



HAL
open science

Étude de la versatilité réactive des perfluoroalkyltoluènesélénosulfonates et optimisation de leur synthèse

Kevin Grollier

► **To cite this version:**

Kevin Grollier. Étude de la versatilité réactive des perfluoroalkyltoluènesélénosulfonates et optimisation de leur synthèse. Chimie organique. Université de Lyon, 2022. Français. NNT : 2022LYSE1031 . tel-03954349

HAL Id: tel-03954349

<https://theses.hal.science/tel-03954349v1>

Submitted on 24 Jan 2023

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.

N°d'ordre NNT : 2022LYSE1031



THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N° 206
(Ecole Doctorale de Chimie de LYON)

Spécialité de doctorat : Chimie
Discipline : Chimie organique

Soutenue publiquement le 11/03/2022, par :
Kevin Grollier

Étude de la versatilité réactive des perfluoroalkyltoluènesélénosulfonates et optimisation de leur synthèse

Devant le jury composé de :

Amgoune, Abderrahmane	Professeur des Universités, Univ. Lyon 1	Président
Thibaudeau, Sébastien	Professeur des Universités, Univ. Poitiers	Rapporteur
Wencel-Delord, Joanna	Directrice de Recherche, Univ. Strasbourg	Rapporteuse
Masson, Géraldine	Directrice de Recherche, ISCN	Examinatrice
Magnier, Emmanuel	Directeur de Recherche, Univ. Versailles	Examineur
Billard, Thierry	Directeur de Recherche, Univ. Lyon 1	Directeur de thèse

« On est champion, on est tous ensemble »

J.H.

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier l'ensemble des membres du jury, le Pr. Sébastien Thibaudeau et la Dr. Joanna Wencel-Delord, rapporteur et rapporteuse de ce manuscrit ; la Dr. Géraldine Masson et le Dr. Emmanuel Magnier, examinatrice et examinateur ; ainsi que le Pr. Abderrahmane Amgoune, président du jury, pour le temps et l'investissement accordé à l'évaluation de mes travaux de thèse. Je souhaite aussi remercier le Dr. Nicolas Duguet et le Dr. Florent Perret pour m'avoir pris le temps d'évaluer mes travaux tout au long du doctorat via les comités de suivi de thèse.

Pour m'avoir permis de travailler pendant trois ans sur le domaine de la fluoroalkylsélénoylation, je souhaite remercier l'organisme financeur de mon doctorat, l'Agence Nationale de la Recherche. Je souhaite aussi remercier le GIS fluor m'ayant permis de participer à divers congrès concernant la chimie du fluor.

Je vais maintenant procéder de manière chronologique depuis mes premiers pas dans la recherche jusqu'à la fin de mon doctorat. En 2015, l'idée d'effectuer une thèse m'est parvenue lors d'un stage de quelques semaines sous la tutelle de Danielle Laurencin à l'Institut Charles Gerhart à Montpellier. Cependant, après quelques années, lors de mon stage de master 1, encadré par une personne aussi peu pédagogue que sympathique, alors que je songeais à arrêter la chimie, le responsable de chimie organique Benoît Joseph m'a motivé et accordé un passage en M2. Je souhaite donc le remercier d'avoir cru en moi, sans quoi, mon cursus se serait terminé bien plus tôt que prévu. Le M2 c'est bien mieux passé, notamment grâce à mon tuteur de stage Nicolas Duguet, ainsi que mon ami et ancien colocataire Corentin, qui, à leurs manières m'ont permis d'obtenir le diplôme de master et m'ont redonné goût à la recherche scientifique.

La suite se passe en doctorat, au sein de l'équipe SURCOOF, et sous la supervision du Dr. Thierry Billard (bibli) que je souhaite remercier pour la confiance qu'il a su m'accorder dès le début de la thèse, et qui n'a jamais été remise en cause lors de ces trois années. Mais aussi pour l'espace qu'il laisse à la créativité scientifique de ses étudiants, et surtout pour la permanente énergie positive qu'il dégage, (quasi) toujours accompagnée de sourire et de bonne humeur !

L'équipe SURCOOF, ça a aussi été les anciens doctorants, les nouveaux, et les stagiaires que j'ai pu rencontrer pendant ces trois ans ! Premièrement, le flambeau (pour reprendre ses mots), m'a été passé par Clément Ghiazza, en seulement quelques mois à partager un bout de paillasse, et malgré le fait qu'il fut en pleine rédaction de son manuscrit, il a su prendre le temps de partager ses connaissances et idées, concernant la fluoroalkylsélénoylation, mais aussi et surtout concernant la musique et les levées de coude ! Différents stagiaires sont aussi passés au laboratoire, Kilian, avec qui j'ai énormément appris à la paillasse ainsi que Quentin et Charles, dont la présence a toujours su mettre une bonne ambiance. Deux autres stagiaires, les padawans, Alexis et Jordan, que j'ai eu le grand honneur de superviser et avec qui on a pu bosser quelques mois à la paillasse, toujours dans un délire et sous un flow musical à couper le souffle (pour le plus grand plaisir de Thierry), je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris ainsi que pour votre bonne humeur omniprésente les gars ! Je tiens aussi à remercier Fabien Toulgoat pour toutes ses « petites astuces », toujours là pour donner de bons conseils

et pour discuter de folk français. Finalement, je tiens à remercier les petits, ceux à qui je passe à mon tour le flambeau, Clément et Clémence, les Tic et Tac du OCF₃, qui sont tous deux de vrais amours, pleins de bonne humeur, de bonnes idées et de sourires, je vous remercie également pour tous les efforts et le temps que vous avez fournis pour me préparer au jours de la soutenance (signé « Sensei Kevin », comme dirai Clément).

Je souhaite remercier aussi l'ensemble des personnes avec qui j'ai pu collaborer lors de ces trois ans, tout d'abord, une attention particulière à l'équipe SORG de Versailles, Emmanuel Magnier, Guillaume Dagousset et Bruce Pégot, toujours là pour discuter et donner de bons conseils (mais aussi pour boire des verres) ! Un grand merci aussi à Arnaud aka Mamour, doctorant de Versailles avec qui on a pu collaborer étroitement sur divers projets, et je fais un clin d'œil à Titi pour la bonne ambiance qu'il a pu mettre pendant le CFCF.

Pour le projet d'électrochimie, j'ai pu collaborer avec Maurice Médebielle mais aussi Julien Vantourout que je remercie énormément pour tout son investissement, sa bonne humeur et son énergie positive, m'ayant permis d'apprendre énormément sur le domaine de l'électrochimie !

Pour le temps et l'énergie passer à essayer de décortiquer des spectres, à mettre en place des manip RMN sur mesure, je voulais aussi remercier Emmanuel Cheffedeville. Je remercie aussi Erwann Jeanneau pour l'ensemble des structures DRX qu'il a pu obtenir et décrire ainsi que le centre commun de spectrométrie de masse de l'ICBMS pour toutes les analyses effectuées.

Je souhaite remercier tous les autres, toutes ces connaissances et tous ces amis qui ont été présent à mes côtés pendant le doctorat. Trois ans sont longs, il y a des hauts et des bas, et je pense que sans leurs présences, mon expérience aurait été bien différente. Je pense à vous Elo, Flo, Pauline, Dan, Taline, Dimitri Igor, Riccardo, Francesco, Paolo, Toto, Aurore, Alex, Jules, Agathe, Antoine, Kostia, Pierre, Raman, Felipe et tous.tes les autres.

Je pense aussi à ceux qui m'ont permis de souffler et de déconnecter pendant ces trois années, Steph et Ben, merci beaucoup, et particulièrement à Steph pour la relecture du manuscrit dans son entièreté.

Je remercie du fond du cœur les amis avec qui j'ai pu rire, sortir, partir en voyage, faire des ateliers et apprendre une nouvelle langue, Jordan, Caro, Paolo, Clara, vi voglio veramente bene amici. Je porte aussi une attention particulière à Fra, avec qui j'ai en plus de tout ça pu partager 3 ans de colocation, dans les meilleurs moments comme dans les plus difficiles.

Et finalement je tenais à remercier la personne qui a su m'épauler, m'écouter et surtout qui a su me supporter lors de cette difficile dernière année et demi de thèse. Merci pour tout Mati!

Sommaire

Liste des abréviations	1
Introduction générale	3
I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation	11
I.A. Trifluorométhylsélénoylation et fluoroalkylsélénoylation indirecte	13
I.B. Trifluorométhylsélénoylation et fluoroalkylsélénoylation directe	25
I.C. Conclusion sur l'état de l'art.....	45
Références	46
II. Synthèse d'adduits de Baylis-Hillman fluoroalkylséléniés par voie électrophile	51
II.A. Introduction et état de l'art	53
II.B. Synthèse d'adduits de Baylis-Hillman fluoroalkylséléniés par voie électrophile ...	54
II.C. Conclusion	60
Références	61
III. Fluoroalkylsélénoylation décarboxylative via l'utilisation d'un photocatalyseur	63
III.A. État de l'art.....	65
III.B. Décarboxylation trifluorométhylsélénoylative en utilisant TsSeR _F et un PC de type RFT.....	66
III.C. Conclusion	75
Références	76
IV. C-H fluoroalkylsélénoylation de composés aromatiques et vinyliques	77
IV.A. État de l'art.....	79
IV.B. Fluoroalkylsélénoylation de benzamides via l'utilisation de Pd et TsSeR _F	80
IV.C. Trifluorométhylsélénoylation d'acrylamides via l'utilisation de Pd et TsSeCF ₃	97
Références	104

V. Réactivité umpolung de TsSeCF₃ : génération de l'anion CF₃Se⁻ à partir d'un réactif électrophile.	105
V.A. État de l'art.....	107
V.B. Inversion de polarité de TsSeR _F via l'utilisation d'iodure	109
V.C. Réduction de TsSeR _F via l'utilisation de fer métallique	114
V.D. Génération de CF ₃ Se ⁻ par voie électrochimique.....	118
V.E. Comparaison des méthodes et conclusion.....	133
Références	136
VI. Optimisation de la synthèse de TsSeCF₃.	137
VI.A. Versatilité des réactifs de fluoroalkylsélénoylation directe	139
VI.B. Étude concernant la voie de synthèse de TsSeCF ₃	139
IV.C. Conclusion et perspectives.....	145
Références	146
VII. Mesure des paramètres de Hansch-Leo de groupements fluorés	147
Références	153
Conclusion et perspectives	155
VIII. Partie expérimentale	157
VIII.A. General information	159
VIII.B. Procedures for mechanistic investigation.....	161
VIII.C. Typical procedures for compounds synthesis	170
VIII.D. Compounds characterization	177
VIII.E. Typical procedure for Hansch-Leo parameters determination	243
References	244

Liste des abréviations

© : copyright
® : marque déposée
 π : paramètre de Hansch-Leo
 σ : constante de Hammett
 χ : électronégativité selon l'échelle de Pauling
Å : Ångström
1,5-HAT : transfert d'atome d'hydrogène 1,5
AQ : 8-aminoquinoléine
AQ-OMe : 5-méthoxy-8-aminoquinoléine
BCP : bicyclo[1.1.1]pentane
BH : Baylis Hillman
Boc : tert-butoxycarbonyle
BPO : peroxyde de benzoyle
Bpy : bipyridine et dérivés
BT : benzothiazolium
CCM : chromatographie sur couche mince
CCDC : Numéro de dépôt des fichiers CIFs à The Cambridge Crystallographic Data Centre
CL₅₀ : concentration létale 50
CV : voltamétrie cyclique (Cyclic Voltammetry en anglais)
DABCO : 1,4-diazabicyclooctane
DCM : dichlorométhane
DMAc : diméthylacétamide
DMAP : 4-diméthylaminopyridine
DMF : N,N-diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
E_{composé} : potentiel redox d'un composé
EDCI : 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
EWG : groupement électroattracteur (electron Withdrawing Group en anglais)
E_{x-y} : énergie de liaison entre deux atomes
LC-MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (Liquid Chromatography-Mass Spectrometry en anglais)
LDA : diisopropylamidure de lithium
m-CPBA : acide 3-chloroperbenzoïque
NCS : N-chlorosuccinimide
NFSI : N-fluorobenzenesulfonimide
NIS : N-iodosuccinimide
PC : photocatalyseur
phen : 1,10-phénantroline et dérivés
PTFE : polytétrafluoroéthylène, Téflon®
pyr : pyridine et dérivés
R_F : chaîne fluoroalkyle
RF : riboflavine
RFT : riboflavine tétraacétylée
RMN : résonance magnétique nucléaire

RP : Ruppert-Prakash
SEAr : substitution électrophile aromatique
t_{1/2} : temps de demi-vie
TBABr : Bromure de tetrabutylammonium
TBAF : Fluorure de tetrabutylammonium
TBAI : iodure de tetrabutylammonium
TBAT : difluorotriphenylsilicate de tetrabutylammonium (réactif de DeShong)
TDAE : tetrakis(diméthylamino)éthylène
TfOH : acide trifluorométhanesulfonique
THF : tétrahydrofurane
TMAF : Fluorure de tetraméthylammonium
TMS : triméthylsilyle
UV : ultraviolet

Introduction générale

L'atome de fluor

Le fluor élémentaire F_2 fut synthétisé et isolé pour la première fois par le français Henri Moissan en 1886 et cela lui a valu l'obtention du prix Nobel en 1906.^[1] L'engouement de la communauté scientifique envers cet atome aux propriétés particulières a par la suite permis de montrer son utilité dans différents domaines comme la chimie du vivant ou encore celle des matériaux.^[2] Majoritairement sous forme minérale, il est l'halogène le plus abondant de la croûte terrestre.^[3] Si la chimie du fluor est un sujet d'étude toujours d'actualité de nos jours, presque 150 ans après avoir été isolé, cela est notamment dû à ses propriétés uniques.^[4]

Étant l'atome le plus électronégatif du tableau périodique ($\chi = 3,98$ selon l'échelle de Pauling), les liaisons qu'il forme avec les autres atomes sont souvent très énergétiques et possèdent une polarisation importante. Cette caractéristique provient du fait que l'atome de fluor possède un fort effet attracteur inductif ($\sigma_m = 0,34$).^[5] Ceci a également pour conséquence de rendre les hydrogènes voisins d'un atome de fluor plus acides. L'exemple le plus couramment utilisé afin d'illustrer ces propos est la différence de pKa entre l'acide acétique et ses analogues fluorés (Schéma 1.).

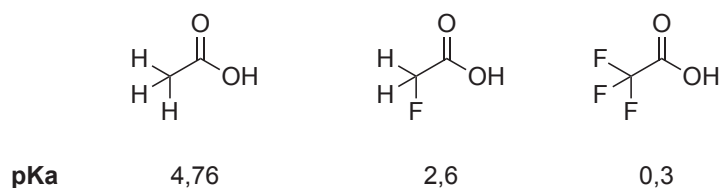


Schéma 1. pKa de l'acide acétique et de dérivés fluorés.

Une autre caractéristique faisant du fluor un atome si particulier est sa taille. En effet, avec un rayon de Van Der Waals de 1,47 Å, elle est située entre celle d'un hydrogène et d'un oxygène (Tableau 1.).^[6]

Atomes	H	F	O	N	C	Cl	Br	I
R_{VDW} (Å)	1,20	1,47	1,52	1,55	1,70	1,75	1,85	1,98

Tableau 1. Rayons de Van Der Waals.

Cette dernière permet d'envisager de remplacer une liaison C-H ou C-OH par une liaison C-F sans généralement trop modifier l'encombrement stérique (Schéma 2).

La présence des doublets non-liants autour de l'atome de fluor a également permis de considérer le motif CF_2 comme un bioisostère de la fonction éther.^[6]

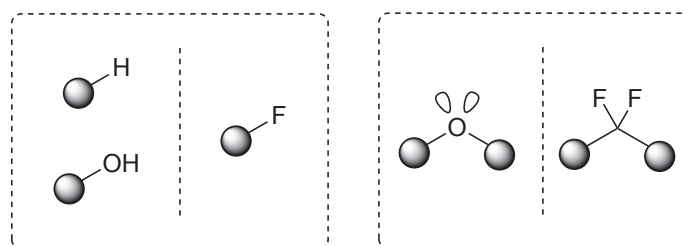


Schéma 2. Différents bioisostères fluorés.

Introduction générale

Du fait de la différence de force de la liaison C-F ($E_{C-F} = 116 \text{ kcal.mol}^{-1}$) par rapport à la liaison C-H ($E_{C-H} = 99 \text{ kcal.mol}^{-1}$), la métabolisation d'un composé fluoré est en général considérablement ralentie.^[7]

Les groupements fluorés ont tendance à apporter de la lipophilie. En effet, les paramètres de Hansch-Leo (π), calculés en mesurant puis comparant le coefficient de partage de dérivés du benzène portant des motifs fluorés entre l'eau et l'octanol, montrent que ces derniers ont tendances à augmenter le caractère lipophile d'une molécule (Tableau 2).^[8] Cette augmentation peut en effet s'avérer utile dans la conception d'un principe actif, lui permettant ainsi de traverser plus facilement les membranes de l'organisme.

Groupements	H	CH ₃
π	0	0,56
Groupements	F	CF ₃
π	0,14	0,88

Tableau 2. Paramètres de Hansch-Leo.

L'ensemble de ces facteurs font de l'atome de fluor un candidat idéal pour la synthèse de molécules bioactives, que ce soit dans le domaine de la pharmacologie ou pour l'industrie agrochimique. Parmi les dernières valeurs données dans la littérature, 18% des principes actifs seraient organofluorés (depuis 1991 à 2019) et 16% des pesticides contiendraient du fluor.^[2a, 2b]

Bien que le ¹⁹F soit le seul isotope naturel du fluor, il est possible de synthétiser différents isotopes radioactifs, notamment le ¹⁸F. Ce dernier, émetteur de positron, avec un temps de demi-vie de presque deux heures ($t_{1/2} = 109,7$ minutes), est un bon candidat pour l'imagerie médicale. Utilisé pour la tomographie à émission de positron (TEP, PET en anglais), le ¹⁸F est préparé à l'aide d'un cyclotron, le plus souvent sous forme d'anion fluorure, utilisé pour radiomarquer un radiotracer. Une fois le radiotracer ayant atteint sa cible, le ¹⁸F se désintègre en émettant des β^+ (ou positron) qui, en rencontrant un électron, vont s'annihiler et deux photons γ seront émis à 180° l'un de l'autre. Ces photons, captés par un détecteur, vont permettre de localiser la fixation du radiotracer.^[9]

En plus de l'impact de l'atome de fluor dans l'industrie pharmaceutique et agrochimique, sa présence dans les foyers est aussi importante. Certaines sources de fluor sous forme de fluorures minéraux, sont utilisées comme additifs dans le dentifrice afin de protéger l'émail dentaire. Bien que les fluorures ne soient généralement que peu solubles en milieu aqueux, ils pourraient remplacer une partie des groupements hydroxy de l'hydroxyapatite (composant majoritaire de l'émail dentaire) afin de protéger l'émail de l'acidité présente dans la nourriture.^[10] Dans la chimie des matériaux, le fluor est surtout connu par sa présence dans les poêles antiadhésives. En effet, le polytétrafluoroéthylène (PTFE), découvert par sérendipité en 1938 et plus connu sous le nom de Téflon®, est un polymère utilisé notamment comme revêtement de poêles du fait de sa stabilité thermique. Possédant aussi une bonne stabilité chimique et une résistance à l'oxydation, il est aussi utilisé comme revêtement protecteur en laboratoire, dans l'industrie de l'automobile, de l'électronique, et représentait en 2012, 65% de la production mondiale des polymères fluorés.^[11]

Introduction générale

L'atome de sélénium

Le sélénium, troisième chalcogène du tableau périodique, fut découvert en 1817 par le chimiste suédois Berzelius. Trouvé dans un gisement de pyrite, un minerai composé majoritairement de disulfure de fer, il a premièrement été confondu avec du tellure. Une fois avoir découvert qu'il ne s'agissait pas du tellure mais bien d'un atome différent, ce dernier a donc été nommé sélénium, faisant référence à la lune, en analogie avec le tellure, plus gros, faisant référence à la terre.^[12] Dans la mythologie grecque, Séléne était la fille des titans Théia et Hypérion, déesse de la lune, elle était aussi appelée Luna par les romains.

Le plus souvent sous forme rouge ou grise, dépendant de la structure cristalline, cet atome particulier est majoritairement utilisé dans l'industrie verrière en tant que décolorant du verre et dans l'industrie électronique pour ses propriétés conductrice. En 2013, le taux d'excavation du sélénium a été évalué à environ 2200 tonnes. Bien que relativement peu présent dans la croûte terrestre (0,09 ppm), il est un oligoélément essentiel à la vie humaine et animale. Le sélénoprotéome humain étant composé de 25 sélénoprotéines, nous devrions incorporer un minimum de 40 µg de Se par jour afin de ne pas se retrouver en carence, sans dépasser 400 µg, valeur minimale à partir de laquelle ce dernier est considéré comme toxique. Ces valeurs relativement proches doivent au sélénium l'appellation de « poison essentiel ». ^[13]

Bien que son utilité dans la chimie soit à l'heure d'aujourd'hui moindre à l'échelle industrielle, dans le domaine de la recherche académiques, les molécules organoséléniées sont utilisées en tant que catalyseurs dans la chimie organique,^[14] et font de plus en plus l'objet d'étude en tant que principes actifs.^[15] Parmi les molécules bioactives organoséléniées les plus connues, l'Ebselen a premièrement été étudié pour ses propriétés antioxydantes, puis pour le traitement des troubles bipolaires ainsi que pour ses propriétés anti-inflammatoires.^[16] Le Se-NSAID, portant le motif SeCN est étudié pour son activité anti-cancéreuse, notamment via l'inhibition des cellules responsables du cancer du côlon.^[17] Les dérivés de sélénales montrent le plus souvent des activités anti-cancéreuses en inhibant la croissance des cellules en question. La sélénales présente une résistance au virus influenza A et B.^[15a] Des études concernant l'activité des diséléniures montrent leur efficacité thérapeutique contre les troubles de mémoires provoqués par la maladie d'Alzheimer.^[18]

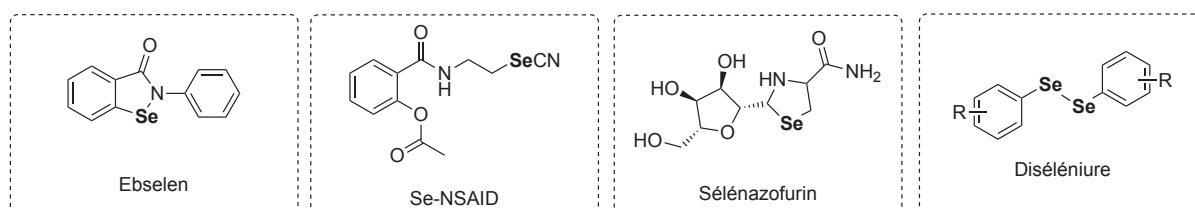


Schéma 3. Principes actifs organoséléniés.

Introduction générale

Le groupements SeCF_3

Depuis les dernières décennies, un regain d'intérêt de la communauté scientifique envers la chimie des motifs fluoroalkylchalcogénés est observé. Cependant, bien que la chimie des groupement OCF_3 ^[19] et SCF_3 ^[19b, 20] soit bien étudiée, et ce depuis maintes années, celle concernant le motif SeCF_3 est un sujet d'étude ayant pris de l'ampleur relativement récemment. En effet, le nombre de publications scientifiques a énormément augmenté lors de cette dernière décennie.

Plusieurs facteurs ont freiné l'avancée de ce domaine dont la toxicité du sélénium élémentaire mais surtout le manque de voie de synthèse efficace. Cependant, comme présenté dans l'introduction générale, des études montrant la potentielle efficacité que pourrait présenter certains de ces composés, notamment pour le traitement de cancers ont permis à ce domaine de se développer.^[15a]

Alors que plusieurs potentiels principes actifs portant les groupements OCF_3 ^[21] et SCF_3 ^[22] sont étudiés voire commercialisés comme le Riluzole[®], utilisé pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique et la CF_3S -adénosine, montrant une activité antipaludique ; l'études des composés trifluorométhylséléniés, bien que montrant des activités encourageantes n'est encore qu'à ses prémices (Schéma 4.a). En 2020 et 2021, le groupe de Y. Zhang publie l'étude du dérivé trifluorométhylsélénié d'un NSAID, discuté précédemment, pour sa potentielle activité en tant qu'anticancéreux, et obtient des résultats prometteurs, montrant une inhibition des cellules cancéreuses étudiées.^[23] Le groupe de C-P. Zhang a décrit en 2021 la synthèse de dix dérivés d'acide aminés trifluorométhylséléniés et a montré le potentiel de certains d'entre eux pour l'inhibition de trois type de cellules cancéreuses (Schéma 4.b).^[24]

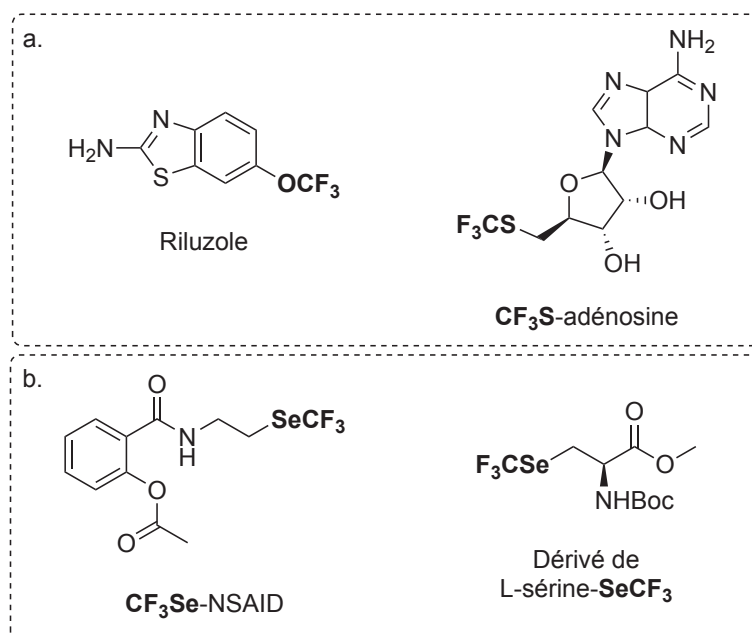


Schéma 4. Molécules bioactives portant un groupement ECF_3 .

Concernant les caractéristiques physico-chimiques de SeCF_3 , si on s'intéresse aux constantes de Hammett (σ_m et σ_p , représentant respectivement les facteur inductifs et inductifs + mésomères) et de Swain-Lupton (F et R, représentant respectivement les facteurs inductifs et mésomères), on observe qu'un effet inductif attracteur est observé pour SeCF_3 . Il est possible de souligner que cette valeur est bien plus importante qu'en l'absence de fluor, de

Introduction générale

plus, la comparaison des valeurs de σ_p et R entre SeCF_3 et SeCH_3 semble montrer que les doublets non-liants de SeCF_3 sont moins disponibles que ceux de son analogue alkyle (Tableau 3).^[5]

Groupements	σ_m	σ_p	F	R
SeCF_3	0,44	0,45	0,43	0,02
SeCH_3	0,10	0,00	0,16	-0,16
SCF_3	0,40	0,50	0,36	0,14
OCF_3	0,38	0,35	0,39	-0,04

Tableau 3. Constantes de Hammett et Swain-Lupton.

Une autre caractéristique du motif SeCF_3 est sa lipophilie. En effet, il possède le paramètre de Hansch-Leo (π) le plus élevé parmi les différents ECF_3 mesurés à ce jour avec une valeur de $\pi_{\text{SeCF}_3} = 1,61$ (Tableau 4).^[8, 25] Cette valeur élevée pourrait en effet s'avérer utile afin de moduler la lipophilie d'un composé, lui permettant ainsi de mieux traverser les membranes de l'organisme, point clé lors de la conception d'un médicament.

Groupements	CH_3	OCH_3	SCH_3	SeCH_3
π	0,56	-0,02	0,61	0,74 ^a
Groupements	CF_3	OCF_3	SCF_3	SeCF_3
π	0,88	1,04	1,44	1,61

Tableau 4. Paramètres de Hansch-Leo.

^a. $\log P$ calculé avec Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software V.11.02 (© 1994-2020 ACD/Labs)

Si le quatrième chalcogène du tableau périodique : le tellure, est moins décrit dans la littérature, notamment lorsque associé au fluor, cela est surtout dû au manque de stabilité des molécules portant le motif TeCF_3 . La toxicité avérée de cet élément et le manque de méthode de synthèse, comme dans le cas du sélénium, sont un frein au développement de molécules portant un motif TeCF_3 .

Dans le but de regrouper les travaux effectués sur TeCF_3 , et de proposer une veille bibliographique exhaustive et à jours concernant la synthèse de ce motif, une revue à ce sujet a pu être rédigée lors de ma thèse.^[26]

La communauté scientifique, depuis les premiers travaux dans le domaine de la trifluorométhylsélénolation dans les années cinquante en ex-URSS, s'est donc intéressée à la synthèse du motif SeCF_3 présentant un fort potentiel, notamment dans le domaine de la chimie du vivant. L'état de l'art quant à la synthèse de composés trifluorométhylsélénés sera exposé dans le premier chapitre. Les chapitres suivants seront dédiés aux résultats obtenus au cours de cette thèse concernant les différentes méthodes de trifluorométhylsélénolations développées à l'aide de la famille de réactif TsSeR_F . Finalement un travail sur la synthèse de cette dernière sera présenté en fin de thèse, suivie d'une partie expérimentale et de la description des molécules synthétisées.

Introduction générale

Références

- [1] a) H. Moissan, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1886**, *103*, 256-258; b) H. Moissan, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1886**, *103*, 202-205; c) H. Moissan, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1886**, *102*, 1543-1544; d) H. Moissan, *Ann. Chim. Phys.* **1887**, *6*, 472-537; e) H. Moissan, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1899**, *128*, 1543-1545.
- [2] a) M. Inoue, Y. Sumii, N. Shibata, *ACS Omega* **2020**, *5*, 10633-10640; b) Y. Ogawa, E. Tokunaga, O. Kobayashi, K. Hirai, N. Shibata, *iScience* **2020**, *23*; c) B. Améduri, *Macromol. Chem. Phys.* **2020**, *221*, 1900573; d) J. Lv, Y. Cheng, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 5435-5467.
- [3] H. C. Urey, *Physical Review* **1952**, *88*, 248-252.
- [4] a) B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3-11; b) P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.
- [5] C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195.
- [6] N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822-5880.
- [7] a) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon in *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, **2008**, pp. 72-98; b) B. M. Johnson, Y.-Z. Shu, X. Zhuo, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 6315-6386.
- [8] A. Leo, C. Hansch, D. Elkins, *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 525-616.
- [9] a) X. Deng, J. Rong, L. Wang, N. Vasdev, L. Zhang, L. Josephson, S. H. Liang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2580-2605; b) N. S. Goud, R. K. Joshi, R. D. Bharath, P. Kumar, *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *187*, 111979; c) R. Halder, T. Ritter, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 13873-13884.
- [10] S. Twetman, S. Axelsson, H. Dahlgren, A. K. Holm, C. Källestål, F. Lagerlöf, P. Lingström, I. Mejåre, G. Nordenram, A. Norlund, L. G. Petersson, B. Söder, *Acta Odontol. Scand.* **2003**, *61*, 347-355.
- [11] B. Améduri, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 18830-18841.
- [12] C. Santi, L. Bagnoli, *Molecules* **2017**, *22*, 2124.
- [13] a) G. V. Kryukov, S. Castellano, S. V. Novoselov, A. V. Lobanov, O. Zehtab, R. Guigó, V. N. Gladyshev, *Science* **2003**, *300*, 1439-1443; b) V. K. Jain in *Organoselenium Compounds in Biology and Medicine: Synthesis, Biological and Therapeutic Treatments*, The Royal Society of Chemistry, **2018**, pp. 1-33; c) M. Reem, N. D. Rebecca, M. Norman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15818-15827.
- [14] a) J. Luo, Q. Cao, X. Cao, X. Zhao, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 527; b) T. Qin, Q. Jiang, J. Ji, J. Luo, X. Zhao, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2019**, *17*, 1763-1766; c) W. Wei, L. Liao, T. Qin, X. Zhao, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7846-7850.
- [15] a) H. Chuai, S. Q. Zhang, H. Bai, J. Li, Y. Wang, J. Sun, E. Wen, J. Zhang, M. Xin, *Eur J Med Chem* **2021**, *223*, 113621; b) F. N. Victoria, R. Anversa, F. Penteadó, M. Castro, E. J. Lenardão, L. Savegnago, *Eur. J. Pharmacol.* **2014**, *742*, 131-138.
- [16] a) N. Singh, A. C. Halliday, J. M. Thomas, O. V. Kuznetsova, R. Baldwin, E. C. Woon, P. K. Aley, I. Antoniadou, T. Sharp, S. R. Vasudevan, G. C. Churchill, *Nat Commun* **2013**, *4*, 1332; b) T. Schewe, *Gen. Pharmacol.* **1995**, *26*, 1153-1169.
- [17] D. Plano, D. N. Karelia, M. K. Pandey, J. E. Spallholz, S. Amin, A. K. Sharma, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 1946-1959.
- [18] S. Pinton, C. A. Brüning, C. E. Sartori Oliveira, M. Prigol, C. W. Nogueira, *J. Nutr. Biochem.* **2013**, *24*, 311-317.

Introduction générale

- [19] a) K. N. Lee, J. W. Lee, M.-Y. Ngai, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 7127-7135; b) F. Toulgoat, F. Liger, T. Billard in *Organofluorine Chemistry: Synthesis, Modeling, and Applications* (Eds.: K. Szabó, N. Selander), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2021**, pp. 49-97.
- [20] a) H. Zheng, Y. Huang, Z. Weng, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1397-1409; b) A.-L. Barthelemy, E. Magnier, G. Dagousset, *Synthesis* **2018**, *50*, 4765-4776; c) M. Hamzehloo, A. Hosseinian, S. Ebrahimiasl, A. Monfared, E. Vessally, *J. Fluorine Chem.* **2019**, *224*, 52-60.
- [21] H. M. Bryson, B. Fulton, P. Benfield, *Drugs* **1996**, *52*, 549-563.
- [22] M. E. Houston, D. L. Vander Jagt, J. F. Honek, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 623-628.
- [23] a) X. He, M. Zhong, S. Li, X. Li, Y. Li, Z. Li, Y. Gao, F. Ding, D. Wen, Y. Lei, Y. Zhang, *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *208*, 112864; b) X. He, Y. Nie, M. Zhong, S. Li, X. Li, Y. Guo, Z. Liu, Y. Gao, F. Ding, D. Wen, Y. Zhang, *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *218*, 113384.
- [24] Z. Z. Han, T. Dong, X. X. Ming, F. Kuang, C. P. Zhang, *ChemMedChem* **2021**, *16*, 3177-3180.
- [25] a) K. Grollier, A. De Zordo-Banliat, F. Bourdreux, B. Pegot, G. Dagousset, E. Magnier, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 6028-6033; b) C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, K. H. Kim, D. Nikaitani, E. J. Lien, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1207-1216.
- [26] K. Grollier, A. Taponard, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 6943-6954.

Introduction générale

CHAPITRE I

État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation



CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation.....	13
I.A. Trifluorométhylsélénoylation et fluoroalkylsélénoylation indirecte	13
I.A.1. Trifluorométhylation nucléophile	13
I.A.1.a. Utilisation du réactif de Ruppert-Prakash (CF_3SiMe_3).....	13
I.A.1.b. Utilisation du fluoroforme (HCF_3).....	15
I.A.1.c. Utilisation d'autres réactifs	16
I.A.2. Trifluorométhylation radicalaire	17
I.A.2.a. Utilisation du réactif de Langlois ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$).....	17
I.A.2.b. Utilisation de CF_3I	19
I.A.3. Fluoroalkylsélénoylation indirecte	21
I.A.3.a. Introduction du groupement CF_2H	21
I.A.3.b. Introduction du groupement CF_2Br	22
I.A.3.c. Introduction de groupements CF_2R	22
I.A.3.d. Introduction de groupements R_F	24
I.A.4. Conclusion sur la trifluorométhylsélénoylation indirecte	25
I.B. Trifluorométhylsélénoylation et fluoroalkylsélénoylation directe	25
I.B.1. Trifluorométhylsélénoylation nucléophile.....	25
I.B.1.a. Utilisation de $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$	25
I.B.1.b. Utilisation du réactif de Weng ($[(\text{bpy})_2\text{Cu}_2(\text{SeCF}_3)_2]$).....	29
I.B.1.c. Utilisation de sels de mercure et d'argent ($\text{Hg}(\text{SeCF}_3)_2$ et AgSeCF_3).....	30
I.B.1.d. Utilisation du réactif de Hopkinson (BT-SeCF_3).....	32
I.B.1.e. Réactivité umpolung de TsSeCF_3	32
I.B.2. Trifluorométhylsélénoylation électrophile	33
I.B.2.a. Utilisation de ClSeCF_3	33
I.B.2.b. Utilisation de TsSeCF_3	35
I.B.2.c. Réactivité umpolung de $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$	37
I.B.3. Trifluorométhylsélénoylation radicalaire	38
I.B.3.a. Utilisation de ClSeCF_3	38
I.B.3.b. Utilisation de $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$	38
I.B.3.c. Utilisation de TsSeCF_3	39
I.B.4. Fluoroalkylsélénoylation directe	41
I.B.4.a. Introduction de groupements SeCF_2R	41
I.B.4.b. Introduction des groupements SeCF_2H , SeCF_2Br , $\text{SeCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ et $\text{SeCF}_2\text{SO}_2\text{Ph}$	43
I.B.4.c. Introduction de longues chaînes perfluoroalkyles (R_F)	44
I.B.5. Conclusion sur la fluoroalkylsélénoylation directe	45
I.C. Conclusion sur l'état de l'art.....	45
Références	46

I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

I.A. Trifluorométhylsélénoylation et fluoroalkylsélénoylation indirecte

Les premières synthèses du motif SeCF₃ ont été effectuées via le développement de la trifluorométhylsélénoylation indirecte. Cette stratégie de synthèse peut être définie comme la post-fonctionnalisation d'une molécule séléniée via l'utilisation de réactif de trifluorométhylation. Cette première moitié de chapitre traitera donc des différentes méthodes d'introduction de CF₃ par voie nucléophile et radicalaire. Aucune voie électrophile n'ayant été décrite à ce jour, seuls les réactifs libérant le motif CF₃⁻ et CF₃[•] qui ont pu être utilisés seront donc décrits. Une brève partie, en fin de chapitre sera consacrée à la perfluoroalkylsélénoylation via différentes méthodes présentées.

I.A.1. Trifluorométhylation nucléophile

I.A.1.a. Utilisation du réactif de Ruppert-Prakash (CF₃SiMe₃)

Développé par Ingo Ruppert en 1984,^[1] CF₃SiMe₃ (TMSCF₃) est encore très utilisé de nos jours pour la trifluorométhylation nucléophile, il fut démocratisé quelques années après sa première synthèse (Schéma 1.), notamment par les travaux de G. K. Surya Prakash.^[2] Ce réactif, dit de Ruppert-Prakash (RP), nécessite un activateur nucléophile pour libérer l'anion CF₃⁻. Bien que différents activateurs puissent permettre la libération de ce dernier, les plus usuels demeurent les fluorures. Cela peut s'expliquer par l'énergie de la liaison Si-F qui est la force motrice de cette activation (E_{Si-F} = 565 kJ.mol⁻¹), permettant une efficace libération de F₃C⁻.

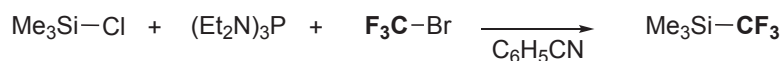
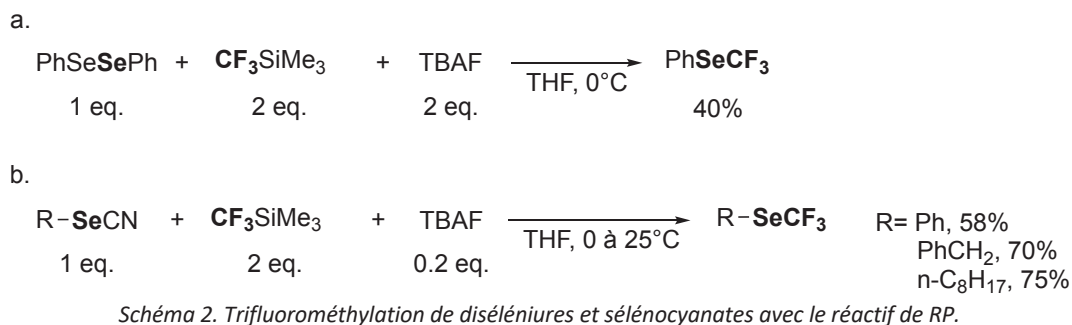


Schéma 1. Synthèse du réactif de Ruppert-Prakash.

La formation d'une liaison Se-CF₃ mettant en jeu le réactif de RP fut décrite pour la première fois par B. Langlois et T. Billard en 1996.^[3] En présence d'un excès de fluorure de tetrabutylammonium (TBAF) et de réactif de RP, l'anion CF₃⁻ libéré peut réagir sur le diséléniure PhSeSePh, permettant ainsi l'obtention de PhSeCF₃ avec un modeste rendement de 40% (Schéma 2.a). Une année plus tard, le même groupe mit au point une autre méthode plus efficace, consistant en la fonctionnalisation de molécules portant le motif sélénocyanate (SeCN).^[4] Cette nouvelle méthode permet notamment l'utilisation d'une quantité catalytique de TBAF. En effet, l'anion CN⁻ libéré *in situ* sert également d'activateur pour la libération de CF₃⁻. Il est aussi important de noter que les dérivés de sélénocyanates sont plus facilement accessibles et que cette méthode a permis d'obtenir de meilleurs rendements (58% pour PhSeCF₃) avec divers substrats (Schéma 2.b).

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénolation



Ces conditions de synthèse bien plus accessibles ont été réemployées à diverses reprises, le plus souvent de manière occasionnelle dans le cadre d'articles relatant de la synthèse de sélénoyanates (exemples de post-fonctionnalisation du groupement SeCN).^[5] Mais aussi pour la synthèse de réactifs de trifluorométhylation,^[6] ou pour l'ouverture de benzoisoselenazolones.^[7] Enfin, le groupe de T. Billard en 2016 a utilisé ces conditions pour la fluoroalkylation de BnSeCN via l'utilisation de dérivés TMSR_F (voir Tableau 1).^[8]

Quelques années plus tard, M. Rueping *et al.* décrivent la trifluorométhylation d'un dérivé de sélénoyanate en utilisant le réactif de RP et un excès de Cs₂CO₃ comme activateur (Schéma 3.a).^[9] Cette méthode a aussi permis d'effectuer la trifluorométhylation de sélénoyanates formés *in situ* à partir de sels de diazoniums en présence d'une quantité catalytique de Cu^I et Cu^{II}, de sélénoyanate de potassium et d'un excès de Cs₂CO₃. Tolérante envers diverses fonctions, cette dernière fut exemplifiée sur 20 substrats (Schéma 3.b) et utilisée avec des dérivés perfluoroalkylés du réactif de RP (voir Tableau 1.). Une montée en échelle sur 7 mmol à partir de l'aniline de départ en 3 étapes séquentielles fut aussi décrite, donnant un très bon rendement de 70% (Schéma 3.c).

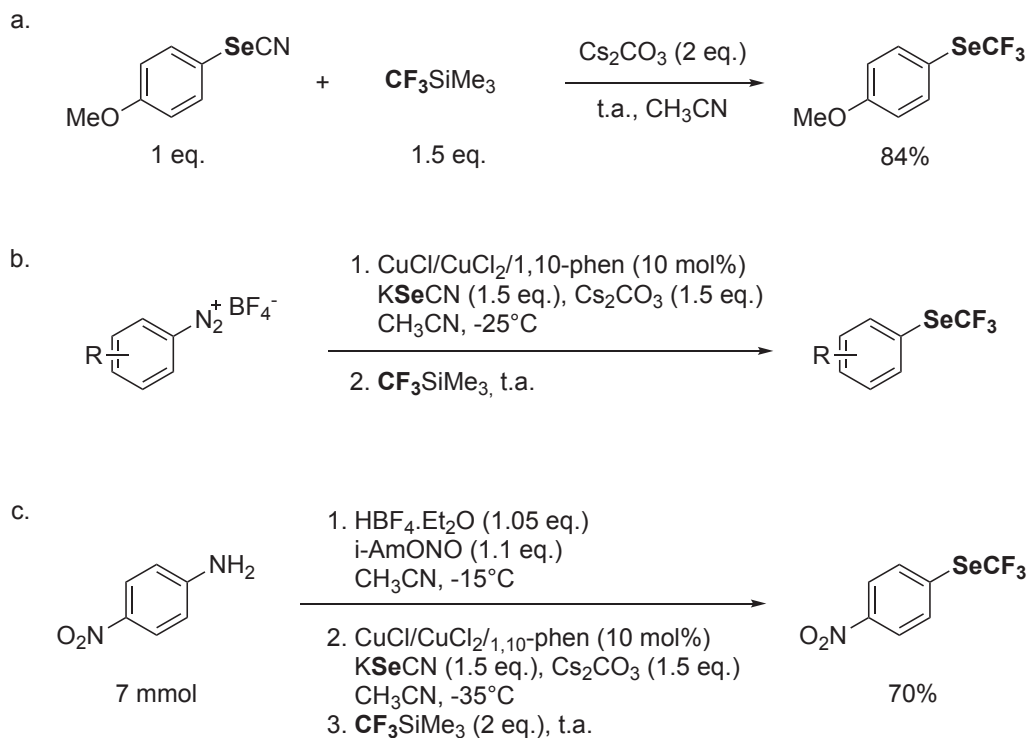


Schéma 3. Synthèses d'Ar-SeCF₃ à partir de sélénoyanate, de sels de diazoniums ou d'une aniline.

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénolation

L'utilisation de Cs_2CO_3 comme activateur du réactif de RP pour la trifluorométhylation d'un séléno-cyanate n'a cependant été décrite qu'une seule fois par la suite.^[10]

En 2014, le groupe de Z. Weng décrit une méthode de trifluorométhylsélénolation en mettant en jeu du sélénium élémentaire, le réactif de RP, du KF, du carbonate d'argent et une quantité catalytique de cuivre (Schéma 4.).^[11] Même si Le carbonate d'argent n'est pas nécessaire d'après l'optimisation des conditions, il permet d'améliorer le rendement dû à la transmétallation entre AgSeCF_3 et le cuivre. Selon le mécanisme décrit, l'intermédiaire réactionnel responsable de la trifluorométhylsélénolation est le complexe bimétallique $[(\text{phen})\text{Cu}(\text{SeCF}_3)]_2$ formé *in situ*. Cette méthode, permettant de s'affranchir de la purification du précurseur sélénié, offre de bons rendements avec des aryles iodés (53-91%) ainsi que des alkyles bromés (64-94%) et montre une bonne tolérance avec divers groupes fonctionnels et hétérocycles.^[11]

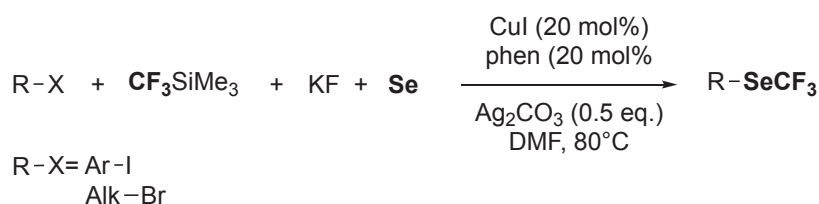


Schéma 4. Synthèse de dérivés R-SeCF_3 via un complexe de cuivre formé *in situ* à partir du réactif de RP.

