



HAL
open science

Synthèses de iodosulfoximines hypervalentes et de benzodithiazoles perfluorés : vers de nouveaux réactifs de perfluoroalkylation

Thibaut Duhail

► **To cite this version:**

Thibaut Duhail. Synthèses de iodosulfoximines hypervalentes et de benzodithiazoles perfluorés : vers de nouveaux réactifs de perfluoroalkylation. Chimie organique. Université Paris-Saclay, 2022. Français. NNT : 2022UPASF031 . tel-03693043

HAL Id: tel-03693043

<https://theses.hal.science/tel-03693043v1>

Submitted on 10 Jun 2022

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.

Synthèses de iodosulfoximines hypervalentes et de benzodithiazoles perfluorés : vers de nouveaux réactifs de perfluoroalkylation

Perfluorinated hypervalent iodosulfoximines and benzodithiazoles syntheses: new perfluoroalkylation reagents

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°571 Sciences Chimiques : molécules, matériaux,
instrumentation et biosystèmes (2MIB)

Spécialité de doctorat : Chimie

Graduate School : Chimie. Référent : Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

Thèse préparée dans l'unité de recherche ILV (Université Paris Saclay, UVSQ, CNRS),
sous la direction de Emmanuel Magnier, Directeur de Recherche et le co-encadrement
de Elsa Anselmi, Maître de Conférences

Thèse soutenue à Versailles, le 11 mai 2022, par

Thibaut DUHAIL

Composition du Jury

Xavier MOREAU Professeur des Universités, Université Paris-Saclay	Président
Tatiana BESSET Chargée de recherche, Université de Rouen	Rapporteur & Examinatrice
Stéphane QUIDEAU Professeur des Universités, Université de Bordeaux	Rapporteur & Examineur
Géraldine MASSON Directrice de Recherche, Université Paris-Saclay	Examinatrice
Cyril OLLIVIER Directeur de recherche, Sorbonne Université	Examineur
Emmanuel MAGNIER Directeur de Recherche, Université Paris-Saclay	Directeur de thèse

Titre : Synthèses de iodosulfoximines hypervalentes et de benzodithiazoles perfluorés : vers de nouveaux réactifs de perfluoroalkylation

Mots clés : Iode hypervalent, Sulfoximine, Benzodithiazole, Fluor

Résumé : L'atome de fluor est un élément indispensable pour le fonctionnement de nombreux appareils de notre quotidien (batteries, réfrigérateur, cristaux liquides...). Il joue un rôle plus primordial encore dans les sciences du vivant, l'introduction d'un atome de fluor modifiant les propriétés physico-chimiques d'une molécule. Il est ainsi possible de moduler l'activité biologique de cette dernière, l'introduction d'atomes de fluor sur des molécules représentant ainsi un défi majeur pour les chimistes. De nouveaux réactifs de fluoration et de perfluoroalkylation sont donc sans cesse développés.

Parmi ceux-ci, les iodes hypervalents et les sulfoximines perfluorés sont des réactifs de perfluoroalkylation électrophile ou radicalaire. Mes travaux de thèse consistent en la combinaison de ces deux entités pour tirer profit de leurs propriétés respectives. Ma thèse a aussi pour but de mettre au point la synthèse de benzodithiazoles perfluorés. Ces dernières entités et les iodosulfoximines hypervalentes sont des réactifs de perfluoroalkylation polyvalents. Ils sont particulièrement efficaces pour des transferts électrophiles et en catalyse photorédox.

Title : Perfluorinated hypervalent iodosulfoximines and benzodithiazoles syntheses: new perfluoroalkylation reagents

Keywords : Hypervalent iodine, Sulfoximine, Benzodithiazole, Fluorine

Abstract : Fluorine atom is essential in numerous devices of our everyday life (batteries, fridges, liquid crystals...). Its main role is in life sciences, the introduction of a fluorine atom modifying the physical and chemical properties of a molecule. Thus, it is possible to modulate the biological activities of organic molecules. The introduction of fluorine atoms on targets is then a key challenge for chemists. That is why development of new reagents for fluorination or perfluoroalkylation is in perpetual progress.

Among these, perfluorinated hypervalent iodines and sulfoximines are electrophilic or radical perfluoroalkylating reagents. My PhD work focus on the combination of these two entities to take advantage of their respective properties. My PhD work also implies the development of new syntheses to access perfluorinated benzodithiazoles. These last molecules and hypervalent iodosulfoximines are versatile perfluoroalkylating reagents efficient in electrophilic transfers and photoredox catalysis.

Remerciements

En premier lieu, je souhaite remercier les membres de mon jury pour leur bienveillance et pour ce moment de partage unique :

- Mes rapporteurs, la docteure Tatiana Besset à qui je souhaite les plus sincères félicitations pour cet heureux événement seulement 3 jours après la soutenance (!), et le professeur Stéphane Quideau. Merci pour cette discussion et vos retours très enrichissants.
- Mes examinateurs, la docteure Géraldine Masson que je remercie également pour son écoute et ses conseils lors du suivi de thèse qui j'espère était un plaisir partagé, et le docteur Cyril Ollivier, un des premiers qui m'a initié à la chimie radicalaire à Jussieu et avec qui j'ai ainsi pu boucler la boucle le 11 mai 2022.
- Le professeur des universités et président de ce jury Xavier Moreau, que je remercie chaleureusement pour toute son aide (d'un point de vue chimique et administratif, j'espère avoir fini de t'embêter concernant le second point) au cours de ma thèse, et même avant évidemment. Je rédige ces remerciements aujourd'hui grâce à mon intrusion à l'ILV *via* ton laboratoire, quatre années après m'être « perdu » pour mon stage de M2 et c'est toujours un plaisir d'être ici. Merci beaucoup !

Je tiens également à remercier le professeur Antonio Togni pour sa présence le jour J, et pour toutes les discussions scientifiques, toujours passionnantes, que nous avons eu pendant plus de 3 ans. Cette collaboration a été un réel plaisir, un grand merci pour l'invitation à l'ETH de Zürich qui m'a même permis de skier en Suisse 2 fois ! J'en profite pour remercier toute l'équipe pour son accueil bienveillant en mars 2019, il y a déjà plus de 3 ans. Et évidemment, je remercie tout particulièrement la docteure Jorna Kalim pour toutes les beaux travaux que nous avons pu faire pendant ces années, dans un esprit amical et d'entraide. Ce fut un réel plaisir et je te souhaite le meilleur pour la suite. Je n'oublie pas que tout cela a été possible grâce à un financement de l'agence nationale de la recherche que je remercie au passage.

Avant les remerciements plus spécifiques pour mes collègues de l'institut, je continue sur ma lancée pour remercier toutes les personnes avec lesquelles nous avons pu collaborer au cours de ma thèse :

- Le docteur Samir Messaoudi pour son invitation à Chatenay-Malabry pendant nos travaux, pour sa présence le jour J et pour tout ce travail passionnant grâce à des sucres, si on m'avait dit ça au début de ma thèse !!! Merci évidemment à ton équipe pour son accueil, et en particulier Mingxiang Zhu que l'on a bien embêté pour avoir ces fameux (thio)sucres.
- Le professeur Jérôme Waser et son doctorant Eliott Le Du pour l'opportunité d'élargir nos travaux qui ont été mis en valeur au sein d'une belle étude.

- Le docteur Dell'Amico, ainsi que Tommaso Bortolato et Javier Mateos dans son équipe pour une autre collaboration fructueuse, aussi dans un esprit convivial et qui en appelle d'autres entre les laboratoires Versaillais et Padouan.
- Le docteur Nicolas Vanthuyne pour la séparation d'énantiomères que nous avons mis à profit.
- Christian Poma et toutes les personnes concernées à Sanofi pour les études DSC qu'ils ont gentiment réalisées.

Nous voici maintenant aux remerciements pour mes collègues de l'institut, à commencer bien évidemment par l'équipe fluor au sein de laquelle j'ai passé de très belles années. Je ne sais plus exactement combien entre les travaux, les virus et les prolongations, mais ce n'est pas la quantité qui compte, c'est la qualité ! Je tiens à remercier avant tout mon directeur de thèse Emmanuel et ma co-encadrante Elsa que je ne saurai dissocier ici, initialement pour m'avoir fait confiance, ensuite pour m'avoir soutenu et enfin pour m'avoir permis de prendre toujours plus de liberté sans me perdre de vue. Pour vous aussi ces dernières années ont été intenses, que de bouleversements depuis 2018. Pour Manu que j'ai connu dans le bureau 6 et qui est devenu encore + que grand chef, tout en gardant son attachement à la science, sa disponibilité et toujours de bon conseil. Pour Elsa que j'ai vu ré-acquérir le statut d'étudiante afin d'obtenir son HDR, je suis sûre que tu feras une formidable directrice sans perdre ton âme de maman. Un binôme de choc complémentaire et qui m'a permis d'avancer en confiance, pour une aventure scientifique haute en couleurs. Et encore plus une aventure humaine qui je l'espère vous aura autant plu à vous qu'à moi, des moments mémorables, comme par exemple un séjour au ski presque familial pour n'en citer qu'un !

La famille, c'est exactement ça le fluor en fait, avec nos pulls trop stylés maintenant, une vraie bande de courgettes organisées au CFCF ! Les tontons du bureau 6 saint Germain, merci pour la chimie et aussi pour le foot, un petit rappel ici, le predictor il est pour moi cette année ! Guigui, toi aussi tu as vu des chamboulements depuis mon arrivée, je t'ai moins vu au labo depuis que tu marches dans les pas du grand chef, mais tu as trouvé de la main d'œuvre heureusement. Mr Bruce PEGose, une mention spéciale pour ta re-lecture de ce manuscrit pendant tes vacances, toi qui a initié cette ronde des HDR pour avoir toujours plus de thésard(e)s préféré(e)s. Merci beaucoup à vous 2 pour les discussions scientifiques, les conseils sur tous les projets sur lesquels nous avons pu travailler en commun « officiellement ou non », puisqu'à vrai dire on peut tous les considérer ainsi vu l'ambiance de l'équipe. Et merci à toi Patrick, le patriarche de cette famille, également à l'écoute et toujours curieux de ce qu'il se passe au laboratoire. Le plus discret, mais pas le moins surprenant des tacleurs lorsque vient le temps de la vanne.

Et nous voici arrivés à une famille plus large, celle des doctorants (anciens et donc docteurs ou les futurs diplômés) disséminés eux dans tout l'institut. Commençons au fluor avec Anne-Laure (ça rime), merci beaucoup pour toute ton aide au commencement, là aussi le temps est passé mais c'était un plaisir d'être au labo avec toi toute la 1^{ère} année. Merci Yoh et Marina les électrons libres, parfois (souvent ?) en congés à L'INRA et IFF, la base de la team versaillaise

avec laquelle on a passé plein de bons moments. Ce mois de mai 2022 restera un point culminant et l'aventure continue ! Mamour de Zordo-Banilat, alors là le co-bureau de bout en bout, mais heureusement que l'on a trouvé un prétexte pour t'envoyer dans l'autre labo. Merci pour tout : la science, la bonne (ou moins bonne) humeur, la merguez partie ~~et la course à pied~~. Et quand une Marina part, une autre arrive ! Merci pour ton aide au labo, ta rigueur lors de la chasse aux coquilles dans les ppt, tu dois tenir ça de ton côté communicatrice qui nous a même envoyer sur youtube. Camille Potter, la petite dernière, merci pour ta bonne humeur permanente qui rend la vie de labo et de bureau toujours plus agréable, et merci pour le guide des sorties ciné.

De nombreux fluorasites ont gravité autour du bureau 5, bien avant mon arrivée et même si le terme n'existait pas encore. Anne-Sophie évidemment, un grand merci pour ces 6 mois de stages qui m'ont conduit ici, et pour tout ce que tu as pu m'apprendre avant que je jette mon dévolu sur l'atome de fluor. Benjo l'aspiro, pour compléter « la bande de vieux », responsable informatique, responsable apéro (beerothek), homme à tout faire quoi, merci pour tous les moments de convivialité. Puisque j'en suis au vieux, coucou papy Le Guern de la beauce, tu as décidé de finir ton contrat le même jour que moi, coïncidence ? Sans doute puisque tu pars vers d'autres choucroutes, merci beaucoup pour ta déconne et surtout ta bienveillance. Merci à maitre Tang le videur de placard, des discussions à la fenêtre du labo de Xavier jusqu'à la soutenance sur des cartons chez Melv'. Melvin justement, jumeau de parcours, du M2 en 2018 à la soutenance en 2022 après prolongations, merci beaucoup pour tous les bons moments passés au cours de ces années. Merci MathDugu qui a fait l'exact inverse de nous en soutenant avant la fin de son contrat pour aller se dorer la pilule au soleil, pour toutes les discussions enrichissantes qui allaient bien souvent au-delà de la chimie.

A vouloir jouer les prolongations justement, il y a beaucoup de gens à remercier, je n'oublie pas Romain, Safa et Olfa notamment, les ' aussi ont leur mafia. Toute une bande d'inorganiciens : Amandine, Arcadie, Youven, Somia, Maxence, Cédric, Jonathan, Joanna, Ali, Jad et j'en passe ! Une armée de stagiaires également, de Floé à Aurore en passant par Yang, Momo, Théo (toi aussi je t'ai bien vu le jour J et même la nuit J) ou Linh. Des remerciements tous particuliers à Coralie pour le beau travail mené sur la fin de ma thèse et les moments de convivialité, je te souhaite bon courage pour le futur. Et pour finir un grand merci à tous les membres de l'institut et particulièrement ceux qui m'ont aidé lors de ce voyage : Aurélie, Flavien, Jérôme, Anne, Emmanuel, Clément, Karen, Bruno. Une pensée ému pour François qui a toujours été d'une grande gentillesse en plus d'être un homme de science avisé.

Evidemment, un mot pour la troupe de cpéens qui a été à mes côtés pendant ce doctorat, en fait c'est un peu moi qui ait fait en sorte de rester à côté en me plantant à seulement 15km de la tour Eiffel. Merci pour le soutien et surtout la continuité de la vie de groupe lancée en 2015 malgré nos chemins qui se sont diversifiés. Merci aussi Clément puisqu'il y a aussi des restes de la prépa, pour le coup les chemins se sont un peu rapprochés à Massy, the place to be !

Et pour conclure, je tiens évidemment à remercier toute ma famille. Merci papa et maman, qui ne m'ont jamais poussé ou mis la pression pour quoique ce soit, mais qui ont toujours suivi mon parcours avec attention, approuvé mes choix sans hésitation et surtout apporter la contribution qui a rendu possible ma vie en Ile de France. Merci Laura qui aura vécu pendant ce temps à Besançon et il aura fallu attendre ma prolongation pour que j'y vienne, drôle de période ! Tu ne suis plus mes traces, tu as pris de l'avance puisque te voilà bien ancrée dans la vie active, plein de bonnes choses à venir ! Et évidemment, mes plus chers remerciements à toi Manon ; j'en profite pour remercier ta famille également, en particulier Jean-Pierre présent le jour J, et Jul de pas être allée à la pièce d'eau des Suisses pour une fois. Merci pour tous les bons moments passés en bande au labo ou ailleurs, avec tous les autres, et merci pour tous ceux passés tous les deux pour le début de notre vie commune à Versailles. Assurément la rencontre de ma thèse, en cette période si particulière, merci pour tout ton soutien, et le chemin continue avec une route déjà tracée vers Utah. A mon tour de te soutenir, tu peux compter sur moi et je ne serai pas le seul puisque tu es un fluorasite très apprécié, pour que cette année 2022 en tout point sensationnel finisse en beauté !

Table des matières

1 Introduction générale.....	9
1.1 Atome de fluor.....	11
1.1.1 Propriétés physiques et chimiques	11
1.1.2 Applications en chimie organique.....	11
1.2 Réactions de trifluorométhylation.....	13
1.2.1 Voie nucléophile.....	13
1.2.2 Voie électrophile	14
1.2.3 Voie radicalaire	17
1.3 La chimie de l'iode hypervalent.....	19
1.3.1 Généralités.....	19
1.3.2 Définitions et nomenclatures	19
1.3.3 Classification et réactivité générale des iodanes- λ^3	23
1.3.4 Composés iodés hypervalents incluant un motif sulfoximine	25
1.3.5 Hétérocycles iodés à 5 membres.....	27
1.4 Sulfoximines.....	31
1.4.1 Généralités.....	31
1.4.2 Principales utilisations des sulfoximines	31
1.4.3 Sulfoximines perfluorées.....	32
1.5 Travaux de thèse	45
2 Synthèse, caractérisation et réactivité du composé HYPISUL.....	47
2.1 Formation d'une iodosulfoximine hypervalente : adaptation de la synthèse des réactifs de Togni.....	49
2.2 Propriétés physico-chimiques du composé HYPISUL.....	53
2.2.1 Structure du composé HYPISUL.....	53
2.2.2 Propriétés électroniques du composé HYPISUL	55
2.2.3 Potentiel rédox du composé HYPISUL.....	56
2.3 Réactivité du composé HYPISUL.....	59
2.3.1 Réactivité générale du composé HYPISUL	59
2.3.2 O-trifluorométhylation avec le réactif HYPISUL	63
2.3.3 Série énantiopure : synthèse et réactivité.....	85
2.4 Partie expérimentale.....	91
2.4.1 Synthèses du composé HYPISUL et de tous les intermédiaires précédents	91
2.4.2 Etude du réactif HYPISUL.....	96
2.4.3 Synthèse d'éthers trifluorométhylés et des produits secondaires observés	100
3. Modulation du réactif HYPISUL.....	119
3.1 Variation du motif sulfoximine	119
3.1.1 Synthèse de nouvelles sulfoximines <i>ortho</i> -iodées	121
3.1.2 Composés iodés hypervalents avec un motif sulfoximine fluoré.....	127
3.2 Modulation du réactif HYPISUL sur l'atome d'iode hypervalent	137
3.2.1 Groupements perfluorés et azoture	137

3.2.2 Réactif alcynyle	140
3.2.3 Groupements SCF ₃ , SeCF ₃ et OCF ₃	147
3.3 Conclusions et perspectives.....	157
3.3 Partie expérimentale.....	161
3.3.1 Sulfoximines <i>ortho</i> -iodées non fluorées et perfluorées.....	161
3.3.2 Composés non hypervalents chlorés	166
3.3.3 Nouveaux composés iodés hypervalents	167
4 Synthèse de benzoisothiazoles et de benzodithiazoles perfluorés.....	177
4.1 Introduction	177
4.1.1 Contexte : benzoisothiazoles incluant un motif sulfoximine.....	177
4.1.2 Catalyse photorédox.....	181
4.1.3 Photocatalyse duale avec des métaux de transition	185
4.2 Synthèse de thioglycosides <i>S</i> -arylsulfoximines et d'analogues soufrés du réactif d'Adachi	193
4.2.1 Photocatalyse duale nickel/ruthénium pour l'obtention de thioglycosides <i>S</i> -arylsulfoximines.....	193
4.2.2 Oxydation de thioglycosides <i>S</i> -arylsulfoximines	199
4.3 Synthèses optimisées de benzodithiazoles trifluorométhylés et d'analogues.....	203
4.3.1 Synthèses optimisées de benzodithiazoles trifluorométhylés.....	203
4.3.2 Synthèse d'analogues de nos nouveaux benzodithiazoles	210
4.4 Synthèses d'analogues di- et monofluorométhylés.....	213
4.5 Réactivité des nouveaux benzodithiazoles fluorés	215
4.5.1 Réactivité électrophile des benzodithiazoles et du réactif d'Adachi.....	218
4.5.2 Réactivité radicalaire des benzodithiazoles et du réactif d'Adachi.....	219
4.5.3 Réactivité des entités mono- et difluorométhylée(s).....	223
4.6 Conclusion et perspectives	227
4.7 Partie expérimentale.....	229
4.7.1 Produits de photocatalyse duale et thioglycosides oxydés.....	229
4.7.2 Réactif d'Adachi, nouveaux benzodithiazoles et leurs précurseurs.....	241
4.7.3 Réactivité des nouveaux benzodithiazoles	251
4.7.4 Voltammétrie cyclique	258
Conclusion générale.....	263
Annexes.....	266

Liste des abréviations

Ac	Acétyle	HRMS	Spectroscopie de masse haute résolution
AC	Carbamate d'Ammonium	Mes	Mésityle
APTS	Acide paratoluènesulfonique	MOF	Metal–Organic Framework
Ar	Aromatique	NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
ASAP	Sonde d'analyse directe	NCS	<i>N</i> -Chlorosuccinimide
Au	unité arbitraire	<i>N</i> -TMT	<i>N</i> -trifluorométhylthiosaccharine
BHT	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthyl-phénol	PC	Photocatalyseur
Bn	Benzyle	PIDA	Diacétoxyiodobenzène
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle	PIFA	[Bis(trifluoroacétoxy)iodo] benzène
bpy	bipyridine	Pr	Propyle
BTMP	bis(trifluorométhyle)-peroxide	RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
Bu	Butyl	RPE	Résonance Paramagnétique Electronique
COD	Cycloocta-1,5-diène	Sat.	Saturé(e)
CsOBz	Benzoate de césium	SET	Transfert mono-électronique
Cy	Cyclohexyle	S _{RN} 1	Substitution Radicalaire Nucléophile Unimoléculaire
DAST	trifluorure de diéthyl-aminosulfure	ta	Température Ambiante
DBH	1,3-dibromo-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione	TBAF	Fluorure tétra- <i>N</i> -butylammonium
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène	TBS	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyl
DCE	Dichloroéthane	TCICA	Acide trichloroisocyanurique
DCM	Dichlorométhane	TEMPO	1- λ^1 -oxidanyl-2,2,6,6-tétra-méthylpipéridine
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité	Tf	Trifluorométhanesulfonyl
DMAP	4-diméthylaminopyridine	TFA	Acide Trifluoroacétique
DNTFB	2,4-dinitro-1-(trifluorométhoxy)benzène	TFE	2,2,2-Trifluoroéthanol
DSC	Calorimétrie différentielle à balayage	THF	Tétrahydrofurane
dtbbpy	di- <i>tert</i> -butyl-bipyridine	TIPS	Triisopropylsilyl
ECS	Electrode au Calomel Saturée	TMS	Triméthylsilyl
EDA	Donneur-Accepteur d'Electrons	TOF	Temps de vol
ESH	Electrode Standard à Hydrogène	Ts	Tosyl = <i>p</i> -toluènesulfonyl
ESI	Ionisation par électronébuliseur	UV	Ultra-Violet
EtOAc	Acétate d'éthyle	VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
FDA	Administration des denrées alimentaires et des médicaments	VSEPR	Répulsion des paires électroniques de la couche de valence
GKRP	Protéine régulatrice glucokinase		
GP	Groupe Protecteur		
HAT	Transfert d'atome d'hydrogène		
HLE	Elastase de Leucocyte Humaine		

1 Introduction générale

Au cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés à la synthèse de composés organofluorés et notamment à la préparation de nouveaux réactifs de perfluoroalkylation, en particulier de trifluorométhylation. Nous allons décrire rapidement les différents points qui ont motivés ce projet de recherche, un résumé des travaux effectués se situant à la fin de cette introduction.

Notre équipe est impliquée, depuis plusieurs années, dans le développement de nouveaux agents de perfluoroalkylation électrophiles et radicalaires. Le but de ce projet de recherche, placé dans le cadre d'une ANR internationale obtenue en collaboration avec le Pr. Antonio Togni (ETH Zürich), était de préparer de nouvelles entités réactives combinant un atome d'iode hypervalent et une fonction chimique sulfoximine. En d'autres termes, l'idée fondatrice était de remplacer le groupe fonctionnel acide ou alcool présent dans les réactifs de Togni par un motif sulfoximine perfluoré afin d'étudier l'impact de cette modification sur les propriétés de ces composés et d'introduire un centre de chiralité (Schéma 1).

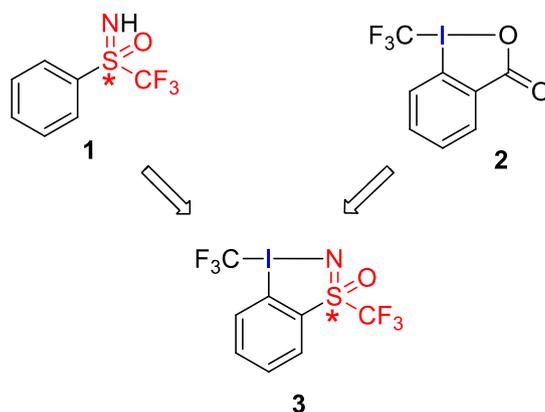


Schéma 1 : Combinaison de l'atome d'iode hypervalent et de la sulfoximine pour la formation d'un nouveau composé **3**

Nous nous sommes donc concentrés sur la synthèse de ce nouveau composé **3** afin de l'engager dans des réactions de trifluorométhylation. Les résultats seront présentés dans le chapitre 2. Nous avons ensuite essayé de moduler la structure de cette nouvelle molécule afin de développer d'autres réactifs et ce travail sera exposé dans le chapitre 3 du manuscrit. Des travaux réalisés en parallèles sur les motifs sulfoximines nous ont conduit vers d'autres architectures cycliques originales, agents potentiels de trifluorométhylation. Le chapitre 4 sera consacré aux résultats sur ces nouveaux hétérocycles. La sulfoximine *ortho*-iodée **4** correspond au précurseur commun pour les entités décrites dans ces trois chapitres (Schéma 2).

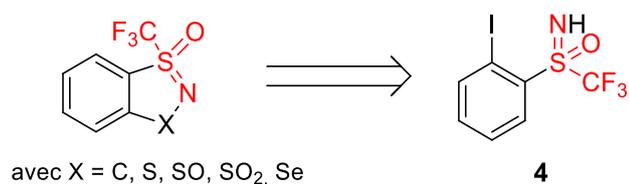


Schéma 2 : Vers de nouveaux réactifs de trifluorométhylation avec un motif sulfoximine inclus dans un cycle

Après une rapide présentation des propriétés de l'atome de fluor et des réactifs de trifluorométhylation, nous introduirons ce projet de recherche par quelques généralités sur les structures possédant un atome d'iode hypervalent et sur les sulfoximines. Une attention particulière sera portée sur les composés portant un atome d'iode au degré d'oxydation III et sur les sulfoximines perfluorées.

1.1 Atome de fluor

1.1.1 Propriétés physiques et chimiques

L'atome de fluor est très abondant dans la croûte terrestre, principalement sous trois formes minérales : la fluorite (CaF_2), la cryolite (Na_3AlF_6) et la fluorapatite ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$).¹ Pourtant, il n'est que très peu présent dans les molécules organiques, probablement car ces sels sont peu solubles en milieu aqueux. Concernant ses caractéristiques physiques, il possède la plus forte électronégativité de la classification périodique ($\chi = 3.98$ selon l'échelle de Pauling) et un faible rayon de Van der Waals ($r = 1.47 \text{ \AA}$, contre 1.20 \AA pour l'hydrogène).² Ainsi, si un atome de fluor remplace un atome d'hydrogène au sein d'une molécule, le volume total de celle-ci ne sera que très peu modifié. En outre, la lipophilie du composé sera généralement améliorée puisque l'atome de fluor est faiblement polarisable et la liaison C-F (485 kJ/mol) est plus forte que la liaison C-H (412 kJ/mol). Ces propriétés font de l'atome de fluor un élément unique et explique l'intérêt incessant des chimistes à l'introduire au sein de molécules organiques.³

1.1.2 Applications en chimie organique

Les propriétés induites par la présence d'un atome de fluor sur une molécule font de lui un élément de plus en plus utilisé, notamment en science du vivant, comme l'illustre les nombreuses substances actives fluorées commercialisées ces dernières années. Aujourd'hui, plus de la moitié des médicaments les plus produits contiennent au moins un atome de fluor,⁴ et 52% des pesticides commercialisés entre 2010 et 2016 sont fluorés.⁵ Par exemple, le Pifeltro® (traitement du VIH, Merck & Co.) a été approuvé par la FDA en 2018, et l'Alion® (herbicide, Bayer) a été mis sur le marché en 2011 (Figure 1).

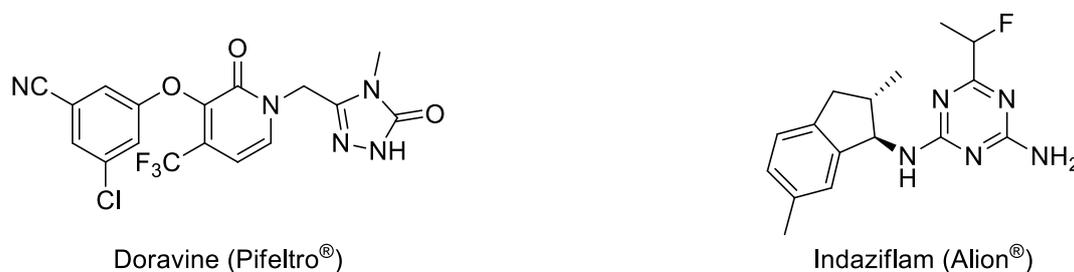


Figure 1 : Molécules fluorées commerciales

Toutefois, l'intérêt du fluor est loin de s'être limité à la chimie du vivant, et de nombreuses applications ont récemment vu le jour dans la chimie des matériaux⁶ : les matériaux semi-

¹ D. B. Harper, D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, 11, 123.

² D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308.

³ W. R. Dolbier Jr, *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 157.

⁴ H. Mei, J. Han, S. Fustero, M. Medio-Simon, D. M. Sedgwick, C. Santi, R. Ruzziconi, V. A. Soloshonok, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 11797.

⁵ P. Jeschke, *Pest Manag. Sci.* **2017**, 73, 1053.

⁶ P. Kirsch, *Modern fluoroorganic chemistry: synthesis, reactivity, applications*; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**.

conducteurs,⁷ les batteries au lithium,⁸ les cellules solaires,⁹ ou encore les cristaux liquides.¹⁰ La plupart de ces thématiques reposent sur l'utilisation de polymères fluorés, en plein essor depuis 1945 et le dépôt de la marque Téflon®, l'un des polymères thermostables le plus connu.

Toutes ces propriétés et applications font que les chimistes ont développé de nombreuses méthodes de perfluoroalkylation, le groupement trifluorométhyle CF₃ étant l'un des plus utilisés aujourd'hui, même si l'introduction de motifs tels que SCF₃ ou OCF₃ sont en pleine expansion, comme nous le verrons au cours de cette thèse. Les réactions de perfluoroalkylation décrites dans la littérature représentent une base de données colossale, c'est pourquoi nous allons nous concentrer sur les réactions de trifluorométhylation en introduction de cette thèse, d'autant qu'il s'agira du type de réactivité le plus présenté dans de ce manuscrit.

⁷ H. Sun, Y. Tang, H. Guo, M. A. Uddin, S. Ling, R. Wang, Y. Wang, X. Zhou, H. Y. Woo, X. Guo, *Sol. RRL* **2019**, 3, 1800265.

⁸ T. Nakajima, In *Fluorinated Materials for Energy Conversion*; Elsevier, **2005**.

⁹ A. Bosio, N. Romeo, V. Canevari, In *Fluorinated Materials for Energy Conversion*; Elsevier, **2005**.

¹⁰ M. Bremer, P. Kirsch, M. Klasen-Memmer, K. Tarumi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8880.

1.2 Réactions de trifluorométhylation

L'intérêt général porté au groupement trifluorométhyle s'explique par ses propriétés qui le rendent tout à fait particulier : forte électronégativité, encombrement stérique modéré et lipophilie exacerbée. Les réactions de trifluorométhylation peuvent être divisées en trois catégories : nucléophiles, électrophiles et radicalaires. Un très grand nombre d'exemples ont été rapportés, particulièrement au cours des trente dernières années, c'est pourquoi seuls quelques exemples de réactifs pertinents seront donnés pour illustrer chacune des catégories.

1.2.1 Voie nucléophile

L'anion trifluorométhyle est instable en raison de l'élimination rapide d'un ion fluorure conduisant à la formation de fluorophosgène. Il est donc nécessaire d'employer des équivalents synthétiques, tel que le réactif de Ruppert-Prakash (TMSCF₃),¹¹ généralement activé par l'action d'un nucléophile et utilisé en premier lieu pour la trifluorométhylation nucléophile de composés carbonyles.¹² Depuis, un grand nombre d'électrophiles ont été employés avec le TMSCF₃, tels que les esters, les imines ou les nitriles.¹³

D'autres sources de l'anion trifluorométhyle ont été développées, tels que les réactifs de Langlois,¹⁴ notamment dans le but d'effectuer des transformations énantiosélectives.¹⁵ Plus récemment, la cupration directe du fluoroforme¹⁶ a ouvert de nouvelles perspectives avec le développement de complexes de cuivre (I) peu coûteux (Schéma 3).¹⁷ Des sources plus faciles d'emploi que le fluoroforme gazeux ont ainsi permis l'accès à CuCF₃, comme le sel solide CF₃COONa ou le réactif de Ruppert-Prakash que l'on retrouve à nouveau ici. Du cuivre 0 peut même être utilisé avec du CF₃I bien que celui-ci soit aussi gazeux à température ambiante.

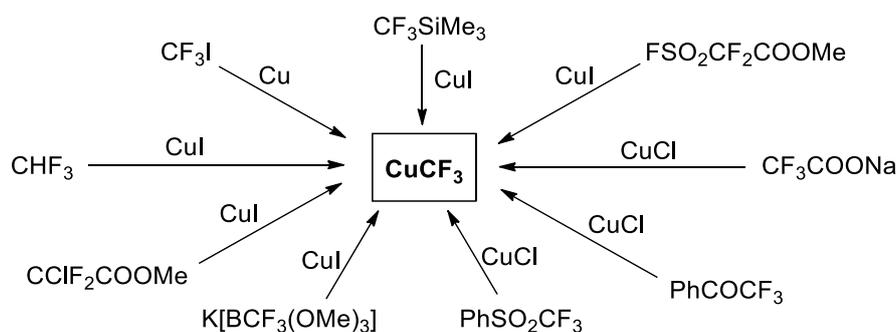


Schéma 3 : Une variété de méthodes pour la formation de CuCF₃

¹¹ I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2195.

¹² G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti, G. A. Olah, In *World Scientific Series in 20th Century Chemistry*; World Scientific Publishing Company, **2003**.

¹³ Deux revues sur le sujet : a) G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 757 ; b) X. Liu, C. Xu, M. Wang, Q. Liu, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 683.

¹⁴ B. R. Langlois, T. Billard, S. Roussel, *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 173.

¹⁵ S. Roussel, T. Billard, B. R. Langlois, L. Saint-James, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 939.

¹⁶ A. Zanardi, M. A. Novikov, E. Martin, J. Benet-Buchholz, V. V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 20901.

¹⁷ a) A. Lishchynskyi, Z. Mazloomi, V. Grushin, *Synlett* **2014**, 26, 45 ; b) H. Steiner, *Chem. Today* **2015**, 33, 26.

En parallèle, l'emploi d'AgCF₃ a également permis de nouvelles avancées, facilitant notamment la double fonctionnalisation de différents substrats.¹⁸ Nous ne nous attarderons pas plus sur la voie nucléophile, très succinctement présentée avec les réactifs les plus souvent utilisés, puisqu'elle n'a pas été au cœur de mes travaux de thèse.

1.2.2 Voie électrophile

Au contraire de l'anion trifluorométhyle, le cation trifluorométhyle est stable, l'enjeu principal consistant en sa génération depuis des substrats disponibles et faciles d'utilisation. Il existe trois sources principales de ce cation : les sulfoniums, les sulfoximines perfluorées et les dérivés à base d'iode hypervalent.¹⁹

1.2.2.1 Réactifs à base de sulfoniums

La première synthèse de sels de sulfonium trifluorométhylés a été décrite en 1984 par le groupe de Yagupol'skii, à partir des sulfoxydes perfluorés correspondants (Figure 2, a).²⁰ Par la suite, ces réactifs ont pu être synthétisés plus facilement et plus rapidement grâce aux améliorations apportées par le groupe de Shreeve²¹ et notre groupe.²² Peu de temps après le groupe de Yagupol'skii, celui d'Umamoto a été capable de synthétiser des sulfoniums cycliques de trifluorométhylation en 1990, et même leurs analogues séléniés et télluriés (Figure 2, b).²³ Plus récemment, Shibata a développé une méthode efficace pour synthétiser de nouveaux sels de trifluorométhylsulfonium (Figure 2, c),²⁴ notamment grâce aux travaux d'amélioration de notre groupe qui ont ouvert la voie à des synthèses monotopes.²⁵ Ceci a permis d'étoffer la bibliothèque des réactifs à base de sulfoniums aujourd'hui très étendue.

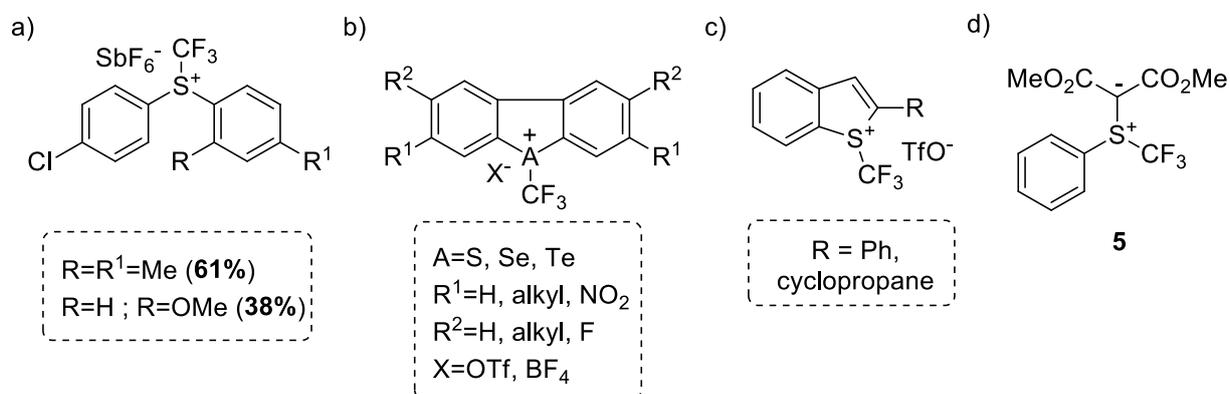


Figure 2 : Réactifs de trifluorométhylation à base de sulfoniums

¹⁸ Y. Zeng, L. Zhang, Y. Zhao, C. Ni, J. Zhao, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 2955.

¹⁹ N. Shibata, A. Matsnev, D. Cahard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6.

²⁰ L. M. Yagupol'skii, N. V. Kondratenko, G. N. Timofeeva, *J. Org. Chem. USSR* **1984**, 20, 103.

²¹ J.-J. Yang, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2656.

²² E. Magnier, J.-C. Blazejewski, M. Tordeux, C. Wakselman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1279.

²³ T. Umamoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2156.

²⁴ A. Matsnev, S. Noritake, Y. Nomura, E. Tokunaga, S. Nakamura, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 572.

²⁵ Y. Macé, B. Raymondeau, C. Pradet, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 1390.

Cette bibliothèque permet la trifluorométhylation de nombreux nucléophiles, au contraire des réactifs de Yagupol'skii dont l'utilisation reste limitée. Des aromatiques activés, des alcynes, des énolates, des phosphines ou encore des énamines²⁶ et même des peptides avec une version radiomarquée au ¹⁸F ont ainsi pu être trifluorométhylés.²⁷ Il est même possible de recycler certains agents *via* une désulfuration du sous-produit récupéré après réaction avec un nucléophile, et l'emploi du réactif de Langlois dans un second temps.²⁸ En 2015, le groupe de Shen a enrichi cette gamme en réalisant la synthèse de l'ylure de trifluorométhylsulfonium **5** qui permet la trifluorométhylation électrophile de β -cétoesters et d'iodures d'aryles (Figure 2, d).²⁹

1.2.2.2 Réactifs à base de sulfoximines

Le groupe d'Adachi a été le premier à décrire les sulfoximines comme agents de trifluorométhylation électrophile dans un brevet au début des années 2000.³⁰ Ce réactif de trifluorométhylation électrophile **6** est donné ci-dessous (Figure 3) et nous reviendrons plus longuement dessus plus tard dans ce manuscrit (voir chapitre 4). Il s'agit d'une sulfoximine cyclique qui n'a été que peu utilisée les années suivantes, puisqu'il ne permet que la trifluorométhylation de nucléophiles durs comme des organomagnésiens ou des organolithiens. Le groupe de Shibata a repris l'idée d'utiliser les sulfoximines comme agents de trifluorométhylation avec la synthèse d'un nouveau composé **7** à la fin des années 2000.³¹ Ce travail s'appuie en particulier sur les recherches du groupe de Johnson,³² une version fluorée de la molécule **8** ayant été synthétisée à partir de la sulfoximine libre **1**. Le réactif de Shibata a notamment permis la trifluorométhylation de β -céto-esters et de dicyanoalkylidènes.

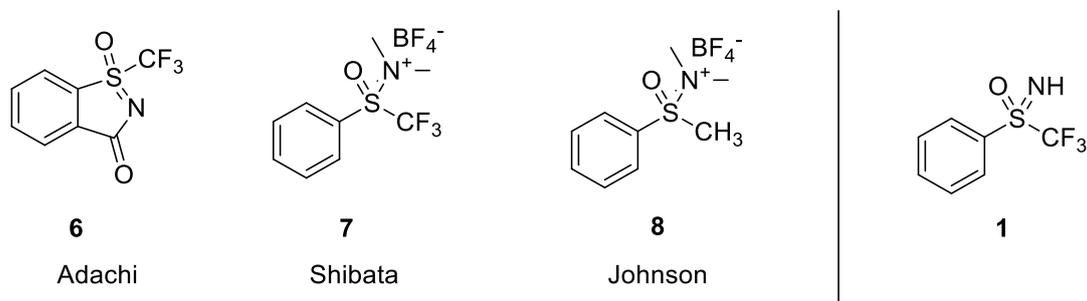


Figure 3 : Réactif d'Adachi et réactif de Shibata

La polyvalence des sulfoximines a d'ailleurs permis la synthèse de différents agents de perfluoroalkylation électrophile, notamment de di- et monoperfluoroalkylation, comme l'ont décrit

²⁶ C. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6580.

²⁷ S. Verhoog, C. W. Kee, Y. Wang, T. Khotavivattana, T. C. Wilson, V. Kersemans, S. Smart, M. Tredwell, B. G. Davis, V. Gouverneur, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1572.

²⁸ T. Umemoto, B. Zhang, T. Zhu, X. Zhou, P. Zhang, S. Hu, Y. Li, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7708.

²⁹ Y. Liu, X. Shao, P. Zhang, L. Lu, Q. Shen, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2752.

³⁰ K. Adachi, S. Ishihara, *Japan Tokyo Kokai* **2005**, 145917.

³¹ S. Noritake, N. Shibata, S. Nakamura, T. Toru, M. Shiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *20*, 3465.

³² a) C. R. Johnson, E. R. Janiga, M. Haake, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3890 ; b) C. R. Johnson, M. Haake, C. W. Schroeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6594 ; c) C. R. Johnson, E. R. Janiga, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7692.

les groupes de Hu,³³ Olah³⁴ et Shibata.³⁵ Notre équipe a également exploité cette polyvalence pour la synthèse de sulfoximines dichlorofluorométhylées, dibromofluorométhylées³⁶ et chlorofluorométhylées³⁷ (Figure 4). Les sulfoximines avec cette modulation du groupement perfluoré présentent donc un avantage évident par rapport aux autres types de réactifs comme les sulfoniums.

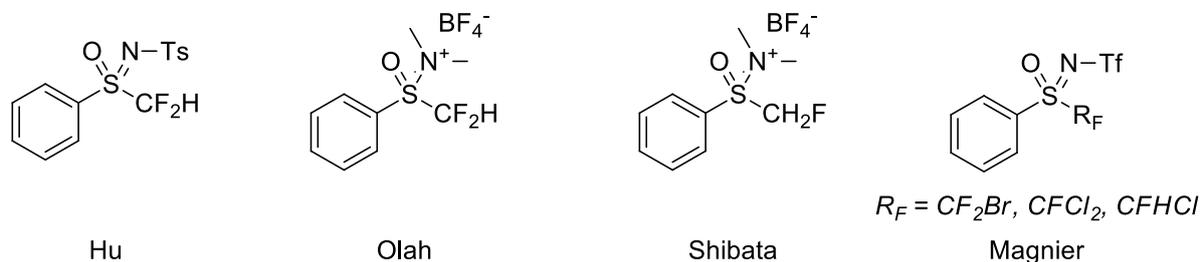


Figure 4 : Réactifs de mono- et difluorométhylation électrophiles à base de sulfoximine

Les sulfoximines sont donc de bons agents de trifluorométhylation, mais peuvent aussi être employées dans d'autres applications qui seront détaillées par la suite.

1.2.2.3 Réactifs à base d'iodes hypervalents

En 2006, le groupe de Togni a décrit le premier réactif de trifluorométhylation à base d'iode hypervalent.³⁸ Celui-ci se présente aujourd'hui sous deux formes, dérivées du 2-(2-iodophenyl)propan-2-ol et de l'acide 2-iodobenzoïque, communément appelées réactif de Togni I **9** et réactif de Togni II **2** (Figure 5) qui sont devenus célèbres dans le monde entier.

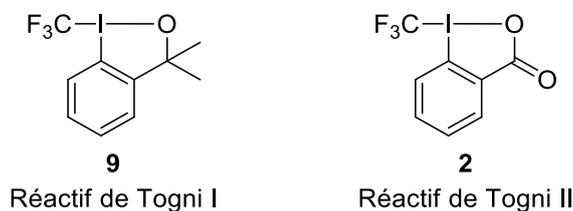


Figure 5 : Réactifs de trifluorométhylation de Togni

Ces réactifs à base d'iode hypervalent peuvent réagir avec de nombreux nucléophiles, preuve de l'énorme potentiel en tant que agents de trifluorométhylation électrophiles de tels composés (Schéma 4). Leur synthèse ainsi que leurs propriétés et réactivités seront donnés plus loin dans le manuscrit.

³³ W. Zhang, F. Wang, J. Hu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2109.

³⁴ G. K. S. Prakash, Z. Zhang, F. Wang, C. Ni, G. A. Olah, *J. Fluor. Chem.* **2011**, *132*, 792.

³⁵ Y. Nomura, E. Tokunaga, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1885.

³⁶ C. Urban, F. Cadoret, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4862.

³⁷ B. Pégot, C. Urban, A. Bourne, T. N. Le, S. Bouvet, J. Marrot, P. Diter, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 3069.

³⁸ P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579.

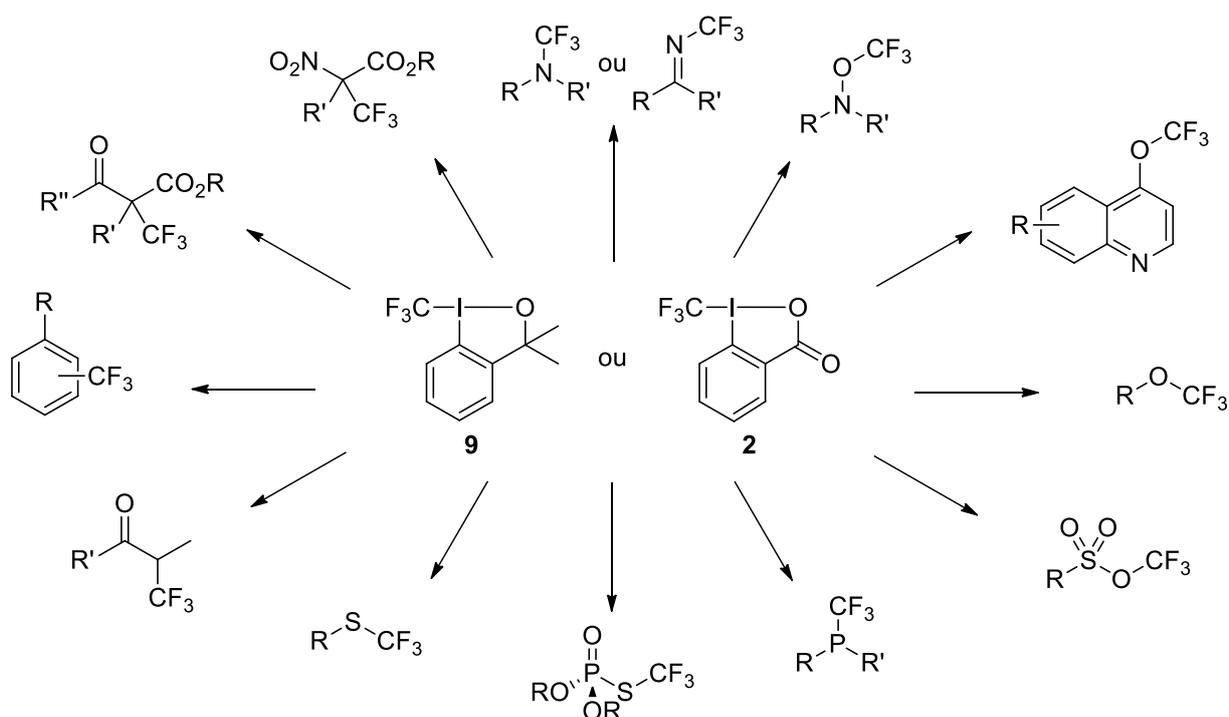


Schéma 4 : Utilisation des réactifs de Togni comme agents de trifluorométhylation

Cette réactivité puissante est à l'origine de notre souhait de synthétiser des analogues « sulfoximines » de ces agents et donc de notre projet de recherche.

1.2.3 Voie radicalaire

Historiquement, la trifluorométhylation par voie radicalaire a été la première explorée,³⁹ avec des sources variées du radical CF_3 , particulièrement pour la trifluorométhylation d'alcènes : CF_3I , $\text{Bi}(\text{CF}_3)_3$, divers xanthates ou divers triflinates comme $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$. Parmi les agents de trifluorométhylation électrophiles que nous venons de voir, certains sont aussi fréquemment utilisés comme précurseur du radical CF_3 :

- Le réactif d'Umamoto pour la trifluorométhylation d'alcènes⁴⁰ ou dans des transformations multi-composants.⁴¹
- Les réactifs iode hypervalents, leur activation par un métal comme le rhénium permettant la formation du radical CF_3 et son addition sur des arènes.⁴²

Généré sous conditions oxydantes, réductrices, thermiques, électrochimiques ou photochimiques, le radical CF_3 suscite un regain d'intérêt notamment pour le développement d'une chimie plus verte.⁴³ A la fin de l'année 2021, plus de 1 350 documents font mention des mots

³⁹ R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2856.

⁴⁰ S. Mizuta, S. Verhoog, X. Wang, N. Shibata, V. Gouverneur, M. Médebielle, *J. Fluorine Chem.* **2013**, *155*, 124.

⁴¹ J. Jang, D. Y. Kim, *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 799.

⁴² E. Mejía, A. Togni, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 521.

⁴³ A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8950.

« trifluorométhylation » et « radical » dans le même ouvrage d'après Reaxys®, avec une forte augmentation du nombre de publications par an depuis une dizaine d'années (Figure 6).

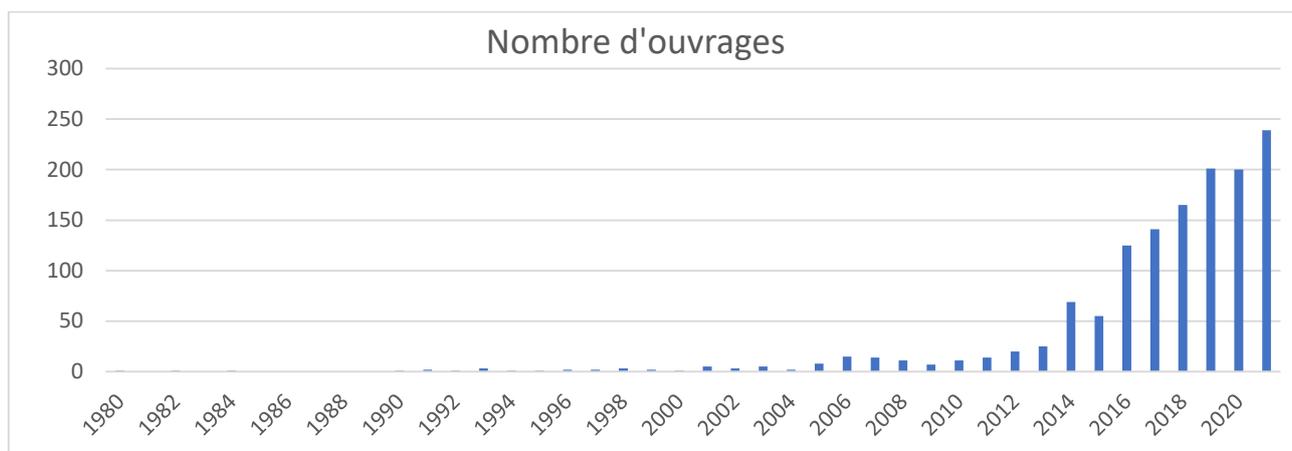


Figure 6 : Nombre de publications contenant les mots « trifluorométhylation » et « radical » chaque année depuis 1980 (source : Reaxys®)

Un essor de la photocatalyse a eu lieu au tournant des années 2010, le nombre de publications contenant les mots « trifluorométhylation » et « photocatalyse » ne cessant d'augmenter chaque année (Figure 7, en orange). Ceci explique en partie l'explosion du nombre de publications à propos de la trifluorométhylation radicalaire ces dernières années. Parmi celles-ci, plus de la moitié reposait sur de la photocatalyse en 2021 par exemple (135 sur 239).

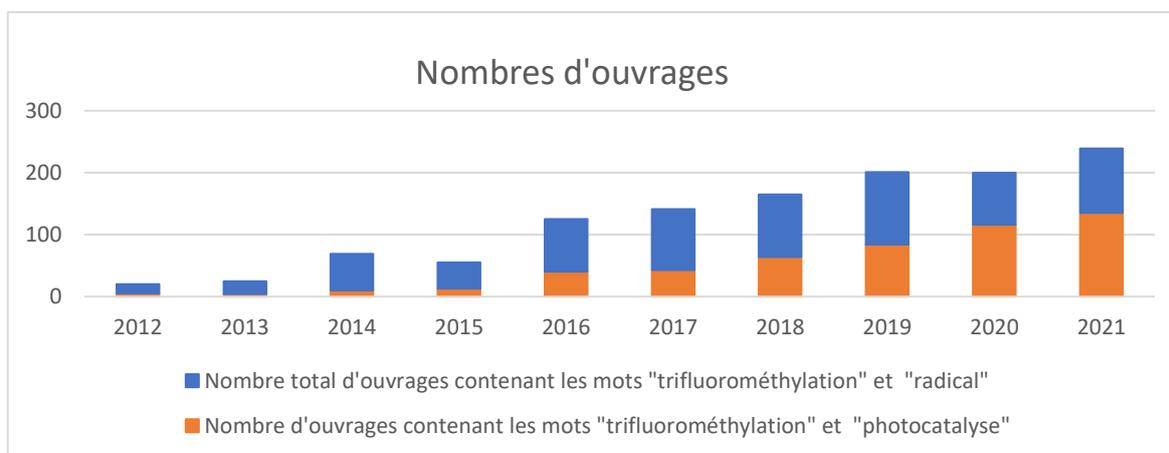


Figure 7 : Nombre de publications contenant les mots « trifluorométhylation » et « photocatalyse » chaque année depuis 2012 sur le total des publications contenant les mots « trifluorométhylation » et « radical » (source : Reaxys®)

Une attention particulière sera portée à la trifluorométhylation radicalaire par photocatalyse lors de l'étude de réactivité de nos composés et à la perfluoroalkylation plus généralement.

Les réactions de trifluorométhylation ont donc connu un essor important au cours des quarante dernières années, et de nouvelles impulsions ont été données au cours des années 2000, notamment grâce au développement des sulfoximines et des iodes hypervalents. Nous allons donc maintenant nous concentrer sur ces deux familles de composés, éléments de base de notre travail, et verrons que leur utilisation est loin de se limiter aux réactions de trifluorométhylation.

1.3 La chimie de l'iode hypervalent

1.3.1 Généralités

L'iode est l'élément non radioactif le plus lourd classé en tant que non métal, ainsi que le plus gros, le moins électronégatif et le plus polarisable des halogènes. Toutefois, les propriétés des composés iodés sont très différentes de celles des composés comprenant uniquement d'autres éléments plus légers du bloc p du tableau périodique. Les composés iodés hypervalents en particulier ont une réactivité plus proche de celle des complexes comprenant un métal de transition.⁴⁴

Historiquement, le premier chimiste à décrire un composé iodé polyvalent est Willgerodt, avec la synthèse (involontaire) de PhICl_2 en 1885.⁴⁵ Les composés à base d'iode hypervalent sont depuis très utilisés en tant qu'oxydant car ils sont souvent peu toxiques, très stables et peuvent être manipulés facilement, contrairement aux métaux lourds. Leur réactivité douce et sélective, ainsi que leur disponibilité, sont également des atouts considérables et expliquent l'attention qui leur a été portée depuis plus de cent ans. Les dérivés d'iode hypervalent (III) ou (V) sont aujourd'hui couramment utilisés en synthèse organique, permettant de nombreuses transformations, principalement des oxydations, mais aussi des transformations radicalaires ou des réarrangements par exemple.⁴⁶

1.3.2 Définitions et nomenclatures

Musher a été le premier à parler d'*hypervalence* en 1969, pour désigner les espèces chimiques qui comporte un atome ne respectant pas la règle de l'octet, à savoir possédant plus de huit électrons dans sa couche de valence.⁴⁷ Par conséquent, ces atomes sont dans des états d'oxydation différents que l'état le plus bas : dans le cas de l'iode, il s'agit des degrés d'oxydation +3, +5 ou +7, l'état le plus bas et le plus fréquent étant -1 pour cet atome (les degrés d'oxydation 0 ou +1 de l'iode respectent la règle de l'octet).

Afin de classer les espèces hypervalentes, la notation $N-X-L$ a été introduite par Kochi *et al.* en 1979 : N représente le nombre d'électrons de valence, X l'atome central de la molécule et L le nombre de ligands.⁴⁸ Officiellement, la nomenclature IUPAC propose la notation lambda λ , qui permet de décrire les composés hypervalents en donnant le nombre de liaison autour d'un atome ne respectant pas la règle de l'octet.⁴⁹

Dans cette thèse, une attention particulière sera portée aux dérivés iodés trivalents, appelés iodanes- λ^3 , qui regroupent les structures 8-I-2 (comme le PhIO **10**) et 10-I-3 (comme le $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ **11**

⁴⁴ V. V. Zhdankin, *Hypervalent iodine chemistry: preparation, structure, and synthetic applications of polyvalent iodine compounds*; John Wiley & Sons, Inc: Chichester, West Sussex, **2014**.

⁴⁵ C. Willgerodt, *J. Für Prakt. Chem.* **1885**, 33, 154.

⁴⁶ T. Dohi, Y. Kita, In *Iodine Chemistry and Applications*; John Wiley & Sons, Inc: Hoboken, NJ, **2014**.

⁴⁷ J. I. Musher, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 54.

⁴⁸ C. W. Perkins, J. C. Martin, A. J. Arduengo, W. Lau, A. Alegria, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7753.

⁴⁹ W. H. Powell, *Pure Appl. Chem.* **1984**, 56, 769.

aussi nommé PIDA) d'après la notation $N-X-L$. L'iode, qui possède sept électrons de valence, est entouré de trois ligands qui lui fournissent trois électrons supplémentaires : le composé hypervalent a ainsi une structure de décet (10 électrons partagés) et le préfixe *iodosyl* (ou *iodoso*) le caractérise (Figure 8).

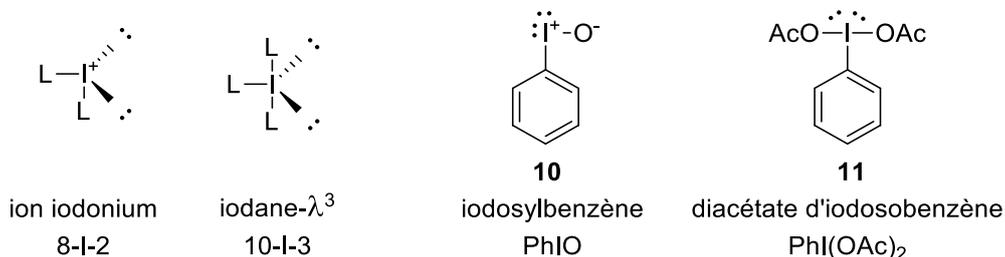


Figure 8 : Structure générale des dérivés iodés trivalents et exemples

De la même manière, les dérivés iodés pentavalents, rapidement mentionnés ici mais qui seront moins présents dans la suite, sont appelés iodanes- λ^5 et possèdent une structure de dodécet. Selon la notation $N-X-L$, ils sont constitués des squelettes 10-I-4 (comme l'IBX **12**) et 12-I-5 (comme le periodinane de Dess-Martin **13**) et sont caractérisés par le préfixe *iodyl* (ou *iodoxy*) (Figure 9).

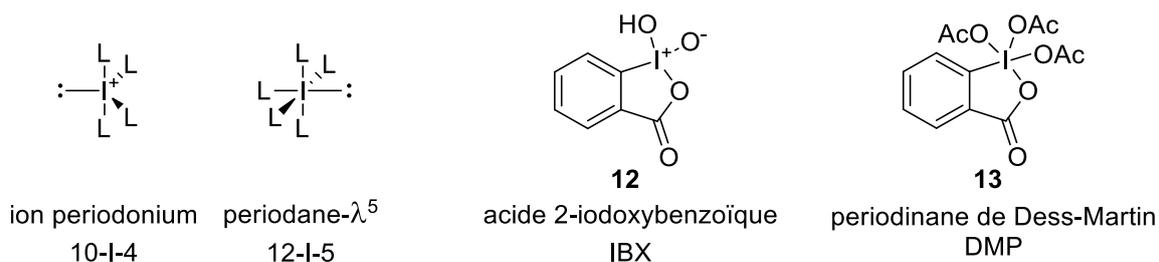


Figure 9 : Structure générale des dérivés iodés pentavalents et exemples

Une majorité des dérivés iodés trivalents peuvent être écrits sous la formule $ArIL_2$ ($Ar =$ aryle) et possèdent une forme dite en *T*, dans laquelle l'atome d'iode est au centre d'une bipyramide trigonale déformée (Figure 10, type AX_3E_2 selon la théorie VSEPR).

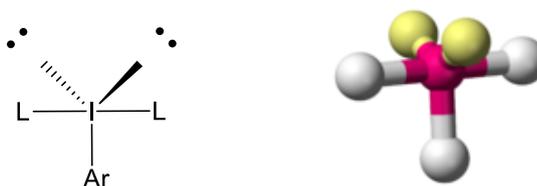


Figure 10 : Forme dite en *T* d'un iode trivalent

Les ligands L occupent les positions axiales de la bipyramide, tandis que le ligand aryle (souvent le moins électronégatif des ligands) et les doublets non liants occupent les positions équatoriales. Cette bipyramide contient donc un système linéaire à 3 centres et à 4 électrons ($3c-4e$,

idée développée par Pimentel⁵⁰ et Rundle⁵¹) L-I-L, dans lequel les liaisons I-L sont hautement polarisées, plus longues et plus faibles que les liaisons covalentes usuelles. Ces liaisons sont dites hypervalentes et responsables de la forte réactivité électrophile des iodanes- λ^3 : la densité électronique se situe majoritairement aux extrémités du système L-I-L, l'iode ayant ainsi un caractère électrophile et les ligands L un caractère anionique.

En terme d'orbitales moléculaires, le système 3c-4e résulte d'interactions entre l'orbitale p remplie de l'iode (orbitales 5p) et celles semi-remplies des deux ligands, résultant en une orbitale liante, une non liante et une antiliante délocalisées sur les 3 centres, les deux premières étant remplies (4 électrons) (Figure 11).⁵² Une paire d'électrons liants est délocalisée sur les deux ligands L et induit en une distribution de charge proche de -0.5 au niveau de chaque ligand et de +1 pour l'atome central d'iode. De ce fait, la densité électronique se trouve principalement aux extrémités du système, expliquant que les ligands électro-négatifs stabilisent les iodures trivalents.

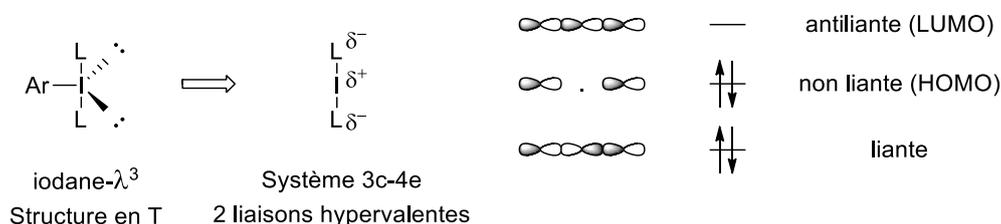


Figure 11 : Système 3c-4e d'un iodane- λ^3 en terme d'orbitales moléculaires

Les dérivés iodanes- λ^5 de formule $ArIL_4$ adoptent eux une structure de bipyramide à base carrée, dans laquelle le substituant Ar et le doublet non liant de l'iode définissent les sommets des deux pyramides et les ligands L la base carrée (type AX_5E_1 selon la théorie VSEPR). Deux liaisons hypervalentes 3c-4e orthogonales sont ainsi formées (Figure 12).

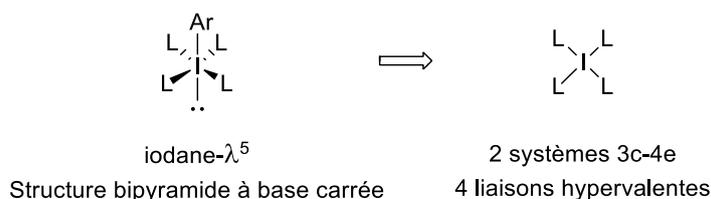


Figure 12 : Système « double » 3c-4e d'un iodane- λ^5

Malgré toutes ces définitions et nomenclatures liées au concept d'*hypervalence*, celui-ci reste peu apprécié par les chimistes théoriciens, comme Gillespie et Silvi qui considèrent en fait que la règle de l'octet est souvent mal interprétée et donc que « des notions peu utiles sont introduites » selon eux. Ils expliquent notamment que les liaisons covalentes usuelles et les liaisons hypervalentes ne sont fondamentalement pas différentes (ce sont des liaisons polaires dans les deux cas) et que

⁵⁰ G. C. Pimentel, *J. Chem. Phys.* **1951**, *19*, 446.

⁵¹ R. J. Hach, R. E. Rundle, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4321.

⁵² H. P. de Magalhães, O. Sala, H. P. Lüthi, In *PATAI'S Chemistry of Functional Groups; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2018*.

certaines des molécules que nous qualifions d'hypervalentes ont effectivement un atome central engagé dans plus de 4 liaisons, mais possèdent 8 électrons ou moins dans leur couche de valence. Néanmoins, ces chimistes ne remettent pas en cause le fait qu'il existe des composés ne respectant pas la règle de l'octet ou le fait que les liaisons qualifiées d'hypervalentes soient régulièrement moins polaires que les liaisons de Lewis. Ils proposent simplement de ne plus utiliser le terme *hypervalent* car celui-ci peut amener à des incompréhensions et ne traduit aucune différence fondamentale entre des molécules dites hypervalentes ou des molécules « classiques ». ⁵³

Avant d'approfondir la réactivité générale des dérivés iodés trivalents, il est nécessaire de préciser quelques notions thermodynamiques permettant de prévoir la stabilité des composés iodés trivalents et d'expliquer les différents types de structures existantes. Le système 3c-4e L-I-L' est un élément déterminant de la structure de ces composés, et il est généralement admis que des ligands électronégatifs stabilisent les iodanes- λ^3 en plaçant une plus grande densité électronique aux extrémités de ce système. Ceci explique notamment pourquoi le triphényl- λ^3 -iodane est très instable et se décompose même à -10°C , ⁵⁴ mais ceci n'est pas en accord avec la nature instable de $\text{PhI}(\text{OH})_2$, $\text{PhI}(\text{OMe})_2$, $\text{PhI}(\text{OH})\text{OMe}$ ⁵⁵ ou $\text{PhI}(\text{OTf})_2$ ⁵⁶ par exemple.

La nature des ligands portés par l'iode est donc essentielle, principalement les deux ligands impliqués dans le système 3c-4e. Ces derniers ont chacun une influence sur l'autre, que l'on va nommer influence *trans* ou effet *trans*, concept également connu dans la chimie des métaux de transition. Dans ce cas, l'influence *trans* d'un ligand est décrite comme la capacité de celui-ci à affaiblir la liaison qui lui est *trans*, à l'état d'équilibre du complexe mis en jeu. Des calculs ont montré qu'un ligand aura un effet *trans* d'autant plus fort qu'il sera donneur, rendant le ligand qui lui est opposé plus labile (Schéma 5). ⁵⁷

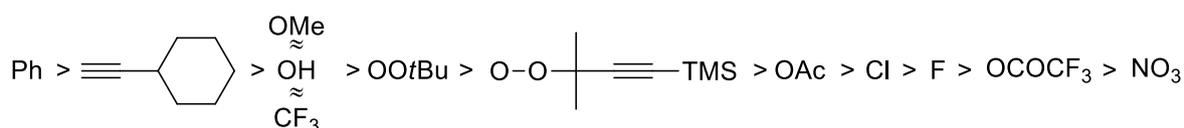


Schéma 5 : Classement de ligands par ordre décroissant d'effet *trans* chez les iodanes λ^3

Ce concept thermodynamique est essentiel pour comprendre la chimie de l'iode hypervalent, et explique notamment l'instabilité de certaines structures, mais aussi la stabilité d'autres espèces et les structures qu'elles adoptent, comme l'iodosobenzène PhIO polymérique. Ainsi, les molécules les plus stables sont celles constituées de deux ligands avec un effet *trans* modéré, comme le PIDA, ou celles constituées d'un ligand L avec un effet *trans* fort (liaison I-L « raccourcie ») et d'un ligand L' avec

⁵³ R. Gillespie, B. Silvi, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 233, 53.

⁵⁴ G. Wittig, K. Clauß, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1952**, 577, 26.

⁵⁵ H. W. Richter, B. R. Cherry, T. D. Zook, G. F. Koser, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9614.

⁵⁶ a) N. S. Zefirov, S. O. Safronov, A. A. Kaznacheev, V. V. Zhdankin, *Russ. J. Org. Chem.* **1989**, 25, 1807 ; b) Tania, S. D. Houston, L. Sharp-Bucknall, T. B. Poynder, M. Albayer, J. L. Dutton, *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 15863.

⁵⁷ a) E. M. Shustorovich, Yu. A. Buslaev, *Inorg. Chem.* **1976**, 15, 1142 ; b) E. Shustorovich, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 7513 ; c) M. Ochiai, T. Sueda, K. Miyamoto, P. Kiprof, V. V. Zhdankin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8203.

un effet *trans* faible (liaison I-L' « allongée »). C'est par exemple le cas du [Hydroxy(tosyloxy)iodo]benzène, pour lequel la liaison I-OH mesure 1.94 Å et la liaison I-OTs 2.47 Å.^{57c}

1.3.3 Classification et réactivité générale des iodanes- λ^3

Les dérivés iodés trivalents sont généralement classés selon le type de ligands attachés à l'atome d'iode. Les classes suivantes ont largement été utilisées en chimie organique : (difluoroiodo)arènes, (dichloroiodo)arènes, iodossylarènes, [bis(acyloxy)iodo]arènes, organosulfonates d'aryles iodés (III), hétérocycles iodés à 5 membres (benziodoxoles et benziodazoles), sels d'iodonium, ylures d'iodonium et imides d'iodonium (Figure 13).⁵⁸ Nous allons nous intéresser principalement aux hétérocycles iodés à 5 membres dans la suite de cette thèse, des informations sur les autres familles étant données en annexe A.

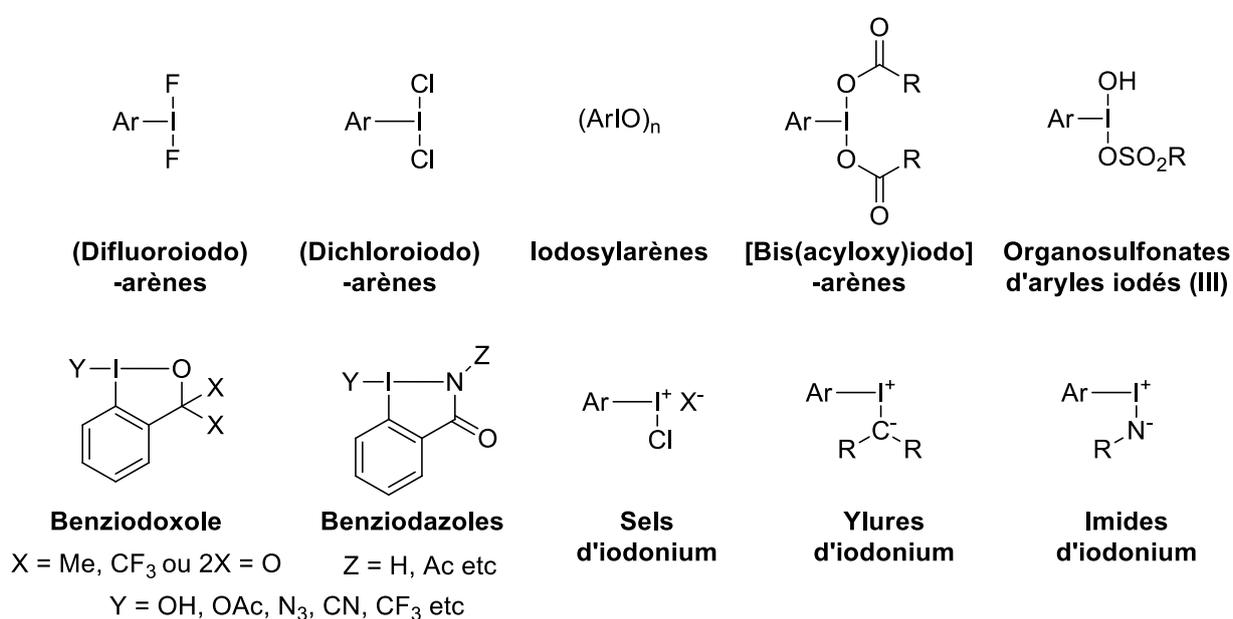


Figure 13 : Dérivés iodés trivalents couramment utilisés en synthèse organique

Beaucoup de dérivés iodés hypervalents ont une réactivité proche de celles des métaux de transition, ce qui explique leur utilisation fréquente en tant qu'oxydants. Ainsi, le vocabulaire employé lorsque l'on décrit leur réactivité est similaire à celui des métaux de transition : on parle notamment d'addition oxydante, d'échange de ligands, d'élimination réductrice et de couplage de ligands. Il est important de préciser que la présence de deux ligands hétéroatomiques sur l'atome d'iode est essentielle pour les réactions d'oxydations. En effet, le premier participe à l'étape d'échange de ligand et le second à l'étape d'élimination réductrice. Un dérivé iodé hypervalent avec deux liaisons C-I ne permet pas d'effectuer des oxydations, mais va permettre de transférer un ligand carboné à des nucléophiles variés (les iodanes- λ^3 avec trois ligands carbonés sont rares car souvent instables). Des

⁵⁸ V. V. Zhdankin, *Arkivoc* **2009**, 1, 1.

coups homolytiques et des transferts mono-électroniques (SET) peuvent aussi se produire avec certains iodanes- λ^3 sous des conditions appropriées.⁵⁹

Ainsi, un iode trivalent a deux possibilités de réactivité : il peut y avoir un échange de ligand sur l'atome d'iode central qui conserve alors son degré d'oxydation, ou une élimination réductrice avec une diminution de 2 unités de ce dernier. Dans tous les cas, la principale force motrice de l'élimination réductrice est la libération d'un aryle iodé stable (Schéma 6).

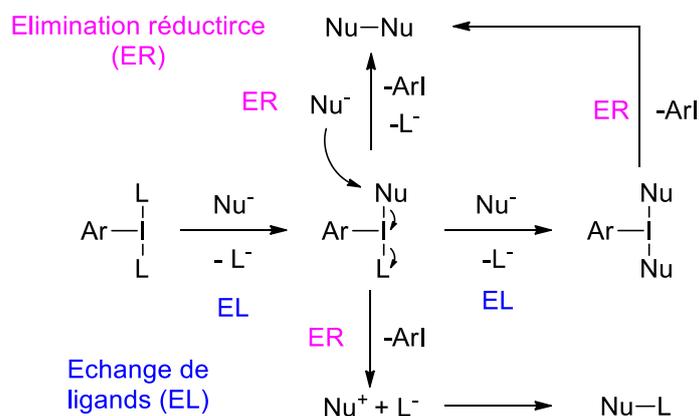


Schéma 6 : Réduction d'un iodane- λ^3 en présence de nucléophiles

Le mécanisme détaillé pour l'échange de ligands n'est pas connu, mais Moriarty et Prakash ont décrit deux possibilités : le mécanisme associatif et le mécanisme dissociatif (Schéma 7),⁶⁰ qui ne sont pas sans rappeler la chimie des métaux de transition encore une fois. Certaines observations, comme l'existence de structures cristallines avec un anion $[\text{ICl}_4]^-$,⁶¹ semblent corroborer l'existence d'un mécanisme associatif, alors que la haute énergie de l'ion iodonium formé dans le mécanisme dissociatif est plutôt un frein à sa formation. Il faudrait que cet espèce 8-I-2 soit stabilisée *via* une « recoordination » à une molécule de solvant, ce qui n'a jamais été mis en évidence.

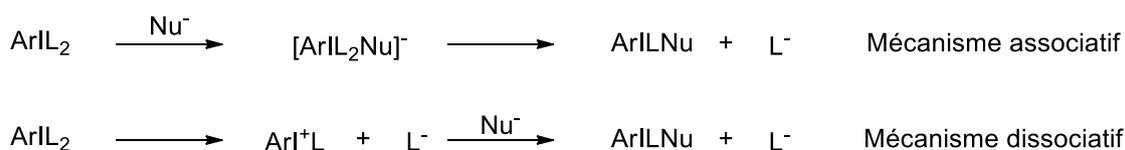


Schéma 7 : Mécanismes possibles pour l'échange de ligands

L'étape d'élimination réductrice est facile puisque favorisée énergétiquement. L'iodure d'aryle étant un excellent groupe partant, l'atome d'iode revient alors à sa valence normale et respecte à nouveau la règle de l'octet. Ceci a été mis en évidence par Ochiai, qui a montré que l'iodure de phényle est un groupe partant 10^6 fois meilleur que le triflate et l'a qualifié d'*hypernucléofuge*.⁶² L'umpolung formel du nucléophile Nu^- qui peut devenir Nu^+ lors de l'élimination réductrice est à la base de la

⁵⁹ M. Ochiai, *Top. Curr. Chem.* **2002**, 224, 5.

⁶⁰ R. M. Moriarty, O. Prakash, *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 244.

⁶¹ A. J. Edwards, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1978**, 12, 1723.

⁶² T. Okuyama, T. Takino, T. Sueda, M. Ochiai, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3360.

réactivité si particulière des dérivés d'iode hypervalents et notamment de leur utilisation en tant que source d'électrophiles divers.

Des oxydations *via* des transferts mono-électroniques (SET : Single Electron Transfer) sont aussi possibles avec des iodanes- λ^3 , comme l'a démontré Kita en 1994 avec le PIFA.⁶³ Il est nécessaire d'employer des substrats riches en électrons pour effectuer ce type de transformations, dans lesquelles des espèces cationiques et radicalaires hautes en énergie sont formées (dont un radical iodanyl), *via* la formation d'un complexe à transfert de charge (CTC). De la C-H activation de divers arènes riches en électrons dans des conditions douces est donc envisageable, les dérivés iodés trivalents montrant une fois de plus une réactivité analogue à celle des métaux de transitions (Schéma 8).⁶⁴

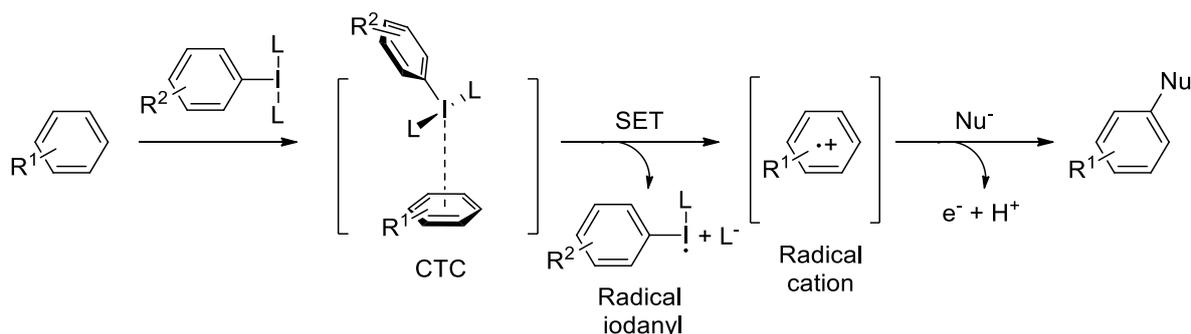


Schéma 8 : Mécanisme général d'un transfert mono-électronique avec un iodane- λ^3

Enfin, des ruptures homolytiques sous conditions thermiques ou photochimiques sont courantes pour les dérivés d'iode hypervalents (III) (Schéma 9). Par exemple, des azidations intermoléculaires⁶⁵ ou des cyclisations intramoléculaires⁶⁶ ont été effectuées grâce au PIDA dans des conditions douces.

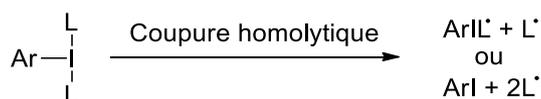


Schéma 9 : Ruptures homolytiques envisageables pour un iodane- λ^3

1.3.4 Composés iodés hypervalents incluant un motif sulfoximine

Puisque nos travaux ont concerné la synthèse d'entités incluant un atome d'iode hypervalent et un motif sulfoximine, nous avons souhaité faire le bilan des composés de ce type déjà existants. Alors que nous initions nos travaux sur ce sujet, le groupe de Bolm a décrit de telles molécules en 2016, sous la forme de iodanes- λ^3 acycliques dans lesquels le motif sulfoximine est l'un des ligands axiaux, lié à l'atome d'iode *via* son atome d'azote (Schéma 10).⁶⁷ La synthèse de tels composés repose

⁶³ Y. Kita, H. Tohma, K. Hatanaka, T. Takada, F. Shigekazu, M. Shizue, H. Sakurai, O. Shigenori, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3684.

⁶⁴ T. Dohi, M. Ito, N. Yamaoka, K. Morimoto, H. Fujioka, Y. Kita, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10797.

⁶⁵ C. M. Pedersen, L. G. Marinescu, M. Bols, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 816.

⁶⁶ T. Dohi, N. Takenaga, A. Goto, A. Maruyama, Y. Kita, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3129.

⁶⁷ H. Wang, Y. Cheng, P. Becker, G. Raabe, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 12845.

sur un simple échange de ligand à partir du composé hypervalent adapté, facilement synthétisé.⁶⁸ Ces composés ont permis la sulfoximide d'alcynes, agissant eux aussi comme des agents de transfert, la source électrophile étant la sulfoximine qu'ils portent.

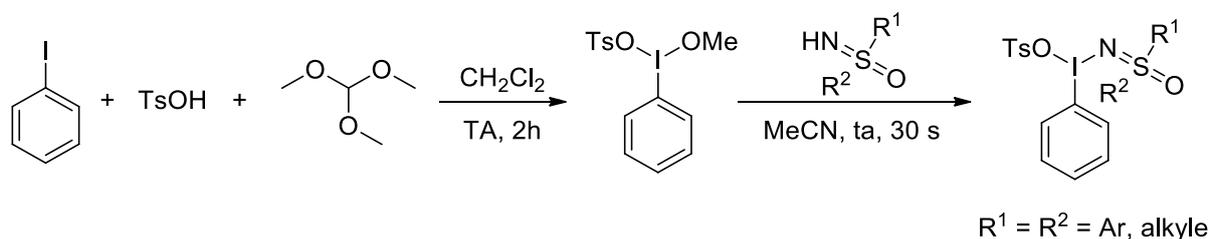


Schéma 10 : Composés iodés hypervalents contenant un motif sulfoximine

Cette même méthodologie a permis à l'équipe de Bolm d'accéder à trois autres nouveaux analogues **14**, **15** et **16** (Schéma 11). En 2018, ce groupe a montré que le produit **14** pouvait être utilisé en photocatalyse en présence de substrats benzyliques, avec la génération *in situ* d'une sulfoximine radicalaire, le radical étant centré sur l'atome d'azote.⁶⁹ Celui-ci agit en tant qu'abstracteur d'hydrogène pour conduire à la formation d'un radical benzylique, qui évolue vers un cation benzylique sur lequel la sulfoximine pourra ensuite s'additionner. En 2020, Bolm et son groupe ont montré que le composé **15** (généralisé *in situ*) était capable de générer une sulfoximine radicalaire *in situ*, en présence d'un styrène. Ce radical s'additionne ainsi sur la double liaison du styrène, tandis que l'atome de fluor (autre ligand porté par l'iode), peut être transféré simultanément, résultant en une fluoro-sulfoximide.⁷⁰ Enfin, en 2021 et basé sur le même principe, ils ont décrit l'utilisation du composé **16** (généralisé *in situ*) en photocatalyse pour la difluoroacétoxy-sulfoximide de styrènes.⁷¹

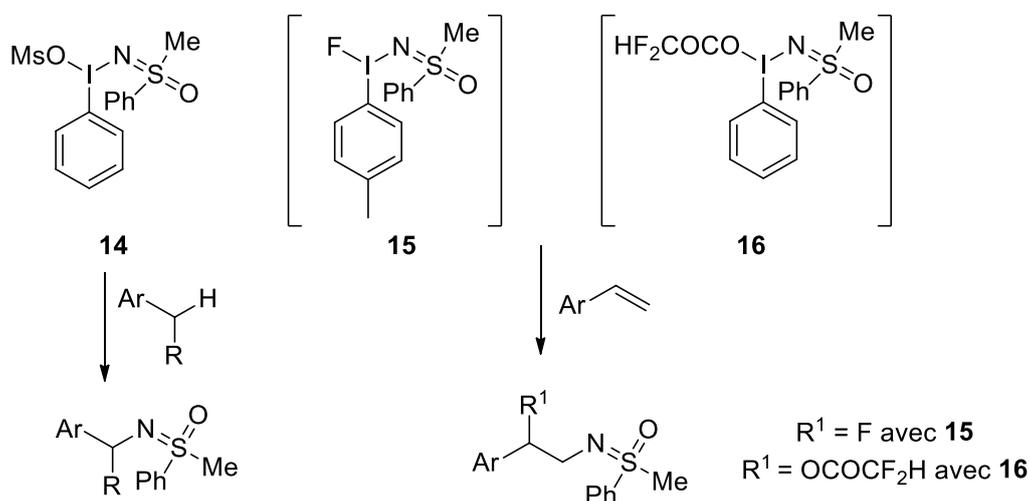


Schéma 11 : Composés iodés hypervalents synthétisés et utilisés par le groupe de Bolm

⁶⁸ G. F. Koser, R. H. Wettach, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4988.

⁶⁹ H. Wang, D. Zhang, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5863.

⁷⁰ C. Wang, Y. Tu, D. Ma, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 14134.

⁷¹ C. Wang, Y. Tu, D. Ma, C. Ait Tarint, C. Bolm, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 6891.

Les iodanes- λ^3 acycliques pour lesquels l'un des ligands axiaux est un motif sulfoximine possèdent ainsi une réactivité proche de celles des hétérocycles à 5 membres. A notre connaissance, il s'agit des seuls exemples combinant la fonction sulfoximine et l'atome d'iode hypervalent. De plus, ils ne font pas partie de la famille des hétérocycles iodés à 5 membres que nous avons ciblé.

1.3.5 Hétérocycles iodés à 5 membres

Presque tous les hétérocycles iodés connus sont des hétérocycles à 5 membres, bien que quelques exemples de cycles à 6 membres aient été reportés dans la littérature.⁷² De tels hétérocycles ne possèdent pas de caractère aromatique, même s'ils sont insaturés, du fait de la plus grande taille de l'atome d'iode en comparaison aux atomes de carbone, d'azote ou d'oxygène, et de la géométrie particulière de la liaison hypervalente. Les composés constitués d'un hétérocycle comprenant un oxygène et un iode sont couramment appelés benziodoxoles, et ceux comprenant un azote et un iode benziodazoles. Les hétérocycles iodo-oxygénés ont reçu plus d'attention que les benziodazoles, notamment car l'identification de ces derniers n'étaient pas toujours fiable : les premiers benziodoxoles ont été synthétisés à la fin du XIXe siècle, tandis que le premier analogue iodo-azoté date de 1965 (Figure 14).⁷³

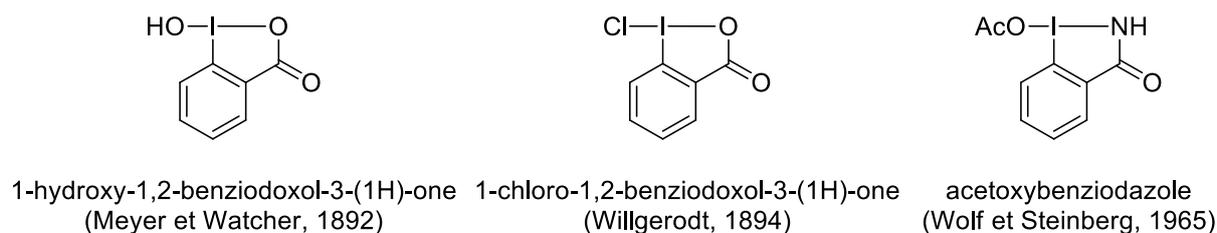


Figure 14 : Exemples de benziodoxoles et benziodazoles

Un intérêt particulier a été porté aux benziodoxoles dans les années 1980, du fait de leur très bonne activité catalytique dans le clivage de phosphates toxiques.⁷⁴ Plus récemment, de nombreux dérivés de ce type ont été synthétisés et utilisés en tant qu'agents de transfert d'atomes, ce qui nous intéressera particulièrement dans cette thèse.⁷⁵ Une des principales caractéristiques de ces composés est leur plus haute stabilité thermique et plus faible réactivité en comparaison de leurs pendants acycliques. Ceci s'explique par la formation du cycle à 5 membres⁷⁶ et par un meilleur recouvrement des paires d'électrons non liants de l'iode avec les orbitales π du cycle aromatique qui lui est lié.⁷⁷ La stabilité de ces espèces a ainsi permis la synthèse de nombreux dérivés dans lesquels on retrouve des liaisons I-Br, I-N₃, I-CN, I-CF₃ et biens d'autres liaisons encore (Figure 15).

⁷² a) J. E. Leffler, L. K. Dyll, P. W. Inward, **1963**, *85*, 6 ; b) R. A. Moss, S. Chatterjee, B. Wilk, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4303 ; c) S. Quideau, G. Lyvinec, M. Marguerit, K. Bathany, A. Ozanne-Beaudenon, T. Buffeteau, D. Cavagnat, A. Chénéde, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4605.

⁷³ V. V. Zhdankin, *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 121.

⁷⁴ R. A. Moss, S. Chatterjee, B. Wilk, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4303.

⁷⁵ J. P. Brand, D. F. González, S. Nicolai, J. Waser, *Chem Commun* **2011**, *47*, 102.

⁷⁶ R. L. Amey, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1779.

⁷⁷ G. F. Koser, In *Halides, Pseudo-Halides and Azides: Vol. 1* (1983); John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, UK, **1983**.

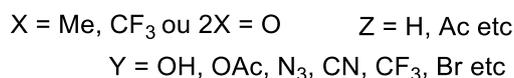
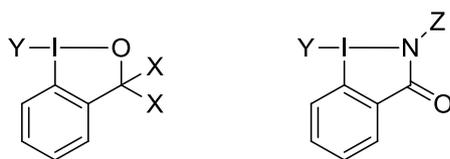


Figure 15 : Structure générale des benziodoxoles et benziodazoles

Généralement, le cycle à 5 membres d'un benziodoxole est fortement déformé, l'iode et les deux ligands électronégatifs formant le 3c-4e étant quasiment alignés. La liaison I-O peut mesurer de 2.11 Å (carboxylates)⁷⁸ à 2.48 Å (dérivés aromatiques),⁷⁹ montrant d'importantes variations du caractère ionique de cette liaison. L'angle C_{Ar}-I-O est proche de 80°, alors qu'une valeur proche de 90° est attendue comme dans la plupart des composés iodanes-λ³ qui possèdent une forme en T. Cette valeur s'explique par la tension induite par le cycle à 5 membres, aussi bien avec les benziodoxoles que les benziodazoles.⁸⁰ Tout ceci rend les hétérocycles iodés à 5 membres uniques en leur genre parmi les dérivés iodés trivalents et explique leur réactivité différente vis-à-vis des dérivés non cycliques souvent utilisés comme oxydants.

En plus des benziodoxoles et benziodazoles, d'autres structures moins usuelles existent (Figure 16) : les benziodazoles fusionnés,⁸¹ les benziodoxazoles,⁸² les benziodoxaboroles,⁸³ les benziodoxathioles,⁸⁴ les benziodathiazoles⁸⁵ et les phosphonates cycliques⁸⁶ notamment.

⁷⁸ J. Zanos Gougoutas, L. Lessinger, *J. Solid State Chem.* **1974**, 9, 155.

⁷⁹ R. J. Batchelor, T. Birchall, J. F. Sawyer, *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 1415.

⁸⁰ a) T. M. Balthazor, D. E. Godar, B. R. Stults, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1447 ; b) V. V. Zhdankin, R. M. Arbit, M. McSherry, B. Mismash, V. G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7408.

⁸¹ V. V. Zhdankin, A. E. Kuposov, J. T. Smart, R. R. Tykwinski, R. McDonald, A. Morales-Izquierdo, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4095.

⁸² E. A. Jeffery, L. J. Andrews, R. M. Keefer, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 617.

⁸³ V. N. Nemykin, A. V. Maskaev, M. R. Geraskina, M. S. Yusubov, V. V. Zhdankin, *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 11263.

⁸⁴ a) G. F. Koser, G. Sun, C. W. Porter, W. J. Youngs, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7310 ; b) A. Y. Kuposov, D. N. Litvinov, V. V. Zhdankin, M. J. Ferguson, R. McDonald, R. R. Tykwinski, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 4791.

⁸⁵ H. Jaffe, J. E. Leffler, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 797.

⁸⁶ T. M. Balthazor, J. A. Miles, B. R. Stults, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4538.

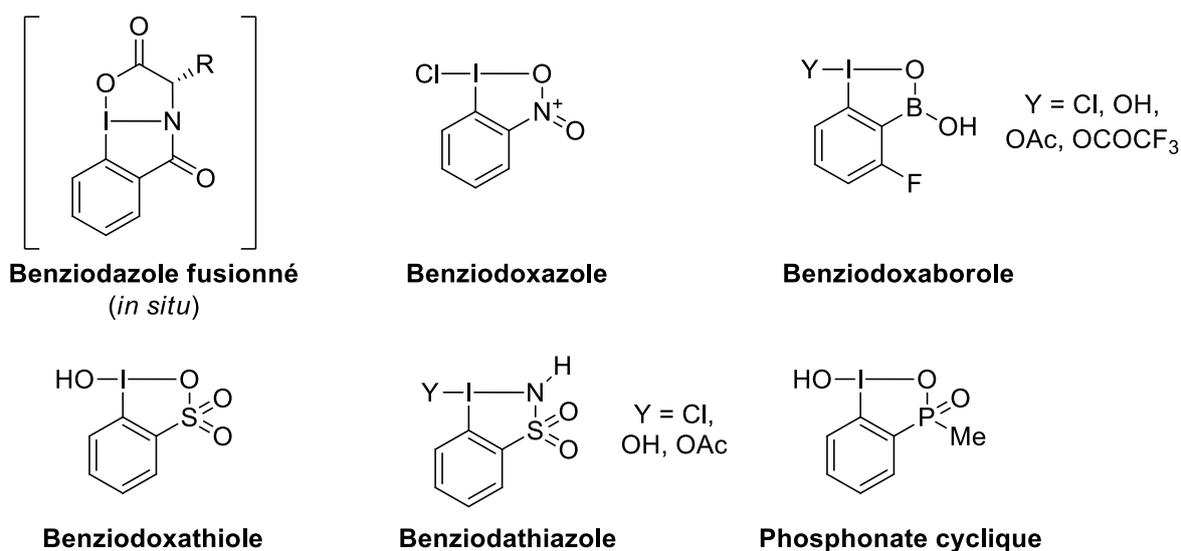


Figure 16 : Autres exemples d'hétérocycles iodés à 5 membres

Parmi ces composés, les benziodathiazoles sont les plus proches de ceux envisagés dans ce projet puisqu'ils contiennent les mêmes atomes agencés de la même façon dans le cycle à 5 membres. Leurs synthèses décrites en 1975 par Jaffe et Leffler ont pour point de départ le 2-iodobenzènesulfonamide **17**, le composé acétylé **18** étant obtenu avec un bon rendement. Le composé chloré **19** ou le composé hydroxylé **20** peuvent ensuite être synthétisés à partir de **18** avec d'excellents rendements (Schéma 12). Depuis, rien n'a été décrit sur ces composés ou sur d'éventuels analogues ni en terme de synthèse, ni en terme d'application.

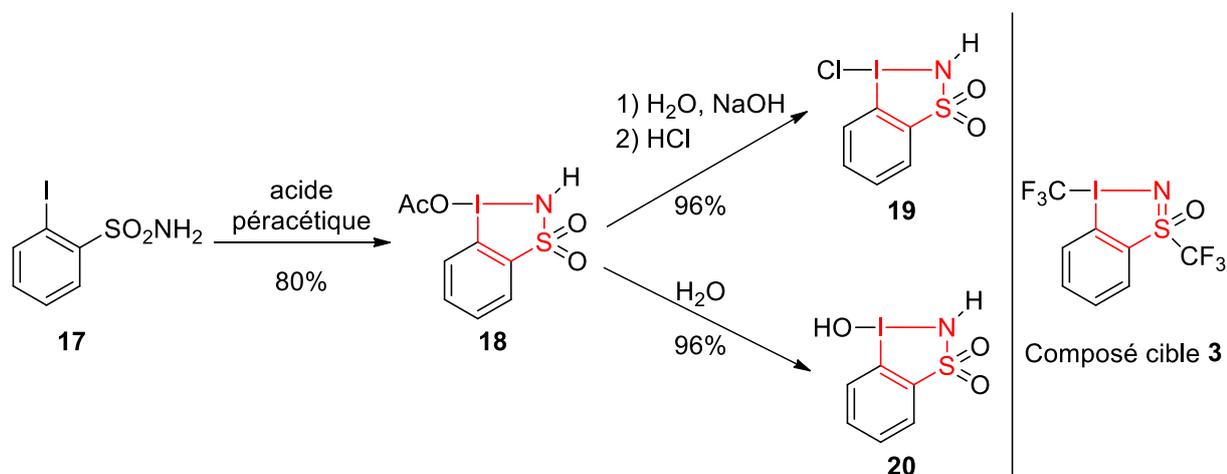


Schéma 12 : Synthèses connues de benziodathiazoles et analogie avec notre composé cible **3**

Les plus connus des hétérocycles iodés à 5 membres sont assurément les réactifs de Togni mentionnés précédemment, et qui font partie de la classe des benziodoxoles. Le réactif de Togni II **2** est directement obtenu par une synthèse monotape en trois temps, avec un bon rendement de 72% (Schéma 13). L'iode hypervalent est formé lors de la chloration de l'acide *ortho*-iodobenzoïque **21** à l'aide d'acide trichloroisocyanurique (TCICA), puis l'intermédiaire acétylé est obtenu par échange de ligand, et enfin le composé trifluorométhylé **2** est formé à nouveau par échange de ligand.

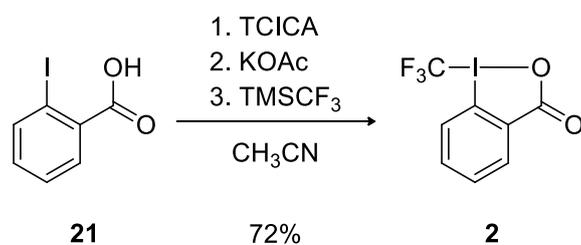


Schéma 13 : Synthèse du réactif de Togni II **2**

Pour le réactif de Togni I **9**, deux étapes supplémentaires sont nécessaires pour la synthèse de l'intermédiaire alcool **22** à partir de l'acide **21**. Une synthèse monotape à partir de cet acide n'est pas directement possible dans ce cas, l'intermédiaire chloré **23** devant d'abord être isolé (Schéma 14).⁸⁷

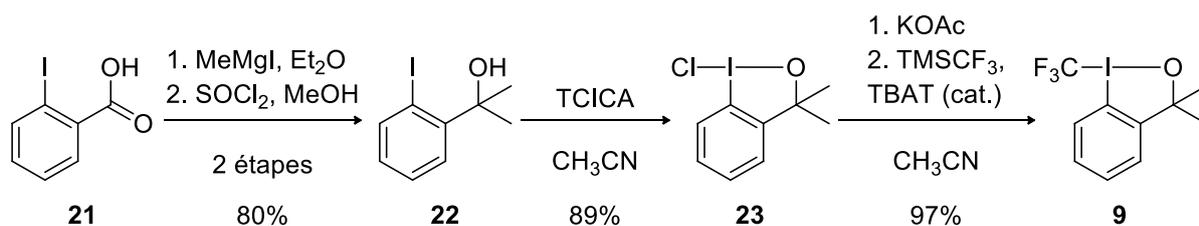


Schéma 14 : Synthèse du réactif de Togni I **9**

Nous nous sommes naturellement inspirés de ces synthèses pour nos travaux. Des détails supplémentaires sur la synthèse et les propriétés de ces réactifs seront donnés dans le premier chapitre de ce manuscrit. Concernant leur utilisation, nous avons vu précédemment qu'ils sont très largement employés pour la trifluorométhylation électrophile et radicalaire d'une grande variété de substrats.

Suite à ces généralités à propos des composés à base d'atome d'iode hypervalent, et notamment des cycles à 5 membres, nous allons faire de même à propos des sulfoximines perfluorées, la seconde famille de composé sur laquelle repose de cette thèse. Celles-ci sont au cœur de nombreux projets de l'équipe, qui en a fait une de ses spécialités depuis de nombreuses années.

⁸⁷ V. Matoušek, E. Pietrasiak, R. Schwenk, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6763.

1.4 Sulfoximines

1.4.1 Généralités

Les sulfoximines sont les analogues monoazotés des sulfones, offrant ainsi une grande diversité de structure et de réactivité à ces dérivés, l'atome d'azote pouvant être lié à un nombre *a priori* illimité de groupements R³ (Figure 17). Le remplacement d'un oxygène par un azote a aussi pour effet de rendre l'atome de soufre central chiral, à conditions que les groupes R¹ et R² soient différents. Ces caractéristiques font des sulfoximines des entités aux propriétés électroniques et configurationnelles modulables, permettant de contrôler leur réactivité.⁸⁸

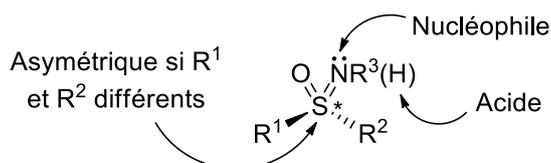


Figure 17 : Structure et propriétés des sulfoximines

1.4.2 Principales utilisations des sulfoximines

La méthionine sulfoximine (MSO)⁸⁹ et la buthionine sulfoximine (BSO),⁹⁰ moins toxique que la MSO,⁹¹ ont été les premières sulfoximines bioactives reportées dans la littérature en tant qu'inhibitrices du glutathion. Leur découverte a permis l'émergence de tels composés en chimie pharmaceutique⁹² ou en agrochimie,⁹³ même si le Sulfoxaflor® est pour l'instant le seul disponible dans le commerce. Il s'agit d'un insecticide très efficace contre les pucerons mis sur le marché par Dow Chemical en 2013.⁹⁴



Figure 18 : Exemples de sulfoximines bioactives

Le motif sulfoximine a également été utilisé au sein de pseudopeptides, l'atome d'azote de la sulfoximine permettant la formation de liaisons dites pseudopeptidiques. La stabilité de ces liaisons

⁸⁸ a) C. R. Johnson, *Acc. Chem. Res.* **1973**, 6, 341 ; b) M. Reggelin, C. Zur, *Synthesis* **2000**, 2000, 1.

⁸⁹ A. J. Cooper, R. A. Stephani, A. Meister, *J. Biol. Chem.* **1976**, 251, 6674.

⁹⁰ a) R. D. White, R. Norton, J. S. Bus, *Toxicol. Lett.* **1984**, 23, 25 ; b) A. Ongaro, A. Pellati, M. De Mattei, F. De Terlizzi, C. R. Rossi, L. G. Campana, *Anticancer. Drugs* **2015**, 26, 284.

⁹¹ H. H. Bailey, *Chem. Biol. Interact.* **1998**, 111, 239.

⁹² a) U. Lücking, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9399 ; b) J. A. Sirvent, U. Lücking, *ChemMedChem* **2017**, 12, 487 ; c) M. Frings, C. Bolm, A. Blum, C. Gnamm, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 126, 225 ; d) C. M. M. Hendriks, J. Hartkamp, S. Wiezorek, A.-D. Steinkamp, G. Rossetti, B. Lüscher, C. Bolm, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 2659.

⁹³ a) Y. Zhu, R. B. Rogers, J. X. Huang, *U. S. Pat. Appl. Publ.* **2005**, 0228027 A1 ; b) A. Jeanguenat, *Pest Manag. Sci.* **2013**, 69, 7.

⁹⁴ a) J. M. Babcock, C. B. Gerwick, J. X. Huang, M. R. Loso, G. Nakamura, S. P. Nolting, R. B. Rogers, T. C. Sparks, J. Thomas, G. B. Watson, Y. Zhu, *Pest Manag. Sci.* **2011**, 67, 328 ; b) Y. Zhu, M. R. Loso, Gerald. B. Watson, T. C. Sparks, R. B. Rogers, J. X. Huang, B. C. Gerwick, J. M. Babcock, D. Kelley, V. B. Hegde, B. M. Nugent, J. M. Renga, I. Denholm, K. Gorman, G. J. DeBoer, J. Hasler, T. Meade, J. D. Thomas, *J. Agric. Food Chem.* **2011**, 59, 2950 ; c) G. B. Watson, M. R. Loso, J. M. Babcock, J. M. Hasler, T. J. Letherer, C. D. Young, Y. Zhu, J. E. Casida, T. C. Sparks, *Insect Biochem. Mol. Biol.* **2011**, 41, 432.

envers une enzyme, la protéinase K, a ainsi été testée, et seule la liaison impliquant une sulfoximine (liaison a) a été clivée (Figure 19).⁹⁵

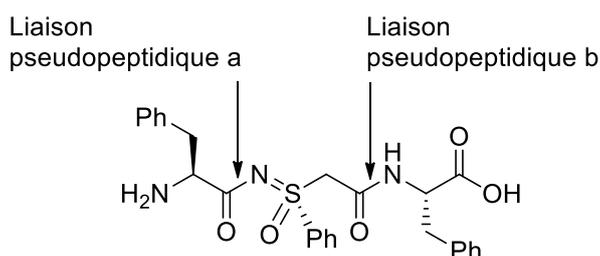


Figure 19 : pseudo-peptide contenant un motif sulfoximine

La chiralité des sulfoximines a également incité leur utilisation en synthèse asymétrique,⁹⁶ celles-ci possédant notamment un très bon site de coordination, l'atome d'azote, et peuvent même ainsi être utilisées comme organocatalyseurs.⁹⁷ Au cours de cette thèse, une attention particulière sera portée aux sulfoximines perfluorées, qui constituent un des axes de recherche principal de notre équipe.

1.4.3 Sulfoximines perfluorées

1.4.3.1 Généralités et utilisations

Les sulfoximines perfluorées forment une famille de molécules aux propriétés particulières.⁹⁸ L'incorporation d'atome(s) de fluor(s) sur l'atome de soufre permet par exemple d'exalter les effets électroniques du motif sulfoximine et d'accéder ainsi à des composés dits super-électroattracteurs⁹⁹ ; ceci a été exploité en chimie des matériaux pour la synthèse de cristaux liquides¹⁰⁰ ou plus récemment par notre équipe pour la synthèse de chromophores¹⁰¹ (Figure 20).

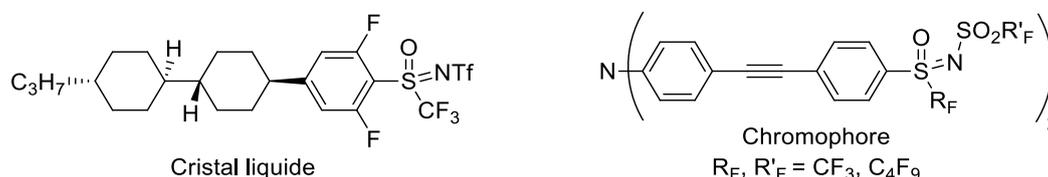


Figure 20 : Sulfoximines fluorées en tant que cristal liquide ou chromophore

Les sulfoximines fluorées possèdent elles aussi quelques applications biologiques et peuvent s'avérer beaucoup plus efficaces que leurs analogues non fluorés dans certains cas. En effet, les sulfoximines présentées ci-dessous sont des perturbateurs de la GKRP (*glucokinase regulatory protein*) et possèdent ainsi des propriétés anti-diabétiques ; la sulfoximine trifluorométhylée **24** permet

⁹⁵ C. Bolm, D. Müller, C. Dalhoff, C. P. R. Hackenberger, E. Weinhold, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3207.

⁹⁶ L. R. Reddy, H.-J. Gais, C.-W. Woo, G. Raabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10427.

⁹⁷ a) V. Spohr, J. P. Kaiser, M. Reggelin, *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, 17, 500 ; b) J. Sedelmeier, T. Hammerer, C. Bolm, *Org. Lett.* **2008**, 10, 917.

⁹⁸ a) X. Shen, J. Hu, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 4437 ; b) V. Bizet, R. Kowalczyk, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 2426 ; c) A.-L. Barthelemy, E. Magnier, *Comptes Rendus Chim.* **2018**, 21, 711.

⁹⁹ a) V. N. Boiko, N. V. Kirii, L. M. Yagupolskii, *J. Fluor. Chem.* **1994**, 67, 119 ; b) F. Terrier, E. Magnier, E. Kizilian, C. Wakselman, E. Buncel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5563.

¹⁰⁰ P. Kirsch, M. Lenges, D. Kühne, K.-P. Wanczek, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005, 797.

¹⁰¹ C. Rouxel, C. Le Droumaguet, Y. Macé, S. Clift, O. Mongin, E. Magnier, M. Blanchard-Desce, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 12487.

d'inhiber la moitié de l'effet biologique maximal de la GKRK avec une concentration environ sept fois moins grande que son analogue non fluoré **25** (Figure 21).¹⁰²

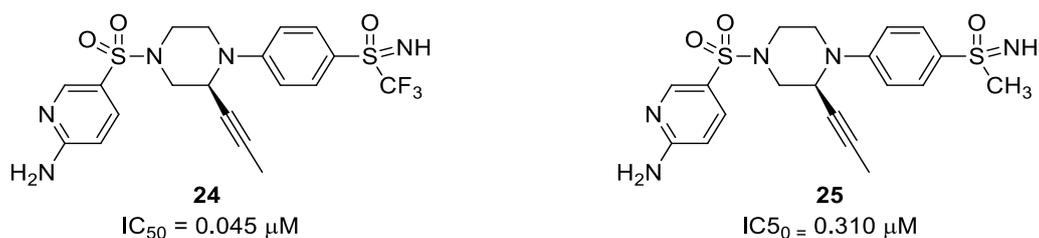


Figure 21 : Sulfoximines perfluorées bioactives

Notre groupe a récemment utilisé des sulfoximines perfluorées comme ligands dans des réactions de Diels-Alder ou de type Mukaiyama, plus précisément des bis-sulfoximines et des sulfoximines-thiourées.¹⁰³ Ainsi, les sulfoximines perfluorées peuvent elles aussi être utilisées en tant que catalyseurs dans des transformations variées, comme leurs analogues non fluorées.

Enfin, les sulfoximines perfluorées sont largement utilisées comme réactifs de perfluoroalkylation, ce qui a été détaillé précédemment. Nous avons expliqué à cette occasion que les sulfoximines perfluorées étaient principalement employées comme agents électrophiles, mais il convient de mentionner que les processus radicalaires avec de tels sulfoximines sont de plus en plus courant grâce au développement de la catalyse photorédox.¹⁰⁴

1.4.3.2 Synthèse de sulfoximines perfluorées

Le schéma ci-dessous permet de visualiser les différentes voies d'accès possibles pour la synthèse de sulfoximines à partir des sulfures correspondants (Schéma 15) comme l'a présenté le groupe de Bolm dans une revue de 2015.¹⁰⁵ Celles-ci impliquent une étape d'imination et une étape d'oxydation, peu importe l'ordre, l'une et l'autre possibilité constituant les 2 voies d'accès A et B. Les méthodologies historiques reposent sur l'imination de sulfoxydes qui apparaît sur la voie B et qui va être présentée dans un premier temps. Il existe également une voie monotope à partir des sulfures pour laquelle les deux transformations (imination et oxydation) sont simultanées, ce qui sera présenté dans un second temps.

¹⁰² N. Nishimura, M. H. Norman, L. Liu, K. C. Yang, K. S. Ashton, M. D. Bartberger, S. Chmait, J. Chen, R. Cupples, C. Fotsch, J. Helmering, S. R. Jordan, R. K. Kunz, L. D. Pennington, S. F. Poon, A. Siegmund, G. Sivits, D. J. Lloyd, C. Hale, D. J. St. Jean, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3094.

¹⁰³ T.-N. Le, P. Diter, B. Pégot, C. Bournaud, M. Toffano, R. Guillot, G. Vo-Thanh, Y. Yagupolskii, E. Magnier, *J. Fluorine Chem.* **2015**, *179*, 179.

¹⁰⁴ Y. Arai, R. Tomita, G. Ando, T. Koike, M. Akita, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1262.

¹⁰⁵ Pour une revue voir : V. Bizet, C. M. M. Hendriks, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3378.

