylation, Tin-free radical chemistry, Sulfoxide, Sulfoximine.

Remerciements

Cette thèse a été réalisée à l'institut des Sciences Moléculaires, Unité Mixte de Recherche CNRS UMR n° 5255, Université Bordeaux, sous la direction de M. le Prof. Yannick LANDAIS, qui m'a accueilli au sein de son équipe et a su me conduire sur la bonne voie. Je le remercie infiniment pour sa patience, pour sa présence dans les moments difficiles, pour ses conseils pertinents et pour sa confiance durant mes années d'études.

J'adresse plus particulièrement mes remerciements à Mme le Prof. Raoudha ABDERRAHIM qui m'a donné l'envie d'approfondir mes études. Merci infiniment pour votre gentillesse, humanité et disponibilité.

M. le Dr. Jean-Marc VINCENT (Directeur de recherche au CNRS à l'ISM), qui m'a fait honneur de présider le jury de cette thèse. Je lui adresse mes respectueux remerciements.

Je tiens à remercier M. Stéphane PERRIO, Professeur à l'Université de Caen et M. Bassem JAMOUSI, Professeur à l'Institut Supérieur de l'Éducation et de la Formation Continue ISEFC d'avoir accepté de juger ce travail en qualité de rapporteur ainsi que le Dr. Yves GENISSON directeur de recherches au CNRS d'avoir accepté de participer à ce jury.

Je remercie les techniciens du groupe, Muriel Berlande et Jonathan Lusseau pour leur disponibilité et leur aide précieuse. Avec bien sûr une pensée particulière pour Jojo pour sa bonne gestion du matériel et des produits ainsi que sa bonne humeur.

Je remercie Claire Mouche, Patricia Castel et Christelle Absalon pour les analyses de masses et Yannick chollet et Cybille Rossy pour les analyses RMN ainsi qu'Aline Lacoudre pour la détermination de structures par diffraction des rayons X.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Mme le Dr. Valérie DESVERGNES pour sa gentillesse et ses encouragements (*Je lui suis très reconnaissant notamment lors de mon séjour à l'hôpital*).

Je remercie également le Dr. Frédéric Robert pour ses conseils et son aide durant la thèse.

J'adresse plus particulièrement mes remerciements à M. le Prof. Mabrouk BOUGHDIRI pour son aide, son soutien et ses conseils avisés, je lui en suis très reconnaissant.

Je voudrais spécialement remercier le Dr. Benjamin Ovadia pour son aide, son soutien et ses excellents conseils en chimie radicalaire.

Je remercie tous les autres membres du groupe qui ont participé à rendre ces moments inoubliables : Dr. Paul, Dr. Anthony, Dr. Nitin, Dr. Suman, Dr. Haithem, Dr. Simon, Dr. Vincent, Dr. Govind, Dr. Shireen, Ashique, Iman, Claire, Quentin, et un immense merci également à Dr. Gulbin kurtay.

Je remercie particulièrement les amis extérieurs du labo. Abdessamad (merci pour ton amitié très chère), Samiha, Dr. Hosni et Dr. Ibtihel pour leurs aides précieuses, leur confiance et surtout leur soutien moral pendant ma thèse.

Enfin, j'adresse mes plus profonds remerciements à mes chers parents à qui je dédie ce manuscrit et à mes sœurs qui ont participé de loin ou de près à ma réussite, je vous aime tous.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE.....	11
CHAPITRE I : GENERALITES SUR LA CHIMIE RADICALAIRE.....	15
1. Les radicaux libres.....	17
1.1. Structure et stabilité des radicaux.....	17
1.1.1. Le radical libre.....	17
1.1.2. Configuration d'un radical libre.....	17
1.2. Stabilité des radicaux.....	18
1.2.1. Facteurs cinétiques.....	18
1.2.2. Facteurs thermodynamiques.....	20
1.3. Les réactions radicalaires par propagation de chaînes.....	21
1.3.1. Les différentes étapes des réactions en chaîne.....	21
2. Réactions multicomposants par voie radicalaire.....	24
2.1. Principe des réactions multicomposants.....	24
2.2. Historique des réactions multicomposants.....	25
2.3. Réactions multicomposants radicalaires.....	28
2.3.1. Additions radicalaires sur les oléfines.....	28
2.3.1.1. Réactions de carbo-allylation.....	28
2.3.1.2. Réactions de carboazidation.....	30
2.3.1.3. Réactions de fragmentation utilisant les radicaux sulfonyle comme groupe partant.....	33
2.3.1.4. Réactions de carbo-alcénylation et carbo-alcynylation.....	37
2.3.1.5. Réaction de carbo-oximation.....	38
2.3.1.5.1. Réaction de carbo-oximation via un processus à trois composants.....	40
2.3.2. Additions de radicaux carbonés sur des imines.....	41
2.3.2.1. Réaction de Strecker radicalaire.....	42
2.3.2.2. Réaction de Mannich radicalaire.....	43
2.3.3. Réactions multicomposants par combinaison de processus radicalaires et ioniques.....	44
2.3.3.1. Chimie radicalaire par des processus oxydo-redox.....	44
2.3.3.2. Réaction multicomposants radicalaires-cationiques.....	47
2.3.3.3. Réaction multicomposants radicalaires-anioniques.....	49

CHAPITRE II : REACTION DE CARBO-ALCENYLATION VIA UN PROCESSUS RADICALAIRE A TROIS COMPOSANTS. ETUDE D'UNE APPROCHE ENANTIOSELECTIVE A PARTIR DE VINYLSULFOXYDES ET SULFOXIMINES CHIRAUX

1. Réaction de carbo-alcénylation d'oléfines via un processus radicalaire à trois composants.....	55
1.1. Précédents développements.....	55
1.2. Objectifs.....	59
1.3. Synthèse d'un sulfoxyde diester.....	60
2. Carbo-alcénylation d'oléfines à partir d'un vinylsulfoxyde diester.....	62
2.1. Etude Préliminaire.....	62
2.2. Préparation de nouveaux accepteurs de carbo-alcénylation.....	63
2.2.1. Synthèse des vinylsulfoxydes.....	63
2.2.2. L'oxydation de thioéthers.....	63
2.2.3. Synthèse des vinyl disulfoxydes et disulfones <i>Z</i> - et <i>E</i>	65
2.3. Test de nos nouveaux accepteurs en réaction de carbo-alcénylation d'oléfines.....	68
3. Réaction de carbo-alcénylation énantiosélectives à partir de sulfoxydes chiraux α,β-insaturés.....	71
3.1. Utilisation des sulfoxydes chiraux en chimie radicalaire.....	71
3.2. Généralité sur les sulfoxydes chiraux.....	75
3.3. Méthode de synthèse de sulfoxydes chiraux énantio purs.....	76
3.4. Préparation de sulfoxydes chiraux.....	78
3.5. Test des nouveaux accepteurs chiraux dans la réaction de carbo-alcénylation.....	80
3.6. Etude sur la préparation des sulfoximines chiraux.....	81
3.6.1. Synthèse de la chloro-vinylsulfoximine chiral.....	83
3.7. Réaction de carbo-alcénylation énantiosélective à partir de sulfoximine chirale.....	85
3.8. Test de nouveaux accepteurs sulfoximines en réaction de carbo-alcénylation d'oléfines.....	86
4. Conclusion.....	91

CHAPITRE III : REACTION D'ALCENYLATION DIRECTE PHOTOCATALYSEE D'HETEROCYCLIQUES OXYGENES PAR ACTIVATION C_(sp3)-H : ETUDE D'UNE APPROCHE ENANTIOSELECTIVE RADICALAIRE DE L'ALCENYLATION

1. Précédent développements.....	96
1.1. Alcylation.....	96
1.2. Cyanation.....	97
1.3. Alcynylation.....	98
1.4. Alcénylation radicalaire.....	101
2. Resultats et discussion : Réaction d'alcénylation radicalaire.....	104
3. Réaction d'alcénylation énantiosélective catalytique.....	106
4. Conclusion.....	110

CHAPITRE IV : NOUVELLE METHODE D'AMORCAGE RADICALAIRE

1. Introduction.....	113
2. Etat de l'art - Méthodologies sans étain.....	114
2.1. Utilisation des dérivés du soufre.....	114
2.2. Utilisation du Triethylborane.....	115
2.3. Réactifs basés sur l'abstraction d'une liaison C-H.....	117
2.4. Utilisation des silanes.....	118
3. Développement d'une nouvelle méthode.....	119
3.1. Les radicaux aryles.....	119
3.2. Utilisation des radicaux aryles comme amorçeurs dans les réactions radicalaires...	121
4. Résultats.....	123
5. Conclusion.....	126

CONCLUSION GENERALE.....129

PARTIE EXPERIMENTALE.....133

EXPERIMENTAL PART FOR CHAPTER II.....134

EXPERIMENTAL PART FOR CHAPTER III.....172

EXPERIMENTAL PART FOR CHAPTER IV.....173

ANNEXE.....183

Liste des abréviations

Ac : acétyle
BDE : Bond Dissociation Energy
Bn : benzyle
*t*Bu : *tert*-butyle
COSY : COrrélation SpectroscopY
m-CPBA : acide *méta*-chloroperbenzoïque
DCM : dichlorométhane
DMAP : 4-diméthylaminopyridine
PhH : Benzène
DCE : 1,2-dichloroéthane
DMF : diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
Eq. : équivalent
Et : éthyle
HRMS : *High Resolution -Mass Spectrometry*
IR : spectroscopie infra-rouge
LDA : diisopropyle amidure de lithium
Me : méthyle
MS : Mass Spectrometry
NCS : *N*-chlorosuccinimide
NOESY : Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
Ph : phényle
*i*Pr : *iso*-propyle
PG : groupe protecteur
GD : Groupement directeur
Py : pyridine
quant. : quantitatif
r.d. : rapport diastéréoisomérique
e.e.: excès énantiomérique
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
RX : Rayons X
TBAF : Fluorure de tétra-*n*-butylammonium

TA : température ambiante
TBS : *tert*-butyldiméthylsilyl
TBDPS : *tert*-butyldiphénylsilyl
Tf: triflate
THF: tétrahydrofurane
TIPS : tri-*iso*-propylsilyl
TMEDA : tétraméthyléthylène diamine
Triton B : Benzyltriméthylammonium hydroxide
Ts : tosyle
DTBHN : Di *tert*-butylhyponitrite
AIBN : Azo-bis-isobutyronitrile
DLP: Di-lauroylperoxyde
DTBD: Di-*tert*-butyldiazene
Piv : Pivalate
EIA : Ethyl iodoacétate
ETG : Ethylène thioglycolate
Cat : catalytique
 Δ : chauffage
J : constante de couplage
MCR : réaction multicomposant
Rdt : rendement
Rf : rapport frontal
RMN : résonance magnétique nucléaire

INTRODUCTION GENERALE

La chimie radicalaire est devenue un outil puissant depuis une vingtaine d'années et ses applications en synthèse organique sont très fréquentes. Cette chimie permet notamment de construire efficacement de nouvelles liaisons carbone-carbone.

Depuis plusieurs années, notre groupe s'est impliqué dans le développement de nouvelles réactions multicomposant par voie radicalaire.

Ces réactions suivent un même processus basé sur l'addition d'un radical électrophile, généré à partir de xanthates ou de dérivés halogénés correspondants, sur l'extrémité le moins encombré d'une oléfine riche en électron pour former un nouveau radical intermédiaire nucléophile. Le radical nucléophile résultant peut ensuite être piégé par un électrophile de type sulfoxyde ou sulfoximine. Cette dernière étape est cruciale, car elle permet à la réaction de fonctionner suivant un processus en chaîne grâce à la β -élimination d'un radical sulfinyle, capable de propager la chaîne radicalaire en présence d'une quantité stœchiométrique de diétain suivant le mécanisme décrit ci-dessous (Schéma 1).

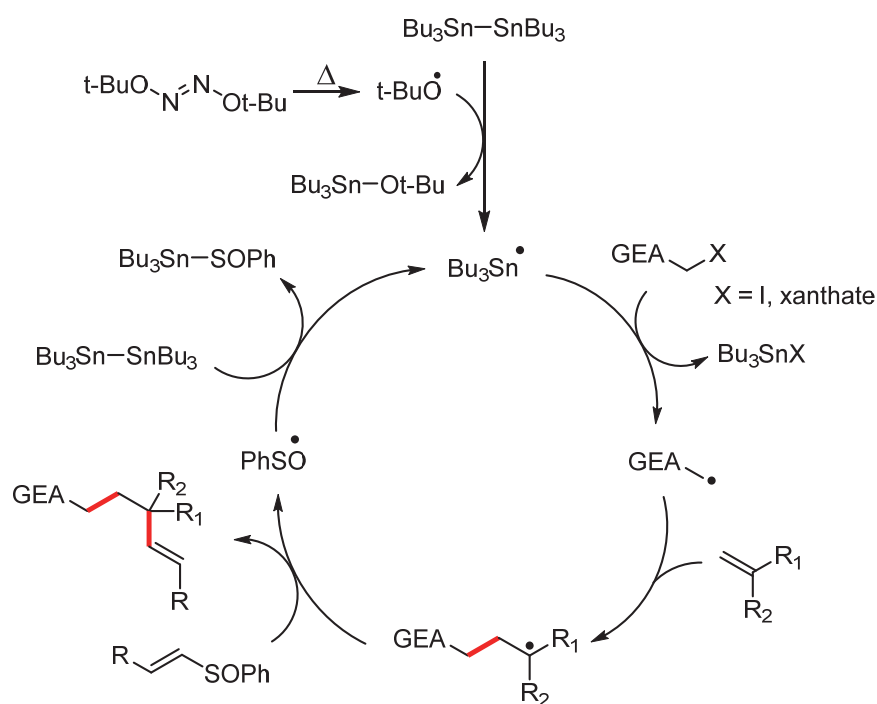


Schéma 1: Mécanisme général des réactions radicalaires multicomposants développées au laboratoire.

La chimie radicalaire est avant tout, un excellent outil pour former des liaisons *carbone-carbone*. Grâce à quelques principes simples, la régio- et la stéréosélectivité de ces réactions sont prévisibles et contrôlables. Cette chimie est généralement compatible avec la plupart des fonctions présentes dans une molécule, et permet la transformation de molécules fonctionnalisées complexes.

Dans cette thématique concernant le développement de nouvelles réactions radicalaires multicomposants, nous avons développé au laboratoire une réaction de carbo-alcénylation d'oléfines basée sur la β -fragmentation de vinylsulfoxides et sulfoximines, cette réaction fonctionnant suivant un processus accepteur-donneur-accepteur qui sera décrit plus précisément par la suite (Schéma 2).

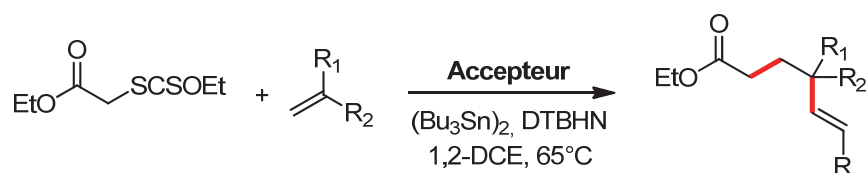


Schéma 2 : Réaction de carbo-alcénylations d'oléfines via un processus radicalaire à trois composants.

Nous avons également tenté la réalisation de ces réactions de carbo-alcénylations en version énantiosélective à partir de vinylsulfoxydes et vinylsulfoximines chiraux.

Les radicaux et les cations-radicaux sont des intermédiaires réactifs présentant des propriétés nucléophiles, électrophiles permettant, en plus des réactions d'additions, des processus d'abstraction d'hydrogène et des réactions d'auto-couplage. Une variété de réactions d'activation de C-H a ainsi été développée récemment. Nous proposons dans la suite de ce document une activation C-H par voie photochimique suivie d'une réaction d'alcénylation du radical généré (**Schéma 3**).



Schéma 3 : Réaction d'alcénylation via activation C(sp³)-H

Enfin, des conditions sans étain ont également été étudiées avec l'objectif de remplacer le réactif d'étain par des radicaux aryles. Cette réaction donnant naissance à une variété de nouvelles molécules. La réaction de la vinylation a conduit à de bons rendements.



Schéma 4 : Réaction de vinylation sans étain

Nous avons divisé la présentation de notre travail en quatre chapitres, l'un purement bibliographique, les trois autres regroupant les résultats de nos recherches.

CHAPITRE I

GENERALITES SUR LA CHIMIE RADICALAIRE

CHAPITRE I : Généralités sur la chimie radicalaire

1. Les radicaux libres

1.1. Structure et stabilité des radicaux

1.1.1. Le Radical libre

Les radicaux libres, souvent appelés simplement radicaux, sont des espèces possédant un électron non-apparié. Du à l'effet de cet électron, la molécule possède ainsi un moment magnétique. Dans un contexte pratique, le radical centré sur un carbone est un *intermédiaire* réactif ayant une durée de vie (généralement) courte.

Il existe un très grand nombre de réactions qui permettent de générer ces radicaux. En principe, la réactivité d'une espèce radicalaire ne dépend pas de sa méthode de génération. Dans la pratique néanmoins, la réactivité et la sélectivité sont étroitement liées à la méthode utilisée : ainsi l'effet de la température, la complexation, la présence des produits secondaires, etc. peuvent altérer le déroulement de la réaction.

1.1.2. Configuration d'un radical libre

La structure d'un atome de carbone portant un électron non-apparié dépend sensiblement des substituants liés au carbone. Par exemple, le radical de Gomberg, le radical triphénylméthyle, est plan avec une hybridation sp^2 , principalement à cause d'un effet de répulsion stérique entre les groupes phényles, d'une répulsion électronique entre les moments dipolaires des liaisons C-Ph et d'une conjugaison du radical avec les groupes aryles. Généralement, les radicaux plans sont considérés comme énergétiquement plus stables que les formes pyramidales, sp^3 (**Schéma 5**). Des substituants (hétéroatomes) sur l'atome de carbone avec, par exemple, un effet attracteur d'électron favorisent la pyramidalisation. Cette géométrie est donc intimement liée à la nature des substituants autour du radical.¹

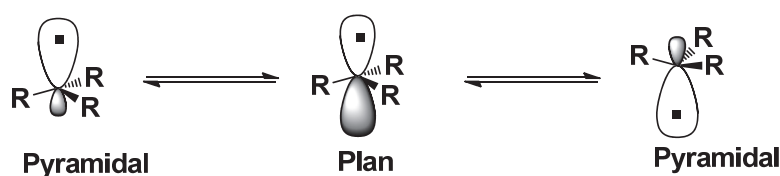


Schéma 5: géométrie des radicaux.

¹ Sundberg. R.; Carey, F. *Advanced Organic Chemistry*, Part A, Eds.; Springer, 2007, 965.

1.2. Stabilité des radicaux

L'effet des substituants sur la stabilité d'un radical libre est une donnée importante lors de l'étude d'un processus radicalaire. La stabilité d'un radical est dictée par des facteurs thermodynamiques et cinétiques.

1.2.1. Facteurs cinétiques

Selon la théorie des orbitales frontières, deux cas se présentent lors de l'interaction d'un radical avec un substrat :

- Interactions entre la SOMO d'un radical électrophile et la HOMO du substrat,
- Interactions entre la SOMO d'un radical nucléophile et la LUMO du substrat.

Le schéma suivant montre les interactions orbitales dominantes d'une réaction entre des radicaux nucléophiles et électrophiles sur des oléfines plus ou moins activées. Le gain d'énergie est d'autant plus grand que les niveaux d'énergie des orbitales qui interagissent sont proches : la réaction est favorable quand la différence d'énergie ΔE entre les orbitales frontières qui se combinent est faible. Pour cette raison des oléfines appauvries en électrons préféreront réagir avec un radical riche en électron (à caractère nucléophile) et des oléfines riches en électrons se combineront avec un radical électrophile.²

Dans la majeure partie des cas, les radicaux carbonés sont nucléophiles, et les oléfines employées sont souvent activées par un groupe électroattracteur. L'interaction la plus importante sera ainsi réalisée entre la LUMO de l'oléfine et la SOMO du radical conditionnant la géométrie d'attaque de ces deux entités.

En chimie quantique, les systèmes moléculaires sont classés en systèmes à couches fermées ou à couches ouvertes. Dans les systèmes fermés, chacune des orbitales est soit occupée par une paire d'électron soit vacante. La théorie des orbitales frontières fait intervenir des interactions entre l'orbitale occupée la plus haute en énergie, HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital), et l'orbitale vacante la plus basse en énergie, LUMO (Lower Unoccupied Molecular Orbital). Dans le cas des systèmes ouverts, l'orbitale occupée la plus haute en énergie possède un électron non apparié, cette orbitale est dite SOMO (Single Occupied Molecular Orbital). Les radicaux libres entrent dans cette seconde catégorie.

Selon la théorie des orbitales frontières, ce sont les recouvrements entre les orbitales HOMO et LUMO qui sont étudiés pour décrire la réactivité entre deux molécules. Un processus radicalaire

² (a) Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, 22, 753; (b) *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Fleming, I. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **1991**, 182.

sera donc dicté par les interactions existant entre l'orbital SOMO du radical et les orbitales HOMO ou LUMO du partenaire réactionnel (**Figure 1**).

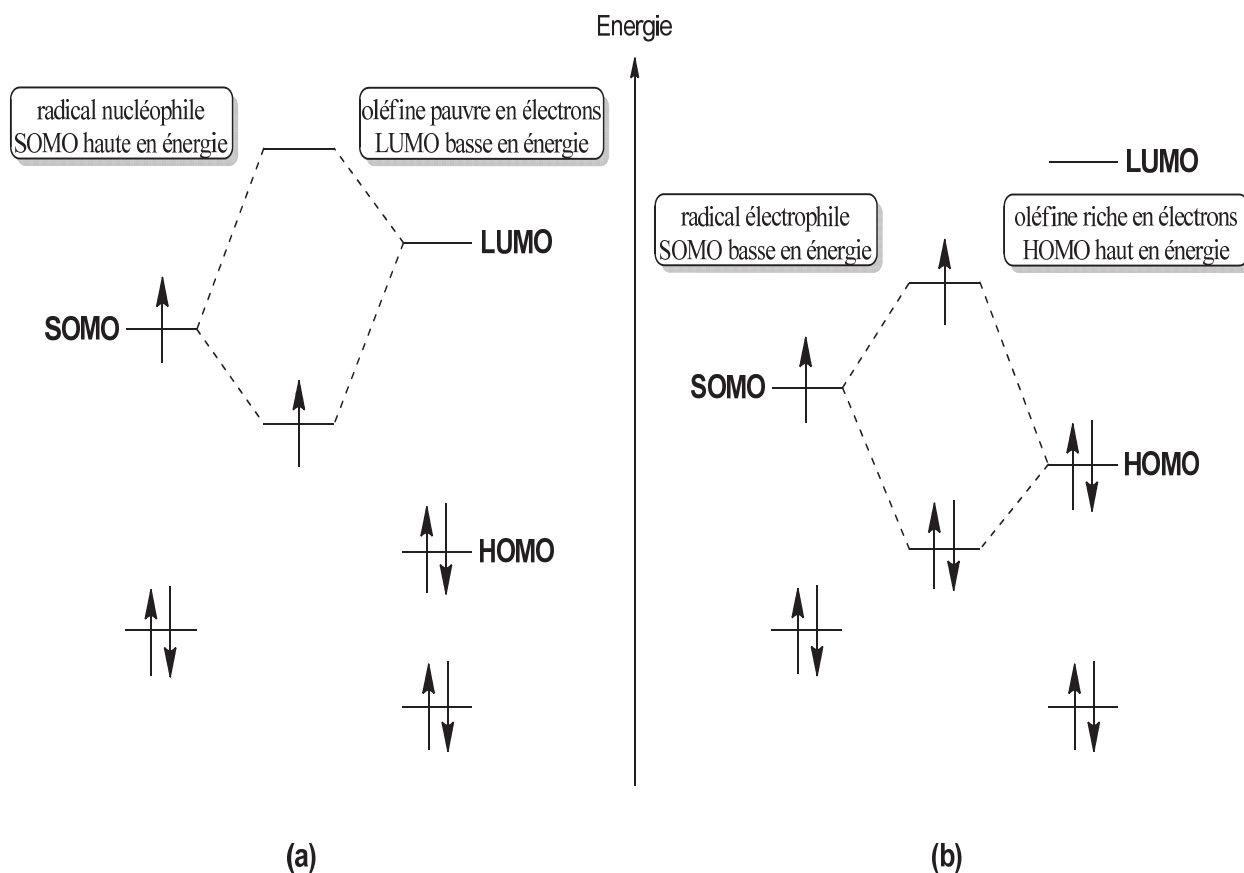


Figure 1 : Diagramme orbitalaire d'une réaction entre (a) radical nucléophile / oléfine pauvre en électrons ou (b) radical électrophile / oléfine riche en électrons

Par conséquent pour qu'une réaction radicalaire soit la plus rapide possible il est nécessaire que les écarts d'énergies entre SOMO et LUMO ou SOMO et HOMO soit les plus faibles possibles. Dans le cas des réactions endothermiques, la géométrie de l'état de transition ressemble à celle des produits. La théorie des orbitales frontières n'est donc plus valable. La réactivité dépendra principalement de la stabilité de l'espèce formée.

Pour comprendre la réactivité dans la chimie radicalaire, il est donc notamment nécessaire de connaître et classer le caractère polaire des radicaux ou substrats utilisés.³

³ (a) Godineau, E.; Landais, Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3044; (b) McCarroll, A. J.; Walton, J.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2224.

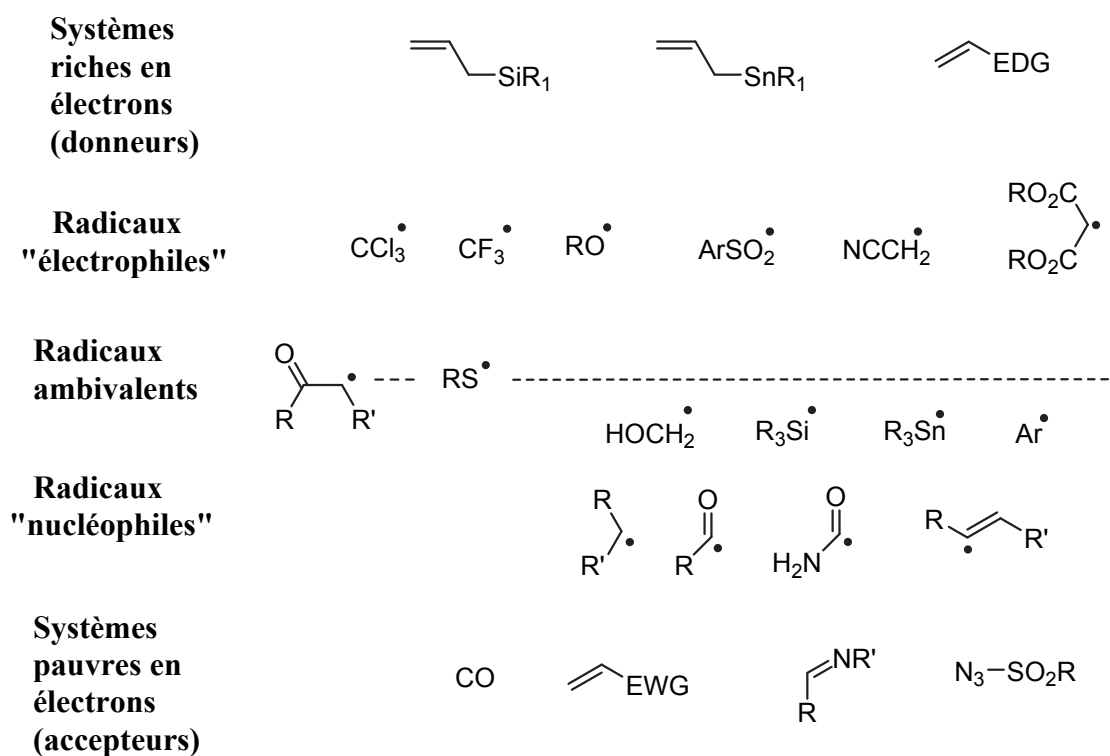


Schéma 6 : Polarités de quelques radicaux et accepteurs radicalaires.

Cette classification n'est pas destinée à être une nomenclature formelle pour les MCR radicalaires en raison du nombre attendu de cas particuliers qui devraient découler de la polarité limite des espèces radicalaires et d'autres réactifs. Il est très important de noter que contrairement à la chimie ionique, pratiquement toutes les combinaisons sont possibles dans les processus radicalaires. Une espèce radicalaire riche en électrons peut en effet réagir avec une oléfine riche en électrons dans un processus Donneur-Donneur, si aucune autre option n'est proposée.

1.2.2. Facteurs thermodynamiques

La plupart des étapes d'une réaction radicalaire sont des équilibres dynamiques. L'équilibre peut être déplacé par la stabilisation d'un intermédiaire. En effet, la stabilisation joue un rôle particulièrement important dans la sélectivité des réactions radicalaires. Ci-dessous, sont données, par rapport à l'hydrogène, quelques valeurs d'énergie de stabilisation de différents groupes en α d'un radical :

H	F,Cl, Me	MeO, HO	RS	Ph	Vinyl	NH ₂ , RNH	PHSO ₂	NO ₂	CN	-CO-
0	3	12	12	7	19	20	6	7	12	12

Tableaux I.1 : Energies de stabilisation approximatives (Kcal/mol) apportées par un substituant adjacent.

Il est à noter également, qu'en règle générale, plus le radical est stabilisé, plus sa durée de vie moyenne est longue et moins il est réactif.

1.3. Les réactions radicalaires par propagation de chaînes

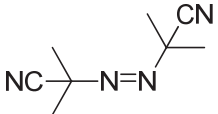
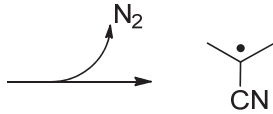
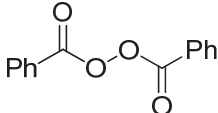
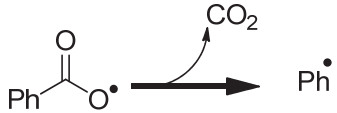
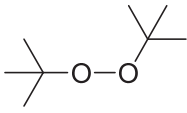
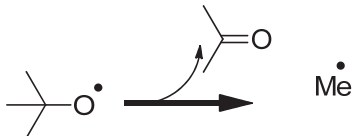
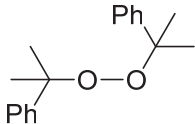
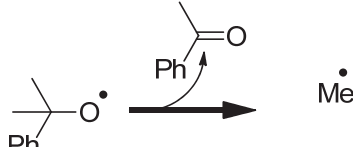
1.3.1. Les différentes étapes des réactions en chaîne

Les réactions radicalaires par propagation de chaîne sont les réactions les plus couramment utilisées en chimie organique : elles procèdent via trois étapes principales.

Elles débutent toutes par une étape *d'amorçage* (*initiation* en Anglais)(génération de radicaux à partir d'espèces non-radicalaires), suivie d'une étape de propagation de la chaîne (formation du produit tout en gardant des radicaux dans le milieu) et se terminent par une étape de *terminaison* (destruction des radicaux).

L'*amorçage* permet de créer la première entité radicalaire réactive par rupture homolytique d'une liaison faible (par thermolyse, photolyse ou initiation chimique). Une grande variété d'amorceurs thermosensibles existe, le choix de l'amorceur (In) se fera donc en fonction de son temps de demi-vie à la température de la réaction et de la nature du radical qu'il libère (**Tableau I.2**).⁴

⁴ (a) Giese, B. In *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*; Pergamon Press: Oxford, **1986**. (b) Curran, D. P. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol.4, pp 715. (c) Motherwell, W. B.; Crich, D. In *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*; Academic Press Ltd.: London, **1992**. (d) *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P.; Sibi, M. P. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2001**; Vol. 1 & 2. (e) Zard, S. Z. In *Radical Reactions in Organic Synthesis*; Oxford University Press: Oxford, **2003**.

Initiateur	Nom (abréviations)	T _{1/2}	Radicaux produits
	Azo-bis-isobutyronitrile (AIBN)	1h à 85°C	
	Peroxyde de dibenzoyle (DBP)	1h à 95°C	
	Peroxyde de ditert-butyle (DTBP)	1h à 150°C	
	Peroxyde de dicumyle (DCP)	1h à 130°C	

Tableaux I.2 : Amorceurs thermosensibles couramment utilisés.

D'autres amorceurs comme le triéthylborane proposent une alternative à l'amorçage thermique et permettent ainsi d'effectuer des réactions à température ambiante voire à froid. Ce réactif sensible à l'oxygène permet de générer des radicaux Et• hauts en énergie qui vont pouvoir propager la chaîne (**Schéma 7**).⁵

⁵ Brown, H. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1972**, *11*, 693.

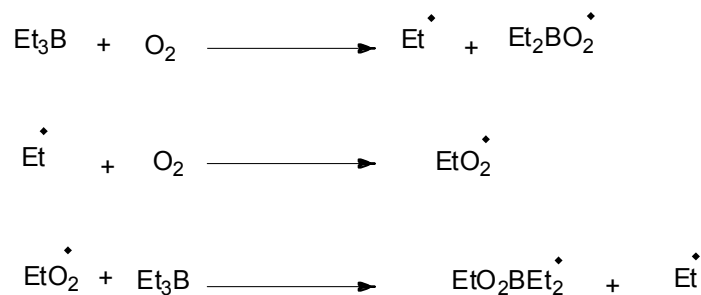


Schéma 7 : Amorçage au triéthylborane

L'espèce radicalaire R^\bullet , générée lors de l'étape d'amorçage, peut alors être engagée dans des transformations élémentaires (addition sur une insaturation, transfert d'hydrogène, fragmentation, etc.) : ce sont les étapes dites de propagation. Ces dernières étapes aboutissent à la régénération du radical R^\bullet initialement formé lors de l'amorçage.

La réaction peut alors se propager selon un processus « cyclique » : on parle de réaction en chaîne (**Schéma 8**).

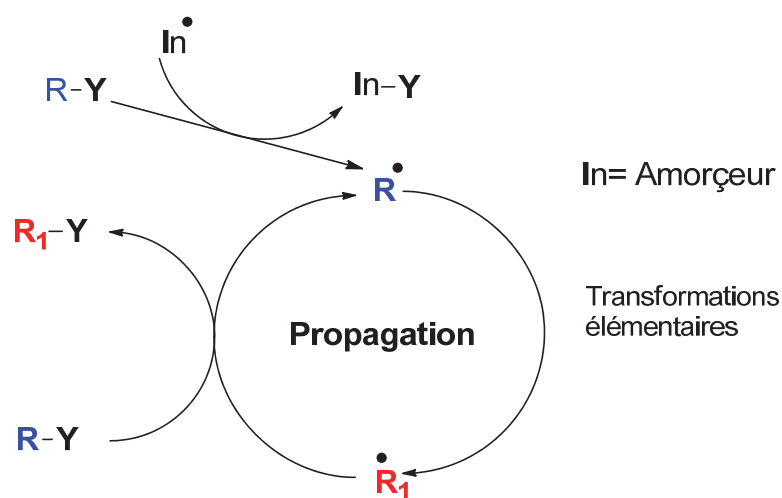


Schéma 8 : Principe de la propagation de la réaction en chaîne

Dans la chimie radicalaire par propagation de chaîne, il est nécessaire que la cinétique de propagation soit bien plus importante que celle de terminaison pour conduire à une réaction efficace. La concentration active en radicaux doit donc rester faible.

2. Réactions multicomposants par voie radicalaire.

2.1. Principe de réactions multicomposants

Le concept de « synthèse idéale » est fondé sur l'obtention du produit souhaité, en un minimum de temps et d'étapes, à partir de réactifs peu onéreux et sans danger pour le manipulateur ainsi que pour l'environnement.

Les synthèses en plusieurs étapes, dites séquentielles, sont loin de cette « synthèse idéale ». En effet, l'isolement d'intermédiaires et la purification à chaque étape sont très coûteux en solvants et en temps. De plus, l'enchaînement de ces réactions conduit souvent à un rendement global médiocre puisqu'il résulte des rendements de chaque étape réalisée à la suite.

En opposition à ce mode de synthèse, les réactions multicomposants (MCR) permettent l'obtention monotopie de molécules cibles à partir de 3 composants ou plus.⁶

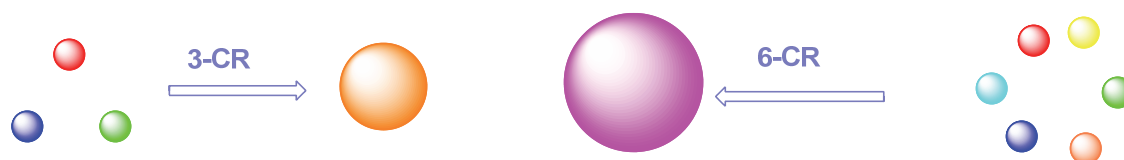


Schéma 9 : Principe des réactions multicomposants

Ces synthèses sont constituées de plusieurs étapes élémentaires au cours desquelles une ou plusieurs liaisons sont créées ou rompues. Si l'une de ces étapes est non-réversible, la réaction MCR est d'autant plus efficace.

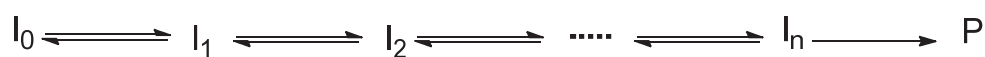


Schéma 10 : Succession d'étapes élémentaires de MCR.⁷

Ces réactions permettent d'obtenir aisément des molécules complexes. La variation d'un produit de départ permet la synthèse d'une famille entière de composés structuralement variés. Ainsi, ces réactions sont intéressantes pour l'industrie pharmaceutique notamment pour la création de chimiothèques destinées au criblage à haut débit.

⁶ Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.

⁷ Le passage de I_0 à I_1 représente une étape élémentaire. I_N est le dernier intermédiaire de réaction avant formation du produit.

2.2. Historique des réactions multicomposants

Une réaction multicomposant (MCR) est généralement définie comme n'importe quel processus dans lequel trois réactifs ou plus se combinent dans un seul pot pour former un produit qui incorpore les caractéristiques structurales de chaque réactif.⁸ En plus de générer de la complexité structurale en une seule étape, les MCR offrent l'avantage de la simplicité et de l'efficacité de synthèse par rapport à des réactions chimiques classiques. Les MCR les plus utiles ont les avantages supplémentaires de la sélectivité, de la convergence synthétique et de l'économie en atomes.⁹

Les MCRs représentent les pierres angulaires de la chimie combinatoire et de la synthèse orientée vers la diversité, et ont donc joué un rôle central dans le développement de la méthodologie de synthèse moderne pour la recherche pharmaceutique et la découverte de médicaments.¹⁰ Utilisées en conjonction avec la synthèse orientée vers une cible, les approches de chimie combinatoire peuvent être utilisées afin d'élargir les variations structurales à partir d'un composé original d'intérêt. La synthèse orientée vers la diversité est utile pour explorer de vastes zones d'espace de structure chimique à la recherche de nouvelles petites molécules bioactives qui pourraient ne pas être identifiées par des tests de criblage de produits naturels classiques. Bien que les deux approches soient complémentaires, toutes deux tirent parti des caractéristiques de complexité des MCR.

En générant une complexité structurale en une seule étape à partir de trois réactifs ou plus, des réactions à plusieurs composants (MCR) permettent de synthétiser des composés cibles avec une efficacité et une économie d'atomes plus élevées.

L'histoire de ces réactions remonte au milieu du 19^{ième} siècle, lorsque Strecker produisit les α -aminonitriles pour la première fois à partir de la condensation d'aldéhydes avec l'ammoniac et le cyanure d'hydrogène.¹¹

⁸ (a) Ugi, I.; Dömling, A.; Hörl, W. *Endeavour* **1994**, *18*, 115. (b) Armstrong, R. M., Combs, A. P., Tempest, P.A., Brown, S. D., Keating, T. A. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123.

⁹ Bienaymé, H., Hulme, C., Odon, G., Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321.

¹⁰ Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51.

¹¹ Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27. b) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1854**, *91*, 349-351.



Schéma 11 : Première réaction multicomposant : Strecker, 1850

En 1882, Hantzsch a réalisé la première synthèse multicomposant d'hétérocycles.¹² Un aldéhyde est mis à réagir avec deux équivalents de β-cétoester en présence d'ammoniaque pour former des 1,4-dihydropyridines.

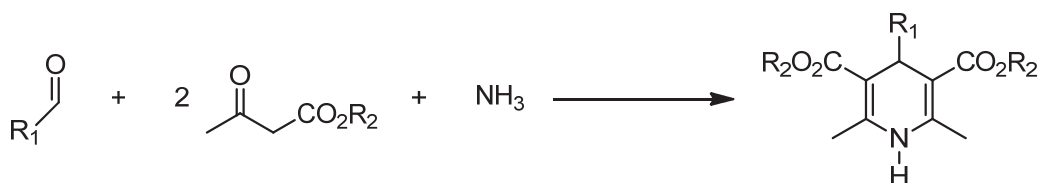


Schéma 12 : Synthèse de 1,4-dihydropyridines de Hantzsch, 1882

Cette réaction a été revisitée par Biginelli en 1891.⁵ Le remplacement de l'ammoniaque par de l'urée permet la préparation de dihydropyridin-2-(1H)-ones. Ces méthodes restent couramment utilisées de nos jours.¹³

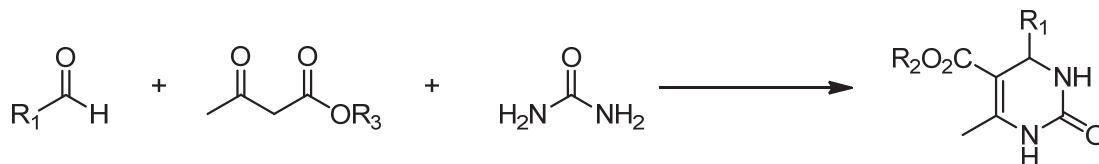


Schéma 13 : Synthèse de dihydropyridin-2-(1H)-ones de Biginelli, 1891

L'une des plus célèbres MCR est la réaction de Mannich découverte en 1912,¹⁴ permettant de convertir une amine primaire ou secondaire et deux composés carbonylés (un non-énolisable et un énolisable) en un composé β-amino-carbonyle (**Schéma 13**).

¹² (a) Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1. b) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474.

¹³ (a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962; (b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 447.

¹⁴ Mannich, C., Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647.

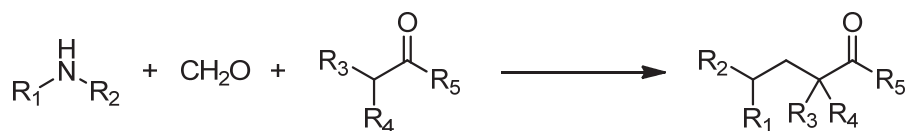


Schéma 14 : Réaction de Mannich, 1912

Cette réaction a été très utilisée, notamment pour la synthèse de produits naturels, comme par exemple la tropinone par Robinson.¹⁵

En 1921, Passerini mit au point la première réaction multicomposants utilisant un isonitrile,¹⁶ suivie en 1959 par Ugi et sa réaction à quatre composants, mettant en jeu une amine, un aldéhyde, un acide carboxylique et un isonitrile pour donner un α -acétamidoamide (**Schéma 15**).^{17,18} La première étape est la condensation de l'amine sur l'aldéhyde pour former l'imine correspondante qui se protone en présence de l'acide carboxylique. Le carbone divalent de l'isonitrile s'ajoute sur l'iminium électrophile pour donner l'ion nitrilium; ce dernier subit une addition nucléophile de l'ion carboxylate avec formation de l'imidate. Après un réarrangement de Mumm irréversible (transfert d'acyle intramoléculaire), le produit d'Ugi stable est obtenu.

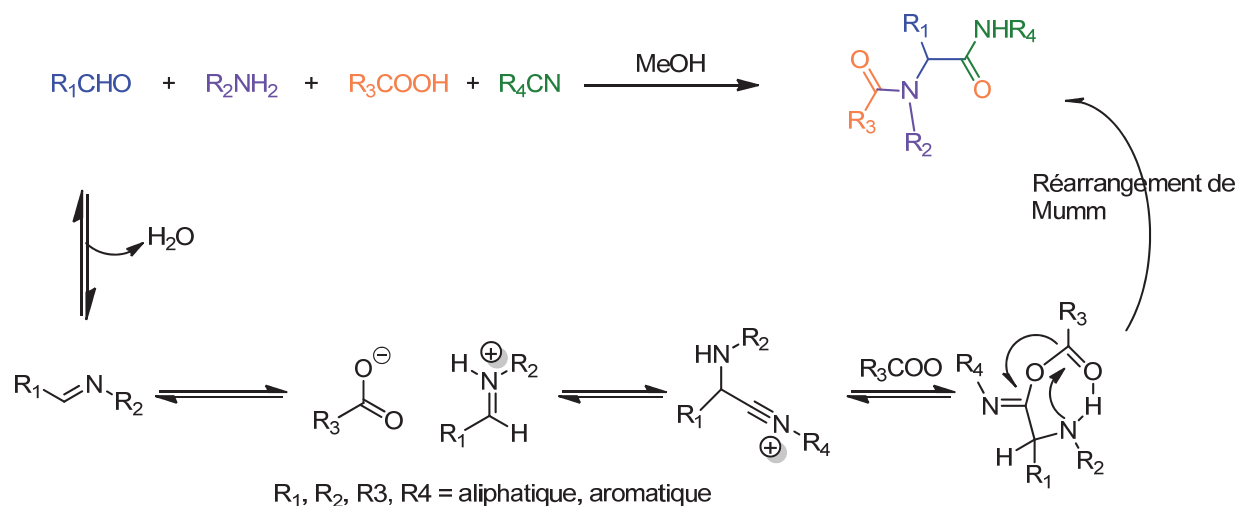


Schéma 15 : Réaction de Ugi

¹⁵ Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762.

¹⁶ Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181.

¹⁷ Ugi, I.; Domling, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3168.

¹⁸ Marcaccini, S., Torroba, T. *Nat. Prot.*, **2007**, 2, 632.

2.3. Réaction multicomposants radicalaires

2.3.1. Additions radicalaires sur des oléfines

2.3.1.1. Réactions de carbo-allylation

La formation de nouvelles liaisons carbone-carbone à partir de systèmes insaturés fait partie des transformations les plus importantes en synthèse organique. L'approche classique consiste en l'addition conjuguée d'un carbone nucléophile en position-1,4 d'une énone, suivie du piégeage de l'énolate par un carbone électrophile. En version radicalaire, les réactions de carboallylation permettent l'introduction de deux nouveaux résidus carbonés sur une oléfine, avec formation de deux nouvelles liaisons C-C. La première réaction de carbo-allylation multicomposants, a été rapportée par Mizuno *et al.* en 1988. Il réalise l'addition régiosélective d'un radical alkyle nucléophile **5** sur des oléfines électro-déficientes **2**. Le radical électrophile intermédiaire **6** est ensuite piégé par un allylstannane **3**, avec régénération du radical stannyle après β -fragmentation (**Schéma 16**). Les produits de carboallylation **4** sont obtenus avec de bons rendements et une régiosélectivité totale, le radical alkyle **5** attaque sélectivement la position en β des groupements cyano pour former le radical le plus stabilisé. Cette réaction fonctionne avec une large variété d'iodure d'alkyles et tolère la présence de groupes fonctionnels comme des carbonyles, des lactones ou des alcools. La présence de substituants donneurs sur le groupement phényle de l'oléfine entraîne une diminution du rendement.¹⁹

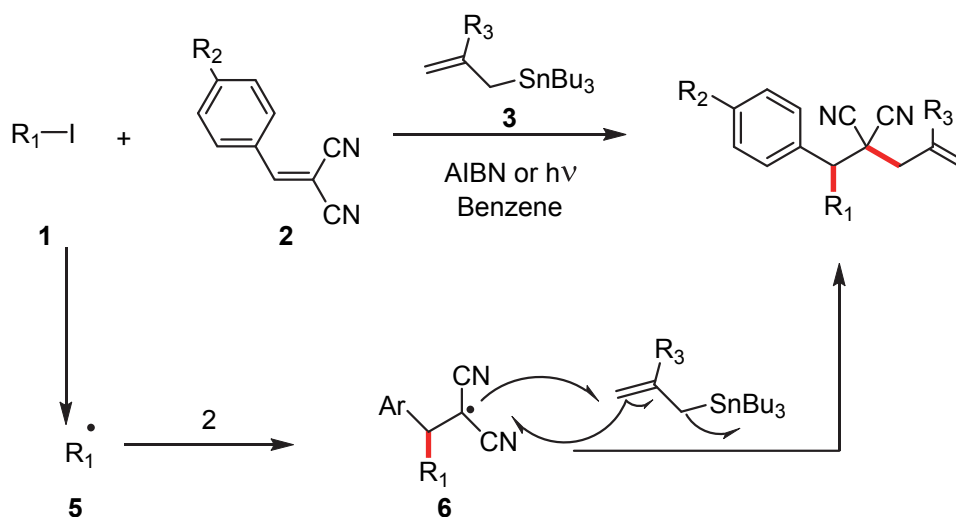


Schéma 16 : Réaction de carboallylation de Mizuno

¹⁹ Mizuno, K.; Ikeda, M.; Toda, S.; Otsuji, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1288.

Parmi les nombreuses méthodes connues pour créer de nouvelles liaisons en version asymétrique, l'étude de processus radicalaires énantiosélectifs a connu un grand intérêt ces dernières décennies.²⁰

En 1995, Porter *et al.* furent les premiers à étendre cette réaction tandem d'addition-fragmentation radicalaire en version asymétrique. Ils décrivent l'addition énantiocontrôlée de radicaux alkyles, issus des iodures **7**, sur des oxazolidinones dérivées d'acrylates **8**, en présence d'une quantité stœchiométrique de triflate de zinc et d'un ligand chiral de type bisoxazoline (BOX) **10**. Le radical énoyle intermédiaire est finalement piégé par un allylstannane **9** pour former les produits allylés **11** avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques (Schéma 17).²¹

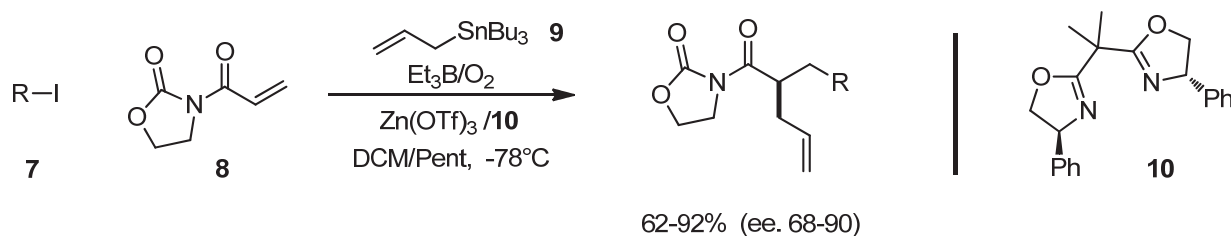


Schéma 17 : Addition-fragmentation radicalaire asymétrique de Porter

Une variante est décrite par Toru *et al.* en 2001. Il propose de réaliser l'allylation énantiosélective de sulfones α,β -insaturés. Il montre qu'un acide de Lewis chiral peut se coordonner de façon sélective à un des oxygènes de la sulfone prochirale, ce qui a pour effet de discriminer une des faces du radical α -sulfonylé intermédiaire.²² Les meilleurs rendements sont obtenus avec le diallylstannane comme agent d'allylation, et les sulfones benzimidazoyle donnent les meilleurs énantiosélectivités. L'inconvénient de cette réaction est l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'acide de Lewis ainsi que le large excès d'allylstannane nécessaire (Schéma 18).

²⁰ Revues sur les processus radicalaires énantiosélectifs : (a) Sibi, M. P.; Manyem, S.; Zimmerman, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3263; (b) Sibi, M. P.; Porter, N. A. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 163; (c) Sibi, M. P.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033; (d) Subramanian, H.; Landais, Y.; Sibi, M. P. in *Comprehensive Organic Synthesis*, Molander, G. A. and Knochel, P. (eds.), 2nd edition, Vol 4, Oxford: Elsevier, **2014**, pp. 699.

²¹ Wu, J. H.; Radinov, R.; Porter, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11029.

²² Watanabe, Y.; Mase, N.; Furue, R.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2981.

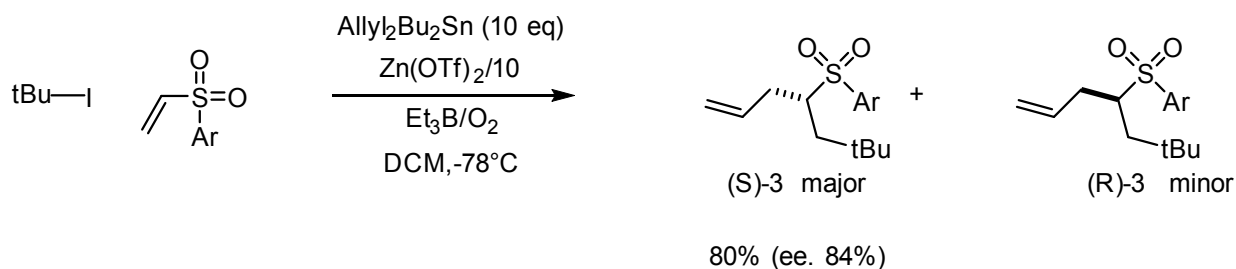


Schéma 18 : Addition-fragmentation radicalaire énantiosélective de sulfones α,β -insaturée

2.3.1.2. Réactions de carboazidation d'oléfines.

La carboazidation des oléfines développée récemment par Renaud et ses collaborateurs²³ appartient également à la série 3-CR-ADA (Accepteur-Donneur-Accepteur). Cette réaction implique l'addition d'un radical-énolate **12i** pauvre en électron à une oléfine **13**, produisant un nouvel intermédiaire **12ii** possédant un caractère nucléophile (**Schéma 19**). Le radical **12ii** réagit ensuite efficacement avec l'azoture de sulfonyle électrophile **14** pour produire le produit de carboazidation **15** avec un bon rendement. La polarité adaptée des différents partenaires permet de réaliser la réaction simplement en mélangeant les réactifs. Par exemple, PhSO_2N_3 ne réagit pas avec le radical électrophile initial **12i**, mais est seulement réactif vis-à-vis de radicaux alkyle nucléophiles tels que **12ii**. Puisque **12iii** peut agir comme un vrai intermédiaire lorsque le transfert d'atome est rapide (**12ii** \rightarrow **12iii**, X = I), un léger excès de $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ est nécessaire pour assurer la conversion complète de **12iii** en **12ii**. Le radical phénylsulfonyle libéré est incapable de propager la chaîne radicalaire, nécessitant l'intervention de l'étain.^{23a-c,f} Un protocole sans étain a cependant été conçu avec EtSO_2N_3 .^{23d,e} Lors de l'azidation, le radical EtSO_2 produit est capable de se fragmenter par extrusion irréversible de SO_2 ,²⁴ fournissant un radical éthyle, qui peut alors propager la chaîne radicalaire.

²³ (a) Ollivier, C.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4717. (b) Renaud, P.; Ollivier, C.; Panchoaud, P. *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3610. (c) Panchoaud, P.; Ollivier, C.; Renaud, P.; Zigmantas, S. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2755. (d) Panchoaud, P.; Renaud, P. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3205. (e) Panchoaud, P.; Renaud, P. *Chimia* **2004**, 58, 232. (f) Panchoaud, P.; Chabaud, L.; Landais, Y.; Ollivier, C.; Renaud, P.; Zigmantas, S. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 3606.

²⁴ Le Guyader, F.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7410.

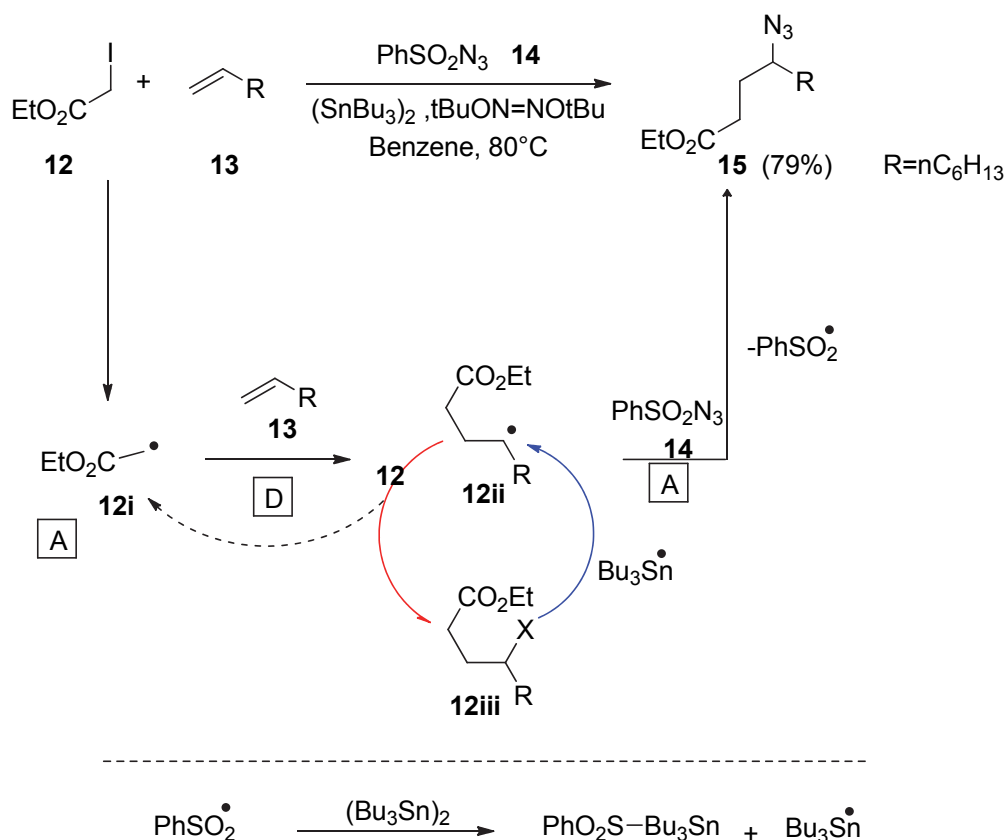


Schéma 19 : Carboazidation des oléfines

Hosomi et ses collègues ont décrit l'utilisation d'énolates de stannyle comme agents alkylants radicalaires.²⁵ Le radical alkyle **16** nucléophile s'additionne plus rapidement sur l'alcène **17** déficient en électrons que sur **18**. Le nouvel énolate radical formé est alors piégé par l'énolate d'étain **18** riche en électrons, la β -fragmentation du groupement Bu₃Sn, fournissant **19**, avec un nouvel agent de propagation à l'étain. Il a également été montré que le monoxyde de carbone en tant qu'accepteur se comportait bien dans ces 3-CR en un seul pot fournissant les 1,3-dicétones **22** avec un bon rendement.²⁶

Il convient de noter que l'intermédiaire radical acyle produit par réaction entre le radical alkyle et CO est nucléophile et réagit avec l'énolate de stannyle riche en électrons **21**, illustrant la puissance des processus radicalaires par rapport à leurs homologues ioniques.

²⁵ Miura, K.; Fujisawa, N.; Saito, H.; Wang, D.; Hosomi, A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 25914.

²⁶ Miura, K.; Tojino, M.; Fujisawa, N.; Hosomi, A.; Ryu, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2423.

Les allylsulfones ont été utilisés par Renaud et ses collaborateurs en tant que substitués de l'allylétain dans un procédé à plusieurs composants impliquant trois oléfines différentes.²⁷ L'hydroboration du cyclohexène **23** avec le catécholborane produit un monoalkylborane qui, lors de l'exposition à O₂, conduit au radical cyclohexyle correspondant. Le radical cyclohexyle s'additionne sur le succinimide **24**, produisant un énolate radicalaire capable de se coupler à l'allylsulfone **25** qui, après fragmentation, fournit **26** avec un excellent rendement et un très bon stéréocontrôle, ainsi qu'un radical phénylsulfonyle capable d'amorcer la rupture homolytique du borane de départ. De même, les allylzirconocènes ont été introduits comme substitués de l'allylétain dans ces 3-CR, bien qu'un excès d'organozirconocène soit habituellement nécessaire.²⁸ La synthèse en un seul pot de macrolactones est également à portée de main en exploitant la réactivité unique du CO. Le radical alkyle primaire de forme **27** réagit dans des conditions diluées (0,005 M) avec CO pour former un radical acyle encore plus réactif, qui cyclise pour produire un radical énolate. L'allylation radicalaire après exposition à 6-10 équivalents d'allylétain **28** complète alors la séquence, fournissant le macrocycle **29** avec un rendement de 61%. Enfin, Naito et ses collègues ont exploité le caractère ambiphile des radicaux thiyls en concevant une réaction d'hydroxysulfénylation à trois composants impliquant une oxime α,β -insaturée, un thiol et de l'oxygène. Ceci a conduit aux β -hydroxysulfures correspondants avec d'excellents rendements et de bonnes diastéréosélectivités.²⁹

²⁷ Schaffner, A. P.; Sarkunam, K.; Renaud, P. *Helv. Chim. Acta.* **2006**, *89*, 2450.