I.A.1.b. Utilisation du fluoroforme (HCF_3)

Pour la trifluorométhylation, HCF_3 se trouve être un réactif de choix, notamment de par l'économie d'atome qu'il apporte et de par sa provenance. En effet, le fluoroforme est un sous-produit de l'industrie du Téflon, produit à hauteur de 20 kilotonnes par an. Bien qu'il ne soit pas nocif pour la couche d'ozone, il reste cependant un gaz à effet de serre. En comparaison, une tonne de HCF_3 aurait le même impact qu'un peu moins de 12 000 tonnes de dioxyde de carbone, et à une durée de vie dans l'atmosphère de 270 ans.^[12] Dans le cadre de la trifluorométhylation indirecte de dérivés séléniés, l'utilisation du fluoroforme fut décrite trois fois seulement. Le groupe de B. Langlois a mis au point deux méthodes de déprotonation du fluoroforme, en utilisant du $t\text{-BuOK}$ ou le système $\text{N}(\text{TMS})_3/\text{Me}_4\text{NF}$ en excès. L'anion CF_3^- formé réagit ensuite avec PhSeSePh pour donner PhSeCF_3 avec de bons rendements, respectivement 77% et 61% (Schéma 5.).^[13]

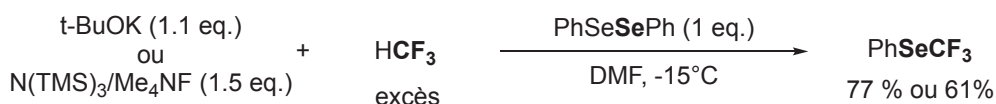


Schéma 5. Première utilisation de HCF_3 pour la synthèse de PhSeCF_3 .

Les autres méthodes, décrites environ quinze et vingt ans plus tard par le groupe de S. Rozen sont basées sur la déprotonation de HCF_3 avec $t\text{-BuOK}$ en présence de CuCl . Cette réaction permet de former *in situ* du CuCF_3 .^[14] Un léger excès de CuCF_3 permet la trifluorométhylation de séléno-cyanates ainsi que de diséléniures avec des rendements élevés dans des conditions douces (Schéma 6.).^[15] L'avantage de cette dernière est notamment la préparation puis la fonctionnalisation de séléno-cyanates sur différents hétérocycles avec de très bons rendements.

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

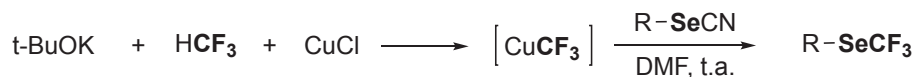


Schéma 6. Synthèse de R-SeCF₃ à partir de sélénocyanates et de CuCF₃ formé *in situ*.

I.A.1.c. Utilisation d'autres réactifs

Le réactif de RP est donc de loin le plus utilisé concernant la trifluorométhylsélénoylation indirecte nucléophile, suivi du fluorofome ou de ses dérivés. Cependant, d'autres sources de CF₃⁻ furent utilisées de manière occasionnelle, celles-ci seront décrites chronologiquement. En 2001, le groupe de B. Langlois et T. Billard décrit la trifluorométhylation de diséléniures via l'utilisation d'hémiaminals du trifluoroacétaldehyde en présence d'un activateur. Deux hémiaminals ont été utilisés, l'un d'eux, activé par t-BuOK n'a permis d'obtenir PhSeCF₃ qu'avec un modeste rendement RMN de 45%. Le second, triméthylsilylé, est activé par le réactif de De Shong (TBAT) et permet d'obtenir PhSeCF₃ et p-Cl-PhSeCF₃ avec des rendements RMN bien plus élevés, respectivement de 92% et 75% (Schéma 7.a).^[16] Une autre méthode de trifluorométhylation des diséléniures fut décrite à travers deux articles par le groupe de W. Dolbier. La réduction de CF₃I à l'aide d'un réducteur organique, la tetrakis(diméthylamino)éthylène (TDAE), permet l'obtention de l'anion CF₃⁻ qui put être mis en réaction avec deux diséléniures. Les rendements obtenus sont très élevés, car la présence d'un excès de CF₃I/TDAE permet de fonctionnaliser la quasi-totalité du diséléniure (Schéma 7.b).^[17] Cette méthodologie a aussi été appliquée à divers dérivés perfluoroalkylés R_FI (voir Tableau 1.). Le groupe de P. Beier en 2010, utilise du trifluorométhylphosphonate en présence de t-BuOK, permettant de fonctionnaliser PhSeSePh avec un rendement modeste de 34% (Schéma 7.c).^[18] La dernière méthode présentée est l'utilisation d'un adduit de borazine-CF₃. Ce donneur de CF₃⁻ est utilisé via deux méthodes distinctes. La première est l'utilisation directe du réactif avec un diséléniure, qui permet d'obtenir le produit désiré avec un bon rendement en seulement 10 minutes (Schéma 7.d). La deuxième met en jeu la borazine-CF₃ avec du sélénium élémentaire, formant *in situ* et quantitativement l'intermédiaire [K-SeCF₃]. Ce dernier, en réagissant avec du bromure de benzyle permet l'obtention de BnSeCF₃ avec un rendement correct de 64% (Schéma 7.e).^[19]

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

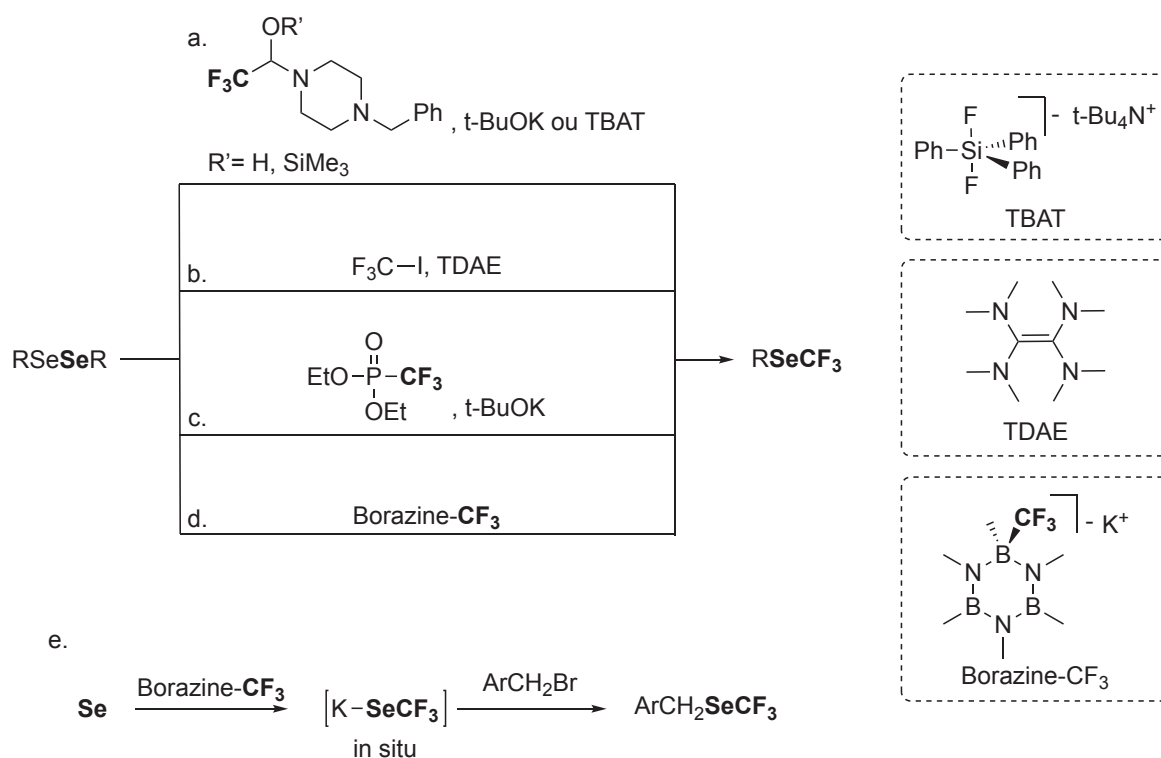


Schéma 7. Utilisation de divers réactifs de trifluorométhylation nucléophile pour la synthèse de $RSeCF_3$.

I.A.2. Trifluorométhylation radicalaire

I.A.2.a. Utilisation du réactif de Langlois (CF_3SO_2Na)

Premièrement synthétisé à la fin des années 1980^[20] par B. Langlois, le réactif CF_3SO_2Na (triflinate de sodium), est notamment utilisé pour la trifluorométhylation radicalaire. En effet, en présence d'un oxydant, le triflinate de sodium peut générer le radical CF_3^{\bullet} .^[21] Malgré une présence moindre dans le cadre de la trifluorométhylsélénoylation indirecte, il reste le réactif le plus employé dans ce domaine. Le premier motif trifluorométhylsélénié décrit via l'utilisation du triflinate ne fut pas $SeCF_3$ mais la fonction trifluorométhylsélénosulfonate $SeSO_2CF_3$. Trois méthodes de synthèse de ce motif ont été publiées sur deux années consécutives par T. Billard et B. Langlois (Schéma 8.). La première consiste en la fonctionnalisation de $PhSeCl$ avec CF_3SO_2Na dans le dichlorométhane (DCM) à température ambiante, ces conditions douces permettent d'obtenir $PhSeSO_2CF_3$ avec un excellent rendement de 95% en seulement 5 minutes (Schéma 8.a). Les deux autres méthodes mises au point consistent à mettre en réaction un diséléniure avec deux équivalents de réactif de Langlois, l'une en présence de Br_2 , n'offrant un rendement n'excédant pas 55% (Schéma 8.b), l'autre à plus basse température avec un iode hypervalent ($PhI(OCOFCF_3)_2$), permet la synthèse de $PhSeSO_2CF_3$ avec un bon rendement de 85% (Schéma 8.c).^[22]

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

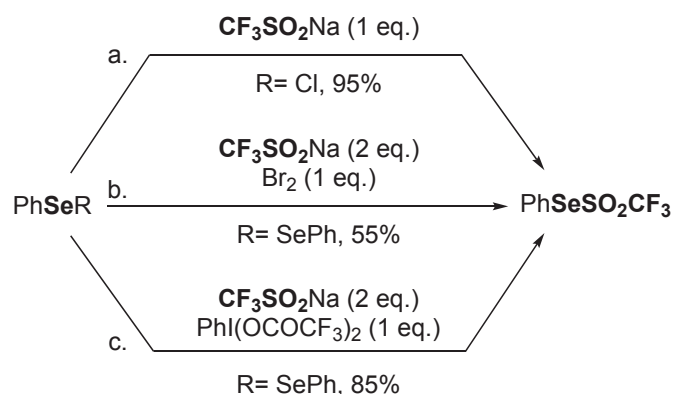


Schéma 8. Préparations de $\text{PhSeSO}_2\text{CF}_3$ à partir du réactif de Langlois.

Ce trifluorométhylsélénosulfonate peut être utilisé par la suite pour la synthèse de PhSeCF_3 par le même groupe. La décomposition de ce dernier en présence de PhSeSePh à 40°C a été étudiée, d'une part sous irradiation ultraviolette (UV) avec 1 équivalent de diséléniure (Schéma 9.a) puis sans irradiation avec 2 équivalents de diséléniure à 40°C (Schéma 9.b). Il est à noter que la dégradation thermique seule permet d'obtenir un bien meilleur résultat. En termes de mécanisme, l'irradiation permettrait la rupture homolytique de la liaison S-Se, le radical $\text{CF}_3\text{SO}_2^\bullet$ résultant perdrait rapidement du dioxyde de soufre, générant ainsi CF_3^\bullet qui pourrait alors réagir sur le diséléniure. Sans irradiation UV, la formation puis la dissociation d'un complexe de transfert de charge permettrait d'arriver au même résultat en passant par le radical CF_3^\bullet .^[23]

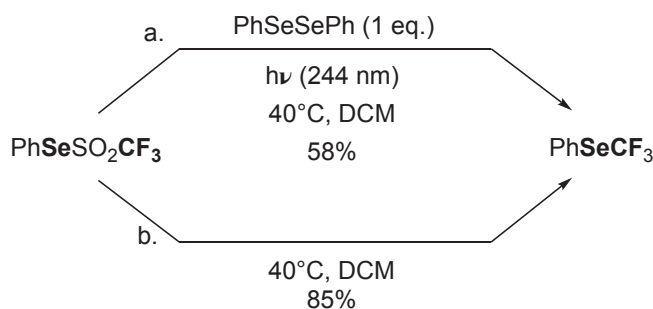


Schéma 9. Synthèse de PhSeCF_3 via la dégradation de $\text{PhSeSO}_2\text{CF}_3$.

L'oxydant I_2O_5 en présence du triflinat permet aussi la synthèse de PhSeCF_3 à partir de PhSeH . En effet l'oxydation de $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ en CF_3^\bullet donnerait du diiode comme sous-produit pouvant oxyder le sélénothiol en diséléniure qui réagirait alors avec le radical CF_3^\bullet formé. Bien qu'un seul exemple soit décrit, un bon rendement de 74% est obtenu (Schéma 10.a).^[24] Un an plus tard, le même groupe développa une autre méthode de trifluorométhylation radicalaire de thiol, appliquée sur un exemple sélénié. L'utilisation d'un oxydant et d'une quantité catalytique de sel d' Ag(I) est dans ce cas nécessaire. D'après le mécanisme proposé, Ag^+ est oxydé par $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ en Ag^{2+} qui oxyde le triflinat (Schéma 10.b).^[25]

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

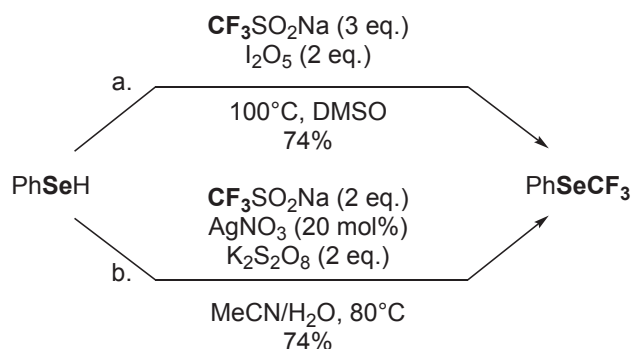


Schéma 10. Synthèses de PhSeCF_3 à partir de PhSeH et $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$.

Plus récemment, en 2020, le groupe de T. Xu mit au point une méthode de trifluorométhylation de sélénoamide avec t-BuOOH comme oxydant de $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ ainsi qu'une quantité catalytique de cuivre en poudre. Cette méthode, appliquée à cinq sélénoamides permet d'obtenir de bons rendements (Schéma 11.). A noter qu'un substrat fut aussi difluorométhylé via cette méthode.

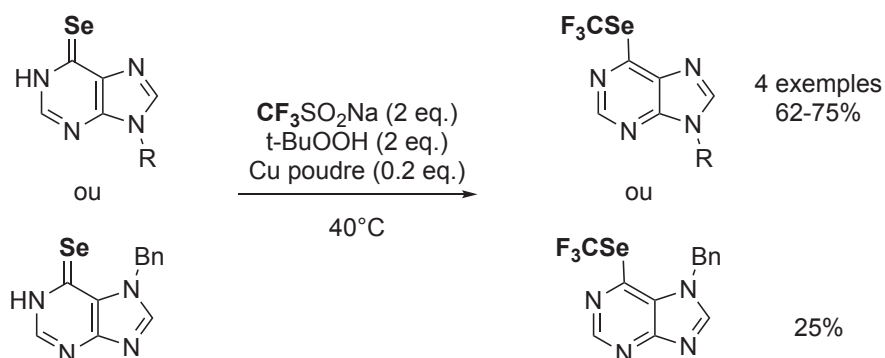


Schéma 11. Trifluorométhylation de sélénoamides avec $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$.

I.A.2.b. Utilisation de CF_3I

En 2001, E. Magnier et C. Wakselman mettent au point une méthode de trifluorométhylsélénoylation indirecte radicalaire à partir de CF_3I . En présence de rongalite et d'un diséléniure, PhSeCF_3 pu être obtenu avec un modeste rendement de 28% (Schéma 12.a). Cette méthode offre cependant de bien meilleurs rendements avec des chaînes perfluoroalkyles plus longues $\text{R}_\text{F}\text{I}$ (voir Tableau 1.). On peut donc émettre l'hypothèse que PhSeCF_3 est obtenu avec un faible rendement dû à son importante volatilité.^[26] Un an plus tard, la perfluoroalkylation de BnSeSeBn est décrite par le même groupe dans les même conditions réactionnelles (voir Tableau 1.), un très bon rendement de 90% est obtenu pour le motif SeCF_3 (Schéma 12.a). Plusieurs hypothèses mécanistiques sont proposées quant à cette réaction. Cependant, les auteurs supposent que la plus probable serait la réduction de CF_3I en CF_3^\bullet et I^- , suivi de l'attaque du radical trifluorométhyle sur le diséléniure, donnant le produit désiré et le radical BnSe^\bullet , ce dernier pouvant dimériser pour reformer le diséléniure de départ (Schéma 12.b).^[27]

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

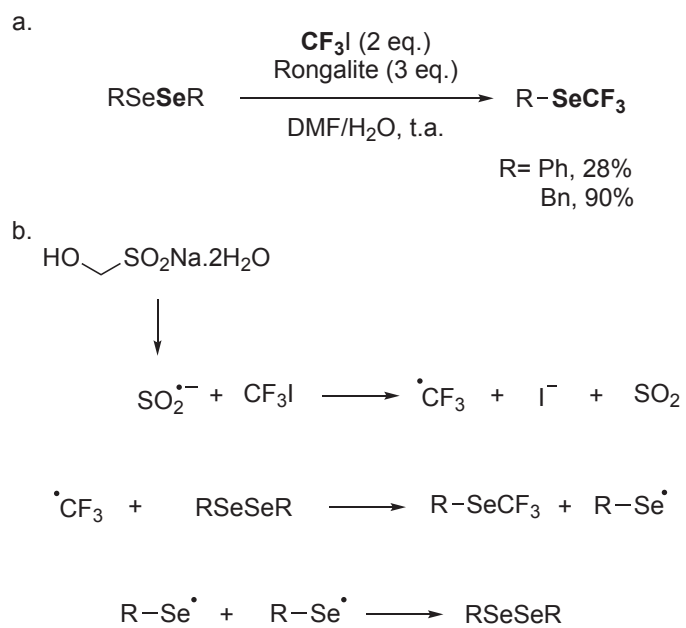


Schéma 12. Synthèse de RSeCF_3 à partir de CF_3I et Rongalite.

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

I.A.3. Fluoroalkylsélénoylation indirecte

Cette partie explicitera les méthodes décrites pour la fluoroalkylsélénoylation indirecte, soit la fonctionnalisation d'une molécule sélénée pour obtenir les motifs SeCF_2H , SeCF_2Br , SeCF_2R , SeC_2F_5 , SeC_3F_7 , SeC_4F_9 , $\text{SeC}_6\text{F}_{13}$, $\text{SeC}_8\text{F}_{17}$ et $\text{SeC}_{10}\text{F}_{21}$.

I.A.3.a. Introduction du groupement CF_2H

La première synthèse de difluorométhylsélénoylation indirecte fut effectuée par Suzuki *et al.* en 1985. L'utilisation du Fréon 22 (ClCF_2H) en présence d'un sélénoate formé *in situ* en milieu basique, permet l'obtention de cinq aromatiques difluorométhylsélénés avec de bons rendements (Schéma 13.a). Une autre méthode d'introduction du groupement CF_2H a été mise au point en 2016 par le groupe de W-B. Yi. Cette dernière décrit l'utilisation d'un difluorodiaroylméthane en présence d'une base minérale à chaud, pour synthétiser PhSeCF_2H à partir du diséléniure correspondant avec un excellent rendement (Schéma 13.b).^[28] Plus récemment, le groupe de Q. Song s'est servi de sélénium élémentaire en présence de Fréon 22 pour synthétiser des sélénoènes portant la fonction SeCF_2H (Schéma 13.c).^[29] Le groupe de T. Xu a utilisé un dérivé du réactif de Langlois $\text{HCF}_2\text{SO}_2\text{Na}$ pour effectuer un exemple de difluorométhylation de sélénoamide (voir Schéma 11.) suivant la méthode décrite pour la trifluorométhylation avec un rendement de 61%.^[30]

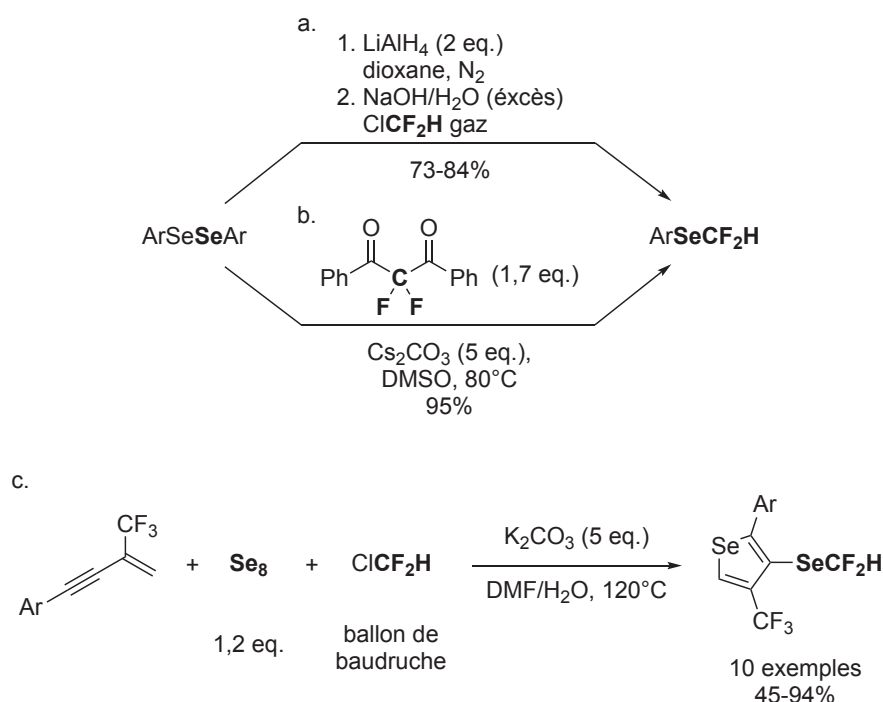


Schéma 13. Stratégies indirectes pour la synthèse de RSeCF_2H .

La fonctionnalisation de sélénoyanates en SeCF_2H fut quant à elle décrite par deux groupes. Premièrement par le groupe de T. Billard via l'utilisation d'un système $\text{TMSCF}_2\text{H}/\text{CsF}$, qui leur permit d'obtenir BnSeCF_2H avec un modeste rendement de 19%.^[8] En 2021, le groupe de J-C. Xiao utilise un sel de phosphonium ($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{HBr}^-$) en présence d'une base pour la fonctionnalisation de sélénoyanates formés *in situ* à partir halogénures d'alkyle et de KSeCN . Cette dernière méthode, exemplifiée sur 19 substrats offre des rendements entre 26% et 82%.^[31]

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

I.A.3.b. Introduction du groupement CF₂Br

Deux articles décrivent la synthèse du motif SeCF₂Br par voie indirecte. En 2005, le groupe de F-L. Qing mit en réaction un sélénoate en présence de CF₂Br₂ et de NaBH₄ pour synthétiser PhSeCF₂Br. D'après leurs résultats, les rendements semblent dépendant de la méthode de formation de l'anion (Schéma 14.).^[32]

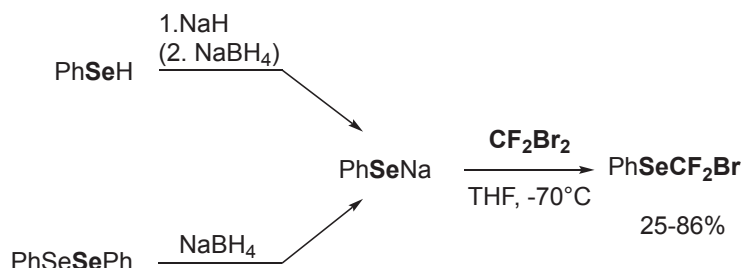


Schéma 14. Synthèse indirecte de PhSeCF₂Br.

Le groupe de T. Billard, via l'utilisation du système TMSCF₂Br/TBAF, décrira en 2016 la synthèse de BnSeCF₂Br à partir de BnSeCN avec un rendement de 88%.^[8]

I.A.3.c. Introduction de groupements CF₂R

Pour les autres motifs de type SeCF₂R, diverses méthodes ont été décrites. Premièrement en 1987, le groupe de S. Piettre utilise PhSeCl en présence d'une oléfine fluorée à chaud pour obtenir un dérivé PhSeCF₂R avec un rendement de 51% (néanmoins, non purifiable parmi un mélange de produits) (Schéma 15.a).^[33] Quinze ans après, T. Billard et B. Langlois ont fonctionnalisé PhSeCl avec un rendement de 60% via l'utilisation d'un hémiaminal difluoré (Schéma 15.b).^[34] PhSeCl, en présence d'un difluorotrimethylsilyloxyacrylate permet d'obtenir le β,β-difluoropyruvate sélénié correspondant avec un excellent rendement de 87% (Schéma 15.c).^[35] En 2016, l'utilisation de l'α,α-difluorodibenzoylméthane en présence d'une base permet d'obtenir l'anion PhCOCF₂⁻. Ce dernier, mis en réaction avec le diséléniure PhSeSePh donne le produit désiré avec un modeste rendement de 54% (Schéma 15.d).^[28] La même année, le groupe de J. Hu utilisa un dérivé ArCF₂SO₂Ph en présence d'un alkoxide pour obtenir l'anion ArCF₂⁻, donnant ArCF₂SePh à partir du diséléniure correspondant (Schéma 15.e).^[36] Le même groupe, dans des conditions similaires, remplaçant seulement l'alkoxyde par du NaH, permettant d'obtenir PhSeNa, a obtenu le même produit par voie non plus nucléophile mais radicalaire (Schéma 15.e). Le réactif de RP en présence d'un activateur t-BuOM (avec M = Li, Na ou K) permet d'obtenir le difluorocarbène (issu de la dégradation du sel MCF₃), pouvant réagir sur un diséléniure, donnant des dérivés de types ArSeCF₂SeAr avec de très bons rendements (Schéma 15.f).^[37] La même réactivité est montrée en utilisant un fluorure (CsF) pour la formation du difluorocarbène. Cependant, le produit est obtenu avec un rendement moindre (Schéma 15.f).^[38] En 2020, le groupe de F. Leroux fonctionnalisa une pyrCF₂H à l'aide de diisopropylamidure de lithium (LDA) et de PhSeCl, mais seulement des traces de pyrCF₂SePh ont pu être obtenues. Cette méthode permet néanmoins d'obtenir le dérivé silylé pyrCF₂Si(Me)₂Ph. Ce dernier, en présence du réactif de De Shong (TBAF) et de PhSeCl, donne le produit désiré initialement avec un rendement de 55% (Schéma 15.g).^[39] En 2021, J. Hu décrit la synthèse d'un dérivé difluoré du réactif de Langlois. Celui-ci, en présence d'un oxydant et de PhSeSePh permet d'obtenir PhSeCF₂R avec un haut rendement de 82% (Schéma 15.h).^[40]

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

Plus tard dans l'année, M. Beller & coll. mettent au point un sel d'oléfine difluoré, utilisé comme électrophile en présence de PhSe^- , permettant la synthèse du dérivé PhSeCF_2R avec un excellent rendement de 97% (Schéma 15.i).^[41]

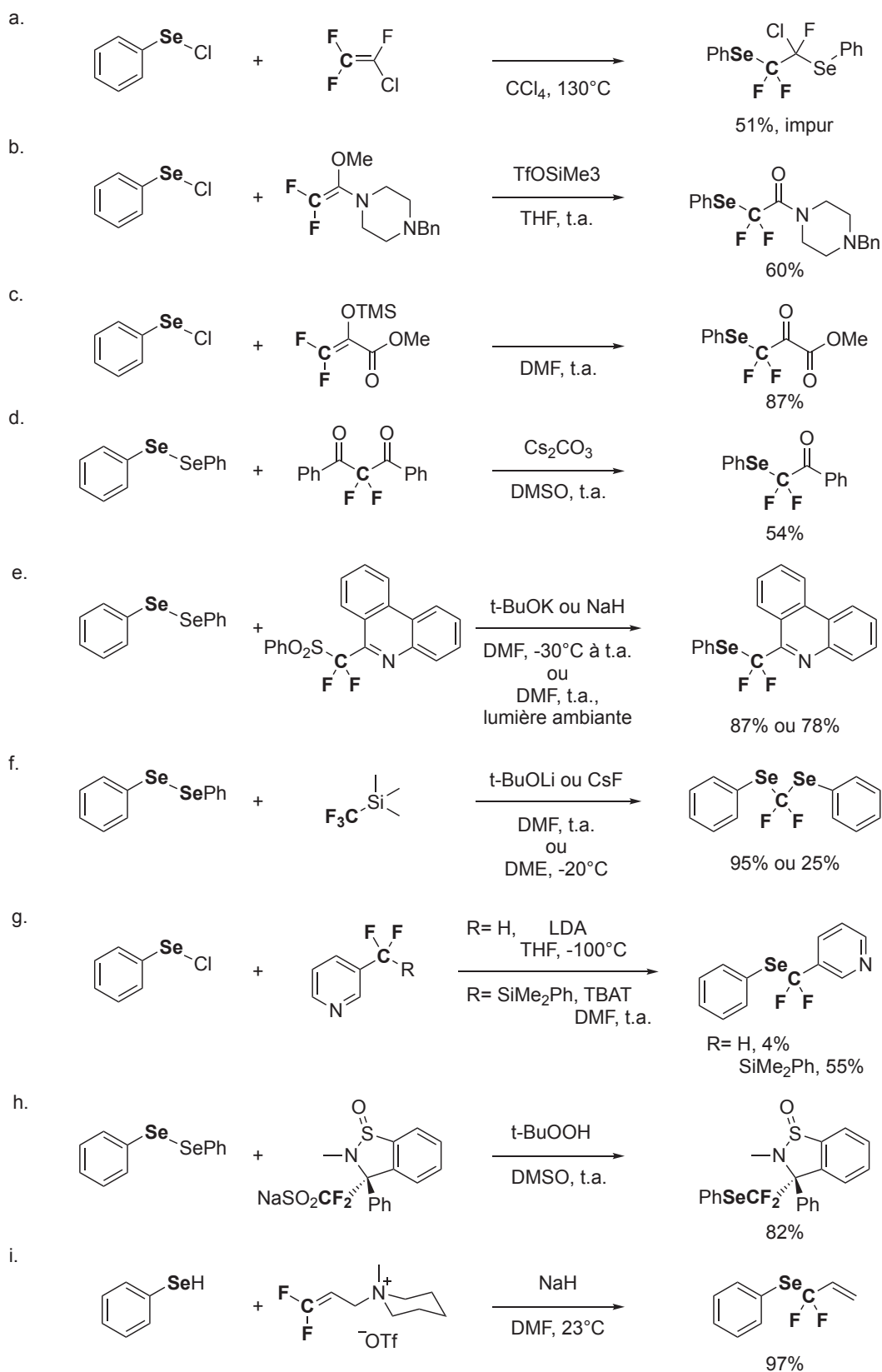


Schéma 15. Synthèse du groupement PhSeCF_2R depuis 1987 à 2021.

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

Deux groupements plus particuliers ont été synthétisés par le groupe de T. Billard en 2016 à partir de BnSeCN via l'utilisation de dérivés du réactif de RP. Les systèmes $\text{TMSCF}_2\text{CO}_2\text{Me}/\text{TBAF}$ et $\text{TMSCF}_2\text{SO}_2\text{Ph}/\text{CsF}$ ont permis d'obtenir $\text{BnSeCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ et $\text{BnSeCF}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ avec des rendements respectifs de 62% et 80% (Schéma 16.).^[8]

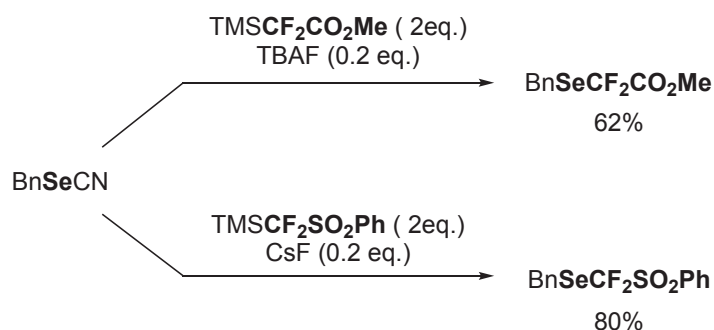


Schéma 16. Synthèse de groupements SeCF_2R particuliers via l'utilisation de dérivés du réactif de RP.

I.A.3.d. Introduction de groupements R_F

Concernant les chaînes perfluorées plus longues insérées via une stratégie indirecte, six tailles de chaîne ont pu être décrites, notamment dans les différents articles présentés précédemment. L'ensemble des méthodes appliquées à la perfluoroalkylation de molécules sélénées est résumés dans le Tableau 1.

R_F	Source de R_F	Méthode	Nombre d'exemples	Réf.
C_2F_5	RP	Formation <i>in situ</i> de RSeCN	3	[9]
	R_FI	TDAE et diséléniures	3	[17b]
	R_FI	Rongalite et diséléniure	1	[26]
	RP	Méthode $\text{BnSeCN}/\text{TBAF}$	1	[8]
C_3F_7	RP	Méthode $\text{BnSeCN}/\text{TBAF}$	1	[8]
C_4F_9	R_FI	TDAE et diséléniures	2	[17b]
	R_FI	Rongalite et diséléniure	1	[26]
	R_FI	$n\text{-Bu}_3\text{SnSePh}$ et palladium	1	[42]
C_6F_{13}	R_FI	Rongalite et diséléniure	1	[26]
	R_FI	Méthode $\text{BnSeCN}/\text{TBAF}$	1	[43]
	RP	$n\text{-Bu}_3\text{SnSePh}$ et palladium	1	[42]
C_8F_{17}	R_FI	Rongalite et diséléniures	3	[26]
	R_FI	$n\text{-Bu}_3\text{SnSePh}$ et palladium	1	[42]
$\text{C}_{10}\text{F}_{21}$	R_FI	$n\text{-Bu}_3\text{SnSePh}$ et palladium	1	[42]

Tableau 1. Voies et méthodes pour la perfluoroalkylation de molécules sélénées.

La méthode du groupe de S. Martin et A. Rossi permet l'obtention de dérivés PhSeR_F via une réaction pallado-catalysée mettant en jeu du séléniure d'étain $n\text{-Bu}_3\text{SnSePh}$ et un dérivé R_FI , cette stratégie ne fut appliquée qu'à des chaînes perfluoroalkyles longues.^[42]

Parmi les différentes méthodes récapitulées ci-dessus, nous pouvons voir que l'ensemble des 21 exemples sont présentés à travers 7 articles via l'utilisation de seulement 4 méthodes.

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

Celles-ci comprennent l'utilisation de dérivés du réactif de Ruppert-Prakash avec un activateur sur des sélénoyanates, l'utilisation en tant que donneur de R_F^\bullet ou R_F^- de $R-I$ en présence de TDAE ou de Rongalite ainsi que l'utilisation de $R-I$ via une réaction pallado-catalysée.

I.A.4. Conclusion sur la trifluorométhylsélénoylation indirecte

D'une manière générale, la synthèse de molécules fluoroalkylsélénées par voie indirecte, qu'elle soit nucléophile ou radicalaire, est efficace. Néanmoins, cette voie de synthèse présente certaines limites dues à l'accessibilité aux molécules sélénées qui peut être difficile. Du fait que très peu d'entre elles soient commercialisées, les molécules sélénées nécessitent souvent d'être synthétisées, potentiellement en plusieurs étapes et/ou à partir de sélénium élémentaire. Ce dernier n'est de surcroît pas des plus simples à manipuler, de par sa toxicité et du fait qu'il doit être souvent activé au préalable. Pour contrecarrer ces principaux désavantages, des réactifs de trifluorométhylsélénoylation pour la fonctionnalisation directe avec des groupements $SeCF_3$ ou SeR_F ont été mis au point, et seront décrits dans la suite de ce chapitre.

I.B. Trifluorométhylsélénoylation et fluoroalkylsélénoylation directe

Cette partie sera consacrée aux différents travaux menés jusqu'à fin septembre 2021 concernant la trifluorométhylsélénoylation directe, c'est-à-dire la fonctionnalisation d'une molécule avec le motif $SeCF_3$ en une étape de synthèse. Ce chapitre présentera les différents réactifs concernant la voie directe et sera divisé en quatre parties distinctes, la trifluorométhylsélénoylation nucléophile, électrophile et radicalaire, puis la fluoroalkylsélénoylation.

I.B.1. Trifluorométhylsélénoylation nucléophile

I.B.1.a. Utilisation de Me_4NSeCF_3

La synthèse du tétraméthylammonium de trifluorométhylsélénoate est publiée pour la première fois par Y. L. Yagupolski et W. Tyrra en 2003. Elle est effectuée à partir du réactif de RP, de sélénium élémentaire sous sa forme rouge et de Me_4NF . Bien que la valeur ne soit pas explicitée dans l'article, les auteurs affirment que Me_4NSeCF_3 est obtenu avec un bon rendement (Schéma 17.).^[44]

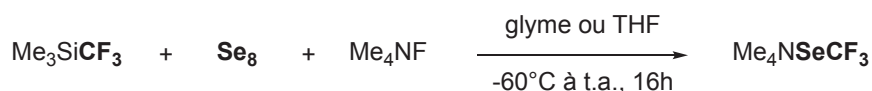


Schéma 17. Première synthèse du sel Me_4NSeCF_3 .

La première utilisation de ce sel pour la trifluorométhylsélénoylation directe est décrite douze ans plus tard, en 2015 par F. Schoenebeck & coll. En présence d'un catalyseur dimérique de palladium, Me_4NSeCF_3 permet la fonctionnalisation de divers iodures d'aryle. Cette méthode appliquée à 23 substrats, en plus de donner de bons rendements, s'avère être très tolérante envers différents groupes fonctionnels (Schéma 18.).^[45]

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

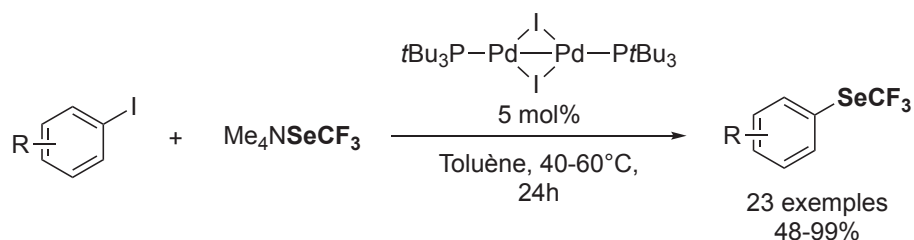


Schéma 18. Utilisation d'un catalyseur de palladium pour la fonctionnalisation d'aryles iodés.

La même année, le groupe de M. Rueping utilise ce sel pour la fonctionnalisation d'alcynes terminaux ainsi que de dérivés d'acides boroniques. Bien qu'une bonne tolérance fonctionnelle soit présente, une quantité stœchiométrique de cuivre est néanmoins nécessaire (Schéma 19.a,b). La formation *in situ* de $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ suivi de la fonctionnalisation fut décrite sur 3 mmol. Dans le cas de l'alcyne, le rendement obtenu est plus faible qu'à petite échelle (0,1 mmol), mais reste quasi identique pour la fonctionnalisation de l'acide boronique. Cette stratégie via la formation *in situ* du sel fut aussi appliquée à une chaîne fluorée plus longue (voir Tableau 3.).^[46]

Un an plus tard le groupe de C-P. Zhang met au point une méthode pour fonctionnaliser des alcynes, cette fois sans utiliser ni métal, ni additif. Bien que ce dernier point soit un avantage, certains inconvénients peuvent être explicités comme la synthèse au préalable des substrats ainsi que la faible économie d'atome (Schéma 19.c).^[47]

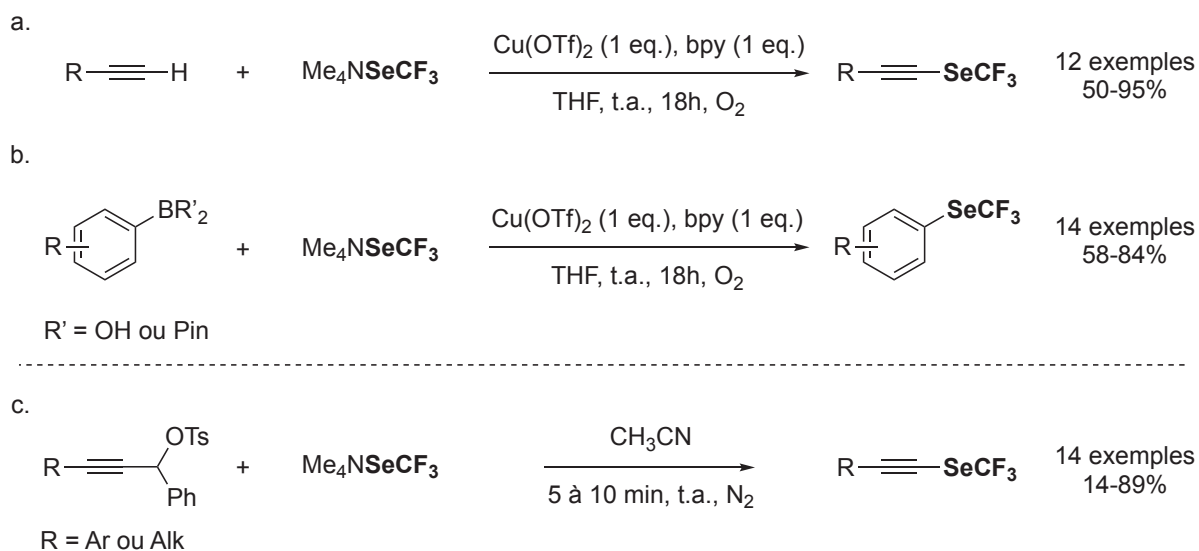


Schéma 19. Fonctionnalisation d'alcynes et de dérivés boroniques via l'utilisation de $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$.

Deux articles du même groupe, en 2016, montrent l'utilisation de l'intermédiaire CuSeCF_3 formé à partir de $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ et de CuSCN . Ainsi, le groupe de L. Goosen a premièrement fonctionnalisé des α -diazoo esters. Cette méthode tolérante (phénol, iodure d'aryle, alcène conjugué etc.) fut exemplifiée sur six substrats donnant des rendements entre 64% et 95% (Schéma 20.a).^[48] Une réaction de type Sandmeyer a été ensuite mise au point en utilisant des sels de diazoniums comme substrat. Encore une fois, bien que montrant une bonne tolérance fonctionnelle, cette méthode n'est exemplifiée que sur six substrats, donnant des rendements similaires (Schéma 20.b).^[49]

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

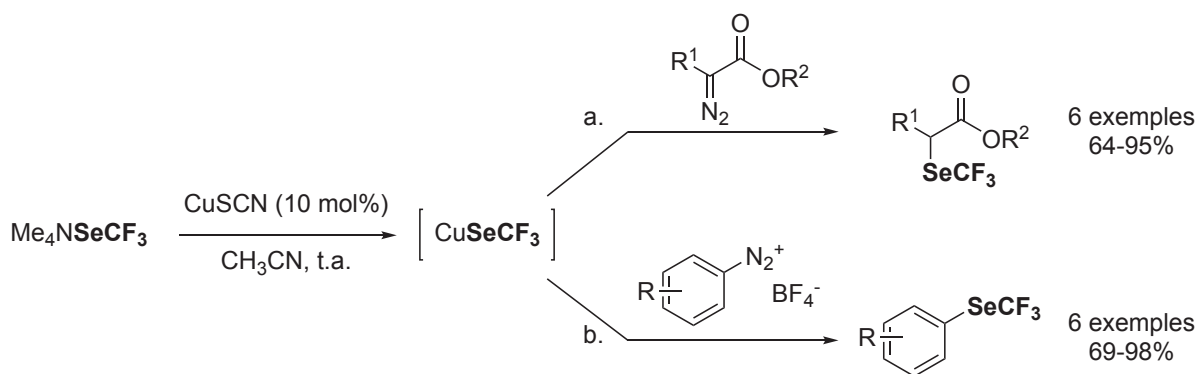


Schéma 20. Utilisation de CuSCN pour la formation *in situ* de CuSeCF₃.

En 2017, deux méthodologies présentent la fonctionnalisation d'halogénures d'aryles catalysées au nickel. Le groupe de F. Schoenebeck, après l'utilisation d'un catalyseur au palladium, met au point un complexe dimérique de nickel(I) leur permettant de fonctionnaliser des iodures d'aryles avec un excellent rendement (Schéma 21.a).^[50] C-P Zhang & coll. utilisent eux un complexe de Ni avec un ligand de type bipyridine (bpy) ou une phosphine. Cette méthode, exemplifiée sur pas moins de 57 exemples à partir d'iodures, de bromures ou de chlorures d'aryles permet d'obtenir globalement de bons rendements (Schéma 21.b).^[51]

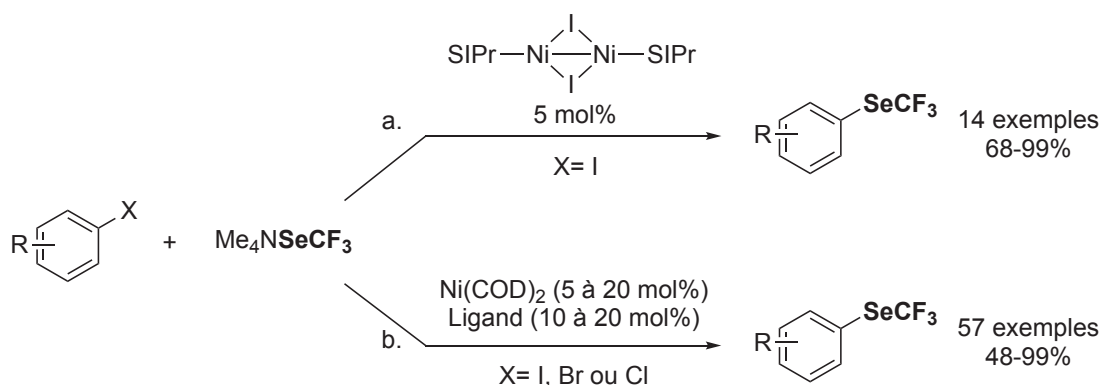


Schéma 21. Utilisation de catalyseurs au nickel(I) pour la trifluorométhylsélénoylation d'halogénure d'aryle.

Divers articles font part de la trifluorométhylsélénoylation directe à partir de Me₄NSeCF₃ sans utiliser de métaux. En plus de la fonctionnalisation des alcynes décrite précédemment (Schéma 19.), le groupe de C-P Zhang utilise Me₄NSeCF₃ pour la trifluorométhylsélénoylation d'halogénures d'alkyles, d'aryles, de diaryliodoniums, de diazoniums, d' α -diazo carbonyles et d'alcène terminaux. Toutes ces réactions sont effectuées dans CH₃CN ou CH₂Cl₂ de -20°C à t.a., sous azote. Seules les fonctionnalisations d' α -diazo carbonyles et d'alcènes terminaux sont effectuées en présence d'un additif (TfOH) (Schéma 22.a-f).^[52] Le même groupe utilise plus tard un oxydant, le N-chlorosuccinimide (NCS) avec des 1,3-dicarbonyles. Cette méthode permet de former *in situ* le dérivé chloré en position 2. Ce dernier réagit ensuite avec le sel Me₄NSeCF₃ pour donner le produit désiré (Schéma 22.g).^[53] Une autre méthode permettant la déoxytrifluorométhylsélénoylation d'alcool fut décrite la même année. L'utilisation d'une quantité stœchiométrique de CaCl₂ en présence d'un excès du sel d'ammonium offre des rendements convenables pour la fonctionnalisation d'alcools primaires et secondaires (Schéma 22.h).^[54]

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoation

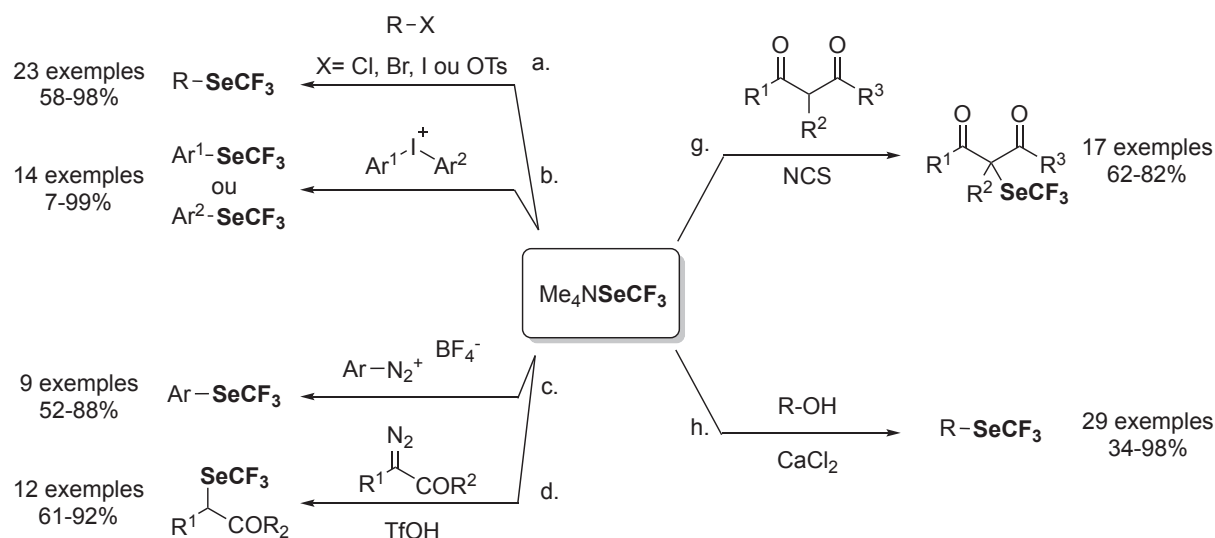


Schéma 22. Trifluorométhylsélénoation via $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ sans utilisation de métal.