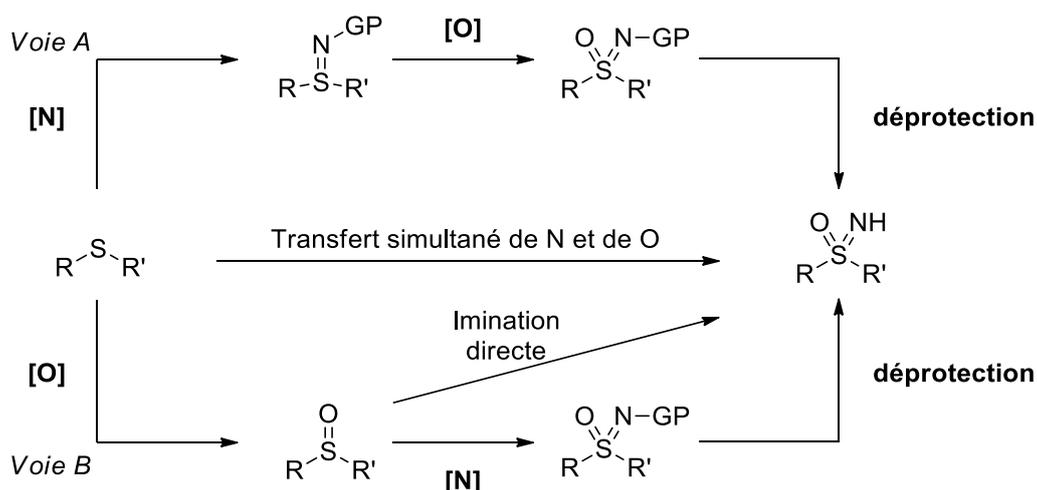


Schéma 15 : Voies d'accès à des sulfoximines libres

Quelques méthodes de synthèse de sulfoximines perfluorées ont été rapportées dans la littérature, même si elles sont en nombre réduit en comparaison aux synthèses de sulfoximines non fluorées. Ceci est notamment lié aux modifications des propriétés électroniques de l'atome de soufre d'un précurseur sulfure ou sulfoxyde lorsqu'un ou plusieurs atome(s) de fluor lui est (sont) ajouté(s). Ces derniers sont naturellement restés les précurseurs des sulfoximines en série fluorée, mais des méthodologies spécifiques sont donc nécessaires. De ce fait, les sulfoximines perfluorées sont généralement obtenues de deux manières :

- Soit à partir de sulfoxydes, avec des méthodologies historiques qui se sont améliorées au cours du temps, et très pratiques si les sulfoxydes en question sont commerciaux.
- Soit à partir de sulfures, plus facilement disponibles ou synthétisables (ils sont souvent les précurseurs des sulfoxydes dont il est question au point précédent).

Shreeve et son groupe ont été les premiers à décrire la synthèse de sulfoximines perfluorées en 1972 par imination de bis(perfluoroalkyl)sulfoxydes en présence d'ammoniac (Schéma 16).¹⁰⁶ Des bons voire très bons rendements ont été obtenus, mais cette méthodologie est limitée puisque seuls des bis(perfluoroalkyl)sulfoxydes sont compatibles, des chaînes alkyles ou des cycles aromatiques ne pouvant être incorporées sur le motif sulfoximine.

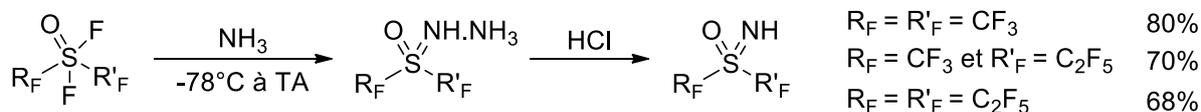


Schéma 16 : Synthèse de sulfoximines bis(perfluorées)

Quelques années plus tard, Yagupol'skii a décrit la première synthèse de sulfoximines trifluorométhylées aromatiques *via* l'imination d'un sulfoxyde, aromatique cette fois.¹⁰⁷ Cette réaction

¹⁰⁶ D. T. Sauer, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 238.

¹⁰⁷ a) N. V. Kondratenko, O. A. Radchenko, L. M. Yagupol'Skii, *Zh Org Khim* **1984**, *20*, 2250 ; b) *Chem. Informationsdienst* **1985**, *16*.

est effectuée dans l'oléum en présence d'azoture de sodium et permet l'obtention de la sulfoximine désirée avec un très bon rendement (Schéma 17).

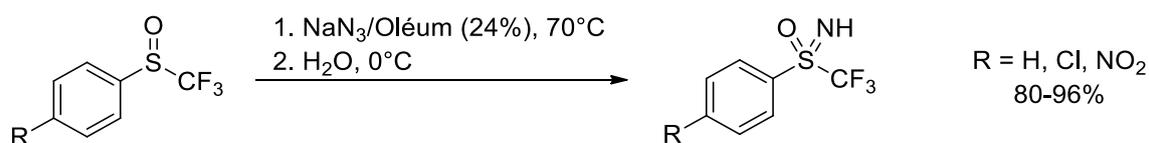


Schéma 17 : Synthèse de sulfoximines aromatiques trifluorométhylées

Toutefois, cette procédure n'est envisageable qu'avec des sulfoximines aromatiques. Par la suite, de plus amples investigations ont déterminé le rôle essentiel de l'oléum dans cette réaction, qui ne fonctionne pas avec d'autres acides. En revanche, notre groupe a montré que la dilution du milieu réactionnel dans un solvant comme le dichlorométhane ou le chloroforme permet d'accéder à des sulfoximines aliphatiques en utilisant les mêmes réactifs à plus basse température (Schéma 18).¹⁰⁸ Ces travaux ont par la suite inspiré ceux de Prakash qui a adapté cette procédure pour la synthèse de sulfoximines difluorométhylées.¹⁰⁹

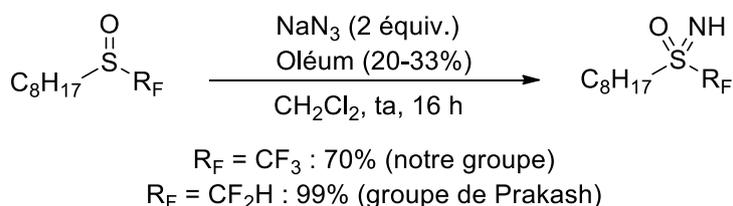


Schéma 18 : Synthèse de sulfoximines perfluorées aliphatiques

L'utilisation d'oléum limite la variété des sulfoximines obtenues, le milieu réactionnel étant alors très acide et compatible avec peu de groupes fonctionnels. De plus, ces conditions amènent des problèmes évidents de sécurité et un développement à grande échelle semble impossible, malgré l'obtention de très bons rendements.

Pour terminer quant à l'imination de sulfoxydes, le groupe de Hu a décrit la synthèse d'une sulfoximine difluorométhylée **27** à partir du sulfoxyde **26** correspondant grâce à une catalyse au cuivre.¹¹⁰ L'utilisation d'une source azotée sous forme d'iode hypervalent est nécessaire dans ce cas et un bon rendement de 60% est obtenu (Schéma 19).

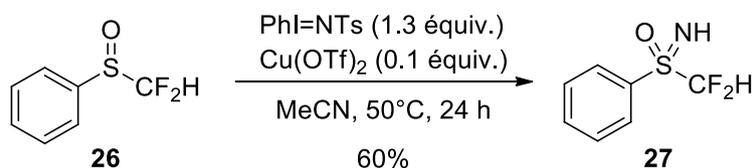


Schéma 19 : Synthèse cupro-catalysée de sulfoximines perfluorées aromatiques

¹⁰⁸ E. Magnier, C. Wakselman, *Synthesis* **2003**, 4, 565.

¹⁰⁹ G. K. S. Prakash, Z. Zhang, F. Wang, C. Ni, G. A. Olah, *J. Fluorine Chem.* **2011**, 132, 792.

¹¹⁰ W. Zhang, F. Wang, J. Hu, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2109.

En 2011, Bolm a proposé une synthèse de sulfoximines trifluorométhylées en trois étapes à partir des sulfoxydes chlorés correspondants.¹¹¹ Ces derniers sont transformés en sulfoximines par une imination, puis l'atome de chlore est substitué par un atome de fluor qui est ensuite lui-même substitué par un groupe trifluorométhyle grâce au réactif de Ruppert-Prakash (Schéma 20). Cette procédure permet notamment de synthétiser diverses sulfoximines tosylées (R = Ts), nosylées (R = Ns), benzoylées (R' = Bz) ou *tert*-butoxycarbonylées (R' = boc) avec une adaptation des conditions réactionnelles.

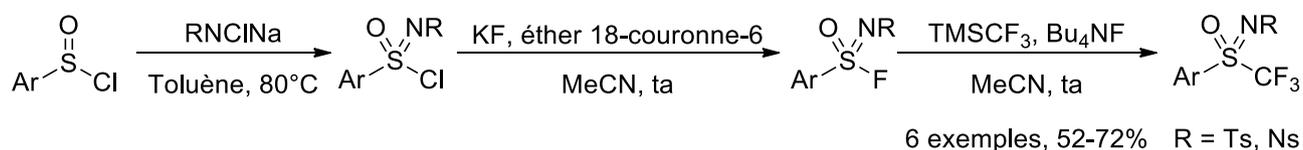


Schéma 20 : Synthèse multi-étapes de sulfoximines trifluorométhylées

De bons rendements sont obtenus, mais seules des sulfoximines à la fois trifluorométhylées et aromatiques peuvent être préparées de cette manière. C'est pourquoi d'autres méthodologies plus générales sont nécessaires pour la synthèse de sulfoximines perfluorées variées. C'est un défi qu'a essayé de relever notre équipe, qui a reporté la synthèse de sulfoximines perfluorées en 3 étapes à partir du sulfoxyde correspondant (Schéma 21).¹¹²

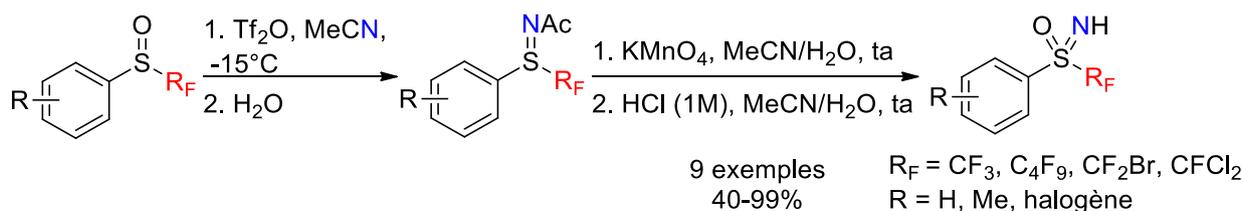


Schéma 21 : Synthèse générale de sulfoximines perfluorées aromatiques

La première étape permet la formation de la sulfilimine acétylée grâce à l'activation du sulfoxyde par l'anhydride triflique (Tf₂O). La formation d'un acétal intermédiaire stable à une température de -15°C conduit ensuite à la sulfilimine intermédiaire après hydrolyse. Les sulfoxydes portant les chaînes CH₂F et CF₂H ne peuvent pas subir cette transformation, mais diverses chaînes perfluorées sont tout de même compatibles (R_F = CF₃, C₄F₉, CF₂Br).^{112, 113} Divers nitriles et divers cycles aromatiques sont également compatibles avec cette méthode. Les sulfilimines formées sont ensuite oxydées en présence de permanganate de potassium, transformation pour laquelle une grande variété de substrats est également tolérée.^{36, 112, 113b} Enfin, les sulfoximines libres désirées sont obtenues avec de très bons rendements par hydrolyse acide des sulfoximines acétylées (une déprotection *via* une hydrolyse basique étant également possible). Le principal avantage de cette méthodologie est qu'aucune purification n'est nécessaire entre les différentes étapes, et qu'une simple filtration sur silice permet de récupérer la sulfoximine synthétisée avec une très bonne pureté.

¹¹¹ R. Kowalczyk, A. J. F. Edmunds, R. G. Hall, C. Bolm, *Org. Lett.* **2011**, 13, 768.

¹¹² Y. Macé, C. Urban, C. Pradet, J. Marrot, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3150.

¹¹³ a) C. Urban, Y. Macé, F. Cadoret, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2805 ; b) B. Pégot, C. Urban, P. Diter, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7800.

Cette méthodologie générale présente un très grand avantage puisqu'elle peut être effectuée à l'échelle de plusieurs grammes en toute sécurité, comme l'a récemment montré notre groupe.¹¹⁴ En plus d'optimiser les conditions pour l'obtention de grandes quantités de sulfoxymines aromatiques trifluorométhylées, la stabilité de tous les milieux réactionnels et produits intermédiaires et finaux formés ont été vérifiés par analyses DSC (calorimétrie différentielle à balayage). Ces conditions sont toujours compatibles avec le déroulement d'une synthèse en trois étapes sans purification intermédiaire et d'excellents rendements sont obtenus (Schéma 22). La formation à grande échelle du sulfoxyde initial **28** a également été discutée lors de cette étude par notre groupe.¹¹⁵ Celui-ci est préparé à partir du benzène en présence de trifluorométhanesulfinate (triflinate) de sodium $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ et d'acide triflique, sans solvant.

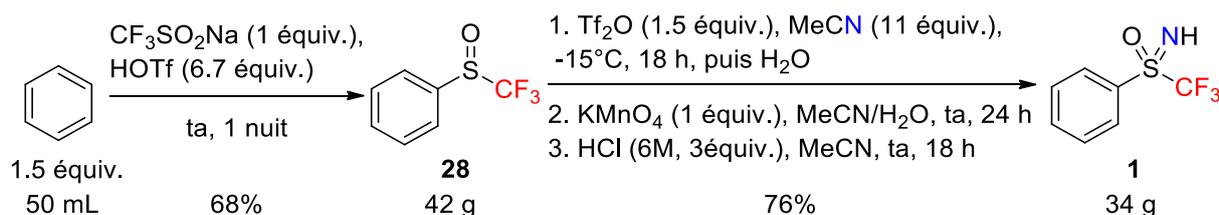


Schéma 22 : Synthèse de sulfoxyimine perfluorée à grande échelle

Grace à cette montée en échelle, la synthèse de sulfoxymines aromatiques trifluorométhylées est possible en quatre étapes à partir du benzène et du triflinate de sodium $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ avec un rendement global de 52% dans le cas de la sulfoxyimine **1**. Cette méthodologie a été celle utilisée pendant ma thèse et a donc permis d'obtenir de grandes quantités de ce substrat de départ clé.

En 2016, Luisi et Bull ont décrit l'imination de sulfoxydes non fluorés à l'aide d'un sel d'ammonium commercial, le carbamate d'ammonium, et d'un oxydant à base d'iode hypervalent, le PIDA.¹¹⁶ Mais lors des améliorations de leur méthodologie, ils ont montré qu'une synthèse monotope à partir de sulfures était possible avec les mêmes réactifs, qui sont les sources d'azote et d'oxygène nécessaires pour la réussite de la transformation chimique (Schéma 23).¹¹⁷ La source d'azote active lors de cette transformation est en réalité l'ammoniac NH_3 , formée *in situ* à partir du carbamate d'ammonium, et ce d'autant plus vite que de l'acide acétique se forme dans le milieu lors de la décomposition du PIDA. Des sulfoxymines libres non fluorées, néanmoins très variées (aromatiques, aliphatiques, halogénées, hétérocycliques...), ont ainsi été obtenues avec d'excellents rendements.

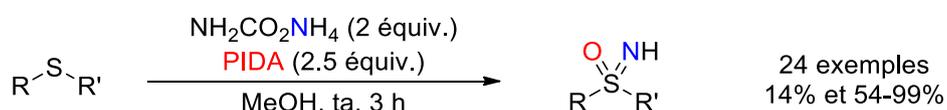


Schéma 23 : Synthèse monotope de sulfoxymines libres non fluorées à partir de sulfures

¹¹⁴ A.-L. Barthelemy, V. Certal, G. Dagousset, E. Anselmi, L. Bertin, L. Fabien, B. Salgues, P. Courtes, C. Poma, Y. El-Ahmad, E. Magnier, *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *24*, 704.

¹¹⁵ C. Wakselman, M. Tordeux, C. Freslon, L. Saint-Jalmes, *Synlett* **2001**, *4*, 550.

¹¹⁶ M. Zenzola, R. Doran, L. Degennaro, R. Luisi, J. A. Bull, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7203.

¹¹⁷ A. Tota, M. Zenzola, S. J. Chawner, S. St John-Campbell, C. Carlucci, G. Romanazzi, L. Degennaro, J. A. Bull, R. Luisi, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 348.

La même année, le groupe de Reboul a développé la même méthodologie, permettant d'ajouter quelques exemples au champ d'application de la réaction, et surtout de proposer un mécanisme basé sur une étude approfondie.¹¹⁸ De plus, le groupe de Luisi a pu adapter sa méthodologie pour effectuer cette synthèse monotope en flux continu, à partir de sulfures et aussi à partir de sulfoxydes.¹¹⁹ Cela permet d'utiliser le PIDA en quantité stœchiométrique, au lieu de 2,5 équivalents dans les conditions précédentes, et cela permet également d'employer une solution aqueuse d'ammoniaque comme source d'azote si on le souhaite. En outre, le protocole d'imination initialement décrit en 2016 a contribué à l'émergence de quelques travaux analogues en parallèle ou peu de temps après.¹²⁰ L'ensemble de ces travaux constituent les premières synthèses monotopes de sulfoximines à partir des sulfures correspondants, ce qui nous amène à la deuxième voie de synthèse de sulfoximines perfluorées couramment employée.

Une seule sulfoximine perfluorée a pu être synthétisée avec le protocole proposé par Luisi et Bull, la sulfoximine *S*-trifluorométhylée **30**, avec un rendement très faible de 9% à partir du sulfoxyde **29** correspondant (Schéma 24).¹¹⁶ Un groupe trifluorométhyle électroattracteur semble rendre le sulfoxyde trop peu nucléophile pour obtenir des résultats probants, bien qu'aucun essai avec des sulfoxydes monofluorométhylées ou difluorométhylées n'aient été effectués pour étayer cette hypothèse.

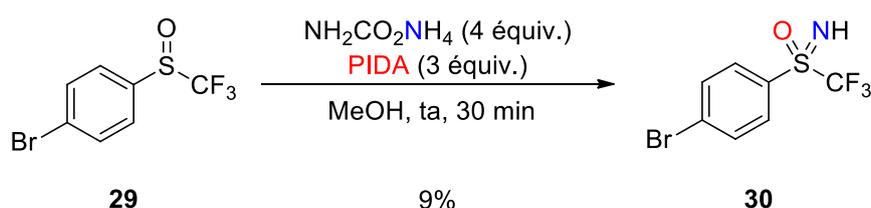


Schéma 24 : Synthèse directe d'une sulfoximine fluorée dans les conditions de Bull et Luisi

Ainsi, notre groupe en étroite collaboration avec le Dr Vincent Reboul et son équipe, a travaillé à l'adaptation des conditions réactionnelles pour la formation de sulfoximines perfluorées.¹²¹ Une optimisation basée sur la réactivité du trifluorométhyl phénylesulfure **31** et principalement concentrée sur la recherche d'un solvant permettant d'augmenter l'électrophilie du PIDA a été menée. Le 2,2,2-trifluoroéthanol (TFE) exacerbe suffisamment la réactivité du PIDA et a conduit à l'obtention de la sulfoximine trifluorométhylée **1** avec un très bon rendement de 83% (Schéma 25, a). Un temps de réaction allongé avec ajout de PIDA et d'ammonium carbamate après 3h permet d'atteindre une conversion complète du sulfure en sulfoximine. Une hydrolyse acide du milieu est ensuite nécessaire pour obtenir la sulfoximine libre **1** exclusivement puisque cette dernière est obtenue en mélange avec la sulfoximine protégée *N*-acétylée **32**. De nombreuses sulfoximines perfluorées ont ainsi pu être

¹¹⁸ J.-F. Lohier, T. Glachet, H. Marzag, A.-C. Gaumont, V. Reboul, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 2064.

¹¹⁹ L. Degennaro, A. Tota, S. De Angelis, M. Andresini, C. Cardellichio, M. A. Capozzi, G. Romanazzi, R. Luisi, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 6486.

¹²⁰ a) Y. Xie, B. Zhou, S. Zhou, S. Zhou, W. Wei, J. Liu, Y. Zhan, D. Cheng, M. Chen, Y. Li, B. Wang, X. Xue, Z. Li, *ChemistrySelect* **2017**, 2, 1620 ; b) B. Verbelen, E. Siemes, A. Ehnbohm, C. Räuber, K. Rissanen, D. Wöll, C. Bolm, *Org. Lett.* **2019**, 21, 4293.

¹²¹ S. Chaabouni, J. Lohier, A. Barthelemy, T. Glachet, E. Anselmi, G. Dagousset, P. Diter, B. Pégot, E. Magnier, V. Reboul, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 17006.

isolées après cette optimisation, les composés benzylques ne devant simplement pas être exposé à un milieu acide (Schéma 25, b).

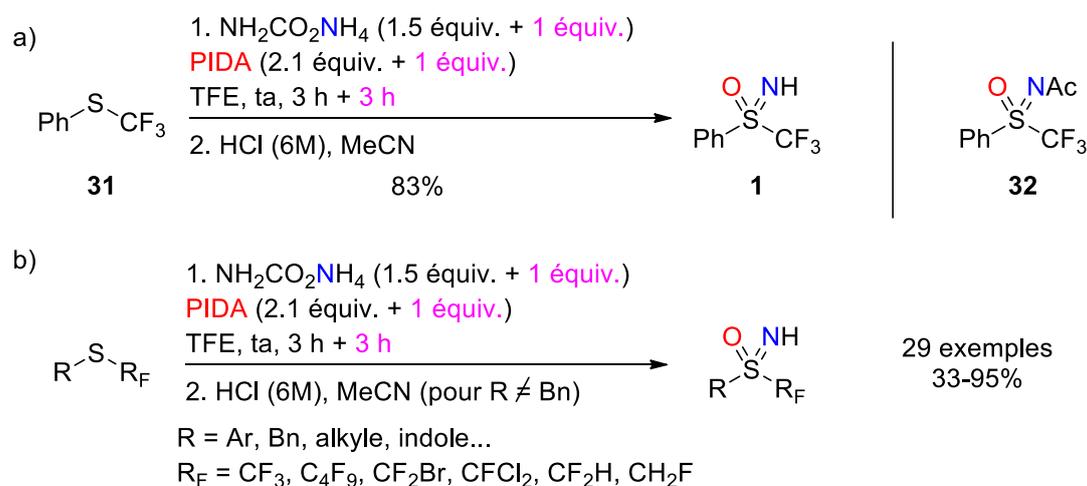


Schéma 25 : Synthèse monotope du (S-(trifluorométhyl)sulfonyl)benzène

Ces conditions réactionnelles sont très intéressantes car compatibles avec l'obtention de sulfoximines alkylées ($\text{R} = \text{alkyle}$) dans des conditions douces. En outre, de nombreux groupes fluorés sont tolérés, mais les meilleurs rendements pour les sulfoximines portant les chaînes CF_2H et CH_2F sont obtenus avec le méthanol comme solvant, montrant un comportement plus proche de celui des chaînes non fluorés pour ces deux groupes. La principale limitation de cette méthodologie réside dans la montée en échelle qui suppose un contrôle de l'atmosphère d'ammoniaque peu aisée sur de gros volumes. Quelques grammes de produit peuvent tout de même être obtenus, ce qui est déjà satisfaisant et adapté à nos besoins pour la suite.

En conclusion, nous disposons de plusieurs méthodes de synthèse de sulfoximines perfluorées, dont deux qui ont été principalement utilisées au cours de cette thèse. La première permet l'obtention de la sulfoximine libre **1** à partir du sulfoxyde **28** sur plusieurs dizaines de grammes, mais ne permet pas la synthèse de sulfoximines portant les chaînes CF_2H , CH_2F ou CH_3 qui nous ont aussi été utiles (Schéma 26, a). La deuxième méthodologie permet de s'affranchir de cette limitation et s'avère donc complémentaire de la première, les sulfoximines libres désirées pouvant être obtenues à partir des sulfures correspondants (Schéma 26, b).

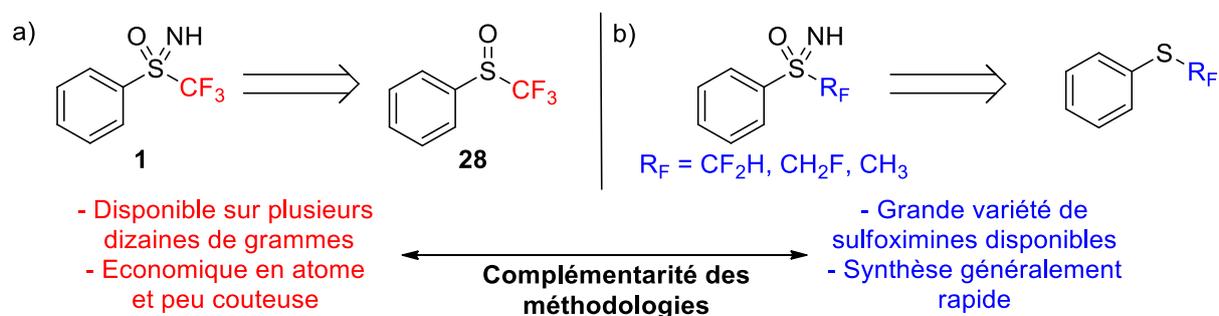


Schéma 26 : Bilan rétrosynthétique pour l'obtention de sulfoximines perfluorées

1.4.3.2 Fonctionnalisation via des réactions d'*ortho*-lithiation

Ce paragraphe est l'occasion de mettre l'accent sur quelques fonctionnalisations des sulfoximines perfluorées qui nous seront utiles, liées aux propriétés que nous avons décrites précédemment (azote nucléophile, chiralité du soufre...). Particulièrement, les sulfoximines perfluorées aromatiques qui vont principalement nous intéresser possèdent de nombreuses possibilités de fonctionnalisation grâce à leur cycle aromatique et leur atome d'azote (Figure 22). Le choix de la chaîne R_F et le substituant présent sur l'azote sont alors déterminants pour la réactivité des sulfoximines, ce qui amène notamment à différencier les sulfoximines NH libres ($R = H$) de toutes les autres ($R \neq H$).

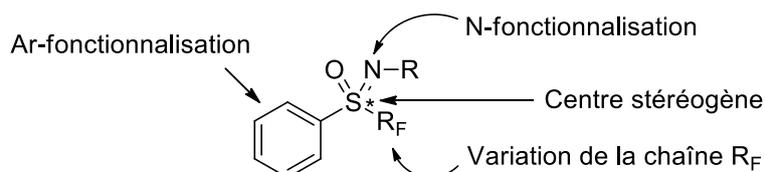


Figure 22 : Variations structurales possibles d'une sulfoximine perfluorée

Notre groupe a récemment mis au point la fonctionnalisation du noyau aromatique des sulfoximines trifluorométhylées sur lesquelles l'atome de soufre est directement lié à un cycle aromatique. La sulfoximine libre NH est dans ce cas un très bon groupe *ortho*-directeur de métallation et permet l'introduction d'électrophiles variés sur le cycle aromatique.¹²² Le traitement de la sulfoximine **1** par au moins 3 équivalents de *n*-BuLi induit la formation d'un intermédiaire *ortho*-lithié relativement stable dans le milieu réactionnel et c'est cet intermédiaire qui est ensuite piégé par l'électrophile désiré (Schéma 27). L'incorporation de divers halogènes ou hétéroatomes sur le cycle aromatique de la sulfoximine **1** a alors été possible avec des rendements allant jusqu'à 95%.

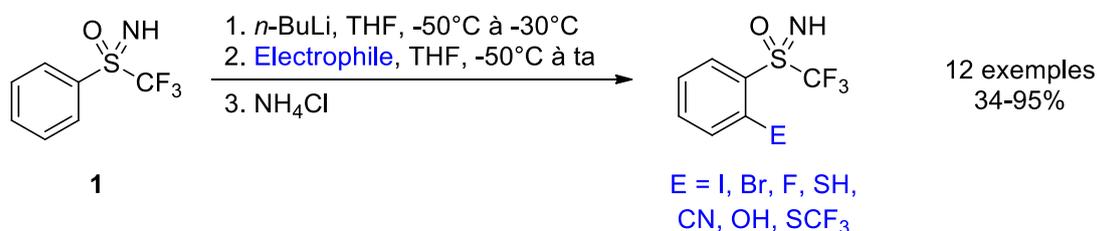


Schéma 27 : *Ortho*-fonctionnalisation des sulfoximines aromatiques libres

Lorsque l'électrophile choisi dans la réaction d'*ortho*-lithiation de la sulfoximine **1** est le diiode I₂, le produit **4** est obtenu avec un très bon rendement (Schéma 28). Cette transformation est réalisable à l'échelle d'une dizaine de grammes, ce qui la rend même plus efficace en raison de la sensibilité des intermédiaires lithiés qui sont maintenues à très basse température avant l'ajout de l'électrophile. Ces intermédiaires peuvent effectivement être détruits en présence de la moindre trace d'une quelconque source électrophile (H₂O, CO₂ ...). De ce fait, la synthèse est effectuée sous atmosphère inerte et un large excès de base et d'électrophile sont utilisés.

¹²² T.-N. Le, P. Diter, B. Pégot, C. Bournaud, M. Toffano, R. Guillot, G. Vo-Thanh, E. Magnier, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5102.

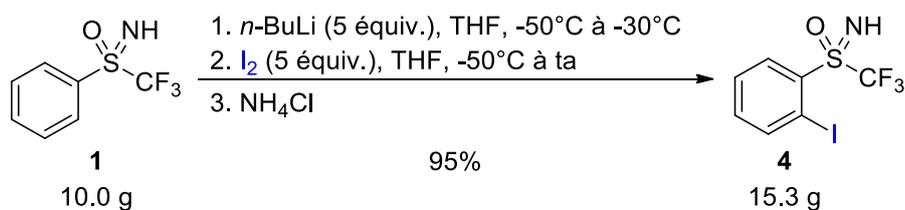


Schéma 28 : *Ortho*-iodation de la sulfoximine **1**

Le diiode est une très bonne source électrophile puisqu'aucune réaction parasite n'est observée, comme cela peut être le cas avec d'autres sources, notamment le soufre dont nous étudierons le cas plus tard (voir chapitre 4). Nous avons ainsi accès à des quantités importantes de sulfoximine *ortho*-iodée **4** qui peut être considérée comme un analogue de l'acide 2-iodobenzoïque, où le motif acide est remplacé par un motif sulfoximine. C'est à partir de ce précurseur que nous allons démarrer notre méthodologie de synthèse pour la formation de la structure combinant l'atome d'iode hypervalent et le groupement sulfoximine.

Cette *ortho*-fonctionnalisation par un atome d'iode a permis d'envisager de nouvelles fonctionnalisations, notamment des réactions de couplage pallado-catalysées (que nous verrons plus tard dans le manuscrit). Par ailleurs, le choix d'un électrophile adapté a donné la possibilité de réaliser simultanément le piégeage de l'électrophile et une réaction de cyclisation par *N*-fonctionnalisation de la sulfoximine (Schéma 29). Les produits **33** et **34** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 77% et 56% en utilisant les composés aromatiques PhNCS et C₆F₆ comme électrophiles. Un traitement basique est nécessaire dans le deuxième cas pour obtenir une cyclisation complète, et la modification des conditions d'hydrolyse lorsque le DMF est utilisé comme électrophile conduit même à différents produits. La diméthylamino-sulfoximine **35** est ainsi obtenue après une neutralisation du milieu basique avec de l'eau, tandis que le composé hydroxyle **36** est isolé après une hydrolyse acide. Les produits **35** et **36** ont été isolés sous forme de mélange de diastéréoisomères avec d'excellents rendements, l'*ortho*-lithiation accompagnée d'une *N*-alkylation concomitante conduisant ainsi à des produits polycycliques originaux.

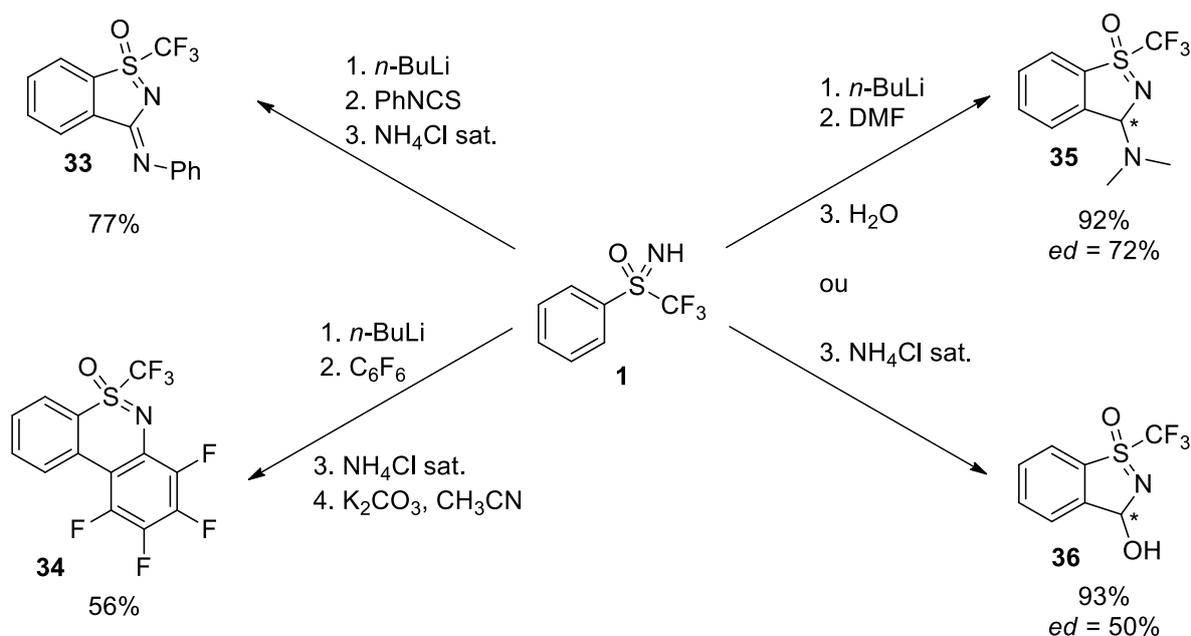


Schéma 29 : Synthèses de sulfoximines cycliques via le piégeage d'un électrophile

Parmi ces sulfoximines hétérocycliques obtenus, certaines sont des analogues de benzoisothiazoles (Figure 23), famille de molécules particulièrement étudiée pour ses propriétés bioactives. Le motif 1,2-benzoisothiazole est ainsi présent dans des anxiolytiques ou dans des molécules inhibitrices de HLE (Elastase de Leucocyte Humaine).¹²³ De nombreuses synthèses d'analogues comprenant ce motif ont été décrites ces dernières années et notamment par notre groupe.¹²⁴ J'ai poursuivi ce travail sur ces analogues de benzoisothiazoles dont les résultats feront l'objet du dernier chapitre de cette thèse.

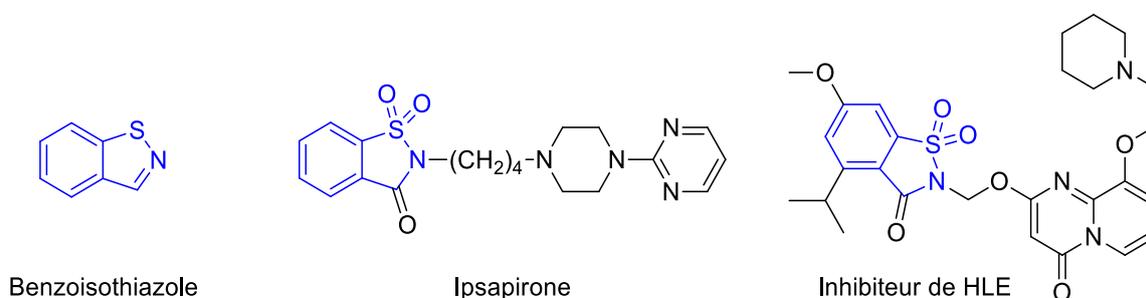


Figure 23 : Benzothiazines et benzoisothiazoles bioactives

Avant de conclure cette sous-partie, il convient de noter que ces travaux ne font mention que de sulfoximines trifluorométhylées, l'*ortho*-lithiation étant incompatible avec les autres groupements perfluorés comme les groupements di- ou monofluorométhylés, ce qui limite la gamme des

¹²³ a) H. Sommermeyer, R. Schreiber, J. M. Greuel, J. De Vry, T. Glaser, *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, 240, 29 ; b) M. Varga, Z. Kapui, S. Bátor, L. T. Nagy, L. Vasvári-Debreczy, E. Mikus, K. Urbán-Szabo, P. Arányi, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 421.

¹²⁴ A.-L. Barthelemy, E. Anselmi, T.-N. Le, G. Vo-Thanh, R. Guillot, K. Miqueu, E. Magnier, *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 4086.

sulfoximines *ortho*-iodées accessibles. Nous reviendrons sur cette limitation plus en détail dans le chapitre 3.

En résumé, la synthèse de la sulfoximine *ortho*-iodée **4**, molécule au centre de nos projets de recherche, est réalisée à partir du benzène et de triflate de sodium $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ en suivant le schéma réactionnel (Schéma 30). Les trois étapes se déroulent sur 5 jours à partir de 50 grammes de triflate de sodium pour accéder à environ 40 grammes de sulfoximine **1**. Ensuite l'*ortho*-lithiation est réalisée sur des lots de 10 g de sulfoximines permettant d'obtenir environ 15 g de sulfoximine *ortho*-iodée **4**, avec un rendement global de 49% sur l'ensemble des étapes.

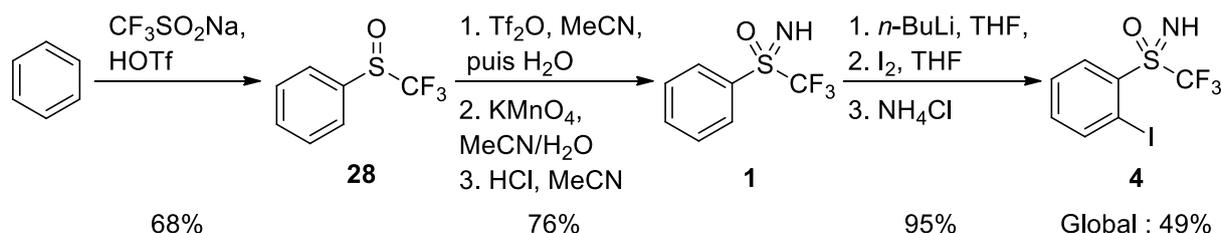


Schéma 30 : Synthèse globale de la sulfoximine *ortho*-iodée **4**

Maintenant que la description détaillée de la synthèse des composés **1** et **4** a été réalisée, nous allons pouvoir aborder la synthèse du composé à base d'iode hypervalent dont l'un des ligands est le motif sulfoximine. Ceci sera l'objet du chapitre 2, qui viendra juste après la présentation globale de mes travaux de thèse.

1.5 Travaux de thèse

Comme nous venons de le voir, des structures comportant un atome d'iode hypervalent et un motif sulfoximine au sein d'un même hétérocycle n'ont jamais été préparées. Elles pourraient pourtant présenter des propriétés de transfert de groupe intéressantes, en particulier du groupe trifluorométhyle (de manière électrophile ou radicalaire), comme les réactifs de Togni qui sont couramment utilisés par les chimistes. Ces propriétés tiennent du caractère hypervalent, alors que le motif sulfoximine permettrait notamment l'apport d'un point de chiralité, la combinaison des deux fonctions apparaissant ainsi très attrayante.

Pour toutes ces raisons, le premier défi de ma thèse décrit dans le chapitre 2 a consisté en la formation d'un composé cyclique iodé hypervalent **3** dont l'un des ligands est un motif sulfoximine. Nous avons ensuite caractérisé la structure hypervalente et vérifié qu'elle pouvait être utilisée en tant qu'agent de trifluorométhylation. Dans un deuxième temps, nous nous sommes concentrés sur la modulation des chaînes perfluoroalkylées présentes sur ce nouveau composé et les résultats de ce travail seront présentés dans le chapitre 3. Le chapitre 4 portera quant à lui sur la synthèse d'un autre type d'hétérocycle comportant un motif sulfoximine, qui conduira à de nouveaux réactifs analogues de benzoisothiazoles (Schéma 31).

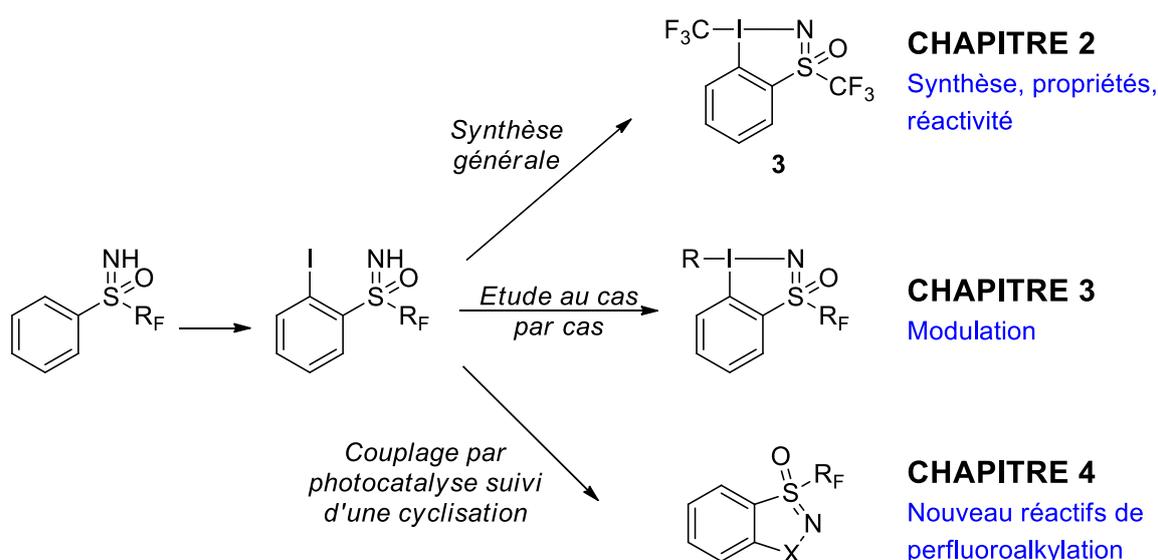


Schéma 31 : Travaux principaux effectués au cours de de ma thèse

2 Synthèse, caractérisation et réactivité du composé HYPISUL

Après cet état de l'art à propos des sulfoximines et des structures à base d'atome d'iode hypervalent, une nouvelle famille de composés va être présentée dans ce deuxième chapitre : nous allons nous focaliser sur des substrats porteurs d'un atome d'iode hypervalent dont l'un des ligands est un motif sulfoximine. Ce travail s'inscrit dans le contexte d'une collaboration avec le professeur Togni (ETH Zürich) qui a démarré grâce à un financement ANR PRCI obtenu en octobre 2017. Ce projet s'intitule *HYPervalent IodoSULfoximine as new electrophilic perfluoroalkylating reagents* (HYPISUL) et a été mené conjointement avec Jorna Kalim, doctorante au sein de l'équipe du professeur Antonio Togni à l'ETH de Zürich.

Suite à l'obtention de l'*ortho* iodotrifluorométhylsulfoximine **4** par *ortho*-lithiation de la sulfoximine **1**, nous avons eu l'idée de développer une synthèse par analogie avec celles décrites pour les réactifs de Togni (Schéma 32). La synthèse de iodosulfoximines hypervalentes va ainsi être présentée dans un premier temps, puis l'étude des propriétés d'un nouveau composé baptisé HYPISUL dans un second temps. Nous détaillerons finalement son utilisation comme source du radical trifluorométhyle ou comme agent de trifluorométhylation électrophile, en le comparant aux réactifs de Togni.

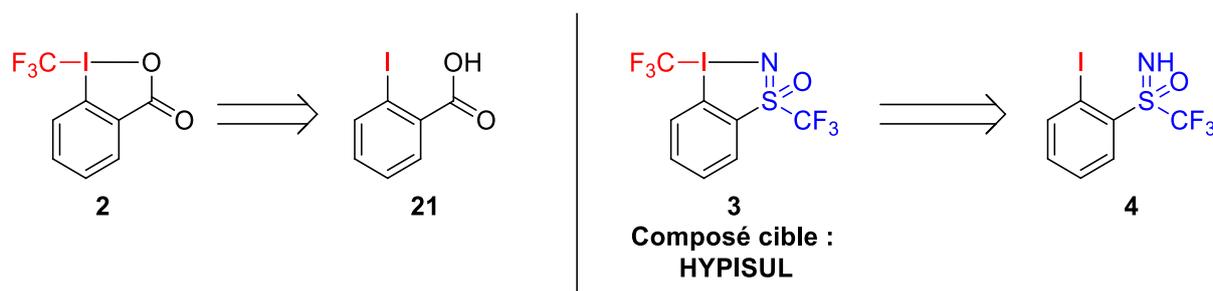


Schéma 32 : Structure du composé HYPISUL que l'on souhaite obtenir à partir de **4**

2.1 Formation d'une iodosulfoximine hypervalente : adaptation de la synthèse des réactifs de Togni

Deux voies d'accès possibles aux réactifs de Togni I et Togni II, qui sont parmi les plus efficaces (peu d'étapes, bons rendements, conditions réactionnelles relativement aisées...), ont été présentées en introduction de cette thèse. Plusieurs autres voies de synthèses sont néanmoins décrites dans la littérature et le schéma suivant montre le protocole monotope optimisé par le groupe de Togni pour la synthèse du composé **2** à partir de l'acide 2-iodobenzoïque non hypervalent **21** (Schéma 33).¹²⁵

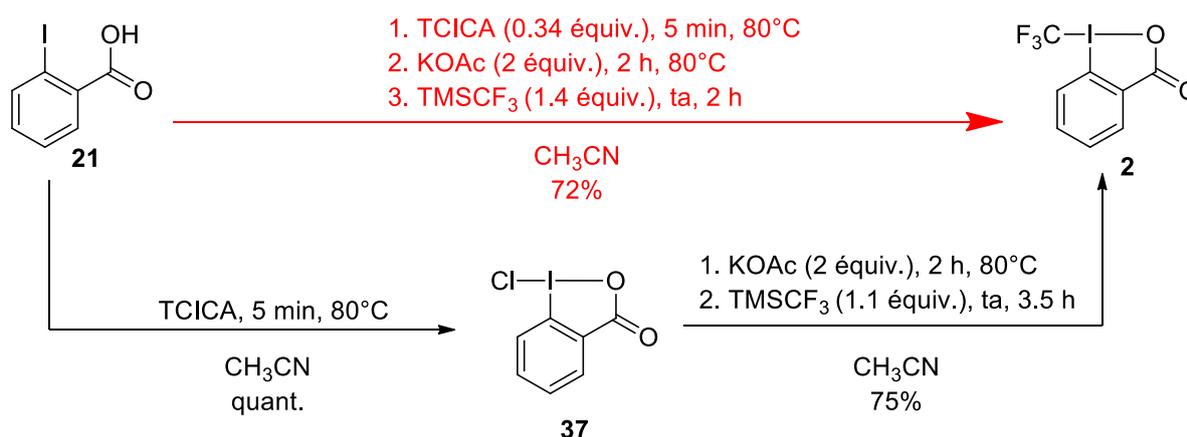


Schéma 33 : Une voie de synthèse du réactif de Togni II avec différents enchainements d'étapes

Le protocole monotope a été optimisé grâce aux informations recueillies lors de la synthèse étape par étape, en particulier en prouvant la formation d'intermédiaires de choix tels que le composé chloré **37**. La première étape consiste toujours en la formation clé d'une structure hypervalente, et des échanges de ligands successifs permettent d'aboutir à l'espèce désirée **2**. Ce protocole monotope est envisageable avec 15 grammes de substrat **21** et nous a inspiré pour l'obtention du composé HYPISUL à partir de la sulfoximine *ortho*-iodée **4**.

Nous avons d'abord travaillé étape par étape pour appréhender les spécificités de cette chimie de l'iode hypervalent et caractériser chaque intermédiaire pour valider notre approche. La première étape correspond donc à l'oxydation du composé iodé **4** pour former l'espèce hypervalente chlorée **38** à l'aide de TCICA dans l'acétonitrile au reflux. Les conditions sont identiques à celles employées pour la synthèse de l'intermédiaire chloré **37** et de manière analogue, le rendement obtenu est proche de 100% (Schéma 34). La structure du produit a été validée après l'obtention de cristaux qui ont permis une analyse par diffraction de rayons X (plus de détails seront donnés par la suite). Le déplacement en RMN ¹³C du carbone aromatique qui est lié à l'atome d'iode, appelé carbone *ipso*, est lui aussi caractéristique d'une structure avec un atome d'iode hypervalent (proche de 120 ppm dans une structure hypervalente, contre 95 ppm pour les liaisons C-I « classiques »).

¹²⁵ J. Charpentier, N. Früh, A. Togni, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650.

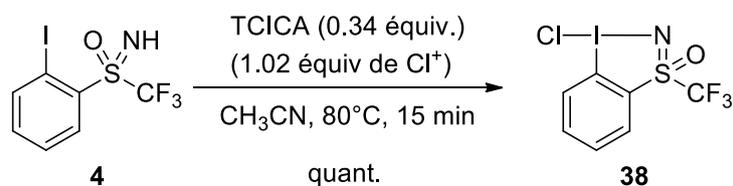


Schéma 34 : Synthèse de la iodosulfoximine hypervalente chlorée **38**

Une simple filtration sur Célite® puis un rapide lavage du solide récupéré permet d'obtenir le composé désiré pur, débarrassé de l'acide isocyanurique formé comme sous-produit majoritaire puisque celui-ci est insoluble dans l'acétonitrile dans lequel il précipite.

Le second intermédiaire lors de la synthèse des réactifs de Togni est un composé hypervalent acétate, c'est pourquoi le produit **39** est alors devenu notre cible. Nous avons donc cherché à réaliser un premier échange de ligand à partir du composé chloré **38** que nous venions d'obtenir. Cet échange a lieu facilement en présence d'acétate de potassium, même à température ambiante, et le produit désiré **39** est isolé avec un très bon rendement après une filtration (Schéma 35). Le déplacement RMN du carbone *ipso* confirme à nouveau le degré d'oxydation de l'atome d'iode de ce nouveau composé et donc la structure hypervalente.

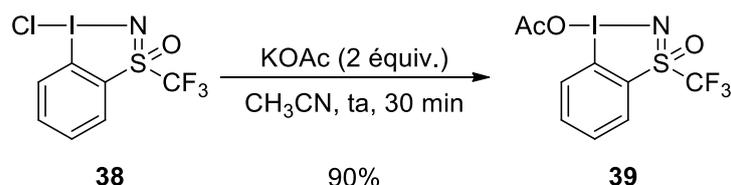


Schéma 35 : Synthèse de l'iodosulfoximine hypervalente acétate **39**

La dernière étape correspond à un nouvel échange de ligand, grâce au réactif de Ruppert-Prakash. Le composé acétate **39**, bien que peu soluble dans l'acétonitrile, est peu à peu consommé et n'est plus présent après environ 30 minutes si l'on utilise deux équivalents de TMSCF₃. Le produit désiré **3** est récupéré après filtration du solide obtenu, avec un bon rendement de 75% (Schéma 36). L'obtention de cristaux de bonne qualité nous ont permis de déterminer la structure du produit obtenu avec certitude.

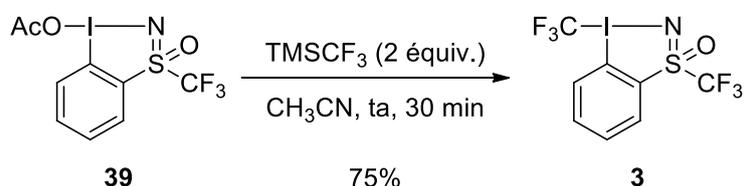


Schéma 36 : Synthèse de l'iodosulfoximine hypervalente trifluorométhylée **3** à partir de **39**

Comme nous l'espérons, la iodosulfoximine hypervalente trifluorométhylée **3** a donc été synthétisée en transposant la méthodologie utilisée pour les réactifs de Togni, sans difficulté apparente. Fort du succès de ces différentes étapes, nous nous sommes alors concentrés sur la possibilité d'effectuer des synthèses monotopes. A partir du dérivé chloré **38**, les deux échanges de

ligands peuvent avoir lieu successivement, sans traitement ou purification intermédiaire. Ainsi, après ajout du KOAc dans un premier temps, puis du réactif de Ruppert-Prakash deux heures plus tard, le composé trifluorométhylé désiré **3** est obtenu après une nuit de réaction et une filtration sur Célite® avec un rendement global de 71% (Schéma 37).

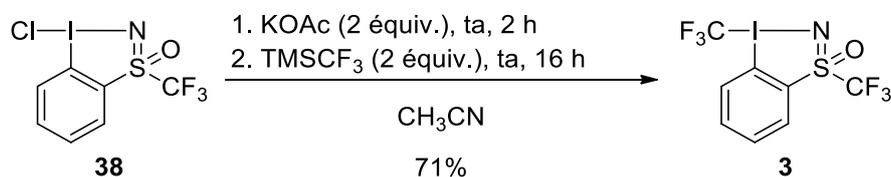


Schéma 37 : Synthèse de la iodosulfoximine hypervalente trifluorométhylée **3** à partir de **38**

Finalement, nous avons également souhaité réaliser la transformation en une seule fois directement à partir de la sulfoximine *ortho*-iodée **4**. La succession des 3 étapes a permis de synthétiser le composé désiré **3** avec un très bon rendement global de 70% (Schéma 38), comparable à celui obtenu pour la synthèse monotope du réactif de Togni II qui est de 72%.

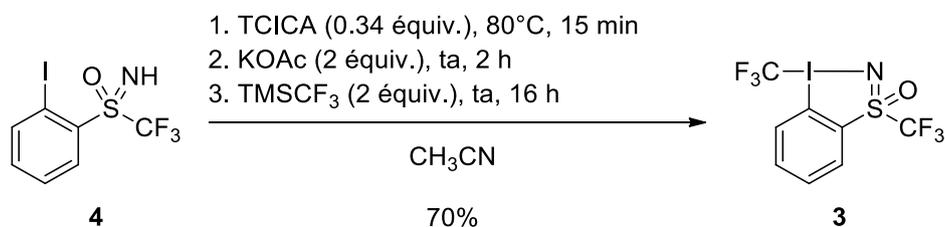


Schéma 38 : Synthèse monotope de l'iodosulfoximine hypervalente trifluorométhylée **3**

L'objectif du projet étant d'utiliser ce nouveau composé comme agent de trifluorométhylation, la synthèse de plusieurs grammes de produit **3** était donc nécessaire. Lors de la montée en échelle, la principale difficulté a été rencontrée lors de la formation de l'intermédiaire chloré **38** qui s'est avérée plus longue (plus de 24 heures au lieu d'une heure) toutes conditions égales par ailleurs. L'utilisation de TFA en quantité catalytique a permis d'accélérer la formation de l'intermédiaire chloré en évitant le chauffage du milieu réactionnel, mais 6 heures sont tout de même nécessaires au lieu des 15 minutes sur petite quantité (Schéma 39). Les deux échanges de ligands finaux n'ont pas été impactés par la présence de TFA catalytique, le produit désiré **3** ayant été obtenu avec un très bon rendement de 75%, et surtout par lot de 9 grammes. Nous reviendrons sur les conditions de formation de l'intermédiaire chloré **38**, élément clé de cette synthèse, dans le chapitre suivant.

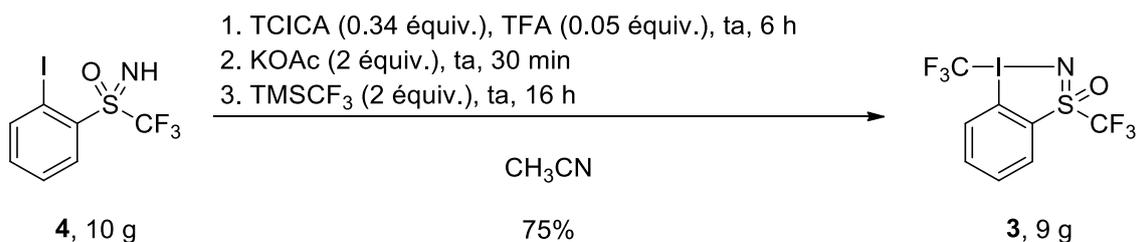


Schéma 39 : Synthèse monotope sur plusieurs grammes

Lors de la synthèse monotope et de la montée en échelle, le suivi de réaction par RMN ^{19}F s'est avéré être un outil précieux pour mener chaque étape à une conversion complète et rendre la synthèse reproductible. Finalement, la synthèse du composé HYPISUL a pu être réalisée par lots de 10 grammes de façon relativement aisée au laboratoire.

En conclusion de cette première partie, la méthodologie de synthèse du réactif de Togni II à partir de l'acide 2-iodobenzoïque s'est avérée complètement transposable à notre sulfoximine *ortho*-iodée **4** et nous a permis d'obtenir avec succès le produit **3**. L'étude pas à pas de chacune des étapes nous a permis de dégager une version optimisée de la synthèse monotope de ce composé. Une des améliorations principales par rapport à la synthèse développée par le groupe de Togni est qu'aucun chauffage n'est nécessaire au cours de cette synthèse (nous reviendrons sur ce point dans le chapitre suivant). Le temps de réaction de la première étape est simplement allongé (1 heure sur 500 mg et 6 heures sur 10 g) pour former quantitativement l'intermédiaire chloré **38** en grande quantité (Schéma 40).

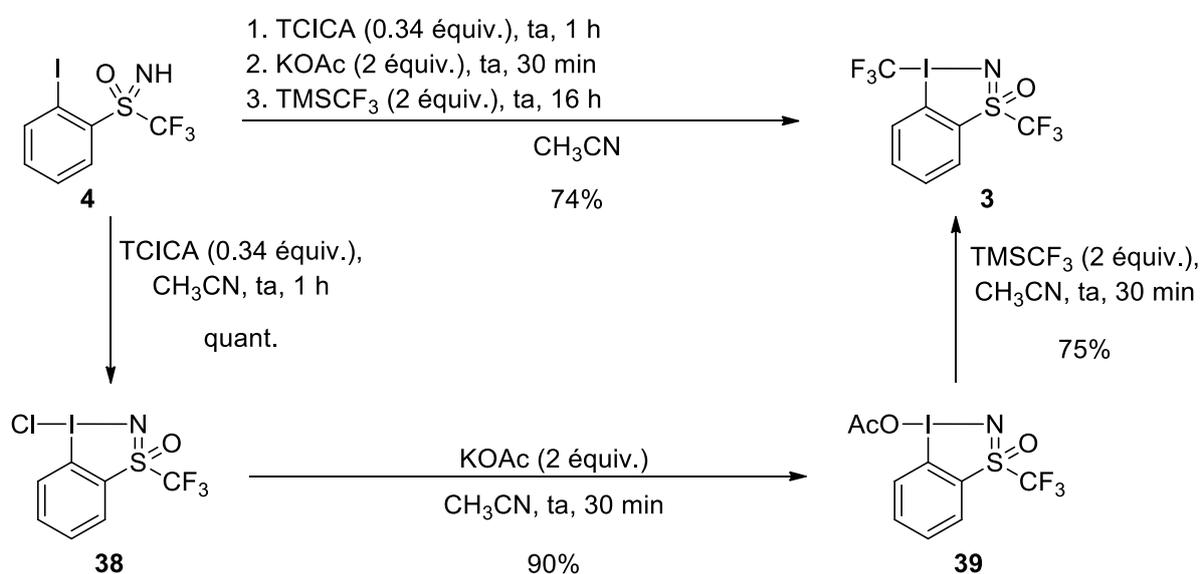


Schéma 40 : Synthèse monotope de la iodosulfoximine trifluorométhylée

2.2 Propriétés physico-chimiques du composé HYPISUL

2.2.1 Structure du composé HYPISUL

L'obtention de cristaux pour les composés chloré **38** et HYPISUL **3** après évaporation lente dans un minimum de dichlorométhane a permis d'obtenir les structures par diffraction aux rayons X et de comparer structurellement nos composés aux réactifs de Togni (Figure 24). Les architectures observées possèdent bien la géométrie particulière des atomes d'iodes hypervalents cycliques, avec une forme en *T* parfaitement visible mais contrainte.

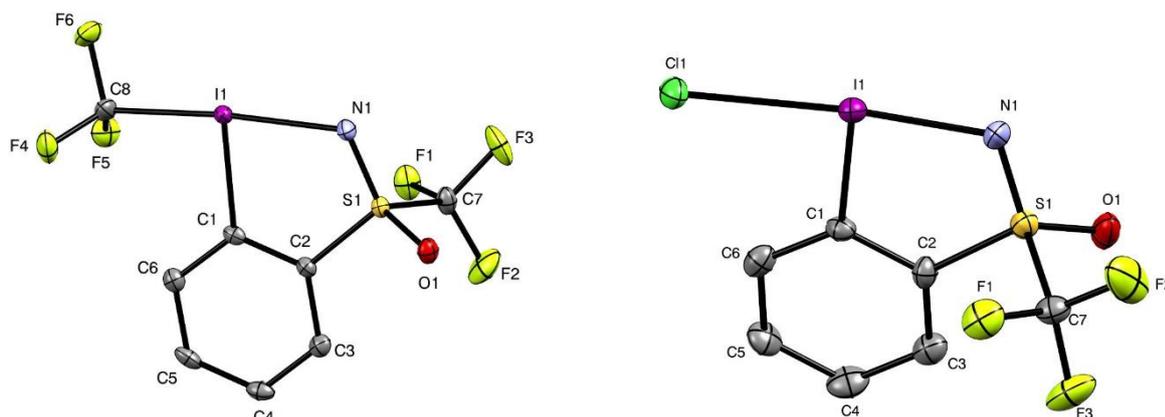


Figure 24 : Structures du composé HYPISUL **3** (à gauche) et du composé chloré **38** (à droite). Les hydrogènes sont omis pour plus de clarté ; Ellipsoïdes thermale données avec une probabilité de 50%.

Grâce à ces analyses par diffraction RX, les longueurs et angles de liaisons du composé HYPISUL **3** et des réactifs de Togni ont pu être comparés.^{38, 126} Ces valeurs sont mentionnées dans le tableau ci-dessous (Tableau 1). De toute évidence, les liaisons les plus importantes pour étudier la stabilité et la réactivité de ces structures sont celles incluant l'atome d'iode, liaisons que l'on a qualifiées d'hypervalentes en introduction de cette thèse. La longueur de liaison I-X (X = N ou O) du composé HYPISUL **3** est semblable à celle du réactif de Togni II **2** et plus longue que celle du réactif de Togni I **9** (entrée 1). Les liaisons I-CF₃ ont des longueurs comparables dans les trois composés (entrée 2), mais celle du réactif de Togni I est bien plus longue que la liaison I-O qui lui est *trans*. Il semble donc que le ligand carboxylate et le ligand sulfoximine aient des propriétés électroattractrices similaires et de ce fait un effet *trans* comparable. Le ligand alcoolate semble lui avoir un effet *trans* plus élevé que le carboxylate et la sulfoximine, et donc un caractère donneur d'électrons plus fort d'après ce que nous avons expliqué dans l'introduction générale sur l'effet *trans*. Ceci semble en accord avec l'absence de double liaison C=O sur le réactif de Togni I qui rend le ligand alcoolate le moins électroattracteur.

A titre de comparaison, la liaison I-Cl du composé chloré **38** a une longueur de 2.57 Å (entrée 2) alors que la liaison I-N de ce composé a une longueur de 2.10 Å (entrée 1), montrant un raccourcissement de cette dernière par rapport au composé HYPISUL **3** (pour lequel I-N = 2.28 Å).

¹²⁶ I. Kieltsch, P. Eisenberger, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 754.

Ceci semble être une réponse au fait que le ligand Cl a un effet *trans* plus faible que le ligand CF₃ (voir Schéma 5). Néanmoins, la différence de longueur entre les liaisons I-Cl et I-CF₃ s'explique principalement du fait du rayon nettement plus grand de l'atome de chlore par rapport à l'atome de carbone.

Enfin, les liaisons I-C1 sont semblables dans tous les composés et plus courtes que les autres liaisons impliquant un atome d'iode (entrée 3), le carbone C1 faisant partie du ligand en position équatoriale non impliqué dans le système 3c-4e.

Entrée	Liaisons ou angles	Réactif de Togni I 9	Réactif de Togni II 2	Composé HYPISUL 3	Composé chloré 38
1	I-X	2.12 Å	2.28 Å	2.28 Å	2.10 Å
2	I-CF ₃ ou I-Cl	2.27 Å	2.22 Å	2.25 Å	2.57 Å
3	I-C1	2.12 Å	2.11 Å	2.13 Å	2.11 Å
4	X-I-CF ₃ ou X-I-Cl	169.8°	170.5°	173.4°	174.9°
5	C1-I-X	78.7°	76.8°	82.7°	85.4°
6	C1-I-CF ₃ ou C1-I-Cl	91.1°	93.7°	91.8°	89.5°
7	X-I-C1-C2	11.6°	0.3°	4.6°	3.4°
8	C6-C1-I-CF ₃ ou C6-C1-I-Cl	13.2°	0.7°	10.1°	5.2°

Se référer à la Figure 24 pour la numérotation des carbones. X = O ou N.

Tableau 1 : Comparaison de liaisons et d'angles des réactifs de Togni et d'iodosulfoximines hypervalentes

Concernant les angles de liaisons, ils sont typiques des hétérocycles à 5 membres iodés, avec notamment la présence du système 3c-4e *quasi*-linéaire, les angles X-I-CF₃ étant proche de 180° (entrée 4). Le composé avec l'angle le plus proche de l'angle plat est le composé HYPISUL, conséquence de la liaison N-S relativement longue (1.48 Å) par rapport aux liaisons C-O des réactifs de Togni (1.31 Å pour le réactif de Togni II). Le composé HYPISUL subit tout de même lui aussi la contrainte du cycle à 5 avec une déformation de la forme en *T* théorique prouvée par des angles de liaisons C1-I-X, proches de 80° au lieu de 90° (entrée 5). A nouveau, le produit HYPISUL possède le système le plus proche de l'angle droit comparé aux réactifs de Togni. Les angles C1-I-CF₃ sont eux très proches de 90° (entrée 6), comme attendu dans une forme en *T*.

Finalement, les angles de torsion X-I-C1-C2 et C6-C1-I-CF₃ (entrées 7 et 8) montrent que les deux cycles du composé HYPISUL n'appartiennent pas au même plan, tout comme pour le réactif de Togni I, pour lequel la distorsion entre les deux cycles est encore plus marquée. Étonnamment, les deux cycles du réactif de Togni II sont *quasi*-coplanaires malgré les contraintes subies par le cycle à 5, contrastant avec les deux autres composés, comme le montre la superposition des structures sur le schéma ci-dessous (Figure 25).

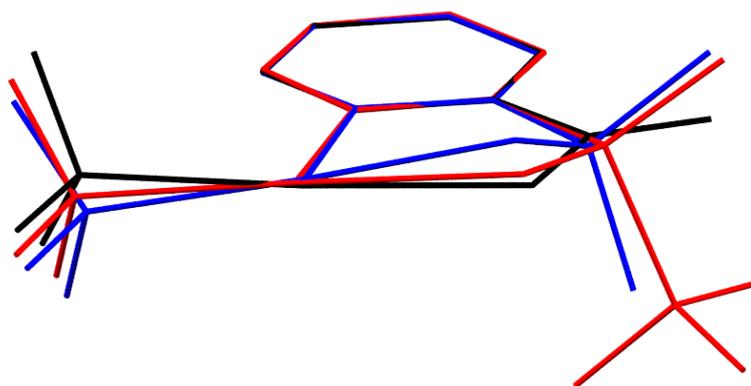


Figure 25 : Superposition des structures **2** (noire), **3** (rouge) et **9** (bleue)

La réactivité des composés iodés hypervalents est étroitement liée à leur structure. Pour les benziodoxoles trifluorométhylés, un allongement de la liaison I-O, qui coïncide généralement avec un raccourcissement de la liaison I-CF₃, résulte en une cinétique de transfert plus rapide lorsque l'acide *para*-toluènesulfonique (APTS) est utilisé comme substrat modèle. Le réactif de Togni II possède dans ce cas un taux d'initiation environ 40 fois plus élevé que le réactif de Togni I,¹²⁷ le composé HYPISUL pouvant *a priori* avoir un taux intermédiaire au vu de la comparaison des longueurs de liaison de ces trois composés (entrées 1 et 2 du tableau 1). Toutefois, cette corrélation est à considérer avec précaution puisqu'elle s'appuie sur des longueurs de liaisons données à l'état solide qui peuvent être modifiées en solution. Les similarités entre notre nouveau composé et les réactifs de Togni nous donnent, quoi qu'il en soit, bon espoir quant à sa réactivité comme agent de trifluorométhylation.

2.2.2 Propriétés électroniques du composé HYPISUL

La structure du composé HYPISUL et les éléments essentiels de sa géométrie ayant été analysés, nous avons ensuite voulu étudier les effets électroniques de ce composé.

Les surfaces de potentiel électrostatique moléculaire ont été cartographiées, pour visualiser la densité électronique des trois composés **2**, **3** et **9** (Figure 26). Dans tous les cas, une forte polarisation est observée, celle-ci étant dirigée de l'atome d'iode vers les ligands. Les moments dipolaires calculés suivent la séquence suivante : 5.2 Debye (D) pour le réactif de Togni II, 5.1 D pour le composé HYPISUL et 3.0 D pour le réactif de Togni I. La densité électronique sur l'hétéroatome directement lié à l'iode est similaire dans les 3 composés, autour de - 0.05 unités arbitraires (au). Cette charge négative est étendue aux atomes d'oxygène plus lointains de la sulfoximine (produit HYPISUL) ou de l'acide carboxylique (réactif de Togni II). Ce partage de la charge confère sans doute à ces molécules leur stabilité et les rend uniques, d'autant que des différences plus marquées sont à noter pour l'atome d'iode, notamment en comparaison au réactif de Togni I. L'iode correspond à une région de charge

¹²⁷ K. Niedermann, J. M. Welch, R. Koller, J. Cvengroš, N. Santschi, P. Battaglia, A. Togni, *Tetrahedron* **2010**, 66, 5753.

positive, appelée « σ -hole » (trou- σ),¹²⁸ un peu plus forte pour le réactif de Togni II que pour le composé HYPISUL, et surtout bien plus faible pour le réactif de Togni I.

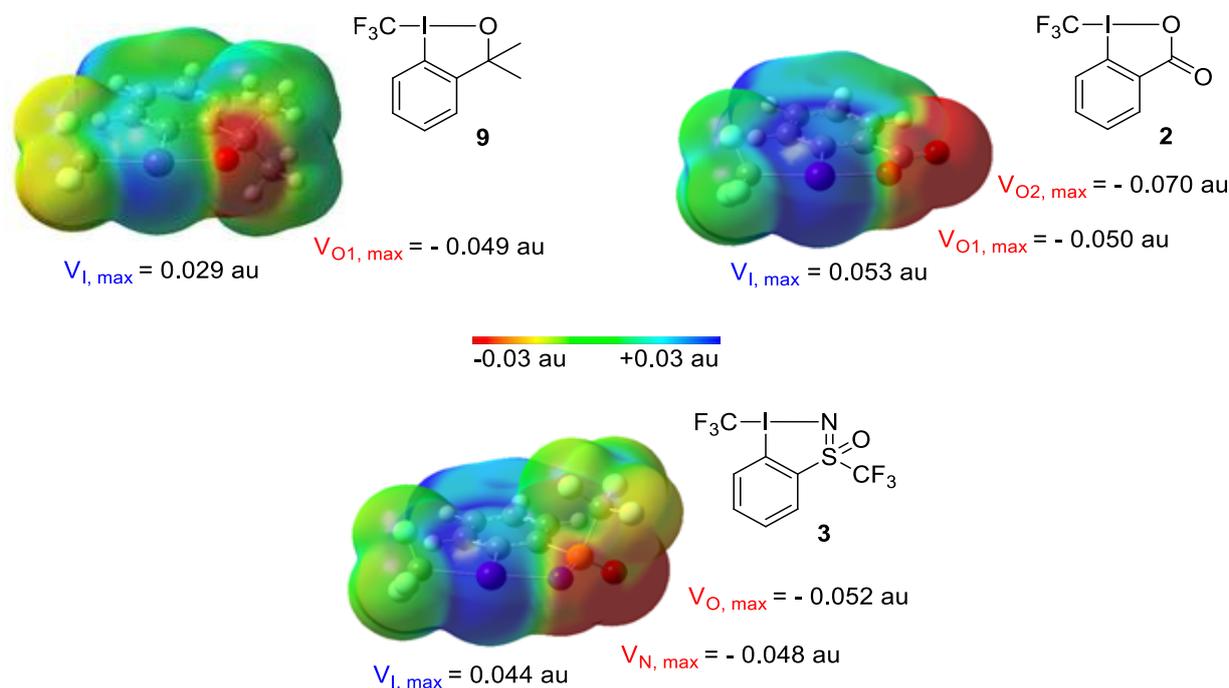


Figure 26 : Surfaces de potentiel électrostatique moléculaire des composés **2**, **3** et **9**.

Calculs DFT faits avec la fonctionnelle hybride B3LYP, aug-cc-pVTZ (pour H, C, O, N), aug-cc-pV(T+d)Z (pour S) et aug-cc-pVTZ-PP (pour I). Surfaces de potentiel électrostatique cartographiées sur la surface d'isodensité 0.001 au, avec une distance de contact de Van der Waals contenant 96% de la densité électronique moléculaire.

L'ensemble de ces propriétés électroniques ont un impact sur la force et la direction des interactions réactif-substrat ou réactif-solvant : un nucléophile ou un solvant polaire sera alors plus fortement coordonné au réactif de Togni II **2** et au produit HYPISUL **3** qu'au réactif de Togni I **9**.

2.2.3 Potentiel rédox du composé HYPISUL

Les réactifs de Togni sont connus pour réagir en catalyse photorédox, c'est pourquoi nous envisageons d'engager notre composé HYPISUL dans ce genre de transformation. Pour cela, la connaissance du potentiel rédox est utile. Des expériences de voltammétrie cyclique ont donc été conduites (voir partie expérimentale) permettant de comparer les potentiels redox du composé HYPISUL avec ceux des réactifs de Togni. Le premier pic cathodique pour le produit HYPISUL a un potentiel de 2.02 V par rapport au couple de référence $[\text{FeCp}_2]/[\text{FeCp}_2]^+$, ce qui est proche du potentiel du réactif de Togni II (1.91 V par rapport à cette même référence). En revanche, le réactif de Togni I est plus difficile à réduire, puisque le premier pic cathodique observé a un potentiel de 2.42 V dans les mêmes conditions. Par conséquent, la voltammétrie cyclique corrobore avec les précédentes

¹²⁸ H. Pinto de Magalhães, A. Togni, H. P. Lüthi, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11799.

observations, à savoir que le composé HYPISUL possède à nouveau des caractéristiques plus proches du réactif de Togni II, ces composés étant plus faciles à réduire que le réactif de Togni I.

En conclusion, le produit HYPISUL, qui possède une architecture proche des réactifs de Togni, possède plus de similarités avec le réactif de Togni II, que ce soit en terme de structure, de densité électronique moléculaire ou de potentiel redox. Nous allons maintenant nous pencher sur la réactivité du composé HYPISUL, en gardant à l'esprit la comparaison avec les réactifs de Togni, dont la réactivité est étudiée depuis maintenant une quinzaine d'années.

2.3 Réactivité du composé HYPISUL

2.3.1 Réactivité générale du composé HYPISUL

Avant de démarrer l'étude de la réactivité, il faut noter que le composé HYPISUL doit être conservé sous forme solide au congélateur afin d'éviter sa décomposition lente vers son précurseur, la sulfoximine *ortho*-iodée **4**. En effet après quelques semaines à température ambiante, des traces de précurseur (<2%) sont observées. A une température de -20°C, le composé sous forme solide est stable plusieurs années, aucune dégradation n'étant observée après deux ans. De plus, des analyses DSC du produit isolé ont été effectuées montrant le caractère autocatalytique de la décomposition du composé HYPISUL avec une forte exothermie (Figure 27). Celui-ci s'est en effet décomposé en libérant une énergie très élevée supérieure 1200 J/g à partir de 100°C.

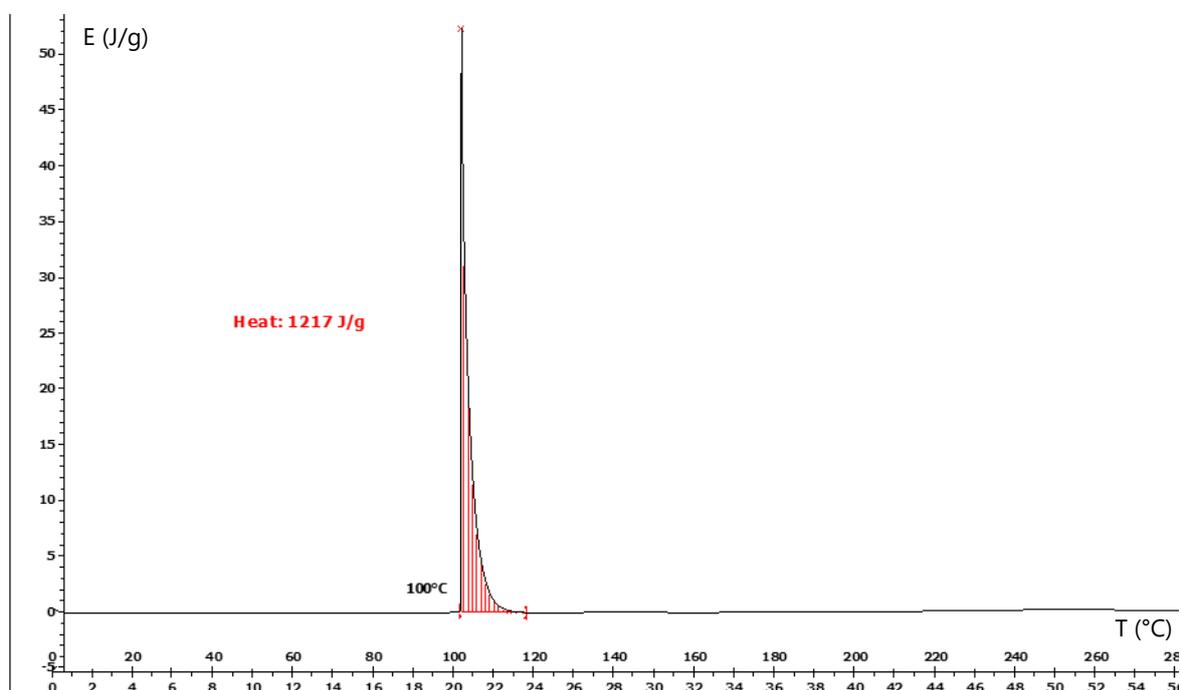


Figure 27 : Analyse DSC du composé HYPISUL

Une étude préliminaire de la stabilité du produit HYPISUL dans différents solvants a également été entreprise. Quelques traces de produits de décomposition (<5%) sont présentes après une journée dans le méthanol- d_4 , et 15% après 4 jours. De la même manière, le taux de décomposition est seulement de 8% après quatre jours dans le $CDCl_3$, inférieur à 5% après une semaine dans l'acétone deutérée, le produit étant stable dans l'acétonitrile deutéré pendant une semaine. Ainsi, le composé **3** est globalement stable sur des périodes étendues dans les solvants usuels utilisés pour des réactions de trifluorométhylation.

Pour cette étude de réactivité du composé **3**, nous avons envisagé l'introduction du groupement CF_3 sur des nucléophiles variés, centrés sur les atomes de soufre, de carbone, d'oxygène et de phosphore. Les acides sulfoniques ont été les premiers engagés dans cette réaction, puisque le groupe de Togni a établi qu'ils sont d'excellents substrats pour tester les nouveaux agents de

trifluorométhylation, les transformations étant propres et rapides.¹²⁷ A notre grande satisfaction, le composé HYPISUL a réagi de manière comparative au réactif de Togni II **2** lorsque l'acide camphosulfonique **40** a été utilisé comme nucléophile, donnant un rendement RMN ¹⁹F de 92% pour la formation de **41** avec **3** (Schéma 41), contre 99% avec le composé **2**.¹²⁹

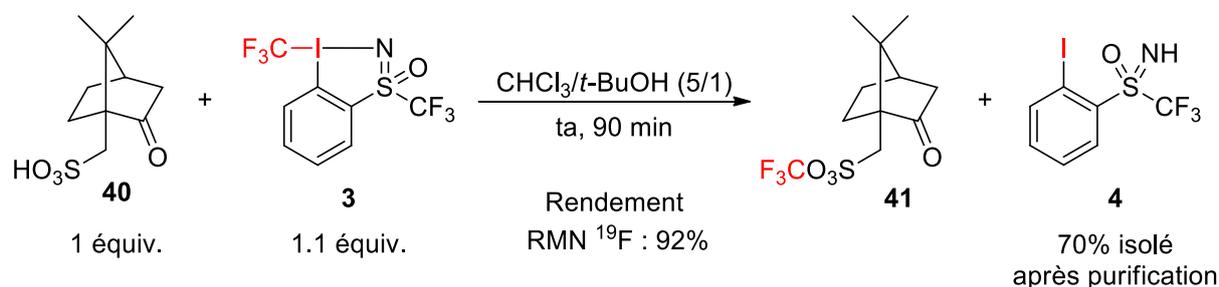


Schéma 41 : Trifluorométhylation de l'acide camphosulfonique **40** avec le composé HYPISUL

Ce premier résultat très encourageant est donc la preuve de concept validant le fait que notre iodosulfoximine hypervalente **3** peut être considérée comme agent de trifluorométhylation. De plus, la présence d'*ortho*-iodosulfoximine **4** dans le milieu en fin de réaction est la preuve que le seul groupement CF₃ transféré à l'acide sulfonique est celui lié à l'atome d'iode et non celui de la sulfoximine. Le composé HYPISUL réagit donc tel un composé iodé hypervalent classique, avec la formation progressive d'un iodoarène stable dans le milieu réactionnel d'une part, et le transfert d'un groupe d'atome d'autre part, propriété caractéristique des hétérocycles iodés à 5 membres. De plus, la récupération de 70% de la quantité maximale possible de l'iodoarène **4** après purification est une excellente nouvelle, puisque celui-ci pourra être ré-utilisé dans la synthèse du produit HYPISUL (ou recyclé pour une autre utilisation). Ce « recyclage » sera valable pour toutes les réactions de trifluorométhylation effectuées, à condition que la sulfoximine *ortho*-iodée **4** puisse être isolée du brut réactionnel, ce qui sera le cas la plupart du temps avec un taux de récupération similaire à celui-ci.

Nous avons dans un deuxième temps étudié la trifluorométhylation du chlorothiophénol **42** et observé la formation du composé *S*-trifluorométhylé **43** avec un rendement RMN ¹⁹F de 73% (Schéma 42, a), comparable à ceux obtenus lors de la trifluorométhylation de thiols aromatiques avec le réactif de Togni I.¹²⁶ La diphenylphosphine **44** a également été un substrat de choix pour tester le composé HYPISUL, conduisant au produit *P*-trifluorométhylé **45** avec un rendement RMN de 69% (Schéma 42, b), proche du rendement isolé obtenu avec le réactif de Togni II (78%).¹³⁰ De même l'oxytrifluorométhylation du styrène **46** à l'aide du réactif HYPISUL a été réalisée avec succès. Un rendement RMN de 66% est obtenu pour la formation de **47** *via* une catalyse au cuivre (Schéma 42, c), contre 93% isolés avec le réactif de Togni II.¹³¹

¹²⁹ R. Koller, Q. Huchet, P. Battaglia, J. M. Welch, A. Togni, *Chem. Commun.* **2009**, 5993.

¹³⁰ P. Eisenberger, I. Kieltsch, N. Armanino, A. Togni, *Chem. Commun.* **2008**, 1575.

¹³¹ H. Egami, R. Shimizu, M. Sodeoka, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5503.

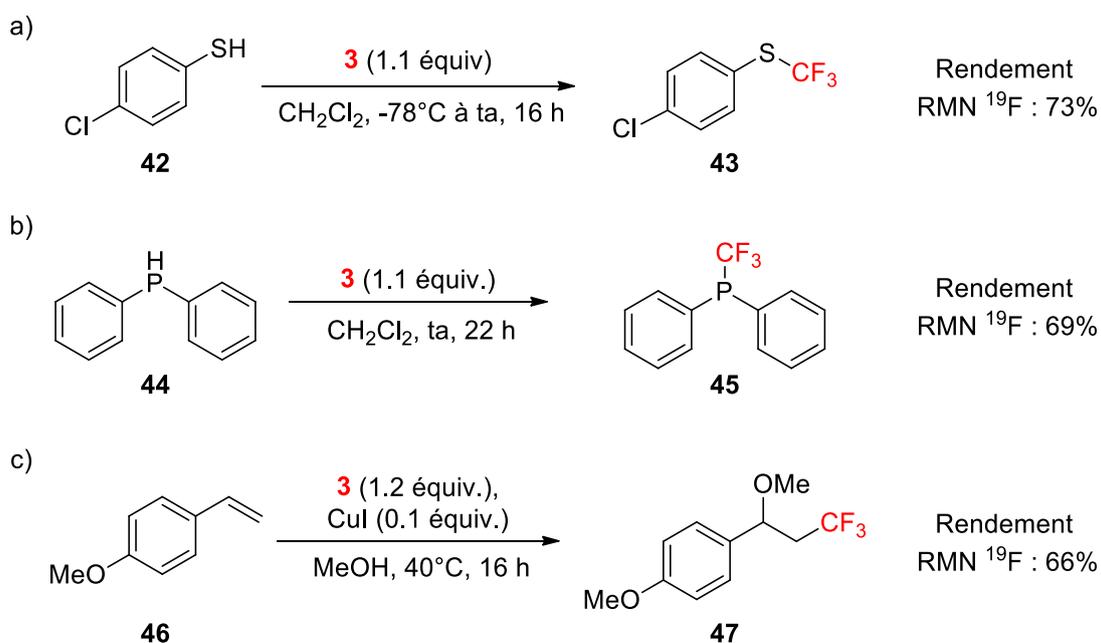


Schéma 42 : Trifluorométhylation du 4-chlorothiophénol **42**, de la diphenylphosphine **44** et du 4-méthoxystyrène **46** avec le réactif HYPISUL

Inspirés par les travaux de Akita et son équipe, nous avons étudié la trifluorométhylation électrophile des trifluoroborates **48** et **49** induite par la lumière visible.¹³² De très bons résultats ont été obtenus pour la formation de l'alcène trifluorométhylé **50** grâce au composé HYPISUL (rendement RMN de 86%) en utilisant seulement 1% molaire de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ comme photocatalyseur (Schéma 43, a). Bien que décrite avec un rendement RMN de 81% dans la littérature, cette même transformation réalisée dans notre laboratoire en utilisant le réactif de Togni II et 5% molaires du même photocatalyseur n'a conduit qu'à un rendement RMN de 35% après 5h et 56% après 15h. Nous avons observé une tendance similaire avec le styryltrifluoroborate *para*-méthylé **49**, qui a conduit au produit **51** avec un rendement de 45% dans notre laboratoire avec les conditions décrites dans la littérature, contre 81% d'après le groupe d'Akita avec le réactif de Togni II. Dans les mêmes conditions, le composé HYPISUL a permis d'obtenir un rendement de 60% pour **51**, et l'emploi de 1.9 équivalent du réactif permet même d'augmenter le rendement à 99%. Une dernière réaction photocatalysée avec le (E)-vinylborate **52** a conduit au produit désiré **53** avec un très bon rendement de 95% en utilisant 1.9 équivalent du composé HYPISUL (Schéma 43, b). Un mélange de produit Z/E est obtenu, comme l'avait observé le groupe d'Akita avec le réactif de Togni II.

¹³² Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 2037.

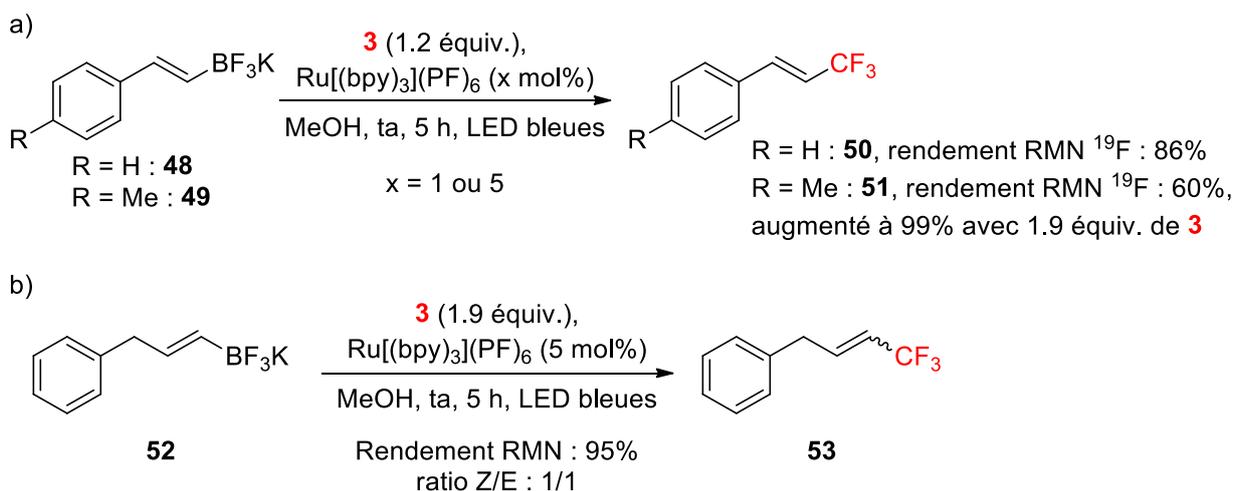


Schéma 43 : Trifluorométhylation de trifluoroborates par catalyse photorédox avec le réactif HYPISUL

Notre dernier test comparatif de réactivité a été effectué en employant le β -céto-ester **54** comme substrat témoin. En employant 1.5 équivalent du composé HYPISUL, le DBU comme base et le dichlorométhane comme solvant (conditions décrites par le groupe de Shibata ³¹), le rendement RMN ^{19}F observé est seulement de 29% après 2 heures. Augmenter le temps de réaction n'a pas permis d'obtenir un meilleur rendement, mais l'utilisation de TBAI comme agent de transfert de phase dans l'acétonitrile a permis d'obtenir un rendement modéré de 40% (Schéma 44), contre 67% avec le réactif de Togni I. ¹²⁶

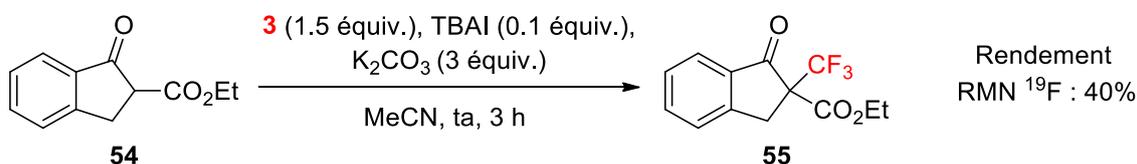


Schéma 44 : Trifluorométhylation d'un β -céto-ester avec le réactif HYPISUL

Le composé HYPISUL peut donc être considéré comme un nouvel agent de trifluorométhylation grâce à sa liaison hypervalente I- CF_3 hautement réactive. Des résultats comparables à ceux décrits avec les réactifs de Togni ont été obtenus et la possible ré-utilisation de l'iodosulfoximine **4** confère un caractère recyclable au composé **3**.

Nous nous sommes ensuite naturellement orientés vers les défis actuels à relever dans le domaine de la trifluorométhylation électrophile. En particulier, nous avons cherché une application pour laquelle les réactifs de Togni possédaient quelques limitations en espérant apporter des améliorations notables avec le composé HYPISUL. Nous nous sommes ainsi tournés vers la trifluorométhylation électrophile d'alcools.

2.3.2 O-trifluorométhylation avec le réactif HYPISUL

Ce travail a lui aussi été réalisé en collaboration avec Jorna Kalim, doctorante au sein de l'équipe du Prof. Antonio Togni à l'ETH de Zürich, et a abouti à la diffusion d'une deuxième publication.¹³³

2.3.2.1 Contexte

Les produits pharmaceutiques ou agrochimiques comprenant un motif OCF₃ sont encore peu nombreux sur le marché aujourd'hui. Sur les quelques 340 médicaments contenant au moins un atome de fluor qui étaient disponibles en 2020,¹³⁴ seuls 4 possédaient un groupement OCF₃ (Figure 28). Sur les 424 composés fluorés agrochimiques,¹³⁵ seulement 10 contenaient le motif OCF₃, portant à 14 le nombre total d'éthers de trifluorométhyle dans ces deux catégories. En outre, le groupement OCF₃ est toujours attaché à un cycle aromatique sur ces 14 composés, sans exception. Le développement de nouvelles méthodes de synthèse présente donc un fort intérêt pour les industriels, puisqu'il s'agit de la principale limite pour l'obtention de produits trifluorométhoxylés variés.

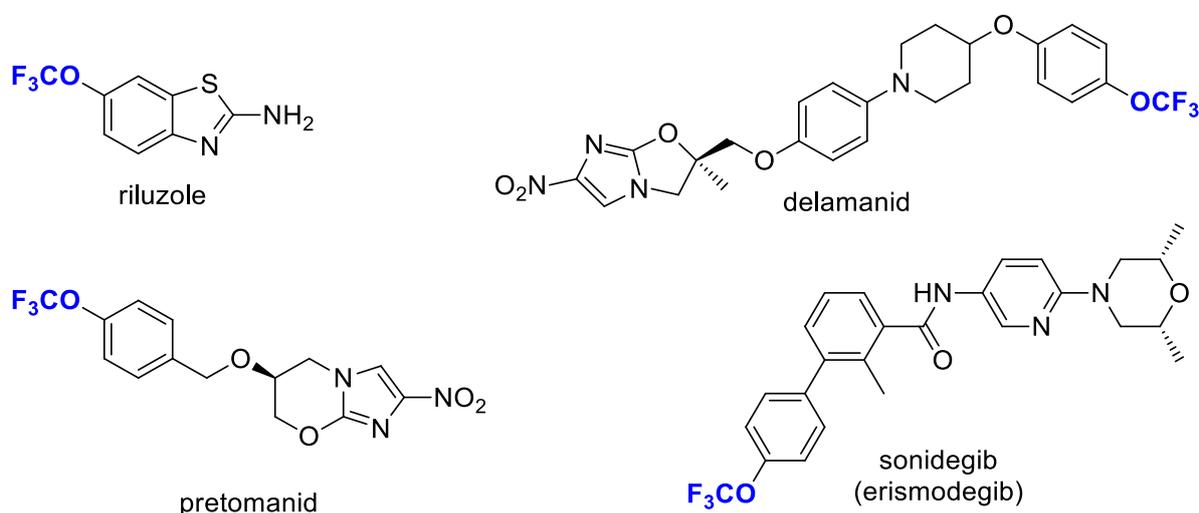


Figure 28 : Les quatre médicaments avec un groupement OCF₃ dans leur architecture

De nombreuses revues décrivent des avancées de plus en plus remarquables pour la synthèse de composés trifluorométhoxylés,¹³⁶ preuve de l'essor du groupement OCF₃ dans la communauté scientifique. Cet intérêt s'explique notamment par la forte lipophilie du groupement OCF₃ (paramètre de Hansch $\pi = +1.04$),¹³⁷ sa forte électronégativité ($\chi = 3.7$),¹³⁸ sa bonne stabilité métabolique et des propriétés conformationnelles uniques.¹³⁹

¹³³ J. Kalim, T. Duhail, E. Pietrasiak, E. Anselmi, E. Magnier, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 2638.

¹³⁴ M. Inoue, Y. Sumii, N. Shibata, *ACS Omega* **2020**, *5*, 10633.

¹³⁵ Y. Ogawa, E. Tokunaga, O. Kobayashi, K. Hirai, N. Shibata, *iScience* **2020**, *23*, 101467.

¹³⁶ a) A. Tlili, F. Toulgoat, T. Billard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11726 ; b) B. Sahoo, M. N. Hopkinson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 7942 ; c) J. W. Lee, K. N. Lee, M. Ngai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 11171 ; d) X. Zhang, P. Tang, *Sci. China Chem.* **2019**, *62*, 525.

¹³⁷ C. Hansch, A. Leo, *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, Wiley, New York, **1980**.

¹³⁸ M. A. McClinton, D. A. McClinton, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6555.

¹³⁹ J. W. Lee, K. N. Lee, M. Ngai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 11171.

Deux possibilités s'offrent aux chimistes pour l'introduction du groupement OCF₃ sur une cible (Schéma 45) :

- Soit la synthèse dite *directe* à partir d'un réactif portant le groupe trifluorométhoxy à transférer sur la cible.
- Soit la synthèse dite *indirecte*, la cible portant déjà l'atome d'oxygène qu'il faut trifluorométhyle à l'aide d'agents de trifluorométhylation. Deux cas que nous approfondirons sont encore à distinguer ici, entre la synthèse *indirecte* en plusieurs étapes (méthode historique peu pratique) et la synthèse *indirecte* monotape encore peu étudiée.

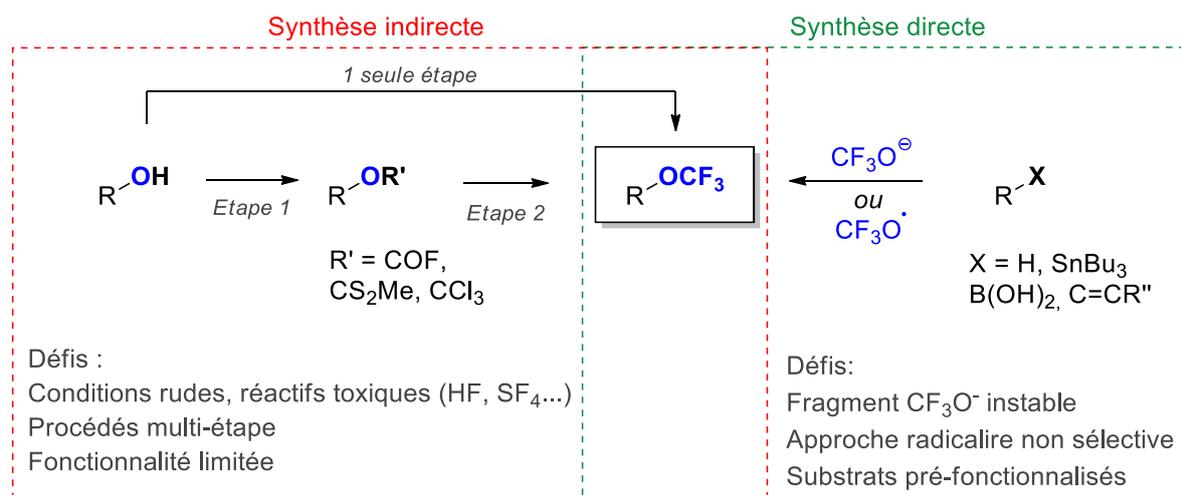


Schéma 45 : Approches des composés trifluorométhoxylés

Parmi les deux approches possibles, l'introduction *directe* du groupement OCF₃ reste aujourd'hui un défi, du fait du peu d'agents capables de fournir ce groupe fonctionnel dans des conditions douces en fin de séquence réactionnelle. Ceux-ci sont répartis en deux catégories :

- Les réactifs délivrant l'anion CF₃O[−] pour les trifluorométhoxylations nucléophiles.
- Les réactifs délivrant le radical CF₃O[•] pour les trifluorométhoxylations radicalaires.

Concernant les agents de trifluorométhoxylation nucléophile, on trouve par exemple le TASOCF₃ (*tris*(diméthylamino)sulfonium trifluorométhoxide),¹⁴⁰ le TFMS (trifluorométhyl arylsulfonate)¹⁴¹ ou encore le TFBz (trifluorométhyl benzoate)¹⁴² qui ont été utilisés pour la synthèse d'éthers trifluorométhyle aromatiques et aliphatiques (Figure 29).

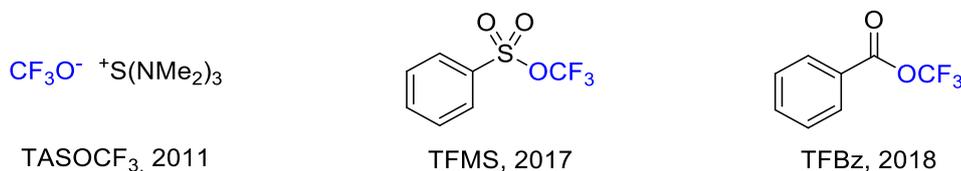


Figure 29 : Réactifs de trifluorométhoxylation générant directement l'anion CF₃O[−]

¹⁴⁰ C. Huang, T. Liang, S. Harada, E. Lee, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13308.

¹⁴¹ S. Guo, F. Cong, R. Guo, L. Wang, P. Tang, *Nat. Chem.* **2017**, 9, 546.

¹⁴² M. Zhou, C. Ni, Y. Zeng, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 6801.

Un fort essor a eu lieu en 2021 concernant la trifluorométhoxylation nucléophile, avec le développement de nouvelles méthodologies par les groupes de Schoenebeck,¹⁴³ Leroux,¹⁴⁴ Hopkinson,¹⁴⁵ Qing¹⁴⁶, Sanford¹⁴⁷ et Billard.¹⁴⁸ Une différence notable avec les premiers travaux cités est que le réactif précurseur de l'anion CF_3O^- n'est pas nécessairement isolé, mais souvent généré *in-situ* à partir de diverses sources (Figure 30). Schoenebeck et *al.* ont proposé la synthèse de AgOCF_3 en boîte à gants, qui peut être conservé en solution dans de l'acétonitrile et ensuite être utilisé dans des réactions de substitutions nucléophiles avec des halogénures d'alkyle. Le groupe de Leroux propose le même type de transformations, sans utiliser de porteur du groupement OCF_3 , en générant *in situ* l'anion réactif à partir de fluorophosgène et d' AgF . Hopkinson et *al.* utilisent quant à eux le bis(trifluorométhyle)peroxyde BTMP pour trifluorométhoxiler des arènes et des hétéroarènes. Le BTMP est un gaz synthétisé à partir de fluor élémentaire et de fluorophosgène. Qing et son groupe proposent une trifluorométhoxylation électrochimique originale d'arènes et d'hétéroarènes à partir d'une source du groupement CF_3 et d'oxygène. Il s'évite ainsi les principaux inconvénients auxquels les autres groupes ont dû faire face, à savoir l'utilisation généralement difficile d'un réactif gazeux ou de stabilité modérée. Enfin, les groupes de Sanford et Billard ont utilisé un sel de pyridine pour la trifluorométhoxylation nucléophile d'halogénures d'alkyles, des détails sur la synthèse de ce sel étant donné dans le chapitre suivant.

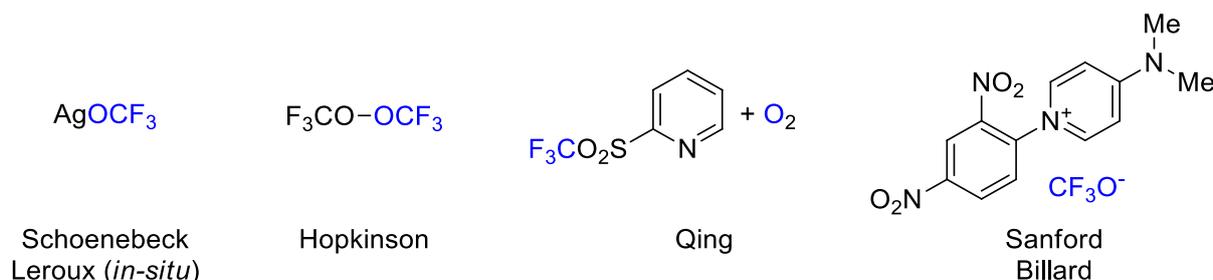


Figure 30 : Réactifs conduisant à une trifluorométhoxylation nucléophile reportés en 2021

Ces composés ont cependant tous des limitations intrinsèques, principalement la dégradation du fragment OCF_3 en fluorophosgène (Schéma 46). La synthèse des réactifs à partir de composés toxiques, gazeux ou couteux, des rendements limités ou l'ajout d'additifs (dont des métaux) sont aussi des freins à leur utilisation.

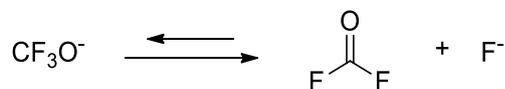


Schéma 46 : Décomposition de l'anion CF_3O^-

Après la présentation de ces agents nucléophiles, nous allons présenter les réactifs radicalaires connus pour conclure à propos de la trifluorométhoxylation dite *directe*. Les synthèses de ces trois

¹⁴³ A. Turksoy, T. Scattolin, S. Bouayad-Gervais, F. Schoenebeck, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 2183.

¹⁴⁴ J. Saiter, T. Guérin, M. Donnard, A. Panossian, G. Hanquet, F. R. Leroux, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 3139.

¹⁴⁵ S. Dix, P. Goltz, J. R. Schmid, S. Riedel, M. N. Hopkinson, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 11554.

¹⁴⁶ Y. Ouyang, X. Xu, F. Qing, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *61*, doi : 10.1002/anie.202114048 .

¹⁴⁷ G. Duran-Camacho, D. M. Ferguson, J. W. Kampf, D. C. Bland, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5138.

¹⁴⁸ C. Bonnefoy, E. Chefdeville, A. Panosian, G. Hanquet, F. R. Leroux, F. Toulgoat, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 15986.

réactifs ont toutes été reportées sur la seule année 2018 et ont ainsi ouvert une nouvelle voie de transfert du groupe OCF_3 . Le benzimidazole et le benzotriazole décrits par le groupe de Ngai¹⁴⁹ et le *N*-oxyde de pyridine décrit par le groupe de Togni sont ainsi les premiers réactifs employés pour la trifluorométhoxylation par catalyse photorédox (Figure 31).¹⁵⁰ Le principal avantage de ces composés est leur capacité à fonctionnaliser des arènes non activés en catalyse photorédox, mais un large excès de ces derniers est nécessaire et une faible sélectivité des réactifs conduit régulièrement à des mélanges de régioisomères.

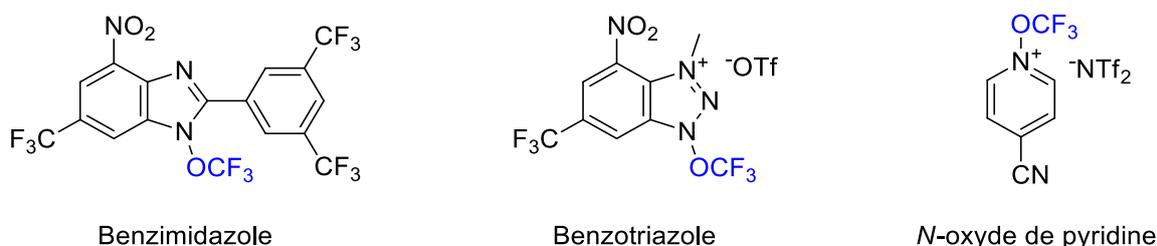


Figure 31 : Réactifs de trifluorométhoxylation radicalaires

Notre travail réalisé en 2021 en collaboration avec l'équipe du docteur Dell'Amico basée à Padoue a permis une avancée notable dans l'utilisation des réactifs de trifluorométhoxylation radicalaires. Nos deux groupes étaient en étroite collaboration avec celui du professeur Togni notamment pour valoriser leur *N*-oxyde de pyridine mentionné ci-dessus. Nous nous sommes alors fixés le défi suivant : développer la première méthodologie de synthèse pour la fonctionnalisation de substrats non aromatiques avec un agent de trifluorométhoxylation radicalaire. Nous avons relevé ce défi et obtenu des cétones α -trifluorométhoxylées variées en catalyse photorédox grâce au réactif développé par l'équipe du professeur Togni (Schéma 47).¹⁵¹ Ces travaux sortent du cadre initial de ma thèse, mais méritaient d'être soulignés en tant qu'avancée dans les méthodes de trifluorométhoxylation et sont détaillés dans l'annexe B.

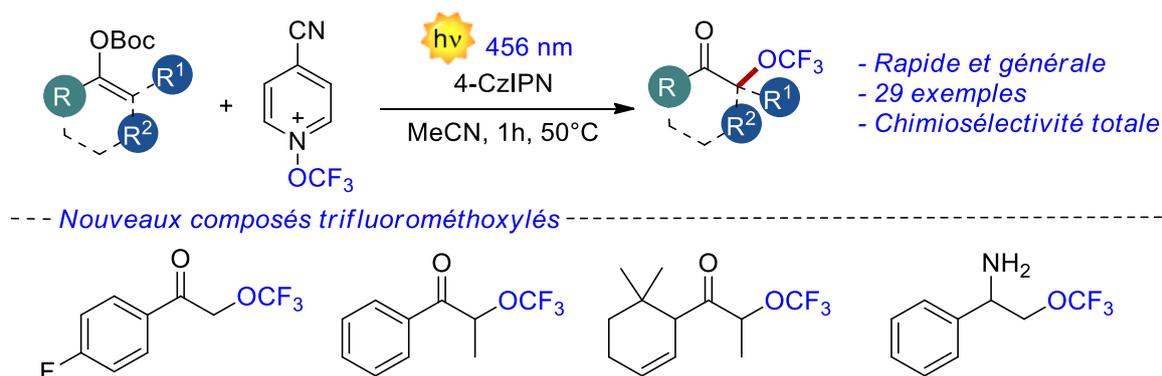


Schéma 47 : Synthèse générale de cétones α -trifluorométhoxylées

¹⁴⁹ a) W. Zheng, C. A. Morales-Rivera, J. W. Lee, P. Liu, M.-Y. Ngai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 9645 ; b) W. Zheng, J. W. Lee, C. A. Morales-Rivera, P. Liu, M. Ngai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 13795.

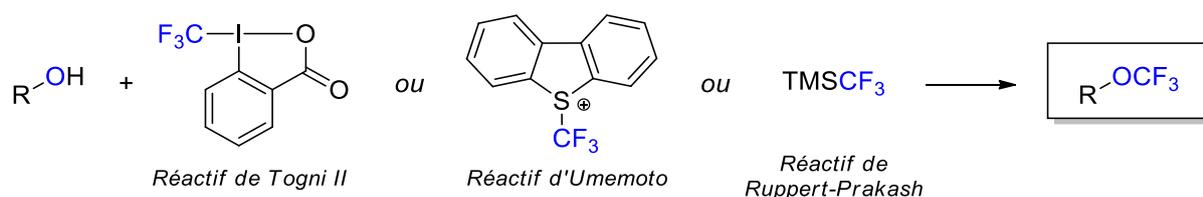
¹⁵⁰ B. J. Jeliet, P. F. Triplet, E. Pietrasiak, I. Franzoni, G. Jeschke, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 13784.

¹⁵¹ T. Duhail, T. Bortolato, J. Mateos, E. Anselmi, B. Jeliet, A. Togni, E. Magnier, G. Dagousset, L. Dell'Amico, *Org. Lett.* **2021**, 23, 7088.

Malgré un développement accru de méthodologies ces dernières années, la trifluorométhoxylation *directe* reste donc compliquée à mettre en œuvre du fait des limitations des réactifs couramment employés.

La seconde approche dite *indirecte* consiste à réaliser la trifluorométhylation d'alcools pour former le groupement OCF₃. Initialement, ces éthers de trifluorométhyle étaient obtenus par construction du groupement CF₃ par apport successif d'atomes de fluor sur des composés pré-fonctionnalisés dans des conditions rudes, à l'aide de réactifs toxiques (HF, SF₄...) peu évidents à manipuler et limitant particulièrement la diversité des produits finaux.¹⁵²

La trifluorométhylation électrophile en une étape à partir des alcools, qui semble la plus pratique, s'avère être l'une des moins explorée. Depuis 2007, trois agents trifluorométhylant seulement ont été décrits comme étant capables d'effectuer cette transformation (Schéma 48). Le premier réactif, reporté par le groupe d'Umemoto, est un sel de trifluorométhyl(dibenzofuranium) oxide, qui permet la trifluorométhylation d'alcools aromatiques et aliphatiques.¹⁵³ Le principal défaut de cet agent réside dans sa génération *in situ* qui se fait à des températures inférieures à -70°C pour ensuite délivrer le cation CF₃⁺. La seconde classe de réactif qui a été utilisée est celle des iodes hypervalents publiés par le groupe de Togni en 2009 avec la trifluorométhylation d'alcools primaires et secondaires à l'aide du réactif de Togni II.¹⁵⁴ Cette méthodologie a également été utilisée pour la synthèse de composés trifluorométhoxylés *N*-hétéroatomiques.¹⁵⁵ Les principales limitations dans ce cas sont l'utilisation de triflimide de zinc avec des charges catalytiques souvent élevées, jusqu'à atteindre des quantités stœchiométriques pour certains substrats. De plus, un large excès d'alcool (de 5 à 75 équivalents) est nécessaire pour obtenir des rendements acceptables, notamment car la trifluorométhylation du triflimide entre en compétition avec la trifluorométhylation de l'alcool. Le troisième agent utilisé pour la trifluorométhylation électrophile directe d'alcools est le réactif de Ruppert-Prakash, comme l'a reporté par le groupe de Qing en 2015.¹⁵⁶ De nombreux additifs sont essentiels pour le bon déroulement de la transformation, en particulier trois équivalents d'un complexe d'argent, la même quantité de ligand et aussi de réactif de Ruppert-Prakash.



Limites :

- Rendement faibles et charges catalytiques élevées avec le réactif de Togni II
- Génération *in situ* du réactif d'Umemoto instable

Schéma 48 : Trifluorométhylation électrophile d'alcools

¹⁵² A. Tlili, F. Toulgoat, T. Billard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11726.

¹⁵³ T. Umemoto, K. Adachi, S. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6905.

¹⁵⁴ R. Koller, K. Stanek, D. Stolz, R. Aardoom, K. Niedermann, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4332.

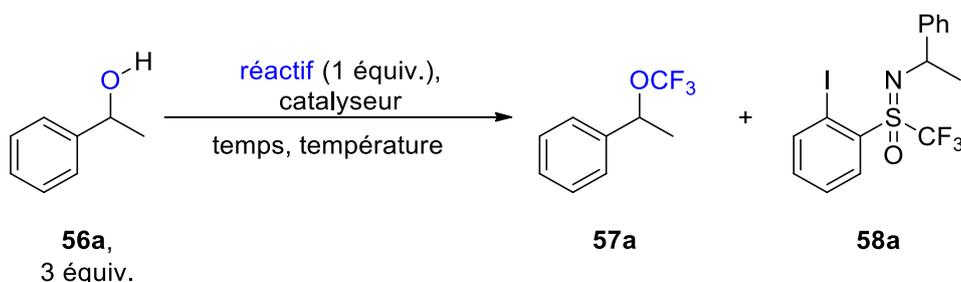
¹⁵⁵ A. Liang, S. Han, Z. Liu, L. Wang, J. Li, D. Zou, Y. Wu, Y. Wu, *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 5102.

¹⁵⁶ J.-B. Liu, X.-H. Xu, F.-L. Qing, *Org Lett* **2015**, *17*, 5048.

Dans le cadre de notre projet de comparaison de réactivité avec les réactifs de Togni et vu le besoin de nouvelles synthèses de composés trifluorométhoxylés, nous avons engagé notre composé HYPISUL dans des réactions de trifluorométhylation d'alcools. Nous pouvons espérer une meilleure réactivité de notre composé grâce à la présence d'un atome d'azote, jouant le rôle de base de Lewis et offrant la capacité de se coordonner facilement à des acides de Lewis zinciques notamment.

2.3.2.2 Trifluorométhylation d'alcools avec le réactif HYPISUL

La réactivité du composé **3** sur des alcools aliphatiques dans les conditions proches de celle décrites en 2009 avec les réactifs de Togni ¹⁵⁴ a donc été étudiée. Les premiers essais ont été réalisés sur le 1-phényléthanol **56a** comme substrat modèle, puisque le réactif de Togni II **2** présente le plus de limitation avec des alcools secondaires. Les principaux résultats sont donnés dans le tableau ci-dessous (Tableau 2), et font apparaitre la formation d'un sous-produit inattendu **58a**. Nous verrons par la suite que ce sous-produit ne se forme que très rarement avec des alcools primaires.