²⁸ Hirano, K.; Fujita, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 593.

²⁹ Ueda, M.; Miyabe, H.; Shimizu, H.; Sugino, H.; Miyata, O.; Naito, T. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5682.

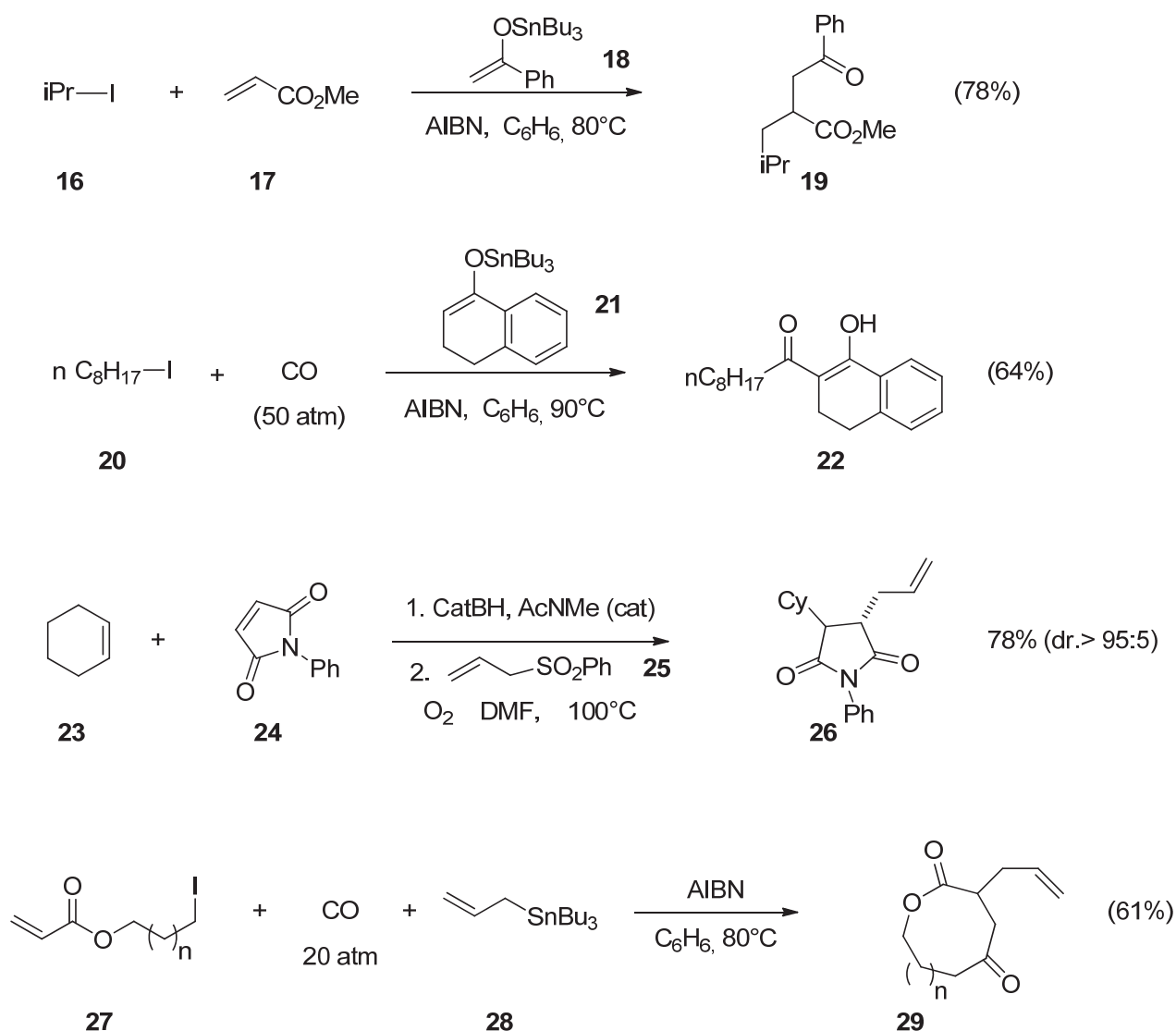


Schéma 20 : Enolates de stannyle comme agents alkylants radicalaires

2.3.1.3. Réactions de fragmentation radicalaire utilisant les radicaux sulfonyle comme groupe partant

Comme nous l'avons vu dans la partie sur les carbo-allylations, la séquence addition-fragmentation radicalaire représente un outil très puissant pour installer des insaturations comme des chaînes allyles, vinyles ou alcynes sur un radical carboné. Comme nous le verrons dans cette partie, ce type de transformation n'est pas limité à la formation de liaisons C-C mais peut être appliqué également à la construction de liaisons carbone-hétéroatome.

Nous avons vu dans la partie sur les allylations qu'un groupement stannylé est généralement utilisé comme groupement partant dans les processus d'addition-fragmentation. Les travaux pionniers de Ueno en 1982,³⁰ sur l'utilisation d'allyl thioéthers comme agents d'allylation, suivis par l'étude de Russell en 1984,³¹ sur les réactions de vinylations à partir de vinylthioéthers, sulfoxydes et sulfones, montrèrent que ces dérivés soufrés peuvent également être de très bons nucléofuges lorsqu'ils sont impliqués dans une réaction de fragmentation. En 1989, Keck fut le premier à utiliser une allylsulfone en synthèse de produits naturels,³² ouvrant la porte à de nombreux développements.

Ces processus impliquent l'addition d'un radical nucléophile en position α de la sulfone, entraînant, après β -fragmentation, la libération du radical sulfonyle (**Schéma 21**). Celui-ci pourra ensuite être engagé dans l'étape de propagation, soit directement, soit, plus généralement après réaction avec un agent de transfert de chaîne extérieur (généralement des dérivés d'étain). D'autres méthodes de propagation, utilisant des dérivés silylés moins toxiques, ont été développées par Chatgililoglu et Curran.³³ D'autres groupes ont également montré qu'un radical sulfonyle adéquat pouvait subir une α -scission pour régénérer le radical électrophile de départ, après extrusion de SO₂, et ainsi auto-entretenir la chaîne radicalaire.

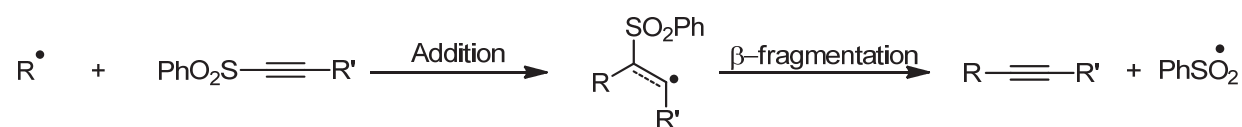


Schéma 21 : Séquence addition-fragmentation radicalaire

Le caractère réversible de l'étape de β -fragmentation la rend évidemment dépendante de la nature du dérivé sulfonylé utilisé. En effet, le radical sulfonyle, électrophile, peut s'additionner rapidement sur une oléfine riche. Comme attendu, la vitesse d'addition (k_a) (ou de fragmentation (k_f)) est en grande partie dictée par la stabilité du radical intermédiaire (**Schéma 22**).

³⁰ Ueno, Y.; Chino, K.; Okawara, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2575.

³¹ Russell, G. A.; Tashtoush, H.; Ngoviwatchai, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4622.

³² Keck, G. E.; Tafesh, A. M. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5845-5846.

³³ Chatgililoglu, C.; Alberti, A.; Ballestri, M.; Macciantelli, D.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6391.

Un radical stabilisé favorisera l'addition ($k_a > k_f$), à l'inverse plus le radical sera déstabilisé, plus la fragmentation sera rapide et plus la réaction sera efficace. Une libération rapide du radical sulfonyle évitera l'apparition de réactions secondaires et permettra également de déclencher plus rapidement le processus de propagation.³⁴

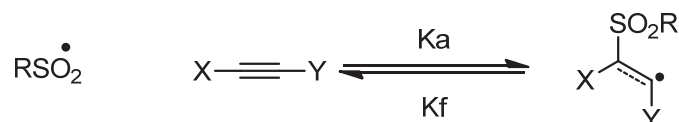
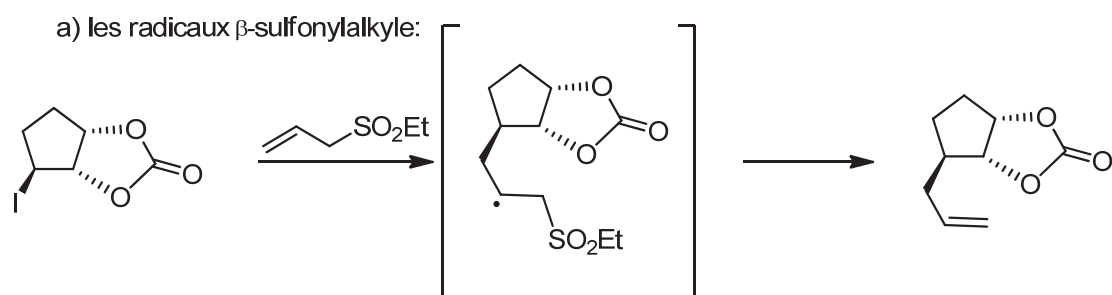


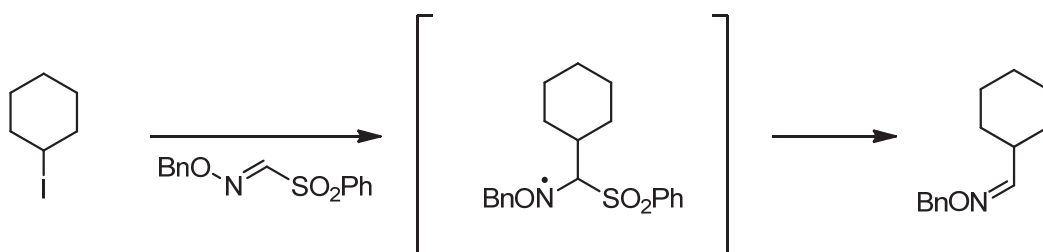
Schéma 22 : Réversibilité de la fragmentation

La réaction par excellence est la fragmentation des radicaux β -sulfonyle pour former un radical sulfonyle et une liaison multiple. De telles réactions de β -élimination ont une large utilité synthétique. Le radical avant la fragmentation peut être centré sur le carbone ou l'azote (**Schéma 23**). Par exemple, la réaction d'élimination des radicaux β -sulfonylalkyle sur le **Schéma 23a** est couramment appliquée pour fabriquer des alcènes à partir de sulfones à fonctionnalité β , telle que les allylsulfones et les alcénylesulfones. L'exemple de Zard ci-dessous est une réaction typique d'addition / fragmentation d'une allylsulfone.

³⁴ (a) Timokhin, V. I.; Gastaldi, S.; Bertrand, M. P.; Chatgialoglu, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3532;(b) Chatgialoglu, C.; Mozziconacci, O.; Tamba, M.; Bobrowski, K.; Kciuk, G.; Bertrand, M. P.; Gastaldi, S.; Timokhin, V. I. *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 7623.



b) Les radicaux β -sulfonyle aminyle: réaction type et exemple



c) Les radicaux α -sulfonamidoyle: réaction type



Schéma 23 : Trois classes de radicaux pouvant subir la β -élimination des radicaux sulfonyles pour former des liaisons C=C et C=N.

La formation de doubles liaisons carbone-azote peut également être réalisée à l'aide de deux types différents d'élimination de radicaux sulfonyles. L'élimination de β -sulfonyle aminyle et de radicaux apparentés a été développée par Kim et d'autres dans une méthode utile pour fabriquer des imines, des hydrazones, comme illustré sur le **Schéma 23b**.³⁵

Le positionnement inverse du groupe sulfonyle et la β -élimination radicalaire d'un groupe sulfonyle d'un radical α -sulfonamidoyle (**Schéma 23c**) est moins courant et a été décrit récemment par Curran et al.³⁵

³⁵ Zhang, H.; Hay, E. B.; Geib, S. J.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16610.

2.3.1.4. Carboalcénylations et carboalcynylations

Russell fut l'un des pionniers dans l'étude de l'alcénylation et de l'alcynylation radicalaires à partir de vinyliques et d'éthynylsulfones.³⁶ Ses travaux ont ensuite été développés et étendus par Fuchs dès 1996, par l'utilisation de triflones vinyliques ou acétyléniques **30**. Le processus débute par la formation d'une faible quantité du radical trifluorométhyle **30i** issu de la réaction de la triflone avec l'amorçeur. Ce radical **30i** va réaliser une abstraction d'hydrogène ou d'iode, suivant l'espèce **31** mise en jeu, pour générer le radical alkyle **31i**. Ce dernier s'additionne sur la triflone insaturée **30** formant ainsi l'espèce **32i** qui donnera, après β -fragmentation, l'espèce instable ($\text{CF}_3\text{SO}_2^\cdot$), laquelle fragmente en radical trifluorométhyle et en dioxyde de soufre. Le radical **30i** ainsi formé pourra entretenir la chaîne radicalaire.³⁷

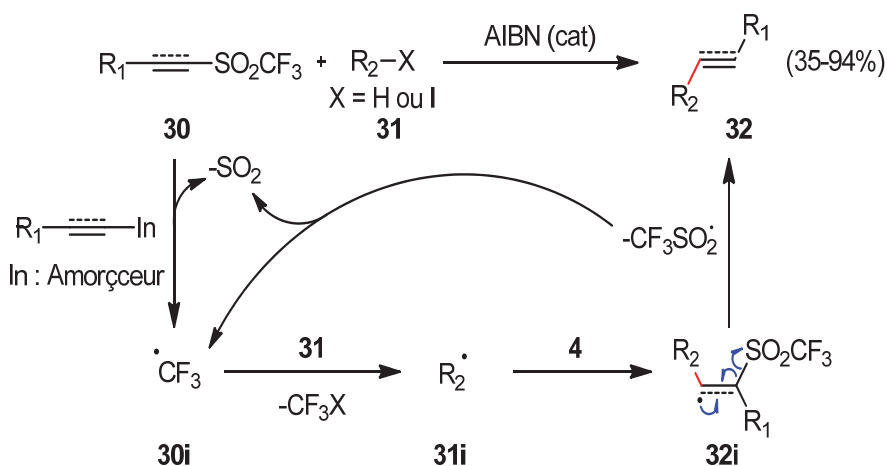


Schéma 24 : Réaction d'alcénylations et d'alcynylations à partir de triflones vinyliques ou acétyléniques

Suite à ces travaux, d'autres réactions à trois composants ont été définies comme des procédés ADA impliquant l'assemblage intermoléculaire entre un accepteur (**A**), un donneur (**D**), c'est-à-dire une oléfine, et un accepteur (**A**).³⁸

Sur la base de ce concept, notre groupe a développé de nouvelles réactions de carbo-alcénylation et de carbo-alcynylation radicalaires d'oléfines, qui se traduisent par la formation de deux liaisons

³⁶ (a) Russell, G. A.; Tashtoush, H.; Ngoviwatchai P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4622; (b) Russell, G. A.; Ngoviwatchai, P.; Tashtoush, H. I. Pla-Dalmau, A.; Khanna, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3530; (c) Russell, G. A.; Ngoviwatchai, P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1836; (d) Russell, G. A.; Ngoviwatchai, P.; Tashtoush, H. I. *Organometallics* **1988**, *7*, 696.

³⁷ (a) Gong, J.; Fuchs, P. L. *J. Am. Soc.* **1996**, *118*, 4486; (b) Xiang, J.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11986; (c) Xiang, J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5269; (d) Xiang, J.; Jiang, W.; Gong, J.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4123; (e) Xiang, J.; Jiang, W.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6635; (f) Xiang, J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8597.

³⁸ Godineau, E.; Landais, Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3044.

C-C et l'addition de deux groupes fonctionnels sur la double liaison d'une oléfine non activée. La réaction à trois composants (3-CR) procède par l'addition d'une espèce radicalaire, générée à partir de xanthates ou d'halogénures de type **A** (ester, cétone, amide, etc.), sur l'extrémité la moins encombrée d'une oléfine **B**, suivi par le couplage du radical riche en électrons résultant avec un accepteur de sulfonyle insaturé **C** (**Schéma 25**).³⁹

Le champ d'application et les limitations de la méthode ont été définis, mettant en lumière l'importance de la nature électronique de l'accepteur sulfonyle **C**.

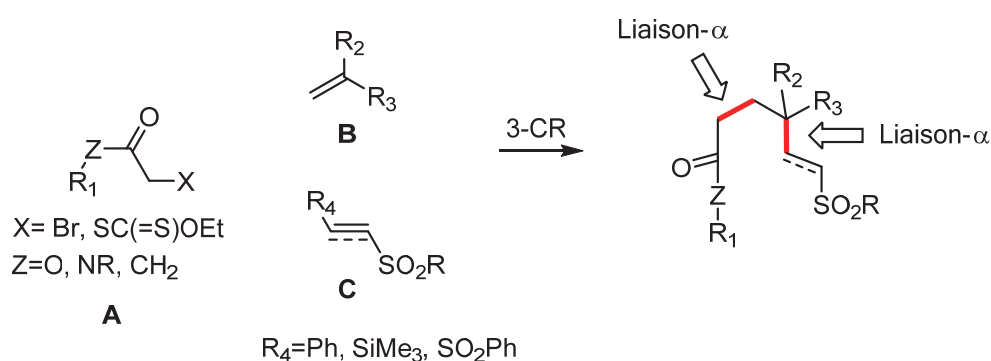


Schéma 25 : Réaction à trois composants de carbo-alcénylation et carbo-alcynylation des oléfines.

2.3.1.5. Carbo-oximations

Kim et al. ont développé des processus de carbonylation remarquables impliquant les sulfonyloximes.⁴⁰ La forte réactivité de ces espèces envers les radicaux nucléophiles permet d'effectuer des acylations radicalaires indirectes. Cette nouvelle approche implique l'addition d'un radical nucléophile **36**, généré à partir l'halogénure **33** et le radical stannylé, sur la liaison C=N de l'oxime sulfonylée **34** (**Schéma 26**). Il s'ensuit une β -élimination rapide et irréversible du radical phénylsulfonyle, pour obtenir l'oxime **35** qui peut être directement transformée en composé carbonyle.

³⁹ Liautard, V.; Robert, F.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2658.

⁴⁰ Kim, S.; Lee, I. Y.; Yoon, J.-Y.; Oh, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5138; (b) Kim, S.; Lee, I. Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1587.

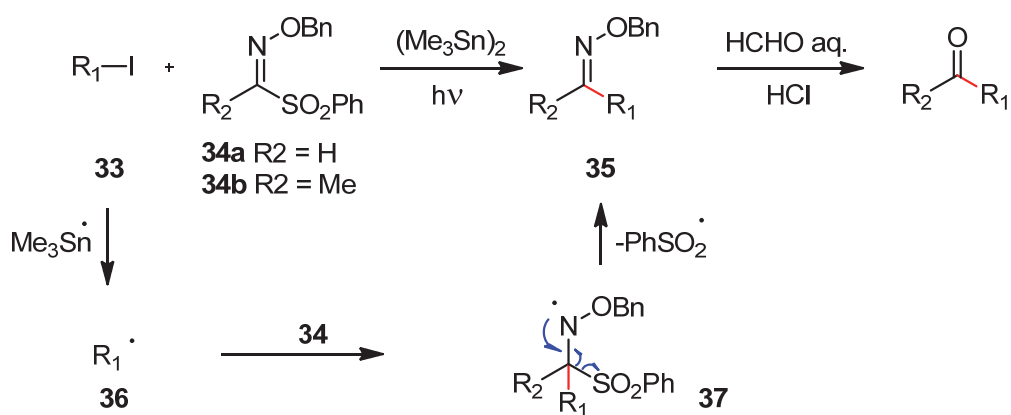
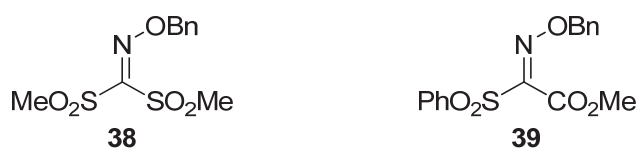


Schéma 26 : Acylation radicalaire à partir des sulfonyles oximes

Le même groupe a utilisé la bis-méthanesulfonyloxime **38** ou la phénylsulfonyl methoxycarbonyloxime **39** afin d'obtenir une grande variété de cétones ou α -cétoesters.⁴¹



Cette méthode a pu être appliquée au couplage à trois-composants impliquant l'addition intermoléculaire d'un radical électrophile issu du malonate **40** sur une oléfine riche **41**, suivie d'une séquence de cyclisation 5-exo-trig.⁴⁰

⁴¹ (a) Kim, S.; Yoon, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5982; (b) Kim, S.; Yoon, J.; Lee, I. Y. *Synlett.* **1997**, 475.

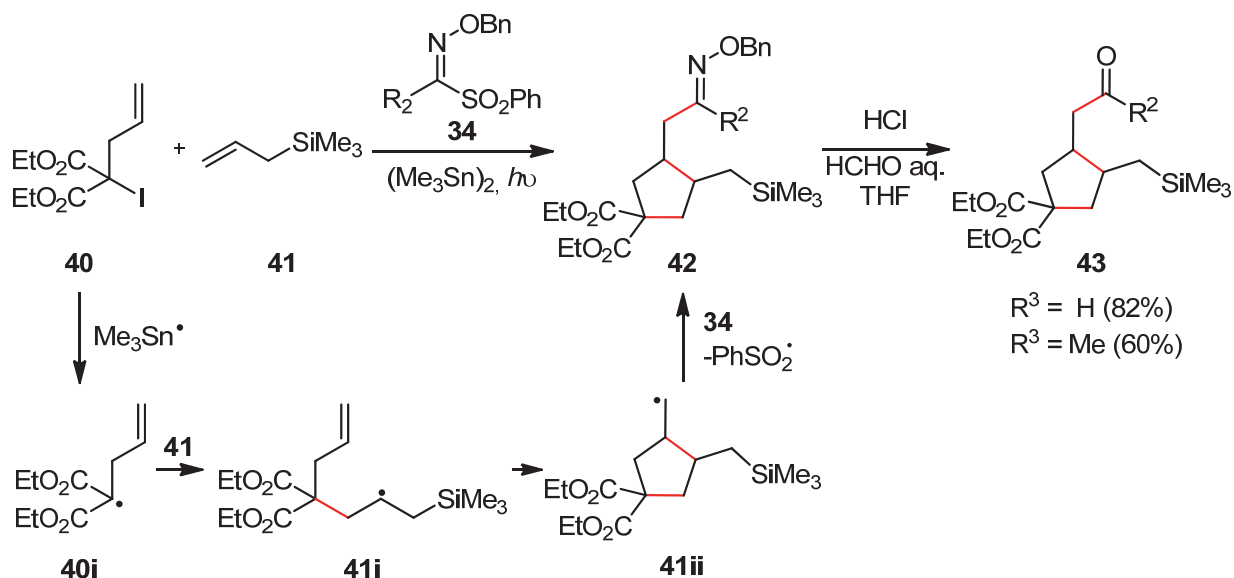


Schéma 27 : Acylation radicalaire à partir des sulfonyles oximes

A la vue de l'efficacité de la β -élimination du radical phénylesulfonyle à partir de la phénylesulfonyloxime, notre groupe a envisagé de l'impliquer dans des processus de carbo-oximation à trois composants.

2.3.1.5.1. Réaction de carbo-oximation d'oléfines via un processus radicalaire à trois composants

Les réactions de carbo-oximation étudiées procèdent *via* l'addition d'un radical électrophile, généré à partir du xanthate correspondant **44**, en position terminale d'une oléfine riche **45** pour former un nouveau radical nucléophile piégé par la phénylesulfonyloxime électrophile **34a** (**Schéma 28**). Le radical phénylesulfonyle, généré après β -fragmentation du radical aminyle intermédiaire, joue le rôle de propagateur de la chaîne radicalaire avec l'assistance d'une quantité stœchiométrique de diétain.

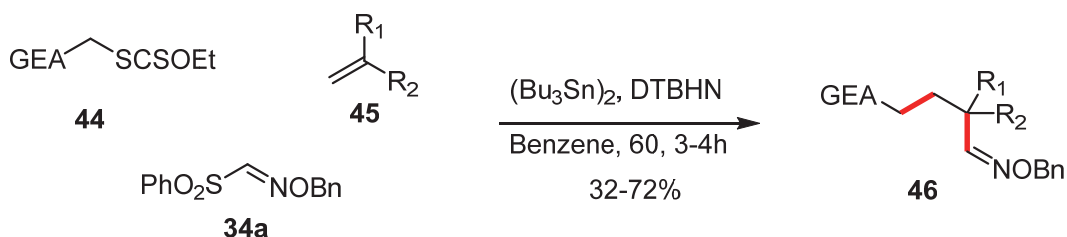


Schéma 28 : Réactions de carbo-oximations d'oléfines par Landais et al.

Les oximes **46** obtenues avec des rendements moyens à bons ont ensuite permis l'intégration de ces transformations dans des processus de cascades radicalaires et radicalaire-ioniques.

Nous avons récemment mis au point une réaction séquentielle à quatre composants, dans laquelle l'oxime réagissait avec un radical alkyle ou un réactif allylzinc, ces additions déclenchant alors une lactamisation et une formation en un seul pot de pipéridinones 5,6-disubstituées avec un bon rendement et diastéréosélectivités élevées (**Schéma 29**).⁴²

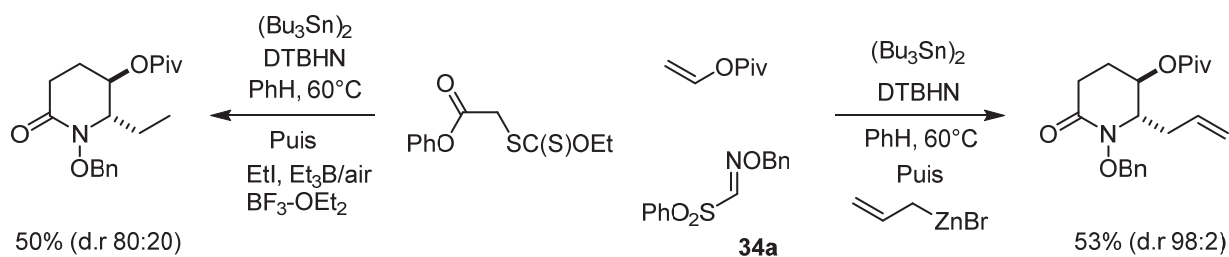


Schéma 29 : Réaction de cascades radicalaires-ioniques. Préparation de pipéridinones fonctionnalisées

Le domaine d'application de la carbo-oximation à trois composants d'oléfines riches en électrons est étendu, les conditions de réaction étant compatibles avec de nombreux groupes fonctionnels (esters, cétones, amides, thioéthers, silyléthers, nitriles, halogènes, ...).

2.3.2. Addition de radicaux carbonés sur des imines

Les imines et dérivés, sont utilisés comme électrophiles en chimie ionique depuis de nombreuses années (réactions de Strecker et Mannich notamment), alors que leur utilisation en tant qu'accepteur radicalaire n'est étudiée que depuis les années 80. L'utilisation des oléfines en chimie radicalaire a monopolisé l'attention, alors que les liaisons C=N montrent une réactivité supérieure. De plus, la formation du radical aminyle résultant de l'addition radicalaire ouvre la

⁴² Godineau, E.; Landais, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12662.

porte à de nombreuses transformations synthétiques *via* des réactions de fragmentation de la liaison C-N, donnant accès à de nouvelles réactions radicalaires, ou par transformation des imines dissymétriques issus d'une β -fragmentation avec un groupement partant. La basicité de Lewis de l'atome d'azote offre également une possibilité d'activation par catalyse acide. Cet acide peut éventuellement être un acide de Lewis chiral en vue de contrôler la stéréochimie de la réaction.

Toutefois, en raison de la grande capacité des imines à s'hydrolyser et à tautomériser, les additions radicalaires sur ces substrats restent assez rares. Les éthers d'oximes ou les hydrazones leurs sont généralement préférés, le radical aminyle étant stabilisé par les groupements éthers ou amines en α .⁴³

Il existe peu d'exemple de réactions radicalaires multicomposants impliquant des dérivés d'imines. Quelques exemples d'addition 3-, 4- et 5-composants sur des éthers d'oximes ont été décrits par Kim et Ryu.⁴⁴ Notre groupe s'est également beaucoup intéressé au développement de processus radicalaires impliquant ces éthers d'oximes en vue de la préparation de pipéridinones fonctionnalisées ou d'alcaloïdes naturels.

Deux types de réactions radicalaires multicomposants faisant intervenir ces espèces vont être présentés : les réactions de Strecker et de Mannich en version radicalaire.

2.3.2.1. Réaction de Strecker radicalaire

La réaction de Strecker développée en 1850 est une des réactions multicomposants les plus connues pour la préparation d' α -aminoacides, à partir d'un aldéhyde, d'un cyanure et d'un sel d'ammonium. Il a fallu attendre 2010 pour que le groupe de Porta et Punta développe une version radicalaire.⁴⁵

⁴³ Revues sur le sujet : a) Fallis, A. G.; Brinza, I. M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17543; b) Friestad, G. K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5461; c) Kim, S.; Yoon, J.-Y. in *Radical in Organic Synthesis*, Renaud, P., Sibi, M. P., (eds.), Vol. 2, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, pp. 1-11.

⁴⁴ (a) Kim, S.; Lee, I. Y.; Yoon, J.-Y.; Oh, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5138; (b) Ryu, I.; Uehara, S.; Hirao, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1005.

⁴⁵ Cannella, R.; Clerici, A.; Panzeri, W.; Pastori, N.; Punta, C.; Porta, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5358.

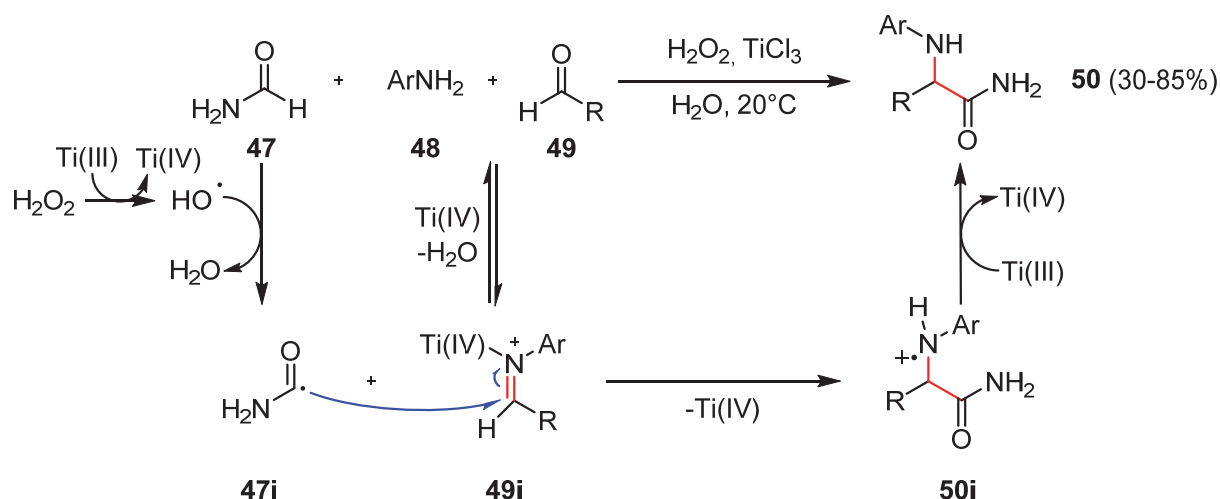


Schéma 30: Réaction de Strecker par voie radicalaire.

L'amorçage débute par la formation du radical hydroxyle généré par réduction du peroxyde d'hydrogène avec le titane (III). Ce radical réalise ensuite une abstraction d'hydrogène sur l'amide **47** pour donner le radical formamidyle **47i** (Schéma 30). En parallèle, l'iminium **49i** est formé par la condensation de l'amine **48** sur l'aldéhyde **49** en présence du titane (IV) comme acide de Lewis. L'addition du radical nucléophile **47i** sur cet iminium génère le radical cationique **50i** qui est finalement réduit par un nouvel équivalent de titane (III) pour donner l' α -aminoamide **50**. Ce processus est très intéressant du fait qu'il a lieu en milieu aqueux même si deux équivalents de titane (III) sont nécessaires. La même équipe a étendu cette transformation aux cétones permettant ainsi l'accès à des α -aminoamides quaternaires.⁴⁶

2.3.2.2. Réaction de Mannich radicalaire

De manière similaire à la réaction précédente, une version radicalaire de la réaction de Mannich a été développée par Tomioka en 2003.⁴⁷ La réaction est amorcée par le diméthylzinc et l'oxygène. Ceci génère un radical méthyle, qui peut abstraire l'hydrogène en α de l'oxygène du THF pour former le radical α -alkoxyallyle **53**. Le radical ainsi formé s'ajoute alors sur l'imine **55** engendrée *in situ* (issue de la condensation de l'amine **52** et de l'aldéhyde **53** pour donner le radical aminyle **56**). Ce radical réagit selon une substitution homolytique sur le zinc pour donner le dérivé de zincique **57** ainsi qu'un radical méthyle qui propage la chaîne radicalaire. Le β -aminoéther **113** est finalement obtenu après traitement du zincique **58** avec de bons rendements (Schéma 31).

⁴⁶ Pastori, N.; Greco, C.; Clerici, A.; Punta, C.; Porta, O. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3898.

⁴⁷ Yamada, K.-I.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1797.

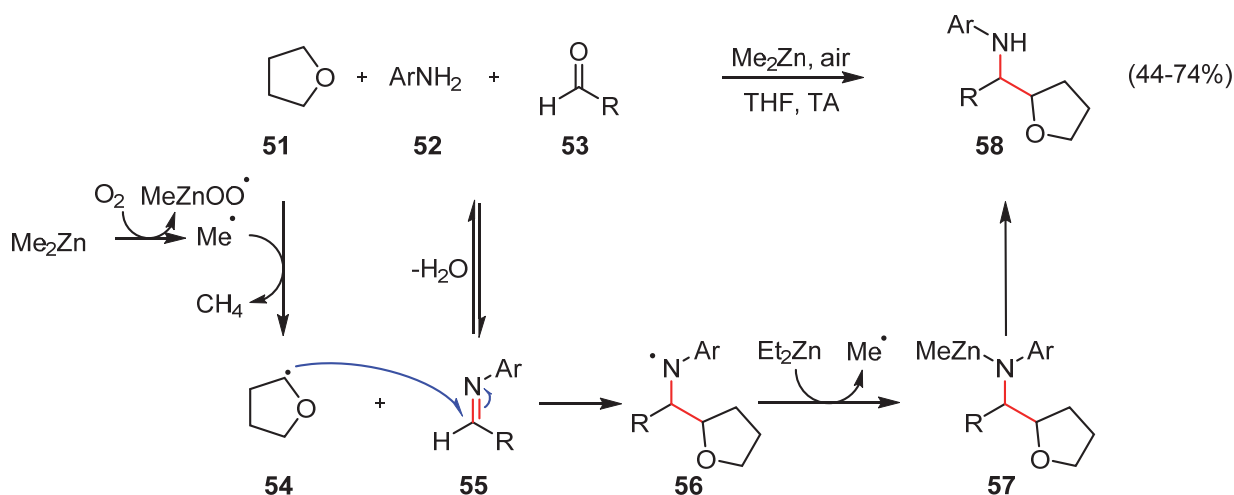


Schéma 31 : Réaction de Mannich radicalaire au diméthylzinc

Plus tard, Porta et al.⁴⁸ ont développé une autre version radicalaire de la réaction de Mannich en utilisant le système Ti^{III} / Ti^{IV} décrit ci-dessus. L'hydroperoxyde de tert-butyle (TBHP) a été utilisé comme source de radical tert-butoxy, lequel peut abstraire les hydrogènes en position α des hétéroatomes. Le radical α -alcoxyalkyle nucléophile ainsi généré peut attaquer l'iminium généré *in situ* pour former des aminoalcools ou aminoéthères (**Schéma 32**).

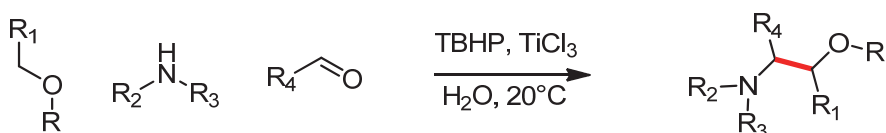


Schéma 32 : Réaction de Mannich selon Porta

2.3.3. Réactions multicomposants par combinaison de processus radicalaires et ioniques

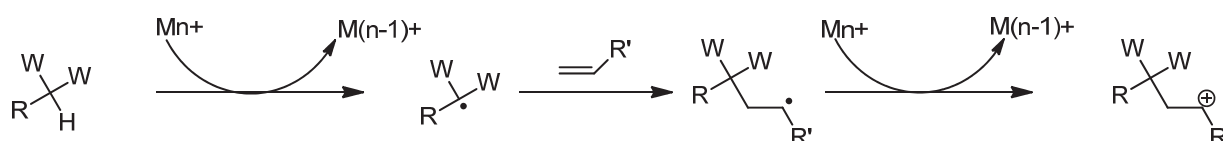
2.3.3.1. Chimie radicalaire par oxydo-réduction

Jusqu'à maintenant, nous avons étudié des réactions radicalaires dans lesquelles les radicaux étaient générés par des ruptures homolytiques de liaisons, *via* thermochimie ou photochimie.

⁴⁸ (a) Clerici, A.; Canella, R.; Pastori, N.; Panzeri, W.; Porta, O. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5986; (b) Clerici, A.; Ghilardi, A.; Pastori, N.; Punta, C.; Porta, O. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5063; (c) Spaccini, R.; Ghilardi, A.; Pastori, N.; Clerici, A.; Punta, C.; Porta, O. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2044.

Il existe un autre moyen pour former des radicaux : en enlevant un électron à un anion (oxydation) ou en ajoutant un électron à un cation (réduction). Un radical peut également être réduit en anion ou oxydé en cation. Ce type de réaction basée sur des *transferts monoélectroniques* peut être réalisé par différents métaux de transition ou sels de métaux (**Schéma 33**). Ce domaine, regroupant des amorçages électrochimiques ou photochimiques est extrêmement vaste, nous en aborderons seulement quelques exemples dans ce paragraphe.⁴⁹

Réactions radicalaires par oxydation:



Réactions radicalaires par réduction

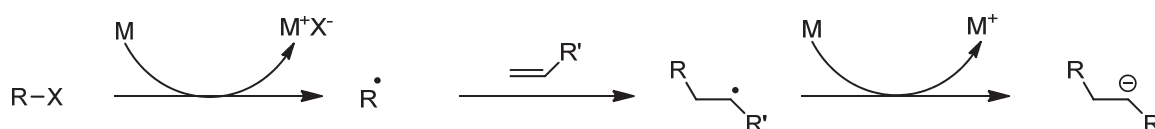


Schéma 33 : Mécanismes généraux et simplifiés des réactions radicalaires rédox

Les méthodes oxydantes sont de préférence adaptées à l'addition de radicaux électrophiles sur des oléfines riches en électrons, formant ainsi un radical plus facilement oxydable que le radical initial (**Schéma 33**).

Les sels de métaux couramment employés pour les *oxydations* sont: les sels de manganèse (III), de cuivre (II), de fer (III), de cérium (IV), d'argent (II) ou encore de plomb (IV).

Les réactions d'oxydation utilisant le cérium (IV) emploient essentiellement le CAN (nitrate d'ammonium cérique).⁵⁰ Ce réactif permet dans des conditions particulièrement douces la cyclisation *4-exo* ci-dessous conduisant à un β -lactame. Ensuite, une deuxième oxydation a lieu facilement sur le radical doublement benzylique, formant un cation piégé par le méthanol.⁵¹

⁴⁹ Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayyar, N. K. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 519.

⁵⁰ Une revue générale sur le CAN et ses applications, voir : Nair, V.; Deepthi, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1862.

⁵¹ D'Annibale, A.; Pesce, A.; Resta, S.; Trogolo, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1829.

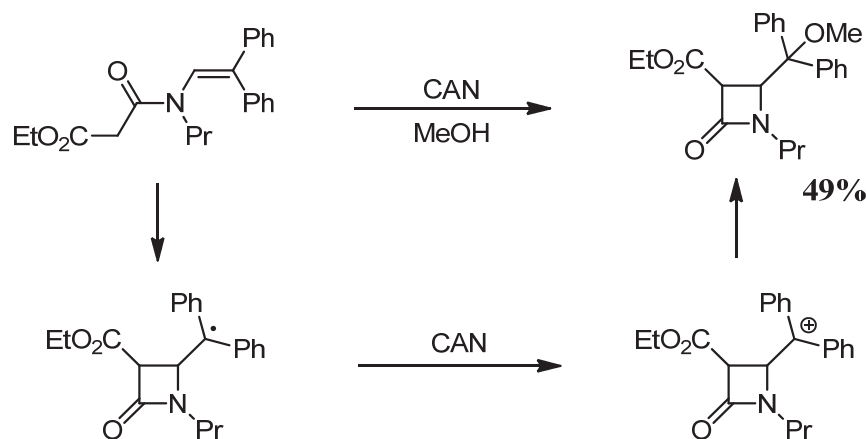


Schéma 34 : Formation d'un β-lactame par oxydation radicalaire par le CAN

Quant aux processus de réduction, le radical initial formé est en général nucléophile et s'additionne sur des doubles liaisons pauvres en électrons, afin que le radical « final » soit réduit en anion plus facilement que le radical initial (**Schéma 34** précédent).

Dans la plupart des cas, ce radical adduit est piégé par réduction, puis est protoné : formellement, la transformation est alors équivalente à une réduction par l'hydrure de tributylétain, mais sans les inconvénients que cette dernière méthode présente (toxicité, problèmes de séparation).

De nombreuses réactions de réduction bien connues comme la réduction de Bouveault-Blanc ou encore la réduction de Birch utilisent ce processus de transfert mono-électronique.

Les sels de métaux dissous utilisés pour les réductions sont en général : les sels de chrome, de titane(III), de fer (II), de cuivre (I), de cobalt, de ruthénium (I), de titane (III) ou encore de samarium (II).

L'agent réducteur le plus populaire est probablement l'iodure de samarium, SmI_2 . Le groupe de Kagan est à l'origine des premiers travaux réalisés sur ce réactif.⁵² L'iodure de samarium permet d'engendrer des radicaux à partir d'un large éventail de précurseurs, tels que les halogénures d'alkyles, ou d'alcènes ou encore les composés carbonylés.

Par exemple, l'iodure de samarium permet de former des radicaux cétyles à partir d'aldéhydes ou de cétones. Ces radicaux générés pourront à leur tour réagir de manière intermoléculaire ou intramoléculaire avec des oléfines, offrant alors un choix élevé de réactions possibles.⁵³

Un autre avantage de ce réactif réside dans le contrôle de la stéréosélectivité de certaines réactions induites par l'iodure de samarium. En effet, par chélation du samarium avec un

⁵² Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 2693.

⁵³ Sasaki, M.; Collin, J.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *47*, 6105.

hétéroatome voisin (oxygène...) dans la molécule, des réactions de réduction peuvent devenir stéréosélectives.

La réaction ci-dessous montre la remarquable efficacité de SmI_2 pour générer proprement et rapidement des radicaux cétyles, qui réagissent intramoléculairement dans un premier temps dans cette réaction pour former un cycle à cinq chaînons.

Un exemple de cyclisation stéréosélective est présenté dans le **Schéma 35**. Le radical cétyle issu du β -céto-ester **59** est chélaté par le samarium placé entre les oxygènes de la fonction cétone et de l'ester. Ceci engendre la formation d'un cycle à cinq chaînons dans lequel l'alcool et l'ester sont en position *cis*. L'organosamarium généré réagit ensuite *in situ* avec le céto-ester **60** pour conduire au système bicyclique final, avec un rendement de 65%.⁵⁴

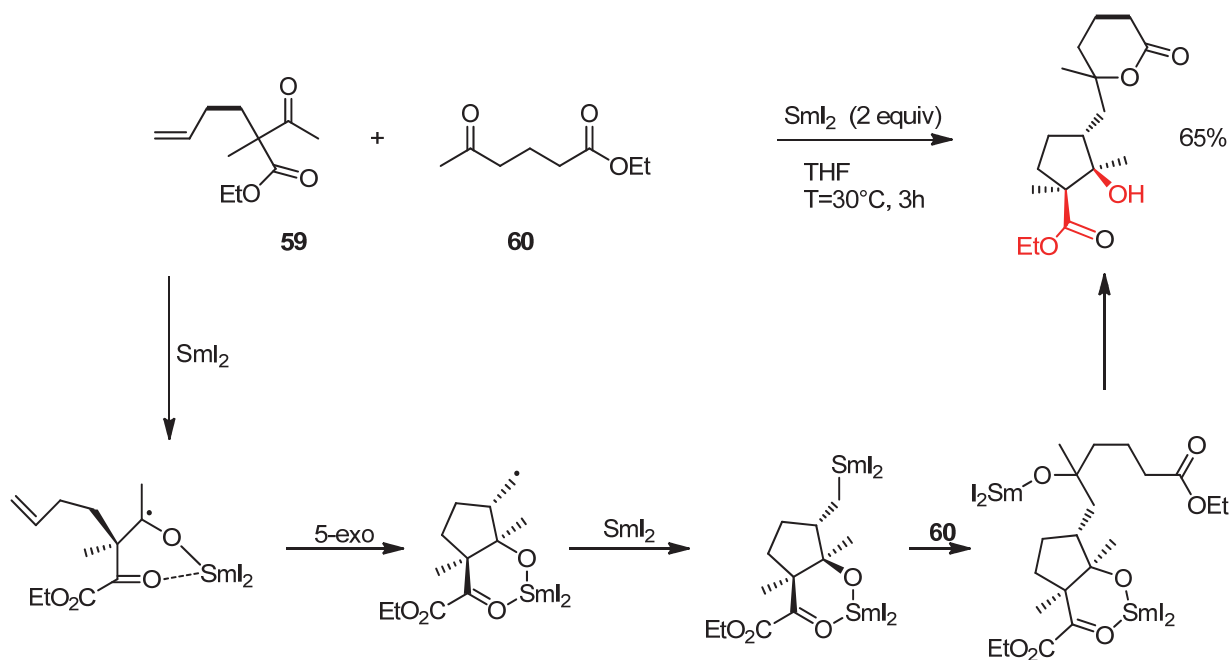


Schéma 35 : Cyclisation stéréosélective via SmI_2 et réaction de Barbier

2.3.3.2. Réactions multicomposants radicalaires-cationiques

Ces processus reposent sur la capacité d'un composé généralement organométallique à oxyder un radical, générant ainsi une espèce cationique qui pourra subir des attaques nucléophiles. En plus des photocatalyseurs vus précédemment, des oxydants plus classiques dérivés de manganèse ou de cérium peuvent être utilisés. Ces transformations à base de manganèse ont été très

⁵⁴ Molander, G. A.; Kenny, C. J. *Org. Chem.* **1991**, *56*, 1439.

développées grâce aux travaux de Corey,⁵⁵ Fristad⁵⁶ et Snider.⁵⁷ Ryu et Alper ont montré en 1993 que le transfert monoélectronique depuis un radical acyle vers ce métal était beaucoup plus rapide que depuis un radical alkyle.⁵⁸ Cette oxydation rapide évite la formation de sous-produits ainsi que l'utilisation de co-oxydants (généralement le cuivre (II)), notamment dans les travaux de Snider.⁵⁹ Cela leur a donc permis d'établir la première réaction multicomposants utilisant ce procédé et impliquant le malonate **61**, du monoxyde de carbone **62** et du manganèse (III) dans l'acide acétique (**Schéma 36**).

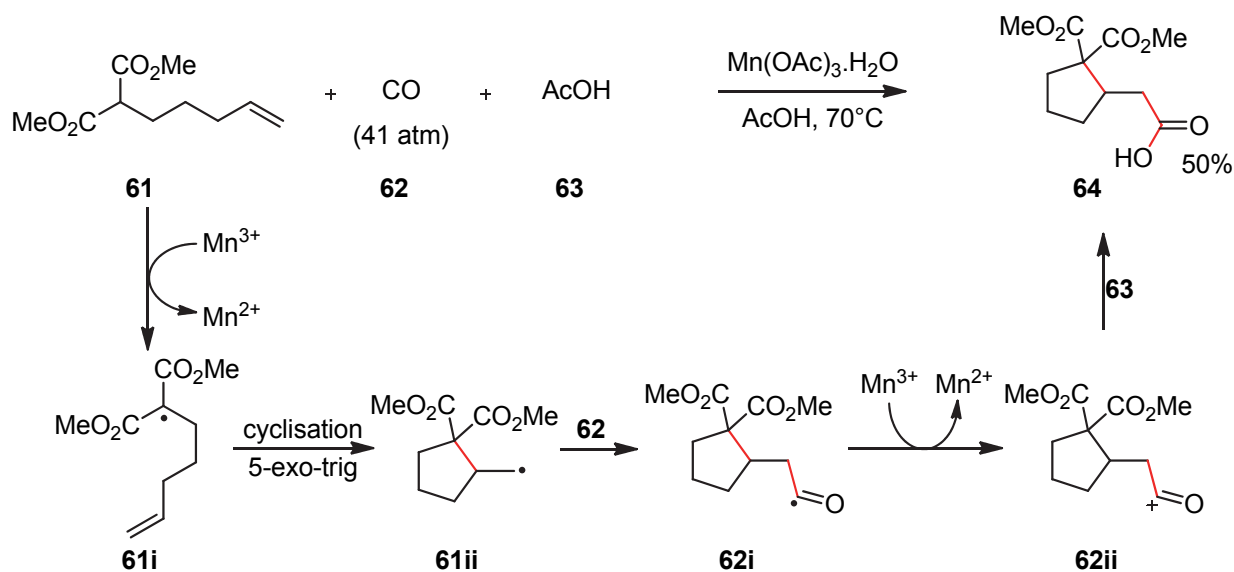


Schéma 36 : Première réaction multicomposants radicalaire cationique

L'action du manganèse sur le malonate **61** fournit le radical malonyle **61i** qui va pouvoir réaliser une cyclisation intramoléculaire de type 5-*exo*-trig pour donner le radical alkyle **61ii**. Ce dernier s'additionne sur le CO pour générer le radical acyle **62i**, lequel est oxydé en cation acylium **62ii**. Ce dernier est ensuite piégé par de l'acide acétique ou de l'eau pour donner l'acide **64** avec un rendement modeste de 50%.

Plus récemment, des exemples utilisant du CAN ($\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$) comme oxydant ont été rapportés. McMillan a réalisé la carbo-oxydation du styrène en utilisant le concept de « catalyse

⁵⁵ Corey, E. J.; Kang, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5384-5385.

⁵⁶ Ernst, A. B.; Fristad, W. E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3761-3764.

⁵⁷ Snider, B. B.; Mohan, R.; Kates, S. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3659-3661.

⁵⁸ Ryu, I.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7543-7544.

⁵⁹ (a) Snider, B. B.; Merritt, J. E.; Dombroski, M. A.; Buckman, B. O. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5544-5553. (b) Curran, D. P.; Morgan, T. M.; Schwartz, C. E.; Snider, B. B.; Dombroski, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6607-6617.

SOMO ».⁶⁰ L'espèce réactive est un radical-cation issu de l'énamine **65i**, qui résulte elle-même d'une condensation entre l'organocatalyseur chiral **67** et l'aldéhyde **65** (Schéma 37). L'énamine **65i** est oxydée par le CAN pour donner le radical cation **65ii**. Le motif imidazolidinone induit l'approche du styrène sur une seule des 2 faces diastéréotopiques. Cette formation diastéréosélective du radical **66i** est suivie d'une nouvelle oxydation par le CAN pour générer le cation **66ii** qui sera piégé diastéréosélectivement par l'ion nitrate issu de l'oxydant. L'aldéhyde **68** est obtenu avec d'excellents rendements, une très bonne énantioselectivité mais un diastérocontrôle modeste.

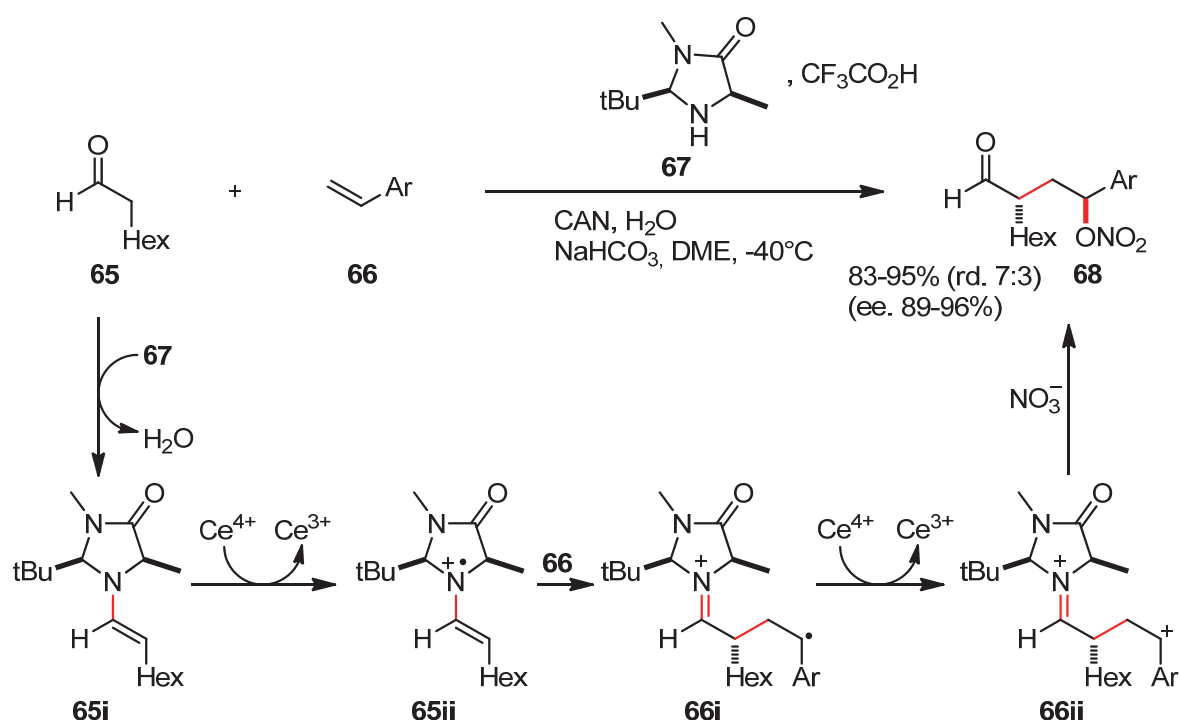


Schéma 37 : Réaction radicalaire cationique par catalyse SOMO en présence de CAN

2.3.3.3. Réactions multicomposants radicalaires anioniques

La génération *in situ* d'un intermédiaire nucléophile suivant une addition radicalaire, trouve un grand intérêt dans les réactions multicomposants. Ces processus impliquent généralement l'emploi de métaux tels que le cobalt, le chrome, le samarium, le plomb, le zinc, le cuivre ou le bore, possédant des propriétés réductrices. La chaîne radicalaire est alors interrompue, par un processus de transfert mono-électronique, pour former un anion qui terminera la réaction.

⁶⁰ (a) Graham, T. H.; Jones, C. M.; Jui, N. T.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 164945. (b) Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.-B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science*. **2007**, *316*, 582.

L'utilisation de dérivés du zinc et du bore a connu de nombreux développements, par rapport aux autres métaux, en raison de leur relative innocuité et de leur réactivité intacte même à très basse température, ce qui les rend intéressant pour des processus stéréosélectifs.

L'une des premières transformations de ce type a été réalisée en 1973 par Mukayama avec du tributylborane **71** (Schéma 38).⁶¹ En effet, les trialkylboranes se décomposent en présence d'oxygène pour donner des radicaux alkyles. Cette décomposition peut se faire à basse température pour réaliser des processus stéréosélectifs. Ici, l'action de l'oxygène sur le tributylborane **71** génère un radical butyle qui peut s'additionner sur l'accepteur de Michael **69**, donnant ainsi le radical énoyle **69i**. Ce dernier substitue un radical butyle sur **71** (via un processus de substitution homolytique), formant l'énolate de bore **69ii** et un radical butyle qui peut propager la chaîne radicalaire. Pour finir, l'énolate de bore nucléophile s'additionne sur le benzaldéhyde pour donner le produit **72** avec un très bon rendement et une diastéréosélectivité modérée.

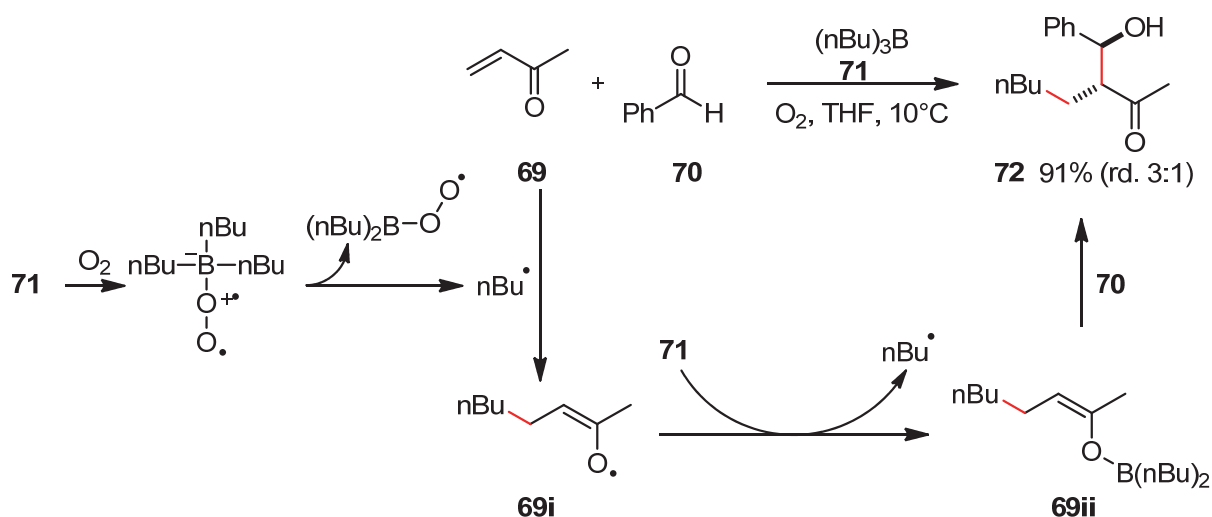


Schéma 38 : Réactions multicomposants radicalaires anioniques selon Mukayama

Shono *et al.* furent les premiers à utiliser Zn(0) comme amorceur en réaction multicomposants. Ils montrèrent qu'un radical alkyle, généré par transfert mono-électronique du Zn(0), peut s'additionner sur un accepteur de Michael pour former un radical intermédiaire, réduit en carbanion par un second transfert mono-électronique. L'anion est ensuite piégé par un dérivé

⁶¹ Mukaiyama, T.; Inomata, K.; Muraki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 967.

carbonylé (**Schéma39-(1)**).⁶² Ce processus a été étendu par Nishigushi à des réactions d'acylations (**Schéma39-(2)**).⁶³

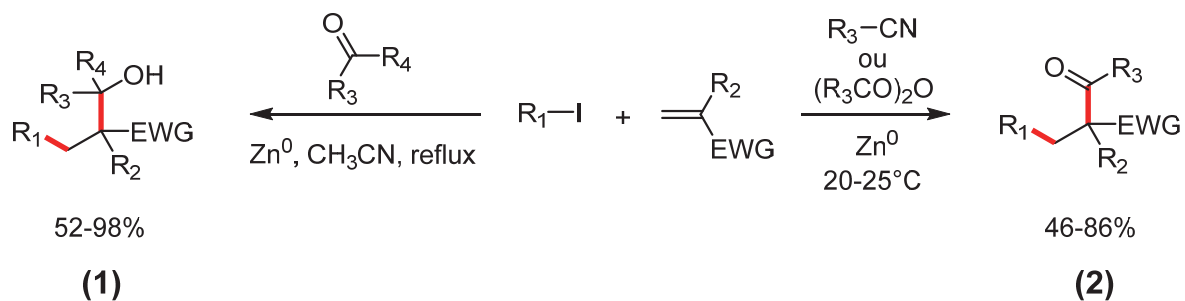


Schéma 39 : Réactions trois-composants radicalaires-anionique amorçées au Zn^0

⁶² Shono, T.; Nishiguchi, I.; Sasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4314.