Via la préparation en plusieurs étapes d'analogues tosylés ou bromés de différents acides aminés et leurs dérivés (L-sérine et dérivés, L-homosérine, L-thréonine, dérivé de glycine), le groupe de C-P Zhang put fonctionnaliser ces dernières en utilisant $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$.

L'activité des analogues protégés (portant le groupement $\text{NH}(\text{Boc})$) et déprotégés (portant le groupement NH_3^+Cl^-) pour l'inhibition de la croissance de trois types de cellules cancéreuses (cancer du sein, du colon et des ovaires) fut évaluée. Les auteurs ont pu déterminer, en mesurant la CL_{50} (concentration létale à 50%) de l'ensemble des 10 analogues sur les cellules cancéreuses étudiées, celles possédant l'activité la plus élevée ($\text{CL}_{50} < 10 \mu\text{M}$). Ces dernières sont explicitées ci-dessous (Schéma 23.).^[55]

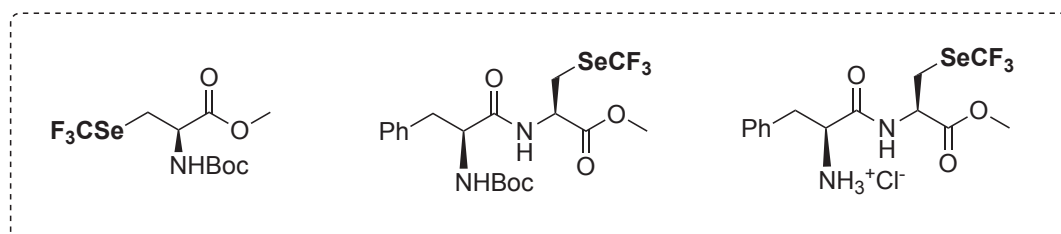


Schéma 23. Dérivés d'acides aminés- SeCF_3 efficaces pour l'inhibition de cellules cancéreuses.

Finalement, la dernière méthode de trifluorométhylsélénoation nucléophile utilisant le réactif $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ est mise au point en 2021 par Y. Liu *et al.* Cette réaction met en jeu un alcène terminal, une quantité catalytique d'oxyde de cuivre(I), une base, le sel d'ammonium ainsi qu'un précurseur radicalaire X-R_F (X = halogène, R_F = chaîne perfluorée ou CF_3) pour effectuer une 1,2-carbotrifluorométhylsélénoation d'alcène. Un exemple montre l'utilisation du réactif de Togni comme précurseur radicalaire, cependant, le rendement est moindre dans ce cas (Schéma 24.).^[56]

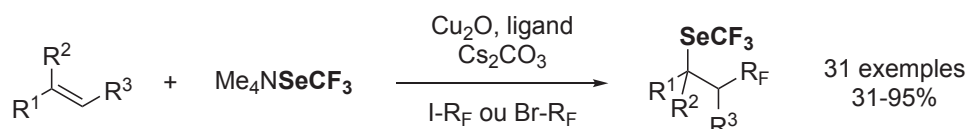


Schéma 24. Double fonctionnalisation d'alcène via l'utilisation de $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ et un halogénure d'alkyle.

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

I.B.1.b. Utilisation du réactif de Weng ($[(bpy)_2Cu_2(SeCF_3)_2]$)

Les travaux de l'équipe de Z. Weng déjà explicités dans le cadre de la trifluorométhylsélénoylation nucléophile indirecte décrivent l'utilisation de sélénium élémentaire, du réactif de RP et de KF en présence d'une quantité catalytique d'un sel de cuivre et de phénantroline (voir Schéma 4.) pour la fonctionnalisation d'iodures d'aryles.^[11] Cependant, ce n'est que dans un autre article de la même année que des complexes mono- et bimétalliques de cuivre sont isolés et caractérisés (Schéma 25.).^[57]

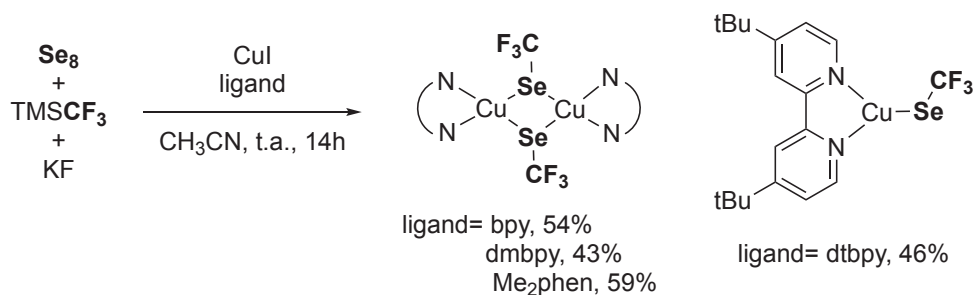


Schéma 25. Synthèse de complexes métalliques de cuivre trifluorométhylséléniés.

Pour la trifluorométhylsélénoylation directe, seul le complexe $[(bpy)_2Cu_2(SeCF_3)_2]$ a été utilisé. La quasi-totalité des articles mettant en jeu ce complexe est publiée par le groupe de Z. Weng depuis 2014 jusqu'à 2019. L'ensemble de ces travaux sont récapitulés dans le Schéma 26. Ce complexe permet donc la trifluorométhylsélénoylation d'halogénures d'aryles et d'alkyles dans l'acétonitrile à haute température (100°C), offrant de très bons rendements dans la majeure partie des cas (Schéma 26.a).^[57] La même année, la trifluorométhylsélénoylation de propargyles chlorés et d'allyles bromés est décrite sur un large nombre de substrats (Schéma 26.b).^[58] Deux articles montrent la possible trifluorométhylsélénoylation de dérivés bromés de carbonyles α,β -insaturés en position 1 ou 2 (Schéma 26.c).^[59] En présence de periodinane de Dess Martin, la fonctionnalisation d'alcynes vrais avec le complexe bimétallique de cuivre a pu être effectuée (Schéma 26.d).^[60] La trifluorométhylsélénoylation de vinyles iodées est effectuée à haute température et offre de bons rendements dans sa globalité (Schéma 26.e).^[61] Deux méthodes relativement similaires de fonctionnalisation d'hétérocycles furent publiées entre 2016 et 2017, cependant, malgré la grande variété de substrats, les rendements restent modestes (Schéma 26.f).^[62] L'utilisation d'une quantité catalytique de fer a permis la fonctionnalisation de chlorures d'acides (Schéma 26.g).^[63] En présence d'une base, les auteurs ont aussi montré la possibilité d'effectuer la trifluorométhylsélénoylation de cétones bromés (Schéma 26.h).^[63] En s'appuyant sur les travaux de Goossen et de Zhang, la synthèse d'ester trifluorométhylsélénié est décrite en 2018 à partir de dérivés de diazophenylacétates (Schéma 26.i).^[64] Finalement, en 2019, un article présente la synthèse de benzofuranes trifluorométhylséléniés catalysée au palladium à partir de dibromovinyles phénols (Schéma 26.j).^[65]

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

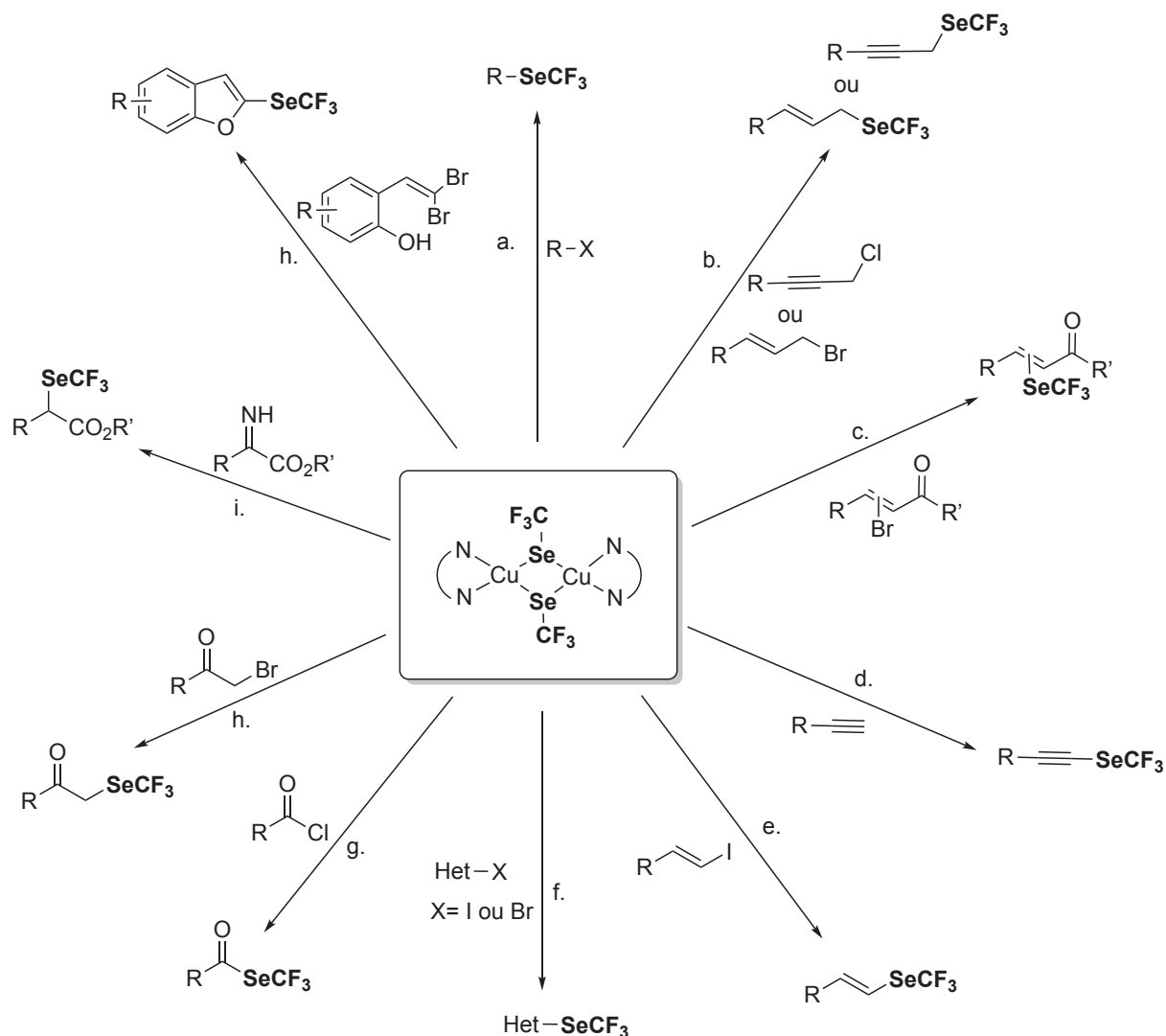


Schéma 26. Utilisation de $[(bpy)_2Cu_2(SeCF_3)_2]$.

Le seul autre groupe ayant utilisé ce complexe est celui de Y-M Liang en 2018 pour la 1,2-carbotrifluorométhylsélénoylation d'alcènes en présence d'un précurseur radicalaire, à l'image de ce qui a été décrit avec Me_4NSeCF_3 (voir Schéma 24.).^[66]

I.B.1.c. Utilisation de sels de mercure et d'argent ($Hg(SeCF_3)_2$ et $AgSeCF_3$)

Préparé suivant la méthode décrite en série soufrée,^[67] le sel de mercure $Hg(SeCF_3)_2$ fut synthétisé en 1962, mais aucun rendement quant à sa préparation n'est explicité (Schéma 27.a).^[68] Parmi le peu d'informations disponible à son sujet, il serait, selon les auteurs, plus stable que son analogue soufré. Un article, en 1994, reporte néanmoins son utilisation pour la fonctionnalisation de iodoadamantanes, encore une fois, sans expliciter le rendement (Schéma 27.b)

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénolation

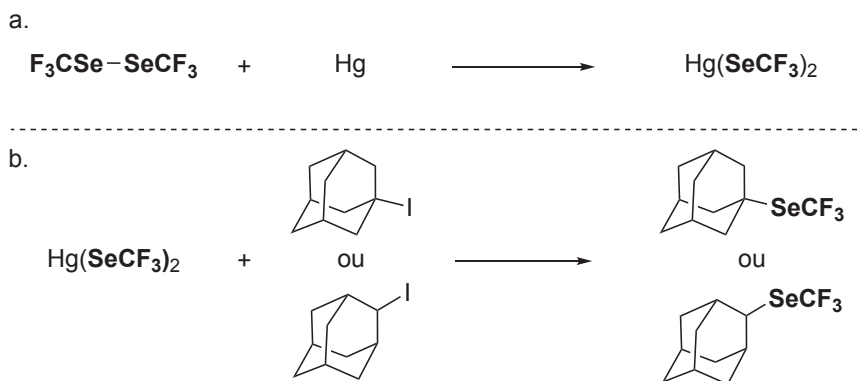


Schéma 27. Synthèse et utilisation de $\text{Hg}(\text{SeCF}_3)_2$.

Les auteurs précisent avoir essayé avec un dérivé cuivré à la place du mercure, cependant, les rendements obtenus seraient plus faibles, et les produits seraient impossibles à purifier.

Bien plus tard, en 2019, le groupe de S.P. Cook décrira l'utilisation unique d'un sel d'argent AgSeCF_3 pour la trifluorométhylsélénolation directe. La synthèse de ce sel est inspirée de la méthode publiée par le groupe de W. Tyrra en 2003 consistant en l'échange de cation entre le réactif $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ et un autre sel.^[44] Le groupe de Cook utilise dans son cas 1 équivalent d' AgNO_3 , laissé à agiter une nuit dans de l'acétonitrile en présence de $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$. Après décantation, récupération de la phase organique et séchage, le sel AgSeCF_3 peut être obtenu avec un rendement de 87% (Schéma 28.).

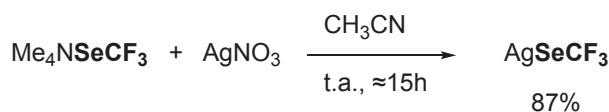


Schéma 28. Synthèse du sel AgSeCF_3 à partir de $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$.

L'utilisation de ce sel a permis la première C-H trifluorométhylsélénolation sur substrat non activé. Une amine tertiaire fluorée en présence d'un catalyseur de cuivre(I) permet de former le radical $\text{R}_2\text{N}^\bullet$ et le complexe $\text{LCu}^{\text{II}}\text{F}$ (L= ligand). Ce dernier, via une transmétallation en présence d' AgSeCF_3 donne l'intermédiaire $\text{LCu}^{\text{II}}\text{SeCF}_3$; le substrat, suivant un transfert d'atome d'hydrogène 1,5 (1,5 HAT) permet d'obtenir le radical $\text{R}_2\text{HC}^\bullet$. L'addition oxydante sur le complexe (formant ainsi un complexe de Cu^{III}), suivi de l'élimination réductrice permet de clore le cycle catalytique et d'obtenir le composé désiré. Cette méthode, exemplifiée sur 6 substrats, offre des rendements compris entre 58% à 71% (Schéma 29.).^[69]

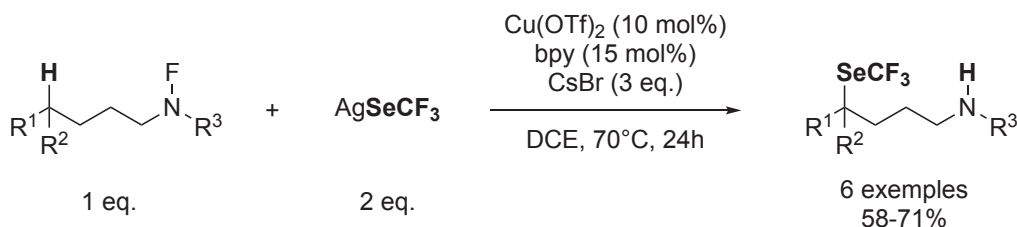


Schéma 29. C-H trifluorométhylsélénolation via une 1,5 HAT de fluoroamine.

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

I.B.1.d. Utilisation du réactif de Hopkinson (BT-SeCF₃)

Un article décrit l'utilisation d'un sel de benzothiazolium trifluorométhylsélénés (BT-SeCF₃) en 2019 par le groupe de M. N. Hopkinson. Ce dernier, préparé à hauteur de 3 grammes (53% de rendement), est synthétisé via une réaction entre un séléniure de benzothiazole et CF₃I, suivi de l'addition de MeOTf. En présence d'une amine tertiaire, il est utilisé pour la déoxytrifluorométhylsélénoylation. Bien que seulement 7 exemples soient décrits, les rendements obtenus sont plutôt corrects, allant de 44% et 93% à partir d'alcool benzyliques, propargyliques et aliphatiques (Schéma 30.).^[70]

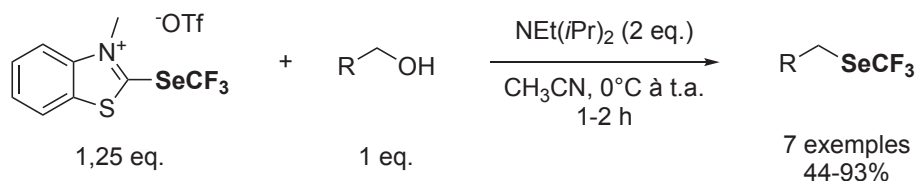


Schéma 30. Déoxytrifluorométhylsélénoylation à l'aide du réactif d'Hopkinson.

Il est à noter que l'analogue BT-SeCF₂H sera décrit deux ans plus tard et utilisé pour la déoxydifluorométhylsélénoylation d'alcools et d'acides carboxyliques (voir Tableau 2.).

I.B.1.e. Réactivité umpolung de TsSeCF₃

Le trifluorométhyltoluènesélénosulfonate (TsSeCF₃) dont la synthèse sera explicitée plus tard (voir Schéma 36.) est un réactif électrophile mais aussi radicalaire utilisé pour la trifluorométhylsélénoylation directe. Un seul article, décrit avant ma thèse son utilisation en tant que donneur d'anion CF₃Se⁻. En effet, mon prédécesseur au laboratoire, C. Ghiazza a utilisé le réactif TsSeCF₃ en présence de TDAE pour obtenir CF₃Se⁻. Le sel intermédiaire [TDAE](SeCF₃)(Ts), bien que très hygroscopique, a pu être isolé et caractérisé par RMN. L'ajout d'halogénures d'alkyles sur ce dernier permet de réaliser des trifluorométhylsélénoylations nucléophiles avec des résultats corrects en seulement 5 minutes (rendements de 16-95%). Cette méthode, exemplifiée sur 12 substrats, se voit tolérante avec divers groupes fonctionnels tels que les esters, alcènes, alcynes ainsi qu'un groupement NO₂ (Schéma 31.). De plus, cette stratégie put aussi être étendue à pour la perfluoroalkylsélénoylation via l'utilisation de TsSeR_F (voir Tableau 3.).^[71]

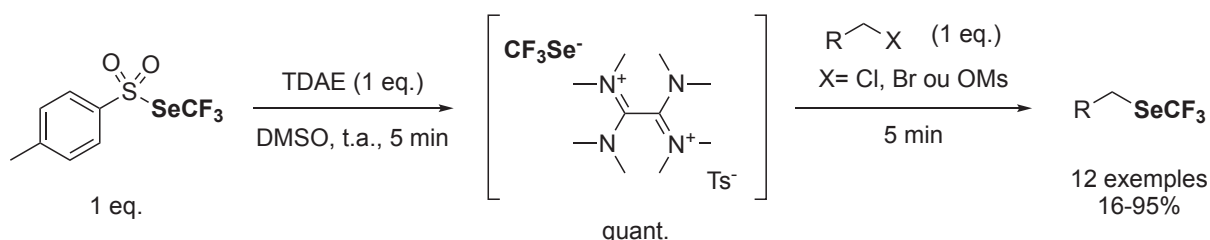


Schéma 31. Réactivité umpolung de TsSeCF₃ en présence de TDAE.

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

I.B.2. Trifluorométhylsélénoylation électrophile

I.B.2.a. Utilisation de ClSeCF₃

D'abord synthétisé par le groupe de R.N. Haszeldine en 1958, ClSeCF₃ est le réactif de loin le plus utilisé pour la trifluorométhylsélénoylation directe électrophile. Diverses méthodes, maintenant obsolètes, permettent d'obtenir ClSeCF₃ par chloration (avec Cl₂) de CF₃SeSeCF₃, CF₃SeCF₃ ou Hg(SeCF₃)₂.^[72] Cependant, ces dernières donnent ClSeCF₃ avec de faibles rendements et une pureté discutable. Depuis sa première synthèse jusqu'aux années 2000, seulement quelques utilisations de ClSeCF₃ sont reportées dans la littérature. Ces articles, provenant notamment de l'ex-union soviétique, montrent la réactivité de ClSeCF₃ avec des aromatiques riches en électrons via des réactions de type S_EAr (Schéma 32.a,b).^[73] Un dérivé de pyragallool portant une pyrimidinediamine fut fonctionnalisé de même en présence d'acide trifluorométhanesulfonique (Schéma 32.c).^[74] L'utilisation d'arylmagnésiens permet d'obtenir des dérivés ArSeCF₃ (Schéma 32.d).^[75] La déprotonation d'orthoacétate d'éthyle et de malonate d'éthyle avec du sodium permet d'obtenir les produits trifluorométhylséléniés correspondants (Schéma 32.e,f).^[76]

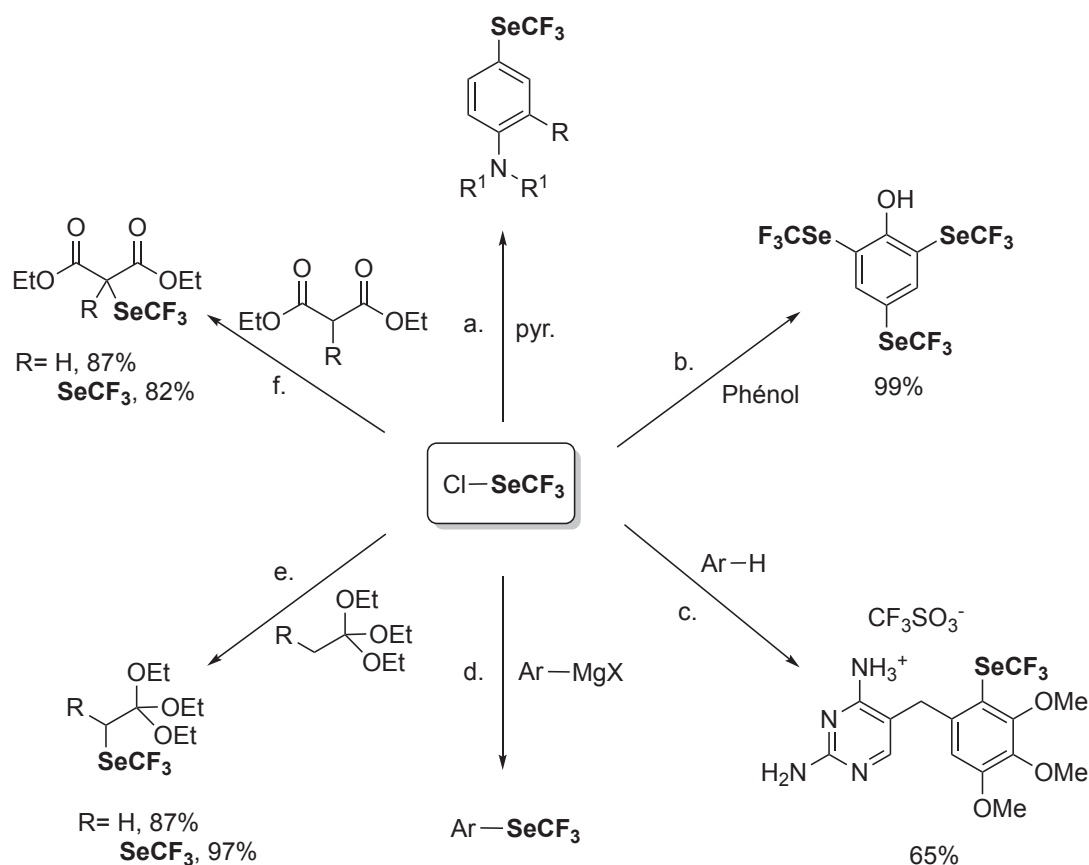


Schéma 32. Utilisation de ClSeCF₃ avant les années 2000.

En 2001, C. Wakselman et E. Magnier publient une nouvelle méthode de synthèse à partir de BnSeR_F mis en réaction avec du dichlore. Cette réaction quasi quantitative permet d'obtenir ClSeR_F, avec comme sous-produit du BnCl. Le mélange obtenu peut réagir avec du diéthylmalonate de sodium pour donner le produit désiré, mais le rendement n'est pas précisé (Schéma 33.).^[26]

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

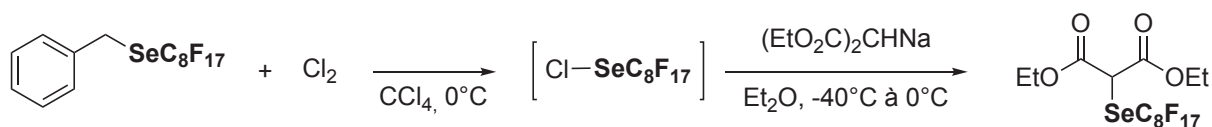


Schéma 33. Synthèse et utilisation de $\text{ClSeC}_8\text{F}_{17}$ par E. Magnier et al.

Les auteurs, dans la partie expérimentale de l'article, décrivent la possibilité de former ClSeR_F en utilisant le chlorure de sulfuryl (SO_2Cl_2) comme agent chlorant, et précisent aussi les conditions de purification de ClSeR_F . La synthèse du dérivé trifluorométhylé est publiée un an après par le même groupe.^[27]

Malgré la mise au point d'une méthode plus simple et efficace de ce dernier, l'utilisation de ClSeCF_3 fut mise de côté pendant presque 15 ans. L'absence d'informations concernant sa toxicité, son point d'ébullition faible ($\leq 35^\circ\text{C}$) ainsi que le fait qu'il soit fastidieux à purifier sont certainement les facteurs ayant freiné son utilisation.

En 2016, T. Billard *et al.* reprennent l'utilisation du système $\text{SO}_2\text{Cl}_2/\text{BnSeCF}_3$, et, après quelques optimisations, obtiennent ClSeCF_3 de manière quantitative en seulement quelques minutes (Schéma 34.).^[8]

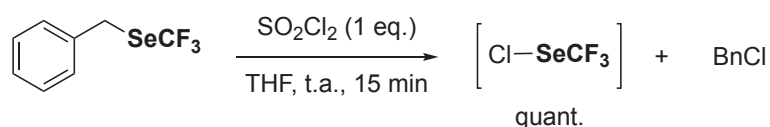


Schéma 34. Synthèse de ClSeCF_3 par le groupe de T. Billard.

Bien que ClSeCF_3 puisse être utilisé sans purification préalable, l'un des désavantages à noter est la présence de BnCl , inéluctablement formé en quantité équimolaire. En effet, bien qu'étant moins électrophile que ClSeCF_3 , sa présence peut poser problème dans des réactions avec certains nucléophiles. Cette voie de synthèse put aussi être appliquée à diverses fonctions R_F dont la réactivité a été décrite à travers les articles qui seront présentés ci-dessous (l'ensemble de ces méthodes sont récapitulées dans les Tableau 2. et Tableau 3.).

Pour évaluer le caractère électrophile de ClSeCF_3 , le groupe de T. Billard a premièrement étudié sa réactivité vis à vis d'aromatiques plus ou moins enrichis en électrons. La réaction est quantitative à t.a. lorsque ce dernier est mis en réaction avec le 1,3-diméthoxybenzène et offre de bons rendements avec phénols et hétérocycles azoté. Cependant, un ajout de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et une élévation de température (80°C) est nécessaire pour observer une réactivité avec le mésitylène ou le 4-méthoxybenzène, seulement des traces sont observées lors de la fonctionnalisation du toluène (Schéma 35.a).^[8] La réactivité envers des nucléophiles organométalliques ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Mg}$ ou Li) fut également testée et offre de très bons rendements dans sa globalité. Dû à la présence d'un équivalent de BnCl formé *in situ*, les magnésiens et lithiens ont dû être utilisés en excès (Schéma 35.b,c).^[43, 77] A noter, qu'un exemple de fonctionnalisation d'alcyne ferrocenyl (via un lithien formé *in situ*) est décrit en 2020.^[78] L'attaque d'alcènes sur ClSeCF_3 fut aussi décrite, permettant d'effectuer la chlorotrifluorométhylsélénoylation de ces derniers. Les composés obtenus sont majoritairement *trans*, dû au passage par un pont sélénonium, ouvert par le chlorure formé. De ce fait, le chlore attaque majoritairement la position la moins encombrée de la molécule (Schéma 35.d).^[79] La fonctionnalisation en alpha de carbonyles sans additif permet d'obtenir de bons rendements avec diverses cétones ou dérivés (15 exemples, 36-93%). Les auteurs présument que la présence de traces de HCl (provenant de l'hydrolyse de SO_2Cl_2) pourrait

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénolation

catalyser la réaction (Schéma 35.e).^[80] La mise en place d'un système en flux continu fut décrite pour une telle fonctionnalisation, cependant, aucune amélioration significative n'est observée.^[81]

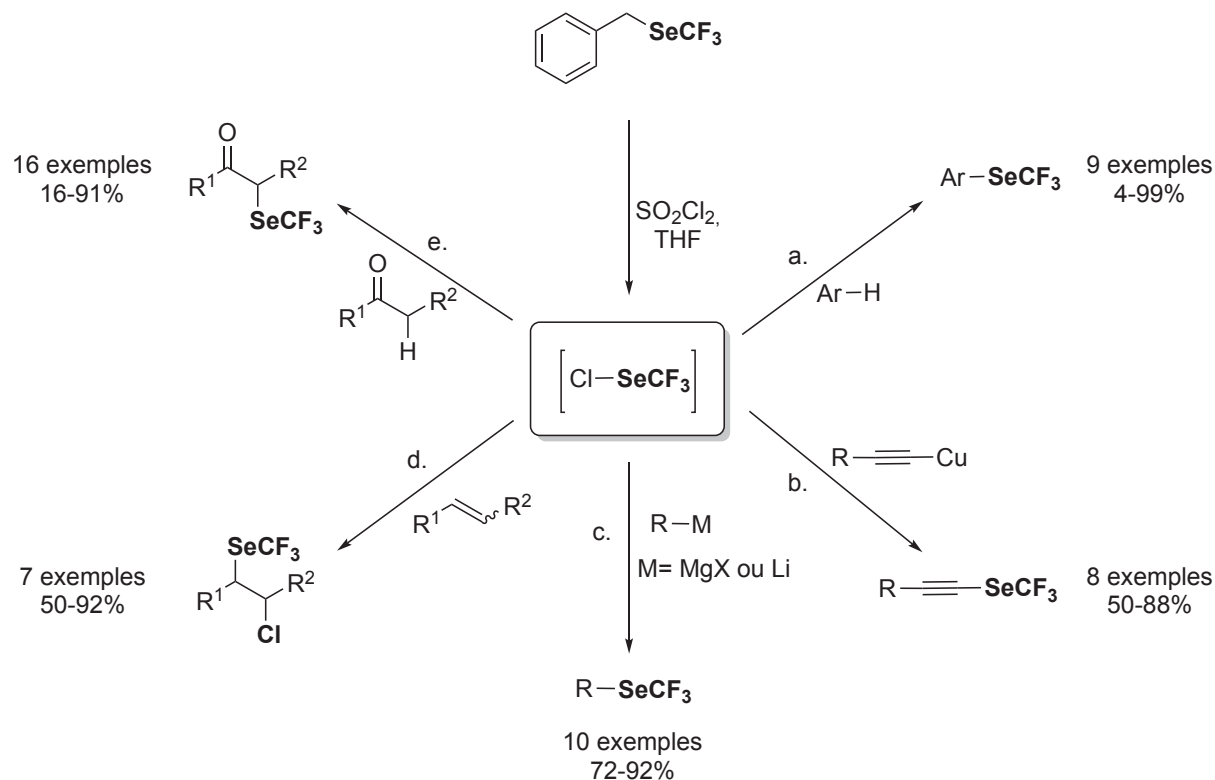


Schéma 35. Utilisation de ClSeCF_3 formé *in situ* via $\text{BnSeCF}_3/\text{SO}_2\text{Cl}_2$.

Une réaction de couplage au cuivre d'acide boronique a aussi été publiée. Mettant en jeu une quantité stœchiométrique de sel de cuivre(II), avec de la bpy comme ligand en milieu basique, elle permet la trifluorométhylsélénolation d'acides boroniques. Bien que seulement 6 substrats soient décrits, et que les rendements restent modestes (14% à 67%), cette méthode tolère la fonction bromo, ester, ainsi qu'une quinoléine et un benzothiophène.^[82]

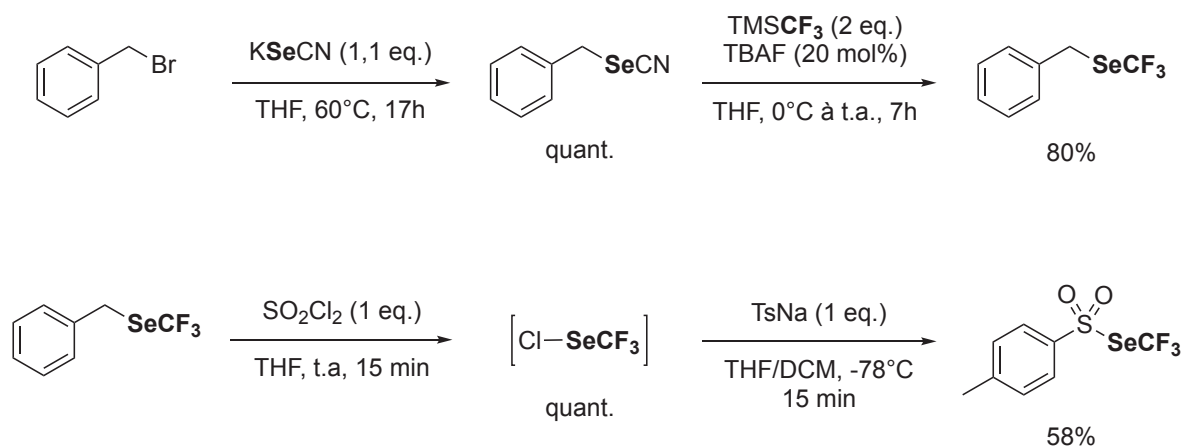
En 2018, une utilisation plus élaborée de ClSeCF_3 est reportée, consistant en la formation d'hétérocycles trifluorométhylsélénolés via une réaction de cyclisation. Cette méthode, mettant en jeu des dérivés de phényléthynylbenzène permet la synthèse de benzofuranes, benzothiophènes, lactones et d'une isoquinoline trifluorométhylsélénolée avec des rendements compris entre 50% et 99%.^[83]

I.B.2.b. Utilisation de TsSeCF_3

La synthèse du trifluorométhyltoluènesélénosulfonate a été décrite par mon prédécesseur au laboratoire, C. Ghiazza, dans le cadre de sa thèse sous la supervision de T. Billard. La synthèse de ce réactif s'effectue en 4 étapes séquentielles et offre un rendement global de 47%. La première étape consiste en la formation quantitative de BnSeCN à partir de BnBr et de KSeCN , une simple extraction est suffisante pour passer à la deuxième étape. BnSeCN est mis en réaction avec du réactif de RP et une quantité catalytique de TBAF (selon la méthode décrite dans le Schéma 2.b), permettant l'obtention de BnSeCF_3 avec un rendement de 80% après colonne chromatographique. A noter que ces deux étapes peuvent être montées en échelle à hauteur de 20g. L'avant dernière étape est la formation *in situ* et quantitative de ClSeCF_3

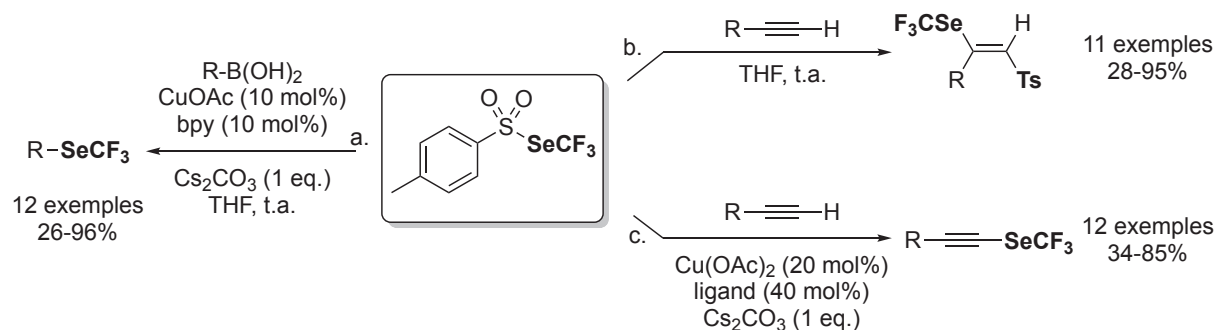
CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénolation

d'après la méthode explicitée dans le chapitre traitant de l'utilisation de ce dernier (voir Schéma 34.). L'ultime étape est l'ajout du nucléophile TsNa à -78°C , permettant ainsi d'obtenir le composé TsSeCF₃ désiré avec un rendement de 58% (Schéma 35.).^[84]



Il est important de noter que différents dérivés de type TsSeR_F comportant des chaînes perfluorées plus longues ont aussi été synthétisés, et utilisés à travers les diverses méthodologies qui seront décrites ci-dessous. Une explicitation de ces exemples sera donnée en fin de chapitre (voir Tableau 3.).

La première stratégie de synthèse mettant en jeu TsSeCF₃ est une réaction de couplage avec des acides boroniques en présence de cuivre. La différence avec la méthode utilisant ClSeCF₃ est ici l'utilisation d'une quantité catalytique et non plus stœchiométrique de cuivre. En présence de bpy comme ligand et d'une base, la fonctionnalisation de 12 acides boroniques est effectuée et des rendements corrects sont obtenus (Schéma 35.a).^[84] En 2017 et 2018, le groupe de T. Billard mit au point deux méthodes de fonctionnalisation d'alcynes vrais. En l'absence de cuivre, l'attaque de l'alcyne sur la partie SeCF₃ forme un pont sélénonium, puis l'attaque du Ts⁻ du côté le moins encombré (position 1) permet d'obtenir un alcène difonctionné (Schéma 35.b).^[85] En présence d'une quantité catalytique de cuivre et d'une base, la formation du cuprate en position 1 de l'alcyne permet la trifluorométhylsélénolation de ce dernier (Schéma 35.c).^[86] Il est à noter que si un excès de TsSeCF₃ est utilisé et que la réaction est effectuée sur un substrat possédant un groupe directeur, il est cette fois possible d'obtenir un alcène difonctionné avec cette fois-ci SeCF₃ en position 1 et Ts en position 2.



En 2019 et 2021, X. Zhao et al. fonctionnalisent des dérivés d'indoles et benzofuranes via l'utilisation du toluènesulfonate en présence d'une quantité sous stœchiométrique d'additif.

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

FeCl_3 est utilisé pour la trifluorométhylsélénoylation des indoles et TfOH est utilisé pour la fonctionnalisation des benzofuranes (Schéma 35.a,b). La possible formation de benzofuranes trifluorométhylséléniés a aussi été montrée via une réaction de cyclisation en présence de FeCl_3 à 110°C (Schéma 35.c).^[87]

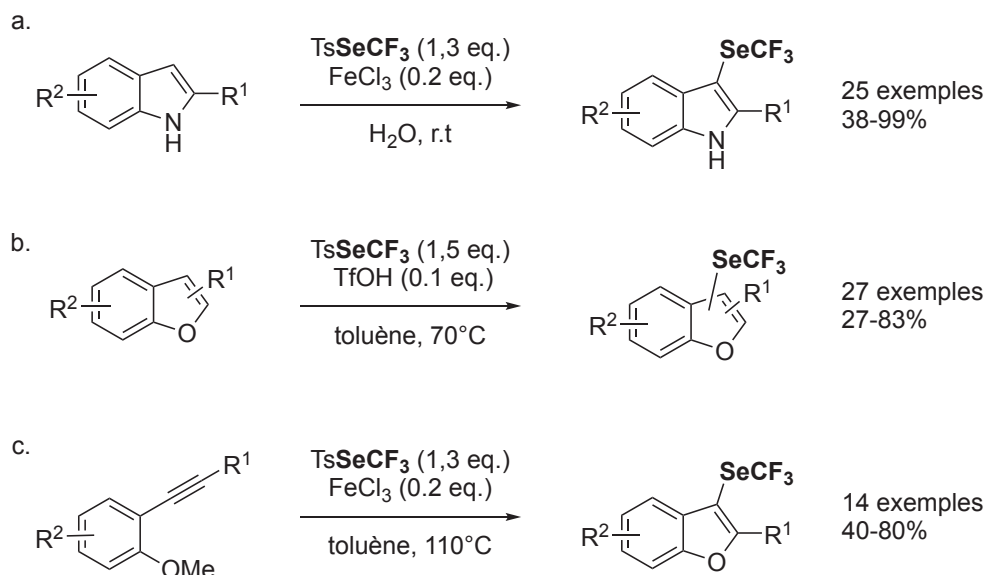


Schéma 38. Trifluorométhylation d'hétérocycles via l'utilisation de TsSeCF_3 .

I.B.2.c. Réactivité umpolung de $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$

Deux articles du groupe de C-P Zhang décrivent l'utilisation de $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ comme donneur de CF_3Se^+ . L'utilisation d'oxydants, tel que l'acide 3-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA), le N-iodosuccinimide (NIS) ou un peroxyde de benzoyle (BPO), permettent d'oxyder l'anion CF_3Se^- en $\text{CF}_3\text{Se}^\bullet$ puis en CF_3Se^+ . Premièrement en 2019, ce groupe décrit l'utilisation de *m*-CPBA et de NIS pour la fonctionnalisation d'aromatiques riches en électrons (Schéma 39.a). Cette méthode, appliquée sur pas moins de 37 exemples, offre des rendements corrects avec des hétérocycles azotés, des phénols et des anilines.^[88] Cependant, en 2021, en utilisant des BPO comme oxydants et en jouant sur le ratio $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3/\text{oxydant}$, une trifluorométhylsélénoylation couplée à une N-acylation d'indoles a pu être effectuée. La nature du BPO utilisé permet donc ici de modifier le groupement fonctionnalisant l'azote de l'indole. Ainsi, divers indoles et BPO ont pu être testés, permettant d'obtenir 26 exemples avec des rendements compris entre 10% et 94% (Schéma 39.b).^[89] En terme de mécanisme, les auteurs démontrent que la première étape est la substitution électrophile aromatique ($\text{S}_\text{E}\text{Ar}$) de CF_3Se^+ . Par la suite, l'excès d'anion CF_3Se^- se dégradera en difluorosélénophosgène, pouvant être attaqué par le carboxylate (résiduel de l'oxydant), l'intermédiaire formé serait alors assez électrophile pour être attaqué par l'azote de l'indole.

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

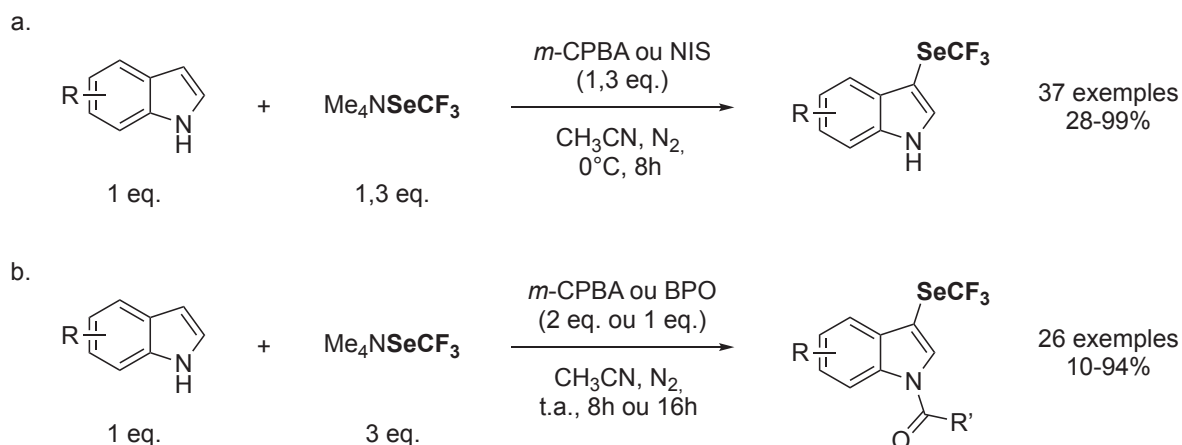


Schéma 39. Réactivité umpolung de $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ avec des aromatiques riches en électrons.

I.B.3. Trifluorométhylsélénoylation radicalaire

I.B.3.a. Utilisation de ClSeCF_3

La seule utilisation de ClSeCF_3 pour la trifluorométhylsélénoylation radicalaire présente à ce jour dans la littérature est la fonctionnalisation, sélectivement en position 5, de dérivés de 8-aminoquinoléine (AQ). Cette méthode permettant d'obtenir diverses quinoléines trifluorométhylséléniées est catalysée au palladium à 65°C dans le dioxane et offre des rendements compris entre 22% et 99% (Schéma 40.).^[90] Différents analogues ClSeR_F ont aussi été utilisés, donnant de bons rendements (voir Tableau 3.).

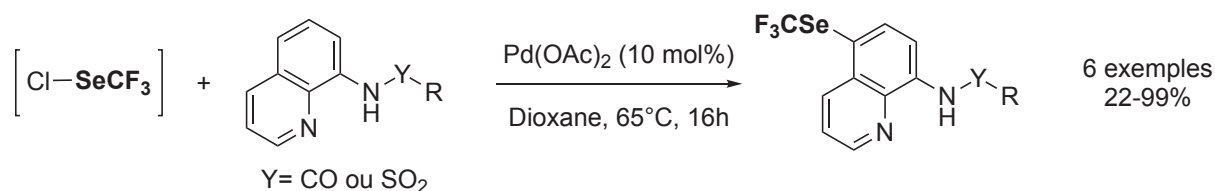


Schéma 40. Utilisation de ClSeCF_3 pour la trifluorométhylsélénoylation radicalaire.

Le mécanisme proposé par notre groupe passe par la formation du complexe $[\text{AQPd}^{\text{II}}\text{L}]$, qui via transfert d'électron, donne $[\text{AQPd}^{\text{III}}\text{LCl}]$ et le radical $\text{CF}_3\text{Se}^\bullet$. Un second transfert d'électron, intramoléculaire cette fois-ci sur le complexe de Pd^{III} , suivi de l'attaque de $\text{CF}_3\text{Se}^\bullet$ permet de former le produit désiré.

I.B.3.b. Utilisation de $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$

Le sel $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$, un des réactifs les plus importants pour la trifluorométhylsélénoylation nucléophile, fut utilisé par deux fois via une stratégie radicalaire.