Entrée	Réactif	Catalyseur (équiv.)	T (°C)	Temps	Rendement RMN 57a	Rendement RMN 58a
1	HYPISUL	Zn(OTf) ₂ (0.1)	40	2 h	23%	9%
2	HYPISUL	ZnBr ₂ (0.1)	40	3 h	33%	6%
3	HYPISUL	MgCl ₂ (0.1)	40	17 h	27%	7%
4	HYPISUL	Sc(OTf) ₃ (0.1)	40	30 min	28%	3%
5	HYPISUL	La(OTf) ₃ (0.1)	40	30 min	19%	9%
6	HYPISUL	Zn(NTf ₂) ₂ (0.1)	40	30 min	25%	28%
7	HYPISUL	-	40	48 h	13%	35%
8	HYPISUL	Zn(NTf ₂) ₂ (0.25)	40	30 min	4%	30%
9	HYPISUL	Zn(NTf ₂) ₂ (0.025)	40	30 min	35%	13%
10 ^a	HYPISUL	Zn(NTf ₂) ₂ (0.025)	40	30 min	29%	20%
11	HYPISUL	Zn(NTf ₂) ₂ (0.025)	ta	30 min	33%	7%
12	HYPISUL	ZnBr ₂ (0.1-0.3)	ta	24 h	0%	0%
13 ^b	HYPISUL	Zn(NTf ₂) ₂ (0.025)	ta	30 min	46%	11%
14 ^b	HYPISUL	Zn(NTf ₂) ₂ (0.1)	ta	30 min	49%	10%
15 ^b	HYPISUL	Zn(NTf ₂) ₂ (0.025)	40	30 min	43%	10%
16	HYPISUL	TFA (0.1)	ta	2 jours	14%	5%
17	Togni II	Zn(NTf ₂) ₂ (0.025)	ta	2 h	0%	non disponible
18	Togni II	Zn(NTf ₂) ₂ (0.025)	40	3.5 h	27%	non disponible
19 ^c	HYPISUL	Zn(NTf ₂) ₂ (0.025)	ta	16 h	0%	0%
20 ^d	HYPISUL	Zn(NTf ₂) ₂ (0.025)	ta	16 h	0%	0%
21 ^e	HYPISUL	Zn(NTf ₂) ₂ (0.025)	40	30 min	24%	40%

Tableau 2 : Optimisation de la trifluorométhylation du 1-phényléthanol **56a**.

[a] : dans le dichlorométhane (0.4 M). [b] : avec 6 équivalents d'alcool. [c] : avec 1.2 équiv. de K₂CO₃, DBU ou Et₃N. [d] : avec déprotonation *in situ* de l'alcool avec NaH avant l'ajout d'HYPISUL. [e] : avec 3 équivalents de réactif HYPISUL et 1 équivalent d'alcool.

Tout d'abord, différents catalyseurs acides de Lewis ayant déjà fait leurs preuves dans ce type de transformations ont été testés (entrées 1 à 6),¹⁵⁴ en présence de 3 équivalents d'alcool. Le substrat modèle étant un liquide, nous avons effectué nos premiers essais sans solvant, avec 0,1 équivalent de catalyseur et à une température de 40°C. Des rendements modérés sont obtenus avec le triflate de zinc, le chlorure de magnésium, le triflate de scandium ou même le triflate de lanthane. Seul le bromure de zinc dépasse les 30% de rendement (entrée 2), mais son utilisation nécessite un temps de réaction légèrement plus long que la plupart des autres acides de Lewis. L'expérience sans catalyseur (entrée 7) montre le rôle crucial du catalyseur acide de Lewis, avec un rendement de seulement 13% au bout de 2 jours de réaction, et un fort taux de sous-produit **58a**.

Nous avons porté une attention particulière au triflimide de zinc (entrée 6) permettant d'obtenir un rendement proche des autres catalyseurs, malgré la formation du sous-produit **58a** assez importante (28%). La rapidité de réaction, et surtout le gain de rendement si l'on décroît la charge catalytique à 0,025 équivalent (entrée 9), font que nous nous sommes focalisés sur cet acide de Lewis. Ce gain de rendement est accompagné de la diminution du taux de sous-produit **58a**, et à l'inverse, une augmentation de la charge catalytique (entrée 8) provoque une chute du rendement et une légère accentuation du taux de **58a**.

Lorsque la transformation est réalisée dans un solvant (entrée 10), aucune amélioration n'est observée, tandis que la réaction à température ambiante permet de diminuer significativement le taux de sous-produit **58a** sans affecter le rendement (entrée 11). En revanche le bromure de zinc se montre totalement inefficace à température ambiante (entrée 12), même avec 0,3 équivalent de charge catalytique. Ce résultat a conforté notre choix d'utiliser $Zn(NTf_2)_2$.

L'emploi de 6 équivalents de 1-phényléthanol **56a** a permis une augmentation significative du rendement à 46% (entrée 13), la température ne jouant pas un rôle prépondérant dans ce cas (entrée 15). La charge catalytique peut même être augmentée pour obtenir un rendement maximal de 49%, sans impact sur la formation du sous-produit **58a** (entrée 14).

L'utilisation de l'acide trifluoroacétique comme catalyseur de Brønsted (entrée 16) permet également la formation des entités **57a** et de **58a** mais en quantité moindre et avec un temps de réaction allongé en comparaison avec les acides de Lewis.

Notons que l'ajout d'une base faible, organique ou minérale (entrée 19), pour fournir une assistance à la déprotonation de l'alcool, résulte en un échec de la trifluorométhylation, de même qu'une déprotonation totale avec NaH avant l'ajout du composé HYPISUL (entrée 20). De plus, l'entrée 21 montre qu'une inversion de la stœchiométrie aboutit à un moins bon rendement, mais toutefois acceptable, cette possibilité pouvant s'avérer intéressante pour les alcools onéreux.

La transformation a été réalisée dans nos conditions optimisées avec le réactif de Togni II et ce dernier s'est montré moins efficace que le composé HYPISUL. Avec trois équivalents d'alcool, le chauffage est impératif et un temps de réaction plus long est nécessaire pour consommer la totalité de l'agent trifluorométhylant, conduisant à un moins bon rendement final (entrées 17 et 18, à comparer aux entrées 11 et 9 respectivement).

Le sous-produit *N*-alkylé résulte de la formation du carbocation secondaire correspondant au départ du groupe hydroxyle du 1-phényléthanol **56a**. Celui-ci est formé en présence de $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$ et nous reviendrons plus en détail sur sa formation lors de l'étude mécanistique.

Ces conditions optimales en main, de nombreux alcools ont été engagés dans la réaction de trifluorométhylation. L'étude du champ d'application de la réaction est résumée dans les schémas ci-dessous (Schéma 49, Schéma 50 et Schéma 51). Dans certains cas, quelques ajustements ont été réalisés :

- Pour les substrats solides à température ambiante, les réactions ont été effectuées à la température de fusion de l'alcool ou dans un solvant adapté.
- La charge catalytique a été déterminée au cas par cas selon l'alcool utilisé (0,1 équivalent au maximum excepté pour deux exemples), principalement pour minimiser la formation de sous-produit *N*-alkylé
- Le temps de réaction a également été allongé dans certains cas, en fonction de la consommation du composé HYPISUL suivie précisément par RMN ^{19}F .

Les alcools aliphatiques primaires **57b** à **57e**, moins susceptibles d'aboutir à la formation du sous-produit *N*-alkylé (voir discussion mécanistique ci-après), ont été engagés dans la réaction avec 0,1 équivalent de $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$. Des rendements RMN ^{19}F modérés à bons (44-68%) sont obtenus en moins de 2 heures (Schéma 49). Les alcools benzyliques **57g** à **57n** ont donné des rendements légèrement inférieurs après quelques heures de réaction (29-65%), en raison de la formation du sous-produit *N*-alkylé. Des charges catalytiques réduites à 0,025 équivalents ont permis de limiter cette formation de sous-produit. Cette méthodologie est efficace pour des alcools benzyliques substitués par des groupements électro-attracteurs en position *para*, particulièrement des halogènes (**57h-57k**), mais aussi des nitriles (**57l**), des nitros (**57m**) ou des esters (**57n**). Les positions *mé*ta et *ortho* sont aussi tolérés (**57o**, **57p**), avec un bon rendement de 65% pour la position *mé*ta. La substitution en α de l'alcool par un groupement méthoxyse permet l'obtention d'un bon rendement (65%, **57q**), alors qu'une fonction carbonyle en position α entraîne une chute du rendement à 30% (**57r**). Nous avons ensuite étudié la réactivité des alcools comportant des motifs synthétiques d'intérêt, tels qu'un benzofurane (**57s**), un thiophène (**57t**) et un alcyne (**57u**). Tous sont bien tolérés dans cette réaction et donnent les composés attendus avec des bons rendements supérieurs à 60%, sans oublier l'alcène **57e** déjà cité ci-dessus.

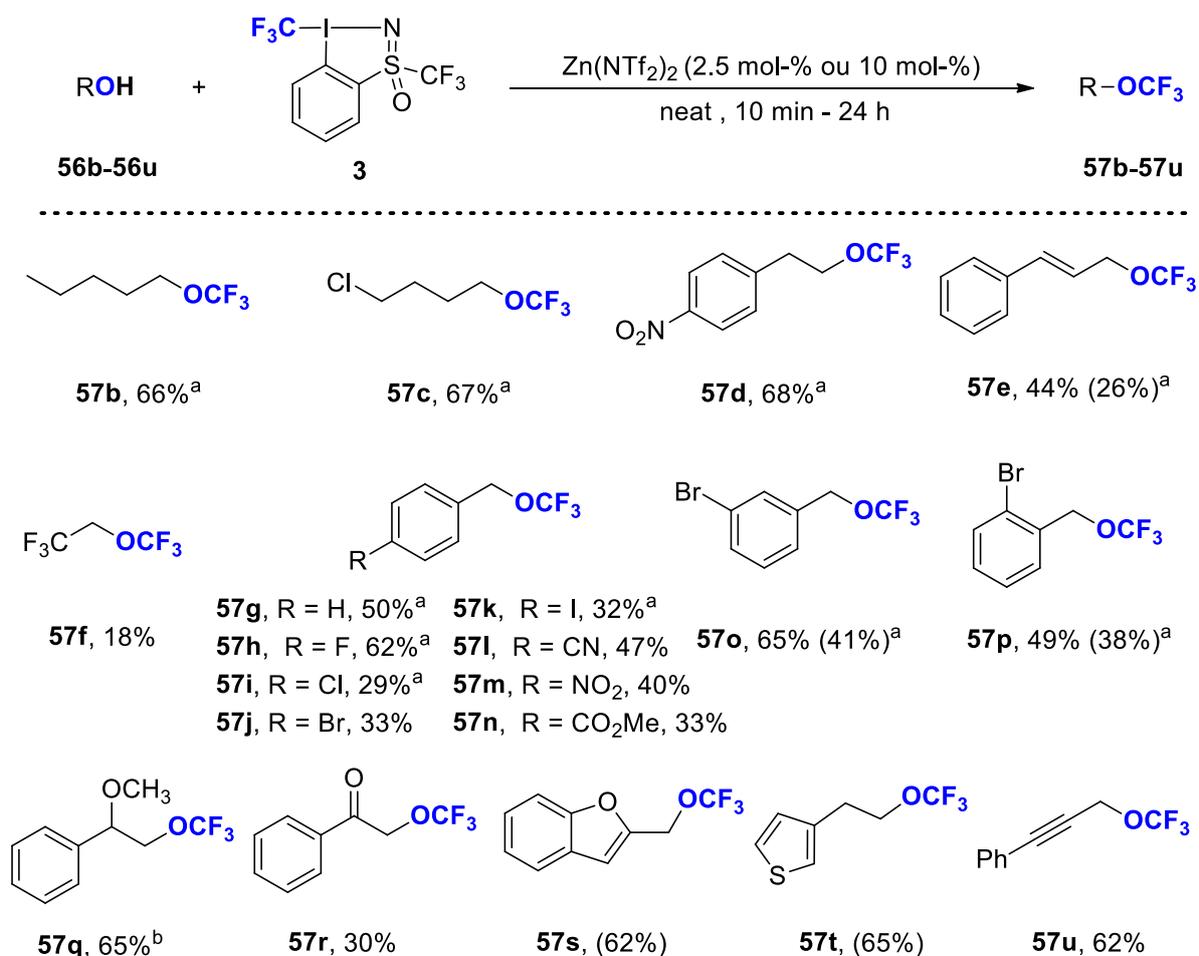


Schéma 49 : Etude du champ d'application avec des alcools primaires.

Les rendements ont été déterminés par analyse RMN ^{19}F et les rendements isolés sont donnés entre parenthèses. [a] : 10 mol-% de catalyseur. [b] : 20 mol-% de catalyseur.

Notre objectif de faire réagir des alcools secondaires a été atteint puisque les composés (**557v-57aa**) ont été obtenus avec des rendements modérés à bons (36-73%), en se limitant à 0,025 équivalent de triflimide de zinc et en quelques heures de réaction (Schéma 50). Plus remarquablement encore, un alcool tertiaire, le 1-adamantanol **57ac**, a pu être trifluorométhylé avec un rendement acceptable de 26%. La transformation a été réalisée dans le dichlorométhane et avec 0,1 équivalent de $Zn(NTf_2)_2$ dans ce dernier cas.

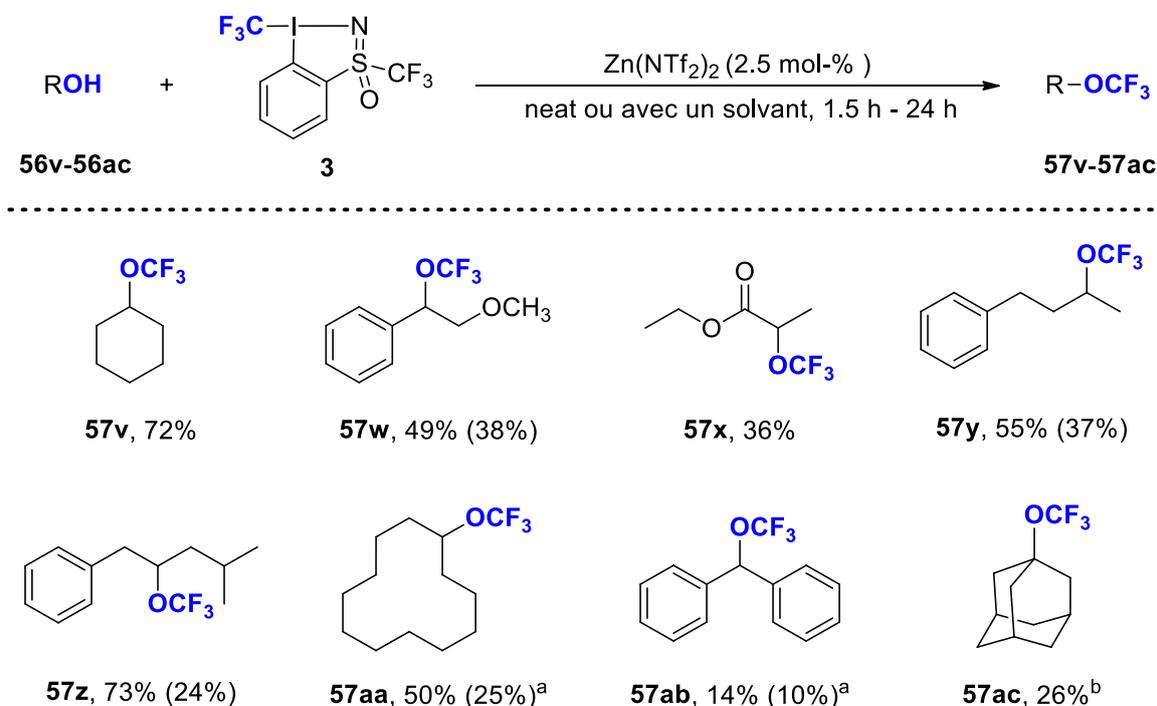


Schéma 50 : Etude du champ d'application avec des alcools secondaires et le 1-adamantanol. Les rendements ont été déterminés par analyse RMN ^{19}F et les rendements isolés sont donnés entre parenthèses. [a] : réaction effectuée dans le DCE (0.25 M). [b] : 10 mol-% de catalyseur, réaction effectuée dans le DCM (0.13 M).

Finalement, des alcools naturels présentant des intérêts biologiques variés ont également pu être trifluorométhylés dans ces conditions, parmi lesquels le bornéol (**57ad**), le (-)-8-phénylmenthol (**57ae**), des dérivés de glucides (**57af** et **57ag**) et le cholestérol **57ah**, avec des rendements tout à fait acceptables (Schéma 51). Ces alcools étant pour beaucoup onéreux, il est possible de réduire la quantité engagée de 6 à 3 équivalents, le temps de réaction devant être allongé en contrepartie. Dans le cas du cholestérol, 3 jours sont nécessaires pour atteindre 69% de rendement avec 6 équivalents de substrat, alors que 72% ont été obtenus après 13 jours de réaction avec seulement 3 équivalents.

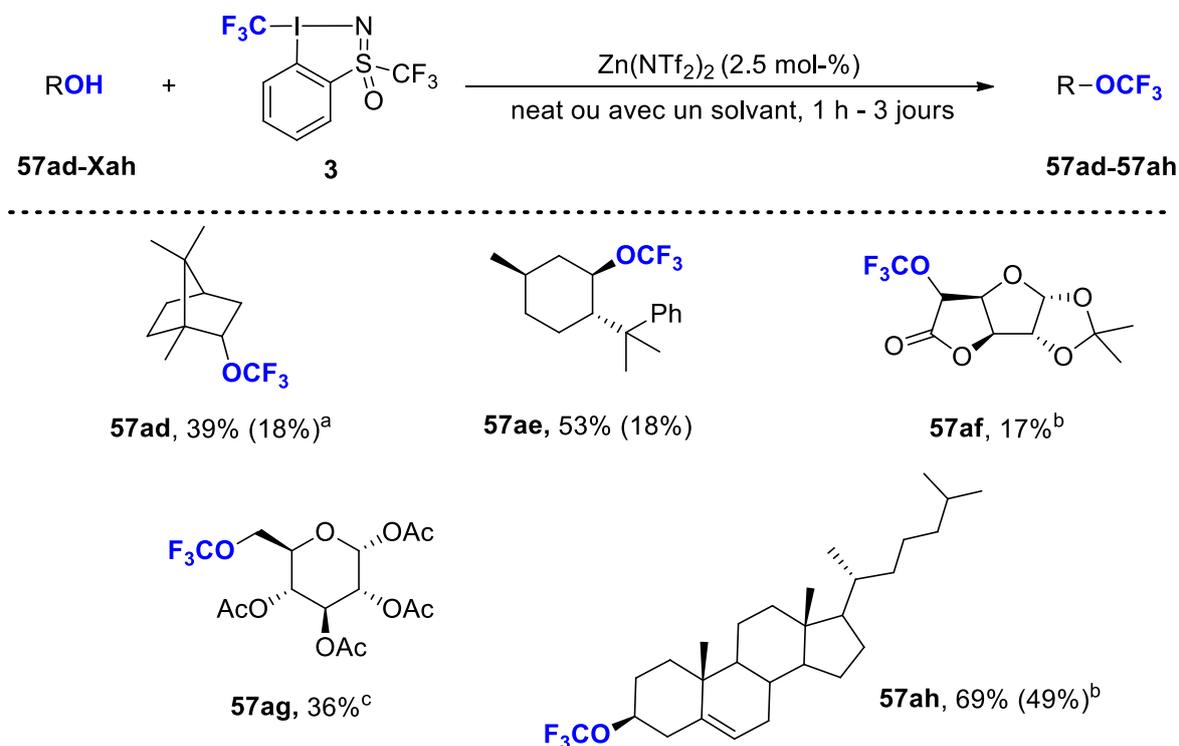


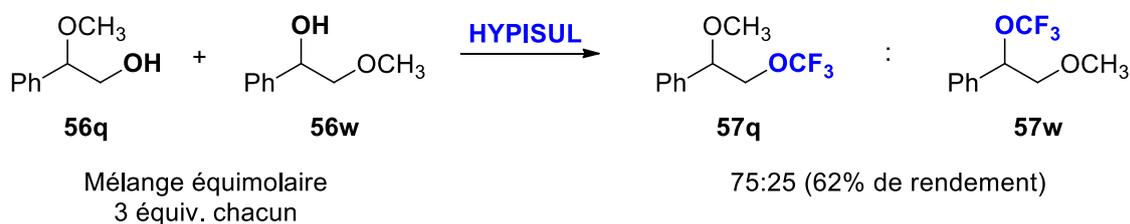
Schéma 51 : Etude du champ d'application avec des alcools naturels.

Les rendements ont été déterminés par analyse RMN ¹⁹F et les rendements isolés sont donnés entre parenthèses. [a] : réaction effectuée dans le DCE (0.25 M). [b] : 10 mol-% de catalyseur, réaction effectuée dans le DCM (0.13 M). [c] : 20 mol-% de catalyseur, réaction effectuée dans le DCM (0.13 M).

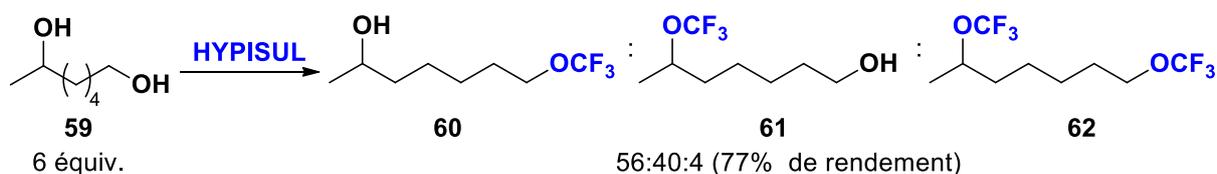
Il nous a ensuite semblé pertinent d'examiner la sélectivité du réactif HYPISUL entre les alcools primaires et les alcools secondaires ou tertiaires, en version intermoléculaire et intramoléculaire (Schéma 52, toujours avec 6 équivalents d'alcool et 0,025 équivalents de triflimide de zinc). La sélectivité primaire/secondaire intermoléculaire a été étudiée avec un mélange équimolaire de 2-méthoxy-2-phényléthanol **56q** et de 2-méthoxy-1-phényléthanol **56w**, une sélectivité 75/25 ayant été observée pour la trifluorométhylation de l'alcool primaire **57q** contre l'alcool secondaire **57w**. Concernant la sélectivité primaire/secondaire intramoléculaire, l'heptane-1,6-diol **59** a été choisi comme substrat modèle : le composé HYPISUL montre une chimiosélectivité 56/40 en faveur de l'alcool primaire **60** (4% de produit doublement trifluorométhylé **62** étant formés). Dans les deux cas, de bons rendements sont obtenus et soulignent la réactivité espérée des alcools secondaires avec le composé HYPISUL. La chimiosélectivité intramoléculaire entre un alcool primaire et un alcool tertiaire a également été examinée grâce au 3-(hydroxyméthyl)-1-adamantol **63**, aboutissant à une sélectivité

73/27 en faveur de l'alcool primaire **64**, montrant la capacité de certains alcools tertiaires à être trifluorométhylé avec un rendement acceptable.

Compétition 1°/2° intermoléculaire



Compétition 1°/2° intramoléculaire



Compétition 1°/3° intramoléculaire

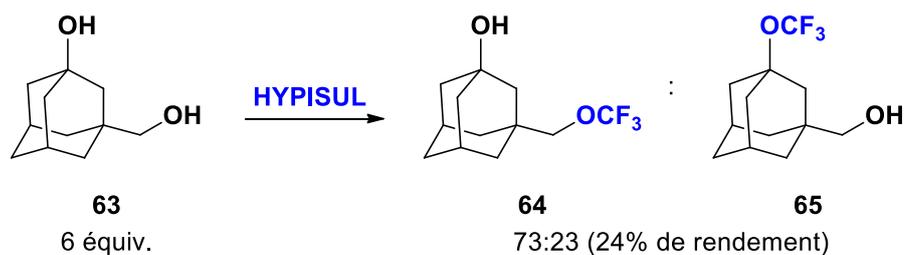


Schéma 52 : Sélectivité du réactif HYPISUL pour les alcools primaires, secondaires et tertiaires.

Enfin, l'une des limitations majeures de la trifluorométhylation directe d'alcool avec le réactif de Togni II est la mauvaise sélectivité entre la O-trifluorométhylation et la C-trifluorométhylation des phénols.¹⁵⁴ Les résultats prometteurs du composé HYPISUL nous ont donné de l'espoir pour ce cas particulier. Malheureusement, aucune sélectivité en faveur de la O-trifluorométhylation n'a été observée avec seulement 11% et 16% de produits désirés pour le phénol **66** et le 4-chlorophénol **67** (Schéma 53). Les produits désirés **68** et **69** sont accompagnés des produits de C-trifluorométhylation du cycle aromatique, comme c'était le cas avec le réactif de Togni II.

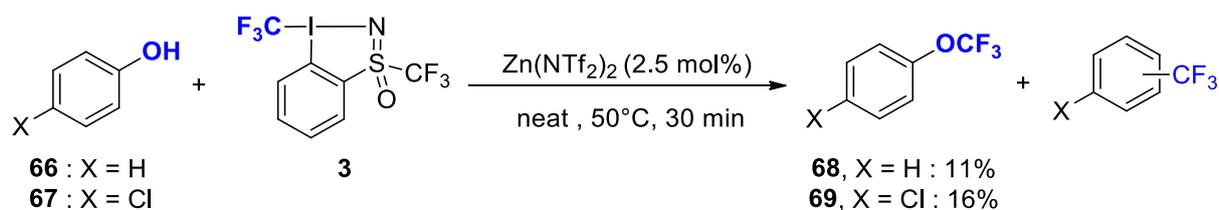


Schéma 53 : Trifluorométhylation de phénols avec le réactif HYPISUL

2.3.2.3 Etude mécanistique

Naturellement, nous avons cherché à expliquer le mécanisme réactionnel et la formation du sous-produit *N*-alkylé. De nombreuses recherches ont été effectuées pour savoir si les transformations impliquant les réactifs de Togni et des nucléophiles centrés sur des atomes d'azote ou d'oxygène procèdent *via* des éliminations réductrices, des mécanismes de type S_N2 ou encore des espèces radicalaires.¹⁵⁷ Des résultats contradictoires ont cependant été obtenus, une tendance générale pouvant difficilement être dégagée. La réactivité des iodes hypervalents semble *a priori* très dépendante des conditions réactionnelles utilisées (substrats, catalyseurs et solvants employés...). C'est pourquoi notre étude mécanistique s'appuie sur des nouveaux calculs DFT, effectués en prenant en compte les conditions réactionnelles détaillées ci-dessus.

Les principaux objectifs sont de comprendre pourquoi le composé HYPISUL donne de meilleurs résultats que le réactif de Togni II, et de proposer un mécanisme réactionnel qui pourrait expliquer cette différence. Les charges formelles portées par les ligands carboxylate du réactif de Togni II **2** et sulfoximine du composé HYPISUL **3** ont été comparées (Tableau 3). Elles se révèlent être plus fortes en valeur absolue sur l'atome d'azote ou d'oxygène de **3** (-1.22218 et -0.91435 respectivement) que sur les atomes d'oxygène de **2** (-0.58775 et -0.75958), suggérant une coordination plus favorable de **3** avec le triflimide de zinc. Les ligands portés par l'atome d'iode semblent donc pouvoir jouer un rôle majeur et confirme tout l'intérêt de synthétiser de nouveaux iodanes- λ^3 tels que le produit HYPISUL.

Atome	Charge formelle	
	Réactif de Togni II 2	Réactif HYPISUL 3
O _a	-0,75958	-0.91435
O _b	-0,58775	-
I	1,01962	1.03396
N	-	-1.22218

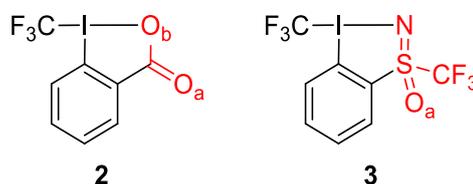


Tableau 3 : Charges formelles calculées sur les principaux atomes du centre 3c-4e des composés **2** et **3**

Inspirés d'études précédentes,¹⁵⁴ nous avons supposé la formation d'un adduit réactif-Zn avec une stœchiométrie 2 pour 1 respectivement, hypothèse retenue pour démarrer nos calculs DFT. Pour valider cette hypothèse, quelques expériences témoins suivies par RMN ¹⁹F ont été effectuées. Celles-ci ont montré un décalage du signal I-CF₃ avec un déplacement chimique de plus en plus élevé, et ce d'autant plus que la quantité de Zn(NTf₂)₂ ajoutée est importante (Figure 32). Ceci indique un caractère iodonium de plus en plus marqué pour le composé **3**, alors que l'obtention de signaux élargis jusqu'à l'ajout de 0,5 équivalent de triflimide de zinc montre qu'un équilibre entre la forme seule du réactif et le ou les adduit(s) potentiellement formé(s) rend le signal plutôt indéfini. L'obtention de signaux fins au-delà de 0.5 équivalent suggère effectivement la formation d'un adduit 2:1, qui est alors la seule

¹⁵⁷ a) O. Sala, H. P. Lüthi, A. Togni, *J. Comput. Chem.* **2014**, 35, 2122 ; b) O. Sala, H. P. Lüthi, A. Togni, M. Iannuzzi, J. Hutter, *J. Comput. Chem.* **2015**, 36, 785 ; c) L. Ling, K. Liu, X. Li, Y. Li, *ACS Catal.* **2015**, 5, 2458.

espèce présente dans le milieu contenant **3**. De ce fait, aucun équilibre ne met en jeu l'espèce **3**, ce qui se traduit par un seul signal bien défini en RMN ^{19}F .¹⁵⁸

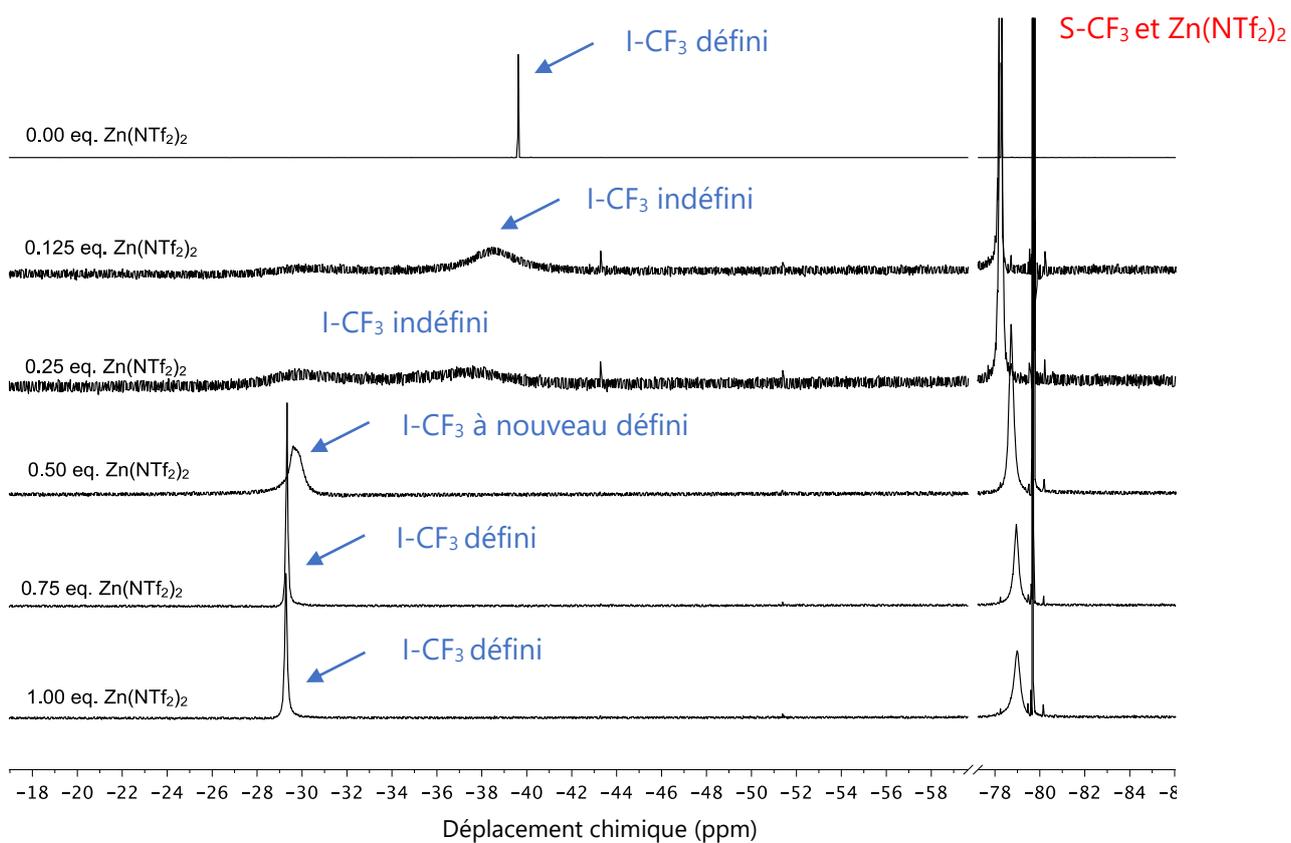


Figure 32 : Spectres RMN ^{19}F de mélanges du composé **3** et de $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$ dans différentes stœchiométries dans CDCl_3 .

L'optimisation des paramètres de calculs avec une telle stœchiométrie a alors abouti à des structures contenant un tétraèdre centré sur l'atome de zinc, coordiné par deux molécules de réactif et chélaté par les atomes d'azote et d'oxygène du triflimide (Figure 33).

¹⁵⁸ P. Liebing, J. Kalim, N. Arefyeva, F. Oehler, M. Wickleder, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8585.

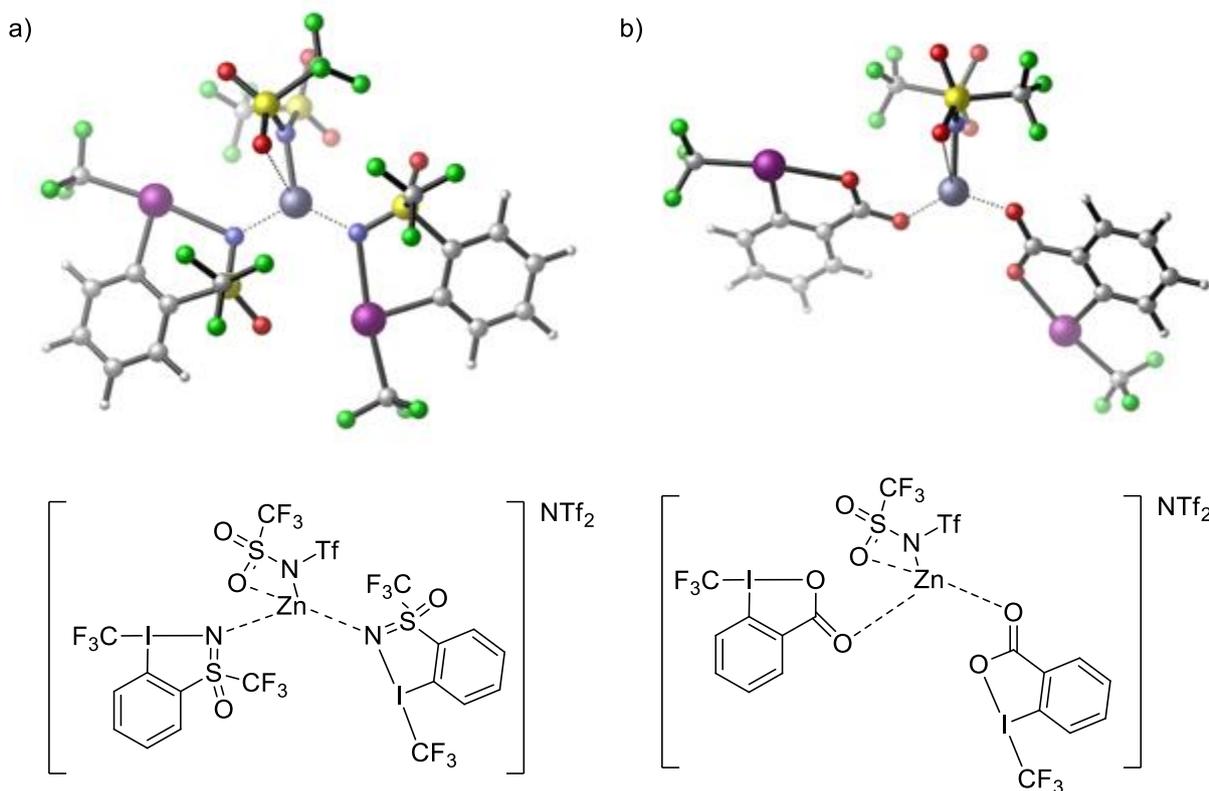


Figure 33 : Structures optimisées de l'adduit supposé Zn.[réactif] après calculs DFT.

a) $[Zn(3)_2NTf_2]NTf_2$. b) $[Zn(2)_2NTf_2]NTf_2$. Violet = I, vert = F, rouge = O, bleu = N, jaune = S, bleu de Prusse = Zn, gris = C, blanc = H.

Concernant le composé **3**, la coordination du zinc avec l'atome d'oxygène ou l'atome d'azote de la sulfoximine sont possibles, c'est pourquoi les deux possibilités ont été étudiées. Les calculs ont montré que la coordination sur l'azote est la plus stable, que ce soit en phase gazeuse ou en solution (respectivement de 24 kcal/mol et 21 kcal/mol). Ceci est en accord avec les valeurs des charges formelles données ci-dessus (Tableau 3), plus forte en valeur absolue sur l'atome d'azote que sur l'atome d'oxygène de **3**. Ainsi, les adduits formés par **2** et par **3** ont été comparés d'un point de vue énergétique (Tableau 4), la formation de l'adduit $[ZnNTf_2(3)_2]NTf_2$ s'avérant être plus favorable, que ce soit en phase gazeuse ou en solution, d'environ 6 à 7 kcal/mol. On peut noter qu'en phase gazeuse, la réaction serait endothermique, probablement due au remplacement d'un ligand fort (NTf_2) par deux ligands faibles (**2** ou **3**). En revanche en solution, elle serait exothermique car deux molécules chargées sont formées et stabilisées dans un solvant polaire (l'alcool benzylique a été choisi comme solvant modèle pour se rapprocher au maximum des conditions optimisées avec le 1-phényléthanol). Ces premiers résultats sur la stabilité des adduits avec le zinc peuvent expliquer la meilleure réactivité de **3** par rapport à **2**.

Réaction	Différence d'enthalpie libre en phase gazeuse	Différence d'enthalpie libre en solution
Formation de l'adduit 2 .Zn	35 kcal/mol	-36 kcal/mol
Formation de l'adduit 3 .Zn	28 kcal/mol	-42 kcal/mol

Tableau 4 : Différences d'enthalpie libre des réactions de formation des adduits Zn.réactif.

Pour approfondir cette étude, nous avons examiné en détail les structures obtenues par calculs DFT. Les deux molécules de réactif **2** ou **3** liées à l'atome de zinc ont des géométries quelque peu différentes et ne sont pas symétriques (Tableau 5). Les liaisons I-CF₃ et I-O (réactif **2**) ou I-N (réactif **3**) sont allongées dans les adduits en solution en comparaison aux liaisons des agents trifluorométhylant à l'état solide, et ce pour les deux molécules coordonnées. Ceci implique donc un affaiblissement du système 3c-4e (voir introduction générale sur les composés iodés hypervalents) après coordination à l'atome de zinc. En particulier, la liaison I-CF₃ a une longueur plus élevée dans **[3]₂:Zn** que dans **[2]₂:Zn** (entrée 2), impliquant une rupture de la liaison *a priori* plus facile pour le premier adduit, bien que les élongations les plus notables sont observées pour les liaisons I-O ou I-N (entrée 1).

Entrée	Liaison ^a	Solide		En solution	
		2	3	Adduit [2]₂:Zn	Adduit [3]₂:Zn
1	I-O/N	2.28	2.25	2.436/2.404	2.511/2.486
2	I-CF₃	2.22	2.25	2.262/2.265	2.279/2.280
3	Zn-O/N	Non disponible		2.017/1.967	1.996/1.961

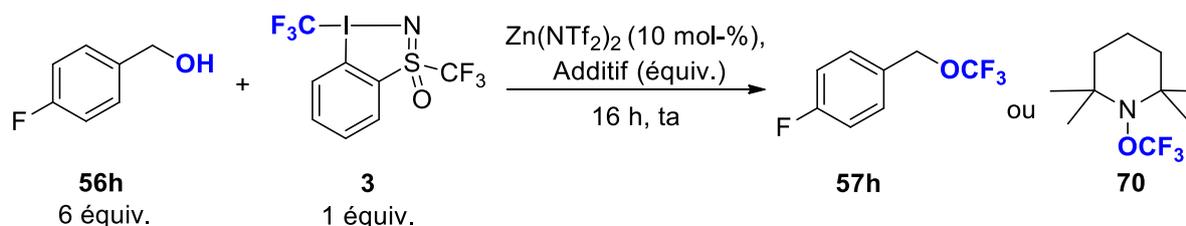
Tableau 5 : Longueurs des principales liaisons des adduits obtenues par calculs DFT.

[a] : (toutes les valeurs sont données en Å).

Notre étude mécanistique s'est poursuivie en regardant si des radicaux intermédiaires étaient impliqués dans la transformation. Pour cela la réaction mettant en jeu **3** et **56h** a été effectuée en présence d'accepteurs de radicaux connus (Tableau 6). Lorsque CBr₄, le styrène ou le BHT ont été utilisés, le produit trifluorométhylé **57h** est formé, montrant que la réaction se produit sans la formation de radicaux intermédiaires. Lorsque le TEMPO est utilisé comme piègeur de radical, la formation du produit attendu est complètement inhibée par l'oxydation de **56h**,¹⁵⁹ conduisant au sous-produit **70** après trifluorométhylation par le composé **3** de l'hydroxylamine issue du TEMPO.¹⁶⁰

¹⁵⁹ P. Lucio Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2559.

¹⁶⁰ V. Matoušek, E. Pietrasiak, L. Sigrist, B. Czarniecki, A. Togni, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3087.



Entrée	Additif (équiv.)	Solvant	Rendement 57h ^a	Rendement 70 ^a
1	TEMPO (6.0)	-	-	92%
2 ^b	TEMPO (6.0)	-	-	75%
3 ^c	TEMPO (6.0)	-	-	45%
4 ^d	TEMPO (1.0)	CH ₂ Cl ₂ ^e	-	-
5	CBr ₄ (6.0)	-	69%	-
6	Styrène (6.0)	-	73%	-
7	Styrène (12.0)	-	51%	-
8	Styrène (24.0)	-	44%	-
9	BHT (6.0)	CH ₂ Cl ₂ ^e	30%	-

Tableau 6 : Trifluorométhylation de **56h** en présence d'inhibiteurs de radicaux.

[a] : les rendements RMN ¹⁹F ont été déterminés en utilisant le α,α,α-trifluorotoluène comme référence interne. [b] : réaction effectuée sans Zn(NTf₂)₂. [c] : réaction effectuée sans **56h**. [d] : réaction effectuée sans Zn(NTf₂)₂ et **56h**. [e] : 0.13 M de **3**.

D'après les observations faites par le groupe de Togni en 2009,¹⁵⁴ deux mécanismes peuvent être envisagés après la formation de l'adduit 2:1 (**[3]₂: [Zn]**), que nous allons considérer l'un après l'autre indépendamment. Le premier consisterait en un mécanisme de type S_N2 avec l'attaque intermoléculaire du nucléophile sur le groupe CF₃ (Schéma 54). Le produit désiré serait formé en même temps que l'intermédiaire **I**, l'approche d'une nouvelle molécule de composé HYPISUL sur ce dernier permettant de régénérer l'adduit **[3]₂: [Zn]** en relarguant la sulfoximine **4**. Ceci serait cohérent avec le fait que l'on retrouve effectivement **4** dans le milieu en fin de réaction, comme attendu lorsque l'on utilise un iode hypervalent comme agent de transfert.

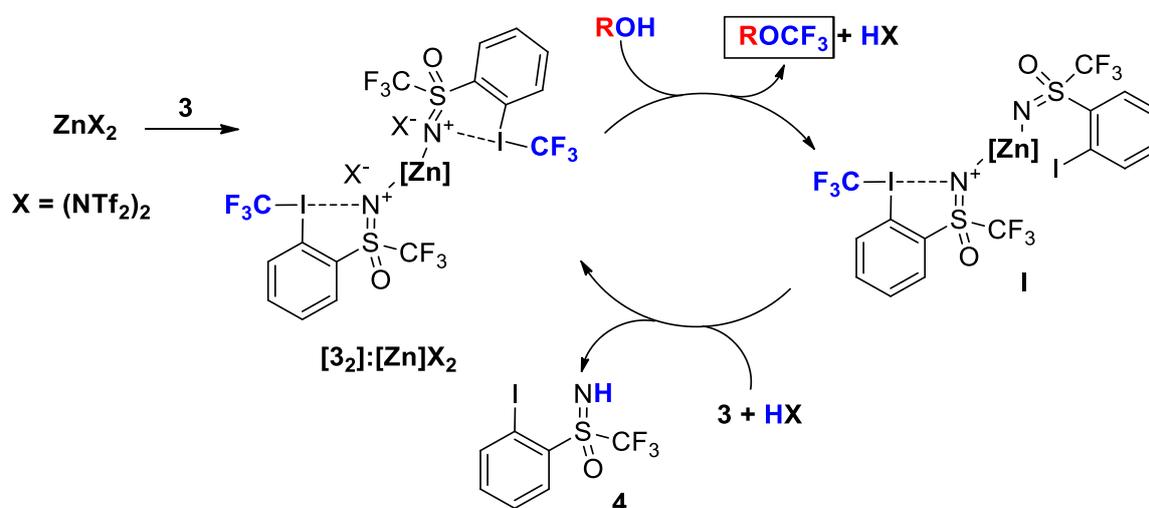


Schéma 54 : Mécanismes de type S_N2 envisagé pour la trifluorométhylation d'alcools

Nous avons alors étudié le mécanisme de type S_N2 grâce à la transformation mettant en jeu l'alcoolate correspondant au 1-phényléthanol, obtenu *in-situ* grâce à l'hydruure de sodium (Schéma 55). Le composé **3** et le catalyseur ont été ajoutés 10 minutes après NaH mais aucune trace de produit n'a été détectée.

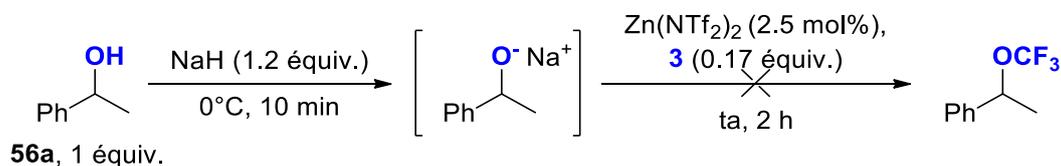


Schéma 55 : Essai de trifluorométhylation du 1-phényléthanol avec déprotonation préalable

La même observation a été faite lors de l'emploi de bases organiques (DBU, Et_3N) ou inorganiques (K_2CO_3) plus faibles pour fournir une assistance à la déprotonation, rendant le mécanisme de type S_N2 finalement peu probable. De plus, un nucléophile encombré comme le diphénylméthanol **56ab** n'a permis l'obtention de l'éther trifluorométhylé correspondant qu'avec un faible rendement, alors que le sous-produit *N*-alkylé associé **58ab** a été obtenu à 78% (Schéma 56). La formation du carbocation stabilisé correspondant se produit assurément et réfute d'autant plus la possibilité d'une S_N2 qui n'expliquerait pas la formation du sous-produit *N*-alkylé, aucun carbocation n'intervenant dans le mécanisme proposé ci-dessus.

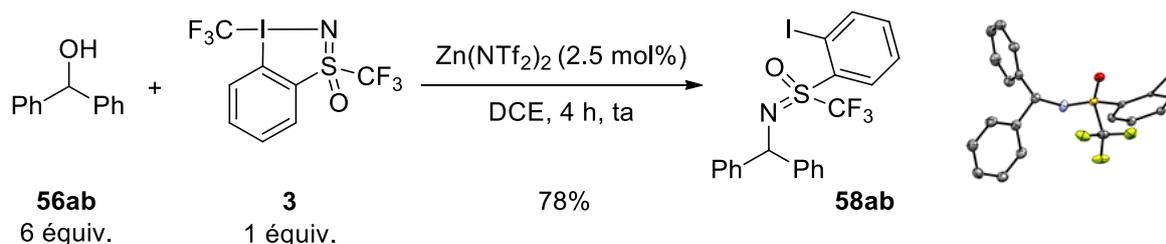


Schéma 56 : Synthèse du sous-produit **58ab** et structure obtenue par diffraction de rayons-X

Ainsi, il ne nous reste qu'une possibilité pour le mécanisme réactionnel, qui doit toujours inclure l'adduit $[\mathbf{3}]_2\text{:}[\text{Zn}]$ dont nous avons mis en évidence la formation pour rappel. Ce mécanisme est donné ci-dessous (Schéma 57), et il peut en outre expliquer la formation du sous-produit **58**. Celle-ci est facilitée par la coordination de l'alcool à un atome d'iode de $[\mathbf{3}]_2\text{:}[\text{Zn}]$ qui conduit à l'intermédiaire **II**, la rupture de la liaison C-OH de l'alcool étant possible grâce à la proximité du centre zincique. Ce dernier agit comme un capteur d'hydroxyde et permet la formation du carbocation stabilisé par la présence des deux cycles aromatiques dans ce cas précis. La coordination du nucléophile sur l'atome d'iode permet aussi de former l'intermédiaire **III**, explicitant la compétition entre deux voies possibles. Le produit désiré est finalement obtenu après élimination réductrice si l'intermédiaire **III** est effectivement formé.

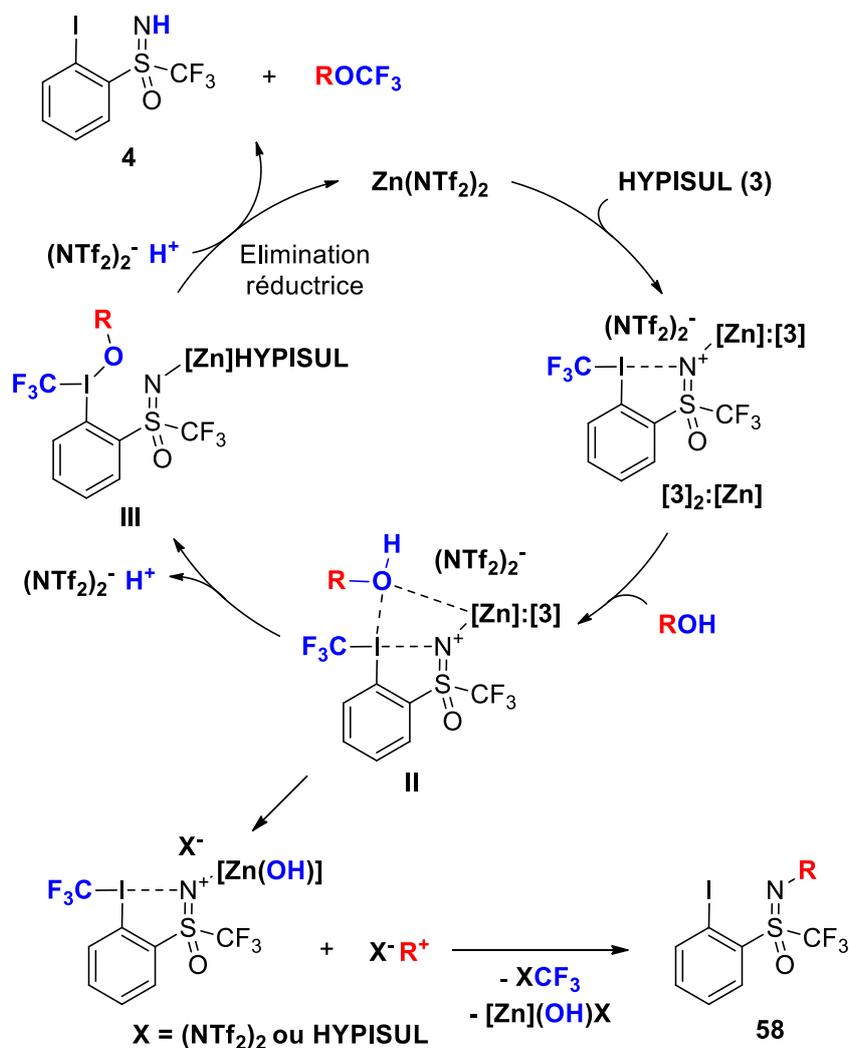


Schéma 57 : Mécanisme proposé pour la trifluorométhylation d'alcools avec HYPISUL

Pour valider cette proposition, nous avons effectué une expérience test, dans laquelle la iodosulfoximine non hypervalente **4** et le 1-phénylméthanol **56a** ont été placés dans les conditions optimisées de la réaction, mais avec seulement 3 équivalents d'alcool (Schéma 58). Dans ce cas, le sous-produit **58a** n'est pas formé, ce qui met en évidence la coordination de l'alcool à l'atome d'iode hypervalent pour conduire à l'intermédiaire **II** qui semble être un point de passage obligatoire.

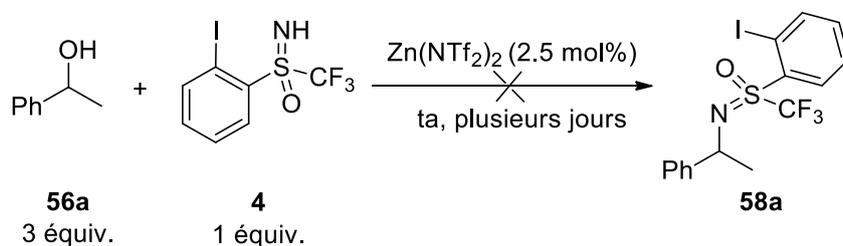


Schéma 58 : tentative de *N*-alkylation avec la iodosulfoximine **4**

De plus, nous nous sommes concentrés sur l'apport de preuves de la formation d'un intermédiaire carbocationique pour conduire au sous-produit *N*-alkylé afin de finaliser le mécanisme. Lorsque le réactif HYPISUL **3** et le (R)-1-phényléthanol énantiopur **56a'** ont été placés en présence de

ZnBr₂, le produit secondaire **58a** est obtenu sous la forme de deux couples de diastéréoisomères avec un ratio 1:1 (Schéma 59). Deux couples de diastéréoisomères ont donc été obtenus. Le centre stéréogène de l'alcool énantiopur s'est racémisé, preuve de la formation de l'intermédiaire carbocation supposé (le soufre du motif sulfoximine correspond au second centre stéréogène). Ceci est cohérent avec la formation des sous-produits *N*-alkylés observée lors de l'étude du champ d'application de la réaction, puisque ceux-ci ont été formés à partir d'alcools pouvant conduire à des carbocations intermédiaires stabilisés, en particulier les alcools secondaires.

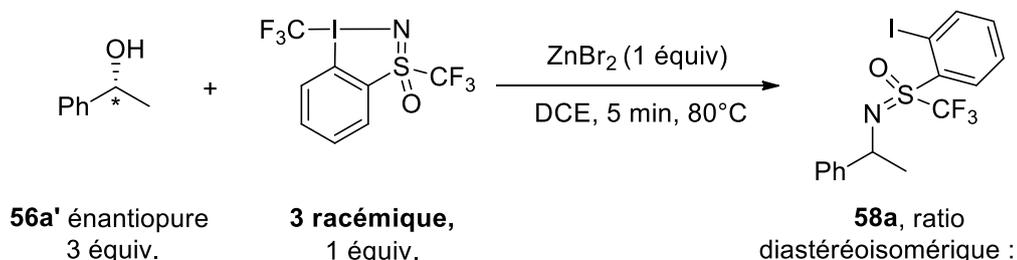


Schéma 59 : Racémisation du centre stéréogène de l'alcool **56a'** lors de la formation du sous-produit **58a**

Chaque étape du mécanisme réactionnel proposé semble donc en adéquation avec nos expériences témoins, aucune zone d'ombre ne subsistant.

En outre, au cours de ce travail, un autre sous-produit **71** de réaction a été observé dans la plupart des cas à hauteur de 5% maximum. Il s'agit de la forme « ouverte » du produit HYPISUL, jamais observée jusqu'à présent. Nous avons alors essayé d'optimiser la formation de ce composé **71** mais n'avons jamais obtenu plus de 10% de conversion avec l'*ortho*-iodosulfoximine comme produit principale (Schéma 60). Le composé HYPISUL **3** est entièrement consommé après 2h, et le suivi du milieu réactionnel par RMN ¹⁹F ne montre aucune évolution même après plusieurs jours.

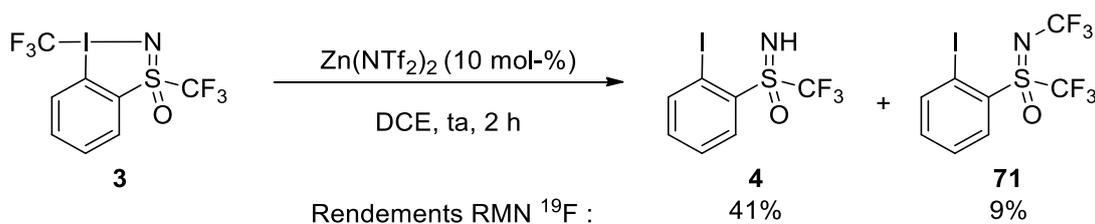


Schéma 60 : Ouverture du réactif HYPISUL en présence de Zn(NTf₂)₂

Des prédictions par le calcul ont montré que les formes « ouvertes » sont les isomères les plus stables thermodynamiquement des réactifs de Togni,¹⁶¹ et donc par analogie potentiellement aussi pour le réactif HYPISUL. En effet, les travaux de Schaefer III et de Lüthi l'ont montré pour le réactif de Togni I, comme cela apparaît clairement sur le schéma général issu de leurs travaux (Schéma 61). Ces auteurs affirment que la forme hypervalente **9** est stable seulement grâce à une barrière énergétique relativement haute l'empêchant d'évoluer vers la forme acyclique **72** thermodynamiquement plus

¹⁶¹ a) S. Koichi, B. Leuthold, H. P. Lüthi, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19*, 32179 ; b) T.-Y. Sun, X. Wang, H. Geng, Y. Xie, Y.-D. Wu, X. Zhang, H. F. Schaefer III, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 5371.

stable. L'espèce **9** est alors considérée comme la plus stable cinétiquement en raison de la rigidité de l'hétérocycle à 5 membres. Le groupe de Schaefer III a notamment montré que si le cycle à 5 s'ouvre ou s'étend pour former un hétérocycle plus large (par exemple à 6 membres comme sur l'intermédiaire **9c**), alors le transfert intramoléculaire du groupement CF₃ vers l'atome d'oxygène devient plus facile.

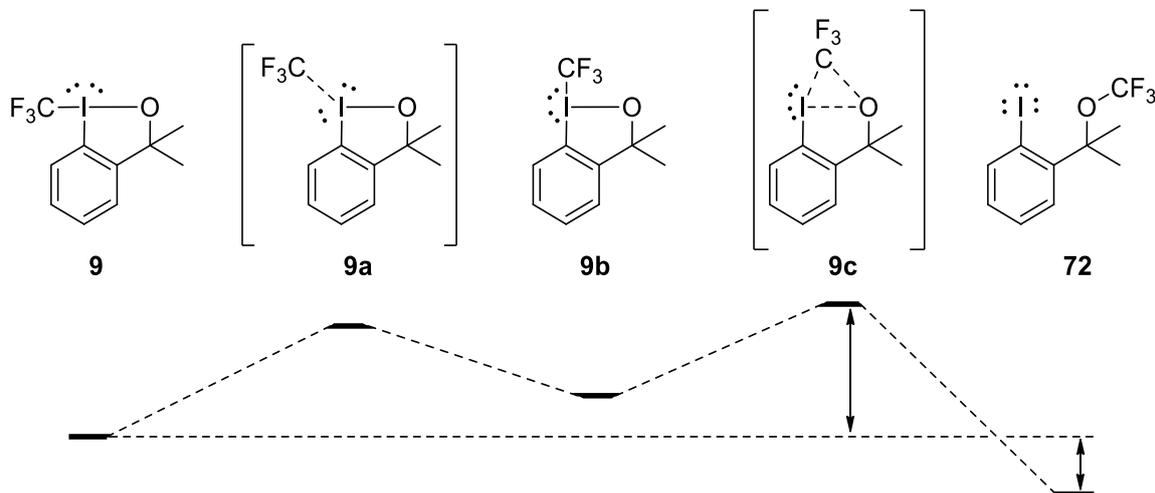


Schéma 61 : Profil énergétique pour la réaction d'isomérisation du réactif de Togni I **9**

Le mécanisme exact de l'isomérisation n'est pas connu, mais Schaefer III et *al.* supposent que le transfert du groupe CF₃ a lieu *via* un premier état de transition **9a** qui permet la formation de l'intermédiaire **9b** comprenant un centre iodé toujours engagé dans trois liaisons. La formation du second état de transition **9c** à partir de **9b** correspond à l'étape cinétiquement déterminante, le groupe CF₃ ayant migré en dehors du plan pour établir un contact optimal avec l'atome d'oxygène bloqué dans le cycle à 5 membres. A partir de ce point, la formation du composé acyclique **72** est favorisée et conduit donc à l'obtention du produit thermodynamiquement le plus stable **72**. Cette forme ouverte **72** n'est pas un agent de trifluorométhylation,¹⁶² confirmant la nécessité dans ce cas d'avoir une forme hypervalente stable pour transférer le groupe CF₃. L'obtention de l'isomère **71** du composé HYPISUL **3** dans des conditions bien particulières (dans notre cas en présence de zinc) est conforté par ces observations faites pour le réactif de Togni I.

En conclusion, le composé HYPISUL s'est montré efficace pour la réaction de trifluorométhylation d'alcools variés, qui représentait un défi tant par le manque de méthodes simples pour accéder à des éthers trifluorométhylés que pour leurs propriétés. L'étude des sous-produits de réaction (*N*-alkylation et isomérisation) nous a en plus permis de proposer un mécanisme pour la réaction de trifluorométhylation des alcools avec notre nouvel agent de trifluorométhylation. Ce travail nous a aussi permis de confirmer l'importance de développer de nouveaux réactifs de trifluorométhylation, et en particulier ceux basés sur des iodes hypervalents. En effet, une modulation

¹⁶² H. Pinto de Magalhães, H. P. Lüthi, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 8374.

de leur architecture peut s'avérer bénéfique pour effectuer des réactions de transfert tout en enrichissant la famille des composés hétérocycliques iodés à 5 membres.

2.3.3 Série énantiopure : synthèse et réactivité

La présence du motif sulfoximine comme ligand sur l'iode hypervalent présente comme autre avantage l'apport de la chiralité *via* l'atome de soufre de ce motif. La synthèse du réactif HYPISUL sous forme énantiopure correspond donc à l'un des objectifs de ce projet de recherche. Pour démarrer ce volet, il nous fallait le précurseur iodosulfoximine **4** énantiopure et à ce jour, il n'existe pas de synthèse énantiosélective des *S*-trifluorométhylphénylsulfoximines (*ortho*-iodées ou non). Nous avons donc initié une collaboration avec le Dr. Nicolas Vanthune (Institut des Sciences Moléculaires de Marseille). La séparation par HPLC chirale préparative des 2 énantiomères de ce précurseur **4** a permis d'obtenir environ trois grammes de chacun d'eux (voir partie expérimentale, colonne Chiralpak AS-H, phase mobile : hexane/isopropanol 80/20). La vérification par HPLC chirale après plusieurs semaines de stockage sur paillasse montre que les deux énantiomères présentent une configuration stable à température ambiante.

Avec ces formes énantiopures de l'*ortho*-iodotrifluorométhylphénylsulfoximine **4** à disposition, les formes énantiopures des intermédiaires chlorés ont pu être synthétisées dans un premier temps. Ainsi, les espèces **(+)-4** et **(-)-4** ont conduit à la formation des composés énantiopures **(+)-38** et **(-)-38** respectivement (les valeurs de pouvoir rotatoire sont données en partie expérimentale). La structure du chloriodane **(-)-38** donnée à nouveau ici (Figure 34) a permis de déterminer la configuration absolue de celui-ci, qui s'avère être le **(S)-(-)-38**.

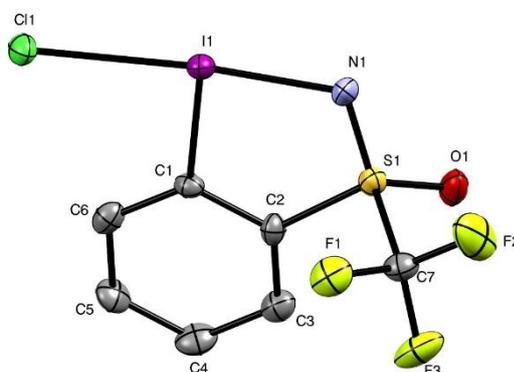


Figure 34 : Structure du composé chloré **(S)-(-)-38** énantiopure

Les deux échanges de ligands suivants ont ensuite permis la formation des formes énantiopures du produit HYPISUL, respectivement **(+)-3** et **(-)-3** à partir de **(-)-38** et **(+)-38**. Nous avons également été très satisfaits de constater que la synthèse monotope a préservé la configuration absolue de l'atome de soufre, la HPLC chirale effectuée en fin de réaction ne présentant qu'un seul pic, suggérant qu'aucune épimérisation ne s'est produite. Les composés **(+)-Z** et **(-)-Z** sont ainsi formés sur une échelle de plusieurs grammes, à partir des formes **(-)-X** et **(+)-X** respectivement, sans

aucune autre modification de la synthèse, ni perte de rendement, comme résumé ci-dessous (Schéma 62).

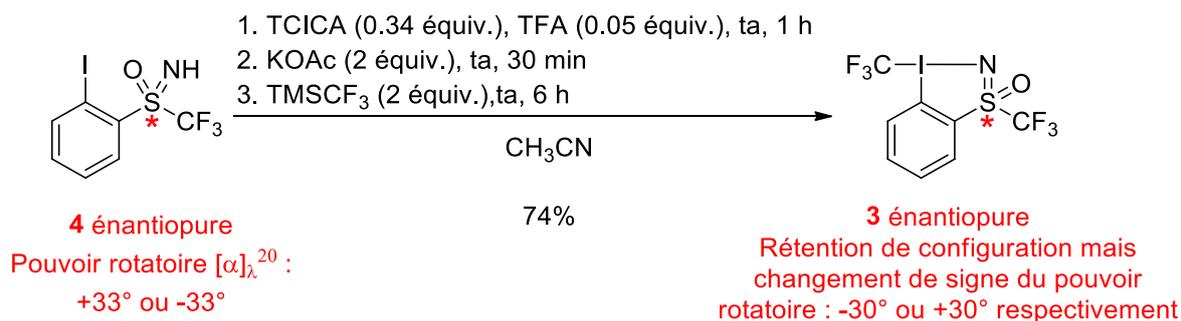


Schéma 62 : Synthèse monotopée avec rétention de configuration du réactif HYPISUL

A ce stade du projet, nous avons atteint un certain nombre de nos objectifs, qui étaient :

- De décrire une synthèse robuste du composé HYPISUL.
- D'étudier sa structure et d'anticiper sa réactivité.
- De l'utiliser comme agent de trifluorométhylation.
- De réaliser une synthèse énantio-pure de cet agent, qui est le premier réactif à base d'iode hypervalent portant un ligand CF₃ et optiquement pur.

Le dernier objectif de cette première partie consistait à promouvoir la réaction de trifluorométhylation énantiosélective à l'aide de notre réactif énantio-pure. Ceci constitue un véritable défi, dans lequel nous souhaitons tirer parti du centre stéréogène présent sur le réactif et donc éviter l'emploi d'additifs chiraux. Parmi les sept exemples de trifluorométhylation énantiosélective décrits à ce jour dans la littérature, seulement deux concernent la trifluorométhylation énantiosélective électrophile et utilisent le réactif de Togni **9**. Ces transformations nécessitent l'utilisation d'agents chiraux. En 2010, Allen et MacMillan décrivent le premier exemple de trifluorométhylation énantiosélective électrophile, en α d'aldéhydes et reposant sur une catalyse au cuivre.¹⁶³ De très bons rendements ainsi que des excès énantiomériques élevés ont été reportés sur une grande variété d'aldéhydes, l'élément clé pour assurer l'énantiosélectivité étant l'organocatalyseur **73** (Schéma 63).

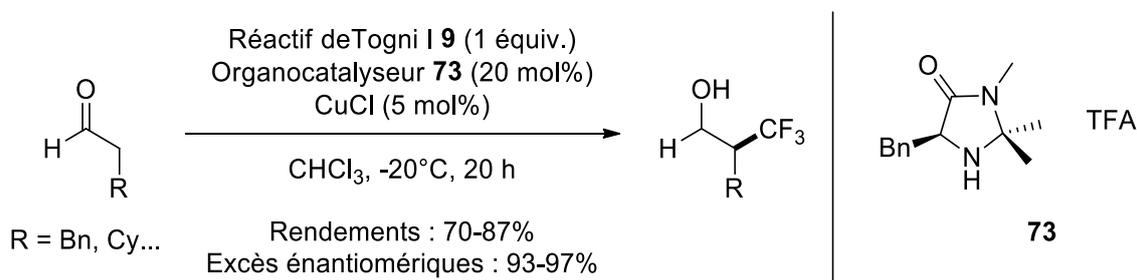


Schéma 63 : α-trifluorométhylation électrophile énantiosélective d'aldéhydes

¹⁶³ A. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4986.

Quelques années plus tard, Vallribera et ses collègues ont employé les lanthanides pour catalyser l' α -trifluorométhylation énantiosélective de β -cétosters (Schéma 64).¹⁶⁴ De bons rendements et de bons excès énantiomériques ont été obtenus et de la même manière un ligand chiral **74** est indispensable pour assurer l'énantiosélectivité.

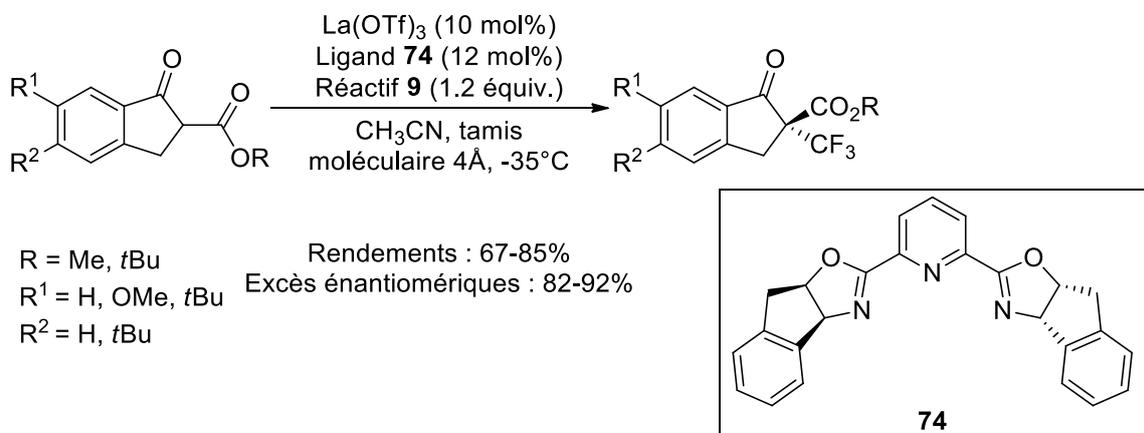


Schéma 64 : α -trifluorométhylation électrophile énantiosélective de β -cétosters

Ces deux seuls exemples de trifluorométhylation électrophile énantiosélective montrent combien ce volet est un défi ambitieux. Il existe également quelques méthodes de trifluorométhylation radicalaire énantiosélective notamment avec les réactifs de Togni,¹⁶⁵ nécessitant toujours un catalyseur chiral. Un de ces exemples a d'ailleurs été décrit par Katayev et Togni, avec un ligand chiral **75** voisin de celui utilisé par le groupe de Vallribera. Une grande variété d'oxindoles trifluorométhylées énantioenrichies a été synthétisée à l'aide du réactif de Togni I, d'excellents rendements et de très bons excès énantiomériques ayant été obtenus (Schéma 65). Il s'agit d'ailleurs de la toute première méthode de trifluorométhylation asymétrique reportée à l'aide de composés iodés hypervalents, publiée peu avant les deux travaux mentionnés auparavant. Nous pouvons également ajouter que des résultats similaires ont été obtenus pour la pentafluoroéthylation et l'heptafluoropropylation d'oxindoles à l'aide des réactifs adaptés, rendant cette méthodologie tout à fait remarquable.

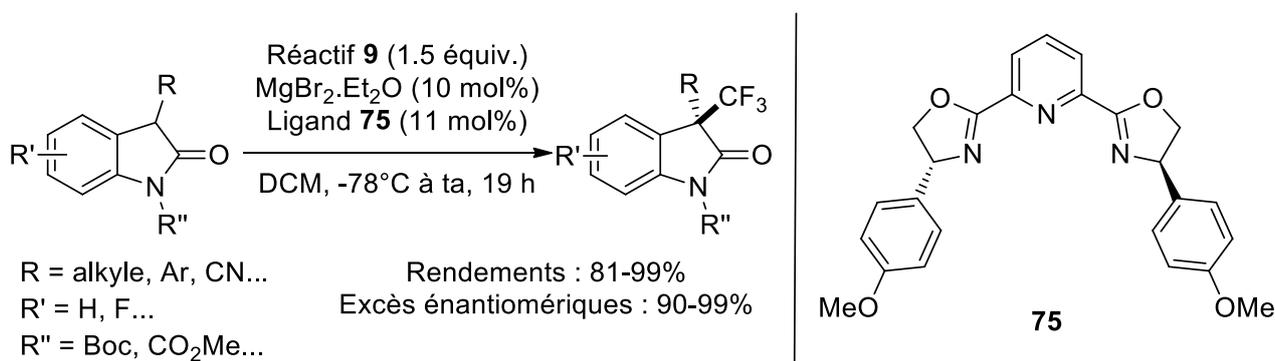


Schéma 65 : Trifluorométhylation radicalaire asymétrique d'oxindoles

¹⁶⁴ A. Granados, I. Rivilla, F. P. Cossío, A. Vallribera, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8214.

¹⁶⁵ a) R. Calvo, A. Comas-Vives, A. Togni, D. Katayev, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1447 ; b) C. Jiang, L. Wang, H. Zhang, P. Chen, Y.-L. Guo, G. Liu, *Chem* **2020**, *6*, 2407.

Nous nous sommes concentrés sur la voie électrophile pour notre étude avec le composé HYPISUL, avec l'ambition de ne pas ajouter d'additif chiral au milieu réactionnel. Dans un premier temps, nous avons étudié la trifluorométhylation énantiosélective de l'acide camphosulfonique **40**, exemple ayant conduit à un très bon rendement en produit désiré **41** lors de l'étude de la réactivité générale. Cet acide existe sous la forme de deux énantiomères, le **(1R)-(-)-40** et le **(1S)-(+)-40**, les deux étant facilement accessibles et disponibles commercialement. L'origine de la chiralité se trouve dans la position relative des deux cycles de cet acide, l'énantiomère **(1S)-(+)-40** étant représenté ci-dessous (Schéma 66). Pour vérifier que nous étions capables d'identifier les deux énantiomères du produit **41**, nous les avons d'abord séparés par colonne HPLC chirale. En présence du réactif HYPISUL racémique dans le dichlorométhane, la trifluorométhylation de l'énantiomère **(1S)-(+)-40** a lieu sans difficulté avec un bon rendement RMN de 79%. L'analyse du composé **41** obtenu par colonne HPLC chirale et la comparaison avec le mélange racémique nous a permis de vérifier que le produit obtenu à partir de l'énantiomère **(1S)-(+)-40** était bien énantio pur.

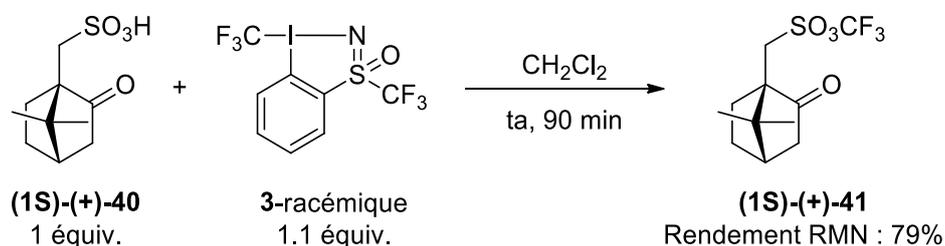


Schéma 66 : Trifluorométhylation d'un énantiomère de l'acide camphosulfonique

L'objectif suivant était donc d'utiliser un mélange racémique d'acide camphosulfonique **40** et le composé HYPISUL **3** énantio pur dans l'espoir de conduire préférentiellement à un des deux énantiomères trifluorométhylés de l'acide camphosulfonique. Malheureusement, quel que soit l'énantiomère du réactif HYPISUL utilisé (avec 0,5 équivalent seulement pour espérer une approche préférentielle pour l'un des deux énantiomères de l'acide), le produit désiré a été obtenu avec un bon rendement mais sous forme racémique (Schéma 67).

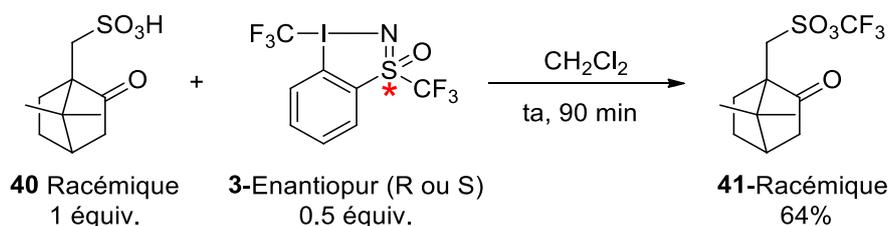


Schéma 67 : Essais de trifluorométhylation énantiosélective de l'acide camphosulfonique

L'acide camphosulfonique est cependant un exemple particulier et sans doute pas le plus adapté, puisque la contrainte stéréogène imposée par les cycles de ce composé est loin du groupe SO_3H sur lequel la trifluorométhylation a lieu. Cet éloignement rend peu probable l'approche du réactif HYPISUL énantio pure préférentiellement *via* une face de l'acide, ce qui a été constaté expérimentalement.

Nous avons ensuite décidé d'étudier la trifluorométhylation énantiosélective du β -céto-ester **54**, même si un rendement modéré en produit **54** avait été obtenu lors de la réaction avec le composé **3** racémique. Dans ce cas, le centre stéréogène du substrat est le carbone qui sera trifluorométhylé, rendant plus probable une approche du réactif HYPISUL énantio pur préférentiellement par une face ou l'autre de ce centre. Un défaut de réactif énantio pur a toutefois conduit au produit trifluorométhylé racémique avec un rendement faible (Schéma 68), de la même manière que pour l'acide camphosulfonique **40**.

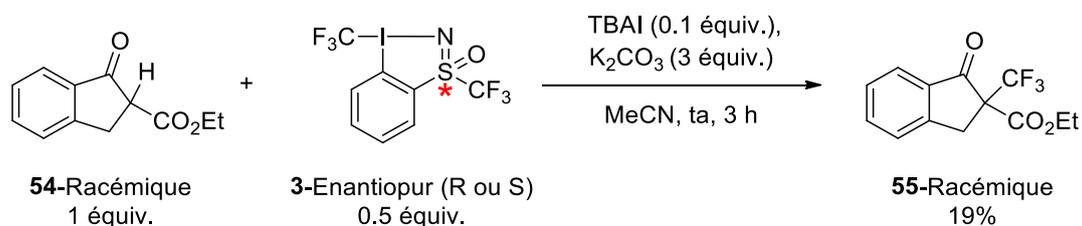


Schéma 68 : Essais de trifluorométhylation énantiosélective du β -céto-ester **54**

Ces résultats préliminaires, certes peu concluants, feront l'objet d'études complémentaires et approfondies. L'emploi d'additif(s) (non optiquement pur(s) si possible) est peut-être nécessaire pour tirer profit du centre stéréogène d'HYPISUL et promouvoir une réaction énantiosélective. Une autre possibilité est de modifier la structure de notre agent, pour encombrer plus fortement l'une ou l'autre de ses faces.

La possible modulation du composé HYPISUL qui a été évoquée à plusieurs reprises dans ce chapitre et qui constituait naturellement notre perspective principale après ces premiers travaux va maintenant faire l'objet du chapitre 3. Des perspectives plus détaillées s'appuyant sur les résultats des chapitres 2 et 3 seront donc données en conclusion du chapitre suivant.

2.4 Partie expérimentale

Généralités :

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

Les spectres RMN ^1H , ^{19}F et ^{13}C ont été enregistrés sur des appareils Bruker AC 200 et AC 300 à 200 et 300 MHz ou un spectromètre 400 MHz à l'ETH de Zürich. Le pic résiduel du chloroforme ($\delta = 7.26$ ppm dans CDCl_3) a été utilisé comme référence interne pour la RMN ^1H et le pic central du chloroforme deutéré ($\delta = 77.16$ ppm dans CDCl_3) comme référence interne pour la RMN ^{13}C . Les déplacements chimiques en RMN du fluor ^{19}F sont exprimés en ppm par rapport à CFCl_3 . Les multiplicités des signaux sont abrégées comme suit : m (multiplet ou massif), s (singulet), br s (singulet large), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), p (pentuplet). Les valeurs des constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz) et les déplacements chimiques (δ) en ppm. La numérotation des molécules pour la description des spectres est arbitraire et ne respecte pas les règles IUPAC.

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

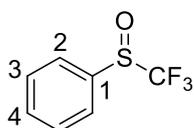
Les points de fusion ont été obtenus sur un appareil Büchi B-545.

Les purifications chromatographiques, que ce soit sur plaque ou en colonne, ont toutes été effectuées avec de la silice en tant que phase stationnaire.

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

2.4.1 Synthèses du composé HYPISUL et de tous les intermédiaires précédents

((trifluorométhyl)sulfinyl)benzène 28



$\text{C}_7\text{H}_5\text{F}_3\text{OS}$
 $M = 194.17$ g/mol

Dans un tricol d'un litre séché à l'étuve, du triflate de sodium (90 g, 0.58 mol, 1 équiv.) est séché sous vide pendant 24 heures avant utilisation. Le tricol est placé dans un bain eau glace et de l'acide triflique (315 mL, 3.56 mol, 6.2 équiv.) est ajouté en 3 ou 4 portions sous agitation mécanique vigoureuse, afin de maintenir la température inférieure à 50°C. Après l'addition, la réaction est agitée pendant 30 minutes environ jusqu'à atteindre la température ambiante et obtenir un milieu quasi-homogène. Du benzène (90 mL, 1.01 mol, 1.75 équiv.) est ensuite ajouté en une portion et la solution est agitée à température ambiante pendant 19 heures. Le milieu réactionnel est ensuite versé sur 900

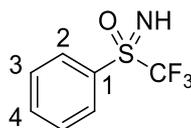
g de glace, extrait au DCM (3 x 150 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de NaHCO₃ (3 x 60 mL), séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour conduire à une huile jaune. Le produit **28** est purifié par distillation sous pression réduite (78 - 80°C sous 15 mmHg) pour donner 78.1 g d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.76 (d, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, H₂), 7.70 - 7.49 (m, 3H, H_{3,4}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 135.6 (C₁), 133.6 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 125.9 (C_{Ar}), 124.7 (q, J_{C-F} = 335 Hz, CF₃).

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -75.0 (s, CF₃).

(S-(trifluorométhyl)sulfonimidoyl)benzène **1**



C₇H₆F₃NOS

M = 209.19 g/mol

Dans un tricol de 500 mL séché à l'étuve, équipé d'une ampoule de coulée et d'un thermomètre, une solution de S-phényl-S-trifluorométhyl sulfoxyde **28** (40 g, 0.21 mol, 1 équiv.) dans l'acétonitrile anhydre (120 mL, 2.28 mol, 11 équiv.) est refroidie à -15°C sous atmosphère d'argon. L'anhydride triflique (52 mL, 0.31 mol, 1.5 équiv.) est ensuite additionné au goutte-à-goutte via l'ampoule de coulée, et la température ne doit pas excéder -15°C. Le bicol est ensuite placé au congélateur, sous argon, pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est ensuite versé sur environ 400 g de glace, extrait au DCM (3 x 80 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de NaHCO₃ (3 x 40 mL), séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour conduire à une huile orangée. Le brut réactionnel est ensuite repris dans un mélange d'acétonitrile (160 mL) et d'eau (400 mL) avant l'addition de KMnO₄ (32.6 g, 206 mmol) par portion sous forme solide. La réaction est agitée à température ambiante pendant 18 heures, diluée avec de l'eau (150 mL) et une solution saturée de Na₂S₂O₄ est ajoutée jusqu'à décoloration complète de la solution. Le produit est ensuite extrait au DCM (3 x 70 mL) et la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut est dissout dans l'acétonitrile (184 mL) avant l'ajout de HCl 6M (67.2 mL). La réaction est agitée à température ambiante pendant 18 heures. Après addition d'eau (100 mL), le milieu réactionnel est extrait au DCM (3 x 50 mL), lavé avec une solution saturée de NaHCO₃ (3 x 20 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par filtration sur silice (200 g) avec un mélange pentane/EtOAc (8/2) pour donner 32.8 g de sulfoximine **1** désirée.

T_f : 46 °C

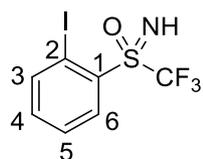
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.15 (d, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H₂), 7.84 - 7.72 (m, 1H, H₄), 7.63 (dd, ³J_{HH} = 8.5, 7.1 Hz, 2H, H₃), 3.53 (br s, 1H, NH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 135.6 (C₄), 131.6 (C₁), 130.7 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 121.0 (q, J_{C-F} = 333 Hz, CF₃).

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -79.3 (s, CF₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z : calculée pour C₇H₇F₃NOS⁺ [M+H]⁺: 210.0200 ; trouvée : 210.0200.

1-iodo-2-(S-(trifluoromethyl)sulfonylimidoyl)benzene **4**



$C_7H_5F_3INOS$
M = 335.09 g/mol

Dans un ballon séché à l'étuve, la sulfoximine **1** (10 g, 47.8 mmol, 1 équiv.) est dissout dans du THF fraîchement distillé (300 mL, 0.2 M) sous argon. Cette solution est ensuite refroidie à $-50^{\circ}C$ avant l'ajout goutte à goutte sur une durée de 30 minutes du *n*BuLi à 2.5 M dans l'hexane (77 mL, 192 mmol, 4 équiv. de *n*BuLi). Le milieu réactionnel est agité pendant 3 heures à $-30^{\circ}C$, jusqu'à obtenir une teinte rouge foncée, puis refroidi à nouveau à $-50^{\circ}C$ pour ajouter I_2 par portions (49 g, 192 mmol, 4 équiv.). Un retour progressif à température ambiante est alors effectué et le milieu réactionnel est agité une nuit, avant d'être neutralisé avec du NH_4Cl saturé. La phase organique est extraite avec de l'éther (3 fois) et lavée avec du $Na_2S_2O_3$ saturé (3 fois), puis séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant du toluène, et permet d'obtenir le produit désiré **4** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 95% (45.4 mmol, 15.2 g).

T_f $48^{\circ}C$.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 8.45 (dd, $^3J_{HH} = 8.2$ Hz, $^4J_{HH} = 1.6$ Hz, 1H, H₃), 8.27 (dd, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, $^4J_{HH} = 1.2$ Hz, 1H, H₆), 7.62 (td, $^3J_H = 7.4$ Hz, $^4J_H = 0.8$ Hz, 1H, H₅), 7.33 (td, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, $^4J_{HH} = 1.6$ Hz, 1H, H₄), 3.20 (br s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 144.6 (C_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 134.3 (C_{Ar}), 129.5 (C_1), 129.1 (C_{Ar}), 120.7 (q, $J_{C-F} = 331$ Hz, CF_3), 94.2 (C_2).

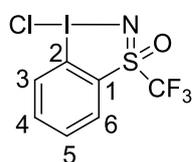
RMN ^{19}F (282 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -76.1 (s, CF_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z : calculée pour $C_7H_6F_3INOS^+$ [$M+H$] $^+$: 335.9161 ; trouvée : 335.9164.

Pour l'énantiomère **(-)-4** : $[\alpha]_{\lambda}^{20}$ (CH_2Cl_2 , c = 0.01, $\lambda = 589$ nm): -33.

Pour l'énantiomère **(+)-4** : $[\alpha]_{\lambda}^{20}$ (CH_2Cl_2 , c = 0.01, $\lambda = 589$ nm): +33.

3-chloro-1-(trifluorométhyl)benziodo[d]isothiazole 1-oxide **38**



$C_7H_4ClF_3INOS$
M = 369.53 g/mol

A partir de 500 mg de sulfoximine *ortho*-iodée **4** :

Dans un ballon contenant du TCICA (119 mg, 0.51 mmol, 0.34 équiv.) est introduit la sulfoximine **4** (500 mg, 1.49 mmol, 1 équiv.), puis de l'acétonitrile fraîchement distillé (8 mL, 0.2 M). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure, puis filtré sur Célite® en rinçant

plusieurs fois avec de l'acétonitrile. Le filtrat est alors concentré et le résidu blanc obtenu lavé avec un mélange pentane/Et₂O (3/1) pour obtenir le produit désiré **38** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 99% (549 mg, 1.48 mmol).

A partir de 10 grammes de sulfoximine *ortho*-iodée **4** :

Dans un ballon contenant du TCICA (2.3 g, 10.1 mmol, 0.34 équiv.) est introduit la sulfoximine **4** (10.0 g, 29.8 mmol, 1 équiv.), puis de l'acétonitrile fraîchement distillé (150 mL, 0.2 M) et enfin du TFA (115 µL, 1.5 mmol, 0.05 équiv.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 6 heures, puis filtré sur Célite® en rinçant plusieurs fois avec de l'acétonitrile. Le filtrat est alors concentré et le résidu blanc obtenu lavé avec un mélange Pentane/Et₂O (3/1) pour obtenir le produit désiré **38** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 99% (11.0 g, 29.7 mmol).

T_f: décomposition avant fusion

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) : δ (ppm) = 8.68 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H₃), 8.20 (ddd, ³J_{HH} = 8.5, ³J_{HH} = 6.1, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, 1H, H₄), 8.09 (m, 2H, H_{5,6}).

RMN ¹³C (75 MHz, CD₃CN) : δ (ppm) = 138.8 (C_{Ar}), 133.8 (C_{Ar}), 132.8 (C_{Ar}), 131.6 (C_{Ar}), 131.0 (C₁), 124.6 (q, J_{C-F} = 334 Hz, CF₃), 119.3 (C₂).

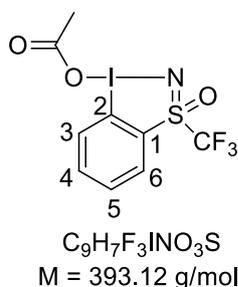
RMN ¹⁹F (188 MHz, CD₃CN) : δ (ppm) = -76.8 (s, CF₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z : calculée pour C₇H₅F₃ClNOS⁺ [M+H]⁺ : 369.8772 ; trouvée : 369.8780.

Pour l'énantiomère **38** préparé depuis **(+)-4** : [α]_D²⁰ (acétone, c = 0.01, λ = 589 nm): +25.

Pour déterminer la configuration absolue de **(S)-(-)-38**, l'énantiomère a été préparé à partir de **(-)-4**.

3-1-oxido-1-(trifluorométhyl)benzioldo[d]isothiazol-3-yl acétate **39**



Un ballon contenant du KOAc (2.65 g, 27 mmol, 2 équiv.) est placé sous vide à 100°C pendant 5 minutes. Après retour à température ambiante sous argon, le composé **38** est ajouté (5.0 g, 13.5 mmol, 1 équiv.) et l'ensemble est séché sous vide pendant quelques minutes. L'acétonitrile distillé (130 mL, 0.1 M) est enfin ajouté, le milieu réactionnel dégazé, puis agité à température ambiante pendant 30 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur Célite®, rincée plusieurs fois avec de l'acétonitrile. Le filtrat est alors concentré et le résidu blanc obtenu lavé avec un mélange Pentane/Et₂O (3/1) pour obtenir le produit désiré **39** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 89% (4.7 g, 12.0 mmol).

T_f: décomposition avant fusion

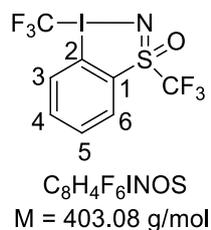
RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) : δ (ppm) = 8.38 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 1H, H₃), 8.14-8.08 (m, 2H, H₄), 8.01-7.96 (m, 1H, H_{5,6}), 2.11 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CD₃CN) : δ (ppm) = 177.3 (C=O), 138.4 (C_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 133.1 (C_{Ar}), 132.6 (C_{Ar}), 130.5 (C₁), 124.7 (q, J_{C-F} = 335 Hz, CF₃), 122.1 (C₂), 21.3 (CH₃).

RMN ¹⁹F (188 MHz, CD₃CN) : δ (ppm) = -77.1 (s, CF₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z : calculée pour C₇H₆F₃INO₂S⁺ [M-OAc+H₂O]⁺ : 351.9111 ; trouvée : 351.9120.

1,3-bis(trifluorométhyl)benziodo[d]isothiazole 1-oxide **3**



A partir de **4** :

Un ballon contenant du TCICA (235 mg, 1.01 mmol, 0.34 équiv.), de la sulfoximine **4** (1.00 g, 2.98 mmol, 1 équiv.), de l'acétonitrile (30 mL, 0.1 M) et du TFA (12 µL, 0.15 mmol, 0.05 équiv.) est laissé sous agitation à température ambiante pendant 1 heure. On procède ensuite à l'ajout du KOAc (585 mg, 5.96 mmol, 2 équiv.) et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 minutes. Enfin du TMSF₃ (880 µL, 5.96 mmol, 2 équiv.) est ensuite ajouté et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur Célite®, rincée plusieurs fois avec de l'acétonitrile. Le filtrat est alors concentré et le résidu orange-marron obtenu lavé avec un mélange Pentane/Et₂O (3/1) pour obtenir le produit désiré **3** sous forme d'un solide jaune pâle avec un rendement de 74% (895 mg, 2.22 mmol).

A partir de **4** sur 10 grammes:

Un ballon contenant du TCICA (2.35 g, 10.1 mmol, 0.34 équiv.), de la sulfoximine **4** (10.0 g, 29.8 mmol, 1 équiv.), de l'acétonitrile (300 mL, 0.1 M) et du TFA a été ajouté (0.1 mL, 1.5 mmol, 0.05 équiv.) est laissé sous agitation à température ambiante pendant 6 heures. On procède ensuite à l'ajout du KOAc (5.9 g, 59.6 mmol, 2 équiv.) et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 minutes. Enfin du TMSF₃ (9.3 mL, 62.6 mmol, 2.1 équiv.) est ensuite ajouté et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 17 heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur Célite®, rincée plusieurs fois avec de l'acétonitrile. Le filtrat est alors concentré et le résidu orange-marron obtenu lavé avec un mélange Pentane/Et₂O (3/1) pour obtenir le produit désiré **3** sous forme d'un solide jaune pâle avec un rendement de 75% (9.0 g, 22.3 mmol).

A partir de **39** :

Du TMSF₃ (520 µL, 3.52 mmol, 2 équiv.) est ajouté à une solution de **39** (690 mg, 1.76 mmol, 1 équiv.) dans MeCN (35 mL, 0.05 M). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures, puis filtré sur Célite® rincée plusieurs fois avec de l'acétonitrile. Le filtrat est alors concentré et le résidu orange-marron obtenu lavé avec un mélange Pentane/Et₂O (3/1) pour obtenir le produit désiré **3** sous forme d'un solide jaune pâle avec un rendement de 75% (900 mg, 2.23 mmol).

T_f : décomposition avant fusion

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) : δ (ppm) = 8.24- 8.18 (m, 1H, H₃), 8.10-7.99 (m, 3H, H_{4,5,6}).

RMN ¹³C (75 MHz, CD₃CN) : δ (ppm) = 137.9 (C_{Ar}), 133.8 (C_{Ar}), 132.9 (q, ⁴J_{CF} = 1.2 Hz, C₃), 131.5 (q, ⁴J_{CF} = 1.0 Hz, C₆), 131.1 (q, ³J_{CF} = 3.3 Hz, C₁), 123.8 (q, J_{C-F} = 336 Hz, SCF₃), 119.8 (q, ³J_{C-F} = 3.5 Hz, C₂), 110.96 (q, J_{C-F} = 399 Hz, ICF₃).

RMN ¹⁹F (188 MHz, CD₃CN) : δ (ppm) = -38.6 (s, ICF₃), -77.6 (SCF₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z : calculée pour C₈H₅F₆INOS [M+H]⁺ : 403.9035 ; trouvée : 403.9049.

Pour l'énantiomère (-)-**3** préparé depuis (+)-**4** : [α]_λ²⁰ (CH₂Cl₂, c = 0.01, λ = 589 nm): -34.

Pour l'énantiomère (+)-**3** préparé depuis (-)-**4** : [α]_λ²⁰ (CH₂Cl₂, c = 0.01, λ = 589 nm): +31.

2.4.2 Etude du réactif HYPISUL

Voltammétrie cyclique

Recristallisation du sel de fond (nécessaire si celui-ci n'est pas pur à 99%) :

10 g de Bu₄NPF₆ commercial pur à 98% (poudre blanche) a été solubilisé à chaud (environ 80°C) dans un mélange eau/éthanol (150 mL/150 mL). De l'éthanol supplémentaire est ajouté si la solubilisation n'est pas *quasi*-complète, seuls quelques grains ne seront *a priori* pas solubles dans le mélange à chaud. Une filtration à chaud permet alors d'éliminer ces impuretés et de récupérer un filtrat limpide. Cette solution est laissée de côté jusqu'à retour à température ambiante, des cristaux se forment progressivement, puis la solution est placée une heure à -20°C pour qu'un maximum de cristaux se forment. Une filtration est ensuite réalisée et les cristaux sont lavés avec un minimum d'éthanol froid. Du Bu₄NPF₆ pur à 99% est ainsi récupéré sous forme de cristaux blancs-transparents.

Protocole pour la voltammétrie cyclique :

Les mesures ont été réalisées sur un potentiostat Metrohm Autolab PGSTAT128 (Metrohm Autolab, Utrecht, NL). L'électrode de travail est une électrode de carbone vitreux (aire de 7.1 mm², Metrohm, Herisau, CH). L'électrode de pseudo-référence est un fil d'argent (0.37 V par rapport au couple ferrocène/ferrocénium), et l'électrolyte une solution de *n*-Bu₄NPF₆ à 0.1 M dans MeCN. La contre électrode est une tige de carbone vitreux avec une surface immergée de 30 mm² (Metrohm, Herisau, CH). Les mesures ont été effectuées après dégazage de l'électrolyte pendant plusieurs minutes, pour éviter les traces d'oxygène et d'eau en particulier. Le potentiel de l'électrode de référence a été déterminé par comparaison avec le couple ferrocène/ferrocénium (+0.64 V dans MeCN par rapport à la ESH aqueuse). La vitesse de balayage de la voltammétrie est de 0.2 V/s.

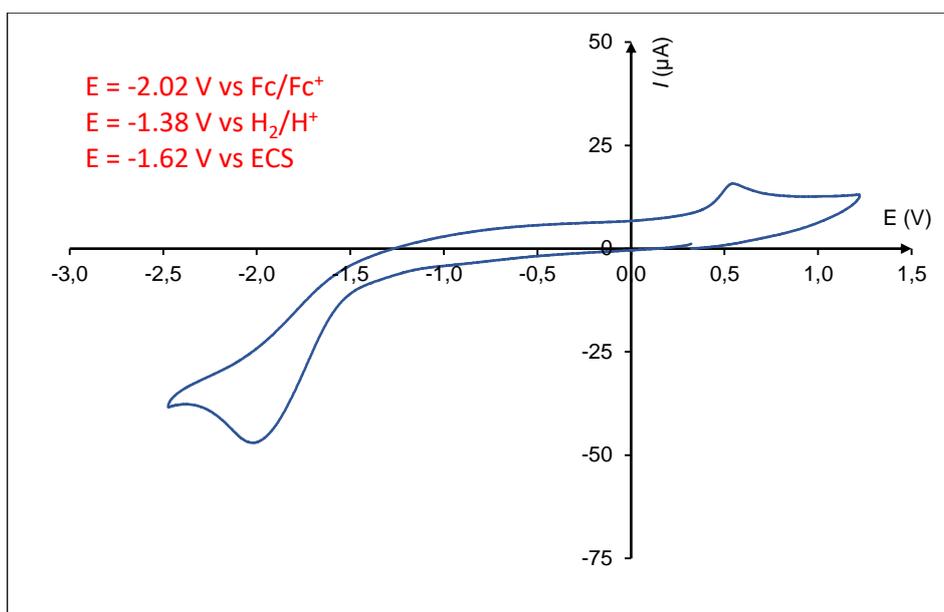
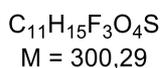
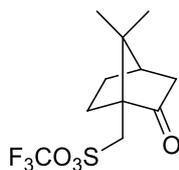


Figure 35 : Voltammogramme du réactif HYPISUL **3**

Réactivité générale

Pour l'étude de la réactivité générale du composé HYPISUL, nous avons adapté les protocoles de la littérature simplement en remplaçant le réactif de Togni utilisé par les auteurs par notre réactif HYPISUL **3**.

trifluorométhyl ((1*R*,4*R*)-7,7-diméthyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-yl)méthanesulfonate **41**

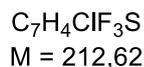
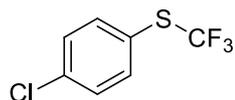


Dans un tube séché sont introduits le réactif **3** (44 mg, 0.11 mmol, 1.1 équiv.) et l'acide camphosulfonique **40** (23 mg, 0.10 mmol, 1 équiv.) dans un mélange $CHCl_3/tBuOH$ (0.5 mL/0.1 mL, 0.2 M). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 90 minutes. Le rendement en produit désiré **41** est déterminé par intégration avec une référence interne (trifluorométhoxybenzène) en RMN ^{19}F .

Rendement RMN : 92%.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -53.9 (s, CF_3). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹²⁹

(4-chlorophényl)(trifluorométhyl)sulfane **43**

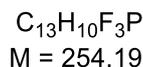
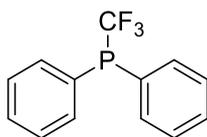


Dans un tube séché est introduit le réactif **3** (44 mg, 0.11 mmol, 1.1 équiv.) dans CH_2Cl_2 (1 mL, 0.1 M) et le milieu réactionnel est refroidi à $-78^\circ C$ sous atmosphère d'argon. Le 4-chlorothiophénol **42** (15 mg, 0.1 mmol, 1 équiv) est ajouté à $-78^\circ C$ et le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 16 heures. Le rendement en produit désiré **43** est déterminé par intégration avec une référence interne (trifluorométhoxybenzène) en RMN ^{19}F .

Rendement RMN : 73%.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = - 42.6 (s, CF_3).

diphényl(trifluorométhyl)phosphine **45**

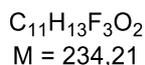
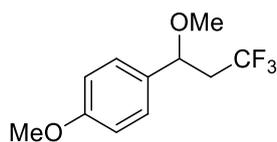


Dans un tube séché est introduit le réactif **3** (44 mg, 0.11 mmol, 1.1 équiv.) dans CH_2Cl_2 (1 mL, 0.1 M). La diphénylphosphine **44** (17 μL , 0.1 mmol, 1 équiv) est ensuite ajoutée et le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 22 heures. Le rendement en produit désiré **45** est déterminé par intégration avec une référence interne (trifluorométhoxybenzène) en RMN ^{19}F .

Rendement RMN : 69%.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -55.0 (d, $^2J_{FP} = 73$ Hz, CF_3). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹³⁰

1-méthoxy-4-(3,3,3-trifluoro-1-méthoxypropyl)benzène **47**



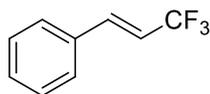
Dans un tube séché est introduit le réactif **3** (97 mg, 0.24 mmol, 1.2 équiv.) et du CuI (3.8 mg, 0.02 mmol, 0.1 équiv.) dans $MeOH$ (1 mL, 0.2 M). Le 1-méthoxy-4-vinylbenzène **46** (27 μL , 0.2 mmol, 1

équiv.) est ensuite ajouté et le milieu réactionnel est agité 16 heures à 40°C. Le rendement en produit désiré **47** est déterminé par intégration avec une référence interne (trifluorométhoxybenzène) en RMN ¹⁹F.

Rendement RMN : 66%.

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -63.6 (t, ³J_{FH} = 10 Hz). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹³¹

(E)-(3,3,3-trifluoroprop-1-èn-1-yl)benzène **50**



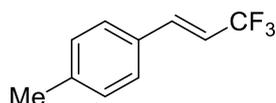
C₉H₇F₃
M = 172,15

Dans un tube séché sont introduits le réactif **3** (69 mg, 0.17 mmol, 1.2 équiv.) l'organoborate **48** (32 mg, 0.15 mmol, 1 équiv.) et du [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ (1.3 mg, 0.0015 mmol, 0.01 équiv.) dans MeOH (2 mL, 0.1 M). Le milieu réactionnel est dégazé et agité 5 heures à température ambiante dans le photoréacteur à une distance d'environ 5 cm des LEDs bleues. Le rendement en produit désiré **50** est déterminé par intégration avec une référence interne (trifluorométhoxybenzène) en RMN ¹⁹F.

Rendement RMN : 86%.

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = - 63.8 (dd, ³J_{FH} = 6.7 Hz, ⁴J_{FH} = 2.0 Hz, CF₃). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹³²

(E)-1-méthyl-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-èn-1-yl)benzène **51**



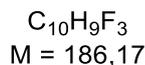
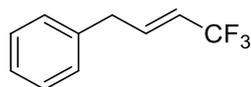
C₁₀H₉F₃
M = 186,17

Dans un tube séché sont introduits le réactif **3** (117 mg, 0.29 mmol, 1.9 équiv.) l'organoborate **49** (34 mg, 0.15 mmol, 1 équiv.) et du [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ (6 mg, 0.0075 mmol, 0.05 équiv.) dans MeOH (2 mL, 0.1 M). Le milieu réactionnel est dégazé et agité 5 heures à température ambiante dans le photoréacteur à une distance d'environ 5 cm des LEDs bleues. Le rendement en produit désiré **51** est déterminé par intégration avec une référence interne (trifluorométhoxybenzène) en RMN ¹⁹F.

Rendement RMN : 99%.

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -63.1 (dd, ³J_{FH} = 6.6 Hz, ⁴J_{FH} = 2.2 Hz, CF₃). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹³²

(E)-(4,4,4-trifluorobut-2-èn-1-yl)benzène **53**

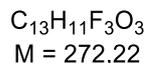
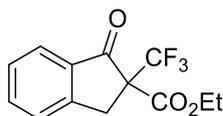


Dans un tube séché sont introduits le réactif **3** (117 mg, 0.29 mmol, 1.9 équiv.) l'organoborate **52** (34 mg, 0.15 mmol, 1 équiv.) et du [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ (6 mg, 0.0075 mmol, 0.05 équiv.) dans MeOH (2 mL, 0.1 M). Le milieu réactionnel est dégazé et agité 5 heures à température ambiante dans le photoréacteur à une distance d'environ 5 cm des LEDs bleues. Le rendement en produit désiré **53** est déterminé par intégration avec une référence interne (trifluorométhoxybenzène) en RMN ¹⁹F.

Rendement RMN : 95%. Ratio Z/E : 1/1.

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -57.7 (dd, ³J_{FH} = 7.9 Hz, ⁴J_{FH} = 3.0 Hz, CF₃, produit Z), -64.0 (dd, ³J_{FH} = 6.0 Hz, ⁴J_{FH} = 2.6 Hz, CF₃, produit E). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹³²

éthyl 1-oxo-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydro-1H-indène-2-carboxylate **55**



Dans un tube séché sont introduits le réactif **3** (60 mg, 0.15 mmol, 1.5 équiv.), du TBAI (3.7 mg, mmol, 0.1 équiv.) et du K₂CO₃ (41 mg, 0.3 mmol, 3 équiv.) dans MeCN (1 mL, 0.1 M). Le β -céto-ester **54** (20 mg, 0.1 mmol, 1 équiv.) est ensuite ajouté et le milieu réactionnel est agité 3 heures à température ambiante. Le rendement en produit désiré **55** est déterminé par intégration avec une référence interne (trifluorométhoxybenzène) en RMN ¹⁹F.

Rendement RMN : 40%.

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = - 69.2 (s, CF₃). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.³⁸

2.4.3 Synthèse d'éthers trifluorométhylés et des produits secondaires observés

Protocole 1 (P1) pour les alcools liquides à température ambiante

Dans un tube séché, le réactif **3** (100 mg, 0.25 mmol, 1 équiv.) et l'alcool liquide (1.5 mmol, 6 équiv.) sont placés à température ambiante avant l'ajout d'une quantité catalytique de Zn(NTf₂)₂. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à consommation complète du réactif **3** (suivi par RMN ¹⁹F). Le rendement en produit désiré est déterminé par intégration avec une référence interne (trifluorométhoxybenzène ou α,α,α -trifluorotoluène) en RMN ¹⁹F. La purification des nouveaux composés est réalisée soit par chromatographie sur couche mince préparative, soit par chromatographie sur gel de silice.

Protocoles 2 (P2) pour les alcools solides à température ambiante

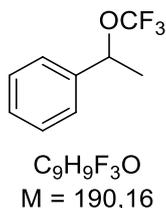
a) Pour les alcools avec un point de fusion faible (< 100°C) :

Dans un tube séché, le réactif **3** (100 mg, 0.25 mmol, 1 équiv.) et l'alcool solide (1.5 mmol, 6 équiv.) sont placés à température ambiante avant l'ajout d'une quantité catalytique de $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$. Le milieu réactionnel est chauffé au point de fusion de l'alcool et agité à cette température jusqu'à consommation complète du réactif **3** (suivi par RMN ^{19}F). Le rendement en produit désiré est déterminé par intégration avec une référence interne (trifluorométhoxybenzène ou α,α,α -trifluorotoluène) en RMN ^{19}F . La purification des nouveaux composés est réalisée soit par chromatographie sur couche mince préparative, soit par chromatographie sur gel de silice.

b) Pour les alcools avec un point de fusion élevé :

Dans un tube séché, le réactif **3** (100 mg, 0.25 mmol, 1 équiv.) et l'alcool solide (1.5 mmol, 6 équiv.) sont placés à température ambiante avant l'ajout d'une quantité catalytique de $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$. Le milieu réactionnel a été agitée à la température spécifiée jusqu'à consommation complète du réactif **3** (suivi par RMN ^{19}F). Le rendement en produit désiré est déterminé par intégration avec une référence interne (trifluorométhoxybenzène ou α,α,α -trifluorotoluène) en RMN ^{19}F . La purification des nouveaux composés est réalisée soit par chromatographie sur couche mince préparative, soit par chromatographie sur gel de silice.

(1-(trifluorométhoxy)ethyl)benzène 57a

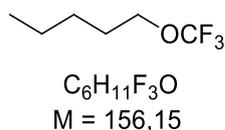


D'après la procédure générale P1 avec 16 mg (0.025 mmol, 0.1 équiv.) de $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$ pendant 30 minutes.

Rendement RMN ^{19}F : 49%.

RMN ^{19}F (188 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = -58.4 (s, CF_3). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹⁶⁶

1-(trifluorométhoxy)pentane 57b



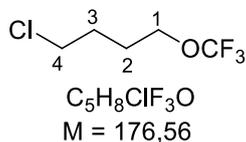
D'après la procédure générale P1 avec 16 mg (0.025 mmol, 0.1 équiv.) de $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$ pendant 2 heures.

¹⁶⁶ O. Marrec, T. Billard, J.-P. Vors, S. Pazenok, B. R. Langlois, *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 200.

Rendement RMN ^{19}F : 66%.

RMN ^{19}F (188 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = -60.9 (s, CF_3). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹⁵⁴

1-chloro-4-(trifluorométhoxy)butane 57c



D'après la procédure générale P1 avec 16 mg (0.025 mmol, 0.1 équiv.) de $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$ pendant 15 minutes.

Rendement RMN ^{19}F : 67%.

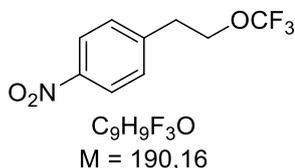
Le brut réactionnel a été purifié pour obtenir **57c** à 85% pur par plaque préparative avec pour éluant pentane/ Et_2O (95/5), en mélange avec l'alcool initial.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 4.03 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, 2H du 4-chlorobutan-1-ol), 3.61 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 2H), 1.82 – 1.69 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 70.1 (C_1), 45.1 (C_4), 29.7 (C_2), 27.2 (C_3).

RMN ^{19}F (188 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = -61.2 (s, 3F).

1-nitro-4-(2-(trifluorométhoxy)éthyl)benzène 57d

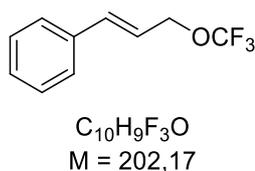


D'après la procédure générale P2 avec 16 mg (0.025 mmol, 0.1 équiv.) de $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$ à 60°C pendant 5 heures.

Rendement RMN ^{19}F : 68%.

RMN ^{19}F (188 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = -61.5 (s, CF_3). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹⁵⁴

(E)-(3-(trifluorométhoxy)prop-1-èn-1-yl)benzène 57e



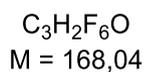
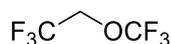
D'après la procédure générale P1 avec 16 mg (0.025 mmol, 0.1 équiv.) de $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$ pendant 1 heure.

Rendement RMN ^{19}F : 44%.

Le brut réactionnel a été purifié pour obtenir **57e** par plaque préparative avec pour éluant pentane/dichlorométhane (8/2) avec un rendement de 26% (13 mg, 0.06 mmol).

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -60.4 (s, 3F). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹⁶⁶

1,1,1-trifluoro-2-(trifluorométhoxy)éthane **57f**

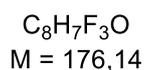
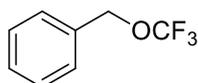


D'après la procédure générale P1 avec 16 mg (0.025 mmol, 0.1 équiv.) de Zn(NTf₂)₂ pendant 24 heures.

Rendement RMN ¹⁹F : 18%.

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -62.4 (s, 3F, OCF₃), -75.3 (s, 3F, RCF₃). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹⁶⁷

((trifluorométhoxy)méthyl)benzène **57g**

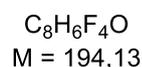
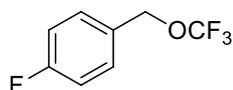


D'après la procédure générale P1 avec 16 mg (0.025 mmol, 0.1 équiv.) de Zn(NTf₂)₂ pendant 15 minutes.

Rendement RMN ¹⁹F : 50%.

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -60.7 (s, 3F). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹⁶⁶

1-fluoro-4-((trifluorométhoxy)méthyl)benzène **57h**



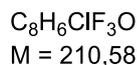
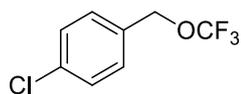
D'après la procédure générale P1 avec 16 mg (0.025 mmol, 0.1 équiv.) de Zn(NTf₂)₂ pendant 16h.