⁶³ Yamamoto, Y.; Nakano, S.; Maekawa, H.; Nishiguchi, I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 799.

CHAPITRE II

**REACTION DE CARBO-ALCENYLATION
D'OLEFINES *VIA* UN PROCESSUS
RADICALAIRE A TROIS COMPOSANTS.
ETUDE D'UNE APPROCHE
ENANTIOSELECTIVE A PARTIR DE
VINYLSULFOXYDES ET DE
VINYLSULFOXIMINES CHIRAUX**

CHAPITRE II : Réaction de carbo-alcénylation d'oléfines via un processus radicalaire à trois composants. Etude d'une approche énantiosélective à partir de vinylsulfoxydes et de vinylsulfoximines chiraux

Dans cette première partie du projet, nous avons proposé d'étendre la fonctionnalisation radicalaire multi-composants des oléfines par l'addition de deux fragments carbonés fonctionnalisés (dont un système vinylique) sur un système π oléfinique qui conduirait à la création de deux nouvelles liaisons carbone-carbone. Notre plan impliquait d'abord la préparation de différents accepteurs sulfoxydes porteur d'un substituant, lequel peut subir la β -fragmentation avant de propager la chaîne radicalaire.

Dans tous les développements décrits précédemment et de manière générale dans toutes les réactions radicalaires à trois composants mises au point au laboratoire ces dernières années, une quantité stœchiométrique de diétain est nécessaire. Nos processus sont basés sur la β -fragmentation d'accepteurs sulfonyles. Le radical sulfoxyde généré sert ensuite à entretenir la chaîne radicalaire avec l'assistance du diétain.

1. Réaction de carbo-alcénylation d'oléfines via un processus radicalaire à trois composants

1.1. Précédents développements

Dans cette thématique concernant le développement de nouvelles réactions radicalaires multicomposant, les oléfines sont des matières premières facilement disponibles, dont la fonctionnalisation offre un accès aisé à une variété d'intermédiaires de synthèse importants pour la synthèse organique. L'addition de fragments carbonés sur le système π d'une oléfine a suscité un intérêt considérable et fait toujours l'objet d'une recherche intense de nos jours.

Notre laboratoire a développé la fonctionnalisation radicalaire à trois composants d'oléfines, basée sur l'ajout de deux fragments carbonés sur une double liaison, fournissant des produits d'addition avec deux nouvelles liaisons C-C et deux groupes fonctionnels supplémentaires. Une carbo-oximation, une carbo-aminométhylation, ainsi qu'une carbo-alcénylation et une carbo-alcénylation ont ainsi été développées en utilisant diverses sulfones **III** afin de piéger les espèces radicalaires issues de l'addition du précurseur de radicaux **I** sur le partenaire

oléfinique **II** (**Figure II.1**).⁶⁴ Dans ce document, nous décrivons d'autres études sur la réaction de carbo-alcénylation qui étendent notablement la portée de cette réaction, grâce à la variation de la nature du motif oléfinique et de l'accepteur de type sulfoxyde.

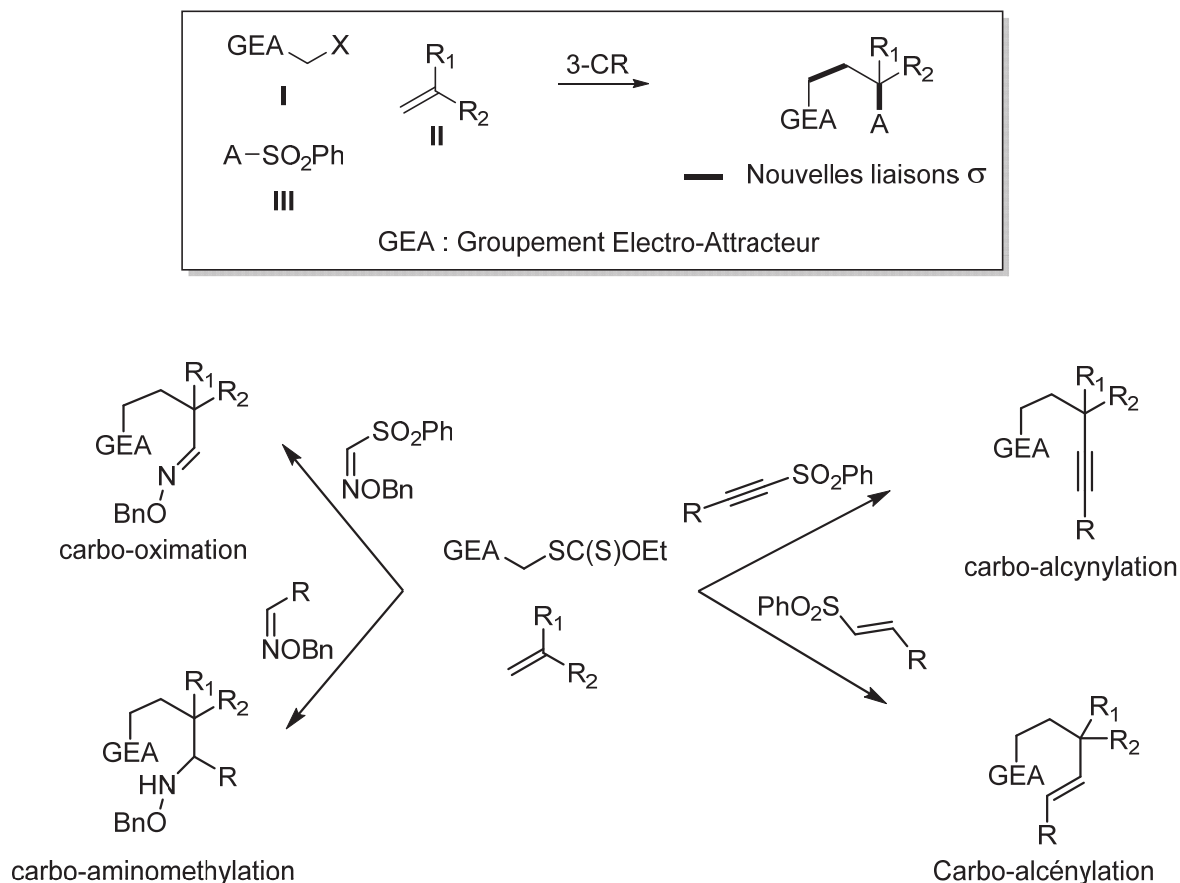


Figure II.1: Processus de fonctionnalisation radicalaire à trois composants

Dans cette thématique concernant le développement de nouvelles réactions radicalaires multicomposants, il a été développé récemment au laboratoire une réaction de carbo-alcénylation et -alcynylation d'oléfines basée sur la β -fragmentation de vinylsulfones.

Comme toutes les transformations décrites précédemment, cette réaction fonctionne suivant un processus accepteur-donneur-accepteur. Le radical électrophile **74** peut s'additionner en position terminale d'une oléfine riche **75** suivi par le couplage du radical nucléophile **76** avec l'accepteur sulfonylé **78** (**Schéma 40**).⁶⁵

⁶⁴ (a) B. Ovidia, F. Robert, Y. Landais, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1958; (b) Y. Landais, F. Robert, E. Godineau, L. Huet, N. Likhite, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10073; (c) B. Ovidia, F. Robert, Y. Landais, *Chimia* **2016**, *70*, 34-42.

⁶⁵ Liautard, V.; Robert, F.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2658.

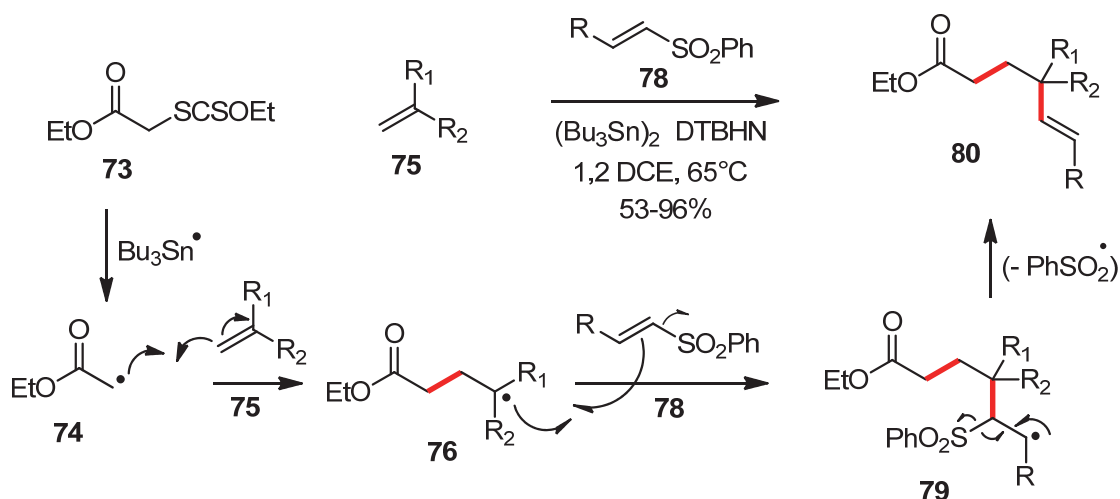


Schéma 40 : Réaction de Carbo-alcénylation d'oléfines via un processus à trois composants

Les produits de carbo-alcénylation sont obtenus avec des rendements allant de moyens à excellents *via* la formation de deux nouvelles liaisons C-C et l'ajout de deux groupes fonctionnels autour d'une oléfine non activée.

Les énammides et les ène-carbamates sont des intermédiaires polyvalents pour la synthèse d'hétérocycles, d'acides aminés et d'autres constituants utiles. Leur fonctionnalisation par catalyse organique et organométallique a conduit à une recherche intensive en raison de leur réactivité unique. La réaction de carbo-alcénylation a été étendue à la fonctionnalisation d'énammides et d'ène-carbamates permettant l'accès à une large variété d'amides et de carbamates (**Schéma 41**). L'étude a débuté par l'examen des réactions à trois composants (3-CR) à partir du xanthate **81**, et des ène-carbamates acycliques **82** en présence de la vinyl disulfone **83**. La réaction a été amorcée à l'aide du di-tert-butylhyponitrite (DTBHN) et de $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ dans du 1,2-dichloroéthane, Les rendements sont généralement bons mais diminuent avec la présence de substituants volumineux sur le motif carbamate.

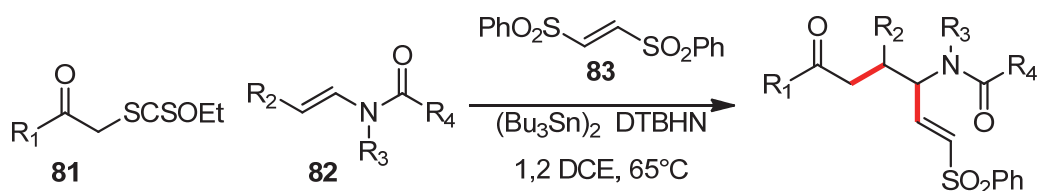


Schéma 41 : Réaction de Carbo-alcénylation d'énammides et d'ène-carbamates

La méthodologie a été étendue à la fonctionnalisation des énammides cycliques. Contrairement à la réaction à trois composants de précurseurs acycliques, un niveau élevé de diastérocontrôle a été observé. Des rendements allant de moyens à excellents ont été obtenus. Ces produits constituent des intermédiaires très intéressants pour une post-fonctionnalisation éventuelle. Par exemple les cétones de type **86** ont pu être cyclisées en milieu basique (pyrrolidine) pour obtenir sous forme d'un seul diastéréoisomère les aza-décalones **87**, précurseurs avancés dans la synthèse d'alcaloïdes de la famille des lycopodiums (**Schéma 42**).⁶⁶

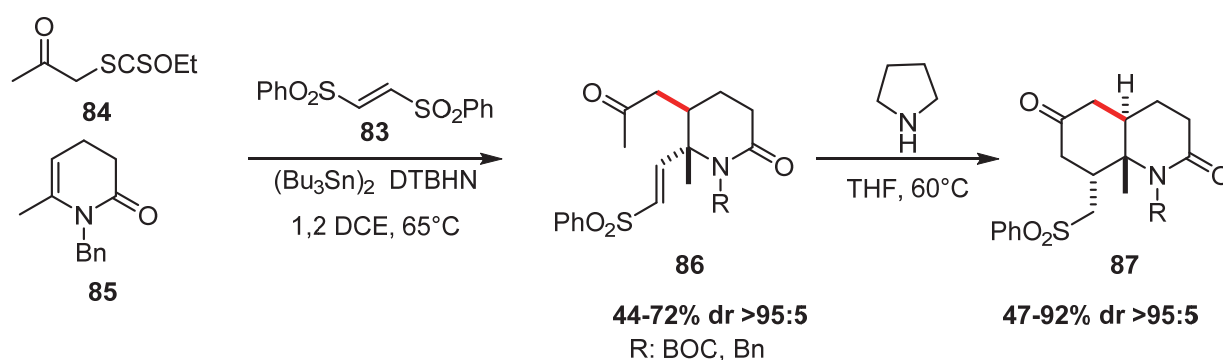


Schéma 42 : Cyclisation en milieu basique de l'amide **86**.

L'extension de la réaction à trois composants aux diènes a conduit à des observations importantes d'un point de vue mécanistique. L'addition régiosélective du précurseur radicalaire à la double liaison 1,1-disubstituée de limonène conduit à la vinylsulfone, la cyclisation subséquente sur la double liaison endocyclique n'étant pas favorisée.⁶⁷ L'addition sur le diène acyclique conduit à trois produits dont le composé **91** issu de l'addition du radical sulfonyle sur le diène. Ce composé indique que l'addition du radical sulfonyle est rapide mais n'est généralement pas observé sur les autres substrats car elle est réversible. Dans ce cas précis, la cyclisation 5-*exo*-trig est plus rapide que la β -fragmentation et conduit au produit de cyclisation.⁶⁷

⁶⁶ Poittevin, C.; Liautard, V.; Beniazza, R.; Robert, F.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2814.

⁶⁷ Beniazza, R.; Liautard, V.; Poittevin, C.; Ovadia, B.; Mohammed, S.; Robert, F.; Landais, Y. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 2439.

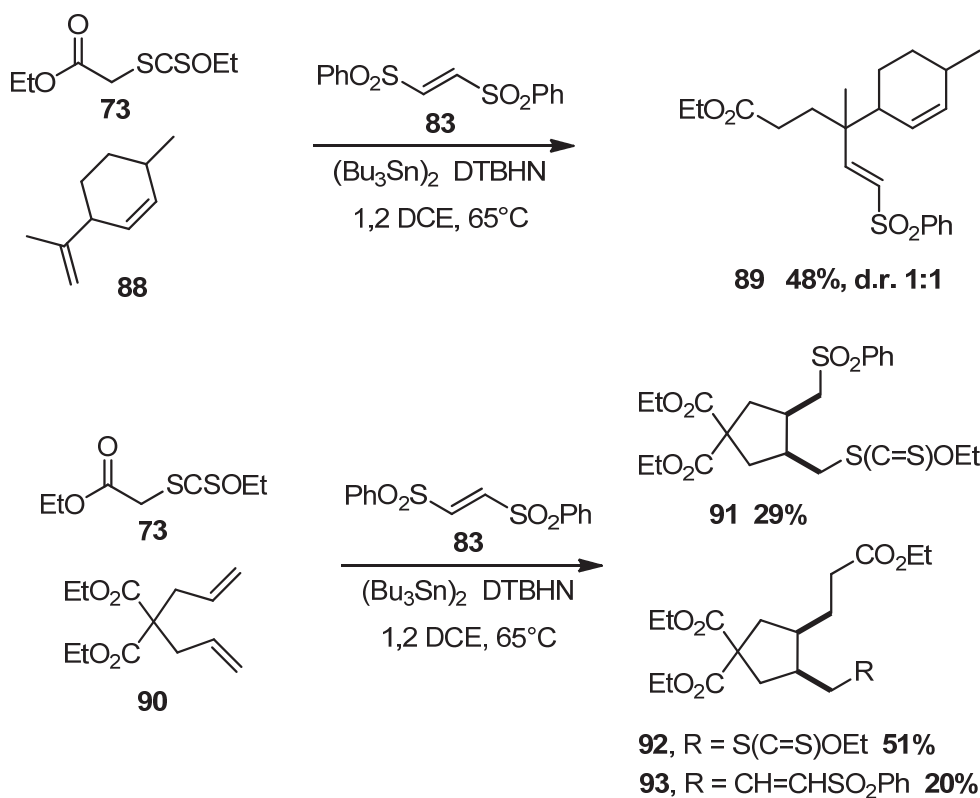


Schéma 43 : Carbo-alcénylation du limonène et d'un diène acyclique

1.2. Objectifs

Dans la suite de ce chapitre nous décrivons nos efforts afin de développer une nouvelle réaction de carbo-alcénylation basée sur l'utilisation de vinylsulfoxydes et de vinylsulfoximines comme accepteurs (**Schéma 44**). Ces composés ont fait l'objet de peu d'étude dans le cadre de processus radicalaires et devraient constituer de bons accepteurs, permettant l'incorporation d'un motif vinylique sur le squelette carboné d'oléfines peu activées. La possibilité d'utiliser la chiralité sur le soufre afin de contrôler la chiralité lors de nos réactions multi-composants constitue un objectif important car tous les processus de carbo-fonctionnalisation d'oléfines développés jusqu'à maintenant dans le groupe donnent accès uniquement à des composés racémiques.

Dans un premier temps, nous nous efforcerons de développer une synthèse efficace de ces accepteurs soufrés puis nous les testerons dans nos réactions multicomposants radicalaires. Les tests seront réalisés, en premier lieu, en série racémique et en fonction des résultats seront ensuite étendus en version énantiosélective.

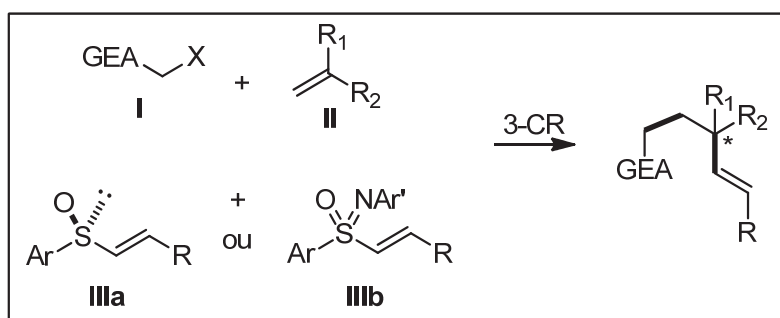


Schéma 44 : Réaction de Carbo-alcénylation en présence de vinsulfoxydes et de vinsulfoximines

1.3. Synthèse d'un sulfinyl diester

Nous avons dans un premier temps préparé un vinsulfoxyde de type **98**, présentant un motif vinylmalonate, car ces substrats devraient être de très bons accepteurs de Michael. La synthèse s'inspire d'une méthode décrite par Toru *et al.* et basée sur la décomposition du sulfoxyde silylé **96** par traitement au fluorure de *n*-tétrabutylammonium (**Schéma 45**). Le chlorure vinylique **100** est ensuite additionné sur le sulfénate **97** formé *in situ* pour donner le composé attendu avec un rendement modeste. Le vinsulfoxyde **98** est obtenu avec un faible rendement en raison de la formation du produit d'hydrolyse du chlorure vinylique.⁶⁸

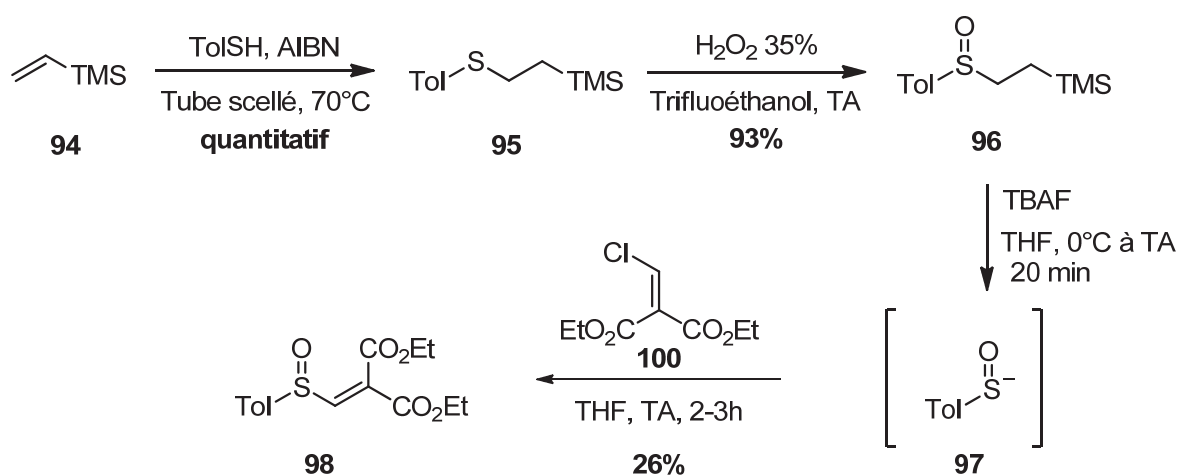


Schéma 45 : Préparation d'un vinsulfoxyde présentant un motif diester

Le chlorure vinylique **100** est quant à lui préparé très simplement par hydrolyse de l'éther d'énol correspondant, suivie de sa chloration avec le chlorure de thionyle (**Schéma 46**).

⁶⁸ Nakamura, S.; Kusuda, S.; Kawamura, K.; Toru, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 640.

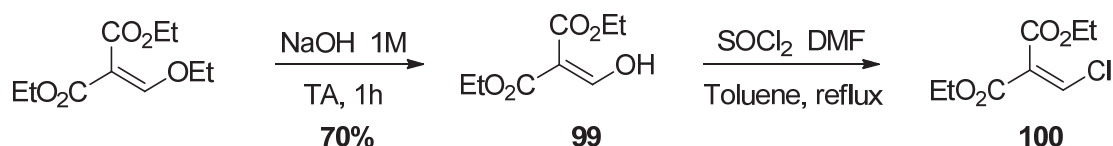


Schéma 46 : Synthèse de chlorure vinylique

Nous avons également envisagé une méthode de préparation du vinylsulfoxyde **98** basée sur le protocole de Wang *et al.* à partir du *p*-toluène thiol, via une réaction de Michael sur le malonate d'isopropylidène (**Schéma 47**). Une optimisation résumée dans le **Tableau II.1** ci-dessus a permis d'obtenir le composé **101** attendu avec de bons rendements en utilisant comme base LiOH dans le THF. L'idée consiste ensuite à traiter ce précurseur en présence d'une base pour libérer l'accepteur de Michael et former le sulfoxyde comme précédemment. Le chlorure vinylique est ensuite additionné de façon séquentielle sur le sulfoxyde.⁶⁹

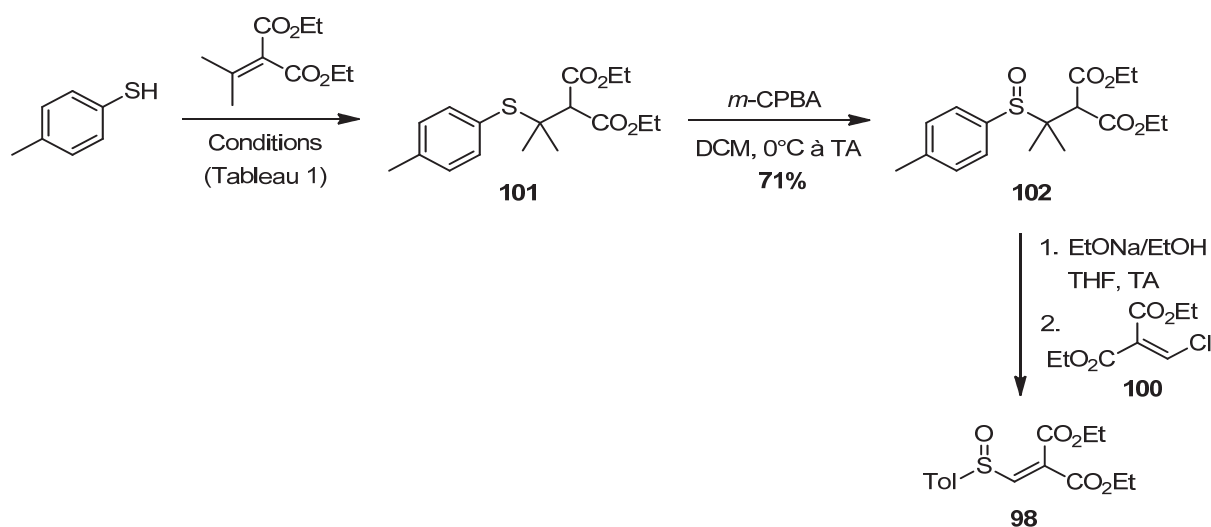


Schéma 47 : Préparation du vinylsulfoxyde **98** via une réaction de rétro-Michael

Entrée	Condition	Temps	Rendement 101 (%)
1	Triton B THF, -78°C à TA	8h	Produit de départ
2	Et ₃ N, THF à 50°C	12h	55
3	LiOH, THF à TA	5h	88

Tableau II.1 : Préparation de **101** *via* une réaction de Michael

Malheureusement, cette méthode n'a permis d'isoler le vinylsulfoxyde **98** qu'avec de très faibles rendements (12%) et le produit isolé n'est pas pur. Ce diester vinylique étant un excellent accepteur de Michael il est par conséquent extrêmement instable. De plus, sa purification est très

⁶⁹ Aversa, M. C.; Baratucci, A.; Bonaccorsi, P.; Faggi, C.; Papalia, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4486.

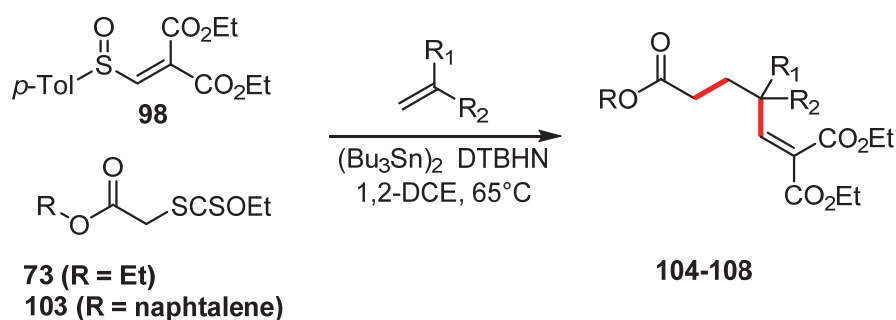
difficile, le produit se dégradant sur colonne de silice. Durant la réaction on peut également observer l'hydrolyse du chlorure vinylique, ce qui complique encore la purification.

2. Carbo-alcénylation d'oléfines à partir du vinylsulfoxyde diester

2.1. Etudes préliminaires

Malgré l'instabilité de notre accepteur **98**, nous avons souhaité compléter les résultats obtenus lors des réactions de carbo-alcénylations développées précédemment,⁷⁰ et d'autres parts, vérifier si ces réactions pouvaient être réalisées à partir d'un accepteur sulfinylé. En d'autres termes, nous avons souhaité savoir si le β -élimination radicalaire était favorable et si le radical sulfinyle (*p*-TolSO) libéré pouvait ensuite entretenir la chaîne radicalaire.

Des essais préliminaires de carbo-alcénylation d'oléfines à partir du xanthate et en présence d'accepteur sulfoxyde ont ainsi été réalisés au laboratoire (**Tableau II.2**).



Entrée	R	Oléfines (eq)	DTBHN/Temps	Rendement (%)
1			0.05, 6h	104 , 38
2	Et		0.05, 4.5h	105 , 60
3	Et		0.05, 6	106 , 40
4	Et		0.05, 6h	107 , 65
5	Et		0.05, 6h	108 , 70

Tableau II.2 : Carbo-alcénylation d'oléfines à partir de l'accepteur sulfinylé **98**.

⁷⁰ Thèse de B. Ovidia, Université de Bordeaux, 19 Décembre 2014.

Ces premiers résultats montrent que la β -élimination d'un radical sulfinyle est possible et que ce radical est capable de propager la chaîne radicalaire. En effet, la réaction de carbo-alcénylation à partir d'oléfines riches en électron telles que les allylsilanes, les éthers d'énols et les ène-carbamates conduit aux produits attendus avec des rendements satisfaisants. La réaction est complète après seulement 3 ajouts de 5% d'amorceur. Ce résultat est en accord avec les importantes vitesses de β -élimination du radical sulfinyle estimées à environ 10^9 s^{-1} .⁷¹

2.2. Préparation de nouveaux accepteurs de carbo-alcénylation

2.2.1. Synthèse des vinylsulfoxydes

Dans le but de valoriser un peu plus nos résultats, nous avons également préparé de nouveaux accepteurs sulfoxydes. Nous avons d'abord envisagé de préparer les vinylsulfoxydes par oxydation à partir des thioéthers correspondants (**Schéma 48**).

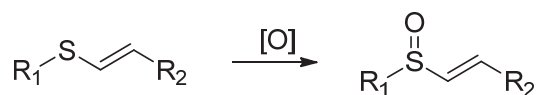


Schéma 48 : Synthèse de vinylsulfoxyde

2.2.2. L'oxydation de thioéthers

La préparation chimiosélective des sulfoxydes et des sulfones représente un processus de synthèse extrêmement important en chimie organique. En effet, les sulfoxydes et sulfones sont des intermédiaires précieux utilisés depuis longtemps dans la synthèse de synthons à hautes valeurs ajoutées, et de composés biologiquement actifs.⁷²

A ce jour, la méthode la plus importante pour la préparation de ces composés implique l'oxydation des thioéthers. L'atome de soufre peut être oxydé par différents oxydants, mais des conditions spécifiques doivent être établies afin d'obtenir sélectivement les sulfoxydes ou les sulfones.

En raison du grand intérêt de ces composés, différentes méthodes de synthèse ont été développées pour l'oxydation chimiosélective des thioéthers. Cependant, beaucoup de ces protocoles utilisent des réactifs, des solvants et des catalyseurs dommageables pour l'environnement. Ceux-ci

⁷¹ Wagner, P. J.; Sedon, J. H.; Lindstrom, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *100*, 2579.

⁷² (a) Trost, B. M.; Salzman, T. N.; Hiroi, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4887; (b) Julia, M.; Lauron, H.; Stacino, J. P.; Verpeaux, J. N. *Tetrahedron*. **1986**, *42*, 2475.

comprennent, par exemple, l'utilisation de FeBr₃-acide nitrique,⁷³ l'oxyde de mercure (II)-iode,⁷⁴ certains dérivés du molybdène,⁷⁵ l'oxyde de chrome (VI),⁷⁶ le permanganate de potassium,⁷⁷ le perchlorate de sodium,⁷⁸ l'acide *m*-chloroperbenzoïque,⁷⁹ ou encore le peracide benzèneséléninique.⁸⁰ Du peroxyde d'hydrogène aqueux a également été utilisé comme oxydant terminal en raison de sa teneur en oxygène efficace, de son faible cout et de son faible impact environnemental.⁸¹

Nous avons préparé le sulfoxyde vinylique *E*-**109**, d'après une méthode décrite par Zhu à partir du phénylacétylène, de *p*-méthylthiophénol et de peroxyde d'hydrogène en un seul pot (**Schéma 49**).⁸²

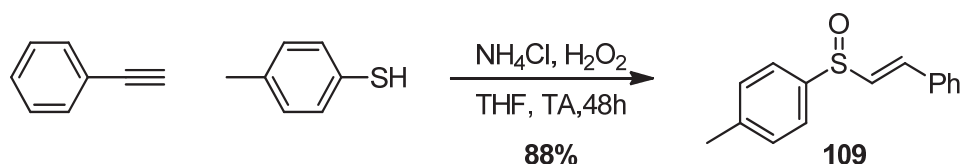


Schéma 49 : Synthèse de *E*-vinylsulfoxyde

La synthèse du *E*-chlorovinylsulfoxyde **112** a été réalisée avec succès selon la méthode décrite dans le **Schéma 50**.⁸³

⁷³ Suarez, R.; Rossi, L. I.; Martin, S. E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1201.

⁷⁴ Orito, K.; Hatakeyama, T.; Takeo, M.; Suginome, H. *Synthesis* **1995**, 1357.

⁷⁵ Batigaglia, F.; Zaldini-Hernandes, M.; Ferreira, A. G.; Malvestiti, I.; Cass, Q. B. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9669.

⁷⁶ Xu, L.; Cheng, J.; Trudell, M. L. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5388.

⁷⁷ Gokel, G. W.; Gerdes, H. M.; Dishong, D. M. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3634.

⁷⁸ Khurane, J. M.; Panda, A. K.; Ray, A.; Gogia, A. *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, 28, 234.

⁷⁹ Durst, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1034.

⁸⁰ Roh, K. R.; Kim, K. S.; Kim, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 793.

⁸¹ Uemura, S. in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost and I. Fleming, eds, Vol 7, S. V. Ley, ed, Pergamon Press, Oxford, 1991, pp 757.

⁸² Xue, Q.; Mao, Z.; Shi, Y.; Mao, H.; Cheng, Y.; Zhu, C. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1851.

⁸³ Kira, R.; Edgars, A.; Juris, P.; Solveiga, G.; Pavel, A.; Edmunds, L. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and Related Elements* **2003**, 178, 521.

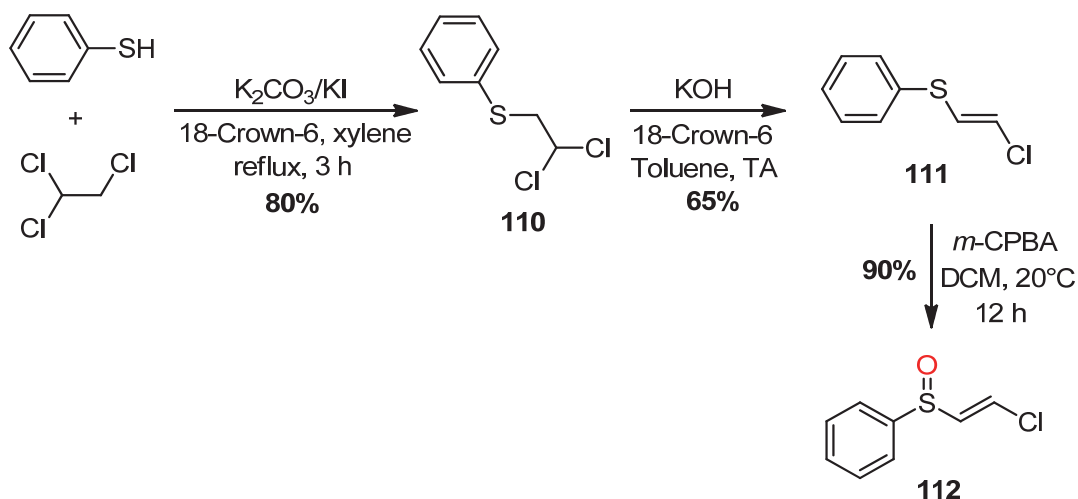


Schéma 50: Synthèse du *E*-chloro vinylsulfoxyde

2.2.3. Synthèse des vinyl disulfoxydes et disulfones *Z*- et *E*

La première étape consiste en la synthèse du (*Z*) et du (*E*)-1,2-bis(phénylthio)éthène. Cette synthèse nécessite deux étapes. Dans la littérature, la réaction du (*Z*)-1,2-dichloroéthylène, disponible dans le commerce, avec le thiophénol conduit à des rendements presque quantitatifs en (*Z*)-1,2-bis(phénylthio)éthylène, lequel par oxydation, fournit la bis-sulfone correspondante (**Schéma 51**).⁸⁴ L'isomère (*E*) de la bis-sulfone peut être obtenu par isomérisation thermique du (*Z*)-1,2-bis(phénylthio)éthène, suivie d'une oxydation, ou en exposant un échantillon de la bis-sulfone (*Z*) dans CH₂Cl₂ à une petite quantité d'iode par irradiation UV.

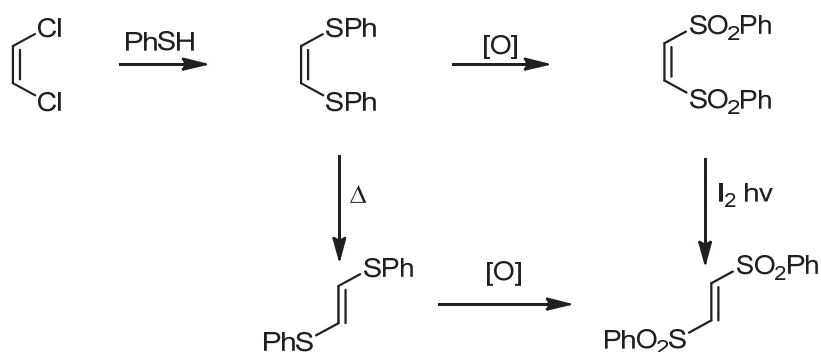


Schéma 51: Méthode de synthèse du *Z* et *E*-1,2-bis(phénylthio)éthène

Dans notre cas, nous passerons d'abord par l'isomérisation du (*Z*)-1,2-bis(phénylthio)éthylène en (*E*)-1,2-bis(phénylthio)éthylène, puis nous oxyderons celui-ci.

⁸⁴ De Lucchi, O.; Lucchini, V.; Pasquato, L.; Modena, G. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 598.

Des essais ont préalablement été réalisés au laboratoire en partant du (*E*)-1,2-dichloroéthène, la réaction de bis-substitution par le thiophénol ne se fait pas. L'isomère (*Z*) du 1,2-bis(phenylthio)ethylene a été préparé selon des conditions décrites et isomérisé en produit (*E*) dans des conditions thermiques. En isomérisant le mélange à 150°C, le rapport diastéréoisomérique *Z/E* évolue passant de 80:20 à 60:40.

Dans la littérature, il existe différentes méthodes d'oxydation d'un soufre en sulfoxyde, quelques-unes seront exposées dans cette partie. La présence des deux soufres sur la structure entraîne la l'obtention de plusieurs produits d'oxydation, *i.e.* mélange d'oxydation partielle et/ou de suroxydation en sulfone (**Schéma 52**). Notre objectif était d'obtenir le composé disulfoxyde.

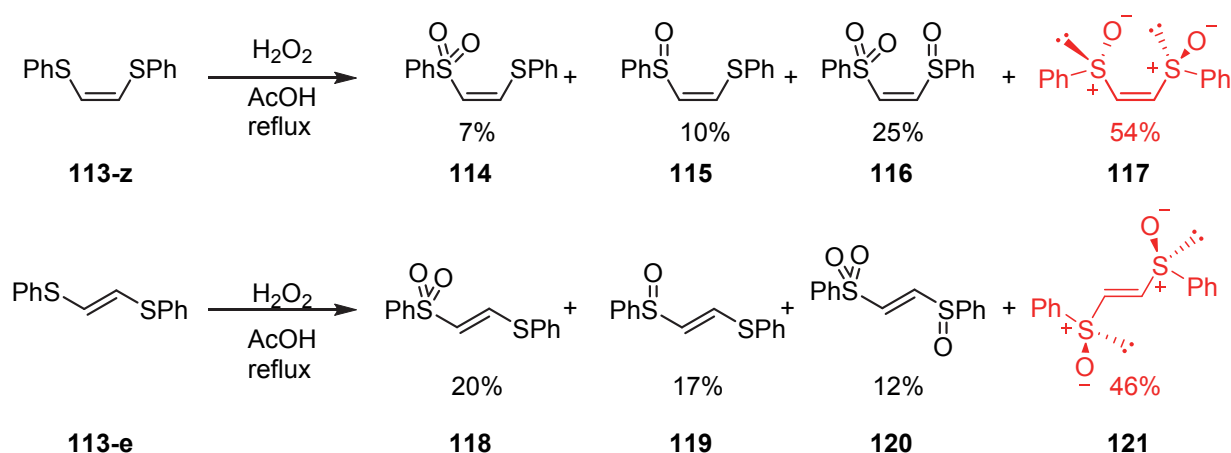


Schéma 52 : Produits d'oxydation des vinyldisulfures *E* et *Z*

L'étape d'oxydation a été testée avec deux oxydants différents: le peroxyde d'hydrogène et l'acide *mé*ta-chloropéroxybenzoïque. Cette étape d'oxydation est compliquée car elle génère plusieurs produits, lesquels peuvent cependant être séparés par chromatographie sur gel de silice, analysés et identifiés. Quelles que soient les quantités d'oxydant utilisées, il n'a pas été possible d'obtenir le disulfoxyde seul (**Tableau II.3**).

Entrée	Condition	Solvant	Temps (h)	T (°C)	Rdt
					114/115/116/117
1	H ₂ O ₂ : 1.2 eq.	AcOH	2	reflux	40/15/20/28
2	H ₂ O ₂ : 1.5 eq.	AcOH	3	reflux	7/10/25/54
3	H ₂ O ₂ : 2.5 eq.	AcOH	3	reflux	0/0/70/25
4	H ₂ O ₂ : 2.5 eq.	AcOH	12	T.A	12/22/25/33
5	<i>m</i> -CPBA : 2 eq.	DCM	5	T.A	0/0/0/28/66 ^[a]

[a] : disulfone

Tableau II.3 : Différentes conditions d'oxydation de **113-z**.

Les sulfoxydes sont des composés chiraux (le soufre est le centre stéréogène) qui peuvent être optiquement actifs et sont configurationnellement stables.⁸⁵ Par conséquent, lors de la deuxième oxydation, la molécule étant déjà chirale puisqu'elle contient un sulfoxyde, on peut donc obtenir, pour chaque isomère *E* et *Z*, deux vinylsulfoxydes diastéréoisomères, le *d,l* et le méso.

Ces deux diastéréoisomères ont été purifiés par chromatographie et séparés des autres produits d'oxydation. En raison de leur forte polarité, ces deux diastéréoisomères sont très difficiles à purifier.

La séparation de ces deux diastéréoisomères a été tentée par recristallisation mais elle est également très difficile car ces produits sont insolubles dans la majorité des solvants. Il a toutefois été possible d'obtenir des monocristaux de qualité suffisante pour permettre une analyse par diffraction des rayons-X (**Figure II.2**).

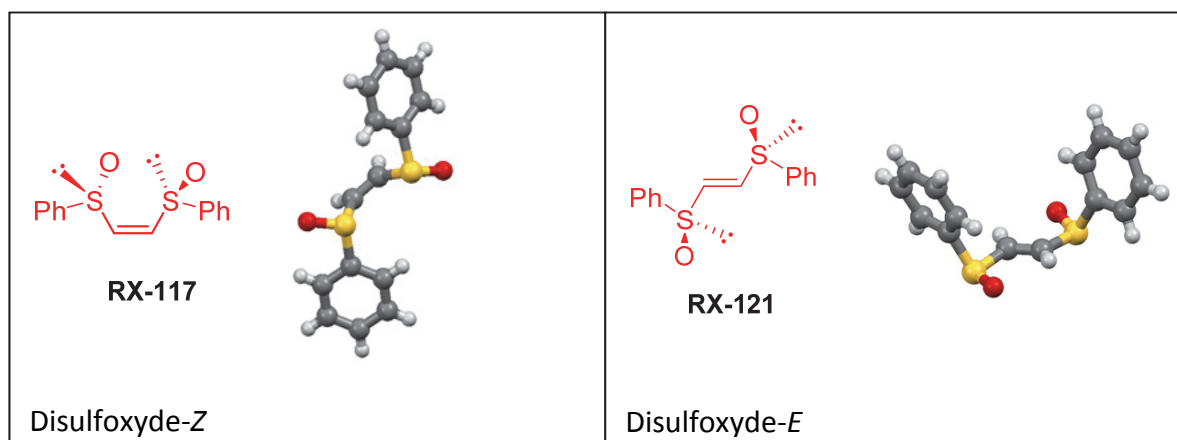
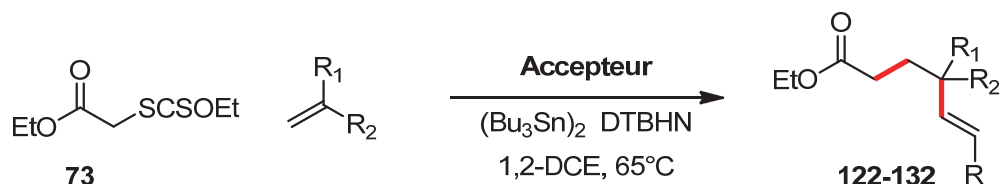


Figure II.2 : Etude de diffraction des rayons-X de la vinylsulfoxyde **117** et **121**.

2.3. Test de nos nouveaux accepteurs en réaction de carbo-alcénylation d'oléfines

Nous avons ensuite testé nos accepteurs vinylsulfoxydes en condition de carbo-alcénylation d'oléfines à partir du xanthate **73** et en présence de différentes oléfines. Les résultats sont rassemblés dans les trois tableaux ci-dessous.



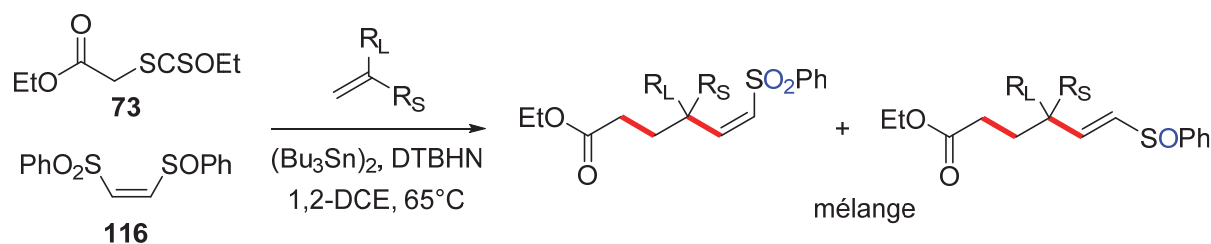
Entrée	accepteur	Oléfines (eq)	DTBHN/Temps	Rendement (%)
1			0.15, 6h	122 , 32
2			0.15, 9h	123 , 15 ^[a]
3			0.15, 7.5h	124 , 25 ^[a]
4			0.15, 6h	125 , 28
5			0.15, 6h	126 , Dégradation

[a] rendement calculer par RMN

Tableau II.4 : Réaction de carbo-alcénylation d'oléfines

La réaction conduit aux produits attendus avec des rendements de faibles à moyen. Tous les essais avec l'accepteur vinylsulfoxyde **109** comportant un substituant phényle, montrent la faible réactivité de cet accepteur. Dans tous les cas la réaction n'est pas totale et l'accepteur est récupéré en fin de réaction. L'augmentation de la température modifie peu le rendement mais engendre de la dégradation. La réaction à partir du chlorure de vinylsulfoxyde **112** en présence de l'allylsilane **130** (entrée 4) fournit le produit désiré, mais avec un rendement faible, et le produit de transfert de xanthate **159**, indiquant que **112** est un mauvais accepteur si on le compare par exemple à la sulfone correspondante qui donne le produit attendu **125** avec un rendement de 75% dans les mêmes conditions.⁶⁷

Pour tenter d'augmenter la vitesse de l'étape d'addition du radical nucléophile, nous avons testé un accepteur très activé en condition de carbo-alcénylation d'oléfines (**Tableau II.5**).



Entrée	accepteur	Oléfines (eq)	DTBHN/Temps	Rdt (%) (Z :E)
1			0.15, 3h	127 , 56 (80 :20)
2			0.15, 4.5h	128 , 47 (80 :20)
3			0.15, 4.5h	129 , 50 (80 :20)

Tableau II.5 : Réaction de carbo-alcénylation à partir de la vinylsulfoxyde-sulfone **116**

Dans le cas de l'accepteur **116**, comportant à la fois un motif sulfone et sulfoxyde, on remarque que l'attaque du radical nucléophile se fait préférentiellement en α du sulfoxyde, avec β -élimination du radical sulfinyle. Les rapports vinylsulfone/vinylsulfoxyde de l'ordre de 80:20 dans la majorité des cas traduisent cette réactivité. On notera la formation des vinylsulfones Z et vinylsulfoxydes E, indiquant que *l'addition de l'accepteur procède avec rétention de la géométrie Z de l'oléfine lorsqu'on élimine le groupement sulfinyl et avec inversion lorsqu'on élimine le groupement sulfonyl*. L'addition d'un radical carboné avec formation d'une liaison C-C forte et d'un radical en α du soufre stabilisé, n'est probablement pas réversible (**Schéma 53**). Par conséquent, le rapport entre les deux produits de la réaction dépend essentiellement de la vitesse d'addition du radical carboné nucléophile sur l'accepteur vinylique. On peut émettre l'hypothèse que l'addition se fait plus facilement sur le carbone porteur du sulfoxyde car c'est le moins encombré. L'approche du radical soufre également de moins de répulsions électroniques liées à la présence des deux oxygènes de la sulfone. L'encombrement stérique des groupements sulfonyles et sulfinyles favorisent des conformations avant une β -élimination plus rapide pour ces derniers (**Schéma 53**). Des calculs DFT devront être effectués afin de conclure quant à l'origine de ces divers effets.

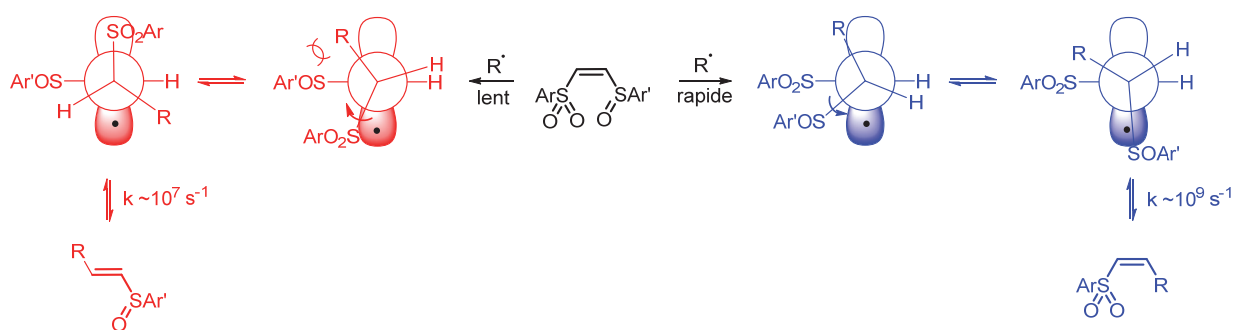
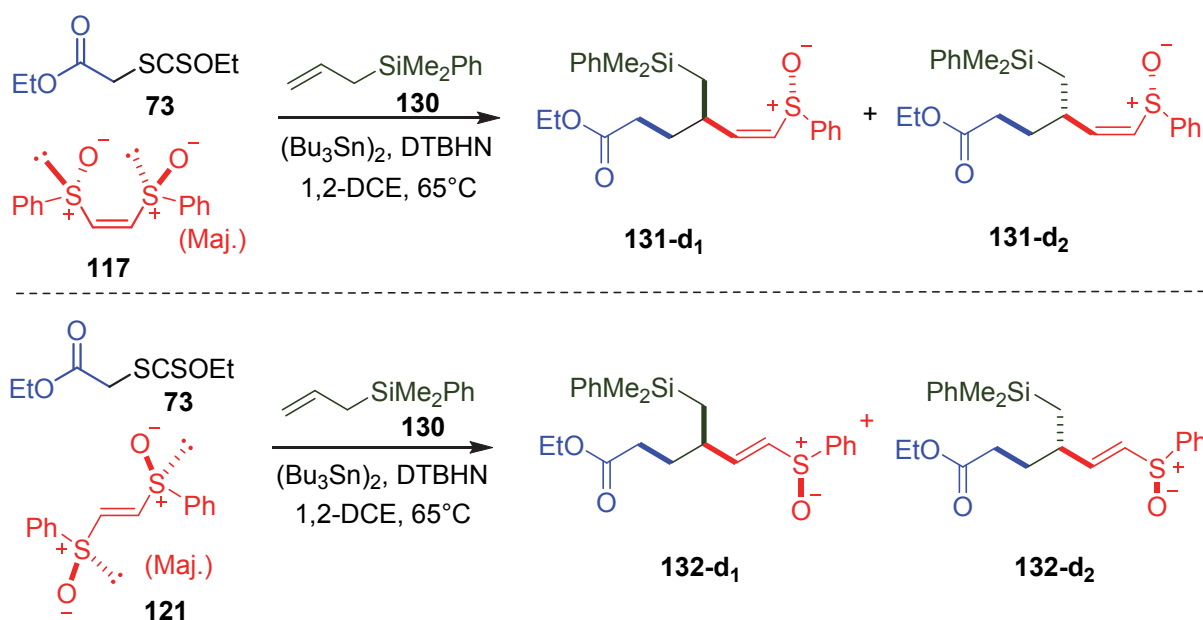


Schéma 53 : Régiosélectivité et stéréosélectivité dans l'addition sur la vinylsulfone-sulfoxyde

Nous avons ensuite testé les accepteurs vinyldisulfoxyde *Z* et *E* **117** et **121** en conditions de carbo-alcénylation de l'allylsilane **130** à partir du xanthate **73**.



Entrée	accepteur	Oléfines (eq)	DTBHN/Temp	Rendement (%)
1	 117	 130	0.15, 4.5h	131-d₁ , 30
				131-d₂ , 35
2	 121	 130	0.15, 4.5h	132-d₁ , 30
				132-d₂ , 37

Tableau II.6 : Réaction de carbo-alcénylation d'oléfines à partir la vinyldisulfoxyde *Z* et *E*

La réaction de carbo-alcénylation de l'allylsilane **130** fonctionne avec de bons rendements (supérieurs à 60%) à partir de l'accepteur vinyldisulfoxyde *Z* et fournit un mélange de deux produits diastéréoisomères séparables, dont la configuration relative n'a pas pu être déterminée

(**132d**₁ a ainsi été représenté arbitrairement en configuration *syn* et **132d**₂ en *anti*). Ces composés sont obtenus en quantité quasi équivalentes avec toutefois une stéréochimie *Z* pour les composés **131** formés à partir du disulfoxyde **117** et une *E* à partir de **121**, probablement pour les mêmes raisons que celles invoquées précédemment (**Schéma 53**).

Enfin, on notera que les rendements en produit isolé, à partir de l'allylsilane **130**, ainsi que les temps de réaction, observés avec les accepteurs disulfoxyde *E* sont similaires à ceux obtenus avec l'accepteur vinyldisulfoxyde *Z*.

3. Réaction de carbo-alcénylation énantiosélectives à partir de sulfoxydes chiraux α,β -insaturés

Les sulfoxydes énantioenrichis constituent une des classes importantes d'auxiliaires chiraux du fait qu'ils sont faciles à introduire et facile à éliminer, tout en conduisant à une induction asymétrique élevée dans de nombreuses réactions.⁸⁵

Ces composés ont été étudiés dans de nombreux processus importants d'un point de vue synthétique, tels que les cycloadditions de Diels-Alder, lors d'additions de Michael sur des sulfoxydes α,β -insaturés ou encore dans la formation de liaison C-C à partir de carbanions en α du sulfoxyde.

A contrario, l'utilisation de ces réactifs dans des processus radicalaires énantiosélectifs a été, en comparaison aux processus carbanioniques, assez peu étudiée.

3.1. Utilisation des sulfoxydes chiraux en chimie radicalaire

Le groupe de P. Renaud a été pionnier dans l'utilisation de sulfoxydes énantio-purs en chimie radicalaire. Ce groupe a notamment étudié l'alkylation intermoléculaire diastéréosélective. Ce groupe a notamment étudié l'utilisation de sulfoxydes facilement accessibles et très polyvalents pour le contrôle de l'induction-1,2 dans les réactions des radicaux acycliques. Les auteurs ont montré que la stéréosélectivité est fortement influencée par la nature du solvant. Par ailleurs, une inversion de la stéréosélectivité peut être observée par la complexation avec des acides de Lewis.⁸⁶

Nous pouvons également citer les travaux similaires de De Mesmaeker *et al.*⁸⁷ sur les radicaux α -sulfinyles acycliques qui présentent une forte diastéréosélectivité dans les réactions d'addition

⁸⁵ Revue sur le sujet : Pelissier, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5559.

⁸⁶ Renaud, P.; Ribezzo, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7803.

⁸⁷ De Mesmaeker, A.; Waldner, A.; Hoffmann, P.; Mindt, T. *Synlett* **1993**, 871.

intermoléculaires et intramoléculaires aux doubles liaisons C=C, ainsi que ceux de Beckwith *et al.*⁸⁸

Les vinylsulfoxydes en tant qu'auxiliaires chiraux ont été étudiés en chimie ionique dans les réactions de Michael asymétrique ou dans les processus de cycloaddition, mais peu d'exemple d'additions radicalaires ont été reportés.

Toru *et al.* ont été les premiers à réaliser des additions de radicaux alkyles sur les (S)- α -(1-hydroxyalkyl) vinylsulfoxydes (**Schéma 54**). Les meilleures stéréosélectivités sont observées en présence d'acides de Lewis, mettant en évidence l'influence de liaisons hydrogène intramoléculaires entre le groupe hydroxy et l'oxygène du sulfoxyde, induisant une forte diastéréosélectivité lors du processus radicalaire.⁸⁹

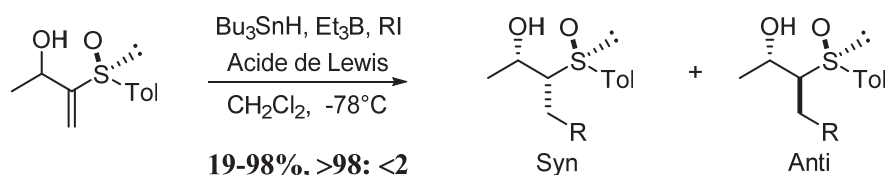


Schéma 54 : Alkylation radicalaire diastéréosélective des α -(1-hydroxyalkyl)vinyl sulfoxydes selon Toru

Plus tard, Malacria *et al.* ont étudié la cyclisation asymétrique de β -alkoxyvinylsulfoxydes chiraux. Des tétrahydrofuranes sont ainsi obtenus *via* une cyclisation 5-*exo*-trig radicalaire à partir du dérivé bromés **133** (**Schéma 55**).⁹⁰

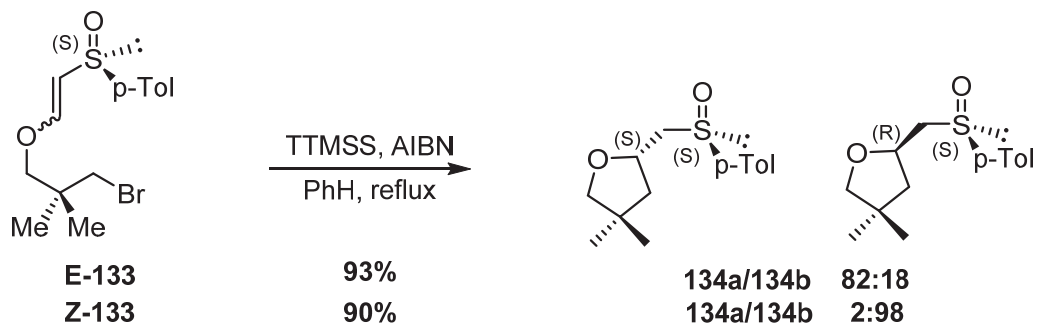


Schéma 55 : Cyclisation diastéréosélective β -alkoxy vinylsulfoxydes par Malacria *et al.*

Le très bon diastérocontrôle obtenu à partir de l'oléfine **Z-133** est expliqué par la conformation *s-trans* qu'adopte le vinylsulfoxyde afin de minimiser les interactions entre la liaison S=O et le groupement en position β ainsi que les interactions non-liantes entre les orbitales des deux atomes d'oxygènes. La formation de l'isomère **134b** résulte d'une attaque du radical en *anti* du

⁸⁸ Beckwith, A. L. J.; Hersperger, R.; White, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1151.

⁸⁹ Mase, N.; Watanabe, Y.; Toru, T.; Kakumoto, T.; Hagiwara, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7083.

⁹⁰ Zahouily, M.; Journet, M.; Malacria, M. *Synlett.* **1994**, 366.

groupement tolyle encombrant. Cette interaction allylique est la cause du moins bon diastéreocontrôle observé à partir de l'oléfine *E*-**133**.