En 2019, le groupe de C-P. Zhang a utilisé ce dernier en présence d'un oxydant, le NFSI (N-fluorobenzènesulfonimide), permettant d'obtenir le radical $\text{CF}_3\text{Se}^\bullet$ et son dimère correspondant. Ce radical peut ensuite réagir avec un dérivé R^\bullet , formé par décarboxylation de RCO_2H en utilisant un photocatalyseur de type mésitylacridinium ($[\text{Mes-Acr}]$) sous irradiation lumineuse (bleu ou violette). Cette méthode, exemplifiée sur 38 acides offre des rendements compris entre 31% et 88% et permet la synthèse de dérivés de principes actifs trifluorométhylséléniés tel que le Bromfenac, le Ketoprofen etc. (Schéma 41.).^[91]

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

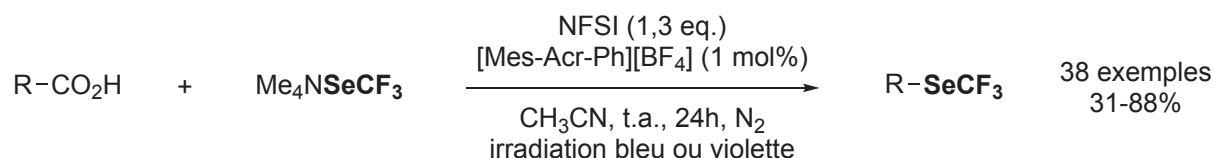


Schéma 41. Décarboxylation trifluorométhylsélénoylative via l'utilisation de Me₄NSeCF₃.

Un an plus tard, A. De Zordo-Banliat et E. Magnier publient la fonctionnalisation d'hétérocycles azotés via l'utilisation d'éosine Y comme photocatalyseur. Cette méthode, à la différence de celles décrites par le groupe de C-P Zhang (voir Schéma 39.a) permet notamment de s'affranchir de la présence d'un oxydant en quantité stœchiométrique. En effet, sous irradiation en lumière verte, le radical CF₃Se• est obtenu et peut réagir avec le cycle azoté, qui, après oxydation et perte de proton, donne le produit désiré avec de bons rendements (Schéma 42.). Cette méthode, adaptable à la photochimie en flux continu, permet de multiplier l'échelle de la réaction par un facteur 10, en conservant un rendement similaire.^[92]

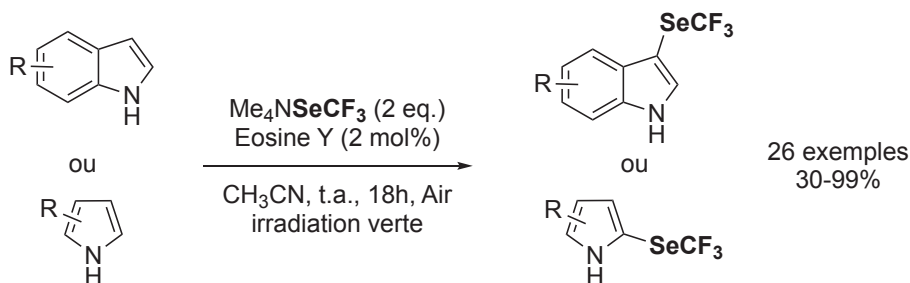


Schéma 42. Fonctionnalisation d'hétérocycles azotés par photochimie.

I.B.3.c. Utilisation de TsSeCF₃

Bien que moins d'une dizaine d'articles rapportent la trifluorométhylsélénoylation radicalaire à partir de TsSeCF₃, ce dernier reste le réactif le plus utilisé dans ce domaine.^[93] Développée et démocratisée en majeure partie par notre groupe dans le cadre de la thèse de C. Ghiazza, la chimie radicalaire de TsSeCF₃ fut aussi appliquée à des chaînes plus longues via l'utilisation de dérivés TsSeR_F (voir Tableau 3.).

Sa première utilisation dans ce domaine a été décrite en 2018, l'utilisation d'éosine Y sous lumière blanche permet la fonctionnalisation de sels de diazoniums avec des rendements corrects à bons (18 exemples, rendements entre 45% et 83%). L'avantage principal de cette méthode est sa très bonne tolérance envers divers groupements fonctionnels comme les halogènes, nitro, esters, acides carboxyliques, amides, phénols etc.. Une étude fut effectuée quant à la réactivité de TsSeCF₃, le piégeage des radicaux engagés dans la réaction ainsi que des mesures de voltamétrie cyclique ont permis de proposer un mécanisme (Schéma 43.a).^[94] L'utilisation d'un photocatalyseur de type mésitylacridinium permettra, deux ans plus tard, au même groupe d'effectuer la désilylation et déborylation trifluorométhylsélénoylative de silicates et trifluoroborates benzylés (Schéma 43.b,c). La désilylation nécessite l'ajout d'un oxydant en quantité stœchiométrique pour réoxyder le photocatalyseur et s'effectue dans le méthanol ; cependant, dans le cas de la déborylation, effectuée dans le diméthylsulfoxyde (DMSO), aucune différence n'est notable entre l'ajout d'un oxydant ou le fait de ne pas contrôler l'atmosphère réactionnelle.^[95]

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

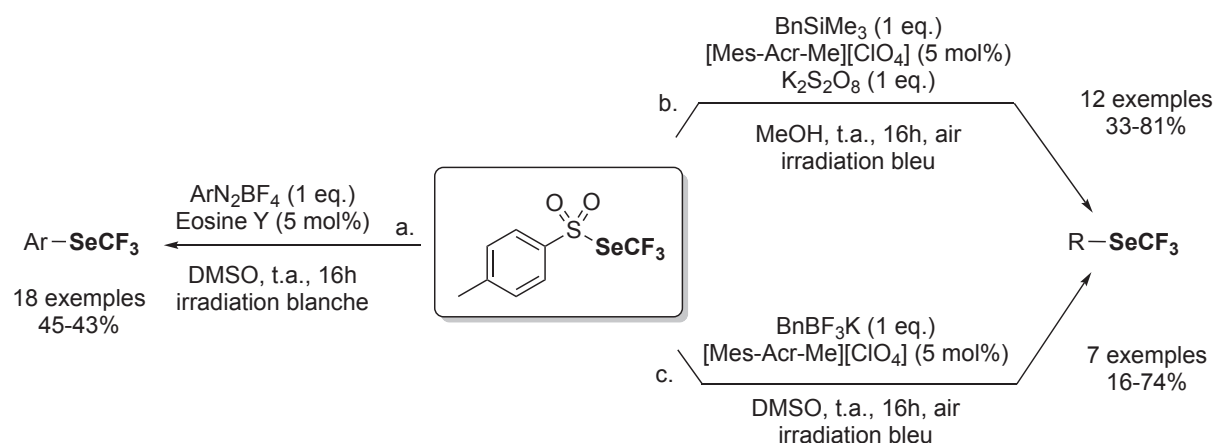


Schéma 43. Trifluorométhylsélénoylation à partir de $TsSeCF_3$ et d'un photocatalyseur.

Diverses utilisations de $TsSeCF_3$ impliquant des mécanismes radicalaires sans utilisation de photocatalyseur ont aussi été mises au point. En 2020, le groupe de C. Zhu décrit la perfluoroalkylsélénoylation du bicyclo[1.1.1]pentane (BCP). En le chauffant ou l'irradiant (lumière bleue), le BCP forme une espèce diradicalaire qui peut attaquer la partie séléniée du $TsSeCF_3$, puis le Ts^{\bullet} formé peut réagir avec le second radical du BCP pour former le produit attendu avec un rendement de 70% (Schéma 44.).^[96] Bien qu'un seul exemple ne soit décrit avec $TsSeCF_3$, les auteurs ont aussi effectué la même réaction avec le dérivé phényl et *p*-nitrophényl.

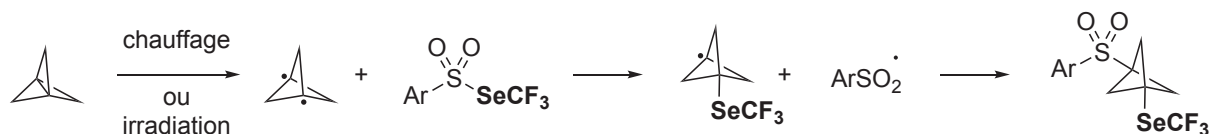


Schéma 44. Difonctionnalisation du BCP via l'utilisation de dérivés $ArSeCF_3$.

Deux articles rapportent la fonctionnalisation d'insaturations par $TsSeCF_3$ en présence ou non d'un photocatalyseur. Notre groupe, en 2018, a montré que sous une simple irradiation lumineuse (lumière blanche), la rupture homolytique de la liaison SO_2-Se était possible dans le DMSO. Une telle rupture en présence d'un alcène permet d'obtenir le composé saturé correspondant difonctionnalisé. Du fait que le radical CF_3Se^{\bullet} dimérise rapidement (en $CF_3SeSeCF_3$), les auteurs ont admis que c'était le radical Ts^{\bullet} qui attaquait l'alcène (du côté le moins encombré). Le radical alkyle obtenu peut ainsi réagir avec le dimère $CF_3SeSeCF_3$ pour libérer un radical CF_3Se^{\bullet} (qui lui-même réagira sur $TsSeCF_3$, reformant du dimère et du Ts^{\bullet}) et donner le produit correspondant, majoritairement *trans*. De ce fait, seulement une activation à la lumière est nécessaire afin d'obtenir les produits désirés (Schéma 45.a). Via un mécanisme similaire, la fonctionnalisation d'alcyne est aussi possible, donnant un alcène difonctionnalisé. De même dans ce cas-ci, la majorité des produits sont difonctionnalisés avec le motif Ts et le motif $SeCF_3$ en *trans* (Schéma 45.b).^[97]

En 2020, le groupe de Z. Xu décrit aussi une difonctionnalisation d'alcènes, terminaux cette fois-ci, via l'utilisation de $TsSeCF_3$, de CF_3SO_2Cl et d'éosine Y. D'après les auteurs, l'éosine Y irradiée permettrait, via un transfert mono-électronique avec CF_3SO_2Cl , de libérer le radical CF_3^{\bullet} . Ce dernier attaquerait l'alcène sur la position la moins encombrée, formant le radical alkyl correspondant, qui, suivant le mécanisme décrit plus haut par notre groupe permettrait d'obtenir le produit difonctionnalisé désiré correspondant (Schéma 45.c).^[98]

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoation

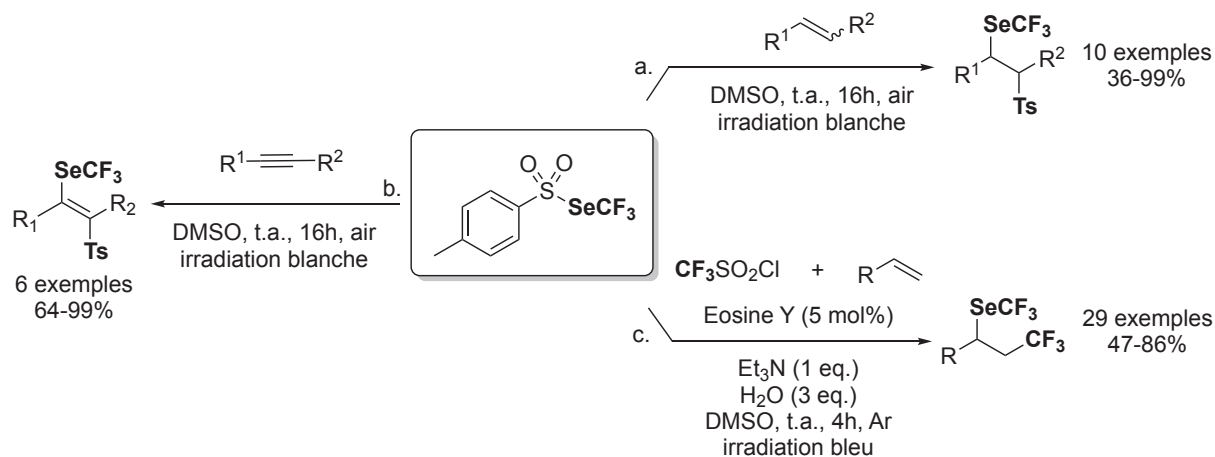


Schéma 45. Fonctionnalisation de composés insaturés par voie radicalaire avec $TsSeCF_3$.

I.B.4. Fluoroalkylsélénoation directe

I.B.4.a. Introduction de groupements $SeCF_2R$

Trois réactifs sont décrits dans la littérature pour la synthèse de dérivés $RSeCF_2R$. Le premier, le plus utilisé, qui a été synthétisé en 2005 par le groupe de F-L Qing est $PhSeCF_2TMS$. $PhSeCF_2Br$ mis en réaction avec du magnésium puis $TMSCl$ donne $PhSeCF_2TMS$ avec un bon rendement de 81%.

Une activation de ce dernier avec du TBAF ou TMAF permet la libération du motif $PhSeCF_2$, pouvant réagir en tant que nucléophile. Sa réactivité fut testée avec divers carbonyles et permet d'obtenir, après protonation, les alcools difluorométhylséléniés correspondants. (Schéma 46.a).^[32] Quelques années plus tard, le groupe de E. Leclerc reprend cette méthode avec des aldéhydes particuliers, leur permettant, par la suite, de synthétiser par voie radicalaire, des cycle à 5 membres difluorés via l'élimination du groupement $PhSe$ (Schéma 46.b).^[99]

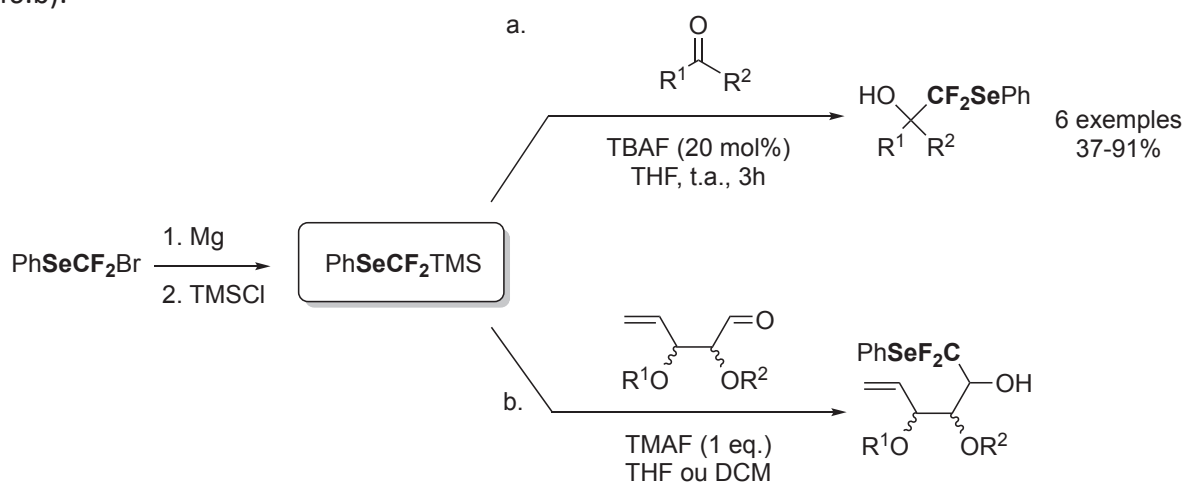


Schéma 46. Utilisation de $PhSeCF_2TMS$ pour la fonctionnalisation de carbonyles.

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénolation

En 2012, le groupe de J. Hu utilise PhSeCF_2H en présence d'une base (t-BuOK) en excès pour fonctionnaliser divers aldéhydes. Cette méthode offrant de bons rendements à partir de PhSeCF_2H , est aussi décrite en utilisant d'autres chalcogènes, le soufre et le tellure. On remarque, que d'une manière générale, les rendements décroissent lorsque l'on descend dans le tableau périodique ($\text{S} > \text{Se} > \text{Te}$).^[100]

L'utilisation du sel $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$, via la dégradation de l'anion CF_3Se^- en difluorosélénophosgène, permet la synthèse de 2,2-difluoro-1,3-benzoxasélenoles avec de bons rendements. Le phénol, attaquant le difluorosélénophosgène, forme l'intermédiaire $\text{ArO}(\text{CF}_2)_2\text{Se}^-$. Un couplage intramoléculaire entre ce dernier et le brome est ensuite possible, catalysé par du cuivre (Schéma 47.).^[101]

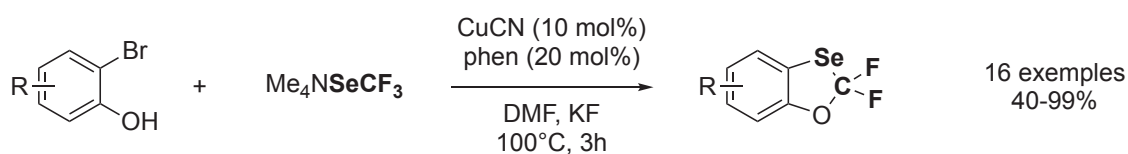


Schéma 47. Synthèse de 2,2-difluoro-1,3-benzoxasélenoles à partir de $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$.

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

I.B.4.b. Introduction des groupements SeCF₂H, SeCF₂Br, SeCF₂CO₂Me et SeCF₂SO₂Ph

Majoritairement synthétisés à partir du réactif ClSeR_F, obtenu à partir de BnSeR_F (voir Schéma 2.), les groupements SeCF₂H, SeCF₂Br, SeCF₂CO₂Me, SeCF₂SO₂Ph font l'objet d'une attention particulière, notamment dû au fait qu'une post-fonctionnalisation de ces derniers est envisageable. Il a été évoqué plus haut la possible déprotonation de RSeCF₂H pour former l'anion RSeCF₂⁻,^[100] le motif RSeCF₂Br pourrait par exemple être utilisé pour le marquage radioactif au [¹⁸F], le motif RSeCF₂CO₂Me a été utilisé pour générer le radical [•]CF₂CO₂Me^[102] et RSeSO₂Ph peut être deutéré, donnant RSeCF₂D.^[8]

L'ensemble des méthodes permettant la fonctionnalisation de tels motifs est répertoriée dans le Tableau 2 ci-dessous. Les abréviations Nu⁻, E⁺ et R[•] correspondent à la voie de synthèse utilisée, respectivement la fluoroalkylsélénoylation directe nucléophile, électrophile ou radicalaire.

R _F	Source de R _F	Voie de synthèse – Substrat et/ou méthodes	Nombre d'exemples	Réf.
SeCF ₂ H	ClSeCF ₂ H	E ⁺ - Ar riches en e ⁻	2	[8]
		E ⁺ - Organométalliques	2	[76]
		E ⁺ - Alcènes	1	[78]
		E ⁺ - Synthèse d'hétérocycles	1	[82]
		E ⁺ - Carbonyles	1	[79]
	R [•] - Aminoquinolines	2	[89]	
	BT-SeCF ₂ H PhSO ₂ SeCF ₂ H	Nu ⁻ - Déoxydifluorométhylation	37	[101]
		R [•] - R ₂ NF/1,5-HAT	12	[102]
SeCF ₂ Br	ClSeCF ₂ Br	E ⁺ - Ar riches en e ⁻	10	[8]
		E ⁺ - Alcènes	1	[78]
		E ⁺ - Carbonyles	1	[79]
		R [•] - Aminoquinolines	1	[89]
SeCF ₂ CO ₂ Me	ClSeCF ₂ CO ₂ Me	E ⁺ - Ar riches en e ⁻	2	[8]
		E ⁺ - Alcènes	1	[78]
		E ⁺ - Synthèse d'hétérocycles	1	[82]
SeCF ₂ SO ₂ Ph	ClSeCF ₂ SO ₂ Ph	E ⁺ - Ar riches en e ⁻	2	[8]
		E ⁺ - Organométalliques	2	[42, 76]
		E ⁺ - Alcènes	1	[78]
		E ⁺ - Synthèse d'hétérocycles	1	[82]

Tableau 2. Voies de synthèse des motifs SeCF₂H, SeCF₂Br, SeCF₂CO₂Me et SeCF₂SO₂Ph.

Pour récapituler, la synthèse de dérivés RSeCF₂H est de loin la plus décrite via l'utilisation de 3 réactifs différents et comprenant plus de 50 exemples. Il est intéressant de noter que les dérivés RSeCF₂Br, RSeCF₂CO₂Me et RSeCF₂SO₂Ph sont pour le moment synthétisés, seulement via l'utilisation de ClSeR_F, décrit par notre groupe.

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

I.B.4.c. Introduction de longues chaînes perfluoroalkyles (R_F)

La synthèse de groupement SeR_F avec des chaînes perfluorées plus longues via la voie directe fut décrite pour la première fois par le groupe de E. Magnier en 2001 (voir Schéma 33.).^[26] Par la suite, différents réactifs de trifluorométhylsélénoylation ont été adaptés à des analogues avec de longues chaînes tels que $ClSeR_F$, TsR_F , $PhSO_2SeR_F$ ou Me_4NSeR_F .

L'ensemble de ces méthodes sont récapitulées dans le Tableau 3 (les abréviations utilisées sont les mêmes que précédemment).

R_F	Source de R_F	Voie de synthèse – Substrat et/ou méthodes	Nombre d'exemples	Réf.
SeC_2F_5	$ClSeC_2F_5$	E^+ - Ar riches en e^-	2	[8]
		E^+ - Organométalliques	6	[43, 77]
		E^+ - Alcènes	1	[79]
		E^+ - Synthèse d'hétérocycles	1	[83]
		R^+ - Aminoquinolines	2	[90]
	$TsSeC_2F_5$	E^+ - Alcynes	1	[85]
		E^+ - Boroniques	4	[84]
		E^+ - Alcynes cat. Cu	1	[86]
		R^+ - Diazoniums	4	[94]
		R^+ - Alcènes/alcynes	2	[97]
		R^+ Silicates/trifluoroborates	4	[95]
$Me_4NSeC_2F_5$	Nu^- - AlkX et TDAE	1	[71]	
	Nu^- - Formé <i>in situ</i>	2	[46]	
SeC_3F_7	$ClSeC_3F_7$	E^+ - Ar riches en e^-	2	[8]
		E^+ - Organométalliques	4	[43, 77]
	$TsSeC_3F_7$	R^+ - Diazoniums	3	[94]
		R^+ - Alcènes/alcynes	2	[97]
		R^+ Silicates/trifluoroborates	4	[95]
		R^+ - Alcènes/ $ClSO_2CF_3$	2	[98]
		Nu^- - AlkX et TDAE	1	[71]
SeC_4F_9	$PhSO_2SeC_4F_9$	R^+ - Bicyclo[1.1.1]pentane	1	[96]
SeC_6F_{13}	$ClSeC_6F_{13}$	E^+ - Organométalliques	3	[43, 77]
		E^+ - Alcènes	1	[79]
	$TsSeC_6F_{13}$	E^+ - Alcynes	1	[85]
		E^+ - Boroniques	2	[84]
		E^+ - Alcynes cat. Cu	2	[86]
SeC_8F_{17}	$ClSeC_8F_{17}$	E^+ - malonate de sodium	1	[26]
	$PhSO_2SeC_8F_{17}$	R^+ - Bicyclo[1.1.1]pentane	1	[96]

Tableau 3. Voies de synthèse des motifs SeC_2F_5 , SeC_3F_7 , SeC_4F_9 , SeC_6F_{13} , SeC_8F_{17} .

D'après ce tableau, nous pouvons donc retenir que les réactifs $TsSeR_F$ et $ClSeR_F$ permettent d'obtenir des molécules perfluoroalkylséléniées diverses et parfois assez complexes, ce qui est plus limité dans le cas de l'utilisation de réactifs nucléophiles ou via une stratégie indirecte. La majeure partie de ces 61 exemples fût décrite par notre groupe depuis 2016 jusqu'à aujourd'hui dans le cadre d'articles concernant la trifluorométhylsélénoylation.

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénolation

I.B.5. Conclusion sur la fluoroalkylsélénolation directe

La fluoroalkylsélénolation directe, permettant de s'affranchir notamment de la synthèse au préalable de molécules séléniées, vient compenser les défauts de la stratégie indirecte. En plus du fait qu'une fonctionnalisation en une étape en fin de synthèse de molécule devient désormais plus accessible, l'introduction du motif SeR_F se trouve être aussi possible via l'utilisation de réactifs électrophiles. Le large panel de méthodes présentées dans ce chapitre montre aussi la possibilité de fonctionnaliser certaines fonctions spécifiques, permettant une certaine flexibilité quant au choix de la voie de synthèse d'une molécule cible.

I.C. Conclusion sur l'état de l'art

Bien qu'un bon nombre de méthodes concernant la trifluorométhylsélénolation furent publiées depuis les années 50, nous pouvons encore remarquer quelques manques et impasses, concernant la trifluorométhylsélénolation.

Les principales limitations de la stratégie indirecte viennent principalement de l'accès aux molécules séléniées. La chimie des sélénocyanates, notamment leur réactivité avec le réactif de Ruppert-Prakash a cependant permis la description d'un panel conséquent de molécules trifluorométhylséléniées.

Plus tard, l'émergence de réactifs pour la trifluorométhylsélénolation directe permet l'accès à un nombre encore plus important de molécules portant le motif SeCF_3 . Cependant certains problèmes persistent quant à cette chimie. En effet la synthèse et la stabilité de ces réactifs de trifluorométhylsélénolation est selon moi, l'une des plus importantes limitations pour l'avancée de ce domaine. La synthèse de ces derniers peut nécessiter plusieurs étapes, éventuellement à partir de sélénium élémentaire, pour obtenir des réactifs avec des rendement parfois moyens et qui ne sont pas toujours stables sur la longue durée. Ces éléments font qu'une montée en échelle de la synthèse des réactifs pour la trifluorométhylsélénolation, pouvant permettre éventuellement de les commercialiser, reste encore difficile à envisager.

Un des derniers réactifs décrit pour la trifluorométhylsélénolation directe est TsSeCF_3 . Synthétisé et démocratisé en tant que réactif électrophile, radicalaire et nucléophile par mon prédécesseur C. Ghiazza dans le cadre de sa thèse, il semble être prometteur quant au développement du domaine de la trifluorométhylsélénolation.

Dans le cadre de ma thèse, nous avons donc décidé d'étudier plus en profondeur la versatilité de la réactivité de ce dernier, ainsi que d'optimiser la montée en échelle de sa synthèse.

Références

- [1] I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2195-2198
- [2] G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757-786
- [3] T. Billard, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6865-6868
- [4] T. Billard, S. Large, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 65-68
- [5] a) N. Muniraj, J. Dhineshkumar, K. R. Prabhu, *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 1033-1038; b) J.-A. Xiao, Y.-C. Li, X.-L. Cheng, W.-Q. Chen, J.-G. Cui, Y.-M. Huang, J. Huang, Q. Xiao, W. Su, H. Yang, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1967-1971; c) X. He, M. Zhong, S. Li, X. Li, Y. Li, Z. Li, Y. Gao, F. Ding, D. Wen, Y. Lei, Y. Zhang, *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *208*, 112864; d) X. He, Y. Nie, M. Zhong, S. Li, X. Li, Y. Guo, Z. Liu, Y. Gao, F. Ding, D. Wen, Y. Zhang, *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *218*, 113384; e) L.-G. Lu, K. Bi, X.-B. Huang, M.-C. Liu, Y.-B. Zhou, H.-Y. Wu, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1346-1351
- [6] a) U. Teruo, I. Sumi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3579-3582; b) H. Ge, Q. Shen, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2205-2209; c) H. Ge, B. Wu, Y. Liu, H. Wang, Q. Shen, *ACS Catalysis* **2020**, *10*, 12414-12424
- [7] M. Iwasaki, N. Miki, Y. Tsuchiya, K. Nakajima, Y. Nishihara, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1092-1095
- [8] Q. Glenadel, E. Ismalaj, T. Billard, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8268-8275
- [9] P. Nikolaienko, M. Rueping, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2620-2623
- [10] S. Redon, A. R. Obah Kosso, J. Broggi, P. Vanelle, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2771-2773
- [11] C. Chen, C. Hou, Y. Wang, T. S. A. Hor, Z. Weng, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 524-527
- [12] P. Forster, V. Ramaswamy, P. Artaxo, T. Berntsen, R. Betts, D. W. Fahey, J. Haywood, J. Lean, D. C. Lowe, G. Myhre, J. Nganga, R. Prinn, G. Raga, M. Schulz, R. Van Dorland in *Climate Change 2007 - The Physical Science Basis* (Eds.: S. Solomon, D. Qin, M. Manning, M. Marquis, K. Averyt, M. M. B. Tignor, H. LeRoy Miller, Z. Chen), Cambridge University Press, United Kingdom, **2007**, pp. 129-234.
- [13] S. Large, N. Roques, B. R. Langlois, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8848-8856
- [14] A. Zanardi, M. A. Novikov, E. Martin, J. Benet-Buchholz, V. V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20901-20913
- [15] a) S. Potash, S. Rozen, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11205-11208; b) C. Aharon, S. Rozen, *J. Fluorine Chem.* **2021**, *250*
- [16] G. Blond, T. Billard, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2473-2475
- [17] a) C. Pooput, M. Medebielle, W. R. Dolbier, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 301-303; b) C. Pooput, W. R. Dolbier, M. Médebielle, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3564-3568
- [18] P. Cherkupally, P. Beier, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 252-255
- [19] J. B. Geri, M. M. Wade Wolfe, N. K. Szymczak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1381-1385
- [20] M. Tordeux, B. Langlois, C. Wakselman, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2452-2453
- [21] a) C. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2895-2906; b) H. Guyon, H. Chachignon, D. Cahard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2764-2799
- [22] a) T. Billard, B. R. Langlois, S. Large, D. Anker, N. Roidot, P. Roure, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7545-7550; b) T. Billard, B. R. Langlois, *J. Fluorine Chem.* **1997**, *84*, 63-64
- [23] a) T. Billard, B. R. Langlois, S. Large, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998**, *136,137&138*, 521-524; b) T. Billard, N. Roques, B. R. Langlois, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3813-3820
- [24] J.-J. Ma, W.-B. Yi, G.-P. Lu, C. Cai, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 417-421
- [25] J.-j. Ma, Q.-r. Liu, G.-p. Lu, W.-b. Yi, *J. Fluorine Chem.* **2017**, *193*, 113-117

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

- [26] E. Magnier, E. Vit, C. Wakselman, *Synlett* **2001**, 1260-1262
- [27] E. Magnier, C. Wakselman, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2002**, *67*, 1262-1266
- [28] Y. M. Lin, W. B. Yi, W. Z. Shen, G. P. Lu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 592-595
- [29] S. Jin, Z. Kuang, Q. Song, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 615-619
- [30] X. Xu, J. Zhang, T. Xu, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8638-8642
- [31] M. Zhang, J. H. Lin, J. C. Xiao, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 13153-13159
- [32] Y.-Y. Qin, X.-L. Qiu, Y.-Y. Yang, W.-D. Meng, F.-L. Qing, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9040-9043
- [33] S. Piettre, C. De Cock, R. Merenyi, H. G. Viehe, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4309-4319
- [34] G. Blond, T. Billard, B. R. Langlois, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2917-2922
- [35] G. Takikawa, K. Toma, K. Uneyama, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6509-6511
- [36] P. Xiao, J. Rong, C. Ni, J. Guo, X. Li, D. Chen, J. Hu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5912-5915
- [37] C. Barrett, V. Krishnamurti, A. P. Oliveira, G. K. S. Prakash, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 4167-4173
- [38] K. Nozawa-Kumada, S. Osawa, T. Ojima, K. Noguchi, M. Shigeno, Y. Kondo, *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 765-768
- [39] L. Santos, A. Panossian, M. Donnard, J. P. Vors, S. Pazenok, D. Bernier, F. R. Leroux, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8741-8745
- [40] J. Rong, C. Ni, Y. Gu, J. Hu, *Helv. Chim. Acta* **2021**, *104*
- [41] F. Ye, Y. Ge, A. Spannenberg, H. Neumann, L. W. Xu, M. Beller, *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 3257
- [42] a) M. Bonaterra, S. E. Martín, R. A. Rossi, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3511-3515; b) M. N. Lanteri, R. A. Rossi, S. E. Martín, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3425-3430
- [43] Q. Glenadel, E. Ismalaj, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 530-533
- [44] W. Tyrre, D. Naumann, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 183-187
- [45] M. Aufiero, T. Sperger, A. S. K. Tsang, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10322-10326
- [46] Q. Lefebvre, R. Pluta, M. Rueping, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4394-4397
- [47] W.-Y. Fang, T. Dong, J.-B. Han, G.-F. Zha, C.-P. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11502-11509
- [48] C. Matheis, T. Krause, V. Bragoni, L. J. Goossen, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 12270-12273
- [49] C. Matheis, V. Wagner, L. J. Goossen, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 79-82
- [50] A. B. Dürr, H. C. Fisher, I. Kalvet, K.-N. Truong, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13431-13435
- [51] J.-B. Han, T. Dong, D. A. Vicic, C.-P. Zhang, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3919-3922
- [52] a) T. Dong, J. He, Z.-H. Li, C.-P. Zhang, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6*, 1327-1335; b) J. Shi, C. P. Zhang, *Molecules* **2020**, *25*
- [53] K.-L. Tan, T. Dong, X.-Q. Zhang, C.-P. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 1769-1779
- [54] S. Wu, T. H. Jiang, C. P. Zhang, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6016-6020
- [55] Z. Z. Han, T. Dong, X. X. Ming, F. Kuang, C. P. Zhang, *ChemMedChem* **2021**, *16*, 3177-3180
- [56] J. Yu, N.-Y. Yang, J.-T. Cheng, T.-Y. Zhan, C. Luan, L. Ye, Q.-S. Gu, Z.-L. Li, G.-Q. Chen, X.-Y. Liu, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1945-1949
- [57] C. Chen, L. Ouyang, Q. Lin, Y. Liu, C. Hou, Y. Yuan, Z. Weng, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 657-661
- [58] M. Rong, R. Huang, Y. You, Z. Weng, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8872-8878
- [59] a) P. Zhu, X. He, X. Chen, Y. You, Y. Yuan, Z. Weng, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 672-677; b) C. Hou, X. Lin, Y. Huang, Z. Chen, Z. Weng, *Synthesis* **2015**, *47*, 969-975
- [60] Y. Wang, Y. You, Z. Weng, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 574-577

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

- [61] C. Wu, Y. Huang, Z. Chen, Z. Weng, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3838-3841
- [62] a) Q. Tian, Z. Weng, *Chin. J. Chem.* **2016**, *34*, 505-510; b) Y. Zhang, D.-Y. Yang, Z. Weng, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3853-3859
- [63] J. Wang, M. Zhang, Z. Weng, *J. Fluorine Chem.* **2017**, *193*, 24-32
- [64] T. Chen, Y. You, Z. Weng, *J. Fluorine Chem.* **2018**, *216*, 43-46
- [65] M. Zhang, Z. Weng, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5838-5842
- [66] B.-S. Zhang, L.-Y. Gao, Z. Zhang, Y.-H. Wen, Y.-M. Liang, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 1185-1188
- [67] G. A. R. Brandt, H. J. Emeléus, R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1952**, 2198-2205
- [68] E. A. V. Ebsworth, H. J. Emeléus, N. Welcman, *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1962**, 2290-2293
- [69] A. Modak, E. N. Pinter, S. P. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 18405-18410
- [70] S. Dix, M. Jakob, M. N. Hopkinson, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 7635-7639
- [71] C. Ghiazza, A. Kataria, A. Tlili, F. Toulgoat, T. Billard, *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 675-678
- [72] J. W. Dale, H. J. Emeléus, R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1958**, 2939-2945
- [73] a) N. N. Yarovenko, V. N. Shemanina, G. B. Gazieva, *Russ. J. Gen. Chem.* **1959**, *29*, 924-927; b) L. M. Yagupol'skii, V. G. Voloshchuk, *Russ. J. Gen. Chem.* **1966**, *36*, 173-174; c) L. M. Yagupol'skii, V. G. Voloshchuk, *Russ. J. Gen. Chem.* **1968**, *38*, 2426-2429
- [74] A. Haas, M. Lieb, B. Schwederski, *Rev. Roum. Chim.* **1987**, *32*, 1219-1224
- [75] L. M. Yagupol'skii, V. G. Voloshchuk, *Russ. J. Gen. Chem.* **1967**, *37*, 1463-1465
- [76] A. Haas, H.-W. Praas, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 571-579
- [77] C. Ghiazza, T. Billard, A. Tlili, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 10013-10016
- [78] V. Mamane, P. Peluso, E. Aubert, R. Weiss, E. Wenger, S. Cossu, P. Pale, *Organometallics* **2020**, *39*, 3936-3950
- [79] C. Ghiazza, Q. Glenadel, A. Tlili, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3812-3814
- [80] C. Ghiazza, A. Tlili, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3498-3498
- [81] E. Massolo, M. Pirola, S. Rossi, T. Benincori, *Molecules* **2019**, *24*, 726-734
- [82] C. Ghiazza, A. Tlili, T. Billard, *Molecules* **2017**, *22*, 833-841
- [83] Q. Glenadel, E. Ismalaj, T. Billard, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 56-59
- [84] Q. Glenadel, C. Ghiazza, A. Tlili, T. Billard, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3414-3420
- [85] C. Ghiazza, A. Tlili, T. Billard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2626-2630
- [86] C. Ghiazza, V. Debrauwer, T. Billard, A. Tlili, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 97-100
- [87] a) X. Zhao, X. Wei, M. Tian, X. Zheng, L. Ji, Q. Li, Y. Lin, K. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1796-1799; b) J. Liu, M. Tian, A. Li, L. Ji, D. Qiu, X. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **2021**, *66*, 152809
- [88] Q.-Y. Han, C.-L. Zhao, T. Dong, J. Shi, K.-L. Tan, C.-P. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2732-2737
- [89] K.-L. Tan, H.-N. Wang, T. Dong, C.-P. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 5368-5376
- [90] C. Ghiazza, M. Ndiaye, A. Hamdi, A. Tlili, T. Billard, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6521-6526
- [91] Q.-Y. Han, K.-L. Tan, H.-N. Wang, C.-P. Zhang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 10013-10017
- [92] A. De Zordo-Banliat, L. Barthélémy, F. Bourdreux, B. Tuccio, G. Dagousset, B. Pégot, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 506-509
- [93] D. Louvel, C. Ghiazza, V. Debrauwer, L. Khrouz, C. Monnereau, A. Tlili, *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 417-426
- [94] C. Ghiazza, V. Debrauwer, C. Monnereau, L. Khrouz, M. Médebielle, T. Billard, A. Tlili, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11781-11785
- [95] C. Ghiazza, L. Khrouz, T. Billard, C. Monnereau, A. Tlili, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 1559-1566

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoylation

- [96] Z. Wu, Y. Xu, J. Liu, X. Wu, C. Zhu, *Sci. China: Chem.* **2020**, *63*, 1025-1029
- [97] C. Ghiazza, L. Khrouz, C. Monnereau, T. Billard, A. Tlili, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9909-9912
- [98] Y. Lei, J. Yang, Y. Wang, H. Wang, Y. Zhan, X. Jiang, Z. Xu, *Green Chem.* **2020**, *22*, 4878-4883
- [99] a) G. Fourrière, J. Lalot, N. V. Hijfte, J.-C. Quirion, E. Leclerc, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7048-7050; b) G. Fourrière, N. Van Hijfte, J. Lalot, G. Dutech, B. Fragnet, G. Coadou, J.-C. Quirion, E. Leclerc, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3963-3972; c) G. Fourrière, E. Leclerc, J.-C. Quirion, X. Pannecoucke, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *134*, 172-179
- [100] M. Hu, F. Wang, Y. Zhao, Z. He, W. Zhang, J. Hu, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *135*, 45-58
- [101] M. Zhang, J. Lu, Z. Weng, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4558-4562
- [102] S. Murakami, H. Ishii, T. Fuchigami, *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 609-614

CHAPITRE I. État de l'art de la fluoroalkylsélénoation

CHAPITRE II

Synthèse d'adduits de Baylis-Hillman
fluoroalkylséléniés par voie électrophile



Chapitre II. Synthèse d'adduits de Baylis-Hillman fluoroalkylséléniés par voie électrophile

<i>II. Synthèse d'adduits de Baylis-Hillman fluoroalkylséléniés par voie électrophile</i>	53
II.A. Introduction et état de l'art	53
II.B. Synthèse d'adduits de Baylis-Hillman fluoroalkylséléniés par voie électrophile	54
II.C. Conclusion	60

II. Synthèse d'adduits de Baylis-Hillman fluoroalkylséléniés par voie électrophile

II.A. Introduction et état de l'art

La réaction de Baylis-Hillman (BH) fut mise au point par A. B. Baylis et M. E. D. Hillman et décrite dans un brevet en 1972. Consistant en la fonctionnalisation d'un dérivé α,β -insaturé portant un groupement attracteur (EWG) par un aldéhyde, cette réaction vient s'ajouter au panel des possibilités de formation d'une liaison C-C (Schéma 1.).^[1]

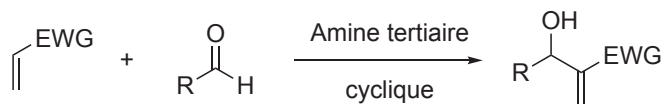


Schéma 1. Réaction de Baylis-Hillman.

Cette réaction est, généralement catalysée par des amines tertiaires cycliques. Une de celle présentant la meilleure activité est le 1,4-diazabicyclooctane (DABCO). D'après les auteurs, les amines peuvent être utilisées en quantité catalytique (0,1% à 10% massique par rapport à l'accepteur de Michael).

En terme de mécanisme, il est admis que l'amine attaque en β l'accepteur, formant l'ammonium I. L'énolate formé peut alors attaquer l'aldéhyde pour donner l'alcoolate II, qui, par simple prototropie, conduit à l'adduit désiré en libérant le catalyseur.

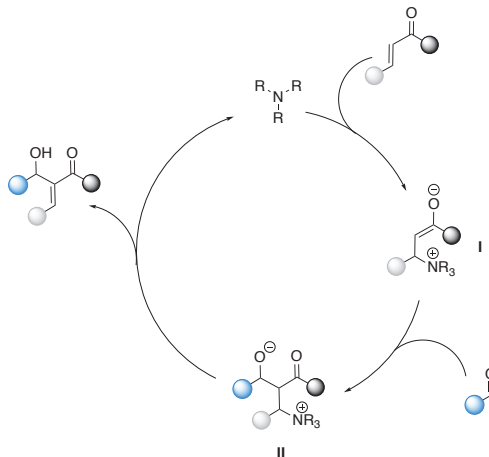


Schéma 2. Mécanisme de la réaction de Baylis-Hillman.

L'avantage premier de cette réaction, en plus du fait qu'elle soit effectuée à l'aide d'un catalyseur potentiellement accessible commercialement et peu coûteux, est la grande diversité d'accepteurs de Michael et d'électrophiles pouvant être utilisés.^[2] En fonction de la nature de l'accepteur choisi, diverses post-fonctionnalisations peuvent donc être envisagées (cyclisation de Diels-Alder, réduction de carbonyle ou nitrile etc..).

De tels adduits en version trifluorométhylséléniés ont déjà été décrits avant ma thèse par le groupe de Z.Weng en 2014 et en 2015 (cf. I.B.1.b). Leurs travaux décrivent la synthèse de carbonyles α,β -insaturés trifluorométhylthiolés et trifluorométhylséléniés (aldéhydes,

Chapitre II. Synthèse d'adduits de Baylis-Hillman fluoroalkylsélénés par voie électrophile

cétones et esters). Pour arriver à de telles fins, les auteurs ne sont cependant pas passés par une réaction de type BH, mais ont utilisé des carbonyles α,β -insaturés bromés, qui ont été mis en réaction avec les complexes de cuivres $[(bpy)Cu(SCF_3)]$ et $[(bpy)Cu(SeCF_3)]_2$. Le complexe dimérique $[(bpy)Cu(SeCF_3)]_2$, utilisé pour la trifluorométhylsélénolation directe leur a permis d'obtenir des rendements plus que satisfaisants avec les deux types de substrats (Schéma 3.).^[3]

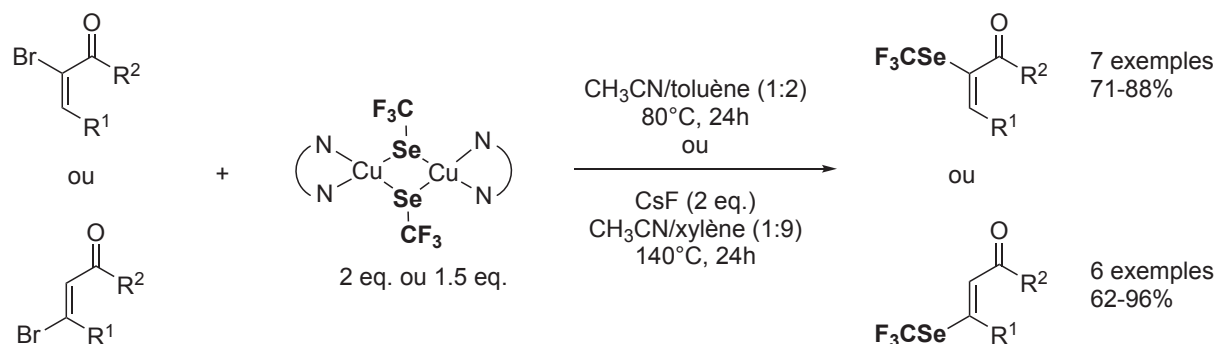


Schéma 3. Trifluorométhylsélénolation de carbonyles α,β -insaturés bromés.

Cependant ces méthodes présentent deux principaux désavantages : l'utilisation d'une quantité sur-stœchiométrique de cuivre et la préparation des substrats bromés, en une ou deux étapes.^[4]

II.B. Synthèse d'adduits de Baylis-Hillman fluoroalkylsélénés par voie électrophile

En 2019, W. Qin & coll. décrivent l'utilisation d'un dérivé TsSePh en présence d'une amine élaborée pour difonctionnaliser des carbonyles α,β -insaturés (avec Ts et SePh) et obtenir des composés avec une diastéréochimie spécifiquement trans.^[5]

En nous inspirant de ces travaux, nous avons donc essayé d'observer une réactivité entre la cyclohexénone et TsSeCF₃, en présence d'une amine commerciale, la 4-diméthyleaminopyridine (DMAP).

Après purification du produit obtenu (35% de rendement RMN), nous avons pu vérifier qu'il s'agissait en fait de l'adduit de Baylis-Hillman trifluorométhylséléné (BH-SeCF₃) correspondant **BH-2a** (Schéma 4.).

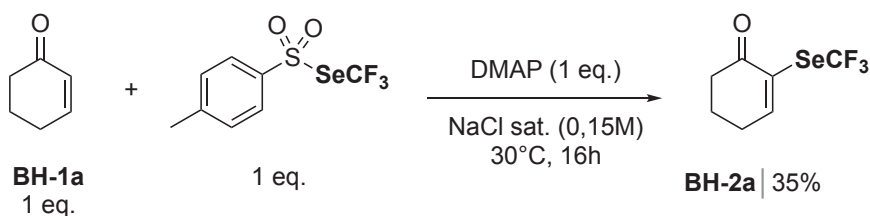


Schéma 4. Réaction de TsSeCF₃ avec la cyclohexénone en présence de DMAP.
Rendement déterminé par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne.

Chapitre II. Synthèse d'adduits de Baylis-Hillman fluoroalkylséléniés par voie électrophile

Vue le peu de littérature concernant la synthèse de tels adduits, nous nous sommes donc intéressés à l'optimisation de cette réaction (Tableau 1.).

Entrée	TsSeCF ₃	Additif (1 eq.)	Solvant (0,15 M)	Temps (h)	Rdt (%) ^a
1	1 eq.	DMAP	NaCl sat.	16	35
2	1 eq.	DMAP	H ₂ O	16	56
3	1 eq.	DMAP	MeOH	16	58
4	1 eq.	DMAP	CH ₃ CN	16	45
5	1 eq.	DMAP	DCM	16	16
6	1 eq.	DMAP	THF	16	traces
7	1 eq.	DMAP	DMF	16	7
8	1 eq.	DMAP	DMSO	16	traces
9	1 eq.	DMAP	H ₂ O/MeOH	16	70
10	1 eq.	DMAP	H ₂ O/EtOH	16	61
11	1 eq.	DABCO	H ₂ O/MeOH	16	22
12	1 eq.	DBU	H ₂ O/MeOH	16	40
13	1 eq.	NEt ₃	H ₂ O/MeOH	16	59
14	1 eq.	DMAP	H ₂ O/MeOH	1	66
15	1,5 eq.	DMAP	H ₂ O/MeOH	1	84
16	1,5 eq.	DMAP	H ₂ O/MeOH	1	30 ^b

Conditions expérimentales : TsSeCF₃ (1 eq., 0,1 mmol), additif (1 eq. 0,1 mmol), cyclohexénone (1 eq., 0,1 mmol), solvant (0,15 M, 1,5 mL), 30°C.