Rendement RMN ¹⁹F : 62%.

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -60.9 (s, 3F).

¹⁶⁷ T. Hudlicky, C. Duan, J. W. Reed, F. Yan, M. Hudlicky, M. A. Endoma, E. I. Eger II, *J. Fluorine Chem.* **2000**, 102, 5.

1-chloro-4-((trifluorométhoxy)méthyl)benzène 57i

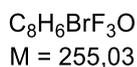
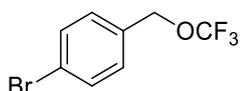


D'après la procédure générale P2 avec 16 mg (0.025 mmol, 0.1 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ à 78°C pendant 1 heure.

Rendement RMN ^{19}F : 31%.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -61.0 (s, 3F).

1-bromo-4-((trifluorométhoxy)méthyl)benzène 57j

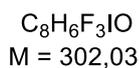
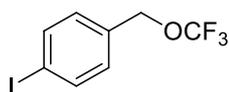


D'après la procédure générale P2 avec 16 mg (0.025 mmol, 0.1 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ à 80°C pendant 90 minutes.

Rendement RMN ^{19}F : 33%.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -61.0 (s, 3F). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹⁶⁸

1-iodo-4-((trifluorométhoxy)méthyl)benzène 57k



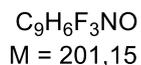
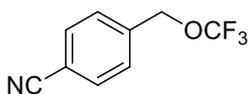
D'après la procédure générale P2 avec 16 mg (0.025 mmol, 0.1 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ à 78°C pendant 1 heure.

Rendement RMN ^{19}F : 31%.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -61.0 (s, 3F).

¹⁶⁸ X. Jiang, Z. Deng, P. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 292.

4-((trifluorométhoxy)méthyl)benzonitrile 57l

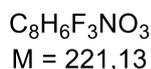
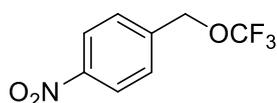


D'après la procédure générale P2 avec 16 mg (0.025 mmol, 0.1 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ à 45°C pendant 90 minutes.

Rendement RMN ^{19}F : 47%.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -61.3 (s, 3F).

1-nitro-4-((trifluorométhoxy)méthyl)benzène 57m

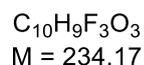
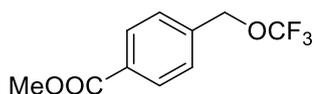


D'après la procédure générale P2 avec 16 mg (0.025 mmol, 0.1 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ à 90°C pendant 2 heures.

Rendement RMN ^{19}F : 40%.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -61.4 (s, 3F). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹⁵⁴

méthyl 4-((trifluorométhoxy)méthyl)benzoate 57n



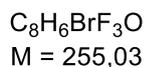
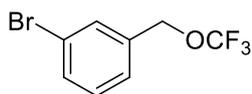
D'après la procédure générale P2 avec 4 mg (0.006 mmol, 0.025 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ à 50°C pendant 1 heure.

Rendement RMN ^{19}F : 33%.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -61.2 (s, 3F). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹⁶⁹

¹⁶⁹ J. J. Newton, B. J. Jelier, M. Meanwell, R. E. Martin, R. Britton, C. M. Friesen, *Org. Lett.* **2020**, 22, 1785.

1-bromo-3-((trifluorométhoxy)méthyl)benzène **57o**



D'après la procédure générale P1 avec 16 mg (0.025 mmol, 0.1 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ pendant 1 heure.

Rendement RMN ^{19}F : 65%.

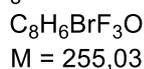
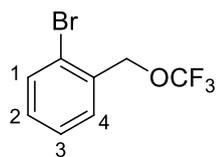
Le brut réactionnel a été purifié par plaque préparative avec pour éluant pentane/ Et_2O (8/2) pour obtenir **57o** avec un rendement de 41% (26 mg, 0.1 mmol).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 4.97 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 136.2, 132.1, 131.0, 130.4, 126.5, 122.9, 121.7 (q, J_{C-F} = 256 Hz, $ROCF_3$), 68.1 (q, $^3J_{CF}$ = 3.6 Hz, $ArCH_2OCF_3$).

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -61.1 (s, 3F).

1-bromo-2-((trifluorométhoxy)méthyl)benzène **57p**



D'après la procédure générale P2 avec 16 mg (0.025 mmol, 0.1 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ à 80°C pendant 10 minutes.

Rendement RMN ^{19}F : 49%.

Le brut réactionnel a été purifié par plaque préparative avec pour éluant pentane/ Et_2O (8/2) pour obtenir **57p** avec un rendement de 38% (24 mg, 0.10 mmol).

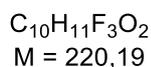
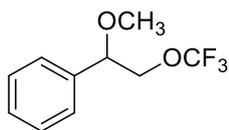
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 7.60 (d, $^3J_{HH}$ = 8.0 Hz, 1H, H_1), 7.47 (d, $^3J_{HH}$ = 7.7 Hz, 1H, H_4), 7.37 (t, $^3J_{HH}$ = 7.5 Hz, 1H, H_3), 7.29 – 7.18 (m, 1H, H_2), 5.09 (s, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 133.6, 133.0, 130.3, 129.5, 127.9, 122.8, 121.8 (q, J_{C-F} = 256 Hz, $ROCF_3$), 68.4 (q, $^3J_{CF}$ = 3.6 Hz, $ArCH_2OCF_3$).

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -61.2 (s, 3F).

HRMS (ASAP) m/z : Calculée pour $C_8H_6BrF_3O$ [M]: 253.9554 ; trouvée : 253.9543.

(1-méthoxy-2-(trifluorométhoxy)éthyl)benzène 57q

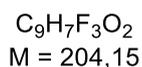
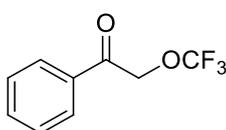


D'après la procédure générale P1 avec 32 mg (0.05 mmol, 0.2 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ pendant 7 heures.

Rendement RMN ^{19}F : 65%.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -61.3 (s, 3F). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹⁵⁴

1-phényl-2-(trifluorométhoxy)éthanone 57r

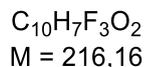
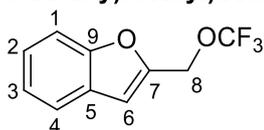


D'après la procédure générale P2 avec 4 mg (0.006 mmol, 0.025 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ à 82°C pendant 16 heures.

Rendement RMN ^{19}F : 30%.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -61.5 (s, 3F). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹⁶⁶

2-((trifluorométhoxy)méthyl)benzofurane 57s



D'après la procédure générale P1 avec 4 mg (0.006 mmol, 0.025 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ pendant 2 heures.

Le brut réactionnel a été purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant hexane/EtOAc pour obtenir **57s** avec un rendement de 62% (35 mg, 0.16 mmol).

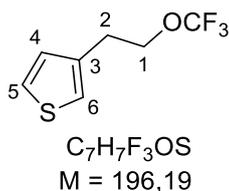
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 7.63 (d, $^3J_{HH}$ = 7.7 Hz, 1H, H₄), 7.53 (d, $^3J_{HH}$ = 8.3 Hz, 1H, H₁), 7.37 (t, $^3J_{HH}$ = 8.0 Hz, 1H, H₂), 7.28 (t, $^3J_{HH}$ = 7.5 Hz, 1H, H₃), 6.89 (s, 1H, H₆), 5.12 (s, 2H, H₈).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 156.1 (C₉), 150.4 (C₇), 128.3 (C₅), 126.0 (C₂), 123.8 (C₃), 122.3 (q, J_{C-F} = 255 Hz, ROCF₃), 122.2 (C₄), 112.0 (C₁), 108.6 (C₆), 62.3 (q, $^3J_{CF}$ = 3.9 Hz, C₈).

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -60.7 (s, 3F).

HRMS (ASAP) m/z : Calculée pour $C_{10}H_7F_3O_2$ [M] : 216.0393 ; trouvée : 216.0390.

3-(2-(trifluorométhoxy)éthyl)thiophène 57t



D'après la procédure générale P1 avec 4 mg (0.006 mmol, 0.025 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ pendant 2 heures.

Le brut réactionnel a été purifié (colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant pentane/ Et_2O) pour obtenir **57t** avec un rendement de 65% (31 mg, 0.16 mmol).

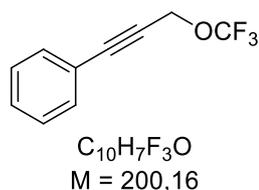
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 7.30 (dd, $^3J_{HH} = 4.9$ Hz, $^4J_{HH} = 3.0$ Hz, 1H, H_4), 7.10 – 7.05 (m, 1H, H_6), 6.99 (dd, $^3J_{HH} = 4.9$ Hz, $^4J_{HH} = 1.0$ Hz, 1H, H_5), 4.17 (t, $^3J_{HH} = 6.9$ Hz, 2H, H_1), 3.03 (t, $^3J_{HH} = 6.9$ Hz, 2H, H_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 137.6 (C_3), 128.7 (C_4), 126.4 (C_5), 122.6 (C_6), 122.3 (q, $J_{C-F} = 254$ Hz, $ROCF_3$), 68.1 (q, $^3J_{CF} = 3.0$ Hz, $ArCH_2OCF_3$), 30.2 (C_2).

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -60.9 (s, 3F).

HRMS (ASAP) m/z : Calculée pour $C_7H_7F_3OS$ [M] : 216.0393 ; trouvée : 196.0162.

(3-(trifluorométhoxy)prop-1-yn-1-yl)benzène 57u

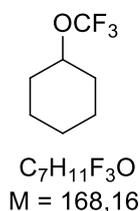


D'après la procédure générale P1 avec 4 mg (0.006 mmol, 0.025 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ pendant 2 heures.

Rendement RMN ^{19}F : 62%.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -61.2 (s, 3F). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹⁶⁸

(trifluorométhoxy)cyclohexane 57v

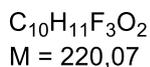
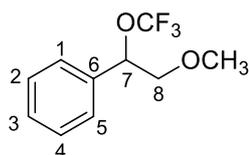


D'après la procédure générale P1 avec 4 mg (0.006 mmol, 0.025 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ pendant 2 heures.

Rendement RMN ^{19}F : 72%.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -57.8 (s, 3F). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹⁵⁴

(2-méthoxy-1-(trifluorométhoxy)éthyl)benzène 57w



D'après la procédure générale P1 avec 4 mg (0.006 mmol, 0.025 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ pendant 90 minutes.

Rendement RMN ^{19}F : 49%.

Montée en échelle : le réactif HYPISUL **3** (200 mg, 0.50 mmol, 1 équiv.), 2-méthoxy-1-phenylethanol (453 mg, 3.0 mmol, 6 équiv.) et $Zn(NTf_2)_2$ (7.8 mg, 0.012 mmol, 0.025 équiv.) ont été agités à température ambiante pendant 90 minutes. Le brut réactionnel a été purifié (colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant hexane/EtOAc) pour obtenir **57w** avec un rendement de 38% (41 mg, 0.19 mmol).

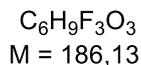
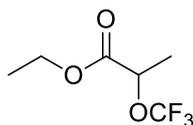
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 7.42 – 7.32 (m, 5H), 5.26 (dd, $^3J_{HH} = 7.7$ Hz, $^3J_{HH} = 3.9$ Hz, 1H, H₇), 3.71 (dd, $^2J_{HH} = 11.1$ Hz, $^3J_{HH} = 7.7$ Hz, 1H, H₈), 3.54 (dd, $^2J = 11.1$ Hz, $^3J_{HH} = 3.9$ Hz, 1H, H₈), 3.38 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 137.0 (C₆), 129.4, 129.2, 127.0, 122.4 (q, $J_{C-F} = 255$ Hz, ROCF₃), 80.2 (q, $^3J_{CF} = 2.1$ Hz, C₇) 75.8 (C₈), 59.6 (RCH₃).

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -58.3 (s, 3F).

HRMS (ASAP) m/z : Calculée pour $C_{10}H_{11}F_3O_2$ [M] : 220.0706 ; trouvée : 220.0704.

éthyl 2-(trifluorométhoxy)propanoate 57x

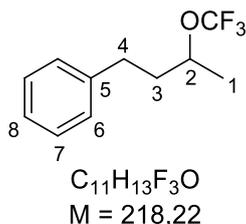


D'après la procédure générale P1 avec 4 mg (0.006 mmol, 0.025 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ pendant 2 heures.

Rendement RMN ^{19}F : 36%.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -60.1 (s, 3F). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹⁵⁴

(3-(trifluorométhoxy)butyl)benzène **57y**



D'après la procédure générale P1 avec 4 mg (0.006 mmol, 0.025 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ pendant 24 heures.

Rendement RMN ^{19}F : 55%.

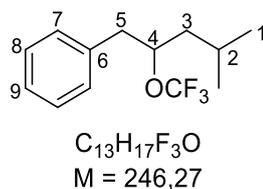
Le brut réactionnel a été purifié (plaque préparative avec pour éluant pentane/ Et_2O (9/1) pour obtenir **57y** avec un rendement de 37% (20 mg, 0.09 mmol).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 7.35 – 7.25 (m, 2H, H_7), 7.25 – 7.16 (m, 3H, $H_{6,8}$), 4.44 – 4.30 (m, 1H, H_2), 2.85 – 2.60 (m, 2H, H_4), 2.08 – 1.78 (m, 2H, H_3), 1.38 (d, $^3J_{HH} = 6.2$ Hz, 3H, H_1).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 141.2 (C_5), 128.7 (2C, C_7), 128.5 (2C, C_6), 126.2 (C_8), 121.9 (q, $J_{CF} = 254$ Hz, $ROCF_3$), 75.9 (q, $^3J_{CF} = 2.3$ Hz, C_2), 38.3 (C_3), 31.4 (C_4), 21.0 (C_1).

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -58.1 (s, 3F).

(4-méthyl-2-(trifluorométhoxy)pentyl)benzène **57z**



D'après la procédure générale P1 avec 4 mg (0.006 mmol, 0.025 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ pendant 16 heures.

Rendement RMN ^{19}F : 73%.

Montée en échelle :

Le réactif HYPISUL **3** (200 mg, 0.50 mmol, 1 équiv.), le (\pm)-4-méthyl-1-phenyl-2-pentanol (531 mg, 3.0 mmol, 6 équiv.) et le $Zn(NTf_2)_2$ (7.8 mg, 0.012 mmol, 0.025 équiv.) sont agités à température ambiante pendant 2 heures. Le brut réactionnel a été purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant l'hexane pour obtenir **57z** avec un rendement de 24% (29 mg, 0.12 mmol).

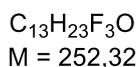
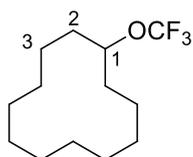
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 7.35 – 7.28 (m, 2H, H_8), 7.25 (d, $^3J_{HH} = 5.3$ Hz, 1H, H_9), 7.21 – 7.16 (m, 2H, H_8), 4.49 – 4.41 (m, 1H, H_4), 3.00 (dd, $^2J_{HH} = 13.9$ Hz, $^3J_{HH} = 5.2$ Hz, 1H, H_5), 2.90 (dd, $^2J_{HH} = 13.9$ Hz, $^3J_{HH} = 7.0$ Hz, 1H, H_5), 1.82 – 1.68 (m, 1H, H_2), 1.59 – 1.50 (m, 1H, H_3), 1.36 – 1.24 (m, 1H, H_3), 0.90 (d, $^3J_{HH} = 6.7$ Hz, 3H, H_1), 0.85 (d, $^3J_{HH} = 6.6$ Hz, 3H, H_1).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 136.5 (C_6), 129.6 (2C, C_8), 128.4 (2C, C_7), 126.7 (C_9), 122.5 (q, $J_{CF} = 254$ Hz, $ROCF_3$), 78.7 (q, $^3J_{CF} = 1.8$ Hz, C_4), 42.7 (C_3), 41.4 (C_5), 24.1 (C_2), 23.1 et 21.7 (2C, C_1).

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -57.9 (s, 3F).

HRMS (ASAP) m/z : Calculée pour $C_{13}H_{17}F_3O$ [M] : 246.1226 ; trouvée : 246.1225.

(trifluorométhoxy)cyclododécane 57aa



D'après la procédure générale P3 avec 4 mg (0.006 mmol, 0.025 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ pendant 24 heures dans le 1,2-dichloroéthane (1 mL, 0.25 M).

Rendement RMN ^{19}F : 50%.

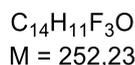
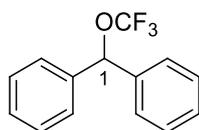
Le brut réactionnel a été purifié par plaque préparative avec pour éluant le pentane pour obtenir **57aa** avec un rendement de 25% (16 mg, 0.06 mmol).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 4.41 – 4.31 (m, 1H, H_1), 1.86 – 1.72 (m, 2H, H_2), 1.68 – 1.55 (m, 2H, H_3), 1.50 – 1.30 (m, 18H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 121.9 (q, J_{C-F} = 253 Hz, $ROCF_3$), 78.03 (q, $^3J_{CF}$ = 2.0 Hz, C_1), 29.9 (C_2), 24.1 (C_3), 24.0, 23.4, 23.3, 20.7.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -58.2 (s, 3F).

((trifluorométhoxy)méthylène)dibenzène 57ab



D'après la procédure générale P3 avec 4 mg (0.006 mmol, 0.025 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ pendant 4 heures dans le 1,2-dichloroéthane (1 mL, 0.25 M).

Rendement RMN ^{19}F : 14%.

Le brut réactionnel a été purifié par plaque préparative avec pour éluant pentane/ Et_2O (97/3) pour obtenir **57ab** avec un rendement de 10% (6 mg, 0.02 mmol).

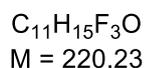
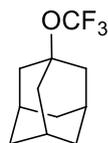
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 7.40 – 7.31 (m, 10H), 6.21 (s, 1H, H_1).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 139.1 (2C), 128.8 (s, 4C), 128.6 (s, 2C), 127.0 (s, 4C), 122.0 (q, J_{C-F} = 256 Hz, $ROCF_3$) 81.5 (q, $^3J_{CF}$ = 2.7 Hz, C_1).

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -58.3 (s, 3F).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour $C_{13}H_{17}F_3O$ [$M-OCF_3$] $^+$: 167.0855 ; trouvée : 167.0857.

(3s,5s,7s)-1-(trifluorométhoxy)adamantane 57ac

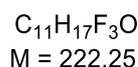
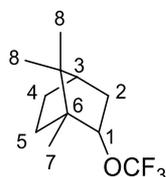


D'après la procédure générale P3 avec 16 mg (0.025 mmol, 0.1 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ pendant 16 heures à 40°C dans le dichlorométhane (2 mL, 0.13 M).

Rendement RMN ^{19}F : 26%.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -49.5 (s, 3F). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹⁵⁶

1,7,7-triméthyl-2-(trifluorométhoxy)bicyclo[2.2.1]heptane 57ad



D'après la procédure générale P3 avec 4 mg (0.006 mmol, 0.025 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ pendant 24 heures dans le 1,2-dichloroéthane (1 mL, 0.25 M).

Rendement RMN ^{19}F : 40%.

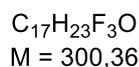
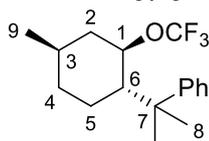
Le brut réactionnel a été purifié par plaque préparative avec pour éluant pentane/dichlorométhane (3/1) pour obtenir **57ad** avec un rendement de 40% (22 mg, 0.10 mmol).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 4.34 (ddd, $^3J_{HH} = 9.9$ Hz, $^4J_{HH} = 3.3$ Hz, $^4J_{HH} = 1.7$ Hz, 1H, H₁), 2.27 (ddt, $^2J_{HH} = 13.9$ Hz, $^3J_{HH} = 9.1$ Hz, $^4J_{HH} = 3.9$ Hz, 1H, H₂), 1.91 (ddd, $^2J_{HH} = 15.0$ Hz, $^3J_{HH} = 9.8$ Hz, $^4J_{HH} = 4.1$ Hz, 1H, H₂), 1.81 – 1.67 (m, 2H, H_{4/5}), 1.37–1.27 (m, 3H, H₃ et H_{4/5}), 0.91 – 0.82 (m, 9H, H_{7,8}).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 122.3 (q, $J_{C-F} = 253$ Hz, $ROCF_3$), 84.4 (q, $^3J_{CF} = 2.1$ Hz, C₁), 49.2, 47.7, 44.8, 36.5, 29.9, 28.0, 26.4, 19.8, 18.9, 13.1.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -58.6 (s, 3F).

(2-((1S,2R,4R)-4-méthyl-2-(trifluorométhoxy)cyclohexyl)propan-2-yl)benzène 57ae



D'après la procédure générale P1 avec 4 mg (0.006 mmol, 0.025 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ pendant 16 heures.

Rendement RMN ^{19}F : 53%.

Montée en échelle : le réactif HYPISUL **3** (200 mg, 0.50 mmol, 1 équiv.), (-)-8-phenylmenthol (692 mg, 3.0 mmol, 6 équiv.) et $Zn(NTf_2)_2$ (7.8 mg, 0.012 mmol, 0.025 équiv.) ont été agités à température ambiante pendant 16 heures. Le brut réactionnel a été purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant l'hexane pour obtenir **57ae** avec un rendement de 18% (27 mg, 0.09 mmol).

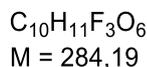
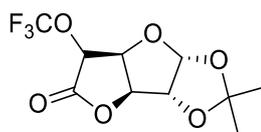
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 7.33 – 7.23 (m, 4H, H_{Ar}), 7.19 – 7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 4.22 (td, $^3J_{HH}$ = 10.6 Hz, $^3J_{HF}$ = 4.4 Hz, 1H, H_1), 2.16 (d, $^3J_{HH}$ = 12.8 Hz, 1H, H_6), 1.99 – 1.88 (m, 1H), 1.59 – 1.53 (m, 1H), 1.50 – 1.41 (m, 2H), 1.39 (s, 3H, H_8), 1.31 (s, 3H, H_8), 1.30 – 1.13 (m, 1H), 1.09 – 0.93 (m, 1H), 0.90 (d, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, 3H, H_9), 0.87 – 0.71 (m, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 151.6 (C_{Ar}), 128.5 ($2C_{Ar}$), 126.1 ($2C_{Ar}$), 125.8 (C_{Ar}), 122.1 (q, J_{C-F} = 254 Hz, $ROCF_3$), 81.3 (q, $^3J_{CF}$ = 1.7 Hz, C_1), 51.8 (C_6), 42.8 (C_2), 40.7 (C_7), 34.7 (C_4), 32.0 (C_3), 28.3 (C_8), 27.5 (C_5), 25.1 (C_8), 22.1 (C_9).

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -55.8 (s, 3F).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour $C_{17}H_{23}F_3ONa$ $[M+Na]^+$: 323.1593 ; trouvée : 323.1583.

(3aR,3bS,6R,6aS,7aR)-2,2-diméthyl-6-(trifluorométhoxy)tétrahydrofuro[2',3':4,5]furo[2,3-d][1,3]dioxol-5(3aH)-one 57af

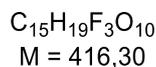
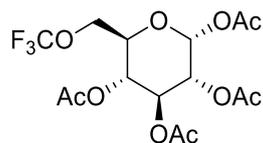


D'après la procédure générale P3 avec 16 mg (0.025 mmol, 0.1 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ pendant 1 heure à 40°C dans le dichlorométhane (2 mL, 0.13 M).

Rendement RMN ^{19}F : 17%.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -61.0 (s, 3F). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹⁴²

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((trifluorométhoxy)méthyl)tétrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tétrayl tétraacétate 57ag

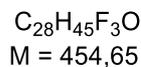
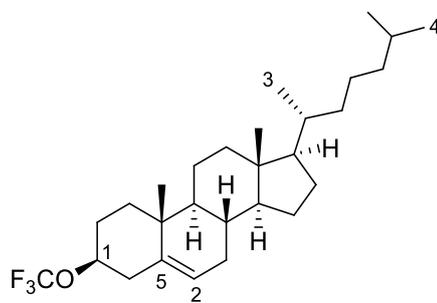


D'après la procédure générale P3 avec 32 mg (0.05 mmol, 0.2 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ pendant 1 heure dans le dichlorométhane (2 mL, 0.13 M).

Rendement RMN ^{19}F : 36%.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -61.2 (s, 3F). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹⁵⁴

(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-diméthyl-17-((R)-6-méthylheptan-2-yl)-3-(trifluorométhoxy)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tétradécahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrène 57ah



D'après la procédure générale P3 avec 16 mg (0.025 mmol, 0.1 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ pendant 3 jours à température ambiante dans le dichlorométhane (2 mL, 0.13 M).

Rendement RMN ^{19}F : 63%.

Montée en échelle : le réactif HYPISUL **3** (200 mg, 0.50 mmol, 1 équiv.), 3β -Hydroxy-5-cholestene (cholestérol) (1.15 g, 3.0 mmol, 6 équiv.) et $Zn(NTf_2)_2$ (31 mg, 0.05 mmol, 0.1 équiv.) sont agités à température ambiante pendant 16 heures dans le dichlorométhane (4 mL, 0.13 M). Le brut réactionnel a été purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant l'hexane pour obtenir **57ah** avec un rendement de 49% (110 mg, 0.24 mmol).

T_f = 113 – 115 °C.

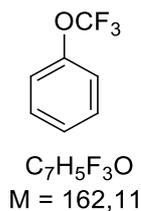
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 5.40 (d, $^3J_{HH}$ = 5.1 Hz, 1H, H₂), 4.06 (tt, J = 10.9, 5.1 Hz, 1H, H₁), 2.50 – 2.34 (m, 2H), 2.07 – 1.56 (m, 8H), 1.53 – 1.04 (m, 16H), 1.02 (s, 3H), 1.01 – 0.93 (m, 2H) 0.91 (d, $^3J_{HH}$ = 6.4 Hz, 3H, H₃), 0.87 (d, $^3J_{HH}$ = 2.2 Hz, 3H, H₄), 0.86 (d, $^3J_{HH}$ = 2.2 Hz, 3H, H₄), 0.68 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 139.2 (C₅), 123.5 (C₂), 121.8 (q, J_{C-F} = 254 Hz, ROCF₃), 78.8 (q, $^3J_{CF}$ = 2.0 Hz, C₁), 56.8, 56.3, 50.2, 42.5, 39.8, 39.7, 39.1, 37.0, 36.5, 36.3, 35.9, 32.1, 32.0, 28.8, 28.4, 28.2, 24.4, 24.0, 23.0, 22.7, 21.2, 19.4, 18.9, 12.0.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -58.0 (s, 3F).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour $C_{28}H_{45}F_3O$ [M] : 454.3417 ; trouvée : 454.3414.

(trifluorométhoxy)benzène 68

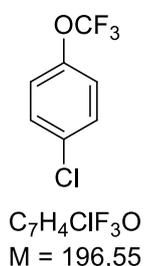


D'après la procédure générale P2 avec 4 mg (0.006 mmol, 0.025 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ pendant 30 minutes à 50°C.

Rendement RMN ^{19}F : 11%.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -58.2 (s, 3F). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹⁷⁰

1-chloro-4-(trifluorométhoxy)benzène 69

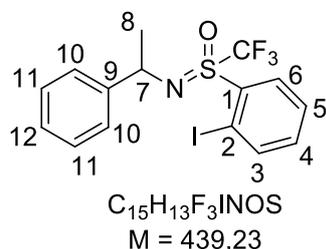


D'après la procédure générale P2 avec 4 mg (0.006 mmol, 0.025 équiv.) de $Zn(NTf_2)_2$ pendant 30 minutes à 50°C.

Rendement RMN ^{19}F : 16%.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -58.4 (s, 3F). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹⁷⁰

1-iodo-2-(N-(1-phényléthyl)-(S-(trifluorométhyl)sulfonimidoyl)benzène 58a



Sous-produit obtenu en suivant la procédure générale P1 décrit ci-dessus avec le 1-phényléthanol **56a**. Mélange de deux diastéréoisomères, ratio 1/1.

¹⁷⁰ S. Yang, M. Chen, P. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 7840.

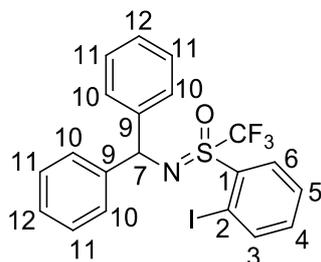
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.38 (d, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 1H, H₃), 8.35 – 8.27 (m, 3H, H_{3,4}), 7.68 (q, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.58 – 7.49 (d, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.48 – 7.16 (m, 10H, H_{Ar}), 5.10 – 4.87 (m, 2H, H₇), 1.61 et 1.54 (2 doublets, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 3H, H₈).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 146.9 (C₉) et 146.0 (C₉), 145.9 et 145.8 (C_{Ar}), 136.9 et 136.9 (C_{Ar}), 135.4 et 135.1 (C₁), 134.4 et 134.3 (C_{Ar}), 130.5 (C_{Ar}, seul aromatique non dédoublé malgré la présence de deux diastéréoisomères), 129.3 et 129.2 (C_{Ar}), 128.0 et 128.0 (C_{Ar}), 127.5 et 127.0 (C_{Ar}), 122.6 et 122.4 (2 quadruplets, J_{CF} = 341 Hz, CF₃), 95.3 et 94.6 (C₂), 55.6 et 55.3 (C₇), 28.5 et 26.2 (C₈).

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -70.4 et -71.2 (2 singulets, 3F).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour C₁₄H₁₀F₃IN₂O₃S [M+H]⁺ : 439.9787 ; trouvée : 439.9796.

1-iodo-2-(N-(diphényl)-(S-(trifluorométhyl)sulfonimidoyl)benzène 58ab



C₂₀H₁₅F₃INOS
M = 501,30

Sous-produit obtenu en suivant la procédure générale P2 décrit ci-dessus avec le diphenylméthanol **56ab**.

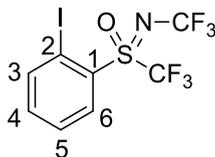
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.40 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1H, H₃), 8.31 (dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H₄), 7.70 – 7.59 (m, 3H, H_{Ar}), 7.48 (m, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.43 – 7.23 (m, 6H, H_{Ar}), 7.23 – 7.15 (m, 1H, H_{Ar}), 6.05 (s, 1H, H₇).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 145.9 (C_{Ar}), 145.8 (C_{Ar}), 144.6 (C₉), 137.0 (C_{Ar}), 134.4 (C₁), 130.4 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 122.3 (q, J_{CF} = 341 Hz, CF₃), 94.5 (C₂), 62.3 (C₇).

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -70.8 (s, 3F).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour C₁₄H₁₀F₃IN₂O₃S [M+Na]⁺ : 523.9763 ; trouvée : 523.9776.

1-iodo-2-(N-(trifluorométhyl)-S-(trifluorométhyl)sulfonimidoyl)benzène 71



C₈H₄F₆INOS
M = 403,08

Le réactif HYPISUL **3** (50 mg, 0.13 mmol, 1 équiv.) est suspendu dans le 1,2-dichloroethane (0.5 mL, 0.26 M) avec du Zn(NTf₂)₂ (6 mg, 0.01 mmol, 0.1 équiv.). La suspension ainsi formée est agitée à température ambiante pour 65h et suivi par RMN ¹⁹F. Le réactif est entièrement consommé après 2h

et aucune évolution spécifique n'est observée ensuite. Le brut réactionnel est purifié par plaque préparative avec pour éluant pentane/Et₂O (9/1).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.35 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1H, H₃), 8.31 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H₆), 7.67 (t, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H₄), 7.41 (t, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H₅).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 145.4 (C_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 134.4 (C_{Ar}), 132.5 (C₁), 129.5 (C_{Ar}), 120.7 (q, J_{C-F} = 259 Hz, NCF₃), 120.4 (q, J_{C-F} = 335 Hz, SCF₃), 94.2 (C₂).

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -43.26 (q, ⁵J_{FF} = 4.4 Hz, 3F, NCF₃), -72.22 (q, ⁵J_{FF} = 4.4 Hz, 3F, SCF₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour C₈H₅F₆I₂NOS [M+H]⁺ : 403.9035 ; trouvée : 403.9039.

Expériences pour l'étude de la sélectivité

Sélectivité intermoléculaire :

Le réactif HYPISUL **3** (100 mg, 0.25 mmol, 1 équiv.), le 2-méthoxy-2-phényléthan-1-ol **56q** (113 mg, 0.74 mmol, 3 équiv.), le 2-méthoxy-1-phényléthan-1-ol **56w** (113 mg, 0.74 mmol, 3 équiv.) et le $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$ (4 mg, 0.006 mmol, 0.025 équiv.) sont introduits dans un tube à essai et le milieu réactionnel ainsi formé agité à température ambiante pendant 16h.

Le rendement pour chaque produit est déterminé par comparaison avec une référence (α,α,α -trifluorotoluène) en RMN ^{19}F (-60.3 ppm pour **56q** et -57.6 ppm pour **56w**).

Rendement RMN ^{19}F : 45% pour **56q**, 17% pour **56w**.

Sélectivité intramoléculaire :

Compétition primaire/secondaire

Le réactif HYPISUL **3** (26 mg, 0.07 mmol, 1 équiv.), le heptane-1,6-diol **59** (51 mg, 0.39 mmol, 6 équiv.) et le $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$ (1 mg, 0.002 mmol, 0.025 équiv.) sont introduits dans un tube à essai et le milieu réactionnel ainsi formé agité à température ambiante pendant 2h.

Le rendement pour chaque produit est déterminé par comparaison avec une référence (α,α,α -trifluorotoluène) en RMN ^{19}F (-61.2 ppm pour **60**, -58.3 ppm pour **61**, -58.4 ppm et -61.3 ppm pour **62**).

Rendement RMN ^{19}F : 42% pour **60**, 31% pour **61** et 4% pour **62**.

Compétition primaire/tertiaire

Le réactif HYPISUL **3** (20 mg, 0.05 mmol, 1 équiv.), le 3-(hydroxyméthyl)-1-adamantol **63** (54 mg, 0.29 mmol, 6 équiv.) et le $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$ (3 mg, 0.005 mmol, 0.1 équiv.) sont introduits dans un tube à essai et le milieu réactionnel ainsi formé agité à 40°C pendant 3 jours.

Le rendement pour chaque produit est déterminé par comparaison avec une référence (α,α,α -trifluorotoluène) en RMN ^{19}F (-61.0 ppm pour **64**, -49.7 ppm pour **65**).

Rendement RMN ^{19}F : 17% pour **64**, 7% pour **65**.

3. Modulation du réactif HYPISUL

Le composé HYPISUL synthétisé dans le chapitre 2 présente une structure originale et unique avec l'atome d'iode hypervalent présent dans un cycle à 5 centres impliquant également le motif sulfoximine. Cette structure est également originale par son centre stéréogène apporté par l'atome de soufre de la sulfoximine. De plus, la molécule a été construite avec deux groupements trifluorométhyles, dont l'un sur le motif sulfoximine et l'autre comme ligand sur l'atome d'iode hypervalent. La seconde étape de ce projet de recherche est donc de faire varier la structure en remplaçant ces deux groupements trifluorométhyles par divers groupements notés R¹ et R² ci-dessous (Figure 36). A travers cette étude, nous verrons quels rôles jouent ces groupements sur de nouveaux composés hypervalents. L'élargissement de la gamme permettra en particulier l'obtention de nouveaux agents de transferts de groupement R² aux propriétés uniques conditionnées par le motif sulfoximine qui sera présent sur le cycle à 5 membres.

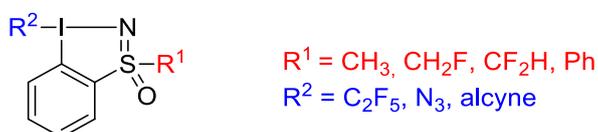


Figure 36 : Modulation des groupements CF₃ du réactif HYPISUL

Ce travail a été réalisé avec la participation de Coralie Rombaut lors de son stage de master 2 effectué à l'institut Lavoisier de Versailles de janvier à juillet 2021.

3.1 Variation du motif sulfoximine

La variation du groupement R¹ sur l'atome de soufre implique la synthèse de diverses sulfoximines *ortho*-iodées. Nous avons envisagé la synthèse des quatre *ortho*-iodosulfoximines **76**, **77**, **78** et **79** ci-dessous (Schéma 69) pour étudier l'influence du nombre d'atome de fluor sur le motif sulfoximine, et aussi l'influence d'un second cycle aromatique.

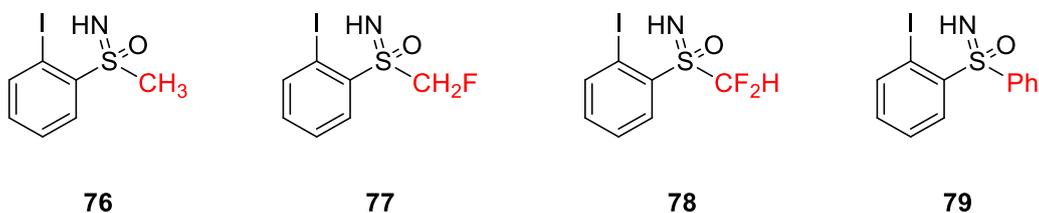


Schéma 69 : Nouvelles sulfoximines *ortho*-iodées envisagées

Pour préparer ces substrats, nous n'avons pas utilisé la méthode d'*ortho*-lithiation décrite précédemment. L'utilisation d'une base forte comme le *n*-BuLi nous paraissait incompatible avec la présence d'un ou plusieurs atome(s) d'hydrogène acide(s) présent(s) sur le groupement R¹. Les précédents essais du groupe avec des sulfoximines di- ou monofluorométhylées avaient conduit à la destruction du motif sulfoximine dans ces conditions, des travaux complémentaires étant en cours au laboratoire pour mieux comprendre ce phénomène. Par ailleurs, puisqu'une autre voie de synthèse

va être présentée, nous l'avons aussi employée pour la synthèse de la sulfoximine diphenyle **83**. La symétrie de celle-ci ($R^1 = \text{Ph}$) aboutirait possiblement à un mélange de produits difficilement séparables après *ortho*-lithiation (Schéma 70). Ceci est également en cours de vérification dans notre laboratoire.

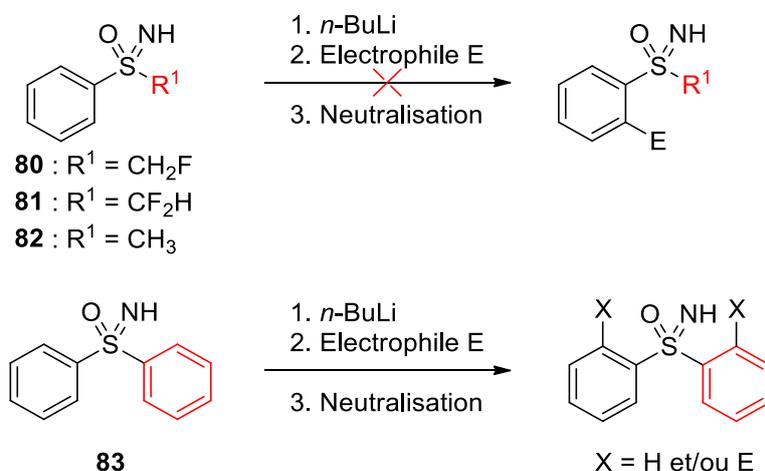


Schéma 70 : Incompatibilité de l'*ortho*-lithiation pour la synthèse des sulfoximines *ortho*-iodées envisagées

Une stratégie de synthèse à partir du sulfure de départ possédant déjà l'atome d'iode en position *ortho* a été élaborée (Schéma 71). La méthode de synthèse des sulfoximines à partir des sulfures en présence de PIDA et du carbamate d'ammonium (voir l'introduction générale à propos des sulfoximines fluorées), compatible avec les groupements CH_3 , CF_2H , CH_2F , ou Ph est alors envisageable.

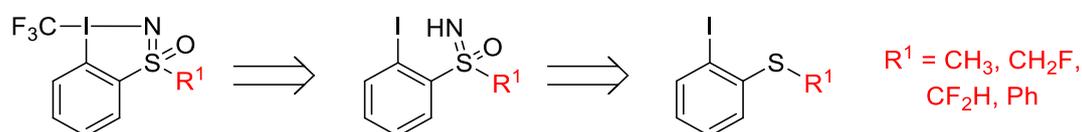


Schéma 71 : Rétrosynthèse envisagée pour la synthèse de diverses sulfoximines *ortho*-iodées

Concernant les sulfures qui nous seront nécessaires, l'*ortho*-iodothioanisole **87** est commercial, et précisons dès maintenant que l'*ortho*-iodothiophénol qui nous sera aussi utile ne l'est malheureusement pas. Les synthèses des sulfures *ortho*-iodés **84** et **85** (Figure 37) n'ont elles jamais été reportées dans la littérature et n'apparaissent pas comme une évidence. Cela a nécessité un travail important qui va être développé par la suite. Le sulfure **86** a lui été obtenu en s'appuyant sur une synthèse décrite dans la littérature.

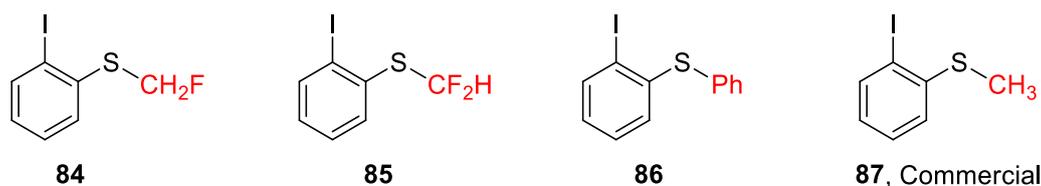


Figure 37 : Sulfures *ortho*-iodés **84**, **85**, **86** et **87**

Au cours des présentations de nos nouvelles voies de synthèse de ces composés iodés, nous mentionnerons également les synthèses similaires de leurs analogues bromés, qui nous seront utiles dans le dernier chapitre de cette thèse.

3.1.1 Synthèse de nouvelles sulfoximines *ortho*-iodées

3.1.1.1 Sulfoximines non fluorées *ortho*-iodées : $R^1 = \text{Me}$ et $R^1 = \text{Ph}$

Puisque le 2-iodothioanisole **87** est commercial, la sulfoximine *ortho*-iodée **76** a été facilement synthétisée en une étape à l'aide de PIDA et de carbamate d'ammonium. Un rendement de 62% a été obtenu lors d'une synthèse de l'ordre du gramme (Schéma 72).

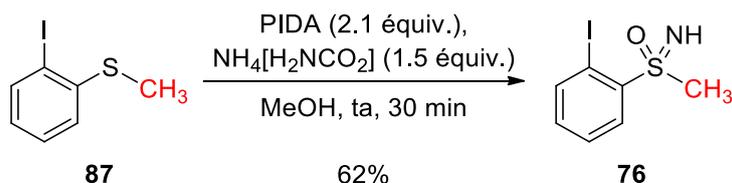


Schéma 72 : Synthèse de la sulfoximine *ortho*-iodée **82**

Pour la synthèse de la sulfoximine **79**, il nous a d'abord fallu obtenir le sulfure **86**. Pour ce faire, nous avons suivi une synthèse reportée par le groupe de Wan en 2013 lors de leur étude d'arylsulfanylation sélective d'aryles diiodés avec des thiols.¹⁷¹ Le 1,2-diiodobenzène **88** et le thiophénol **89** placés en présence de Cs_2CO_3 , de CuI et de 1,10-phénantroline ont ainsi majoritairement conduit au sulfure **86** désiré (Schéma 73). Un rendement correct de 55% a été obtenu dans ces conditions, la double arylsulfanylation ayant été minoritaire, comme annoncé par les auteurs.

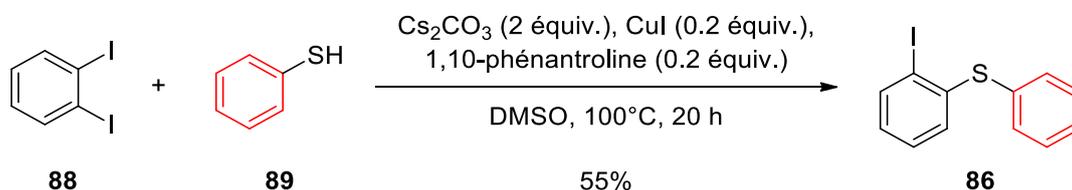


Schéma 73 : Synthèse du sulfure **86**

La sulfoximine **79** désirée a ensuite été isolée, en utilisant à nouveau du PIDA et du carbamate d'ammonium (Schéma 74). Un bon rendement de 70% a été obtenu, conduisant à 500 mg de produit **79**.

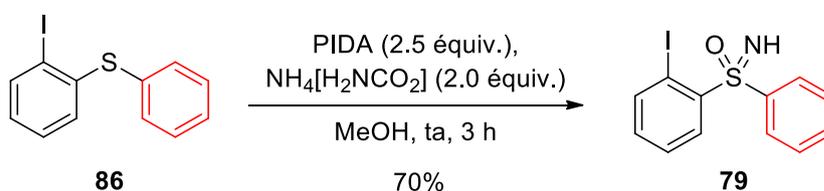


Schéma 74 : Synthèse de la sulfoximine **79**

¹⁷¹ Y. Liu, H. Wang, X. Cao, Z. Fang, J.-P. Wan, *Synthesis* **2013**, 45, 2977.

3.1.1.2 Sulfoximines monofluorométhylées *ortho*-halogénées

L'alternative retenue pour accéder au sulfure monofluorométhylé **84** désiré a été la réaction de monofluorométhylation du 2-iodothioanisole **87** (Schéma 75).¹⁷² Nous nous sommes initialement inspirés des travaux des groupes de McCarthy en 1985,¹⁷³ et de Robins et Wnuk en 1990,¹⁷⁴ montrant que des sulfoxydes aromatiques peuvent être transformés en α -fluorothioéthers correspondants sous l'action du trifluorure de diéthylaminosulfure (DAST). Ils proposent un mécanisme réactionnel mettant en jeu un état de transition à 6 centres entre le DAST et le sulfoxyde.

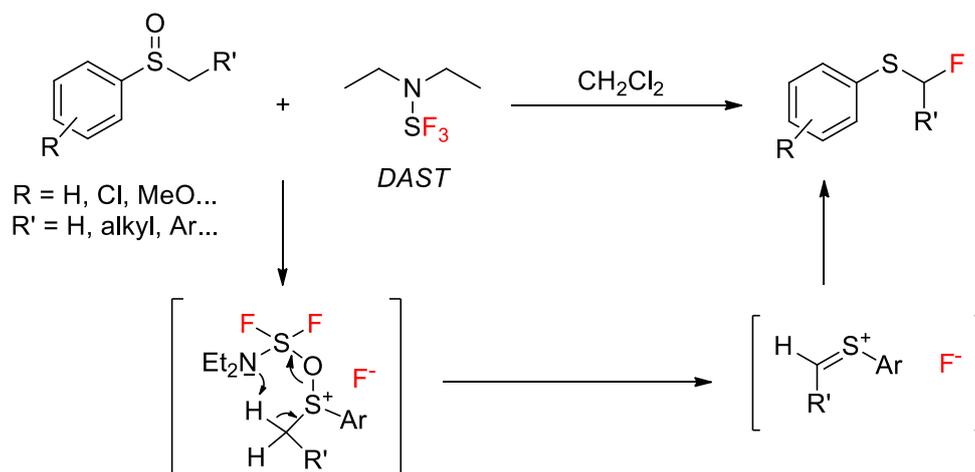


Schéma 75 : Monofluorométhylation de sulfoxydes avec le DAST et mécanisme supposé

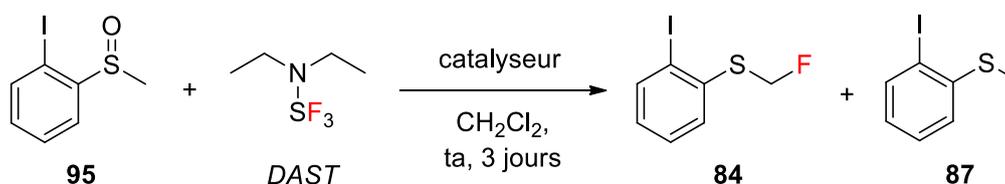
Dans un premier temps, le 1-iodo-2-(méthylsulfinyl)benzène **95** (obtenu par oxydation avec *m*CPBA du 2-iodothioanisole **87** selon un protocole de la littérature¹⁷⁵) a été engagé dans cette réaction de fluoration (Tableau 7). Le suivi par RMN ¹⁹F a montré qu'aucune transformation n'avait lieu en l'absence d'additif (entrée 1). McCarthy, ayant également rencontré des difficultés pour certains substrats, a utilisé un catalyseur (iodure de zinc ou le trichlorure d'antimoine) afin de favoriser la réaction. Dans notre cas, l'utilisation de ZnI₂ a permis d'observer des traces du composé attendu **84** (entrée 2), et le SbCl₃ s'est avéré encore plus efficace puisqu'une conversion de 75% a été observée (entrée 3). Nous avons également remarqué la formation d'*ortho*-iodothioanisole **87**, probablement issu de la dégradation du sulfoxyde **95**.

¹⁷² M. J. Robins, S. F. Wnuk, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3800.

¹⁷³ J. R. McCarthy, N. P. Peet, M. E. LeTourneau, M. Inbasekaran, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 735.

¹⁷⁴ S. F. Wnuk, M. J. Robins, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4757.

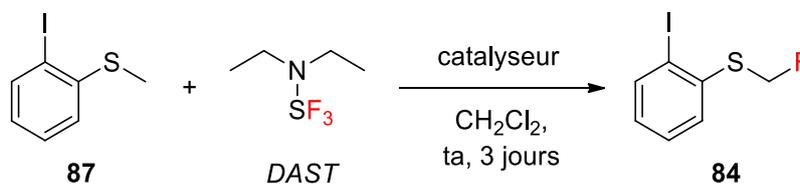
¹⁷⁵ S.-M. Wen, C.-H. Lin, C.-C. Chen, M.-J. Wu, *Tetrahedron* **2018**, 74, 2493.



Entrée	Substrat	Catalyseur	Masse de substrat 95	Equivalents DAST	Conversion en 84
1	Sulfoxyde 95	Sans	50 mg	2	0%
2	Sulfoxyde 95	ZnI ₂ (1mol%)	50 mg	2	<20%
3	Sulfoxyde 95	SbCl ₃ (1mol%)	50 mg	3	75%

Tableau 7 : Fluoration du sulfoxyde **95** avec le DAST

Or, trois ans après leurs travaux initiaux, Wnuk *et al.* avaient utilisé le trichlorure d'antimoine comme catalyseur exaltant la réaction de fluoration direct des sulfures.¹⁷² De ce fait, la monofluoruration directe de l'*ortho*-iodothioanisole **87** commercial est devenue notre objectif. Lors des essais de fluoration de ce sulfure (Tableau 8), le produit désiré **84** a effectivement été obtenu sur une petite échelle (entrée 1) malgré un rendement faible de 30% probablement lié à un problème de solubilité. La preuve de concept pour la fluoration directe de sulfure étant validée, une montée en échelle accompagnée d'une charge en catalyseur plus élevée a conduit à une conversion très satisfaisante de 85% (entrée 2). La conversion totale a finalement été observée avec 0.2 équivalents de SbCl₃ et 4 équivalents de DAST (entrée 3).



Entrée	Substrat	Catalyseur	Masse de substrat 87	Equivalents DAST	Conversion en 84
1	Sulfure 84	SbCl ₃ (10mol%)	50 mg	3	30%
2	Sulfure 84	SbCl ₃ (20mol%)	2 g	3	85%
3	Sulfure 84	SbCl ₃ (20mol%)	2 g	4	100%

Tableau 8 : Fluoration du sulfure **87** avec le DAST

Le mécanisme de cette réaction de monofluoruration d'un composé thiométhylé par le DAST s'apparenterait à celui des sulfoxydes d'après Robins et Wnuk (Schéma 76). Le catalyseur permet notamment l'équilibre entre une forme neutre et une forme ionique du DAST, pouvant à la fois favoriser la formation de l'intermédiaire à 6 centres et l'attaque nucléophile de l'atome de fluor lors de la dernière étape. La fluoration se déroulerait dans ce cas avec le transfert d'un atome de fluor du DAST vers l'atome de soufre du thioéther, et en parallèle l'abstraction d'un proton du thioéther par l'atome d'azote du DAST, jouant donc aussi le rôle de base. L'attaque nucléophile d'un ion fluorure sur le méthylène ainsi formé conduirait alors à la formation du sulfure monofluoré tout en relargant un autre ion fluorure dans le milieu réactionnel.

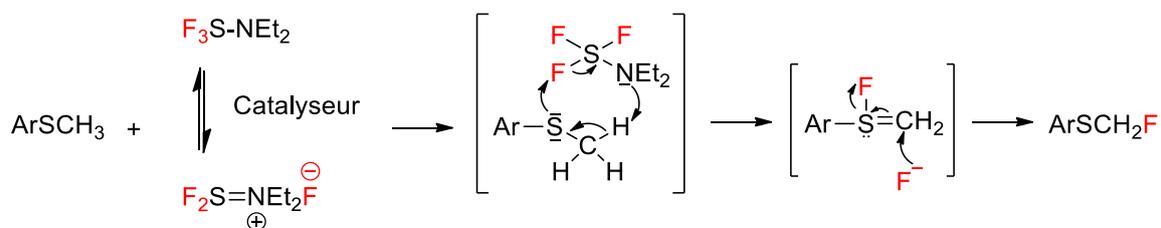


Schéma 76 : Proposition de mécanisme pour la fluoration de thioéthers à l'aide de DAST

Le thioéther α -fluorométhylé **84** n'a pas été isolé, s'avérant instable sur gel de silice, comme l'avait observé Wnuk et Robins pour de nombreux substrats. Les rares produits que ces derniers ont isolés furent ceux ne possédant pas de substitution sur le cycle aromatique. Cette instabilité et/ou volatilité avait d'ailleurs conduit les auteurs à réaliser directement une réaction d'oxydation après la fluoration. Cette particularité n'a pas été un frein à l'obtention de la sulfoximine désirée **77**, puisque nous avons pu nous aussi directement oxyder le sulfure **84** contenu dans le brut lors de l'étape suivante. L'emploi de PIDA et de carbamate d'ammonium a alors permis d'obtenir la sulfoximine *ortho*-iodée désirée **77** avec un rendement acceptable de 50% sur deux étapes à partir du thioéther commercial **87** (Schéma 77). Les ajouts répétés d'ammonium carbamate et de PIDA pour compléter la conversion entraînent une formation importante d'iodobenzène, mais une filtration sur silice permet de s'affranchir facilement de ce sous-produit. Un seul ajout était nécessaire lors des précédents travaux du groupe avec 50 mg de substrat non iodé. La montée en échelle paraît donc améliorable même si elle n'a pas été plus étudiée puisque plus de 2 grammes de produit désiré ont été obtenus.

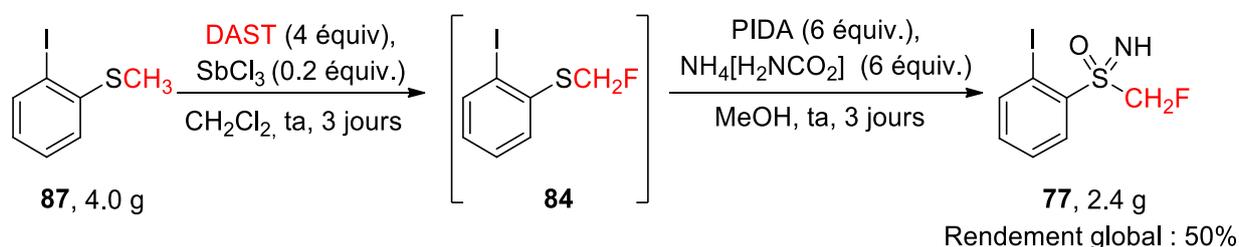


Schéma 77 : Synthèse de la sulfoximine monofluorée *ortho*-iodée **77**

La sulfoximine *ortho*-bromée monofluorométhylée **98** (qui sera utilisée dans le chapitre 4) a également été préparée via cette méthodologie. Le sulfure **96** en présence de DAST et de SbCl_3 catalytique a permis l'obtention du sulfure intermédiaire **97**, directement engagé dans l'étape suivante pour fournir la sulfoximine **98** désirée avec un rendement de 52% sur les deux étapes (Schéma 78).

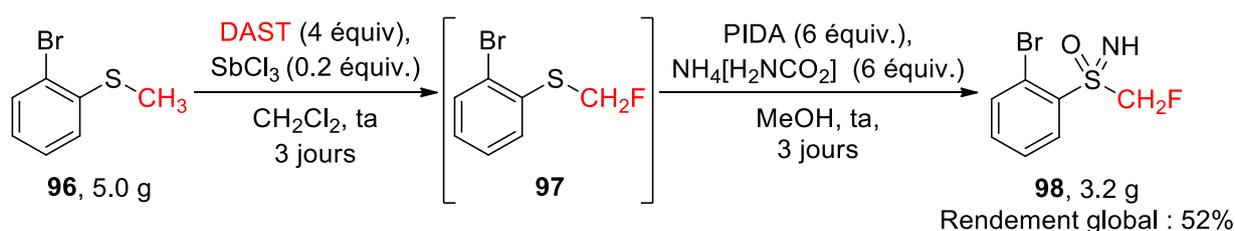


Schéma 78 : Synthèse de la sulfoximine *ortho*-bromée monofluorée **98**

Pour conclure cette sous-partie, nous n'avons jamais observé de difluorométhylation lors de nos essais de fluoration avec le DAST. Seul un atome de fluor peut être inséré sur l'atome de carbone porté par le soufre d'un thioéther ou d'un sulfoxyde d'après nos constatations, en accord avec les précédents résultats donnés.^{172, 173, 174} McCarthy a montré qu'un thioéther monofluorométhylé pouvait être fluoré une deuxième fois, mais des conditions plus drastiques (chauffage principalement) doivent être employées. Le rendement obtenu avec un substrat sans substitution sur le cycle aromatique était alors faible (23%), c'est pourquoi l'échec de la difluorométhylation avec un substrat substitué en *ortho* nous a peu surpris. Il nous a donc fallu développer une voie de synthèse avec un autre agent de fluoration pour l'obtention de sulfoximines difluorométhylées *ortho*-iodées.

3.1.1.3 Sulfoximines difluorométhylées *ortho*-halogénées

Plusieurs voies de synthèses pour accéder à des sulfures difluorométhylés à partir des thiols correspondants sont connues, mais à nouveau aucune avec un atome d'iode en position *ortho* dans le cas de sulfures aromatiques. De plus, il nous a fallu synthétiser le 2-iodothiophénol **99** qui n'est pas commercial et semble pourtant être un point de passage obligatoire suite à nos recherches bibliographiques.

La première méthode retenue pour obtenir **99** correspond à une réaction type de Sandmeyer sur le sel de diazonium obtenu à partir de l'aminothiophénol **100** (Schéma 79).¹⁷⁶ Cette transformation pourtant décrite récemment a conduit exclusivement au benzo[d][1,2,3]thiadiazole **101**, résultat d'une réaction intramoléculaire du 2-mercaptobenzendiazonium intermédiaire.

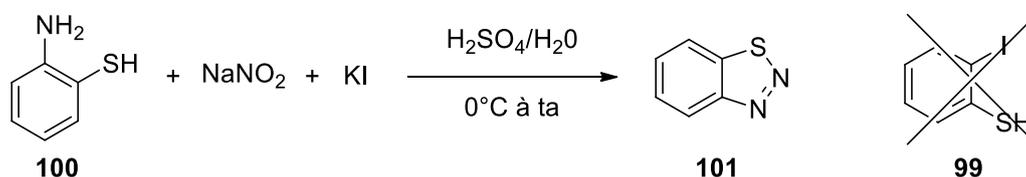


Schéma 79 : Réaction de type Sandmeyer avec **100**

Une seconde voie a alors été envisagée à partir de l'*ortho*-iodoaniline **102**, l'éthylxanthate de potassium étant utilisé comme source de soufre après formation du sel de diazonium intermédiaire (Schéma 80).¹⁷⁷ Une hydrolyse basique permet ensuite d'obtenir le 2-iodothiophénol **99** avec succès et avec un rendement acceptable de 51%, plus d'un gramme de produit désiré ayant été récupéré. Comme la plupart des sels de diazonium, la réaction peut s'avérer très exothermique rendant la synthèse délicate et nécessitant des précautions de manipulation. D'après des échanges avec le Pr. Alper, le produit **99** semble relativement instable et doit être engagé rapidement dans l'étape suivante.

¹⁷⁶ T. Kitamura, K. Morita, H. Nakamori, J. Oyamada, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 4191.

¹⁷⁷ W.-J. Xiao, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9646.

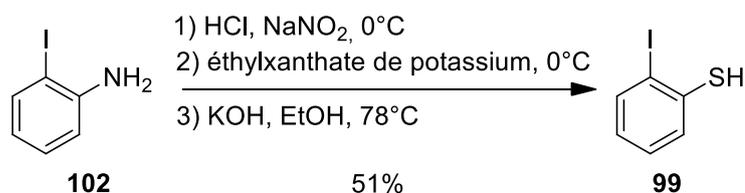


Schéma 80 : Réaction de type Sandmeyer avec le substrat **102** et obtention du iodothiophénol **99**

Pour la difluorométhylation du thiol **99**, nous avons retenu la méthodologie publiée par Mehta et Greaney qui met en jeu le chlorodifluoroacétate de sodium commercial comme agent de difluorométhylation.¹⁷⁸ Celle-ci repose sur la décarboxylation de l'agent difluorométhylant, permettant la formation *in-situ* du carbène :CF₂, rapidement piégé par un thiol (Schéma 81). Cette deuxième méthodologie a été utilisée par de nombreux groupes depuis au vu de sa simplicité, de sa rapidité (seulement 20 minutes de réaction) et du coût peu élevé du chlorodifluoroacétate de sodium.

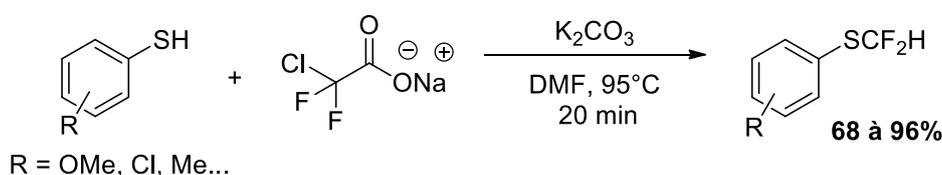


Schéma 81 : Difluorométhylation de thiols avec le chlorodifluoroacétate de sodium

Le sulfure **85** a effectivement été obtenu quasiment pur (à plus de 95%) à partir du 2-iodothiophénol **99**, après traitement du brut réactionnel. Ce bon taux de pureté nous a incité à agir comme pour le sulfure monofluoré **84** : l'intermédiaire **85** a été engagé directement dans l'étape suivante en présence de PIDA et d'ammonium carbamate. La sulfoximine CF₂H *ortho*-iodée **78** a finalement été isolée avec un rendement acceptable de 34% sur deux étapes depuis le 2-iodothiophénol (Schéma 82).

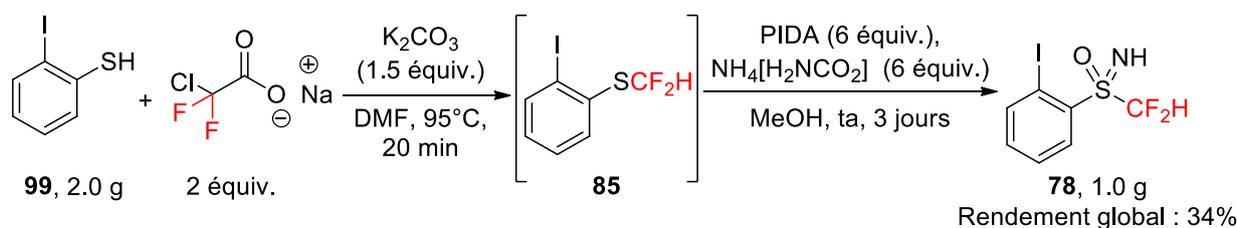


Schéma 82 : Synthèse de la sulfoximine difluorométhylée *ortho*-iodée **78**

Contrairement au 2-iodothiophénol **99**, le 2-bromothiophénol **92** est accessible facilement chez de nombreux fournisseurs. A partir de plus de 16 grammes ce thiol, la synthèse de l'intermédiaire sulfure **103** à l'aide de chlorodifluoroacétate de sodium s'est déroulée sans soucis. Après oxydation, plus de 7 grammes de sulfoximine *ortho*-bromée CF₂H **104** (qui sera utilisée dans le chapitre 4) ont ainsi été isolés avec un rendement global de 49% sur deux étapes (Schéma 83).

¹⁷⁸ V. P. Mehta, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5036.

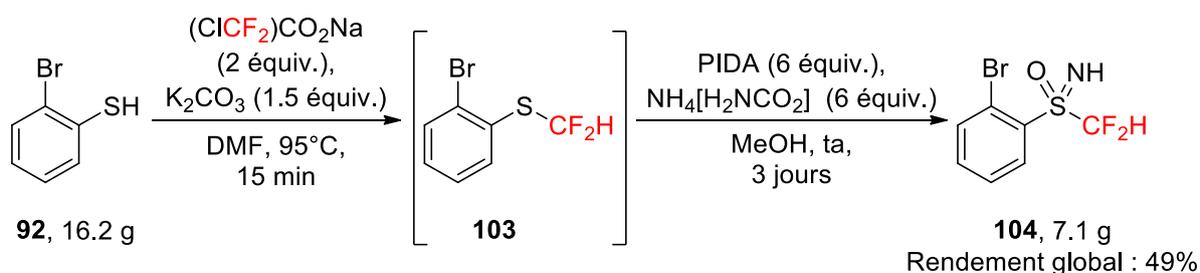


Schéma 83 : Synthèse de la sulfoximine *ortho*-bromée difluorométhylée **104**

Nous voici donc maintenant en possession des quatre sulfoximines *ortho*-iodées **76**, **77**, **78** et **79** désirées (voir Schéma 69 pour rappel), les synthèses décrites permettant d'aboutir à des quantités de l'ordre du gramme.

3.1.2 Composés iodés hypervalents avec un motif sulfoximine fluoré

En préambule de cette sous-partie, nous allons détailler quelques spécificités de la formation de la forme hypervalente chlorée **38** en série CF_3 , qui nous aiderons à appréhender les résultats des séries à venir.

3.1.2.1 Tautomérisation du composé chloré **38**

Aujourd'hui encore, le mécanisme de formation des intermédiaires chlorés **23** ou **37** (Figure 38) lors des synthèses des réactifs de Togni n'est pas connu, bien qu'il s'agisse d'une étape clé puisque c'est à ce moment que la structure hypervalente se forme. Un grand avantage dans le cadre de la synthèse du composé HYPISUL est la présence d'un groupe CF_3 sur la molécule de départ. Cela nous a permis de suivre facilement l'évolution des transformations par RMN ^{19}F , ce qui n'est pas le cas lors de la synthèse des réactifs de Togni. Nous avons donc voulu tirer parti de cet avantage pour essayer de mieux comprendre le mécanisme de formation de notre intermédiaire clé chloré **38**.

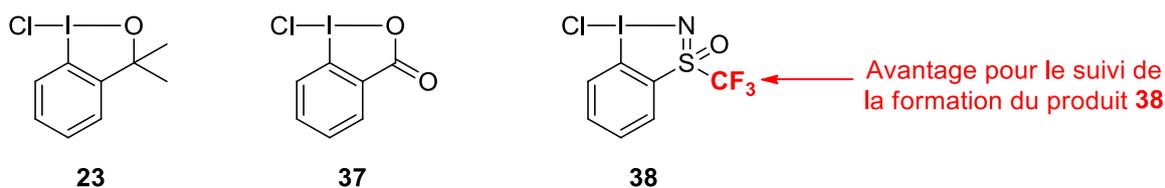


Figure 38 : Composés hypervalents chlorés **23**, **37** et **38**

Lors de la synthèse du réactif HYPISUL, le motif iode hypervalent est obtenu lors de la formation de l'intermédiaire chlorée **38**, en seulement 15 minutes au reflux de l'acétonitrile à partir de la sulfoximine **4** (Schéma 84). Il est aussi possible de travailler à température ambiante et accélérer la formation *in-situ* du composé **38** à l'aide de TFA catalytique, particulièrement pour des synthèses multi-grammes.

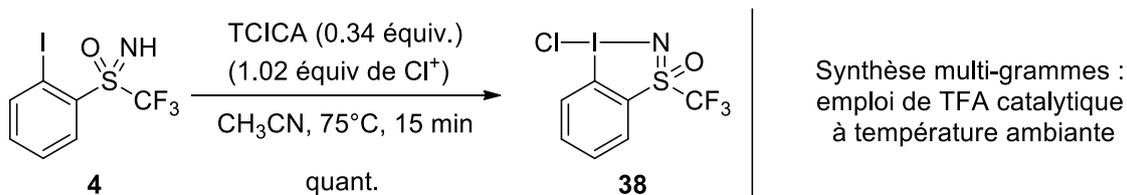


Schéma 84 : Rappel des conditions de formation du composé chloré **38**

Toutefois, en travaillant à température ambiante, deux produits fluorés sont présents dans le milieu réactionnel juste après l'ajout du TCICA. Ceux-ci sont toujours présents après consommation complète du substrat **4**. L'un des deux correspond au produit désiré **38** qui a été isolé et identifié avec certitude précédemment. D'après les données RMN (proton, carbone et fluor) recueillies, l'autre composé correspond à sa forme acyclique **38'** (Schéma 85). En particulier, le déplacement chimique du carbone *ipso* à 95.0 ppm montre qu'il s'agit d'une espèce non hypervalente. En outre, la chloration de la sulfoximine non iodée **1** effectuée par notre groupe en 2019 dans des conditions similaires et conduisant à la molécule **105**¹⁷⁹ nous suggère qu'il s'agit effectivement du produit chloré **38'**. Nous avons alors essayé de comprendre le mécanisme de la formation de ces deux composés, et aussi d'isoler et caractériser le produit **38'**.

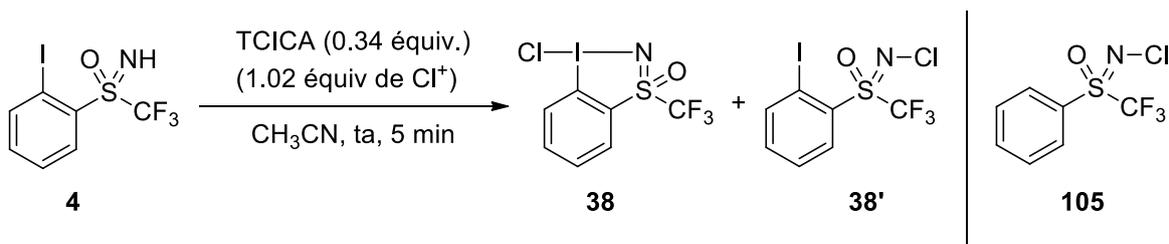


Schéma 85 : Formes tautomères présentes lors de la synthèse de l'intermédiaire chloré **38**

Différentes conditions réactionnelles ont été testées avec les données imposées dans le schéma ci-dessus, en l'occurrence 0.34 équivalent de TCICA et l'acétonitrile comme solvant (deutéié pour faciliter le suivi RMN) dans chaque cas (Tableau 9). Pour enregistrer le plus rapidement possible les spectres RMN ¹⁹F (soit environ 5 minutes après le début de la réaction), les différentes expériences ont été effectuées dans les tubes RMN, sur de très petites quantités. Les taux des composés **38** et **38'** sont donc déterminés après 5 minutes, le substrat de départ **4** pouvant être entièrement consommé ou non à ce stade. A température ambiante, le produit cyclisé **38** est déjà majoritaire après seulement 5 minutes de réaction dans nos conditions usuelles (entrée 1). A 0°C, le produit non cyclisé **38'** est majoritaire après 5 minutes de réaction (entrée 2). L'ajout de TFA catalytique favorise la formation de la forme hypervalente **38** (entrée 3), en accord avec nos premières observations pour la synthèse multi-grammes. Finalement, en travaillant à -20°C, le composé **38'** que l'on souhaite isoler est formé presque exclusivement (à 99%, entrée 4).

¹⁷⁹ A. Prieto, P. Diter, M. Toffano, J. Hannedouche, E. Magnier, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 436.

Entrée	Température	Additif	Ratio 38/38'	Conversion réactif 4
1	ta	x	75/25	63%
2	0°C	x	25/75	81%
3	0°C	TFA (0.1 équiv.)	50/50	40%
4	-20°C	x	1/99	100%

Tableau 9 : Optimisation de la formation de la forme non cyclique **38'**

Les conditions les plus intéressantes pour la compréhension de la réaction (entrée 4) sont retranscrites dans le schéma ci-dessous (Schéma 86). Nous avons vu que l'intermédiaire acyclique **38'** était *quasi*-exclusivement formé à une température de -20°C (moins de 1% de la forme cyclique), tout le substrat de départ **4** étant consommé après ces 5 minutes. La formation du produit cyclique **38** a été observée dans un second temps, en laissant le milieu réactionnel évoluer à température ambiante, l'ajout d'acide en quantités catalytiques accélérant le processus.

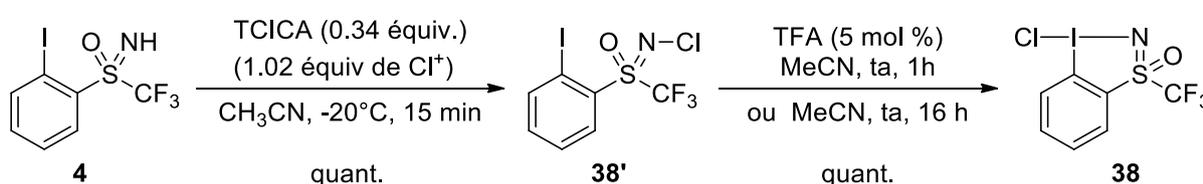


Schéma 86 : Formation du composé chloré acyclique et suivi de son évolution

Malheureusement la forme dite « ouverte » **38'** n'a pas pu être isolée pure malgré le contrôle des conditions réactionnelles pour conduire majoritairement à sa formation. En effet, après évaporation du solvant, la forme cyclique **38** est récupérée exclusivement. Il semblerait donc que l'iodosulfoxyimine hypervalente chlorée désirée **38** se forme à partir de sa forme acyclique **38'**. Ceci nous a finalement amené à étudier le taux de disparition de la forme acyclique **38'** et le taux de formation du produit cyclique **38** par RMN ¹⁹F du milieu réactionnel. Ces taux sont identiques comme cela apparait ci-dessous (Figure 39) et confirment donc notre hypothèse.

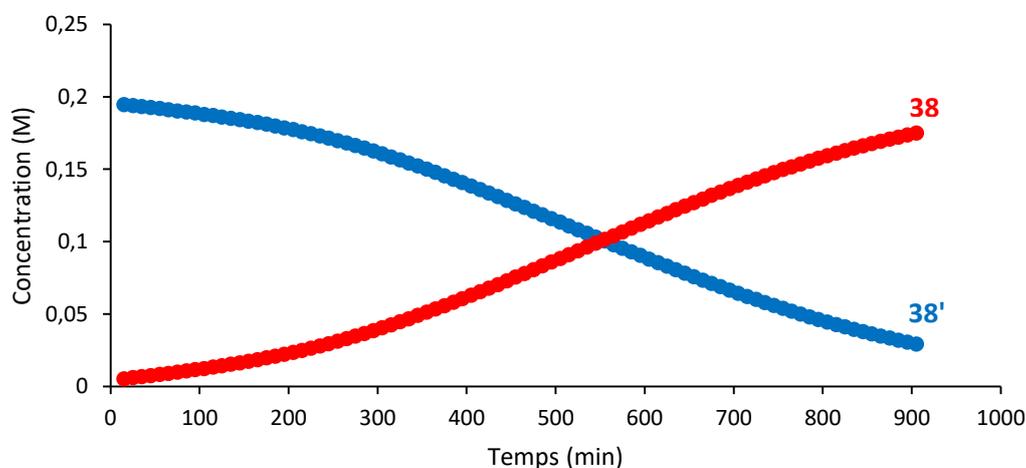


Figure 39 : Concentration de **38** et **38'** au cours du temps lors du suivi RMN

Cette observation nous a conduit à considérer la forme acyclique comme le produit cinétique de la réaction, tandis que la forme cyclique correspondrait au produit thermodynamique. Ce résultat corrobore les conditions initialement utilisées (reflux de l'acétonitrile) pour la préparation de l'iodosulfoximine hypervalente chlorée cyclique.

A la suite de nos efforts, voici les observations les plus pertinentes que nous pouvons citer :

- A température ambiante, l'addition du TCICA en une fois à une solution de iodosulfoximine **4** dans l'acétonitrile conduit majoritairement à la forme cyclique après 5 minutes de réaction. Au contraire, la forme acyclique est majoritairement formée lorsque la iodosulfoximine **4** et le TCICA sont introduits sous formes solides puis le solvant ajouté, ou lors de l'ajout de TCICA solubilisé dans l'acétonitrile sur une solution de iodosulfoximine **4**.
- L'augmentation de la concentration ou de la température accélère la tautomérisation, tout comme l'ajout d'acide trifluoroacétique catalytique.
- Une très courte période d'induction est observée en début de réaction dans tous les cas, mais aucun autre intermédiaire ou sous-produit n'est observé.
- L'addition initiale de 10% de produit cyclique **38** au substrat **4** ne modifie pas le profil de la réaction, éliminant de ce fait la possibilité d'assister à un processus autocatalytique.
- La transformation a lieu en l'absence de lumière et aucun intermédiaire radicalaire n'a été détecté lors des études RPE effectuées.
- Il n'y a pas de migration de manière directe d'un atome de chlore de l'azote vers l'iode, puisque nos études cinétiques qualitatives ont montré que la réaction n'était pas du premier ordre (d'après le profil de la Figure 39).
- Il n'y a pas de processus bimoléculaire impliquant deux molécules acycliques **38'** où le transfert de Cl se ferait de manière concertée, puisque nos études cinétiques qualitatives ont montré que la réaction n'était pas du second ordre (d'après le profil de la Figure 39).

Finalement, en dépit de toutes ces informations, nous n'avons pas réussi à établir un mécanisme réactionnel évident. Une des possibilités serait le passage par un iodonium 8-I-2 **II** (Schéma 87), qui serait alors stabilisé dans le milieu peut être grâce à la coordination d'une molécule de solvant. Une rupture de la liaison N-Cl de **38'** aurait ainsi préalablement lieu, conduisant à un ion nitrénium **I** stabilisé par résonance, et l'atome d'iode serait oxydé une première fois avec la formation d'une liaison avec l'ion chloronium. Une fois que l'iodonium 8-I-2 **II** est formé, la cyclisation vers le produit **38** semble alors tout à fait envisageable.

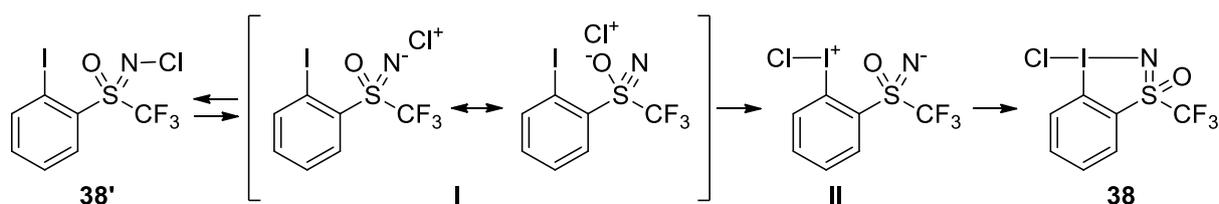


Schéma 87 : Mécanisme possible pour la tautomérisation de **38'** vers **38**

Nous sommes conscients que des mécanismes dissociatifs de ce type sont encore sujets à débat puisqu'aucun iodonium 8-I-2 stabilisé par une molécule de solvant n'a encore jamais été mis en évidence, comme nous l'avions mentionné dans l'introduction générale. Malgré tout, cette étude nous a permis d'avancer dans notre compréhension de la formation de l'iode hypervalent, grâce à la mise en évidence d'un intermédiaire acyclique qui est possiblement présent dans chaque réaction de ce type. L'étude des composés méthylés, mono- et difluorométhylé(s) qui va suivre est d'autant plus intéressante vu les résultats obtenus en série trifluorométhyle pour la formation d'un composé hypervalent.

3.1.2.3 Séries non fluorées

Suite à l'étude précédente sur la formation de composés chlorés cycliques et acycliques, nous avons choisi de travailler dans un premier temps sur les structures non fluorées afin de déterminer l'influence des atomes de fluor sur la forme hypervalente. Naturellement, le même protocole que celui décrit précédemment pour la iodosulfoximine trifluorométhylée **4** a été utilisé, dans le but de former des intermédiaires chlorés dans un premier temps.

Dans le cas de la sulfoximine méthylée **76**, seule la forme acyclique chlorée **106** a pu être isolée après réaction avec du TCICA au reflux de l'acétonitrile (Schéma 88). Les structures hypervalentes acétylées **107** ou trifluorométhylées **108** n'ont pas été obtenues et même aucun produit acétylé ou trifluorométhylé n'a été isolé. L'ajout de KOAc sur le composé chloré **106** n'a pour effet que la déchloration de celui-ci, bien que les conditions ne soient pas drastiques (température ambiante). Ceci montre bien l'importance de former une structure hypervalente pour pouvoir réaliser des échanges de ligands sur l'atome d'iode, échanges impossibles par définition sur l'atome d'azote de la sulfoximine.

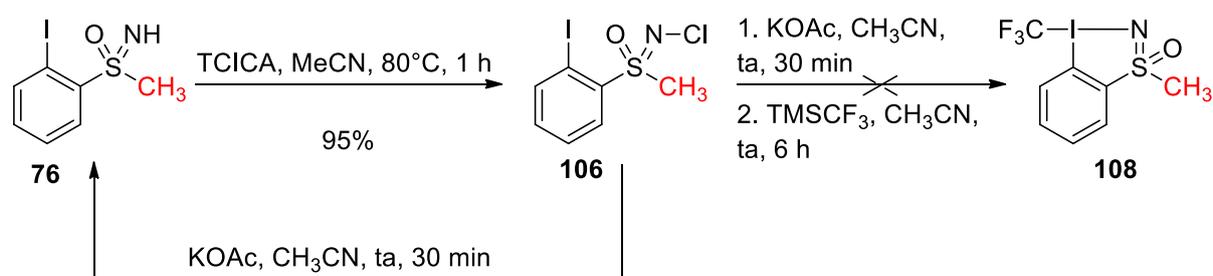


Schéma 88 : Tentatives de synthèse d'une forme hypervalente S-méthylée

Néanmoins, au cours de ma dernière année de thèse, le groupe de Wirth a réussi à synthétiser le composé hypervalent acétylé **107** directement depuis la sulfoximine **76** en présence de perborate tétrahydraté de sodium NaBO_3 (Schéma 89).¹⁸⁰ L'acide acétique sert à la fois de réactif et de solvant, le NaBO_3 jouant le rôle d'oxydant essentiel pour le bon déroulement de la transformation. Un très

¹⁸⁰ M. Elsherbini, A. Osi, H. Alharbi, F. Karam, T. Wirth, *Synthesis* **2021**, doi : 10.1055/a-1508-9593.

bon rendement de 81% a été obtenu en version énantiopure, et cette synthèse a été reproduite au laboratoire en version racémique avec un rendement plus modeste de 37%.

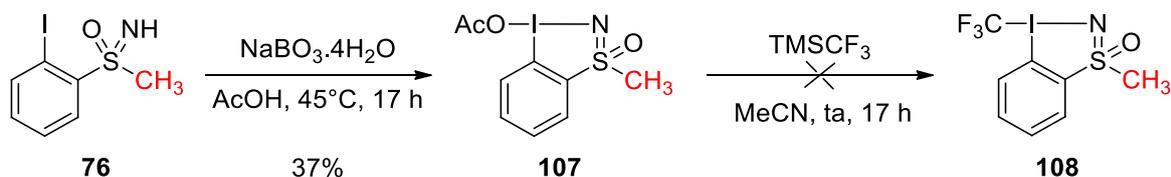


Schéma 89 : Synthèse de l'iodosulfoximine acétylée non fluorée **107**

Avec ce composé acétylé en main, nous avons naturellement essayé d'obtenir son analogue trifluorométhylé à l'aide du réactif de Ruppert-Prakash TMSCF_3 , mais sans succès à nouveau. Le remplacement du groupement CF_3 par un groupement CH_3 sur l'atome de soufre de la sulfoximine nous a donc limité pour la formation de formes hypervalentes, seul le composé **107** ayant été isolé (*via* une voie de synthèse que nous n'avons pas encore abordée).

Concernant la sulfoximine diaryle **79**, la consommation complète du substrat en présence de TCICA a conduit à un mélange d'espèces d'après nos analyses RMN ^1H (Schéma 90). Nous avons alors supposé qu'il s'agissait des deux composés **109** et **109'**, mais nous n'avons pas été capable de promouvoir la formation de l'une ou l'autre de ces espèces, en particulier de la forme **109** que ce soit en chauffant ou en ajoutant du TFA. De plus, nous n'avons pas été en mesure d'isoler **109** ou **109'** à partir du mélange des deux composés.

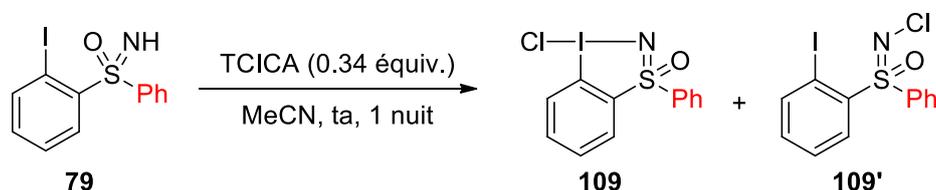


Schéma 90 : Essais de chloration de la sulfoximine diaryle **79**

Puisque nous n'avons pas réussi à isoler le produit **109**, nous avons essayé de promouvoir un échange de ligand *in-situ* en ajoutant du KOAc après consommation complète du réactif **79** en présence de TCICA (Schéma 91). Malheureusement aucune évolution n'a été constatée, la formation du produit **110** n'ayant pas eu lieu à température ambiante ou à 80°C . Comme en série méthylée, l'échange de ligand ne fonctionne pas et il conviendrait d'employer la méthodologie du groupe de Wirth pour accéder au composé **110**.

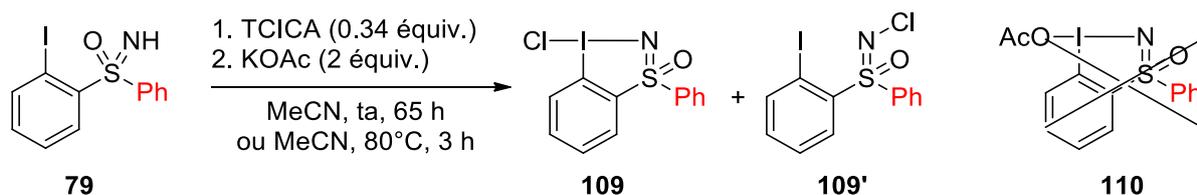
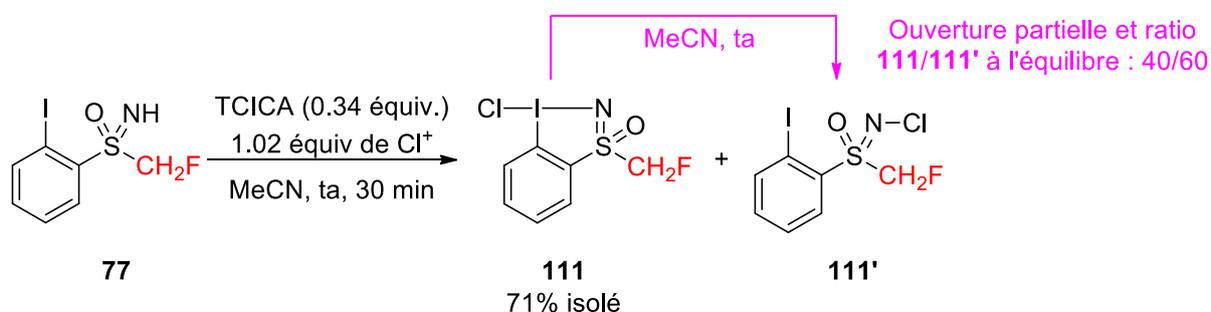


Schéma 91 : Essai d'échange de ligands sur le mélange des composés **109/109'**

Les séries di- et monofluorées vont maintenant être étudiées après ces observations en séries non fluorées pour lesquelles les structures hypervalentes chlorées semblent difficiles à former. Nous verrons ainsi l'influence du nombre d'atome de fluor sur le carbone porté par l'atome de soufre de la sulfoximine, de nombreuses informations en séries trifluorométhyle et méthyle ayant déjà été recueillies.

3.1.2.3 Séries di- et monofluorée(s)

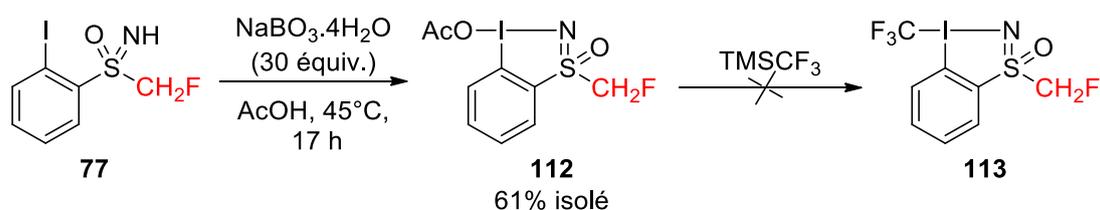
La sulfoximine **77** en présence de TCICA a vraisemblablement conduit au mélange des composés **111** et **111'** en solution, mais seul le composé hypervalent **111** a été isolé avec un bon rendement de 71% (Schéma 92). Le déplacement chimique du carbone *ipso* du produit **111** à 117.4 ppm confirme la présence d'une structure hypervalente. Au vu des résultats obtenus avec la sulfoximine trifluorométhylée, nous pouvons affirmer que le sous-produit **111'** de la réaction correspond à la forme acyclique chlorée. Cette espèce n'a en revanche pas pu être isolée pure, comme en série trifluorométhyle, l'évaporation du solvant conduisant toujours à l'espèce **111** exclusivement.



Sch\u00e9ma 92 : Chloration oxydante de la sulfoximine monofluorom\u00e9thyl\u00e9e **77**

En revanche, et de fa\u00e7on inattendue, le compos\u00e9 **111** en solution s'ouvre progressivement \u00e0 temp\u00e9rature ambiante dans l'ac\u00e9tonitrile pour conduire \u00e0 nouveau \u00e0 un m\u00e9lange des deux substrats chlor\u00e9s **111** et **111'**. Un \u00e9quilibre est atteint apr\u00e8s quelques jours en solution avec un ratio 60/40 (d\u00e9termin\u00e9 par RMN ^{19}F) en faveur de **111'**. Il nous faut insister sur le c\u00f4t\u00e9 inattendu de ce ph\u00e9nom\u00e8ne puisqu'il s'oppose \u00e0 nos observations en s\u00e9rie trifluorom\u00e9thyle. Le compos\u00e9 chlor\u00e9 « ouvert » **38'** conduit progressivement \u00e0 l'isom\u00e8re « ferm\u00e9 » **38** pour cette s\u00e9rie trifluorom\u00e9thyle, mais jamais ce dernier ne s'ouvre en solution une fois form\u00e9.

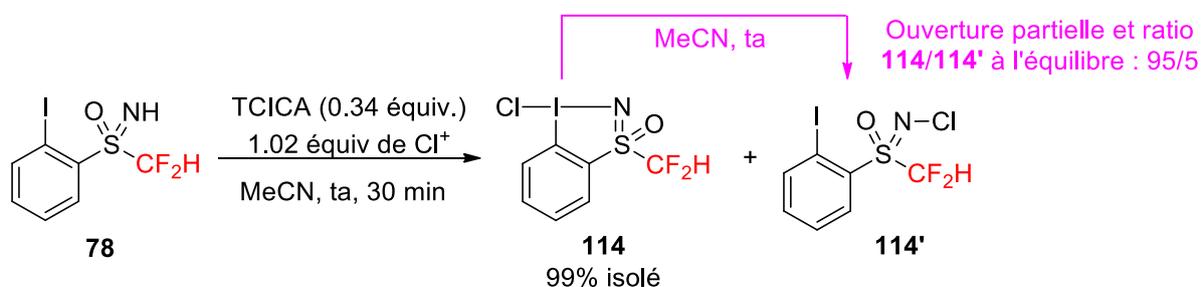
Malheureusement, toutes les tentatives d'\u00e9change de ligand \u00e0 partir du compos\u00e9 **111** \u00e0 l'aide de KOAc ou de TMSCF_3 ont \u00e9chou\u00e9es, \u00e9tant soit sans effet ou conduisant \u00e0 une d\u00e9chloration dans les conditions les plus drastiques. Suite \u00e0 ces r\u00e9sultats, la m\u00e9thodologie d\u00e9velopp\u00e9e par le groupe de Wirth ¹⁸⁰ a pu \u00eatre employ\u00e9e pour obtenir la iodosulfoximine hypervalente ac\u00e9tyl\u00e9e monofluorom\u00e9thyl\u00e9e **112** (Sch\u00e9ma 93, confirm\u00e9 par RMN ^{13}C et le d\u00e9placement chimique du carbone *ipso*). Un bon rendement de 61% a \u00e9t\u00e9 obtenu, mais l'emploi de TMSCF_3 sur ce compos\u00e9 n'a pas permis l'\u00e9change de ligand final souhait\u00e9 pour conduire au compos\u00e9 **113**.



Sch\u00e9ma 93 : Ac\u00e9tylation oxydante de la sulfoximine monofluorom\u00e9thyl\u00e9e **77**

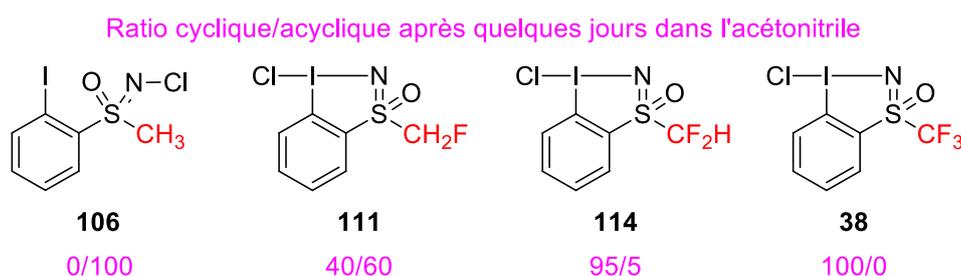
Ces premiers r\u00e9sultats ont tout de m\u00eame montr\u00e9 l'importance de la pr\u00e9sence d'au moins un atome de fluor sur la sulfoximine pour former une structure hypervalente chlor\u00e9e stable, et ne peuvent qu'\u00e9veiller notre curiosit\u00e9 quant \u00e0 la s\u00e9rie difluorom\u00e9thyle.

La sulfoximine difluorom\u00e9thyl\u00e9e **78** a donc \u00e9t\u00e9 mise en r\u00e9action avec du TCICA, et \u00e0 nouveau un m\u00e9lange de deux compos\u00e9s a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9 en solution, les produits chlor\u00e9s **114** et **114'** mentionn\u00e9s ci-dessous (Sch\u00e9ma 94). Comme pour la s\u00e9rie monofluor\u00e9e, seule la forme cyclique a \u00e9t\u00e9 obtenue apr\u00e8s \u00e9vaporation du solvant, avec un rendement quantitatif et sans possibilit\u00e9 d'isoler le compos\u00e9 **114'**.



Sch\u00e9ma 94 : Chloration oxydante de la sulfoximine difluorom\u00e9thyl\u00e9e **78**

De plus, la mise en solution du produit **114** a conduit \u00e0 une ouverture du compos\u00e9 mais avec un taux beaucoup plus faible que pour le compos\u00e9 monofluor\u00e9 **111**, puisque l'\u00e9quilibre semble atteint avec un ratio d'environ 95/5 en faveur de l'esp\u00e8ce **114**. La pr\u00e9sence de deux atomes de fluor semble donc stabiliser encore plus les formes hypervalentes telles que l'esp\u00e8ce **114**, compl\u00e9tant par ailleurs la s\u00e9rie des compos\u00e9s hypervalents chlor\u00e9s mono-, di- et trifluorom\u00e9thyl\u00e9s synth\u00e9tis\u00e9s (**111**, **114** et **38** respectivement, Sch\u00e9ma 95). Le ratio cyclique/acyclique mentionn\u00e9 ci-dessous pour chaque entit\u00e9 apr\u00e8s quelques jours en solution, \u00e9quilibre qui s'av\u00e8re ensuite stable, montre une tendance claire : plus il y a d'atomes de fluor pr\u00e9sents sur le motif sulfoximine, plus la forme hypervalente chlor\u00e9e est stable.



Sch\u00e9ma 95 : S\u00e9rie des sulfoximines *ortho*-iod\u00e9es chlor\u00e9es

Les propriétés électro-attractrices des sulfoximines perfluorées apparaissent de manière évidente ici à travers un exemple très concret. Le classement de ligands par ordre décroissant d'effet *trans* chez les iodanes λ^3 donné en introduction générale (Schéma 5) montre que le ligand Cl a un effet *trans* plutôt modéré. Un ligand avec un effet *trans* modéré doit ainsi lui être opposé pour assurer la stabilité de l'iode hypervalent. Le motif sulfoximine semble donc agir tel un ligand avec un effet *trans* modéré, sauf lorsqu'aucun atome de fluor n'est présent sur ce motif. De plus, lorsque le nombre d'atomes de fluor diminue, l'édifice moléculaire apparaît moins stable (ouverture en solution), suggérant un effet *trans* « moins modéré » pour le motif sulfoximine. Cet effet *trans* est donc plus fort ou plus faible, ces premières observations ne permettant cependant pas de conclure entre les deux possibilités pour le moment.

Pour terminer l'étude de la sulfoximine *ortho*-iodée difluorométhylée, un échange de ligand à cette fois été possible à partir de l'intermédiaire chloré **114** en présence d'acétate de potassium (Schéma 96). Un bon rendement de 67% a été obtenu pour la formation du produit **115**, et met en valeur l'importance d'avoir deux atomes de fluor sur le motif sulfoximine pour réaliser cet échange de ligand. Ce résultat contraste avec la série CH_2F , même si le composé acétylé avait pu être obtenu par une autre voie de synthèse.

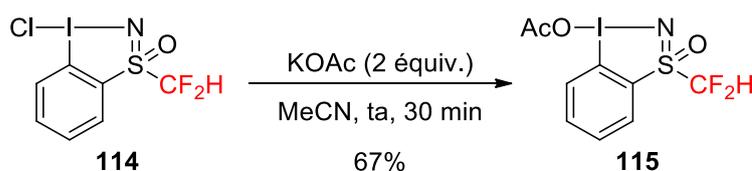


Schéma 96 : Synthèse du composé hypervalent acétylé difluoré **115**

En revanche, le dernier échange de ligand qui aurait permis d'accéder au composé **116** n'a pas fonctionné, que ce soit à partir du dérivé chloré **114** ou du dérivé acétylé **115** (Schéma 97). Le chauffage du milieu réactionnel, l'utilisation d'un activateur tel que KF ou l'augmentation de la quantité de TMSCF_3 n'ont pas permis d'amorcer la réaction, résultant généralement en un retour de l'atome d'iode à sa valence préférentielle avec l'apparition progressive de la sulfoximine **78**.

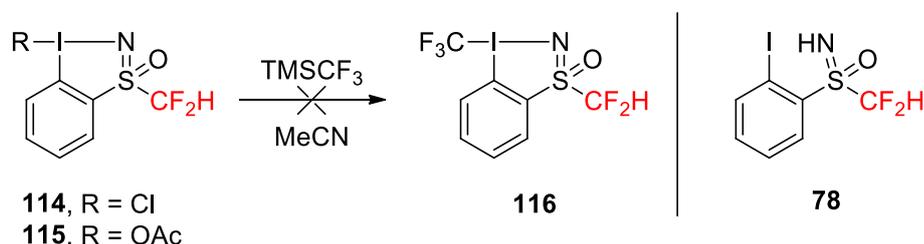


Schéma 97 : Echec pour la synthèse de la iodosulfoximine hypervalente **116**

Le nombre d'atomes de fluor présent sur le motif sulfoximine est donc déterminant pour la synthèse de nos composés de type HYPISUL. De plus, si l'on se réfère à nouveau au classement des ligands par ordre d'effet *trans*, il apparaît que le ligand OAc possède un effet *trans* proche de celui du ligand Cl. Un comportement similaire pour ces deux ligands est donc attendu. Ceci a été constaté

expérimentalement puisque les dérivés acétylés **112** et **115** ont été isolés, tout comme leurs pendants chlorés. En revanche, le ligand CF_3 possède un effet *trans* plus fort que les ligands Cl et OAc d'après le classement, et trois atomes de fluor sur le motif sulfoximine sont nécessaires pour stabiliser l'édifice moléculaire d'après nos études. Il semble donc que plus le nombre d'atomes de fluor est élevé sur le motif, plus le ligand sulfoximine a un effet *trans* faible jusqu'à pouvoir stabiliser l'édifice dans le cas du composé HYPISUL **3**. Nous n'avons pas pu conclure suite à nos observations sur la série chlorée, mais ce constat nous permet finalement de proposer le classement par ordre décroissant d'effet *trans* ci-dessous (Schéma 98).

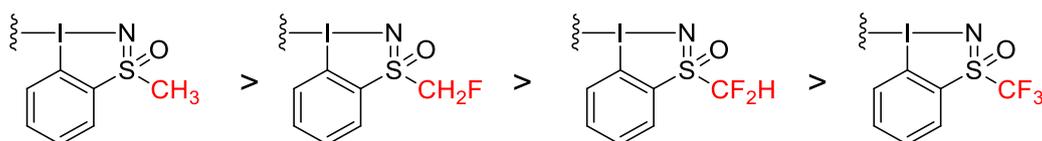


Schéma 98 : Classement de ligands sulfoximines par effet *trans* décroissant

Ce classement est par ailleurs en accord avec les études théoriques mentionnées en introduction de cette thèse,⁵⁷ qui ont montré que plus un ligand avait un effet électrodonneur, plus son effet *trans* était fort. La sulfoximine trifluorométhylée est la plus électro-attractrice et semble effectivement posséder l'effet *trans* le plus faible. La diminution du nombre d'atomes de fluor sur le motif sulfoximine induit ensuite un caractère électro-attracteur de moins en moins fort et un effet *trans* de plus en plus élevé.

Cette première étude a été focalisée sur l'aspect structural avec la variation du ligand porté par l'atome d'iode inclus dans le cycle à 5 membres. La deuxième partie de ce chapitre va maintenant concerner la seconde modulation possible de cette famille de composés, c'est-à-dire le ligand présent sur l'atome d'iode hypervalent en dehors du cycle à 5 membres. Puisque le motif sulfoximine trifluorométhylé est le seul capable de stabiliser efficacement l'édifice moléculaire quel que soit le ligand en dehors du cycle ($\text{R}^2 = \text{Cl}, \text{OAc}, \text{CF}_3$), cette variation sera étudiée en fixant le motif avec $\text{R}^1 = \text{CF}_3$.

3.2 Modulation du réactif HYPISUL sur l'atome d'iode hypervalent

De nombreuses informations ont été récoltées sur le produit HYPISUL pendant tout le début de ma thèse, notamment en ce qui concerne sa stabilité et sa réactivité. Concernant cette dernière, nous avons montré que le composé HYPISUL transfère le ligand CF_3 lié à l'atome d'iode hypervalent. C'est pourquoi la deuxième modulation quant au ligand R^2 lié à l'atome d'iode est un enjeu majeur : le groupe qui sera porté par cet atome d'iode pourra *a priori* être transféré dans des réactions électrophiles ou radicalaires (Schéma 99). Cet aspect de modulation a ainsi été étudié, de manière à remplacer le groupement CF_3 par d'autres groupements perfluorés, mais également par d'autres groupements qui pourraient être intéressants à transférer.

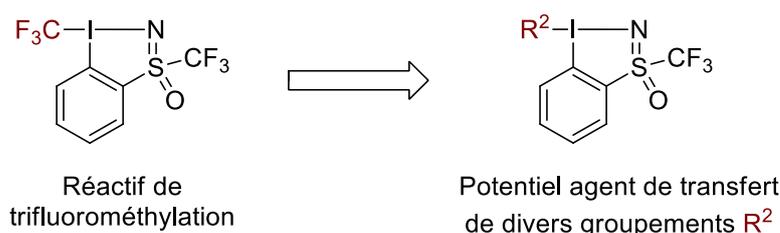


Schéma 99 : Modulation du composé HYPISUL pour le développement de nouveaux agents de transfert

3.2.1 Groupements perfluorés et azoture

La première modulation du groupement CF_3 porté par l'atome d'iode du produit HYPISUL qui vient naturellement à l'esprit est le remplacement de ce groupe par une autre entité perfluorée, telles que CF_2H , CF_2Br ou C_2F_5 par exemple. Ceci est d'autant plus logique que les dérivés du réactif de Ruppert-Prakash TMSR_F correspondants sont disponibles commercialement, et seul le dernier changement de ligand serait à étudier au cas par cas, faisant de cette méthodologie, une synthèse convergente des analogues HYPISUL. La séquence réactionnelle est explicitée ci-dessous (Schéma 100), sachant que le dernier échange de ligand dans la synthèse du produit HYPISUL a lieu à partir de l'intermédiaire acétylé **39**, soit isolé, soit généré *in situ* depuis le composé chloré **38**.

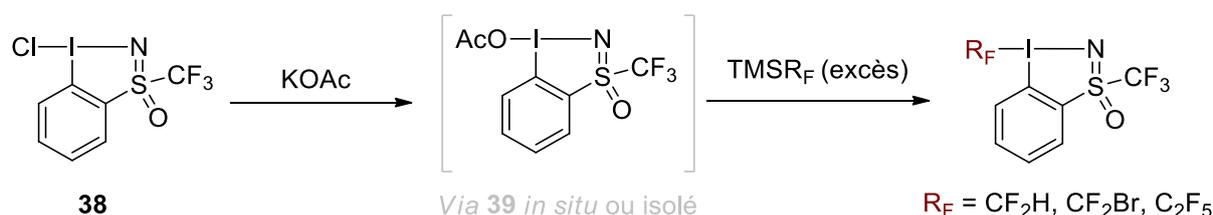


Schéma 100 : Voie de synthèse envisageable pour de nouveaux réactifs à base d'iode hypervalent

Ainsi, différents essais ont été réalisés en faisant varier les paramètres suivants : la température du milieu réactionnel, la concentration, le temps de réaction, le nombre d'équivalents de TMSR_F utilisés, l'emploi d'activateurs ou la provenance du composé acétylé **39** (généré *in situ* ou non). Concernant les dérivés **117** et **118** (Schéma 101), aucune combinaison de paramètres n'a permis l'obtention du produit désiré, avec des observations assez différentes qui sont :

- L'intermédiaire acétylé **39** n'a jamais évolué en présence de TMSCF_2H , et ce même si des activateurs bien connus des dérivés TMSR_F ont été employés (KF, TBAF, *t*BuOK).¹⁸¹
- Au contraire, la bromodifluorométhylation à l'aide de TMSCF_2Br a toujours conduit à des milieux réactionnels difficilement interprétables, contenant de nombreux sous-produits d'après la RMN ^{19}F . Nous n'avons jamais été capables d'isoler le produit désiré **118** après traitement de ces milieux réactionnels et de confirmer ne serait-ce que sa formation *in-situ*.

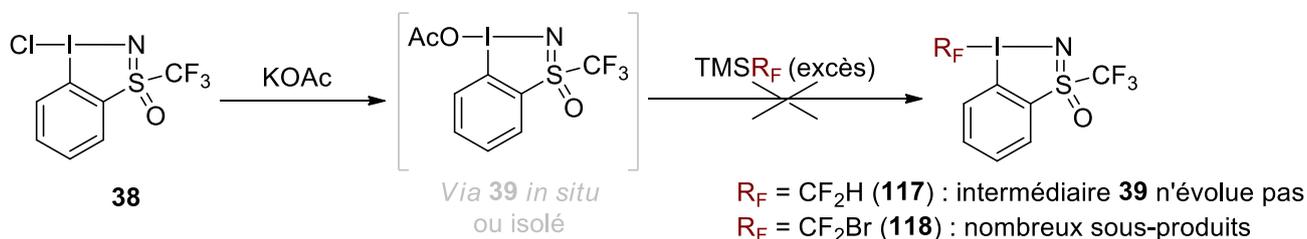


Schéma 101 : Essais de difluorométhylation et de bromodifluorométhylation du composé **39**

Ces premiers résultats n'étaient cependant pas surprenants, puisque ces variations ont également échoué sur les réactifs de Togni, montrant une fois de plus une forte analogie entre ces derniers et le composé HYPISUL. Dans ces conditions, remplacer le groupement CF_3 par C_2F_5 apparaissait plus probable, puisque les deux analogues pentafluoroéthylés des réactifs de Togni ont pu être obtenus au cours des années 2010.¹⁸² Depuis le composé acétylé **39**, le produit désiré **119** a été obtenu à l'aide de TMSC_2F_5 en deux temps : d'abord en agitant le milieu réactionnel à température ambiante une nuit, puis en le chauffant à 80°C quelques heures. Le composé hypervalent **119** a été isolé avec un rendement modéré de 30% (Schéma 102), le carbone *ipso* nous confirmant le degré d'oxydation de l'iode. Deux remarques doivent être apportées dans ce cas :

- La pureté du produit obtenu est supérieure à 98%, mais des traces du composé **39** de départ sont présentes même après plusieurs lavages.
- La reproductibilité de l'expérience nous a posé quelques soucis car nous n'avons pas pu obtenir une pureté aussi élevée une seconde fois. Le problème principal réside dans la conversion de **39** en **119** puisque ceux-ci ne sont pas séparables.

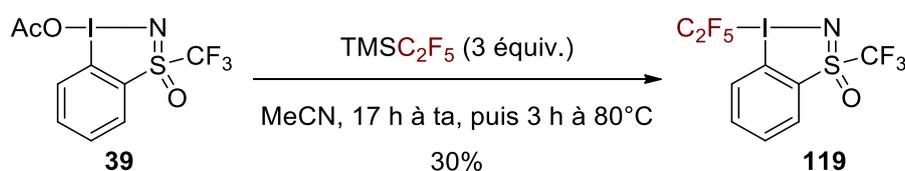


Schéma 102 : Pentafluoroéthylation du composé **39** avec TMSC_2F_5

La principale limite de cette transformation étant la conversion du substrat **39** en produit **119**, nous avons tenté d'améliorer celle-ci. L'emploi de TMSC_2F_5 en plus grand excès n'a aucun effet notable. En chauffant dès le début de la réaction ou en utilisant les activateurs usuels (KF, TBAF, *t*BuOK ou TMSOTf), le taux de conversion n'a jamais excédé 40%. Dans ces cas, le principal effet est la dégradation des composés **39** et **119** en sulfoximine *ortho*-iodée **4**. Finalement, nous n'avons trouvé

¹⁸¹ a) I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2195 ; b) G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 393.

¹⁸² a) Y. Li, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8221 ; b) Q.-Y. Lin, X.-H. Xu, F.-L. Qing, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 10434.

aucune explication crédible au fait que la conversion se limite à 40%, alors qu'elle est par exemple totale avec le TMSCF_3 et nulle avec le TMSCF_2H .

Les rendements obtenus pour les analogues pentafluoroéthylés des réactifs de Togni sont meilleurs,¹⁸³ mais le produit **119** a tout de même pu être isolé, caractérisé et même utilisé dans une réaction de pentafluoroéthylation. La diphenylphosphine **44** a été mise en présence du composé **119** dans le dichlorométhane, et après 22h, 30% de phosphine pentafluoroéthylée **120** ont été formés (Schéma 103). Il s'agit d'un rendement RMN ^{19}F , plutôt faible en comparaison du rendement de 69% obtenu avec le réactif HYPISUL pour la phosphine trifluorométhylée, mais ce résultat confirme l'utilisation possible du composé **119** comme un agent de pentafluoroéthylation.

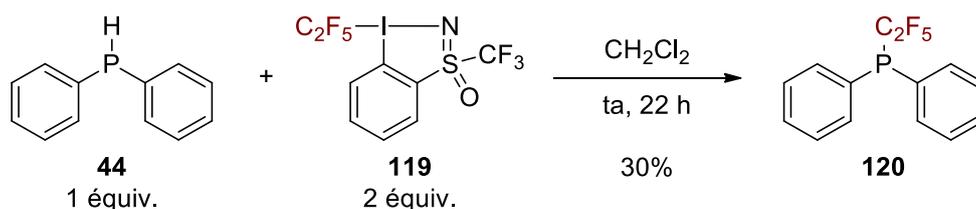


Schéma 103 : Pentafluoroéthylation avec le réactif **119**

Nous avons ensuite souhaité introduire un groupement azoture sur l'atome d'iode hypervalent grâce au TMSN_3 . Les analogues azotures des réactifs de Togni ont été décrits pour la première fois par le groupe de Zhdankin dans les années 1990,¹⁸⁴ et étudiés plus attentivement en tant qu'agents d'azidation par le groupe de Waser dans les années 2010.¹⁸⁵ C'est d'ailleurs en adaptant la méthodologie décrite par ce dernier que le composé **121** a été obtenu avec un bon rendement de 74% (Schéma 104). L'emploi de TMSOTf catalytique semble aider la conversion du substrat **39** vers le produit **121**, point essentiel puisque les composés acétylés et azotés sont inséparables par les méthodes classiques. L'utilisation d'un excès de TMSN_3 (3 équivalents) est nécessaire pour atteindre une conversion élevée et dans ces conditions, un taux de conversion proche de 100% est obtenu en seulement 30 minutes. L'ajout d'un plus large excès encore de TMSN_3 n'a que peu d'effet, sachant qu'une pureté de 98% est déjà obtenue avec 3 équivalents (deux équivalents font chuter la conversion à 90%). Nous n'avons pas eu de problème de reproductibilité dans ce cas.

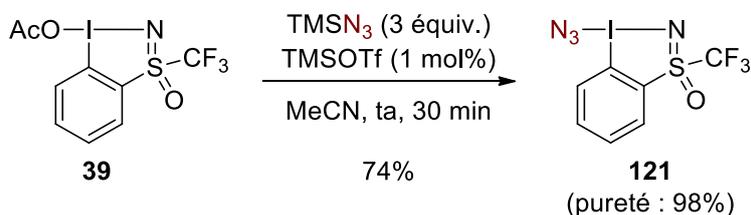


Schéma 104 : Synthèse de l'analogue azoture **121**

¹⁸³ a) W. Yang, D. Ma, Y. Zhou, X. Dong, Z. Lin, J. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 12097 ; b) A. Granados, A. Ballesteros, A. Vallibera, *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 10378.

¹⁸⁴ a) V. V. Zhdankin, C. J. Kuehl, A. P. Krasutsky, M. S. Formanek, J. T. Bolz, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9677 ; b) V. V. Zhdankin, A. P. Krasutsky, C. J. Kuehl, A. J. Simonsen, J. K. Woodward, B. Mismash, J. T. Bolz, **1996**, 118, 65192.