Malacria *et al.* ont aussi étudié la cyclisation radicalaire asymétrique 5-*exo*-trig à l'aide de vinylsulfoxydes. Le vinylsulfoxyde **135** subit une séquence d'addition / élimination radicalaire pour donner le dérivé cyclopentane **136** avec un contrôle total de l'énantiosélectivité (**Schéma 56**). Le fragment sulfinyle énantiopure sert d'auxiliaire chiral temporaire très efficace dans cette réaction tandem.⁹¹

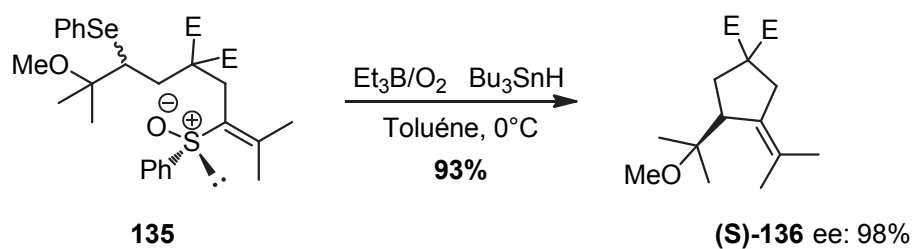


Schéma 56 : Utilisation du sulfoxyde chiral comme auxiliaire temporaire par Malacria et al.

La très bonne stéréosélectivité observée peut être rationalisée par un modèle d'état de transition de type pseudo-chaîse dans lequel le doublet non liant du sulfoxyde est placé en position *s-cis* par rapport au vinyle. L'addition du radical se fait alors en *anti* du groupement aryle encombrant et le groupement R encombrant est placé en position pseudo-équatoriale, afin d'éviter les interactions 1,3-diaxiales avec le groupement sulfoxyde et le groupement ester (**Schéma 57**).

Il est intéressant de noter que la complexation avec un acide de Lewis stériquement encombré inverse la configuration absolue du produit final, l'attaque du radical se faisant cette fois en *syn* par rapport au groupement aryle. En revanche, l'approche plus difficile fait chuter le rendement.

⁹¹ Delouvrié, B.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11395.

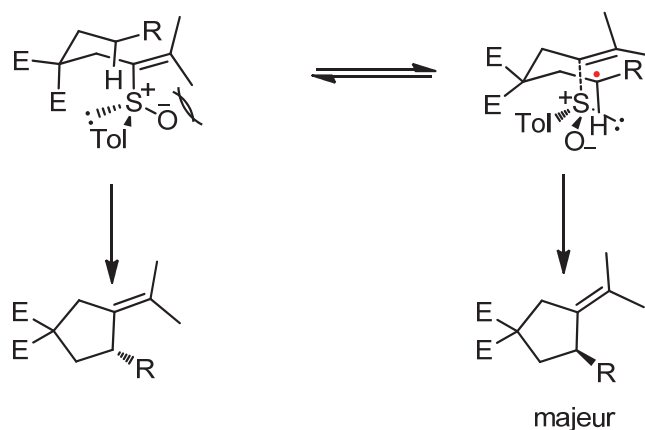


Schéma 57: Etat de transition

Renaud *et al.* ont proposé de réaliser une stéréoinduction-1,2 à partir de sulfoxydes racémiques. Le radical généré en α du sulfoxyde **138** cyclise suivant un processus 5-*exo*-trig pour former le cyclopentane **140** sous forme des deux isomères *cis* et *trans* avec une induction-1,2 de 50 : 1 par rapport au sulfoxyde dans le cas de l'isomère *cis* (Schéma 58).⁹²

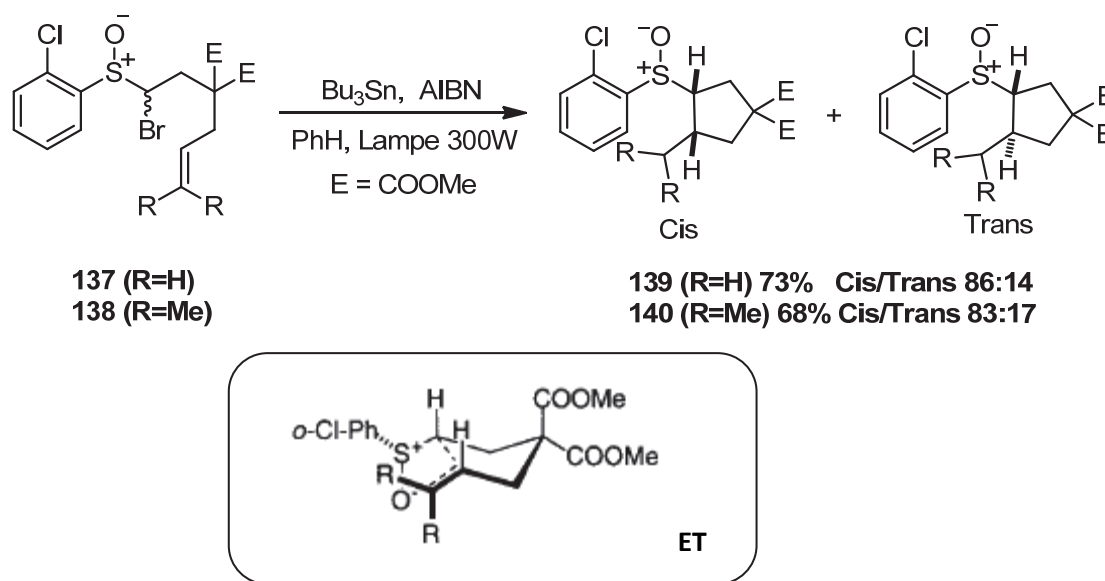


Schéma 58: Induction asymétrique-1,2 dans des cyclisations 5-*exo*-trig de sulfoxydes.

La formation préférentielle des composés *cis*-**139** et de *cis*-**140** est expliquée par un état de transition préférentiel de type chaise selon le modèle de Beckwith-Houk (ET) dans lequel les

⁹² Imboden, C.; Bourquard, T.; Corminboeuf, O.; Renaud, P.; Schenk, K.; Zahouily, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 495.

groupements encombrants occupent une position pseudo-équatoriale. La très forte induction-1,2 du centre stéréogène soufré (> 50: 1 pour les isomères *cis*) peut être rationalisée par la conformation *s-cis* préférentielle du radical sulfinyle et par addition radicalaire préférentielle en *anti* par rapport au fragment *o*-chlorophényle.

3.2. Généralité sur les sulfoxydes chiraux

Le sulfoxyde a largement démontré son efficacité en synthèse asymétrique. Il remplit toutes les conditions nécessaires pour en faire un excellent auxiliaire chiral, à savoir, une bonne stabilité configurationnelle, un excellent transfert de l'information chirale et une grande facilité de transformation ou d'élimination. Toutes ses propriétés ont largement été rapportées au travers des nombreuses revues.⁹³

L'efficacité du sulfoxyde chiral en tant qu'inducteur de chiralité provient des grandes différences à la fois stériques et électroniques des groupements portés par l'atome de soufre stéréogène. En effet, le sulfoxyde chiral est substitué par deux groupements carbonés différents, un atome d'oxygène et un doublet non liant. Il présente donc une face très peu encombrée *via* le doublet non liant et une face très encombrée par les groupements carbonés.

Les sulfoxydes possèdent un moment dipolaire élevé (3.9 D), avec une densité électronique plus importante autour de l'atome d'oxygène qui présente d'ailleurs un fort caractère basique au sens de Lewis. Ce moment dipolaire élevé est aussi responsable de l'efficacité du sulfoxyde à transmettre l'information chirale.

Les sulfoxydes sont faciles à introduire sur un substrat donné. En effet, ils ont la particularité de stabiliser la charge négative des anions en position α . Il suffit donc de faire réagir l'anion d'un sulfoxyde donné sur un site électrophile approprié pour le greffer sur un substrat carboné.⁹⁴

Le groupement sulfinyle peut être transformé en un grand nombre de fonctions. Il peut être éliminé par désulfinylation réductrice à l'aide de métaux, transformé en double liaison par élimination *syn* par chauffage et enfin, transformé en aldéhyde via le réarrangement de Pummerer ou en alcool primaire en conditions réductrices.

Enfin, les méthodes de synthèse de sulfoxyde énantiopurs décrites dans la littérature présentent l'avantage de permettre en général l'accès aux deux énantiomères d'un sulfoxyde donné.

⁹³ Revues sur les sulfoxydes : a) Walker, A. J. *Tetrahedron Asymm.* **1992**, 3, 961; b) Carreno, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717; c) Barattucci, A.; Gianetto, P. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, 8, 1339.

⁹⁴ Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185.

3.3. Méthodes de synthèse de sulfoxydes chiraux énantiopurs

La première voie d'accès aux sulfoxydes chiraux a été publiée en 1962 par le groupe de K. K. Andersen.⁹⁵ Il procède par substitution nucléophile du *p*-toluène sulfinates de menthyle par des espèces organométalliques. Depuis cette première synthèse en 1962, les sulfoxydes ont suscité un intérêt grandissant de la part des chimistes et un grand nombre de méthodes de synthèse ont été développées.

Beaucoup de ces méthodes sont énantiosélectives et consistent en l'oxydation asymétrique de thioéthers prochiraux en utilisant par exemple le réactif de Sharpless modifié (Méthode de Kagan-Modena),⁹⁶ par voie enzymatique,⁹⁷ ou par catalyse asymétrique à l'aide de catalyseurs à base de vanadium⁹⁸ ou de Fer.⁹⁹

Dans ce contexte, les premiers travaux sur l'oxydation asymétrique de thioéthers prochiraux sont venus simultanément du groupe de H. B. Kagan et de O. Modena.¹⁰⁰

Le soufre prochiral est oxydé par l'hydroperoxyde de *tert*-butyle (TBHP) en présence d'un réactif de Sharpless modifié : le système Ti(Oi-Pr)₄/(+)-DET/H₂O (1 : 2 : 1) dans le dichlorométhane à 20°C (Schéma 59).

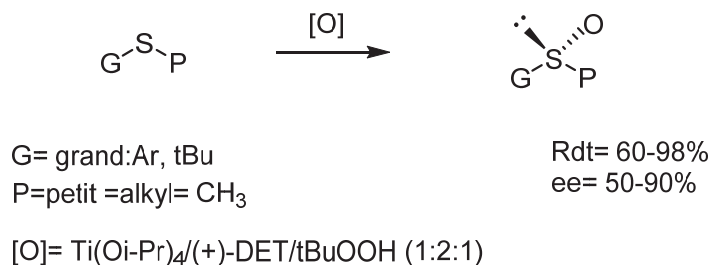


Schéma 59 : Oxydation asymétrique de thioéthers par le réactif de Sharpless

Comme nous l'avons déjà mentionné auparavant, K. K. Andersen fut le premier à mettre au point une méthode d'accès efficace à des sulfoxydes énantiopurs par substitution directe de sulfinates chiraux à l'aide d'un réactif organométallique. Cette substitution nucléophile de type S_N2 s'effectue avec une complète inversion de configuration de l'atome de soufre stéréogène

⁹⁵ Andersen, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3, 93.

⁹⁶ Pitchen, P. ; Dunach, E.; Deshmukh, M. N.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 8188.

⁹⁷ Madesclaire, M. *Tetrahedron* **1986**, 42, 5459.

⁹⁸ Bolm, O. C.; Bienewald, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 34, 2640.

⁹⁹ Egami, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8940.

¹⁰⁰ Pitchen, P.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1049.

(Inversion de Walden) comme l'ont démontré par la suite C. Mioskowski et G. Solladié (**Schéma 60**).¹⁰¹

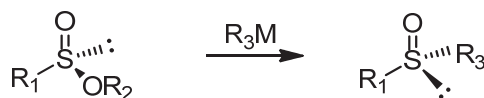


Schéma 60 : L'inversion de Walden lors de l'addition d'un réactif organométallique sur un sulfinate chiral

G. Solladié a ensuite amélioré la méthodologie d'Andersen en optimisant l'étape d'obtention du (-)-(S,R,R,R)-sulfinate de menthyle énantio pur.¹⁰² Nous allons donc utiliser cette voie de synthèse pour accéder au (+)-(R)-méthyl-*p*-tosylsulfoxyde dont nous aurons besoin par la suite. Cette méthode permet d'obtenir des sulfonates de menthyle énantiomériquement purs avec d'excellents rendements et excès énantiomériques.

L'oxydation asymétrique de thioéthers à l'aide de catalyseurs métalliques chiraux est l'une des voies les plus efficaces pour préparer des sulfoxydes énantioenrichis. Elle s'applique à une large gamme de substrat et nécessite seulement une quantité catalytique de complexe métallique.

Bien que les complexes de titane et de vanadium aient été les plus utilisés lors de l'oxydation asymétriques de thioéthers, d'autres systèmes à base de métaux tels le fer et le cuivre sont apparus ces dernières années. Des systèmes actifs basés sur le peroxyde d'hydrogène ou encore sur l'iodosobenzène comme oxydants, utilisant des complexes de fer chiraux comme catalyseurs, ont été décrits (**Schéma 61**).

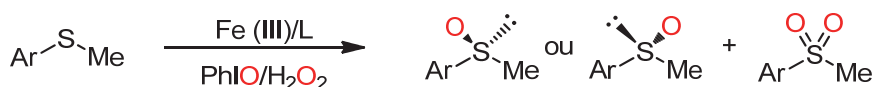


Schéma 61 : Méthode générale de synthèse des sulfoxydes chiraux utilisant des complexes de fer

3.4. Préparation des sulfoxydes chiraux

¹⁰¹ Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 227.

¹⁰² Solladié, G.; Hutt, J.; Girardin, A. *Synthesis* **1987**, 173.

Il existe plusieurs méthodes de préparation de sulfoxydes énantiopurs. Dans un premier temps, nous avons tenté de synthétiser plusieurs vinylsulfoxydes *via* la réaction de Wittig à partir du (*S*)-menthyl *p*-toluène sulfinate **141** et de l'iodure de méthyltriphenylphosphonium dans le benzène en présence d'une base forte. La réaction procède via l'intermédiaire de l'ylure de (*R*)-sulfinyl phosphonium **142**, lequel est ensuite traité par un aldéhyde et le mélange réactionnel chauffé au reflux.¹⁰³

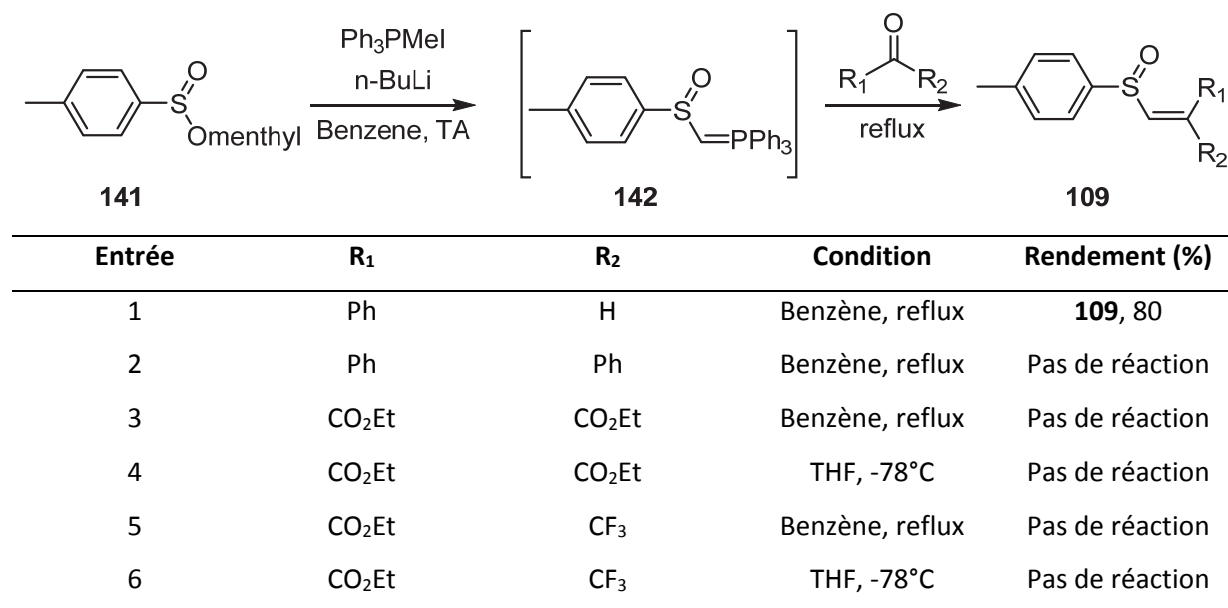


Tableau II.7: Préparation de vinylsulfoxydes chiraux *via* la réaction de Wittig

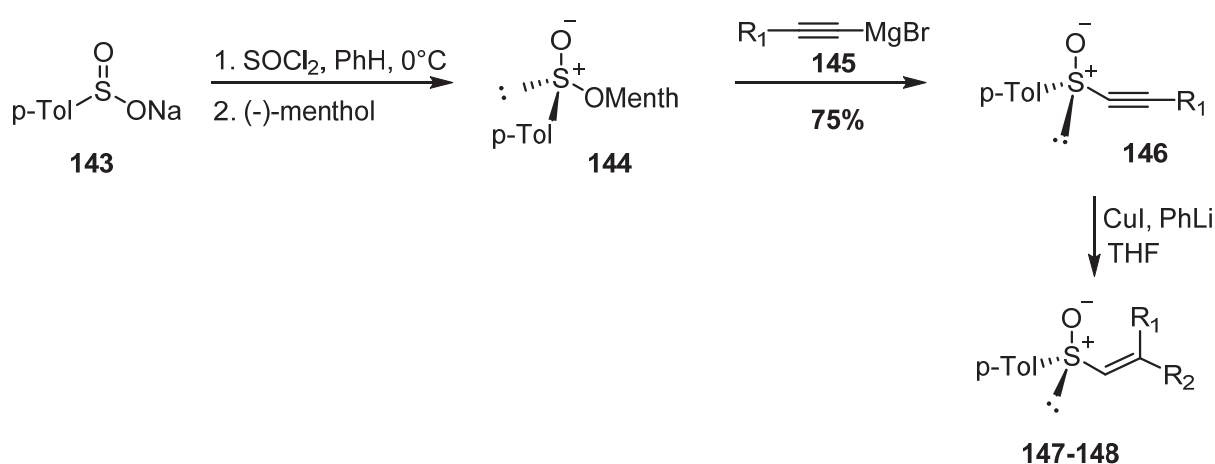
L'accepteur vinylsulfoxyde phényle **109** est obtenu avec un bon rendement (**Tableau II.7**). En revanche, dans les mêmes conditions, les cétones fournissent des mélanges complexes.

Nous avons également préparé d'autres accepteurs de type vinylsulfoxyde via la méthode décrite par Andersen. Suivant cette méthode, les sulfoxydes énantiopurs **147-148** ont été préparés via la réaction d'un sulfinate optiquement actif **144** avec un réactif de Grignard **145** (**Tableau II.8**).¹⁰³

Le sulfinate peut être facilement préparé par estérification de l'acide sulfinique correspond **143** en présence de (-)-menthol.¹⁰⁴ Ce produit est également commercial. L'addition de l'alcynyl Grignard sur **144** conduit au sulfoxyde acétylénique **146**. Ce dernier est ensuite traité par un dérivé du cuivre permettant l'incorporation d'un substituant méthyle ou phényle pour conduire aux vinylsulfoxydes **147-148**.

¹⁰³ Mikołajczyk, M.; Perlikowska, W.; Omelańczuk, J.; Cristau, H. J.; Perraud-Darcy, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9716.

¹⁰⁴ Kosugi, H.; Kitaoka, M.; Tagami, K.; Takahashi, A.; Uda, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1078; (b) Louis, C.; Mill, S.; Mancuso, V.; Hootele, C. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1347.



Entrée	R ₁	R ₂	Rendement (%)
1	Ph	Me	147 , 66
2	Ph	Ph	148 , 77

Tableau II.8: Préparation de sulfoxydes chiraux via une réaction de Grignard

Nous avons également préparé le vinylsulfoxyde triméthylsilane d'après une méthode décrite par Toru et al. basée sur la méthode d'Andersen. Le sulfoxyde énantiopur a été préparé via la réaction d'un sulfinate optiquement actif **144** avec le réactif de Grignard **149**.¹⁰⁵ Ce dernier est silylé par traitement au LDA, suivi d'un ajout d'iodométhyltriméthylsilane pour conduire au sulfoxyde **151**. La sélénylation de **151** à l'aide du bromure de phénylsélényle donne le (*R*)-(phénylséléno)sulfoxyde **152**, lequel oxydé par le m-CPBA dans le DCM conduit au triméthylsilylvinylsulfoxyde **153** énantiomériquement pur avec un bon rendement (**Schéma 62**).

¹⁰⁵ Nakamura, S.; Kusuda, S.; Kawamura, K.; Toru, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 640.

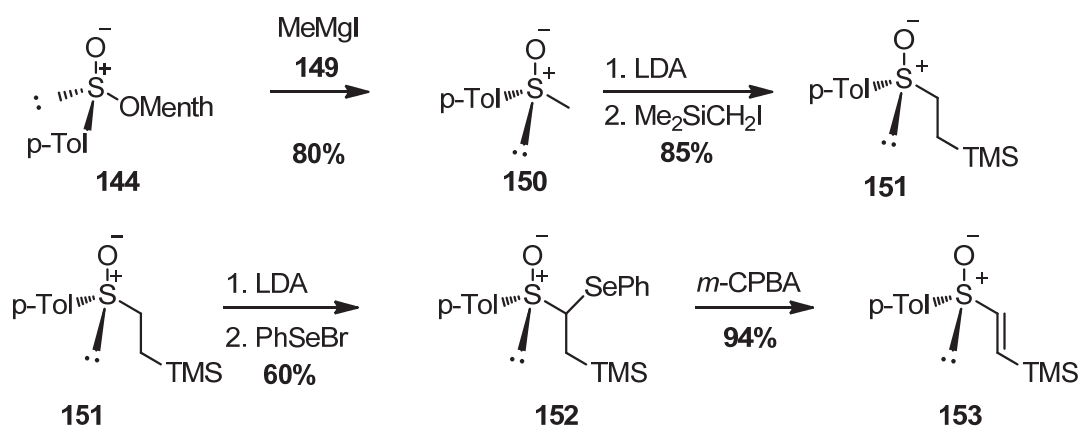
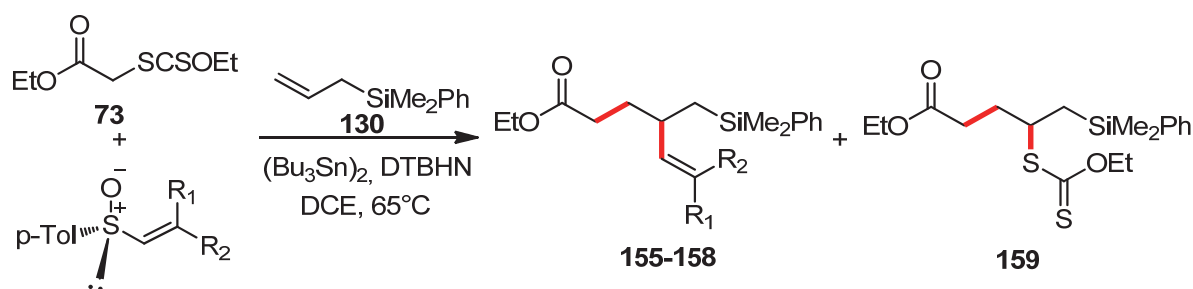


Schéma 62 : Préparation de triméthylsilyl vinylsulfoxyde

3.5. Test des nouveaux accepteurs chiraux dans la réaction de carbo-alcénylation

Nous avons réalisé nos premiers essais de carbo-alcénylation à partir des différents accepteurs sulfoxydes, préparés précédemment, en utilisant un allylsilane comme oléfine modèle et le xanthate **73** comme précurseur radicalaire. Tous nos essais montrent l'activité faible de ces accepteurs dans nos réactions à 3 composants. On observe essentiellement le produit de transfert de xanthate **159**, indiquant que le radical carboné, issu de l'addition du xanthate sur l'allylsilane **130**, réagit très lentement sur les vinylsulfoxydes. Tous nos efforts visant à consommer le xanthate en ajoutant notamment du réactif à l'étain, afin de reformer le radical intermédiaire, se sont soldés par des échecs. Enfin, dans les cas où le produit d'addition s'est formé, l'analyse de l'excès énantiomérique par HPLC en phase chirale s'est avérée impossible en raison du caractère très apolaire du produit final.



Entrée	R_1	R_2	DTBHN/Temps	Rendement (%)
1	Ph	H	0.15, 6h	155 , 30
2	Ph	Ph	0.15, 6h	156 , Trace + 159 , 45
3	Ph	Me	0.15, 4.5h	157 , Trace + 159 , 46
4	TMS	H	0.15, 6h	158 , 15

Tableau II.9 : Premiers essais de réaction radicalaire avec des accepteurs chiraux

3.6. Etude sur la préparation des sulfoximines chiraux

Les sulfoximines ont été utilisées comme auxiliaires chiraux,¹⁰⁶ comme intermédiaires dans la synthèse de pseudopeptides,¹⁰⁷ et comme ligands chiraux.¹⁰⁸ Concernant leurs synthèses, différentes approches ont été décrites.¹⁰⁹ La plus simple est l'imination des sulfoxydes (ou thioéthers) en utilisant l'iminoiodinane $\text{PhI}=\text{NTs}$ qui peut être utilisé en présence d'un catalyseur métallique.

Les iminoiodinanes sont des composés d'iode (III) hypervalent, formés à partir de l'oxydation d'amides ou de sulfonamides par un dérivé (diacétoxyiodo)arène, en conditions basiques. Les sels de cuivre constituent la première source de catalyseurs métalliques utilisés dans les processus d'amination de thioéthers et de sulfoxydes. Les sels de cuivre (I) réagissent efficacement avec les iminoiodinanes préformés pour donner les sulfilimines,¹¹⁰ et les sulfoximines¹¹¹ avec des rendements qui vont de modestes à bons (**Schéma 63**).

¹⁰⁶ Reggelin, M.; Kuehl, J.; Kaiser, J. P.; Buehle, P. *Synthesis* **2006**, 2224.

¹⁰⁷ Bolm, C.; Müller, D.; Dalhoff, C.; Hackenberger, C. P. R.; Weinhold, E. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3207.

¹⁰⁸ Okamura, H.; Bolm, C. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 482.

¹⁰⁹ a) Reggelin, M.; Zur, C. *Synthesis* **2000**, 1; b) Johnson, C. R. *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 341.

¹¹⁰ Takada, H.; Nishibayashi, Y.; Ohe, K.; Uemura, S. *Chem. Commun.* **1996**, 9312.

¹¹¹ Müller, J. F. K.; Vogt, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4805.

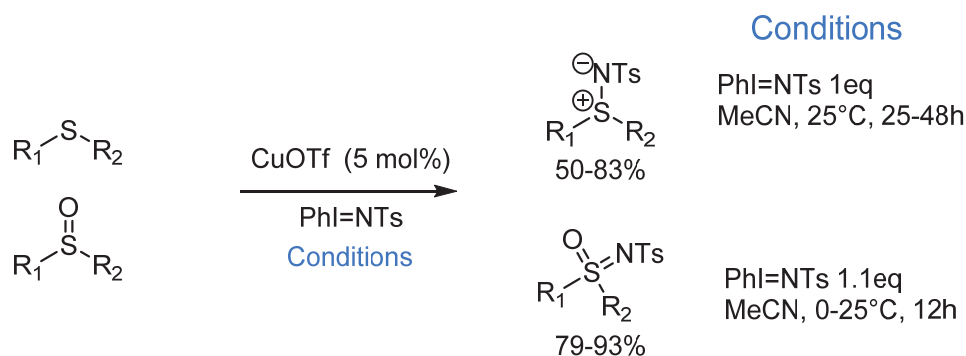


Schéma 63 : Synthèse de sulfilimines et sulfoximines

D'autres méthodologies impliquant des sels de cuivre (II) et des réactifs iminoiodinanes ont été rapportées par la suite.¹¹² Ces protocoles ont le double avantage de réduire considérablement les temps de réaction (2 minutes avec Cu(OTf)₂) et d'utiliser une source de cuivre meilleur marché. Nous allons donc utiliser cette voie de synthèse pour accéder au sulfoximine. Dans un premier temps, nous avons choisi de synthétiser la bis-sulfoximine à partir de l'imation du bis-sulfoxyde **121**. Malheureusement, tous nos essais se sont s'avérés infructueux, la réaction s'arrêtant au stade de la monosulfoximine **160**. Nous avons aussi réalisé la synthèse de la monosulfoximine à partir de l'imation de la monosulfone **118** et la sulfilimine attendue **161** a été isolée avec un bon rendement (**Schéma 64**).

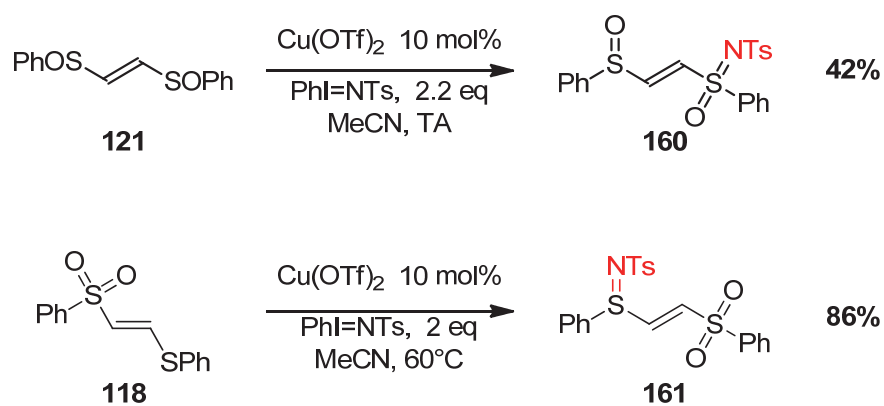


Schéma 64 : Synthèse de monosulfoximine **160** et sulfilimine **161**

¹¹² Lacôte, E.; Amatore, M.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Synlett* **2002**, 116.

3.6.1. Synthèse de la chlorovinylsulfoximine chirale

Les sulfoximines asymétriques ont été décrites par Trost¹¹³ comme « des caméléons chimiques pour la synthèse asymétrique », mettant l'accent sur l'énorme potentiel de ces composés en catalyse énantiosélective.

Plusieurs synthèses énantiosélectives de sulfoximines ont été décrites. Par exemple, Bolm *et al*¹¹⁴ ont réalisé une imination oxydante du sulfoxyde **162** énantiomériquement pur, catalysée par un complexe du rhodium, sans perte d'énantiosélectivité (**Schéma 65**). On notera ici que la réaction d'imination procède avec *réretention de la configuration* du sulfoxyde initial.

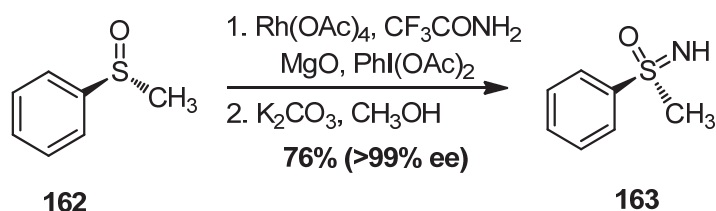


Schéma 65 : Sulfoximine énantipure par oxydation du sulfoxyde correspondant

Le second exemple décrit l'utilisation de la sulfilimine **165** porteuse d'une copule chirale.¹¹⁵ Après séparation des deux diastéréoisomères, ces derniers sont oxydés par l'acide méta-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) avec un rendement de 97% pour un e.d. de 71%. Après hydrolyse de l'auxiliaire chiral, la sulfoximine attendue **166** est isolée avec de bons rendements et avec le même excès énantiomérique de 71% (**Schéma 66**).

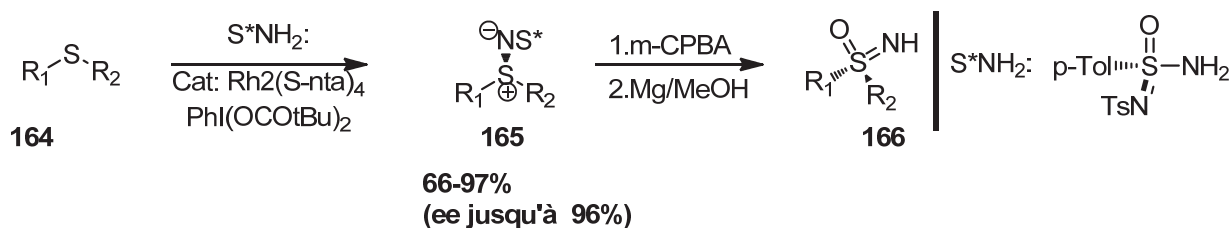


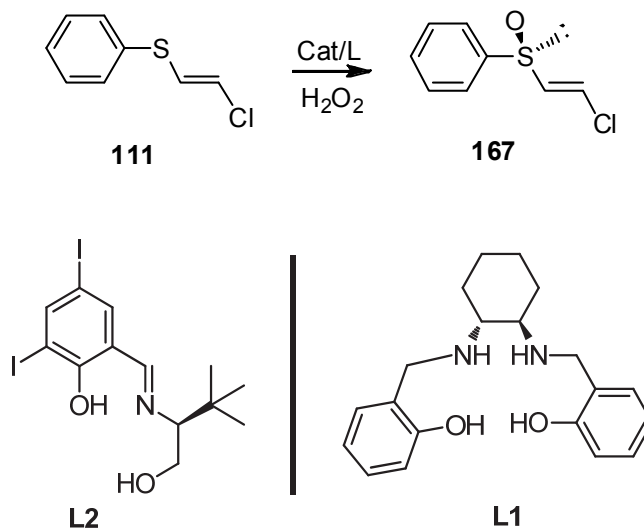
Schéma 66 : Sulfoximine énantipure par oxydation de la sulfilimine correspondante

¹¹³ Trost, B. M.; Matsuoka, R. T. *Synlett*, **1992**, 27.

¹¹⁴ (a) Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Sumoto, K.; Fujii, S.; Ikeda, M. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1239; (b) Johnson, C. R.; Kirchhoff, R. A.; Corkins, H. G. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2458; (c) Okamura, H.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1305.

¹¹⁵ Collet, F.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5473.

Dans notre cas, nous avons choisi d'accéder à la vinylsulfoxyimine **168** à partir du sulfoxyde énantiomériquement pur correspondant **167**. L'imination de ce dernier selon la méthode de Bolm en présence de l'iminoiodinane $\text{PhI}=\text{NTs}$ sera ensuite réalisée sous catalyse métallique.



De bonnes énantiosélectivités lors de l'oxydation de **111** en vinylsulfoxyde **167** ont été obtenues en utilisant du $\text{Fe}(\text{acac})_3$ complexé à des ligands de type base de Schiff dérivées du (*S*)-*t*-leucinol (**L2**),¹¹⁶ avec le peroxyde d'hydrogène aqueux comme oxydant (**Tableau II.10**). Les essais effectués en présence de $\text{VO}(\text{acac})_2$ avec un ligand dérivé de la cyclohexyldiamine (**L1**)¹¹⁷ ou le ligand **L2** se sont avérés moins concluants en terme d'énantiosélectivité. La présence d'un excès de ligand par rapport au métal s'est avérée cruciale pour le niveau d'énantiosélectivité. Par ailleurs, l'ajout d'1 mol % d'acide 4-méthoxybenzoïque ou de 4-méthoxybenzoate de lithium en tant qu'additif a considérablement amélioré l'efficacité de la réaction. Par contre, une quantité importante de sulfone a également été détectée, s'élevant à 15% dans certains cas. Cette sulfone est toutefois aisément éliminée par chromatographie.

Ligand	Solvant	Catalyseur	Cat/L (mol%)	Temps/T °C	Rdt [%]	e.e. [%]
L1	CHCl_3	$\text{VO}(\text{acac})_2$	4 / 6	3 jours/ 10°C	50	34
L2	CH_2Cl_2	$\text{VO}(\text{acac})_2$	2 / 4	2 jours/ 0°C	21	6
L2	CH_2Cl_2	$\text{Fe}(\text{acac})_3$	2 / 4	1 jour/ 0°C	53	93

Tableau II.10 : Oxydation asymétrique du (*E*)-2-chlorovinylsulfure **111** en sulfoxyde **167**

¹¹⁶ Legros, J.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1086.

¹¹⁷ Lillo, V. J.; Mansilla, J.; Saá, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4312.

Les excès énantiomériques du sulfoxyde ont pu être mesurés efficacement par HPLC chirale (colonne Chiralcel IA, débit 1mL/min). $[\alpha]_D = -204.42$ ($c=0.5$, CHCl_3) (voir annexes).

L'imidation du vinylsulfoxyde **167** a ensuite été réalisée comme précédemment en présence de l'iminoiodinane $\text{PhI}=\text{NTs}$ avec une quantité catalytique de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ dans l'acetonitrile (**Schéma 67**), et le produit attendu a été isolé avec un très bon rendement et avec le même excès énantiomérique de 93% (colonne Chiralcel IA, débit 1mL/min). $[\alpha]_D = -41.42$ ($c=0.5$, CHCl_3). (Voir annexe).

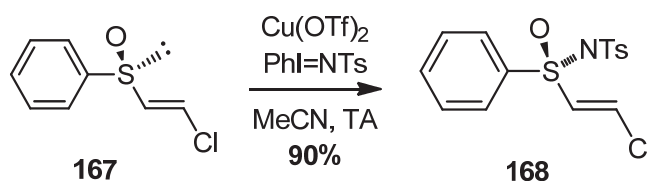


Schéma 67 : Synthèse de la vinylsulfoximine **168**

3.7. Réaction de carbo-alcénylation énantiosélective à partir de sulfoximine chirale

Avec la vinylsulfoximine énantioenrichie en main, nous avons ensuite étudié le transfert de chiralité lors de la réaction de carbo-alcénylation (**Schéma 68**).

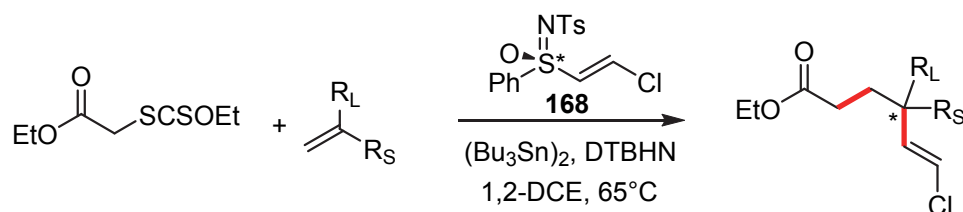


Schéma 68 : Carbo-alcénylation énantiosélective à partir de la vinylsulfoximine chirale **168**

Le processus ci-dessus devrait procéder via l'approche de la vinylsulfoximine chirale sur l'une des deux faces énantiotopiques du radical nucléophile (issu de l'addition du xanthate sur l'oléfine). L'approche devrait donc être contrôlée à la fois par la chiralité sur le soufre, mais aussi par les trois substituants stériquement différenciés (un petit R_S et un plus encombrant R_L) sur le centre radicalaire. Une fois le processus d'addition réalisé, le fragment soufré est éliminé après β -fragmentation ne laissant que le centre asymétrique nouvellement créé (**Figure II.3**).

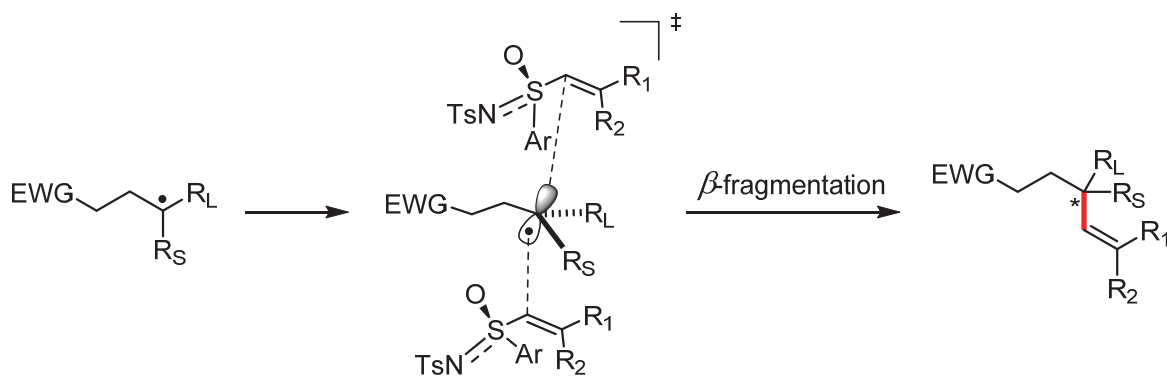
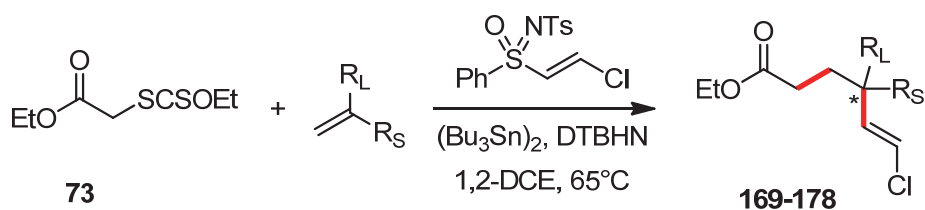


Figure II.3 : Approches de la vinylsulfoximine sur le radical prochiral intermédiaire

Le fait que la chiralité soit créée sur le centre qui attaque et non l'inverse est un processus très peu étudié à notre connaissance. Ceci implique d'avoir une forte discrimination entre les substituants portés par le centre radicalaire. En effet, les interactions entre ce centre et la vinylsulfoximine seront ici très importantes et le stéréocontrôle a peu de chance d'être efficace avec des substituants de taille équivalente.

3.8. Test de nouveaux accepteurs sulfoximine en réaction de carbo-alcénylation d'oléfines

Nous avons dans un premier temps testé notre nouvel accepteur vinylsulfoximine en série *racémique* dans la réaction de carbo-alcénylation d'oléfines à partir du xanthate **73** en présence de différentes oléfines (**Tableau II.11**).



Entrée	EWG	Oléfines	DTBHN/Temp	Rdt (%) (E/Z)
1	Xanthate	130	0.15, 3h	169 , 75 (70:30)
2	Xanthate		0.15, 4.5h	170 , 60 (80:20)
3	Xanthate	179	0.15, 4.5h	171 , 58 (70:30)
4	Xanthate		0.15, 4.5h	172 , 54 (70:30)
5	Xanthate		0.15, 3h	173 , 50 (100:0)
6	Xanthate		0.15, 4.5h	174 , 48 (85:15)
7	Xanthate		0.15, 6h	175 , 40 (85:15)
8	Xanthate		0.15, 4.5h	176 , 38 (60:40)
9	Xanthate		0.15, 6h	177 , 36 (100:0)
10	180		0.15, 6h	178 , 50 (75:25)
11	Xanthate		0.15, 6h	Décomposition
12	Xanthate		0.15, 6h	Trace de produit
13	Xanthate		0.15, 7.5h	Trace de produit
14	Xanthate		0.15, 7.5h	Décomposition
15	Xanthate		0.15, 6h	Décomposition

Tableau II.11 : Réaction de carbo-alcénylation d'oléfines à l'aide de la sulfoximine racémique **168**.

Les produits de carbo-alcénylation sont obtenus avec des rendements allant de moyens à excellents (**Tableau II-11**). On notera ainsi que la réaction fonctionne bien même avec des

oléfines peu enrichies électroniquement (entrées 2-3). En revanche, les oléfines disubstituées ne conduisent pas aux produits attendus et la réaction s'arrête au produit de transfert de xanthate, même en présence d'une plus grande quantité d'amorceur DTBHN et de diétain, indiquant l'influence de l'encombrement stérique sur l'oléfine. La réaction est parfaitement régiosélective, procédant par attaque du radical carboné sur le carbone porteur de la sulfoximine pour donner les chlorures de vinyle correspondant. Il est également important de noter que le produit final est obtenu sous la forme d'un mélange de stéréoisomères *E/Z* avec des rapports allant de 70:30 à 100:0 dans le cas du composé **173**. La formation d'un mélange d'isomère *E/Z* indique que la β -élimination du groupement sulfoximine est probablement assez lente comparée à celles des sulfones et des sulfoxydes. L'équilibration entre les conformations **A** et **B** du radical intermédiaire a lieu conduisant à la formation des alcènes correspondants (**Figure II.4**). Lorsque le groupement R sur l'oléfine de départ est volumineux (R = *t*-Bu dans **173**), alors la conformation **A** est privilégiée, afin de minimiser l'interaction entre le *t*-Bu et l'atome de chlore (*i.e.* **B**), conduisant sélectivement à l'alcène *E*.

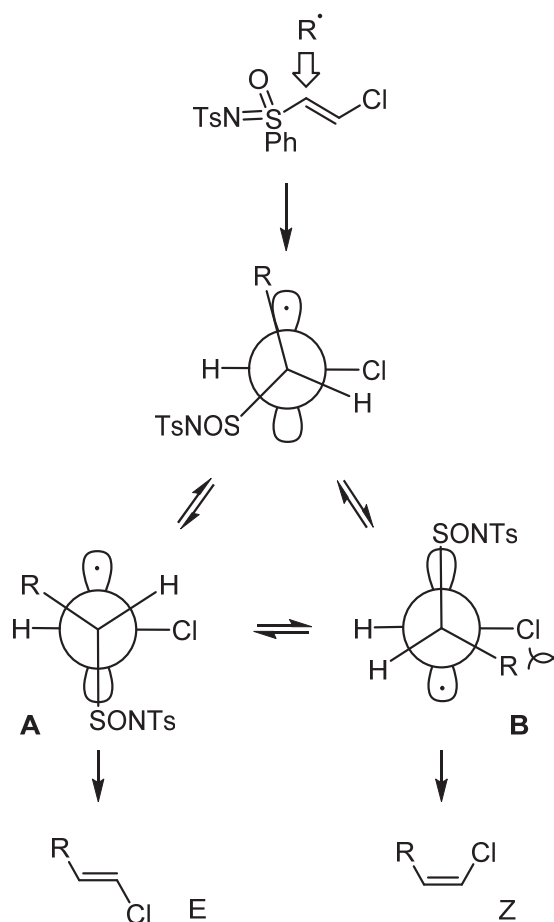


Figure II.4 : Addition radicalaire sur la chlorovinylsulfoxyimine **168** et β -élimination.

Suite à ces résultats, nous avons également testé la vinylsulfoximine chirale dans la réaction de carbo-alcénylation, utilisant l'allylsilane **130** comme oléfine modèle, étant donné la taille importante du groupement silylé et celles respectives des substituants sur le radical intermédiaire (**Schéma 69**). Le produit d'addition est obtenu avec un rendement très satisfaisant mais l'analyse de l'excès énantiomérique par HPLC en phase chirale s'est avérée impossible en raison de la trop faible polarité de ce composé. Nous avons donc été amené à réduire la fonction ester en alcool afin d'augmenter la polarité et de permettre l'analyse par HPLC. Dans ces conditions, les deux énantiomères ont pu être séparés par HPLC chirale, indiquant malheureusement qu'un mélange racémique est obtenu dans nos conditions réactionnelles. Cet échec pourrait être imputé à la température élevée à laquelle la réaction est effectuée. Dans ces conditions la discrimination entre les deux faces énantiotopiques du radical intermédiaire ne peut être réalisée, la vinylsulfoximine étant incapable de réaliser cette discrimination.

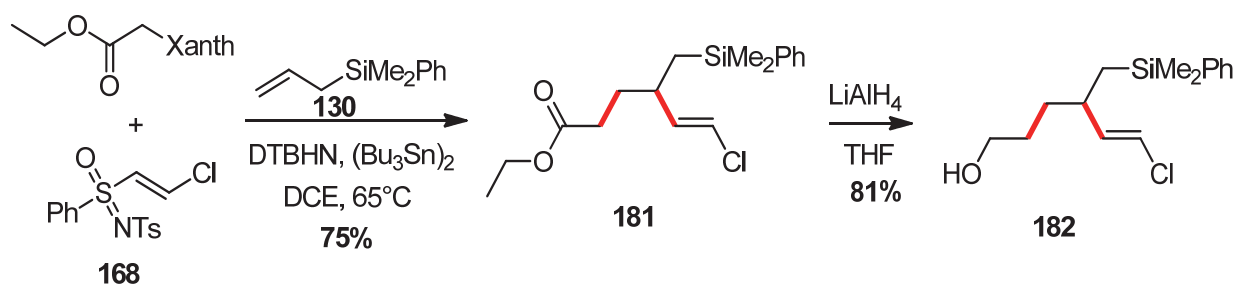


Schéma 69 : Réaction de carbo-alcénylation en présence de la vinylsulfoximine chirale suivie de la réduction de la fonction ester

Ces résultats contrastent avec ceux observés très récemment par Inoue et al. qui ont décrit des réactions d'alcynylations énantiosélectives à partir d'alcynylsulfoximines (**Schéma 70**).¹¹⁸ Dans leur cas, la proximité entre le radical nucléophile et l'accepteur sulfoximine était assurée par une liaison hydrogène entre les deux protagonistes, assurant ainsi un bon transfert de l'information chirale. Cette condition n'est pas remplie dans notre cas où la vinylsulfoximine et le radical β -silylé restent probablement éloignés l'un de l'autre.

¹¹⁸ Nagatomo, M.; Yoshioka, S.; Inoue, M. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 120.

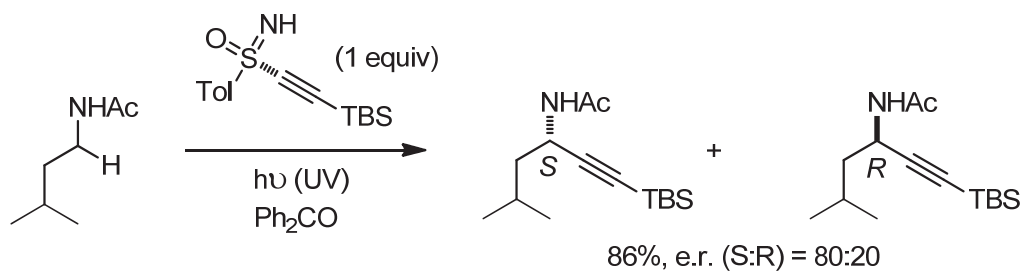
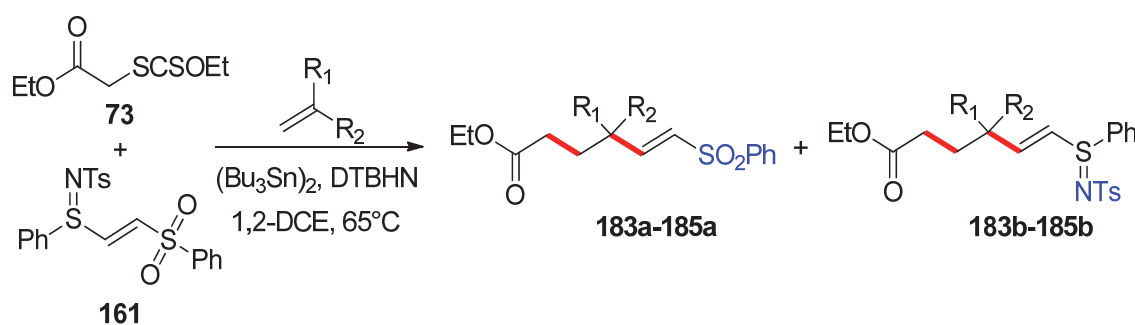


Schéma 70 : Alcylation énantiosélective en α d'azote par Inoue et al

Pour finir, des essais ont également été effectués avec l'accepteur sulfilimine **161**, en condition de carbo-alcénylation d'oléfines. Les résultats sont rassemblés dans le **Tableau II.12** ci dissous.



Entrée	accepteur	Oléfines (eq)	DTBHN/Temp	Rendement (%)
1			0.15, 4.5h	183a , 56 183b , 33
2			0.15, 4.5h	184a , 45 184b , 26
3			0.15, 4.5h	185a , 59 185b , 26

Tableau II.12 : Réaction de carbo-alcénylation d'oléfines à l'aide de la sulfilimine **161**.

Dans le cas de l'accepteur **161**, comportant à la fois un motif sulfone et une sulfilimine, on remarque que l'attaque du radical nucléophile procède de manière peu sélective sur les deux carbones de l'accepteur vinylique. La réaction fournit deux produits séparables, la sulfone étant majoritaire dans chaque cas. La réaction est complète avec la consommation totale d'accepteur (1.5 eq.). La régiosélectivité observée provient de l'addition radicalaire sur le carbone porteur de

la sulfilimine, en raison probablement de répulsions électroniques plus faible par rapport au centre porteur du substituant sulfonyle.

4. Conclusion

Dans le but de compléter les résultats obtenus précédemment et concernant la carbo-alcénylation d'oléfines à trois composants par voie radicalaire, nous avons étudié l'influence de différents groupements partants. De nouveaux vinylsulfoxydes ont ainsi été préparés et leur réactivité étudiée (**Figure II.5**). Nous nous sommes rendus compte lors de cette étude que bien que la β -élimination de groupement sulfoxyde soit favorable et que ces radicaux soient capables d'entretenir la chaîne radicalaire, leur élimination est moins favorable que celle des sulfones. Les accepteurs présentant un seul sulfoxyde présentent ainsi une faible réactivité. En revanche, de bons résultats ont été obtenus avec les vinylsulfoximes qui se sont avérées de bons accepteurs, à l'instar de ce que nous avons observé avec les vinylsulfones. Un ordre de réactivité a ainsi pu être établi qui est illustré ci-dessous (**Figure II.5**).

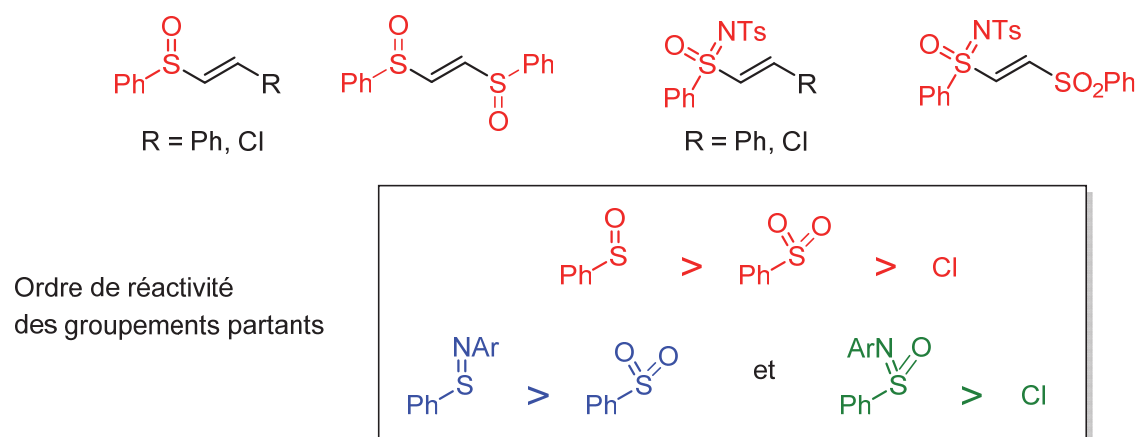


Figure II.5 : Ordre de réactivité des groupements partants sur nos accepteurs.

Nous avons également préparé de nouveaux accepteurs vinylsulfoxydes et sulfoximes énantiométriques, lesquels devaient permettre de réaliser l'addition du radical nucléophile intermédiaire de manière énantiométrique, le sulfoxyde et la sulfoximine énantiométriques étant utilisés ici comme auxiliaire chiral temporaire. Le problème majeur rencontré lors de cette étude, a été l'analyse de l'excès énantiométrique par HPLC en phase chirale. Nous avons toutefois résolu ce problème pour finalement constater qu'aucune induction asymétrique n'avait été réalisée durant l'addition d'un radical prochiral sur une vinylsulfoximine énantiométrique.

CHAPITRE III

**REACTION D'ALCENYLATION DIRECTE
PHOTOCATALYSEE D'HETEROCYCLIQUES
OXYGENES PAR ACTIVATION C(sp³)-H : ETUDE
D'UNE APPROCHE ENANTIOSELECTIVE
RADICALAIRE DE L'ALCENYLATION**

CHAPITRE III : Réaction d'alcénylation direct photocatalysée d'hétérocycliques oxygénés par activation C(Sp³)-H : Etude d'une approche énantiosélective radicalaire de l'alcénylation

La formation de nouvelles liaisons carbone-carbone est l'une des transformations les plus importantes de la chimie organique. La transformation directe des liaisons C-H en liaisons C-C a suscité beaucoup d'intérêt au cours des dernières années, car elle évite les manipulations préalables de groupements fonctionnels pour la synthèse d'un précurseur pré-activé et simplifie ainsi considérablement les séquences synthétiques. Les transformations catalysées par des métaux de transition constituent sans doute l'outil le plus précieux. La catalyse au palladium domine ce domaine de recherche et permet de réaliser diverses liaisons chimiques entre deux partenaires. Alors que le domaine de la fonctionnalisation des liaisons C-H utilisant des métaux de transition continue d'émerger, des préoccupations croissantes concernant la toxicité du métal, le rapport coût-efficacité et le caractère peu durable de ces stratégies (« renouvelabilité » des métaux de transition par exemple) ont suscité l'intérêt pour l'utilisation d'autres métaux meilleur marché, plus acceptables d'un point de vue environnemental et facilement disponibles tels que le Fer et le Cuivre.^{119,120}

Cependant, cette réaction extrêmement utile reste difficile principalement en raison de l'absence de stratégies générales pour activer les liaisons C (sp³) -H inertes par rapport aux liaisons C (sp²) -H des composés aromatiques.

Les protocoles synthétiques établis permettent la fonctionnalisation essentiellement au niveau des liaisons C (sp³) -H acides activées par polarisation avec un groupe électro-attracteur adjacent. Ces liaisons C-H acides peuvent être converties dans des conditions ioniques (déprotonation par une base) pour générer une espèce nucléophile réactive (carbanion, énolate,...), suivie d'une réaction subséquente avec un électrophile. Cependant, l'activation de ces liaisons est limitée et ne peut être étendue aux liaisons C-H éloignées du groupement électro-attracteur.

Ces liaisons C-H sont considérées comme inertes en raison de leur faible réactivité dans des conditions ioniques. En conséquence, leur fonctionnalisation reste difficile, malgré le potentiel de simplification et la plus grande efficacité des séquences synthétiques que cela offrirait. La clé

¹¹⁹ Guo, X. X.; Gu, D. W.; Wu, Z.; Zhang, W. *Chem.Rev.* **2015**, 115, 1622.

¹²⁰ Sun, C. L.; Li, B. J.; Shi, Z. J. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1293.

pour la conversion des liaisons C-H non réactives peut être trouvée dans des exemples de photo-réactions telles que les synthèses de pinacols,¹²¹ la réaction de Norrish-Yang,¹²² la fonctionnalisation de C-H à distance,¹²³ et encore le « photoaffinity labelling ». ¹²⁴ Toutes ces transformations procèdent par le clivage de liaisons C (sp³) -H non réactives effectuées par des cétones photo-excitées hautement réactives et générées *in situ*. Ce chapitre présente les progrès récents dans les processus radicalaires pour la fonctionnalisation de liaisons C (sp³) -H non réactives par l'utilisation d'arylcétones photo-excitées.

1. Précédent développements

1.1. Acylation

La fonctionnalisation de liaisons C-H non réactives a été étudiée en appliquant le processus de photo-cyclisation Norrish-Yang pour la fonctionnalisation de composés cycliques. Suárez *et al.* ont examiné la photocyclisation de dérivés de la 1-glycosyl-2,3-butadione et des dérivés de monosaccharides spirocycliques (**Schéma 71**).¹²⁵ La réaction procède par abstraction d'atomes d'hydrogènes promue par une dicétone-1,2 photo-excitée, suivie d'une formation de liaison C-C diastéréosélective entre les deux centres radicalaires. L'oxydation des α -hydroxycyclobutanones dérivées induit l'ouverture du cycle pour générer le groupe acyle, établissant le protocole d'acylation en deux étapes des éthers cycliques.

¹²¹ Ciamician G, Silber P. *Ber.* **1900**, 33, 2911.

¹²² Yang, N. C.; Yang, D.-D. H. *J. Am. Soc.* **1958**, 80, 2913.

¹²³ Breslow R. *Chem Rec.* **2001**, 1, 3.

¹²⁴ Preston, G. W.; Wilson, A. J. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 3289.

¹²⁵ Herrera, A. J.; Rondón, M.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3384.