^a. Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne.

^b. 0,2 eq. de DMAP utilisé à la place de 1 eq.

Tableau 1. Optimisation de la réaction de la cyclohexénone avec TsSeCF₃ en présence d'une amine.

Premièrement une optimisation du solvant nous a permis de montrer que l'utilisation d'eau ou de MeOH donnaient des rendements proches, entre 56% et 58% (entrées 2 et 3). L'acétonitrile et le dichlorométhane sont moins efficaces pour cette réaction (entrées 4 et 5). L'utilisation de tétrahydrofurane (THF), de N,N-diméthylformamide (DMF) ou de DMSO, est délétère à la réaction, et seulement des traces de produits sont obtenues (entrées 6, 7 et 8). Un mélange de H₂O/MeOH (1:1) permis d'augmenter le rendement à 70% (entrée 9). Dans le but de s'affranchir du MeOH, un mélange H₂O/EtOH fut également testé, cependant, une légère baisse de rendement est observée dans ce cas (entrée 10).

La nature de l'amine tertiaire a ensuite été étudiée, permettant de conclure que la DMAP est celle donnant le meilleur résultat (entrées 11, 12 et 13). La diminution du temps de réaction de 16h à 1h a permis d'obtenir un résultat similaire (entrée 14). Enfin, si TsSeCF₃ est utilisé en excès, une augmentation considérable du rendement à 84% est observée (entrée 15).

Chapitre II. Synthèse d'adduits de Baylis-Hillman fluoroalkylsélénés par voie électrophile

L'utilisation d'une quantité catalytique de DMAP fait cependant chuter le rendement (entrée 16).

Nous avons donc par la suite testé nos premières conditions optimales (entrée 15) sur différents accepteurs de Michael, tel que décrit ci-dessous (Schéma 5.).

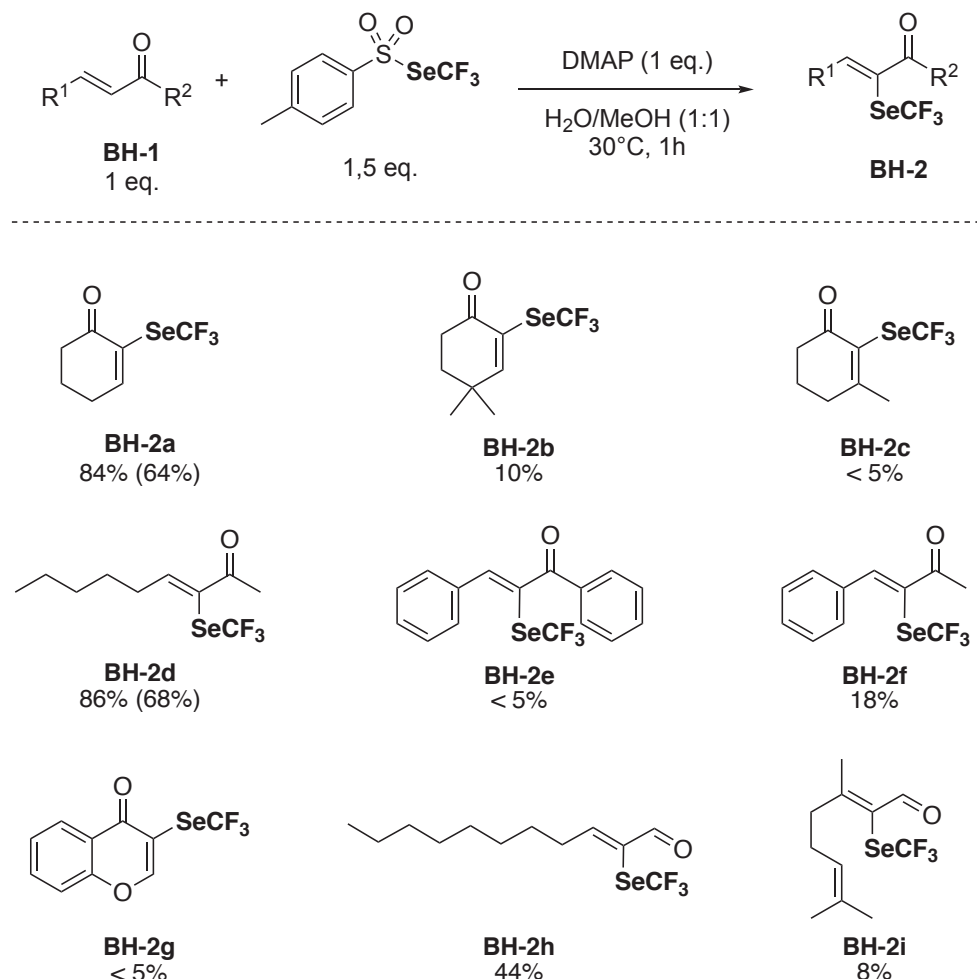


Schéma 5. Exemplification de la synthèse de BH-SeCF₃ en présence de DMAP.
Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne. Entre parenthèses, rendements isolés.

Ces premiers résultats nous ont donc permis de tirer quelques conclusions quant à l'évaluation de notre méthode. Premièrement, la gêne stérique diminue drastiquement les rendements (**BH-2b,c**). Certains substrats, très conjugués (chalcone **BH-1e** par exemple) ou présentant une réactivité particulière (cas de la chromone **BH-2g**), ne permettent d'obtenir que des traces de produits. Nous avons été cependant agréablement surpris par le fait qu'une cétone et qu'un aldéhyde aliphatique donnent des rendements satisfaisants (**BH-2d,h**). Afin de parvenir à améliorer les rendements envers les accepteurs de Michael choisis, qui se trouvent être faibles d'une manière générale, nous avons essayé une autre méthode de synthèse d'adduits de BH, cette fois-ci sans utiliser d'amine comme additif mais un alcoolate. Cette idée nous est venue d'un article paru en 2004, dans lequel le groupe de J-P. Cheng décrit la réactivité de chromones avec un aldéhyde en présence de méthoxyde de sodium (MeONa). Cette méthodologie, appliquée aussi à des dérivés de cyclohexénones et à la 4-pyrone offre de relativement bons rendements (Schéma 6.).^[6]

Chapitre II. Synthèse d'adduits de Baylis-Hillman fluoroalkylséléniés par voie électrophile

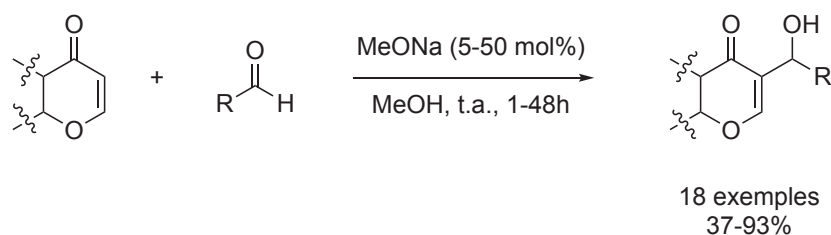


Schéma 6. Utilisation de MeONa pour la synthèse d'adduit de BH.

Nous avons donc testé ces potentielles nouvelles conditions sur notre substrat modèle, la cyclohexénone, avec TsSeCF₃, en remplaçant la DMAP par une base inorganique (Tableau 2.).

Entrée	Additif	Solvant (ratio)	Temps (h)	Rdt (%) ^a
1	K ₂ CO ₃ (1 eq.)	MeOH	16	75 ^b
2	K ₂ CO ₃ (1 eq.)	MeOH	16	68
3	K ₂ CO ₃ (1 eq.)	H ₂ O/MeOH (1:1)	16	82
4	K ₂ CO ₃ (1 eq.)	EtOH	16	67
5	K ₂ CO ₃ (1 eq.)	H ₂ O/EtOH (1:1)	16	91
6	K ₂ CO ₃ (0,2 eq.)	H ₂ O/EtOH (1:1)	16	18
7	K ₂ CO ₃ (1,5 eq.)	H ₂ O/EtOH (1:1)	16	62
8	K ₂ CO ₃ (1 eq.)	H ₂ O/EtOH (1:1)	1	51
9	K ₂ CO ₃ (1 eq.)	H ₂ O/EtOH (1:2)	16	78
10	K ₂ CO ₃ (1 eq.)	H ₂ O/EtOH (2:1)	16	65

Conditions expérimentales : TsSeCF₃ (1,5 eq., 0,1 mmol), base (1 eq. 0,1 mmol), cyclohexénone (1 eq., 0,1 mmol), solvant (0,15 M, 1,5 mL), 30°C.

^a. Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne.

^b. [C]= 0,25 M à la place de 0,15 M, présence d'un sous-produit fluoré non isolable.

Tableau 2. Optimisation de la réaction de la cyclohexénone avec TsSeCF₃ en présence de K₂CO₃.

Un premier essai dans le méthanol avec 1 eq. de K₂CO₃ pendant 16h permet d'obtenir le produit désiré avec un rendement de 75%. Cependant, la présence d'un sous-produit détecté en RMN ¹⁹F fut observé à hauteur de 15% (entrée 1). Bien qu'impossible à isoler, le déplacement chimique de ce dernier nous laisse penser qu'il s'agit d'une molécule trifluorométhylséléninée. Pour remédier à la formation de ce dernier, nous avons dilué le milieu réactionnel, en passant de 0,25 M à 0,15 M. Le rendement obtenu est légèrement plus bas, mais le sous-produit n'est plus détecté (entrée 2). A la vue des résultats obtenus avec la DMAP, un mélange H₂O/MeOH (1:1) a été utilisé, et comme précédemment, ces conditions ont conduit à une augmentation du rendement (entrée 3). Dans le but notamment d'utiliser un solvant moins toxique, l'éthanol fut à nouveau envisagé, et encore une fois, un mélange avec de l'eau offre un meilleur rendement qu'en utilisant le solvant seul (entrées 4 et 5). L'utilisation d'une quantité sous- ou sur-stœchiométrique de base est cependant délétère à la réaction (entrées 6 et 7). Diminuer le temps de réaction à 1h diminue dans ce cas le rendement

Chapitre II. Synthèse d'adduits de Baylis-Hillman fluoroalkylsélénés par voie électrophile

(entrée 8). Il est à noter que l'évaluation de la nature du cation fut aussi testée (avec Na_2CO_3 et Cs_2CO_3), et aucune différence significative n'a été observée. La dernière étude d'optimisation a porté sur le ratio eau/éthanol, cependant la présence d'un excès de l'un des deux diminue considérablement le rendement (entrées 8 et 9).

Avec nos nouvelles conditions optimales en main (entrée 5), moins toxiques et plus respectueuses de l'environnement, nous avons effectué l'exemplification de notre méthode (Schéma 7.).

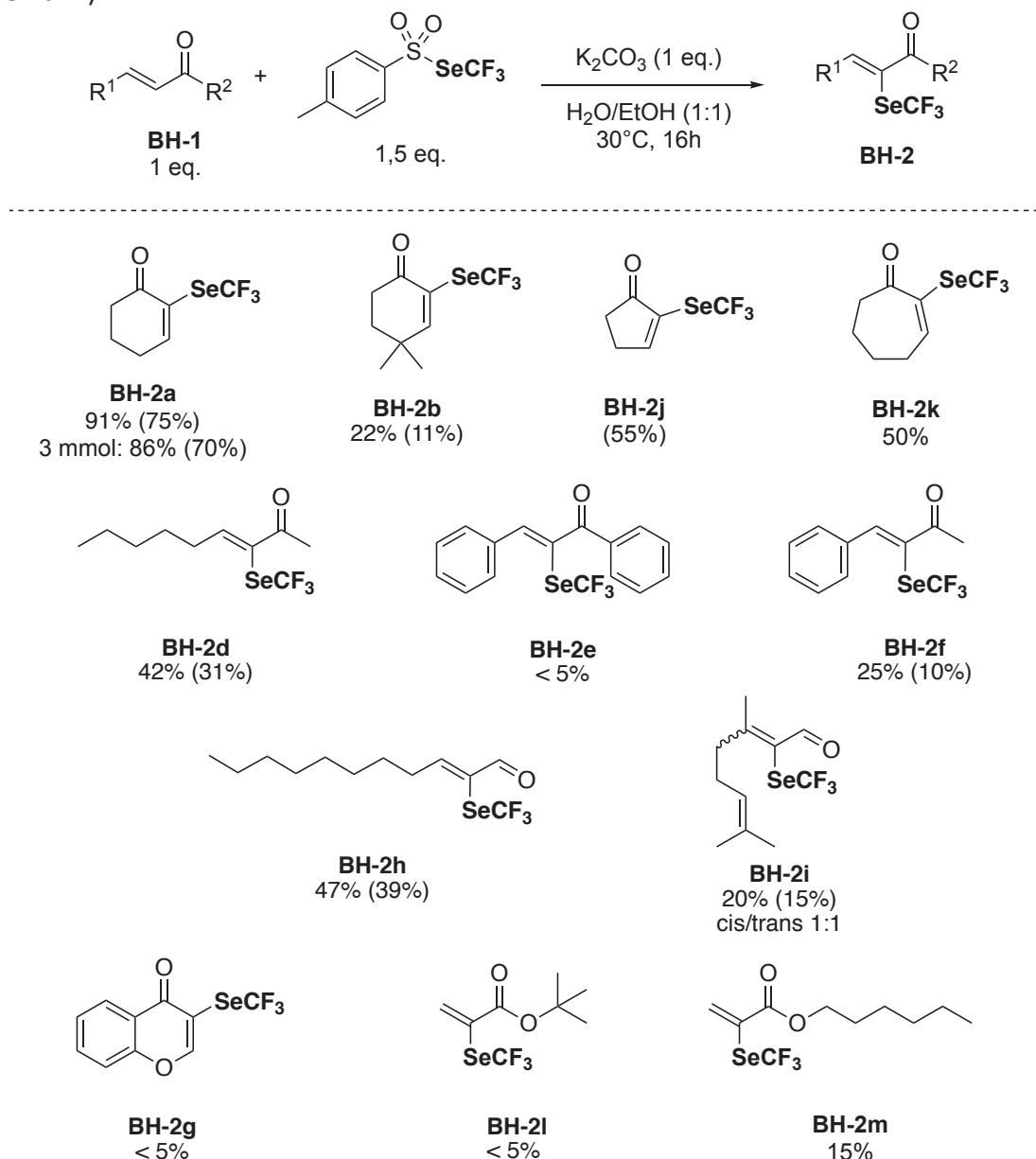


Schéma 7. Exemplification de la synthèse de dérivés de BH-SeCF₃ via l'utilisation de K₂CO₃. Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne. Entre parenthèses, rendements isolés.

La cyclohexenone **BH-2a** put être isolée avec un rendement de 75%, et une montée en échelle à hauteur de 3 mmol, multipliant notre échelle (0,1 mmol) par 30, a permis d'obtenir le produit désiré avec des rendements similaires. L'encombrement stérique, comme via l'utilisation de la DMAP, diminue drastiquement la réactivité (**BH-2b**). Des cycles de différentes tailles ont

Chapitre II. Synthèse d'adduits de Baylis-Hillman fluoroalkylsélénés par voie électrophile

aussi été testés. La cyclopenténone a donné un rendement correct de 55% (**BH-2j**). Un résultat similaire fut observé à partir de la cyclohepténone, mais il fut impossible de purifier correctement le produit correspondant **BH-2k**. Cette difficulté de purification provient certainement du fait que le substrat commercialement disponible n'est pur qu'à 80%.

Selon la cétone aliphatique utilisée, les rendements sont moins bons ou similaires que ceux observés en utilisant la DMAP comme base (**BH-2d,f**).

Bien que l'undécenal montre une réactivité proche (**BH-2h**), quelle que soit la méthode utilisée, le dérivé de citral α -trifluorométhylsélénée **BH-2i**, quant à lui, a été obtenu avec un meilleur rendement lorsque K_2CO_3 est utilisé. Nous avons été surpris du manque de réactivité de la chromone en utilisant ces nouvelles conditions, développées initialement dans le but d'observer plus que des traces de produits avec ce substrat (**BH-2g**).

Dans le but de tester un autre accepteur de Michael, la réactivité de deux esters acryliques a été étudiée. Seulement des traces de produits furent observées par RMN ^{19}F pour le dérivé tertio-butylique (**BH-2l**). Même si l'ester d'hexyle semble mieux fonctionner, nous ne sommes pas parvenus à purifier ce dernier (**BH-2m**).

De par la disponibilité de réactifs $TsSeR_F$ perfluoroalkylés, nous avons évalué la réactivité de deux chaînes fluorées plus longues envers notre substrat modèle (**BH-4a,5a**) ainsi que la cyclopenténone (**BH-4j,5j**). Comme observé lors de précédents travaux effectués dans notre groupe, les rendements obtenus diminuent lorsque la taille de la chaîne perfluorée augmente. Néanmoins, il est important de noter que cette méthode a permis la première, et à ce jour unique, synthèse d'adduits de BH perfluoroalkylsélénés (Schéma 8.).

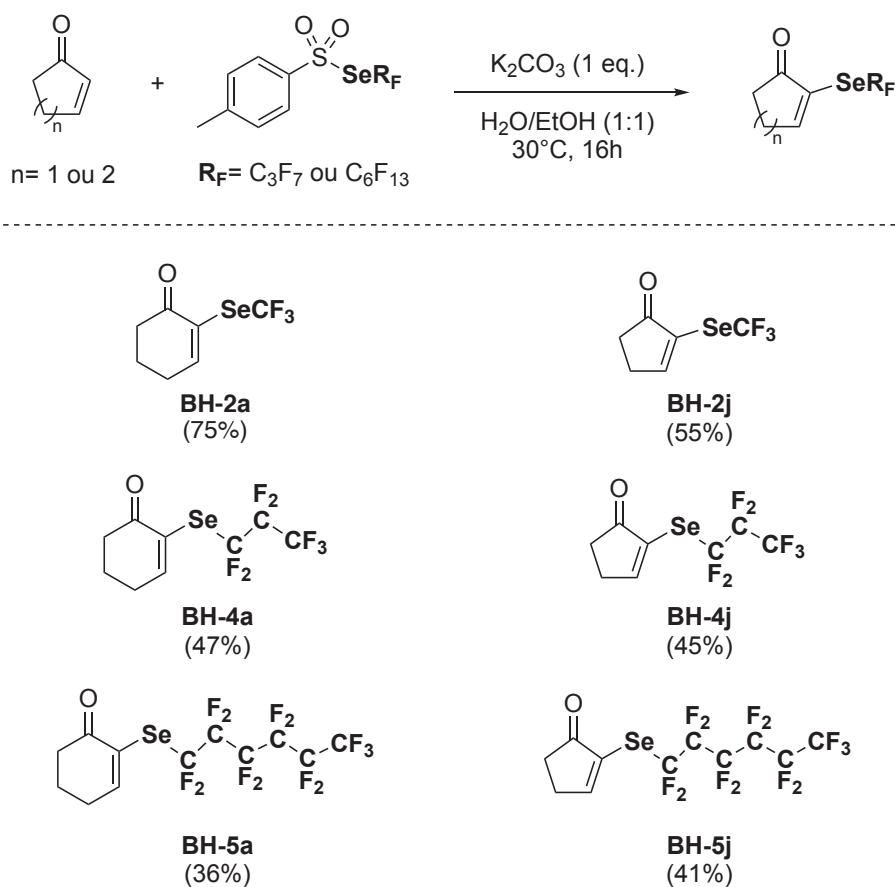


Schéma 8. Synthèse d'adduits de BH- SeR_F . Entre parenthèses, rendements isolés.

Chapitre II. Synthèse d'adduits de Baylis-Hillman fluoroalkylséléniés par voie électrophile

Dans le but de proposer un mécanisme cohérent avec nos résultats, deux expériences supplémentaires ont été effectuées sur le substrat modèle. Nous avons premièrement effectué un blanc de la réaction, sans utiliser de base. Dans ce cas, un rendement à hauteur de 30% a pu être observé. Dans un second temps, K_2CO_3 a été remplacé par du $TsNa$ et un rendement de seulement 20% nous a permis de conclure que le Ts^- formée n'est pas suffisamment basique ou nucléophile pour être l'acteur principal du cycle catalytique.

A l'aide de ces résultats, et des informations se trouvant dans la littérature, il est possible de proposer un mécanisme réactionnel pour la synthèse d'adduits de $BH-SeCF_3$ (Schéma 9.). Dans un premier temps, la déprotonation de l'eau et de l'éthanol, en présence du carbonate permet de former de l'hydroxyde et de l'éthoxyde de potassium. Le motif ROK peut ensuite attaquer l'accepteur de Michael (potentiellement activé par liaison hydrogène) pour former l'intermédiaire I. L'énolate formé peut ensuite réagir sur $TsSeCF_3$, donnant l'intermédiaire trifluorométhylsélénié II, qui, via la perte d'un hydrogène, permet de donner le produit désiré en clôturant le cycle catalytique.

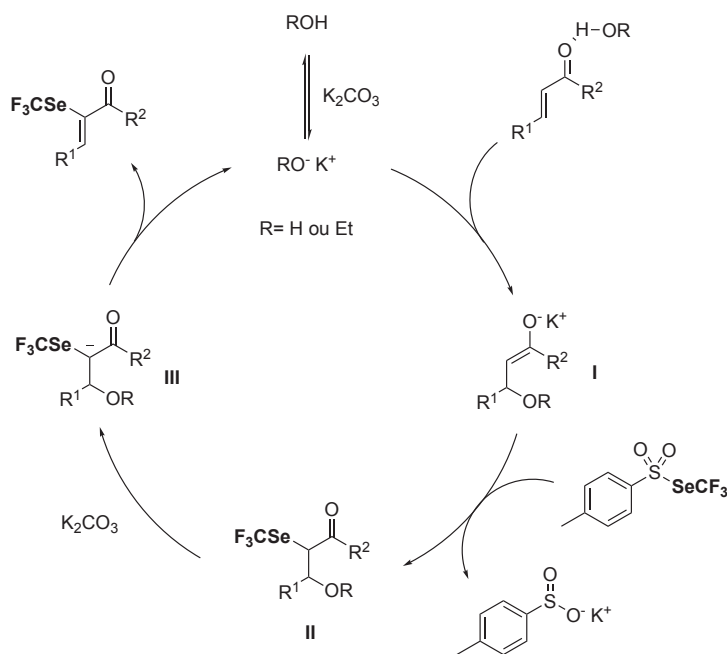


Schéma 9. Proposition de mécanisme pour la synthèse d'adduit de $BH-SeCF_3$.

II.C. Conclusion

Pour conclure, nous avons mis au point une méthode de synthèse d'adduit de Baylis-Hillman trifluorométhylséléniés et perfluoroalkylséléniés.^[7] Bien que les rendements restent modestes, elle permet d'obtenir des substrats intéressants dans le cadre de synthèse de produits perfluoroalkylséléniés plus élaborés. Le fait de ne pas avoir à synthétiser des dérivés bromés, de ne pas utiliser de métal et d'effectuer la réaction dans des conditions plus éco-compatibles sont aussi des améliorations notables apportées par cette méthode. Cette réactivité vient donc s'ajouter au panel d'utilisation de $TsSeCF_3$ en tant que donneur de « CF_3Se^+ ».

Ces travaux ont pu être publiés dans le journal *Helvetica Chimica Acta*, dans le cadre d'une issue spéciale en l'honneur des 65 ans d'Antonio Togni et son départ à la retraite.^[7]

Chapitre II. Synthèse d'adduits de Baylis-Hillman fluoroalkylséléniés par voie électrophile

Références

- [1] A. B. Baylis, M. E. D. Hillman (Celanese Corp.), DE2155113, **1972**
- [2] a) D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-892; b) D. Basavaiah, B. S. Reddy, S. S. Badsara, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447-5674; c) J. Yoo, H.-J. Ha, B. Kim, C.-W. Cho, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 7077-7085.
- [3] a) P. Zhu, X. He, X. Chen, Y. You, Y. Yuan, Z. Weng, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 672-677; b) Z. Weng, Z. Chen, C. Hou, X. Lin, Y. Huang, *Synthesis* **2015**, *47*, 969-975.
- [4] a) C. J. Kowalski, A. E. Weber, K. W. Fields, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5088-5093; b) E. Piers, J. R. Grierson, C. K. Lau, I. Nagakura, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 210-223.
- [5] Z. Chen, F. Hu, S. Huang, Z. Zhao, H. Mao, W. Qin, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8100-8111.
- [6] S. Luo, X. Mi, H. Xu, P. G. Wang, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8413-8422.
- [7] K. Grollier, A. Taponard, C. Ghiazza, E. Magnier, T. Billard, *Helv. Chim. Acta* **2020**, *103*.

CHAPITRE III

Fluoroalkylsélénoylation décarboxylative
via l'utilisation d'un photocatalyseur



CHAPITRE III. Fluoroalkylsélénoylation décarboxylative via l'utilisation d'un photocatalyseur

<i>III. Fluoroalkylsélénoylation décarboxylative via l'utilisation d'un photocatalyseur</i>	65
III.A. État de l'art.....	65
III.B. Décarboxylation trifluorométhylsélénoylation en utilisant TsSeR _F et un PC de type RFT	66
III.C. Conclusion	75
<i>Références</i>	76

III. Fluoroalkylsélénoylation décarboxylative via l'utilisation d'un photocatalyseur

Après avoir utilisé la famille des $TsSeR_F$ en tant que réactif électrophile pour la synthèse de composés de type Baylis-Hillman fluoroalkylséléniés, nous nous sommes intéressés à son utilisation pour la fluoroalkylsélénoylation radicalaire via l'utilisation d'un photocatalyseur.

III.A. État de l'art

Les fluoroalkyltoluènesélénosulfonates sont une famille de réactifs déjà bien décrits en photochimie.^[1] Via l'utilisation d'éosine Y ou de sel de mésitylacridinium comme photocatalyseur (PC), notre groupe a décrit la fluoroalkylsélénoylation de sels de diazoniums (Schéma 1.a), de trifluoroborates (Schéma 1.c) ainsi que de dérivés silylés (Schéma 1.b).^[2]

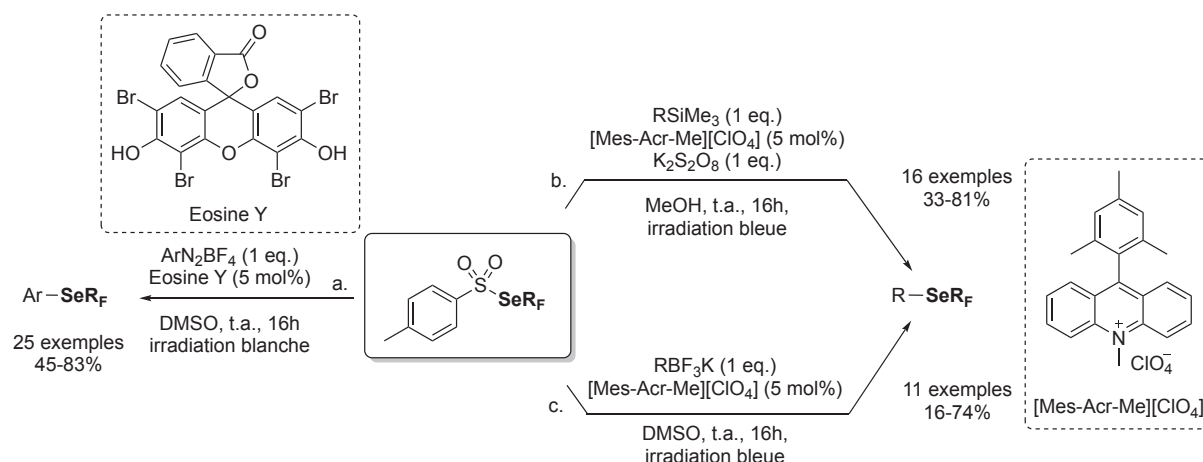


Schéma 1. Synthèse de dérivés $RSeR_F$ via une catalyse photoredox.

L'avantage principal de l'utilisation de cette famille de composés en photochimie est la possibilité de fonctionnaliser à l'aide de dérivés perfluoroalkyles. A ce jour, les réactifs de type $TsSeR_F$ sont les seuls permettant la synthèse de ce type de motif par voie photochimique. Le groupe de Z. Xu a décrit en 2020 la difonctionnalisation d'alcènes terminaux par voie photochimique, utilisant comme PC l'éosine Y, $TsSeCF_3$ et CF_3SO_2Cl (Schéma 2.).^[3]

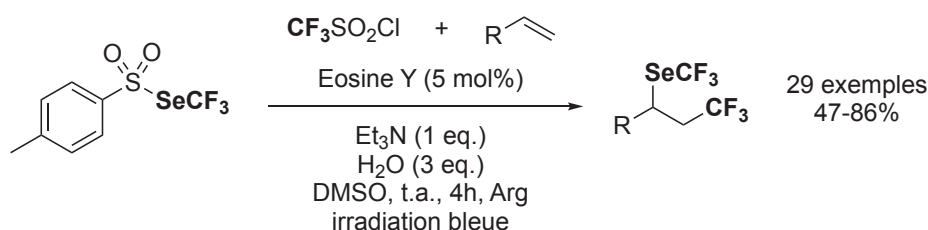


Schéma 2. Difonctionnalisation d'alcènes via l'utilisation d'éosine Y, $TsSeCF_3$ et CF_3SO_2Cl .

Afin d'étendre l'utilisation synthétique des $TsSeR_F$ en photochimie et de développer de nouveaux groupements fluorés, nous nous sommes intéressés à la

CHAPITRE III. Fluoroalkylsélénolation décarboxylative via l'utilisation d'un photocatalyseur

trifluorométhylsélénolation décarboxylative. Le but de cette méthode est de décarboxyler un acide $\text{RECH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (E = chalcogène) à l'aide d'un **PC**, permettant l'obtention du radical alkyle RECH_2^\bullet , pouvant attaquer TsSeCF_3 et donner le produit désiré.

Lors du développement de ce projet, le groupe de C-P. Zhang a publié dans *Organic Letters* une trifluorométhylsélénolation décarboxylative d'acides aliphatiques, via l'oxydation de $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ en dimère $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$, en utilisant un sel de mésitylacridinium comme photocatalyseur (Schéma 3.).^[4]

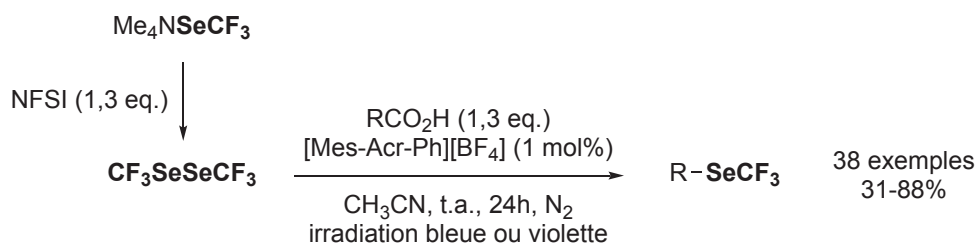


Schéma 3. Trifluorométhylsélénolation décarboxylative par le groupe de C-P. Zhang.

Les 38 exemples décrits donnent des rendements corrects en moyenne, avec une bonne tolérance envers des halogènes (F, Cl) et un mésylate.

III.B. Décarboxylation trifluorométhylsélénolative en utilisant TsSeR_f et un PC de type RFT

Afin d'obtenir les nouveaux groupements fluorés $\text{RECH}_2\text{SeCF}_3$, nous nous sommes inspirés de travaux du groupe de B. König. En 2019, un article décrit la cyanation décarboxylative d'acides carboxyliques via l'utilisation d'un dérivé non-toxique de la vitamine B₂ comme **PC**, la riboflavine tétraacétylée (**RFT**) (Schéma 4.).^[5]

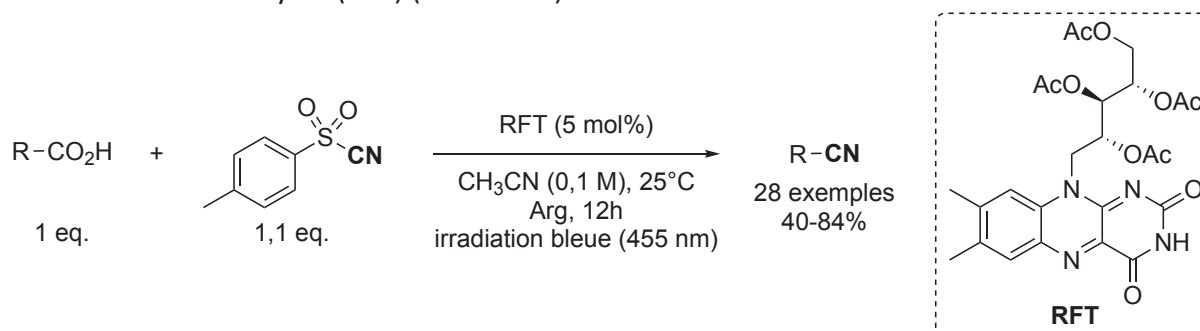


Schéma 4. Cyanation décarboxylative via l'utilisation de RFT.

Les résultats sont bons, et l'exemplification est effectuée en majeure partie sur des acides carboxyliques α -oxygénés (acides phénoxyacétiques), α -thiolés et α -aminés. Trois exemples d'acides α -carbonés sont aussi décrits, donnant cependant des rendements moindres, certainement dû au manque de nucléophilie des espèces radicalaires formées par ces derniers.

Les auteurs ont aussi montré l'applicabilité de leur méthode à la photochimie en flux continue, permettant une monter en échelle de 1,2 mmol à la place de 0,25 mmol, cependant, une légère diminution du rendement est observée (60% à la place de 83% sur le substrat modèle). L'utilisation de **RFT** comme photocatalyseur est ici très intéressante car elle est synthétisée en une étape seulement à partir de riboflavine (**RF**) : la vitamine B₂. En plus d'être peu coûteuse,

CHAPITRE III. Fluoroalkylsélénolation décarboxylative via l'utilisation d'un photocatalyseur

le caractère basique de ce type de composé permet la déprotonation de l'acide carboxylique, favorisant ainsi une décarboxylation rapide de ce dernier ($k \approx 10^9 \text{ s}^{-1}$).^[6]

Dans un premier temps, nous avons donc dû effectuer la synthèse de la **RFT**, à partir de la vitamine B₂. L'acétylation de la **RF** est effectuée en milieu acide à chaud, pendant quelques heures (suivie par CCM). Une neutralisation de l'acide, suivie d'une recristallisation à chaud dans un mélange MeOH/H₂O nous a permis d'obtenir le composé désiré avec un rendement de 73% (Schéma 5.).

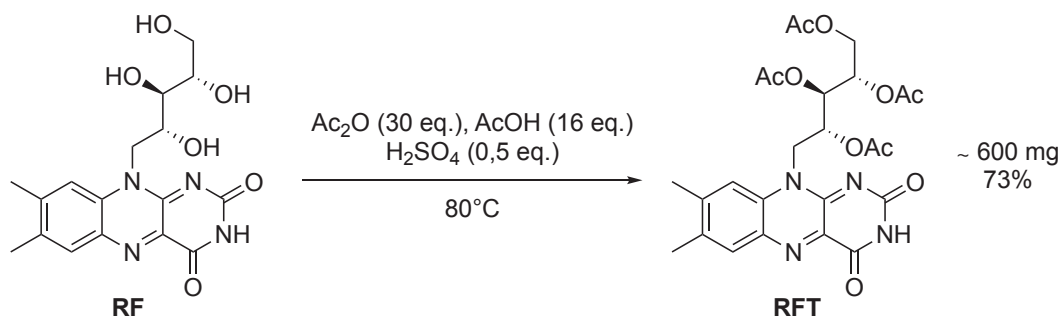


Schéma 5. Tetraacétylation de la vitamine B₂. Entre parenthèses, rendement isolé.

La vitamine B₂ (**RF**) et son dérivé tetraacétylé (**RFT**) possèdent le même λ_{max} à 446 nm, correspondant à une lumière bleue, un potentiel d'oxydation de $E_{\text{ox}} = +1,5 \text{ V}$ vs ECS dans l'eau, ainsi que des pK_a respectivement de 10,23 et 10,10.^[7] Dans l'acétonitrile, les valeurs pour la **RFT** varient peu, avec de $E_{\text{ox-RFT}} = +1,67 \text{ V}$ vs ECS et un $\lambda_{\text{max-RFT}}$ à 440 nm.^[8]

Malgré leurs caractéristiques communes, deux différences principales peuvent être soulignées, premièrement, la **RFT** est bien plus soluble dans les solvants organiques relativement peu polaires, du fait de l'acétylation de l'ensemble des groupements alcools. Nous pouvons aussi noter que le temps de demi-vie de l'état excité triplet (issue de l'irradiation lumineuse appliquée), est bien plus long dans le cas de la **RFT** ($t_{1/2(\text{RFT}^*)} = 240 \text{ min}$ et $t_{1/2(\text{RF}^*)} < 8 \text{ min}$), en faisant un dérivé plus photostable.^[7]

Avec ce photocatalyseur en main, une première expérience a pu être effectuée sur un acide phénoxyacétique, dans des conditions similaires à celles du groupe de König, en utilisant une lampe bleue et une boîte couverte d'aluminium (Figure 1. image de gauche). Le rendement obtenu est de 45%, calculé par RMN ¹⁹F, et de 20% isolé (Schéma 6.).

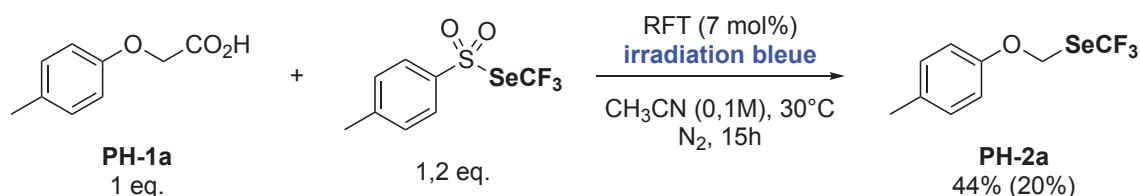


Schéma 6. Preuve de concept pour la trifluorométhylsélénolation décarboxylative catalysée par la RFT. Rendement déterminé par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne. Entre parenthèses, rendement isolé.

Afin d'optimiser les conditions réactionnelles (Tableau 1.), nous avons fait varier la quantité de **PC** utilisée. L'augmentation à 10 mol% ou la diminution à 5 mol% de **RFT** ne faisant pas varier le rendement, nous avons privilégié l'utilisation d'une quantité de catalyseur moins importante (entrées 1 à 3). L'utilisation d'un solvant plus polaire, le DMSO, fait drastiquement chuter le rendement (entrée 4) et aucune trace de produit n'est observée lors de l'utilisation

CHAPITRE III. Fluoroalkylsélénoylation décarboxylative via l'utilisation d'un photocatalyseur

d'un solvant protique (entrées 5 et 6). Cela peut s'expliquer par la faible solubilité du **PC** dans ces derniers. Afin de favoriser la déprotonation de l'acide carboxylique **PH-1a**, 1 eq. de Cs_2CO_3 a été ajouté au milieu réactionnel, cependant le rendement diminue légèrement dans ce cas et des produits secondaires sont observés (entrée 7). Une dilution de 0,1 M à 0,05 M a permis d'améliorer le résultat de 15% (entrée 8). L'utilisation de DMF et de DMAc dans les conditions diluées diminue cependant drastiquement le rendement (entrées 9 et 10). Une augmentation du temps de réaction permet d'obtenir le produit désiré avec un rendement de 70% (entrée 11). Dans le but d'être plus répétable, nous avons décidé de remplacer le premier montage (Figure 1. image de gauche), une lampe bleue éclairant l'intérieur d'une boîte couverte d'aluminium, par un montage réactionnel sous forme d'une boîte cylindrique, pouvant être fermée, recouverte à l'intérieur de LEDs bleues (Figure 1. image de droite). Dans les mêmes conditions que l'entrée 8, un rendement de 82% est obtenu avec ce nouveau montage réactionnel (entrée 12), cependant, dans ce cas, l'augmentation du temps de réaction n'influe pas sur le rendement (entrée 13).

Entrée	RFT (mol%)	Solvant	[C] (M)	Rdt (%) ^a
1	7	CH_3CN	0,1	44
2	10	CH_3CN	0,1	46
3	5	CH_3CN	0,1	45
4	5	DMSO	0,1	12
5	5	MeOH	0,1	0
6	5	H_2O	0,1	0
7	5	CH_3CN	0,1	38 ^b
8	5	CH_3CN	0,05	60
9	5	DMF	0,05	17
10	5	DMAc	0,05	0
11	5	CH_3CN	0,05	70 ^c
12	5	CH_3CN	0,05	82 ^d
13	5	CH_3CN	0,05	78% ^{c,d}

Conditions expérimentales : TsSeCF_3 (1,2 eq., 0,18 mmol), substrat (1 eq., 0,15 mmol), RFT (x mol%), solvant (y M), 30°C, N_2 , 15h, irradiation bleue.

^a. Rendements déterminés par RMN ^{19}F avec PhOCF_3 comme étalon interne.

^b. Ajout de 1 eq. de Cs_2CO_3 .^c. 24h à la place de 15h.

^d. Utilisation du second montage (Figure 1. image de droite).

Tableau 1. Optimisation de la trifluorométhylsélénoylation décarboxylative par voie photochimique.

CHAPITRE III. Fluoroalkylsélénoylation décarboxylative via l'utilisation d'un photocatalyseur

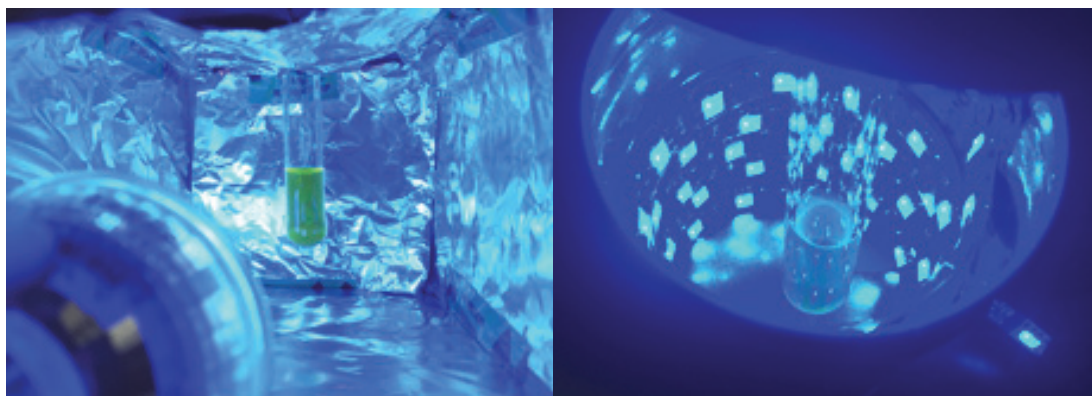
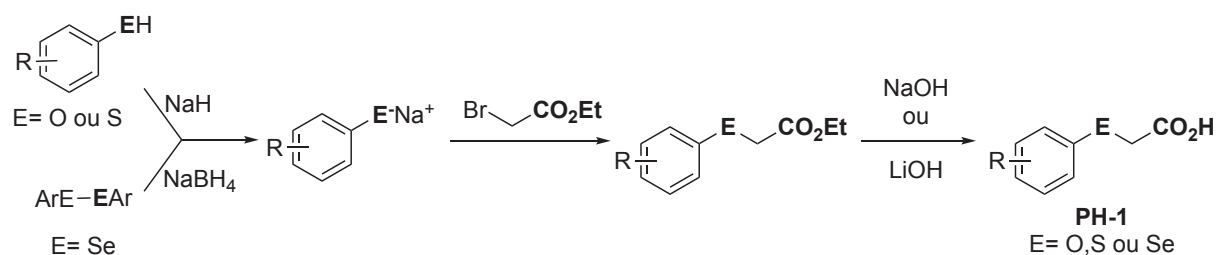


Figure 1. Montages réactionnels pour l'optimisation : montage 1 (à gauche), utilisation d'une lampe bleue ; montage 2 (à droite), utilisation d'une bande de LEDs bleue.

Dans le but d'exemplifier notre méthode, nous avons dans un premier temps dû synthétiser la quasi-totalité des substrats. En effet, peu de dérivés d'acides phénoxyacétiques sont disponible commercialement, et ces derniers sont de surcroît assez coûteux. La synthèse est effectuée en 3 étapes : formation du phénolate, thiolate ou séléniure, ajout d'un bromo acétate, suivi d'une saponification en conditions basiques à chaud.



La synthèse d'acides carboxyliques α -aminés et α -tellurés a aussi été tentées, cependant sans succès. A l'aide des acides que nous avons réussi à synthétiser et ceux commerciaux, nous avons donc pu exemplifier notre méthode (Schéma 8.).

Le dérivé du benzène (**PH-2b**), donne un résultat bien moins bon qu'avec le substrat modèle, dérivé du toluène (**PH-2a**). Une explication plausible est que le radical formé serait moins stabilisé en l'absence du groupement méthyl donneur. Suivant ce raisonnement, l'acide phénoxypropanoïque et son dérivé méthylé (**PH-1c,d**) auraient dû donner de meilleurs rendements en stabilisant le radical alkyle. Cependant, comme cela a pu être observé dans nos précédents travaux, l'encombrement stérique semble néfaste à la réaction (**PH-2c,d**). Avec un phényle en para (**PH-2e**), le rendement obtenu est très bon, cependant, le dérivé de mésitylène **PH-2f** donne un résultat moindre, possiblement dû également à une gêne stérique apportée par les groupements méthyles en position 2 et 6. Le composé difonctionnalisé **PH-2g** donne un très bon rendement et montre la tolérance de la méthode envers les aromatiques chlorés. Le groupement méthoxy, donneur mésomère, permet une fonctionnalisation avec un bon rendement (**PH-2i**). Cependant, la trifluorométhylsélénoylation du dérivé portant un motif CF_3 très attracteur n'a pas pu être réalisée (**PH-2h**). Une tentative de di-trifluorométhylsélénoylation sur un dérivé de catéchol, en doublant la quantité de TsSeCF_3 , a été effectuée avec un rendement modeste (**PH-2j**). Un produit mono-fonctionnalisé semble avoir été observé en RMN ^{19}F bien qu'il n'ait pas pu être isolé. Le dérivé naphthyle donne un bon résultat (**PH-2k**). Des substrats avec d'autres atomes de chalcogènes à la place de

CHAPITRE III. Fluoroalkylsélénolation décarboxylative via l'utilisation d'un photocatalyseur

l'oxygène ont aussi été évalués (**PH-2l-n**). Bien que le dérivé soufré du substrat modèle **PH-2l** fonctionne un peu moins bien que son analogue oxygéné (**PH-2a**), en l'absence du méthyle en para, le rendement est meilleur avec soufre (**PH-2m**). La version sélénée **PH-2n** donne par contre un résultat similaire à l'analogue oxygéné (**PH-2b**).