¹⁸⁵ M. V. Vita, J. Waser, *Org. Lett.* **2013**, 15, 3246.

Avec ce nouveau composé **121** isolé et caractérisé à disposition, nous avons à nouveau effectué une réaction témoin pour observer le transfert du groupement N₃ sur un électrophile, le β-céto-ester **122** cette fois-ci (Schéma 105). Un rendement faible de 20% en produit **123** est obtenu en comparaison du rendement de 79% décrits par le groupe de Waser¹⁸⁵ avec un des analogues azotés du réactif de Togni. Toutefois, la preuve de concept est faite qu'un nouvel agent de transfert du groupe N₃ a été synthétisé, même si cette transformation nécessiterait une optimisation que nous n'avons pas initiée.

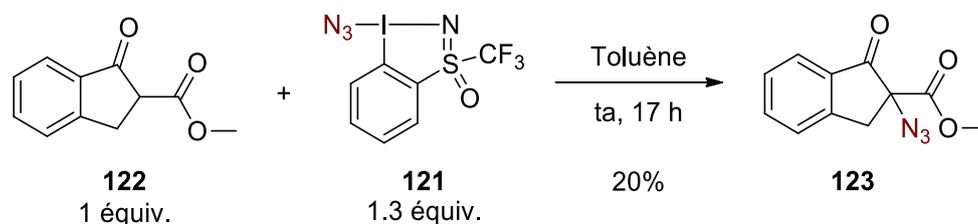


Schéma 105 : Azidation avec le réactif **121**

Deux premières modulations du ligand R² du produit HYPISUL ont donc été réalisées, les groupements C₂F₅ et N₃ ayant pu être transférés comme attendu à partir des composés **119** et **121**. En parallèle, suite à nos premiers résultats avec le composé HYPISUL, le groupe du Pr. Jérôme Waser nous a fait part de ses ambitions quant à la synthèse de nouvelles architectures combinant nos iodosulfoximines hypervalentes et leur réactif de transfert d'alcynes. Nous allons maintenant détailler cette nouvelle opportunité de modulation de structure.

3.2.2 Réactif alcyne

Le groupe du Pr. Jérôme Waser a développé des composés à base d'iode hypervalent dans un hétérocycle à 5 membres avec un ligand azoté d'une part, et un ligand de type alcyne d'autre part (Schéma 106).¹⁸⁶ Le remplacement du groupement CF₃ du composé HYPISUL par un groupement alcyne permettrait donc d'obtenir de nouveaux analogues, potentiels réactifs de transfert d'alcynes. Le travail qui suit a été réalisé en collaboration avec Eliott Le Du, doctorant au sein de l'équipe du Prof. Jérôme Waser à l'EPFL de Lausanne.¹⁸⁷

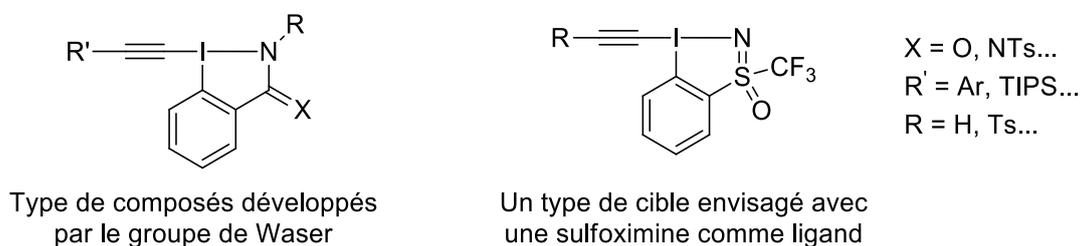


Schéma 106 : Réactifs à base d'iode hypervalent N-hétérocycliques alcynyles

¹⁸⁶ D. P. Hari, L. Schouwey, V. Barber, R. Scopelliti, F. Fadaei-Tirani, J. Waser, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 9522.

¹⁸⁷ E. Le Du, T. Duhail, M. D. Wodrich, R. Scopelliti, F. Fadaei-Tirani, E. Anselmi, E. Magnier, J. Waser, *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 10979.

En remplaçant l'acide *ortho*-iodobenzoïque **21** par la sulfoximine *ortho*-iodée **4** comme substrat initial dans un protocole maîtrisé par le groupe de Waser,¹⁸⁸ le produit **125a** a été synthétisé sans difficulté particulière (Schéma 107). Un bon rendement de 75% est obtenu et comme pour la synthèse du produit HYPISUL, un protocole monotope efficace a été mis en place, avec l'obtention d'environ un gramme de produit désiré. L'APTS et le *m*-CPBA conduisent d'abord à la formation d'un iode hypervalent **124** *in situ*, l'atome d'iode portant alors un ligand OTs. Un échange de ligand avec le triisopropyl(triméthylsilyl)éthynylsilane permet la formation du produit **125a**. De plus, en partant d'un seul énantiomère de la sulfoximine **4**, une synthèse énantiosélective de **125a** a été réalisée avec un excellent excès énantiomérique (comme ce fut le cas pour le produit HYPISUL), enrichissant la bibliothèque de produits de type HYPISUL.

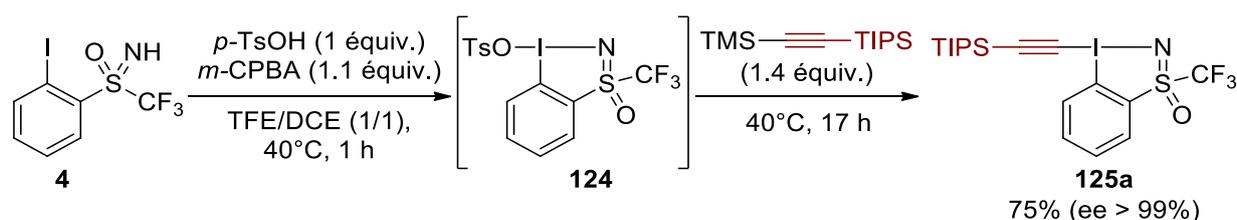


Schéma 107 : Synthèse de la iodosulfoximine hypervalente alcynyle **125a**

Les composés **125a-d** comprenant une liaison iode-azote hypervalente synthétisés lors de ce travail sont mentionnés ci-dessous (Schéma 108). Ils ont été comparés en termes de structure et de réactivité au composé **125e** décrit précédemment par le groupe de Waser¹⁸⁶ et au benziodoxole **126** analogue du réactif de Togni II. Les synthèses des composés **125b-d** ne seront pas détaillées car elles ont été réalisées par Eliott le Du à Lausanne et ont fait l'objet de notre article collaboratif.¹⁸⁷ Le composé **125a** est la seule sulfoximine hypervalente présente dans ce travail puisque les autres essais de synthèse réalisés avec les groupements CH₃, Ph et CF₂H au lieu du groupement CF₃ sur le motif sulfoximine ont tous échoué. Pour rappel, nous nous sommes de toute façon limités à la présentation de nos résultats avec le groupement trifluorométhyle sur le motif sulfoximine pour favoriser la stabilité des édifices moléculaires ciblés. Ce résultat nous conforte dans ce choix et concorde avec les résultats de notre sous-partie précédente sur la variation du groupement R¹ du motif sulfoximine.

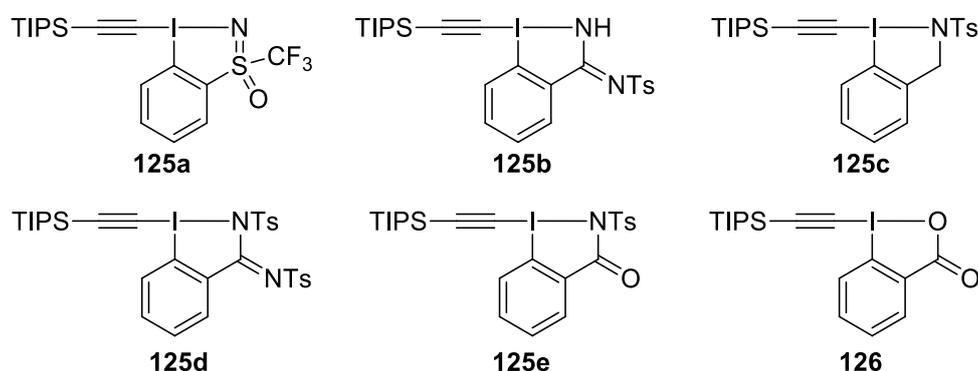
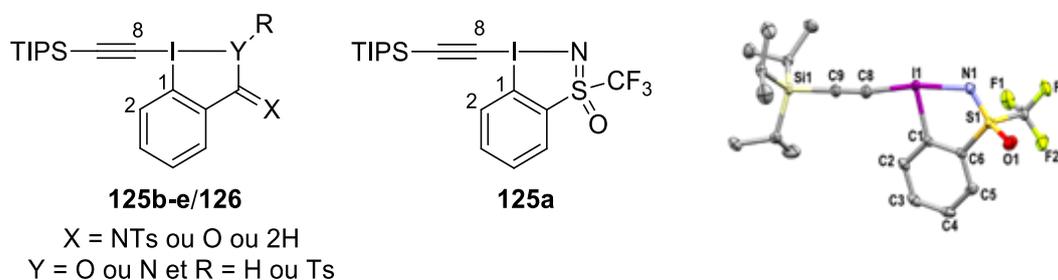


Schéma 108 : Composés iodés hypervalents avec un ligand alcynyle synthétisés avec le groupe du Pr. Waser

¹⁸⁸ D. P. Hari, P. Caramenti, L. Schouwey, M. Chang, S. Nicolai, D. Bachert, T. Wright, C. Orella, J. Waser, *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 106.

Le tableau ci-dessous résume quelques données pertinentes concernant l'étude structurale des composés **125a-e** et **126** (Tableau 10), obtenues grâce à des analyses par diffraction de rayons X. La comparaison des longueurs de liaisons I-C8 permettent d'évaluer l'effet *trans* relatif de chaque ligand azoté (ou oxygéné dans le cas du produit **126**). Celui-ci est notamment lié au caractère donneur des ligands de la liaison 3c-4e, et plus la longueur de liaison I-C8 sera grande, plus l'effet *trans* du ligand correspondant (« qui fait face à la liaison I-C8 ») sera élevé. Ainsi, l'amidine **125b** et le sulfonamide **125c** ont les effets *trans* les plus forts, légèrement plus élevés que pour la sulfoximine **125a**, puisque les longueurs de liaisons I-C8 sont respectivement de 2.102 Å, 2.100 Å et 2.089 Å. Les composés de référence benziodazolone **125e** et benziodoxolone **126** ont pour leur part un effet *trans* similaire et plus faible que notre iodosulfoximine **125a** (I-C8 de 2.060 Å et 2.054 respectivement). L'effet *trans* le plus faible est observé pour l'amidine doublement protégé **125d** (I-C8 de 2.046 Å). Les longueurs de liaison iode-azote (ou iode-oxygène dans le cas de **126**) sont similaires pour les produits **125a**, **125c** et **126**, proches de 2.34 Å, longueur de liaison I-N typique des benziodazoles. La seule véritable exception ici est le composé **125d** qui possède une liaison I-N significativement plus longue, sans doute à cause d'une gêne stérique plus élevée induite par les deux groupements tosyloxy.



Composé	I-C8 (Å)	I-Y (Å)	C8-I-Y (°)	C1-I-C8 (°)	C8-I-C1-C2 (°)
125a	2.089	2.337	171.23	90.3	2.85
125b	2.102	2.317	164.75	90.0	3.44
125c	2.100	2.333	165.99	90.77	-0.49
125d	2.061	2.388	165.79	92.08	-6.64
125e	2.046	2.443	165.52	93.04	-16.56
126	2.054	2.338	166.12	91.38	-8.33

Tableau 10 : Quelques données structurales des composés **125a-e** et **126**

Comme pour les composés de référence **125e** et **126**, l'angle de liaison autour de l'atome d'iode hypervalent est proche de 165°C dans tous les cas, sauf pour la iodosulfoximine **125a** dont l'angle C8-I-N est de 171.23°. Comme pour le réactif HYPISUL **3**, l'atome de soufre inclus dans l'hétérocycle à 5 membres permet de réduire la contrainte imposée par ce cycle et de se rapprocher de la linéarité observée pour des iodes hypervalents acycliques. Les angles entre le groupe alcynyle et le cycle aromatique sont tous proches de 90°, comme attendu pour des atomes d'iodes hypervalents avec la forme en *T*. Les angles de torsion C8-I-C1-C2 montrent quant à eux que dans la plupart des cas, la triple liaison est dans le plan du cycle aromatique, sauf pour le composé **125d** (C8-I-C1-C2 = -16.56°) qui fait vraiment preuve d'exception dans toute cette étude.

Pour mieux appréhender les effets électroniques autour de l'atome d'iode, les surfaces de potentiel électrostatique des produits **125a-e** et **126** ont été cartographiées (Figure 40). Une forte polarisation vers les ligands est observée pour chaque composé. Les moments dipolaires sont proches de 8 D pour **125e** et **126** (nos références), ainsi que pour l'amidine mono-protégée **125b**, et d'environ 7 D pour notre nouvelle iodosulfoximine **125a**. Une diminution significative est à noter pour les composés **125d** et **125c** (respectivement 6.03 D et 5.82 D), mais le moment dipolaire le plus faible de tous reste relativement élevé (plus que pour les deux réactifs de Togni et le composé HYPISUL, voir chapitre 2). Les zones « σ -hole » sont bien visibles (en bleu), la charge positive portée par l'atome d'iode jouant un rôle primordial dans la force et la direction des interactions du composé avec son environnement (solvant, autres réactifs...).¹²⁸ La charge positive est plus étendue pour les composés **125a**, **125b**, **126**, tandis que les composés avec un groupement tosyle sur l'atome d'azote porté par l'iode (**125c**, **125d** et **125e**) ont un « σ -hole » moins étendu. Une interaction faible entre un atome d'oxygène du groupement tosyle et l'atome d'iode est peut-être responsable de cet affaiblissement du « σ hole ».

Les maxima de potentiel local ($V_{x,max}$) ont été extraits de la cartographie, et ont permis de constater que l'atome de carbone hybridé sp lié à l'atome d'iode possède un caractère plutôt neutre pour chaque composé ($V_{C,max}$ compris entre -0.002 au et +0.005 au, non mentionnés sur la figure ci-dessous). Comme attendu, les potentiels autour de l'atome d'iode sont positifs, avec des valeurs relativement similaires autour de +0.050 au, exception faite du composé **125c** ($V_I = +0.032$ au).

La structure de l'hétérocycle à 5 membres pour un composé donné semble donc avoir plus d'impact sur l'extension de la région « σ -hole » que sur les potentiels maximaux autour de l'atome d'iode. En revanche, des disparités sont observées en ce qui concerne l'hétéroatome lié à l'atome d'iode, avec une électrodensité significativement négative pour la référence non azotée **126** et notre sulfoximine **125a** seulement. Pour les autres composés, l'atome d'azote est plutôt neutre (-0.01 au < $V_N < 0.00$ au), la charge négative étant transférée à l'atome d'oxygène du sulfonamide pour les produits **125c** et **125d** et à un autre hétéroatome de l'hétérocycle à 5 membres pour les composés **125b** et **125e**.

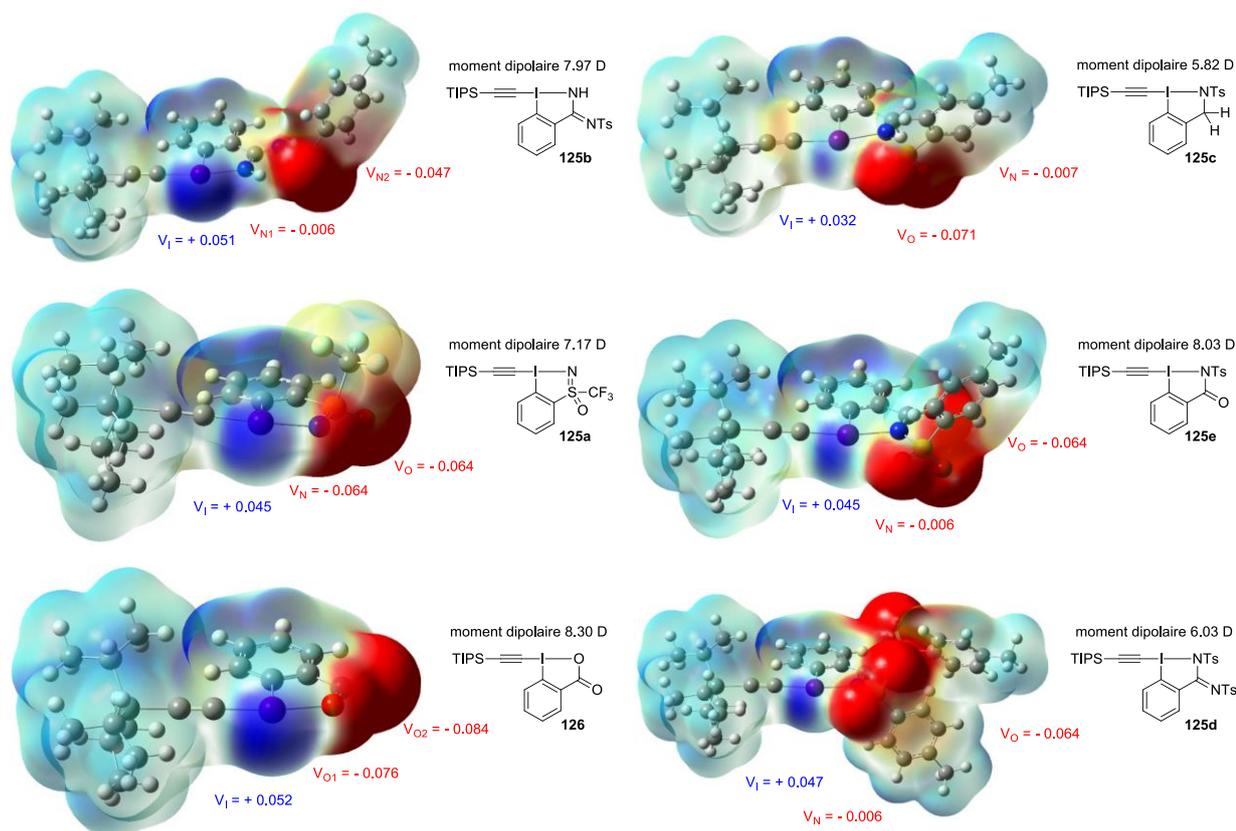


Figure 40 : Surfaces de potentiel électrostatique moléculaire des composés **125a-e** et **126**. Calculs DFT faits au niveau M06/def2-SVP. Surfaces de potentiel électrostatique cartographiées sur la surface d'isodensité 0.001 au. V_x représente le potentiel maximum autour de l'atome X donné en au.

Finalement, nous avons étudié la réactivité de ces nouvelles structures obtenues en tant qu'agents d'alcynylation. Le transfert de la triple liaison sur divers nucléophiles a eu lieu facilement et dans chaque cas nous comparerons les résultats obtenus pour les composés **125a-d** avec ceux décrits pour les réactifs de référence **125e** et **126**.

Seul le composé **125b** apparaît instable et non adapté pour ce genre de transfert, tandis que les dérivés **125a**, **125c** et **125d** ont permis l'alcynylation du thiol *ortho*-bromé **127** en présence d'une base, en seulement 5 minutes (Schéma 109). Un bon rendement de 73% est obtenu pour la formation du produit **128** avec notre composé d'intérêt **125a**, le meilleur rendement parmi les nouveaux composés **125a-d**. Ce rendement est voisin de celui obtenu avec le réactif **125e** (79%) qui nous sert de référence pour les dérivés benziodazoles. On remarque d'ailleurs que les composés avec la région « σ -hole » la plus étendue ont conduit aux meilleurs rendements, à savoir **125a**, **126** et **125e**. Des calculs ont effectivement suggéré que l'accessibilité du « σ -hole » était un paramètre clé pour le bon déroulement de ce genre de transformation.¹⁸⁹

¹⁸⁹ a) R. Frei, M. D. Wodrich, D. P. Hari, P.-A. Borin, C. Chauvier, J. Waser, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16563 ; b) M. D. Wodrich, P. Caramenti, J. Waser, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 60.

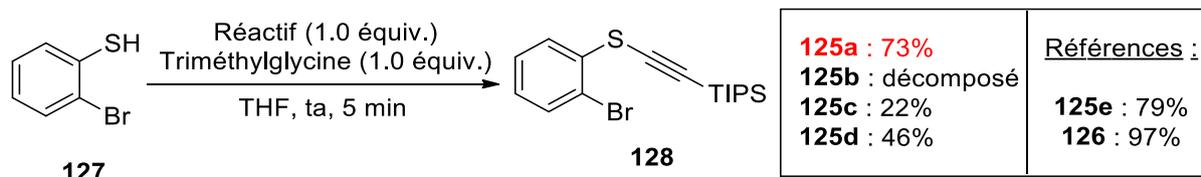


Schéma 109 : Alcylation du thiol **127** avec six différents réactifs

De même, l'alcylation du β -céto-ester **122** en présence de TBAF a été possible avec tous les composés sauf le produit **125b**, le réactif iodosulfoximine hypervalent **125a** conduisant à un excellent rendement de 90%, proche des rendements obtenus avec les autres composés (Schéma 110).¹⁹⁰ Malheureusement, l'emploi du réactif **125a** énantiopur n'a conduit qu'à la formation de produit **129** sous forme racémique.

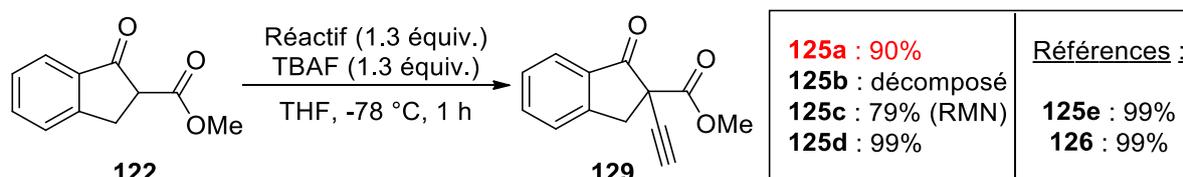


Schéma 110 : Alcylation du β -céto-ester **122** avec six différents réactifs

Enfin, l'alcylation décarboxylante de l'acide **130** par catalyse photorédox a été étudiée, un rendement de 90% ayant été obtenu avec **126** en 2015, en présence de CsOBz et d'un complexe d'iridium (Schéma 111).¹⁹¹ Ces conditions réactionnelles n'ont pas été compatibles avec les amidines **125b** et **125d**, alors que les composés **125a** et **125c** n'ont conduit qu'à 10% de produit désiré **131**.

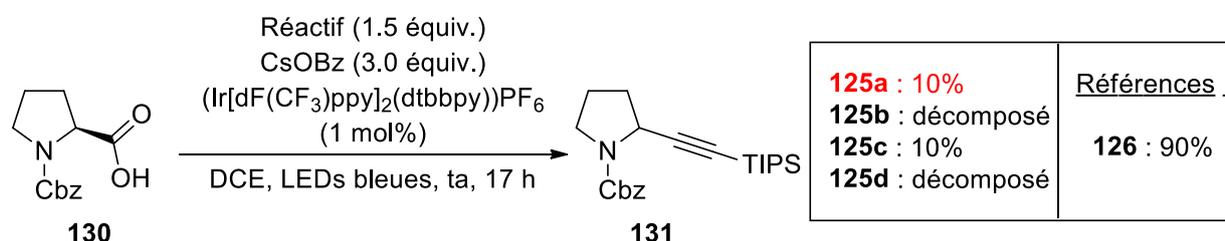


Schéma 111 : Alcylation décarboxylante par photocatalyse avec cinq différents réactifs

Pour finir cette partie réactivité des nouveaux composés, nous avons effectué quelques essais d'aminoalcylation. En effet, différents benziodoxoles tels que **126** ont permis des oxyalcylation sur des composés diazos, comme l'a montré le groupe de Waser (Schéma 112, a).¹⁹² Notre défi était donc d'utiliser les nouveaux composés **125a-d** afin de réaliser le double transfert de la triple liaison et du motif azoté. Malgré tous nos efforts et l'utilisation de différents composés diazos, métaux, bases ou ligands, aucune aminoalcylation n'a eu lieu (Schéma 112, b).

¹⁹⁰ D. Fernández González, J. P. Brand, R. Mondière, J. Waser, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1631.

¹⁹¹ F. Le Vaillant, T. Courant, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 11200.

¹⁹² a) D. P. Hari, J. Waser, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 2190 ; b) D. P. Hari, J. Waser, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 8420 ; c) G. Pisella, A. Gagnebin, J. Waser, *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 10199.

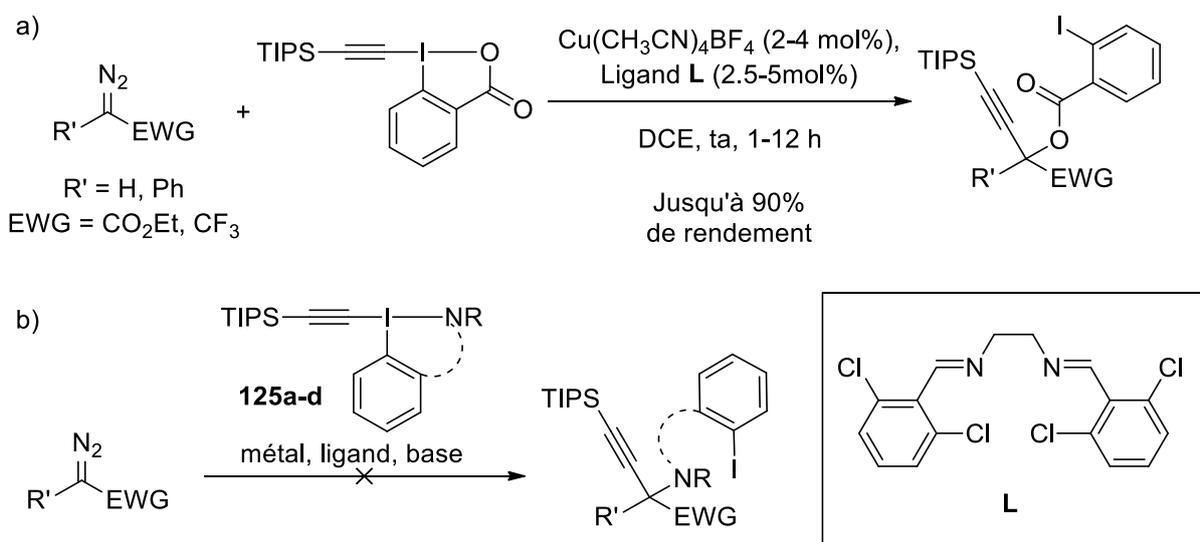


Schéma 112 : Oxalcylation avec le composé **126** et tentatives d'aminoalcylation avec les composés **125a-d**

Ce résultat corrèle avec les essais du groupe de Waser dans ce genre de transformations avec le composé **125e**, où seules les oxalcylation ont lieu.¹⁸⁶ La forte densité sur l'atome d'oxygène et la très faible densité sur l'atome d'azote lié à l'atome d'iode du composé **125e** peuvent notamment expliquer cette sélectivité. Parmi les nouveaux réactifs synthétisés, seul notre composé d'intérêt **125a** possède un atome d'azote avec une densité électronique proche de celle des atomes d'oxygène d'un benziodoxole comme **126** (-0.064 au contre -0.076 et au -0.084 au respectivement, contre des densités proches de -0.01 au pour les azotes des autres composés **125b-e**). C'est pourquoi nous avons espoir qu'une aminoalcylation puisse avoir lieu avec la iodosulfoximine **125a**. De plus, la *N*-alkylation du composé HYPISUL lors de la réaction de trifluorométhylation des alcools décrit précédemment nous avait conforté dans cette optique. Malheureusement, ce dernier n'a pas mieux réagi que les autres dérivés azotés. Une modification structurale du réactif **125a** pour obtenir un atome d'azote avec une densité électronique encore plus forte pourrait peut-être induire une meilleure réactivité dans des aminoalcylation, et constitue une perspective intéressante à cette partie du projet.

Les iodosulfoximines hypervalentes sont donc des structures possédant une certaine diversité, puisque nous avons pu en synthétiser plusieurs, telles que **119**, **121** ou **125a**, en plus du réactif HYPISUL **3** (Figure 41). Nous allons maintenant voir les autres variations étudiées sur ces architectures, avec notamment l'introduction des groupements émergents en chimie du fluor tel que les groupements SCF_3 , SeCF_3 et OCF_3 .

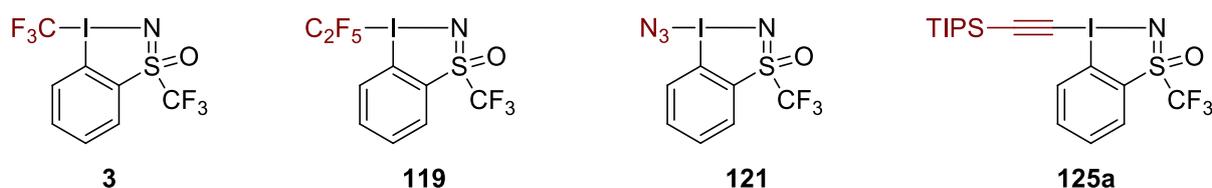


Figure 41 : Modulation du réactif HYPISUL sur l'atome d'iode hypervalent

3.2.3 Groupements SCF₃, SeCF₃ et OCF₃

Les tentatives de variation du réactif HYPISUL dont nous allons discuter ici ont pour particularité la présence de deux liaisons iode-hétéroatome, ce qui n'a été possible pour le moment qu'avec le composé **121** ou les précurseurs chloré **38** ou acétylé **39**. Les groupements que l'on souhaite introduire à la place du CF₃ sont en particulier les groupements trifluorothiométhyle SCF₃ et le trifluorométhoxy OCF₃, ce qui revient formellement à l'insertion d'un atome de soufre ou d'oxygène entre l'atome d'iode et le groupement CF₃ du produit HYPISUL.

3.2.3.1 Groupement SCF₃ et SeCF₃

L'une des modulations intéressantes des réactifs de Togni qui a été exploré vers 2010 consistait à remplacer le groupement CF₃ par un groupement SCF₃ dans le but d'obtenir un agent de trifluorométhylthiolation. En 2013, le groupe de Shen a cru parvenir à synthétiser le composé **132'** d'après la séquence ci-dessous (Schéma 113), à partir du composé **23** en présence de AgSCF₃.¹⁹³ Pourtant, la structure obtenue s'est avérée être l'isomère acyclique **132** (déplacement chimique de l'atome de carbone *ipso* à 93.3 ppm au lieu de au moins 110 ppm dans une structure hypervalente). L'aspect liquide du produit aurait pu les alerter puisque les hétérocycles iodés à 5 membres décrits dans la littérature sont généralement des solides. Finalement, des analyses par diffraction de rayons X du liquide dans un MOF (Metal–Organic Framework) selon la méthode décrite par Fujita¹⁹⁴ et réalisées par Buchwald *et al.* ont permis de prouver définitivement que la structure était effectivement acyclique.¹⁹⁵ De façon surprenante, ce résultat est étayé par le groupe de Shen puisqu'il a décrit l'année suivante l'obtention du même composé ouvert **132** par trifluorométhylthiolation du 2-(2-iodophenyl)propan-2-ol **22** à l'aide de *N*-trifluorométhylthiosaccharine (*N*-TMT).¹⁹⁶ Malgré sa forme acyclique, le composé **132** s'est montré efficace comme réactif de trifluorométhylthiolation.

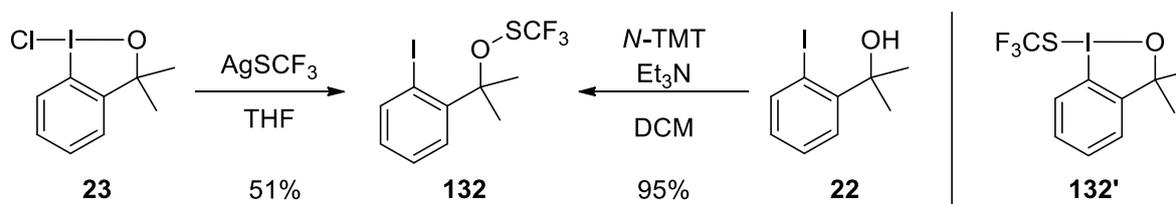


Schéma 113 : Trifluorométhylthiolation nucléophile de **22** et **23**

Aucun résultat n'a été publié concernant le réactif de Togni II **2** qui aurait pu être modifié, c'est pourquoi nous avons tenté de synthétiser le composé **133'** à partir du dérivé **37** (Schéma 114). En présence d'AgSCF₃, il se forme un produit unique qui d'après la RMN ¹³C et la présence d'un pic à 93.9 ppm indique très certainement qu'il s'agit du composé **133**. Cette transformation très rapide

¹⁹³ X. Shao, X. Wang, T. Yang, L. Lu, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3457.

¹⁹⁴ Y. Inokuma, S. Yoshioka, J. Ariyoshi, T. Arai, Y. Hitora, K. Takada, S. Matsunaga, K. Rissanen, M. Fujita, *Nature* **2013**, 495, 461.

¹⁹⁵ E. V. Vinogradova, P. Müller, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 3125.

¹⁹⁶ C. Xu, B. Ma, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9316.

(seulement quelques minutes) suggère que ce composé **133** est à la fois le produit cinétique et le produit thermodynamique de cette réaction puisque stable plusieurs jours dans le tube RMN.

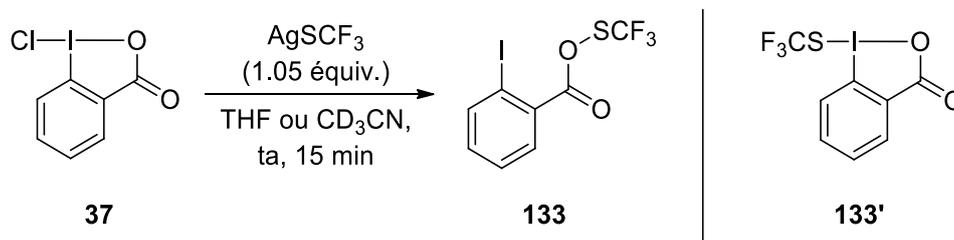


Schéma 114 : Trifluorométhylation nucléophile de **37** avec AgSCF_3

Nous n'avons pas davantage travaillé sur cette synthèse, nos résultats et les résultats précédents concernant le composé **132** laissant peu d'espoir pour obtenir une forme hypervalente stable. Très récemment, Himo et Szabo ont d'ailleurs proposé une explication quant à l'impossibilité de former des espèces hypervalentes telles que la molécule **132'**, suggérant un rôle délétère joué par l'atome d'argent.¹⁹⁷ Leur étude, reposant sur des calculs DFT, propose un mécanisme qui explique le rôle de l'argent dans l'ouverture de la forme hypervalente ciblée (Schéma 115). Ce mécanisme débute naturellement avec l'approche d' AgSCF_3 sur le réactif hypervalent **23**. Un iodonium 8-I-2 **I** serait alors formé par rupture de la liaison I-Cl du substrat **23** pour conduire à la structure **II**. L'espèce hypervalente cible **132'** semble alors être obtenue temporairement, accompagnée d'une molécule de chlorure d'argent. Le départ de ce sel d'argent et l'arrivée d'une nouvelle molécule de réactif AgSCF_3 aboutirait à la formation de l'intermédiaire **III**. C'est ce dernier qui en s'isomérisant en intermédiaire **IV** fragiliserait l'édifice hypervalent. Une attaque nucléophile permettrait alors la formation d'une liaison O-S et de l'intermédiaire **V** non hypervalent, le produit ouvert **132** étant obtenu après l'arrivée d'une nouvelle molécule de substrat **23**.

¹⁹⁷ O. Brea, K. J. Szabo, F. Himo, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 15577.

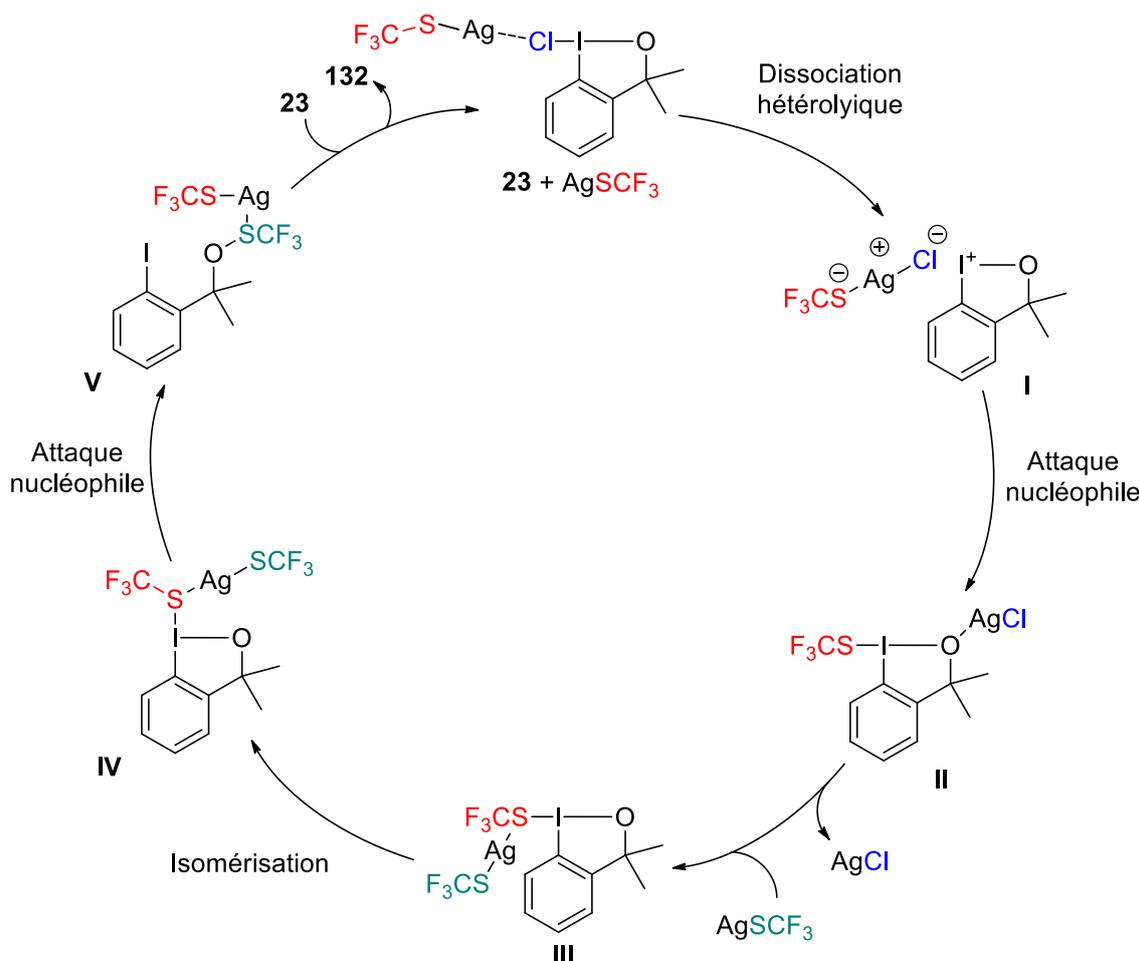


Schéma 115 : Mécanisme proposé par Himo et Szabo lors de la trifluorométhylthiolation de **23**

Des essais préliminaires ont été effectués avant mon arrivée au laboratoire pour introduire le groupement SCF₃ sur une iodosulfoxyimine hypervalente, en mettant en réaction le composé **38** avec un léger excès de AgSCF₃. Un seul produit a été obtenu avec un rendement de 20%. Après purification et caractérisation par RMN, le composé isolé correspondait à la structure **134** acyclique (Schéma 116, a). La synthèse de ce composé **134** a été optimisée et un meilleur rendement de 69% a été obtenu grâce à une réaction monotope à partir de l'*ortho*-iodosulfoxyimine **4** en utilisant de la DBH (1,3-dibromo-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione) et de l'AgSCF₃ ensuite (Schéma 116, b).

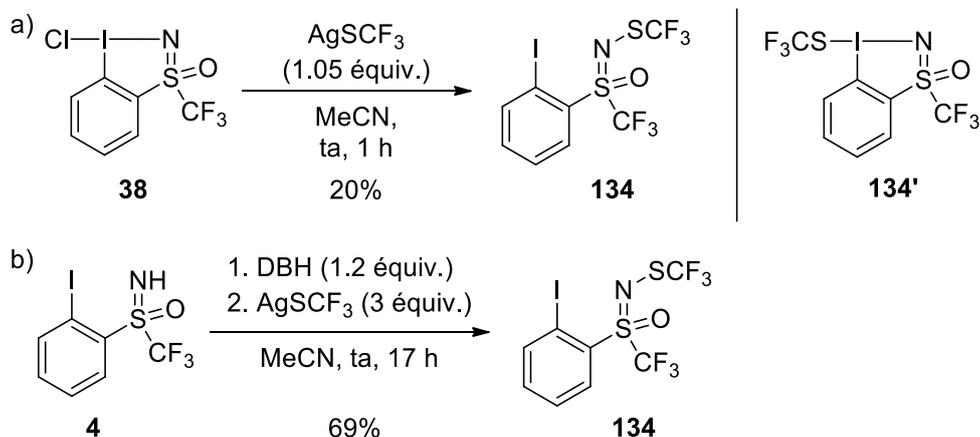


Schéma 116 : Trifluorométhylthiolation nucléophile des composés **38** et **4** avec AgSCF₃

Puisque Himo et Szabo supposent que la présence d'argent dans le milieu réactionnel favorise l'ouverture de l'hétérocycle à 5 membres, nous avons utilisé d'autres sources nucléophiles du groupement SCF₃. L'atome d'argent a simplement été remplacé en employant du CuSCF₃, mais le même produit **134** a été obtenu (Schéma 117).

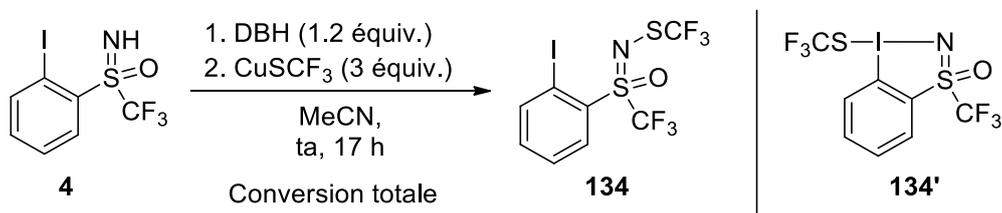


Schéma 117 : Trifluorométhylthiolation nucléophile de **38** avec CuSCF₃

Une dernière source nucléophile du groupement SCF₃ a été testée, le [Me₄N][SCF₃] qui est un sel organique ne contenant pas de métal. Malheureusement, aucune trifluorométhylthiolation n'a eu lieu dans ces conditions, conduisant uniquement à l'ouverture et la déchloration du composé **38** pour former la sulfoximine **4** (Schéma 118). La présence de 30% de cette dernière après seulement une heure, et l'absence de produit fluoré, montrent l'inefficacité du sel [Me₄N][SCF₃].

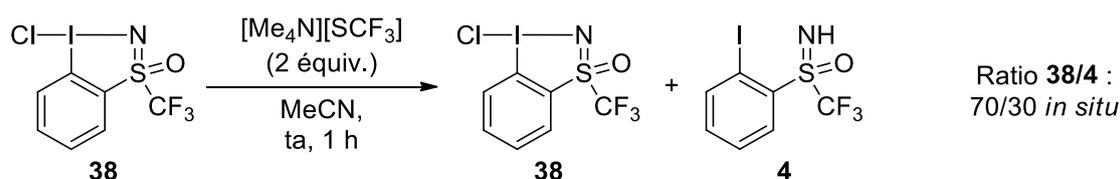


Schéma 118 : Essai de trifluorométhylthiolation nucléophile de **38** avec [Me₄N][SCF₃]

En parallèle, puisque nous disposions aussi du sel de sélénium [Me₄N][SeCF₃] au laboratoire, nous avons également essayé d'obtenir la forme hypervalente avec une liaison iode-sélénium. Seule la sulfoximine **4** a été formée, quantitativement et très rapidement en comparaison avec le sel soufré, que ce soit depuis l'espèce **38** ou en passant par l'intermédiaire acétylé **39** (Schéma 119).

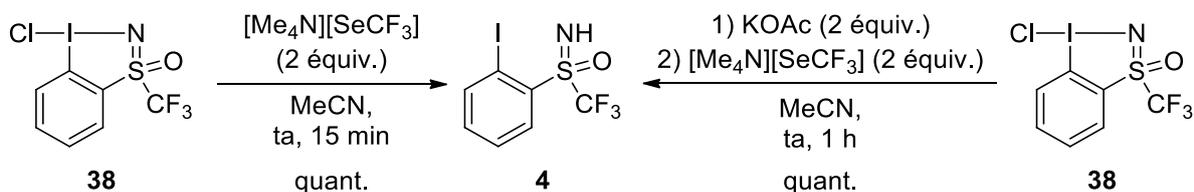


Schéma 119 : Essai de trifluorométhylsélénation nucléophile de **38** avec [Me₄N][SeCF₃]

Nos tentatives d'incorporation des groupements SCF₃ ou SeCF₃ sur l'atome d'iode hypervalent à partir du composé **38** ayant échoué, nous n'avons pas poursuivi cette étude. Le produit cible **134'** avec le motif sulfoximine comme ligand en position *trans* du groupement SCF₃ apparaît très difficilement atteignable, son isomère acyclique **134** semblant être beaucoup plus stable.

Pour conclure cette sous-partie, il convient de souligner les travaux du groupe de Zhang, publiés en 2020, qui ont permis la synthèse du premier réactif de trifluorométhylthiolation **137** possédant son groupement SCF₃ sur un atome d'iode hypervalent (Schéma 120).¹⁹⁸ Ce composé **137** a été préparé *via* un intermédiaire chloré **136** synthétisé en 2 étapes à partir de la 2-iodobenzamide **135**. La dernière étape consiste en l'échange de l'atome de chlore présent sur l'atome d'iode hypervalent avec l'AgSCF₃. Cette fois-ci, aucun doute ne subsiste quant à la structure du composé **137** puisque l'obtention de cristaux a permis sa résolution par diffraction de rayons X. Par ailleurs, la RMN du carbone confirme la structure hypervalente avec un signal caractéristique de l'atome de carbone *ipso* à 113.1 ppm (au lieu de 90-95 ppm pour une structure acyclique).

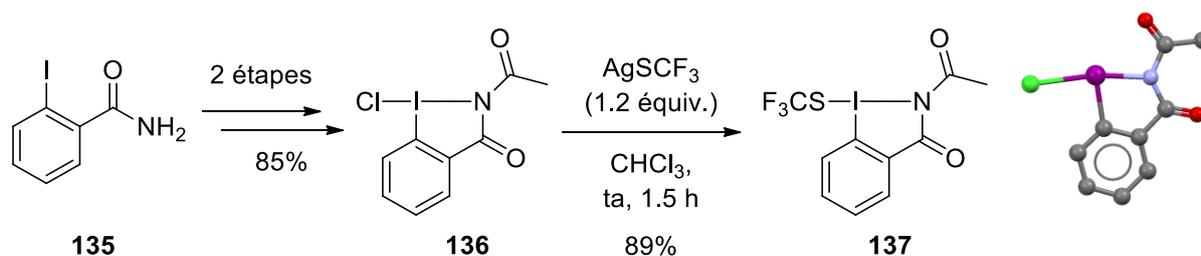


Schéma 120 : Première synthèse d'un réactif de trifluorométhylthiolation avec un iode hypervalent

La présence d'argent métallique n'a pas été un facteur d'ouverture de la forme hypervalente **137** dans ce cas. Les travaux théoriques de Himo et Szabo se limitant à l'étude de la trifluorométhylthiolation du précurseur chloré **23**, il est difficile de conclure quant au rôle de l'argent dans ce travail de Zhang et ses collègues. En outre, ces derniers ont volontairement synthétisé un dérivé benziodazole au vu des résultats théoriques montrant l'instabilité de composé de type benziodoxole-SCF₃.^{161b} Deux principales raisons sont données par les auteurs pour justifier de la stabilité du composé **137** :

- Une liaison intramoléculaire faible entre l'atome d'iode et l'atome d'oxygène du groupe carbonyle volontairement ajouté sur l'atome d'azote, qui est un type de liaison connu pour stabiliser des iodanes- λ^3 .
- Le ligand N-acétylbenzamido (N[PhCO]COMe) stabilise la forme hypervalente par effet trans suffisamment fort, face au groupement SCF₃ qui possède un effet trans relativement faible.^{57c}

¹⁹⁹

Ce composé **137** s'est avéré efficace comme agent de trifluorométhylthiolation électrophile. Le réactif **137** permet la formation dans des conditions douces de liaisons C-S, avec des carbones hybridés sp² (aromatiques ou vinyliques), des carbones hybridés sp³, ainsi que la formation de liaisons S-S, S-Se ou S-N.

Le groupe de Zhang a donc montré qu'il était possible de synthétiser un composé avec une liaison hypervalente I-SCF₃, les ligands portés par l'atome d'iode étant essentiels pour assurer sa stabilité. A la lumière de ces résultats, les réactifs de Togni ou le composé HYPISUL ne possèdent donc

¹⁹⁸ X.-G. Yang, K. Zheng, C. Zhang, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2026.

¹⁹⁹ P. K. Sajith, C. H. Suresh, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 967.

pas le ligand idéal face à l'atome d'iode porteur du groupement SCF_3 pour stabiliser la structure hypervalente.

3.2.3.1 Groupement OCF_3

Pour finir ce chapitre sur la variation du produit HYPISUL, nous avons souhaité remplacer le groupement trifluorométhyle par un groupement trifluorométhoxy. Les travaux présentés dans les parties précédentes ont souligné l'intérêt de synthétiser un nouveau réactif de trifluorométhoxylation, défi actuel pour les chimistes. Nous allons discuter ici des premiers résultats obtenus lors des essais de synthèse des molécules **138** ou **139** (Schéma 121). Aucune structure avec un atome d'iode hypervalent porteur d'un ligand OCF_3 n'existe dans la littérature. Par contre quelques exemples de composés comprenant une liaison iode hypervalent avec un atome d'oxygène existent comme par exemple :

- Les composés acétylés **39** (mentionné plusieurs fois auparavant) et **140** (intermédiaire acétylé pouvant être isolé lors de la synthèse du réactif de Togni II).
- Le composé **141** mentionné sur le schéma ci-dessous, synthétisé en 2020 par Katayev et *al.*²⁰⁰

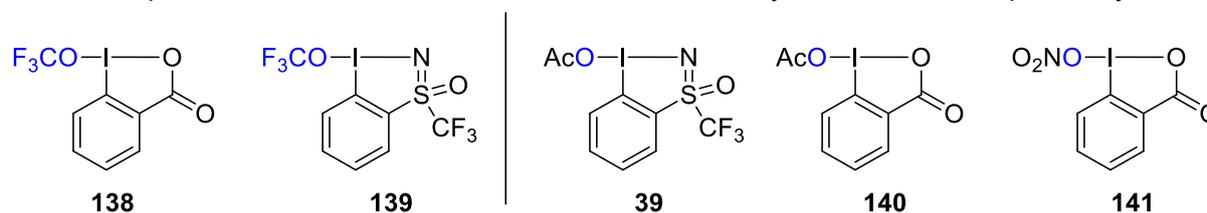


Schéma 121 : Structures **138** et **139** envisagées et structure des composés **39**, **140** et **141** existants

Pour commencer, le trifluorométhanesulfonate de trifluorométhyle TfOCF_3 a été utilisé comme source nucléophile commerciale du groupement trifluorométhoxy. Ce réactif gazeux doit être utilisé à basse température afin de le solubiliser dans le solvant, ici, l'acétonitrile. Ainsi, le composé chloré **38** a été placé en présence d'un excès de TfOCF_3 , à -20°C . Après 24 heures, aucune réaction n'a eu lieu, même en revenant à température ambiante, si ce n'est une lente évaporation du TfOCF_3 (Schéma 122). En revanche, le composé acétylé **39** placé dans les mêmes conditions a rapidement conduit à la formation du composé fluoré **142** isolé pur après évaporation du solvant. Ce dernier est formé *via* la décomposition de l'anion CF_3O^- en fluorophosgène et en anion fluorure (connue et mentionnée auparavant). L'anion fluorure joue alors le rôle de nucléophile et réalise l'échange de ligand sur l'atome d'iode pour conduire au composé **142**.

²⁰⁰ R. Calvo, A. Le Tellier, T. Nausser, D. Rombach, D. Nater, D. Katayev, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 17162.

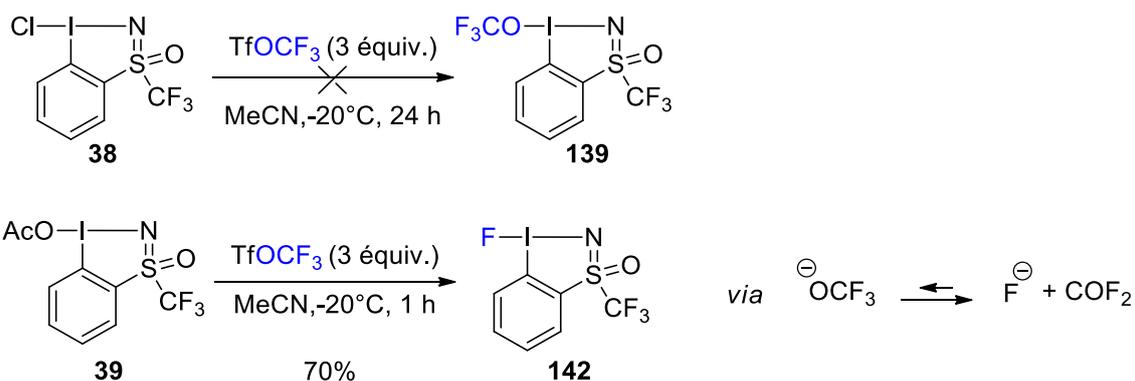


Schéma 122 : Essais de trifluorométhoxylation de **38** et **39** avec TfOCF₃

Par ailleurs, l'utilisation de TfOCF₃ en présence de fluorure d'argent pour la trifluorométhoxylation de **37** ne s'est pas montrée efficace pour la formation du produit désiré. Dans ce cas, la forme chlorée **37** réagit, mais pour conduire au composé **143** (Schéma 123). L'ajout d'ions fluorures pour déplacer l'équilibre mis en jeu lors de la décomposition de l'anion CF₃O⁻ vers ce dernier ne semble donc pas pouvoir résoudre notre problème, ces ions fluorures semblant réagir très facilement avec **37** pour former **143**.



Schéma 123 : Essai de trifluorométhoxylation de **37** avec TfOCF₃

Ces exemples montrent que la décomposition de l'anion CF₃O⁻ est le problème majeur pour l'obtention de composés tels que **138** ou **139**, cette décomposition résultant en une compétition entre de la trifluorométhoxylation et de la monofluoruration.

Ces résultats avec le TfOCF₃ nous ont poussé à étudier une autre source nucléophile du groupement OCF₃ : un pyridinium récemment mis en avant par les groupes de Sanford¹⁴⁷ et de Billard,¹⁴⁸ que nous avons mentionné précédemment. Ces travaux de 2021 ont parfaitement coïncidé avec nos recherches en cours, décrivant un sel de trifluorométhoxylation **146** plutôt facile d'utilisation. En effet, il s'agit d'un solide (contrairement au TfOCF₃ gazeux), stable pendant plusieurs semaines s'il est conservé au congélateur. De plus, la synthèse de ce sel est facile et rapide et effectuée à partir de réactifs commerciaux, le 2,4-dinitro-1-(trifluorométhoxy)benzène (DNTFB) **144** et la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) **145** (Schéma 124). Un mélange stœchiométrique des deux substrats dans le THF conduit à la formation du sel sous la forme d'un solide jaune qu'il suffit alors de filtrer. Un rendement correct de 60% et une pureté avoisinant les 90% ont été obtenus dans notre laboratoire, alors que le groupe de Sanford décrit un rendement de 90% avec une pureté de 94%.

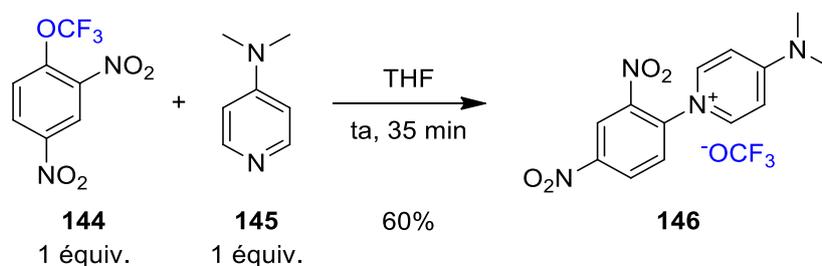


Schéma 124 : Synthèse du sel de trifluorométhoxylation **146**

Les travaux de Sanford et de Billard montrent alors la possibilité d'effectuer une substitution nucléophile avec ce sel sur des halogénures d'alkyle, en particulier des composés bromés, pour former les produits trifluorométhoxylés correspondants. Nous nous sommes donc demandé si nos composés hypervalents chlorés ou acétylés pouvait être de bons substrats pour cette réaction (Schéma 125). Dans le premier cas, le composé **38** n'a absolument pas évolué en présence du sel **146**, qui ne semble donc pas suffisamment nucléophile pour réagir avec notre substrat. En revanche, le composé acétylé **39** a très vite réagi avec le sel **146** pour conduire au produit **142**, comme on pouvait le craindre vu nos résultats précédents avec TfOCF₃. La présence ou non de triflate d'argent dans le milieu réactionnel conduit au même résultat, alors qu'il permet au groupe de Sanford d'observer de meilleurs rendements dans leurs réactions de trifluorométhoxylation.

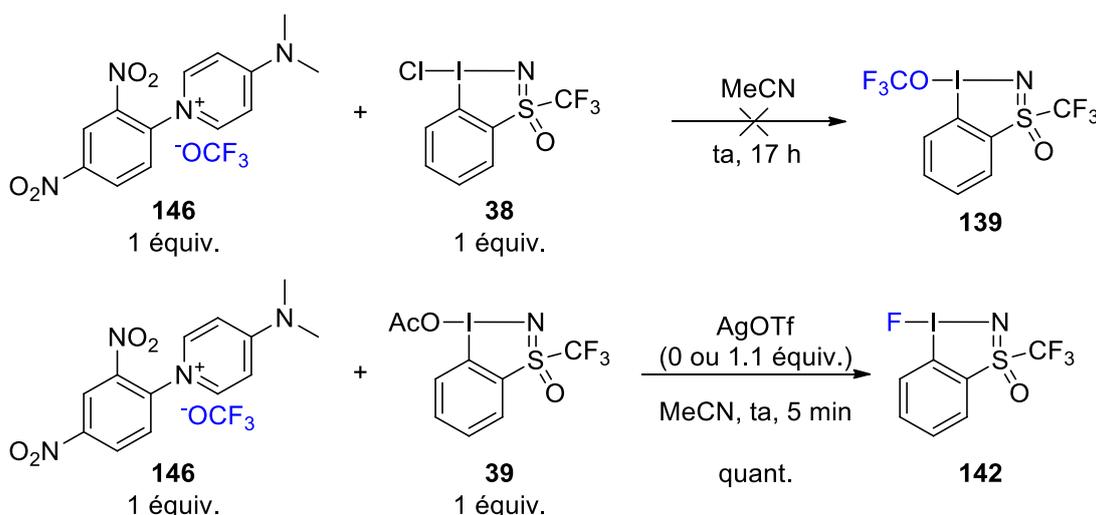


Schéma 125 : Essais de trifluorométhoxylation de **38** et **39** avec le sel **146**

Puisque le produit **142** semble se former inévitablement lorsque qu'une source de trifluorométhoxylation nucléophile est employée avec le dérivé **39**, nous sommes partis directement du composé **142**. Ainsi, ce dernier a été mis en présence d'un excès de pyridinium **146** directement dans un solvant deutéré pour faciliter le suivi RMN (Schéma 126). Après 1h, aucune évolution n'a été constatée, pas plus qu'après 20h. Le sel **146** et le composé hypervalent **142** sont présents dans le milieu réactionnel, sans aucune autre espèce formée. Donc une fois le produit **142** formé, il semble qu'il ne soit pas possible d'effectuer un nouvel échange de ligand dans le but d'introduire le groupement OCF₃. Il faut donc *a priori* éviter la formation du produit **142** et introduire directement le groupement OCF₃ sur la forme hypervalente à partir des composés **38** ou **39**.

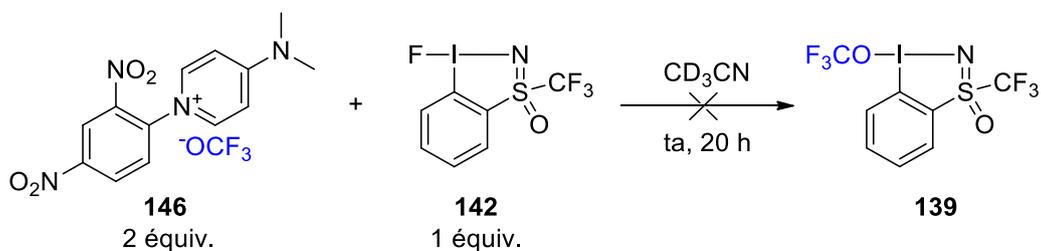


Schéma 126 : Essai de trifluorométhoxylation du composé **142**

Ces premiers résultats montrent donc une limite persistante à laquelle nous n'avons pas encore trouvé de solution, avec la formation de composés monofluorés tels que **142** ou **143** plutôt que des composés hypervalents comprenant un groupe OCF_3 . Des études sont encore au cours au laboratoire dans le but d'obtenir les produits trifluorométhoxylés désirés, le contrôle de l'équilibre de formation de fluorophosgène à partir de l'anion CF_3O^- étant la clé.

3.3 Conclusions et perspectives

En conclusion de ce chapitre, de nombreux essais de variation du composé HYPISUL ont été effectués et huit nouvelles structures perfluorées hypervalentes ont été synthétisées (Figure 42). Deux nouveaux composés non hypervalents **106** et **134** ont aussi été isolés, les potentiels ligands pouvant se lier à l'atome d'iode ne permettant pas la formation d'une forme hypervalente dans ces cas.

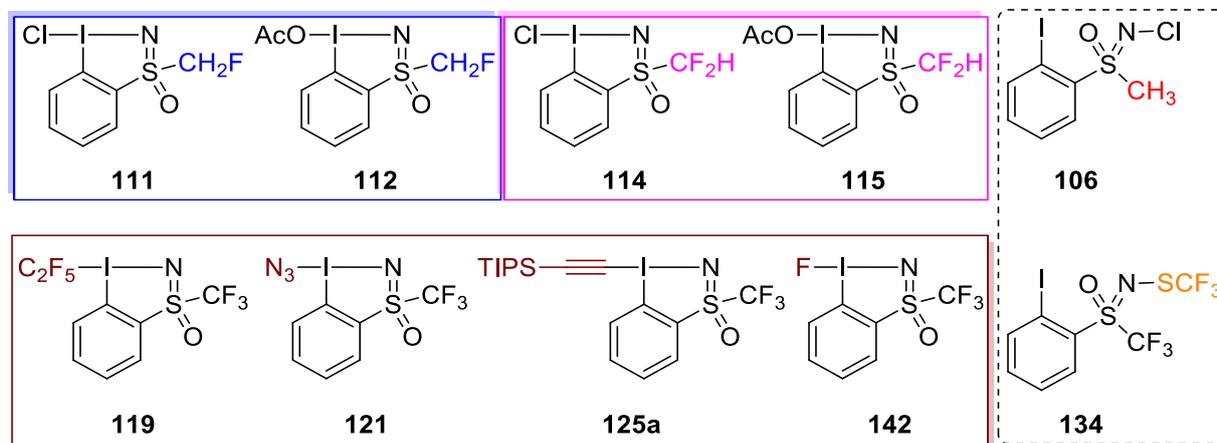


Figure 42 : Bilan des analogues du composé HYPISUL synthétisés au laboratoire.

Concernant la modulation sur le motif sulfoximine, la transposition des méthodologies élaborées au début de ma thèse pour la synthèse du produit HYPISUL (sous-partie 2.1.2) a permis l'obtention de quatre composés hypervalents mono- ou difluorométhylés. Malheureusement, le dernier échange de ligand dans le but de greffer un groupe CF₃ sur l'atome d'iode hypervalent n'a pas fonctionné. Ceci montre la nécessité d'avoir un groupement trifluorométhyle sur le motif sulfoximine pour obtenir un réactif de trifluorométhylation tel que le composé HYPISUL. Cette observation nous a alors permis d'établir un classement des motifs sulfoximines perfluorés selon la force de l'effet *trans* de ces motifs lorsqu'ils jouent le rôle de ligand. Il semble ainsi que plus le nombre d'atomes de fluor sur le motif sulfoximine augmente, plus celui-ci possède un effet *trans* faible. L'obtention de cristaux des molécules chlorées **111** et **114** constitue une perspective qui pourrait nous confirmer ce classement en comparant les longueurs de liaisons I-N et I-Cl dans chaque cas.

Dans le but d'obtenir des réactifs pouvant transférer d'autres motifs qu'un groupement CF₃, nous avons ensuite réussi à synthétiser quatre nouveaux composés lors de la variation sur l'atome d'iode hypervalent. Les transferts des groupes pentafluoroéthyle, azoture ou alcynyle ont alors été mis en évidence, tandis que le composé monofluoré n'a pas été étudié dans cette optique. Il s'agit de l'un des sous-produits obtenus lors de nos essais de variation, les autres étant généralement des composés acycliques (tel que le composé **134**). Un autre produit **119bis** (analogue du composé pentafluoré **119**) que nous n'avons pas mentionné dans ce chapitre a été isolé à l'ETH de Zurich par le groupe du professeur Togni (Schéma 127). Celui-ci a été synthétisé à partir du substrat chloré **38** *via* l'intermédiaire fluoré **142** grâce au dérivé triméthylsilyle adéquat. Ceci montre, s'il en était encore besoin, que la modulation du réactif HYPISUL est potentiellement « infinie » et pourrait ouvrir la voie vers de nombreux agents de transfert.

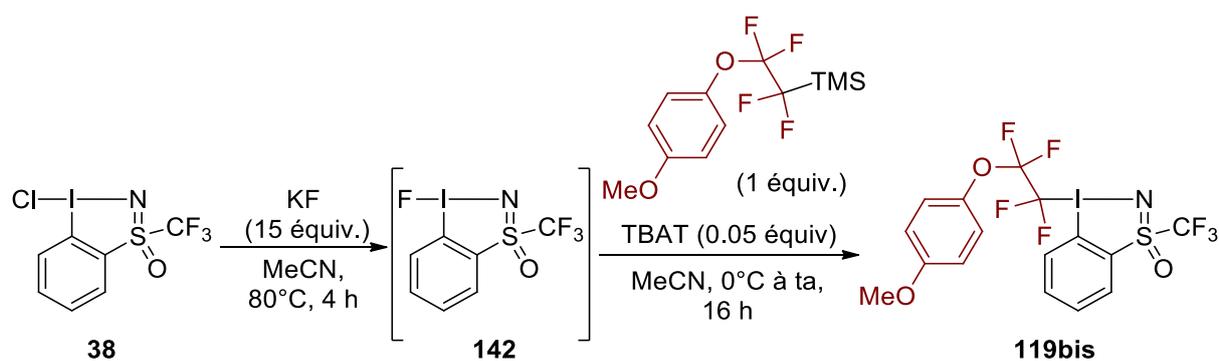


Schéma 127 : Synthèse du produit **119'** à partir du composé chloré **38**

La perspective principale que nous pourrions envisager est l'obtention d'un composé trifluorométhoxylé hypervalent **139** (Figure 43). Des résultats préliminaires viennent d'être présentés, le composé **142** ayant toujours été obtenu lors de nos premiers essais. Néanmoins, d'autres agents de trifluorométhoxylation (en particulier ceux présentés dans le chapitre 2 lors de l'introduction sur les réactifs existants) pour l'incorporation du groupement OCF₃ sur la structure hypervalente peuvent être envisagés. De plus, les observations faites pour la formation d'une liaison I-SCF₃ hypervalente (composé **137**) pourraient nous amener à reconsidérer l'édifice moléculaire. La stabilité de ce dernier est conditionnée par le ligand incorporé dans le cycle à 5 membres, une sulfoximine n'étant peut-être pas le motif le plus adapté. La structure **137bis** pourrait ainsi devenir une cible à privilégier, particulièrement si nos essais de synthèse du composé **139** continuent de conduire au produit **142**. Deux pistes sont donc en cours d'étude pour obtenir des structures hypervalentes trifluorométhoxylées.

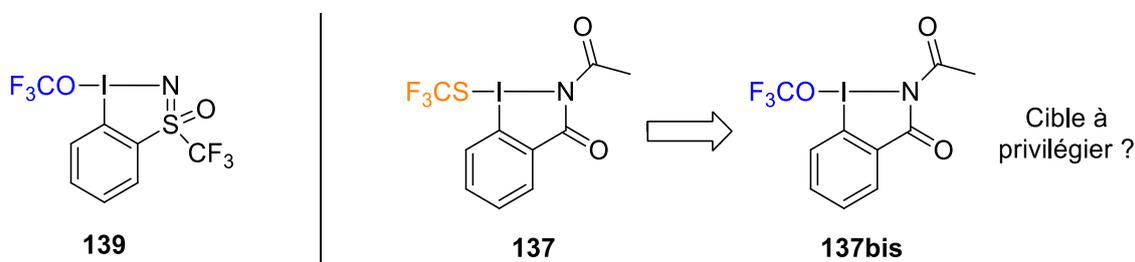
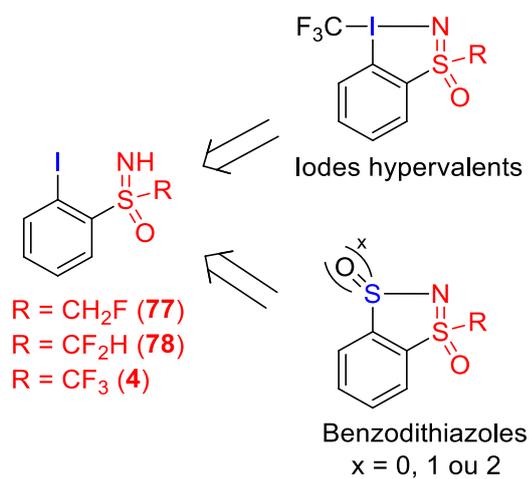


Figure 43 : Composés trifluorométhoxylés **139** et **137bis** cibles

Le dernier chapitre de cette thèse va traiter d'une autre famille de composés, les 1,2-benzodithiazoles, qui possèdent eux aussi un squelette avec un cycle aromatique et un cycle à 5 chaînons fusionnés. Il n'est en revanche plus question d'atome d'iode hypervalent, les sulfoximines *ortho*-iodées **77**, **78** et **79** ayant simplement été les précurseurs communs à la synthèse des entités que nous venons de voir et de celles que nous allons décrire maintenant (Schéma 128). Ces nouveaux composés sont donc eux aussi variés (R = CH₂F, CF₂H, CF₃) et l'autre point commun principal avec les composés iodés hypervalents est leur possible utilisation comme agents de perfluoroalkylation.



Chapitres 2 et 3

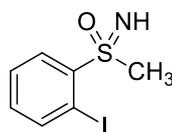
Chapitre 4

Schéma 128 : Composés iodés hypervalents, 1,2-benzodithiazoles et les sulfoximine *ortho*-iodée **4**, **77** et **78**, leurs précurseurs communs

3.3 Partie expérimentale

3.3.1 Sulfoximines *ortho*-iodées non fluorées et perfluorées

1-iodo-2-(*S*-méthylsulfonyl)benzène **76**



C₇H₈INOS
M = 281,11

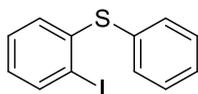
Dans un ballon sont introduits du 2-iodothioanisole **87** (2.0 g, 8.0 mmol, 1 équiv.) et du méthanol (40 mL, 0.2 M). Du PIDA (5.4 g, 16.8 mmol, 2.1 équiv.) et du carbamate d'ammonium (1.0 g, 12.0 mmol, 1.5 équiv.) sont ensuite ajoutés. Le ballon est alors bien fermé pour maintenir une atmosphère contenant de l'ammoniac le plus possible, et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 minutes. Après concentration, le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant pentane/EtOAc (1/1 jusqu'à 100% EtOAc) et le produit désiré **76** obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 62% (1.4 g, 5.0 mmol).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.23 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H), 8.06 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.24 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 145.2, 143.0, 133.8, 130.4, 128.9, 93.2 (C-I), 42.3 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour C₇H₉INOS⁺ [M+H]⁺ : 281.9444, trouvée : 281.9446.

(2-iodophényl)(phényl)sulfane **86**

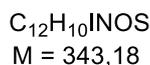
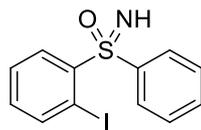


C₁₂H₉IS
M = 312,17

Dans un ballon sont introduits le 1,2-diiodobenzène **88** (500 µL, 3.8 mmol, 1.0 équiv), le thiophénol **89** (580 µL, 5.7 mmol, 1.5 équiv.), du Cs₂CO₃ (2.5 g, 7.6 mmol, 2.0 équiv.), du CuI (145 mg, 0.76 mmol, 0.2 équiv.) et de la 1,10-phenanthroline (137 mg, 0.76 mmol, 0.2 équiv.) dans du DMSO (20 mL, 0.2 M). Le milieu réactionnel est agité pendant 20h à 100°C puis refroidi à température ambiante, dilué avec de l'eau et la phase organique extraite avec de l'acétate d'éthyle puis séché sur MgSO₄ et concentrée. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant le pentane et le produit désiré **86** obtenu sous forme d'un solide avec un rendement de 55% (660 mg, 2.1 mmol). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹⁷¹

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) : δ (ppm) = 7.83 (d, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 1H), 7.44–7.34 (m, 5H), 7.19 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H).

1-iodo-2-(phénylsulfonimidoyl)benzène **79**



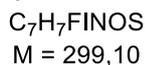
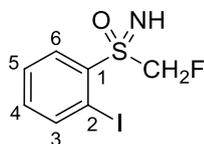
Dans un ballon sont introduits du (2-iodophényl)(phényl)sulfane **86** (650 mg, 2.1 mmol, 1 équiv.) et du méthanol (2 mL, 1 M). Du PIDA (1.7 g, 5.2 mmol 2.5 équiv.) et du carbamate d'ammonium (330 mg, 4.2 mmol, 2 équiv.) sont ensuite ajoutés. Le ballon est alors bien fermé pour maintenir une atmosphère contenant de l'ammoniac le plus possible, et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3h. Après concentration, le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant pentane/EtOAc (1/1) et le produit désiré **77** obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 70% (500 mg, 1.5 mmol).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 8.46 (d, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, 2H), 7.62 (t, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, 2H), 7.54 (t, $^3J_{HH} = 8.1$ Hz, 2H), 7.24 (t, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, 1H), 3.25 – 2.20 (bs, 1H, NH).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 145.8, 144.2, 141.7, 134.6, 133.7, 131.6, 130.2, 129.9, 129.7, 129.6, 128.6, 93.9 (C-I).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour $C_{12}H_{11}INOS^+$ $[M+H]^+$: 343.9601, trouvée : 343.9594.

1-(S-(fluorométhyl)sulfonimidoyl)-2-iodobenzène **77**



Dans un ballon sont introduits du 2-iodothioanisole **87** (4.0 g, 16 mmol, 1 équiv.) et du trichlorure d'antimoine (720 mg, 3.2 mmol, 0.2 équiv.) dans du CH_2Cl_2 distillé (40 mL, 0.5 M). Du DAST (8.5 mL, 64 mmol, 4 équiv.) est ensuite ajouté et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 jours. Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec de l'eau et la phase organique extraite avec du CH_2Cl_2 (trois fois). Le brut obtenu contenant le sulfure **84** est ensuite dilué dans le méthanol (32 mL, 0.5 M), et du PIDA (11.0 g, 34 mmol 2.1 équiv.) et du carbamate d'ammonium (1.9 g, 24 mmol, 1.5 équiv.) sont ajoutés. Le ballon est alors bien fermé pour maintenir une atmosphère contenant de l'ammoniac le plus possible, et le milieu réactionnel est agité à température ambiante. Trois à quatre additions de PIDA et de carbamate d'ammonium sont nécessaires pour obtenir une conversion supérieure à 90%. Le milieu réactionnel est ensuite concentré, dilué dans MeCN (32 mL, 0.5 M), placé en présence de HCl 6M (16 mL, 96 mmol, 6 équiv.) et agité à température ambiante pendant 17h. La phase organique est ensuite extraite avec CH_2Cl_2 (trois fois), lavée avec du $NaHCO_3$ saturé, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant pentane/EtOAc (3/1 jusqu'à 6/4) et le produit désiré **77** obtenu sous forme d'une huile orange avec un rendement de 50% (2.4 g, 8 mmol).

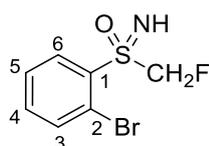
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.35 (d, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 1H, H₃), 8.15 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H₆), 7.58 (t, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H₅), 7.28 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H, H₄), 5.61 et 5.30 (partie AB d'un système ABX, J_{AB} = 47 Hz, J_{AX} = J_{BX} = 10 Hz, CH₂F, 2H), 2.81 (bs, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 143.5, 140.3 (C₁), 134.8, 133.3, 129.2, 93.3 (C₂), 90.1 (d, J_{C-F} = 222 Hz, CH₂F).

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -206.9 (t, ²J_{FF} = 47 Hz, CH₂F).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour C₇H₈FINOS⁺ [M+H]⁺ : 299.9355, trouvée : 299.9361.

1-bromo-2-(S-(fluorométhyl)sulfonimidoyl)benzène **98**



C₇H₇BrFNOS
M = 252,10

Dans un ballon sont introduits du 2-bromothioanisole **96** (5.0 g, 25 mmol, 1 équiv.) et du trichlorure d'antimoine (1.1 g, 4.9 mmol, 0.2 équiv.) dans du CH₂Cl₂ distillé (50 mL, 0.5 M). Du DAST (13 mL, 98 mmol, 4 équiv.) est ensuite ajouté et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 jours. Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec de l'eau et la phase organique extraite avec du CH₂Cl₂ (trois fois). Le brut obtenu contenant le sulfure **97** est ensuite dilué dans le méthanol (50 mL, 0.5 M), et du PIDA (17 g, 52 mmol 2.1 équiv.) et du carbamate d'ammonium (3.0 g, 38 mmol, 1.5 équiv.) sont ajoutés. Le ballon est alors bien fermé pour maintenir une atmosphère contenant de l'ammoniac le plus possible, et le milieu réactionnel est agité à température ambiante. Trois à quatre additions de PIDA et de carbamate d'ammonium sont nécessaires pour obtenir une conversion supérieure à 90%. Le milieu réactionnel est ensuite concentré, dilué dans MeCN (50 mL, 0.5 M), placé en présence de HCl 6M (25 mL, 150 mmol, 6 équiv.) et agité à température ambiante pendant 17h. La phase organique est ensuite extraite avec CH₂Cl₂ (trois fois), lavée avec du NaHCO₃ saturé, séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant pentane/EtOAc (3/1 jusqu'à 6/4) et le produit désiré **98** obtenu sous forme d'une huile orange avec un rendement de 52% (3.2 g, 13 mmol).

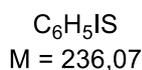
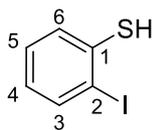
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.28 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (d, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H), 7.60 – 7.41 (m, 2H), 5.62 et 5.32 (partie AB du système ABX, J_{AB} = 9.8 Hz, J_{AX} = J_{BX} = 47 Hz, 2H, CH₂F), 3.29 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 137.4 (C₁), 136.0, 135.1, 133.6, 128.4, 121.0 (C₂), 90.7 (d, J_{C-F} = 222 Hz, CFH₂).

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -206.7 (td, ²J_{FF} = 48 Hz, ⁴J_{FF} = 5.6 Hz, 1F, CH₂F).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour C₇H₈BrFNOS⁺ [M+H]⁺ : 251.9489 ; trouvée : 251.9486.

2-iodobenzènethiol **99**



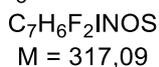
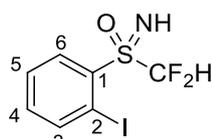
Une solution d'iodoaniline **102** (2.19 g, 10 mmol, 1 équiv.) dans du HCl à 37% (1.7 mL, 20 mmol, 2 équiv. de HCl) contenant 2 grammes de glace est préparée et placée à 0°C. Une solution de NaNO₂ (0.69 g, 10 mmol, 1 équiv.) dans l'eau (2 mL, 5 M) est ajoutée au goutte à goutte dans la première solution, et le milieu réactionnel doit rester entre 0 et 5°C du fait de l'instabilité du sel de diazonium formé. Une attention particulière doit être portée à partir de ce point pour éviter tout emballement du milieu réactionnel. Une solution d'éthyle xanthate de potassium (1.92 g, 12 mmol, 1.2 équiv.) dans un mélange eau/EtOH (2.5 mL/1.5 mL, 3 M) est ensuite préparée et la première solution contenant le sel intermédiaire *o*-iodobenzènediazonium est ajoutée goutte à goutte dans la solution d'éthyle xanthate de potassium, entre 0 et 5°C. Le milieu réactionnel est agité une heure entre 0 et 5°C, puis est laissé revenir à température ambiante lentement, sur une période d'environ 2 heures, toujours sous agitation. La solution obtenue est extraite avec Et₂O, la phase organique est ensuite séchée avec MgSO₄ et concentrée sous vide. Le brut obtenu est ensuite solubilisé dans l'éthanol (20 mL, 0.5 M) et KOH (3.0 g, 53 mmol, 5.3 équiv.) est ajouté. La suspension résultante est agitée une nuit à reflux (78°C), avant d'être neutralisée avec du HCl à 10%. La phase organique est ensuite extraite avec Et₂O, séchée avec MgSO₄ et concentrée sous vide. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant pentane/Et₂O (99/1) et le produit désiré **99** obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 51% (1.2 g, 5.1 mmol).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 7.78 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H₃), 7.39 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H₆), 7.21 (t, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 1H, H₄), 6.81 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H, H₅), 4.15 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 139.7, 138.3 (C₁), 128.9, 128.6, 126.7, 98.3 (C₂).

Remarque : Une potentielle instabilité du produit, d'après des échanges avec le groupe du Pr. Alper, font que nous avons rapidement engagé le 2-iodothiophénol dans le protocole qui suit. Nous n'avons cependant jamais essayé de le conserver plusieurs semaines (sur zinc au réfrigérateur comme indiqué par Alper) pour appuyer cette hypothèse, et nous avons même parfois opté pour une synthèse du produit **78** qui suit sans purification préalable du 2-iodothiophénol. Le brut réactionnel était en effet relativement propre après l'hydrolyse basique, et le thiol désiré majoritaire.

1-(S-(difluorométhyl)sulfonimidoyl)-2-iodobenzène **78**



Du K₂CO₃ (1.8 g, 12.8 mmol, 1.5 équiv.) et du sodium chlorodifluoroacétate de sodium (2.6 g, 17 mmol, 2 équiv.) sont préalablement séchés sous vide pendant 10 minutes dans un ballon. Sont ensuite ajoutés le DMF (17 mL, 0.5 M) et le 2-iodothiophénol **99** (2 g, 8.5 mmol, 1 équiv.), puis le mélange

réactionnel est successivement agité à 95°C pendant 20 minutes et à température ambiante pendant 1 heure. Du pentane et de l'eau sont ensuite ajoutés à la solution obtenue, les phases séparées et la phase organique lavée avec de l'eau (trois fois), séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le brut obtenu contenant le sulfure **85** est ensuite dilué dans le méthanol (17 mL, 0.5 M), et du PIDA (5.8 g, 18 mmol 2.1 équiv.) et du carbamate d'ammonium (1.0 g, 12.8 mmol, 1.5 équiv.) sont ajoutés. Le ballon est alors bien fermé pour maintenir une atmosphère contenant de l'ammoniac le plus possible, et le milieu réactionnel est agité à température ambiante. Trois à quatre additions de PIDA et de carbamate d'ammonium sont nécessaires pour obtenir une conversion supérieure à 90%. Le milieu réactionnel est ensuite concentré, dilué dans MeCN (17 mL, 0.5 M), placé en présence de HCl 6M (8.5 mL, 51 mmol, 6 équiv.) et agité à température ambiante pendant 17h. La phase organique est ensuite extraite avec CH₂Cl₂ (trois fois), lavée avec du NaHCO₃ saturé, séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant pentane/EtOAc (1/1 jusqu'à 1/2) et le produit désiré **78** obtenu sous forme d'un solide orange-marron avec un rendement de 34% (920 mg, 2.9 mmol).

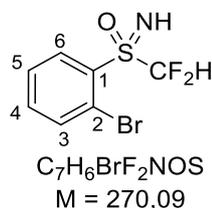
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.41 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1H, H₃), 8.18 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H₆), 7.60 (t, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H₅), 7.32 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H, H₄), 6.67 (t, ²J_{HF} = 55.1 Hz, 1H, CF₂H), 3.48 (bs, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 143.8, 137.3 (C₁), 135.4, 134.2, 129.2, 114.2 (t, J_{C-F} = 288 Hz, CF₂H), 93.8 (C₂).

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -120.05 et -121.78 (partie AB du système ABX, J_{AB} = 262 Hz, J_{AX} = J_{BX} = 55 Hz, 2F, CF₂H).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour C₇H₇F₂INOS⁺ [M+H]⁺ : 317.9261, trouvée : 317.9258.

1-bromo-2-(S-(difluorométhyl)sulfonimidoyl)benzène **104**



Du K₂CO₃ (11.0 g, 79.4 mmol, 1.5 équiv.) et du sodium chlorodifluoroacétate de sodium (16.2 g, 106 mmol, 2 équiv.) sont préalablement séchés sous vide pendant 10 minutes dans un ballon. Sont ensuite ajoutés le DMF (100 mL, 0.5 M) et le 2-bromothiophénol **92** (10 g, 52.9 mmol, 1 équiv.), puis le mélange réactionnel est successivement agité à 95°C pendant 20 minutes et à température ambiante pendant 1 heure. Du pentane et de l'eau sont ensuite ajoutés à la solution obtenue, les phases séparées et la phase organique lavée avec de l'eau (trois fois), séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le brut obtenu contenant le sulfure **103** est ensuite dilué dans le méthanol (100 mL, 0.5 M), et du PIDA (35.8 g, 111 mmol 2.1 équiv.) et du carbamate d'ammonium (6.2 g, 79.4 mmol, 1.5 équiv.) sont ajoutés. Le ballon est alors bien fermé pour maintenir une atmosphère contenant de l'ammoniac le plus possible, et le milieu réactionnel est agité à température ambiante. Trois à quatre additions de PIDA et de carbamate d'ammonium sont nécessaires pour obtenir une conversion supérieure à 90%. Le milieu réactionnel est ensuite concentré, dilué dans MeCN (100 mL, 0.5 M), placé en présence de HCl 6M (53 mL, 317 mmol, 6 équiv.) et agité à température ambiante pendant 17h. La phase organique est ensuite extraite avec CH₂Cl₂ (trois fois), lavée avec du NaHCO₃ saturé, séchée sur MgSO₄ et

concentrée sous vide. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant pentane/EtOAc (1/1 jusqu'à 1/2) et le produit désiré **104** obtenu sous forme d'un solide orange-marron avec un rendement de 49% (7.1 g, 26.2 mmol).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.38 (d, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 1H, H₃), 7.80 (d, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 1H, H₆), 7.61 – 7.47 (m, 2H, H_{4,5}), 6.69 (t, ²J_{HF} = 55.4 Hz, 1H, CF₂H), 3.60 (s, 1H).

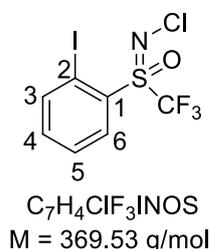
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 136.1, 135.7, 134.6 (C₁), 134.3, 128.4, 121.8 (C₂), 114.7 (d, J_{C-F} = 287 Hz, RCF₂H).

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -119.9 et -122.6 (partie AB du système ABX, J_{AB} = 263 Hz, J_{AX} = J_{BX} = 55 Hz, 2F).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour C₇H₇BrF₂NOS⁺ [M+H]⁺ : 269.9394 ; trouvée : 269.9391.

3.3.2 Composés non hypervalents chlorés

1-iodo-2-(N-(chloro)-S-(trifluorométhyl)sulfonimidoyl)benzène **38'**



Dans un tube séché est introduit la sulfoximine **4** (20 mg, 0.06 mmol, 1 équiv.). Le tube est ensuite fermé, puis du CD₃CN (0.6 mL, 0.1 M) et du α,α,α -trifluorotoluène (7 μ L, 0.06 mmol, 1 équiv.) sont ajoutés et la suspension est refroidie à -20°C. Du TCICA (5.6 mg, 0.02 mmol, 0.4 équiv.) est introduit dans un tube RMN séché à l'étuve, refroidi à -20°C, et la solution de **4** est ensuite ajoutée dans le tube RMN qui est ensuite bouché définitivement. La suspension est agitée vigoureusement à la main (environ 30 secondes) jusqu'à dissolution complète des solides. Le tube est ensuite conservé à -20°C jusqu'à enregistrement des données spectroscopiques effectuées à basse température (également à -20°C et environ 15 minutes en tout). Les données suivantes sont ainsi obtenues à partir d'un mélange 99/1 de **38'** et **38** à -20°C.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) : δ (ppm) = 8.36 (dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H₃), 8.27 (dd, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1H, H₆), 7.76 (ddd, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 1H, H₄), 7.54 (td, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1H, H₅).

RMN ¹³C (101 MHz, CD₃CN) : δ (ppm) = 145.7 (C_{Ar}), 138.2 (C_{Ar}), 134.6 (C_{Ar}), 130.9 (C₁), 130.5 (C_{Ar}), 121.5 (q, J_{C-F} = 339 Hz, CF₃), 95.0 (C₂).

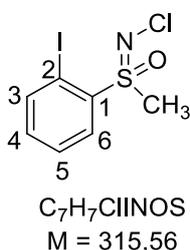
RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃CN) : δ (ppm) = -64.8 (s, CF₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z : calculée pour C₇H₅ClF₃INOS⁺ [M+H]⁺ : 369.8772 ; trouvée : 369.8786.

Suivi RMN de la tautomérisation du produit **38'** vers le produit **38** pour déterminer le profil de la réaction (Figure 39)

Dans un tube séché est introduit la sulfoximine **4** (41 mg, 0.12 mmol, 1 équiv.). Le tube est ensuite fermé, puis du CD₃CN (0.6 mL, 0.2 M) et du α,α,α-trifluorotoluène (15 μL, 0.12 mmol, 1 équiv.) sont ajoutés et la suspension est refroidie à -20°C. Du TCICA (11 mg, 0.05 mmol, 0.4 équiv.) est introduit dans un tube RMN séché à l'étuve, refroidi à -20°C, et la solution de **4** est ensuite ajoutée dans le tube RMN qui est ensuite bouché définitivement. La suspension est agitée vigoureusement à la main (environ 30 secondes) jusqu'à dissolution complète des solides. Le tube est ensuite conservé à -20°C (environ 5 minutes) jusqu'à enregistrement des données spectroscopiques effectuées à 23°C. La réaction de tautomérisation est alors suivie par RMN ¹⁹F après un délai de 295 secondes après insertion du tube dans l'appareil, pour passer de -20°C à 23°C. Temps de relaxation pour l'acquisition : T₁ = 20 secondes ; 16 scans par spectre.

1-iodo-2-(N-(chloro)-S-(triméthyl)sulfonimidoyl)benzène **106**



Dans un ballon sont introduits du TCICA (364 mg, 1.56 mmol, 0.34 équiv.), la sulfoximine **76** (1.30 g, 4.6 mmol, 1 équiv.), puis de l'acétonitrile fraîchement distillé (35 mL, 0.1 M). Le milieu réactionnel est agité à 75°C pendant 30 minutes, puis filtré sur Célite® rincée plusieurs fois avec de l'acétonitrile. Le filtrat est alors concentré et le résidu blanc obtenu lave avec un mélange Pentane/Et₂O (3/1) pour obtenir le produit désiré **106** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 79% (1.15 mg, 3.6 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) : δ (ppm) = 8.30 (dd, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, 1H, H₃), 8.18 (d, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H, H₆), 7.62 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H, H₄), 7.31 (td, ³J_{HH} = 7.5, 1.4 Hz, 1H, H₅), 3.46 (s, 3H, CH₃).

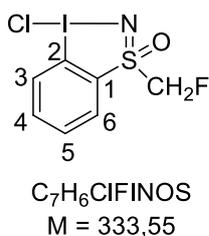
RMN ¹³C (101 MHz, CD₃CN) : δ (ppm) = 143.6 (C_{Ar}), 138.5 (C₁), 135.0 (C_{Ar}), 133.6 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 93.5 (C₂), 39.6 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z : calculée pour C₇H₈INOS⁺ [M+H-Cl]⁺ : 281.9444 ; trouvée : 281.9460.

3.3.3 Nouveaux composés iodés hypervalents

3.3.3.1 Modulation sur le motif sulfoximine

3-chloro-1-(monofluorométhyl)benziodo[d]isothiazole 1-oxide **111**



Dans un ballon sont introduits du TCICA (100 mg, 0.43 mmol, 0.34 équiv.), la sulfoximine **77** (380 mg, 1.27 mmol, 1 équiv.), puis de l'acétonitrile fraîchement distillé (6 mL, 0.2 M). Le milieu réactionnel est

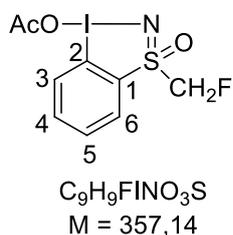
agité à température ambiante pendant 30 minutes, puis filtré sur Célite® rincée plusieurs fois avec de l'acétonitrile. Le filtrat est alors concentré et le résidu blanc obtenu lave avec un mélange Pentane/Et₂O (3/1) pour obtenir le produit désiré **111** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 71% (300 mg, 0.90 mmol).

RMN ¹H (300 MHz, Acétone-d₆) : δ (ppm) = 8.69 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H₃), 8.19 – 8.10 (m, 3H, H_{4,5,6}), 5.99 et 5.50 (partie AB d'un système, J_{AB} = 48 Hz, J_{AX} = J_{BX} = 10 Hz, 2H, CH₂F).

RMN ¹³C (75 MHz, Acétone-d₆) : δ (ppm) = 136.9, 136.5, 133.3, 131.3 (C₆), 130.9, 117.4 (C₂), 94,0 (d, J_{C-F} = 220 Hz, CH₂F).

RMN ¹⁹F (188 MHz, Acétone-d₆) : δ (ppm) = - 201.2 (t, J_{FH} = 46 Hz, CH₂F).

3-1-oxido-1-(monofluorométhyl)benziido[d]isothiazol-3-yl acétate **112**



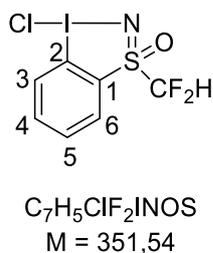
Dans un ballon sont introduits la sulfoximine **77** (598 mg, 2 mmol, 1 équiv.) et de l'acide acétique glacial (60 mL, 0.3 M). A cette suspension est ajouté NaBO₃.4H₂O (10 g, 60 mmol, 30 équiv.), puis le milieu réactionnel est agité une nuit à 45°C avant d'être concentré sous vide. Le résidu obtenu est dilué dans du dichlorométhane et de l'eau, les phases sont séparées et la phase organique extraite avec du CH₂Cl₂ (3 fois), puis séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le résidu blanc obtenu a été lavé avec un mélange Pentane/Et₂O (3/1) pour obtenir le produit désiré **112** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 73% (520 mg, 1.46 mmol).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.40 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H₃), 8.03 – 7.81 (m, 3H), 5.33 et 5.14 (partie AB d'un système, J_{AB} = 48 Hz, J_{AX} = J_{BX} = 10 Hz, 2H, CH₂F), 2.12 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 178.1 (C=O), 135.4, 134.3 (C₁), 132.5, 131.6, 129.7, 119.6 (C₂), 93.6 (d, J_{C-F} = 220 Hz, CH₂F), 22.0 (CH₃).

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -200.3 (t, J_{FH} = 48 Hz, CH₂F).

3-chloro-1-(difluorométhyl)benziido[d]isothiazole 1-oxide **114**



Dans un ballon sont introduits du TCICA (68 mg, 0.29 mmol, 0.34 équiv.), la sulfoximine **78** (270 mg, 0.85 mmol, 1 équiv.), puis de l'acétonitrile fraîchement distillé (4 mL, 0.2 M). Le milieu réactionnel est

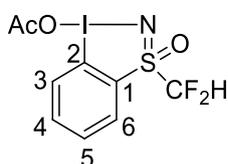
agité à température ambiante pendant 30 minutes, puis filtré sur Célite® rincée plusieurs fois avec de l'acétonitrile. Le filtrat est alors concentré et le résidu blanc obtenu lavé avec un mélange Pentane/Et₂O (3/1) pour obtenir le produit désiré **114** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 99% (300 mg, 0.85 mmol).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.72 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H₃), 8.08-8.00 (m, 3H, H_{4,5,6}), 6.29 (t, ²J_{HF} = 53 Hz, 1H, CF₂H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 136.8, 132.3, 131.9 (d, J = 3.0 Hz, C₆), 130.7, 130.7 (C₁), 118.5 (dd, J_{C-F} = 295 Hz, J_{CF} = 286 Hz, CF₂H), 118.5 (C₂).

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -115.0 et -119.3 (partie AB d'un système, J_{AB} = 252 Hz, J_{A X} = J_{B X} = 53 Hz, 2F).

3-1-oxido-1-(difluorométhyl)benziodo[d]isothiazol-3-yl acétate **115**



C₉H₈F₂INO₃S
M = 375,13

Dans un ballon est introduit du KOAc (35 mg, 0.36 mmol, 2 équiv.) séché sous vide à 100°C pendant 5 minutes. **114** est ensuite ajouté (62 mg, 0.18 mmol, 1 équiv.) et l'ensemble est séché sous vide et mis sous atmosphère d'argon. De l'acétonitrile distillé (2 mL, 0.1 M) est enfin ajouté et le milieu réactionnel dégazé, puis agité à température ambiante pendant 30 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur Célite® rincée plusieurs fois avec de l'acétonitrile. Le filtrat est alors concentré et le résidu blanc obtenu lavé avec un mélange Pentane/Et₂O (3/1) pour obtenir le produit désiré **115** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 67% (45 mg, 0.12 mmol).

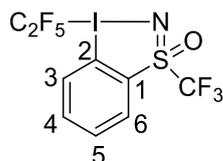
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.45 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 1H, H₃), 7.96 (t, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 2H, H_{4,6}), 7.86 (t, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 1H, H₅), 6.54 (t, ²J_{HF} = 53.8 Hz, 1H, CF₂H), 2.13 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 178.0 (C=O), 136.2, 132.8, 131.8 (d, ⁴J_{CF} = 3.3 Hz, C₆), 131.5 (C₁), 131.4, 121.0 (C₂), 118.7 (dd, J_{CF} = 295 Hz, J_{CF} = 284 Hz, CF₂H). 21.9 (CH₃).

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -115.8 et -119.6 (partie AB d'un système, J_{AB} = 251 Hz, J_{A X} = J_{B X} = 54 Hz, 2F).

3.3.2.2 Modulation sur l'iode hypervalent et réactions de transfert

3-pentafluoroéthyl-1-(trifluorométhyl)benziodo[d]isothiazole 1-oxide **119**



C₉H₄F₈INOS
M = 453,09

Dans un ballon est introduit le composé hypervalent acétylé **39** (1.0 g, 2.5 mmol, 1 équiv.) dans l'acétonitrile (50 mL, 0.05 M), puis le TMSC_2F_5 (1.3 mL, 7.6 mmol, 3 équiv.) est ajouté en une fois. Le milieu réactionnel est ensuite agité une nuit à température ambiante, puis 2 heures à 70°C. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous vide et le brut obtenu est recouvert d'un mélange pentane/ Et_2O (6 mL/ 2 mL) pendant 1 heure pour faire précipiter un solide. Le solide récupéré après filtration est lavé avec un mélange pentane/ Et_2O (3/1) et le produit désiré **119** obtenu sous forme d'un solide marron avec un rendement de 32% (370 mg, 0.82 mmol).

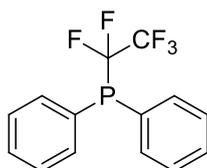
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 8.24 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, 1H, H_3), 8.04 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 1H, H_6), 7.97-7.94 (m, 2H, $\text{H}_{4,5}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 136.3, 132.8, 132.5, 131.3 (C_1), 130.2 (q, $^4J_{\text{CF}} = 5.4$ Hz, C_6), 122.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 336$ Hz, RSCF_3), 118.5 (C_2). Les pics du groupe C_2F_5 n'ont pas été attribués.

RMN ^{19}F (188 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = -77.7 (s, 3F, RSCF_3), -81.2 (s, 3F, RCF_2CF_3), -96.3 (d, $J_{\text{FF}} = 11$ Hz, 2F, RCF_2CF_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z : calculée pour $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_8\text{INOS}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 453.9003 ; trouvée : 453.9006.

(perfluoroéthyl)diphénylphosphine **120**



$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{P}$
304,20

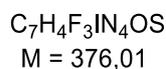
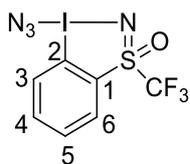
Dans un ballon sont introduits le composé hypervalent **119** (91 mg, 0.2 mmol, 2 équiv.) et la diphénylphosphine **44** (33 mg, 0.1 mmol, 1 équiv.) dans du dichlorométhane (0.5 mL, 0.2 M) fraîchement distillé. Le milieu réactionnel est ensuite agité 22 heures à température ambiante, puis concentré sous vide. Le rendement en produit désiré **199** est déterminé par intégration avec une référence interne (trifluorométhoxybenzène) en RMN ^{19}F .

Rendement RMN : 30%.

RMN ^{19}F (188 MHz, CD_3CN) : δ (ppm) = -81.02 (dt, $^3J_{\text{FP}} = 17$ Hz, $^3J_{\text{FF}} = 3.0$ Hz, 3F), -113.22 (dq, $^2J_{\text{FP}} = 56$, $^3J_{\text{FF}} = 3.0$ Hz, 2F). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.²⁰¹

²⁰¹ A. K. Brisdon, C. J. Herbert, *Chem. Commun.* **2009**, No. 43, 6658.

3-azido-1-(trifluorométhyl)benziodo[d]isothiazole 1-oxide



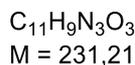
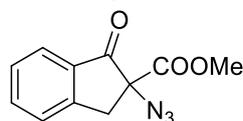
Dans un ballon est introduit le composé hypervalent acétylé **39** (200 mg, 0.54 mmol, 1 équiv.) dans l'acétonitrile (15 mL, 0.04 M), puis le TMSN_3 (215 μL , 1.6 mmol, 3 équiv.) et le TMSOTf (1 μL , 0.005 mmol, 0.01 équiv.) sont ajoutés successivement et en une fois. Le milieu réactionnel est ensuite agité 30 minutes à température ambiante, puis concentré sous vide. Le solide jaune obtenu est lavé avec un mélange pentane/ Et_2O (3/1) et le produit désiré **121** est obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 74% (150 mg, 0.40 mmol), avec une pureté proche de 99%.

RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN) : δ (ppm) = 8.41 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, 1H, H₃), 8.20 – 8.08 (m, 2H), 8.03 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3CN) : δ (ppm) = 138.3, 133.5, 132.7, 131.2, 130.6 (C₁), 124.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 334$ Hz), 120.9 (C₂).

RMN ^{19}F (188 MHz, CD_3CN) : δ (ppm) = -77.1 (s, CF₃).

méthyl 2-azido-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indène-2-carboxylate **123**

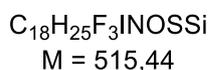
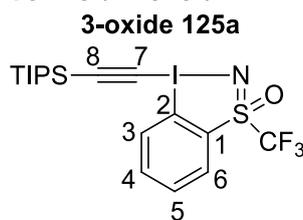


Dans un ballon sont introduits le composé hypervalent **121** (98 mg, 0.26 mmol, 1.3 équiv.) et le β -cétoester **122** (38 mg, 0.2 mmol, 1 équiv.) dans du toluène (1 mL, 0.2 M). Le milieu réactionnel est ensuite agité 17 heures à température ambiante, puis concentré sous vide. Le brut réactionnel est purifié par plaque préparative avec pour éluant le dichlorométhane. Le produit désiré **123** est obtenu avec un rendement de 20% (9 mg, 0.04 mmol).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 7.83 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, 1H), 7.62 - 7.73 (m, 1H), 7.38 – 7.53 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (d, $^2J_{\text{HH}} = 17$ Hz, 1H), 3.05 (d, $^2J_{\text{HH}} = 17$ Hz, 1H). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.²⁰²

²⁰² J. Dhineshkumar, K. R. Prabhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 447.

3-(Trifluorométhyl)-1-((triisopropylsilyl)éthynyl)-1H-1λ³,3λ⁴-benzo[d][1,3,2]iodathiazole



Un ballon contenant la iodosulfoximine **4** (1.0 g, 3.0 mmol, 1 équiv.), le *p*-TsOH (0.57 g, 3.0 mmol, 1 équiv.), le *m*CPBA (0.74 g, 3.3 mmol, 1.1 équiv.) dans un mélange DCE/TFE (5 mL, 1/1, 0.6 M) est chauffé 1 heure à 40°C. Du triisopropyl((triméthylsilyl)éthynyl)silane (1.1 g, 4.2 mmol, 1.4 équiv.) est ensuite ajouté à cette température et le milieu réactionnel est agité une nuit à 40°C. De la pyridine (0.34 mL, 4.2 mmol, 1.4 équiv.) est ensuite ajoutée et le milieu réactionnel est agité 10 minutes supplémentaires, avant d'être concentré sous vide. Le résidu obtenu est dilué dans du dichlorométhane et lavé avec une solution de NaHCO₃ saturée (3 fois), puis une solution de NaCl saturée (1 fois). La phase organique extraite est ensuite séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant DCM/MeOH (99/1) et le produit désiré **125a** obtenu sous forme d'un solide jaune pâle avec un rendement de 75% (1.2 g, 2.2 mmol).

$T_F > 125$ °C (décomposition).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.77 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 1H, H₃), 8.22 (d, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H₆), 7.95-7.84 (m, 2H, H_{4,5}), 1.15 (m, 21H, TIPS).

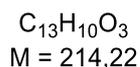
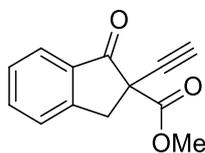
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 135.5, 132.4, 131.4, 129.9, 129.0 (C₁), 122.6 (q, J_{C-F} = 337 Hz), 120.9 (C₂), 110.8 (C₇), 76.1 (C₈), 18.7, 11.4.

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -77.8 (s).

HRMS (ESI-TOF) m/z : calculée pour C₁₈H₂₆F₃INOSSi⁺ [M+H]⁺ : 516.0496 ; trouvée : 516.0494.

Pour l'énantiomère (+)-**125a** préparé depuis (-)-**4** : [α]_D²⁰ (CH₃Cl, c = 0.5, λ = 589 nm): +12.

méthyl 2-éthynyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indène-2-carboxylate 129



Dans un tube sont introduits le composé hypervalent **125a-e** (0.13 mmol, 1.3 équiv.) et le β-cétoester **122** (20 mg, 0.1 mmol, 1 équiv.) dans du THF (2 mL, 0.05 M) fraîchement distillé. Le milieu réactionnel est ensuite agité 5 minutes à -78°C sous argon, puis du TBAF (130 μL, 0.13 mmol, 1.3 équiv.) est ajouté et le milieu agité à -78°C pendant 1 heure. Le milieu est neutralisé par ajout d'eau à température ambiante et la phase organique extraite avec du dichlorométhane, puis séchée sur MgSO₄ et

concentrée sous vide. Le brut réactionnel est purifié par plaque préparative avec pour éluant pentane/EtOAc (5/1) et le produit désiré **129** obtenu sous forme d'une huile jaune.

En utilisant le composé hypervalent **125a** (67 mg, 0.13 mmol, 1.3 équiv.), le produit désiré **129** est obtenu avec un rendement de 90% (20 mg, 0.09 mmol).

En utilisant le composé hypervalent **125b** (75 mg, 0.13 mmol, 1.3 équiv.), le produit désiré **129** n'est pas obtenu.

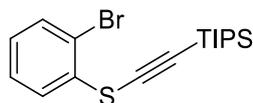
En utilisant le composé hypervalent **125c** (74 mg, 0.13 mmol, 1.3 équiv.), le produit désiré **129** est obtenu avec un rendement RMN de 79% (CH₂Br₂ a été utilisé comme référence interne) et non séparé des sous-produits de réaction.

En utilisant le composé hypervalent **125d** (96 mg, 0.13 mmol, 1.3 équiv.), le produit désiré **129** est obtenu avec un rendement quantitatif (20 mg, 0.1 mmol).

En utilisant le composé hypervalent **125e** (56 mg, 0.13 mmol, 1.3 équiv.), le produit désiré **129** est obtenu avec un rendement quantitatif (20 mg, 0.1 mmol).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 7.83 (d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.50 (d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 3.94 (d, ²J_{HH} = 17 Hz, 1H, ArCH₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.52 (d, ²J_{HH} = 17 Hz, 1H, ArCH₂), 2.42 (s, 1H, H alcyne terminal).

((2-bromophényl)thio)éthynyl)triisopropylsilane 128



C₁₇H₂₅BrSSi
M = 369,43

Dans un tube sont introduits le 2-bromobenzène-thiol **127** (12 μ L, 0.1 mmol, 1 équiv.) et la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine (13 μ L, 0.1 mmol, 1 équiv.) dans du THF (1 mL, 0.1 M) fraîchement distillé. Le composé hypervalent **125a-e** (0.1 mmol, 1 équiv.) est ensuite ajouté sous forme solide en une fois et le milieu ainsi formé est agité 5 minutes à température ambiante. Le milieu est ensuite dilué par ajout d'eau (10 mL) à température ambiante et la phase organique extraite avec EtOAc, puis séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le brut réactionnel est purifié par plaque préparative avec pour éluant le pentane et le produit désiré **128** obtenu sous forme d'une huile incolore.

En utilisant le composé hypervalent **125a** (52 mg, 0.1 mmol, 1 équiv.), le produit désiré **128** est obtenu avec un rendement de 73% (27 mg, 0.07 mmol).

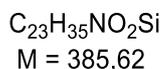
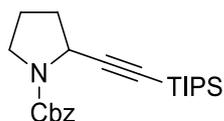
En utilisant le composé hypervalent **125b** (58 mg, 0.1 mmol, 1 équiv.), le produit désiré **128** n'est pas obtenu.

En utilisant le composé hypervalent **125c** (57 mg, 0.1 mmol, 1 équiv.), le produit désiré **128** est obtenu avec un rendement de 22% (8 mg, 0.02 mmol).

En utilisant le composé hypervalent **125d** (74 mg, 0.1 mmol, 1 équiv.), le produit désiré **128** est obtenu avec un rendement de 46% (17 mg, 0.05 mmol).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 7.75 (dd, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 1H), 7.08 (td, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 1H), 1.13 (m, 21H, TIPS).

benzyl 2-((triisopropylsilyl)éthynyl)pyrrolidine-1-carboxylate **131**



Dans un tube sont introduits l'acide carboxylique **130** (25 mg, 0.1 mmol, 1 équiv.), le composé hypervalent **125a-d** (0.15 mmol, 15 équiv.), le CsOBz (86 mg, 0.3 mmol, 3 équiv.) et le Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)PF₆ (1.1 mg, 0.001 mmol, 0.01 équiv.) dans du DCE (0.5 mL, 0.2 M). Le milieu réactionnel est dégazé avec N₂ puis irradié sous lumière bleue (450 nm) pour 22 heures à température ambiante. Le milieu est ensuite filtré sur célite® rincée avec EtOAc, puis le filtrat est concentré sous vide. Le brut réactionnel est purifié par plaque préparative avec pour éluant pentane/EtOAc (8/2).

En utilisant le composé hypervalent **125a** (77 mg, 0.15 mmol, 1.5 équiv.), le produit désiré **131** est obtenu avec un rendement de 10% (4 mg, 0.01 mmol).

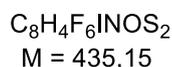
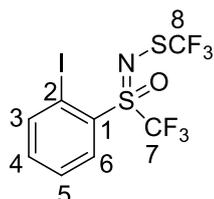
En utilisant le composé hypervalent **125b** (87 mg, 0.15 mmol, 1.5 équiv.), le produit désiré **131** n'est pas obtenu.

En utilisant le composé hypervalent **125c** (85 mg, 0.15 mmol, 1.5 équiv.), le produit désiré **131** est obtenu avec un rendement de 10% (8 mg, 0.01 mmol).

En utilisant le composé hypervalent **125d** (110 mg, 0.15 mmol, 1.5 équiv.), le produit désiré **131** n'est pas obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 7.45-7.27 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.66-4.52 (m, 1H), 3.63-3.49 (m, 1H), 3.48-3.29 (m, 1H), 2.24-1.86 (m, 4H), 1.03 (s, 21H, TIPS).

1-iodo-2-(N-(trifluorothiométhyl)-S-(trifluorométhyl)sulfonimidoyl)benzène



Dans un ballon sont introduits la sulfoximine iodée **4** (1g, 3 mmol, 1 équiv) et du MeCN fraîchement distillé (25 mL, 0.1 M). La DBH (1.1 g, 3.7 mmol, 1.2 équiv.) est ensuite ajoutée et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 17 heures. De l'AgSCF₃ (1.9 g, 9 mmol, 3 équiv) est ensuite ajouté en une fois et le milieu réactionnel est agité 1 heure à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur Célite® rincée plusieurs fois avec de l'acétonitrile, puis le filtrat est concentré sous vide. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant Pentane/Et₂O (95/5) et le produit désiré **134** obtenu sous forme d'un solide jaune pâle avec un rendement de 69% (900 mg, 2.1 mmol).

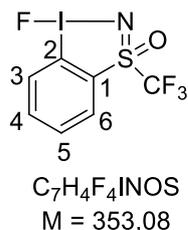
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.31 (ddd, ³J_{HH} = 12 Hz, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, 2H), 7.66 (td, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 1H), 7.40 (td, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 145.2, 136.6, 134.6, 133.2 (C₁), 129.9 (q, J_{C-F} = 311 Hz), 129.4, 121.01 (q, J_{C-F} = 337 Hz, C₇). 94.4 (C₂).

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -50.57 (s, 3F, F₈), -69.02 (s, 3F, RSCF₃, F₇)

HRMS (ESI-TOF) m/z : calculée pour C₈H₄F₆INOS₂ [M] : 434.8683 ; trouvée : 434.8688.