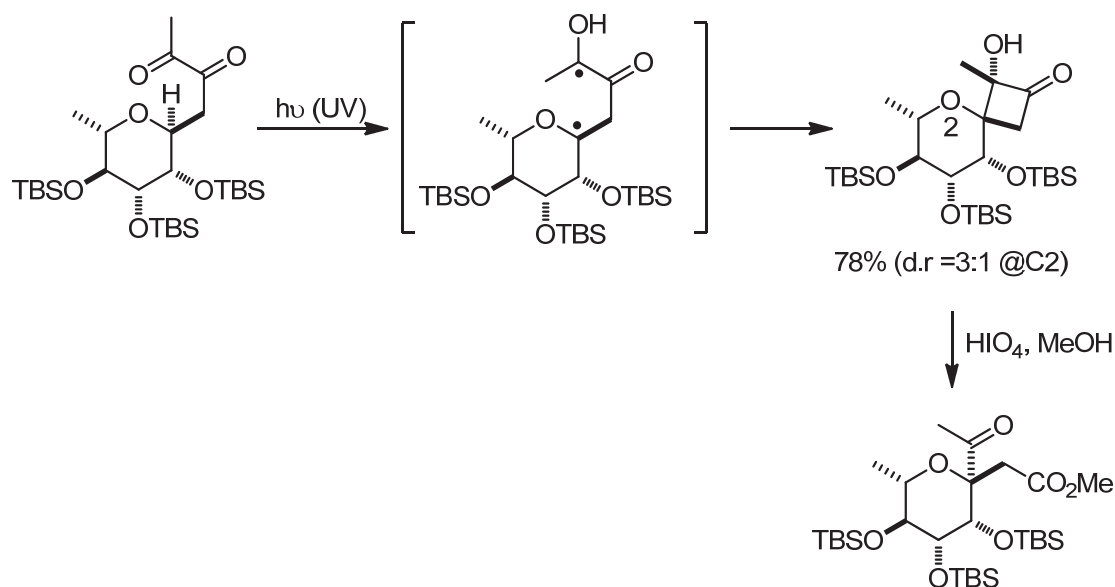


Schéma 71: Acylation en deux étapes d'éthers cycliques via la photocyclisation de Norrish-Yang

1.2. Cyanation

Kamijo *et al.* ont montré la haute réactivité des arylcétones photo-excitées, lesquelles favorisent également le clivage de liaisons C-H d'une manière intermoléculaire. Parmi les cétones généralement utilisées, la benzophénone (Ph_2CO) est un photomédiateur bien connu et a été sélectionnée pour la transformation par voie photochimique de liaisons C-H en liaisons C-CN en utilisant le cyanure de *p*-tosyle (*p*-TsCN) comme source de nitrile (**Schéma 72**).¹²⁶ Malgré un excès de matière de départ (8 équiv.) nécessaire pour obtenir les nitriles attendus avec un rendement élevé, une large gamme de composés, incluant les éthers, les alcools, les dérivés aminés, les alcanes et les alkylbenzènes, ont été fonctionnalisés dans ces conditions.

Le mécanisme de réaction proposé implique l'abstraction d'atomes d'hydrogène par Ph_2CO photo-excité, agissant d'une manière similaire à celle d'un radical oxyde déficient en électrons, et conduisant à la génération d'un intermédiaire radical carboné. Le radical centré sur le carbone ainsi généré est facilement piégé par *p*-TsCN pour fournir les nitriles correspondants. L'ouverture de cycle du 1-cyclopropyléthanol et le piégeage ultérieur du CN ont également fourni le nitrile acyclique correspondant, accréditant l'hypothèse d'un mécanisme radicalaire.

Une optimisation supplémentaire a révélé que certains composés contenant de l'azote, tels que la pyrrolidine et la pipéridine protégées par un groupement Boc, étaient cyanés même lorsqu'ils étaient le réactif limitant (1 équiv).¹²⁷

¹²⁶ Kamijo, S.; Hoshikawa, T.; Inoue, M. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 5928.

¹²⁷ Hoshikawa T, Yoshioka S, Kamijo S, Inoue M. *Synthesis*, **2013**, *45*, 874.

De plus, dans certains cas, la cyanation peut être réalisée avec une quantité catalytique de Ph₂CO (20% molaire), bien qu'un temps de réaction plus long soit nécessaire. Il convient cependant de noter que les substrats étudiés dans ce cas ne constituent pas les meilleurs exemples car les liaisons C-H impliquées sont localisées en α d'un hétéroatome et possèdent donc des BDE plus faibles que celles des liaisons C-H des alcanes. (La liaison d'énergie de dissociation du THF a été calculé à 385 KJ mol⁻¹ et d'un méthyle à 440 KJ mol⁻¹).¹²⁸

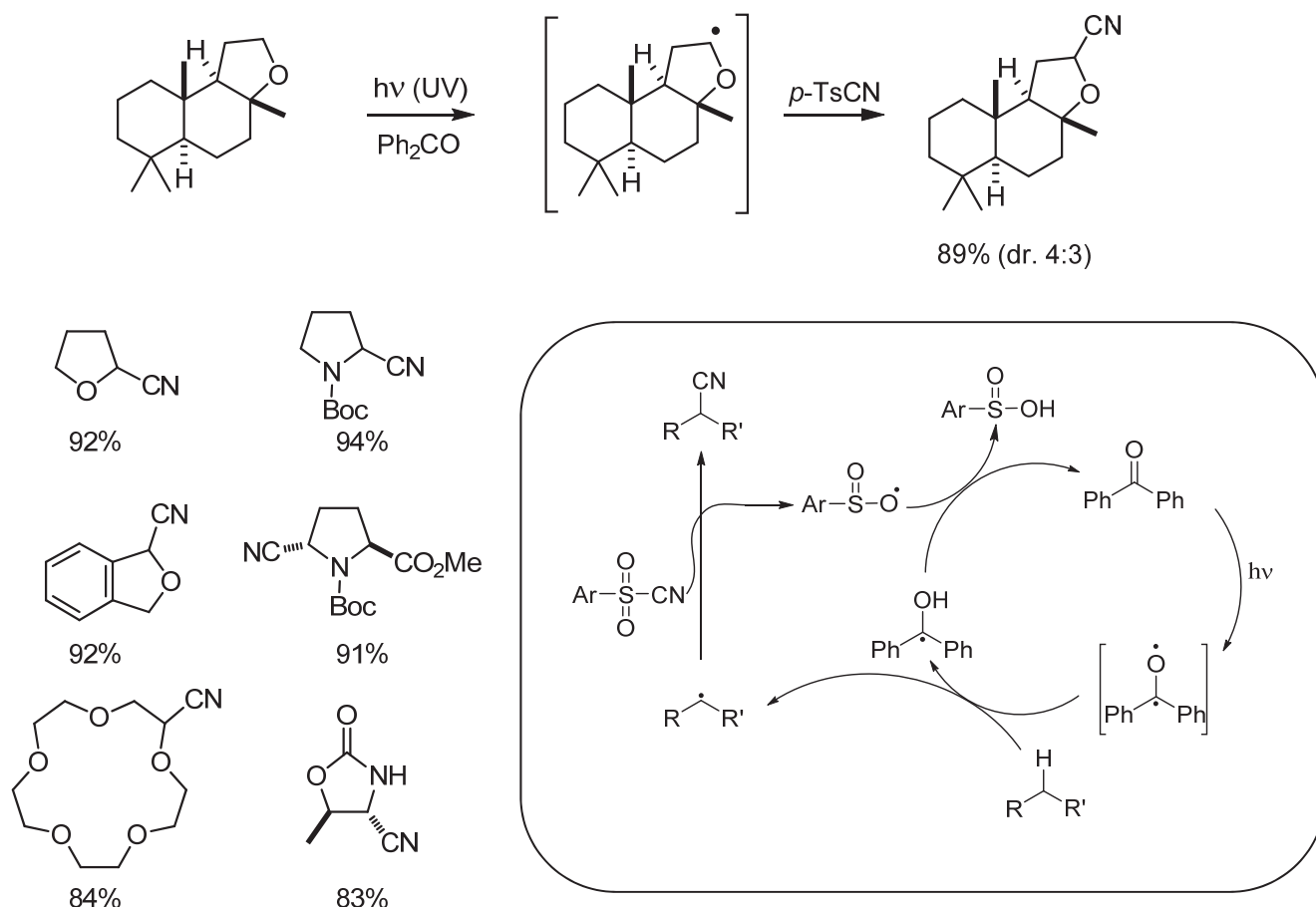


Schéma 72: Cyanation de composés hétérocycliques

1.3. Alcynylation

Des travaux pionniers sur l'alcynylation de liaisons C-H non réactives ont été rapportés par Fuchs et ses collaborateurs dès 1996 (**Schéma 73**).¹²⁹⁻¹³⁰

Du trifluorométhanesulfonylphénylacétylène a été utilisé comme agent d'alcynylation et la réaction a été effectuée dans des conditions de chauffage en présence d'AIBN ou sous irradiation

¹²⁸ Akindele, T.; Yamada, K.-I.; Tomioka, K. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 345.

¹²⁹ Gong, J.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4486.

¹³⁰ Xiang, J.; Jiang, W.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6635.

UV. Des composés simples, tels que les éthers, les thioéthers et les alcanes se sont avérés des substances de départ appropriées. Cette réaction procède via l'abstraction de l'hydrogène de la liaison C-H par le radical fortement électrophile $\text{CF}_3\cdot$ généré *in situ*.

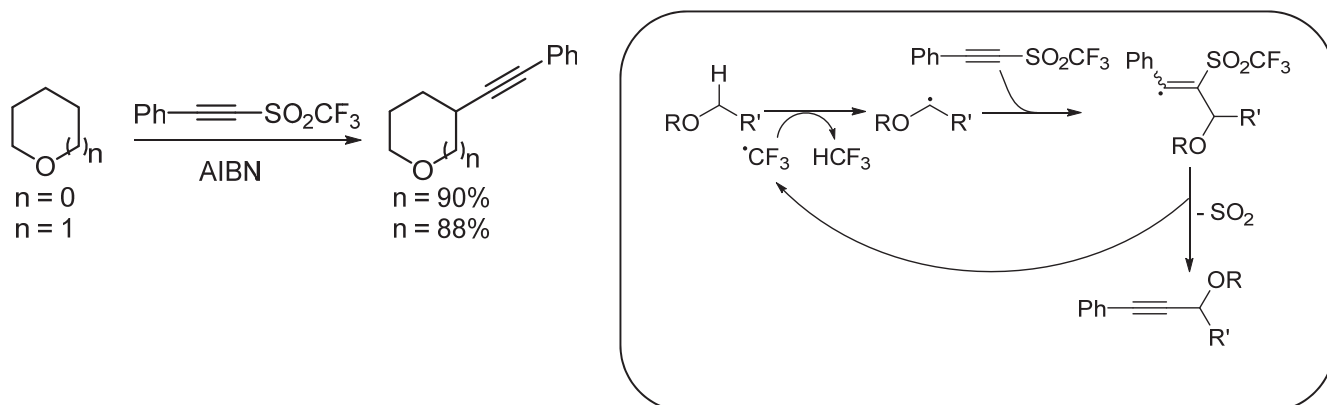


Schéma 73: Alcynylation d'éthers cycliques

Plus tard, Kamijo et ses collègues ont décrit l'alcynylation directe des liaisons $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ dans des conditions de photo-irradiation, utilisant le 1-tosyl-2-triméthylsilylacétylène comme agent d'alcynylation (**Schéma 74**)¹³¹ et la benzophénone en tant que précurseur de radical oxyde. L'excitation par voie photochimique génère un radical oxyde électrophile **187**, lequel arrache l'hydrogène d'une liaison C-H riche en électrons du substrat **186** pour fournir le radical carboné **189**. Lors de la réaction avec l'alcyne **192** déficient en électrons, **189** s'additionne préférentiellement en position α du groupe sulfonyle, en raison de l'interaction stérique défavorable avec le groupe triméthylsilyle volumineux. La libération subséquente du radical tosyle **190** à partir de l'intermédiaire radical vinyloxy conduit à la formation du produit **193**, tandis que **190** arrache un hydrogène du radical cétyle **188** pour régénérer Ph_2CO . Diverses substrats de départ, telles que des composés azotés, des éthers cycliques, des alcools et des alcanes, peuvent être transformés en une seule étape en utilisant Ph_2CO photo-excité comme agent de clivage de liaisons C-H.

¹³¹ Hoshikawa, T.; Kamijo, S.; Inoue, M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 164.

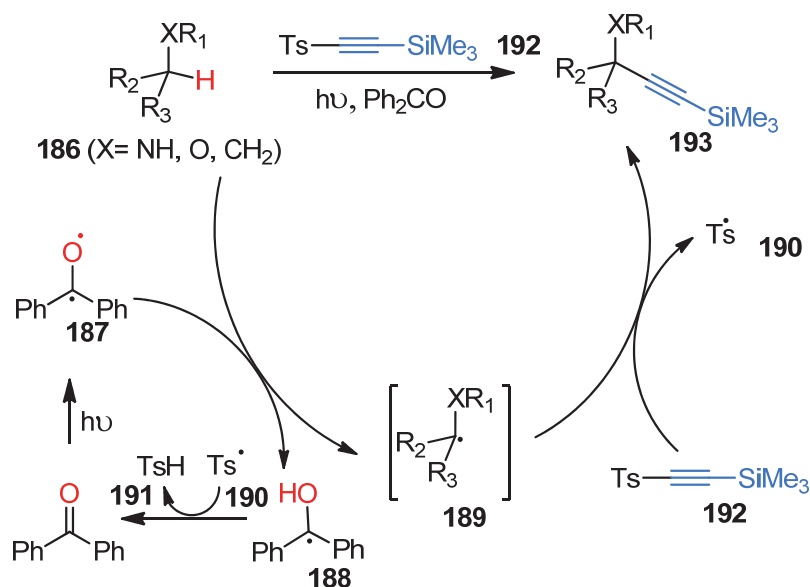


Schéma 74 : Alcynylation directe de liaisons C(sp³)-H

L'alcynylation énantiosélective des liaisons C-H a été étudiée par le groupe de Inoue en utilisant la sulfoximine comme auxiliaire chiral (**Schéma 75**).¹²⁰ La réaction a été conduite en présence de Ph₂CO sous photo-irradiation, et les substrats comportant un atome d'azote tels que les carbamates et les amides ont été convertis avec succès en propargylamines correspondantes de manière chimio- et énantiosélective. La forte capacité de liaison hydrogène entre les fonctions S=NH et NHBoc a été proposée comme étant à l'origine du contrôle de l'énantiosélectivité du processus.

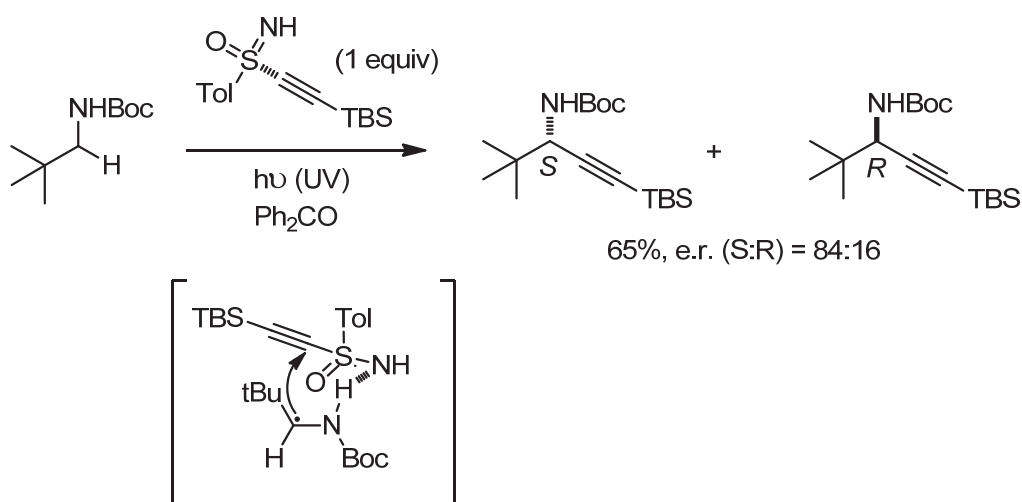


Schéma 75 : Alcynylation énantiosélective des dérivés d'amine

Inoue et ses collègues ont complété la synthèse totale de la (+)-lactacystine en utilisant deux réactions de fonctionnalisation C-H successives: une alcynylation intermoléculaire et une acylation intramoléculaire (**Schéma 76**).¹³² La première transformation-clé est constituée par l'introduction d'un groupe alcynyle sur un dérivé de (S)-pyroglutaminol. L'unité alcynyle a ensuite été oxydée pour conduire à une dicétone-1,2, qui a servi de substrat de départ pour la seconde réaction-clé. Sous irradiation, à partir d'une lampe LED bleue à 433 nm, la dicétone a ensuite été transformée en cyclobutanone-*cis* de manière chimio- et stéréosélective, suivie d'une oxydation afin d'ouvrir le cycle cyclobutane et d'introduire un groupe acyle. La synthèse totale de la (+)-lactacystine a démontré de façon élégante la puissance de la fonctionnalisation directe de liaisons C-H pour l'assemblage de structures multifonctionnelles.

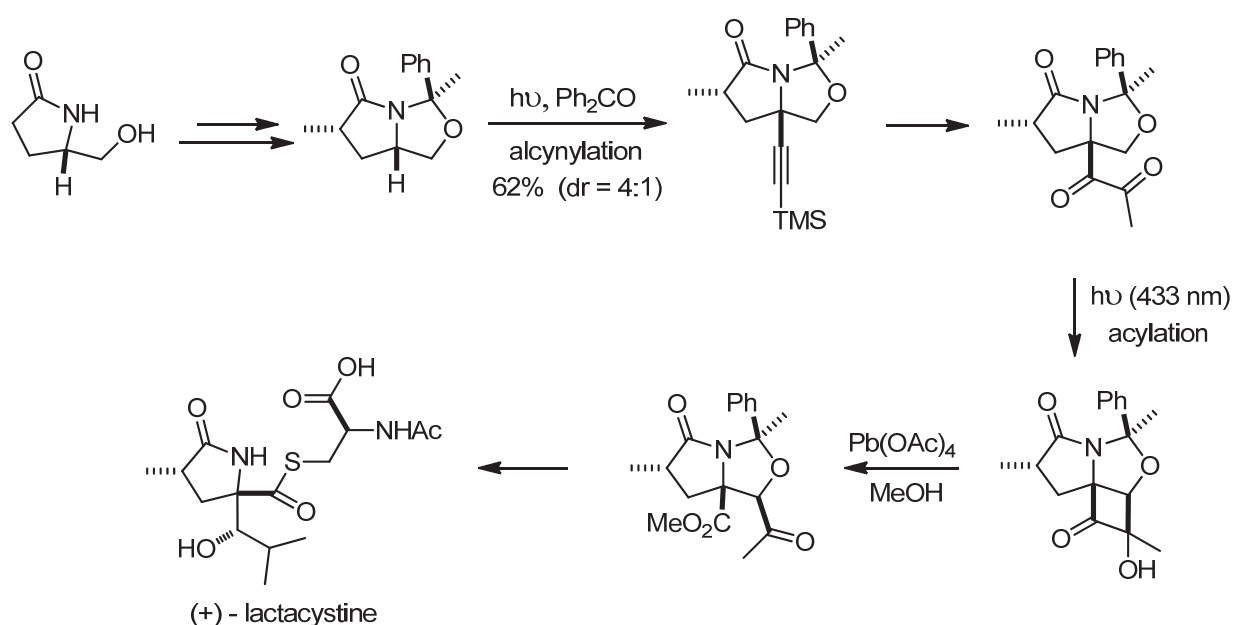


Schéma 76 : Synthèse de (+)-lactacystine

1.4. Alcénylation radicalaire

L'alcénylation avec des oléfines simples est une transformation fondamentale en synthèse organique. Le procédé le plus connu est la réaction de Heck catalysée par le palladium, qui est devenue une transformation synthétique incontournable. Cependant, la réaction de Heck catalysée par un métal de transition concerne principalement l'alcénylation d'électrophiles aryliques ou vinyliques. Récemment, plusieurs réactions de type Heck entre les halogénures d'alkyle et les oléfines ont été développées.¹³³ Contrairement aux réactions traditionnelles de Heck, ces réactions impliqueraient plutôt des processus radicalaires. Les liaisons C-H telles que

¹³² Yoshioka, S.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 90.

¹³³ Tang, S.; Liu, K.; Liu, C.; Lei, A. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1070.

celles des alcanes pourraient être converties en radicaux correspondants dans des conditions d'oxydation. L'addition radicalaire d'oléfines et l'oxydation supplémentaire engendreraient des fonctionnalités alcényles (**Schéma 77**).

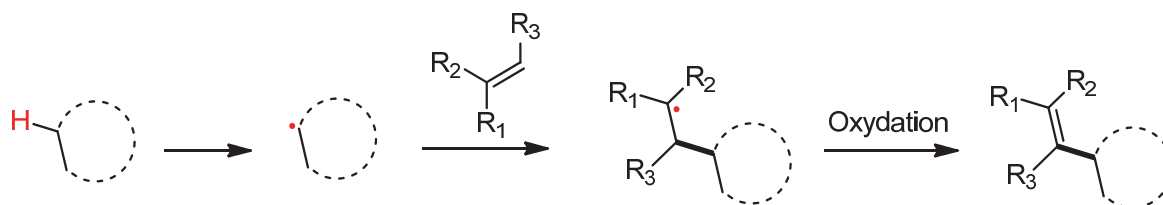


Schéma 77 : Alcénylation radicalaire

Lei et ses collègues ont décrit un couplage croisé oxydatif radicalaire entre les alcènes et les aldéhydes catalysé par le cuivre (**Schéma 78**).¹³⁴ Ce travail fournit une nouvelle approche à la construction de cétones α,β -insaturées **196** utilisant le système CuCl_2 / TBHP. Les aldéhydes aromatiques et les styrènes se sont avérés de bons substrats pour cette transformation, tandis que les styrènes déficients en électrons étaient inefficaces. Une voie d'alcénylation radicalaire oxydante est proposée par les auteurs pour cette réaction, qui est illustrée par le **Schéma 78**. Initialement, le TBHP est réduit par Cu(I) pour générer un radical *tert*-butoxy, lequel abstrait un atome d'hydrogène d'un aldéhyde pour former un radical acyle **194**. L'addition radicalaire sur le styrène fournit ensuite le radical benzyle **195**. Enfin, l'oxydation du radical benzyle **195** par le complexe de Cu(II) fournit le produit d'alcénylation **196**.

¹³⁴ Wang, J.; Liu, C.; Yuan, J.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2256.

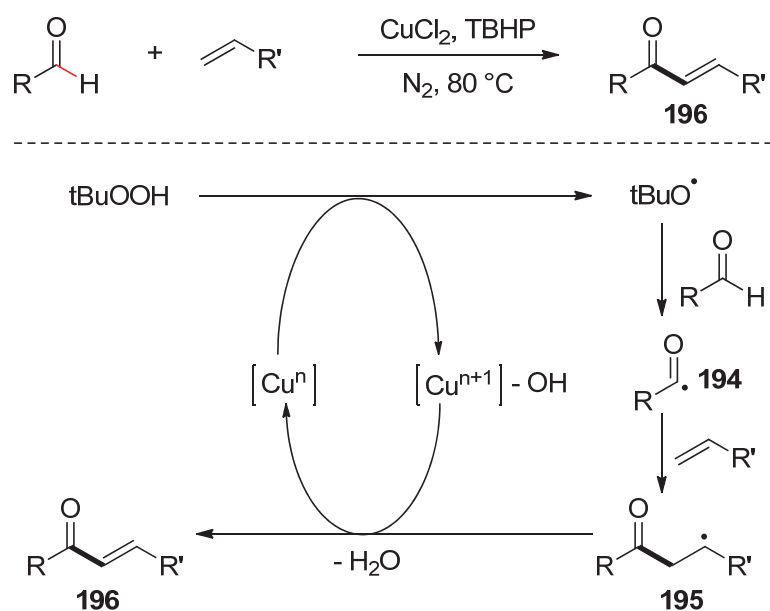


Schéma 78 : Couplage croisé oxydant radicalaire catalysé par le cuivre entre les alcènes et les aldéhydes

L'alcénylation directe de liaisons α -C-H d'éthers avec des oléfines représenterait une approche idéale pour la synthèse d'éthers allyliques. En 2014, Lei et ses collègues ont rapporté une alcénylation radicalaire directe entre les oléfines et les dérivés éthers simples (**Schéma 79**).¹³⁵ Dans cette transformation, CuI est utilisé comme pré-catalyseur et DTPB comme oxydant sous atmosphère de N₂. De nombreuses oléfines substituées et divers éthers simples ont été utilisés dans cette transformation et ont conduit aux produits d'alcénylation correspondants **197** avec des rendements bons à excellents. De plus, les éthers à chaîne ouverte sont également tolérés dans ces conditions de réaction. On notera cependant la limitation de la méthode à des oléfines comportant des substituants aryles permettant une oxydation aisée.

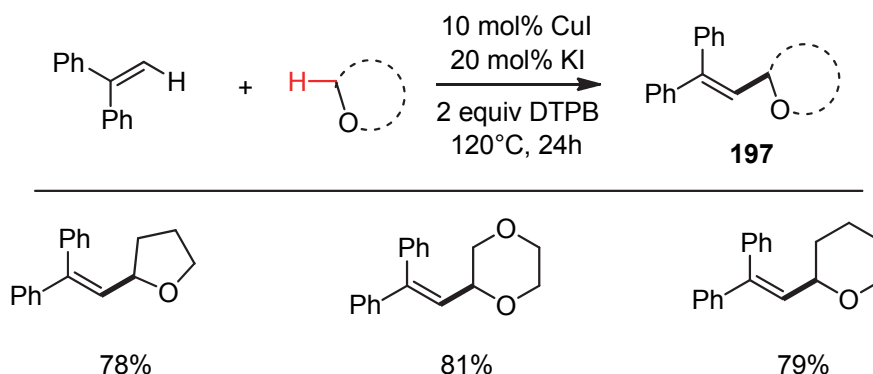


Schéma 79 : Alcénylation directe entre les éthers et les oléfines

¹³⁵ Liu, D.; Liu, C.; Li, H.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 3623.

Dans la même année, une nouvelle alcénylation directe d'alcane simple non activés avec des styrènes, catalysée par le cuivre, a été réalisée par Wei et ses collègues, fournissant une stratégie simple pour la préparation d'alcènes (*E*)-alkyl-substitués **198** (Schéma 80).¹³⁶ Ce protocole est compatible avec une gamme de dérivés du styrène et d'hétérocycles tels que les indènes, les furanes et les coumarines. En outre, d'autres cycloalcanes tels que le cyclopentane, le cycloheptane et le cyclooctane ont également bien fonctionné, conduisant aux produits désirés avec de bons rendements.

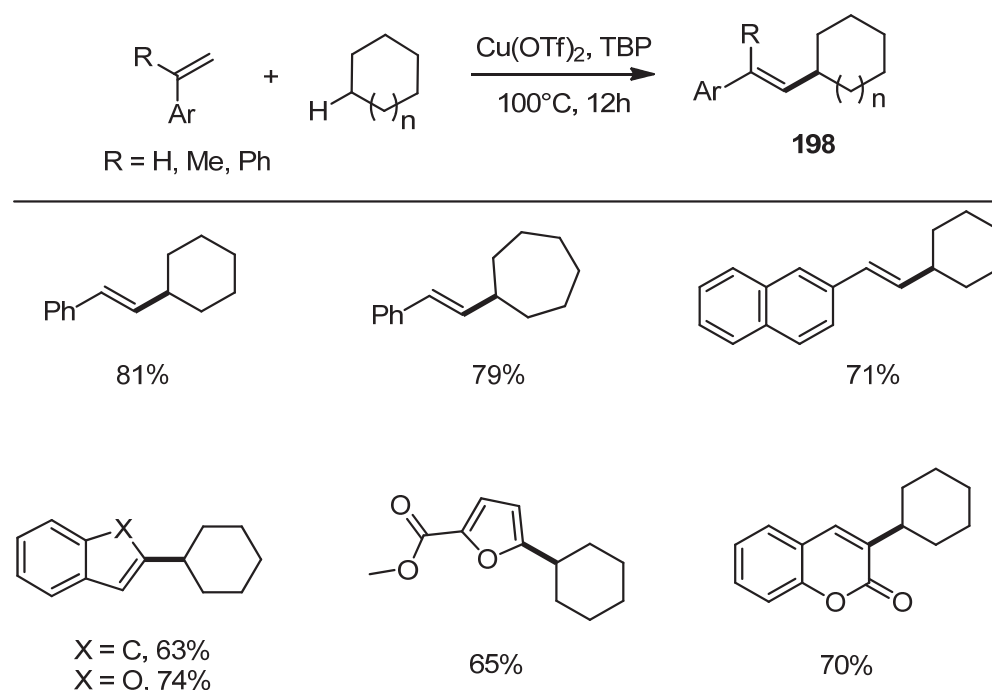


Schéma 80 : Alcénylation directe d'alcane simple non activés avec des styrènes

2. Résultats et discussion : Réaction d'alcénylation radicalaire

Dans la suite de notre étude, nous avons souhaité d'une part, compléter l'étude des réactions d'alcénylation radicalaire photo-induites des liaisons C (sp³)-H en utilisant le *trans*-1,2-bis (phénylsulfonyl) éthylène et d'autre accepteurs sulfoxydes, et d'autre part, voulu vérifier si ces réactions pouvaient être réalisées de manière énantiosélectives. Le *trans*-1,2-bis (phénylsulfonyl)

¹³⁶ Zhu, Y.; Wei, Y. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2379.

éthylène s'est avéré être un bon accepteur radicalaire et a été utilisé dans plusieurs réactions d'addition radicalaire.¹³⁷

Nous avons débuté nos investigations sur l'alcénylation directe de C-H en utilisant des éthers saturés comme substrats de départ, car les liaisons C-H des éthers riches en électrons ont montré des réactivités relativement élevées en fonctionnalisation directe.

Parmi les éthers saturés, le 1,4-dioxane **199** a été choisi afin d'établir les conditions photochimiques optimales (**Schéma 81**).

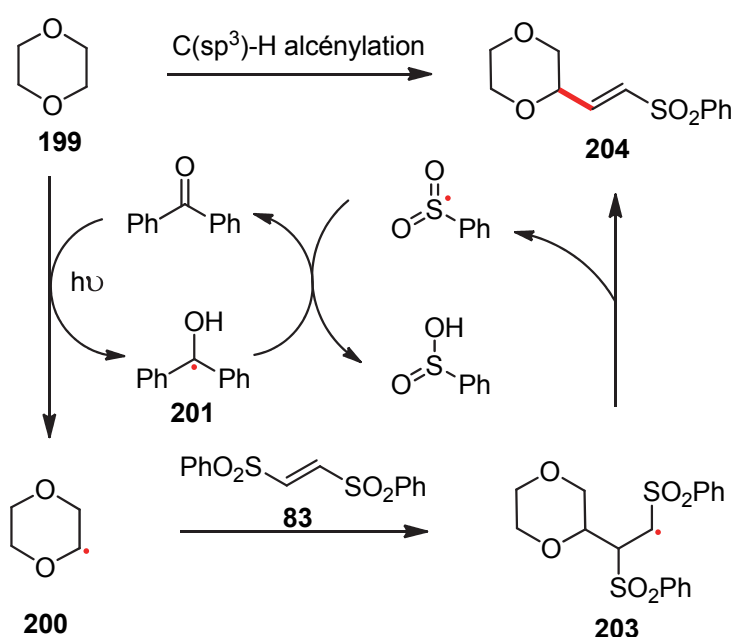
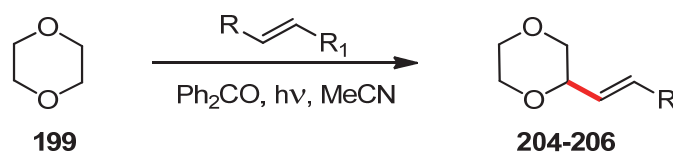


Schéma 81 : Alcénylation radicalaire photo-induite de liaisons C(sp³)-H

Le 1,4-dioxane **199** et divers réactifs d'alcénylation ont été traités en présence de benzophénone, le photocatalyseur, dans l'acétonitrile et irradiés avec une lampe à mercure moyenne pression. La transformation est supposée procéder comme illustré dans le **Schéma 81**: l'abstraction de l'atome d'hydrogène de la liaison C (sp³) -H est amorcée par Ph₂C=O photoexcité, générant le radical carboné intermédiaire **200** et le radical cétyle **201**. L'addition du radical carboné riche en électron au 1,2-bis-(phénylsulfonyl) éthylène **83** génère ensuite un autre radical carboné **203**, lequel libère par β-élimination un radical phénylsulfonyle et conduit à la formation du produit attendu **204**.

¹³⁷ Poittevin, C.; Liautard, V.; Beniazza, R.; Robert, F.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2814.



Entrée	R ₁	R ₂	Benzophénone	Rendement (%)
1	SO ₂ Ph	SO ₂ Ph	-	Pas de réaction
2	SO ₂ Ph	SO ₂ Ph	1 eq.	204 , 85
3	SO ₂ Ph	SO ₂ Ph	0.5 eq.	204 , 81
4	SO ₂ Ph	PhSNTs	1 eq.	204 , 38
5	SO ₂ Ph	SPh	1 eq.	205 , 0
6	SOPh	SOPh	1 eq.	Mélange complexe
7	SOPhNTs	Cl	1 eq.	206 , Trace de produit
8	SOPhNTs	Cl	1 eq.	Mélange complexe

Tableau III.1 : Réaction d'alcénylation via C(sp³)-H activation

L'alcénylation fonctionne avec de très bons rendements à partir de l'accepteur bis-sulfone (entrée 2, **Tableau III-1**). On récupère, d'autre part la benzophénone (60%), ainsi que son dimère (le 1,1,2,2-tétraphényléthane 1,2-diol). La réaction en absence de Ph₂CO ne conduit pas à la formation du produit désiré (entrée 1). L'utilisation de différentes quantités de benzophénone (0.5 eq) ou (1 eq.) conduit également à des rendements satisfaisants.

En revanche, la réaction en présence des autres accepteurs n'a pas permis d'obtenir les produits désirés (entrées 5 et 6). Dans le cas de l'accepteur sulfoximine (entrée 7) on remarque que l'attaque du radical carboné **200** se fait préférentiellement en α du chlore, avec β-élimination du radical chlorure. Nous n'avons cependant pas réussi à isoler la vinylsulfoximine puisqu'elle apparaît en chromatographie au même niveau que la tosylamine et le produit isolé contient des impuretés.

3. Réaction d'alcénylation énantiosélective catalytique

La formation d'une liaison C-C de manière énantiosélective via l'activation de liaisons C-H aurait un impact important à la fois d'un point conceptuel mais également pratique. Récemment, des progrès importants ont été réalisés dans les formations de liaisons C-C asymétriques basées sur

l'addition de diverses liaisons C-H sur des substrats insaturés prochiraux.¹³⁸ Davies *et al.* ont récemment rapporté des exemples concluant d'insertions asymétriques catalytiques de composés diazo (via des complexes rhodium-carbénoides) dans les liaisons C(sp³)-H d'amines acycliques,¹³⁹ cycliques,¹⁴⁰ ainsi que dans les liaisons C(sp³)-H d'alcanes et d'éthers cycliques.¹⁴¹ Le développement de méthodes efficaces permettant de générer des liaisons C-C de manière régio- et stéréocontrôlées dans des conditions douces, en particulier lors de la construction de stéréocentres quaternaires, est très important en chimie organique de synthèse.

Nous avons imaginé coupler les processus d'activation C-H photo-induites décrites ci-dessus avec l'utilisation de métaux (Cu, Pd, Ni) susceptibles de piéger ces radicaux, en présence de ligands chiraux, afin de réaliser nos réactions d'alcénylation de manière énantiosélective (**Schéma 82**).

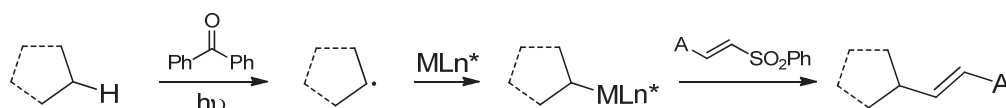


Schéma 82: Réaction d'alcénylation de substrats aliphatiques par un processus dual photocatalyseur - catalyseur organométallique

Des exemples récents¹⁴² de ce type de catalyse dual ont été décrits par McMillan et Ryu notamment. Les études de Li *et al.* décrivent également une réaction d'alcénylation en α - d'une amine catalysée par le cuivre (**Schéma 83**).¹⁴³ Cette réaction fournit une méthode catalytique simple et efficace pour construire des propargylamines en utilisant la combinaison Cu(I)OTf /Pybox **2** et *t*-BuOOH. L'hydroperoxyde permet la formation de radicaux *t*-BuO capables d'abstraire un hydrogène en α - de l'amine, le cuivre permettant ensuite la formation de la liaison C-C. Cette approche procure à la fois de bons rendements et des excès énantiomériques élevés.

¹³⁸ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Garcia, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65.

¹³⁹ Davies, H. M. L.; Venkataramani, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2197.

¹⁴⁰ Davies, H. M. L.; Hansen, T.; Churchill, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3063.

¹⁴¹ Davies, H. M. L.; Hansen, T.; Hopper, D. W.; Panaro, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6509.

¹⁴² (a) Chu, L.; Lipshultz, J. M.; McMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7929; (b) Sumino, S.; Uno, M.; Huang, H. J.; Wu, Y. K.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1078; (c) Noble, A.; McCarver, S. J.; McMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 624.

¹⁴³ Li, Z.; Li, C.J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4997.

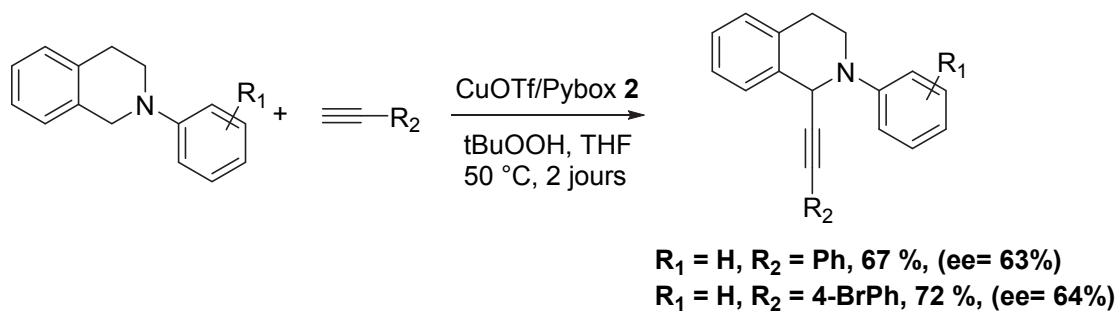
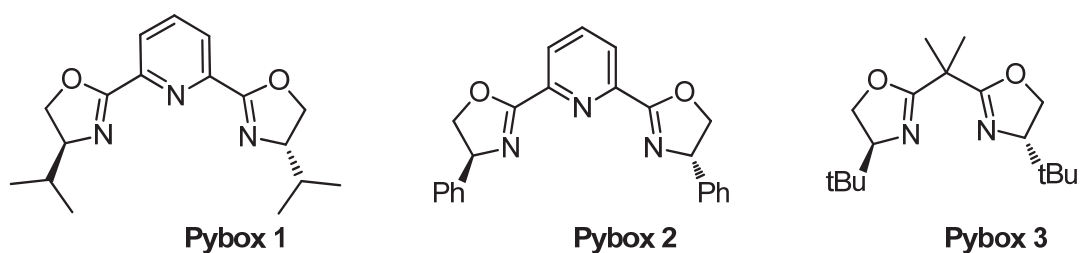
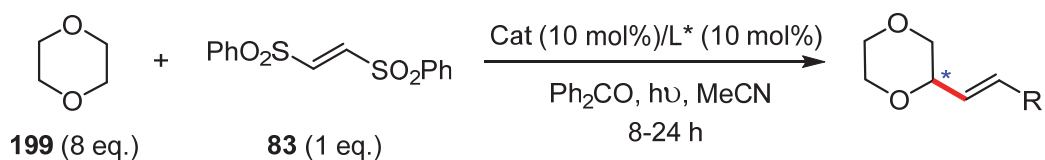


Schéma 83 : Couplage énantiosélectif entre une tétrahydroisoquinoline et des alcynes terminaux via une activation de la liaison C(sp³)-H.

Pour commencer notre étude, nous avons choisi le 1,4-dioxane **199** et la vinyldisulfone **83** comme substrats et divers sels de métaux et de ligands chiraux Pybox **1-3** connus pour conduire à des complexes organo-métalliques chiraux. Les résultats de nos réactions d'alcénylation sont résumés dans le **Tableau III.2**.





Entrée	Catalyseur	Ligand	Temps (h)	Rendement (%)	ee (%)
1	-	-	8	204, 85	-
2	Cu(OTf) ₂	-	14	207, 36	-
3	PdCl ₂	-	14	208, 15	-
4	Cu(acac) ₂	-	24	209, 50	-
5	CuOTf	-	24	210, 50	-
6	Cu(OAc) ₂	-	24	211, 88	-
7	Cu(OAc) ₂	Pybox 1	24	212, 85	-
8	Cu(OAc) ₂	Pybox 2	24	213, 79	-
9	Cu(OAc) ₂	Pybox 3	24	214, 81	-
10	Pd(OAc) ₂	Pybox 1	24	215, 37	-
11	Pd(OAc) ₂	Pybox 2	24	216, 33	-
12	NiCl ₂	Pybox 3	24	217, 50	-
13	NiCl ₂ glyme	Pybox 3	24	218, 55	-
14	NiBr ₂ diglyme	Pybox 3	24	219, 74	-

Tableau III.2: Réaction de couplage énantiosélectif entre le 1,4-dioxane **199** et la bis-sulfone **83** en présence de métaux et de ligands chiraux.

Tous nos essais d'alcénylation asymétrique catalytique conduisent au produit attendu avec des rendements variés mais en absence d'énantiosélectivité, quelle que soit la nature du ligand utilisé. Nous avons observé que la présence de ligands ralentissait la réaction par rapport à la réaction uniquement photo-induite. Dans la plupart des réactions métallo-catalysées, la réaction d'alcénylation est incomplète. Seul l'acétate de cuivre a conduit à des réactions efficaces mais en absence d'énantiosélectivité, indépendamment de la nature du ligand.

4. Conclusion

Nous avons développé ici une nouvelle réaction d'alcénylation d'éthers suivant l'activation directe de liaisons C (sp³)-H via un couplage entre un éther et une sulfone vinylique, en présence de benzophénone sous irradiation. Lors de ce processus, nous avons testé divers accepteurs mais, malheureusement cette réaction s'est avérée extrêmement substrat-dépendante, seule la vinylsulfone **83** s'avérant réactive.

Nous avons également tenté de développer une approche énantiosélective en ajoutant dans le milieu un métal et un ligand chiral. Bien que les rendements dans certains cas, notamment le cuivre, soient bons, aucune énantiosélectivité n'a pu être observée, contrastant avec les résultats décrits récemment par Li *et al.*¹⁴⁵ Il est possible que les conditions photochimiques dans notre cas interfèrent avec la catalyse métallique, la température trop élevée par ailleurs influant également sur la sélectivité.

CHAPITRE IV

NOUVELLE METHODE D'AMORCAGE RADICALAIRE

CHAPITRE IV : Nouvelle méthode d'amorçage radicalaire

1. Introduction

Comme décrit plus haut dans ce manuscrit, la chimie radicalaire repose en grande partie sur des processus faisant intervenir des trialkylétains tel que l'hydruure de tributylétain ($\text{Bu}_3\text{Sn-H}$) ou l'hexabutyldiétain ($\text{Bu}_3\text{Sn-SnBu}_3$), ces dérivés étant encore aujourd'hui des réactifs importants en chimie radicalaire. Cependant, bien qu'extrêmement efficace et prédictive, la chimie radicalaire de l'étain souffre d'une faible cote de popularité en grande partie due à la toxicité accrue des trialkylétains.¹⁴⁴ Cette toxicité est souvent associée à des problèmes de contamination des produits finaux, les résidus d'étain apolaires étant difficiles à éliminer lors de la purification. Plusieurs purifications par chromatographie sur gel de silice sont généralement nécessaires afin d'éliminer tous les résidus. L'EPA (Agence de Protection de l'Environnement) a notamment restreint leur utilisation en raison de leur toxicité avérée. La recherche de substituts aux trialkylétains reste donc un enjeu majeur,¹⁴⁵ et partie intégrante des ambitions de la chimie radicalaire d'aujourd'hui.

De nombreuses approches ont été développées afin de contourner le problème des trialkylétains et ont été référencées dans de nombreux articles et ouvrages récents.¹⁴⁶

On peut globalement les diviser en deux familles : l'une vise à conserver les réactifs à l'étain et à jouer sur le protocole de purification ou le work-up de la réaction (utilisation de borohydrure de sodium,¹⁴⁷ traitement au fluorure de potassium, traitement au carbonate de potassium¹⁴⁸...). Ces modifications permettent de diminuer la toxicité du réactif ou/et la contamination des produits de synthèse. L'autre approche consiste à concevoir une chimie basée sur d'autres éléments que l'étain, tels que le soufre, le bore ou le silicium. Des dérivés du phosphore ou des métaux comme le cuivre et le zinc ont également été envisagés comme alternative aux trialkylétains.

Bien qu'extrêmement intéressantes et efficaces, aucune des méthodes développées à ce jour ne permet d'atteindre la polyvalence et l'universalité des trialkylétains. Concevoir une chimie

¹⁴⁴ (a) Leroy, M. J. F.; Quevauviller, P.; Donard, O. F. X.; Astruc, M. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 2051; (b) Viglino, L.; Pelletier, E.; St-Louis, R. *Environ. Toxicol. Chem.* **2004**, *23*, 2673.

¹⁴⁵ (a) Studer, A.; Amrein, S. *Synthesis* **2002**, 835; (b) Le Grogneq, E.; Chrétien, J. M.; Zammattio, F.; Quintard, J. P. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 10207.

¹⁴⁶ Baguley, P. A.; Walton, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3072.

¹⁴⁷ Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303.

¹⁴⁸ Harrowven, D. C.; Curran, D. P.; Kostiuik, S. L.; Wallis-Guy, I. L.; Whiting, S.; Stenning, K. J.; Tang, B.; Packard, E.; Nanson, L. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6335.

radicalaire aussi riche que celle de l'étain représente un réel défi pour le chercheur en chimie radicalaire.

L'un des objectifs principaux de notre groupe concernant l'avenir de cette thématique est de mettre au point de nouveaux processus sans étain.

Dans ce chapitre, nous présenterons les stratégies développées récemment et permettant de générer un radical dans le but de substituer l'étain dans certains processus radicalaires, Nous exposerons ensuite notre approche dans ce contexte.

2. Etat de l'art - Méthodologies sans étain

2.1. Utilisation des dérivés du soufre

L'utilisation de réactions de radicaux libres en synthèse organique a connu un développement important ces dernières années. Malheureusement, le nombre et la diversité des amorceurs radicalaires est resté jusqu'à très récemment assez limité, la plupart des applications reposant sur la chimie des dérivés de l'étain. Au cours de ces dernières années, le soufre et le bore ont occupé une place particulière parmi les hétéroatomes qui ont profondément modifié la chimie radicalaire. L'utilisation des xanthates développée par Barton puis Zard et al constitue un exemple remarquable et d'une grande efficacité de la chimie du soufre en chimie radicalaire.¹⁴⁹ L'équipe de Zard a en effet observé que les xanthates d'alkyles subissent un clivage de la liaison, faible, carbone-soufre, une réaction en chaîne pouvant être maintenue sans étain ou autres métaux lourds. Les xanthates restent des précurseurs importants pour la construction rapide de systèmes fonctionnalisés, comme le montre l'exemple ci-dessous (**Schéma 84**).¹⁵⁰

¹⁴⁹ (a) Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 672; (b) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 201; (c) Zard, S. Z. *Aust. J. Chem.* **2006**, *59*, 663; (d) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 519.

¹⁵⁰ Quiclet-Sire, B.; Yanagisawa, Y.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2324.

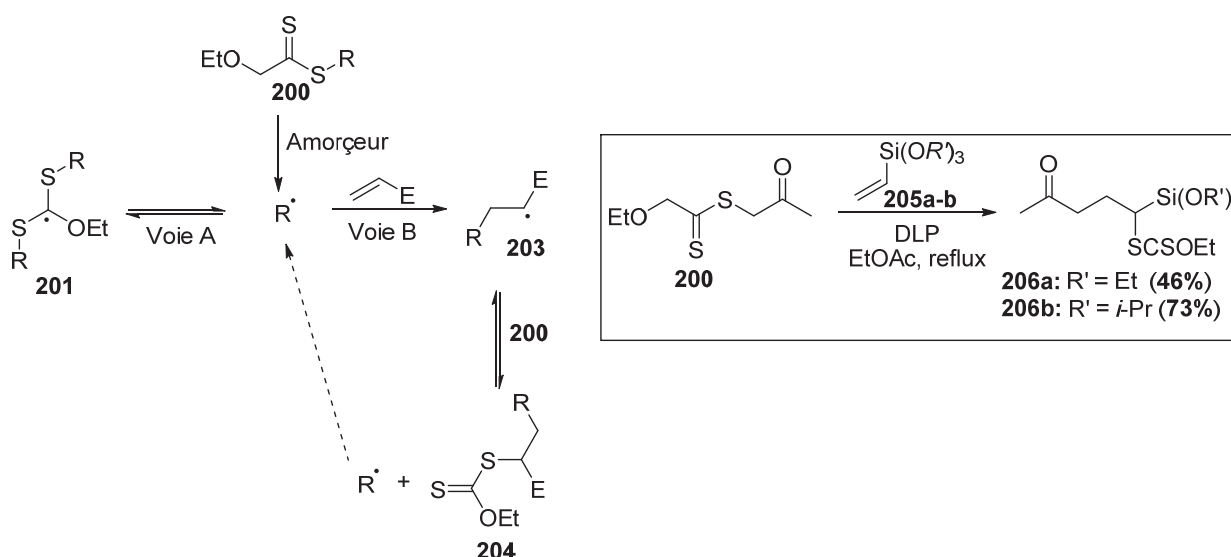


Schéma 84 : Mécanisme d'addition radicalaire d'un dithiocarbonate (xanthate) sur un alcène

Un des éléments clés de l'utilisation des xanthates repose sur l'observation que la réaction du radical intermédiaire R^\bullet avec son précurseur dithiocarbonate **200** est réversible et dégénérée (voie **A**) et n'est donc pas en concurrence avec l'addition souhaitée sur l'alcène. En d'autres termes, le radical R^\bullet est régénéré en continu à partir du produit d'addition **201** et acquiert ainsi une durée de vie relativement longue, même dans un milieu concentré, lui permettant de participer à des processus radicalaires relativement lents, difficilement accessibles par d'autres méthodes. En particulier, les additions intermoléculaires sur des alcènes non *activés* (voie **B**) deviennent possibles.

Les essais initiaux ont impliqué l'addition de dithiocarbonates tels que **200** sur le triéthoxy vinylsilane **205a** ($R' = \text{Et}$) à l'aide du peroxyde de lauroyle (DLP) comme amorceur. Le produit formé **206a** comportant un motif $\text{Si}(\text{OEt})_3$ assez hydrolysable lors de la purification, et entraînant des fluctuations de rendement, le triisopropoxy-vinylsilane **205b** ($R' = i\text{-Pr}$) plus stable a été utilisé, permettant d'obtenir le produit d'addition avec des rendements plus satisfaisants.

2.2. Utilisation du triéthylborane

La réactivité des organoboranes en chimie radicalaire, bien que connue depuis plusieurs décennies, n'a été exploitée que récemment et offre une approche attractive de la chimie radicalaire sans étain.¹⁵¹ Les trialkylboranes jouent divers rôles dans les processus radicalaires (voir ci-dessous), mais ils ont d'abord été utilisés comme amorceurs, présentant des avantages

¹⁵¹ (a) Ollivier, C.; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415; (b) Yorimitsu, H.; Oshima, K.; Renaud, P.; Sibi, M. P. Eds *Radical in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim. **2001**, *1*, 11.

indéniables par rapport à d'autres amorçeurs. Par exemple, ils peuvent être manipulés à basse température (-78 °C) et peuvent être utilisés dans l'eau en tant que solvant. La portée de ces réactifs a été largement étendue récemment par le groupe de Renaud et *al.*¹⁵² Ils peuvent servir de source de radicaux carbonés par réaction avec l'oxygène. Ils sont également utilisés comme réactifs de transfert de chaîne. Généralement, dans Et₃B, le radical éthyle, formé après réaction d'Et₃B avec l'oxygène (**Schéma 85**), extrait efficacement l'iode pour produire des radicaux centrés sur le carbone qui peuvent ensuite être additionnés sur des systèmes insaturés. L'addition de ces radicaux carbonés aux imines illustre bien l'utilité des boranes comme substitués aux réactifs à l'étain (**Schéma 85**).

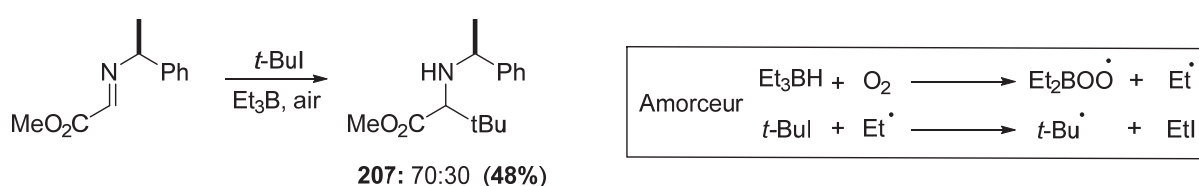


Schéma 85 : Addition de trialkylboranes sur une aldimine

Cependant, cet exemple montre également la limitation de la méthode. Le transfert n'est efficace que si le radical produit est plus stable que le radical éthyle. Les radicaux secondaires ou tertiaires sont ainsi produits efficacement mais les iodures d'alkyles primaires donnent de mauvais résultats.

Le deuxième exemple illustre également ce point (**Schéma 86**). La carboazidation en présence d'Et₃B conduit à l'azide **210** avec de bons rendements et un temps de réaction court. A titre de comparaison, l'utilisation d'un xanthate et (Bu₃Sn)₂ pour soutenir la chaîne radicalaire a conduit à des résultats similaires, mais avec un temps de réaction plus long. Il est important de noter que cette réaction n'est pas catalytique en Et₃B, car PhSO₂ produit lors de la réaction du radical secondaire avec PhSO₂N₃ ne réagit pas avec l'iodure de départ, mais réagit avec Et₃B pour régénérer un radical éthyle, lequel peut propager la chaîne radicalaire. Par conséquent, au moins un équivalent d'Et₃B est requis. Notre expérience de l'utilisation de Et₃B/ O₂ comme amorçeur dans ces réactions confirme ce point.¹⁵³

¹⁵² Darmency, V.; Renaud, P. *Top. Curr. Chem.*, Vol. 263 (Ed. A. Gansaeuer), Springer, Berlin **2006**, 71.

¹⁵³ Godineau, E.; Schäfer, C.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4871.

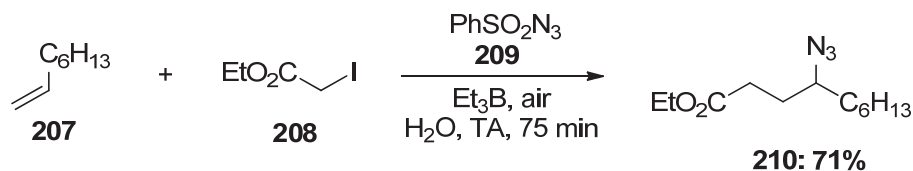


Schéma 86: Carbo-azidation d'oléfines à trois composants par Renaud et al.

2.3. Réactifs basés sur l'abstraction d'une liaison C-H

Dans la continuité des travaux de Walton,¹⁵⁴ Studer et al. ont mis au point un cyclohexadiène silylé permettant de substituer les hydrures d'étain.¹⁵⁵ Son système est basé sur le concept présenté sur le **Schéma 87**.

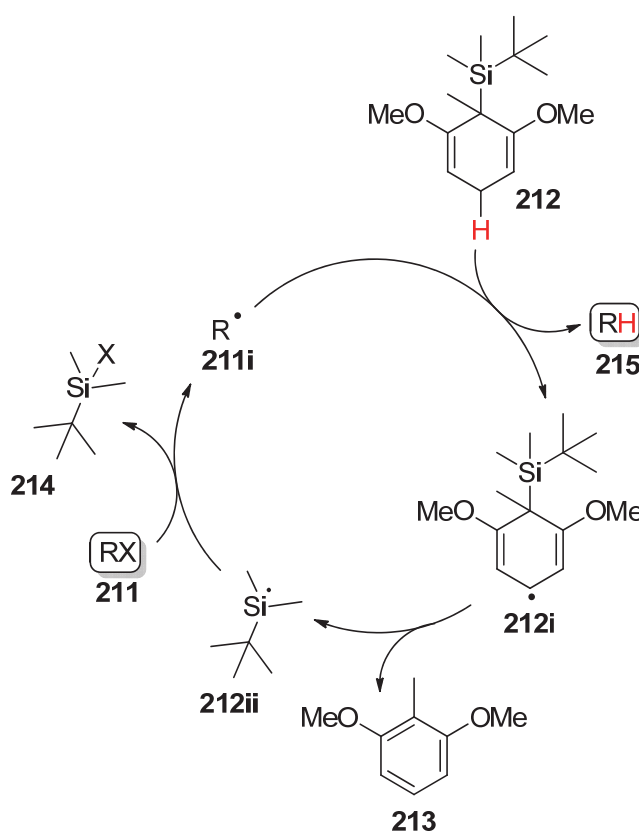


Schéma 87 : Processus radicalaire à partir de cyclohexadiène silylé

La liaison C-H bis-allylique de **212** est une liaison assez faible et a la propriété de réagir aisément en présence de radicaux carbonés. Le radical bis-allylique **212i** ainsi formé après abstraction de l'hydrogène de **112** par **211i** se réaromatise de manière à expulser un radical silylé **212ii** avec formation du motif aromatique **213**. L'efficacité de ce processus est régie par le gain d'énergie apporté par la réaromatisation du système. Ce réactif est très efficace pour maintenir des chaînes

¹⁵⁴ Jackson, L. V.; Walton, J. C. *Chem. Commun.* **2000**, 2327.

¹⁵⁵ Studer, A.; Amrein, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3080.

radicalaires complexes et Studer a largement démontré le champ d'application de sa méthodologie. Il est donc tout à fait envisageable, en plus des réductions simples, d'utiliser ce réactif pour des réactions de cyclisation ou d'additions intermoléculaires (**Schéma 88**).

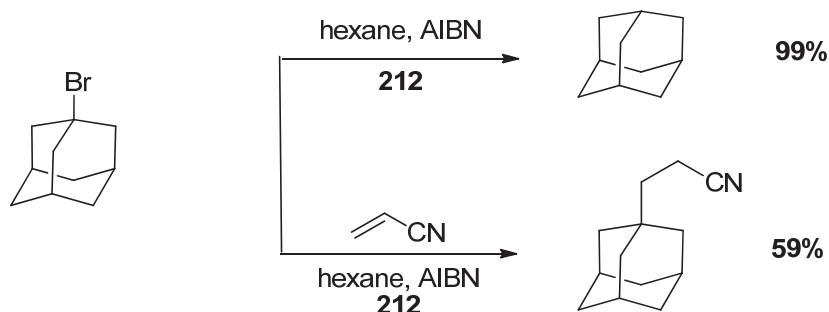


Schéma 88 : Applications du cyclohexadiène silylé de Studer.

2.4. Utilisation des silanes

Notre groupe ¹⁵⁶a décrit de nouvelles réactions d'oximation, de vinylation et d'allylation sans étain d'halogénures d'alkyle (iodures et bromures) en utilisant des allylsilanes ou des allylthioéthers comme transporteurs de chaîne radicalaire (**Schéma 89**).