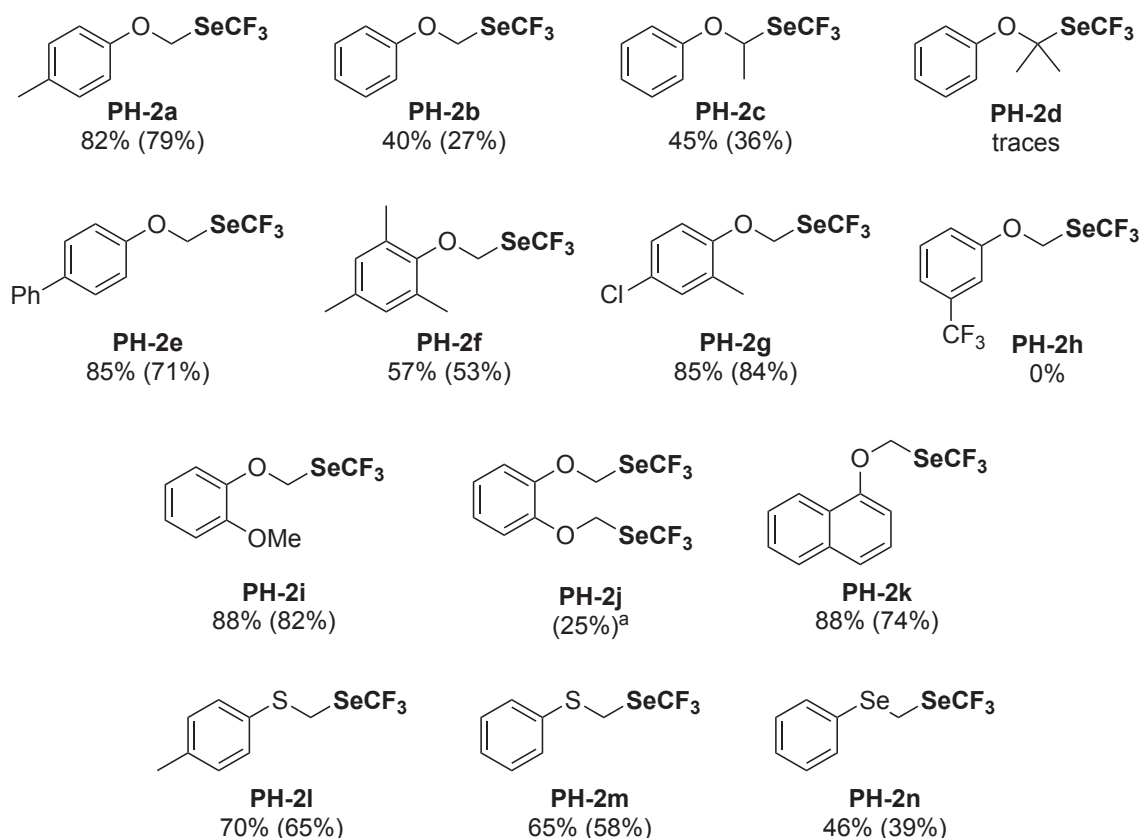
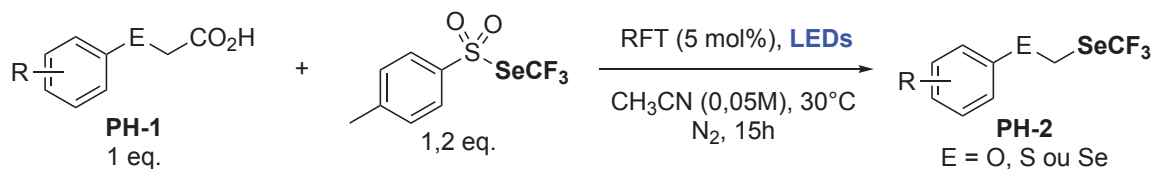


Schéma 8. Trifluorométhylsélénolation décarboxylative par voie photochimique.
 Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne. Entre parenthèses, rendements isolés.
^a Utilisation 2,4 eq. de TsSeCF₃.

Afin de valoriser cette méthode, nous nous sommes intéressés à la fonctionnalisation de dérivés bioactifs connus (Schéma 9.). Le dérivé d'eugénol, présent notamment dans le clou de girofle et connu pour ses propriétés antiseptiques et analgésiques, a été fonctionnalisé avec un rendement de 39%. Plusieurs sous-produits, semblant provenir d'une réaction avec la double liaison,^[9] ont également été détectés en RMN ¹⁹F. Cependant, il n'a pas été possible de les isoler pour confirmer leur structure. Le deuxième substrat choisi fut l'α-tocophérol, présent dans la vitamine E et agissant notamment comme antioxydant. L'α-tocophérol-OCH₂SeCF₃ a été obtenu avec un rendement de 20%. Ce rendement modeste reste néanmoins satisfaisant vu l'encombrement stérique (cf. **PH-2f**) et la faible solubilité du substrat dans le

CHAPITRE III. Fluoroalkylsélénation décarboxylative via l'utilisation d'un photocatalyseur

milieu réactionnel. Un dérivé d'estrone, hormone œstrogène sécrétée par l'ovaire, a pu être décarboxylé avec un excellent rendement de 82%.

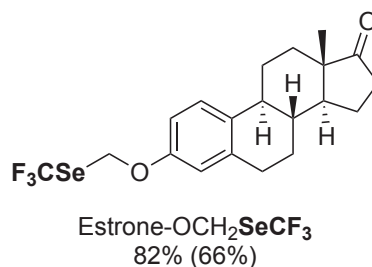
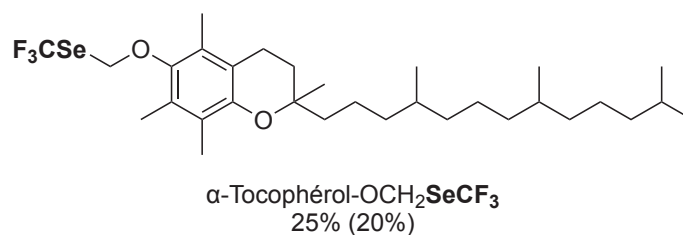
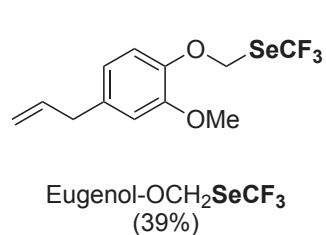
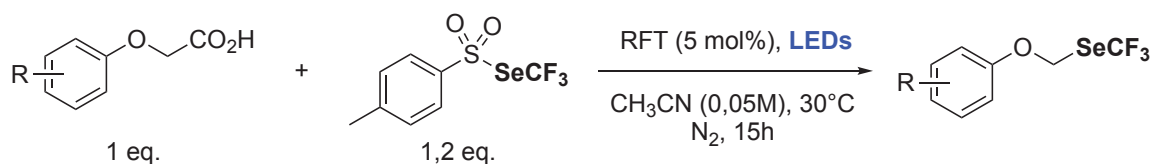


Schéma 9. Trifluorométhylsélénation de composés bioactifs.
Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne. Entre parenthèses, rendements isolés.

La perfluoroalkylsélénation décarboxylative a aussi été effectuée sur divers substrats (Schéma 10.). La fonctionnalisation du substrat modèle via l'utilisation de TsSeC₃F₇ (**PH-4a**) et TsSeC₆F₁₃ (**PH-5a**) a donné des résultats similaires à l'utilisation de l'analogue TsSeCF₃ (**PH-2a**). De même pour le dérivé **PH-1b**, les résultats obtenus sont similaires, peu importe la longueur de la chaîne (**PH-4b,5b**). Le dérivé d'estrone a pu également être fonctionnalisé via l'utilisation de TsSeC₆F₁₃ avec un très bon rendement.

CHAPITRE III. Fluoroalkylsélénolation décarboxylative via l'utilisation d'un photocatalyseur

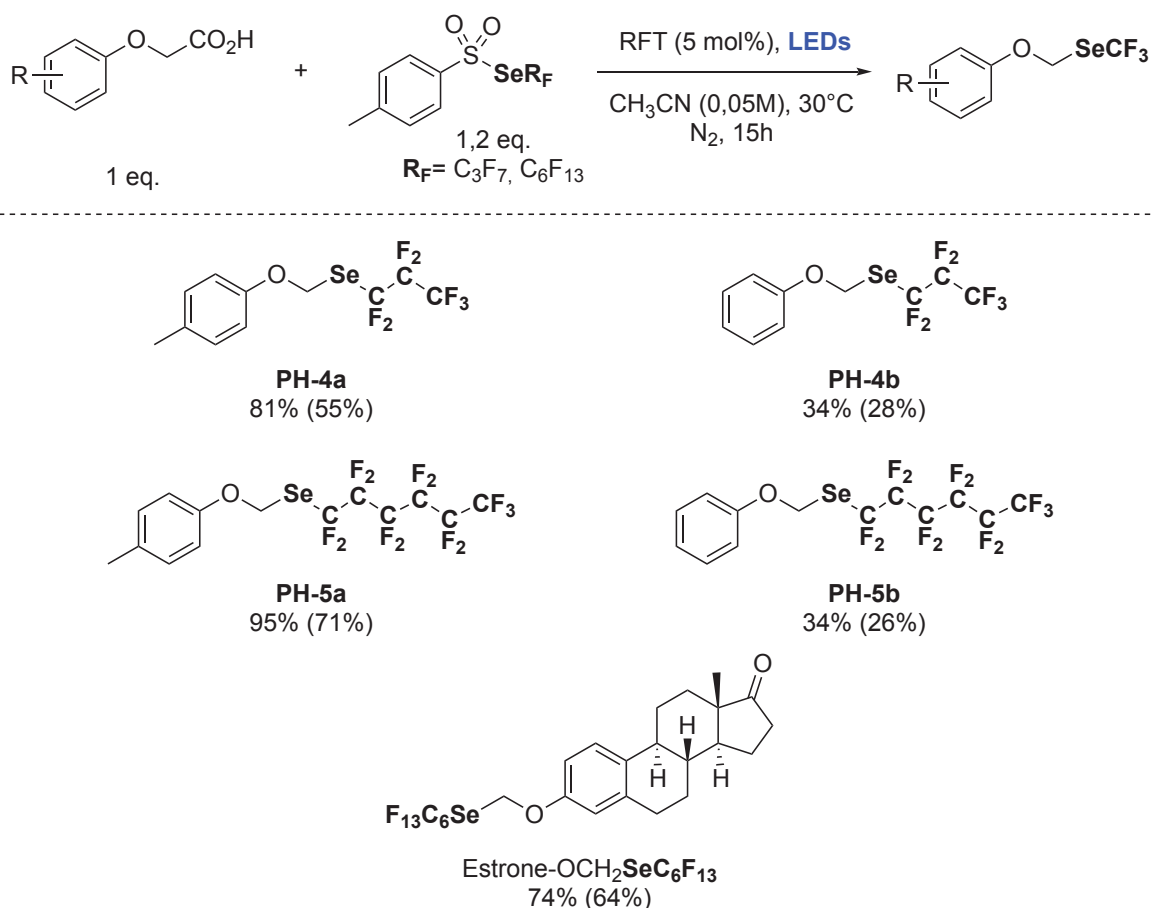


Schéma 10. Perfluoroalkylsélénolation décarboxylative par voie photochimique.

Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne. Entre parenthèses, rendements isolés.

Afin de pouvoir monter en échelle cette réaction photochimique, un système en flux continue a été mis en place par A. De Zordot-Banliat, doctorant à l'Institut Lavoisier Versailles (ILV) au sein de l'équipe SORG, avec laquelle nous avons collaboré tout au long de ma thèse (Schéma 11.).

Ce système a permis d'améliorer le rendement sur le substrat modèle (**PH-2a**) tout en diminuant le temps de réaction à 1h à la place de 16h. Une montée en échelle à 3 mmol à la place de 0,15 mmol (facteur 20) permet d'obtenir le produit désiré tout en conservant un excellent rendement. Dans le cas où la gêne stérique reste acceptable (**PH-2c**), un bien meilleur résultat est obtenu en flux continu, cependant, seules des traces de produit sont observées pour **PH-2d**. Comme en batch, le substrat trifluorométhylé **PH-1h** n'a pas pu être fonctionnalisé. Une légère diminution du rendement est observé pour la fonctionnalisation du dérivé soufré **PH-1m**, alors que le dérivé sélénié **PH-2n** est obtenu avec un rendement un peu plus élevé.

CHAPITRE III. Fluoroalkylsélénolation décarboxylative via l'utilisation d'un photocatalyseur

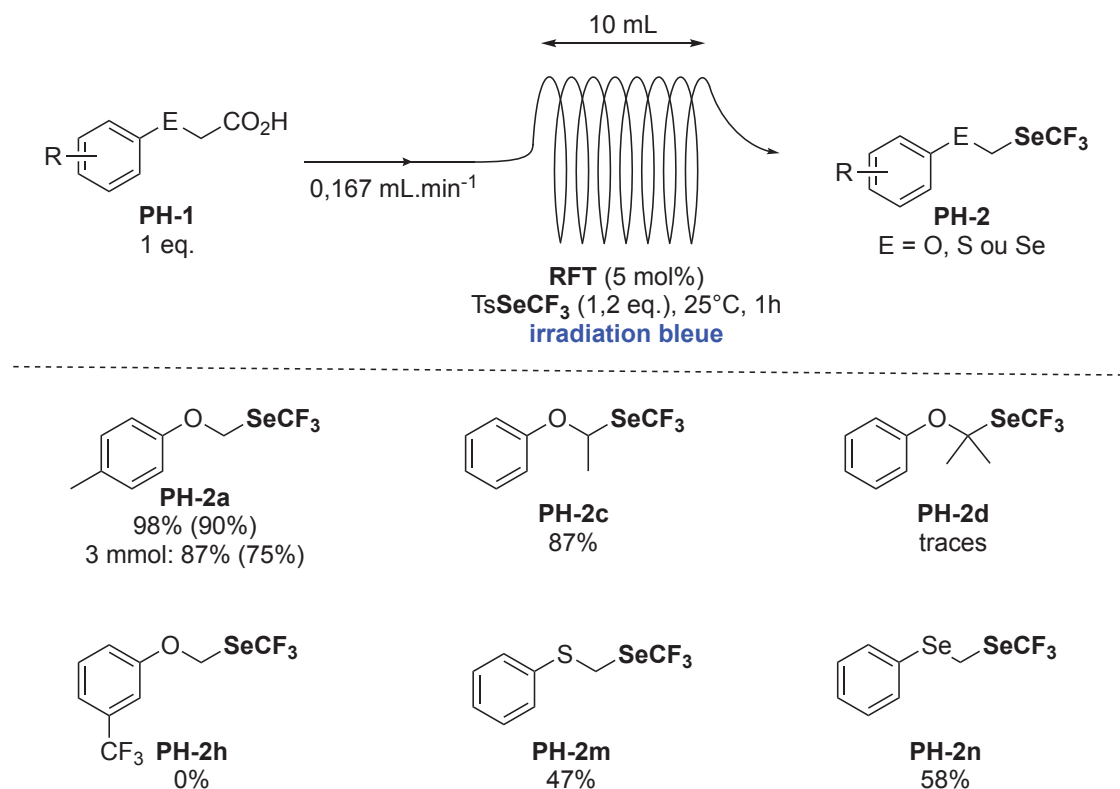


Schéma 11. Trifluorométhylsélénolation décarboxylative par photochimie en flux continu. Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne. Entre parenthèses, rendements isolés.

Afin de proposer un mécanisme réactionnel, différentes expériences ont été effectuées. Premièrement, deux blancs de la réaction ont montré qu'en l'absence de **RFT** ou d'irradiation lumineuse, aucun produit n'est obtenu.

Les prochaines expériences présentées ont été effectuées par A. De Zordo-Banliat à l'ILV. Des courbes de Stern-Volmer ont pu être obtenues en mesurant le quenching de la **RFT** à son état excité (**RFT***) par notre substrat modèle **PH-1a** et TsSeCF₃ (Figure 2.). Les valeurs de constantes de quence ainsi obtenues à l'aide de cette équation sont $k_{q(\text{TsSeCF}_3)} = 4,7 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ et $k_{q(\text{PH-1a})} = 3,5 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Une différence d'un facteur 10 environ permet de raisonnablement d'envisager que la **RFT*** est majoritairement quenchée par l'acide carboxylique **PH-1a**.

CHAPITRE III. Fluoroalkylséléniolation décarboxylative via l'utilisation d'un photocatalyseur

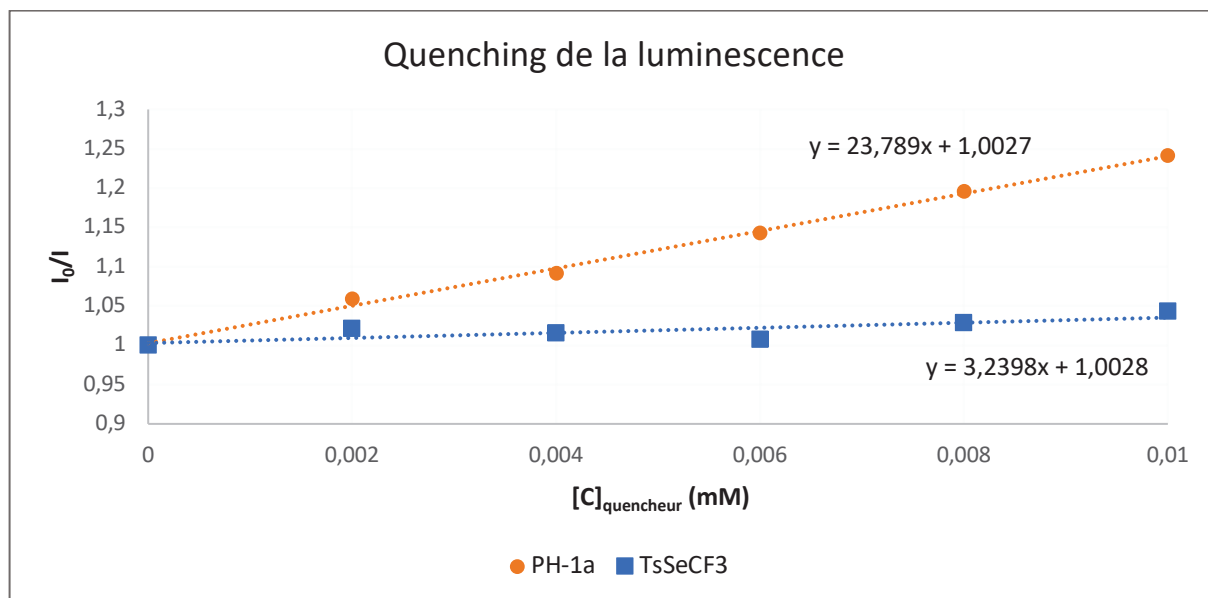


Figure 2. Courbes de Stern-Volmer.

Dans un second temps, le rendement quantique (Φ) en fonction du nombre de mmol de réactif consommé a été mesuré (Figure 3.). En début de réaction, lorsque TsSeCF₃ n'a pas été consommé ($n_{\text{TsSeCF}_3} \approx 0,1$ mmol), le rendement quantique s'élève à $\Phi = 0,23$ et diminue lorsque TsSeCF₃ est consommé (augmentant inéluctablement la perte de photons dans le milieu). Ces valeurs, strictement inférieures à 1, nous indiquent que la réaction est purement photocatalytique et non pas en chaîne.

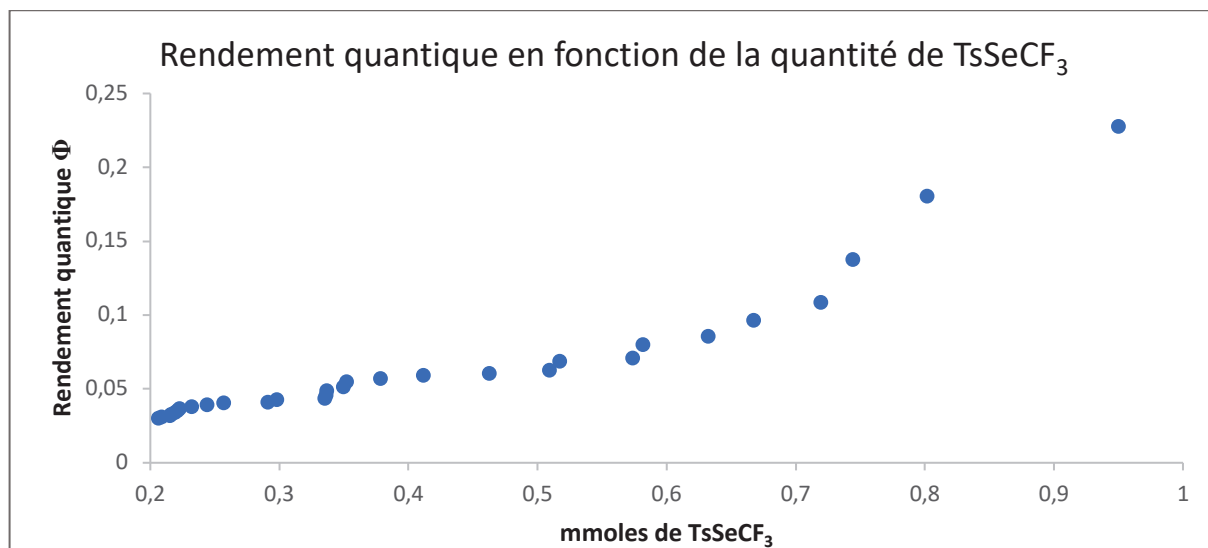


Figure 3. Rendement quantique en fonction du nombre de mmol de TsSeCF₃.

A l'aide de ces études, il nous a été possible de proposer un mécanisme réactionnel (Schéma 12.). Après irradiation via les LEDs bleues, la RFT passe à son état excité RFT*, permettant la formation du radical PH-1-CH₂CO₂• ($E_{\text{ox(RFT)}} = +1,67$ V vs ECS et $E_{\text{ox(PH-1)}} = +1,0$ à $+1,5$ V vs ECS) par transfert de proton couplé à un transfert d'électron (PCET), et donnant la forme réduite RFTH• du PC. Après décarboxylation, le radical PH-1-CH₂• généré peut attaquer TsSeCF₃ pour

CHAPITRE III. Fluoroalkylsélénolation décarboxylative via l'utilisation d'un photocatalyseur

donner le produit désiré **PH-2**. Afin de clore le cycle catalytique, le radical Ts^\bullet peut être réduit en TsH par **RFTH**, permettant la régénération du photocatalyseur.

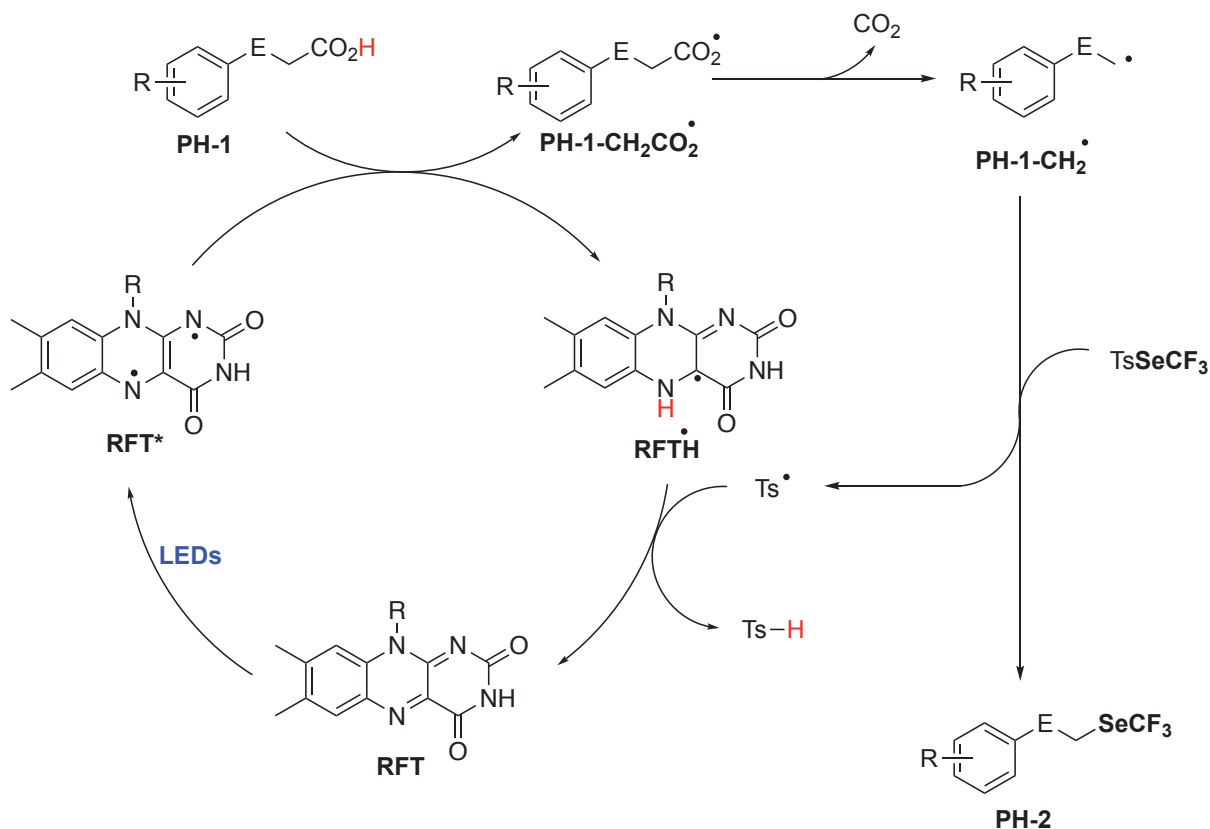


Schéma 12. Proposition de mécanisme réactionnel pour la trifluorométhylsélénolation décarboxylative via l'utilisation de RFT.

III.C. Conclusion

Cette méthode permet donc d'obtenir des composés portant des nouveaux motifs fluorés ECH_2SeCF_3 via la décarboxylation photo-catalysée d'acides arylchalcogénoacétiques, obtenus en deux étapes. Cette stratégie a l'avantage d'utiliser un **PC** peu coûteux, dérivé de la vitamine B₂. Elle permet aussi la fonctionnalisation de composés bioactifs et l'obtention de produits perfluoroalkylséléniés originaux. De plus, l'utilisation d'un système de photochimie en flux continue a permis d'augmenter l'échelle de la réaction d'un facteur 20. Il est important d'ajouter que les paramètres de Hansch-Leo des composés **PH-2a,m,n** ont été mesurés afin d'évaluer la lipophilie de ces nouveaux motifs ECH_2SeCF_3 (cf. **VII**).

L'ensemble de ces travaux ont pu être publiés dans Chemistry A European Journal.^[10]

Références

- [1] D. Louvel, C. Ghiazza, V. Debrauwer, L. Khrouz, C. Monnereau, A. Tlili, *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 417-426
- [2] a) C. Ghiazza, V. Debrauwer, C. Monnereau, L. Khrouz, M. Médebielle, T. Billard, A. Tlili, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11781-11785; b) C. Ghiazza, L. Khrouz, T. Billard, C. Monnereau, A. Tlili, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 1559-1566
- [3] Y. Lei, J. Yang, Y. Wang, H. Wang, Y. Zhan, X. Jiang, Z. Xu, *Green Chem.* **2020**, *22*, 4878-4883
- [4] Q.-Y. Han, K.-L. Tan, H.-N. Wang, C.-P. Zhang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 10013-10017
- [5] N. P. Ramirez, B. König, J. C. Gonzalez-Gomez, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1368-1373
- [6] T. M. Bockman, S. M. Hubig, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2210-2221
- [7] C. K. Remucal, K. McNeill, *Environ. Sci. Technol.* **2011**, *45*, 5230-5237
- [8] A. H. Tolba, F. Vávra, J. Chudoba, R. Cibulka, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 1579-1585
- [9] C. Ghiazza, L. Khrouz, C. Monnereau, T. Billard, A. Tlili, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9909-9912
- [10] K. Grollier, A. De Zordo-Banliat, F. Bourdreux, B. Pegot, G. Dagousset, E. Magnier, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 6028-6033

CHAPITRE IV

C-H fluoroalkylsélénoylation de composés aromatiques et vinyliques



CHAPITRE IV. C-H fluoroalkylsélénoylation de composés aromatiques et vinyliques

<i>IV. C-H fluoroalkylsélénoylation de composés aromatiques et vinyliques</i>	79
IV.A. État de l'art.....	79
IV.B. Fluoroalkylsélénoylation de benzamides via l'utilisation de Pd et TsSeR _F	80
IV.C. Trifluorométhylsélénoylation d'acrylamides via l'utilisation de Pd et TsSeCF ₃	97
<i>Références</i>	104

IV. C-H fluoroalkylsélénoation de composés aromatiques et vinyliques

IV.A. État de l'art

L'utilisation de Pd pour la fluoroalkylsélénoation de liaison C-H de composés aromatiques n'a été décrite qu'une seule fois avant ma thèse. Comme présentée dans l'introduction (cf. I.B.3.a.), notre groupe a mis au point une méthode de fonctionnalisation d'aminoquinoléine (AQ) via l'utilisation de ClSeCF₃ et d'une quantité catalytique de Pd(OAc)₂. Cette réaction radicalaire dans le dioxane à 65°C pendant 16h permet l'obtention de 6 produits trifluorométhylséléniés et 5 dérivés fluoroalkylséléniés (Schéma 1).^[1]

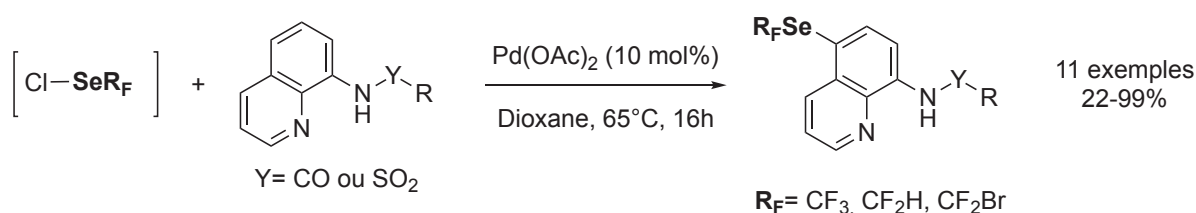


Schéma 1. Fluoroalkylsélénoation d'aminoquinoléine via l'utilisation de Pd et de ClSeCF₃.

Ces résultats ont été relativement surprenants au vu de ce qui a pu être effectué par le passé en version soufrée à partir de substrats similaires. En effet, l'auxiliaire aminoquinoléine a été utilisée par O. Daugulis en 2012 afin d'effectuer la C-H trifluorométhylthiolation d'aromatiques (Schéma 2).^[2]

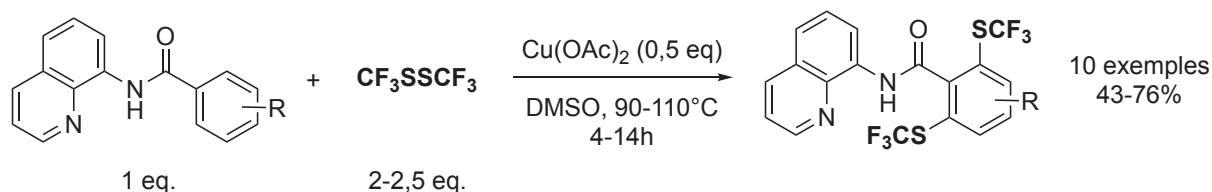


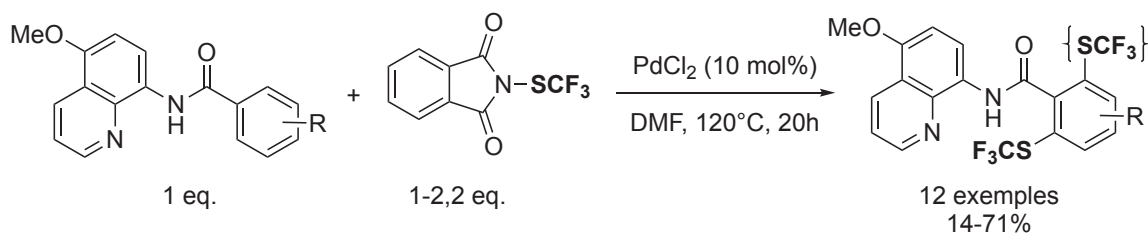
Schéma 2. Trifluorométhylthiolation de benzamides via l'utilisation de Cu et de CF₃SSCF₃.

Cette méthode, bien qu'intéressante, notamment par l'utilisation de cuivre comme catalyseur, ne semble pas permettre de contrôler le ratio de mono- et di-fonctionnalisation du substrat, et seulement très peu d'études mécanistiques ont été effectuées.

Quelques années plus tard, le groupe de T. Besset mit au point deux méthodes de CH trifluorométhylthiolation de Csp² via l'utilisation de Pd, cette fois-ci, en utilisant le réactif de Munavalli comme source de SCF₃ électrophile (Schéma 3.). A la différence de la fonctionnalisation des d'α-aryle-acrylamides (Schéma 3.b),^[3] celle des benzamides (Schéma 3.a)^[3b] semble nécessiter la présence d'une aminoquinoléine portant un groupement méthoxy en position 5 (AQ-OMe). Les auteurs décrivent qu'en l'absence de ce groupement, un mélange complexe de produits fut observé en RMN ¹⁹F, et supposent une possible trifluorométhylthiolation en position 5, à l'image de ce qui a pu être observé en version Se comme présenté au-dessus.

CHAPITRE IV. C-H fluoroalkylsélénoation de composés aromatiques et vinyliques

a.



b.

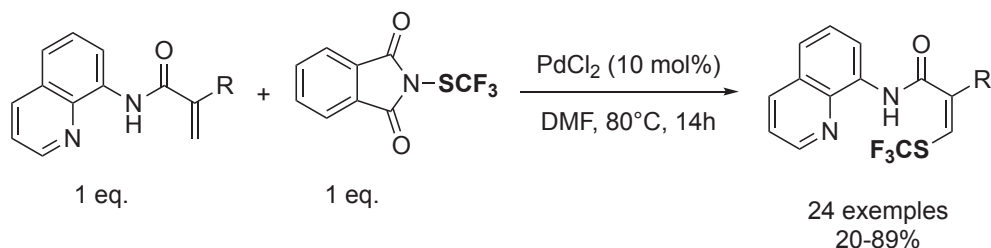


Schéma 3. Trifluorométhylthiolation de benzamides et d' α -aryle-acrylamides via l'utilisation de Pd et du réactif de Munavalli.

Après avoir étudié la littérature et ayant souligné les principaux avantages et inconvénients des différentes méthodes, nous avons essayé, via l'utilisation de TsSeCF_3 , de fonctionnaliser différents benzamides et α -aryle-acrylamides.

IV.B. Fluoroalkylsélénoation de benzamides via l'utilisation de Pd et TsSeR_f

Nous avons donc, dans un premier temps, essayé de reproduire les conditions expérimentales de l'article de O. Daugulis présentées dans le Schéma 2. A l'aide des connaissances que nous avons de TsSeCF_3 et de certaines observations effectuées à travers nos différents projets de recherche, nous savions qu'une dégradation de ce dernier en $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$ était envisageable dans le DMSO. Afin de s'assurer de la formation dudit composé, nous avons chauffé TsSeCF_3 à 100°C dans le DMSO, et le dimère est formé quantitativement après 20 minutes.

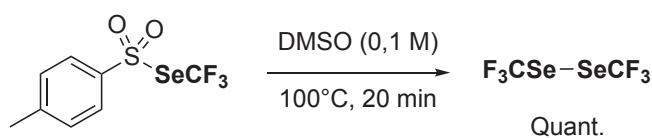


Schéma 4. Génération de $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$ à partir de TsSeCF_3 à chaud.

Du fait que $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$ soit très volatile et potentiellement toxique, ainsi que pour des raisons pratiques, nous avons favorisé sa formation *in-situ* dans le milieu réactionnel.

Un benzamide portant l'auxiliaire aminoquinoléine (AQ) a premièrement été utilisé (Schéma 5.). Plusieurs catalyseurs de cuivre ont été testés, cependant, aucun n'a permis la fonctionnalisation de l'aromatique souhaitée, seule la fonctionnalisation de l'AQ put être observée. L'utilisation d'un excès de TsSeCF_3 a aussi été envisagée, cependant un mélange de produits, majoritairement composé de celui présenté ci-dessous a été observé en RMN ^{19}F .

CHAPITRE IV. C-H fluoroalkylsélénoylation de composés aromatiques et vinyliques

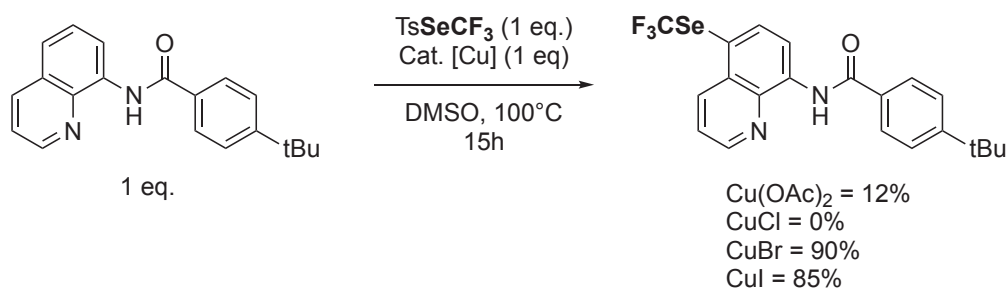


Schéma 5. Trifluorométhylsélénoylation d'aminquinoléine en position 5.
Rendements déterminés par RMN ^{19}F avec PhOCF_3 comme étalon interne.

Afin d'arriver à effectuer la fonctionnalisation souhaitée, nous nous sommes donc penchés sur un benzamide avec l'AQ protégée en position 5 par un groupement OMe (AQ-OMe, décrite par : , comme présenté dans le Schéma 6.). L'utilisation de CuBr permet d'obtenir en 15h, un modeste rendement de 7% du composé difonctionnalisé **CH-3a** (rendement reporté à l'amide de départ **CH-1a**, donc de 14% si reporté à TsSeCF_3). L'augmentation du temps de réaction à 48h a permis d'améliorer les rendements, cependant des sous-produits que nous n'avons pas pu isoler ont été observés en RMN ^{19}F dans ce cas.

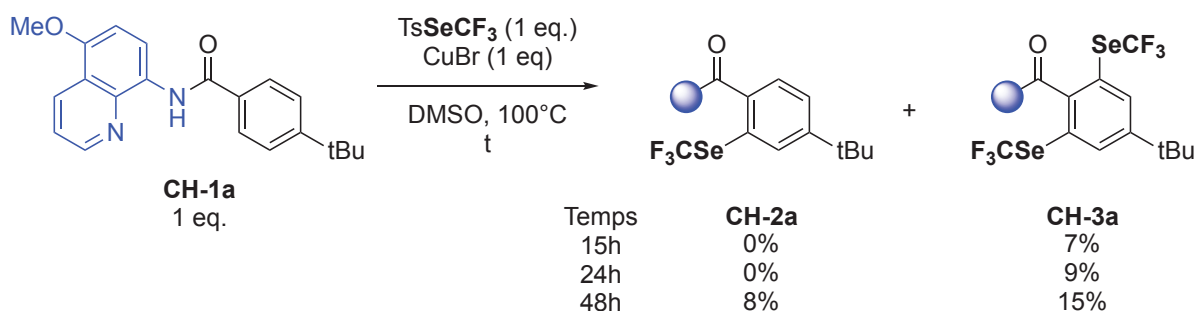


Schéma 6. Trifluorométhylsélénoylation de **CH-1a** via l'utilisation de CuBr et TsSeCF_3 .
Rendements déterminés par RMN ^{19}F avec PhOCF_3 comme étalon interne.

A partir de ces résultats, et en s'inspirant de la littérature, nous nous sommes intéressés à l'utilisation d'un catalyseur au palladium afin d'optimiser la réaction. Une première expérience en présence d'un additif : l'acide pivalique (PivOH), d'un catalyseur de Pd^{II} ($\text{Pd}[\text{CH}_3\text{CN}]_2\text{Cl}_2$), nous a permis d'obtenir le produit monofonctionnalisé **CH-2a** avec un rendement de 45% et le produit difonctionnalisé **CH-3a** avec un rendement de 23% en 48h à 70°C, sous atmosphère contrôlée (Schéma 7.).

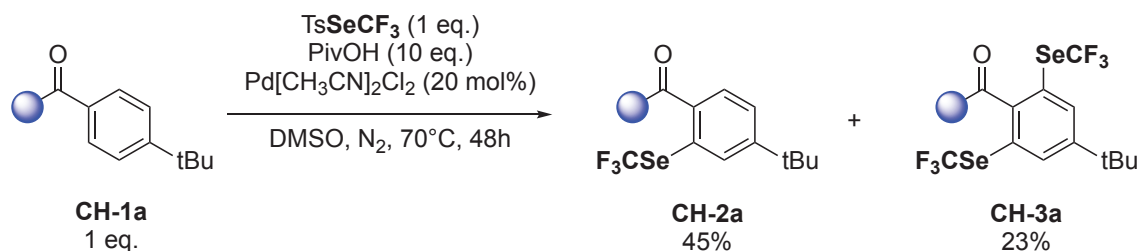


Schéma 7. Trifluorométhylsélénoylation de **CH-1a** via l'utilisation de $\text{Pd}[\text{CH}_3\text{CN}]_2\text{Cl}_2$ et TsSeCF_3 .
Rendements déterminés par RMN ^{19}F avec PhOCF_3 comme étalon interne.

CHAPITRE IV. C-H fluoroalkylsélénoylation de composés aromatiques et vinyliques

Une analyse DRX de **CH-2a** a permis de confirmer la structure du produit (Figure 1.).

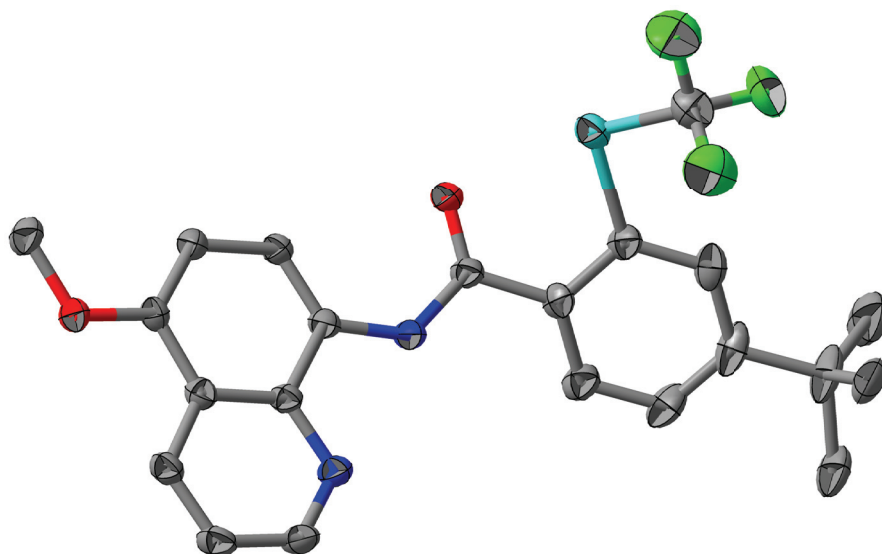


Figure 1. Structure de **CH-2a** déterminée par DRX.

Ces conditions permettant d'obtenir de bons rendements (91% par rapport à TsSeCF_3 , 68% par rapport à **CH-1a**) ont néanmoins été optimisées afin d'essayer de les simplifier (Tableau 1.).

Pour des raisons pratiques, les rendements discutés seront ceux dans la colonne « Rdt global » (dernière colonne du Tableau 1). Ces derniers correspondent aux rendements par rapport à la quantité de **CH-1a** convertit en **CH-2a** et **CH-3a**.

L'utilisation de diméthoxyéthane (DME) ou de DMF font drastiquement chuter le rendement à 28% et 16% respectivement (entrées 2 et 3). Il est à noter que la présence de sous-produits lors de l'utilisation du DMF ont pu être observés en RMN ^{19}F . Afin de diminuer le temps de réaction, deux expériences, de 24h et 15h ont été effectuées et donnent un rendement plus faible, de 59% et 39% respectivement (entrées 4 et 5). Le temps de 24h a été retenu pour la suite de l'optimisation. Afin d'essayer de s'affranchir au maximum de la quantité d'additif (sa présence posant problème lors de la purification), l'utilisation d'un seul équivalent de PivOH fut testée et permit d'obtenir un rendement correct de 54% (entrée 6). La diminution de la température diminue le rendement (entrées 7 et 8). L'efficacité d'autres catalyseurs de palladium ou de cobalt a été évaluée, cependant les rendements obtenus sont plus faibles, qu'importe le catalyseur utilisé (entrées 9-11). Une réaction sans contrôle de l'atmosphère réactionnel a été effectuée (entrée 12). L'excellent résultat obtenu est relativement surprenant vis-à-vis des conditions habituellement décrites pour ce type de réaction. Avec ce nouveau résultat en main, nous avons pu nous affranchir de l'utilisation de PivOH, tout en conservant un bon rendement (entrée 13). La diminution de la quantité de $\text{Pd}[\text{CH}_3\text{CN}]_2\text{Cl}_2$ diminue légèrement le rendement (entrées 14 et 15). Il est intéressant de souligner que l'ajout d'acide pivalique lorsque seulement 5 mol% de catalyseur est utilisé permet d'obtenir un résultat similaire à celui de l'entrée 13 (entrée 16). Enfin, un blanc de la réaction a été réalisé, montrant la nécessité de la présence du catalyseur afin d'obtenir les produits **CH-2a** et **CH-3a** désirés (entrée 17).

Les conditions que nous avons considérées comme optimales sont donc celles de l'entrée 13, permettant d'obtenir un rendement global de 69% en seulement 24h, en s'affranchissant de

CHAPITRE IV. C-H fluoroalkylsélénoation de composés aromatiques et vinyliques

l'utilisation de PivOH, additif pouvant poser des problèmes lors de la purification. Dans ces conditions, le ratio obtenu entre les produits **CH-2a** et **CH-3a** est d'environ 7:3 et la conversion de TsSeCF₃ en produit désiré, que nous noterons par la suite « Rdt fluor », s'élève à 89%.

Entrée	PivOH (eq.)	Cat. (20 mol%)	Atm	T (°C)	t (h)	CH-2a (%) ^a	CH-3a (%) ^a	Rdt global (%) ^a
1	10 eq.	Pd[CH ₃ CN] ₂ Cl ₂	N ₂	70	48	45	23	68
2 ^b	10 eq.	Pd[CH ₃ CN] ₂ Cl ₂	N ₂	70	48	24	4	28
3 ^c	10 eq.	Pd[CH ₃ CN] ₂ Cl ₂	N ₂	70	48	13	3	16
4	10 eq.	Pd[CH ₃ CN] ₂ Cl ₂	N ₂	70	24	44	15	59
5	10 eq.	Pd[CH ₃ CN] ₂ Cl ₂	N ₂	70	15	34	5	39
6	1 eq.	Pd[CH ₃ CN] ₂ Cl ₂	N ₂	70	24	44	10	54
7	1 eq.	Pd[CH ₃ CN] ₂ Cl ₂	N ₂	50	24	10	0	10
8	1 eq.	Pd[CH ₃ CN] ₂ Cl ₂	N ₂	25	24	4	0	4
9	1 eq.	Pd(OAc) ₂	N ₂	70	24	27	3	30
10	1 eq.	Pd(acac) ₂	N ₂	70	24	15	0	15
11	1 eq.	Co(OAc) ₂	N ₂	70	24	0	0	0
12	1 eq.	Pd[CH ₃ CN] ₂ Cl ₂	-	70	24	46	25	71
13	/	Pd[CH ₃ CN] ₂ Cl ₂	-	70	24	49	20	69
14 ^d	/	Pd[CH ₃ CN] ₂ Cl ₂	-	70	24	45	15	60
15 ^e	/	Pd[CH ₃ CN] ₂ Cl ₂	-	70	24	43	14	57
16 ^e	1 eq.	Pd[CH ₃ CN] ₂ Cl ₂	-	70	24	47	23	70
17	/	/	-	70	24	0	0	0

Conditions expérimentales : TsSeCF₃ (1 eq., 0,1 mmol), PivOH (x eq.), **CH-1a** (1 eq., 0,1 mmol), catalyseur (20 mol%), DMSO (0,1 M, 1 mL), T (°C), t (h).

^a. Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne, par rapport à **CH-1a**.

^b. DME utilisé à la place du DMSO. ^c. DMF utilisé à la place du DMSO.

^d. Avec 10 mol% de catalyseur. ^e. Avec 5 mol% de catalyseur.

Tableau 1. Optimisation de la trifluorométhylsélénoation de benzamide pallado-catalysée.

CHAPITRE IV. C-H fluoroalkylséléniolation de composés aromatiques et vinyliques

Avec ces conditions en main, nous avons donc exemplifié notre méthode. Les benzamides ont dû être synthétisés au préalable en une étape, via la réaction de l'AQ-OMe avec un chlorure d'acide en milieu basique (en présence de triéthylamine) ou dans des conditions de couplage peptidique entre l'AQ-OMe et un dérivé d'acide benzoïque en utilisant de l'EDCI (1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide) comme agent de couplage.