3-fluoro-1-(trifluorométhyl)benziodo[d]isothiazole 1-oxide **39**



Produit majoritaire obtenu lors de la plupart de nos essais de trifluorométhoxylation, dont voici un protocole par exemple :

Dans un ballon est introduit le composé hypervalent acétylé **39** (40 mg, 0.10 mmol, 1 équiv.) dans l'acétonitrile (1 mL, 0.1 M) à -20°C, puis le TfOCF₃ (66 mg, 0.30 mmol, 3 équiv.) par bullage dans la solution de **39**. Le milieu réactionnel a ensuite été agité 2 heures à -20°C, puis concentré sous vide. Le solide blanc obtenu est exclusivement composé de **142** avec un rendement 70% (25 mg, 0.07 mmol).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) : δ (ppm) = 8.30 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H₃), 8.14 (m, 2H), 7.99 (t, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CD₃CN) : δ (ppm) = 138.3, 133.0, 132.3, 131.9, 130.0 (C₁), 124.5 (q, J_{C-F} = 334 Hz, CF₃). C₂ n'a pas été attribué, peut-être se situe-t-il sous le pic de solvant à 118.3 ppm.

RMN ¹⁹F (188 MHz, CD₃CN) : δ (ppm) = -77.1 (s, 3F, CF₃), -118.6 (s, 1F).

4 Synthèse de benzoisothiazoles et de benzodithiazoles perfluorés

4.1 Introduction

4.1.1 Contexte : benzoisothiazoles incluant un motif sulfoximine

Comme mentionné en introduction générale de cette thèse, les motifs benzoisothiazoles forment une famille de molécules particulièrement étudiée pour leurs propriétés bioactives et à laquelle notre groupe s'est intéressé récemment. Nous allons ici nous concentrer sur des benzoisothiazoles, et aussi leurs analogues disoufrés benzodithiazoles, comprenant un motif sulfoximine (Figure 44). Ce chapitre va donc débuter par un état de l'art des molécules qui répondent à ces critères.



Figure 44 : Structures de benzoisothiazoles et benzodithiazoles incluant un motif sulfoximine

Stoss et Satzinger ont décrit les premières voies de synthèse de tels composés en 1971 avec les entités **147**, **148** et **149** (Schéma 129, a).²⁰³ Leur méthode repose sur l'utilisation d'azoture de sodium en milieu acide pour générer *in-situ* l'acide azothydrique HN_3 et permet par exemple d'obtenir le produit **147** à partir du sulfoxyde correspondant avec un très bon rendement de 85%. Sept ans plus tard, Rynbrandt et Balgoyen ont décrit la synthèse du composé **151** dans des conditions similaires, l'atome de carbone porté par le cycle aromatique du réactif **150** n'étant pas oxygéné, mais chloré (Schéma 129, b).²⁰⁴ Le produit final **151** possède ainsi un carbone non oxydé dans le cycle à 5 membres.

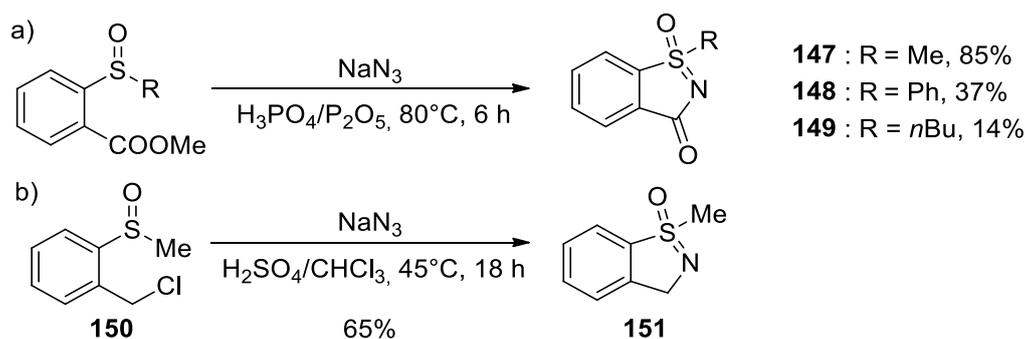


Schéma 129: Synthèse des premiers benzoisothiazoles contenant un motif sulfoximine

Toujours en 1978, Beck et Yahner ont trouvé une voie de synthèse pour la molécule **153** (Schéma 130).²⁰⁵ Celle-ci est obtenue avec un bon rendement de 73% à partir du 2,6-bis(méthylthio)-4-(trifluorométhyl)benzamide **152** en présence de H_2O_2 en milieu acide.

²⁰³ P. Stoss, G. Satzinger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 76 ; *Chem. Ber.* **1975**, 108, 3855.

²⁰⁴ R. H. Rynbrandt, D. P. Balgoyen, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1824.

²⁰⁵ J. R. Beck, J. A. Yahner, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2052.

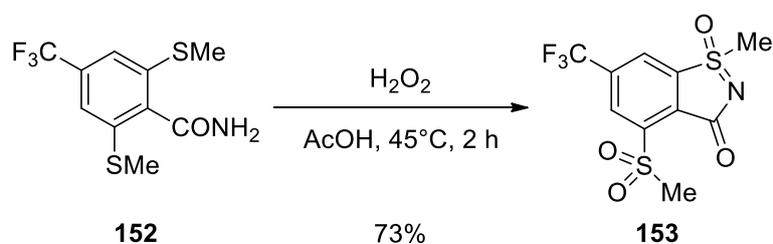


Schéma 130 : Synthèse du benzoisothiazole **153** à partir de **150**

Plus de vingt ans plus tard, en 2002, Serebryakov et Zlotin ont publié une méthode de synthèse de benzoisothiazoles contenant un motif sulfoximine à partir de benzamides grâce à du dichlore et de l'acide acétique (Schéma 131).²⁰⁶

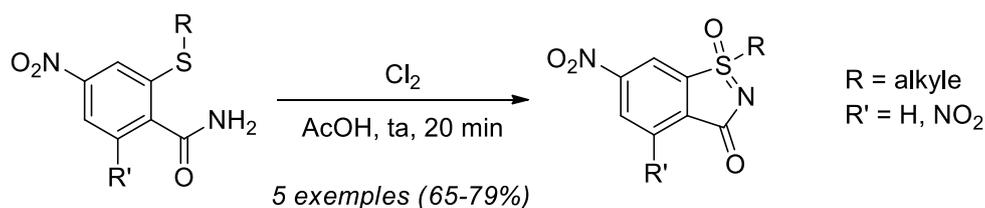


Schéma 131 : Synthèse de benzoisothiazoles à partir de benzamides

En 2005, les travaux de Harmata et *al.*, qui évoquent la relative instabilité des benzoisothiazoles incluant un motif sulfoximine, font mention de la première synthèse de de tels composés à partir de sulfoximines.²⁰⁷ Il s'agit d'ailleurs du premier travail où il est question d'une synthèse concomitante de benzoisothiazoles et de benzothiazines, *via* un couplage de Sonogashira entre la sulfoximine *ortho*-bromée **154** et une série d'alcynes (Schéma 132). Une cyclisation intramoléculaire intervient ensuite juste après le couplage, mais celle-ci s'avère dépendante du substrat employé et conduit généralement à des régiosélectivités moyennes.



Schéma 132 : Synthèse de benzoisothiazoles et de benzothiazines à partir de sulfoximines

C'est seulement en 2016 que le groupe de Bolm décrit une méthode générale de synthèse de benzoisothiazoles comprenant un motif sulfoximine à partir d'anilines (Schéma 133).²⁰⁸ Néanmoins, les rendements obtenus sont pour la plupart modérés.

²⁰⁶ E. A. Serebryakov, S. G. Zlotin, *Russ. Chem. Bull.* **2002**, 51, 1549.

²⁰⁷ M. Harmata, K. Rayanil, M. G. Gomes, P. Zheng, N. L. Calkins, S.-Y. Kim, Y. Fan, V. Bumbu, D. R. Lee, S. Wacharasindhu, X. Hong, *Org. Lett.* **2005**, 7, 143.

²⁰⁸ P. Lamers, L. Buglioni, S. Koschmieder, N. Chatain, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 3649.

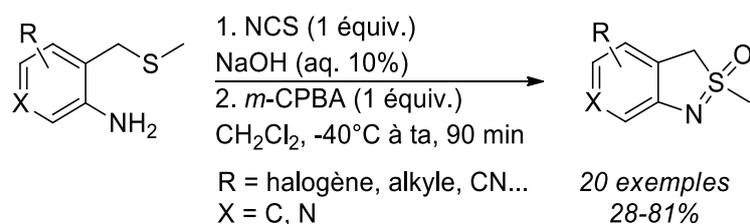


Schéma 133 : Synthèse de benzoisothiazoles à partir d'anilines

En 2017, le groupe de Dong décrit un second cas où le motif sulfoximine est présent avant cyclisation,²⁰⁹ la réaction consistant en une *ortho*-oléfination *via* C-H activation catalysée au rhodium, suivie d'une cyclisation d'aza-Michael intramolécule (Schéma 134).

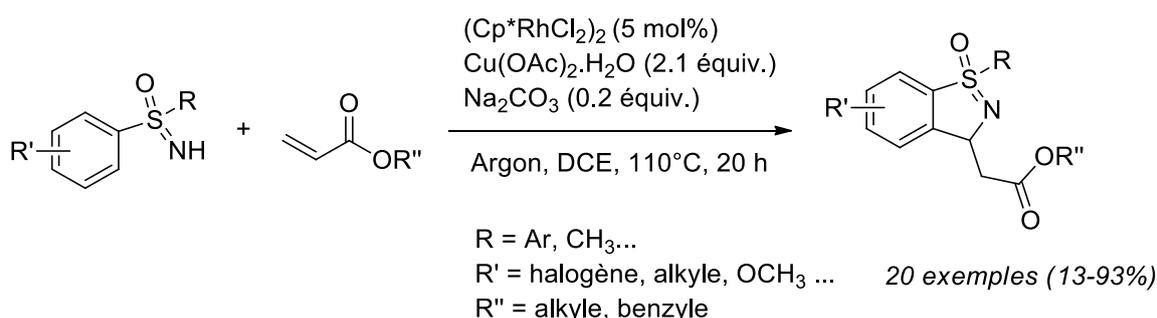


Schéma 134 : Synthèse régiosélective de benzoisothiazoles à partir de sulfoximines

Finalement, aucun de ces travaux ne fait mention de benzoisothiazoles incluant un motif sulfoximine fluorée, et seulement un brevet et deux publications comprenant de telles molécules ont été rapportées. Le brevet concerne la synthèse du réactif **6** décrit par Adachi et Ishihara en 2005, dans lequel les auteurs revendiquent également des analogues de ce produit qu'ils n'ont pas synthétisé et dont nous discuterons par la suite.³⁰ La synthèse du composé **6** se déroule en cinq étapes à partir du méthyle thiosalicylate **155** selon le schéma suivant, d'après une méthode décrite par Yagupol'skii (Schéma 135).²¹⁰ Comme expliqué en introduction de cette thèse, ce composé **6** peut être utilisé comme agent de trifluorométhylation électrophile.

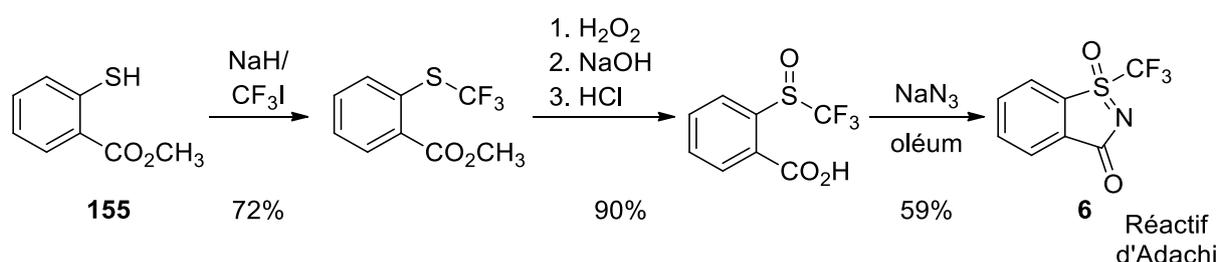


Schéma 135 : Synthèse du réactif d'Adachi **6**

Le deuxième travail en série fluorée est celui de notre groupe : il s'agit de l'étude de l'*ortho*-lithiation dont nous avons déjà discuté (voir sous-partie 1.4.3.2), dans laquelle certains électrophiles permettent une cyclisation spontanée vers un benzoisothiazole.¹²² Les molécules données ci-dessous

²⁰⁹ Y. Li, L. Dong, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9983.

²¹⁰ L. M. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **1987**, *36*, 1.

peuvent par exemple être facilement obtenue à partir de PhNCS (pour le produit **33**) ou de DMF (pour les produits **35** et **36**), à condition d'effectuer le traitement adapté (Figure 45).

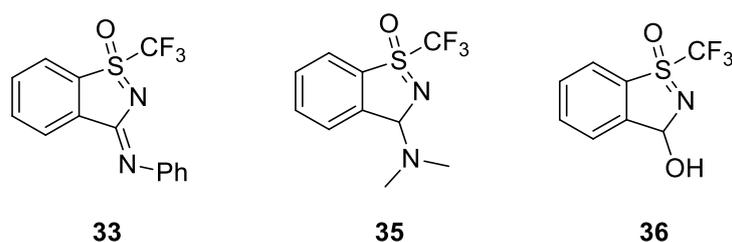


Figure 45 : 1,2-benzisothiazoles incluant un motif sulfoximine fluoré

Le troisième et dernier exemple en série fluorée date de 2019 et est à nouveau issu de notre groupe.¹²⁴ Dans cette étude (Schéma 136), deux principales étapes sont à distinguer. La première concerne un couplage de type Sonogashira conduisant à la sulfoximine *ortho*-alcynylée, puis la seconde une cyclisation intramoléculaire avec le contrôle régiosélectif pour obtenir sélectivement le produit à 5 ou à 6 membres. La principale difficulté lors de la première étape consiste à éviter la cyclisation spontanée vers un mélange de benzisothiazole et de benzothiazine pendant la réaction ou lors de la purification. Le groupe a ensuite cherché pour la seconde étape les conditions optimales pour favoriser la formation de benzisothiazoles *via* une cyclisation 5-*exo*-dig à partir des sulfoximines *ortho*-alcynylées correspondantes. La cyclisation 5-*exo*-dig n'est compatible qu'avec des alcynes aromatiques, les substrats aliphatiques favorisant largement la formation de benzothiazine *via* une cyclisation 6-*endo*-dig. Le contrôle de la régiosélectivité est assuré par un acide de Lewis, du trifluoroacétate d'argent présent en quantité catalytique. Malgré des rendements modérés (35-65%), l'objectif initial est atteint puisque le produit issu d'une cyclisation 5-*exo*-dig est majoritaire dans tous les cas étudiés pour les alcynes aromatiques.

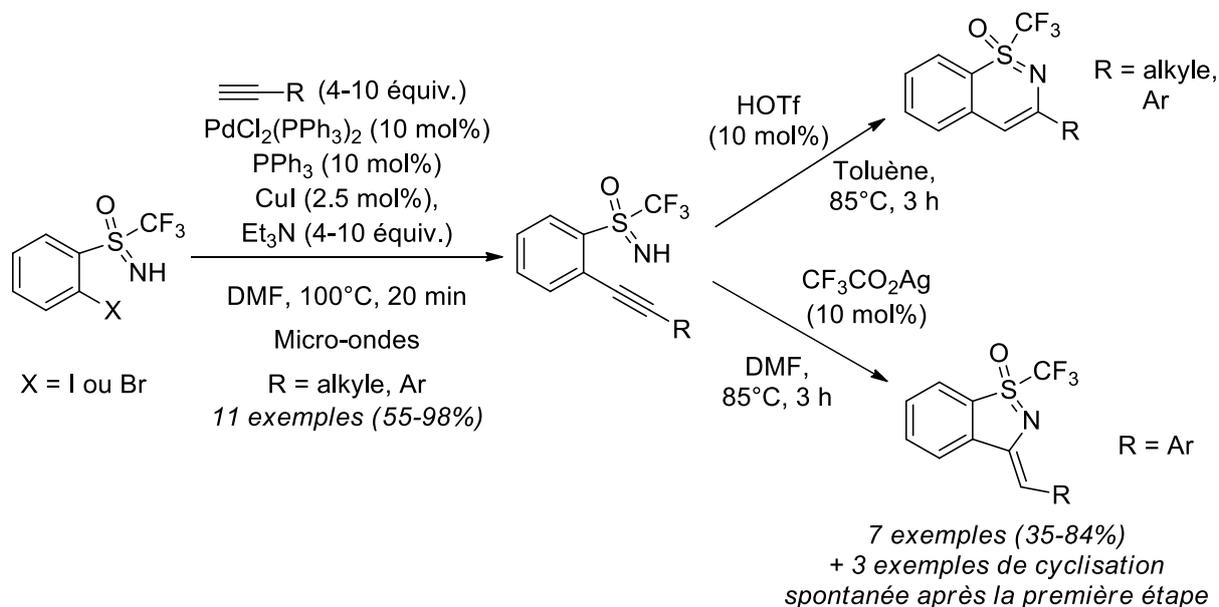


Schéma 136 : Synthèse régiosélective de benzisothiazoles à partir de sulfoximines *ortho*-halogénées

Pour valoriser ce travail, notre équipe a ensuite établi une nouvelle synthèse du réactif d'Adachi **6** *via* le benzisothiazole **156** (Schéma 137). En effet, celui-ci est obtenu directement et

régiosélectivement à partir du 1-éthynyl-4-(trifluorométhyl)benzène dans les conditions du couplage de Sonogashira (en une étape) et avec un très bon rendement de 84%. L'ozonolyse de ce dernier conduit ensuite à la formation du produit **6** par coupure oxydante de la double liaison de l'intermédiaire **156**, avec un bon rendement de 60%. Cette synthèse a pu être réalisée à l'échelle du gramme avec un rendement global de 50% sur les deux étapes à partir de la sulfoximine *ortho*-iodée **4**. L'équipe a également montré que ce réactif **6** décrit par Adachi comme agent de trifluorométhylation électrophile pouvait aussi être utilisé comme agent de trifluorométhylation radicalaire par catalyse photorédox.

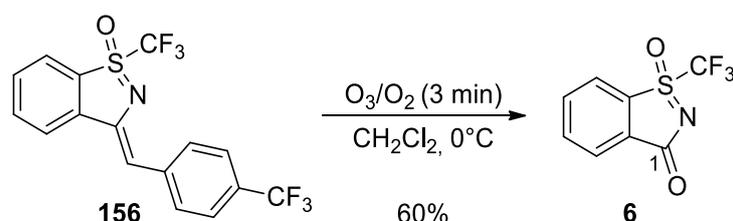


Schéma 137 : Synthèse du réactif d'Adachi décrite par notre équipe

Le dernier chapitre de ma thèse va s'articuler autour de la modulation du réactif d'Adachi **6** et en particulier de l'atome de carbone noté 1 sur le schéma ci-dessus. Nous venons effectivement de voir qu'il existe quelques benzoisothiazoles dont le cycle à 5 membres contient un motif sulfoximine, mais aucun benzodithiazole (C1 remplacé par un atome de soufre dans la molécule **6**) contenant un motif sulfoximine n'est décrit dans la littérature. Nous chercherons également à évaluer la réactivité de ces nouveaux analogues comme agents de perfluoroalkylation, notamment en catalyse photorédox dont les concepts généraux sont présentés dans la partie qui suit.

4.1.2 Catalyse photorédox

La photocatalyse suscite un intérêt grandissant auprès de nombreux scientifiques depuis la fin des années 2000, particulièrement depuis les travaux de Yoon²¹¹ et de MacMillan²¹² en 2008. Contrairement aux méthodes du XX^e siècle qui se basent sur des initiateurs de radicaux souvent toxiques ou des lumières très énergétiques, la catalyse photorédox permet la génération de radicaux dans des conditions douces et plus vertes. Ainsi, la plupart des réactions de photocatalyse sont réalisées à température ambiante, avec de faibles quantités de catalyseur, ce qui permet notamment la compatibilité d'une grande diversité de groupes fonctionnels. Le catalyseur est en fait un photocatalyseur (PC) qui absorbe les photons dans le spectre du visible (400-800 nm) ou du proche ultra-violet. Le point de départ d'une réaction photocatalysée est le passage du photocatalyseur PC à l'état fondamental vers son état excité PC* par irradiation à sa longueur d'onde maximale d'absorption λ_{\max} (Schéma 138). Deux chemins sont ensuite possibles :

- Le photocatalyseur PC* peut capter un électron d'un donneur D pour former l'espèce PC⁻, le radical cation D⁺ ainsi généré pouvant participer à une transformation radicalaire. Le

²¹¹ M. A. Ischay, M. E. Anzovino, J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886.

²¹² D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77.

catalyseur sera régénéré grâce à un accepteur d'électrons A, formé au cours de la réaction ou introduit dans le milieu. Il s'agit de l'extinction réductrice (flèches roses).

- Le photocatalyseur PC^* peut donner un électron à un accepteur A pour former l'espèce PC^+ , le radical A^- ainsi généré pouvant participer à une transformation radicalaire. Le catalyseur sera régénéré grâce à un donneur d'électrons D dont la présence est indispensable. Il s'agit de l'extinction oxydante (flèches bleues), processus parfaitement opposé à l'extinction réductrice.

Ceci illustre le caractère amphotère rédox des états excités, et il faut préciser que certaines réactions photocatalysées peuvent avoir lieu en l'absence de photocatalyseur. Dans ce cas, des substrats qui n'absorbent pas dans la région d'excitation ciblée peuvent former un complexe de transfert de charge lorsqu'ils entrent en interaction. Ce complexe formé *in-situ* sera lui capable d'absorber dans cette région d'excitation et rendra possible une réaction de photocatalyse.

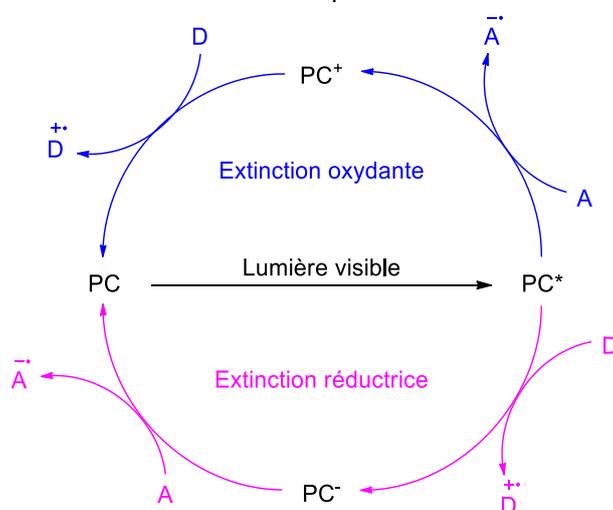
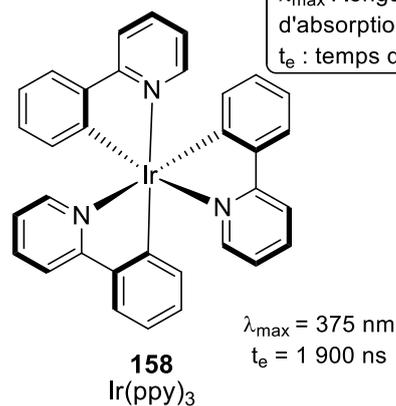
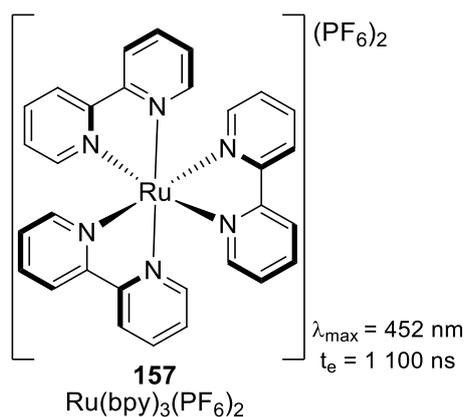


Schéma 138 : Comportement général d'un photocatalyseur PC

Il existe deux principales familles de photocatalyseur : les complexes métalliques, principalement des complexes de ruthénium (tel que le complexe **157**) ou d'iridium (tel que le complexe **158**) et les colorants organiques comme le 4-CzIPN **159** ou la rhodamine B **160** (Figure 46). Ces quelques exemples sont cités ici car ils sont parmi les principaux utilisés par les chimistes et en particulier par notre groupe, mais de nombreux autres photocatalyseurs existent. Les données les plus pertinentes pour leur emploi en photocatalyse sont mentionnées, celles-ci étant leur maxima d'absorption λ_{max} , leur temps de vie excité t_e et les potentiels $E_{1/2}$ de réduction et d'oxydation qui leurs sont associés. Il faut noter que l'excitation d'un photocatalyseur permet d'augmenter son pouvoir réducteur ou oxydant, facteur essentiel qui explique l'essor de la photocatalyse. Par exemple, le 4-CzIPN possède un potentiel $E_{1/2}(PC^+/PC)$ élevé de +1.52 V en extinction oxydante, mais son potentiel $E_{1/2}(PC^+/PC^*)$ est abaissé à -1.04 V après excitation, ce qui explique ses propriétés oxydantes dans ce cas. Les potentiels des photocatalyseurs sont ensuite comparables deux à deux, évidemment en se focalisant sur les potentiels atteignables après excitation pour plus d'intérêt. On remarque ainsi que le complexe de ruthénium possède un potentiel $E_{1/2}(PC^+/PC)$ de seulement -0.81 V après excitation, contre -1.73 V pour le complexe d'iridium, qui est donc un bien meilleur oxydant une fois excité.

Complexes
métalliques

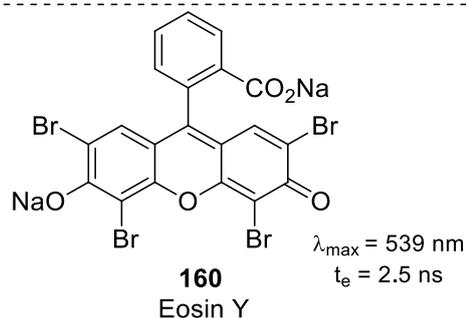
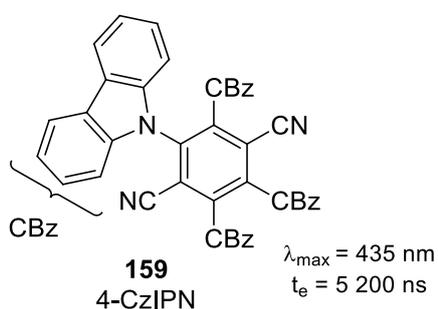


λ_{max} : longueur d'onde
d'absorption maximale
 t_e : temps de vie excité

Extinction réductrice : Extinction oxydante :
 $E_{1/2}(\text{PC}^+/\text{PC}^-) = +0.77 \text{ V}$ $E_{1/2}(\text{PC}^+/\text{PC}^*) = -0.81 \text{ V}$
 $E_{1/2}(\text{PC}/\text{PC}^-) = -1.33 \text{ V}$ $E_{1/2}(\text{PC}^+/\text{PC}) = +1.29 \text{ V}$

Extinction réductrice : Extinction oxydante :
 $E_{1/2}(\text{PC}^+/\text{PC}^-) = +0.35 \text{ V}$ $E_{1/2}(\text{PC}^+/\text{PC}^*) = -1.73 \text{ V}$
 $E_{1/2}(\text{PC}/\text{PC}^-) = -2.19 \text{ V}$ $E_{1/2}(\text{PC}^+/\text{PC}) = +0.77 \text{ V}$

Colorants
organiques



Extinction réductrice : Extinction oxydante :
 $E_{1/2}(\text{PC}^+/\text{PC}^-) = +1.35 \text{ V}$ $E_{1/2}(\text{PC}^+/\text{PC}^*) = -1.04 \text{ V}$
 $E_{1/2}(\text{PC}/\text{PC}^-) = -1.21 \text{ V}$ $E_{1/2}(\text{PC}^+/\text{PC}) = +1.52 \text{ V}$

Extinction réductrice : Extinction oxydante :
 $E_{1/2}(\text{PC}^+/\text{PC}^-) = +1.18 \text{ V}$ $E_{1/2}(\text{PC}^+/\text{PC}^*) = -1.60 \text{ V}$
 $E_{1/2}(\text{PC}/\text{PC}^-) = -1.14 \text{ V}$ $E_{1/2}(\text{PC}^+/\text{PC}) = +0.72 \text{ V}$

Figure 46 : Quatre photocatalyseurs couramment employés en catalyse photorédox

Le principal avantage des complexes métalliques est la modulation des ligands qui les entourent, permettant d'adapter les propriétés photophysiques du photocatalyseur aux besoins de l'utilisateur. Leur principal désavantage est leur coût (plusieurs dizaines de milliers d'euros par kilogramme), c'est pourquoi des organocatalyseurs sont de plus en plus utilisés. Les photocatalyseurs mentionnés ci-dessus sont excités sous lumière bleue pour les espèces **157-159** ou verte dans le cas de l'éosine Y **160**, la source d'irradiation étant évidemment à adapter selon le maxima d'absorption. La durée de vie des espèces excités, généralement entre la nanoseconde et la milliseconde, est suffisamment longue pour assurer un processus photochimique.

La durée de vie des photocatalyseurs excités est caractéristique de celle des états excités S_1 et T_1 de l'espèce photosensible (Schéma 139), respectivement le niveau excité singulet de plus basse énergie et l'état triplet correspondant. Le diagramme de Perrin-Jablonski ci-dessous permet de visualiser les différents niveaux d'énergie S_n atteignables par absorption de photons de l'espèce à son état fondamental S_0 . L'énergie du photon en question est égale à celle d'une transition électronique vers l'état d'énergie supérieure. Le processus de croisement inter-système (CIS) permet d'atteindre l'état triplet T_1 à partir de l'état singulet S_1 . Ce processus doit être plus rapide que celui du retour à l'état fondamental S_0 pour que l'état triplet T_1 existe, ce dernier possédant généralement une durée de vie plus longue que l'état excité S_1 . Les processus radiatifs conduisant à un retour à l'état

fondamental S_0 sont la fluorescence et la phosphorescence, à partir des états excités S_1 et T_1 respectivement.²¹³

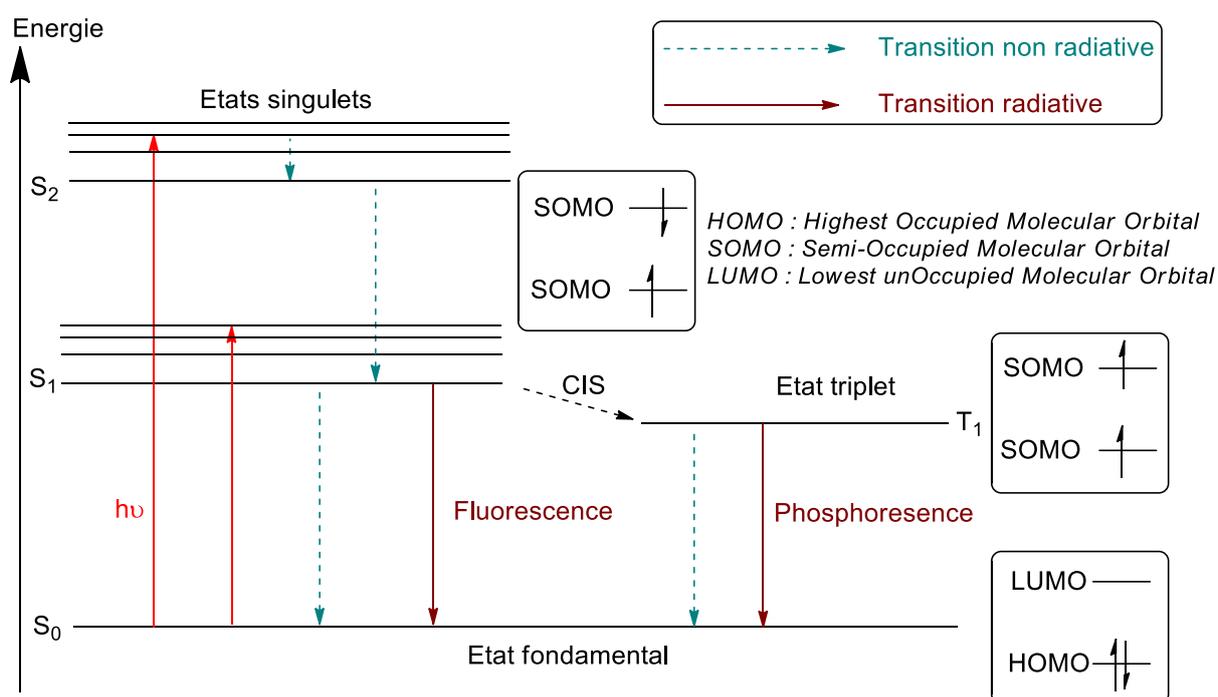


Schéma 139 : Diagramme de Perrin-Jablonski

En photocatalyse, l'espèce photosensible est excitée dans le but d'effectuer un transfert électronique avec un accepteur ou un donneur d'électrons. L'existence de deux SOMO (orbitales moléculaires semi-remplies, Schéma 140) après excitation font que les états singulets et triplets sont à la fois oxydants et réducteurs, expliquant le caractère amphotère des photocatalyseurs. Plus l'écart d'énergie entre ces deux orbitales est grand et plus le caractère oxydant ou réducteur l'est aussi, cet écart étant plus important entre les états d'énergie S_1 et S_0 que les états d'énergie T_1 et S_0 . Toutefois, la durée de vie généralement plus longue de l'état triplet T_1 fait que ce dernier est plus souvent impliqué dans un processus rédox.²¹⁴

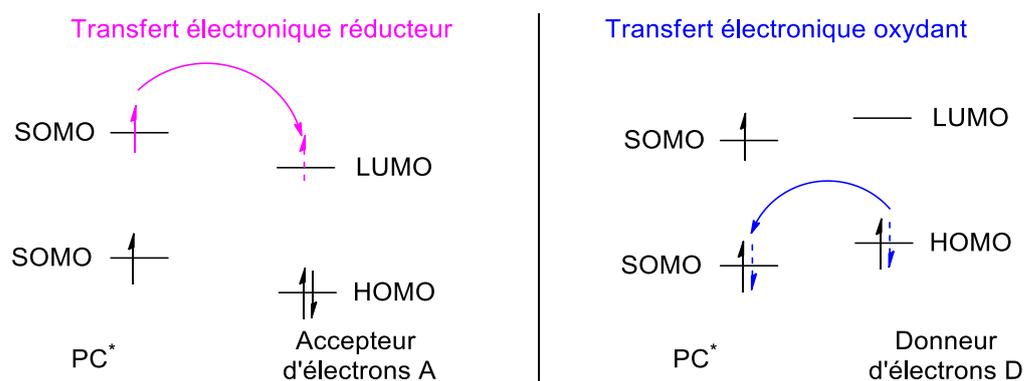


Schéma 140 : Diagramme d'orbitales pour les transferts électroniques par un état triplet

²¹³ R. A. Angnes, Z. Li, C. R. D. Correia, G. B. Hammond, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 9152.

²¹⁴ O. R. Luca, J. L. Gustafson, S. M. Maddox, A. Q. Fenwick, D. C. Smith, *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 823 ; L. Marzo, S. K. Pagire, O. Reiser, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 10034.

Comme nous l'avons vu dans l'introduction générale, la catalyse photorédox dont nous venons de présenter les concepts généraux est en plein essor depuis une quinzaine d'années. De nouvelles cibles ont ainsi pu être atteintes dans des conditions généralement douces et quelques exemples pertinents pour nos travaux seront donnés en fin de chapitre lors d'une étude de réactivité.

Les ressorts de la catalyse photorédox étant maintenant bien connus des chimistes, un défi consiste en l'association de cette méthodologie avec d'autres plus « classiques ». La combinaison de deux thématiques peut alors ouvrir la voie à de nouvelles transformations impossibles sans la synergie résultant de cette combinaison. C'est par exemple le cas si la photocatalyse est associée à une autre catalyse plus « traditionnelle », comme celle centrée sur les métaux de transition. On parle alors de photocatalyse duale, dont nous allons présenter les principales caractéristiques en se limitant à cette association avec des métaux de transition.

4.1.3 Photocatalyse duale avec des métaux de transition

L'intégration de radicaux générés par photocatalyse dans un cycle catalytique centré sur un métal de transition permet de moduler le degré d'oxydation de ce métal. Ceci ouvre la voie à de nouvelles méthodologies de synthèses efficaces dans des conditions douces, la réactivité et la sélectivité étant assurées par les deux cycles catalytiques qui co-existent. La photocatalyse duale avec des métaux de transition a connu un intérêt grandissant très récemment, puisque moins de dix publications sur le sujet ont été recensées en 2014, contre une trentaine en 2015. Depuis, de nombreux articles et quelques revues sur le sujet ont vu le jour.²¹⁵

Ce type de photocatalyse nécessite évidemment un photocatalyseur et un métal de transition. Les métaux de transition utilisés sont variés, les complexes de nickel étant les plus répandus, des complexes de cuivre, de palladium ou d'or ayant aussi été employés dans de telles réactions. Celles-ci permettent la formation de liaisons C-C ou C-X (X = N, O, S, P) dans des conditions douces, et incluent entre autres des arylations, alcynylations, alcénylations, allylations, alkylations, fluoroalkylations, benzylations, acylations ou des cyclisations.^{215a}

Deux types de mécanismes réactionnels sont envisageables et vont être mis en lumière à travers les deux exemples qui suivent, sachant que :

- Soit les deux cycles catalytiques sont indépendants, et seuls des fragments issus de l'un intègrent l'autre cycle.
- Soit les deux cycles sont couplés, les catalyseurs devant se "rencontrer" pour le bon fonctionnement de la réaction.

Les travaux de Wu et *al.* en 2013 illustrent le premier cas, avec l'alkylation d'amines secondaires *via* la formation d'un cation iminium (Schéma 141).²¹⁶ Un cycle photocatalytique centré sur un complexe de ruthénium et un cycle catalytique centré sur un complexe de cuivre fonctionnent séparément, l'iminium intermédiaire formé en sortie du premier cycle évoluant vers une imine qui intervient dans le deuxième cycle.

²¹⁵ a) B. L. Tóth, O. Tischler, Z. Novák, *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 4505 ; b) S. O. Badir, G. A. Molander, *Chem* **2020**, 6, 1327.

²¹⁶ X.-W. Gao, Q.-Y. Meng, M. Xiang, B. Chen, K. Feng, C.-H. Tung, L.-Z. Wu, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2158.

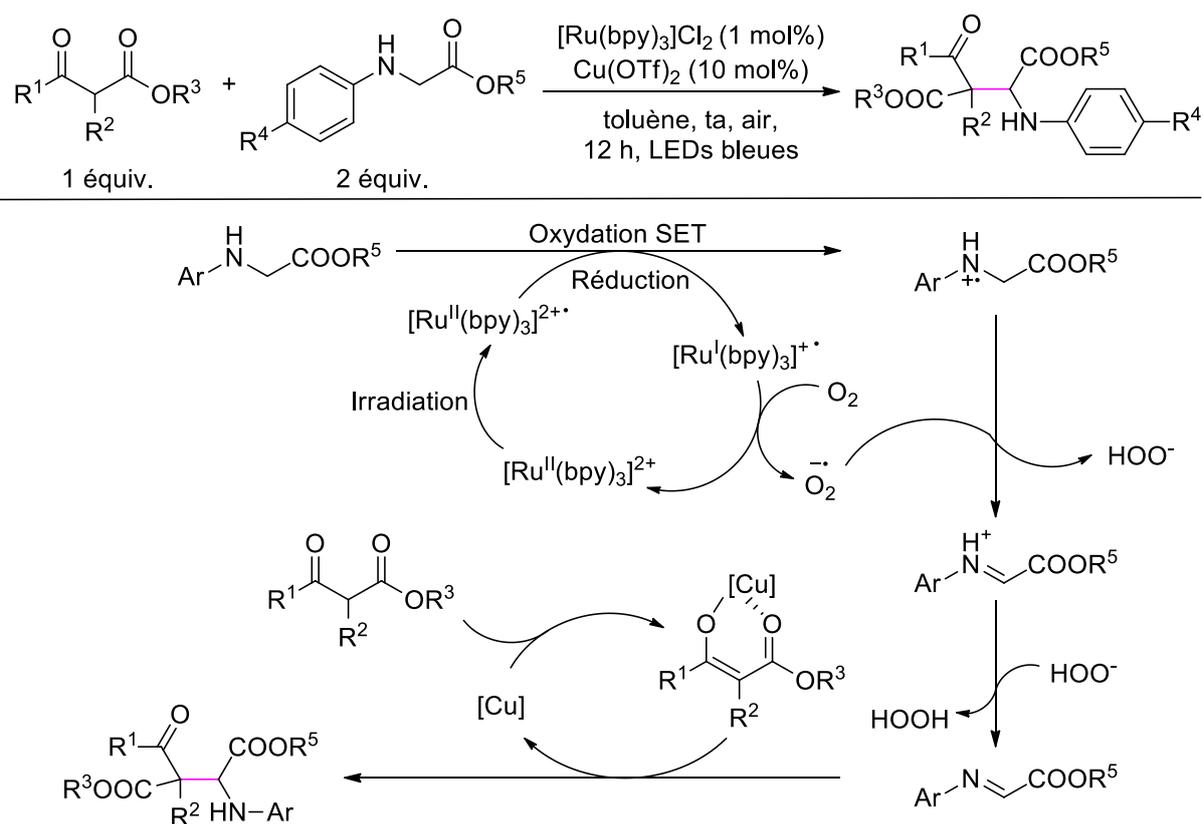
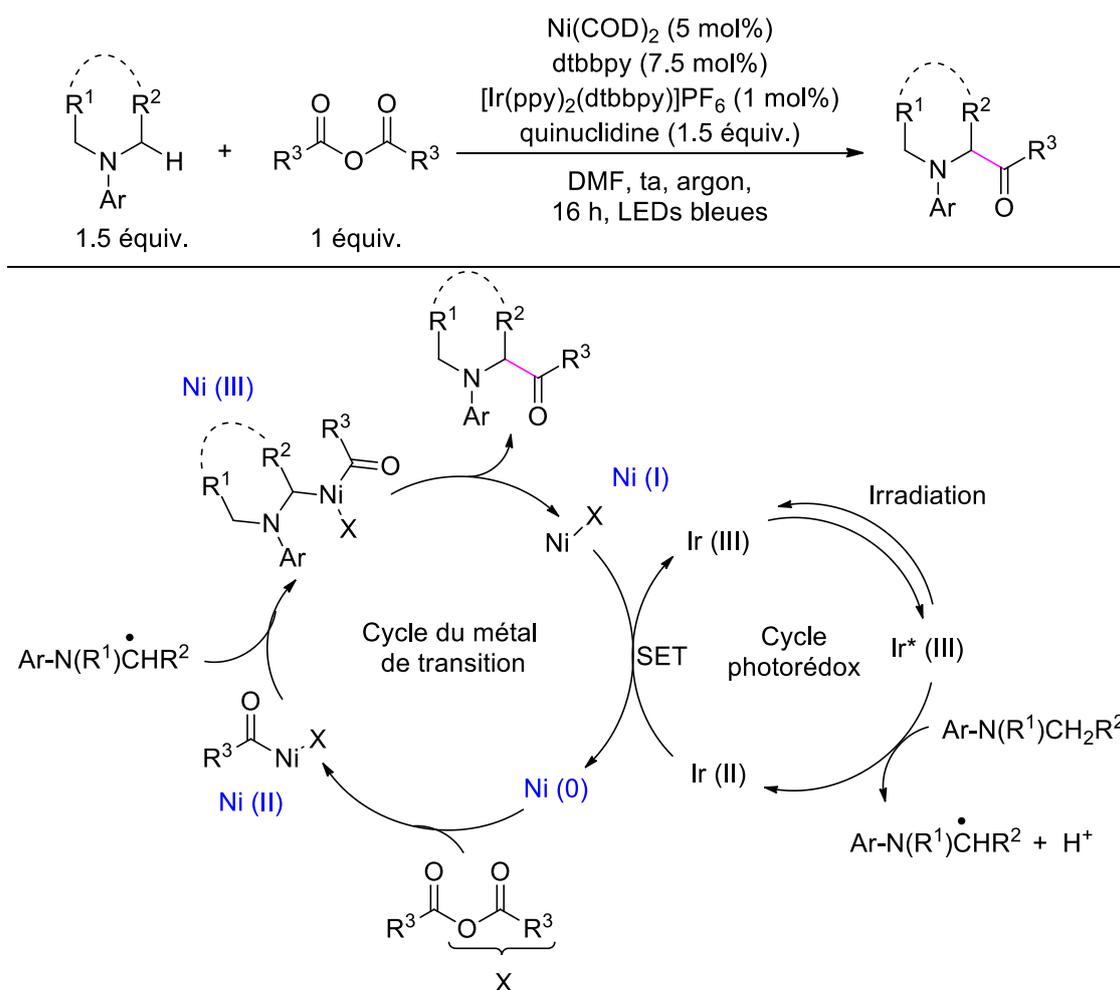


Schéma 141 : Alkylation par photocatalyse duale avec deux cycles catalytiques indépendants

Ce type de mécanisme avec deux cycles catalytiques indépendants n'est pas le plus répandu, les radicaux générés par photocatalyse n'intervenant pas dans le cycle centré sur le métal de transition. Ceci n'ouvre pas réellement la voie vers de nouvelles transformations chimiques, mais plutôt à la succession de deux étapes en synthèse monotopée, c'est pourquoi les réactions reposant sur le second type de mécanisme s'avèrent plus intéressantes et donc plus étudiées. Par exemple, Joe et Doyle ont décrit l'acylation directe d'amines *N*-aryles en 2016, pour laquelle les deux cycles catalytiques sont combinés (Schéma 142).²¹⁷ Il apparaît clairement que le radical généré par photocatalyse entre dans le cycle catalytique centré sur l'atome de nickel qui passe par quatre degrés d'oxydation différents au cours de la transformation. Cette modulation est à l'origine d'une réactivité spécifique qui permet la formation d'une liaison C-C intermoléculaire, les cycles catalytiques assurant mutuellement leur fermeture par transfert monoélectronique.

²¹⁷ C. L. Joe, A. G. Doyle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 4040.



Sch\u00e9ma 142 : Acylation par photocatalyse duale avec deux cycles catalytiques concomitants

Les r\u00e9actions de photocatalyse duale reposent donc sur l'un des deux types de m\u00e9canisme que nous venons de voir au travers de ces deux exemples. Ce sont essentiellement les transformations qui r\u00e9pondent au second m\u00e9canisme qui permettent la formation de nouvelles mol\u00e9cules gr\u00e2ce \u00e0 la synergie des cycles catalytiques combin\u00e9s.

Nous allons maintenant nous focaliser sur l'utilisation de la photocatalyse duale pour la formation de liaisons C-S, les travaux du groupe de Molander nous ayant particuli\u00e8rement inspir\u00e9s dans nos recherches. En 2016, ce groupe a d\u00e9crit une m\u00e9thode g\u00e9n\u00e9rale de thio\u00e9therification \u00e0 l'aide d'un organosilicate **161** par photocatalyse duale, bien que l'objectif initial soit la formation d'une liaison C-C par couplage crois\u00e9 (Sch\u00e9ma 143).²¹⁸ L'instabilit\u00e9 du radical carbone form\u00e9 par photocatalyse conduit \u00e0 une abstraction d'hydrog\u00e8ne intramol\u00e9culaire et \u00e0 la formation du radical thiyle plus stable. Ce dernier peut ensuite entrer dans le cycle catalytique centr\u00e9 sur le nickel et explique la formation de la liaison C-S finale. De nombreux (h\u00e9t\u00e9ro)aryles brom\u00e9s sont compatibles avec cette m\u00e9thode et des bons voire tr\u00e8s bons rendements sont obtenus.

²¹⁸ M. Jouffroy, C. B. Kelly, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 876.

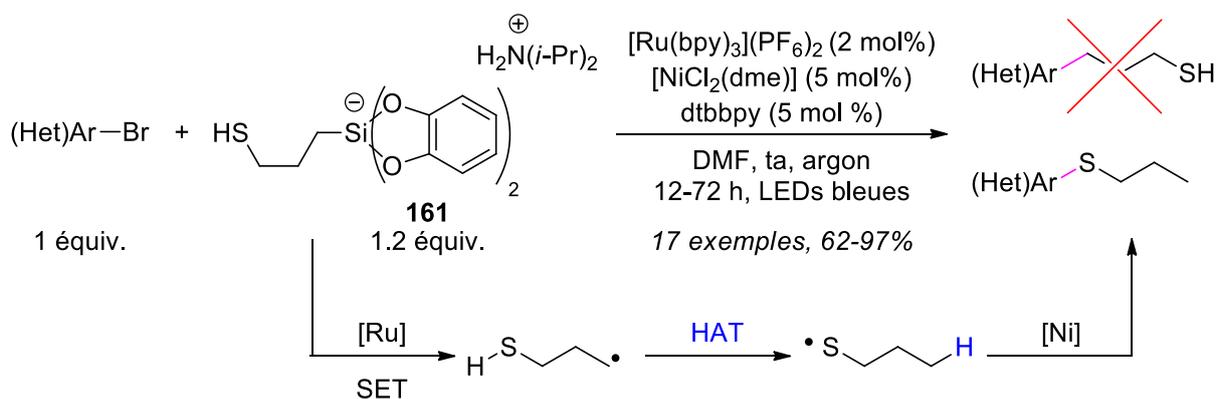


Schéma 143 : Thioétherification par photocatalyse duale d'après le groupe de Molander

Fort de ses observations, le groupe de Molander a changé l'abstracteur d'hydrogène **161** pour réaliser la thioétherification avec les thiols souhaités, en utilisant un nouvel organosilicate non soufré (Schéma 144). L'abstraction d'hydrogène n'est ainsi plus intramoléculaire, mais intermoléculaire, le principe général restant inchangé, un mécanisme réactionnel classique de photocatalyse duale ayant lieu. Les deux cycles catalytiques sont effectivement combinés : le radical thiyle **T** généré par photocatalyse s'insère dans le cycle du métal de transition, une élimination réductrice conduisant à la formation du produit désiré. La combinaison des deux cycles permet leur fermeture respective. Cette méthodologie s'avère compatible avec divers (hétéro)aryles bromés et divers thiols et conduit à des rendements modérés à excellents.

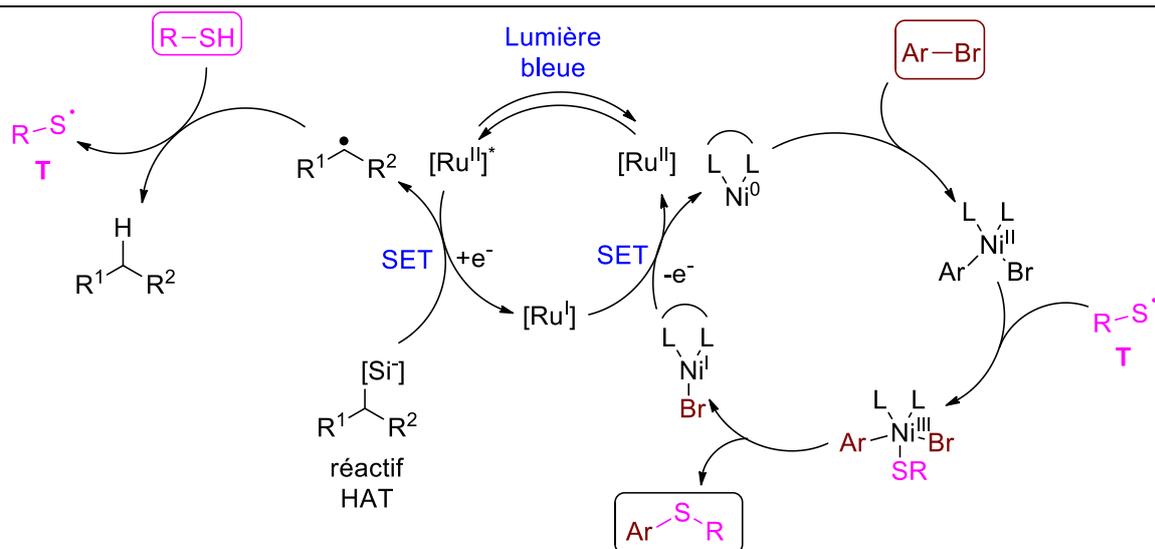
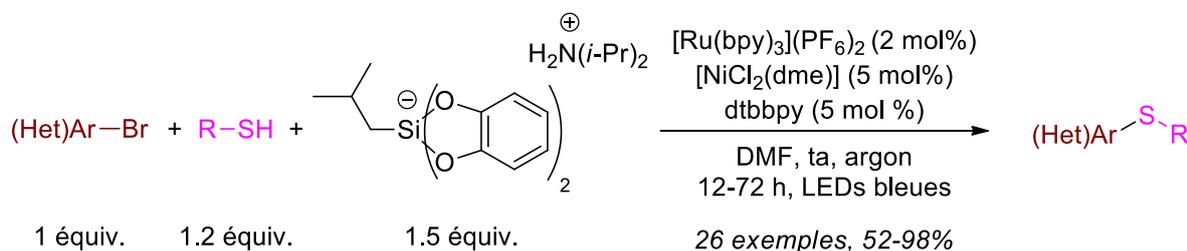


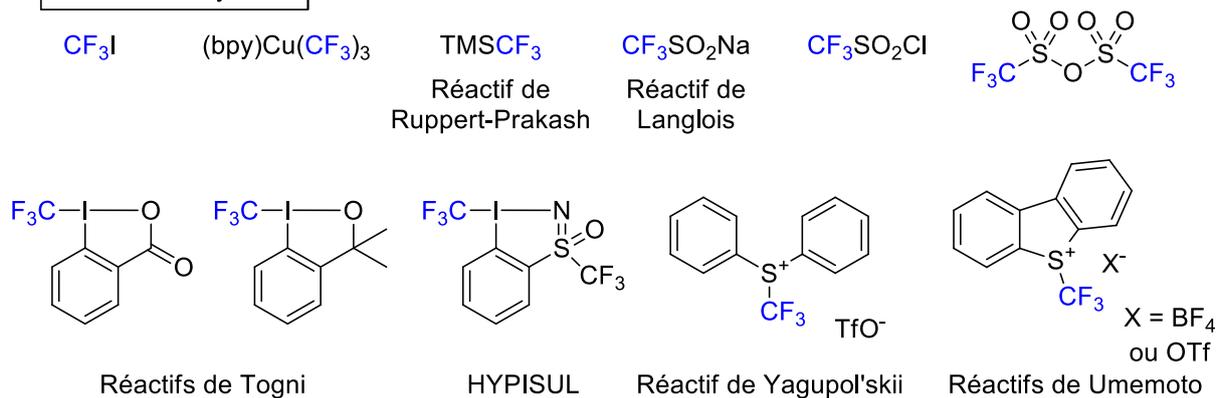
Schéma 144 : Thioétherification avec divers thiols par photocatalyse duale.

Pour les travaux de ce chapitre, nous avons eu recours à la photocatalyse duale et à la photocatalyse « seule », de manière plus classique. Dans le premier cas, le but était la formation de liaisons C-S entre nos plateformes sulfoximines et des thiosucres, c'est pourquoi nous venons de présenter les travaux du groupe de Molander qui nous ont particulièrement inspirés. Les produits obtenus en photocatalyse duale nous ont permis d'accéder à de nouvelles molécules ensuite employées en catalyse photorédox en tant qu'agents de perfluoroalkylation.

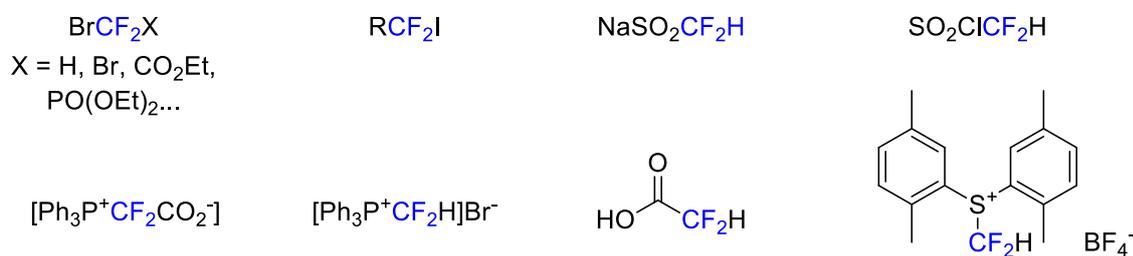
Des réactions de trifluorométhylation radicalaires ont particulièrement été étudiées, et quelques exemples de di- et monofluorométhylation pour montrer la versatilité de nos nouveaux composés. Des sources de radicaux perfluoroalkylés sont données ci-dessous (Figure 47), la liste n'étant pas exhaustive. On y retrouve des sels de sulfonium ou de phosphonium, des iodures hypervalents, des sulfoximines et même des entités commerciales bien connues telles que le réactif de Ruppert-Prakash ou le réactif de Langlois. Avec l'essor de la photocatalyse ces dernières années, de nombreuses revues se sont intéressées à ces agents et à d'autres sources non mentionnées ci-dessous.²¹⁹

²¹⁹ a) T. Koike, M. Akita, *Top. Catal.* **2014**, *57*, 967 ; b) S. Barata-Vallejo, S. M. Bonesi, A. Postigo, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11153 ; c) C. Alonso, E. Martínez de Marigorta, G. Rubiales, F. Palacios, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1847 ; d) T. Chatterjee, N. Iqbal, Y. You, E. J. Cho, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2284 ; e) A. Lemos, C. Lemaire, A. Luxen, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1500 ; f) T. Koike, M. Akita, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5413.

Trifluorométhylation



Difluorométhylation



Monofluorométhylation



Réactifs à base de sulfoximines : tri-, di- et monofluorométhylation

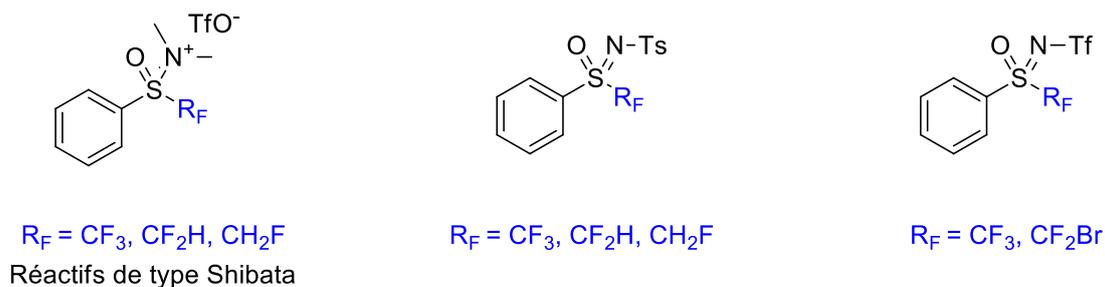


Figure 47 : Quelques réactifs de perfluoroalkylation

La modulation possible du groupement R_F sur l'atome de soufre du motif sulfoximine font de ces entités des plateformes de choix et explique l'intérêt de nombreux groupes pour ces réactifs. Comme nous l'avons vu au cours de cette thèse, les réactifs à base d'iode hypervalent sont beaucoup plus difficiles à moduler et leur stabilité en général est encore sujet à de nombreuses interrogations. Les autres agents mentionnés ci-dessus sont eux aussi limitants, puisque seuls les dérivés $\text{R}_\text{F}\text{I}$ permettent de modifier le groupement R_F facilement. Le développement de nouveaux agents de perfluoroalkylation est donc toujours un défi, le motif sulfoximine ayant permis des avancées

notables. Toutefois, nous n'en sommes qu'au balbutiement de l'exploitation de cette fonction chimique qui peut assurément permettre de nouvelles contributions en perfluoroalkylation.

Ainsi, nous avons considéré la sulfoximine *ortho*-iodée trifluorométhylée **4** comme un précurseur de choix pour la synthèse de nouvelles entités originales. Le couplage de thiosucres avec des sulfoximines *ortho*-halogénées par photocatalyse duale a d'abord été étudié (Schéma 145). La combinaison de deux familles de composés possédant des activités biologiques avérées permettrait d'accéder à de nouvelles molécules d'intérêt avec de potentiels applications en biologie. Des benzodithiazoles incluant un motif sulfoximine sont ensuite devenus nos cibles, en tant qu'analogues soufrés du réactif d'Adachi **6**. Ce dernier a déjà été utilisé comme agent de trifluorométhylation, c'est pourquoi les nouvelles entités ciblées pourraient donc être étudiées en catalyse photorédox. Finalement, l'expertise du groupe dans les réactions d'*ortho*-lithiation nous a incité à explorer d'autres voies de synthèses plus courtes à partir de la sulfoximine **1** tout en complétant la gamme des produits obtenus.

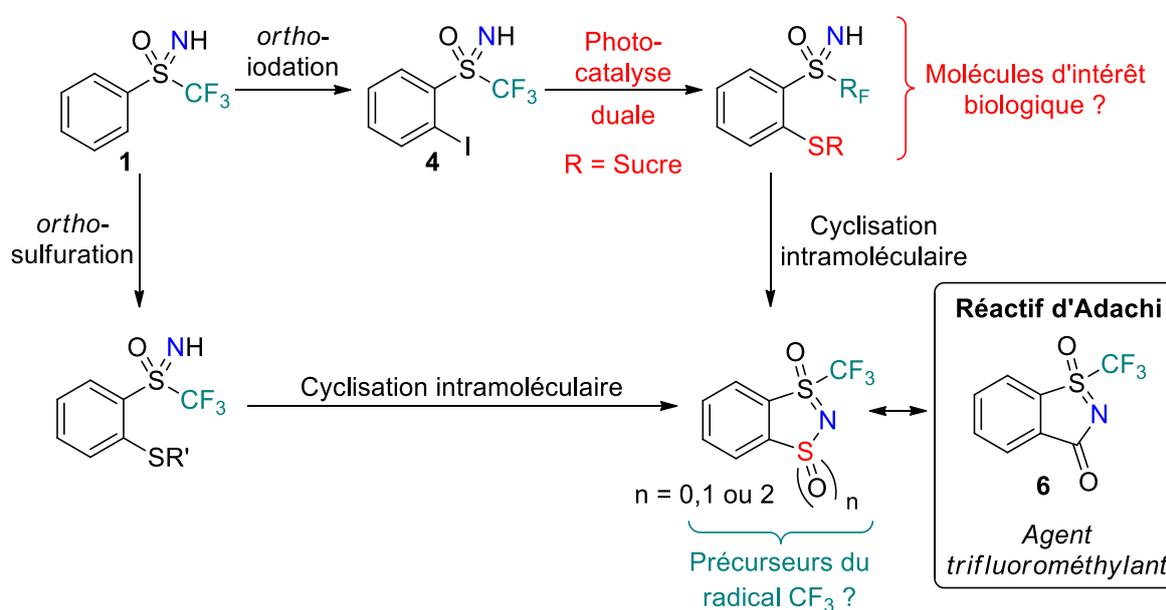


Schéma 145 : Voies de synthèses envisagées pour l'obtention d'entités

La synthèse de thioglycosides *S*-arylsulfoximines par photocatalyse duale va donc être présentée dans un premier temps.

4.2 Synthèse de thioglycosides S-arylsulfoximines et d'analogues soufrés du réactif d'Adachi

Les travaux qui vont suivre ont été réalisés dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe du Dr Samir Messaoudi à la faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry, au sein du laboratoire BioCIS. Ceux-ci s'inscrivent dans la continuité des études déjà menées conjointement entre nos groupes qui vont ainsi faire l'objet d'une brève remise en contexte avant d'en venir au cœur du sujet.

4.2.1 Photocatalyse duale nickel/ruthénium pour l'obtention de thioglycosides S-arylsulfoximines

La glycobiochimie a connu un essor important ces dernières décennies, l'une des avancées majeures étant l'identification de glycosides et de glycoconjugués comme acteurs de nombreux processus biologiques. La plupart des glucides rencontrés dans la nature ou utilisés en thérapie sont des glycoconjugués, une association de sucres avec des aglycones *via* des liaisons N- ou O-glycosidiques. L'expansion rapide des connaissances à propos du rôle des glucides a accru l'attention des biologistes, pharmaciens et médecins, et notamment abouti à l'émergence de 1-thioglycosides, 1-sélénoglycosides²²⁰ et C-glycosides.²²¹ Ces derniers ont la particularité d'être plus résistants face aux enzymes glycosidases en milieu biologique, c'est pourquoi leur synthèse à grande échelle est recherchée. De nouvelles méthodologies sont donc nécessaires, et il s'agit de l'un des axes de recherche de l'équipe du Dr Samir Messaoudi avec laquelle nous avons collaboré.

Au contraire des glycosides, les sulfoximines ont été longtemps oubliées en chimie médicinale, alors qu'elles sont robustes et très solubles dans les solvants protiques. En complément de toutes les applications données en introduction de cette thèse, de plus en plus d'attention leurs sont donc maintenant portée dans la synthèse de médicaments.²²² Actuellement, des sulfoximines sont ainsi présentes dans des composés en phase d'essais cliniques.²²³

La combinaison de ces deux entités que sont les sucres et les sulfoximines pourraient donc aboutir à des molécules aux propriétés uniques, d'autant plus qu'un groupement fluoré peut être introduit sur le motif sulfoximine. De tels architectures moléculaires n'ont été synthétisées que très récemment suite à une collaboration entre le groupe BioCIS et notre équipe.²²⁴ La méthodologie utilisée repose sur un couplage catalysé par du palladium, entre une série de thiosucres et la sulfoximine *ortho*-iodée **4** (Schéma 146). De très bons rendements sont obtenus et un seul anomère est obtenu lorsque R = Ac, dans un ratio diastéréoisomérique 1:1. Pour l'un des produits de couplage,

²²⁰ a) H. Driguez, *Glycoscience, Synthesis of Substrate Analogs And Mimetics*; **1997** ; b) N. Ibrahim, M. Alami, S. Messaoudi, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 2026 ; c) C. Kona, J. Shima-Bukuro, M. Kiso, H. Ando, *Organoselenium Compounds in Biology and Medicine: Synthesis*; **2017**.

²²¹ a) É. Bokor, S. Kun, D. Goyard, M. Tóth, J.-P. Praly, S. Vidal, L. Somsák, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 1687 ; b) J. Ghouilem, M. Robichon, F. Le Bideau, A. Ferry, S. Messaoudi, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 491.

²²² a) U. Lücking, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9399 ; b) P. Mäder, L. Kattner, *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 14243 ; c) Y. Han, K. Xing, J. Zhang, T. Tong, Y. Shi, H. Cao, H. Yu, Y. Zhang, D. Liu, L. Zhao, *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *209*, 112885.

²²³ U. Lücking, A. Scholz, P. Lienau, G. Siemeister, D. Kosemund, R. Bohlmann, H. Briem, I. Terebesi, K. Meyer, K. Prella, K. Denner, U. Bömer, M. Schäfer, K. Eis, R. Valencia, S. Ince, F. von Nussbaum, D. Mumberg, K. Ziegelbauer, B. Klebl, A. Choidas, P. Nussbaumer, M. Baumann, C. Schultz-Fademrecht, G. Rühter, J. Eickhoff, M. Brands, *ChemMedChem* **2017**, *12*, 1776.

²²⁴ N. Bennai, N. Ibrahim, J. Marrot, M. Belkadi, M. Alami, E. Magnier, E. Anselmi, S. Messaoudi, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 4972.

les deux diastéréoisomères ont montré des propriétés différentes en solution et ont pu être séparés par cristallisation dans l'éther diéthylique. Une des limites de cette méthode est l'emploi d'aryles iodés exclusivement, les dérivés bromés n'étant pas compatibles.

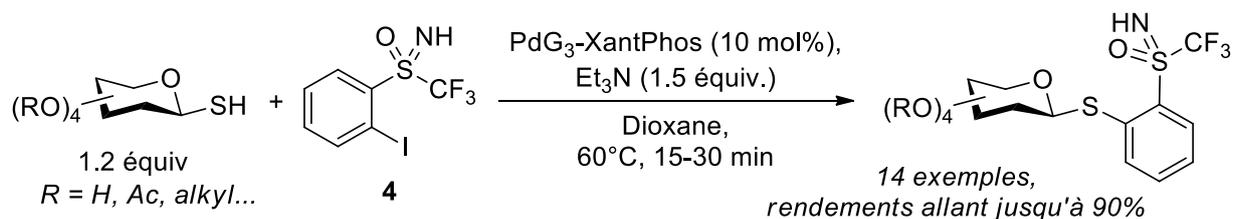
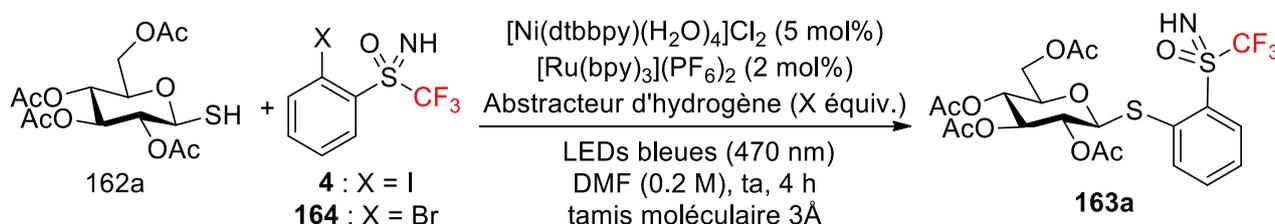


Schéma 146 : Synthèse de thioglycosides S-trifluorométhyle S-arylsulfoximines

Inspirés par les travaux de Molander & al.,^{218, 225} S. Messaoudi et son équipe ont développé une autre méthodologie de fonctionnalisation de thiosucres avec des aromatiques *ortho*-halogénés mettant en jeu une catalyse duale.²²⁶ Nous avons poursuivi notre collaboration sur le couplage des deux entités thiosucres/sulfoximines *ortho*-iodées perfluorées en impliquant la photocatalyse duale, comme explicité avec l'optimisation de la réaction présentée ci-dessous (Tableau 11).



Entrée	162a (équiv.)	4 (équiv.)	Abstracteur d'hydrogène (équiv.)	Temps	Rendement RMN 163a
1	1	1.5	bis (catéchol) silicate d'ammonium (1.3)	20 h	70%
2	1	1.5	<i>p</i> -toluidine (1.3)	3 h	66%
3	1	1	<i>p</i> -toluidine (1.3)	3 h	25%
4	1.5	1	<i>p</i> -toluidine (1.3)	3 h	66%
5	1.5	1	<i>p</i>-toluidine (1.75)	3 h	70%
6	1.5	1	sans	24 h	24%
7	1.5	1	<i>p</i> -toluidine (0.5)	24 h	62%
8 ^a	1.5	1	<i>p</i> -toluidine (1.3)	17h	66%
9 ^b	1.5	1	<i>p</i> -toluidine (1.3)	17 h	5%
10 ^c	1.5	1	<i>p</i> -toluidine (1.3)	17 h	0%
11 ^d	1.5	1	<i>p</i> -toluidine (1.75)	3h	56%
11 ^e	1.5	1	<i>p</i> -toluidine (1.75)	3 h	50%

Tableau 11 : Optimisation de la catalyse duale nickel/ruthénium.

[a] : avec NiCl₂.dme au lieu de [Ni(dtbbpy)(H₂O)₄]Cl₂. [b] : sans [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ [c] : sans [Ni(dtbbpy)(H₂O)₄]Cl₂ ou LEDs. [d] : sans tamis moléculaire [e] : avec le substrat bromé **164** au lieu de **4**

²²⁵ B. A. Vara, X. Li, S. Berritt, C. R. Walters, E. J. Petersson, G. A. Molander, *Chem. Sci.* **2018**, 9, 336.

²²⁶ M. Zhu, G. Dagousset, M. Alami, E. Magnier, S. Messaoudi, *Org. Lett.* **2019**, 21, 13, 5132.

Les deux catalyseurs utilisés ici sont $[\text{Ni}(\text{dtbbpy})(\text{H}_2\text{O})_4]\text{Cl}_2$ et $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ (voir Schéma 151 pour leur structure développée), le second jouant le rôle de photocatalyseur. Un abstracteur d'hydrogène est également nécessaire pour le bon fonctionnement de la réaction, tel que le bis (catéchol) silicate d'ammonium non commercial utilisé par les groupes de Molander et Messaoudi dans les travaux cités précédemment. Nous avons montré que cet abstracteur d'hydrogène pouvait être remplacé par de la *p*-toluidine (entrées 1 et 2) sans érosion notable du rendement lorsque la sulfoximine trifluorométhylée **4** est introduite en excès. La *p*-toluidine est une amine aromatique commercial peu chère, une revue du groupe de Yoon et particulièrement les travaux Capaldo et Ravelli nous ont guidé pour ce remplacement efficace.²²⁷

Par ailleurs, le ratio thiosucre **162a**/sulfoximine **4** a aussi son importance, puisqu'un excès d'un des deux composés améliore significativement le rendement (entrées 2 et 4 à comparer à l'entrée 3). De ce fait, selon le réactif qui est considéré le plus précieux, le thiosucre ou la sulfoximine peuvent être utilisés en défaut, la fin de l'optimisation ayant été effectuée avec le thiosucre **162a** en excès. Un temps de réaction de 3 heures est suffisant pour obtenir de bons rendements, et le rendement augmente légèrement jusqu'à 70% avec un excès plus important de *para*-toluidine (entrée 5).

Sans agent pour réaliser l'abstraction d'hydrogène, seulement 24% de produit désiré sont obtenus après 24h de réaction (entrée 6), et une quantité catalytique ne suffit pas non plus à atteindre un aussi bon rendement (entrée 7). La transformation fonctionne également avec du $\text{NiCl}_2 \cdot \text{dme}$ à la place de $[\text{Ni}(\text{dtbbpy})(\text{H}_2\text{O})_4]\text{Cl}_2$, un rendement comparable étant obtenu après un temps de réaction plus long (17 h, entrée 8). Les expériences témoins ont montré qu'aucune transformation n'avait lieu sans nickel (entrée 10), alors que 5% de produit ont été détectés après 17 h en absence de ruthénium ou dans le noir (entrée 9). Cela correspond à la quantité de complexe de nickel introduite dans le milieu réactionnel, mais l'absence de ruthénium ou de lumière empêche la fermeture du cycle catalytique centré sur ce métal de transition, qui ne peut revenir à un degré d'oxydation de zéro dans ces conditions. Une quantité de matière de produit équivalente à celle du nickel est ainsi obtenue, le thiol pouvant tout de même former une liaison avec le complexe métallique, ce qui n'est évidemment pas possible en son absence. Ces expériences témoins illustrent bien la synergie des cycles catalytiques lors d'une photocatalyse duale.

Une chute notable du rendement à 56% a lieu sans tamis moléculaire (entrée 11), bien que son rôle ne soit pas clair. Notre supposition est que le catalyseur au nickel est entouré de 4 molécules d'eau pouvant possiblement nuire à la photocatalyse duale si elles ne sont pas captées par le tamis moléculaire.

Enfin, l'utilisation de la sulfoximine *ortho*-bromée **164** à la place de la sulfoximine iodée **4** a aussi permis d'obtenir le produit désiré, avec un rendement certes plus faible, mais tout à fait acceptable de 50% (entrée 12). Il s'agit d'un des principaux avantages de cette méthodologie en comparaison au couplage au palladium décrit précédemment. Les *S*-arylsulfoximines thioglycosides obtenus par photocatalyse duale dans les conditions optimisées (entrée 5) sont listés ci-dessous.

²²⁷ a) E. L. Tyson, Z. L. Niemeyer, T. P. Yoon, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1427 ; b) L. Capaldo, D. Ravelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 2056.

Pour la série trifluorométhylée, les rendements RMN ^{19}F sont compris entre 40% et 73% pour **163a-e** (Schéma 147) et sont comparables à ceux obtenus par couplage au palladium. Ces produits n'étant pas nouveaux, ils n'ont pas été isolés, mais une montée en échelle de cette réaction a été effectuée et a permis l'obtention de près d'un gramme du produit **163a** avec un rendement correct de 59%, sans problème de purification. Cette montée en échelle ne s'est pas avérée efficace en « chimie en flux », probablement en raison de l'absence de tamis moléculaire incompatible avec cette technologie.

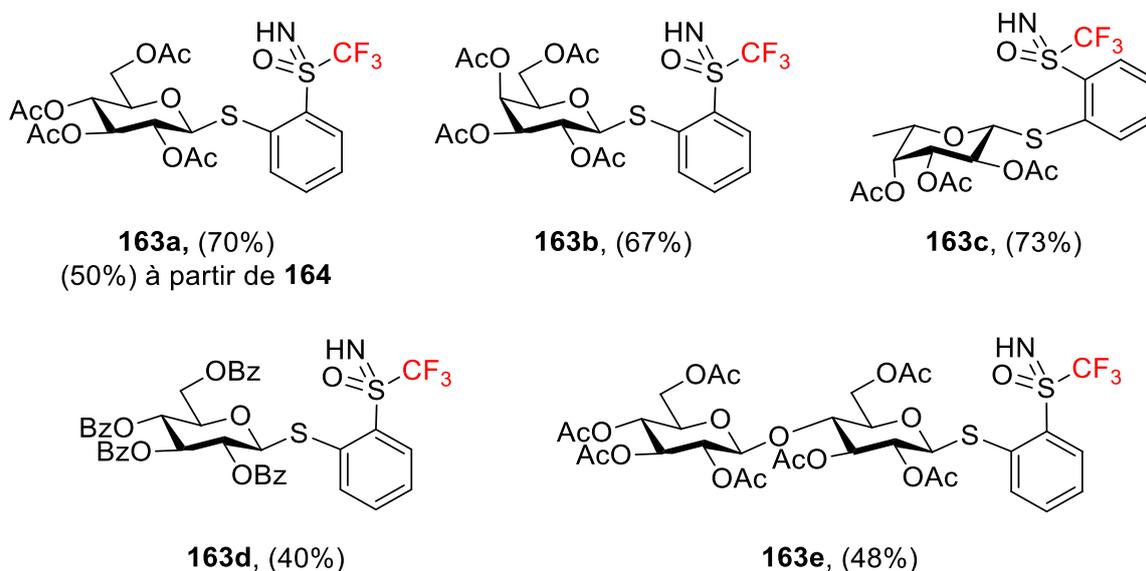


Schéma 147 : Thioglycosides *S*-trifluorométhyles *S*-arylsulfoximines synthétisés par catalyse duale (rendements RMN entre parenthèses).

L'étude du champ d'application de la réaction a ensuite été effectuée avec la sulfoximine *ortho*-iodée difluorométhylée **78** (Schéma 148). De très bons rendements RMN ont été obtenus pour les composés **163f-h**, tous supérieurs à 70%, et donc meilleurs qu'en série CF_3 pour les thiosucres correspondants. Malheureusement, des résidus de thiosucres (probablement les disulfures correspondants) ont rendu la purification difficile, nécessitant deux purifications successives dans chaque cas. Ces difficultés de purification rencontrées ont conduit à des rendements isolés érodés. Trois nouveaux thioglycosides *S*-difluorométhyle *S*-arylsulfoximines **163f-h** ont tout de même été obtenus grâce à la photocatalyse duale avec des rendements allant de 19 à 70%.

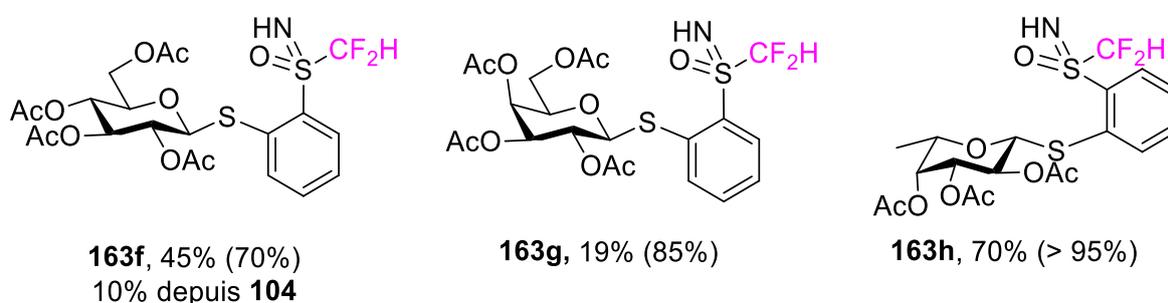


Schéma 148 : Thioglycosides *S*-difluorométhyle *S*-arylsulfoximines synthétisés par catalyse duale (rendements RMN entre parenthèses).

La sulfoximine monofluorométhylée *ortho*-iodée **77** a ensuite été engagée dans la même transformation. Les rendements RMN sont excellents pour la formation des produits **163i** et **163j** (Schéma 149), et modéré pour le disaccharide **163k** pour lequel le rendement est comparable à la série CF₃. Ceci est sans doute dû à la meilleure stabilité du substrat **77** vis-à-vis des conditions réactionnelles réductrices en comparaison aux sulfoximines tri- et difluorométhylées **4** et **78**. En effet, aucune trace de sulfoximine non iodée n'a été détectée pour cette série monofluorée en fin de réaction, contrairement aux séries tri- et difluorométhylées. Les substrats **4** et **78** se dégradent légèrement dans les conditions réactionnelles optimisées, la « dé-iodation » étant forcément délétère pour l'obtention d'un rendement optimal. De plus, les purifications ne se sont pas avérées aussi difficiles que pour la série difluorométhylée, hormis pour le dérivé disaccharide **163k** pourtant obtenu avec un rendement RMN correct. Trois nouveaux thioglycosides *S*-monofluorométhyle *S*-arylsulfoximines **163i-k** ont finalement été isolés avec des rendements compris entre 12% et 75%.

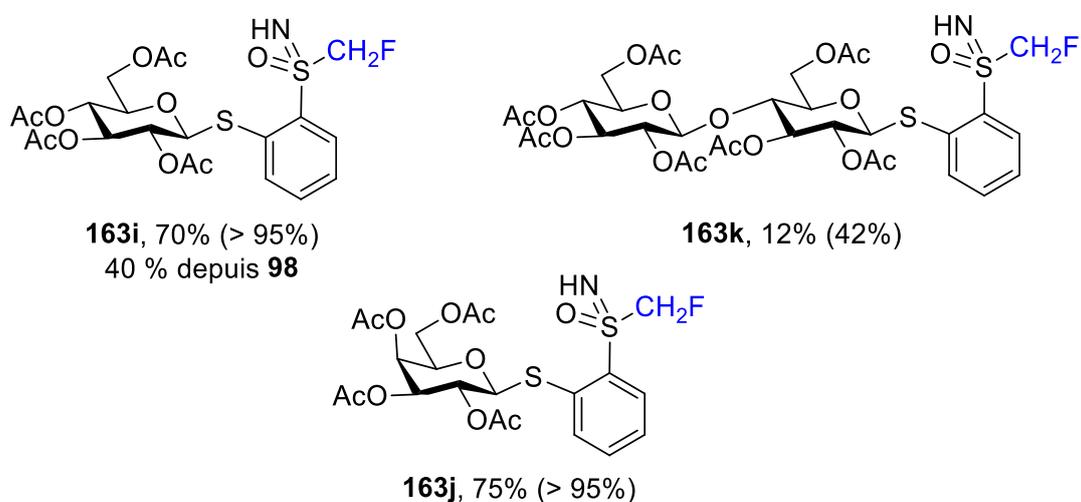


Schéma 149 : Thioglycosides *S*-fluorométhyle *S*-arylsulfoximines synthétisés par catalyse duale (rendements RMN entre parenthèses).

Deux derniers exemples particuliers ont finalement été étudiés avec le thiosucre **162a** pour compléter la bibliothèque des thioglycosides *S*-arylsulfoximines synthétisés : la sulfoximine trifluorométhylée *N*-méthylée **165** et la sulfoximine *S*-méthylée **76** (Schéma 150). Dans le premier cas, un rendement RMN acceptable de 55% a été obtenu pour le produit **163l**, montrant la possibilité d'utiliser des sulfoximines *N*-protégées dans de telles transformations. Le produit **163m** a lui été préparé à partir de la sulfoximine *ortho*-iodée non fluorée **76**, avec un rendement de 58% légèrement supérieur au rendement obtenu lors du couplage au palladium (49%).²²⁴

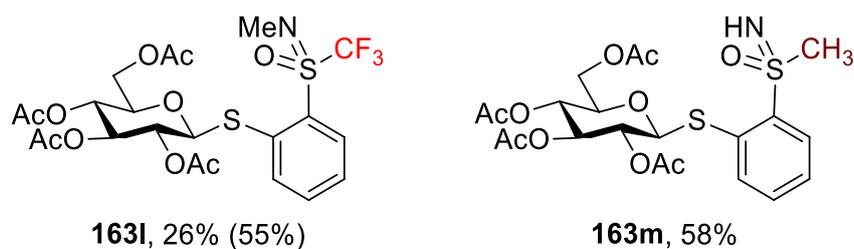


Schéma 150 : Thioglycosides *S*-arylsulfoximines additionnels synthétisés par catalyse duale (rendement RMN entre parenthèses).

Notre méthodologie ne semble donc pas souffrir de limitation particulière et peut même s'avérer plus efficace qu'un couplage au palladium dans certains cas. En particulier, il faut souligner que les produits de couplage **163a**, **163f** et **163i** (respectivement tri-, di- et monofluorés) ont aussi été obtenus à partir de sulfoximines *ortho*-bromées.

Le mécanisme réactionnel proposé ci-dessous est adapté de ceux décrits précédemment par nos groupes et celui de Molander (Schéma 151). Le cycle catalytique est *a priori* initié par l'absorption d'un photon par le ruthénium, générant ainsi l'état excité du photocatalyseur. L'oxydation de la *para*-toluidine (réactif **HAT**) par transfert mono-électronique peut alors avoir lieu, le radical cation **HAT^{•+}** ainsi formé captant rapidement l'hydrogène du thiosucre **162** pour former le radical thiyle **162'** correspondant. Celui-ci s'additionne ensuite sur le catalyseur au nickel, qui est d'abord passé au degré d'oxydation (II) après addition oxydante de la sulfoximine *ortho*-iodée **S** sur le Ni(0). Une alternative proposée par Molander & *al.* est que le radical thiyle peut d'abord s'additionner sur le nickel au degré d'oxydation (0) avant l'étape d'addition oxydante.²²⁸ Finalement, l'élimination réductrice du Ni(III) alors formé permet l'obtention du *S*-trifluorométhyle *S*-arylsulfoximine thioglycoside **163** désiré et les cycles catalytiques sont fermés par un second transfert mono-électronique.

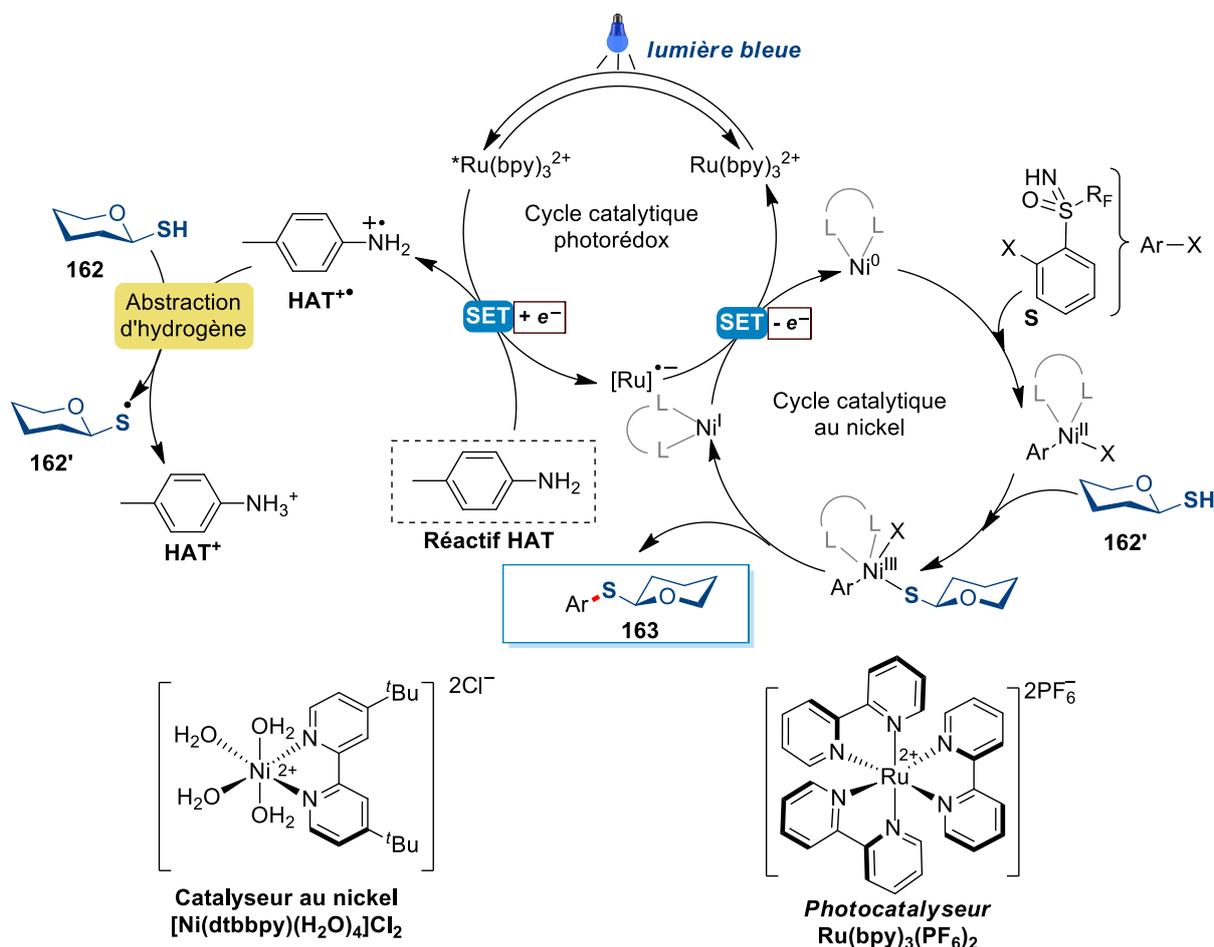


Schéma 151 : Mécanisme proposé pour de la catalyse duale nickel/ruthénium

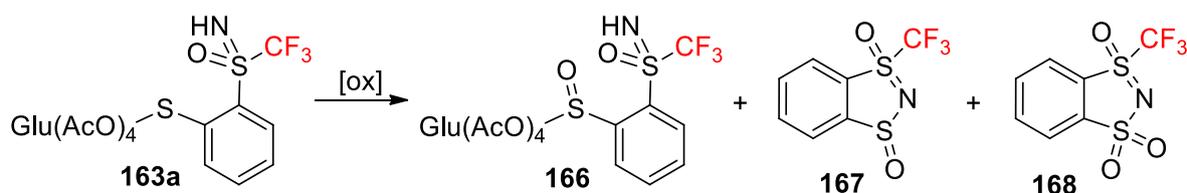
²²⁸ O. Gutierrez, J. C. Tellis, D. N. Primer, G. A. Molander, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4896.

Cette méthode a permis d'élargir la gamme des thioglycosides *S*-arylsulfoximines puisque nous avons pu accéder à 13 entités de cette classe dont 7 nouvelles, en particulier les entités mono- et difluorométhylées. La suite de ce projet a consisté en l'étude de la réactivité des *S*-trifluorométhyle *S*-arylsulfoximines thioglycoside obtenus pour promouvoir la formation de nos cibles benzodithiazoles.

4.2.2 Oxydation de thioglycosides *S*-arylsulfoximines

Notre groupe étant spécialisé dans l'oxydation de dérivés soufrés, en particulier pour la synthèse de sulfoximines, nous avons naturellement essayé d'oxyder le sulfure **162a** obtenu en quantité suffisante pour cette étude grâce à la montée en échelle. Nos travaux ont débuté en s'appuyant sur ceux de de Kakarla et ses collègues²²⁹ concernant la synthèse de sulfoxydes glycosylés avec le *m*CPBA comme oxydant. Avec celui-ci, le produit ciblé **166** a été obtenu avec un bon rendement de 68% à partir du sulfure **163a** (Tableau 12, entrée 1). Néanmoins, des traces d'un sous-produit qui nous était inconnu ont été détectées lors de cette oxydation, et nous avons alors essayé de favoriser sa formation pour le caractériser. En présence d'un équivalent d'eau oxygénée dans le TFA, ce produit est obtenu majoritairement et aucune trace du produit **166** n'est détectée (entrée 2). Ce composé inattendu a ainsi été identifié : il s'agit du benzodithiazole **167**. Lors de cette transformation, des traces d'un nouveau sous-produit ont été formées, et l'emploi d'un large excès d'eau oxygénée a permis de l'obtenir sélectivement avec un très bon rendement de 78% (entrée 4). Il s'agit aussi d'un benzodithiazole, ce produit **168** étant oxydé une fois de plus que le composé **167**. Un mélange de ces deux benzodithiazoles est obtenu avec seulement 3 équivalents d'eau oxygénée, montrant la difficulté d'obtenir le produit **167** sélectivement et avec un bon rendement. Toutefois, le TCICA utilisé fréquemment au cours de cette thèse comme agent de chloration a permis l'obtention du composé **167** avec un meilleur rendement de 65%. Surtout, l'utilisation d'un excès de TCICA ne conduit pas à la suroxydation du composé **167**, aucune trace du produit **168** n'étant détectée.

²²⁹ R. Kakarla, R. G. Dulina, N. T. Hatzenbuehler, Y. W. Hui, M. J. Sofia, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8347.



Entrée	Oxydant (équiv.)/solvant	166	167	168
1	mCPBA (1.1 équiv.)/MeCN	68%	traces	0%
2	H ₂ O ₂ (1 équiv.)/TFA	0%	43%	traces
3	H ₂ O ₂ (3 équiv.)/TFA	0%	36%	54%
4	H ₂ O ₂ (10 équiv.)/TFA	0%	traces	78%
5	TCICA (1.67 équiv. = 5 équiv. "Cl")/MeCN	0%	65%	0%

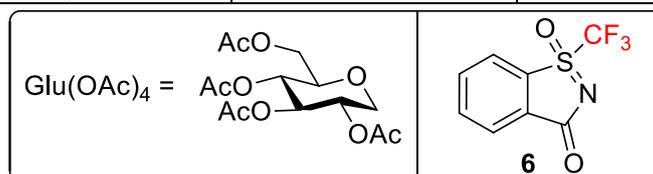


Tableau 12 : Oxydation du composé **162a** dans différentes conditions

La formation de ces structures bicycliques **167** et **168** dans laquelle la sulfoximine est liée *via* son atome d'azote à l'atome de soufre apporté par le thiosucre est surprenante, avec notamment l'élimination inattendue de la partie sucre. A notre grande satisfaction, ces nouveaux composés **167** et **168** appartiennent à la famille des benzodithiazoles que nous souhaitons élargir. Le contrôle de l'oxydation de l'atome de soufre issu du thiosucre est tout aussi satisfaisant, deux analogues du réactif d'Adachi **6** étant alors entre nos mains. Le composé **168** avait d'ailleurs été revendiqué par Adachi et Ishihara dans leur brevet de 2005,³⁰ mais il n'avait pas été synthétisé, ce qui est maintenant chose faite.

Par ailleurs, lors de la caractérisation du composé **166** par RMN dans le chloroforme deutéré, nous avons observé une évolution lente du produit vers la formation de l'espèce **169** (Schéma 152). Une certaine instabilité de ce composé en milieu acide a été suspectée, ce qui n'est pas le cas du sulfure correspondant **163a**. Cette instabilité a été exploitée et a permis d'obtenir le composé **169** avec un bon rendement de 67% en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique. L'obtention de cette dernière entité complète la série des nouveaux benzodithiazoles formés, avec trois degrés d'oxydation différents pour l'atome de soufre issu du thiosucre. Nos travaux sur le contrôle de l'oxydation nous ont finalement permis de développer la séquence suivante, lors de laquelle chaque espèce est obtenue avec un bon, voire excellent rendement.

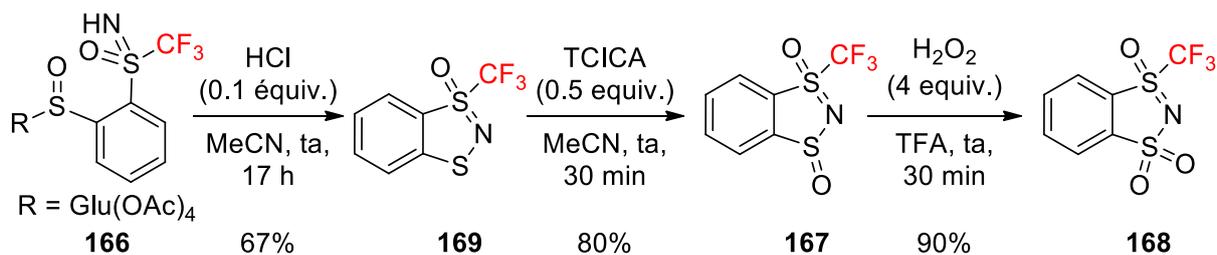


Schéma 152 : Cyclisation de **166** et oxydations successives des benzodithiazoles obtenus

Pour compléter ce travail, l'espèce non fluorée a également été étudiée dans des conditions oxydantes. Comme pour la série trifluorométhylée, l'oxydation par *m*CPBA du produit **163m** a conduit au thioglycoside *S*-arylsulfoximine oxydé **170** avec un rendement satisfaisant de 70% (Schéma 153). Le nombre d'atomes de fluor présents sur le motif sulfoximine n'influence donc pas cette étape d'oxydation. Nous avons ensuite constaté que le produit **170** était stable dans le CDCl₃ pendant plusieurs jours, contrairement à son analogue trifluorométhylé **166**. Ce composé **170** s'est même avéré beaucoup plus stable que son analogue fluoré puisqu'aucune cyclisation n'est initiée en présence de 2 équivalents d'acide chlorhydrique. Les atomes de fluor présents sur le motif sulfoximine ont donc *a priori* une influence sur la réactivité des thioglycosides *S*-arylsulfoximines oxydés.

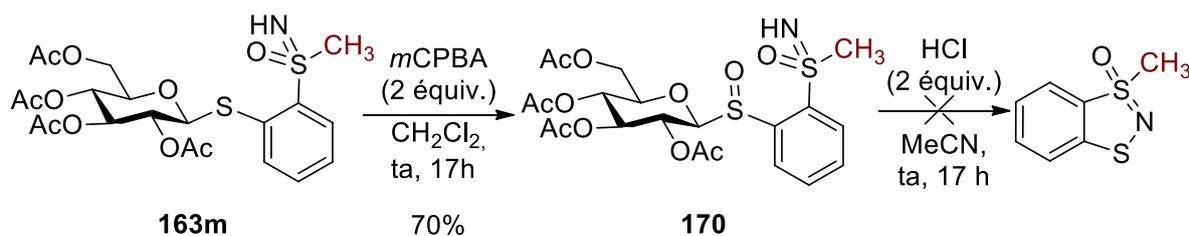


Schéma 153 : Synthèse du thioglycoside *S*-arylsulfoximine oxydé **170**

L'obtention de nos cibles benzodithiazoles en série fluorée avec le sacrifice de la partie sucre n'était pas anticipée, mais se justifie d'après des travaux de la littérature.²³⁰ En effet, la rupture de liaisons C-S de thiosucres fonctionnalisés a été décrite plusieurs fois pour générer des oxoniums ensuite piégés par des nucléophiles (Schéma 154).

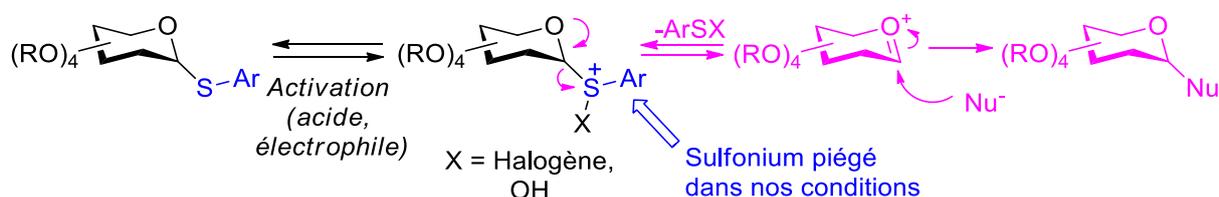


Schéma 154 : Formation d'un oxonium à partir d'un thiosucre activé

Dans notre cas, ce n'est pas l'oxonium généré qui nous intéresse mais son obtention *via* un sulfonium après activation (milieu acide ou présence d'un agent chlorant dans nos conditions). Le piégeage de ce sulfonium de manière intramoléculaire grâce à l'atome d'azote nucléophile de la sulfoximine paraît alors tout à fait envisageable. Nos résultats expérimentaux et les données de la littérature nous amènent finalement à considérer le mécanisme présenté ci-dessous (Schéma 155). Les benzodithiazoles formés (**167**, **168** et **169**) sont vraisemblablement obtenus *via* le composé oxydé **166**, qu'il soit isolé ou formé *in-situ* à partir du sulfure **163a**. En milieu acide, le sulfoxyde **166** serait activé (intermédiaire **II**) et une cyclisation intramoléculaire aurait immédiatement lieu, avec l'attaque de l'atome d'azote nucléophile de la sulfoximine sur le sulfonium. Ceci conduirait alors à la formation de l'intermédiaire **III** accompagnée du départ d'une molécule d'eau, cette dernière pouvant ensuite attaquer la position anomérique de l'intermédiaire **III** pour former le produit attendu **169**. Un sucre

²³⁰ a) G. H. Veeneman, S. H. van Leetwen, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1331 ; b) D. Crich, M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9015 ; c) M. Kunigami, S. Hara, *Carbohydr. Res.* **2015**, 417, 78.

protégé **IV** peut être libéré comme sous-produit de la réaction et nous l'avons effectivement observé expérimentalement lors de l'analyse de nos bruts réactionnels.

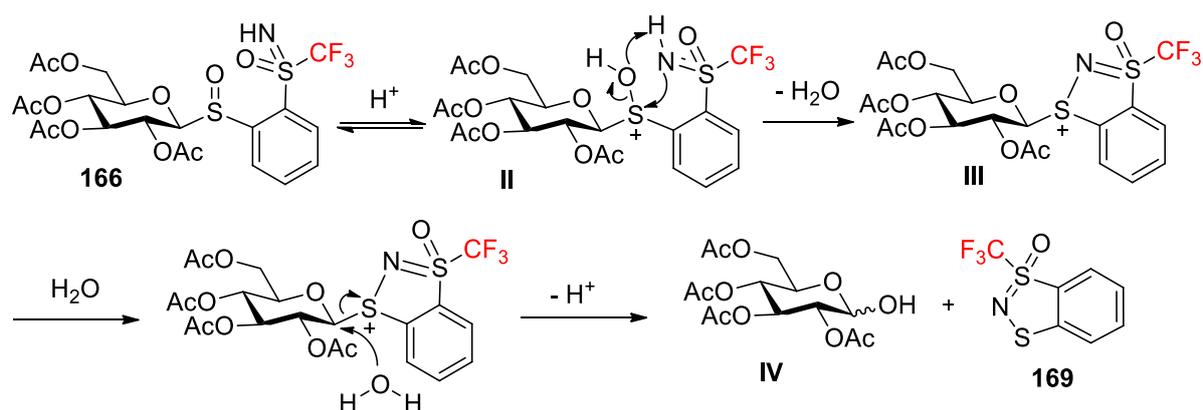


Schéma 155 : Mécanisme réactionnel proposé pour la formation du benzodithiazole **169**

L'élimination de l'intermédiaire **IV** rend cette voie de synthèse peu économique en atomes si on considère la sulfoimine *ortho*-iodée **4** comme substrat de départ. En plus de n'apporter qu'un atome de soufre, l'emploi d'un thiosucre nécessite aussi de fonctionnaliser la sulfoimine **1** avec l'introduction de l'atome d'iode pour obtenir le substrat **4**. L'expertise du groupe dans la fonctionnalisation des sulfoimines trifluorométhylées *via* une *ortho*-lithiation nous a alors naturellement ouvert la voie vers une synthèse possiblement plus efficace. Il suffirait d'introduire directement l'atome de soufre plutôt qu'un atome d'iode en position *ortho* de la sulfoimine **1**, et éviter que cet atome de soufre soit issu d'un thiosucre sacrificiel.

4.3 Synthèses optimisées de benzodithiazoles trifluorométhylés et d'analogues

4.3.1 Synthèses optimisées de benzodithiazoles trifluorométhylés

Pour réaliser une synthèse plus « directe » des benzodithiazoles **167** et **168**, le soufre élémentaire a été envisagé comme électrophile dans la réaction d'*ortho*-lithiation de la sulfoximine **1**. Nous avons ainsi choisi de valoriser le composé **171** obtenu au laboratoire précédemment (Schéma 156), la montée en échelle de cette synthèse impliquant 5 grammes de sulfoximine **1** ayant alors été étudiée.

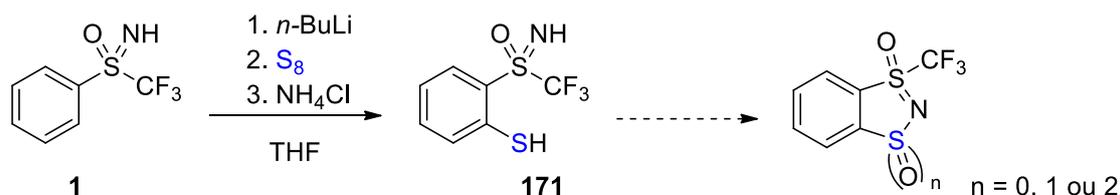


Schéma 156 : Synthèse « directe » de benzodithiazoles perfluorés à partir de la sulfoximine **1**

Le principal inconvénient de cette première étape est l'obtention d'un mélange de produits, en raison notamment de l'alkylation inattendue de l'atome de soufre ou d'azote en présence de *n*-BuLi (Schéma 157). La majorité de ces produits tels que les composés **172** et **173** ont été isolés et identifiés, sachant qu'il s'est également formé le composé hydroxylé **174** et qu'une partie du substrat **1** est encore présente en fin de réaction. Finalement, les trois produits **171**, **172** et **173** représentent 70% du total des espèces perfluorées présentes après traitement du milieu réactionnel. Le produit hydroxylé **174** est présent à hauteur de 12%, le substrat **1** de 7% et un produit inconnu de 11%, possiblement le composé doublement alkylé **175**.

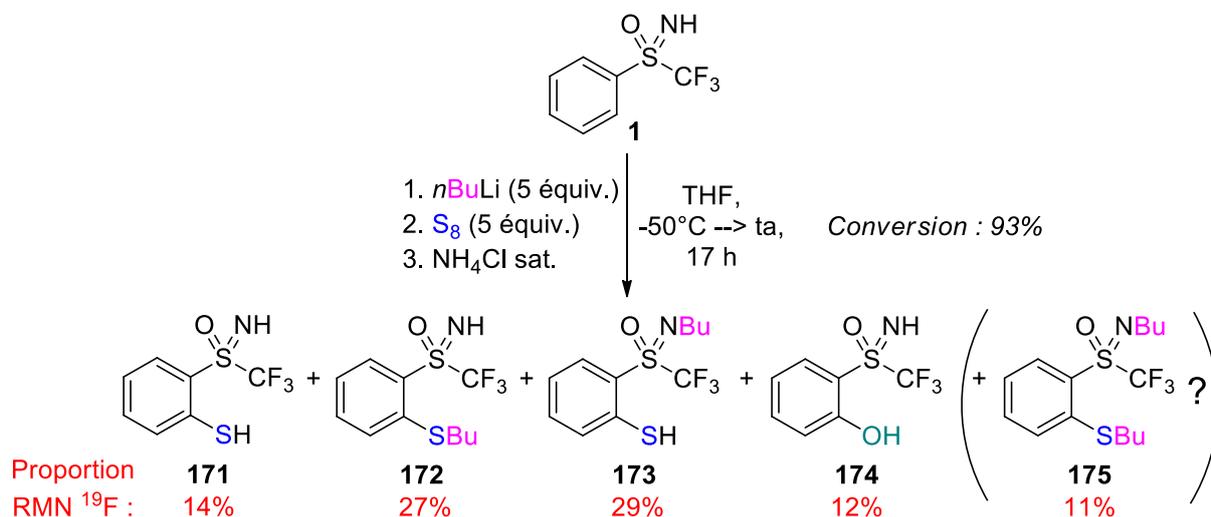


Schéma 157 : *Ortho*-sulfuration de la sulfoximine **1**

Un faible rendement de 10% en sulfoximine *ortho*-soufrée **171** est donc finalement obtenu après purification. La formation des sous-produits alkylés est surprenante puisqu'elle implique probablement des synthons butyle (Bu) et thiobutyle (SBu) électrophiles qui seraient respectivement attaqués par les atomes d'azote et de carbone déprotonés. Notons que l'absence de sous-produits

Notre objectif initial été donc rempli : la formation des benzodithiazoles **167**, **168** et même **169** est possible à partir la sulfoximine **1** sans thiosucre sacrificiel. Les différentes conditions oxydantes employées dans la partie précédente ont à nouveau permis un contrôle de l'oxydation, le point crucial ici étant néanmoins la cyclisation intramoléculaire. Le mécanisme réactionnel de celle-ci n'apparaît pas comme une évidence et sera discuté ci-après.

Forts de nos résultats avec le thiol pur **171**, nous avons ensuite étudié le brut réactionnel directement après *ortho*-sulfuration. Ce mélange composé majoritairement des trois composés **171**, **172** et **173** a conduit sélectivement aux produits désirés **167**, **168** ou **169** en modulant les conditions réactionnelles (Schéma 160). Pour le produit **169** non oxydé, en travaillant en défaut de TCICA lors de la seconde étape, un rendement global faible de 12% est obtenu, la purification s'étant avérée difficile. L'emploi d'un excès de TCICA pour la synthèse du composé **167** et l'emploi d'un excès d'eau oxygénée pour celle du composé **168** ont conduit à des rendements globaux satisfaisants de 33% et 46% respectivement. De plus, grâce à ces deux synthèses monotopes, plusieurs grammes de chacun d'eux ont été obtenus.

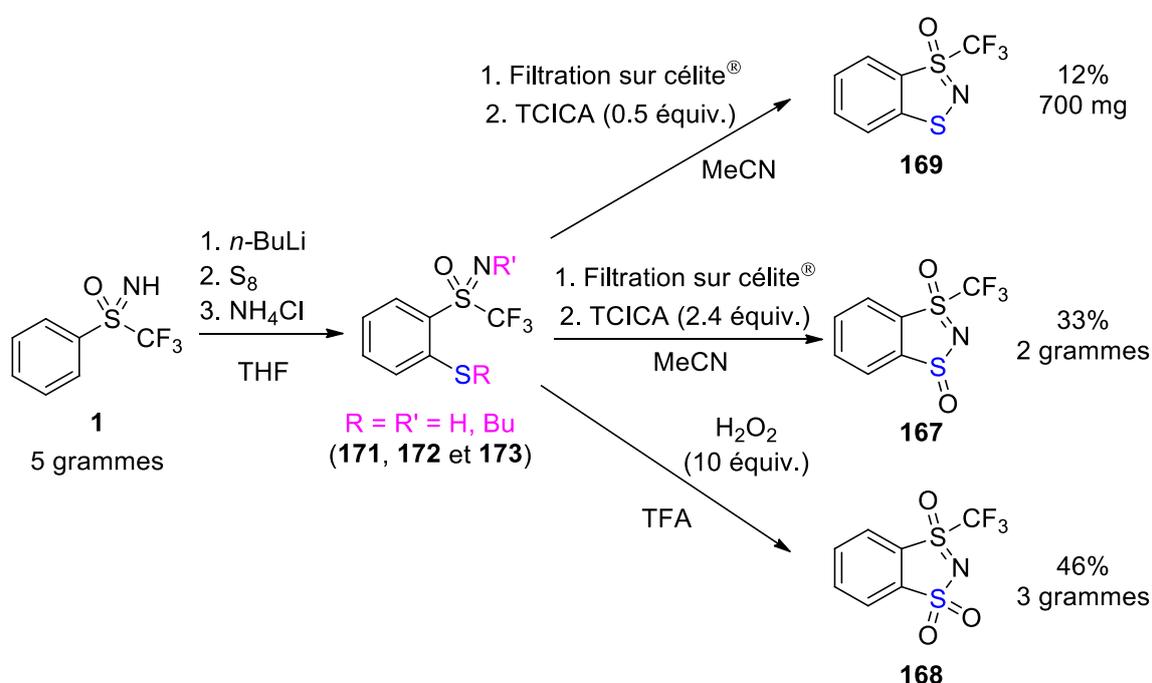


Schéma 160 : Synthèses sélectives des benzodithiazoles **167-169** à partir de la sulfoximine **1**

Notons qu'une filtration sur célite® est effectuée après la première étape pour s'affranchir d'un maximum de soufre élémentaire pour les synthèses des produits **167** et **169**. Sans ce traitement, une importante quantité de solide est présente dans le milieu réactionnel après ajout du TCICA qui se solubilise alors plus difficilement. Une synthèse en deux étapes à partir de la sulfoximine **1** sans purification intermédiaire (ou juste une simple filtration) est donc possible pour chacun des trois benzodithiazoles **167**, **168** et **169**, avec un contrôle total de l'oxydation après cyclisation.

De nombreuses transformations inattendues viennent d'être décrites, dont les mécanismes nous paraissent peu évidents. Dans la suite, nous présentons des propositions parmi celles qui nous

semblent les plus raisonnables. Des études complémentaires sont toujours en développement pour mieux cerner les chemins réactionnels.

Concernant le mécanisme de cyclisation intramoléculaire, celle-ci peut donc avoir lieu à partir des produits *ortho*-soufrés **171**, **172** et **173**, et en présence de TCICA ou d'eau oxygénée. Cela suppose notamment les ruptures de liaisons C-S et C-N, quelques exemples de la littérature mentionnant effectivement des ruptures de liaisons C-S pour des cyclisations intramoléculaires similaires.²³²

Pour le mécanisme réactionnel mettant en jeu le TCICA, nous nous sommes plus particulièrement appuyés sur les travaux de Yang et Ge²³³ impliquant un agent fluorant électrophile, le selectfluor®. L'analogie avec notre agent chlorant électrophile nous incite ainsi à proposer le chemin réactionnel décrit ci-dessous (Schéma 161). Nous supposons que la chloration des sulfures **171**, **172** ou **173** conduit à la formation de l'intermédiaire **I**, une molécule de TCICA pouvant permettre la chloration de trois entités maximum. L'attaque nucléophile intramoléculaire de l'atome d'azote du motif sulfoximine sur l'atome de soufre de l'intermédiaire **I** permettrait alors la formation du sulfonium **II**. C'est lors de cette étape qu'une liaison N-H ou N-C peut être rompue, potentiellement grâce à une assistance fournie par l'anion **176** (formé après chloration) qui attaquerait le groupement **R'**. En outre, la formation d'un cycle à 5 membres est un possible moteur de la cyclisation. L'anion **176** ou l'un de ses dérivés (par exemple le possible anion issu du sous-produit **177** si celui-ci sert d'agent chlorant) pourraient ensuite attaquer l'intermédiaire **II** pour conduire au produit désiré **169**. C'est lors de cette dernière étape qu'une liaison C-S peut être rompue, la charge présente sur l'atome de soufre et la formation d'espèces neutres au final pouvant agir comme moteurs cette fois-ci.