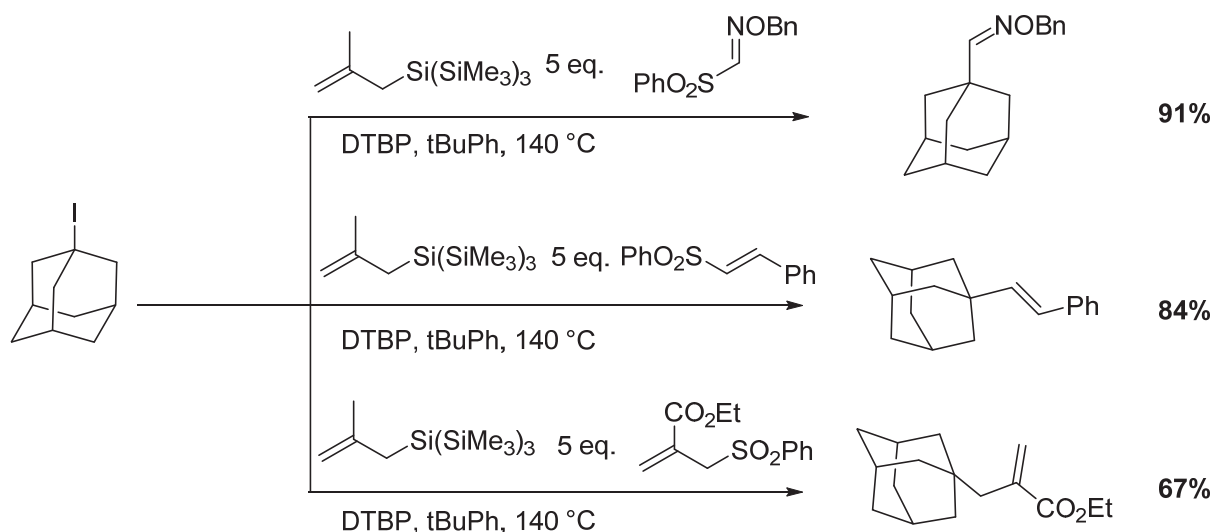


Schéma 89: Réaction d'oximation, de vinylation et d'allylation utilisant des allylsilanes

¹⁵⁶ Rouquet, G.; Robert, F.; Mereau, R.; Castet, F.; Landais, Y. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13904.

Le mécanisme de propagation est décrit ci-dessous (**Schéma 90**). Le radical carboné **216i** nucléophile réagit sur la sulfonyloxime **218** pour donner le produit **221** ainsi que le radical sulfonyle **218i**. Ce dernier, électrophile, s'additionne aisément sur l'allyltris(triméthylsilyl)silane **217**, libérant le radical tris(triméthylsilyl)silyle **217i** qui propage la chaîne radicalaire.

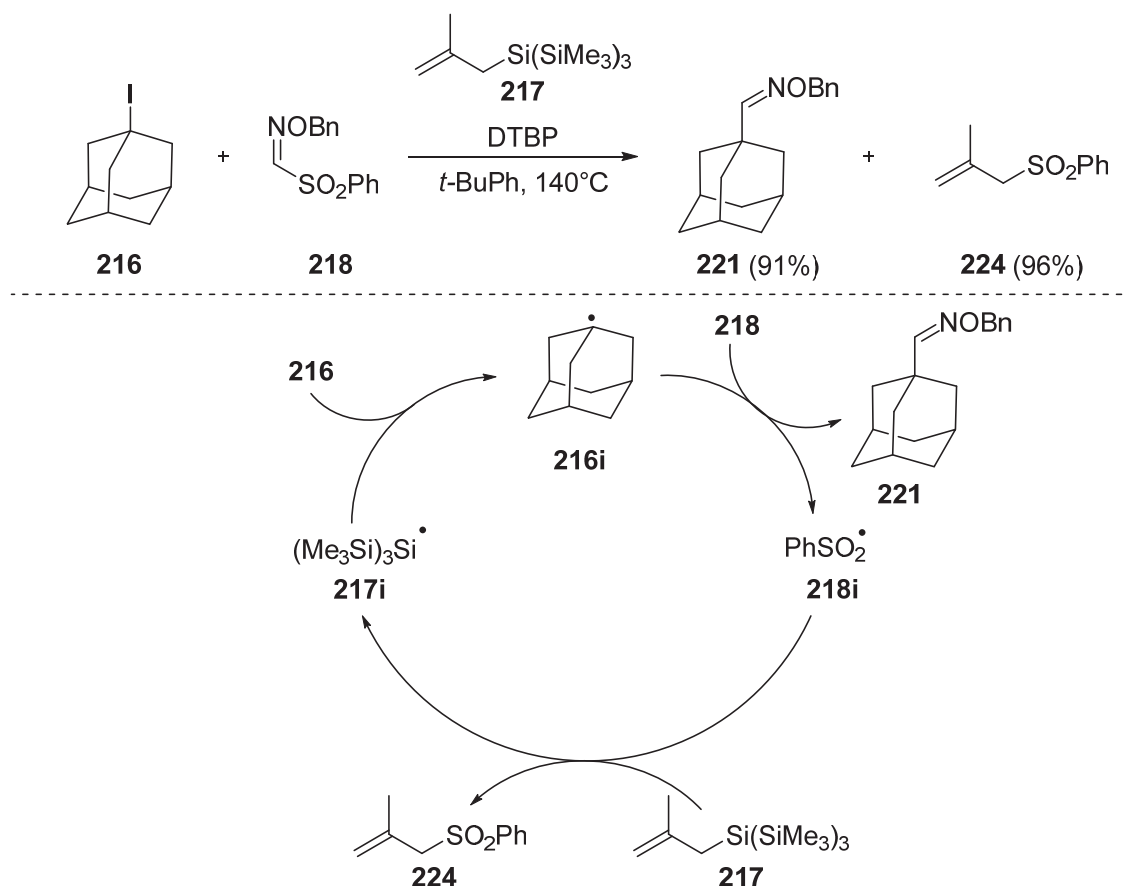


Schéma 90 : Mécanisme d'utilisation de l'allyltris(triméthylsilyl)silane pour l'introduction d'oximes

L'amorçage du processus radicalaire avec un peroxyde fournit le radical silyle, lequel peut abstraire un halogène de l'halogénure d'alkyle correspondant. Le radical C-centré résultant s'additionne ensuite à divers accepteurs, y compris les sulfonyloximes, vinylsulfones, ou allylsulfones, conduisant à la formation des produits désirés avec l'allylsulfone **224** correspondante, résultant de la réaction du radical PhSO_2 avec l'allylsilane **217**.

3. Développement d'une nouvelle méthode

3.1. Les radicaux aryles

Les radicaux aryles peuvent être générés à partir de diverses sources et peuvent aussi constituer des amorceurs radicalaires intéressants bien que rarement utilisés à ce jour. Les deux précurseurs

les plus couramment utilisés à cet effet sont les halogénures d'aryle et les sels de diazonium. Dans le cas des bromures ou des iodures d'aryle, les réactifs à base d'hydrure de tributylétain ont le plus souvent été appliqués. D'autres méthodes récemment mises au point pour la génération de radicaux aryle comprennent l'irradiation des sels d'iodonium¹⁵⁷ et le traitement d'acides arylboroniques avec l'acétate de manganèse (III) fortement oxydant.¹⁵⁸ En raison de leur grande réactivité, les radicaux aryles peuvent être impliqués dans de nombreuses réactions dont certaines ne sont pas toujours souhaitées. L'abstraction d'hydrogène sur des systèmes présentant des liaisons C-H activées ou des transferts d'halogène peuvent ainsi se produire, limitant l'applicabilité des radicaux aryles dans des transformations sur des substrats plus complexes (Schéma 91).¹⁵⁹

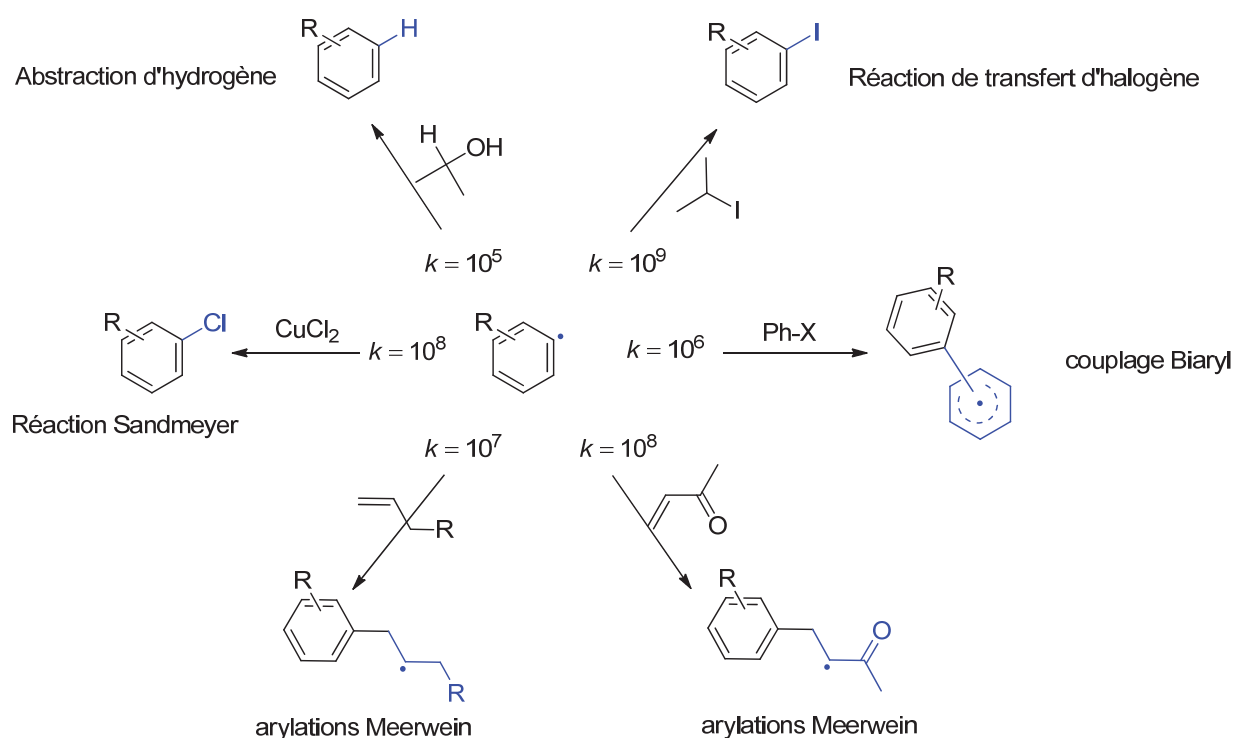


Schéma 91: Réactions radicalaires aryliques et constantes de vitesse associées (k en $M^{-1}s^{-1}$)

Les constantes de vitesse liées aux réactions radicalaires aryliques, indiquent que les oléfines déficientes en électrons sont les substrats les plus réactifs dans les arylations de Meerwein. L'addition d'un radical aryle relativement rapide sur ce type d'oléfine ($k \sim 10^8 M^{-1} s^{-1}$) permet la suppression de la plupart des réactions secondaires indésirables.¹⁶⁰ Les additions de radicaux aryles sur des oléfines non activées se produisent avec une constante de vitesse plus

¹⁵⁷ Goetz, M.; Eckert, G.; Muller, U. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 5714.

¹⁵⁸ Demir, A. S.; Reis, O.; Emrullahoglu, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 578.

¹⁵⁹ (a) Heinrich, M. *R.Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 820; (b) Fehler, S. K.; Heinrich, M. R. *Synlett*, **2015**, *26*, 580.

¹⁶⁰ Citterio, A.; Minisci, F.; Vismara, E. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 81.

faible de l'ordre de $k \sim 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.¹⁶¹ Les couplages biaryliques par addition de radicaux aryles sur des aromatiques ($k \sim 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) doivent souvent être effectués en utilisant le substrat aromatique comme solvant.¹⁶² Enfin, le transfert rapide et efficace des ligands sur les ions cuivre vers les radicaux aryles ($k > 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) est le principe de base des réactions de Sandmeyer.¹⁶³

3.2. Utilisation des radicaux aryles comme amorceurs dans les réactions radicalaires

Très récemment, notre groupe¹⁶⁴ a décrit une nouvelle stratégie, sans étain, de carbo-cyanation d'oléfines à trois composants et de vinylation d'iodures d'alkyles, en utilisant des acides phénylboroniques comme amorceurs radicalaires (**Schéma 92**). Des rendements modérés à excellents ont été obtenus en employant cette méthode, qui est simple d'un point de vue opérationnel, PhB(OH)₂ étant aisément accessible et bon marché.

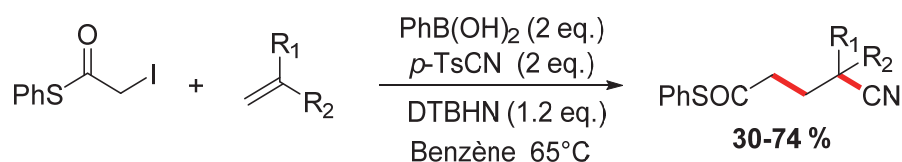


Schéma 92: Réaction de carbocyanation d'oléfines à trois composants

La réaction entre *t*-BuO[•], résultant de la décomposition du DTBHN, et d'un acide boronique génère un radical aryle (**Schéma 93**, équation 1), lequel extrait un atome d'iode de l'iodure d'alkyle pour former un radical carboné (**Schéma 93**, équation 2). L'ajout de ce radical à une oléfine riche en électron forme un nouveau radical intermédiaire nucléophile (**Schéma 93**, équation 3) qui est finalement piégé par le dérivé sulfonyle pour donner le produit d'addition et le radical sulfonyle (**Schéma 93**, équation 4). Le radical PhSO₂ ne réagit pas avec PhB(OH)₂ et ne peut donc pas générer un nouveau radical aryle et ainsi propager la chaîne radicalaire. PhB(OH)₂ doit donc être utilisé en quantité au moins stoechiométrique. Les acides arylboroniques sont donc des précurseurs de radicaux aryles stables, qui peuvent être considérés comme des substituts d'étain utiles dans les procédés radicalaires (**Schéma 93**).

¹⁶¹ Garden, B. S. J.; Avila, D. V.; Beckwith, A. L. J.; Bowry, V. W.; Ingold, K. U.; Luszyk, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 805.

¹⁶² (a) Galli, C. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 765; (b) Curran, D. P.; Keller, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13706.

¹⁶³ (a) Minisci, F.; Fontana, F.; Vismara, E. *Gazz. Chim. Ital.* **1993**, *123*, 9; (b) Merkushev, E. B. *Synthesis* **1988**, 923.

¹⁶⁴ Hara, R.; Khiar, C.; Dange, S. N.; Bouillac, P.; Robert, F.; Landais, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 4058.

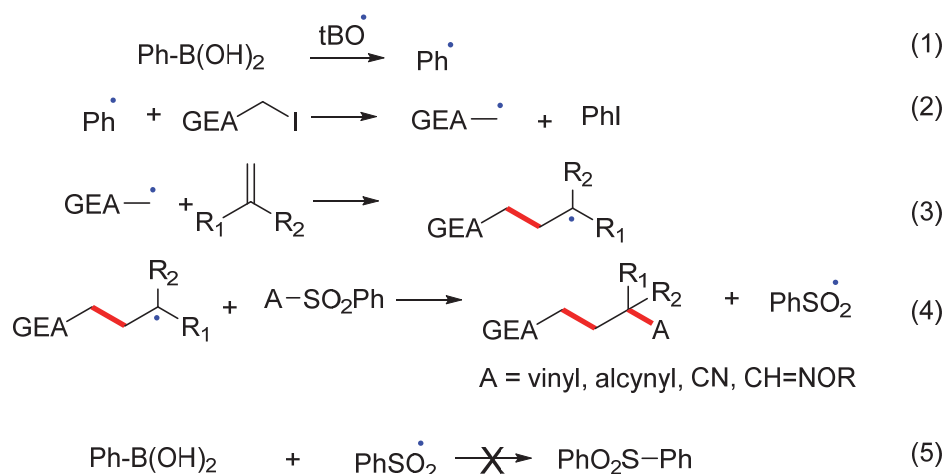


Schéma 93: Carbo-fonctionnalisation d'oléfines à trois composants amorcée par l'acide phénylboronique

Dans ce contexte, des travaux très récents de Lakhdar, Lalevée et al.¹⁶⁵ sur la génération de radicaux aryles ont retenu notre attention. Les sels de diaryliodonium ($\text{Ph}_2\text{I}^+\text{TfO}^-$) sont connus pour être des substrats accepteurs d'électrons impliqués dans la formation de complexes donneur-accepteur (complexe EDA), lorsqu'ils sont combinés avec des donneurs d'électrons.¹⁶⁶ Lorsque ces complexes sont irradiés ou chauffés, ils peuvent subir des transferts monoélectroniques et générer des radicaux aryles.¹⁶⁷ Ce phénomène a été mis à profit pour amorcer des réactions d'additions d'oxydes de phosphine secondaires sur des isonitriles (**Schéma 94**). La liaison P-H est suffisamment labile (BDE ~ 90 Kcal/mole) pour réagir avec un radical aryle et ainsi former le radical centré sur le phosphore. Ce dernier s'additionne ensuite sur un arylisonitrile pour conduire à un radical imidoyle, lequel cyclise sur l'aromatique pour donner un radical cyclohexadienyl, oxydé ultérieurement pour donner le produit final avec généralement de bons rendements. La chaîne radicalaire ne nécessite qu'un équivalent de sel d'iodonium, lequel propage la chaîne par oxydation du radical cyclohexadienyl intermédiaire. Le complexe EDA formé par association entre le sel d'iodonium et Et_3N génère les radicaux aryles par simple chauffage à 40°C .

¹⁶⁵ Noël-Duchesneau, L.; Lagadic, E.; Morelet-Savary, F.; Lohier, J.-F.; Chataigner, I.; Breugst, M.; Lalevée, J.; Gaumont, A.-C.; Lakhdar, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5900.

¹⁶⁶ (a) Dohi, T.; Ito, M.; Yamaoka, N.; Morimoto, K.; Fujioka, H.; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3334; (b) Tobisu, M.; Furukawa, T.; Chatani, N. *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 1203.

¹⁶⁷ (a) Wen, J.; Zhang, R.-Y.; Chen, S.-Y.; Zhang, J.; Yu, X.-Q. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 766; (b) Wang, D.; Ge, B.; Li, L.; Shan, J.; Ding, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8607; (c) Quint, V.; Morlet-Savary, F.; Lohier, J.-F.; Lalevée, J.; Gaumont, A.-C.; Lakhdar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7436.

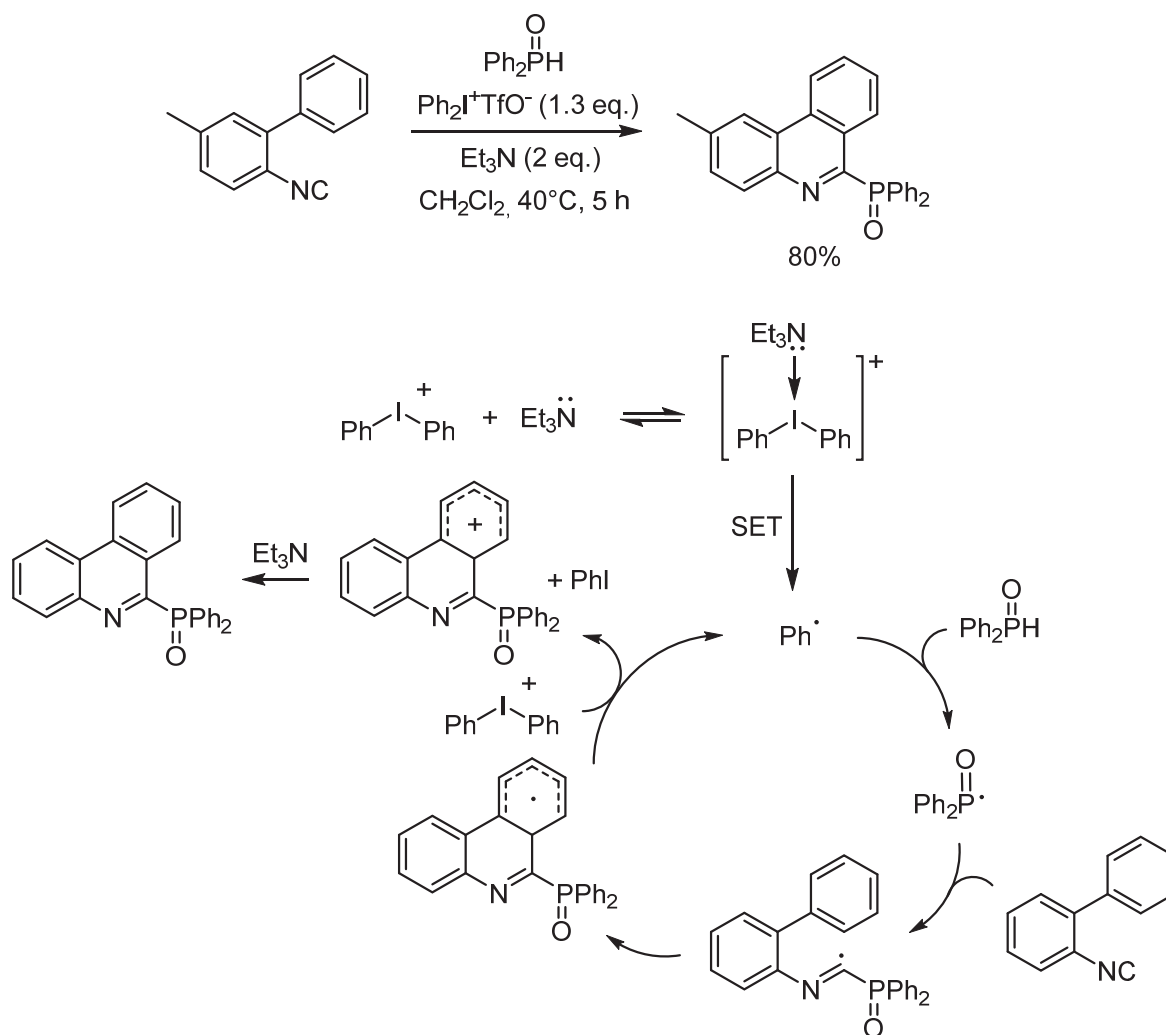


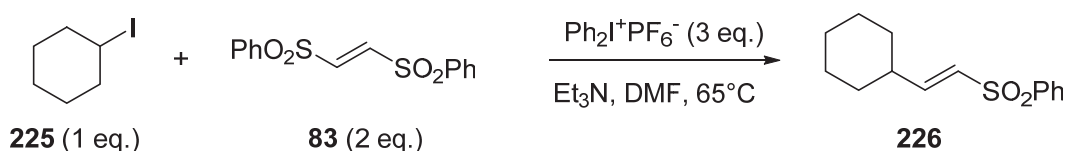
Schéma 94: Addition de radicaux P-centrés sur des isonitriles amorcée par un radical aryle

Ce chapitre a permis d'introduire les bases bibliographiques sur lesquelles nos travaux s'appuient. Comme nous l'avons vu, plusieurs exemples de réactions multicomposants radicalaires ont été développés. Néanmoins, la mise au point de réactions de ce type dans des conditions plus respectueuses de l'environnement reste un des objectifs important que nous avons souhaité atteindre. Nos résultats sont rassemblés dans le chapitre suivant.

4. Résultats

Sur la base des travaux précédents sur la génération de radicaux ayles à partir de sels d'iodonium, nous avons tenté d'étendre l'utilisation des complexes EDA à la réaction de vinylation des halogénures d'alkyle dans des conditions radicalaires. Comme mentionné ci-dessus, les radicaux ayles réagissent efficacement avec les halogénures et en particulier avec les iodures avec des vitesses élevées de l'ordre de $10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. L'abstraction de l'iode à partir

d'iodures d'alkyles par les radicaux aryles devrait permettre la génération de radicaux C-centrés primaires, secondaires ou tertiaires susceptibles d'entrer en réaction avec des oléfines et notamment des alcènes pauvres en électrons tels que la trans-1,2-bis-(phenylsulfonyl)éthène **83**, disponible commercialement. Nous avons dans un premier temps optimisé le processus, et notamment étudié l'utilisation de Et₃N avec le réactif iodé hypervalent dans différentes conditions, les résultats étant résumés dans le **Tableau IV.1**. La réaction est effectuée dans le DMF à 65°C en présence d'1.5 équivalent de Ph₂I⁺PF₆⁻. Aucune réaction n'a été observée en l'absence de Et₃N, ce qui démontre l'importance de cette base et ce donneur d'électron dans la transformation (entrée 1). L'ajout de 2 équivalents de Et₃N dans la réaction fournit le produit désiré avec un rendement de 52% (entrée 2), alors qu'un nouvel ajout d'un équivalent entraîne peu d'amélioration (entrée 3). Nous avons également montré qu'une augmentation de la quantité de Ph₂I⁺PF₆⁻ améliorerait grandement le rendement (entrée 4). Nous avons aussi testé la réaction sous irradiation, à partir d'une lampe LED bleue à 433 nm et la réaction a conduit au même rendement (entrée 5). Le radical PhSO₂ subit une réaction avec le diphenyliodonium hexafluorophosphate pour former PhSO₂Ph qui a été isolé et caractérisé. Au moins un équivalent de sel d'iodonium peut donc être piégé par le radical sulfonyl formé durant le processus, expliquant la nécessité d'un recours à un excès du sel iodé.



Entrée	Et ₃ N	Médiateur Ph ₂ I ⁺ PF ₆ ⁻	Température/Temps	Rendement (%)
1	-	1.5 eq.	65°C/24h	Pas de réaction
2	2 eq.	1.5 eq.	65°C/15h	52
3	20 eq.	1.5 eq.	65°C/15h	56
4	20 eq.	1.5 eq.	LEDs Bleues/2 jours	56
5	2 eq.	3 eq.	65°C/15h	80

Tableau IV-1 : Optimisation de la réaction de vinylation de l'iodure de cyclohexyle

Les conditions de cette réaction d'alcénylation ont ensuite été étendues à d'autres iodures d'alkyles conduisant aux vinylsulfones **226-236** avec des rendements modestes à très bons (**Schéma 95**). Les radicaux alkyles, qu'ils soient primaires, secondaires et tertiaires, réagissent tous efficacement avec la bis-sulfone **83**. On notera dans le cas de l'iodure de n-hexyl, la

formation de la sulfone **237** avec le produit souhaité **236**. **237** pourrait prévenir d'une recombinaison entre les radicaux *n*-hexyl et le radical PhSO₂, bien que ces réactions de terminaison soient généralement défavorables en raison de la très faible concentration de radicaux libres dans le milieu réactionnel. La formation d'un sulfinat PhSO₂⁻ par réduction du radical PhSO₂ dans les conditions réactionnelles, suivie d'une réaction de substitution du sulfinat sur l'iodure apparaît comme une alternative plus plausible afin d'expliquer la formation de **237**. Dans toutes ces réactions, PhSO₂Ph **238** est également formé avec des rendements de l'ordre de 50-55%.

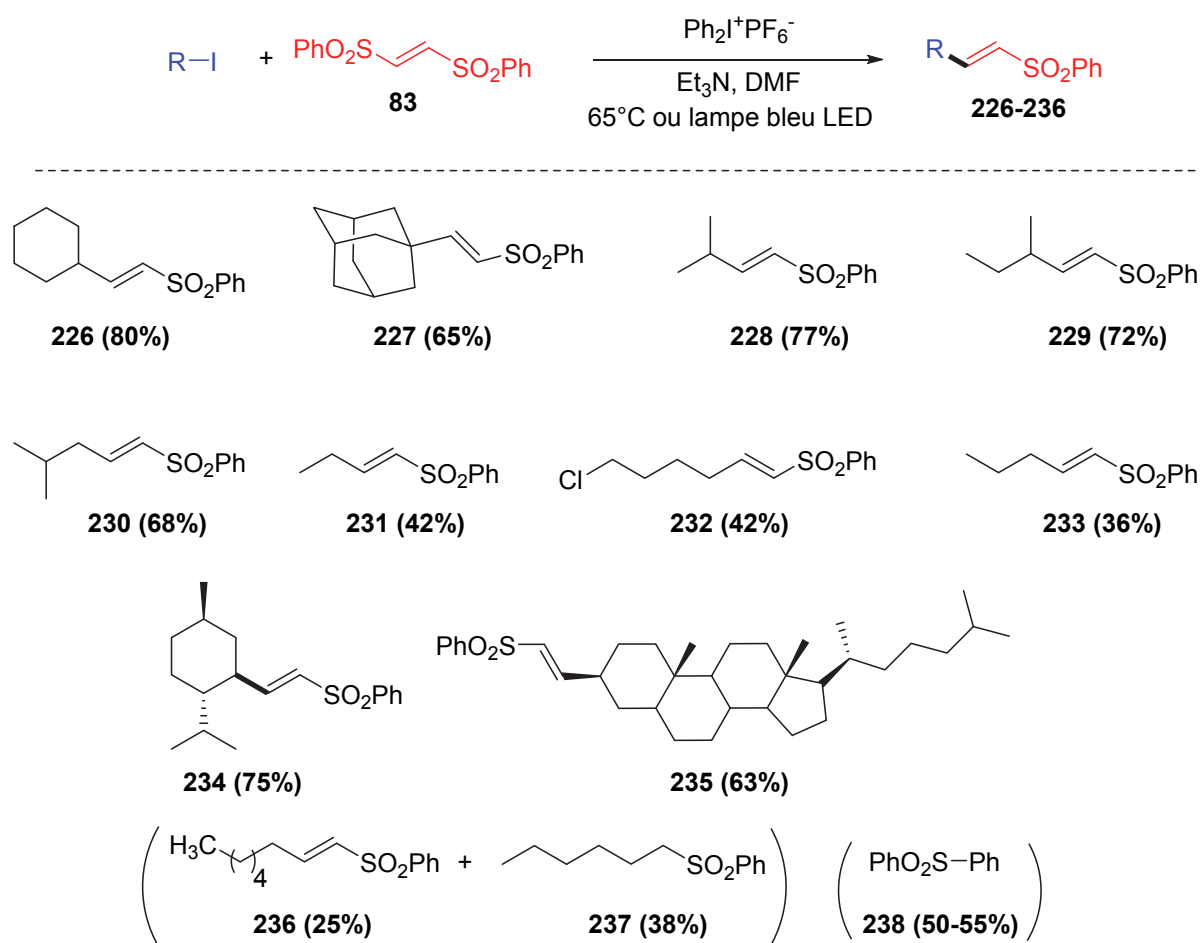


Schéma 95 : Addition d'iodures d'alkyles sur la trans-1,2-bis(phenylsulfonyl)éthène en présence de sel d'iodonium Ph₂I⁺PF₆⁻

Sur la base de nos observations expérimentales, et en s'inspirant des travaux de Lakhdar et Lalevée, un mécanisme pour notre alcénylation radicalaire est proposé dans le **Schéma 96**. La réaction débute par l'association de Et₃N avec Ph₂I⁺PF₆⁻ pour former le complexe EDA (électrodonneur-attracteur) correspondant (**Schéma 95**, équation 1). Ce dernier est fortement coloré. La

réaction décrite ci-dessus peut dès lors être réalisée dans des conditions photochimiques, bien que dans ce cas la réaction soit moins efficace. Il convient de noter que Yu et *al.*¹⁶⁸ ont récemment montré la formation d'un complexe EDA entre des iodes hypervalents tels que les réactifs de Togni et les amines tertiaires. Ces complexes ont été utilisés lors de l'hydrotrifluorométhylation d'alcènes et d'alcynes non activés. L'EDA subit ensuite un transfert monoélectronique (endergonique) pour générer le radical phényle (Schéma 96, équation 1). Ce dernier extrait alors l'atome d'iode de l'iodure d'alkyle pour former le radical alkyle **R** (équation 2) qui est finalement piégé par le dérivé sulfonylé **83** pour donner le produit d'addition et le radical sulfonylé (équation 3). Le radical PhSO₂ pourrait réagir avec Et₃N générant un anion sulfonate et le radical-cation de la triéthylamine (équation 4). Ce sulfinate réagirait enfin avec l'iodonium formant la diphenylsulfone **238** isolée (équation 5) ainsi que le produit d'alkylation R-SO₂Ph tel que **237** également observé (équation 6)

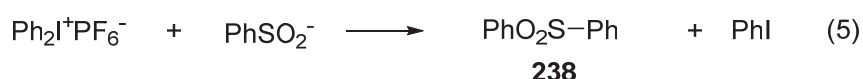
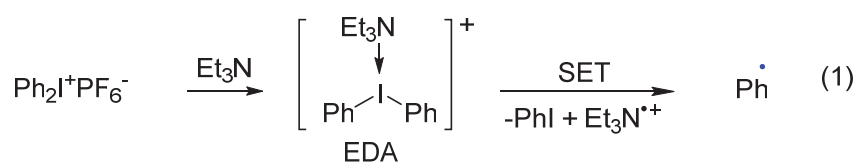


Schéma 96 : Mécanisme de la vinylation par le médiateur hexafluorophosphate de diphenyliodonium

5. Conclusion

En résumé, nous rapportons ici le développement d'une réaction d'alcénylation radicalaire d'iodures d'alkyles basée sur une stratégie sans étain et utilisant l'hexafluorophosphate de

¹⁶⁸ Cheng, Y.; Yu, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2962.

diphenyliodonium comme précurseur de radicaux aryles. Nous avons montré la grande efficacité de l'ion diphenyliodonium et d' Et_3N dans la formation d'un complexe EDA, lequel est capable de générer un radical phényle dans des conditions très douces par transfert monoélectronique. L'hexafluorophosphate de diphenyliodonium est un précurseur de radical aryle stable, qui peut être considéré comme un substitut d'étain pratique dans des processus radicalaires tels que celui ci-dessus.

L'efficacité de cette stratégie a été illustrée par la simple addition d'halogénures d'alkyle sur la vinylsulfone **83**. Compte tenu des conditions réactionnelles douces et des rendements généralement satisfaisants, ces travaux devraient pouvoir être applicable à des transferts d'alcynes, d'oximes ou d'alcènes à partir des dérivés sulfonylés correspondants. Des travaux dans cette direction sont en cours actuellement au laboratoire.

CONCLUSION GENERALE

L'objectif de ces travaux de thèse a consisté en le développement de nouveaux accepteurs de type sulfoxydes et sulfoximines pour des utilisations dans le processus multicomposants radicalaires. Nous avons établi un processus de carbo-alcénylation radicalaire, basé sur la β -fragmentation d'un accepteur sulfinylé électrophile. Ces réactions basées sur des effets polaires procèdent selon le concept accepteur-donneur-accepteur³ dans lequel un radical électrophile, généré à partir du xanthate correspond, s'additionne sur une oléfine riche en électron pour former un radical nucléophile intermédiaire, lequel est enfin piégé par un accepteur de type sulfoxyde ou sulfone électrophile.

Dans la première partie de ce travail, nous avons étudié la réactivité des différents accepteurs sulfoxydes dans la réaction de carbo-alcénylation via un processus radicalaire à trois composants (Schéma 97). Nous avons étudié l'influence de différents groupements partants sur la vitesse de β -fragmentation.

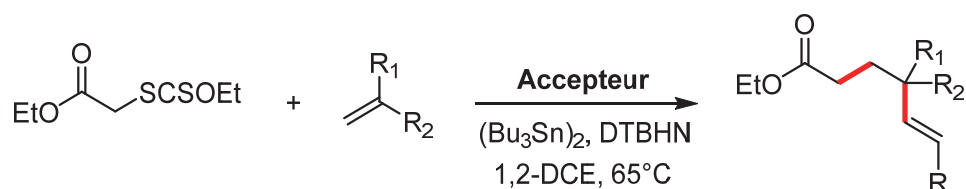


Schéma 97: Carbo-alcénylation à trois composants

Dans la continuité de ces travaux, nous avons également tenté de développer la réaction de carbo-alcénylation à partir de vinylsulfoxydes et vinylsulfoximines énantiométriques et de contrôler ainsi la stéréochimie du centre radicalaire nucléophile. La préparation de vinylsulfoxydes énantiométriques devait permettre de réaliser l'addition du radical nucléophile intermédiaire de manière stéréocontrôlée, le sulfoxyde étant utilisé ici comme auxiliaire chiral temporaire.

Lors de ce processus les produit de carbo-alcénylations sont obtenus avec des rendements allant de moyens à excellents. En revanche avec les oléfines disubstituées la réaction ne fonctionne pas et la réaction s'arrête au stade du produit de transfert de xanthate.

Suite à ces résultats, nous avons également testé les sulfoximines chirales dans la réaction de carbo-alcénylation. Malheureusement, bien que ces dernières s'avèrent réactives dans ces conditions, aucune énantiosélectivité n'a pu être observée.

Nous avons ensuite étudié les processus d'alcénylation d'éthers via l'activation directe photo-induite des liaisons C(sp³)-H en α- de l'atome d'oxygène. Ces réactions sont efficaces en présence de vinyldisulfones comme accepteur de radicaux. Nous avons également tenté de développer une méthode d'alcénylation asymétrique catalytique en couplant l'activation C-H photo-induite à une réaction de couplage C-C catalysée par les métaux en présence de ligands chiraux. Cette stratégie s'est cependant avérée infructueuse.

Dans la dernière partie, nous avons enfin développé une stratégie sans étain qui utilise l'hexafluorophosphate de diphenyliodonium afin de réaliser la vinylation d'halogénures d'alkyle dans des conditions radicalaires. L'hexafluorophosphate de diphenyliodonium s'est avéré être un bon précurseur de radicaux permettant de nous affranchir de l'utilisation de l'étain. Bien que les efforts récents se soient principalement concentrés sur l'utilisation d'un tel radical pour les réactions d'alcénylation, la réactivité unique de ces sels d'iodonium et la facilité avec laquelle ils permettent d'amorcer des processus radicalaires, nous envisageons d'utiliser cette approche dans des réactions d'alcénylation, de cyanation et d'oximation d'iodures d'alkyles (**Schéma 98**).

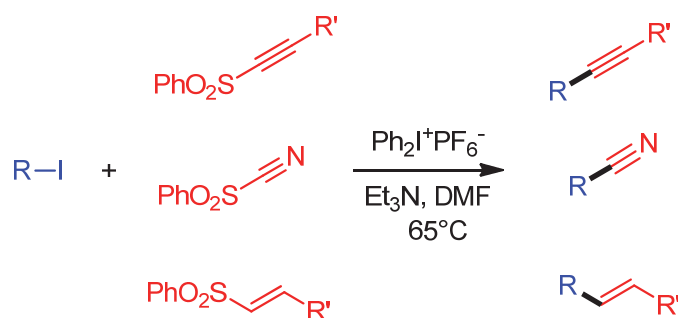


Schéma 98 : Addition d'iodures d'alkyles sur divers sulfones en présence de sel d'iodonium $\text{Ph}_2\text{I}^+\text{PF}_6^-$

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPERIMENTALE

General information

All reactions were carried out under an argon atmosphere with dry solvents, unless otherwise noted. Dichloromethane, MeOH, THF and toluene were dried over activated alumina columns on MBraun Solvent Purification System (SPS-800). Benzene was distilled from Na/benzophenone, 1,2-dichloroethane and acetonitrile were distilled from CaH₂ and degassed by Argon flush (20 min). Yields refer to chromatographically and spectroscopically (¹H NMR) homogeneous materials, unless otherwise stated. All reagent-grade chemicals were obtained from commercial suppliers and were used as received, unless otherwise stated. ¹H NMR and ¹³C NMR were recorded on various spectrometers (¹H: 200.2 MHz, ¹³C: 50.3 MHz), (¹H: 300 MHz, ¹³C: 75.46 MHz), (¹H: 400 MHz, ¹³C: 100.6 MHz) and (¹H: 600 MHz, ¹³C: 150.9 MHz) using CDCl₃ as internal reference unless otherwise indicated. The chemical shifts (δ) and coupling constants (J) are expressed in ppm and Hz respectively. FT-IR spectra were recorded as neat films on NaCl windows or as KBr pellets or using a diamond ATR accessory. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded with a Waters Q-TOF 2 spectrometer in the electrospray ionization (ESI) mode at the CESAMO (University of Bordeaux) or at the Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (Université de Rennes). Melting points were not corrected and determined by using a Stuart Scientific SMP3 apparatus.

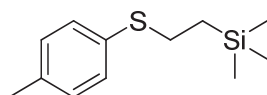
Analytical thin layer chromatography was performed using silica gel 60 F254 pre-coated plates (Merck) with visualization by ultraviolet light, potassium permanganate or phosphomolybdic acid stains. Flash chromatography was performed on silica gel (0.043-0.063 mm) with ethyl acetate (EtOAc) and petroleum ether (PE) as eluents unless indicated otherwise.

Experimental part for chapter II

Preparation of acceptors

Trimethyl(2-(*p*-tolylsulfanyl)ethyl)silane **95**.

A mixture of thiol (2.48 g, 20 mmol, 1 eq.), trimethyl(vinyl)silane (4.4 ml, 30 mmol, 1.5 eq.) and AIBN (82 mg, 0.5 mmol, 0.025 eq.) was heated at 70°C in a sealed tube for 20 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was concentrated under vacuum to afford the desired product (4.47g, quantitative) as a colorless oil. Product was used in the next step without further purification.

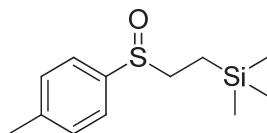


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 7.26 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H), 7.12 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 0.95-0.89 (m, 2H), -0.03 (s, 9H). **¹³C-NMR** (75MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 135.97, 133.43, 129.9, 129.7, 30.5, 21.2, 17.2, -1.6.

Analyses were consistent with those described in literature.¹⁶⁹

Trimethyl(2-(*p*-tolylsulfinyl)ethyl)silane **96**.

To a 2 M solution of thioether **95**(4.4 g, 20 mmol, 1 eq.) in 2,2,2-trifluoroethanol, cooled to 0 °C, a 35 % solution of H₂O₂ (2.33 mL, 24 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise, and the mixture was stirred at r.t. for 20 h. Solid sodium sulfite (5.3 g, 42 mmol, 2.1 eq.) was added then the mixture was heated at 50 °C for 30 min. The resulting mixture was filtered on Celite, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, PE/EtOAc, 60:40) to afford **96** (4.48 g, 93 %) as a yellow oil.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 7.48 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 2.79-2.61 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 0.81-0.73 (m, 2H), -0.03 (s, 9H). **¹³C-NMR** (75MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 141.3, 140.5, 129.9, 124.4, 52.9, 21.5, 8.1, -1.8.

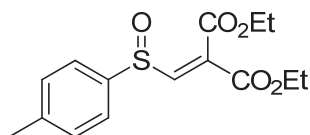
Analyses were consistent with those described in literature.¹⁶⁶

¹⁶⁹ Foucoin, F.; Caupène, C.; Lohier, J.-F.; Sopkova de Oliveira Santos, J.; Perrio, S.; Metzner, P. *Synthesis*. **2007**, 9, 1315.

(Z)-1-(p-tolylsulfinyl)prop-1-ene-2-thiol **98**.

TBAF was previously dried on 4Å MS for 2 hours.

A 1M solution of TBAF in THF (2 mL, 2 mmol, 1 eq.) was added dropwise at 0°C to a solution of 2-p-tolylsulfanyl-1-trimethylsilylethane (0.48 g, 2 mmol, 1 eq.) in THF (0.25 M, 8 mL). The reaction was allowed to reach to room temperature and stir for 30 min. Vinyl chloride **100** (0.41 g, 2 mmol, 1 eq.) was then added dropwise and the reaction mixture was stirred at room temperature until total consumption of the vinyl chloride (2-3 hours). The reaction mixture was diluted in EtOAc and washed with H₂O. Organic layer was extracted three times with EtOAc, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, PE/EtOAc 85:25) to afford **98** (0.159 g, 26 %) as a white solid.

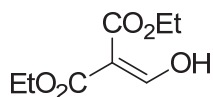


IR (ATR, DCM), ν_{\max} (cm⁻¹) = 2987, 1736, 1596, 1336, 1250, 1205, 1154, 1086, 1054.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 7.86 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.46 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.27 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.41 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 207.63, 181.09, 162.74, 161.45, 146.14, 139.02, 135.65, 130.38, 128.71, 63.22, 62.88, 21.88, 14.03, 13.99.

Diethyl (hydroxymethylene)malonate **99**.

A suspension of diethyl (ethoxymethylene)malonate (6 mL, 30 mmol, 1 eq.) in a 1M aqueous solution of NaOH (120 mL) was stirred at room temperature for 1h. The reaction mixture was acidified with 1M HCl solution until pH~2-3 and extracted three times with diethyl ether. The combined ethereal layers were washed with water, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to afford **99** as a yellow oil (4g, 70%) used in the next step without further purification.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 13.40 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 4.36 (q, $J=10.8$ Hz, 2H), 4.20 (q, $J=10.8$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J=10.8$ Hz, 3H), 1.294 (t, $J=10.8$ Hz, 3H).

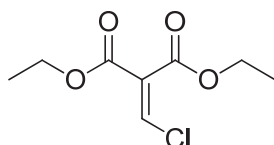
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 174.8, 171.3, 163.7, 101.0, 61.9, 60.5, 14.3, 14.2.

Analyses were consistent with those described in literature.¹⁷⁰

¹⁷⁰ Katagiri, N.; Akatsuka, H.; Haneda, T.; Kaneko, C.; Sera, A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5464.

Diethyl chloromethylenemalonate **100**.

To a solution of diethyl hydroxymethylenemalonate (3.8 g, 20 mmol, 1 eq.) and *N,N*-dimethylformamide (0.07 mL, 0.1 eq.) in toluene (25 mL), thionyl chloride (1.7 mL, 23.1 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was heated under reflux until gas evolution ceased (3h). After removal of the solvent by rotary evaporation, the residue was distilled *in vacuo* (0.7 mbar, 65°C) yielding **100** (69%) as a colorless oil.

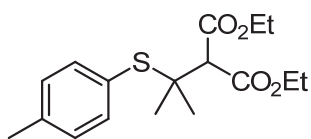


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 7.50 (s, 1H), 4.41 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.30 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.34 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 161.5, 136.0, 62.1, 62.0, 14.0.

Analyses were consistent with those described in literature.¹⁷¹

Diethyl 2-(2-(*p*-tolylsulfanyl)propan-2-yl)malonate **101**.

Lithium hydroxide (18 mg, 0.75 mmol, 0.15 eq.) was added to a solution of diethyl isopropylidene malonate (1 g, 5 mmol, 1 eq.) in dry THF (0.4 M, 12.5 mL) and *p*-toluenethiol (0.65 g, 5.25 mmol, 1.05 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 5h at room temperature. After removal of the solvent by rotary evaporation, the residue was purified by flask chromatography (PE/EtOAc) affording the desired compound (1.44 g, 88%) as a colorless oil.



R_f = 0.42 (95/5 PE/EtOAc).

IR (ATR, neat), ν_{max} (cm⁻¹) = 2980, 1732, 1367, 1220, 1037, 814, 513.

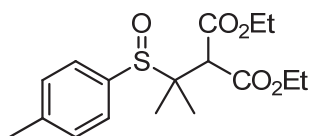
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.53 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.47 (s, 6H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 167.14, 139.40, 137.63, 129.47, 127.35, 61.17, 60.04, 48.56, 26.56, 21.17, 14.02.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculated for C₁₇H₂₄O₄SNa 347.12875: found 347.12739.

¹⁷¹ Egri, G.; Fogassy, E.; Novák, L.; Poppe, L. *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, *8*, 547.

Diethyl 2-(2-(*p*-tolylsulfinyl)propan-2-yl)malonate **102**.

m-Chloroperoxybenzoic acid (0.388 g, 2.25 mmol, 1.5 eq.) was added portionwise under stirring to a solution of sulfide **101** (0.5 g, 1.5 mmol, 1 eq.) in dry dichloromethane (0.2 M, 8 mL) cooled at 0°C. The reaction mixture was stirred overnight at 20°C, filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography (PE: EtOAc) affording the desired compound (0.373 g, 71%) as a semi-solid.

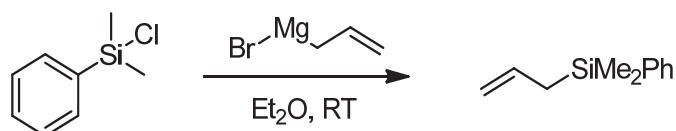


$R_f = 0.42$ (90/10 PE/EtOAc).

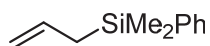
IR (ATR, neat), ν_{\max} (cm^{-1}) = 2982, 1732, 1309, 1220, 1037, 814, 513.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 7.60 – 7.50 (m, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 165.57, 154.85, 142.03, 135.32, 129.99, 129.54, 124.23, 60.74, 22.99, 21.42, 21.28, 14.00.

Synthesis of allyldimethylphenylsilane **130**.



Chlorodimethylphenylsilane (2 mL, 12 mmol, 1 eq.) was added dropwise to a 1 M solution of allylmagnesium bromide in Et_2O (18 mL, 18 mmol) in Et_2O (20 mL) at 0°C. The mixture was stirred vigorously at room temperature for 24 h. A saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous layer extracted with Et_2O . The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvents were removed under reduced pressure to afford the allylsilane (2.09 g, 98%) as a colorless liquid used without further purification.

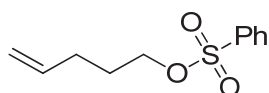


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 7.54-7.51 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 3H), 5.84-5.73 (m, 1H), 4.90-4.84 (m, 2H), 1.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 0.29 (s, 6H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 139.7, 134.6, 133.6, 129.0, 127.7, 113.4, 23.7, -3.5.

Data are in agreement with literature.¹⁷²

Synthesis Pent-4-en-1-yl benzenesulfonate **179**.

In a dry flask equipped with a magnetic bar was added methanesulfonyl chloride (1.23 g, 6.96 mmol) and 4-DMAP (7.08 mg, 0.058 mmole). The flask was sealed with a septum and connected to an argon inlet, then dry DCM (16 mL) and Et₃N (1.3 mL) were added via a syringe and the mixture cooled to 0 °C. 4-Penten-1-ol (0.59 mL, 5.8 mmol, 1 eq.) was then added dropwise and the mixture allowed to stir at RT for 1 h. The reaction mixture was then quenched with water, and the organic layer washed with saturated NH₄Cl and brine, then dried with Na₂SO₄ and the solvents evaporated under vacuum. The crude residue was purified by chromatography over silica gel (PE/EtOAc 95:5) to afford **179** as a colorless oil (1.1 g, 83%).



R_f = 0.36 (95/5 PE/EtOAc).

IR (ATR, neat), ν_{max} (cm⁻¹) = 2978, 1361, 1187, 920, 589.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ(ppm) = 7.94 – 7.86 (m, 2H), 7.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 5.76–5.57 (m, 1H), 5.00 – 4.83 (m, 2H), 4.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.16 – 1.99 (m, 2H), 1.81 – 1.64 (m, 2H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ(ppm) = 136.63, 133.81, 129.33, 127.93, 116.00, 70.12, 29.43, 28.06.

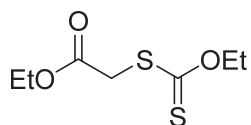
HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculated for C₁₁H₁₄O₃SNa 249.0555: found 249.0554.

Ethoxythiocarbonylsulfanyl-acetic acid ethyl ester **73**.



Ethyl iodoacetate (2.96 ml, 25.0 mmol, 1 eq.) in acetone (12 mL) was added to a suspension of potassium ethyl xanthogenate (4.0 g, 25.0 mmol, 1 eq.) in acetone (25 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 4 h at RT, diluted with Et₂O, washed with H₂O, dried with MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (PE/ EtOAc 95:5) gave the desired xanthate **73** (4.5 g, 86%) as a yellow oil.

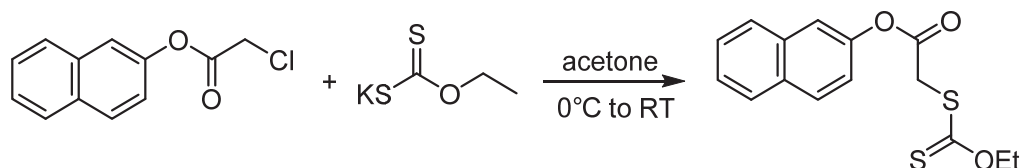
¹⁷² Wilt, J. W.; Chwang, W. K.; Dockus, C. F.; Tomiuk, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5534.



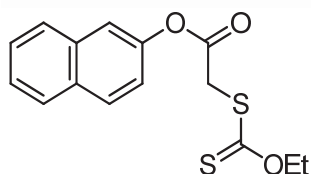
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 4.63 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.20 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 212.44, 167.62, 70.47, 61.72, 37.78, 14.08, 13.62.

Analyses were consistent with those described in literature.¹⁷³

Naphthalen-2-yl 2-((ethoxycarbonothioyl)thio)acetate **103**.



α -Chloroacetic acid naphthalen-2-ylester (1.1 g, 5 mmol, 1 eq.) in acetone (5 mL) was added to a suspension of potassium ethyl xanthogenate (0.8 g, 5 mmol, 1 eq.) in acetone (5 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 4 h at RT, diluted with Et_2O , washed with H_2O , dried with MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (PE/ EtOAc 95:5) gave the desired xanthate **103** (1.28 g, 83%) as a yellow solid.



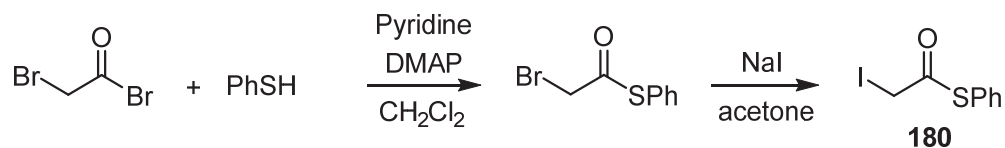
IR (ATR, DCM), ν_{max} (cm^{-1}) = 2984, 1761, 1510, 1463, 1364, 1232, 1049, 964, 475.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 7.93 – 7.76 (m, 3H), 7.61 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 4.71 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 1.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 212.55, 166.84, 148.36, 133.74, 131.65, 129.62, 127.83, 126.76, 125.97, 120.77, 118.44, 71.03, 38.14, 13.86.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}_2\text{Na}$ 329.0276: found 329.0276.

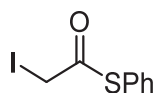
¹⁷³ Kapat, A.; Nyfeler, E.; Giuffredi, G. T.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17746.

Synthesis of *S*-phenyl α -iodothioacetate **180**.



Pyridine (0.93 mL, 11.5 mmol) was added dropwise to a stirred solution of bromoacetyl bromide (1.09 mL, 12.5 mmol), thiophenol (1.12 mL, 10.9 mmol, 1 eq.) and DMAP (0.136 g, 1.11 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 15 min, then warmed to RT and allowed to stir overnight. The reaction was then quenched by the addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution (15 mL), diluted in EtOAc (200 mL), and H_2O was added to dissolve the formed precipitate (5 mL). The organic layer was washed with H_2O (2 x 10 mL), brine, dried over MgSO_4 and evaporated. Flash chromatography over silica gel (EtOAc-hexanes 5:95) gave *S*-phenyl α -bromothioacetate (2.37 g, 94%) as a white solid.

NaI (1.69 g, 11.3 mmol) was added to a stirred solution of *S*-phenyl α -bromothioacetate (1.31 g, 5.67 mmol, 1 eq.) in acetone (50 mL). The reaction was covered to exclude to light and allowed to stir overnight. The mixture was concentrated and then dissolved in Et_2O . The organic phase was washed with H_2O , brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography over silica gel (EtOAc-hexanes 5:95) gave **180** (1.55 g, 98%) as a yellow light-sensitive solid.



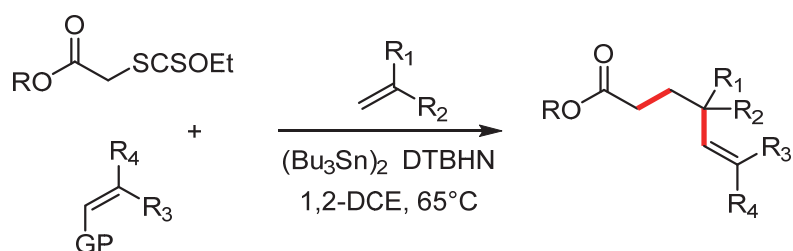
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 7.43 (s, 5H), 4.08 (s, 2H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 191.2, 134.5, 130.0, 129.5, 127.2, 3.6.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_8\text{H}_7\text{IOSNa}$ 300.9: found 300.9.

Data are in agreement with literature.¹⁷⁴

¹⁷⁴ Yost, J. M.; Alfie, R. J.; Tarsis, E. M.; Chong, I.; Coltart, D. M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 571.

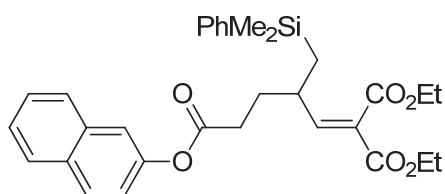
General procedure for the carbo-alkenylation of olefins.



A flame dried flask was charged with a xanthate (1 eq.), an olefin (3 eq.) and a vinylsulfoxide or a vinylsulfoximine (1.2 eq.) in dry DCE (0.1 M). The mixture was degassed with argon for 15 min. and $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ (1.5 eq.), followed by DTBHN (0.05 eq.), were then added. The reaction mixture was stirred at 65°C for 90 min until consumption of the xanthate (monitored by TLC). More DTBHN was added to complete the reaction. The reaction mixture was then concentrated under vacuum and the crude product purified by flash chromatography (SiO_2 , PE/EtOAc) to afford the desired product.

Alkene 104.

Synthesized according to the general procedure from xanthate **103** (76.6 mg, 0.25 mmol, 1 eq.), allylsilane **154** (132 mg, 0.75 mmol, 3 eq.), vinylsulfoxide **98** (93 mg, 0.3 mmol, 1.2 eq.) in dry DCE (0.1 M, 2.5 mL), $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ (0.19 mL, 0.36 mmol, 1.5 eq.), DTBHN (2.1 mg, 0.012 mmol, 0.05 eq.). Purification by flash chromatography (SiO_2 , PE/EtOAc 90:10) afford the desired product **104** (50.6 mg, 38 %) as a colorless oil.



$R_f = 0.48$ (PE/EtOAc 90:10).

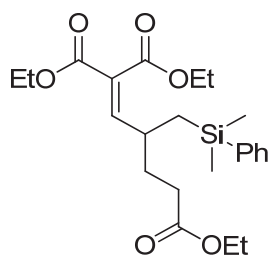
IR (ATR, neat), ν_{max} (cm^{-1}) = 3055, 2980, 1724, 1374, 1245, 834, 475.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 7.90 – 7.75 (m, 3H), 7.58 – 7.42 (m, 6H), 7.40 – 7.31 (m, 3H), 7.22 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.42 – 3.98 (m, 4H), 2.90 – 2.66 (m, 1H), 2.64 – 2.40 (m, 2H), 2.11 – 1.87 (m, 1H), 1.78 – 1.65 (m, 1H), 1.13 – 1.06 (m, 6H), 1.12 – 0.88 (m, 2H), 0.35 (s, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 171.79, 165.32, 163.79, 152.88, 148.32, 138.63, 133.71, 133.49, 131.38, 129.26, 128.97, 127.77, 127.70, 127.58, 126.43, 125.58, 121.16, 118.49, 61.29, 35.46, 32.43, 31.96, 22.54, 14.08, 14.04, -2.37, -2.59.

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ calculated for $C_{31}H_{36}O_6SiNa$ 555.2173: found 555.2157.

Alkene 105.

Synthesized according to the general procedure from xanthate **73** (52 mg, 0.25 mmol, 1 eq.), allylsilane **154** (88 mg, 0.5 mmol, 2 eq.), vinylsulfoxide **98** (93 mg, 0.3 mmol, 1.2 eq.) in dry DCE (0.1 M, 2.5 mL), $(Bu_3Sn)_2$ (0.19 mL, 0.36 mmol, 1.5 eq.), DTBHN (2.1 mg, 0.012 mmol, 0.05 eq.). Purification by flash chromatography (SiO_2 , PE/EtOAc 80:20) afford the desired product **105** (65 mg, 60 %) as a colorless oil.



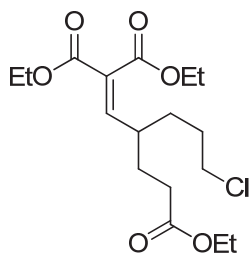
IR (ATR, neat), ν_{max} (cm^{-1}) = 2980, 1728, 1645, 1374, 1248, 1223, 1182, 1060.

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) = 7.49-7.46 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 3H), 6.62 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.2 (q, J = 6.6 Hz, 4H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.22 (dd, J = 8.7, 5.1 Hz, 2H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.26 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.04 (dd, J = 14.7, 6.3 Hz, 1H), 0.93 (dd, J = 14.7, 6.3 Hz, 1H), 0.3 (s, 6H). **¹³C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) = 173.3, 165.4, 163.9, 153.3, 138.8, 133.6, 129.1, 127.9, 127.5, 61.4, 61.3, 60.4, 35.7, 32.7, 32.1, 22.5, 14.3, 14.2, -2.3, -2.4.

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ calculated for $C_{23}H_{34}O_6SiNa$ 457.2016: found 457.2014.

Alkene 106.