L'absence de groupement fonctionnel sur le benzamide **CH-1b** permet la fonctionnalisation de ce dernier avec un bon rendement. Il est intéressant de noter que le ratio entre **CH-2b,3b** est d'environ 6:4. En comparant avec le ratio entre **CH-2a,3a** (7:3 environ), il est possible d'envisager que la formation du produit difonctionnalisé **CH-3** soit assez sensible à la gêne stérique. Un très bon rendement est obtenu pour les produits **CH-2c,3c**. La présence du groupement méthoxy attracteur inductif en méta de la position à fonctionnaliser donne un résultat satisfaisant (**CH-2d,3d**). Des rendements globaux similaires sont obtenus lorsqu'un Me ou OMe donneur se trouve en position ortho/para des liaisons CH fonctionnalisables (**CH-2e,3e** et **CH-2f,3f**). Nous pouvons souligner dans ce cas, l'importante influence de la gêne stérique, ne permettant quasiment aucunes fonctionnalisations en ortho du Me (**CH-2eb,3e**). Cette observation est encore plus marquée dans le cas de **CH-2fb,3f**. Le composé **CH-1g** ne donnant qu'un seul produit a permis d'obtenir **CH-2g** avec un très bon rendement et la réaction a pu être montée en échelle d'un facteur 5 (1 mmol à la place de 0,2 mmol), donnant un résultat similaire de 65% isolé. L'obtention de **CH-2h** à hauteur de 40% en 24h semble cohérente avec la nuisance que semble apporter les groupements accepteurs quant à la réactivité des substrats. Cependant à la différence des composés **CH-2i** et **CH-2j**, le rendement de **CH-2h** n'augmente pas lorsque le temps de réaction est plus long. Des analyses de diffraction de rayons X sur monocristaux de **CH-1h** et **CH-2h** nous ont permis d'observer, qu'à l'état solide, une liaison hydrogène intramoléculaire est présente entre l'oxygène du groupement méthoxy et l'hydrogène sur l'azote de l'amide (Figure 2.). Une telle interaction vient possiblement « figer » le substrat dans une conformation non favorable à la fonctionnalisation de la liaison CH désirée. Un composé un peu plus fonctionnalisé a aussi été tenté et a donné un bon rendement global (**CH-2k,3k**). Comme dans les cas précédents (**CH-2e,3e,2f,3f**), seulement des traces des dérivés **CH-2kb** et **CH-3k** sont obtenues. Les naphtylamides **CH-1l** et **CH-1m** sont trifluorométhylsélénés avec de bons rendements. Un dérivé d'hétérocycle a aussi été fonctionnalisé avec rendement satisfaisant de 55% (**CH-2n**). Pour finir, le fait de remplacer le groupement directeur AQ-OMe par la 2-méthylthioaniline diminue la réactivité (**CH-4a,5a**), alors qu'aucun produit n'est observé lors de l'utilisation de la pentafluoroaniline comme auxiliaire (**CH-6a,7a**).

CHAPITRE IV. C-H fluoroalkylsélénolation de composés aromatiques et vinyliques

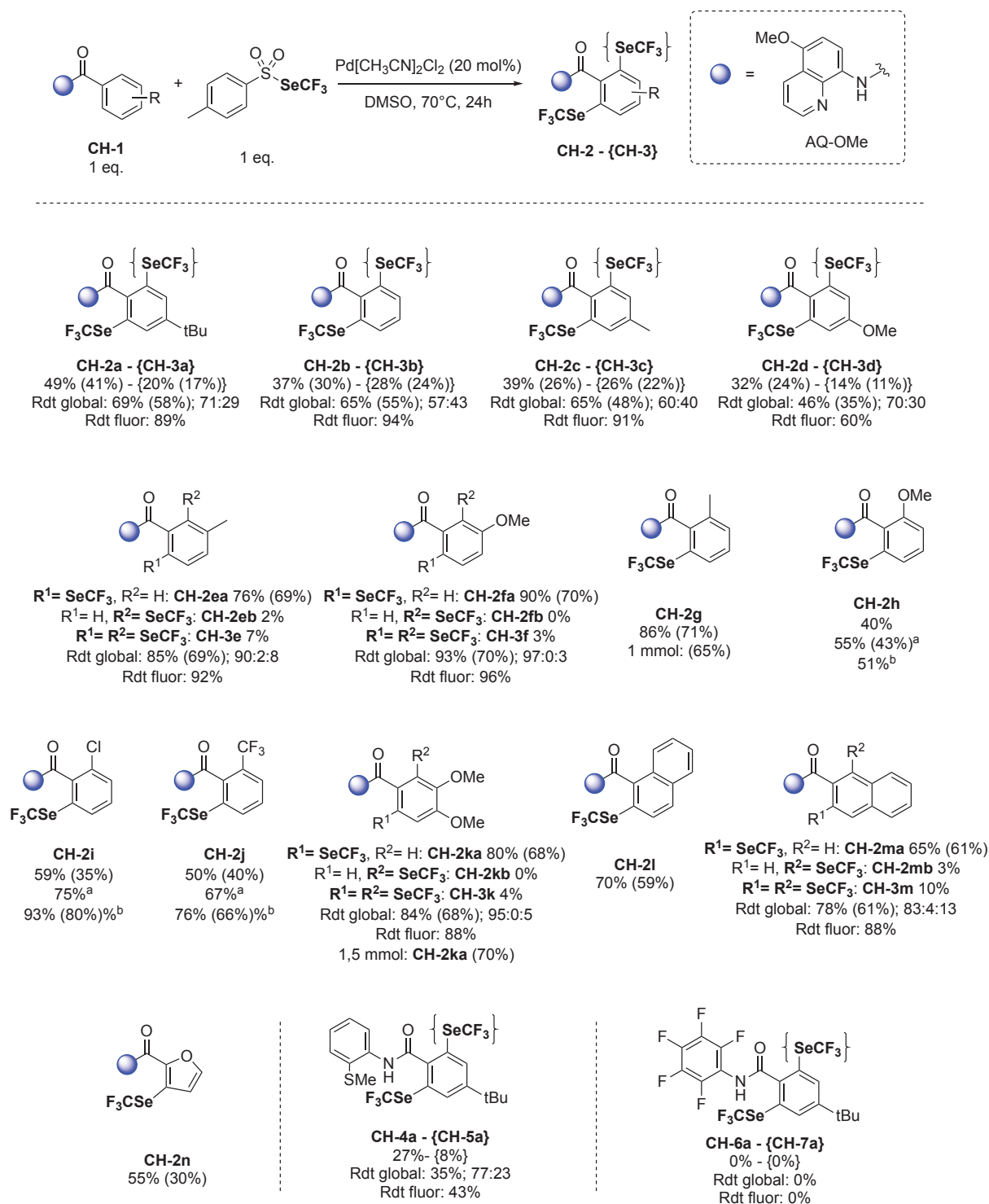


Schéma 8. Exemplification de la trifluorométhylsélénolation de benzamides via l'utilisation de Pd et TsSeCF₃. Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne. Entre parenthèses, rendements isolés. ^a48h de réaction à la place de 24h. ^b120h de réaction à la place de 24h.

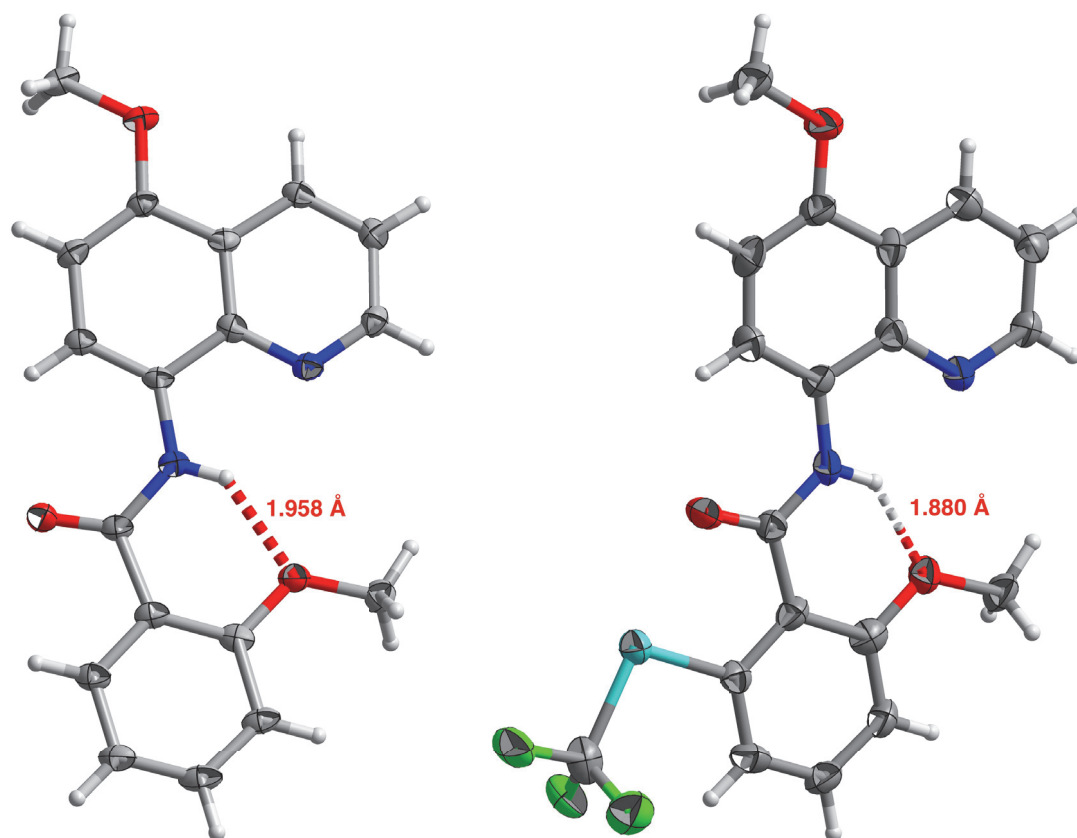


Figure 2. Structures DRX de **CH-1h** (à gauche) et **CH-2h** (à droite) avec distance de la liaison NH-O.

La fonctionnalisation du dérivé iodé **CH-1o** a aussi été tentée, cependant, un mélange de produits (majoritairement **CH-3b**) est obtenu (Schéma 9.a); certains de ces produits provenant de la fonctionnalisation de la liaison C-I. La présence de l'ensemble de ces trois produits, bien que difficilement discernables en RMN ^{19}F a été confirmée par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS). Deux tests ont été effectués dans les mêmes conditions opératoires à partir d'aromatiques iodés, cependant, seulement des traces de produits ont été observées dans ce cas, suggérant que la fonctionnalisation directe de la liaison C-I n'est peut-être pas le mécanisme principal (Schéma 9.b).

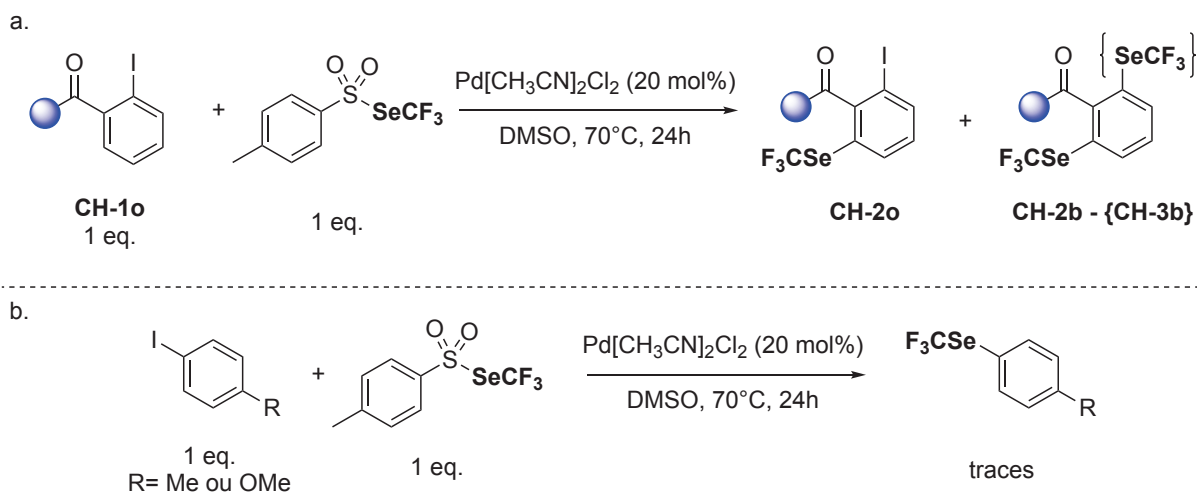


Schéma 9. Trifluorométhylsélénoation du dérivé iodé **CH-1o**.

CHAPITRE IV. C-H fluoroalkylsélénoylation de composés aromatiques et vinyliques

Un dérivé de l'acide méfénamique, un anti-inflammatoire non stéroïdien, portant le groupement directeur AQ-OMe a aussi été synthétisé (**CH-1p**). Cependant, le produit désiré n'a pas été observé dans nos conditions (Schéma 10.a). Le produit **CH-8p** obtenu, fonctionnalisé en para de l'aniline a été néanmoins isolé et purifié avec un rendement de 67%. La structure de la molécule a été confirmée par une analyse DRX (Schéma 10.b). Bien qu'aucune étude approfondie n'ait été effectuée, il est possible de supposer deux voies de formations de **CH-8p** : le passage par un mécanisme radicalaire, à l'image de la fonctionnalisation des AQ-benzamides décrite avec ClSeCF_3 (Schéma 1.) ou d'une simple SEAR sur la position la moins encombrée.

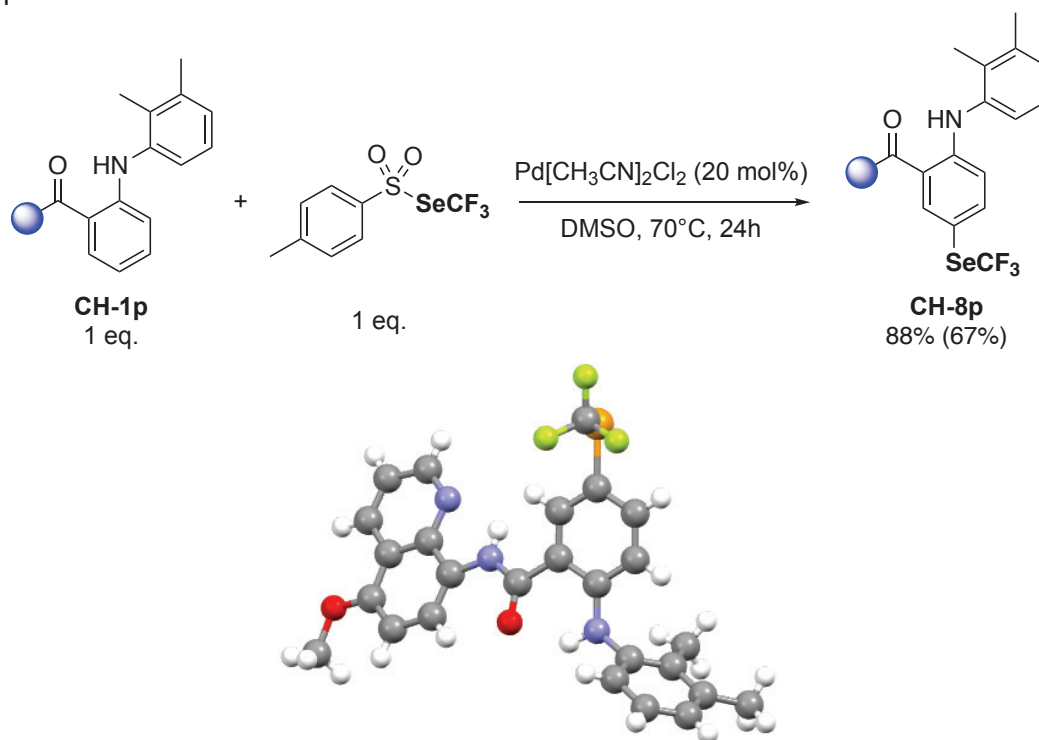


Schéma 10. Trifluorométhylsélénoylation du dérivé d'acide méfénamique **CH-1p** et structure DRX de **CH-8p**. Rendements déterminés par RMN ^{19}F avec PhOCF_3 comme étalon interne. Entre parenthèses, rendements isolés.

Finalement, parmi les substrats ayant montré une réactivité particulière, le benzamide portant un groupe ester **CH-1q** n'a pas donné le produit désiré **CH-2q**, mais un dérivé de phthalimide fonctionnalisé **CH-9q** (Schéma 11.). Le produit a été obtenu avec un rendement n'excédant pas 42% lorsque la réaction est laissée pendant 120h à la place de 24h. Afin d'expliquer de tels résultats, le substrat **CH-1q** a été mis en réaction dans le milieu réactionnel sans TsSeCF_3 , permettant de donner le produit cyclisé **CH-10q** avec un bon rendement isolé de 72%. Le dérivé **CH-10q** a donc ensuite été utilisé en tant que substrat pour la réaction de trifluorométhylsélénoylation, mais aucune fonctionnalisation n'est observée dans ce cas. Ce résultat nous indique donc que la première étape de formation de **CH-9q** se fait par la synthèse de **CH-2q** suivi de la cyclisation intramoléculaire. Nous avons donc essayé de mettre un excès de TsSeCF_3 dans le milieu afin de favoriser la trifluorométhylsélénoylation à la formation de **CH-10q**. Dans ce cas, un résultat légèrement plus élevé de 53% est observé.

CHAPITRE IV. C-H fluoroalkylsélénoylation de composés aromatiques et vinyliques

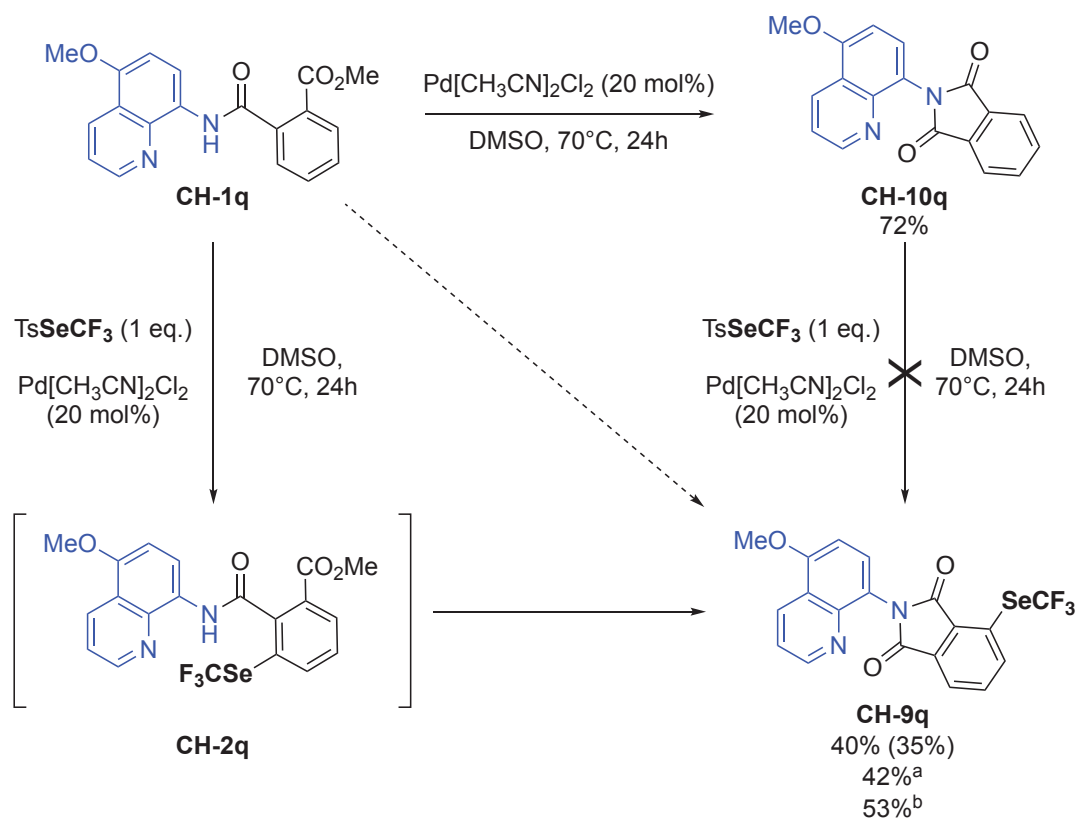


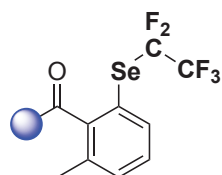
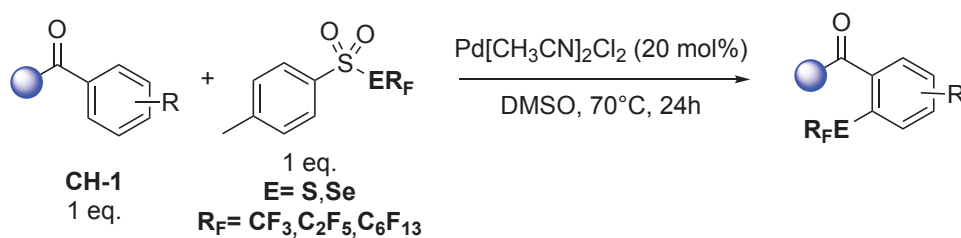
Schéma 11. Trifluorométhylsélénoylation du dérivé **CH-1q**.

Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne. Entre parenthèses, rendements isolés.

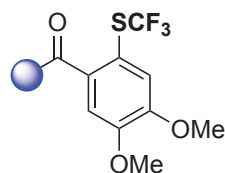
^a. 120h de réaction à la place de 24h. ^b. 2 eq. de TsSeCF₃ utilisé à la place de 1 eq.

Comme présenté dans le Schéma 12, l'utilisation de dérivés TsSeR_F nous a permis d'obtenir des composés portant les groupements SeC₂F₅ (**CH-11g**) et SeC₆F₁₃ (**CH-13g,k**). Les résultats obtenus, bien que moins bons qu'en série SeCF₃, restent corrects, notamment à la vue de la possible gêne stérique apportée par ces motifs. L'utilisation de TsSCF₃ permet la trifluorométhylthiolation de **CH-1k** avec un rendement modeste (**CH-12k**).

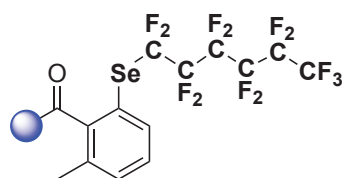
CHAPITRE IV. C-H fluoroalkylsélénoation de composés aromatiques et vinyliques



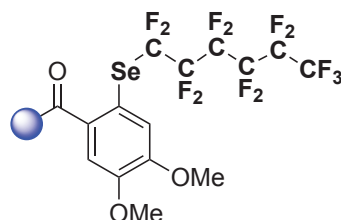
CH-11g
(37%)



CH-12k
40% (31%)



CH-13g
(52%)



CH-13k
(46%)

Schéma 12. Perfluoroalkylsélénoation et trifluorométhylthiolation de benzamides via l'utilisation de TsSeR_F et TsSCF_3 . Rendements déterminés par RMN ^{19}F avec PhOCF_3 comme étalon interne. Entre parenthèses, rendements isolés.

Nous avons réussi à hydrolyser l'amide afin d'obtenir l'acide carboxylique correspondant **CH-14k** avec un rendement modeste de 35% (Schéma 13.a).

Une méthode d'oxydation du motif SeCF_3 , développée à l'ILV dans le cadre de la thèse d'Arnaud De Zordot-Banliat, lui a permis d'obtenir les sélénonones **CH-15f,g** correspondantes avec des rendements corrects dans des conditions d'oxydations relativement douces (Schéma 13.b).

CHAPITRE IV. C-H fluoroalkylsélénoylation de composés aromatiques et vinyliques

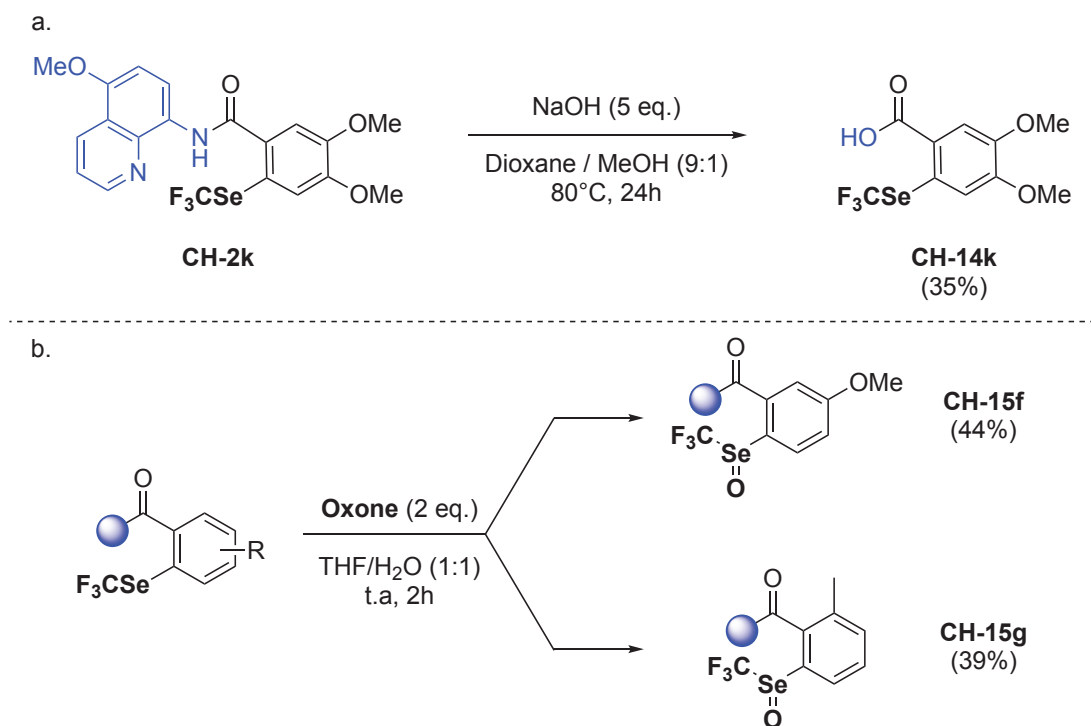


Schéma 13. Post-fonctionnalisation de benzamides trifluorométhylséléniés.
Entre parenthèses, rendements isolés.

Par la suite, nous avons étudié les paramètres pouvant influencer le ratio des produits mono et difonctionnalisés, respectivement **CH-2** et **CH-3** (Tableau 2.). Afin de favoriser la formation d'un produit plutôt que l'autre, nous avons fait varier le nombre d'équivalents en réactif et le temps de réaction pour la trifluorométhylsélénoylation de notre substrat modèle **CH-1a**. L'ensemble des rendements du Tableau 2 sont dans ce cas reportés à la quantité de réactif limitant. Bien que la formation exclusive de **CH-2a** ou **CH-3a** n'a pas pu être réalisée, il est possible de favoriser la formation de **CH-2a** en mettant un excès de **CH-1a** dans le milieu (entrées 2 et 3), permettant l'obtention d'un ratio allant jusqu'à 90:10. A l'inverse, la formation de **CH-3a** est comme prévue, favorisée par la présence d'un excès de TsSeCF₃ (entrée 4). Il est possible d'envisager le fait que la seconde fonctionnalisation soit plus lente. De ce fait, lorsque la réaction dure 72h en présence d'un excès de TsSeCF₃, un ratio satisfaisant de 26:74 entre **CH-2a** et **CH-3a** a pu être obtenu (entrée 5).

CHAPITRE IV. C-H fluoroalkylsélénoylation de composés aromatiques et vinyliques

Entrée	TsSeCF ₃ (x eq.)	CH-1a (y eq.)	t (h)	CH-2a (%) ^a	CH-3a (%) ^a	Ratio (CH2a:CH-3a)
1	1	1	24	49	20	71:29
2	1	2	24	69	12	85:15
3	1	3	24	81	9	90:10
4	2	1	24	42	44	49:51
5	2	1	72	21	60	26:74

Conditions expérimentales : TsSeCF₃ (x eq.), CH-1a (y eq.), DMSO (0,1 M, 1 mL), 70°C, t (h).

^a. Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne.

Tableau 2. Influence du nombre d'équivalent de réactif et du temps sur le ratio de la formation de CH-2a :CH-3a.

Afin de poursuivre cette étude, un suivi de la réaction a été effectué par RMN ¹⁹F à 70°C en tube de Young, les résultats sont présentés en Figure 3. Le pourcentage relatif de l'ensemble des espèces fluorées, à savoir TsSeCF₃, CF₃SeSeCF₃, CH-2a et CH-3a a donc pu être mesuré via les intégrations des pics en fonction du temps. Le facteur 10 entre les constantes de vitesse des régressions non-linéaires obtenues en Figure 3.c nous confirme le fait que la formation de CH-2a est plus rapide que celle de CH-3a.

CHAPITRE IV. C-H fluoroalkylsélénoylation de composés aromatiques et vinyliques

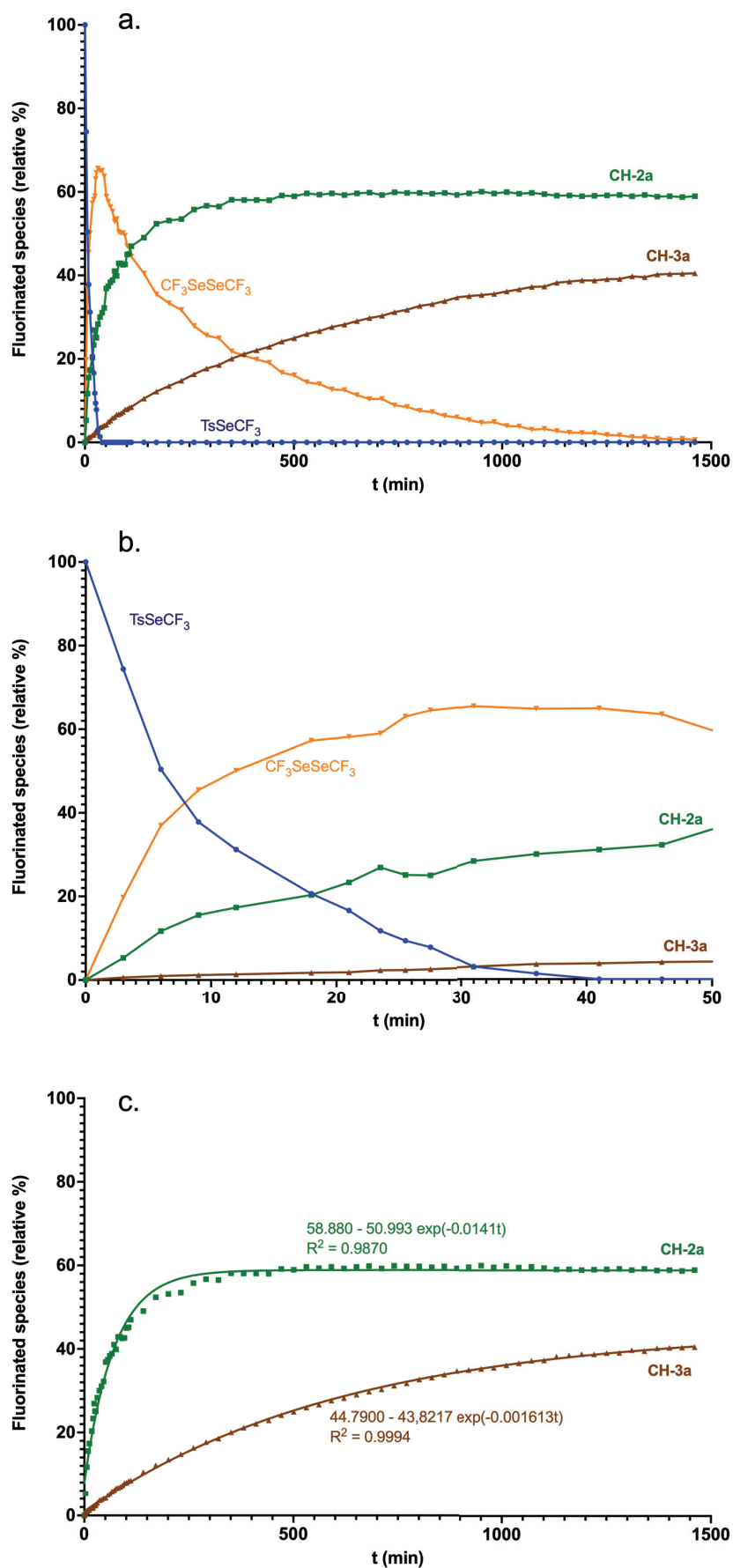


Figure 3. Suivi de la réaction par RMN ^{19}F : a. sur 24h, b. zoom sur les 50 premières minutes, c. régression non-linéaires de la formation de $CH-2a$ et $CH-3a$.

CHAPITRE IV. C-H fluoroalkylsélénoation de composés aromatiques et vinyliques

D'après la Figure 3.a et 3.b, nous observons que le réactif TsSeCF_3 semble réagir et/ou se dégrader très rapidement pour fonctionnaliser **CH-1a** et/ou donner du dimère $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$. Une tentative de préformation quantitative de $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$ à 100°C (Schéma 4.), suivie de l'ajout de **CH-1a** et $\text{Pd}[\text{CH}_3\text{CN}]_2\text{Cl}_2$ permet dans ce cas d'obtenir un rendement modeste pour **CH-2a,3a** (Schéma 14.).

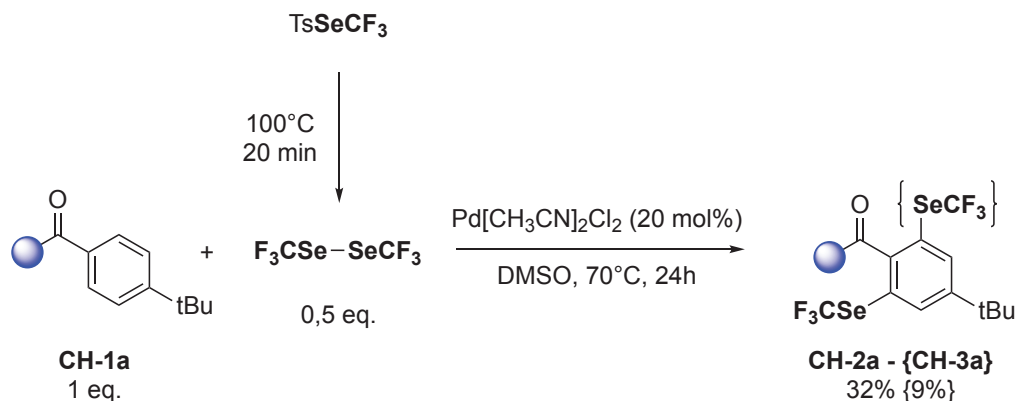


Schéma 14. Trifluorométhylsélénoation de **CH-1a** via l'utilisation de $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$. Rendements déterminés par RMN ^{19}F avec PhOCF_3 comme étalon interne.

Cette information laissant à supposer que TsSeCF_3 puisse aussi être un réactif nous a poussé à effectuer un suivi de la dégradation de ce dernier à 70°C en présence ou non de **CH-1a** et du catalyseur. Nous observons, d'après les différentes courbes sur la Figure 4, qu'à 70°C , en l'absence ou présence du benzamide et du Pd^{II} , qu'un temps plus long est nécessaire afin de dégrader la totalité de notre réactif. En effet la comparaison avec le suivi réactionnel montre que, lorsqu'il n'y a pas de formation de **CH-2a,3a**, plus d'une centaine de minutes supplémentaires sont requises afin d'observer une disparition complète de TsSeCF_3 . Deux hypothèses peuvent donc être établies : le fait que TsSeCF_3 soit aussi un réactif pour la CH fonctionnalisation des benzamides, et/ou la possibilité qu'il se dégrade plus vite lorsque la concentration en $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$ diminue avec le temps.

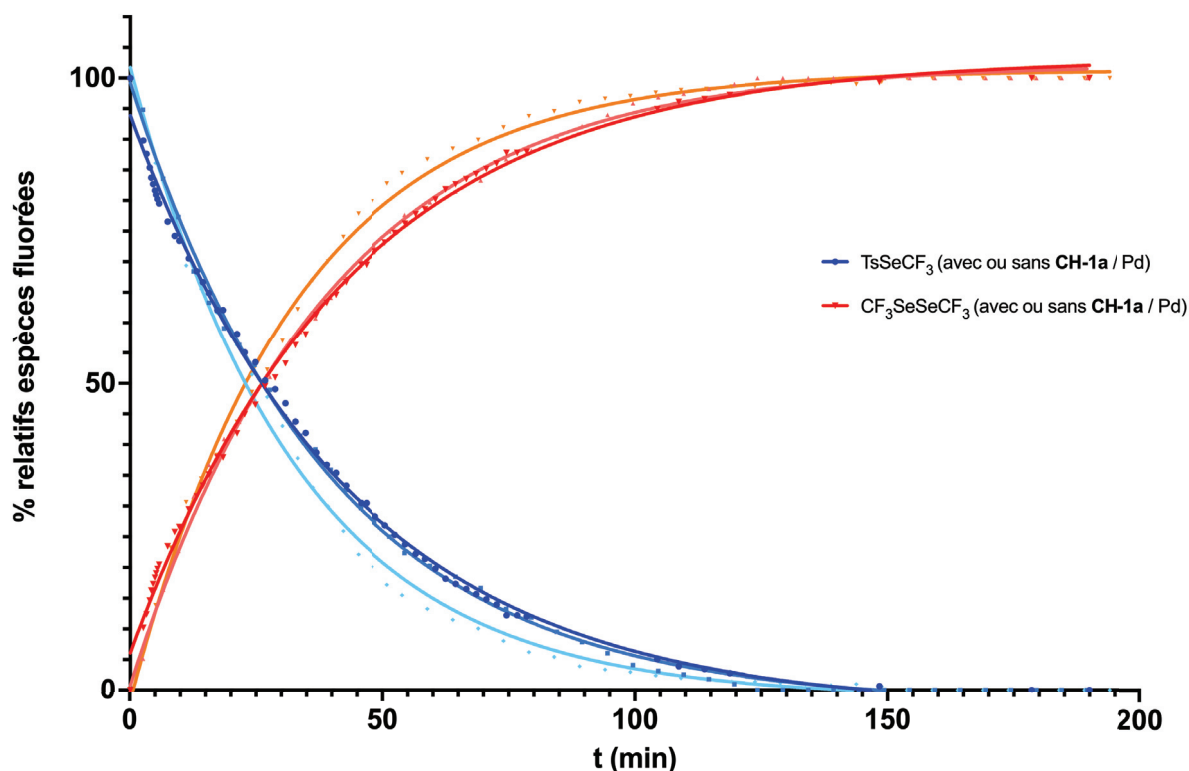


Figure 4. Suivi de dégradation de TsSeCF₃ en présence ou non de CH-1a ou de Pd.

A l'aide de l'ensemble de nos résultats et des travaux décrits dans la littérature,^[3b, 4] nous avons été en mesure de proposer un mécanisme réactionnel (Schéma 15.). Dans un premier temps, le Pd[CH₃CN]₂Cl₂ et CH-1a donnerait l'intermédiaire **A** via la coordination du catalyseur avec la partie AQ-OMe du substrat. Une seconde perte de HCl donnant l'intermédiaire **B** via la formation de la liaison Pd-C suivie de l'addition oxydante de TsSeCF₃ (possiblement en début de réaction) ou CF₃SeSeCF₃ donnerait le complexe de Pd^{IV} **C**. L'élimination réductrice via la formation de la liaison CF₃Se-C donnerait l'intermédiaire **D**. La perte du motif Y = CF₃Se via la substitution par HCl permettrait de donner le complexe **E** ainsi que du CF₃SeH. En s'inspirant de la littérature décrite avec PhSeH, il est possible de proposer que CF₃SeH puisse être oxydé par le DMSO, donnant CF₃SeSeCF₃.^[4] Cependant, d'après le Tableau 1 (entrées 6 et 13), à la vue de l'augmentation du rendement lorsque l'atmosphère n'est pas contrôlée, il est possible de suggérer que la présence d'oxygène dans le milieu réactionnel permet aussi la régénération de CF₃SeSeCF₃. L'hypothèse quant à la formation du complexe **E** est appuyée à l'aide de la structure DRX de l'intermédiaire **E'**, correspondant au produit CH-3a, toujours coordonné au Pd (Figure 5.). Finalement, la régénération de [Pd^{II}] donnerait le produit désiré CH-2a, pouvant à son tour être fonctionnalisé afin de donner le produit CH-3a.

CHAPITRE IV. C-H fluoroalkylsélénoation de composés aromatiques et vinyliques

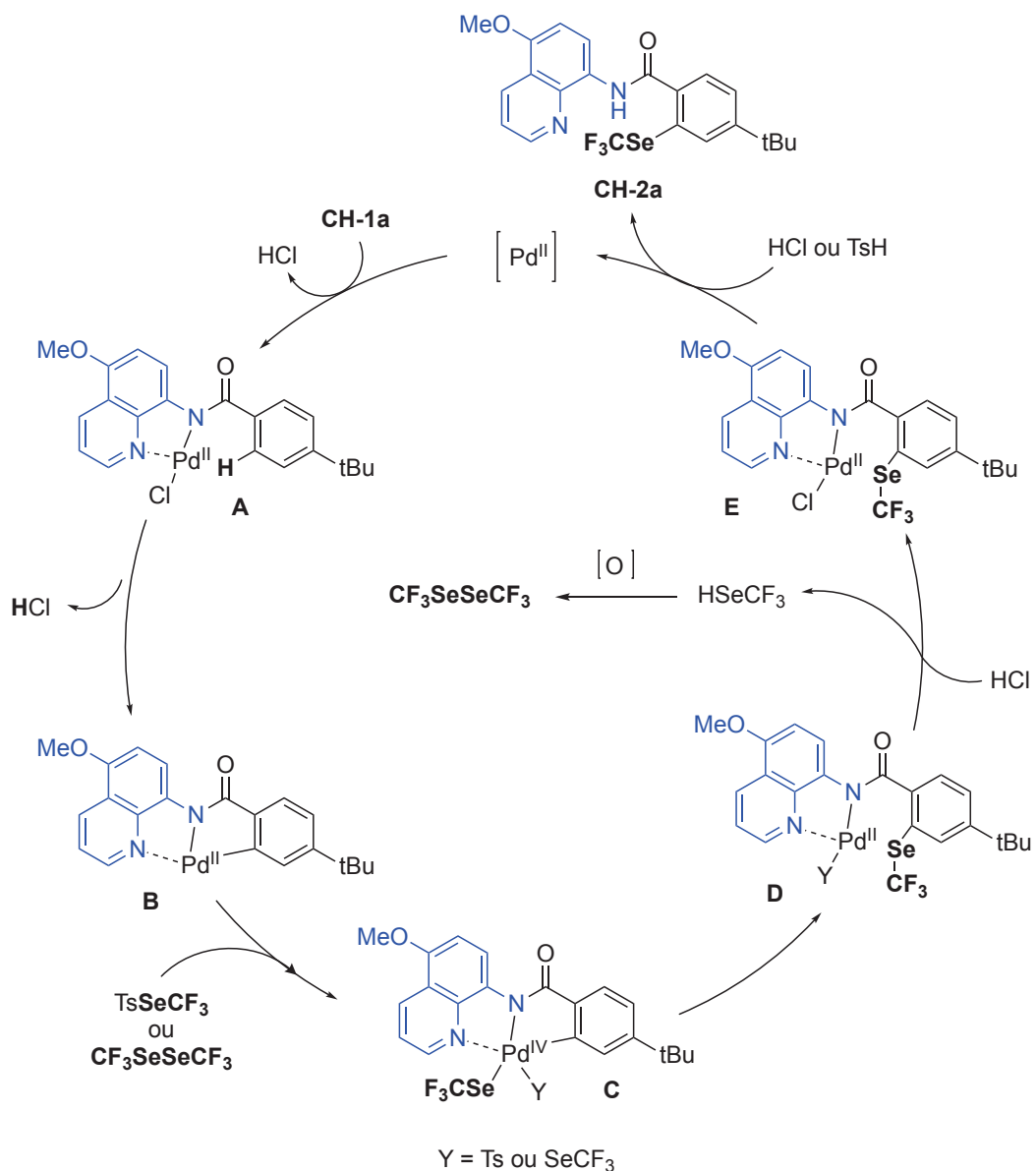


Schéma 15. Proposition de mécanisme réactionnel pour la C-H trifluorométhylsélénoation de benzamides.

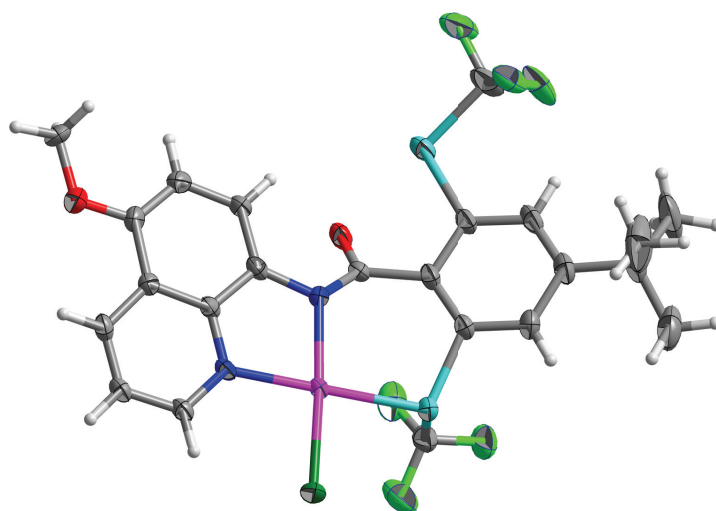


Figure 5. Structure DRX de l'intermédiaire E' (répertorié dans The Cambridge Crystallographic Data Centre ; CDCC : 206430).

CHAPITRE IV. C-H fluoroalkylsélénoylation de composés aromatiques et vinyliques

Nous avons donc pu, dans le cadre de ce projet, effectuer la C-H fluoroalkylsélénoylation de benzamides. Le motif SeCF_3 a en général donné de bons rendements, et les motifs SeC_2F_5 et $\text{SeC}_6\text{F}_{13}$ ont été obtenus avec des rendements satisfaisants vis-à-vis de la gêne stérique possiblement apportée par ces derniers. Une tentative de trifluorométhylthiolation a aussi été effectuée et a donné un rendement modeste via l'utilisation de TsSCF_3 , montrant la différence de réactivité avec son analogue sélénié. De plus, le groupement directeur a pu être retiré dans des conditions de saponification, donnant l'acide carboxylique correspondant. Cette méthode permet de montrer la possibilité de mettre en place de manière simple et efficace, des réactions de C-H fonctionnalisations aromatiques pallado-catalysées via l'utilisation des TsSeR_F . Cette réactivité vient donc s'ajouter à l'éventail des réactions possibles avec TsSeR_F pour réaliser des fluoroalkylsélénoylations.

L'ensemble de ces travaux ont pu être publiés dans *Chemistry A European Journal*.^[5]

CHAPITRE IV. C-H fluoroalkylsélénoation de composés aromatiques et vinyliques

IV.C. Trifluorométhylsélénoation d'acrylamides via l'utilisation de Pd et TsSeCF₃

Après avoir effectué la fluoroalkylsélénoation de benzamides pallado-catalysée, nous nous sommes intéressés à celle d'acrylamides. De tels travaux ont déjà été publiés en version SCF₃ par le groupe de T. Besset comme décrit dans l'état de l'art, via l'utilisation du réactif de Munavalli (Schéma 3.).

Dans un premier temps, nous avons repris les conditions optimales du projet présenté au-dessus, en présence cette fois-ci d'un α -aryle-acrylamide **CH-16a** (Schéma 16.). Un excellent résultat est obtenu pour le composé **CH-17a**.

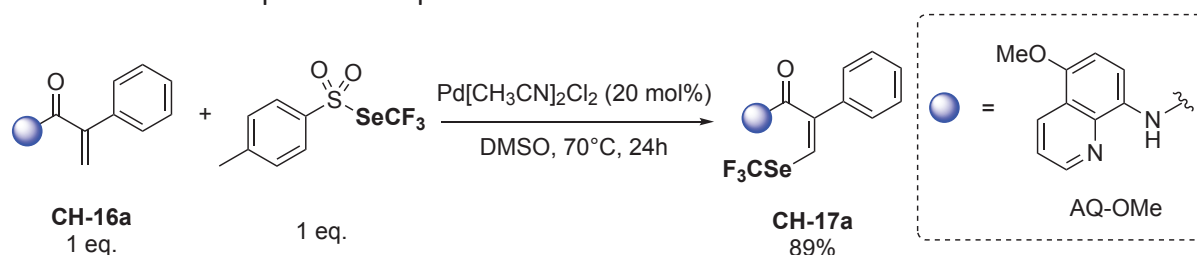


Schéma 16. Trifluorométhylsélénoation de **CH-16a** dans les conditions optimales de la fonctionnalisation des benzamides. Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne.