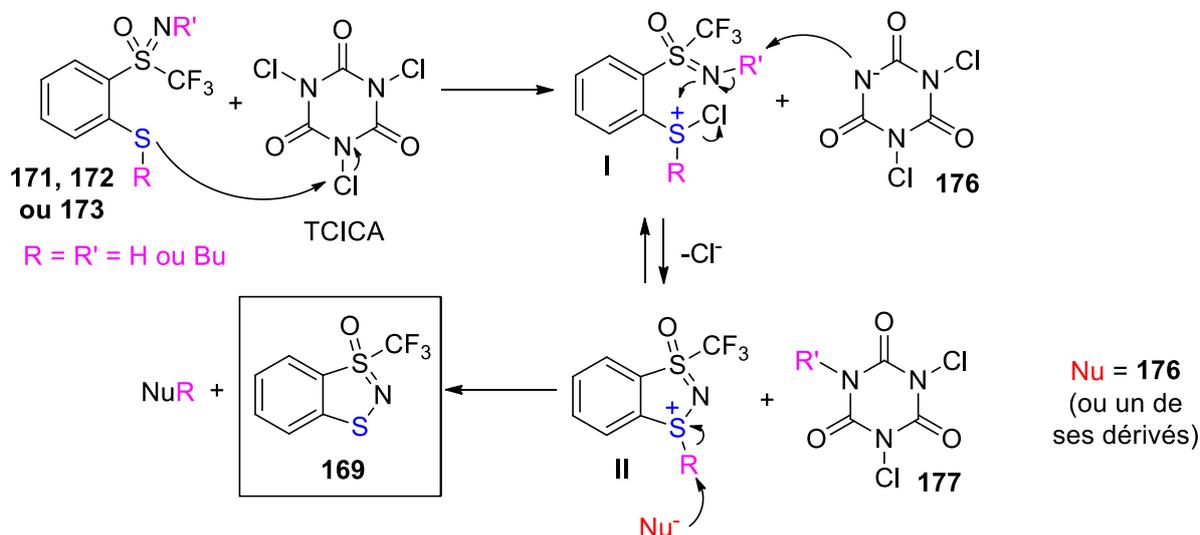


Schéma 161 : Proposition de mécanisme pour la cyclisation à l'aide de TCICA

Des études sont en cours au laboratoire pour obtenir des preuves supplémentaires de ce mécanisme, en particulier l'identification des sous-produits tels que **177** issus de l'utilisation du TCICA.

²³² a) M. Shimizu, A. Takeda, H. Fukazawa, Y. Abe, I. Shibuya, *Heterocycles* **2003**, 60, 10 ; b) C. K. Jin, J.-K. Moon, W. S. Lee, K. S. Nam, *Synlett* **2003**, 13, 1967 ; c) T. Li, L. Yang, K. Ni, Z. Shi, F. Li, D. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 6297.

²³³ K. Yang, H. Zhang, B. Niu, T. Tang, H. Ge, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 5520.

Nous avons d'ailleurs présenté un mécanisme général dans un souci de concision, mais nous ne pouvons pas exclure que des chemins réactionnels différents soient mis en jeu selon le substrat de départ (**171**, **172** ou **173**) considéré. L'étude approfondie de chacune des transformations selon le substrat employé paraît donc nécessaire pour confirmer ou infirmer ce mécanisme général, qui ne fait pas de distinction selon le type de liaison rompue (S-H, N-H, S-C ou N-C). Il est pourtant évidemment plus facile de rompre les liaisons avec un hydrogène. De plus, les exemples de la littérature que nous avons cités mentionnent la rupture de liaisons S-C, mais la rupture de liaisons N-C semble encore plus originale et donc peu décrite dans ces conditions.

La cyclisation se produit également lorsque l'eau oxygénée est utilisée comme oxydant dans le TFA, et un mécanisme différent a évidemment lieu dans ce cas. De plus, le substrat **172** sera traité à part, son oxydation en sulfoxyde dès le début de la réaction apparaissant inévitable.

Commençons avec les substrats **171** et **173**, pour lesquels la formation du disulfure **I'** apparaît comme une hypothèse raisonnable (Schéma 162), d'après des travaux sur l'oxydation de thiols en présence d'eau oxygénée.²³⁴ Dès lors, la polarisation de la liaison S-S permettrait l'attaque nucléophile intramoléculaire de l'atome d'azote du motif sulfoximine pour conduire à l'intermédiaire **II'**, le groupement **R'** et la charge positive étant cette fois portés par l'atome d'azote *a priori*. La cyclisation posséderait toujours pour moteur la formation d'un cycle à 5 membres et s'accompagnerait du départ d'un anion sulfure **A'**. Le milieu étant acide, celui-ci se protonerait immédiatement pour former une nouvelle molécule de substrat initial **171** ou **173** et l'anion CF_3COO^- . Celui-ci pourrait alors jouer le rôle de nucléophile et attaquer l'intermédiaire **II'** pour conduire au benzodithiazole **169**, le produit complètement oxydé **168** étant ensuite formé si la quantité d'eau oxygénée dans le milieu réactionnel est suffisante.

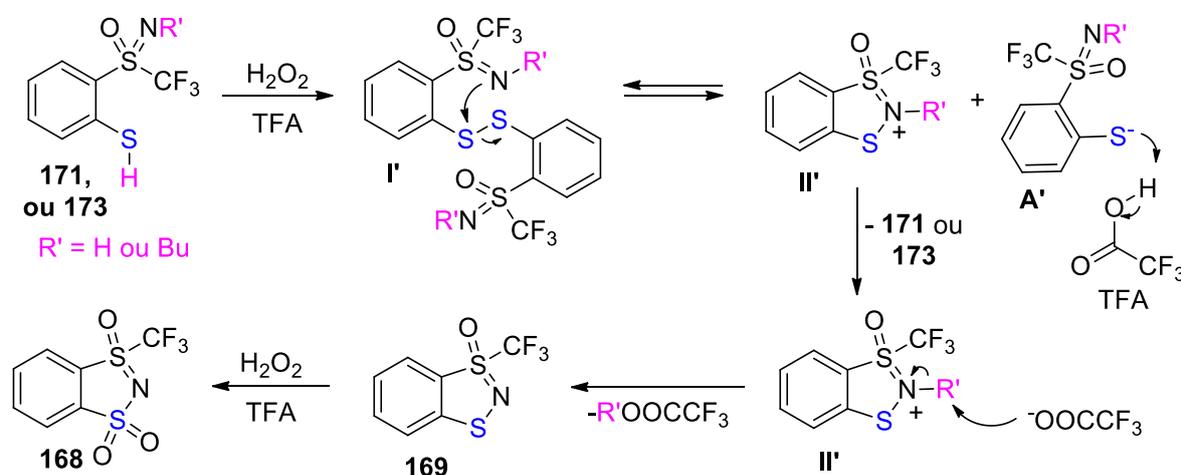


Schéma 162 : Proposition de mécanisme pour la cyclisation en milieu $\text{H}_2\text{O}_2/\text{TFA}$ à partir des substrats **171** et **173**

Concernant le sulfure **172**, deux chemins réactionnels entrent probablement en compétition à l'issue de la formation du sulfoxyde **III** (Schéma 163) : la voie vers l'intermédiaire **IV** ou bien la possible suroxydation en sulfone **III'** qui conduit à un produit dégénéré. L'intermédiaire **IV** se

²³⁴ M. Hajjami, S. Rahmani, *J. Porous Mater.* **2015**, 22, 1265.

formerait lui grâce à la présence du solvant qui permettrait d'activer le sulfoxyde **III**, la cyclisation intramoléculaire étant alors envisageable. Le sulfonium **V** ainsi formé pourrait conduire au benzodithiazole **169** via l'attaque nucléophile de l'anion CF_3COO^- et le produit **168** serait obtenu après oxydation.

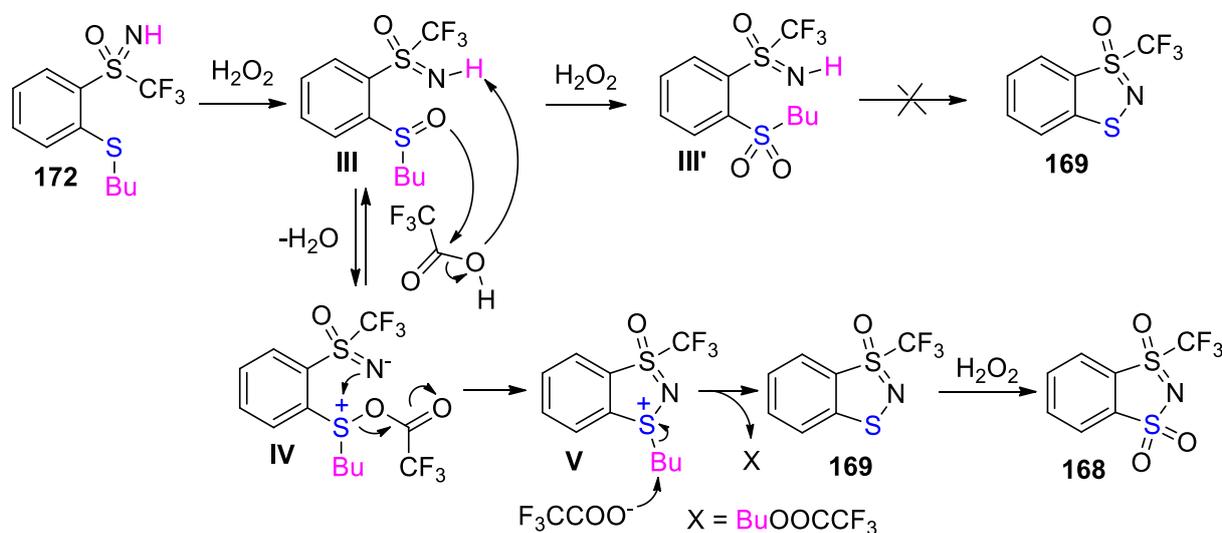


Schéma 163 : Proposition de mécanisme pour la cyclisation en milieu $\text{H}_2\text{O}_2/\text{TFA}$ à partir du substrat **172**

Pour appuyer cette dernière proposition de mécanisme, le composé **172** pur a été mis en milieu $\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}_2$, et quelques sous-produits de réaction ont effectivement été formés en plus de la molécule cible **168**. Les signatures RMN des sous-produits peuvent correspondre à des espèces telles que **III'**, leur identification étant en cours d'étude. Plus généralement, la possible formation du benzodithiazole **169** dans différentes conditions (TCICA/MeCN et $\text{H}_2\text{O}_2/\text{TFA}$) est un indice supplémentaire dans nos recherches de preuves mécanistiques qui se poursuivent.

Enfin, nous avons essayé de former le composé bis-sulfoximine **178** puisque le sulfure **169** était à disposition (Schéma 164). Dans les conditions PIDA/AC précédemment employées, le substrat **169** se transforme effectivement en produit désiré avec un bon rendement de 76%. Ce nouveau produit est original de par son motif « bis-sulfoximine » jamais décrit dans la littérature, que ce soit en version linéaire ou cyclique. Ce motif nouveau peut également être considéré comme une fonction sulfonimidamide dont l'un des atomes d'azote est lié à l'atome de soufre d'une sulfoximine trifluorométhylée.

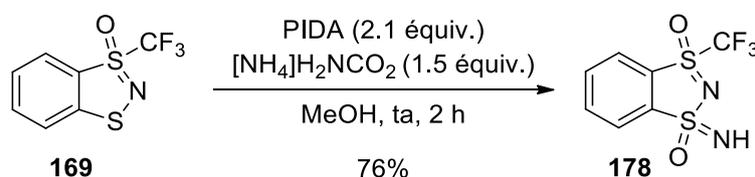


Schéma 164 : Synthèse de l'analogue bis-sulfoximine **178** à partir du composé **169**

En outre, puisque le substrat **163a** a permis l'obtention des benzodithiazoles **167** et **168**, il nous a paru possible que celui-ci puisse aussi conduire au produit **178** dans les conditions PIDA/AC. Effectivement, le produit désiré est obtenu avec un rendement similaire de 74% avec un excès plus

important d'oxydant et de la source d'azote (Schéma 165). Deux voies de synthèses sont donc possibles pour l'obtention de ce nouveau composé **178**. Pour cette seconde option, nous proposons un mécanisme qui s'appuie sur les travaux du groupe de Rebol. ¹¹⁸ L'ajout de PIDA et de carbamate d'ammonium sur la molécule **163a** conduirait à la formation d'un iodonium **A** qui subirait immédiatement l'attaque intramoléculaire de l'atome d'azote de la sulfoximine. Le sulfanitrile **B** ainsi formé pourrait ensuite conduire à l'intermédiaire **C** via l'addition d'une molécule de méthanol ou d'acide acétique. Ce dernier pourrait alors se protoner et permettre une deuxième attaque d'un oxygène nucléophile sur l'intermédiaire **D**. Le composé **178** serait alors obtenu, accompagné d'un oxonium qui pourrait être piégé par un nucléophile, même si une dégradation de ce dernier nous semble plus probable puisqu'aucune architecture de type sucre n'a été retrouvée dans le brut en fin de réaction.

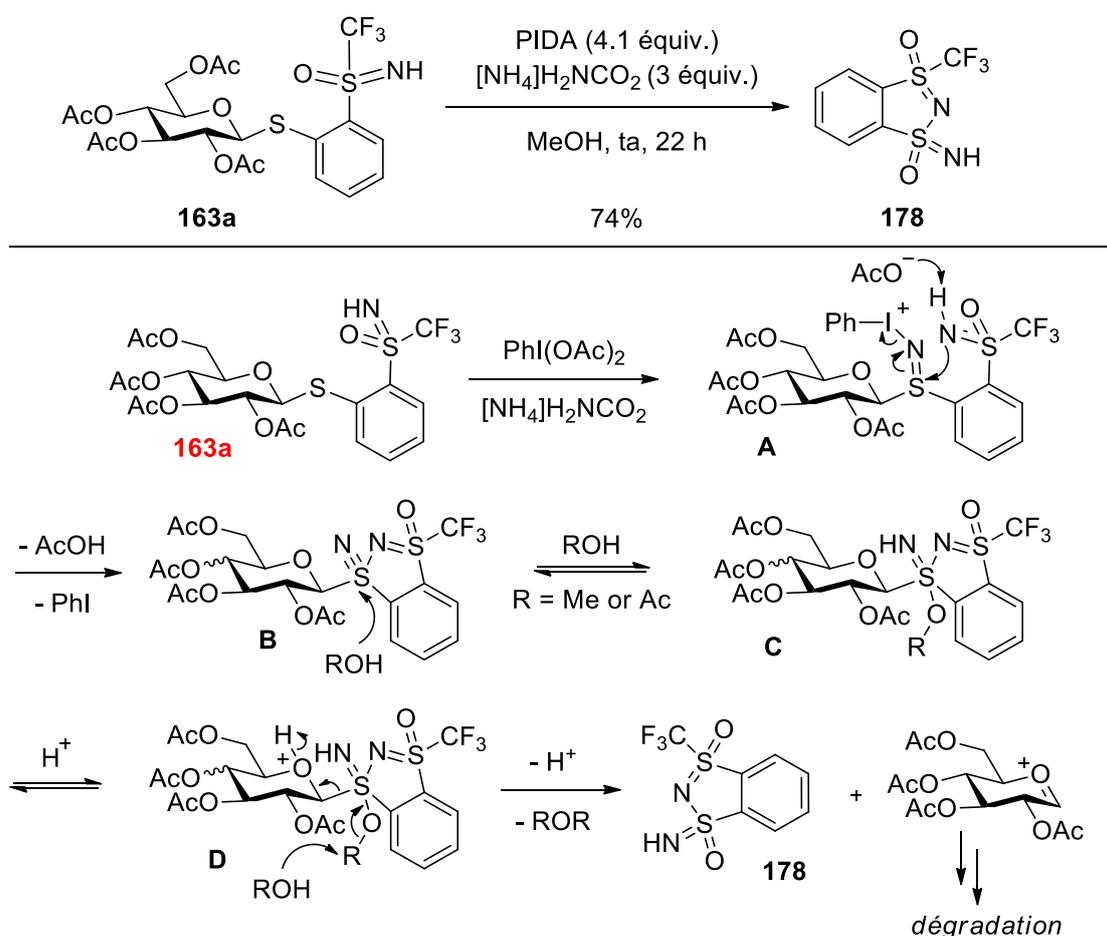


Schéma 165 : Synthèse de l'analogue bis-sulfoximine **178** à partir du composé **163a** et mécanisme proposé pour cette transformation

Pour conclure plus particulièrement sur la synthèse des benzodithiazoles **167** et **168**, le schéma ci-dessous (Schéma 166) résume les 3 différentes voies de synthèses possibles et les rendements correspondants. Pour rappel, les thioglycosides *S*-trifluorométhyles *S*-arylsulfoximines **163** peuvent être obtenus par photocatalyse duale ou grâce à un couplage au palladium.²²⁴ La troisième voie implique les dérivés soufrés **171**, **172** et **173**.

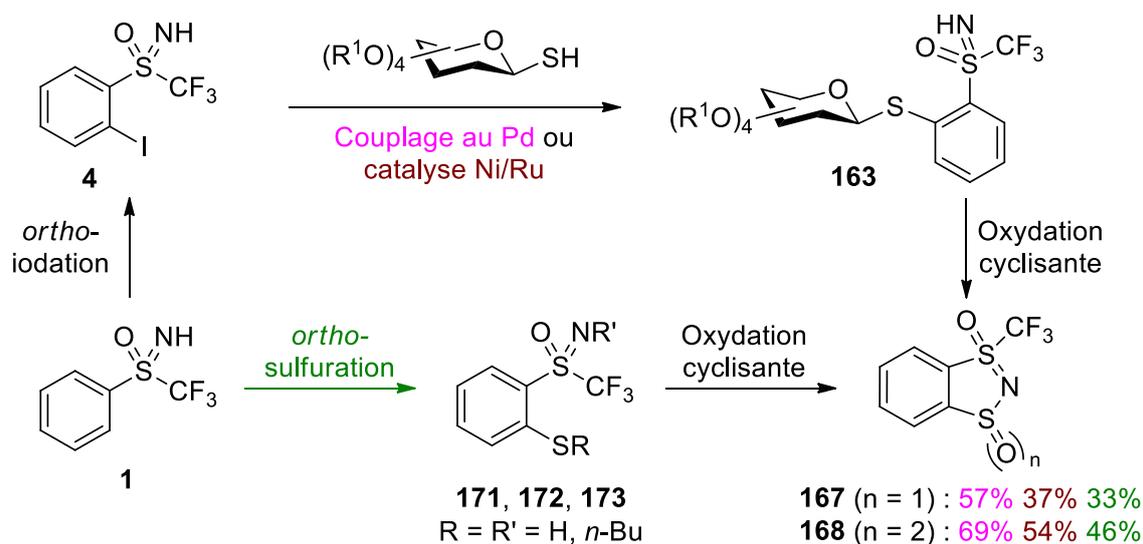


Schéma 166 : Voies de synthèse des benzodithiazoles **167** et **168**

La voie mettant en jeu l'*ortho*-sulfuration permet la formation du produit **167** avec un rendement de 33%, alors qu'un couplage au palladium aboutit à un rendement final de 57%, et 37% avec le couplage photorédox. Concernant le produit **168**, la voie la plus rapide permet d'obtenir un rendement global de 46%, contre 69% avec le couplage au palladium et 54% en catalyse photorédox. Ainsi, la synthèse *via* les produits *ortho*-soufrés **171**, **172** et **173** est globalement moins efficace en terme de rendement, mais évidemment plus rapide et plus économique en atomes. Surtout, elle ne nécessite pas de synthétiser un thiosucre qui sera au final « sacrifié ». Nous pourrions considérer la méthode avec la catalyse duale dans les cas où seuls des substrats bromés seront disponibles. Ces conclusions sont résumées dans le tableau suivant :

Méthode	Avantages	Inconvénients
<i>Ortho-sulfuration</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Plusieurs grammes de produits - Seulement deux étapes - Economique en atome 	<ul style="list-style-type: none"> - Rendements les plus faibles - Incompatibilité TCICA/S₈
Indirecte Palladium	<ul style="list-style-type: none"> - Meilleurs rendements 	<ul style="list-style-type: none"> - Synthèse thiosucre sacrificiel - Trois étapes - <i>Ortho</i>-iodation seulement
Indirecte photorédox	<ul style="list-style-type: none"> - Rendements corrects - <i>Ortho</i>-bromation possible 	<ul style="list-style-type: none"> - Synthèse thiosucre sacrificiel - Trois étapes

Tableau 13 : Avantages et inconvénients des trois voies de synthèses de benzodithiazoles

La suite logique de ces travaux a consisté en la variation de l'atome introduit en position *ortho* de la sulfoximine avant la cyclisation, celui-ci ayant toujours été un soufre jusqu'à présent.

4.3.2 Synthèse d'analogues de nos nouveaux benzodithiazoles

Le développement de la voie de synthèse par *ortho*-sulfuration a ouvert des perspectives pour élargir la gamme des sulfoximines cycliques que nous sommes en train d'étudier. Il suffirait de modifier l'électrophile introduit après *ortho*-lithiation pour synthétiser de nouveaux analogues (Schéma 167). Nous avons naturellement pensé à introduire un atome de sélénium pour ses

propriétés voisines de celles du soufre en tant qu'élément situé juste en dessous de ce dernier dans le tableau périodique. L'introduction d'un atome de carbone pour obtenir une nouvelle voie de synthèse du réactif d'Adachi **6** a aussi été visée.

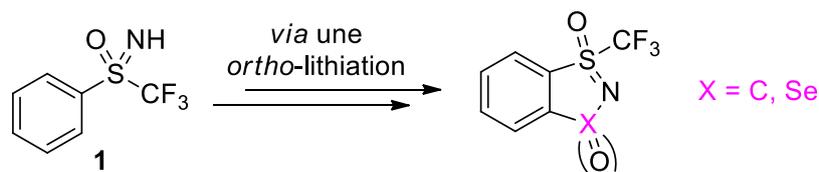


Schéma 167 : Dérivés du réactif d'Adachi **6** obtenus au laboratoire

Afin de rendre la molécule **6** encore plus facilement accessible, sa synthèse a été optimisée en valorisant le produit **36** issu de l'addition du DMF dans la réaction d'*ortho*-lithiation de la sulfoimine **1**.¹²² L'intermédiaire **36** obtenu avec un bon rendement de 86% subit ensuite une réaction d'oxydation par l'IBX (acide 2-iodoxybenzoïque, les travaux du groupe de Chen nous ayant amené à choisir cet oxydant²³⁵) et conduit à la molécule attendue **6** avec un très bon rendement de 81% (Schéma 168). L'avantage de cette voie de synthèse est qu'elle permet d'obtenir plusieurs grammes de produit **6** en seulement deux étapes à partir de la sulfoimine **1** avec un rendement global de 70%.

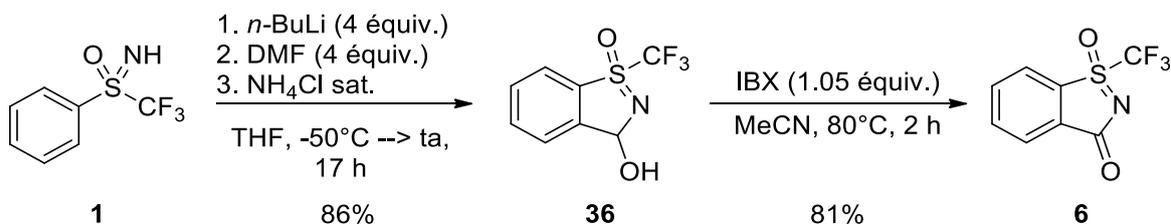


Schéma 168 : Nouvelle voie de synthèse du réactif d'Adachi **6**

Forts de nos résultats sur les analogues soufrés, nous avons essayé de synthétiser les dérivés sélénés de la manière la plus simple possible, à savoir en remplaçant le soufre élémentaire par du sélénium élémentaire lors de l'*ortho*-lithiation (Schéma 169). Contrairement à la série soufrée, la première étape de la séquence réactionnelle aboutit à la formation d'un seul produit majoritairement. Il s'agit du produit *N*-butyle **179**, isolé avec un rendement de 52%, l'emploi de sélénium élémentaire et de *n*BuLi conjointement générant donc aussi des synthons butyles électrophiles. L'oxydation avec un seul équivalent d'eau oxygénée du composé **179** conduit ensuite à la molécule **180**, alors qu'avec deux équivalents, le produit **181** est obtenu. L'ajout d'un plus large excès d'eau oxygénée ne permet pas d'atteindre le degré d'oxydation supérieur de l'atome de sélénium. Des conditions oxydantes plus fortes ont été examinées, en employant notamment de l'oxone®, et n'ont pas permis non plus d'oxyder le composé **181**. Aucune oxydation en sélénone n'a donc lieu après la formation du sélénoxyde, ce qui n'est peut-être pas si surprenant puisque seulement une sélénone fluorée a été reportée dans la littérature ces cinquante dernières années.²³⁶ Il est possible de se limiter à la formation du sélénoxyde **180** même en employant de l'eau oxygénée qui est finalement un oxydant sélectif ici. Ceci marque une différence avec la série soufrée pour laquelle H₂O₂ n'était pas un oxydant sélectif et favorisait la suroxydation en sulfone.

²³⁵ Z. Liu, Z.-C. Chen, Q.-G. Zheng, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3321.

²³⁶ S. Potash, S. Rozen, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 5574.

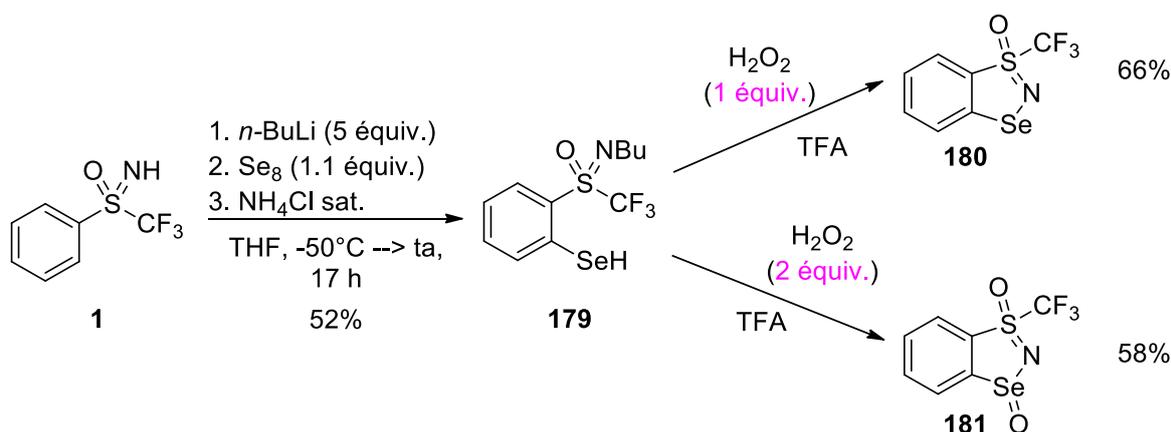


Schéma 169 : Synthèse des analogues sélénés **180** et **181**

En conclusion, en plus du réactif d'Adachi **6** pour lequel nous avons trouvé une séquence réactionnelle optimisée, six nouveaux composés chalcogénés avec divers degrés d'oxydation ont été isolés (Figure 48). Un de leur point commun est la présence du groupement trifluorométhyle lié à l'atome de soufre du motif sulfoximine qui fait partie d'un cycle à cinq chaînons comprenant trois hétéroatomes.

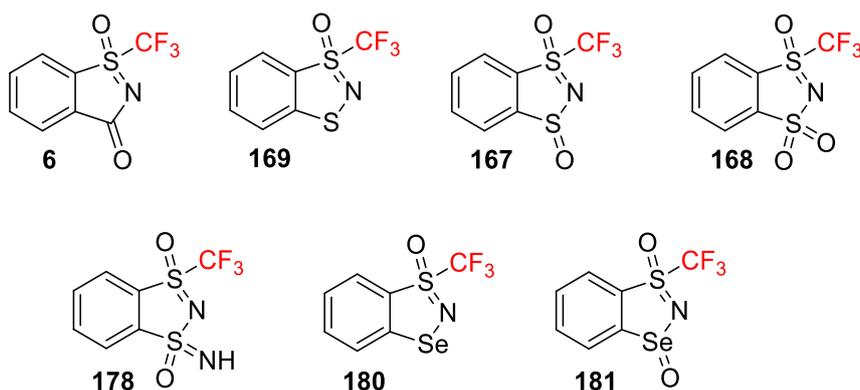


Figure 48 : Réactif d'Adachi **6** et nouveaux analogues obtenus

La suite de ce travail a consisté à faire varier ce groupement CF_3 , en le remplaçant notamment par les groupements CF_2H et CH_2F . Rappelons que l'incompatibilité de la réaction d'*ortho*-lithiation avec ces groupements fait que la synthèse des entités ciblées devra nécessairement faire intervenir un couplage avec un thiosucre.

4.4 Synthèses d'analogues di- et monofluorométhylés

Un nouveau benzodithiazole difluorométhylé **182** a pu être formé *via* l'intermédiaire **163f** dans les mêmes conditions oxydantes que celles utilisées précédemment en série CF₃ (Schéma 170). Ce composé difluorométhylé a été obtenu à partir de la sulfoximine *ortho*-bromée **104** en deux étapes, sans purification intermédiaire et avec un rendement global modéré de 30%. La sulfoximine bromée **104** a été utilisée comme substrat de départ car elle était accessible en plus grande quantité que son analogue iodé **78**.

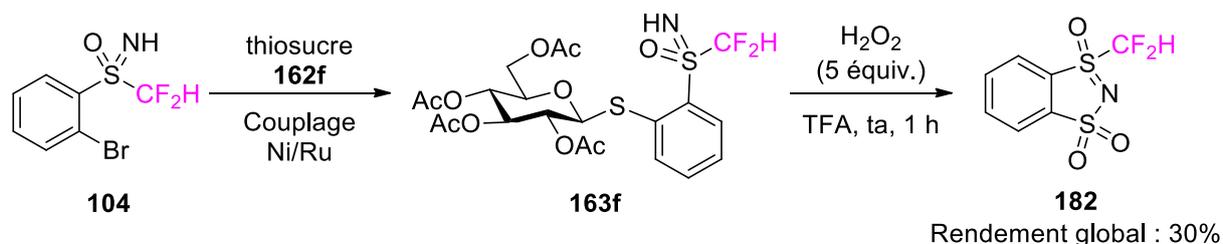


Schéma 170 : Synthèse du benzodithiazole difluorométhylé **182** en deux étapes

De la même manière, dans les conditions oxydantes usuelles (eau oxygénée/TFA), un nouveau benzodithiazole monofluorométhylé **183** a pu être préparé à partir du composé **163i** (Schéma 171). En considérant la sulfoximine *ortho*-iodée **98** comme substrat de départ, un rendement global modéré de 39% a été obtenu.

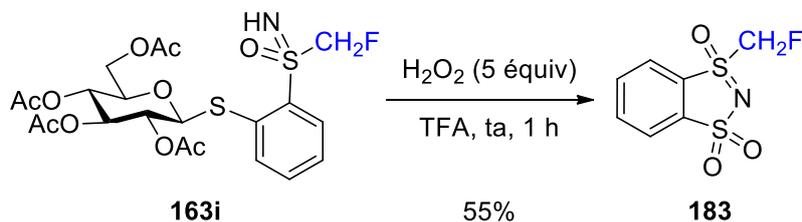


Schéma 171 : Synthèse du benzodithiazole monofluorométhylé **183**

Bien qu'il ne s'agisse pas de synthèses *via* une *ortho*-sulfuration directe (qui permettent d'accéder à plusieurs grammes de benzodithiazoles en série trifluorométhyle), les produits **182** et **183** ont été isolés en quantités suffisantes pour effectuer quelques essais de réactivité. C'est ce que nous allons voir maintenant dans un cadre général de réactivité de nos nouveaux benzodithiazoles et du réactif d'Adachi **6**.

4.5 Réactivité des nouveaux benzodithiazoles fluorés

En préambule de cette partie, nous allons donner quelques informations structurales des composés obtenus que nous avons pu caractériser par diffraction aux rayons X. Cela concerne les deux benzodithiazoles **167** et **168**, le réactif d'Adachi **6**, le dérivé sélénié **181**, la « bis-sulfoximine » **179** et les composés di- et monofluorométhylés **182** et **183** (Figure 49).

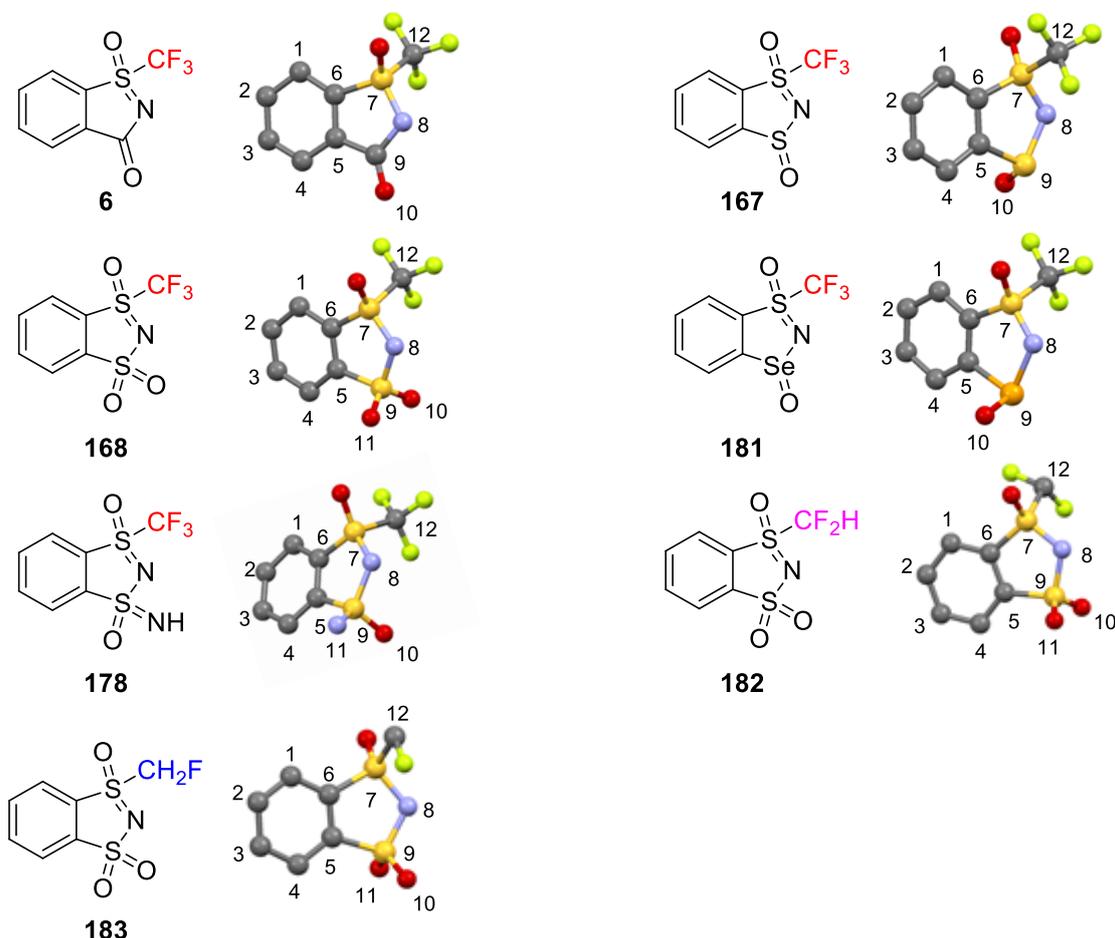
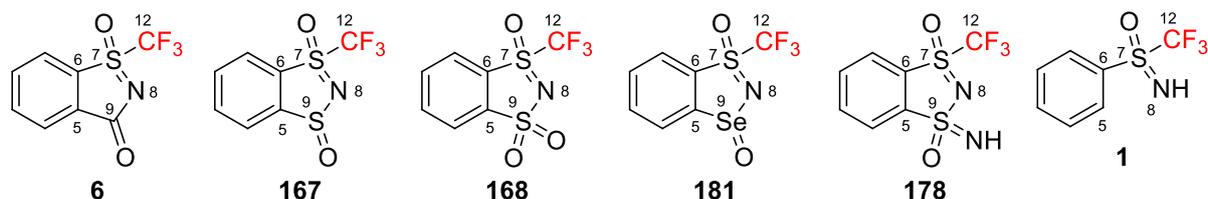


Figure 49 : Structures cristallines de quelques benzodithiazoles.

Un seul isomère a été sélectionné lorsque plusieurs ont été observés sous forme cristalline.

Les informations structurales qui semblent les plus pertinentes pour comparer les composés trifluorométhylés **6**, **167**, **168**, **178** et **181** sont résumées ci-dessous (Tableau 14). Il s'agit :

- Des longueurs de liaisons S7-C12 car il s'agit des liaisons qui seront rompues lors d'une réaction de trifluorométhylation.
- Des longueurs de liaison R9-N8 puisque R9 est soit un atome de carbone, de soufre ou de sélénium, dont il est intéressant d'observer l'influence sur le cycle à 5 membres.
- Des angles de torsions C6-C5-R9-N8 qui montrent la position relative des deux cycles fusionnés.



Composé	Longueur S7-C12 (Å)	Longueur R9-N8 (Å)	Torsion C6-C5-R9-N8 (°)
6 (R = C)	1.858	1.404	-0.53
167 (R = S)	1.851	1.689	0.74
168 (R = S)	1.858	1.635	6.72
181 (R = Se)	1.850	1.876	-0.42
178 (R = S)	1.853	1.663	6.72
1	1.867	-	-

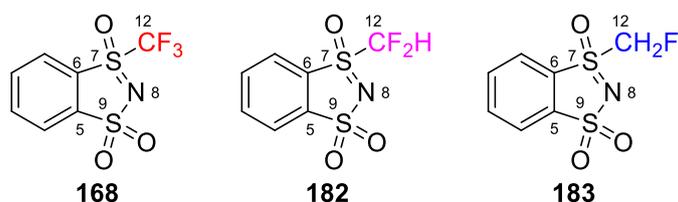
Tableau 14 : Quelques informations structurales sur divers benzodithiazoles

Les longueurs de liaisons S7-CF₃ sont toutes comprises entre 1.85 Å et 1.86 Å, ces valeurs étant voisines de celle extraite pour la sulfoximine libre **1** (1.867 Å). La formation d'un bicyclic n'a donc pas d'influence notable sur la longueur de cette liaison. De plus, malgré les disparités induites par l'atome R9 sur le cycle à 5 membres, nous constatons que la variation de cet atome n'a pas non plus d'influence sur la longueur de liaison S7-CF₃.

Les longueurs de liaisons R9-N8 varient effectivement d'un composé à l'autre selon la nature de l'atome R9, comme attendu. Cette liaison est évidemment la plus courte dans le composé **6** (1.404 Å) et la plus longue dans le produit **181** (1.876 Å), puisque le rayon de l'atome de carbone est plus petit que celui de l'atome de soufre lui-même plus petit que celui de l'atome de sélénium. En revanche, la liaison S9-N8 sera plus longue lorsque S9 n'est oxydé qu'une fois (**167**, 1.689 Å), le substrat oxydé deux fois **168** possédant une liaison S9-N8 de 1.635 Å. Pour le composé **178**, la liaison S9-N8 est de longueur intermédiaire de 1.663 Å.

Les angles de torsions C6-C5-R9-N8 sont tous proches de 0°, montrant la coplanarité des cycles à 6 et à 5 membres, particulièrement pour les produits **6**, **167** et **181**. Une légère distorsion de 6.72° est observée lorsque S9 est oxydé au maximum dans les composés **168** et **178**.

Pour les composés **168**, **182**, et **183**, il est pertinent de donner les longueurs de liaisons S7-C12 et les angles de torsion C6-C5-S9-N8, afin de comparer l'influence du groupement perfluoré sur chaque entité (Tableau 15).



Composé	S7-C12 (Å)	Torsion C6-C5-S9-N8 (°)
168 (R = CF ₃)	1.858	6.72
182 (R = CF ₂ H)	1.834	1.31
183 (R = CH ₂ F)	1.772	4.10

Tableau 15 : Quelques informations structurales sur des benzodithiazoles avec un nombre d'atomes de fluor différent

La liaison S7-C12 est plus courte lorsque le nombre d'atomes de fluor sur le carbone diminue, avec un écart significatif de presque 0.1 Å entre les composés **168** et **183**. La liaison sera donc probablement plus difficile à rompre lorsque moins d'atomes de fluor seront présent sur C12. Les angles de torsions C6-C5-S9-N8 sont tous inférieurs à 7°, montrant une quasi-coplanarité des deux cycles fusionnés pour chaque composé, sans influence significative du nombre d'atome de fluor présents sur C12.

Par ailleurs, nous avons mesuré les potentiels rédox des benzodithiazoles **6**, **167**, **168**, **182**, et **183** par voltammétrie cyclique, puisque nous avons envisagé leur utilisation en catalyse photorédox. L'échelle donnée ci-dessous montre des potentiels allant de -1.24 V/SCE à -1.56 V/SCE dans l'acétonitrile (Figure 50). L'analogue soufré le plus oxydé trifluorométhylé **168** possède un potentiel d'oxydoréduction très proche de l'analogue carboné **6**, tandis que le composé **167** est un peu plus difficile à oxyder. Si l'on se concentre sur les composés soufrés les plus oxydés comprenant un nombre d'atome de fluor allant de 1 à 3, il est de plus en plus difficile d'oxyder la molécule si ce nombre d'atome de fluor diminue.

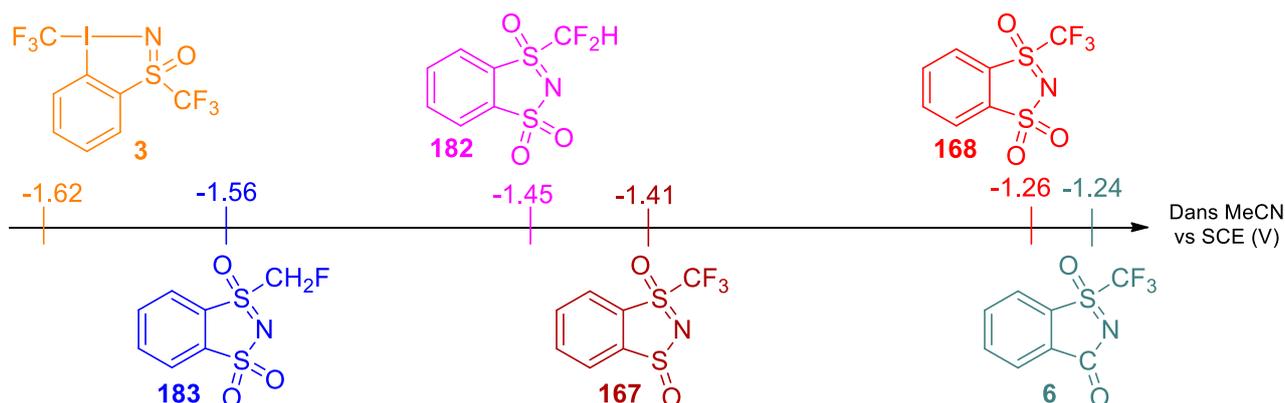


Figure 50 : Potentiels d'oxydation de six benzodithiazoles dans l'acétonitrile.

A titre de comparaison, tous ces potentiels d'oxydoréduction sont supérieurs à celui du réactif HYPISUL **3** (-1.62 V/SCE). La formation des radicaux CF₃, CF₂H ou CH₂F avec nos benzodithiazoles semble donc tout à fait envisageable avec les photocatalyseurs qui permettent la formation du radical

CF₃ à partir du composé HYPISUL. Suite à ce constat, nous allons présenter l'étude de la réactivité du produit **6** et de nos nouvelles entités analogues.

4.5.1 Réactivité électrophile des benzodithiazoles et du réactif d'Adachi

Dans leur brevet, Adachi et ses collaborateurs ont seulement étudié la réactivité électrophile de l'analogue carboné **6**.³⁰ Trois transformations sont détaillées (Schéma 172) avec trois nucléophiles anioniques différents. Un organomagnésien, un thiolate et un organolithien (générés *in situ* pour ces deux derniers) ont ainsi été mis en présence du réactif **6**, dans le but d'obtenir les composés trifluorométhylés correspondants. Les rendements obtenus sont respectivement de 32%, 47% et 73% et ont pu être reproduits au laboratoire, confirmant l'action de **6** comme source électrophile du groupement CF₃. Ces transformations ont ensuite été effectuées avec les produits **167** ou **168** à la place du réactif **6**. Aucun des résultats obtenus ne s'est révélé meilleur qu'avec l'analogue carboné, le rendement RMN le plus élevé étant de 23% pour la trifluorométhylation de l'organomagnésien. Pour compléter ces résultats, nous avons engagé les composés **6**, **167** et **168** avec des nucléophiles mous. Malheureusement, aucune trace des produits désirés n'a été obtenue lors des tentatives de trifluorométhylation électrophiles de la phosphine **44** ou de l'acide sulfonique **40**.

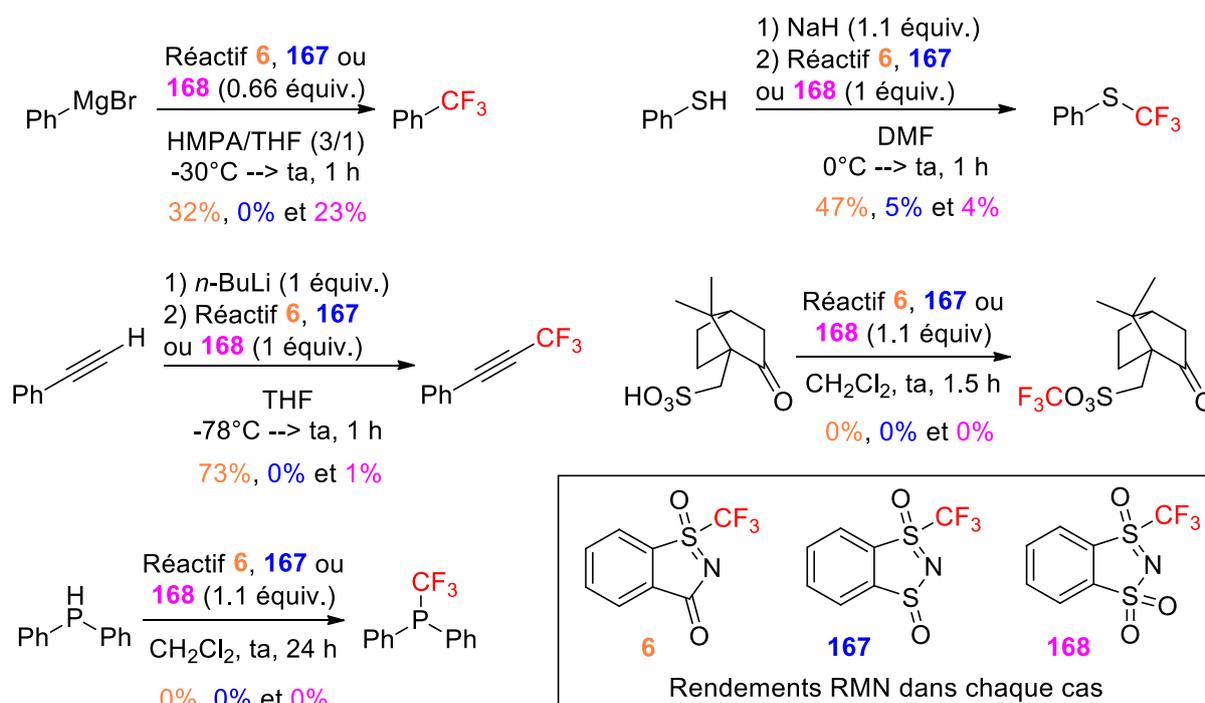


Schéma 172 : Trifluorométhylation électrophile avec le réactif d'Adachi **6** et les benzodithiazoles **167** et **168**

Aucune autre transformation que celles décrites avec des nucléophiles durs n'a été mentionnée par le groupe d'Adachi, tandis que les nucléophiles mous sont restés inertes dans nos mains quel que soit le réactif employé. Nous avons donc conclu que l'utilisation de tels composés comme agents de trifluorométhylation électrophiles s'avère peu intéressante, et avons par la suite concentré nos efforts sur la photocatalyse.

4.5.2 Réactivité radicalaire des benzodithiazoles et du réactif d'Adachi

Lors de la publication des travaux de l'équipe sur la nouvelle voie de synthèse de la molécule **6** en 2019,¹²⁴ il a été mis en évidence la capacité de ce réactif à générer pour la première fois le radical trifluorométhyle en condition de photocatalyse multi-composants. Le 2-vinylnaphtalène **184** a ainsi été à la fois trifluorométhylé et méthoxylé avec un bon rendement RMN de 70% (Schéma 173). Cette réaction de méthoxy-trifluorométhylation est ainsi devenue notre transformation témoin pour l'étude des analogues du réactif d'Adachi. Des rendements RMN similaires à hauteur de 70% sont obtenus pour la formation du produit **185** lorsque les dérivés **167** ou **168** sont utilisés. Le substrat **169** non oxydé a également été étudié mais n'a permis l'obtention que de traces de produit désiré **185**. Ceci montre son inefficacité dans de telles transformations, et il ne sera donc plus étudié par la suite. A titre de comparaison, les réactifs à base d'iode hypervalent tels que le réactif de Togni II **2** ou le composé HYPISUL **3** sont moins efficaces pour effectuer cette transformation, puisque des rendements RMN de 45% et 28% respectivement ont été obtenus.

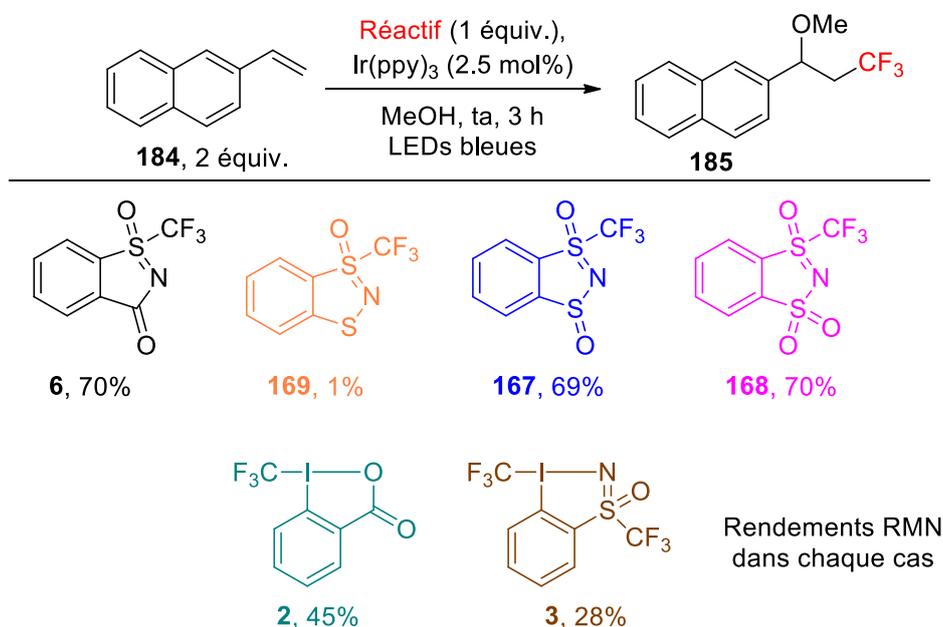


Schéma 173 : Méthoxy-trifluorométhylation radicalaire de **184** avec différents réactifs

Les benzodithiazoles **167** et **168** semblent donc être de bons agents de trifluorométhylation radicalaire, voire plus efficace que des agents couramment employés en catalyse photorédox comme le réactif de Togni II **2** dans certains cas.

Nous nous sommes ensuite orientés vers la trifluorométhylation radicalaire de noyaux aromatiques. Nous avons initié ce travail par la trifluorométhylation du benzène en s'appuyant notamment sur les conditions décrites par le groupe de MacMillan,²³⁷ qui utilise le chlorure de trifluorométhanesulfonyle CF₃SO₂Cl comme agent trifluorométhylant. Le trifluorotoluène a ainsi été observé avec des rendements RMN respectifs de 4% et 20% pour les réactifs **167** et **168** (Schéma 174), faibles en comparaison des 74% obtenus avec le CF₃SO₂Cl en présence d'une base minérale.

²³⁷ D. A. Nagib, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, *480*, 224.

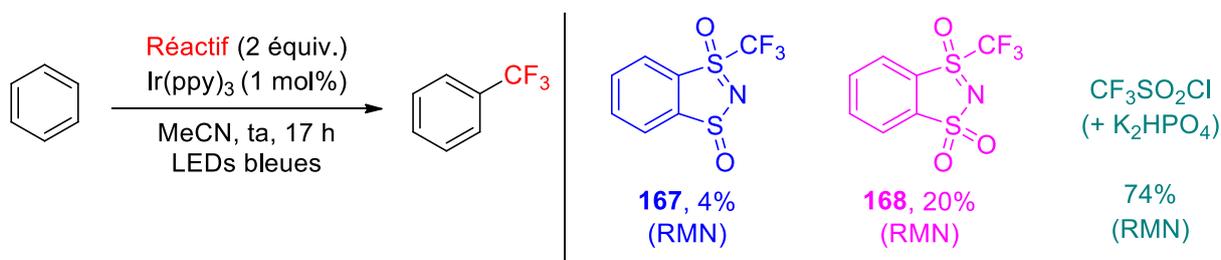


Schéma 174 : Trifluorométhylation radicalaire du benzène avec les réactifs **167** et **168**

Ces premiers résultats tout de même prometteurs montrent déjà une meilleure réactivité de l'agent le plus oxydé **168**. Avec celui-ci et en inversant la stœchiométrie de la réaction avec 5 équivalents de benzène, le rendement RMN a été considérablement amélioré à 65% (Schéma 175). Il s'agit d'un rendement satisfaisant dans des conditions opératoires simples et douces.

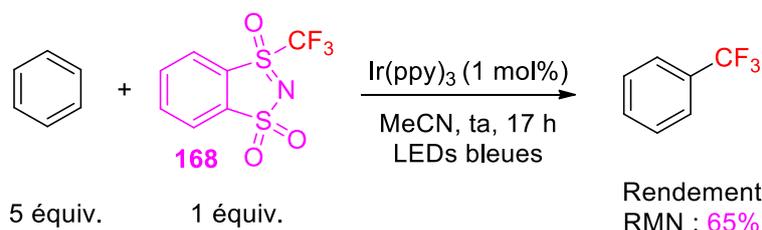


Schéma 175 : Trifluorométhylation du benzène avec le réactif **168** en renversant la stœchiométrie

A la vue de la différence de réactivité entre **167** et **168** dans cette précédente transformation, nous avons décidé d'étudier la trifluorométhylation radicalaire du 1,3,5-triméthoxybenzène **186**, celui-ci pouvant être trifluorométhylé plusieurs fois grâce aux trois groupements donneurs portés par le cycle aromatique.²³⁸ Deux cas limites ont été considérés, avec un très léger excès de réactif dans le but d'obtenir seulement le produit **187** trifluorométhylé une fois, et avec trois équivalents de réactif dans le but de favoriser la double trifluorométhylation vers le produit **188** (Schéma 176).

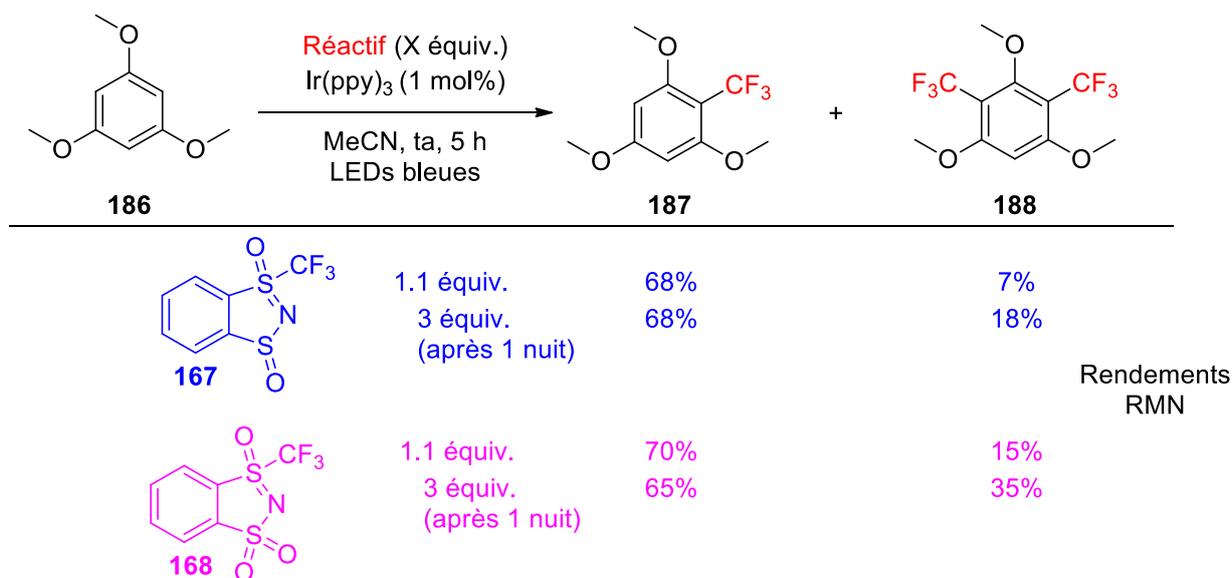


Schéma 176 : Trifluorométhylation du 1,3,5-triméthoxybenzène avec les réactifs **167** et **168**

²³⁸ L. Li, X. Mu, W. Liu, Y. Wang, Z. Mi, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5809.

En présence de 1.1 équivalent de réactif **167**, un bon rendement de 68% en produit **187** est obtenu, avec une bonne sélectivité puisque seulement 7% de produit **188** fut observé. En revanche, l'utilisation de 3 équivalents de composé **167** n'augmente pas significativement le rendement RMN pour la formation du produit **188**. A l'inverse, les essais avec le réactif **168** ont montré une moins bonne sélectivité pour l'obtention du produit **187** quel que soit la quantité en agent de trifluorométhylation. Avec 1.1 équivalent, deux fois plus de produit **188** est formé en comparaison avec le composé **167** (15% au lieu de 7%), bien que le produit **187** soit obtenu avec un bon rendement de 70%. Toutefois, 35% de rendement en produit **188** sont obtenus avec un excès plus important de réactif **168**, soit le double par rapport au composé **167**, montrant un transfert plus facile du radical CF₃, comme nous l'avions observé avec le benzène.

Ces observations sur le noyau aromatique nous ont été utiles pour la suite de l'étude de réactivité avec la trifluorométhylation de l'acrylamide *N*-aryle **189**. Nous avons utilisé les conditions décrites par notre groupe en 2017 pour le transfert du groupement SCF₃ avec le dérivé de la saccharine **191**.²³⁹ Avec les réactifs **167** et **168**, le produit désiré **190** a été obtenu avec des produits secondaires correspondant à l'incorporation d'un groupement CF₃ sur le cycle aromatique du produit **190** (Schéma 177). En adaptant la stœchiométrie avec un léger excès d'acrylamide (1.1 équiv.), ces produits secondaires n'apparaissent qu'à l'état de traces permettant d'accéder à de très bons rendements RMN. La tendance observée précédemment s'est confirmée, avec un meilleur rendement de 90% lorsque **168** est utilisé, contre 80% avec **167**. Par comparaison, le groupe de Zhu avait décrit cette transformation avec le réactif de Togni II **2** en 2013 et obtenu un rendement isolé de 82% pour la formation du produit désiré **190**.²⁴⁰

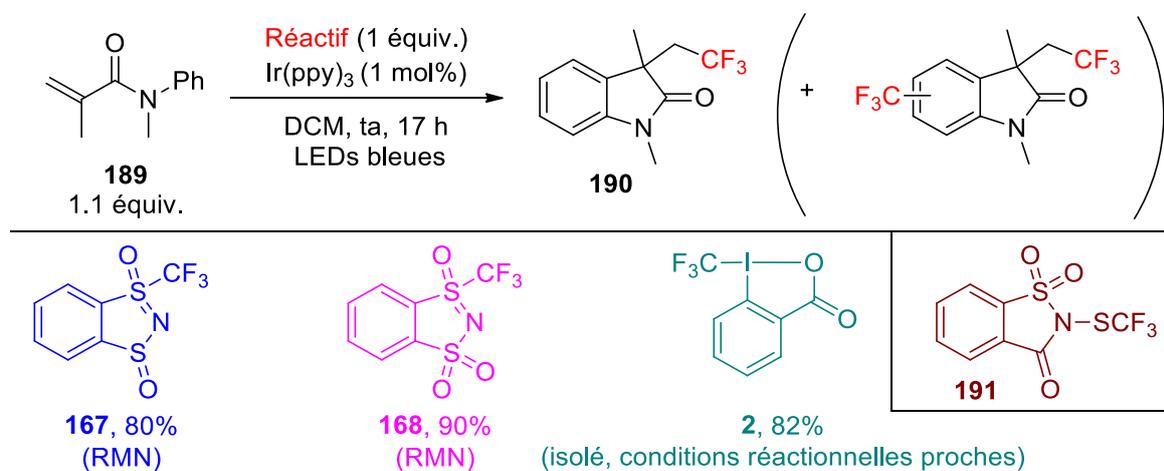


Schéma 177 : Trifluorométhylation de l'acrylamide **189** avec les réactifs **167** et **168**

Pour poursuivre les tests de réactivité des benzodithiazoles **167** et **168** en catalyse photorédox, nous avons également travaillé sur l'hydrotrifluorométhylation de l'alcène **192**, transformation déjà effectuée en 2020 dans notre laboratoire avec le sulfilimino iminium **194** comme réactif.²⁴¹ Elle implique un photocatalyseur organique, la rhodamine B **160**, et de la lumière verte

²³⁹ G. Dagousset, C. Simon, E. Anselmi, B. Tuccio, T. Billard, E. Magnier, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 4282.

²⁴⁰ P. Xu, J. Xie, Q. Xue, C. Pan, Y. Cheng, C. Zhu, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14039.

²⁴¹ A.-L. Barthelemy, G. Dagousset, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 1429.

comme source d'irradiation. Réalisée avec les composés **167** et **168**, elle permet d'obtenir le produit désiré **193** avec un rendement modéré dans les deux cas (Schéma 178). La tendance en faveur du réactif **168** s'est encore confirmée puisqu'un rendement de 48% a été obtenu avec celui-ci, contre 35% pour le composé **167**. A titre de comparaison, un rendement de 60% a été obtenu avec le sulfilimino iminium **194**. Nos rendements sont donc plutôt satisfaisants et montrent la variété des conditions compatibles avec nos nouveaux agents.

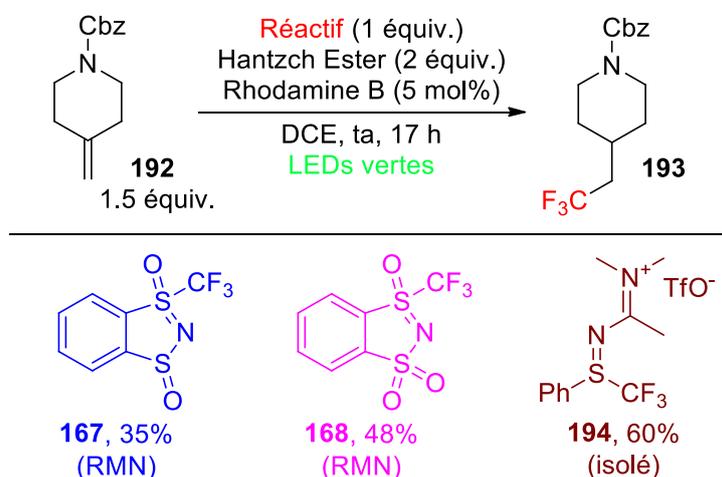


Schéma 178 : Hydrotrifluorométhylation d'un alcène à l'aide des réactifs **167** et **168**

Pour terminer cette étude de réactivité en catalyse photorédox de nos nouveaux benzodithiazoles, une transformation déjà étudiée avec le composé HYPISUL dans le premier chapitre a été considérée, la trifluorométhylation de l'organoborate **48**. En employant le $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ **157** comme photocatalyseur, la formation de l'alcène trifluorométhylé **50** désiré s'est avérée très décevante. Seules des traces de produit ont pu être obtenues avec le benzodithiazole **168**, toujours plus efficace que le composé **167** qui n'a permis la formation d'aucun produit fluoré (Schéma 179). Nous avons alors remplacé le $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ **157** par l' $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ **158**. Grâce à ce changement de photocatalyseur, le produit désiré **50** est obtenu avec 51% de rendement RMN en utilisant le benzodithiazole **167** et avec 42% en utilisant le réactif **168**. Des sous-produits comprenant l'incorporation d'un groupement CF_3 sur le cycle aromatique à hauteur de 10% pour le réactif **167** et 20% pour le composé **168** sont observés. Ceci explique le meilleur rendement RMN obtenu avec le premier cité pour la formation du produit **50**.

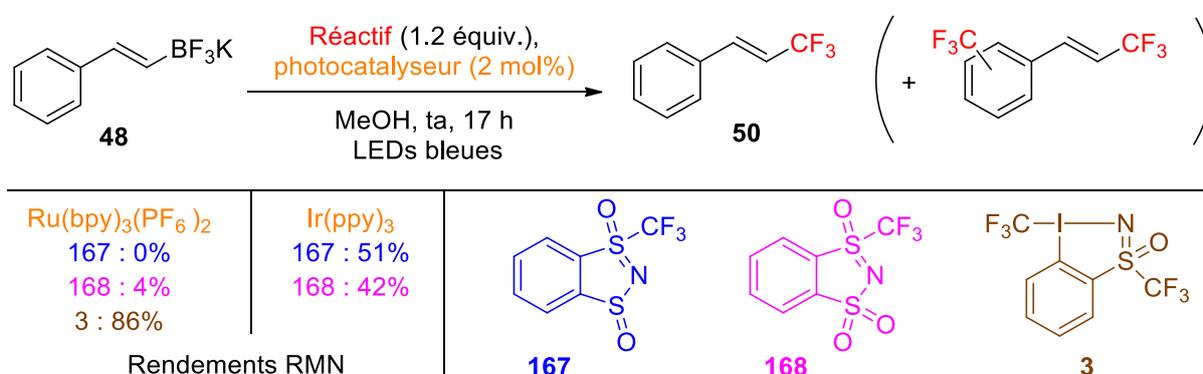


Schéma 179 : Trifluorométhylation de l'organoborate **48** avec les réactifs **167** et **168**

Ces résultats sont à mettre en lien avec les valeurs de potentiels d'oxydoréduction des benzodithiazoles **167** et **168**, en comparaison aux potentiels d'oxydoréduction des photocatalyseurs employés après excitation (Figure 51). Il apparaît clairement que le complexe de ruthénium n'est pas adapté pour promouvoir des réactions de photocatalyse avec nos nouveaux benzodithiazoles. Au contraire, le complexe d'iridium est parfaitement adéquat, ce que nous avons constaté expérimentalement.

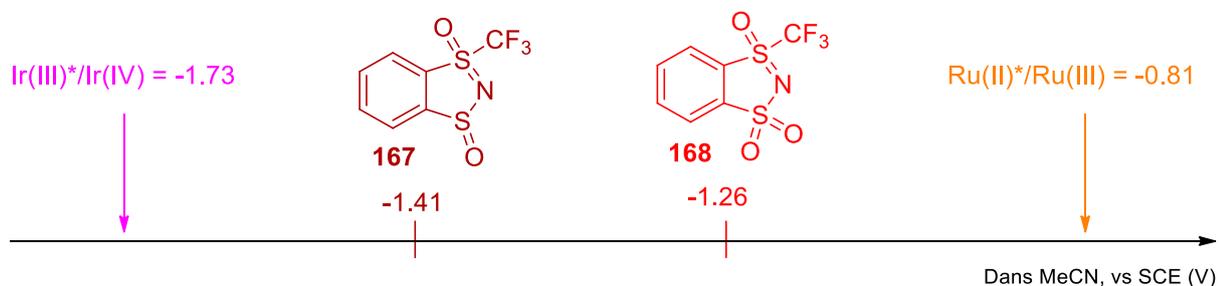


Figure 51 : Potentiels d'oxydation des composés **167** et **168** comparés aux photocatalyseurs excités **157** et **158**

Après cette étude sur les benzodithiazoles trifluorométhylés, nous allons nous pencher sur les composés difluorométhylé **180** et monofluorométhylé **181**.

4.5.3 Réactivité des entités mono- et difluorométhylée(s)

Nous avons examiné la réaction de méthyloxy-fluoruration du 2-vinylnaphtalène **184**, substrat témoin en série CF₃, en présence des composés **182** et de **183**. A notre grande satisfaction, les réactions de di- de monofluorométhylation ont fonctionné avec des rendements RMN de 67% pour le composé **195** et 63% pour le composé **196** (Schéma 180), comparables au rendement de 70% obtenus pour la série CF₃. Le produit monofluorométhylé **196** étant nouveau, il a été isolé avec un rendement de 50%.

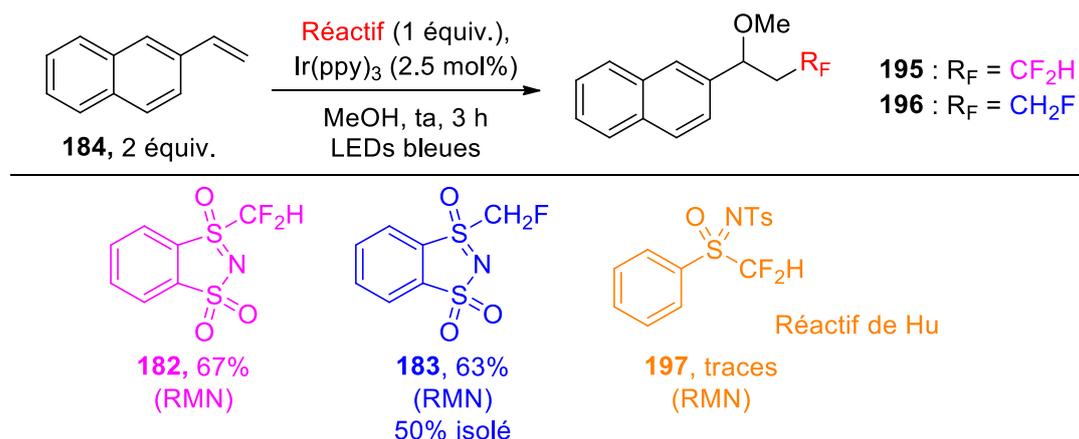


Schéma 180 : Mono- ou difluorométhylation du 2-vinylnaphtalène avec **182** ou **183**

L'emploi de la sulfoximine *N*-tosylée **197** (réactif de Hu³⁹) à la place du benzodithiazole **182**, dans les mêmes conditions, n'a pas permis d'observer que des traces de produit **195**. Pourtant, cette

sulfoximine **197** a déjà été utilisée dans des réactions de photocatalyse,²⁴² et particulièrement dans des oxydifluorométhylations d'alcènes (Schéma 181).²⁴³

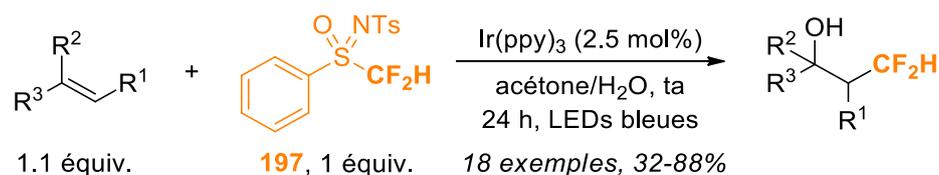


Schéma 181 : Oxydifluorométhylation d'alcène avec le réactif de Hu **197**

Ces observations nous ont amenées à comparer les potentiels d'oxydoréduction de nos benzodithiazoles avec ceux des sulfoximines *N*-tosylées **197**, **198** et **199** disponibles au laboratoire (Figure 52). Les mesures ont été effectuées dans l'acétonitrile, qui n'est pas le solvant usuel des oxyfluorations, mais nous pouvons tout de même dégager une tendance générale de nos résultats. Le potentiel rédox de la sulfoximine acyclique difluorométhylée **197** est très faible (-1.94 V/SCE), ce qui explique sans doute que la réaction de méthoxydifluorométhylation du 2-vinylnaphtalène **184** ait mal fonctionné avec cet agent. Concernant le potentiel rédox de la sulfoximine acyclique monofluorée **198**, celui-ci n'a pas pu être déterminé puisque trop bas. La génération du radical CH₂F à partir de cette sulfoximine nécessite donc des photocatalyseurs avec un fort pouvoir oxydant comme l'a constaté le groupe d'Akita.²⁴⁴ Globalement, on remarque que les sulfoximines *N*-tosylées sont bien plus difficiles à oxyder que leur analogues cycliques benzodithiazoles, avec un écart significatif d'environ un demi volt pour chaque série (composé **168** à comparer à **199**, **180** à **197** et **181** à **198**). L'Ir(ppy)₃ apparaît même ne pas être un photocatalyseur adéquat pour la génération de radicaux perfluorés à partir de sulfoximine *N*-tosylées, à l'exception du radical CF₃ à partir du dérivé **199**. Néanmoins, ces valeurs sont représentatives de la cinétique de formation de radicaux et ne présentent en rien la thermodynamique des transformations radicalaires. L'exemple du groupe d'Akita mentionné ci-dessus (Schéma 181) qui permet le transfert du radical CF₂H sur des alcènes à partir du réactif de Hu **197** en est la parfaite illustration.

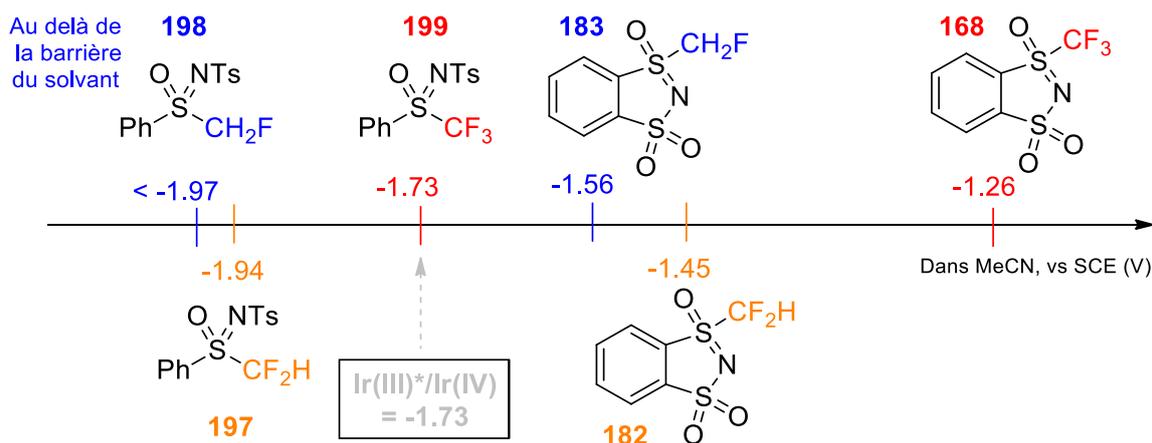


Figure 52 : Potentiels d'oxydation de sulfoximines *N*-tosylées et de benzodithiazoles

²⁴² Y. Nakayama, G. Ando, M. Abe, T. Koike, M. Akita, *ACS Catal.* **2019**, 9, 6555.

²⁴³ Y. Arai, R. Tomita, G. Ando, T. Koike, M. Akita, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 1262.

²⁴⁴ N. Noto, T. Koike, M. Akita, *ACS Catal.* **2019**, 9, 4382.

D'un point de vue expérimental, nos études prouvent bien que les benzodithiazoles **182** et **183** sont de bons précurseurs de radicaux perfluorés. La monofluorométhylation est particulièrement remarquable puisque nous avons formé un nouveau produit et que ce type de transformation n'est généralement pas facile du fait des potentiels d'oxydation faibles des substrats pouvant générer les radicaux CH_2F . Nos nouveaux benzodithiazoles apparaissent ainsi clairement comme des réactifs de choix en photocatalyse, leur forme cyclique leur conférant des propriétés bien particulières. Nous venons effectivement de voir qu'ils possèdent des potentiels d'oxydation bien supérieurs aux sulfoximines *N*-tosylées bien qu'ils s'apparentent à leurs analogues cycliques (Figure 53).



Figure 53 : Comparaison structurelle de sulfoximines *N*-tosylées et de benzodithiazoles

4.6 Conclusion et perspectives

Dans un premier temps, nous avons utilisé le concept émergent de photocatalyse duale pour valoriser nos nouvelles sulfoximines perfluorées *ortho*-halogénées. Les thioglycosides *S*-arylsulfoximines **163a-m** ont ainsi été obtenus dans des conditions douces (Schéma 182), avec autant d'atomes de fluor que souhaité (entre 0 et 3) sur le motif sulfoximine.

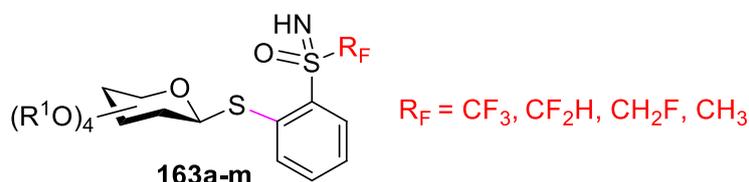


Schéma 182 : Synthèse de thioglycosides *S*-arylsulfoximines par photocatalyse duale

L'étude de l'entité **163a** trifluorométhylée, dans le but d'obtenir le sulfoxyde correspondant **166**, nous a étonnamment conduit aux benzodithiazoles **167** et **168** analogues du réactif d'Adachi **6** (Schéma 183). Nous avons alors fait en sorte de contrôler le degré d'oxydation de ces nouveaux produits, puis d'optimiser leur synthèse pour la rendre plus rapide et économique en atome. Ceci nous a en plus permis de synthétiser des analogues sélénés **180** et **181** et de proposer une nouvelle voie pour la synthèse du produit **6** (Schéma 183, b).

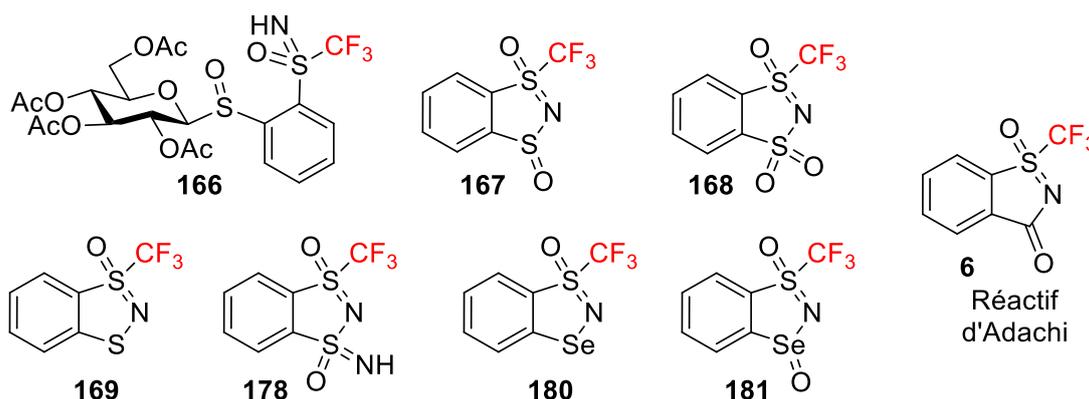


Schéma 183 : Synthèse d'architectures bicycliques perfluorées

Les renseignements récoltés en série trifluorométhyle nous ont ensuite permis d'accéder à des benzodithiazoles di- et monofluorométhylés. La série de composés ainsi obtenue a été comparée d'un point de vue structural et expérimental, en particulier pour la formation de radicaux perfluorés en catalyse photorédox.

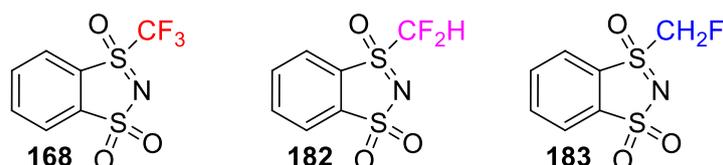


Figure 54 : Série des nouveaux benzodithiazoles perfluorés utilisés en catalyse photorédox

Nos nouveaux produits ont finalement montré une réactivité prometteuse, ces nouvelles architectures bicycliques possédant des propriétés qui méritent d'être exploitées et approfondies.

Ceci constitue la **perspective principale** après nos premiers essais de réactivité, le composé monofluorée **183** paraissant particulièrement intéressant à la vue du peu d'agents de monofluorométhylation radicalaires existants. Des photocatalyseurs usuels pourraient ainsi être utilisés pour assurer la formation du radical CH_2F , comme nous l'avons prouvé avec $\text{Ir}(\text{ppy})_3$. Le peu d'exemples existants aujourd'hui en monofluorométhylation radicalaire nécessitent en effet des photocatalyseurs avec des potentiels de réduction très bas et qui ne sont pas commerciaux pour le moment.

Des synthèses à plus grande échelle pour les séries di- et monofluorométhyles seront évidemment nécessaires pour utiliser nos benzodithiazoles comme agents de perfluoroalkylation. Nous avons effectivement fait sauter quelques verrous pour l'obtention de sulfoximines *ortho*-halogénées perfluorées dont l'exploitation n'en est qu'à ses débuts. Notre étude comparative des différentes voies de synthèse développées en série trifluorométhyle est d'ailleurs un point de départ sur lequel nous pourrions nous appuyer.

L'étude mécanistique de la cyclisation qui permet la formation de benzodithiazoles à partir de dérivés *ortho*-soufrés (deuxième étape sur le Schéma 183, b) constitue également une perspective. En outre, une meilleure compréhension de cette transformation pourrait nous permettre de développer les synthèses à grande échelle plus efficacement.

4.7 Partie expérimentale

4.7.1 Produits de photocatalyse duale et thioglycosides oxydés

Procédure générale 1 pour le couplage des thiosucres 1a-e avec la iodosulfoximine 2

Dans un tube purgé avec de l'argon et équipé d'un septum sont ajoutés le thiosucre **162a-e** (0.3 mmol, 1.5 équiv.), la 2-iodo-sulfoximine **4** (67.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 équiv.), le $[\text{Ni}(\text{dtbbpy})(\text{H}_2\text{O})_4]\text{Cl}_2$ (4.7 mg, 0.01 mmol, 0.05 équiv.), le $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ (3.4 mg, 0.004 mmol, 0.02 équiv.), la *para*-toluidine (37.5 mg, 0.35 mmol, 1.75 équiv.) et le tamis moléculaire 3Å (150 mg). Du DMF sec (1 mL, 0.2 M) est ajouté et le milieu réactionnel purgé avec de l'argon à nouveau. Ce dernier est alors placé dans le photoréacteur à une distance d'environ 5 cm des LEDs bleues, et est agité vigoureusement entre 4h et 18h à température ambiante. Le rendement du produit désiré est déterminé par comparaison avec une référence (PhOCF_3) en RMN ^{19}F , en prenant en compte la contribution de chaque isomère formé.

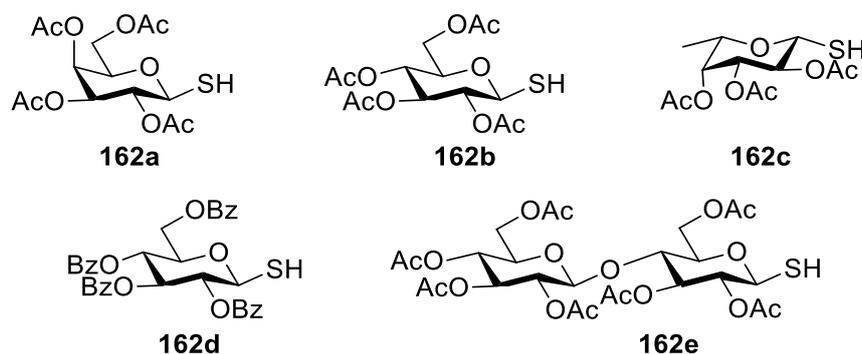
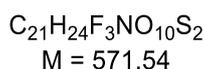
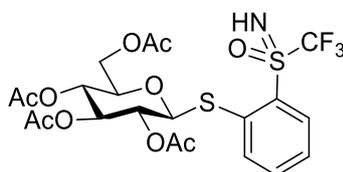


Figure 55 : Thiosucres **162a-e**

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acétoxyméthyl)-6-((2-(S-(trifluorométhyl)sulfonimidoyl)phényl)thio)tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate **163a**

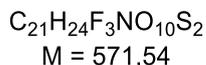
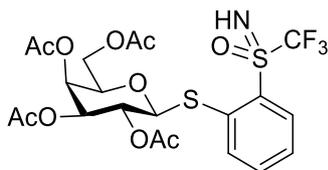


D'après la procédure générale 1, avec le (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acétoxyméthyl)-6-mercaptotétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate **162a** (109 mg, 0.3 mmol), le produit désiré **163a** a été obtenu sous forme d'un mélange de plusieurs diastéréoisomères.

Rendement RMN : 67%. Ratio diastéréoisomérique : 1/1.

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -76.64 et -76.97 (2 singulets, 3F). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.²²⁴

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(acétoxyméthyl)-6-((2-(S-(trifluorométhyl)sulfonimidoyl)phényl)thio)tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate 163b

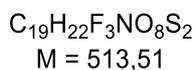
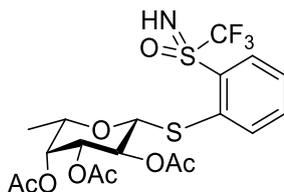


D'après la procédure générale 1, avec le (2R,3S,4S,5R,6S)-2-(acétoxyméthyl)-6-mercaptopétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate **162b** (109 mg, 0.3 mmol), le produit désiré **163b** a été obtenu sous forme d'un mélange de plusieurs diastéréoisomères.

Rendement RMN : 70%. Ratio diastéréoisomérique : 1/0.94.

^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -76.61 et -76.94 (2 singulets, 3F). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.²²⁴

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-méthyl-6-((2-(S-(trifluorométhyl)sulfonimidoyl)phényl)thio)tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate 163c

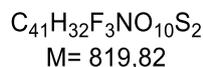
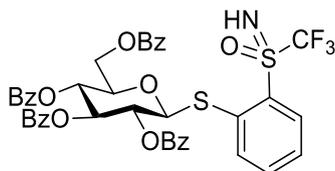


D'après la procédure générale 1, avec le (2R,3S,4R,5R,6S)-2-mercaptopétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate **162c** (92 mg, 0.3 mmol), le produit désiré **163c** a été obtenu sous forme d'un mélange de plusieurs diastéréoisomères.

Rendement RMN : 73%. Ratio diastéréoisomérique : 1/0.95.

^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -76.75 et -77.08 (2 singulets, 3F). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.²²⁴

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-((benzoyloxy)méthyl)-6-((2-(S-(trifluorométhyl)sulfonimidoyl)phényl)thio)tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl tribenzoate 163d

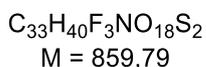
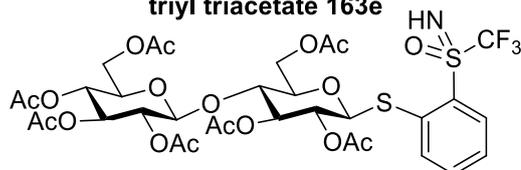


D'après la procédure générale 1, avec le (2R,3R,4S,5R,6S)-2-((benzoyloxy)méthyl)-6-mercaptotétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl tribenzoate **162d** (184 mg, 0.3 mmol), le produit désiré **163d** a été obtenu sous forme d'un mélange de plusieurs diastéréoisomères.

Rendement RMN : 40%. Ratio diastéréoisomérique : 1/1.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -76.67 et -76.86 (2 singulets, 3F). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.²²⁴

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acétoxyméthyl)-6-(((2R,3R,5R,6S)-4,5-diacétoxy-2-(acétoxyméthyl)-6-((2-(S-(trifluorométhyl)sulfonimidoyl)phényl)thio)tétrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate 163e



D'après la procédure générale 1, avec le (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acétoxyméthyl)-6-(((2R,3R,4S,5R,6S)-4,5-diacétoxy-2-(acétoxyméthyl)-6-mercaptotétrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate **162e** (195 mg, 0.3 mmol), le produit désiré **163e** a été obtenu sous forme d'un mélange de plusieurs diastéréoisomères.

Rendement RMN : 48%. Ratio diastéréoisomérique : 1/1.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -76.50 et -76.87 (2 singulets, 3F). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.²²⁴

Montée en échelle du produit 163a :

Dans un tube entouré de LEDs bleues, purgé avec de l'argon et équipé d'un septum, sont ajoutés le (2R,3S,4S,5R,6S)-2-(acétoxyméthyl)-6-mercaptotétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate **162a** (1.52g, 4.18 mmol, 1.5 équiv), la 2-iodo-sulfoximine **4** (935 mg, 2.79 mmol, 1.0 équiv), le [Ni(dtbbpy)(H₂O)₄]Cl₂ (66 mg, 0.14 mmol, 0.05 équiv.), le [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ (52 mg, 0.06 mmol, 0.02 équiv.), la *para*-toluidine **165** (525 mg, 4.9 mmol, 1.75 équiv.) et le tamis moléculaire 3Å (1 g). Du DMF sec (14 mL, 0.2 M) a été ajouté et le milieu réactionnel purgé avec de l'argon à nouveau. Ce dernier est alors agité vigoureusement 18h à 39°C (température mesurée dans le milieu réactionnel lorsque les LEDs sont allumées après stabilisation). Le rendement du produit désiré est déterminé par comparaison avec une référence (trifluorométhoxybenzène) en RMN ¹⁹F, en prenant en compte la contribution de chaque isomère formé.

Rendement RMN : 62%. Ratio diastéréoisomérique : 1/0.91.

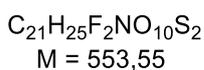
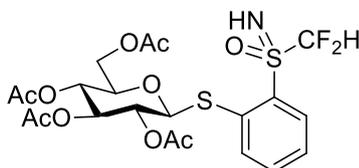
Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans l'éther diéthylique, lavé avec du HCl (1M) trois fois, séché sur MgSO₄ et concentré sous vide. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant pentane/EtOAc (9/1 jusqu'à 1/1) et le produit désiré **163a** obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 59% (950 mg, 1.66 mmol).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.27 et 8.19 (2 doublets, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (d, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (t, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 1H), 5.28 (t, ³J_{HH} = 8.9 Hz, 1H), 5.22 – 5.06 (m, 2H),

4.92 et 4.82 (2 doublets, $^3J_{HH} = 10.2$ Hz, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 3.90 – 3.76 (m, 1H), 2.14 – 2.00 (m, 12H).

Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.²²⁴

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxyméthyl)-6-((2-(S-(difluorométhyl)sulfonimidoyl)phényl)thio)tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate 163f



Dans un tube purgé avec de l'argon et équipé d'un septum sont ajoutés le thiosucre **163a** (109.3 mg, 0.3 mmol, 1.5 équiv.), la 2-iodo-sulfoximine **78** (63.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 équiv.), le [Ni(dtbbpy)(H₂O)₄]Cl₂ (4.7 mg, 0.01 mmol, 0.05 équiv.), le [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ (3.4 mg, 0.004 mmol, 0.02 équiv.), la *para*-toluidine **165** (37.5 mg, 0.35 mmol, 1.75 équiv.) et le tamis moléculaire 3Å (150 mg). Du DMF sec (1 mL, 0.2 M) est ajouté et le milieu réactionnel purgé avec de l'argon à nouveau. Ce dernier est alors placé dans le photoréacteur à une distance d'environ 5 cm des LEDs bleues, et est agité vigoureusement 18h à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans l'eau, la phase organique extraite avec Et₂O (trois fois), lavée avec du NaHCO₃ saturé, séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le rendement du produit désiré est déterminé par comparaison avec une référence (trifluorométhoxybenzène) en RMN ¹⁹F, en prenant en compte la contribution de chaque isomère formé.

Rendement RMN : 70%. Ratio diastéréoisomérique : 0.93/1.

Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant pentane/EtOAc (1/1 jusqu'à 1/2), puis une plaque préparative avec pour éluant CH₂Cl₂/MeOH (97/3). Le produit désiré **163f** est alors obtenu sous forme d'un solide orange pale avec un rendement de 45% (50 mg, 0.09 mmol).

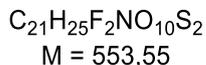
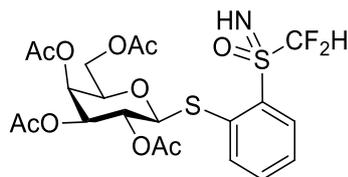
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.31 et 8.27 (2 doublets, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 1H), 6.83 et 6.72 (2 triplets, $^2J_{HF} = 55$ Hz, 1H, CF₂H), 5.27 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.20 – 5.04 (m, 3H), 4.93 et 4.86 (2 doublets, $^3J_{HH} = 10.1$ Hz, 1H), 4.25 – 4.04 (m, 2H), 3.79 – 3.58 (m, 1H), 2.11 – 1.99 (m, 12H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 170.6, 170.29 & 170.27, 169.47 & 169.45, 169.4 & 169.3, 136.5 & 136.4, 135.6 & 135.2, 135.04 & 135.0, 134.4 & 133.9, 133.1 & 132.9, 128.6 & 128.4, 115.1 (t, $J_{C-F} = 287$ Hz, CF₂H), 87.1 & 86.8, 76.1 & 76.0, 73.8 & 70.2, 68.2 & 68.1, 62.2 & 62.0, 29.8, 20.8, 20.7.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -118.40 & -123.32 et -119.68 & -126.41 (partie AB de deux systèmes ABX, $J_{AB} = 263$ Hz, $J_{AX} = J_{BX} = 55$ Hz, 2F).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour C₂₁H₂₆F₂NO₁₀S₂⁺ [M+H]⁺ : 554.0961 ; trouvée : 554.0955.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(acétoxyméthyl)-6-((2-(S-(difluorométhyl)sulfonimidoyl)phényl)thio)tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate 163g



Dans un tube purgé avec de l'argon et équipé d'un septum sont ajoutés le thiosucre **162ab** (109.3 mg, 0.3 mmol, 1.5 équiv.), la 2-iodo-sulfoximine **78** (63.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 équiv.), le [Ni(dtbbpy)(H₂O)₄]Cl₂ (4.7 mg, 0.01 mmol, 0.05 équiv.), le [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ (3.4 mg, 0.004 mmol, 0.02 équiv.), la *para*-toluidine **165** (37.5 mg, 0.35 mmol, 1.75 équiv.) et le tamis moléculaire 3Å (150 mg). Du DMF sec (1 mL, 0.2 M) est ajouté et le milieu réactionnel purgé avec de l'argon à nouveau. Ce dernier est alors placé dans le photoréacteur à une distance d'environ 5 cm des LEDs bleues, et est agité vigoureusement 18h à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans l'eau, la phase organique extraite avec de Et₂O (trois fois), lavée avec du NaHCO₃ saturé, séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le rendement du produit désiré est déterminé par comparaison avec une référence (trifluorométhoxybenzène) en RMN ¹⁹F, en prenant en compte la contribution de chaque isomère formé.

Rendement RMN : 85%. Ratio diastéréoisomérique : 1/1.

Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant CH₂Cl₂/MeOH (99/1), puis une plaque préparative avec pour éluant CH₂Cl₂/MeOH (97/3). Le produit désiré **162g** est alors obtenu sous forme d'un solide jaune pâle avec un rendement de 19% (20 mg, 0.04 mmol).

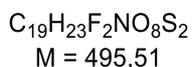
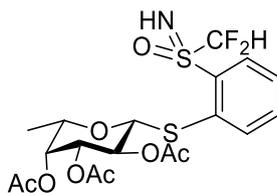
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.29 et 8.23 (2 doublets, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (t, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (t, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H), 6.79 et 6.70 (2 triplets, ²J_{HF} = 55 Hz, 1H, plusieurs diastéréoisomères), 5.47 – 5.30 (m, 2H), 5.09 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.89 et 4.83 (2 doublets, ³J_{HH} = 10.1 Hz, 1H), 4.22 – 4.05 (m, 2H), 3.94 (q, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.05 – 1.95 (m, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 170.4, 170.3, 170.2, 170.1, 169.5, 169.4, 136.7, 136.1, 135.8, 135.4, 135.0, 134.9, 134.1, 133.7, 133.1, 132.8, 130.4, 129.7, 128.3, 128.3, 120.1, 119.4, 115.1 and 115.0 (2 triplets, J = 287 Hz, CF₂H), 87.4, 87.2, 74.8, 74.7, 71.9, 71.9, 67.3, 67.2, 61.8, 61.7, 20.8, 20.7, 20.7.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -118.40 & -123.32 and -119.68 & -126.41 (partie AB de deux systèmes ABX, J_{AB} = 263 Hz, J_{AX} = J_{BX} = 55 Hz, 2F).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour C₂₁H₂₆F₂NO₁₀S₂⁺ [M+H]⁺ : 554.0961 ; trouvée : 554.0972.

(2R,3S,4R,5R,6S)-2-((2-(S-(difluorométhyl)sulfonimidoyl)phényl)thio)-6-méthyltétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate 163h



Dans un tube purgé avec de l'argon et équipé d'un septum sont ajoutés le thiosucre **162c** (91.9 mg, 0.3 mmol, 1.5 équiv.), la 2-iodo-sulfoximine **78** (63.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 équiv.), le $[Ni(dtbbpy)(H_2O)_4]Cl_2$ (4.7 mg, 0.01 mmol, 0.05 équiv.), le $[Ru(bpy)_3](PF_6)_2$ (3.4 mg, 0.004 mmol, 0.02 équiv.), la *para*-toluidine (37.5 mg, 0.35 mmol, 1.75 équiv.) et le tamis moléculaire 3Å (150 mg). Du DMF sec (1 mL, 0.2 M) est ajouté et le milieu réactionnel purgé avec de l'argon à nouveau. Ce dernier est alors placé dans le photoréacteur à une distance d'environ 5 cm des LEDs bleues, et est agité vigoureusement 18h à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans l'eau, la phase organique extraite avec de Et_2O (trois fois), lavée avec du $NaHCO_3$ saturé, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. Le rendement du produit désiré est déterminé par comparaison avec une référence (trifluorométhoxybenzène) en RMN ^{19}F , en prenant en compte la contribution de chaque isomère formé.

Rendement RMN : < 95%. Ratio diastéréoisomérique : 1/0.96.

Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant $CH_2Cl_2/MeOH$ (99/1), puis une plaque préparative avec pour éluant $CH_2Cl_2/MeOH$ (97/3). Le produit désiré **163h** est alors obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 70% (70 mg, 0.14 mmol).

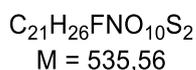
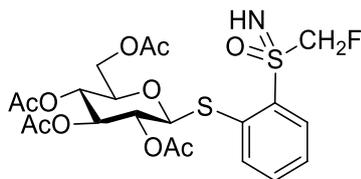
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 8.29 et 8.23 (2 doublets, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, 1H), 7.83 (t, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, 1H), 7.65 (t, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, 1H), 7.51 (t, $^3J_{HH} = 7.7$ Hz, 1H), 6.86 et 6.75 (2 triplets, $^2J_{HF} = 55$ Hz, 1H, CF_2H), 5.40 – 5.24 (m, 2H), 5.14 – 5.02 (m, 1H), 4.87 – 4.75 (m, 1H), 3.93 – 3.75 (m, 1H), 3.61 (bs, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.21 et 1.17 (2 doublets, $^3J_{HH} = 6.4$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 170.7 & 170.6, 170.2, 169.6 & 169.5, 136.9, 136.1, 136.0, 135.5, 135.5 & 134.9, 134.0 & 133.7, 133.0 & 132.7, 128.2 & 128.2, 115.1 & 114.9 (2 triplets, $J_{C-F} = 287$ Hz, CF_2H). 87.4 & 87.2, 73.6 & 73.5, 72.4 & 72.3, 70.2 & 70.19, 67.3 & 67.2, 20.9, 20.8, 20.7, 16.4 & 16.3.

^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -118.4 & -123.9 and -119.7 & -127.3 (partie AB de deux systèmes ABX, $J_{AB} = 263$ Hz, $J_{AX} = J_{BX} = 55$ Hz, 2F).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour $C_{19}H_{24}F_2NO_8S_2^+$ $[M+H]^+$: 496.0906 ; trouvée : 496.0922.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acétoxyméthyl)-6-((2-(S-(fluorométhyl)sulfonimidoyl)phényl)thio)tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate 163i



Dans un tube purgé avec de l'argon et équipé d'un septum sont ajoutés le thiosucre **162a** (109.3 mg, 0.3 mmol, 1.5 équiv.), la 2-iodo-sulfoximine **77** (60.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 équiv.), le $[Ni(dtbbpy)(H_2O)_4]Cl_2$ (4.7 mg, 0.01 mmol, 0.05 équiv.), le $[Ru(bpy)_3](PF_6)_2$ (3.4 mg, 0.004 mmol, 0.02 équiv.), la *para*-toluidine (37.5 mg, 0.35 mmol, 1.75 équiv.) et le tamis moléculaire 3 Å (150 mg). Du DMF sec (1 mL, 0.2 M) est ajouté et le milieu réactionnel purgé avec de l'argon à nouveau. Ce dernier est alors placé dans le photoréacteur à une distance d'environ 5 cm des LEDs bleues, et est agité vigoureusement 18h à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans l'eau, la phase organique extraite avec de Et_2O (trois fois), lavée avec du $NaHCO_3$ saturé, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. Le rendement du produit désiré est déterminé par comparaison avec une référence (trifluorométhoxybenzène) en RMN ^{19}F , en prenant en compte la contribution de chaque isomère formé.

Rendement RMN : < 95%. Ratio diastéréoisomérique : 1/0.90.

Le brut réactionnel est purifié par 2 colonnes chromatographiques sur gel de silice successives avec pour éluant pentane/ $EtOAc$ (1/1 jusqu'à 1/2). Le produit désiré **163i** est alors obtenu sous forme d'un solide orange pale avec un rendement de 70% (75 mg, 0.14 mmol).

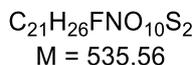
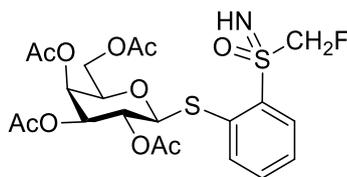
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 8.19 (d, $^3J_{HH} = 7.9$ Hz, 1H), 7.82 – 7.72 (m, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 1H), 5.92 – 5.02 (m, 5H, dont CH_2F dans ce multiplet), 4.92 et 4.87 (2 doublets, $^3J_{HH} = 10.0$ Hz, 1H), 4.26 – 4.03 (m, 2H), 3.83 – 3.66 (2 multiplets, 1H), 3.38 et 3.33 (2 doublets, 4.9 Hz, 1H), 2.08 – 2.01 (m, 12H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 170.6, 170.3, 169.5, 169.3 & 169.2, 139.4 & 138.2, 135.8, 134.5, 134.4, 134.3, 134.0, 132.5, 132.4, 132.3, 128.4 & 128.0, 91.5 & 91.0 (2 doublets, $J_{C-F} = 222$ Hz, CH_2F), 86.7 & 86.6, 76.1 & 76.0, 73.9, 70.3 & 70.2, 68.2 & 68.1, 62.3 & 62.1, 20.8, 20.8, 20.7.

^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -206.06 et -206.43 (2 td, $^2J_{FH} = 4$ Hz, $^4J_{FH} = 5$ Hz, 1F).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour $C_{21}H_{27}FNO_{10}S_2^+$ $[M+H]^+$: 536.1055 ; trouvée : 536.104.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(acétoxyméthyl)-6-((2-(S-(fluorométhyl)sulfonimidoyl)phényl)thio)tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate 163j



Dans un tube purgé avec de l'argon et équipé d'un septum sont ajoutés le thiosucre **162b** (109.3 mg, 0.3 mmol, 1.5 équiv.), la 2-iodo-sulfoximine **77** (60.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 équiv.), le $[Ni(dtbbpy)(H_2O)_4]Cl_2$ (4.7 mg, 0.01 mmol, 0.05 équiv.), le $[Ru(bpy)_3](PF_6)_2$ (3.4 mg, 0.004 mmol, 0.02 équiv.), la *para*-toluidine **165** (37.5 mg, 0.35 mmol, 1.75 équiv.) et le tamis moléculaire 3Å (150 mg). Du DMF sec (1 mL, 0.2 M) est ajouté et le milieu réactionnel purgé avec de l'argon à nouveau. Ce dernier est alors placé dans le photoréacteur à une distance d'environ 5 cm des LEDs bleues, et est agité vigoureusement 18h à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans l'eau, la phase organique extraite avec de Et_2O (trois fois), lavée avec du $NaHCO_3$ saturé, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. Le rendement du produit désiré est déterminé par comparaison avec une référence (trifluorométhoxybenzène) en RMN ^{19}F , en prenant en compte la contribution de chaque isomère formé.

Rendement RMN : < 95%. Ratio diastéréoisomérique : 1/0.93.

Le brut réactionnel est purifié par 2 colonnes chromatographiques sur gel de silice successives avec pour éluant $CH_2Cl_2/MeOH$ (99/1). Le produit désiré **163j** est alors obtenu sous forme d'un solide jaune pâle avec un rendement de 75% (80 mg, 0.15 mmol).

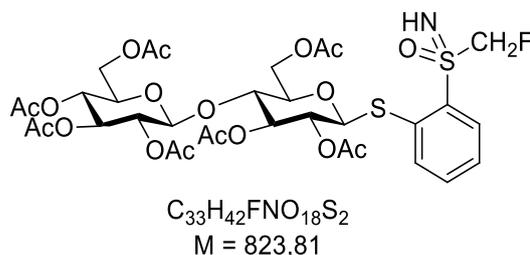
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 8.15 (d, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $^3J_{HH} = 7.7$ Hz, 1H), 7.58 (t, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, 1H), 7.48 et 7.44 (2 doublets, $^3J_{HH} = 7.0$ Hz, 1H), 5.91 – 5.01 (m, 5H, dont CH_2F dans ce multiplet), 4.86 (t, $^3J_{HH} = 10.7$ Hz, 1H), 4.21 – 3.85 (m, 3H), 3.39 (bs, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.09 – 2.03 (m, 3H), 2.01 – 1.96 (m, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 170.4 & 170.3, 170.2 & 170.1, 170.04 & 170.02, 169.3 & 169.2, 139.0, 137.7, 136.0, 134.7, 134.4, 134.1, 133.6, 132.4, 132.2, 132.0, 128.1 & 127.7, 92.5 & 89.6 (2 doublets, $J_{C-F} = 222$ Hz, CH_2F) 87.1 & 86.8, 74.7 & 74.6, 71.9, 67.2, 67.17 & 67.10, 61.8 & 61.6, 20.9, 20.8, 20.7, 20.7, 20.6.

^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -205.96 et -206.46 (t, $^2J_{FH} = 47$ Hz, 1F).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour $C_{21}H_{27}FNO_{10}S_2^+$ $[M+H]^+$: 536.1055 ; trouvée : 536.1058.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acétoxyméthyl)-6-(((2R,3R,5R,6S)-4,5-diacétoxy-2-(acétoxyméthyl)-6-((2-(S-(fluorométhyl)sulfonimidoyl)phényl)thio)tétrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate 163k



Dans un tube purgé avec de l'argon et équipé d'un septum sont été ajoutés le thiosucre **162e** (196 mg, 0.3 mmol, 1.5 équiv.), la 2-iodo-sulfoximine **77** (60.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 équiv.), le [Ni(dtbbpy)(H₂O)₄]Cl₂ (4.7 mg, 0.01 mmol, 0.05 équiv.), le [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ (3.4 mg, 0.004 mmol, 0.02 équiv.), la *para*-toluidine (37.5 mg, 0.35 mmol, 1.75 équiv.) et le tamis moléculaire 3Å (150 mg). Du DMF sec (1 mL, 0.2 M) est ajouté et le milieu réactionnel purgé avec de l'argon à nouveau. Ce dernier est alors placé dans le photoréacteur à une distance d'environ 5 cm des LEDs bleues, et est agité vigoureusement 18h à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans l'eau, la phase organique extraite avec de Et₂O (trois fois), lavée avec du NaHCO₃ saturé, séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le rendement du produit désiré est déterminé par comparaison avec une référence (trifluorométhoxybenzène) en RMN ¹⁹F, en prenant en compte la contribution de chaque isomère formé.

Rendement RMN : 42%. Ratio diastéréoisomérique : 0.01/1/0.43.

Le brut réactionnel est purifié par 2 colonnes chromatographiques sur gel de silice successives avec pour éluant pentane/EtOAc (1/1 jusqu'à 1/2). Le produit désiré **163k** est alors obtenu sous forme d'un solide orange pale avec un rendement de 12% (20 mg, 0.02 mmol).

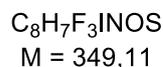
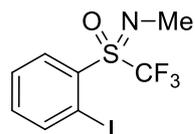
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.17 (d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H), 7.73 (t, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 1H), 5.91 – 5.37 – 4.99 (m, 6H, dont CH₂F dans ce multiplet), 4.98 – 4.78 (m, 2H), 4.59 – 4.45 (m, 2H), 4.44 – 4.31 (m, 1H) 4.16 – 3.97 (m, 2H), 3.87 – 3.74 (m, 1H), 3.73 – 3.56 (m, 2H), 2.15 – 1.93 (m, 24H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 170.6, 170.3, 170.3, 169.9, 169.5, 169.4, 169.2, 137.9, 136.0, 134.7, 134.5, 134.3, 133.7, 132.5, 132.3, 132.1, 128.3, 127.9, 101.0, 91.5 et 91.0 (2 doublets, J = 221 Hz, CH₂F), 86.8, 86.5, 76.4, 76.3, 73.6, 73.0, 72.2, 71.7, 70.4, 67.8, 62.2, 61.7, 20.9, 20.8, 20.7, 20.7, 20.6.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -205.61 et -206.10 et -206.64 (trois triplets, J = 47 Hz, 1F).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour C₃₃H₄₃FNO₁₈S₂⁺ [M+H]⁺ : 824.1900 ; trouvée : 824.1904.

1-iodo-2-(*N*-méthyl-*S*-(trifluorométhyl)sulfonimidoyl)benzène **165**



Dans un ballon sont ajoutés la iodo-sulfoximine **4** (500 mg, 1.49 mmol, 1 équiv.) et *t*BuOK (250 mg, 2.24 mmol, 1.5 équiv.) dans MeCN (10 mL, 0.15 M) sous argon. Le milieu réactionnel est agité 5 minutes à température ambiante et de l'iodométhane (140 μ L, 2.24 mmol, 1.5 équiv.) est ensuite ajouté en une fois. Le milieu réactionnel est alors agité une heure à température ambiante, puis neutralisé avec NH_4Cl (sat.) et la phase organique est extraite avec du CH_2Cl_2 . Après concentration, le produit désiré est obtenu avec une pureté de 95%. Une colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant pentane/ Et_2O (9/1) offre le produit désiré **165** sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 92% (480 mg, 1.37 mmol).

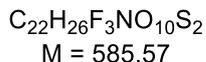
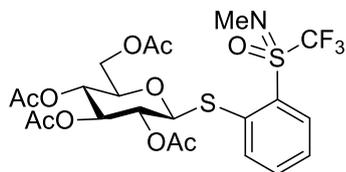
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 8.34 (d, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (d, $^3J_{HH} = 7.9$ Hz, 1H), 7.58 (t, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, 1H), 7.29 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 1H), 3.11 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 144.6, 135.4, 134.33 (q, $J = 2.0$ Hz, C-S), 133.7, 129.0, 121.6 (q, $J_{C-F} = 340$ Hz, CF_3), 94.67 (C-I), 29.3 (RCH_3).

^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -69.77 (s, 3F).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour $C_8H_8F_3INOS^+$ $[M+H]^+$: 349.9318 ; trouvée : 349.9323.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(acetoxyméthyl)-6-((2-(*N*-méthyl-*S*-(trifluorométhyl)sulfonimidoyl)phényl)thio) tétrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl triacétate **163l**



Dans un tube purgé avec de l'argon et équipé d'un septum sont ajoutés le thiosucre **163a** (109.3 mg, 0.3 mmol, 1.5 équiv.), la 2-iodo-sulfoximine **165** (69.8 mg, 0.2 mmol, 1.0 équiv.), le $[Ni(dtbbpy)(H_2O)_4]Cl_2$ (4.7 mg, 0.01 mmol, 0.05 équiv.), le $[Ru(bpy)_3](PF_6)_2$ (3.4 mg, 0.004 mmol, 0.02 équiv.), la *para*-toluidine (37.5 mg, 0.35 mmol, 1.75 équiv.) et le tamis moléculaire 3Å (150 mg). Du DMF sec (1 mL, 0.2 M) est ajouté et le milieu réactionnel purgé avec de l'argon à nouveau. Ce dernier est alors placé dans le photoréacteur à une distance d'environ 5 cm des LEDs bleues, et est agité vigoureusement 18h à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans l'eau, la phase organique extraite avec de Et_2O (trois fois), lavée avec du $NaHCO_3$ saturé, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. Le rendement du produit désiré est déterminé par comparaison avec une référence (trifluorométhoxybenzène) en RMN ^{19}F , en prenant en compte la contribution de chaque isomère formé.

Rendement RMN : 55%. Ratio diastéréoisomérique : 1/0.90.

Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant DCM/MeOH (99/1), suivie d'une plaque préparative avec pour éluant DCM/MeOH (98/2). Le produit désiré **163i** est alors obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 26% (30 mg, 0.05 mmol).

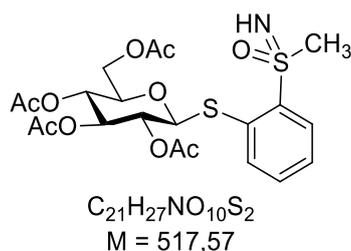
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.15 et 8.08 (2 doublets, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 1H), 7.45 et 7.40 (2 doublets, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H), 5.34 – 5.06 (m, 3H), 4.96 et 4.80 (2 doublets, ³J_{HH} = 9.9 Hz, 1H), 4.28 – 4.08 (m, 2H), 3.94 – 3.72 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.11 – 1.98 (m, 12H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 170.59 & 170.57, 170.30 & 170.25, 169.5, 169.3, 141.9, 138.8, 135.3, 134.9, 133.3, 132.5, 131.6, 131.4 & 130.4 (q, ⁴J_{FC} = 2 Hz, C-S), 129.3, 127.1, 126.4, 122.3 et 122.0 (q, J_{C-F} = 340 Hz, CF₃), 85.8 & 84.6, 76.0 & 75.8, 74.0 & 73.9, 69.6 & 69.4, 68.39 & 68.35, 62.6 & 62.3, 29.3 & 29.2, 20.9 & 20.8, 20.7, 20.6 & 20.4.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -69.92 et -70.29 (s, 3F).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour C₂₂H₂₇F₃NO₁₀S₂⁺ [M+H]⁺ : 586.1023 ; trouvée : 586.1028.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acétoxyméthyl)-6-((2-(S-méthylsulfonimidoyl)phényl)thio)tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate 163m



Dans un tube purgé avec de l'argon et équipé d'un septum sont ajoutés le thiosucre **162a** (109.3 mg, 0.3 mmol, 1.5 équiv.), la 2-iodo-sulfoximine **76** (56.2 mg, 0.2 mmol, 1.0 équiv.), le [Ni(dtbbpy)(H₂O)₄]Cl₂ (4.7 mg, 0.01 mmol, 0.05 équiv.), le [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ (3.4 mg, 0.004 mmol, 0.02 équiv.), la *para*-toluidine (37.5 mg, 0.35 mmol, 1.75 équiv.) et le tamis moléculaire 3 Å (150 mg). Du DMF sec (1 mL, 0.2 M) est ajouté et le milieu réactionnel purgé avec de l'argon à nouveau. Ce dernier est alors placé dans le photoréacteur à une distance d'environ 5 cm des LEDs bleues, et est agité vigoureusement 18h à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans l'eau, la phase organique extraite avec Et₂O (trois fois), lavée avec du NaHCO₃ saturé, séché sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le brut réactionnel est purifié par 2 colonnes chromatographiques sur gel de silice successives avec pour éluant CH₂Cl₂/MeOH (9/1). Le produit désiré **163m** est alors obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 58% (60 mg, 0.12 mmol).