Synthesized according to the general procedure from xanthate **73** (52 mg, 0.25 mmol, 1 eq.), 1-chloropentene (50 mg, 0.5 mmol, 2 eq.), vinylsulfoxide **98** (93 mg, 0.3 mmol, 1.2 eq.) in dry DCE (0.1 M, 2.5 mL), $(Bu_3Sn)_2$ (0.19 mL, 0.36 mmol, 1.5 eq.), DTBHN (2.1 mg, 0.012 mmol, 0.05 eq.). Purification by flash chromatography (SiO_2 , PE/EtOAc 85:15) afforded the desired product **106** (36.3 mg, 40 %) as a colorless oil.



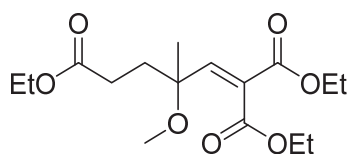
IR (ATR, neat), ν_{\max} (cm⁻¹) = 2957, 1727, 1647, 1447, 1375, 1242, 1181, 1049, 1025.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 6.64 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.55-2.42 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 173.2, 164.5, 163.7, 150.8, 130.2, 61.6, 61.6, 60.6, 44.8, 39.2, 32.1, 32.0, 30.2, 29.8, 14.3, 14.2.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculated for C₁₇H₂₇ClO₆Na 385.1388: found 385.1380.

Alkene 107.

Synthesized according to the general procedure from xanthate **73** (52 mg, 0.25 mmol, 1 eq.), 2-methoxypropene (0.22 mL, 2.5 mmol, 10 eq.), vinylsulfoxide **98** (93 mg, 0.3 mmol, 1.2 eq.) in dry DCE (0.1 M, 2.5 mL), (Bu₃Sn)₂ (0.19 mL, 0.36 mmol, 1.5 eq.), DTBHN (6.5 mg, 0.037 mmol, 0.15 eq.). Purification by flash chromatography (SiO₂, PE/EtOAc 80:20) afforded the desired product **107** (53.6 mg, 65 %) as a colorless oil.



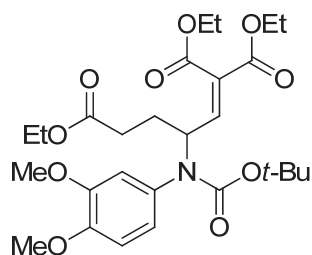
IR (ATR, neat), ν_{\max} (cm⁻¹) = 2982, 1729, 1654, 1464, 1372, 1247, 1218, 1194, 1104, 1059, 1024.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 6.71 (s, 1H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 4.10 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 173.5, 166.2, 163.9, 148.8, 128.3, 76.9, 61.8, 61.2, 60.6, 50.6, 33.0, 28.9, 22.6, 14.3, 14.2.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculated for C₁₆H₂₆O₇Na 353.1570: found 353.1567.

Alkene 108.

Synthesized according to the general procedure from xanthate **73** (52 mg, 0.25 mmol, 1 eq.), an ene-carbamate (153 mg, 0.5 mmol, 2 eq.), vinylsulfoxide **98** (93 mg, 0.3 mmol, 1.2 eq.) in dry DCE (0.1 M, 2.5 mL), (Bu₃Sn)₂ (0.19 mL, 0.36 mmol, 1.5 eq.), DTBHN (6.1 mg, 0.036 mmol, 0.15 eq.). Purification by flash chromatography (SiO₂, PE/EtOAc 80:20) afforded the desired product **108** (94 mg, 70 %) as a colorless oil.



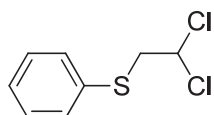
IR (ATR, neat), ν_{\max} (cm^{-1}) = 2982, 2253, 1728, 1696, 1514, 1236.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 6.87(d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65-6.58 (m, 2H), 4.95-4.87 (m, 1H), 4.21 (q, J =7.2 Hz, 4H), 4.1 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.4 (dd, J = 15.0, 6.6 Hz, 2H), 2.18-2.05(m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.25 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 172.6, 164.7, 163.8, 154.6, 148.9, 148.2, 144.7, 132.8, 129.6, 121.3, 112.8, 110.8, 80.8, 61.7, 61.6, 60.5, 55.9, 30.8, 28.3, 14.2, 14.1, 14.1.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_{10}\text{Na}$ 560.2466: found 560.2468.

Synthesis of 2,2-Dichloroethylthiobenzene **110**.

1,1,2-Trichloroethane (4.1 mL, 44 mmol, 2.2 eq.) was added under stirring to the mixture of thiophenol (2.20 g, 20 mmol, 1 eq.), K_2CO_3 (8.28 g, 60 mmol), KI (6.64 g, 40 mmol), and 18-crown-6 (528 mg, 2 mmol) in xylene (20 mL). The reaction mixture was refluxed 2 h (GC-MS control), cooled, and filtered. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Hexane/EtOAc 9: 1), affording the desired compound (1.8 g, 81%) as a colorless oil.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.45 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 3H), 5.63 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 6.4 Hz, 2H).

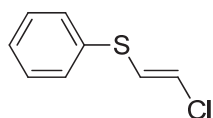
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 133.67, 131.65, 129.54, 127.96, 71.19, 47.47.

Analyses were consistent with those described in literature.⁸³

Synthesis of 2-chlorovinylsulfanylbenzene **111**.

Finely powdered KOH (2.24 g, 20 mmol) was added to a solution of 2,2-dichloroethylthiobenzene **110** (2.07 g, 10 mmol, 1 eq.) and 18-crown-6 (264 mg, 1 mmol) in toluene (25 mL). The reaction mixture was stirred 2h (GC-MS control) at room temperature,

filtered, and evaporated. The residue was purified by column chromatography (Hexane/toluene 2: 1) affording the desired compound **111** (1.2 g, 70%) as a colorless oil.

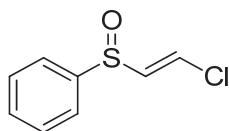


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 7.36 – 7.32 (m, 4H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 6.59 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 13.1 Hz, 1H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 134.17, 129.68, 129.40, 127.36, 125.70, 120.44.

Analyses were consistent with those described in literature.⁸³

Synthesis of (E)-2-chlorovinylsulfoxide **112**.

m-Chloroperoxybenzoic acid (1.34 g, 7.8 mmol, 1.3 eq.) was added portionwise under stirring to a solution of (E)-2-chlorovinylsulfide **111** (1.2g, 6 mmol, 1eq.) in dry dichloromethane (12 mL) cooled at 0°C. The reaction mixture was stirred overnight at 20°C, filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography (PE/EtOAc) affording the desired compound (1.01 g, 90%) as a colorless oil.



R_f = 0.35 (PE/EtOAc 90/10).

IR (ATR, neat), ν_{max} (cm⁻¹) = 3478, 3057, 1656, 1581, 1444, 1084, 835, 689.

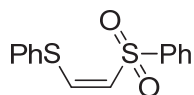
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.55 – 7.48 (m, 3H), 7.01 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 13.2 Hz, 1H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 142.72, 137.80, 131.77, 129.7, 128.17, 124.66.

HRMS (ESI): [M+H]⁺ calculated for C₈H₈ClOS 186.9978: found 186.9983.

Oxidation of *Z*-disulfide **113-z**

Hydrogen peroxide (35% in water, 1.5 eq.) was added portionwise under stirring to the solution of (*Z*)-disulfide **113-z** (2.44 g, 10 mmol, 1 eq.) in acetic acid (0.2 M, 40 mL). The mixture was refluxed 3h, cooled and the solvent evaporated to afford a mixture of compounds **114-117**, which were separated by column chromatography (PE: EtOAc), to afford:

(Z)-Thioether-sulfone 114 (0.2 g, 7%) as a white solid.



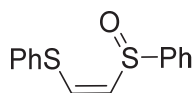
$R_f = 0.5$ (PE/EtOAc 90 :10). M.p = 102-98 °C

IR (ATR, DCM), ν_{\max} (cm^{-1}) = 3050, 1553, 1479, 1302, 1145, 734, 688.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 8.07 – 8.01 (m, 2H), 7.70 – 7.53 (m, 3H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.39 – 7.36 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 146.83, 141.15, 134.46, 133.51, 131.24, 129.50, 129.13, 128.73, 127.11, 122.51.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{S}_2$ 277.0357: found 277.0362.

(Z)-Thioether-sulfoxide 115 (0.26 g, 10%) as a colorless oil.



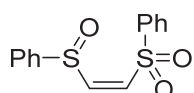
$R_f = 0.44$ (PE/EtOAc 90:10).

IR (ATR), ν_{\max} (cm^{-1}) = 3056, 3019, 1542, 1477, 1042, 747, 691.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 7.72 – 7.61 (m, 2H), 7.52 – 7.23 (m, 8H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 143.86, 138.31, 133.35, 132.80, 130.70, 130.43, 129.28, 129.13, 128.10, 123.69.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{OS}_2$ 261.0407: found 261.0410.

(Z)- sulfoxide sulfone 116 (0.73 g, 25%) as a white solid.



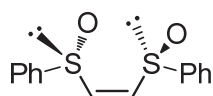
$R_f = 0.38$ (PE/EtOAc 70:30). M.p = 111- 107 °C

IR (ATR, DCM), ν_{\max} (cm^{-1}) = 3060, 3003, 1582, 1475, 1445, 1323, 1148, 1045, 743, 592.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 8.01 – 7.90 (m, 4H), 7.79 – 7.54 (m, 6H), 6.78 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 151.96, 142.54, 138.93, 134.60, 133.72, 131.62, 129.77, 129.63, 127.99, 125.00.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}_2\text{Na}$ 315.0120: found 315.0106.

(Z)- Bis-sulfoxide 117 (1.5 g, 54%) as a white solid.



R_f = 0.28 (PE/EtOAc 40 :60). M.p = 87-85 °C

IR (ATR, DCM), ν_{\max} (cm⁻¹) = 3055, 3019, 1443, 1082, 1041, 750, 719, 688.

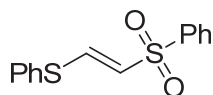
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 7.79 – 7.73 (m, 3H), 7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 6H), 6.76 (d, J = 2.3 Hz, 2H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 144.17, 143.67, 142.79, 142.76, 131.75, 131.52, 129.67, 129.57, 124.74, 124.67.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculated for C₁₄H₁₂O₂S₂Na 299.0170: found 299.0182.

Oxidation of E-disulfide 113e

Hydrogen peroxide (35% in water, 1.5 eq.) was added portionwise under stirring to a solution of (E)-disulfide **113-e** (2.44 g, 10 mmol, 1 eq.) in acetic acid (0.2 M, 40 mL). The mixture was refluxed 3h, cooled and the solvent evaporated to afford a mixture of compounds **118-121**, which were tentatively separated by column chromatography (PE: EtOAc), to finally afford:

(E)-Thioether sulfone 118 (0.55 g, 20%) as a white solid.



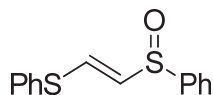
R_f = 0.48 (PE/EtOAc 90 :10). M.p = 128-125 °C

IR (ATR, DCM), ν_{\max} (cm⁻¹) = 3052, 2924, 1553, 1444, 1306, 748, 581.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 7.83 (m, 3H), 7.63 – 7.34 (m, 8H), 6.00 (d, J = 14.5 Hz, 1H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 146.19, 140.89, 133.31, 133.08, 129.91, 129.78, 129.18, 129.01, 127.25, 123.04.

HRMS (ESI): [M+H]⁺ calculated for C₁₄H₁₃O₂S₂ 277.0357: found 277.0362.

(Z)-Thioether-sulfoxide 119 (0.44 g, 17%) as a semi-solid.



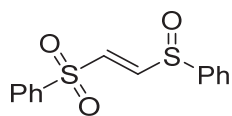
R_f = 0.44 (PE/EtOAc 90 :10).

IR (ATR, DCM), ν_{\max} (cm⁻¹) = 3055, 2923, 1556, 1441, 1044, 743, 689.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 7.61 – 7.55 (m, 2H), 7.52 – 7.43 (m, 5H), 7.41 – 7.34 (m, 4H), 6.11 (d, J = 14.8 Hz, 1H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 143.94, 138.00, 132.64, 130.98, 130.64, 129.67, 129.32, 129.06, 129.03, 124.51.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculated for C₁₄H₁₂OS₂Na 283.0221: found 283.0211.

(E)-sulfoxide sulfone 120 (0.35 g, 12%) as a white solid.



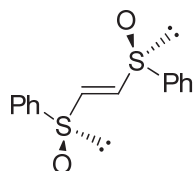
$R_f = 0.34$ (PE/EtOAc 70:30). M.p = 200-196 °C

IR (ATR, DCM), ν_{\max} (cm^{-1}) = 3027, 1446, 1311, 1141, 1079, 1052, 753, 685.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 7.93 – 7.85 (m, 2H), 7.67 – 7.55 (m, 9H), 7.23 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 149.08, 140.36, 134.30, 133.68, 130.06, 129.87, 129.61, 128.48, 128.09, 124.90.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}_2\text{Na}$ 315.0120: found 315.0106.

(E)-Bis-sulfoxide 121 (1.3 g, 46%) as a white solid.



$R_f = 0.25$ (PE/EtOAc 40:60). M.p = 186-185 °C

IR (ATR, DCM), ν_{\max} (cm^{-1}) = 3055, 3019, 1443, 1082, 1041, 750, 719, 688.

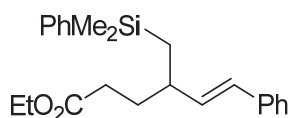
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.56 – 7.51 (m, 8H), 7.24 (s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 141.93, 139.94, 131.99, 129.76, 124.80, 124.80.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}$ 299.0170: found 299.0182.

Alkene 122.

Synthesized according to the general procedure from xanthate **73** (52 mg, 0.25 mmol, 1 eq.), allylsilane **154** (132 mg, 0.75 mmol, 3 eq.), vinylsulfoxide **109** (91 mg, 0.37 mmol, 1.5 eq.) in dry DCE (0.1 M, 2.5 mL), $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ (0.19 mL, 0.37 mmol, 1.5 eq.), DTBHN (6.5 mg, 0.037 mmol, 0.15 eq.). Purification by flash chromatography (SiO_2 , PE/EtOAc 80:20) afforded the desired product **122** (34.8 mg, 38 %) as a colorless oil.



$R_f = 0.46$ (PE/EtOAc 80:20).

IR (ATR, neat), ν_{\max} (cm^{-1}) = 1732, 1597, 1248, 829.

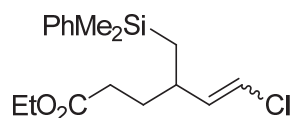
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 7.56–7.45 (m, 2H), 7.41– 7.17 (m, 8H), 6.23 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.84 (dd, $J = 15.8$ and 9.3 Hz, 1H), 4.06 (m, 2H), 2.41– 2.19 (m, 3H), 1.92–1.75 (m,

1H), 1.75–1.57 (m, 1H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (dd, $J = 15$ and 5.1 Hz, 1H), 0.97 (dd, $J = 15$ and 9.3 Hz, 1H), 0.31 (s, 3H), 0.29 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 173.9, 139.6, 137.5, 135.5, 133.7, 128.9, 128.5, 127.8, 127.1, 126.2, 60.3, 39.6, 34.0, 32.5, 23.0, 14.3, -1.9, -2.1.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{SiNa}$ 389.19128: found 389.1911.

Alkene 125.

Synthesized according to the general procedure from xanthate **73** (83 mg, 0.4 mmol, 1 eq.), allylsilane **154** (212 mg, 0.6 mmol, 3 eq.), (E)-2-Chlorovinylsulfoxide **112** (112 mg, 0.6 mmol, 1.5 eq.) in dry DCE (0.1 M, 4 mL), $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ (0.3 mL, 0.6 mmol, 1.5 eq.), DTBHN (11 mg, 0.06 mmol, 0.15 eq.). Purification by flash chromatography (SiO_2 , Pentane/EtOAc 95:5) afforded the desired product **125** (37 mg, 28 %) as a colorless oil.



$R_f = 0.38$ (Pentane/ EtOAc 95:5)

IR (ATR, neat), ν_{max} (cm^{-1}) = 2924, 1736, 1632, 1249, 833.

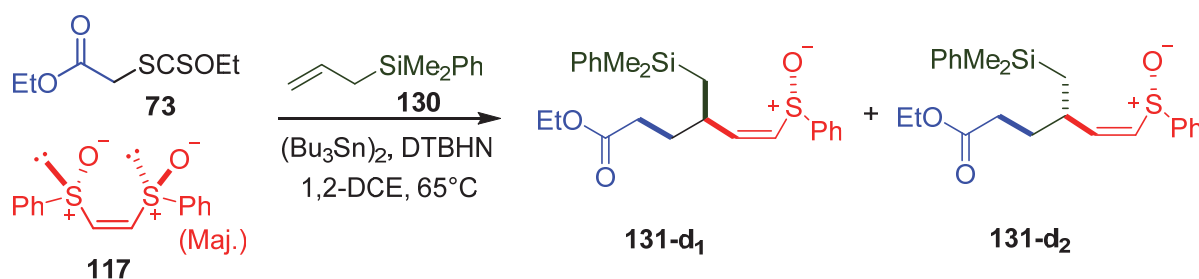
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.36 – 7.33 (m, 3H), 5.94 (dd, $J = 7.1$ and 0.8 Hz, 0.3H, d2), 5.77 (d, $J = 13.3$ Hz, 0.7H, d1), 5.55 (dd, $J = 13.2$ and 9.9 Hz, 0.7H, d1), 5.41 (dd, $J = 9.9$ and 7.1 Hz, 0.3H, d2), 4.13 – 4.04 (q, 2H), 1.80 – 1.63 (m, 1H), 1.41 – 1.31 (m, 2H), 1.26 – 1.19 (t, 3H), 0.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 1.00 – 0.93 (m, 2H), 0.91 – 0.83 (m, 2H), 0.31–0.29 (m, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 173.53, 173.34, 138.86, 138.51, 136.86, 133.50, 128.93, 128.84, 127.78, 127.69, 117.60, 116.89, 60.30, 37.70, 33.45, 33.33, 32.12, 31.97, 22.55, 22.37, 14.21, 13.59, -2.03, -2.35, -2.48, -2.51.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClO}_2\text{SiNa}$ 347.1204: found 347.1219.

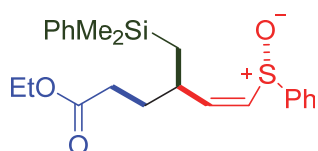
Carbo-alkenylation reaction with (Z)-bis-sulfoxide 117.

Synthesized according to general procedure-A from ethyl xanthate **73** (83 mg, 0.4 mmol, 1 eq.), bis-sulfoxide **117** (166 mg, 0.6 mmol, 1.5 eq.), dimethylphenylallylsilane **130** (211.6 mg, 1.2 mmol, 3 eq.) and di(tributyltin) (242 μL , 0.48 mmol, 1.2 eq.) in 1,2-DCE (4 mL), followed by DTBHN (0.15 eq.). The reaction mixture was stirred at 65 °C for 90 min. Evaporation of the reaction mixture afforded a 46:54 mixture of two diastereomeric products, which were separated

through column chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc) to give **131-d₁** (50 mg, 30%) and **131-d₂** (59 mg, 35%) as colorless oils.



Alkene **131-d₁**.



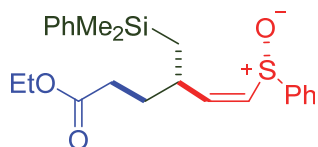
R_f = 0.28 (Pentane/EtOAc 90:10).

IR (ATR, neat), ν_{\max} (cm⁻¹) = 2955, 1732, 1250, 1039, 834, 470.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.60 – 7.45 (m, 5H), 7.45 – 7.30 (m, 3H), 6.11 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 5.89 (dd, J = 10.6, 9.6 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.26 – 3.07 (m, 1H), 2.26 – 2.14 (m, 2H), 1.86 – 1.72 (m, 1H), 1.65 – 1.49 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.07 – 0.90 (m, 2H), 0.41 (d, J = 8.9 Hz, 6H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 173.25, 147.42, 138.54, 135.34, 133.44, 130.79, 129.26, 127.94, 124.17, 60.44, 40.83, 34.93, 32.50, 32.15, 23.82, 22.58, 14.20, -2.00, -2.06.

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ calculated for C₂₃H₃₀O₃SSiNa 437.1577: found 437.1566.

Alkene **131-d₂**.



R_f = 0.25 (Pentane/EtOAc 90:10).

IR (ATR, neat), ν_{\max} (cm⁻¹) = 2955, 1732, 1250, 1039, 834, 470.

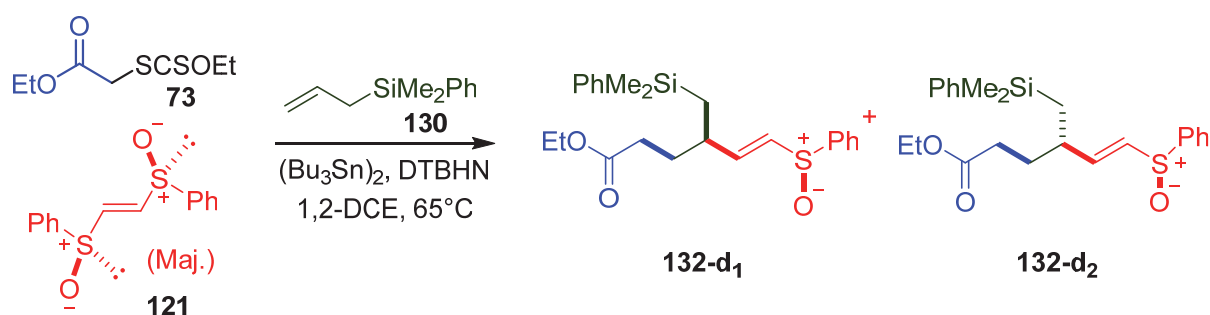
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.52 – 7.42 (m, 7H), 7.38 – 7.30 (m, 3H), 6.12 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 10.6, 9.6 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.34 – 3.08 (m, 1H), 2.39 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.99 – 1.86 (m, 1H), 1.61 – 1.49 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.05 – 0.81

(m, 2H), 0.34 (d, $J = 1.1$ Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 172.83, 147.07, 138.72, 135.45, 133.58, 130.81, 129.29, 127.86, 124.31, 60.48, 35.10, 31.93, 27.81, 26.81, 22.59, 14.17, 13.58, -2.10, -2.46.

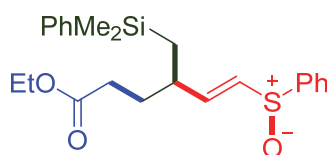
HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{SSiNa}$ 437.1577: found 437.1572.

Carbo-alkenylation reaction with (E)-bis-sulfoxide **121**.

Synthesized according to general procedure-A from ethyl xanthate **73** (83 mg, 0.4 mmol, 1 eq.), bis-sulfoxide **121** (166 mg, 0.6 mmol, 1.5 eq.), dimethylphenylallylsilane **130** (211.6 mg, 1.2 mmol, 3 eq.) and di(tributyltin) (242 μL , 0.48 mmol, 1.2 eq.) in 1,2-DCE (0.1 M, 4 mL), followed by DTBHN (0.15 eq.). The reaction mixture was stirred at 65 °C for 90 min. Evaporation of the reaction mixture afforded a 35:65 mixture of two diastereomeric products, which were separated through column chromatography (SiO_2 , Pentane/EtOAc) to give **132-d₁** (38 mg, 24%) and **132-d₂** (72 mg, 43%) as colorless oils.



Alkene **132-d₁**.



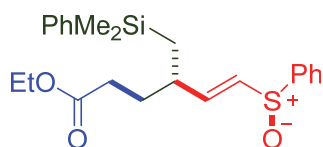
$R_f = 0.22$ (Pentane/EtOAc 90:10).

IR (ATR, neat), ν_{max} (cm^{-1}) = 2955, 1732, 1249, 1047, 834, 470.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.59 – 7.46 (m, 5H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 3H), 6.31 (dd, $J = 15.1, 9.2$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.06 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 2H), 1.83 – 1.75 (m, 1H), 1.67 – 1.60 (m, 1H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.99 – 0.88 (m, 2H), 0.23 (d, $J = 3.0$ Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 173.06, 144.22, 138.54, 134.56, 133.46, 131.02, 129.34, 129.09, 127.86, 124.53, 60.33, 38.06, 32.64, 31.79, 21.65, 14.18, -2.02, -2.22.

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ calculated for $C_{23}H_{30}O_3SSiNa$ 437.1577: found 437.1581.

Alkene **132-d₂**.



R_f = 0.20 (Pentane/EtOAc 90:10).

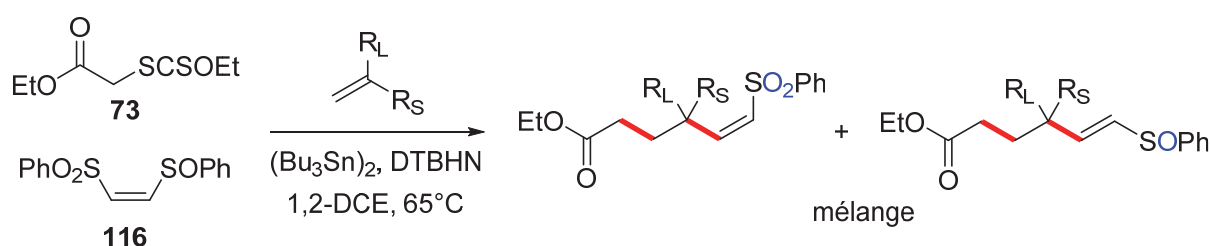
IR (ATR, neat), ν_{max} (cm^{-1}) = 2955, 1732, 1249, 1047, 834, 470.

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.53 – 7.45 (m, 3H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 6.32 (dd, J = 15.1, 9.1 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.36–2.31 (m, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 2H), 1.82 – 1.75 (m, 1H), 1.68 – 1.62 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.99 – 0.85 (m, 2H), 0.25 (d, J = 3.6 Hz, 6H). **¹³C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 173.06, 144.22, 138.54, 134.56, 133.46, 131.02, 129.34, 129.09, 127.86, 124.53, 60.33, 38.06, 32.64, 31.79, 21.65, 14.18, -2.02, -2.22.

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ calculated for $C_{23}H_{30}O_3SSiNa$ 437.1577: found 437.1566.

Carbo-alkenylation reactions of with (**Z**)-sulfoxide-sulfone **116**.

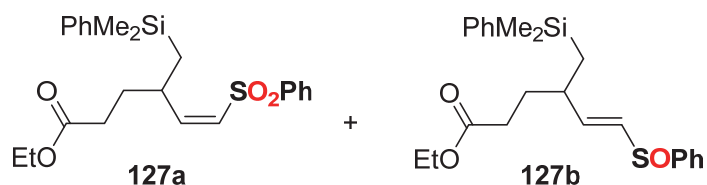
Synthesized according to general procedure-A from ethyl xanthate **73** (1 eq.), (**Z**)-sulfoxidesulfone **116** (1.5 eq.), olefin (3 eq.) and di(tributyltin) (1.2 eq.) in 1,2-DCE (4 mL), followed by DTBHN (0.15 eq.). The reaction mixture was stirred at 65 °C for 90 min and treated as above.



Mixture of alkenes **127a** and **127b**.

Synthesized according to general procedure-A from ethyl xanthate **73** (83 mg, 0.4 mmol, 1 eq.), (**Z**)-sulfoxidesulfone **116** (175 mg, 0.6 mmol, 1.5 eq.), dimethylphenylallylsilane **130** (211.6 mg, 1.2 mmol, 3 eq.) and di(tributyltin) (242 μ L, 0.48 mmol, 1.2 eq.) in 1,2-DCE (4 mL), followed by DTBHN (0.15 eq.). The reaction mixture was stirred at 65 °C for 90 min. The reaction was then concentrated under vacuum and the crude mixture was purified by flash chromatography (SiO_2 ,

Pentane/EtOAc), affording a 80:20 mixture of two inseparable products **127a-b** (97 mg, 56%) as a colorless oil.



R_f = 0.28 (Pentane/EtOAc 90:10).

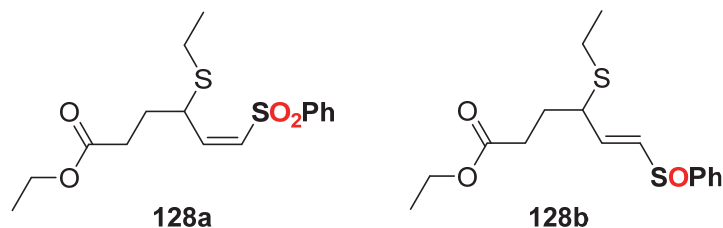
IR (ATR, neat), ν_{\max} (cm⁻¹) = 2955, 1731, 1319, 1146, 833, 592.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.88 – 7.79 (m, 2H), 7.64 – 7.45 (m, 5H), 7.42 – 7.29 (m, 3H), 6.71 (dd, J = 15.0, 9.3 Hz, 0.2H), 6.14 (dd, J = 11.1, 0.8 Hz, 1H), 5.88 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.69 – 3.56 (m, 1H), 2.24 – 2.09 (m, 2H), 1.87 – 1.75 (m, 1H), 1.52 – 1.34 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.97 – 0.73 (m, 2H), 0.27 (dd, J = 9.2 Hz, J = 1.2 Hz, 6H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 173.12, 172.76, 151.44, 150.47, 141.46, 140.47, 138.91, 138.08, 133.52, 133.40, 133.29, 129.22, 129.20, 129.01, 128.86, 127.87, 127.78, 127.59, 127.33, 60.41, 60.33, 37.68, 33.04, 32.23, 31.66, 22.37, 21.35, 14.17, 14.14, -2.24, -2.27.

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ calculated for C₂₃H₃₀O₄SSiNa 453.1526: found 453.1529.

Mixture of alkenes **128a** and **128b**.

Synthesized according to general procedure-A from ethyl xanthate **73** (83 mg, 0.4 mmol, 1 eq.), (Z)-sulfoxidesulfone **116** (175 mg, 0.6 mmol, 1.5 eq.), ethyl vinyl sulfide (162 μ L, 1.6 mmol, 4 eq.) and di(tributyltin) (242 μ L, 0.48 mmol, 1.2 eq.) in 1,2-DCE (4 mL), followed by DTBHN (0.15 eq.) as colorless oil. The reaction mixture was stirred at 65 °C for 90 min. The reaction was then concentrated under vacuum and the crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc), affording a 80:20 mixture of two inseparable products **128a-b** (65 mg, 47%) as a colorless oil.



R_f = 0.35 (Pentane/EtOAc 85 :15).

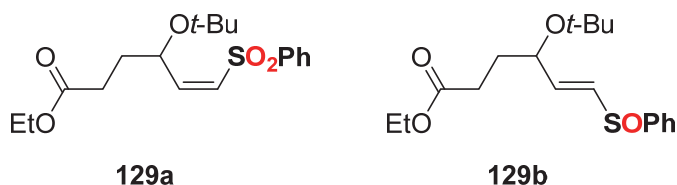
IR (ATR, neat), ν_{\max} (cm⁻¹) = 2922, 1730, 1132, 1028, 788, 608.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.01 – 7.80 (m, 2H), 7.69 – 7.50 (m, 3H), 6.28 (dd, *J* = 11.0, 0.7 Hz, 1H), 6.02 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.77 – 4.62 (m, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.61 – 2.46 (m, 2H), 2.50 – 2.36 (m, 2H), 1.98 – 1.87 (m, 1H), 1.83 – 1.75 (m, 1H), 1.27 – 1.24 (m, 6H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 172.55, 145.32, 141.21, 133.63, 129.40, 129.37, 127.44, 60.61, 60.41, 39.95, 31.62, 28.97, 25.17, 14.85, 14.19.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculated for C₁₆H₂₂O₄S₂Na 365.0851: found 365.0842.

Mixture of alkenes **129a** and **129b**.

Synthesized according to general procedure-A from ethyl xanthate **73** (83 mg, 0.4 mmol, 1 eq.), (*Z*)-sulfoxidesulfone **116** (175 mg, 0.6 mmol, 1.5 eq.), tert-butyl vinyl ether (210 μL, 1.6 mmol, 4 eq.) and di(tributyltin) (242 μL, 0.48 mmol, 1.2 eq.) in 1,2-DCE (4 mL), followed by DTBHN (0.15 eq.). The reaction mixture was stirred at 65 °C for 90 min. The reaction was then concentrated under vacuum and the crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc), affording a 20:80 mixture of two inseparable products **129a-b** (71 mg, 50%) as a colorless oil.



R_f = 0.28 (Pentane/EtOAc 90 :10).

IR (ATR, neat), ν_{\max} (cm⁻¹) = 2930, 1736, 1232, 1128, 688, 538.

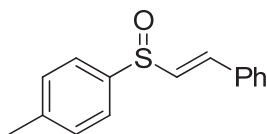
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.97 – 7.85 (m, 2H), 7.67 – 7.52 (m, 3H), 6.98 (dd, *J* = 15.0, 4.5 Hz, 0.2H), 6.53 (dd, *J* = 15.0, 1.5 Hz, 0.2H), 6.23 (dd, *J* = 11.5, 8.1 Hz, 0.8H), 6.15 (d, *J* = 11.5 Hz, 0.8H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.48 – 2.33 (m, 2H), 1.86 – 1.71 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.15 (s, 7H), 1.11 (s, 2H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 173.17, 149.68, 133.47, 130.48, 129.31, 127.48, 74.65, 68.77, 65.93, 60.36, 31.15, 30.49, 28.35, 14.23.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculated for C₁₈H₂₆O₅SNa 377.1393: found 377.1377.

Synthesis of (*E*)-vinylphenylsulfoxide **109**.

Phenyl acetylene (1.09 mL, 10 mmol, 1 eq.) was added to a solution of NH₄Cl (268 mg, 5 mmol, 0.5 eq.) in THF (0.5 M, 20 mL), at r.t under air. The thiol (1.48 g, 12 mmol, 1.2 eq.) and H₂O₂ (35% in water, 3 eq.) were then added dropwise and allowed to stir 48h at room temperature. Then, 30 mL of H₂O was added into the mixture. The aqueous layer was separated and extracted

with ethyl acetate (2 × 30 mL). The combined organic layer was dried with anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The crude product was purified by chromatography on silica gel (PE/ethyl acetate 75:25) to yield (*E*)-vinyl sulfoxides **109** (2.14 g, 88%) as a white solid.



R_f = 0.35 (Pentane/EtOAc 75:25). M.p = 68-64 °C

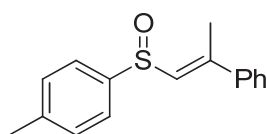
IR (ATR, DCM), ν_{max} (cm⁻¹) = 3024, 1493, 1047, 808, 743, 691, 524.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.37 – 7.25 (m, 5H), 6.81 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 141.60, 140.56, 135.76, 133.64, 132.95, 130.00, 129.60, 128.73, 127.59, 124.74, 21.28.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculated for C₁₅H₁₄OSNa 265.0567; found 265.0654.

Synthesis of (*E*)-1-methyl-4-((2-phenylprop-1-en-1-yl)sulfinyl)benzene **147**.

Under an inert argon atmosphere, in a dry round-bottomed flask, CuI (0.487 g, 2.56 mmol, 1.28 eq.) was introduced into dry THF (3 ml) and the solution was cooled to -20 °C. Following this step, MeLi (1.25 mL, 1.25 eq.) was slowly added and the reaction mixture was stirred for 15 minutes. Then, the mixture was cooled to -78 °C and a solution of sulfoxide (0.480 g, 2 mmol, 1 eq.) in THF (4 mL/mmol to sulfoxide) was added slowly. The reaction was continuously stirred at -78 °C for 2 hours. The flask content was then quenched with a saturated NH₄Cl solution and extracted 3 times with DCM. The combined organic extracts were washed with water, followed by brine and then dried over MgSO₄ powder. The residue was chromatographed on silica gel (PE-AcOEt) to give **147** (338.5, 66 %) as a white solid.

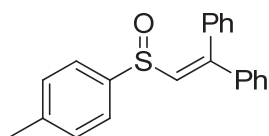


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.54 – 7.28 (m, 7H), 7.35 – 7.23 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

Synthesis of (2-(*p*-tolylsulfinyl)ethene-1,1-diyl)dibenzene **148**.

Under an inert argon atmosphere, in a dry round-bottomed flask, CuI (0.487 g, 2.56 mmol, 1.28 eq.) was introduced into dry THF (3 ml) and the solution was cooled to -20 °C. Following this step, PhLi (1.31 mL, 1.25 eq.) was slowly added and the reaction mixture was stirred for 15

minutes. Then, the mixture was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a solution of sulfoxide (0.480 g, 2 mmol, 1 eq.) in THF (4 mL/mmol to sulfoxide) was slowly added. The reaction was continuously stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 hours. The flask content was then quenched with a saturated NH_4Cl solution and extracted 3 times with DCM. The combined organic extracts were washed with water, followed by brine and then dried over MgSO_4 powder. The residue was chromatographed on silica gel (PE/AcOEt) to give **148** (495, 77%) as a white solid.



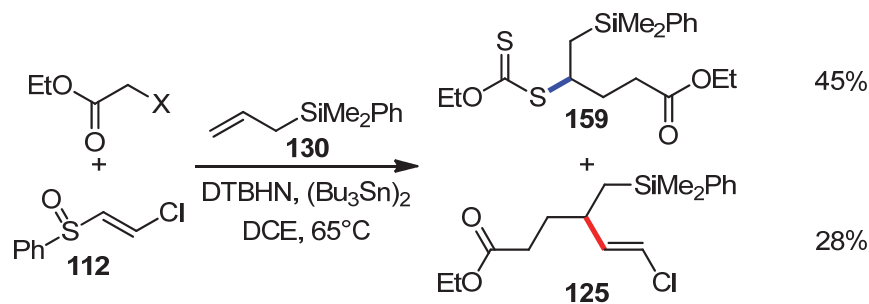
$R_f = 0.34$ (Pentane/EtOAc 70:30).

IR (ATR, DCM), ν_{max} (cm^{-1}) = 3467, 3055, 1492, 1036, 728, 699, 508.

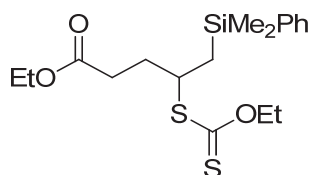
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.54 – 7.40 (m, 3H), 7.39 – 7.12 (m, 9H), 6.80 (s, 1H), 2.40 (s, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 151.96, 141.86, 141.14, 138.95, 136.96, 133.87, 130.05, 129.95, 129.83, 129.58, 129.01, 128.37, 128.29, 128.23, 21.30.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{OSNa}$ 341.0970: found 341.0975.

Xanthate transfer compound **159**.



Synthesized according to general procedure-A from ethyl xanthate **73** (83 mg, 0.4 mmol, 1 eq.), (E)-2-chlorovinylsulfoxide **112** (112 mg, 0.6 mmol, 1.5 eq.), allylsilane **130** (211.6mg, 1.2 mmol, 3 eq.) and di(tributyltin) (242 μL , 0.48 mmol, 1.2 eq.) in 1,2-DCE (4 mL), followed by DTBHN (0.15 eq.). The reaction mixture was stirred at $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 90 min. This operation was repeated three times. The reaction was then concentrated under vacuum and the crude mixture was purified by flash chromatography (SiO_2 , Pentane/EtOAc), to afford the transfer product **159** (70 mg, 45 %) as a yellow oil.



$R_f = 0.48$ (Pentane/ EtOAc 95:5)

IR (ATR), ν_{\max} (cm^{-1}) = 2925, 1735, 1372, 12.13, 1050, 834, 699.

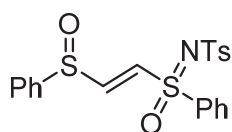
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.58 – 7.40 (m, 2H), 7.41 – 7.29 (m, 3H), 4.60 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.96 – 3.78 (m, 1H), 2.37 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.13 – 1.99 (m, 1H), 1.92 – 1.76 (m, 1H), 1.45 – 1.34 (m, 4H), 1.30 – 1.20 (m, 4H), 0.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 213.99, 172.96, 138.45, 133.64, 129.21, 127.94, 69.69, 60.49, 47.93, 32.12, 31.53, 22.76, 14.31, 13.86, -1.94, -2.34.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{S}_2\text{SiNa}$ 407.1141: found 407.1143.

Synthesis of (E)-vinylsulfoximine **160**.

(E)-Bis-sulfoxide **121** (2 mmol, 0.55 g, 1eq) was added to a solution of $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (72 mg, 10 mol%) in dry MeCN (0.15 M, 13.5 mL) at RT. PhI=NTs (4 mmol, 1.64 g, 2.2 eq) was then dropped in one batch. The reaction was monitored by rapid disappearance of the yellowish powder from the reaction mixture, which turned homogeneous and green. MeCN was removed in vacuo and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Pentane/EtOAc 60:40), affording **160** (0.375 g, 42%) as a white solid and as 50:50 mixture of diastereomers.



$R_f = 0.4$ (PE/EtOAc 60:40). M.p = 168-164 °C

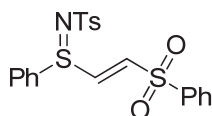
IR (ATR, DCM), ν_{\max} (cm^{-1}) = 3043, 2923, 1447, 1322, 1154, 1087, 1054, 747, 681.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.97 – 7.84 (m, 3H), 7.84 – 7.62 (m, 11H), 7.61 – 7.49 (m, 12H), 7.34 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 5H), 2.36 (d, $J = 4.8$ Hz, 6H, d1/d2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 151.01, 150.75, 143.27, 143.14, 140.38, 140.24, 140.05, 139.87, 136.55, 136.51, 134.84, 132.99, 132.91, 132.79, 132.46, 131.93, 130.11, 130.07, 129.91, 129.89, 129.39, 129.34, 128.11, 128.08, 126.73, 126.65, 125.93, 124.96, 124.57, 21.57.

Synthesis of (E)-vinylsulfoximine **161**.

Thioether-sulfone **118** (0.55 g, 2 mmol, 1 eq.) was added to a solution of Cu(OTf)₂ (72 mg, 10 mol%) in dry MeCN (0.15 M, 13.5 mL) at RT. PhI=NTs (1.5 g, 4 mmol, 2 eq.) was then added in one batch at 60 °C. The reaction was monitored by rapid disappearance of the yellowish powder from the reaction mixture, which turned homogeneous and green. MeCN was removed in vacuo and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Pentane/EtOAc 60:40), affording **161** (0.770 g, 86%) as a white solid.



R_f = 0.28 (Pentane/EtOAc 60 :40). M.p. 145-148 °C

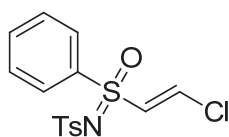
IR (ATR, DCM), ν_{max} (cm⁻¹) = 3046, 1447, 1325, 1146, 1086, 968, 742, 547.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.85 – 7.80 (m, 2H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 7H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.34 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 142.40, 140.67, 138.96, 138.51, 138.13, 134.85, 133.73, 132.83, 130.70, 129.89, 129.46, 128.37, 127.36, 126.17, 21.56.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculated for C₂₁H₁₉NO₄S₃Na 486.0368: found 486.0367.

Synthesis of (E)-2-Chlorovinylsulfoximine **168**.

(E)-((2-chlorovinyl)sulfinyl)benzene **167** (1g, 5.35 mmol, 1 eq.) was added to a solution of Cu(OTf)₂ (193.5 mg, 10 mol%) in dry MeCN (0.15 M, 35 mL) at RT. PhI=NTs (3g, 8 mmol, 1.5 eq.) was then added in one batch. The reaction was monitored by rapid disappearance of the yellowish powder from the reaction mixture, which turned homogeneous and green after two minutes. MeCN was removed in vacuo and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc 75:25), to afford **168** (1.72g, 90%) as a white solid.



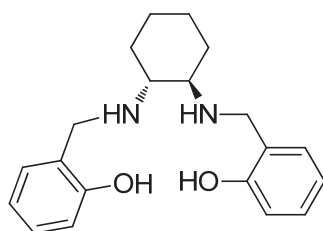
R_f = 0.25 (Cyclohexane/EtOAc 75:25). m.p. = 130-127 °C

IR (ATR, DCM), ν_{max} (cm⁻¹) = 3067, 2923, 1579, 1240, 1321, 815, 747, 532.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.98 – 7.90 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.69 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.33, 140.48, 137.77, 137.45, 134.74, 132.47, 129.97, 129.49, 127.99, 126.85, 21.67.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculated for C₁₅H₁₄ClNO₃S₂Na 377.9995: found 377.9992.

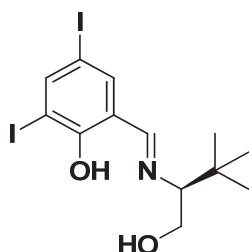
Synthesis of (R,R)-N,N'-Bis(salicyl)cyclohexane-1,2-diamine (L1).



To a solution of salicylaldehyde (640 μL, 6 mmol) in methanol (3 mL) was added dropwise a solution of (1*R*,2*R*)-1,2-cyclohexanediamine (342 mg, 3 mmol, 1eq.) in methanol (5 mL) and the resulting solution was stirred during 6 h. After cooling at 0 °C, NaBH₄ (454 mg, 12 mmol) was added in five portions and the corresponding mixture was stirred overnight at room temperature. Then, the suspension was poured into a saturated NH₄Cl solution (100 mL) and extracted with dichloromethane (3×50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure to afford the product as a light brown solid which was recrystallized from hexane/dichloromethane (715 mg, 75%). Physical and spectral data were in accordance with literature data.¹¹⁸

Synthesis of (S)-(-)-2-(*N*-3,5-Diiodosalicyliden)amino-3,3-dimethyl-1-butanol (L2).¹¹⁷

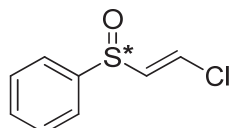
A solution of (*S*)-*tert*-leucinol (313 mg, 2.7 mmol) in ethanol (2 mL) was added to a suspension of 3,5-diiodosalicylaldehyde (1 g, 2.7 mmol) in ethanol (4 mL), and the resulting deep-yellow mixture was kept under stirring. After 16 h, the solvent was evaporated, and the residue was recrystallized in cyclohexane to afford **L2** as yellow needles (844 mg, 66% yield).



M.p. 163–164 °C; [α]_D²⁵ = -16.6 (c=1.0 in acetone). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14.59 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.94 (dd, *J*=11.3, 2.4 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J*=11.4, 9.7 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J*=9.6, 2.9 Hz, 1H), 0.93 (s,

9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3) : $\delta(\text{ppm}) = 167.2, 164.7, 150.0, 141.2, 116.7, 93.2, 77.9, 75.6, 61.8, 32.9, 26.8$.

Synthesis of chiral (E)-2-Chlorovinylsulfoxide **167**.



[Fe(acac)₃] (21.2 mg, 2 mol %) and Schiff base **L2** (56.77 mg, 4 mol%) were dissolved in dichloromethane (2 mL), and the clear red solution was stirred until it turned clear brown (15 min). This solution was then added to a suspension of 4-methoxybenzoic acid (4.56 mg, 1 mol%) in dichloromethane (1.5 mL) in a 25 mL flask, and the resulting mixture was stirred for 10 min. A solution of thioether **111** (3 mmol, 1 eq.) in dichloromethane (2.5 mL) was then added to the previous solution, followed by the dropwise addition of a 30% aqueous solution of H₂O₂ (4.5 mmol, 1.5 eq.). The flask was capped, and the reaction mixture slowly stirred at 0°C (approximately 150 rpm). After 24 h, the aqueous layer was separated, and the organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and the solvent removed in vacuo. The product was then purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 90:10), affording **167** as a colorless oil (300 mg, 53%, 93 % ee). The enantiomeric excess of **167** was determined by chiral HPLC (IA column, flow rate 1 mL/min) (Retention time: $t=16.613$ min and $t=18.557$ min). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -204.42$ ($c=0.5$ in Chloroform).

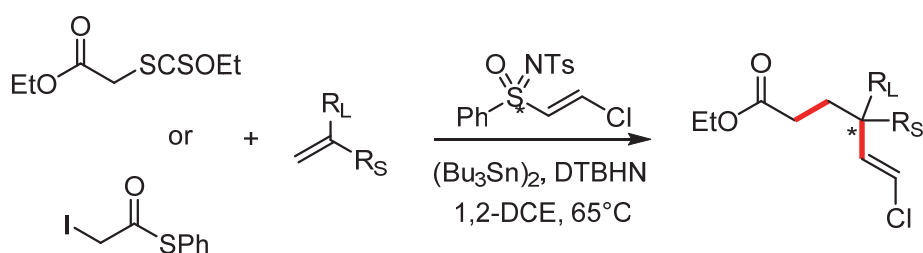
$R_f = 0.35$ (PE/EtOAc 90/10).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}) = 3478, 3057, 1656, 1581, 1444, 1084, 835, 689.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.55 – 7.48 (m, 3H), 7.01 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 142.72, 137.80, 131.77, 129.7, 128.17, 124.66.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClOS}$ 186.9978: found 186.9983.

General procedure-B for the carbo-alkenylation reaction using chlorosulfoximine **167**.

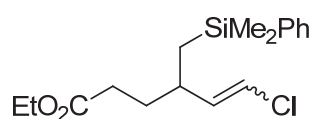


To a solution of xanthate (0.4 mmol, 1 eq.) in dry 1,2-DCE (2.5 mL) was added the olefin (1.98 mmol, 4 eq.), (E)-2-chlorovinylsulfoximine (0.6 mmol, 1.5 eq.) and di(tributyltin) (1.0 to 1.5 eq.). The reaction mixture was degassed (bubbling Argon for 20 min) and then stirred at 65°C. Then DTBHN (13 mg, 15 mol%) was added and the reaction mixture stirred for 1.5 h. This operation was repeated three times. The yellow reaction mixture was then concentrated under reduced pressure and the residue purified by chromatography on silica gel (PE / EtOAc).

Note: A second purification by chromatography (silica gel, Toluene / EtOAc) may be necessary in certain cases in order to remove tin by-products.

Vinylchloride 169.

Synthesized according to general procedure-B from ethyl xanthate **73** (83 mg, 0.4 mmol, 1 eq.), (E)-2-chlorovinylsulfoximine (214 mg, 0.6 mmol, 1.5 eq.), allyldimethylphenylsilane (211 mg, 1.2 mmol, 3 eq.) and di(tributyltin) (242 μ L, 0.48 mmol, 1.2 eq.) in 1,2-DCE (4 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/EtOAc 95/5) afforded **169** (101 mg, 76%) as a colorless oil and as a 70/30 mixture of (E/Z) isomers.



R_f = 0.38 (Pentane/ EtOAc 95 :5)

IR (ATR), ν_{\max} (cm^{-1}) = 2924, 1736, 1632, 1249, 833.

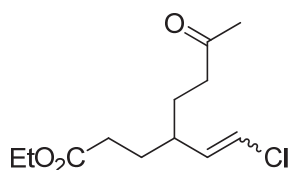
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.36 – 7.32 (m, 3H), 5.94 (dd, J = 7.1, 0.8 Hz, 0.3H, Z), 5.77 (dd, J = 13.2, 0.4 Hz, 0.7H, E), 5.55 (dd, J = 13.2, 9.9 Hz, 0.7H, E), 5.41 (dd, J = 9.9, 7.1 Hz, 0.3H, Z), 4.13 – 3.98 (m, 2H), 2.28 – 2.19 (m, 3H), 1.76 – 1.69 (m, 1H), 1.40 – 1.30 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 1H, Z), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 2H, E), 1.03 – 0.92 (m, 1H), 0.93 – 0.77 (m, 1H), 0.31 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 0.29 (d, J = 5.7 Hz, 4H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 173.54, 173.34, 138.87, 138.51, 136.87, 133.50, 128.93, 128.85, 127.78, 127.69, 60.30, 60.24, 37.70, 33.33, 33.02, 32.12, 31.96, 22.55, 22.37, 14.21, 13.59, -2.03, -2.51.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClO}_2\text{SiNa}$ 347.1204: found 347.1219.

Vinylchloride 170.

Synthesized according to general procedure-B from ethyl xanthate **73** (83 mg, 0.4 mmol, 1 eq.), (E)-2-chlorovinylsulfoximine (214 mg, 0.6 mmol, 1.5 eq.), allylacetone (140 μ L, 1.2 mmol, 3 eq.) and di(tributyltin) (242 μ L, 0.48 mmol, 1.2 eq.) in 1,2-DCE (4 mL). Purification by flash

chromatography on silica gel (Pentane/EtOAc 90:10) afforded **170** (60 mg, 60%) as a colorless oil and as a 80/20 mixture of (E/Z) isomers.



$R_f = 0.28$ (Pentane/ EtOAc 90:10)

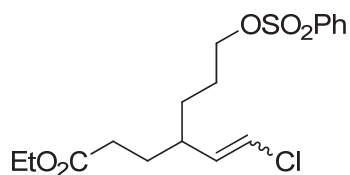
IR (ATR), ν_{\max} (cm^{-1}) = 2924, 2853, 1731, 1371, 1160, 942.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.14 (dd, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 0.2H, Z), 5.93 (dd, $J = 13.2, 0.5$ Hz, 0.8H, E), 5.55 (dd, $J = 13.3, 10.1$ Hz, 0.8H, E), 5.41 (dd, $J = 10.0, 7.2$ Hz, 0.2H, Z), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.44 - 2.36 (m, 2H), 2.32 - 2.22 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.83 - 1.68 (m, 2H), 1.57 - 1.44 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 208.41, 208.17, 173.38, 173.23, 136.35, 134.52, 119.89, 118.22, 60.40, 60.33, 41.03, 40.93, 31.98, 31.97, 30.08, 29.83, 28.43, 28.38, 14.21.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{ClO}_3\text{Na}$ 269.0914: found 269.0921.

Vinylchloride **171**.

Synthesized according to general procedure-B from ethyl xanthate **73** (124 mg, 0.6 mmol, 1 eq.), (E)-2-chlorovinylsulfoximine (320 mg, 0.9 mmol, 1.5 eq.), pent-4-en-1-ylbenzenesulfonate (407 mg, 1.8 mmol, 3 eq.) and di(tributyltin) (364 μL , 0.72 mmol, 1.2 eq.) in 1,2-DCE (6 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/EtOAc 90:10) afforded **171** (131 mg, 58%) as a colorless oil and as a 70/30 mixture of (E/Z) isomers.



$R_f = 0.27$ (Pentane/EtOAc 90 :10)

IR (ATR, neat), ν_{\max} (cm^{-1}) = 2980, 1731, 1360, 1187, 755.

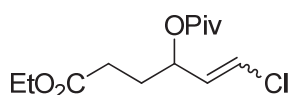
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.90 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 2H), 7.72 - 7.60 (m, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 6.09 (dd, $J = 7.2, 0.7$ Hz, 0.2H, Z), 5.88 (dd, $J = 13.3, 0.5$ Hz, 0.8H, E), 5.50 (dd, $J = 13.2, 10.0$ Hz, 0.8H, E), 5.36 (dd, $J = 10.0, 7.2$ Hz, 0.2H, Z), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.04 - 4.00 (m, 2H), 2.30 - 2.15 (m, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.63 (m, 2H), 1.66 - 1.49 (m, 2H), 1.49 - 1.40 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 173.34,

173.19, 136.13, 136.10, 134.30, 133.77, 133.71, 129.27, 129.24, 127.84, 127.82, 119.90, 118.26, 70.55, 70.47, 60.43, 60.36, 40.97, 31.92, 31.92, 31.88, 30.66, 30.54, 29.87, 29.74, 26.60, 26.5, 14.23.

HRMS (ESI): $[M+H]^+$ calculated for $C_{17}H_{24}ClO_5S$ 375.1021: found 375.1021.

Vinylchloride 172.

Synthesized according to general procedure-B from ethyl xanthate **73** (83 mg, 0.4 mmol, 1 eq.), (E)-2-chlorovinylsulfoximine (214 mg, 0.6 mmol, 1.5 eq.), vinyl pivalate (237 μ L, 1.6 mmol, 4eq.) and di(tributyltin) (242 μ L, 0.48 mmol, 1.2 eq.) in 1,2-DCE (4 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/EtOAc 95:5) afforded **172** (60 mg, 54%) as a colorless oil and as a 70/30 mixture of (E/Z) isomers.



R_f = 0.56 (Pentane/EtOAc 95 :5)

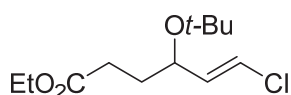
IR (ATR, neat), ν_{max} (cm⁻¹) = 2925, 1732, 1282, 1153, 935.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.28 (dd, J = 13.4, 1.0 Hz, 0.8H, E), 6.17 (d, J = 6.3 Hz, 0.2H, Z), 5.85 (dd, J = 13.3, 7.3 Hz, 0.8H, E), 5.71 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 0.2H, Z), 5.30 – 5.23 (m, 1H), 4.16 – 4.09 (m, 2H), 2.38 – 2.28 (m, 2H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.28 – 1.23 (m 3H), 1.19 (s, 9H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 177.41, 177.33, 172.61, 172.48, 131.14, 129.98, 122.43, 121.15, 71.01, 69.13, 60.63, 60.57, 38.86, 38.76, 29.81, 29.73, 29.24, 28.68, 27.10, 27.06, 14.18.

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ calculated for $C_{13}H_{21}ClO_4Na$ 277.1199: found 277.1120.

Vinylchloride 173.

Synthesized according to general procedure-B from ethyl xanthate **73** (83 mg, 0.4 mmol, 1 eq.), (E)-2-chlorovinylsulfoximine (214 mg, 0.6 mmol, 1.5 eq.), *t*-Butyl vinyl ether (158 μ L, 1.2 mmol, 3 eq.) and di(tributyltin) (242 μ L, 0.48 mmol, 1.2 eq.) in 1,2-DCE (4 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/EtOAc 95:5) afforded **173** (50 mg, 50%) as a colorless oil.



R_f = 0.45 (Pentane/ EtOAc 95 :5)

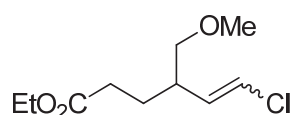
IR (ATR, neat), ν_{\max} (cm⁻¹) = 2923, 2852, 1738, 1463, 805.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.12 (dd, J = 13.3, 1.1 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.08 – 4.01 (m, 1H), 2.38 – 2.32 (m, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (s, 9H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 173.61, 136.97, 118.83, 74.57, 69.65, 60.48, 32.08, 30.01, 28.61, 14.39.

HRMS (ESI): [M+H]⁺ calculated for C₁₂H₂₂ClO₃ 249.1251: found 249.1251.

Vinylchloride 174.

Synthesized according to general procedure-B from ethyl xanthate **73** (83 mg, 0.4 mmol, 1 eq.), (E)-2-chlorovinylsulfoximine (214 mg, 0.6 mmol, 1.5 eq.), allyl methyl ether (225 μ L, 2.4 mmol, 6 eq.) and di(tributyltin) (242 μ L, 0.48 mmol, 1.2 eq.) in 1,2-DCE (4 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/EtOAc 95:5) afforded **174** (43 mg, 49%) as a colorless oil and as a 85/15 mixture of (E/Z) isomers.



R_f = 0.4 (Pentane/ EtOAc 95 :5)

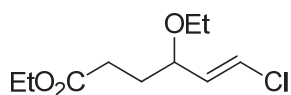
IR (ATR, neat), ν_{\max} (cm⁻¹) = 2925, 2854, 1735, 1456, 1121, 939, 808.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.15 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 0.15H, Z), 6.02 (dd, J = 13.3, 0.7 Hz, 0.85H, E), 5.73 (dd, J = 13.3, 9.4 Hz, 0.85H, E), 5.59 (dd, J = 9.6, 7.2 Hz, 0.15H, Z), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.34 – 3.21 (m, 5H), 2.39 – 2.23 (m, 2H), 1.90 – 1.79 (m, 1H), 1.64 – 1.49 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 173.66, 134.59, 132.70, 120.45, 119.31, 75.89, 75.44, 60.82, 60.75, 59.30, 59.26, 41.90, 32.25, 26.75, 14.64.

HRMS (ESI): [M+H]⁺ calculated for C₁₀H₁₈ClO₃ 221.0938: found 221.0938.

Vinylchloride 175.

Synthesized according to general procedure-B from ethyl xanthate **73** (83 mg, 0.4 mmol, 1 eq.), (E)-2-chlorovinylsulfoximine (214 mg, 0.6 mmol, 1.5 eq.), ethyl vinyl ether (115 μ L, 1.2 mmol, 3 eq.) and di(tributyltin) (242 μ L, 0.48 mmol, 1.2 eq.) in 1,2-DCE (4 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/EtOAc 95:5) afforded **175** (43 mg, 48%) as a colorless oil and as a 85/15 mixture of (E/Z) isomers.