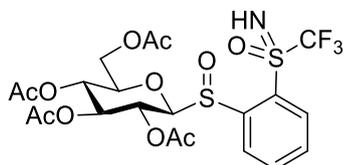
Ratio diastéréoisomérique : 1/1 (déterminé par les singulets à 3.27 ppm et 3.25 ppm en RMN ¹H).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.09 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 1H), 5.29 – 5.20 (m, 1H), 5.17 – 5.03 (m, 2H), 4.96 – 4.86 (m, 1H), 4.23 – 4.03 (m, 2H), 3.81 – 3.68 (m, 1H), 3.27 et 3.25 (2 singulets, 3H), 2.90 – 2.67 (bs, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 12H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 170.5, 170.2, 169.4, 169.1, 134.9 & 134.2, 133.5 & 133.4, 132.6 & 132.2, 129.93 & 129.88, 127.8 & 127.7, 86.1 & 85.9, 76.0 & 75.9, 73.8, 70.2 & 70.1, 68.2 & 68.1, 62.2 & 62.1, 20.74, 20.70, 20.6.

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_{10}\text{S}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 518.5772 ; trouvée : 518.1154.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(acétoxyméthyl)-6-((*S*)-(2-(*S*-(trifluorométhyl)sulfonimidoyl)phényl)sulfinyl) tétrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl triacétate **166**



$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_{11}\text{S}_2$
 $M = 587,54$

Dans un ballon sont ajoutés **162a** (390 mg, 0.68 mmol, 1 équiv.), du *m*-CPBA (130 mg, 0.75 mmol, 1.1 équiv.) et du CH_2Cl_2 distillé (7 mL, 0.1 M). Le mélange réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 30 minutes et ensuite concentré sous vide. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice (désactivée avec Et_3N avant utilisation) avec pour éluant Pentane/ Et_2O (9/1 jusqu'à 100% Et_2O). Le produit désiré **166** est alors obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 68% (270 mg, 0.46 mmol).

Ratio diastéréoisomérique : 1/1.21/0.32/0.26.

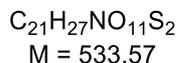
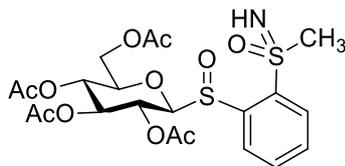
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 8.34 et 8.26 (2 doublets, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 1H), 8.21 – 8.12 (m, 1H), 8.00 – 7.91 (m, 1H), 7.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.56 et 5.46 (2 triplets, $^3J_{\text{HH}} = 9.4$ Hz, 1H), 5.37 – 4.69 (m, 3H), 4.30 – 4.03 (m, 1H), 4.01 – 3.86 (m, 1H), 3.78 – 3.47 (m, 1H), 2.14 – 1.83 (m, 12H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 170.7 & 170.5, 170.3 & 170.2, 169.3 & 169.2, 168.7, 145.1, 145.0, 144.5, 143.8, 135.9, 135.7, 135.6, 135.5, 134.2, 133.6, 133.3, 133.0, 132.3 131.7, 131.6, 131.5 130.8, 130.4, 129.8, 129.6, 129.0, 128.9, 128.3, 128.0, 127.4, 127.2, 126.6, 126.0, 125.5, 120.7 & 120.6 (2 quadruplets, $J_{\text{C-F}} = 332$ Hz, CF_3), 96.4 & 95.8, 90.0 & 89.9, 76.6, 76.3, 74.7, 74.5, 74.2, 73.8, 73.6, 68.01, 68.00, 67.8, 67.5, 67.2, 66.5, 66.3, 61.7, 20.9, 20.8, 20.65, 20.59, 20.5.

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = -78.53 et -78.59 et -78.62 et -78.88 (4 singulets, 3F).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NNaO}_{11}\text{S}_2^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 610.0635 ; trouvée : 610.0636.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acétoxyméthyl)-6-((S)-(2-(S-méthylsulfonimidoyl)phényl)sulfinyl)tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate 170



Dans un ballon sont ajoutés **163m** (100 mg, 0.19 mmol, 1 équiv.), du *m*-CPBA (69 mg, 0.38 mmol, 2 équiv.) et du CH_2Cl_2 distillé (2 mL, 0.1 M). Le mélange réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 20 heures, puis dilué dans l'eau et la phase organique extraite avec du dichlorométhane (trois fois), séché sur $MgSO_4$ et concentré sous vide. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant $CH_2Cl_2/MeOH/Et_3N$ (95/4/1). Le produit désiré **170** est alors obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 70% (70 mg, 0.14 mmol).

Ratio diastéréoisomérique : 1/1.27/1.11 (déterminé par les singulets à 3.47 ppm, 3.41 et 3.40 ppm en RMN 1H).

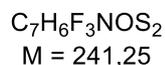
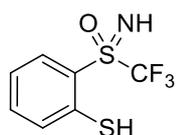
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 8.42 – 8.28 (m, 1H), 8.26 – 8.18 (m, 1H), 7.91 – 7.73 (m, 2H), 5.87 – 5.45 (m, 2H), 5.33 – 5.20 (m, 1H), 5.13 – 4.95 (m, 1H), 4.04 – 3.79 (m, 2H), 3.74 – 3.59 (m, 1H), 3.47 and 3.41 et 3.40 (3 singulets, 3H), 2.11 – 2.05 (m, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 7H), 1.90 (s, 1H), 1.85 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 170.3, 170.24, 170.2, 170.17, 170.1, 169.4, 169.3, 169.2, 169.1, 168.9, 145.1, 143.7, 140.6, 136.4, 136.33, 136.3, 135.2, 135.15, 134.9, 134.73, 134.6 (3C), 134.1, 133.3, 133.2, 132.2, 131.8, 131.5, 90.0 & 89.8 & 89.2, 76.7, 76.6, 76.5, 76.2, 73.8, 73.67, 73.65, 68.0, 67.72, 67.67, 67.6, 67.5, 67.3, 61.7 & 61.4 & 61.3, 47.4, 45.7, 45.6, 20.8, 20.71, 20.69, 20.66, 20.60, 20.56.

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour $C_{21}H_{28}NO_{10}S_2^+$ [M+H] $^+$: 534.1098 ; trouvée : 534.1098.

4.7.2 Réactif d'Adachi, nouveaux benzodithiazoles et leurs précurseurs

2-(S-(trifluorométhyl)sulfonimidoyl)benzènethiol **171**



Dans un ballon sont introduits du (S-(trifluorométhyl)sulfonimidoyl)benzène **1** (5.0 g, 23.9 mmol, 1 équiv.) et du THF (150 mL, 0.2M). La solution est refroidie à $-50^\circ C$ sous argon puis du *n*-BuLi à 2.5 M dans l'hexane (48 mL, 120 mmol, 5 équiv. de *n*-BuLi) est ajouté au goutte à goutte pendant environ 20 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite agité 3 heures à $-30^\circ C$, puis refroidi à nouveau à $-50^\circ C$ et du S_8 (30 g, 120 mmol, 5 équiv.) est ajouté par portions. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant une nuit, puis neutralisé avec du NH_4Cl (sat.). La phase organique extraite avec Et_2O (trois fois), lavée avec du NaCl saturé, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant pentane/ $EtOAc$ (9/1). Le produit désiré **171** est alors obtenu sous forme d'un solide marron avec un rendement de 10% (600 mg, 2.5 mmol).

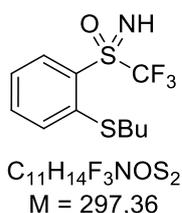
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.18 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (t, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 141.1, 136.0, 134.2, 128.9, 127.9, 127.1, 121.4 (q, J_{C-F} = 334 Hz, CF₃).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -77.74 et -77.77 (2 singulets, CF₃). Deux singulets dus à la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire mise en évidence par suivi RMN des deux pics lors d'une montée en température (resserrement des deux pics lorsque la température augmente).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour C₇H₇F₃NOS₂⁺ [M+H]⁺ : 241.9916 ; trouvée : 241.9931.

butyl(2-(S-(trifluorométhyl)sulfonimidoyl)phényl)sulfane 172



Ce produit a été isolé lors de la purification du produit **171** (voir juste avant).

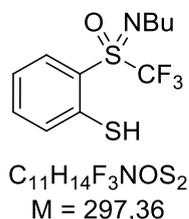
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.18 (d, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (t, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (d, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 2.98 (t, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 0.94 (t, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 143.8, 135.0, 133.8, 128.5, 127.6, 124.6, 121.25 (q, J_{C-F} = 334 Hz, CF₃), 32.8, 30.0, 22.1, 13.6.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -77.29 (s, CF₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour C₁₁H₁₄F₃NOS₂⁺ [M+H]⁺ : 298.0542 ; trouvée : 298.0547.

2-(N-butyl-S-(trifluorométhyl)sulfonimidoyl)benzène-thiol 173



Ce produit a été isolé lors de la purification du produit **171** (voir juste avant).

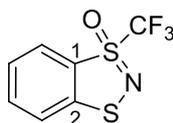
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.34 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1H), 8.13 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (t, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H), 2.70 (t, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.39 (m, 3H), 0.88 (t, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 143.7, 135.4, 133.9, 128.5, 128.2, 126.2, 121.3 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 334 Hz, CF_3), 38.5, 31.0, 21.8, 13.7.

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = -77.62 (s, CF_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NOS}_2^+$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 298.0542 ; trouvée : 298.0547.

1-(trifluorométhyl)benzo[d][1,3,2]dithiazole 1-oxide **169**



$\text{C}_7\text{H}_4\text{F}_3\text{NOS}_2$
M = 239,24

A partir de **1** :

Dans un ballon sont introduits du (S-(trifluorométhyl)sulfonimidoyl)benzène **1** (5.0 g, 23.9 mmol, 1 équiv.) et du THF (150 mL, 0.2M). La solution est refroidie à -50°C sous argon puis du *n*-BuLi à 2.5 M dans l'hexane (48 mL, 120 mmol, 5 équiv. de *n*-BuLi) est ajouté au goutte à goutte pendant environ 20 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite agité 3 heures à -30°C , puis refroidi à nouveau à -50°C et du S_8 (30 g, 120 mmol, 5 équiv.) est ajouté par portions. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant une nuit, puis neutralisé avec du NH_4Cl (sat.). La phase organique extraite avec Et_2O (trois fois), lavée avec du NaCl saturé, séchée sur MgSO_4 et concentrée sous vide. Le résidu obtenu a ensuite été filtré et lavé avec Et_2O pour s'affranchir le plus possible du S_8 restant. Une seconde filtration sur célite® lavée avec de l'acétonitrile a été effectuée dans le même but conduisant à une solution marron. Le résidu obtenu a ensuite été dilué dans MeCN (200 mL) et du TCICA (2.8 g, 12.0 mmol, 0.5 équiv.) est ajouté à 0°C . Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 1 heure, puis filtré sur célite® lavée avec de l'acétonitrile, et le filtrat concentré sous vide. Le brut a été purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant pentane/ Et_2O (95/5 jusqu'à 3/1). Le produit désiré **169** est alors obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 12% (700 mg, 2.9 mmol).

A partir de **166** :

Dans un ballon sont ajoutés le composé **166** (175 mg, 0.30 mmol, 1 équiv.), de l'acétonitrile (5 mL, 0.06 M) et du HCl 1M (30 μL , 0.03 mmol de HCl, 0.1 équiv.). Le mélange réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 20 heures, puis dilué dans l'eau et la phase organique extraite avec du dichlorométhane (trois fois), séché sur MgSO_4 et concentré sous vide. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$ (95/4/1). Le produit désiré **169** est alors obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 66% (47.5 mg, 0.20 mmol).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 7.89 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.61 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 152.7 (C_1), 134.2, 126.6, 126.0, 121.3, 120.4 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 334 Hz, CF_3) 117.8 (C_2).

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = -76.90 (s, 3F).

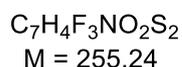
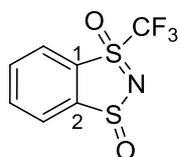
HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour $C_7H_5F_3NOS_2^+$ $[M+H]^+$: 239.9759 ; trouvée : 239.9769.

A partir de **171** :

Dans un ballon sont ajoutés le composé **171** (25 mg, 0.1 mmol, 1 équiv.), de l'acétonitrile (3 mL, 0.03 M) et du TCICA (11.6 mg, 0.05 mmol, 0.5 équiv.). Le mélange réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 15 minutes. Le rendement du produit désiré est déterminé par comparaison avec une référence (trifluorométhoxybenzène) en RMN ^{19}F .

Rendement RMN : 75%.

1-(trifluorométhyl)benzo[d][1,3,2]dithiazole 1,3-dioxyde 167



A partir de **1** :

Dans un ballon sont introduits du (S-(trifluorométhyl)sulfonimidoyl)benzène **1** (5.0 g, 23.9 mmol, 1 équiv.) et du THF (150 mL, 0.2M). La solution est refroidie à $-50^\circ C$ sous argon puis du *n*-BuLi à 2.5 M dans l'hexane (48 mL, 120 mmol, 5 équiv. de *n*-BuLi) est ajouté au goutte à goutte pendant environ 20 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite agité 3 heures à $-30^\circ C$, puis refroidi à nouveau à $-50^\circ C$ et du S_8 (30 g, 120 mmol, 5 équiv.) est ajouté par portions. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant une nuit, puis neutralisé avec du NH_4Cl (sat.). La phase organique extraite avec Et_2O (trois fois), lavée avec du NaCl saturé, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. Le résidu obtenu a ensuite été filtré et lavé avec Et_2O pour s'affranchir le plus possible du S_8 restant. Une seconde filtration sur célite® lavée avec de l'acétonitrile a été effectuée dans le même but conduisant à une solution marron. Le résidu obtenu a ensuite été dilué dans MeCN (200 mL) et du TCICA (11.1 g, 47.8 mmol, 2 équiv.) est ajouté à $0^\circ C$. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 1 heure et du TCICA (2.0 g, 8.6 mmol, 0.4 équiv.) est à nouveau ajouté pour obtenir une conversion maximale après agitation 10 minutes supplémentaires à température ambiante. Le milieu réactionnel a ensuite été filtré sur célite® lavée avec de l'acétonitrile, et le filtrat concentré sous vide. Le brut a été purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant pentane/ $EtOAc$ (7/3 jusqu'à 1/1). Le produit désiré **167** est alors obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 33% (2.0 g, 7.8 mmol).

A partir de **163a** :

Dans un ballon sont introduits **163a** (500 mg, 0.87 mmol, 1 équiv.) et du TCICA (404 mg, 1.74 mmol, 2 équiv.) dans MeCN (30 mL, 0.03 M). Le milieu réactionnel est agité une heure à température ambiante puis filtré sur célite® lavée avec de l'acétonitrile, et le filtrat concentré sous vide. Le brut a été purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant $CH_2Cl_2/EtOAc$ (99/1 jusqu'à 9/1). Le produit désiré **167** est alors obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 65% (145 mg, 0.57 mmol).

A partir de **169** :

Dans un ballon sont introduits **169** (50 mg, 0.2 mmol, 1 équiv.) et du MeCN (2 mL, 0.1 M). Du TCICA (23 mg, 0.1 mmol, 0.5 équiv.) est finalement ajouté en une portion et le milieu réactionnel est agité 30 minutes à température ambiante. Le milieu réactionnel a ensuite été filtré sur célite® lavée avec de l'acétonitrile, et le filtrat concentré sous vide. Le produit désiré **167** est alors obtenu sans purification supplémentaire sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 80% (40 mg, 0.16 mmol).

T_f: 52-54°C.

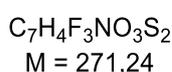
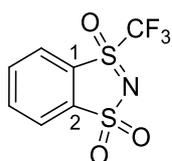
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.22 – 8.04 (m, 3H), 8.03 – 7.90 (m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 155.2 et 153.7 (C₁), 138.2 et 137.7, 134.1 et 133.8, 127.8 et 127.4, 127.0 et 126.7, 126.4 et 126.3 (C₂), 120.4 et 120.1 (2 quadruplets, *J*_{C-F} = 328 Hz, CF₃).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -76.45 et -76.54 (2 singulets, CF₃, plusieurs diastéréoisomères).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour C₇H₅F₃NO₂S₂⁺ [M+H]⁺ : 255.9708 ; trouvée : 255.9723.

3-(trifluorométhyl)benzo[d][1,3,2]dithiazole 1,1,3-trioxide **168**



A partir de **1** :

Dans un ballon sont introduits du (S-(trifluorométhyl)sulfonimidoyl)benzène **1** (5.0 g, 23.9 mmol, 1 équiv.) et du THF (150 mL, 0.2M). La solution est refroidie à -50°C sous argon puis du *n*-BuLi à 2.5 M dans l'hexane (48 mL, 120 mmol, 5 équiv. de *n*-BuLi) est ajouté au goutte à goutte pendant environ 20 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite agité 3 heures à -30°C, puis refroidi à nouveau à -50°C et du S₈ (30 g, 120 mmol, 5 équiv.) est ajouté par portions. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant une nuit, puis neutralisé avec du NH₄Cl (sat.). La phase organique extraite avec Et₂O (trois fois), lavée avec du NaCl saturé, séché sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le résidu obtenu a ensuite été dilué dans du TFA (200 mL) et H₂O₂ en solution à 10 M dans l'eau (30 mL, 10 équiv.) est ajouté en par portions à 0°C. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 4 heures, dilué avec de l'eau (200 mL) et neutralisé avec NaHCO₃ saturé. La phase organique a ensuite été extraite avec du CH₂Cl₂ (3 fois) et lavée avec du NaHCO₃ saturé, puis séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le brut a été purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant pentane/EtOAc (9/1). Le produit désiré **168** est alors obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 46% (3.0 g, 11.1 mmol).

A partir de **163a** :

Dans un ballon sont introduits le composé **163a** (1.59 g, 2.78 mmol, 1 équiv.) et du TFA (20 mL, 0.14 M), puis H₂O₂ en solution à 10 M dans l'eau (2.1 mL, 10 équiv.) est ajouté en une fois à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante, puis neutralisé avec NaHCO₃ saturé. La phase organique a ensuite été extraite avec du CH₂Cl₂ (3 fois) et lavée avec du NaHCO₃ saturé, puis séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le brut a été purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant pentane/EtOAc (9/1 jusqu'à 7/3). Le produit désiré **168** est alors obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 78% (580 mg, 2.15 mmol).

A partir de **167** :

Dans un ballon sont introduits le composé **167** (40 mg, 0.16 mmol, 1 équiv.) et du TFA (2 mL, 0.1 M), puis H₂O₂ en solution à 10 M dans l'eau (60 µL, 4 équiv.) est ajouté en une fois à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité 30 minutes à température ambiante, puis neutralisé avec NaHCO₃ saturé. La phase organique a ensuite été extraite avec du CH₂Cl₂ (3 fois) et lavée avec du NaHCO₃ saturé, puis séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le produit désiré **168** est alors obtenu sans purification supplémentaire sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 90% (40 mg, 0.15 mmol).

T_f: 119-121°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.24 – 8.10 (m, 3H), 8.08 – 8.01 (m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 146.5 (C₁), 138.8, 135.0, 127.1 (C₂), 126.3, 124.2, 120.6 (q, *J*_{C-F} = 328 Hz, CF₃).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -74.47 (s, 3F).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour C₇H₅F₃NO₃S₂⁺ [M+H]⁺ : 271.9657 ; trouvée : 271.9666.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -74.62 et -74.84 (2 singulets, 3F, plusieurs diastéréoisomères).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour C₇H₆F₃N₂O₂S₂⁺ [M+H]⁺ : 270.9817 ; trouvée : 270.9815.

3-hydroxy-1-(trifluorométhyl)benzo[d]isothiazole 1-oxide 36



C₈H₆F₃NO₂S
M = 237,20

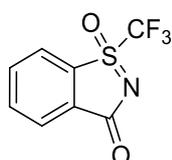
Dans un ballon sont introduits du (S-(trifluorométhyl)sulfonimidoyl)benzène **1** (5.0 g, 23.9 mmol, 1 équiv.) et du THF (150 mL, 0.2M). La solution est refroidie à -50°C sous argon puis du *n*-BuLi à 2.5 M dans l'hexane (38 mL, 96 mmol, 4 équiv. de *n*-BuLi) est ajouté au goutte à goutte pendant environ 20 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite agité 3 heures à -30°C, puis refroidi à nouveau à -50°C et du DMF (7.5 mL, 96 mmol, 4 équiv.) est ajouté au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant une nuit, puis neutralisé avec du NH₄Cl (sat.). La phase

organique extraite avec Et₂O (trois fois), lavée avec du NaCl saturé, séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant pentane/EtOAc (8/2 à 6/4). Le produit désiré **36** est alors obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 86% (4.85 g, 20.4 mmol). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹²²

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 7.95 – 7.81 (m, 3H), 7.80 – 7.65 (m, 1H), 6.64 (s, 0.25 H), 6.24 (s, 0.75 H), 4.50 (s, 1H).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -77.03 et -77.17 (2 singulets, CF₃, deux diastéréoisomères, 25 % et 75 % respectivement).

1-(trifluorométhyl)benzo[d]isothiazol-3-one 1-oxide **6**



C₈H₄F₃NO₂S
M = 235,18

Dans un ballon sont introduits **36** (4.5 g, 19.0 mmol, 1 équiv.) et du MeCN (200 mL, 0.1 M), puis de l'IBX (5.6 g, 20 mmol, 1.05 équiv.) est ajouté en une fois à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à 80°C, puis refroidi à température ambiante et dilué avec de l'eau. La phase organique a ensuite été extraite avec EtOAc (3 fois), puis séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le brut a été purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant pentane/EtOAc (8/2 jusqu'à 7/3), suivie d'un lavage avec un mélange Pentane/Et₂O (9/1). Le produit désiré **6** est alors obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 81% (3.6 g, 15.3 mmol). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹²⁴

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.19 (d, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 1H), 8.12 – 8.02 (m, 2H), 7.95 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 169.3 (C=O), 138.2, 138.1, 134.5 (C_{Ar}-S), 133.7, 126.7, 125.1, 120.6 (q, J_{C-F} = 328 Hz, CF₃).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -74.00 (s, CF₃).

2-(N-butyl-S-(trifluorométhyl)sulfonimidoyl)benzènesélénol **179**



C₁₁H₁₄F₃NOSSe
M = 344,26

Dans un ballon sont introduits du (S-(trifluorométhyl)sulfonimidoyl)benzène **1** (1.5 g, 7.2 mmol, 1 équiv.) et du THF (150 mL, 0.2M). La solution est refroidie à -50°C sous argon puis du *n*-BuLi à 2.5 M

dans l'hexane (15 mL, 36 mmol, 5 équiv. de *n*-BuLi) est ajouté au goutte à goutte pendant environ 20 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite agité 3 heures à -30°C, puis refroidi à nouveau à -50°C et du Se₈ (5 g, 7.9 mmol, 1.1 équiv.) est ajouté par portions. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant une nuit, puis neutralisé avec du NH₄Cl (sat.). La phase organique extraite avec Et₂O (trois fois), lavée avec du NaCl saturé, séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant pentane/EtOAc (95/5). Le produit désiré **179** est alors obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 52% (1.3 g, 3.8 mmol).

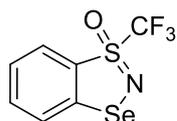
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.41 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1H), 8.05 (d, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (t, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 2.91 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H), 1.65 (p, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H), 1.37 (q, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H), 0.85 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 135.8 (C-Se), 135.5, 133.3, 133.1, 129.1 (C-S), 127.0, 121.33 (q, J_{C-F} = 335 Hz), 32.9, 30.5, 22.7, 13.6.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -77.60 (s, CF₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour C₇H₅F₃NOSse⁺ [M-Bu]⁺ : 287.9204 ; trouvée : 287.9207.

1-(trifluorométhyl)benzo[d][1,3,2]thiasélenazole 1-oxide **180**



C₇H₄F₃NOSse
M = 286,13

Dans un ballon sont introduits le composé **179** (100 mg, 0.30 mmol, 1 équiv.) et du TFA (1.5 mL, 0.2 M), puis H₂O₂ en solution à 10 M dans l'eau (30 µL, 0.30 mmol, 1 équiv.) est ajouté en une fois à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité 10 minutes à température ambiante, puis neutralisé avec NaHCO₃ saturé. La phase organique a ensuite été extraite avec du CH₂Cl₂ (3 fois) et lavée avec du NaHCO₃ saturé, puis séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le brut réactionnel est purifié par plaque préparative avec pour éluant pentane/EtOAc (9/1) et le produit désiré **180** est alors obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 66% (61 mg, 0.21 mmol).

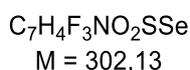
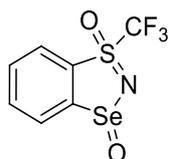
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 7.87 (d, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 147.0 (C-Se), 134.5, 128.2 (C-S), 127.4, 125.2, 123.9, 117.2 (d, J_{C-F} = 336 Hz, CF₃).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -77.35 (s, CF₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour C₇H₅F₃NOSse⁺ [M+H]⁺ : 287.9204 ; trouvée : 287.9214.

1-(trifluorométhyl)benzo[d][1,3,2]thiasélenazole 1,3-dioxyde **181**



Dans un ballon sont introduits le composé **179** (800 mg, 2.3 mmol, 1 équiv.) et du TFA (12 mL, 0.2 M), puis H_2O_2 en solution à 10 M dans l'eau (460 μ L, 4.6 mmol, 2 équiv.) est ajouté en une fois à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité 10 minutes à température ambiante, puis neutralisé avec $NaHCO_3$ saturé. La phase organique a ensuite été extraite avec du CH_2Cl_2 (3 fois) et lavée avec du $NaHCO_3$ saturé, puis séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. Le brut réactionnel est purifié par lavage avec une solution pentane/DCM (1/1) et le produit désiré **181** est alors obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 58% (400 mg, 1.3 mmol).

Ratio diastéréoisomérique : 1/0.54.

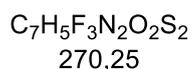
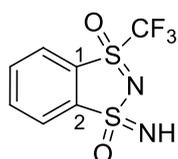
1H NMR (300 MHz, CD_3CN) : δ (ppm) = 8.31 – 8.21 (m, 1H), 8.20 – 8.09 (m, 2H), 8.08 – 7.95 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3CN) : δ (ppm) = 154.8 et 153.7 (C-Se), 139.1 et 139.0, 134.9 et 134.6, 132.0 et 130.50 (C-S), 129.5 et 129.4, 129.0 et 128.9, 121.9 et 121.8 (2 quadruplets, J_{C-F} = 329 Hz).

^{19}F NMR (188 MHz, CD_3CN) : δ (ppm) = -76.46 et -77.59 (2 singulets, CF_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour $C_7H_5F_3NO_2SSe^+$ $[M+H]^+$: 303.9153 ; trouvée : 303.9175.

1-imino-3-(trifluorométhyl)benzo[d][1,3,2]dithiazole 1,3-dioxyde **181**



A partir de **163a** :

Dans un ballon sont introduits le composé **163a** (495 mg, 0.87 mmol, 1 équiv.) et du MeOH (10 mL, 0.1 M), puis du PIDA (586 mg, 1.82 mmol, 2.1 équiv.) et du carbamate d'ammonium (102 mg, 1.31 mmol, 1.5 équiv.). Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante, puis du PIDA (560 mg, 1.74 mmol, 2 équiv.) et du carbamate d'ammonium (102 mg, 1.31 mmol, 1.5 équiv.) sont à nouveau ajoutés et le milieu réactionnel agité 5 heures supplémentaires à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous vide et le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant Et_2O (100%). Le produit désiré **181** est alors obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 74% (175 mg, 0.65 mmol).

A partir de **169** :

Dans un ballon sont ajoutés le composé **167** (48 mg, 0.2 mmol, 1 équiv.) et du méthanol (0.5 mL, 0.4 M), puis du PIDA (135 mg, 0.42 mmol, 2.1 équiv.) et du carbamate d'ammonium (24 mg, 0.3 mmol, 1.5 équiv.). Le ballon est alors bien fermé pour maintenir une atmosphère contenant de l'ammoniac le plus possible, et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous vide et le brut réactionnel est purifié par plaque préparative avec pour éluant CH₂Cl₂ (100%) puis Et₂O (100%) pour deux éluations successives. Le produit désiré **181** est alors obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 76% (41 mg, 0.15 mmol).

Ratio diastéréoisomérique proche de 1/1 dans chaque cas.

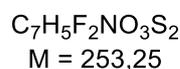
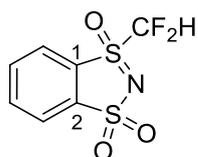
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.27 – 8.18 (m, 1H), 8.15 – 8.07 (m, 2H), 8.04 – 7.93 (m, 1H), 3.90 – 2.84 (s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 150.3 et 149.6 (C₁), 138.6 et 138.6, 134.5 et 134.4, 126.6 et 126.4, 126.0 et 126.0, 124.2, 120.7 et 120.6 (2 quadruplets, *J*_{C-F} = 328 Hz, CF₃).

¹⁹F NMR (188 MHz, CD₃CN) : δ (ppm) = -74.62 et -74.84 (2 singulets, CF₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour C₇H₆F₃N₂O₂S₂⁺ [M+H]⁺ : 270.9817 ; trouvée : 270.9815.

3-(difluorométhyl)benzo[d][1,3,2]dithiazole 1,1,3-trioxide **182**



Dans un tube scellé purgé avec de l'argon et équipé d'un septum sont ajoutés le thiosucre **163a** (550 mg, 1.5 mmol, 1.5 équiv.), la 2-bromo-sulfoximine **104** (270 mg, 1 mmol, 1.0 équiv.), le [Ni(dtbppy)(H₂O)₄]Cl₂ (24 mg, 0.05 mmol, 0.05 équiv.), le [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ (17 mg, 0.02 mmol, 0.02 équiv.), la *para*-toluidine (190 mg, 1.75 mmol, 1.75 équiv.) et le tamis moléculaire 3Å (750 mg). Du DMF sec (5 mL, 0.2 M) est ajouté et le milieu réactionnel purgé avec de l'argon à nouveau. Ce dernier est alors placé dans le photoréacteur à une distance d'environ 5 cm des LEDs bleues, et est agité vigoureusement 18h à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans l'eau, la phase organique extraite avec de Et₂O (trois fois), lavée avec du NaHCO₃ saturé, séché sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le brut obtenu est dilué dans du TFA (20 mL, 0.05 M), puis H₂O₂ en solution à 10 M dans l'eau (1 mL, 10 mmol, 10 équiv.) est ajouté en une fois à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité une heure à température ambiante, puis neutralisé avec NaHCO₃ saturé. La phase organique a ensuite été extraite avec du CH₂Cl₂ (3 fois) et lavée avec du NaHCO₃ saturé, puis séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le brut obtenu est purifié par plaque préparative avec pour éluant CH₂Cl₂ et le produit désiré **182** obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 30% (70 mg, 0.3 mmol).

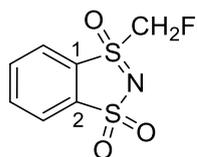
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.21 – 8.05 (m, 3H), 8.00 (t, ³*J*_{HH} = 7.4 Hz, 1H), 6.64 (t, ²*J*_{HF} = 53 Hz, 1H, CF₂H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 146.2 (C₁), 138.2, 134.7, 127.4 (C₂), 126.5, 124.0, 115.8 (t, *J*_{C-F} = 292 Hz, CF₂H).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -116.6 et -119.1 (partie AB d'un système ABX, *J*_{AB} = 251 Hz, *J*_{AX} = *J*_{BX} = 53 Hz, 2F, CF₂H).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour C₇H₆F₂NO₃S₂⁺ [M + H]⁺ : 253.9752 ; trouvée : 253.9751.

3-(fluorométhyl)benzo[d][1,3,2]dithiazole 1,1,3-trioxyde **183**



C₇H₆FNO₃S₂
M = 235,26

Dans un ballon sont introduits le composé **163i** (536 mg, 1 mmol, 1 équiv.) et du TFA (5 mL, 0.2 M), puis H₂O₂ en solution à 10 M dans l'eau (0.5 mL, 5 mmol, 5 équiv.) est ajouté en une fois à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité 15 minutes à température ambiante, puis neutralisé avec NaHCO₃ saturé. La phase organique a ensuite été extraite avec du CH₂Cl₂ (3 fois) et lavée avec du NaHCO₃ saturé, puis séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le brut a été purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec pour éluant pentane/EtOAc (9/1 jusqu'à 100% EtOAc), suivie d'un lavage avec un mélange Pentane/CH₂Cl₂ (4/1). Le produit désiré **183** est alors obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 55% (130 mg, 0.55 mmol).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 8.18 – 8.12 (m, 1H), 8.10 – 8.03 (m, 2H), 8.01 – 7.91 (m, 1H), 5.75 et 5.40 (partie AB d'un système ABX, *J*_{AB} = 10 Hz, *J*_{AX} = *J*_{BX} = 47 Hz, 2H, CH₂F).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 144.6 (C₁), 137.4, 134.5, 130.9 (C₂), 125.1, 123.7, 91.56 (d, *J*_{C-F} = 230 Hz, CH₂F).

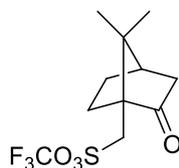
¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -205.22 (t, ²*J*_{FF} = 47 Hz, CH₂F).

HRMS (ESI-TOF) m/z : Calculée pour C₇H₇FNO₃S₂⁺ [M+H]⁺ : 234.9846 ; trouvée : 234.9847.

4.7.3 Réactivité des nouveaux benzodithiazoles

4.7.3.1 Réactivité ionique

trifluorométhyl ((1*R*,4*R*)-7,7-diméthyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-yl)méthanesulfonate **41**



C₁₁H₁₅F₃O₄S
M = 300,29

Dans un tube séché sont introduits le réactif de trifluorométhylation étudié (0.11 mmol, 1.1 équiv.) et l'acide camphosulfonique **40** (23 mg, 0.10 mmol, 1 équiv.) dans le dichlorométhane (0.5 mL, 0.2 M). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 90 minutes. Le rendement en produit

désiré **41** est déterminé par intégration avec une référence interne (trifluorométhoxybenzène) en RMN ^{19}F .

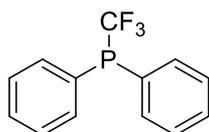
Rendements RMN :

Avec 26 mg de réactif **6** : 0%.

Avec 28 mg de réactif **167** : 0%.

Avec 30 mg de réactif **168** : 0%.

diphényl(trifluorométhyl)phosphine **45**



$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{P}$
M = 254,19

Dans un tube séché est introduit le réactif de trifluorométhylation étudié (0.11 mmol, 1.1 équiv.) dans CH_2Cl_2 (1 mL, 0.1 M). La diphénylphosphine **44** (17 μL , 0.1 mmol, 1 équiv) est ensuite ajoutée et le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 22 heures. Le rendement en produit désiré **45** est déterminé par intégration avec une référence interne (trifluorométhoxybenzène) en RMN ^{19}F .

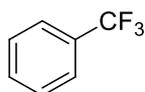
Rendements RMN :

Avec 26 mg de réactif **6** : 0%.

Avec 28 mg de réactif **167** : 0%.

Avec 30 mg de réactif **168** : 0%.

(trifluorométhyl)benzène



$\text{C}_7\text{H}_5\text{F}_3$
M = 146,11

Dans un tube purgé avec de l'argon et équipé d'un septum sont ajoutés le PhMgBr en solution à 1 M dans le THF (100 μL , 0.1 mmol de PhMgBr , 1.5 équiv.) et de la HMPA (0.3 mL). Cette solution est refroidie à -30°C sous argon, puis le réactif de trifluorométhylation étudié (0.07 mmol, 1 équiv.) est ajouté en une fois. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 1 heure. Le rendement du produit désiré est déterminé par comparaison avec une référence (trifluorométhoxybenzène) en RMN ^{19}F .

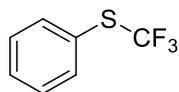
Rendements RMN :

Avec 17 mg de réactif **167** : 0%.

Avec 18 mg de réactif **168** : 23%.

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -62.8 (s, CF₃). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.³⁰

phényl(trifluorométhyl)sulfane



C₇H₅F₃S
M = 178,17

Dans un tube purgé avec de l'argon et équipé d'un septum sont ajoutés le thiophénol (11 μ L, 0.11 mmol, 1 équiv.) et du DMF (2 mL, 0.06 M). Cette solution est refroidie à 0°C sous argon, puis du NaH (3 mg, 0.12 mmol, 1.1 équiv.) est ajouté et le milieu réactionnel est agité 10 minutes à 0°C. Le réactif de trifluorométhylation étudié (0.11 mmol, 1 équiv.) est enfin ajouté en une fois. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 1 heure. Le rendement du produit désiré est déterminé par comparaison avec une référence (trifluorométhoxybenzène) en RMN ¹⁹F.

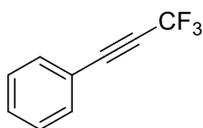
Rendements RMN :

Avec 28 mg de réactif **167** : 5%.

Avec 30 mg de réactif **168** : 4%.

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -42.8 (s, CF₃). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.³⁰

(3,3,3-trifluoroprop-1-yn-1-yl)benzène



C₉H₅F₃
M = 170,13

Dans un tube purgé avec de l'argon et équipé d'un septum sont ajoutés l'éthynylbenzène (12 μ L, 0.11 mmol, 1 équiv.) et du THF (2.5 mL, 0.04 M). Cette solution est refroidie à -78°C sous argon, puis une solution de *n*BuLi à 2.5 M dans l'hexane (44 μ L, 0.11 mmol de *n*BuLi, 1 équiv.) est ajoutée et le milieu réactionnel est agité 10 minutes à -78°C. Le réactif de trifluorométhylation étudié (0.11 mmol, 1 équiv.) est enfin ajouté en une fois. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 1 heure. Le rendement du produit désiré est déterminé par comparaison avec une référence (trifluorométhoxybenzène) en RMN ¹⁹F.

Rendements RMN :

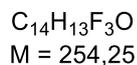
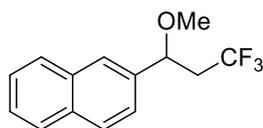
Avec 28 mg de réactif **167** : 0%.

Avec 30 mg de réactif **168** : 1%.

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -49.8 (s, CF₃). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.³⁰

4.7.3.2 Réactivité radicalaire

2-(3,3,3-trifluoro-1-méthoxypropyl)naphthalène **185**



Dans un tube purgé avec de l'argon et équipé d'un septum sont ajoutés le 2-vinylnaphthalène **184** (30.8 mg, 0.2 mmol, 2 équiv.), le réactif de trifluorométhylation étudié (0.1 mmol, 1 équiv.) et $Ir(ppy)_3$ (1.6 mg, 0.0025 mmol, 0.025 équiv.). Du MeOH sec (2 mL, 0.1 M) est ajouté et le milieu réactionnel purgé avec de l'argon à nouveau. Ce dernier est alors placé dans le photoréacteur à une distance d'environ 5 cm des LEDs bleues, et est agité vigoureusement 3h à température ambiante. Le rendement du produit désiré **185** est déterminé par comparaison avec une référence (trifluorométhoxybenzène) en RMN ^{19}F .

Rendements RMN :

Avec 24 mg de réactif **6** : 70%.

Avec 26 mg de réactif **167** : 69%.

Avec 27 mg de réactif **168** : 70%.

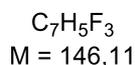
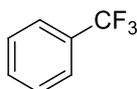
Avec 24 mg de réactif **169** : 1%.

Avec 32 mg de réactif **2** : 45%.

Avec 40 mg de réactif **3** : 28%.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -64.1 (t, $^3J_{FH} = 11\text{Hz}$, CF_3). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹²⁴

(trifluorométhyl)benzène



Dans un tube purgé avec de l'argon et équipé d'un septum sont ajoutés le réactif de trifluorométhylation étudié (0.2 mmol, 2 équiv.) et $Ir(ppy)_3$ (1 mg, 0.001 mmol, 0.01 équiv.). Du MeCN distillé (1 mL, 0.1 M) est ajouté et enfin le benzène (8 μ L, 0.1 mmol, 1 équiv.), puis le milieu réactionnel est purgé avec de l'argon à nouveau. Ce dernier est alors placé dans le photoréacteur à une distance d'environ 5 cm des LEDs bleues, et est agité vigoureusement 17h à température ambiante. Le rendement du produit désiré est déterminé par comparaison avec une référence (trifluorométhoxybenzène) en RMN ^{19}F .

Rendements RMN :

Avec 51 mg de réactif **167** : 4%.

Avec 54 mg de réactif **168** : 20%.

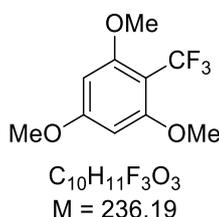
RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -62.8 (s, CF₃). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.³⁰

Renversement de la stœchiométrie :

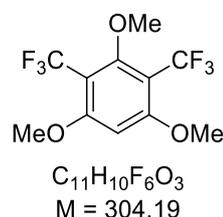
Dans un tube purgé avec de l'argon et équipé d'un septum sont ajoutés le réactif de trifluorométhylation étudié (0.1 mmol, 1 équiv.) et Ir(ppy)₃ (1 mg, 0.001 mmol, 0.01 équiv.). Du MeCN sec (1 mL, 0.1 M) est ajouté et enfin le benzène (45 μ L, 0.5 mmol, 5 équiv.), puis le milieu réactionnel est purgé avec de l'argon à nouveau. Ce dernier est alors placé dans le photoréacteur à une distance d'environ 5 cm des LEDs bleues, et est agité vigoureusement 17h à température ambiante. Le rendement du produit désiré est déterminé par comparaison avec une référence (trifluorométhoxybenzène) en RMN ¹⁹F.

Avec 27 mg de réactif **168** : 65%.

1,3,5-triméthoxy-2-(trifluorométhyl)benzène 187



1,3,5-triméthoxy-2,4-bis(trifluorométhyl)benzène 188



Dans un tube purgé avec de l'argon et équipé d'un septum sont ajoutés le 1,3,5-triméthoxybenzène **186**, le réactif de trifluorométhylation étudié (0.11 mmol, 1.1 équiv. ou 0.3 mmol, 3 équiv.) et Ir(ppy)₃ (1 mg, 0.001 mmol, 0.01 équiv.). Du MeCN distillé (1 mL, 0.1 M) est ajouté puis le milieu réactionnel est purgé avec de l'argon à nouveau. Ce dernier est alors placé dans le photoréacteur à une distance d'environ 5 cm des LEDs bleues, et est agité vigoureusement 5h ou 17h à température ambiante. Les rendements des produits formés **187** et **188** sont déterminés par comparaison avec une référence (trifluorométhoxybenzène) en RMN ¹⁹F.

Rendements RMN :

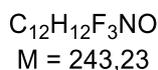
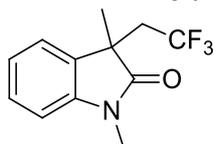
Réactif	Produit 187	Produit 188
28 mg de 167 (1.1 équiv.)	68%	7%
77 mg de 167 (3 équiv.)	68%	18%
30 mg de 168 (1.1 équiv.)	70%	15%
82 mg de 168 (3 équiv.)	65%	35%

Tableau 16 : Rendements RMN pour la trifluorométhylation du 1,3,5-triméthoxybenzène **186**

Produit 187 : **RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) = -54.0 (s, CF₃). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.²³⁸

Produit 188 : **RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) = -55.5 (s, 2 CF₃ équivalents). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.²³⁸

1,3-diméthyl-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)indolin-2-one **190**



Dans un tube purgé avec de l'argon et équipé d'un septum sont ajoutés le réactif de trifluorométhylation étudié (0.1 mmol, 1 équiv.), l'acrylamide *N*-aryle **189** (19 mg, 0.11 mmol, 1.1 équiv.) et $Ir(ppy)_3$ (1 mg, 0.001 mmol, 0.01 équiv.). Du dichlorométhane distillé (1 mL, 0.1 M) est ajouté puis le milieu réactionnel est purgé avec de l'argon à nouveau. Ce dernier est alors placé dans le photoréacteur à une distance d'environ 5 cm des LEDs bleues, et est agité vigoureusement 17h à température ambiante. Le rendement du produit désiré **190** est déterminé par comparaison avec une référence (trifluorométhoxybenzène) en RMN ^{19}F .

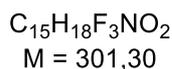
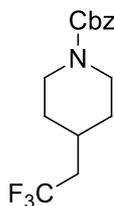
Rendements RMN :

Avec 26 mg de réactif **167** : 80%.

Avec 27 mg de réactif **168** : 90%.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -62.5 (t, $^3J_{FH} = 11$ Hz, CF_3). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.²⁴⁰

benzyl 4-(2,2,2-trifluoroéthyl)pipéridine-1-carboxylate **193**



Dans un tube purgé avec de l'argon et équipé d'un septum sont ajoutés le réactif de trifluorométhylation étudié (0.1 mmol, 1 équiv.), l'alcène **192** (35 mg, 0.15 mmol, 1.5 équiv.) l'ester de Hantzsch (51 mg, 0.2 mmol, 2 équiv.) et la rhodamine B **160** (1 mg, 0.001 mmol, 0.01 équiv.). Du DCE (4 mL, 0.03 M) est ajouté puis le milieu réactionnel est purgé avec de l'argon à nouveau. Ce dernier est alors placé dans le photoréacteur à une distance d'environ 5 cm des LEDs vertes, et est agité vigoureusement 17h à température ambiante. Le rendement du produit désiré **193** est déterminé par comparaison avec une référence (trifluorométhoxybenzène) en RMN ^{19}F .

Rendements RMN :

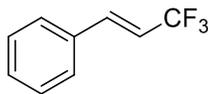
Avec 38 mg de réactif **167** : 35%.

Avec 41 mg de réactif **168** : 48%.

Avec 41 mg de réactif **194** : 60%.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -63.8 (t, $^3J_{FH} = 11$ Hz, CF_3). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.²⁴¹

(E)-(3,3,3-trifluoroprop-1-èn-1-yl)benzène **50**



$C_9H_7F_3$
M = 172,15

Dans un tube séché sont introduits le réactif de trifluorométhylation étudié (0.12 mmol, 1.2 équiv.) l'organoborate **48** (21 mg, 0.1 mmol, 1 équiv.) et $Ir(ppy)_3$ (1.3 mg, 0.002 mmol, 0.02 équiv.) dans MeOH (1 mL, 0.1 M). Le milieu réactionnel est dégazé et agité 17 heures à température ambiante dans le photoréacteur à une distance d'environ 5 cm des LEDs bleues. Le rendement en produit désiré **50** est déterminé par intégration avec une référence interne (trifluorométhoxybenzène) en RMN ^{19}F .

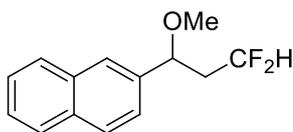
Rendements RMN :

Avec 38 mg de réactif **167** : 51%.

Avec 41 mg de réactif **168** : 42%.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = - 63.8 (dd, $^3J_{FH} = 6.7$ Hz, $^4J_{FH} = 2.0$ Hz, CF_3). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.¹³²

2-(3,3-difluoro-1-méthoxypropyl)naphthalène **195**



$C_{14}H_{14}F_2O$
M = 236,26

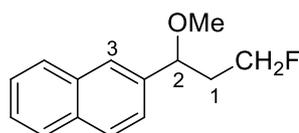
Dans un tube purgé avec de l'argon et équipé d'un septum sont ajoutés le 2-vinylnaphthalène **184** (30.8 mg, 0.2 mmol, 2 équiv.), le réactif **182** (25 mg, 0.1 mmol, 1 équiv.) et $Ir(ppy)_3$ (1.6 mg, 0.0025 mmol, 0.025 équiv.). Du MeOH sec (2 mL, 0.1 M) est ajouté et le milieu réactionnel purgé avec de l'argon à nouveau. Ce dernier est alors placé dans le photoréacteur à une distance d'environ 5 cm des LEDs bleues, et est agité vigoureusement 3h à température ambiante. Le rendement du produit désiré est déterminé par comparaison avec une référence (trifluorométhoxybenzène) en RMN ^{19}F .

Rendement RMN : 67%.

RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -117.9 – -118.6 (m, CF_2H). Les données spectroscopiques sont en accord avec la littérature.²⁴⁵

²⁴⁵ M. Daniel, G. Dagousset, P. Diter, P.-A. Klein, B. Tuccio, A.-M. Goncalves, G. Masson, E. Magnier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3997.

2-(3-fluoro-1-méthoxypropyl)naphthalène **196**



$C_{14}H_{15}FO$
M = 218,27

Dans un tube purgé avec de l'argon et équipé d'un septum sont ajoutés le 2-vinylnaphthalène **184** (30.8 mg, 0.2 mmol, 2 équiv.), le réactif **181** (23.5 mg, 0.1 mmol, 1 équiv.) et $Ir(ppy)_3$ (1.6 mg, 0.0025 mmol, 0.025 équiv.). Du MeOH sec (2 mL, 0.1 M) est ajouté et le milieu réactionnel purgé avec de l'argon à nouveau. Ce dernier est alors placé dans le photoréacteur à une distance d'environ 5 cm des LEDs bleues, et est agité vigoureusement 3h à température ambiante. Le rendement du produit désiré est déterminé par comparaison avec une référence (trifluorométhoxybenzène) en RMN ^{19}F .

Rendement RMN : 63%.

Le brut réactionnel est purifié par plaque préparative avec pour éluant pentane/EtOAc (97/3). Le produit désiré **196** est alors obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 50% (11 mg, 0.05 mmol).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 7.90 – 7.81 (m, 3H), 7.76 (s, 1H, H_3), 7.55 – 7.42 (m, 3H), 4.81 – 4.30 (m, 3H, CH_2F et H_2), 3.27 (s, 3H, OCH_3), 2.37 – 1.96 (m, 2H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 139.0, 133.4, 133.4, 128.7, 128.0, 127.9, 126.4, 126.1, 126.1, 124.3, 81.0 (d, J_{C-F} = 168 Hz, RCH_2F), 80.0 (C_2), 57.0 (OCH_3), 39.1 (d, $^2J_{CF}$ = 20 Hz, C_1).

^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = -221.97 (tdd, $^2J_{FH}$ = 47 Hz, $^3J_{FH}$ = 29 Hz, $^3J_{FH}$ = 23 Hz, CH_2F).

HRMS (ASAP) m/z : Calculée pour $C_{14}H_{15}FO$ [M] : 218.1107 ; trouvée : 218.1100.

4.7.4 Voltammétrie cyclique

Le potentiostat utilisé était un OrigaFlex-OGF500. L'électrode de travail était un disque de platine polycristallin poli (diamètre de 3 mm). L'électrode de pseudo-référence était un fil d'argent (0.37 V par rapport au couple ferrocène/ferrocénium), et l'électrolyte une solution de $n-Bu_4NPF_6$ à 0.1 M dans MeCN pour toutes les mesures. La contre électrode était un fil de platine. Les mesures ont été effectuées après dégazage de l'électrolyte pendant plusieurs minutes, pour éviter les traces d'oxygène et d'eau en particulier. Le potentiel de l'électrode de référence a été déterminé par comparaison avec le couple ferrocène/ferrocénium (+0.64 V dans MeCN par rapport à la ESH aqueuse). Le taux de balayage de la voltammétrie était de 0.1 V/s.

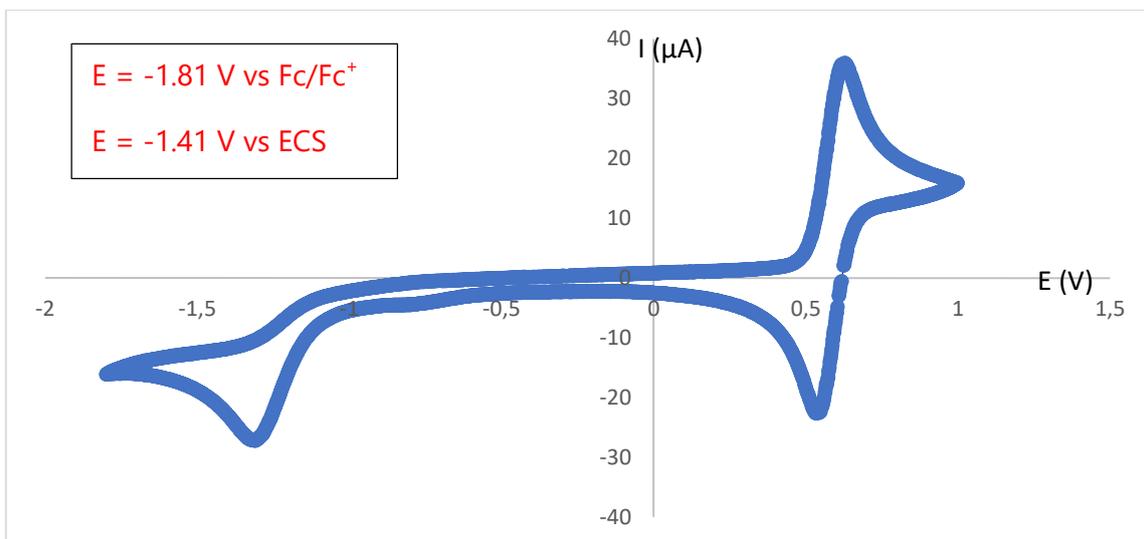


Figure 56 : Voltammogramme du réactif **167**

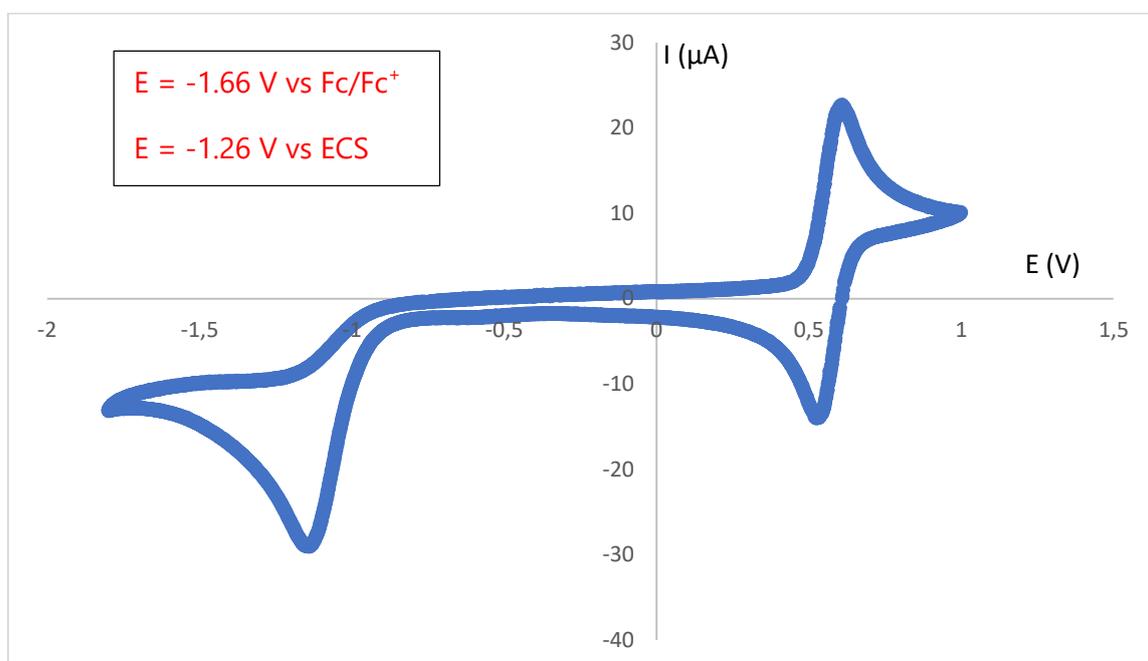


Figure 57 : Voltammogramme du réactif **168**

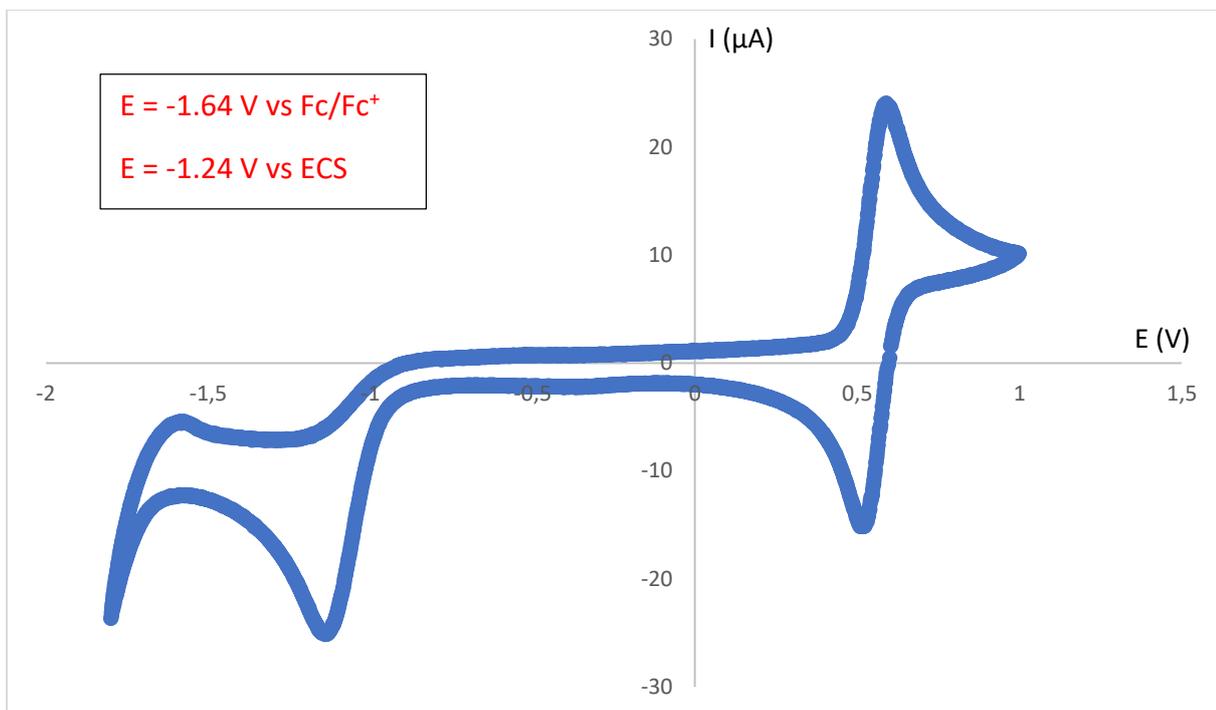


Figure 58 : Voltammogramme du réactif **6**

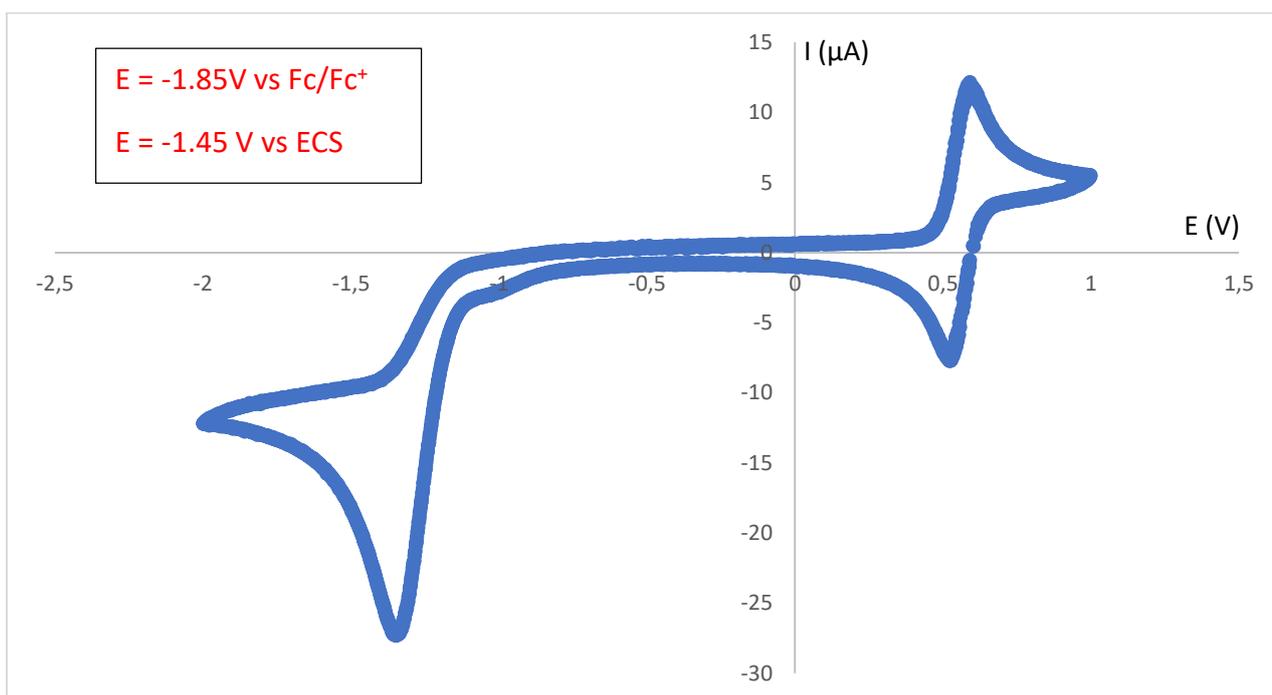


Figure 59 : Voltammogramme du réactif **182**

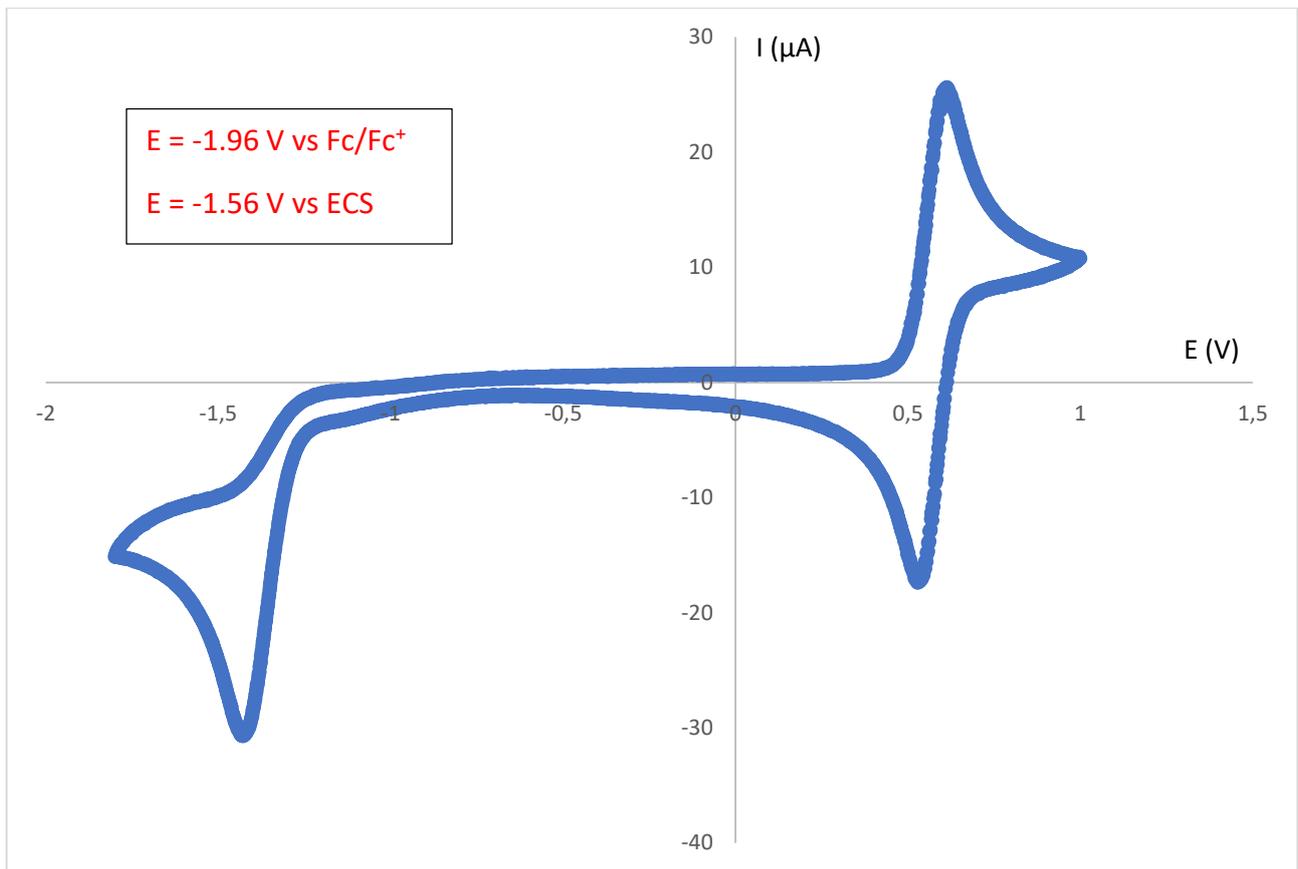


Figure 60 : Voltammogramme du réactif **183**

Conclusion générale

Une partie de mes travaux de thèse a été consacrée à la synthèse du composé HYPISUL **3** (Figure 61), son étude structurale et sa réactivité en tant qu'agent de trifluorométhylation. Des lots de 9 grammes de ce composé peuvent facilement être obtenus et une synthèse énantiosélective a également été mise au point. La iodosulfoximine hypervalente **3** a une architecture proche des réactifs de Togni et a ainsi été comparée à ces agents trifluorométhylant lors de l'étude de ses propriétés.

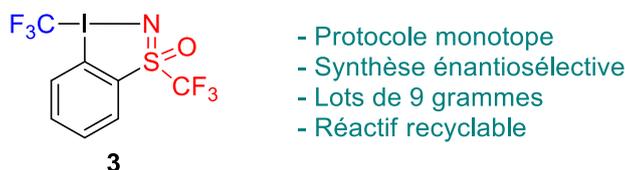


Figure 61 : Un nouveau réactif de trifluorométhylation, le composé HYPISUL **3**

Cette nouvelle entité a effectivement permis la trifluorométhylation de divers nucléophiles et en particulier d'alcools, répondant à un défi pour les chimistes : la synthèse aisée de produits trifluorométhoxylés. Notre nouvel agent peut donc apporter des améliorations significatives là où les réactifs couramment employés avaient montré leurs limites (Schéma 184).

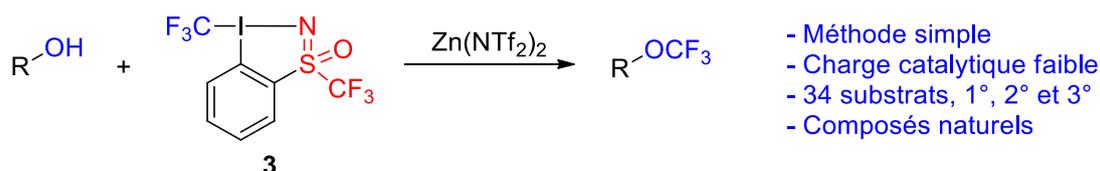


Schéma 184 : Trifluorométhylation directe d'alcools avec le réactif HYPISUL **3**

Une perspective attrayante pour la suite était la modulation du composé HYPISUL pour deux raisons principales :

- L'étude de l'influence du motif sulfoximine trifluorométhylé sur la stabilité de l'édifice moléculaire hypervalent.
- Le besoin d'agents de transfert électrophiles variés, avec le remplacement du groupement CF_3 sur l'iode hypervalent pouvant répondre à cette demande.

Nous avons ensuite montré que l'édifice moléculaire était de moins en moins stable si le nombre d'atomes de fluor sur le motif sulfoximine diminuait. La découverte de la tautomérisation de l'intermédiaire chloré **38'** vers le produit **38** (Schéma 185) a initié notre travail. L'étude des composés chlorés **38**, **111** et **114**, qui a été possible grâce à la synthèse de nouvelles sulfoximines *ortho*-iodées perfluorées, nous a ensuite permis de recueillir de nombreuses informations. Nous avons ensuite observé que la présence de trois atomes de fluor sur le motif sulfoximine était essentielle pour qu'un ligand CF_3 puisse être introduit sur l'atome d'iode hypervalent.

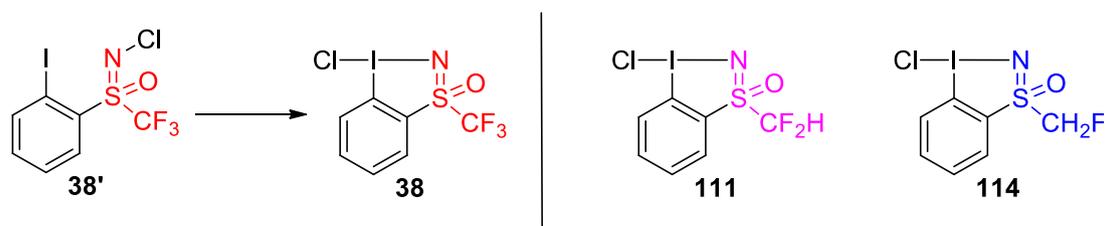


Schéma 185 : Tautomérisation du composé **38** vers **38'** et iododisulfoxymines hypervalentes chlorées **111** et **114**

La modulation du ligand CF_3 lié à l'atome d'iode a ensuite permis d'accéder aux agents de transfert **119**, **121** et **125a** (Figure 62), dont nous avons montré qu'ils transfèrent les groupements C_2F_5 , N_3 , et alcynes respectivement. Pour le produit **125a**, une étude comparative avec d'autres benzodiazoles a été effectuée exhibant des propriétés structurales uniques (une charge formelle fortement négative sur l'atome d'azote en particulier) ainsi qu'une bonne réactivité pour ce nouveau composé. Les groupements SCF_3 et OCF_3 n'ont pas pu être introduits sur le motif hypervalent mais nos études nous ont permis de recueillir des informations intéressantes. Pour le premier cité, le motif sulfoxyimine ne semble pas pouvoir stabiliser l'édifice moléculaire, tandis qu'une fluoration entre en compétition lorsque l'on essaye d'introduire le groupement OCF_3 sur l'iode hypervalent.

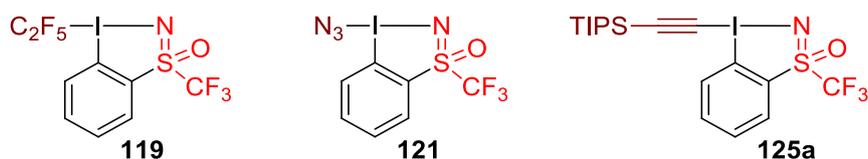


Figure 62 : Dérivés iodés hypervalents utilisés comme agents de transfert

Nous avons donc rempli l'essentiel des missions que nous nous étions fixés au début de ce projet ANR. Nous n'avons pas encore réussi à tirer profit du centre stéréogène du motif sulfoxyimine, mais nos essais préliminaires nous ont apportés quelques informations pour promouvoir des trifluorométhylations énantiosélectives dans le futur.

Enfin, nos plateformes sulfoxymines *ortho*-iodées perfluorées nous ont permis la synthèse d'autres molécules bicycliques comprenant un motif sulfoxyimine dans un cycle à 5 membres : les benzodithiazoles. Nous avons pour projet initial de valoriser nos substrats en photocatalyse duale pour accéder à des thioglycosides *S*-arylsulfoxymines, et le comportement de ces derniers en milieu oxydant nous a ouvert la voie vers les benzodithiazoles **167** et **168** (Schéma 186).

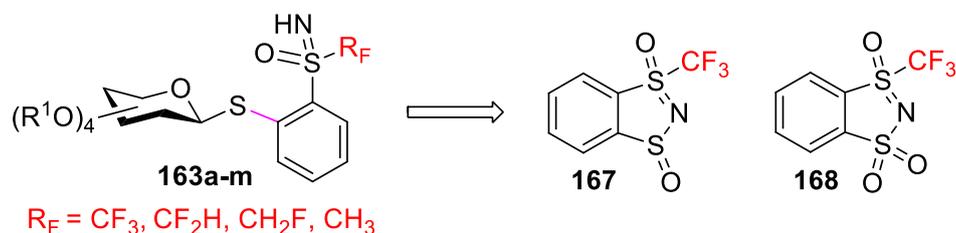


Schéma 186 : Synthèse de thioglycosides *S*-arylsulfoxymines ouvrant l'accès à des benzodithiazoles

Les synthèses des nouvelles entités **163a-m**, **167** et **168** ont donc été optimisées, ainsi que celle du réactif d'Adachi **6**, agent de trifluorométhylation reporté au cours des années 2000 et dont

nous venions d'obtenir des analogues soufrés (Figure 63). Le contrôle du nombre d'atome de fluor sur le motif sulfoximine des thioglycosides **163a-m** nous a également permis d'accéder aux benzodithiazoles di- et monofluorométhylés **182** et **183** absolument inédites.

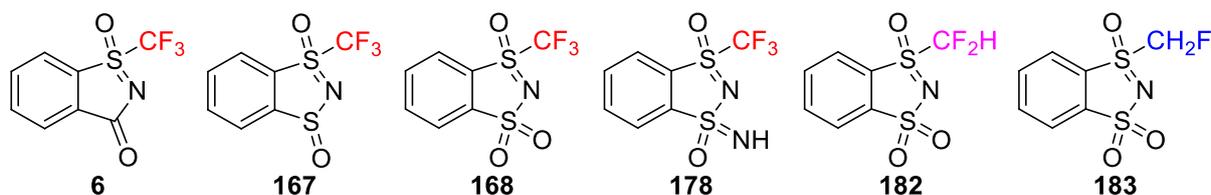


Figure 63 : Réactif d'Adachi **6** et nouveaux benzodithiazoles isolés au laboratoire

L'étude de ces composés bicycliques en tant qu'agents de perfluoroalkylation s'est ensuite avérée prometteuse. En particulier, la di- et monofluorométhylation ont répondu à une limite du réactif HYPISUL pour lequel la modulation ne nous a pas permis la synthèse d'agents di- ou monofluorométhylant. Cette thèse a donc permis la synthèse de nouveaux réactifs de perfluoroalkylation aux propriétés complémentaires, basés sur des structures bicycliques dont le cycle à 5 membres inclut un motif sulfoximine (Schéma 187).

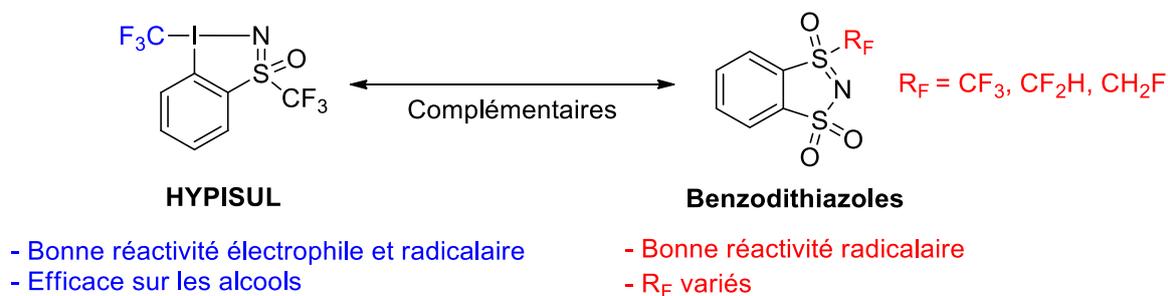
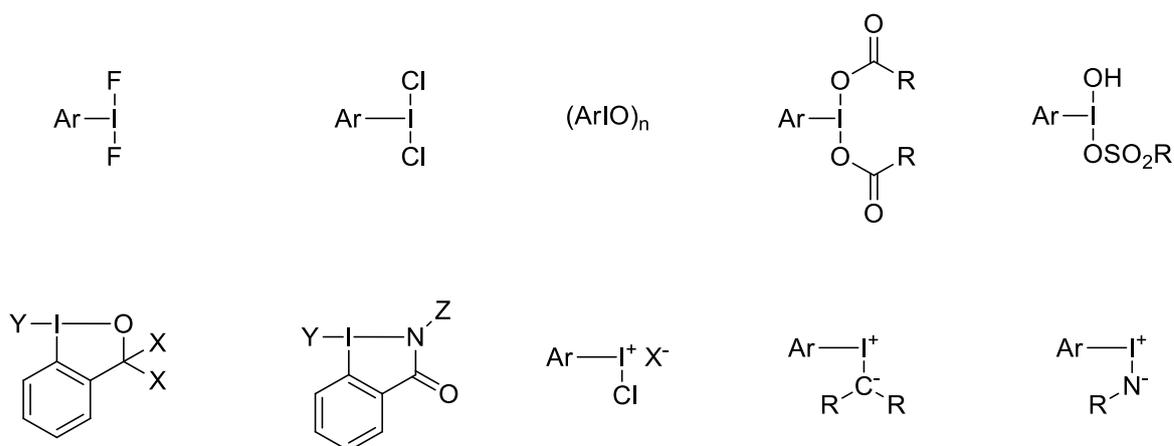


Schéma 187 : De nouveaux réactifs de perfluoroalkylation bicycliques

Annexes

Annexe A : Complément sur les dérivés iodés trivalents

Les dérivés iodés trivalents sont généralement classés selon le type de ligands attachés à l'atome d'iode. Les classes suivantes ont largement été utilisées en chimie organique : (difluoroiodo)arènes, (dichloroiodo)arènes, iodosylarènes, [bis(acyloxy)iodo]arènes, organosulfonates d'aryles iodés (III), hétérocycles iodés à 5 membres (benziodoxoles et benziodazoles), sels d'iodonium, ylures d'iodonium et imides d'iodonium (Figure 64).⁵⁸ Nous nous sommes principalement intéressés aux hétérocycles iodés à 5 membres au cours de cette thèse et nous donnons quelques détails sur les autres classes ci-après.



X = Me, CF₃ ou 2X = O Z = H, Ac etc
Y = OH, OAc, N₃, CN, CF₃ etc

Figure 64 : Dérivés iodés trivalents couramment utilisés en synthèse organique

Les (difluoroiodo)arènes et les (dichloroiodo)arènes sont respectivement des agents de fluoration et chloration. Les iodosylarènes, ainsi que les carboxylates et organosulfonates d'aryles iodés (III) sont quant à eux des oxydants forts et servent donc souvent pour des oxydations ou des oxygénations. Les plus connus de ces carboxylates sont le diacétate d'iodosobenzène PhI(OAc)₂ (PIDA) et le [bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène PhI[O(COCF₃)₂] (PIFA) ; concernant les organosulfates, l'[hydroxy(tosyloxy)iodo]benzène PhI(OH)OTs (HTIB) est le plus utilisé (Figure 65)²⁴⁶. Leur disponibilité et leur efficacité expliquent que les composés iodés hypervalents soient majoritairement connus pour leurs propriétés oxydantes.

²⁴⁶ G. F. Koser, R. H. Wettach, C. S. Smith, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1543.

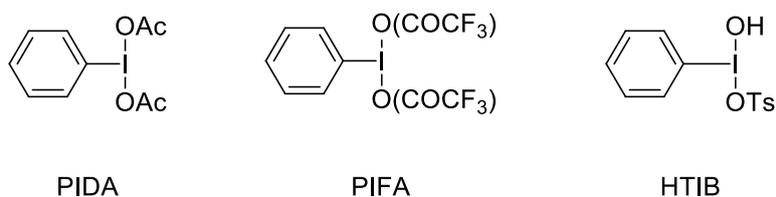


Figure 65 : Principaux iodanes- λ^3 oxydants

La réactivité des sels d'iodonium est très large, principalement car le fragment I-Ar est un très bon groupe partant, mais ces derniers ne possèdent pas de propriétés oxydantes particulières. De même, les ylures d'iodonium et les imides d'iodonium ne présentent pas de propriétés oxydantes singulières et sont plutôt utilisés en tant que précurseurs de carbènes et nitrènes respectivement. Ces particularités amènent les chimistes à classer séparément ces trois dernières entités.⁵⁸

Annexe B: Publication du groupe en collaboration avec les équipes du docteur Dell'Amico et du professeur Togni.

Radical α -Trifluoromethoxylation of Ketones under Batch and Flow Conditions by Means of Organic Photoredox Catalysis

Thibaut Duhail,[‡] Tommaso Bortolato,[§] Javier Mateos,[§] Elsa Anselmi,[†] Benson Jelier, Antonio Togni,[¶] Emmanuel Magnier,^{†*} Guillaume Dagousset,^{†*} and Luca Dell'Amico^{§*}

[†]Université Paris-Saclay, UVSQ, CNRS, UMR 8180, Institut Lavoisier de Versailles, 78035 Versailles Cedex (France).
[§]Department of Chemical Sciences, University of Padova, Via Marzolo 1, 35131, Padova (Italy). [¶]Université de Tours, Faculté des Sciences et Techniques, 37200 Tours (France). Department of Chemistry and Applied Biosciences, Swiss Federal Institute of Technology, ETH Zurich, Vladimir-Prelog-Weg 2, 8093 Zurich (Switzerland).

ABSTRACT: The first light-driven method for the α -trifluoromethoxylation of ketones is reported. Enol carbonates, in particular Boc derivatives, react with the commercially available N-trifluoromethoxy-4-cyano-pyridinium triflimide (**2a**) using the photoredox-catalyst 4-CzIPN (5 mol %) under irradiation at 456 nm affording the corresponding α -trifluoromethoxy ketones in up to 50% isolated yield and virtually complete chemoselectivity. As shown by 28 examples, representing a great variety of substrates, the reaction is general and proceeds very rapidly under batch (1 h) and flow conditions (2 min). Mechanistic investigations reveal that a radical-chain propagation is operative, as efficiently orchestrated by the activity of the organic photoredox catalyst. Diverse product manipulations, including ketone reduction and reductive amination, demonstrate the synthetic potential of the disclosed method to accessing elusive trifluoromethoxylated potentially bioactive ingredients.

Among the rapidly emerging perfluorinated groups whose introduction into organic structures is of great interest, the OCF_3 moiety occupies a very special place.¹ Electronic and steric properties are among the main reasons for the popularity of this group. It brings indeed a high lipophilicity (Hansch parameter: $\pi = +1.04$)² to the molecules and possesses a high electronegativity (Pauling's electronegativity scale: $\chi = 3.7$) which earned it the nickname of super-halogen.³ These remarkable physico-chemical properties associated to good metabolic stability and unique conformational properties make this group particularly attractive for the life sciences.⁴ Despite this, the number of marketed pharmaceutical and agrochemical products containing OCF_3 remains low. To date, only 4 of the 340 identified drugs containing at least one fluorine atom bear a OCF_3 group (Figure 1).⁵ Among the 424 fluoro-agrochemicals, 10 with OCF_3 are listed.⁶ It should also be pointed out that for these 14 commercial molecules the OCF_3 is always attached to an aromatic ring. This contrasting situation is mainly due to the small number of existing methods and/or the lack of reagents capable of delivering this functional target under selective conditions at intermediate or late stage of a synthetic route. Pioneering works have focused on the construction of the O– CF_3 bond from already installed OH group, via i) multistep processes, requiring harsh conditions/toxic reagents (e.g. HF, SF_4),⁷ or ii) direct electrophilic trifluoromethylation of alcohols, either with hypervalent iodine reagents which require large excesses of alcohol (5–75 equiv) to achieve reasonable yields, or with an unstable oxonium salt.⁸

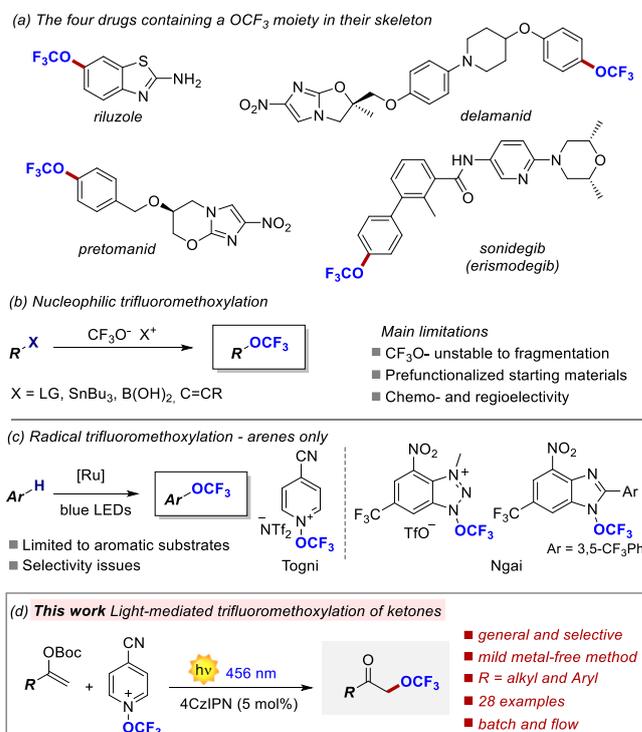
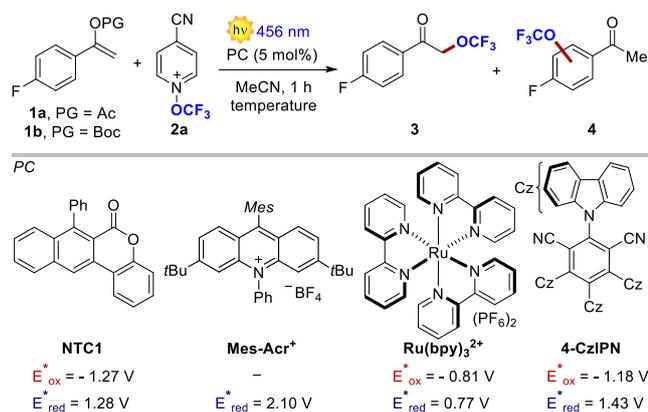


Figure 1. Drugs containing the OCF_3 group and currently available trifluoromethoxylation processes.

Despite recent improvements,⁹ such approaches are still limited in practicality and scope. An elegant alternative to access trifluoromethoxylated compounds is the direct introduction of the OCF_3 functionality (Scheme 1). To this end, nucleophilic routes have been proposed, with recent leading advances involving the description of new sources of the trifluoromethoxide anion or new methods for its in-situ formation (Scheme 1a).¹⁰ However, the use of this approach is hampered by several issues: 1) reagent synthesis from gaseous or expensive chemicals, 2) innate instability of the OCF_3 anion, 3) the requirement of several additives and inert-atmosphere techniques, and 4) the need for pre-functionalized starting materials. Previously unknown, the radical approach emerged in 2018 and has seen rapid and dramatic developments,¹¹ in particular with the invention of three new reagents (Scheme 1b). One of us designed a pyridine N-oxide reagent¹² and the group of Ngai reported the use of azole-based compounds.¹³ Under photoredox conditions, these three reagents proved efficient for the catalytic C–H trifluoromethoxylation of arenes and heteroarenes.¹⁴ To date, their scope has not been extended beyond (hetero)aromatic substrates. This represents an unprecedented challenge, the success of which would give access to new or hitherto poorly described molecules due to their cumbersome synthesis.

We herein report a mild metal-free visible-light-driven strategy to tackle this unsolved synthetic issue. We identified enol carbonates as substrates for their peculiar stereoelectronic properties, their ease of preparation and for the molecular diversity they offer in view of the trifluoromethoxylation of structurally diverse ketones (Scheme 1c).¹⁵

Table 1. Selected optimization results for the light-driven α -trifluoromethoxylation of ketones.



[a] Unless otherwise stated reaction conditions: 1.5 mL of MeCN, [2a]₀ = 0.033 M, at rt for 1 h irradiation time (see SI for details). [b] ¹⁹F-NMR yield using CF₃-Ph as the internal standard. [c] The reaction was performed at [2a]₀ = 0.01 M. [d] The reaction was conducted at 50 °C.

Our optimization began by studying the reaction between enol acetate **1a** (10 equiv.) and the N-trifluoromethoxypyridinium **2a**, commercially available as NTF₂⁻ salt (Table 1, entry 1). We initially evaluated the possibility of exploiting an electron-donor-acceptor (EDA) complex between the two reagents.¹⁶ Indeed, by mixing **1a** and **2a** a clear charge-transfer (CT) band was observed in the absorption spectra. Irradiation of the CT band at 400 nm delivered the trifluoromethylated target **3** in 17% yield. Quite unexpectedly, product **3** was accompanied by the undesired side-product **4**, where the OCF₃ group was introduced onto the aromatic ring.¹² We reasoned that the low chemoselectivity of the process could be overcome by channeling the process

Entry	1	1 , eq.	PC	Light source	3:4 ratio	3 , Yield [%] ^[a,b]
1	1a	10	-	400	8:1	17
2	1a	10	NTC1	420	13:1	20
3	1a	10	Mes-Acr ⁺	456	9:1	7
4	1a	10	Ru(bpy) ₃	456	12:1	33
5	1a	10	4-CzIPN	456	>20:1	37
6 ^[c]	1a	10	4-CzIPN	456	>20:1	41
7 ^[c,d]	1a	10	4-CzIPN	456	>20:1	44
8 ^[c,d]	1b	10	4-CzIPN	456	>20:1	52
9 ^[c,d]	1b	5	4-CzIPN	456	>20:1	50
10 ^[c,d]	1b	1.5	4-CzIPN	456	>20:1	30
11 ^[c,d]		5				dark

towards a purely photoredox manifold, possibly resulting in a chain-propagation process (vide infra). We thus screened various photocatalysts (PCs) characterized by diverse redox and photochemical properties.¹⁷ Naphthochromenone (NTC1, Table 1, entry 2) resulted in only slight improvements (20% yield and

12:1 ratio).¹⁸ This fact was attributed to the EDA-based pathway being concomitantly operating at 420 nm. We thus selected a more red-shifted light source (456 nm) and evaluated the performance of Mes-Acr⁺, Ru(bpy)₃²⁺ and 4-CzIPN. The low yield (7%) and chemoselectivity (9:1) obtained with the highly oxidizing Mes-Acr⁺ is attributed to a possibly operating unproductive reductive quenching cycle involving the initial oxidation of **1a**.¹⁹ On the other hand, PCs, characterized by a balanced distribution of the reductive and oxidative power (entry 4 and 5), delivered the product **3** in promising yield and selectivity, up to 37% and >20:1, respectively. Remarkably, when using the 4-CzIPN PC, **4** was not detected. Interestingly, we observed additional improvements by increasing the temperature in a more diluted medium (entry 6 and 7). Finally, replacing the acetyl (Ac) for a tert-butyloxycarbonyl group (Boc) led to 52% yield in only 1 h reaction time (entry 8). Under these conditions, we were able to halve the substrate loading with minimal yield erosion (entry 9). Further decreasing the amount of **1b** resulted in 30% yield (entry 10). It is worth noting that we were able to recover, after purification, >80% of unreactive starting material **1**. Longer reaction times did not result in any improvements in yield, favoring the previously described degradation pathway of

2a, herein confirmed by experimental evidence

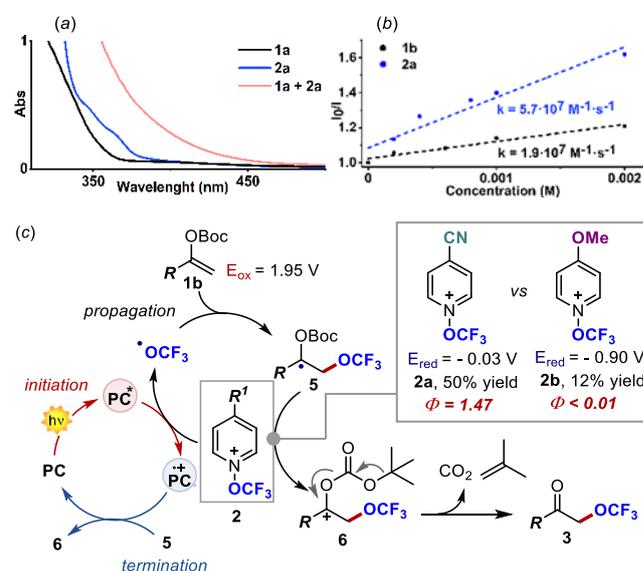


Figure 2. a) UV absorption spectra of **1a**, **2a** and mixture. b) Stern-Volmer quenching experiment of 4-CzIPN with **1b** or **2a**. c) Proposed reaction manifold under the optimized reaction conditions.

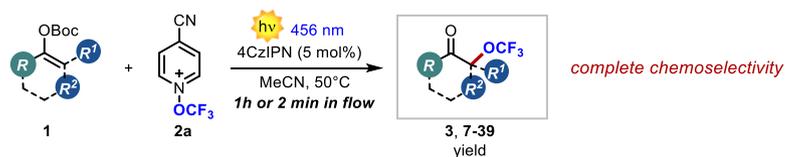
As expected, the reaction did not proceed in the dark, confirming the light-driven nature of the process (entry 11). Before exploring the generality of the optimized conditions, we decided to decipher the operative mechanism to understand the impact of alternative reaction manifolds on the reaction outcome. As mentioned, the EDA-based pathway resulted inefficient and poorly chemoselective. The poor chemoselectivity was ascribed to the rapid in-situ deprotection of **1a**, promoted by its single-electron oxidation and the following trifluoromethoxylation of the resulting acetophenone.¹² This observation was supported by the fact that more diluted conditions disfavor the EDA complex formation supporting a chain-propagation mechanism (Table 1 entry 5 vs entry 6). The reaction catalyzed by Mes-Acr⁺ further corroborated this hypothesis, indicating that the initial oxidation of **1a** is detrimental to the reaction outcome. Hence, the available concentration of **1a** in the reaction mixture is a key parameter to channel the reactivity towards the intended α -

trifluoromethoxylation. Interestingly, the identification of enol carbonate **1b** was key to increase the overall reactivity of the system. Specifically, we speculated that the use of the Boc group facilitates the formation of the final product by exploiting the driving force for CO₂ and isobutylene formation. The higher reactivity observed under the optimized reaction conditions, together with the Stern-Volmer analysis (Figure 2b) led us to depict the mechanistic scenario shown in Figure 2c. Upon excitation, the PC (4-CzIPN) reaches an electronically excited state that reduces **2** by SET, with the generation of the OCF₃ radical, and the formation of the PC^{•+} radical cation. The OCF₃ radical is readily intercepted by **1**, with the formation of the O-C bond within the radical intermediate **5**. At this juncture, **5** can reduce a second molecule of **2**, in a radical-chain process which delivers carbocation **6**. This rapidly evolves to the final product **3** with the formation of CO₂ and isobutylene. Finally, the chain process is terminated by the oxidation of **5** by PC^{•+}. This mechanistic hypothesis was also supported by quantum yield measurements in the presence of different trifluoromethoxylating agents **2a** and **2b**. When using the easily reducible **2a** (E_{red} = - 0.03 V) we measured a quantum yield of 1.47, indicating that a chain propagation is operating.²⁰ On the contrary, when using the more electron-rich **2b** (E_{red} = - 0.90 V) the quantum yield dropped drastically to less than 0.01, indicating that intermediate **5** is not able to reduce this pyridinium reagent and the mechanism switches to a classic photoredox cycle. Additionally, the reaction appeared much slower affording in 1 h product **3** in 12% yield instead of 50%.

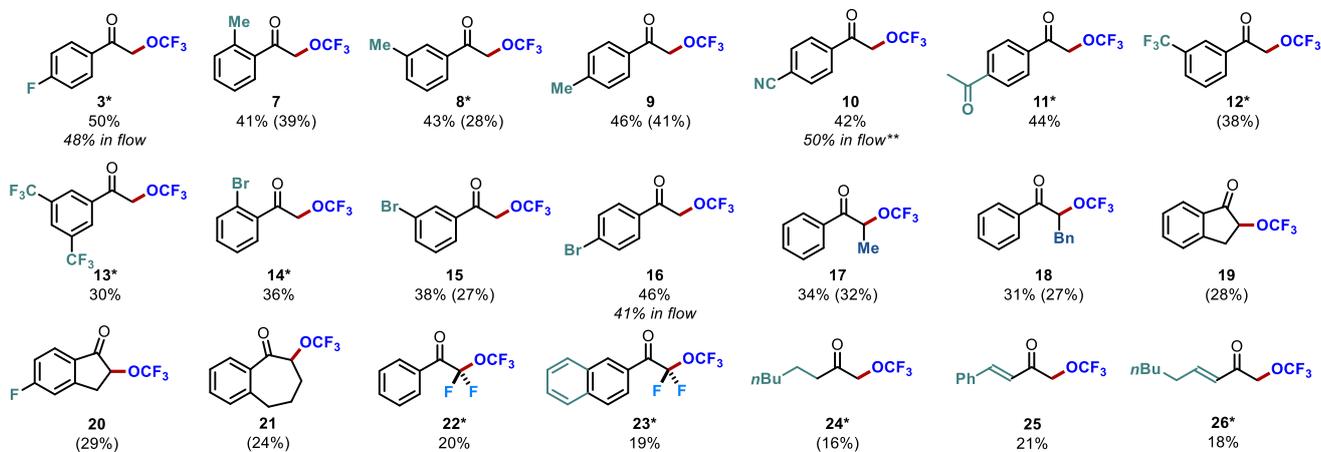
Having deciphered the operative reaction manifold, we moved to test the generality of the developed trifluoromethoxylation method. We first focused our attention on acetophenone derivatives. We were pleased to see that substitutions on all the positions of the aromatic ring were tolerated. Alkyl substituents (**7-9**) gave comparable results with yields up to 46%. Interestingly, the OCF₃ group was also readily installed on enol carbonates bearing electron-withdrawing functionalities (CN, Acetyl, CF₃, Br), affording the corresponding products **10-16** in up to 46% yield in 1 h. Remarkably, the reaction was easily transferred into a flow photoreactor without any significant erosion of the yield (48% for **3**, 41% for **16**), while allowing a shorter reaction time of only 2 min.

It is worth noting that this mild photoredox-catalyzed protocol is not limited to terminal enol carbonates, and that trifluoromethoxylated ketones (**17-18**) bearing a methyl, or benzyl group at the α position can also be prepared. We then turned our attention to cyclic ketones (**19-21**). Cyclic ketones as 1-Indanone-derived enol carbonates (**19-20**) and benzosuberone (**21**) were also trifluoromethoxylated under our conditions.

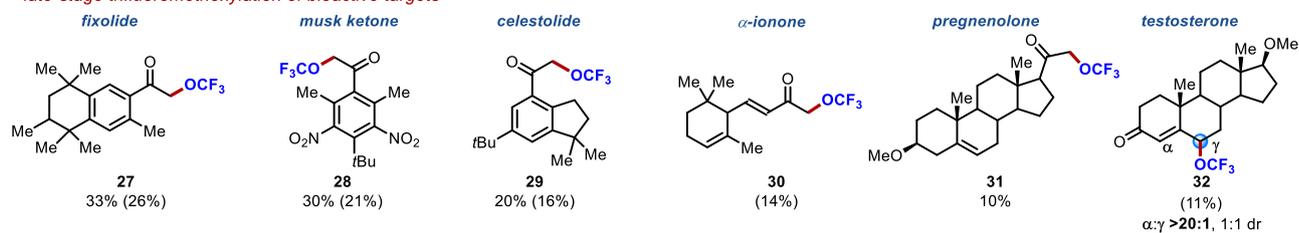
Scheme 1. Scope of the developed visible-light-driven α -trifluoromethoxylation of ketones.



generality and limitations



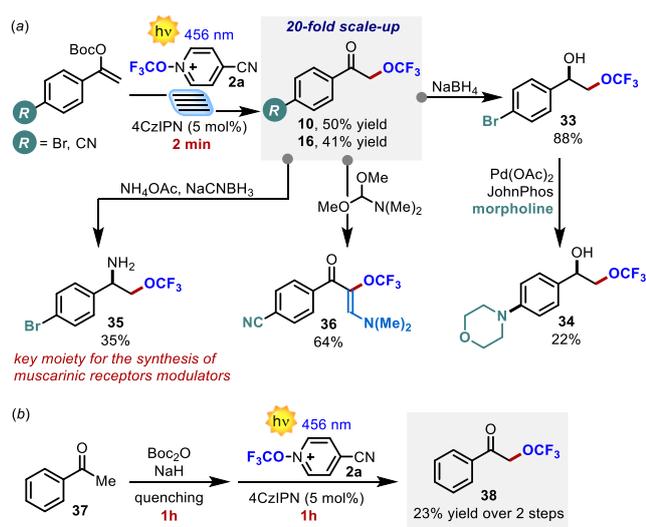
late-stage trifluoromethoxylation of bioactive targets



* Volatile substrate. Batch reactions were performed in 10 mL of MeCN at 0.1 mmol scale. Yields determined using the triflimide peak or PhCF₃ as the internal standard. Isolated yields are reported in parentheses. ** Isolated yield of the reaction performed with 6 equiv. of starting material. >20:1 chemoselectivity was observed in all the cases.

. Synthetically appealing difluorinated enol carbonates were also investigated. Remarkably, the unprecedented perfluoroalkylated ketones **22** and **23** were easily obtained. We then attempted the trifluoromethoxylation of challenging enol carbonates derived from aliphatic ketones and enones. We were pleased to see that the intended trifluoromethoxylated ketones (**24-26**) were still successfully produced, in spite of a less important stabilization of the corresponding radical intermediate. Noteworthy, **25** and **26** were formed as single regioisomers despite the presence of two conjugated double bonds in the starting materials. We next tested the versatility of the developed method for the mild late-stage trifluoromethoxylation of biorelevant targets. To our delight, α -OCF₃ ketones **27-29** derived from Fixolide, Musk ketone and Celestolide were readily obtained. Remarkably, even the structurally complex bioactive natural products α -ionone, and pregnenolone participated in the developed trifluoromethoxylation process although with inferior results (**30-31**). Despite the presence of several double bonds, full chemoselectivity was observed in all these reactions, while preserving the fragile nature of these complex natural scaffolds. Encouraged by these results, we attempted the installation of the OCF₃ fragment into the testosterone scaffold. In this case however, two conjugated double bonds are present in the starting material, possibly leading to the formation of two diverse regioisomers (α - vs γ -OCF₃). We were pleased to see that under the developed method the trifluoromethoxylation occurred selectively at the vinylogous γ -position, furnishing **32** exclusively, in 11% isolated yield and 1:1 dr.

Scheme 2. a) In-flow implementation and products manipulations. b) One-pot two-steps sequence to access biorelevant synthetic targets.



To further demonstrate the synthetic potential of the developed visible-light-driven method, we performed a large-scale flow-synthesis of the trifluoromethoxylated ketones **10** and **16**.²¹ By applying a flow rate of 5 mL·min⁻¹ and a residence time as short as 2 min, we were able to perform a 20-fold scale up of the process, without yield erosion. A routine reduction with NaBH₄ furnished the synthetically appealing mono-trifluoromethylated vicinal diol **33**. This molecule was subsequently subjected to a Buchwald-Hartwig amination with morpholine, resulting in the formation of derivative **34**. Simple treatment with ammonium acetate under reductive conditions of **16** delivered the trifluoromethylated amino alcohol **35**, which is an essential ingredient for the synthesis of allosteric modulators of muscarinic receptors.²² Additionally, ketone **10** was reacted with dimethylformamide-dimethylacetal exploiting its pronucleophilic nature giving the trifluoromethoxylated

enaminone **36**. These experiments demonstrate the synthetic potential of the developed method and the versatility of the products as synthetic building blocks.

Finally, to test the robustness of the described process we set up a one-pot two-step sequence starting from acetophenone **37**. The crude enol carbonate was directly subjected to the optimized reaction conditions without any purification step. Noteworthy, also under these conditions the reaction proceeded with the formation of the biorelevant target **38** in 23% yield within an overall reaction time of 2 h, while previous approaches required longer times (up to 92 h) and prefunctionalized substrates.²³

In conclusion, a mild and selective visible-light method for the α -trifluoromethoxylation of ketones has been developed. The process uses a commercially available trifluoromethoxylating reagent, an organic photocatalyst and a wide range of structurally diverse enol carbonates. Mechanistic investigations revealed that a radical chain mechanism is essential to access the desired trifluoromethoxylated products in useful synthetic yields. The easy in-flow upscaling and the straightforward manipulations of the products make of this methodology an unprecedented general tool for the incorporation of the OCF₃ fragment into synthetically relevant targets, including bioactive ones.

FIGURES (Word Style "VA_Figure_Caption"). Each figure must have a caption that includes the figure number and a brief description, preferably one or two sentences. The caption should follow the format "Figure 1. Figure caption." All figures must be mentioned in the text consecutively and numbered with Arabic numerals. The caption should be understandable without reference to the text. Whenever possible, place the key to symbols in the artwork, not in the caption. To insert the figure into the template, be sure it is already sized appropriately and paste before the figure caption. For formatting double-column figures, see the instructions at the end of the template. Do NOT modify the amount of space before and after the caption as this allows for the rules, space above and below the rules, and space above and below the figure to be inserted upon editing.

ACKNOWLEDGMENT

This work was supported by a grant from the Agence Nationale de la Recherche (ANR) with PRCI funding (ANR-17-CE07-0048-01) and by the University of Padova P-DiSC#11BIRD2020-UNIPD, CariParo Foundation, Synergy – Progetti di Eccellenza 2018 (L.D). Giovanni Salvagno is acknowledged for preliminary experiments. Prof. Tommaso Carofiglio and Dr Paolo Zardi are acknowledged for technical assistance.

REFERENCES

- (1) (a) Tang, P.; Jiang, X. *Emerging Fluorinated Motifs Synthesis, Properties, and Applications*; Oxygen-Linked Fluorine-Containing Motifs, Cahard, D. and Ma, J.-A., Ed. Wiley-VCH Weinheim, Germany, **2020**; pp 195–224. (b) Toulgouat, F.; Liger, F.; Billard, T. *Organofluorine Chemistry, Synthesis, Modeling, and Applications*, Szabó, K.-J. and Selande, N., Ed. Wiley-VCH Weinheim, Germany, **2020**; pp 49–97.
- (2) Hansch, C.; Leo, A. *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, Flynn G. L., Ed. Wiley, New York, **1979**.
- (3) McClinton, M. A.; McClinton, D. A. Trifluoromethylations and Related Reactions in organic chemistry. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6555–6666.
- (4) See, e.g. (a) Klocker, J.; Karpfen, A.; Wolschann, P. On the Structure and Torsional Potential of Trifluoromethoxybenzene: an ab Initio and Density Functional Study. *Chem. Phys. Lett.* **2003**, *367*, 566–575. (b) Klocker, J.; Karpfen, A.; Wolschann, P. Trends in the Torsional Potentials of Methoxy and Trifluoromethoxy Groups: An ab Initio and Density Functional Study on the Structure of para-Substituted

- Pyridines and Pyridinium Cations. *J. Chem. Phys. A.* **2003**, *107*, 23652–2368. (c) Manteau, B.; Genix, P.; Brelot, L.; Vors, J.-P.; Pazenok, S.; Giornal, F.; Leuenberger, C.; Leroux, F. R. A General Approach to (Trifluoromethoxy)pyridines: First X-ray Structure Determinations and Quantum Chemistry Studies. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6043–6066.
- (5) Inoue, M.; Sumii, Y.; Shibata, N. Contribution of Organofluorine Compounds to Pharmaceuticals. *ACS Omega*, **2020**, *19*, 10633–10640.
- (6) Ogawa, Y.; Tokunaga, E.; Kobayashi, O.; Hirai, K.; Shibata, N. Current Contributions of Organofluorine Compounds to the Agrochemical Industry. *iScience* **2020**, *23*, 101467.
- (7) For reviews, see (a) Tlili, A.; Toulgoat, F.; Billard, T. Synthetic Approaches to Trifluoromethoxy-Substituted Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11726–11735. (b) Zhang, X.; Tang, P. Recent Advances in New Trifluoromethoxylation Reagents. *Sci. China Chem.* **2019**, *62*, 525–532.
- (8) (a) Umemoto, A.; Adachi, K.; Ishihara, S. CF₃ Oxonium Salts, O-(Trifluoromethyl)dibenzofuranium Salts: In Situ Synthesis, Properties, and Application as a Real CF₃⁺ Species Reagent. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6905–6917. (b) Koller, R.; Stanek, K.; Stolz, D.; Aardoom, R.; Niedermann, K.; Togni, A. Zinc-Mediated Formation of Trifluoromethyl Ethers from Alcohols and Hypervalent Iodine Trifluoromethylation Reagents. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4332–4336.
- (9) (a) Yoritate, M.; Londregan, A. T.; Lian, Y.; Hartwig, J. F. Sequential Xanthalation and O-Trifluoromethylation of Phenols: A Procedure for the Synthesis of Aryl Trifluoromethyl Ethers. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15767–15776. (b) Liu, J.-B.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. Silver-Mediated Oxidative Trifluoromethylation of Alcohols to Alkyl Trifluoromethyl Ethers. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5048–5051. (c) Kalim, J.; Duhail, T.; Pietrasiak, E.; Anselmi, E.; Magnier, E.; Togni, A. Direct Trifluoromethylation of Alcohols Using a Hypervalent Iodosulfoximine Reagent. *Chem. Eur. J.* **2021**, *67*, 2638–2642.
- (10) Selected recent examples: (a) Huang, C.; Liang, T.; Harada, S.; Lee, E.; Ritter, T. Silver-Mediated Trifluoromethoxylation of Aryl Stannanes and Arylboronic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13308–13310. (b) Guo S.; Cong, F.; Guo, R.; Wang, L.; Tang, P. Asymmetric Silver-Catalysed Intermolecular Bromotrifluoromethoxylation of Alkenes with a New Trifluoromethoxylation Reagent. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 546–551. (c) Zhou, M.; Ni, C.; Zeng, Y.; Hu, J. Trifluoromethyl Benzoate: A Versatile Trifluoromethoxylation Reagent. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6801–6805. (d) Turksoy, A.; Scattolin, T.; Bouayad-Gervais, S.; Schoenebeck, F. Facile Access to AgOCF₃ and Its New Applications as a Reservoir for OCF₂ for the Direct Synthesis of N-CF₃, Aryl or Alkyl Carbamoyl Fluorides. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 2183–2186. (e) Li, Y.; Yang, Y.; Tang, P. Nucleophilic Trifluoromethoxylation of Alkyl Halides without Silver. *Nat. Chem.* **2020**, *11*, 755–762.
- (11) Reviews (a) Ghiazza, C.; Billard, T.; Tlili, A. Merging Visible-Light Catalysis for the Direct Late-Stage Group-16–Trifluoromethyl Bond Formation. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 6482–6495. (b) Lee, J. W.; Lee, K. N.; Ngai, M. Synthesis of Tri- and Difluoromethoxylated Compounds by Visible-Light Photoredox Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 11171–11181.
- (12) Jelier, B. J.; Triplet, P. F.; Pietrasiak, E.; Franzoni, I.; Jeschke, G.; Togni, A. Radical Trifluoromethoxylation of Arenes Triggered by a Visible-Light-Mediated N-O Bond Redox Fragmentation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13784–13789.
- (13) (a) Zheng, W.; Morales-Rivera, C.-A.; Lee, J. W.; Liu, P.; Ngai, M.-Y. Catalytic C-H Trifluoromethoxylation of Arenes and Heteroarenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9645–9649. (b) Zheng, W.; Lee, J. W.; Morales-Rivera, C. A.; Liu, P.; Ngai, M.-Y. Redox-Active Reagents for Photocatalytic Generation of the OCF₃ Radical and (Hetero)Aryl C-H Trifluoromethoxylation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13795–13799.
- (14) For a radical trifluoromethoxylation of arenes and azoarenes see (a) Yang, S.; Chen, M.; Tang, P. Visible-Light Photoredox-Catalyzed and Copper-Promoted Trifluoromethoxylation of Arenediazonium Tetrafluoroborates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7840–7844. (b) Dix, S.; Golz, P.; Schmid, J. R.; Riedel, S.; Hopkinson, M. N. Radical C-H Trifluoromethoxylation of (Hetero)arenes with Bis(trifluoromethyl)peroxide. *Chem. Eur. J.* **2021**, doi: 10.1002/chem.202101621.
- (15) Zriba, R.; Magnier, E.; Blazejewski, J.-C. Preparation and Reactivity of some New Keto and Styrene-Based Trifluoromethoxylated Synthons. *Synlett*, **2009**, *7*, 1131–1135.
- (16) (a) Crisenza, G. E. M.; Mazzarella, D.; Melchiorre, P. Synthetic Methods Driven by the Photoactivity of Electron Donor–Acceptor Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5461–5476. (b) Arceo, E.; Jurberg, I. D.; Alvarez-Fernández, A.; Melchiorre, P. Photochemical activity of a key donor-acceptor complex can drive stereoselective catalytic α -alkylation of aldehydes. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 750–756.
- (17) (a) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363. (b) Vega-Peñaloza, A.; Mateos, J.; Companyó, X.; Escudero-Casao, M.; Dell'Amico, L. A Rational Approach to Organo-Photocatalysis: Novel Designs and Structure-Property Relationships. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *133*, 1096–1111.
- (18) Mateos, J.; Rigodanza, F.; Vega-Peñaloza, A.; Sartorel, A.; Natali, M.; Bortolato, T.; Pelosi, G.; Companyó, X.; Bonchio, M.; Dell'Amico, L. Naphthochromenones: Organic Bimodal Photocatalysts Engaging in Both Oxidative and Reductive Quenching Processes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 1302–1312.
- (19) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–100166.
- (20) Cismesia, M. A.; Yoon, T. P. Characterizing chain processes in visible light photoredox catalysis. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5426–5434.
- (21) (a) Cambié, D.; Bottecchia, C.; Straathof, N. J. W.; Hessel, V.; Noël, T. Applications of Continuous-Flow Photochemistry in Organic Synthesis, Material Science, and Water Treatment. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10276–10341. (b) Nyuchev, A. V.; Wan, T.; Cendón, B.; Sambiagio, C.; Struijs, J. J. C.; Ho, M.; Guliás, M.; Wang, Y.; Noël, T. Photocatalytic Trifluoromethoxylation of Arenes and Heteroarenes in Continuous-Flow. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 1305–1312. (c) Franceschi, P.; Mateos, J.; Vega-Peñaloza, A.; Dell'Amico, L. Microfluidic Visible-Light Paternò-Büchi Reaction of OxindoleEnol Ethers. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *43*, 6718–6722.
- (22) Teller, H.; Straub, A.; Brechmann, M.; Müller, T.; Meininghaus, M.; Nowak-Reppel, K.; Tinel, H.; Münter, K.; Fliegner, D.; Mondritzki, T.; Boutadakis Arapinis, M.; Marquardt, T.; Vakalopoulos, A.; Rebstock, A. S.; Wittwer, M. B. (Bayer PA), US20190367516, **2019**.
- (23) Barbion, J.; Billard, T.; Langlois, B.; Marrec, O.; Pazenok, S.; Vors, J.-P. (Bayer CropScience AG), EP2628722, **2013**.