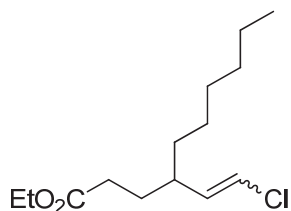
$R_f=0.4$ (Pentane/EtOAc 95:5)

IR (ATR, neat), ν_{\max} (cm^{-1}) = 2923, 2852, 1737, 1463, 1095, 936.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 6.17 (dd, $J = 13.4, 0.8$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 13.4, 7.9$ Hz, 1H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.80 – 3.67 (m, 1H), 3.59 – 3.47 (m, 1H), 3.37 – 3.25 (m, 1H), 2.51 – 2.36 (m, 2H), 1.92 – 1.79 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 173.25, 134.04, 120.34, 77.32, 64.17, 60.37, 30.44, 30.01, 15.15, 14.22.

Vinylchloride 176.

Synthesized according to general procedure-B from ethyl xanthate **73** (83 mg, 0.4 mmol, 1 eq.), (E)-2-chlorovinylsulfoximine (214 mg, 0.6 mmol, 1.5 eq.), octene (251 μL , 1.6 mmol, 4 eq.) and di(tributyltin) (242 μL , 0.48 mmol, 1.2 eq.) in 1,2-DCE (4 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/EtOAc 95:5) afforded **176** (40 mg, 38%) as a colorless oil and as a 60/40 mixture of (E/Z) isomers.



$R_f = 0.3$ (Pentane/ EtOAc 95 :5)

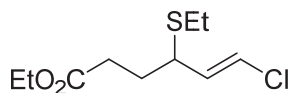
IR (ATR, neat), ν_{\max} (cm^{-1}) = 2925, 2854, 1737, 1461, 1160, 939.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.10 (dd, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 0.4H, Z), 5.91 (d, $J = 13.3$ Hz, 0.6H, E), 5.60 (dd, $J = 13.2, 9.9$ Hz, 0.6H, E), 5.44 (dd, $J = 9.9, 7.2$ Hz, 0.4H, Z), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.35 – 2.20 (m, 2H), 2.04 – 1.98 (m, 1H), 1.84 – 1.70 (m, 1H), 1.54 – 1.42 (m, 1H), 1.32 – 1.18 (m, 13H), 0.91 – 0.84 (m, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 173.70, 173.51, 137.30, 135.47, 118.88, 117.22, 60.35, 60.28, 41.49, 36.93, 34.93, 34.92, 32.16, 32.12, 31.79, 31.76, 29.94, 29.85, 29.30, 29.23, 27.06, 26.97, 22.63, 14.24, 14.08.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{ClO}_2\text{Na}$ 283.1435: found 283.1430.

Vinylchloride 177.

Synthesized according to general procedure-B from ethyl xanthate **73** (83 mg, 0.4 mmol, 1 eq.), (E)-2-chlorovinylsulfoximine (214 mg, 0.6 mmol, 1.5 eq.), ethyl vinyl sulfide (122 μ L, 1.2 mmol, 3 eq.) and di(tributyltin) (242 μ L, 0.48 mmol, 1.2 eq.) in 1,2-DCE (4 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/EtOAc 95:5) afforded **177** (34 mg, 36%) as a colorless oil.



$R_f = 0.4$ (Pentane/ EtOAc 95:5)

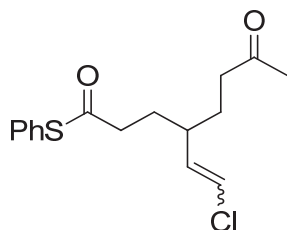
IR (ATR, neat), ν_{\max} (cm^{-1}) = 2923, 2852, 1735, 1375, 1184, 936.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.03 (dd, $J = 13.2, 0.6$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 13.2, 9.9$ Hz, 1H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.35 – 3.19 (m, 1H), 2.51 – 2.36 (m, 5H), 1.99 – 1.81 (m, 2H), 1.83 – 1.66 (m, 1H), 1.26 (t, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 6.1$ Hz, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 172.89, 134.48, 118.55, 60.68, 45.05, 31.91, 29.42, 24.74, 14.70, 14.37.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{ClO}_2\text{SNa}$ 259.0530: found 259.0530.

Vinylchloride 178.

Synthesized according to general procedure-B from S-phenyl α -iodoethioacetate (111 mg, 0.4 mmol, 1 eq.), (E)-2-chlorovinylsulfoximine (214 mg, 0.6 mmol, 1.5 eq.), allylacetone (140 μ L, 1.2 mmol, 3 eq.) and di(tributyltin) (242 μ L, 0.48 mmol, 1.2 eq.) in 1,2-DCE (4 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/EtOAc 90:10) afforded **178** (63 mg, 50%) as a yellow oil and as a 75/25 mixture of (E/Z) isomers.



$R_f = 0.38$ (Pentane/EtOAc 90:10)

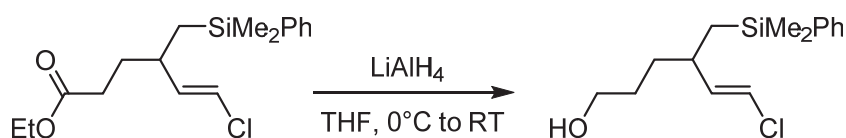
IR (ATR, neat), ν_{\max} (cm^{-1}) = 2923, 2853, 1708, 1441, 1161, 942, 746.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.40 - 7.38 (m, 5H), 5.98 (dd, $J = 13.3, 0.5$ Hz, 1H), 5.56 (dd, $J = 13.2, 10.1$ Hz, 1H), 2.71 – 2.59 (m, 2H), 2.48 – 2.34 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.66 – 1.50 (m, 2H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) =

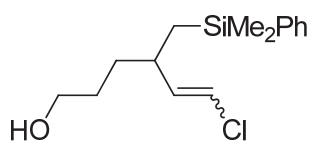
208.31, 208.08, 197.16, 197.10, 136.14, 134.50, 134.34, 129.44, 129.37, 129.21, 129.18, 127.74, 127.59, 120.23, 118.67, 41.32, 41.21, 41.02, 40.79, 36.51, 30.28, 30.11, 28.44, 28.38.

HRMS (ESI): $[M+H]^+$ calculated for $C_{16}H_{20}ClO_2S$ 311.0865: found 311.0865.

Reduction of compound **181** into alcohol **182**.



A solution of ester **181** (162 mg, 0.5 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (1.5 mL) was cooled to 0 °C. Lithium aluminum hydride (28.5 mg, 0.75 mmol) in THF (1 mL) was then added dropwise. The reaction mixture was stirred at RT for 1h. Filtration on celite and evaporation of the solvent gave a colorless oil, which was purified on silica gel (Pentane/EtOAc) to afford **182** (115 mg, 81%) as a colorless oil and as a 70/30 mixture of (E/Z) isomers.



$R_f = 0.4$ (Pentane/ EtOAc 90:10)

IR (ATR, neat), ν_{max} (cm^{-1}) = 3339, 2938, 2871, 1632, 1248, 1112, 831, 700.

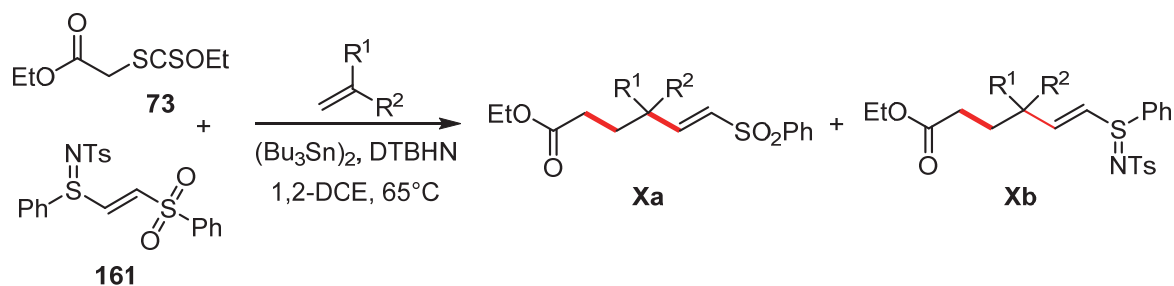
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 3H), 5.92 (dd, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 0.3H, Z), 5.78 (dd, $J = 13.2, 0.4$ Hz, 0.7H, E), 5.60 (dd, $J = 13.2, 9.7$ Hz, 0.7H, E), 5.46 (dd, $J = 9.8, 7.1$ Hz, 0.3H, Z), 3.70 – 3.46 (m, 2H), 2.21 – 2.05 (m, 1H), 1.54 – 1.42 (m, 2H), 1.33 – 1.19 (m, 2H), 1.01 -0.90 (m, 1H), 0.87 – 0.75 (m, 1H), 0.31 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H, Z), 0.29 (d, $J = 5.5$ Hz, 4H, E). **^{13}C -NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 139.48, 139.39, 139.05, 137.74, 133.51, 128.90, 128.82, 127.76, 127.67, 116.79, 116.17, 62.81, 62.72, 37.83, 34.48, 33.05, 30.28, 30.14, 22.53, 22.36, -1.95, -2.27, -2.48, -2.50.

HRMS (ESI): $[M+H]^+$ calculated for $C_{15}H_{24}ClOSi$ 305.1098: found 305.1093.

Carbo-alkenylation reaction with (E)-vinylsulfoximine **161**.

Synthesized according to general procedure-A from ethyl xanthate **73** (1 eq.), (E)-vinylsulfoximine **161** (1.5 eq.), olefin (3 eq.) and di(tributyltin) (1.2 eq.) in 1,2-DCE (4 mL),

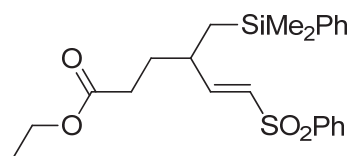
followed by DTBHN (0.15 eq.). The reaction mixture was stirred at 65 °C for 90 min than treated as above.



Carbo-alkenylation of allyldimethylphenylsilane with (E)-vinylsulfoximine 161.

Synthesized according to general procedure-A from ethyl xanthate **73** (166 mg, 0.8 mmol, 1 eq.), (E)-vinylsulfoximine **161** (535 mg, 1.2 mmol, 1.5 eq.), dimethylphenylallylsilane (423.2 mg, 2.4 mmol, 3 eq.) and di(tributyltin) (484 μL , 0.96 mmol, 1.2 eq.) in 1,2-DCE (8 mL), followed by DTBHN (0.15 eq.). The reaction mixture was stirred at 65 °C for 90 min, then concentrated under vacuum and the crude product purified by flash chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc) to afford two separable products.

Alkene 183a (193 mg, 56%) as a colorless oil.



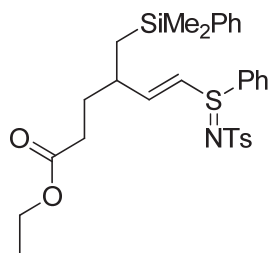
$R_f = 0.37$ (Pentane/EtOAc 90:10).

IR (ATR, neat), ν_{max} (cm⁻¹) = 2955, 1731, 1319, 1146, 833, 592.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.92 – 7.72 (m, 2H), 7.71 – 7.47 (m, 3H), 7.43 – 7.23 (m, 5H), 6.71 (dd, $J = 15.0, 9.3$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.20 – 2.05 (m, 2H), 1.87 – 1.73 (m, 1H), 1.72 – 1.55 (m, 1H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.06 – 0.80 (m, 2H), 0.23 (d, $J = 1.4$ Hz, 6H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 172.68, 150.41, 140.41, 138.02, 133.34, 133.25, 129.93, 129.17, 129.07, 127.81, 127.53, 60.34, 37.62, 32.14, 31.60, 21.28, 14.09, -2.02, -2.51.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculated for C₂₃H₃₀O₄SSiNa 453.1526; found 453.1517.

Alkene 183b (150 mg, 33%) as a yellow oil.



$R_f = 0.25$ (Pentane/EtOAc 70:30).

IR (ATR, neat), ν_{\max} (cm^{-1}) = 2954, 2923, 1729, 1445, 1297, 1143, 1089, 833.

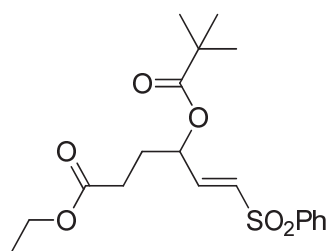
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.81 – 7.70 (m, 2H), 7.64 – 7.40 (m, 6H), 7.40 – 7.28 (m, 4H), 7.22 – 7.09 (m, 2H), 6.42 – 6.25 (m, 1H), 5.95 – 5.74 (m, 1H), 4.11 – 3.99 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.30 – 2.23 (m, 1H), 2.13 – 1.94 (m, 2H), 1.80 – 1.67 (m, 1H), 1.55 – 1.40 (m, 1H), 1.24 – 1.09 (m, 3H), 0.94 – 0.71 (m, 2H), 0.22 (s, 4H, d1), 0.21 (s, 2H, d2). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 172.70 (d1), 172.62 (d2), 149.49 (d1), 149.40 (d2), 141.57, 138.13, 135.37, 133.38, 132.23, 132.07, 129.85 (d1), 129.82 (d2), 129.12, 127.89, 126.67, 126.40, 126.23 (d1), 126.20 (d2), 124.47 (d1), 124.44 (d2), 60.40, 38.26, 32.16, 31.89, 31.64 (d1), 31.57 (d2), 21.40 (d1), 21.32 (d2), 14.16, -2.11 (d1), -2.22 (d2), -2.31 (d1), -2.38 (d2).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{S}_2\text{SiNa}$ 590.1832: found 590.1832.

Carbo-alkenylation of vinyl pivalate with (E)-vinylsulfoximine **161**.

Synthesized according to general procedure-A from ethyl xanthate **73** (166 mg, 0.8 mmol, 1 eq.), (E)-vinylsulfoximine **161** (535 mg, 1.2 mmol, 1.5 eq.), vinyl pivalate (355 μL , 2.4 mmol, 3 eq.) and di(tributyltin) (484 μL , 0.96 mmol, 1.2 eq.) in 1,2-DCE (8 mL), followed by DTBHN (0.15 eq.). The reaction mixture was stirred at 65 °C for 90 min, then concentrated under vacuum and the crude product purified by flash chromatography (SiO_2 , pentane/EtOAc) to afford two separable products **184a** and **184b**.

Alkene 184a (140 mg, 45%) as a colorless oil.



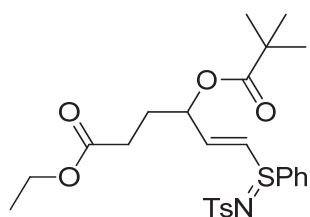
$R_f = 0.25$ (Pentane/EtOAc 80:20).

IR (ATR, neat), ν_{\max} (cm^{-1}) = 2976, 1732, 1321, 1147, 1085, 578.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.88 – 7.84 (m, 2H), 7.68 – 7.49 (m, 3H), 6.90 (dd, $J = 15.1, 4.7$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J = 15.1, 1.6$ Hz, 1H), 5.57 – 5.33 (m, 1H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.10 – 1.94 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.18 (s, 9H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 177.02, 172.10, 143.10, 139.81, 133.63, 131.31, 129.37, 127.67, 69.90, 60.77, 38.91, 29.39, 28.58, 27.04, 14.14.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{SNa}$ 405.1342: found 405.1349.

Alkene 184b (106 mg, 25 %) as a yellow oil.



$R_f = 0.29$ (Pentane/EtOAc 60:40).

IR (ATR, neat), ν_{\max} (cm^{-1}) = 2975, 1731, 1144, 966, 747, 550.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 3H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 6.62 (ddd, $J = 14.7, 12.5, 5.3$ Hz, 1H), 6.17 (ddd, $J = 14.7, 3.9, 1.4$ Hz, 1H), 5.47 – 5.25 (m, 1H), 4.13 – 4.10 (m, 2H), 2.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 2.31 – 2.23 (m, 2H), 1.99 – 1.85 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 3.6$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 1.0$ Hz, 9H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 177.13 (d1), 177.09 (d2), 141.82 (d1), 141.80 (d2), 141.31, 141.12, 140.66, 134.79 (d1), 134.77 (d2), 132.61 (d1), 132.56 (d2), 130.06 (d1), 130.02 (d2), 129.20, 126.96, 126.38 (d1), 126.34 (d2), 126.23 (d1), 126.20 (d2), 70.71 (d1), 70.48 (d2), 60.75, 38.86, 29.44 (d1), 29.42 (d2), 28.72 (d1), 28.79 (d2), 27.00, 21.36, 14.16.

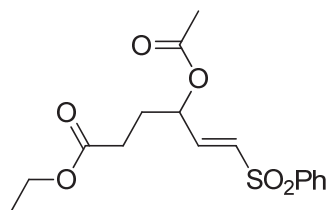
HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{S}_2\text{Na}$ 542.1641: found 542.1649.

Carbo-alkenylation of vinyl acetate with (E)-vinylsulfoximine 161.

Synthesized according to general procedure-A from ethyl xanthate **73** (166 mg, 0.8 mmol, 1 eq.), (E)-vinylsulfoximine **161** (535 mg, 1.2 mmol, 1.5 eq.), vinyl acetate (295 μL , 3.2 mmol, 4 eq.) and di(tributyltin) (484 μL , 0.96 mmol, 1.2 eq.) in 1,2-DCE (8 mL), followed by DTBHN (0.15

eq.). The reaction mixture was stirred at 65 °C for 90 min, then concentrated under vacuum and the crude product purified by flash chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc) to afford two separable products **185a** and **185b**.

Alkene 185a (161 mg, 59%) as a colorless oil.



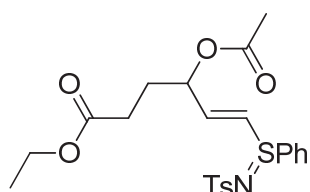
R_f = 0.35 (Pentane/EtOAc 75:25).

IR (ATR, neat), ν_{max} (cm⁻¹) = 2928, 1736, 1231, 1148, 688, 536.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.94 – 7.82 (m, 2H), 7.68 – 7.48 (m, 3H), 6.89 (dd, *J* = 15.1, 4.6 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 15.1, 1.6 Hz, 1H), 5.57 – 5.43 (m, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.09 – 1.94 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 172.14, 169.57, 142.60, 133.65, 131.47, 129.69, 129.38, 127.74, 126.45, 70.32, 60.75, 29.43, 28.54, 20.77.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculated for C₁₆H₂₀O₆SNa 363.0872; found 363.0879.

Alkene 185b (101 mg, 26%) as a yellow oil.



R_f = 0.33 (Pentane/EtOAc 60:40).

IR (ATR, neat), ν_{max} (cm⁻¹) = 2927, 1737, 1233, 1144, 966, 748, 551.

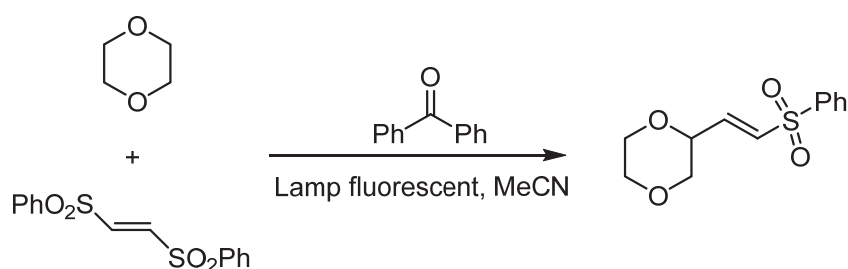
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.81 – 7.67 (m, 2H), 7.64 – 7.43 (m, 5H), 7.21 – 7.05 (m, 2H), 6.61 – 6.56 (m, 1H), 6.21 (dd, *J* = 14.6, 3.0 Hz, 1H), 5.51 – 5.33 (m, 1H), 4.13 – 4.09 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.31 – 2.22 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.98 – 1.83 (m, 2H), 1.27 – 1.22 (m, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 172.10 (d1), 172.07 (d2), 169.65 (d1), 169.60 (d2), 141.79, 141.26, 140.37 (d1), 140.32 (d2), 134.67 (d1), 134.64 (d2), 132.64 (d1), 132.60 (d1), 130.05, 129.17, 127.12, 126.94, 126.19, 71.03 (d1), 70.99 (d2), 60.71, 29.43 (d1), 29.40 (d2), 28.69 (d1), 28.64 (d2), 21.34, 20.79, 14.14.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculated for C₂₃H₂₇NO₆S₂Na 500.1172; found 500.1167.

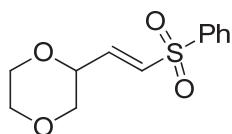
Experimental part for chapter III

General Procedure: C-H vinylation of ethers

An oven dried screw cap tube (10 mL) equipped with a magnetic stirring bar, was charged with bis-sulfone **83** (1.0 equiv), benzophenone (50 -100 mol%, amount is specified in the individual experiment) and 1,4-dioxane (0.13 mL, 8 eq.) in MeCN (5 mL). The resultant reaction mixture was placed in front of a 36 W household CFL bulb and allowed to stir at room temperature for 12-83 h (appropriate reaction time is specified in the individual experiment). After complete consumption of the starting sulfone (confirmed by TLC analysis), the crude material was purified by column chromatography to afford the desired product.



Alkene **204**.



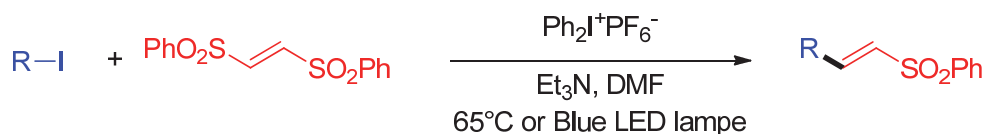
IR (ATR, neat), ν_{\max} (cm⁻¹) = 2963, 2856, 1447, 1306, 1147, 1085, 918, 591.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.93 – 7.84 (m, 2H), 7.64 – 7.45 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 15.0, 3.3 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 15.0, 1.9 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 3.90 – 3.68 (m, 3H), 3.63 – 3.52 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 11.5, 10.0 Hz, 1H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 140.34, 140.14, 133.68, 132.14, 129.48, 127.92, 73.67, 69.81, 66.69, 66.34.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculated for C₁₂H₁₄O₄SNa 277.0505: found 277.0507.

Experimental part for chapter IV

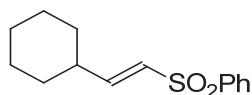
Diphenyliodonium hexafluorophosphate vinylation of alkyl iodides - General procedure



A single-neck-round-bottomed flask was charged with the corresponding alkyl iodide (0.5 mmol), *trans*-1,2-bis(phenylsulfonyl)ethylene **83** (1 mmol), diphenyliodonium hexafluorophosphate (1.5 mmol), triethylamine (1 mmol) and DMF (0.2 M). The reaction mixture was degassed by three consecutive freeze/pump/thaw cycles. The flask was sealed under vacuum, and the reaction mixture was heated at 65°C for 15 to 24 h (depending on the completion of the reaction monitored by TLC) under an argon atmosphere. The reaction was then quenched with a 0.1M HCl solution (10 mL) then extracted with DCM (3x20 mL). After separation of the aqueous layer, the organic layer was saturated with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The target compound was obtained by column chromatography using the adequate petroleum ether: ethyl acetate mixtures as the eluent.

(E)-((2-cyclohexylvinyl)sulfonyl)benzene **226**.

Synthesized according to the general procedure from iodocyclohexane (105 mg, 0.5 mmol, 1 eq.), (E)-1,2-bis(phenylsulfonyl)ethene **83** (308.37 mg, 1 mmol, 2 eq.), diphenyliodonium hexafluorophosphate (640.2 mg, 1.5 mmol, 3 eq.) and triethylamine (140 μL , 1 mmol, 2 eq) in dry DMF (0.2 M, 2.5 mL). The reaction was stirred for 15 h. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (Pentane/EtOAc 9:1), affording **226** (101 mg, 80%) as a colorless oil.



$R_f = 0.43$ (Pentane/EtOAc 90:10).

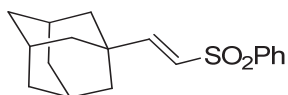
IR (ATR, neat) ν_{max} (cm^{-1}) = 2927, 2852, 1622, 1446, 1318, 1306, 1146, 1086, 973.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.90 – 7.77 (m, 2H), 7.61 – 7.40 (m, 3H), 6.94 (dd, $J = 15.2, 6.4$ Hz, 1H), 6.24 (dd, $J = 15.2, 1.5$ Hz, 1H), 2.23 – 2.06 (m, 1H), 1.82 – 1.50 (m, 5H), 1.41 – 1.03 (m, 5H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 151.74, 140.77, 133.10, 129.15, 128.24, 127.45, 39.82, 31.21, 25.66, 25.48.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{S}$ 251.1100: found 251.1105.

1-((E)-2-(Phenylsulfonyl)vinyl)adamantane **227**.

Synthesized according to the general procedure from 1-iodoadamantane (131 mg, 0.5 mmol, 1 eq.), (E)-1,2-bis(phenylsulfonyl)ethene **83** (308.37 mg, 1 mmol, 2 eq.), diphenyliodonium hexafluorophosphate (640.2 mg, 1.5 mmol, 3 eq.) and triethylamine (140 μ L, 1 mmol, 2 eq) in dry DMF (0.2 M, 2.5 mL). The reaction was stirred for 15 h. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (PE/EtOAc 9:1), affording **227** (98.5 mg, 65%) as a colorless oil.



R_f = 0.32 (PE/EtOAc 90:10).

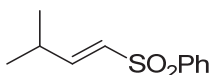
IR (ATR, neat), ν_{max} (cm^{-1}) = 2905, 2848, 2666, 1616, 1446, 1321, 1303, 1149.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.90-7.82 (m, 2H), 7.64-7.46 (m, 3H), 6.83 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.79-1.54 (m, 12H). **^{13}C -NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 156.2, 141.0, 133.2, 129.3, 127.6, 126.5, 40.8, 36.4, 36.2, 27.9.

HRMS (ESI): $[M+H]^+$ calculated for $C_{18}H_{23}O_2S$ 303.1413: found 303.1415.

(E)-((3-methylbut-1-en-1-yl)sulfonyl)benzene **228**.

Synthesized according to the general procedure from 2-iodopropane (50 μ L, 0.5 mmol, 1 eq.), (E)-1,2-bis(phenylsulfonyl)ethene **83** (308.37 mg, 1 mmol, 2 eq.), diphenyliodonium hexafluorophosphate (640.2 mg, 1.5 mmol, 3 eq.) and triethylamine (140 μ L, 1 mmol, 2 eq) in dry DMF (0.2 M, 2.5 mL). The reaction was stirred for 18 h. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (PE/EtOAc 9:1), affording **228** (81 mg, 77%) as a colorless oil.



R_f = 0.28 (PE/EtOAc 90:10).

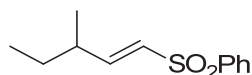
IR (ATR, neat), ν_{max} (cm^{-1}) = 2965, 2872, 1621, 1446, 1316, 1306, 1146, 817, 592.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.95 – 7.81 (m, 2H), 7.64 – 7.44 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 15.2, 6.3 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 15.2, 1.5 Hz, 1H), 2.57 – 2.36 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 6H). **^{13}C -NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 152.90, 140.72, 133.16, 129.18, 128.10, 127.50, 30.59, 20.78.

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ calculated for $C_{11}H_{14}O_2SNa$ 233.0606: found 233.0610.

(E)-((3-methylpent-1-en-1-yl)sulfonyl)benzene **229**.

Synthesized according to the general procedure from 2-iodobutane (58 μ L, 0.5 mmol, 1 eq.), (E)-1,2-bis(phenylsulfonyl)ethene **83** (308.37 mg, 1 mmol, 2 eq.), diphenyliodonium hexafluorophosphate (640.2 mg, 1.5 mmol, 3 eq.) and triethylamine (140 μ L, 1 mmol, 2 eq) in dry DMF (0.2 M, 2.5 mL). The reaction was stirred for 18 h. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (PE/EtOAc 9:1), affording **229** (81 mg, 72%) as a colorless oil.



R_f = 0.31 (PE/EtOAc 90:10).

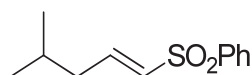
IR (ATR, neat), ν_{\max} (cm^{-1}) = 2964, 2930, 1623, 1446, 1317, 1307, 1146, 804, 591.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.88 – 7.81 (m, 2H), 7.62 – 7.46 (m, 3H), 6.91 (dd, J = 15.1, 7.5 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 15.2, 1.2 Hz, 1H), 2.33 – 2.20 (m, 1H), 1.45 – 1.32 (m, 2H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 152.01, 140.78, 133.13, 129.17, 128.99, 127.44, 37.53, 28.48, 18.34, 11.41.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{SNa}$ 247.0763; found 247.0764.

(E)-((4-methylpent-1-en-1-yl)sulfonyl)benzene **230**.

Synthesized according to the general procedure from 1-iodo-2-methylpropane (57.5 μ L, 0.5 mmol, 1 eq.), (E)-1,2-bis(phenylsulfonyl)ethene **83** (308.37 mg, 1 mmol, 2 eq.), diphenyliodonium hexafluorophosphate (640.2 mg, 1.5 mmol, 3 eq.) and triethylamine (140 μ L, 1 mmol, 2 eq) in dry DMF (0.2 M, 2.5 mL). The reaction was stirred for 18 h. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (PE/EtOAc 9:1), affording **230** (77 mg, 68%) as a colorless oil.



R_f = 0.29 (PE/EtOAc 90:10).

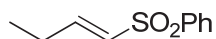
IR (ATR, neat), ν_{\max} (cm^{-1}) = 2958, 2971, 1631, 1446, 1318, 1306, 1146, 1086, 750, 590.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.95 – 7.79 (m, 2H), 7.66 – 7.47 (m, 3H), 6.96 (dt, J = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 6.31 (dt, J = 15.0, 1.4 Hz, 1H), 2.17 – 2.02 (m, 2H), 1.87 – 1.73 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 6H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 146.11, 140.76, 133.18, 131.23, 129.19, 127.48, 40.52, 27.68, 22.23.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{SNa}$ 247.07632; found 247.07603.

(E)-(but-1-en-1-ylsulfonyl)benzene **231**.

Synthesized according to the general procedure from iodoethane (40 μ L, 0.5 mmol, 1 eq.), (E)-1,2-bis(phenylsulfonyl)ethene **83** (308.37 mg, 1 mmol, 2 eq.), diphenyliodonium hexafluorophosphate (640.2 mg, 1.5 mmol, 3 eq.) and triethylamine (140 μ L, 1 mmol, 2 eq) in dry DMF (0.2 M, 2.5 mL). The reaction was stirred for 24 h. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (PE/EtOAc 9:1), affording **231** (42 mg, 42%) as a colorless oil.



R_f = 0.33 (PE/EtOAc 90:10).

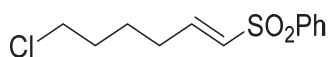
IR (ATR, neat), ν_{\max} (cm^{-1}) = 3060, 2970, 1625, 1446, 1307, 1145, 1086, 835, 688, 591.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.03 – 7.78 (m, 2H), 7.67 – 7.43 (m, 3H), 7.05 (dt, J = 15.1, 6.1 Hz, 1H), 6.31 (dt, J = 15.1, 1.7 Hz, 1H), 2.34 – 2.20 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 148.44, 140.74, 133.19, 129.68, 129.21, 127.57, 24.72, 11.68.

(E)-((6-chlorohex-1-en-1-yl)sulfonyl)benzene (**232**).

Synthesized according to the general procedure from 1-chloro-4-iodobutane (62 μ L, 0.5 mmol, 1 eq.), (E)-1,2-bis(phenylsulfonyl)ethene **83** (308.37 mg, 1 mmol, 2 eq.), diphenyliodonium hexafluorophosphate (640.2 mg, 1.5 mmol, 3 eq.) and triethylamine (140 μ L, 1 mmol, 2 eq) in dry DMF (0.2 M, 2.5 mL). The reaction was stirred for 18 h. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (PE/EtOAc 8:2), affording **232** (55 mg, 42%) as a colorless oil.



R_f = 0.41 (PE/EtOAc 80:20).

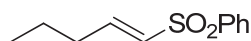
IR (ATR, neat) ν_{\max} (cm^{-1}) = 2938, 2866, 1626, 1446, 1317, 1306, 1148, 1086, 819, 594.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.93 – 7.74 (m, 2H), 7.65 – 7.45 (m, 3H), 6.98 (dt, J = 15.0, 6.8 Hz, 1H), 6.34 (dt, J = 15.1, 1.6 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.35 – 2.21 (m, 2H), 1.84 – 1.70 (m, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 2H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 146.03, 140.52, 133.29, 130.94, 129.25, 127.56, 44.36, 31.71, 30.64, 24.82.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClO}_2\text{S}$ 259.0554: found 259.0561.

(E)-(pent-1-en-1-ylsulfonyl)benzene **233**.

Synthesized according to the general procedure from 1-iodopropane (48.7 μL , 0.5 mmol, 1 eq.), (E)-1,2-bis(phenylsulfonyl)ethene **83** (308.37 mg, 1 mmol, 2 eq.), diphenyliodonium hexafluorophosphate (640.2 mg, 1.5 mmol, 3 eq.) and triethylamine (140 μL , 1 mmol, 2 eq) in dry DMF (0.2 M, 2.5 mL). The reaction was stirred for 24 h. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (PE/EtOAc 9:1), affording **233** (38 mg, 36%) as a colorless oil.



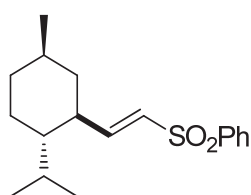
R_f = 0.40 (PE/EtOAc 90:10).

IR (ATR, neat) ν_{max} (cm^{-1}) = 2961, 2932, 1631, 1447, 1317, 1307, 1145, 1086, 811, 688, 590.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.93 – 7.74 (m, 2H), 7.66 – 7.45 (m, 3H), 6.99 (dt, J = 15.1, 6.8 Hz, 1H), 6.32 (dt, J = 15.1, 1.6 Hz, 1H), 2.40 – 2.04 (m, 2H), 1.54 – 1.43 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 147.05, 140.45, 133.18, 130.29, 129.21, 127.54, 33.44, 20.92, 13.55.

(E)-((2-(2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl)vinyl)sulfonyl)benzene **234**.

Synthesized according to the general procedure from (1S,2R,4R)-2-iodo-1-isopropyl-4-methylcyclohexane 2-iodooctane **239** (133 mg, 0.5 mmol, 1 eq.), (E)-1,2-bis(phenylsulfonyl)ethene **83** (308.37 mg, 1 mmol, 2 eq.), diphenyliodonium hexafluorophosphate (640.2 mg, 1.5 mmol, 3 eq.) and triethylamine (140 μL , 1 mmol, 2 eq) in dry DMF (0.2 M, 2.5 mL). The reaction was stirred for 15 h. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (Pentane/EtOAc), affording **234** (115 mg, 65%) as a colorless oil.



R_f = 0.42 (Pentane/EtOAc 95:5).

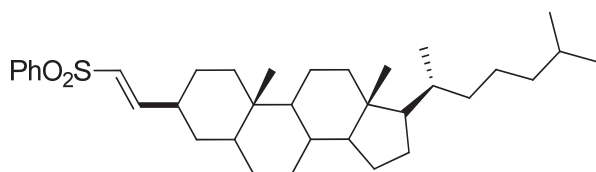
IR (ATR, neat) ν_{max} (cm^{-1}) = 2955, 2926, 1621, 1444, 1316, 1306, 1142, 828, 610, 556.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.91-7.81 (m, 2H), 7.66-7.48 (m, 3H), 6.85 (dd, J = 15.1, 9.7 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 15.1, 0.5 Hz, 1H), 2.13 (ddd, J = 21.8, 10.3, 3.5 Hz, 1H), 1.81-1.51 (m, 5H), 1.44-0.90 (m, 5H), 0.87 (dd, J = 6.7, 1.2 Hz, 6H), 0.66 (d, J = 6.9 Hz, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 151.7, 141.1, 133.3, 129.4, 129.3, 127.5, 47.2, 44.0, 41.2, 34.8, 32.2, 29.0, 24.2, 22.5, 21.3, 15.6.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for C₁₆H₂₆O₂SNa 329.1546: found 329.1545.

5 α -cholestan-3 β -vinylsulfone **235**.

Synthesized according to the general procedure from 3 β -iodo-5 α -cholestane **240** (250 mg, 0.5 mmol, 1 eq.), (E)-1,2-bis(phenylsulfonyl)ethene **83** (308.37 mg, 1 mmol, 2 eq.), diphenyliodonium hexafluorophosphate (320 mg, 0.75 mmol, 1.5 eq.) and triethylamine (140 μ L, 1 mmol, 2 eq) in dry DMF (0.2 M, 2.5 mL). The reaction was stirred for 24 h. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (PE/EtOAc), affording **235** (179 mg, 66%) as a white semi-solid and as a 75/25 mixture of (E/Z) isomers.



R_f = 0.25 (PE/EtOAc 95:5).

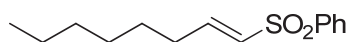
IR (ATR, neat) ν_{max} (cm^{-1}) = 2929, 2865, 1620, 1446, 1320, 1305, 1147, 1086, 751, 687, 589.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.91 – 7.78 (m, 2H), 7.64 – 7.46 (m, 3H), 7.14 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 0.25H), 6.95 (dd, J = 15.2, 6.3 Hz, 0.75H), 6.30 (dd, J = 15.3, 1.8 Hz, 0.25H), 6.24 (dd, J = 15.2, 1.4 Hz, 0.75H), 2.27 – 2.10 (m, 1H), 2.01 – 1.40 (m, 9H), 1.37 – 0.92 (m, 21H), 0.93 – 0.81 (m, 10H), 0.78 (s, 1H), 0.74 (s, 2H), 0.63 (s, 3H). **^{13}C -NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 151.68, 151.56, 140.90, 140.81, 133.10, 129.72, 129.16, 128.14, 127.49, 127.43, 56.46, 56.24, 56.18, 54.35, 54.25, 46.11, 42.53, 39.96, 39.92, 39.48, 37.80, 36.18, 36.14, 35.79, 35.75, 35.68, 35.42, 35.38, 33.54, 33.42, 32.51, 31.95, 31.75, 28.67, 28.19, 27.97, 26.84, 25.02, 24.13, 23.80, 22.79, 22.54, 20.93, 20.70, 18.64, 12.19, 12.04, 11.76.

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ calculated for $C_{35}H_{54}O_2SNa$ 561.37367: found 561.37331.

(E)-(oct-1-en-1-ylsulfonyl)benzene **236**.

Synthesized according to the general procedure from 1-iodohexane (74 μ L, 0.5 mmol, 1 eq.), (E)-1,2-bis(phenylsulfonyl)ethene **83** (308.37 mg, 1 mmol, 2 eq.), diphenyliodonium hexafluorophosphate (320 mg, 0.75 mmol, 1.5 eq.) and triethylamine (140 μ L, 1 mmol, 2 eq) in dry DMF (0.2 M, 2.5 mL). The reaction was stirred for 24 h. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (PE/EtOAc), affording **236** (32 mg, 25%) as a colorless oil.



R_f = 0.45 (PE/EtOAc 95:5).

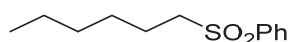
IR (ATR, neat) ν_{\max} (cm^{-1}) = 2928, 2857, 1625, 1446, 1319, 1307, 1146, 1086, 821, 594.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.92 – 7.81 (m, 2H), 7.66 – 7.47 (m, 3H), 6.99 (dt, J = 15.1, 6.8 Hz, 1H), 6.30 (dt, J = 15.1, 1.6 Hz, 1H), 2.28 – 2.14 (m, 2H), 1.49 – 1.40 (m, 2H), 1.31 – 1.21 (m, 6H), 0.89 – 0.81 (m, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 147.34, 140.77, 133.16, 130.26, 129.18, 127.51, 31.48, 31.41, 28.66, 27.52, 22.44, 13.96.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{S}$ 253.1256: found 253.1260.

Hexylsulfonyl-benzene **237**.

Synthesized according to the general procedure from 1-iodohexane (74 μL , 0.5 mmol, 1 eq.), (E)-1,2-bis(phenylsulfonyl)ethene **83** (308.37 mg, 1 mmol, 2 eq.), diphenyliodonium hexafluorophosphate (320 mg, 0.75 mmol, 1.5 eq.) and triethylamine (140 μL , 1 mmol, 2 eq) in dry DMF (0.2 M, 2.5 mL). The reaction was stirred for 24 h. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (PE/EtOAc), affording **237** (43 mg, 38%) as a colorless oil.



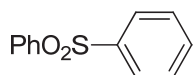
R_f = 0.25 (PE/EtOAc 95:5).

IR (ATR, neat), ν_{\max} (cm^{-1}) = 2931, 2859, 1447, 1305, 1146, 1086, 742, 689, 534.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.95 – 7.85 (m, 2H), 7.69 – 7.50 (m, 3H), 3.18 – 2.84 (m, 2H), 1.78 – 1.61 (m, 2H), 1.43 – 1.26 (m, 2H), 1.27 – 1.23 (m, 4H), 0.87 – 0.81 (m, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 139.17, 133.55, 129.19, 127.99, 56.28, 31.10, 27.89, 22.55, 22.22, 13.85.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{SNa}$ 249.0919: found 249.0925.

Sulfonyldibenzene **238**.



R_f = 0.38 (PE/EtOAc 90:10).

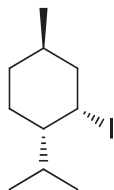
IR (ATR, neat), ν_{\max} (cm^{-1}) = 3081, 3065, 1448, 1309, 1296, 1154, 761, 728, 699, 689.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.08 – 7.75 (m, 4H), 7.60 – 7.40 (m, 6H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 141.52, 133.13, 129.21, 127.57.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{SNa}$ 241.0293: found 241.0291.

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-Iodo-1-isopropyl-4-methylcyclohexane (**239**).

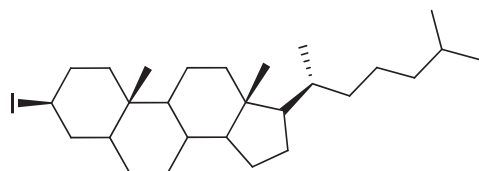
Compound **239** was prepared according to a known protocol.¹⁷⁵ Menthol (1.00 g, 6.4 mmol), PPh₃ (2.20 g, 8.4 mmol) and imidazole (440 mg, 6.4 mmol) were diluted in THF (16 mL) under argon. I₂ (3.20 g, 25.4 mmol) was then added at 0°C in small portion. The mixture was stirred at 0°C for 5 min then allowed to warm to room temperature. The reaction was monitored with TLC (100% PE), indicating completion of the reaction after 4 h. The crude product was directly purified by column chromatography (100% Petroleum ether). The pure product **234a** was obtained as a colorless oil (778 mg, 46%).



Spectroscopic data are in good agreement with those described in the literature for the neomenthyl iodide. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 4.78 (dd, *J* = 4.9, 2.6 Hz, 1H), 2.31-2.10 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 1H), 1.86-1.63 (m, 2H), 1.46-1.12 (m, 3H), 0.97-0.85 (m, 9H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) = 49.4, 46.7, 45.3, 34.9, 33.9, 28.7, 26.7, 21.6, 20.4, 20.0.

3β-iodo-5α-cholestane (**240**).

Compound **240** was prepared according to a known protocol.¹⁷² 5α-cholestan-3β-ol (0.5 g, 1.28 mmol, 1 eq.), PPh₃ (0.438 g, 1.67 mmol, 1.3 eq.) and imidazole (105 mg, 1.54 mmol, 1.2 eq.) were diluted in THF (0.25 M, 5 mL) under argon. I₂ (0.65 g, 2.57 mmol, 2 eq.) was then added at 0°C in small portion. The mixture was stirred at 0°C for 5 min then allowed to warm to room temperature. The reaction was monitored with TLC (100% PE), indicating completion of the reaction after 6 h. The crude product was directly purified by column chromatography (100% Petroleum ether). The pure product **240** was obtained as a white semi-solid (320 mg, 50%).



R_f = 0.55 (PE 100%).

IR (ATR, neat), *v*_{max} (cm⁻¹) = 2933, 2866, 1466, 1444, 1243, 1176, 1106, 733, 679.

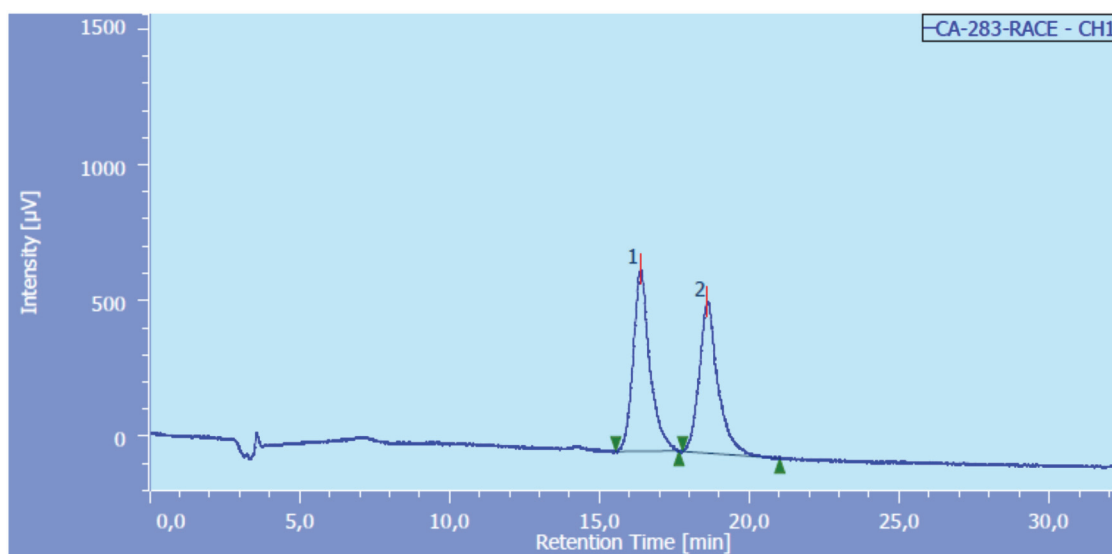
¹⁷⁵ N. Ortega, A. Feher-Voelger, M. Brovotto, J. I. Padron, V. S. Martin, T. Martin *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 963.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.99 – 4.91 (m, 1H), 1.66 – 1.13 (m, 27H), 0.93 – 0.83 (m, 14H), 0.79 (s, 3H), 0.65 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 56.43, 56.26, 54.41, 53.80, 49.60, 42.87, 42.59, 42.02, 41.21, 39.95, 39.51, 38.78, 38.31, 36.54, 36.50, 36.17, 35.83, 35.78, 35.43, 35.33, 34.36, 32.74, 31.88, 31.78, 30.75, 28.25, 28.21, 28.01, 27.78, 24.16, 23.87, 23.83, 22.83, 22.56, 20.91, 20.79, 18.67, 13.39, 12.33, 12.08, 12.06.

Annexe

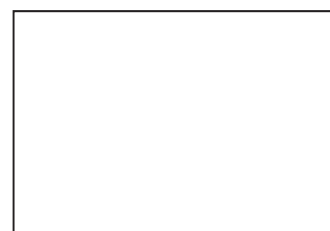
HPLC data-(E)-2-Chlorovinylsulfoxide Racemic.

Chromatogram



Chromatogram Information

User Name Administrator
 Date Modified 25/07/2017 13:28:15
 Description
 HPLC System Name Orga
 Injection Date 25/07/2017 12:33:13
 Volume 20,00 [µL]
 Sample Number 41
 Project Name Test
 Acquisition Time 55,0 [min]
 Acquisition Sequence CA-283-RACEMIC
 Control Method 95A-Hx 5B-EtOH 60Min-CA
 Peak ID Table
 Calibration Method
 Additional Information



Channel & Peak Information Table

Chromatogram Name CA-283-RACE-CH1
 Sample Name
 Channel Name CH1
 Sampling Interval 500 [msec]
 Peak Method (Manual)

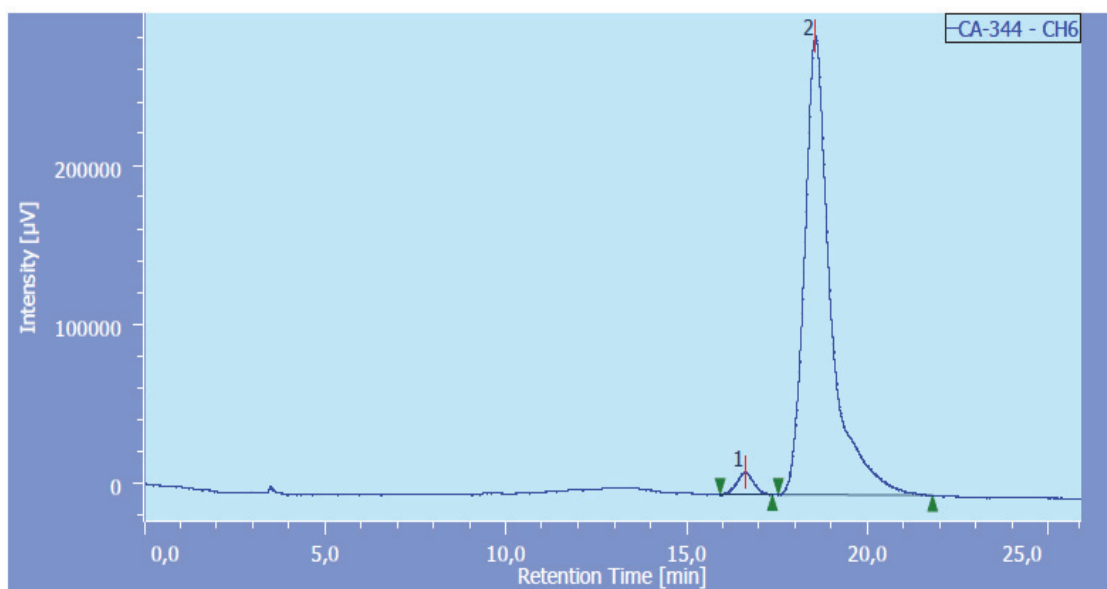
Formula

Decision

#	Peak Name	CH	tR [min]	Area [µV·sec]	Height [µV]	Area%	Height%	Quantity	NTP	Resolution	Symmetry Factor	Warning
1	Unknown	1	16,358	25849	670	51,725	54,549	N/A	5094	2,322	1,322	
2	Unknown	1	18,583	24125	558	48,275	45,451	N/A	5476	N/A	1,355	

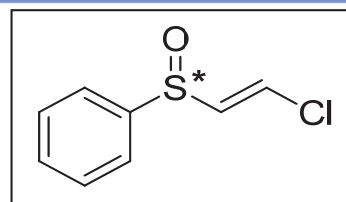
HPLC data-chiral (E)-2-Chlorovinylsulfoxide.

Chromatogram



Chromatogram Information

User Name Administrator
 Date Modified 10/10/2017 17:14:08
 Description
 HPLC System Name Orga
 Injection Date 10/10/2017 16:28:42
 Volume 20,00 [µL]
 Sample Number 3
 Project Name Test
 Acquisition Time 55,0 [min]
 Acquisition Sequence CA-344-Chiral-95-hx-5-EtOH IA 1ml-min
 Control Method 95A-Hx 5B-EtOH 60Min-CA
 Peak ID Table
 Calibration Method
 Additional Information



Channel & Peak Information Table

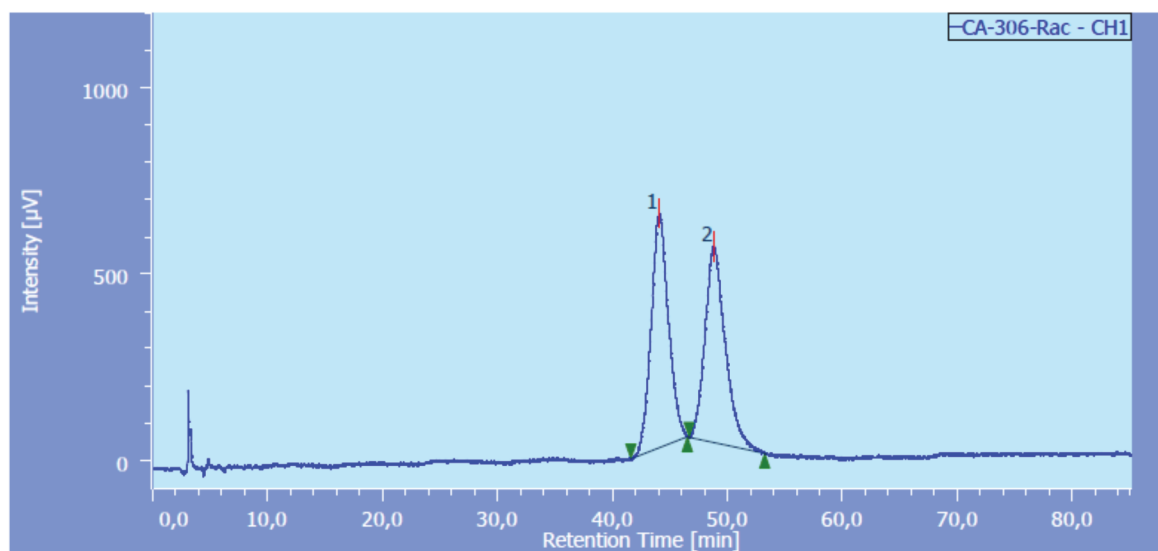
Chromatogram Name CA-344-CH6
 Sample Name
 Channel Name 254,0nm
 Sampling Interval 100 [msec]
 Peak Method jojo (Manual)

Decision

#	Peak Name	CH	tR [min]	Area [µV·sec]	Height [µV]	Area%	Height%	Quantity	NTP	Resolution	Symmetry Factor	Warning
1	Unknown	6	16,613	455390	13854	3,023	4,592	N/A	6042	1,951	1,020	
2	Unknown	6	18,557	14606401	287822	96,977	95,408	N/A	4221	N/A	1,650	

HPLC data-(E)-2-Chlorovinylsulfoximine Racemic.

Chromatogram



Chromatogram Information

User Name Administrator
 Date Modified 11/09/2017 15:19:46
 Description
 HPLC System Name Orga
 Injection Date 11/09/2017 13:54:44
 Volume 20,00 [µL]
 Sample Number 32
 Project Name Test
 Acquisition Time 85,0 [min]
 Acquisition Sequence CA-306-RACEMIC-3
 Control Method 90A-Hx 10C-IPA 90Min-CA
 Peak ID Table
 Calibration Method
 Additional Information



Channel & Peak Information Table

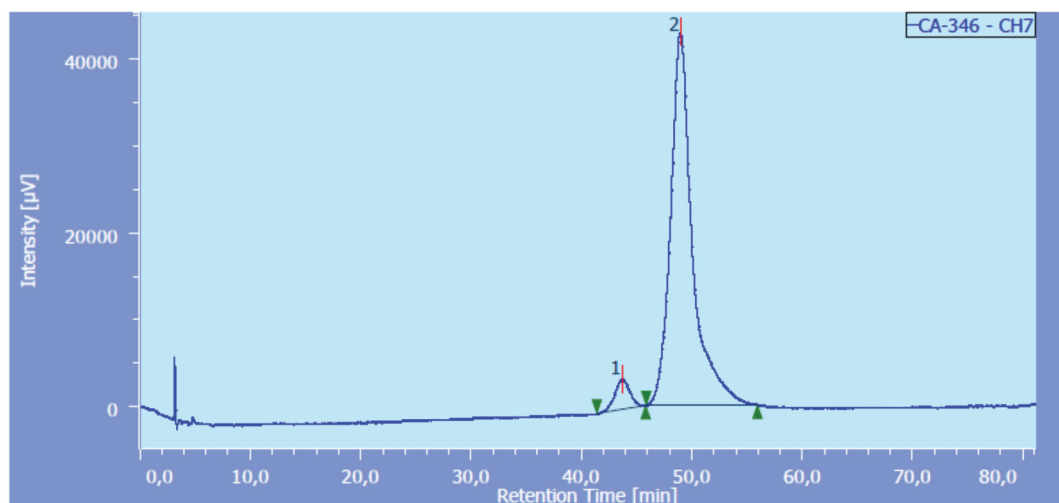
Chromatogram Name CA-306-Rac-CH1
 Sample Name
 Channel Name CH1
 Sampling Interval 500 [msec]
 Peak Method (Manual)

Formula
Decision

#	Peak Name	CH	tR [min]	Area [µV-sec]	Height [µV]	Area%	Height%	Quantity	NTP	Resolution	Symmetry Factor	Warning
1	Unknown	1	44,067	65757	629	50,383	54,437	N/A	4307	1,656	1,091	
2	Unknown	1	48,867	64757	527	49,617	45,563	N/A	3911	N/A	1,226	

HPLC data-(E)-2-Chlorovinylsulfoximine chiral: $[\alpha]_D = -41.42$ ($c=0.5$ in Chloroform)

Chromatogram



Chromatogram Information

User Name	Administrator
Date Modified	11/10/2017 10:38:05
Description	
HPLC System Name	Orga
Injection Date	11/10/2017 09:16:57
Volume	20,00 [µL]
Sample Number	4
Project Name	Test
Acquisition Time	89,0 [min]
Acquisition Sequence	CA-346-Chiral-90-hx-10-IPA IA-1mL-min
Control Method	90A-Hx 10C-IPA 90Min-CA
Peak ID Table	
Calibration Method	
Additional Information	



Channel & Peak Information Table

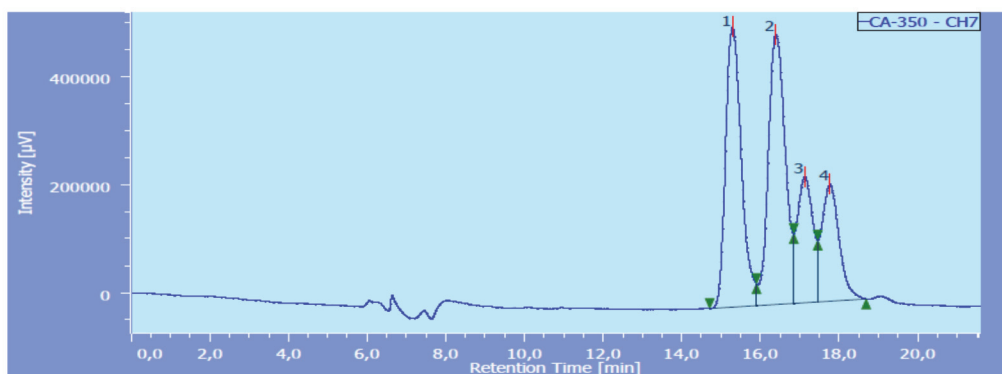
Chromatogram Name	CA-346-CH7
Sample Name	
Channel Name	257,0nm
Sampling Interval	100 [msec]
Peak Method	jojo2 (Manual)

Decision

#	Peak Name	CH	tR [min]	Area [µV-sec]	Height [µV]	Area%	Height%	Quantity	NTP	Resolution	Symmetry Factor	Warning
1	Unknown	7	43,688	333521	3487	5,365	7,518	N/A	4835	1,894	0,987	
2	Unknown	7	48,958	5882752	42891	94,635	92,482	N/A	4077	N/A	1,435	

HPLC data for compound 182.

Chromatogram



Chromatogram Information

User Name	Administrator
Date Modified	10/10/2017 14:42:31
Description	
HPLC System Name	Orga
Injection Date	10/10/2017 14:20:52
Volume	20.00 [µL]
Sample Number	2
Project Name	Test
Acquisition Time	39.0 [min]
Acquisition Sequence	CA-350-Chiral-95-hx-5-EtOH OJ-H 0.7ml-min
Control Method	95-Hx-5-EtOH-40min-0.7ml-min
Peak ID Table	
Calibration Method	
Additional Information	

Channel & Peak Information Table

Chromatogram Name	CA-350-CH7
Sample Name	
Channel Name	211.0nm
Sampling Interval	100 [msec]
Peak Method	jojo2 (Manual)
Formula	
Decision	

#	Peak Name	CH	tR [min]	Area [µV·sec]	Height [µV]	Area%	Height%	Quantity	NTP	Resolution	Symmetry Factor	Warning
1	Unknown	7	15.280	14456364	518988	33.877	35.338	N/A	7117	1.454		N/A
2	Unknown	7	16.385	15001896	500571	35.156	34.085	N/A	6717	N/A		N/A
3	Unknown	7	17.120	6509173	232794	15.254	15.851	N/A	N/A	N/A		N/A
4	Unknown	7	17.752	6705471	216251	15.714	14.725	N/A	N/A	N/A		N/A