A partir de ce bon résultat, nous avons donc décidé d'essayer d'optimiser les conditions réactionnelles en utilisant **CH-16a** comme substrat modèle (Tableau 3.).

Entrée	Pd[CH ₃ CN] ₂ Cl ₂ (x mol%)	T (°C)	t (h)	Rdt (%) ^a
1	20	70	24	89
2	20	70	16	93
3	10	70	16	97
4	10	70	3	65
5	10	50	16	63
6	5	70	16	61
7	5	100	16	61 ^b
8	0	70	16	0

Conditions expérimentales : TsSeCF₃ (1 eq., 0,1 mmol), **CH-16a** (1 eq., 0,1 mmol), Pd[CH₃CN]₂Cl₂ (x mol%), DMSO (0,1 M, 1 mL), T (°C), t (h).

^a. Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne.

^b. Sous-produits observés par RMN ¹⁹F.

Tableau 3. Optimisation de la trifluorométhylsélénoation d' α -aryle-acrylamide en batch.

Dans un premier temps, la diminution du temps de réaction de 24h à 16h a donné un résultat similaire (entrées 1 et 2). De manière relativement surprenante, le passage d'une quantité de catalyseur à 10 mol% donne un meilleur rendement de 97% (entrée 3). La diminution du temps de réaction (à 3h) ou de la température (à 50°C) en utilisant 10 mol% de Pd[CH₃CN]₂Cl₂ donne un résultat plus faible (entrées 4 et 5). L'utilisation de 5 mol% de catalyseur donne un

CHAPITRE IV. C-H fluoroalkylsélénoation de composés aromatiques et vinyliques

rendement inférieur de 65% (entrée 6). Afin d'essayer tout de même de fonctionnaliser **CH-16a** avec 5 mol% de Pd, nous avons augmenté la température à 100°C, cependant, l'apparition de sous-produits non isolables ont été observés en RMN ¹⁹F (entrée 8). Enfin, un blanc de la réaction a été effectué, montrant dans ce cas aussi, la nécessité de la présence de Pd[CH₃CN]₂Cl₂ pour obtenir le composé désiré **CH-17a**.

Afin de proposer d'autres méthodes pour mettre en place une telle réaction, Arnaud De Zordot-Banliat, à l'ILV est, au moment de l'écriture de ce manuscrit, en train de mettre au point une méthode de trifluorométhylsélénoation d'acrylamide via l'utilisation de micro-ondes. Les premiers résultats obtenus présentés dans le Tableau 4 montrent notamment la possibilité d'effectuer la réaction sous irradiations micro-ondes en seulement 1h lorsque la température est fixée à 100°C (entrée 2). A la différence de la méthode utilisant un chauffage traditionnel, un temps court de réaction est suffisant pour obtenir **CH-17a** avec un rendement quantitatif, permettant certainement d'éviter une quelconque dégradation du milieu réactionnel.

Entrée	Pd[CH ₃ CN] ₂ Cl ₂ (x mol%)	T (°C)	t (h)	Rdt (%) ^a
1	10	70	2	73
2	10	100	1	99
3	5	100	1	56

Conditions expérimentales : TsSeCF₃ (1 eq., 0,5 mmol), **CH-16a** (1 eq., 0,5 mmol), Pd[CH₃CN]₂Cl₂ (x mol%), DMSO (0,1 M, 5 mL), T (°C), t (h).

^a. Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne.

Tableau 4. Optimisation de la trifluorométhylsélénoation d' α -aryle-acrylamide en micro-onde.

Du fait que ce projet ne soit pas terminé pour le moment, seulement une proposition d'exemplification peut être présentée, incluant les résultats obtenus pour la trifluorométhylsélénoation de **CH-16a** avec les conditions optimales obtenues en chauffage traditionnel (Tableau 3. Entrée 3) et sous irradiations micro-ondes (Tableau 4. Entrée 2). L'exemplification de ces deux méthodes sur les α -aryle-acrylamides sera effectuée dans un futur proche.

CHAPITRE IV. C-H fluoroalkylsélénolation de composés aromatiques et vinyliques

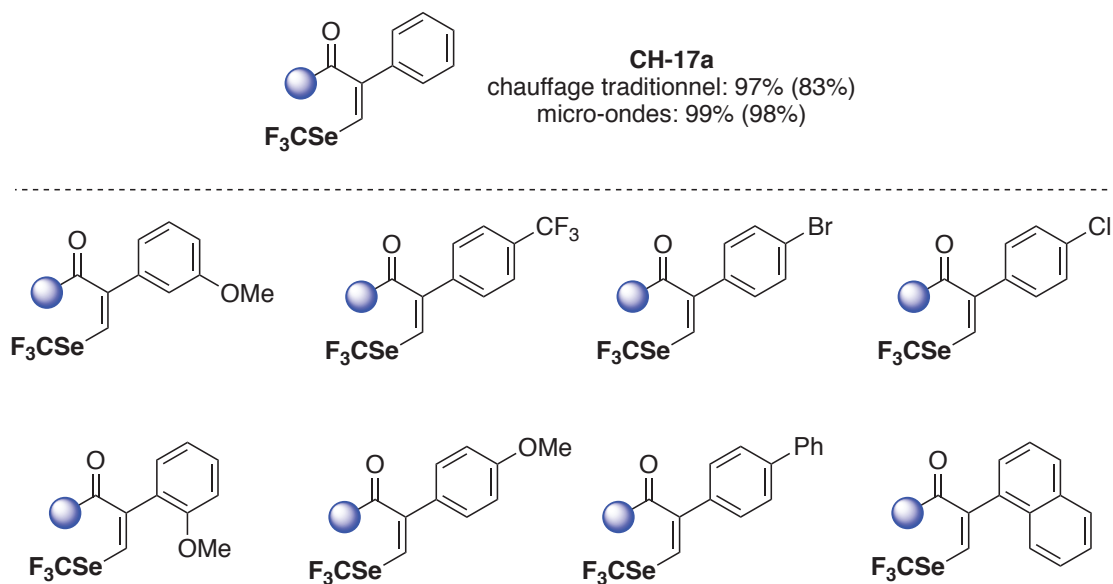


Schéma 17. Fonctionnalisation de **CH-16a** dans les conditions optimales et proposition d'exemplification d' α -aryle-acrylamides.

Afin de compléter ces réactions, nous nous sommes aussi intéressés à la trifluorométhylsélénolation de dérivés vinyliques β fonctionnalisés et d' α -alkyle-acrylamides, substrats généralement moins décrits dans la littérature et pas rapportés dans le cas de la trifluorométhylthiolation. Une première tentative de fonctionnalisation a été effectuée sur un dérivé d'acide cinnamique **CH-16b** en utilisant les conditions optimales pour la fonctionnalisation d' α -aryle-acrylamides (Tableau 3. entrée 3). Le rendement obtenu de 12% dans ces conditions est relativement faible comparé à celui obtenu avec **CH-16a** (Schéma 18.). Néanmoins, la présence de $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$ comme seul autre composé fluoré nous a encouragé à effectuer une seconde optimisation pour ce type de substrats plus difficiles à fonctionnaliser (Tableau 5.).

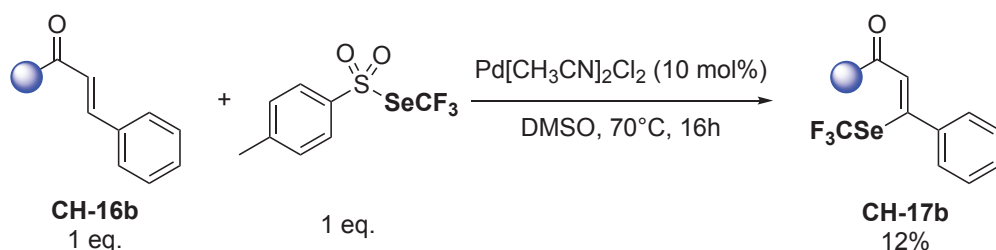


Schéma 18. Trifluorométhylsélénolation de **CH-16b** dans les conditions optimales pour la fonctionnalisation des α -aryle-acrylamides. Rendements déterminés par RMN ^{19}F avec PhOCF_3 comme étalon interne.

Bien que l'augmentation du temps de réaction à 24h n'améliore pas le résultat (entrée 2), lorsque 30 mol% de catalyseur est utilisé, le rendement obtenu est doublé (entrée 3). Seule une légère amélioration est observée lorsque le temps de réaction passe de 24h à 72h (entrée 4). L'utilisation d'acide pivalique comme additif n'améliore pas le rendement dans ce cas (entrée 5). Par la suite, différents catalyseurs ont été testés. Les catalyseurs à base de Cu^{II} et Cu^{I} (entrées 6 à 9) ne montrent aucune réactivité, de même pour celui de Co^{II} (entrée 10). L'utilisation de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ donne un rendement similaire à $\text{Pd}[\text{CH}_3\text{CN}]_2\text{Cl}_2$, mais des sous-produits fluorés sont observés en RMN ^{19}F (entrée 11). Finalement l'augmentation de la température à 100°C semble améliorer la réactivité sans dégrader les composés (à la

CHAPITRE IV. C-H fluoroalkylsélénoation de composés aromatiques et vinyliques

différence de ce qui a pu être observé avec **CH-16a**) et permet d'obtenir un rendement de 53% (entrée 12). Une élévation de la température à 115°C ou 130°C fait cependant diminuer le rendement. La présence de sous-produits fluorés dans ces cas nous laisse penser à de possibles dégradations (entrées 13 et 14). L'utilisation de 30% de Pd[CH₃CN]₂Cl₂ ne contribue pas à une augmentation du rendement significative (entrée 15).

Entrée	Cat.	(x mol%)	T (°C)	t (h)	Rdt (%) ^a
1	Pd[CH ₃ CN] ₂ Cl ₂	10	70	16	12
2	Pd[CH ₃ CN] ₂ Cl ₂	10	70	24	13
3	Pd[CH ₃ CN] ₂ Cl ₂	20	70	24	27
4	Pd[CH ₃ CN] ₂ Cl ₂	20	70	72	32
5 ^b	Pd[CH ₃ CN] ₂ Cl ₂	20	70	24	28
6	Cu(OAc) ₂	20	70	24	0
7	CuBr ₂	20	70	24	0
8	CuBr	20	70	24	0
9	CuI	20	70	24	0
10	Co(OAc) ₂	20	70	24	0
11	Pd(OAc) ₂	20	70	24	28 ^c
12	Pd[CH ₃ CN] ₂ Cl ₂	20	100	24	53
13	Pd[CH ₃ CN] ₂ Cl ₂	20	130	24	23 ^c
14	Pd[CH ₃ CN] ₂ Cl ₂	20	115	24	41 ^c
15	Pd[CH ₃ CN] ₂ Cl ₂	30	100	24	57

Conditions expérimentales : TsSeCF₃ (1 eq., 0,1 mmol), **CH-16b** (1 eq., 0,1 mmol), catalyseur (x mol%), DMSO (0,1 M, 1 mL), T (°C), t (h).

^a. Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne.

^b. Ajout de 1,6 eq. de PivOH. ^c. Présence de sous-produits fluorés.

Tableau 5. Optimisation de la trifluorométhylsélénoation sur **CH-16b** en batch.

Bien que le rendement de 53% obtenu soit modeste (entrée 12), il reste néanmoins satisfaisant comparés aux réactions de trifluorométhioloation de tels substrats.

Afin de montrer l'importance de cette seconde optimisation, la fonctionnalisation de l'ensemble des substrats présentés dans le Schéma 19 a été effectuée en utilisant les deux conditions optimisées décrites ci-dessus (conditions **1** : Tableau 3. entrée 3 ; conditions **2** : Tableau 5. entrée 12).

CHAPITRE IV. C-H fluoroalkylsélénoylation de composés aromatiques et vinyliques

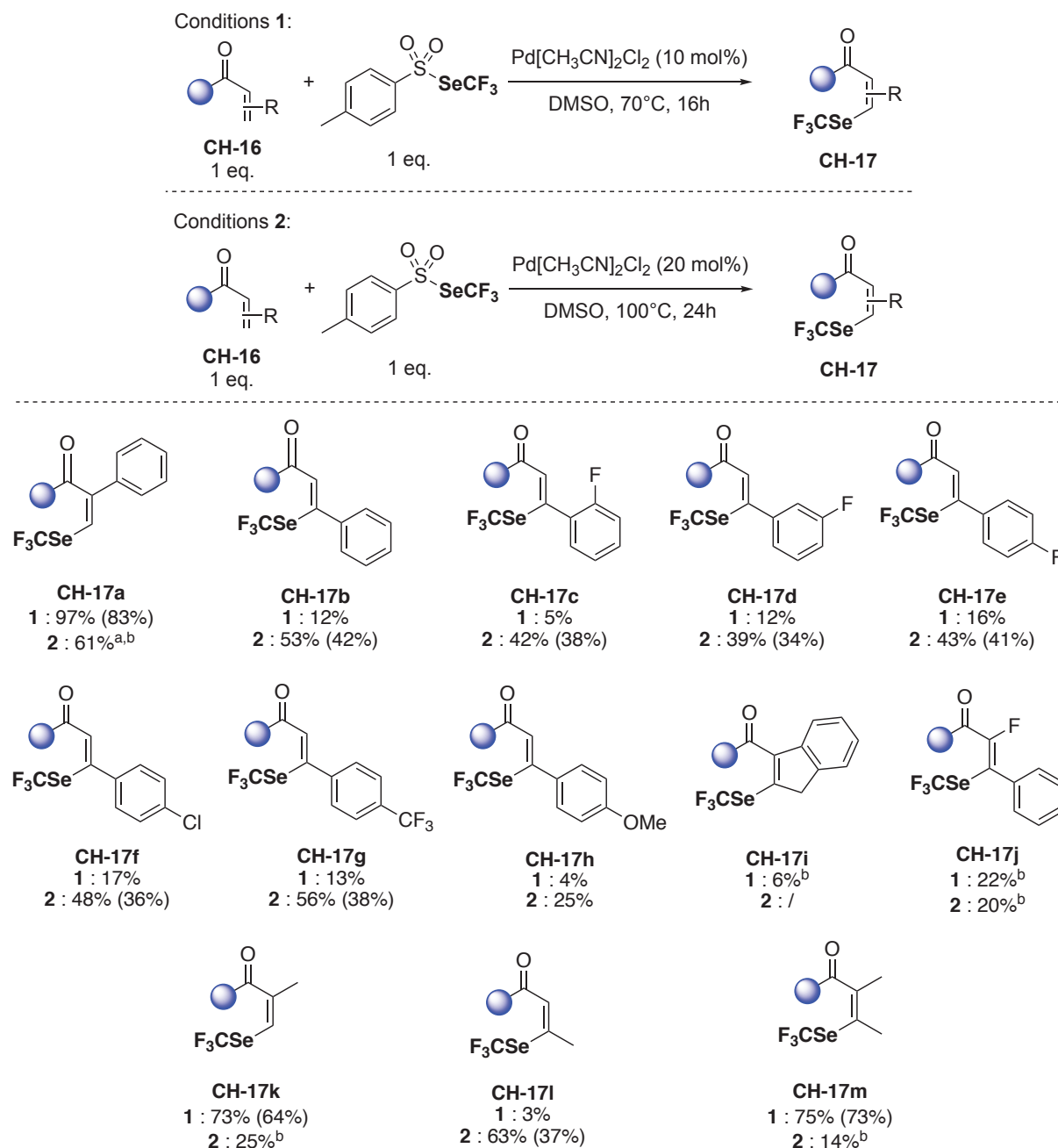


Schéma 19. Fonctionnalisation de dérivés **CH-16** via l'utilisation des deux conditions développées. Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne. Entre parenthèses, rendements isolés. ^a. Avec 5 mol% de catalyseur à la place de 10 mol%. ^b. Présence de sous-produits fluorés observés en RMN ¹⁹F.

Ces premiers résultats montrent que le substrat **CH-16a** peut être fonctionnalisé avec un excellent rendement en utilisant les conditions **1**, cependant, une élévation de la température semble entraîner la dégradation du produit désiré. Le second substrat **CH-16b** nécessite, comme vu dans l'optimisation des conditions **2**, une température plus élevée et une quantité de catalyseur à 20 mol% afin d'obtenir un résultat correct. Cette observation s'applique d'ailleurs à l'ensemble des composés « β-arylés », pour lesquels seules les conditions **2** permettent d'obtenir des rendements satisfaisants (**CH-17b-h**). La méthode est tolérante avec les dérivés d'aromatiques fluorés (**CH-17c,d,e**) ou chlorés (**CH-17f**) et des résultats similaires sont obtenus entre 40% et 50%. La présence d'un groupement CF₃, présentant un effet attracteur inductif important, donne un rendement supérieur à 50% (**CH-17g**), alors que la

CHAPITRE IV. C-H fluoroalkylsélénolation de composés aromatiques et vinyliques

présence du groupement donneur mésomère méthoxy fait chuter le rendement à 25% (**CH-17h**). Deux composés ont conduits à une forte dégradation dans nos conditions réactionnelles, le dérivé d'indène **CH-17i** ainsi que le composé α -fluoré **CH-17j**. Les substrats portant des chaînes alkyles, en α et/ou β (**CH-16k,l,m**) ont été fonctionnalisés avec d'excellents rendements. Ces trois substrats semblent confirmer la tendance observée dans le reste de l'exemplification, montrant que les dérivés α fonctionnalisés peuvent être trifluorométhylséléniés dans les conditions **1** plus douces (**CH-17k,m**) ; alors que les composés β fonctionnalisés nécessitent bien les conditions **2** plus dures (**CH-17l**).

Il est possible de souligner que les dérivés **CH-17k,m** sont obtenus avec de très bons rendements par rapport aux conditions mises en place. En effet, si l'on compare avec les travaux effectués en version soufrée, une modification des conditions avec un ajout de catalyseur au Pd important est nécessaire afin d'obtenir des rendements corrects (Schéma 20.).^[3a]

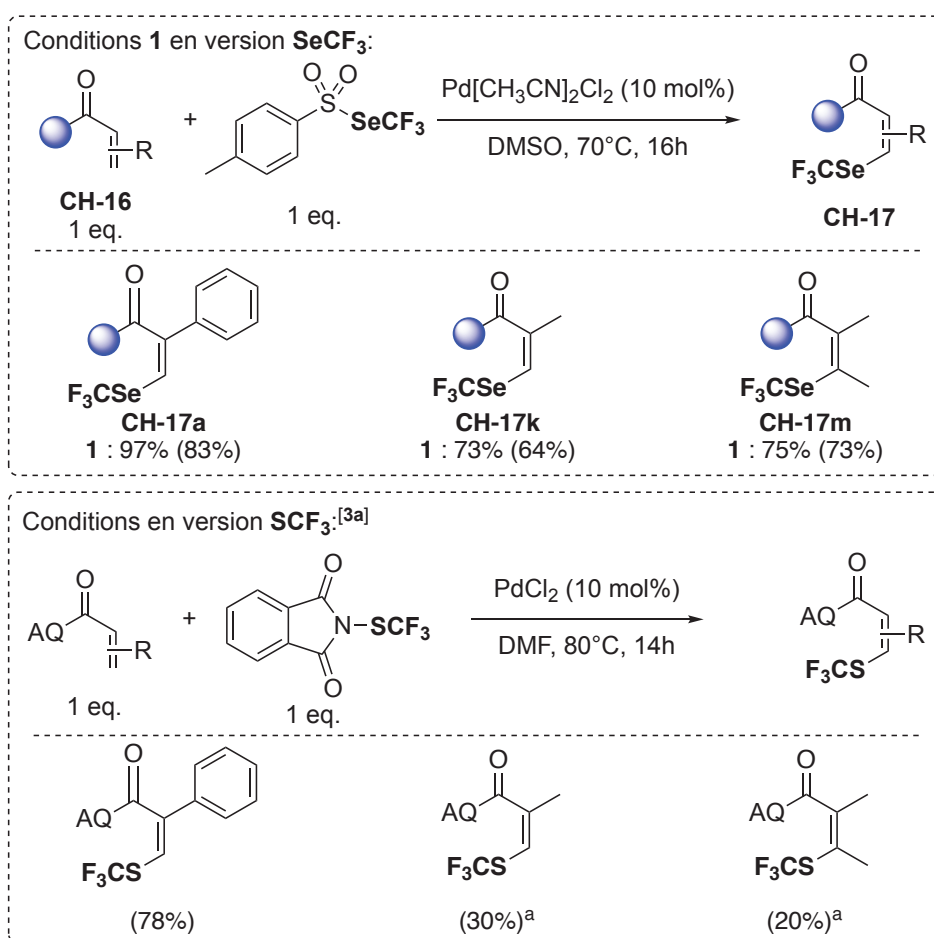


Schéma 20. Comparaison des travaux effectués en version **SCF₃** avec les conditions **1** en version **SeCF₃**.

a. 30 mol% de **PdCl₂** à la place de 10 mol% et 2 eq. de réactif de Munavalli à la place de 1 eq.

CHAPITRE IV. C-H fluoroalkylsélénoylation de composés aromatiques et vinyliques

Ce projet n'étant, au moment de l'écriture de ce manuscrit, pas encore terminé, aucune étude mécanistique n'est proposée à ce jour. Néanmoins, il est possible d'envisager un mécanisme assez similaire à celui présenté pour la fonctionnalisation des benzamides (Schéma 15.).

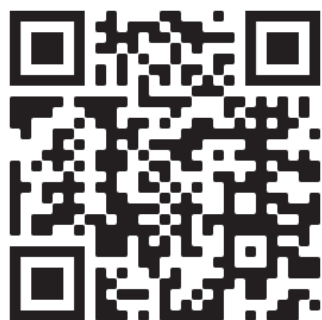
Nous avons donc mis au point deux méthodes de fonctionnalisation en batch pour la trifluorométhylsélénoylation d' α -aryle-acrylamides ainsi que d'amides dérivés d'acides cinnamiques, bien moins usuels car difficile à fonctionnaliser. Des études pour effectuer les réactions sous irradiations micro-ondes sont aussi en cours à l'ILV afin de permettre d'augmenter le rendement en produit désiré tout en diminuant le temps de réaction.

Références

- [1] C. Ghiazza, M. Ndiaye, A. Hamdi, A. Tlili, T. Billard, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6521-6526
- [2] L. D. Tran, I. Popov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18237-18240
- [3] a) Q. Zhao, T. Poisson, X. Pannecoucke, J.-P. Bouillon, T. Besset, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5106-5109; b) Q. Zhao, M.-Y. Chen, T. Poisson, X. Pannecoucke, J.-P. Bouillon, T. Besset, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 6167-6175
- [4] M. Iwasaki, Y. Tsuchiya, K. Nakajima, Y. Nishihara, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4920-4923
- [5] K. Grollier, E. Chefdeville, E. Jeanneau, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 12910-12916

CHAPITRE V

Réactivité umpolung de TsSeCF_3 :
génération de l'anion CF_3Se^- à partir d'un
réactif électrophile



CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF₃ : génération de l'anion CF₃Se⁻ à partir d'un réactif électrophile.

<i>V. Réactivité umpolung de TsSeCF₃ : génération de l'anion CF₃Se⁻ à partir d'un réactif électrophile.</i>	<i>107</i>
<i>V.A. État de l'art.....</i>	<i>107</i>
<i>V.B. Inversion de polarité de TsSeR_F via l'utilisation d'iodure</i>	<i>109</i>
<i>V.C. Réduction de TsSeR_F via l'utilisation de fer métallique</i>	<i>114</i>
<i>V.D. Génération de CF₃Se⁻ par voie électrochimique.....</i>	<i>118</i>
<i>V.E. Comparaison des méthodes et conclusion.....</i>	<i>133</i>
<i>Références</i>	<i>136</i>

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF₃ : génération de l'anion CF₃Se⁻ à partir d'un réactif électrophile.

V. Réactivité umpolung de TsSeCF₃ : génération de l'anion CF₃Se⁻ à partir d'un réactif électrophile.

Après l'utilisation de TsSeCF₃ pour la trifluorométhylsélénoylation électrophile, radicalaire et via l'utilisation de pallado-catalyseurs pour la CH fonctionnalisation de Csp², nous nous sommes intéressés à la génération de l'anion CF₃Se⁻ ainsi que sa réactivité vis-à-vis de divers électrophiles.

V.A. État de l'art

La trifluorométhylsélénoylation directe nucléophile ayant été présentée au début de ce manuscrit (cf. I.B.1.), nous pouvons relever quelques réactifs pour la substitution nucléophile sur des dérivés alkyles électrophiles. Un article de 1994 décrit l'utilisation de Hg(SeCF₃)₂ pour la fonctionnalisation de deux dérivés d'adamantyles iodés^[1], puis en 2014, le groupe de Z. Weng commença à utiliser le réactif [(bpy)₂Cu₂(SeCF₃)₂] pour la trifluorométhylsélénoylation de différents halogénures d'alkyles.^[2] Enfin, en 2021, le groupe de C-P. Zhang utilise le réactif Me₄NSeCF₃ afin de fonctionnaliser des acides aminés portant le groupement OTs.^[3] Malgré leurs efficacités, ces méthodes présentent des désavantages, comme l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de cuivre dans un cas, et une synthèse fastidieuse dans le cas de Me₄NSeCF₃. Bien que ce dernier présente une intéressante versatilité en terme de réactivité (cf. I.B.1.a. ; 2.c. et 3.b.),^[4] il n'est cependant pas très stable et doit être conservé sous atmosphère inerte afin d'éviter sa dégradation.

C'est donc pour essayer de s'affranchir de ces désavantages que notre groupe s'est intéressé à la versatilité des fuoroalkylsélénotoluènesulfonates. La réactivité de TsSeCF₃ est relativement bien connue à ce jour, en effet, l'efficacité de ce réactif pour la trifluorométhylsélénoylation directe électrophile et radicalaire n'est plus à prouver. De plus, comme vu précédemment, nous avons pu, dans le cadre de ma thèse, développer une méthode pour chacune des voies évoquées ci-dessus afin de contribuer à ce panel de possibilités (cf. II. et III.).

Néanmoins, un des objectifs principaux qui m'était fixé, était d'enrichir les connaissances concernant la versatilité de ce réactif.

En effet, mon prédécesseur, durant son doctorat, a pu mettre au point une preuve de concept de génération de CF₃Se⁻ à partir de TsSeCF₃. L'utilisation de la TDAE, réducteur organique capable de donner deux électrons, a permis d'obtenir l'anion désiré, qui, mis en réaction avec un halogénure d'alkyle, donne le composé trifluorométhylsélénié correspondant (Schéma 1.).^[5] En effet, les potentiels de réductions montrent que TsSeCF₃ (E= -0,51 V vs ECS) peut être réduit par la TDAE (E₁= -0,78 V vs ECS ; E₂= -0,61 V vs ECS).

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF_3 : génération de l'anion CF_3Se^- à partir d'un réactif électrophile.

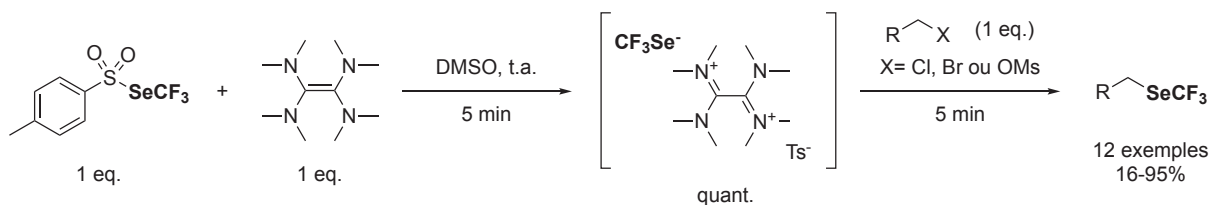


Schéma 1. Réactivité umpolung de TsSeCF_3 via l'utilisation de TDAE.

Les résultats obtenus sont plutôt bons, et le sel intermédiaire, via une précipitation dans l' Et_2O , a pu être isolé puis caractérisé par RMN. L'avantage notable de cette réactivité est le temps de réaction qui est très court. De plus, la méthode se voit être tolérante envers les esters, alcènes, alcynes ainsi que le groupement NO_2 .

Nous pouvons cependant relever quelques inconvénients quant à l'utilisation de la TDAE comme réducteur. En effet, son potentiel redox élevé pourrait être problématique selon les substrats utilisés. De plus, il est mis en réaction en quantité stœchiométrique et a une tendance à se dégrader à l'air et sous l'effet de la lumière.

Nous avons donc décidé, dans le cadre de ma thèse, d'approfondir la réactivité umpolung de TsSeCF_3 .

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF_3 : génération de l'anion CF_3Se^- à partir d'un réactif électrophile.

V.B. Inversion de polarité de TsSeR_F via l'utilisation d'iodure

Nous nous sommes donc intéressés à une autre voie de génération de l'anion CF_3Se^- , en inversant la polarité de TsSeCF_3 via l'utilisation d'iodure de tetrabutylammonium (TBAI). Cette méthode permettrait de s'affranchir de l'utilisation d'un réducteur fort tel que la TDAE. Pour ce faire, nous nous sommes inspirés de travaux effectués en trifluorométhylthiolation directe par notre groupe en 2016. Un article montre la possibilité, à l'aide d'iodure, de générer l'anion CF_3S^- à partir d'un réactif électrophile. Le réactif **BB23**, mis en réaction avec Bu_4NI , permet donc la fonctionnalisation d'halogénures d'alkyles benzyliques, allyliques et aliphatiques avec de bons rendements (Schéma 2.).^[6]

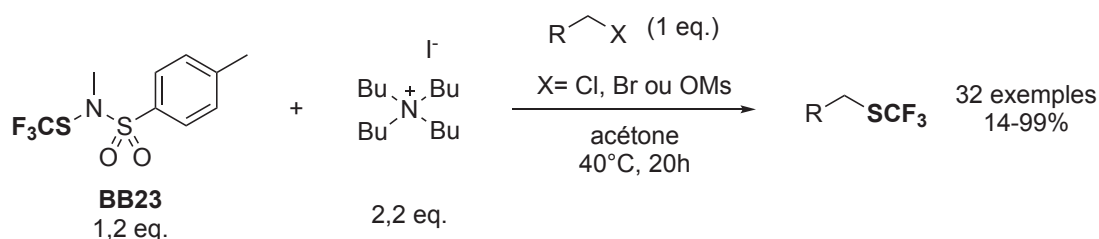


Schéma 2. Génération de l'anion CF_3S^- à partir du réactif **BB23** et de TBAI.

L'utilisation de 2 équivalents d'iodure s'explique d'un point de vue mécanistique. En effet, les auteurs postulent que le premier équivalent de I^- va former l'espèce $\text{CF}_3\text{S-I}$, qui à son tour peut subir une attaque du deuxième iodure afin de former du diiode et de générer l'anion CF_3S^- .

Nous avons donc lancé une première expérience dans des conditions quasi similaires, en remplaçant seulement le réactif **BB23** par TsSeCF_3 (Schéma 3). Le résultat obtenu s'est avéré satisfaisant : le produit BnSeCF_3 (**UM-2a**) a été obtenu avec un rendement de 52%.

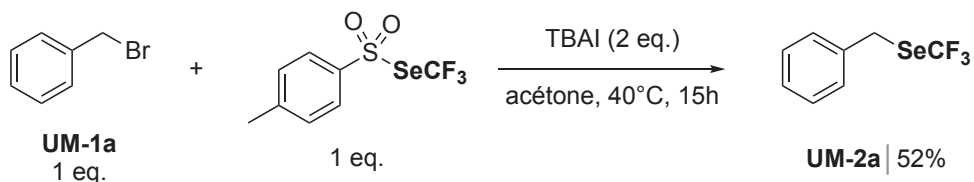


Schéma 3. Preuve de concept d'inversion de polarité de TsSeCF_3 avec TBAI.
Rendement déterminé par RMN ^{19}F avec PhOCF_3 comme étalon interne.

Ce résultat encourageant montrant la possibilité d'effectuer l'inversion de polarité souhaitée devait donc être à présent optimisée (Tableau 1.). Avant toute optimisation, un test en utilisant comme réactif ClSeCF_3 a été effectué, cependant, seulement des traces de produit ont pu être observées.

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF₃ : génération de l'anion CF₃Se⁻ à partir d'un réactif électrophile.

Entrée	Solvant (0,5 M)	Température	Temps (h)	Rdt (%) ^a
1	Acétone	40	15	52
2	CH ₃ CN	40	15	54
3	THF	40	15	61
4	THF	40	4	62
5	THF	50	4	59
6	THF	60	4	54
7	THF	25	4	47
8	THF	40	4	55 ^b
9	THF	40	4	89 ^c

Conditions expérimentales : TsSeCF₃ (1 eq., 0,2 mmol), TBAI (2 eq. 0,4 mmol), BnBr (1 eq., 0,2 mmol), solvant (0,5 M, 0,4 mL), T (°C), t.

^a. Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne.

^b. 1,5 eq. de TsSeCF₃ et 3 eq. de TBAI utilisés à la place de 1 eq. et 2 eq. respectivement.

^c. 2 eq. de BnBr utilisé à la place de 1 eq.

Tableau 1. Optimisation pour la synthèse de BnSeCF₃ via l'utilisation de TsSeCF₃ en présence de TBAI.

L'utilisation d'acétonitrile à la place de l'acétone n'a pas influencé le rendement, cependant, un gain de 10% est observé lorsque la réaction est effectuée dans le THF (entrées 1, 2 et 3). La diminution du temps de réaction de 15h à 4h ne faisant pas varier le rendement, nous avons préféré effectuer la suite de l'optimisation sur un temps de réaction plus court (entrée 4.). De manière assez surprenante, une température de 40°C se trouve optimale pour une telle réaction car, l'augmentation ou la diminution de celle-ci fait diminuer le rendement de la réaction, bien qu'aucun produits secondaires ou de dégradation ne soient observées en RMN ¹⁹F (entrées 5, 6 et 7). N'arrivant pas à dépasser ce palier d'environ 60% de rendement, nous avons donc décidé de faire varier la stœchiométrie des réactifs. Bien que l'ajout d'un excès de TsSeCF₃/TBAI n'améliore pas la réactivité (entrée 8), la présence en excès de bromure d'alkyle permet d'obtenir un rendement très satisfaisant de 89% (entrée 9). Cette augmentation est certainement due au fait que l'anion CF₃Se⁻ est piégé plus rapidement lorsque 2 eq. de BnBr sont utilisés, permettant donc de limiter une éventuelle dimérisation et/ou dégradation.

Bien que l'utilisation d'un excès de substrat ne soit pas l'idéal, un bon nombre d'halogénures d'alkyles se trouvent être disponibles commercialement. Nous avons donc décidé d'exemplifier notre méthode avec certains d'entre eux, afin d'avoir une idée quant à la réactivité de l'anion CF₃Se⁻ formé avec le TBAI (Schéma 4.).

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF_3 : génération de l'anion CF_3Se^- à partir d'un réactif électrophile.

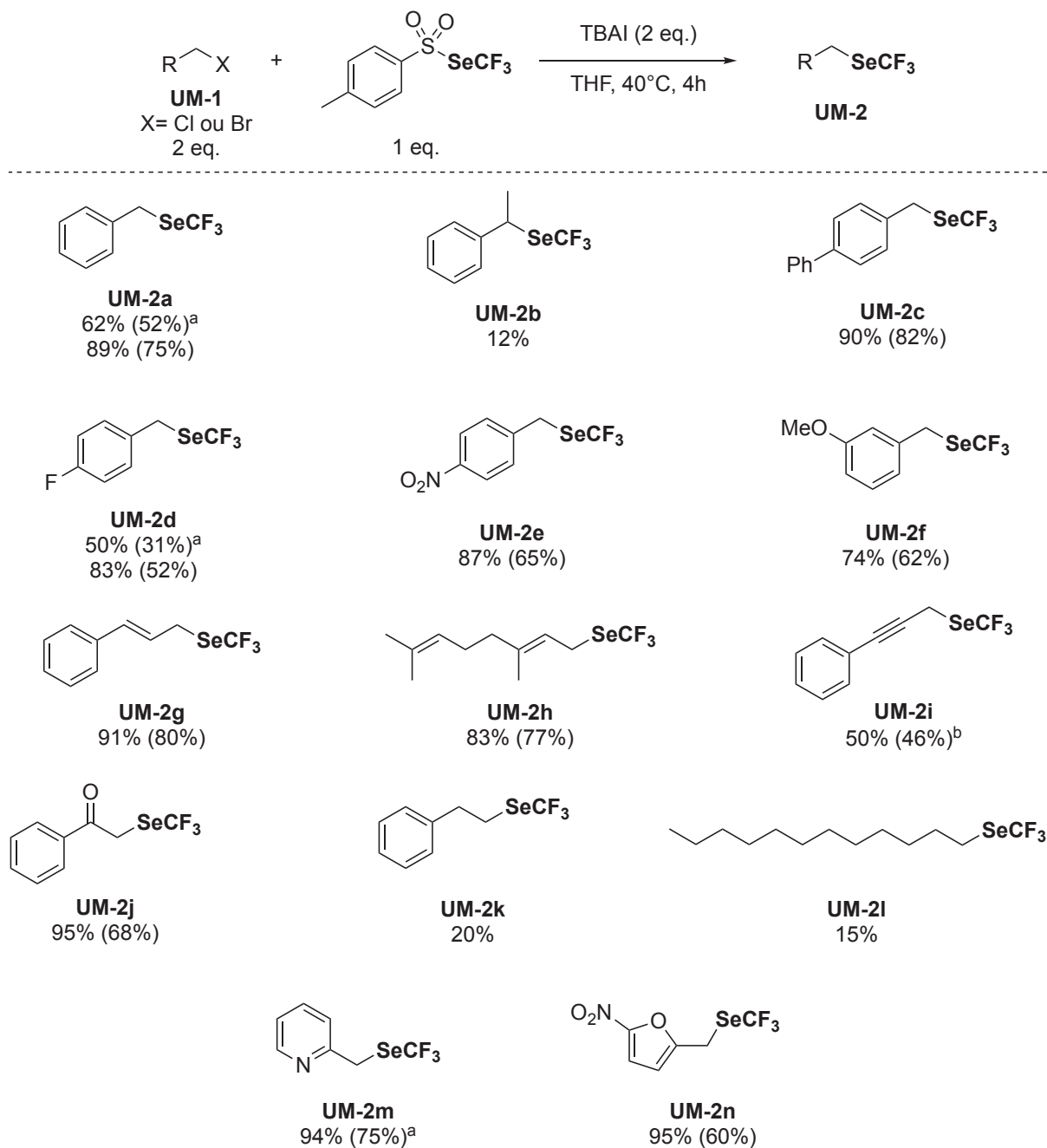


Schéma 4. Exemplification de la réactivité de CF_3Se^- formé via l'utilisation de TsSeCF_3 et TBAI. Rendements déterminés par RMN ^{19}F avec PhOCF_3 comme étalon interne. Entre parenthèses, rendements isolés.

^a Utilisation de 1 eq. d'électrophile. ^b A partir du chlorure.

En comparaison avec le substrat modèle **UM-2a**, nous pouvons noter qu'une importante diminution du rendement est engendrée par la gêne stérique (**UM-2b**). De manière assez surprenante, les effets électroniques ne semblent pas influencer beaucoup la réactivité (**UM-2c-f**). De plus, la méthode est compatible avec divers groupements tels que les nitro (**UM-2e**) et fluoro (**UM-2d**). La compatibilité avec des halogénures d'allyles est aussi observé, offrant d'excellents rendements (**UM-2g,h**). Cependant, l'utilisation d'un chlorure de propargyle montre une diminution de la réactivité, certainement dû à la différence d'électrophilie par rapport à un dérivé bromé (**UM-2i**). Des dérivés aliphatiques ont pu être testés, l'analogie

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF_3 : génération de l'anion CF_3Se^- à partir d'un réactif électrophile.

trifluorométhylsélénié de l'acétophénone **UM-2j** est obtenu avec un excellent rendement, a contrario des chaînes aliphatiques plus longues et moins activées, donnant des rendements n'excédant pas 20% (**UM-2k,l**). Des hétérocycles (**UM-2m,n**) sont aussi obtenus avec de bons résultats. Le dérivé de pyridine **UM-2m** ne nécessite qu'un seul équivalent de substrat afin d'obtenir un rendement quasi quantitatif.

La synthèse de molécules perfluorées en utilisant les dérivés TsSeR_F fut aussi effectuée (Schéma 5.).

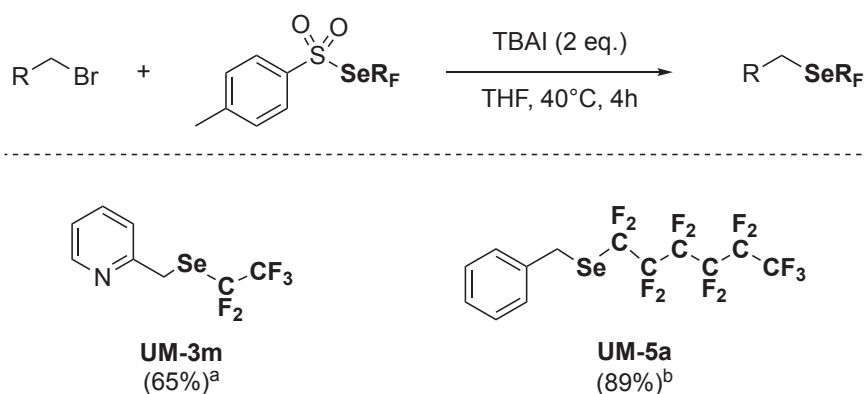


Schéma 5. Perfluoroalkylséléniolation de bromures d'alkyles via l'utilisation de TBAI. Entre parenthèses, rendements isolés.
^a Utilisation de 1 eq. d'électrophile. ^b Utilisation de 2 eq. d'électrophile.

Ainsi, le dérivé de pyridine portant le motif SeC_2F_5 a été obtenu avec un relativement bon rendement (**UM-3m**). De même qu'en série trifluorométhylséléniée, seulement 1 eq. de substrat n'a été utilisé dans ce cas. Un excellent résultat a néanmoins été observé lors de l'utilisation de $\text{TsSeC}_6\text{F}_{13}$ pour la synthèse de **UM-5a**. En effet, ce type de motif fonctionne en général moins bien que SeCF_3 . Un rendement aussi élevé pourrait s'expliquer du fait que l'anion formé $\text{C}_6\text{F}_{13}\text{Se}^-$ dimérise et/ou se dégrade peut-être moins vite que son analogue CF_3 et donc a plus de chance d'être piégé par le substrat.

Afin de proposer un mécanisme rationnel, nous nous sommes principalement inspiré des travaux décrits en version CF_3S (Schéma 6.).^[6] Il est donc proposé qu'un premier équivalent de TBAI forme intermédiairement le composé I-SeR_F en attaquant la partie la plus électrophile de TsSeR_F . L'iode étant relativement peu électronégatif (2,66 selon l'échelle de Pauling) et assez polarisable, il se trouve maintenant être la partie δ^+ , et peut être attaqué par un second équivalent d'iode ou de brome (sous-produit de la substitution ou issu d'une possible réaction de Finkelstein). Du I_2 ou IBr sont ainsi formé en générant également l'anion désiré, qui peut réagir avec le substrat électrophile. A priori, dû à l'électronégativité trop élevée du brome (2,96), le passage par un intermédiaire Br-SeR_F n'est pas envisageable. La présence de I_2 ou IBr (grandement suspectée par la couleur violacée observée au cours de la réaction) est néanmoins problématique, car il est possible qu'il agisse en tant qu'oxydant, favorisant la formation de dimère R_FSeSeR_F .

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF₃ : génération de l'anion CF₃Se⁻ à partir d'un réactif électrophile.

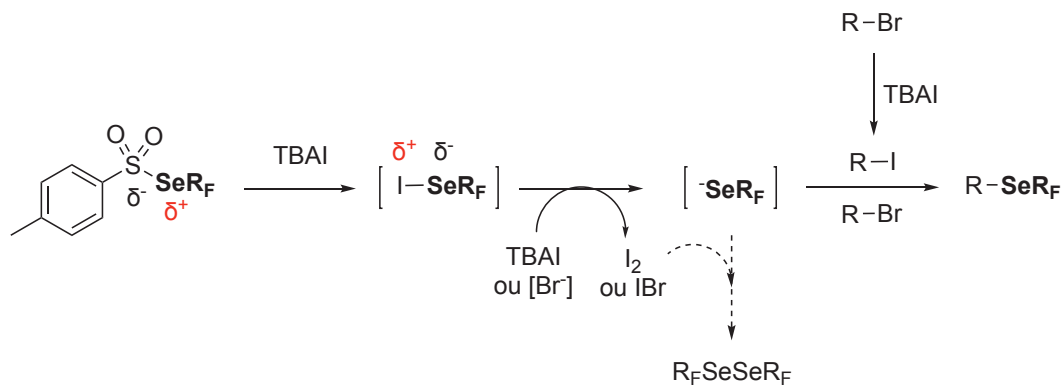


Schéma 6. Potentiel mécanisme de la réaction de formation de l'anion CF₃Se⁻.

Pour récapituler, nous avons développé une méthode permettant de générer l'anion R_FSe⁻ à partir du réactif électrophile TsSeR_F.^[7] Bien que la méthode nécessite une quantité sur-stœchiométrique d'additif et de substrat, elle permet notamment de s'affranchir de l'utilisation d'un réducteur fort comme dans la méthode développée avec la TDAE.

Ces travaux ont pu être publiés dans le journal Beilstein Journal of Organic Chemistry, pour l'issue spéciale « Organo-fluorine chemistry V » sur invitation de D. O'Hagan.^[7]

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF₃ : génération de l'anion CF₃Se⁻ à partir d'un réactif électrophile.

V.C. Réduction de TsSeR_F via l'utilisation de fer métallique

Dans le but d'enrichir le panel de méthodes permettant la génération de l'anion CF₃Se⁻ à partir de TsSeCF₃, nous avons voulu en développer une moins coûteuse et plus pratique que les systèmes TsSeCF₃/TDAE et TsSeCF₃/TBAI. Les résultats obtenus dans le cadre de la génération électrochimique de CF₃Se⁻, qui sera décrite plus tard (cf. V.D.), nous ont aiguillés quant à la potentielle utilisation de métal pour réduire TsSeCF₃. Un avantage principal de l'utilisation d'un métal à la place de la TDAE, est le coût du réducteur. De plus, il semble aussi possible d'envisager une purification plus simple à l'issue de la réaction. Le potentiel de réduction de TsSeCF₃ étant de -0,51 V vs ECS, nous nous sommes donc penchés sur l'utilisation de zinc et de fer métalliques. En effet, leurs potentiels assez bas, respectivement de -1,04 V vs ECS (Zn²⁺/Zn) et -0,73 V vs ECS (Fe²⁺/Fe) devraient permettre la génération de l'anion. Une première tentative en présence de poudre de zinc préalablement activée (lavé à HCl 1M pendant quelques minutes) sous atmosphère inerte (N₂) nous a permis d'effectuer la trifluorométhylsélénolation de BnBr avec un excellent rendement en seulement 1h (Schéma 7.).

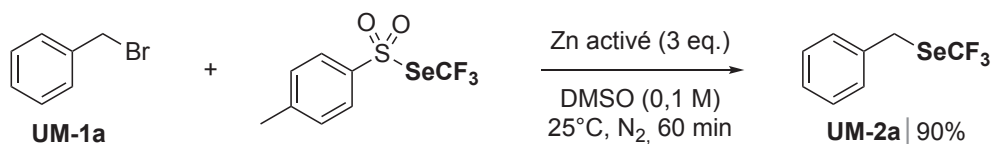


Schéma 7. Preuve de concept de génération de CF₃Se⁻ à l'aide de Zn activé.
Rendement déterminé par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne.

A partir de ce résultat, donnant un rendement déjà élevé, nous avons donc premièrement décidé de diminuer la quantité de métal (Tableau 2.).

Entrée	Métal (x eq.)	Solvant (0,1M)	Atm	Temps (min)	Rdt (%) ^a
1	Zn act (3 eq.)	DMSO	N ₂	60	90
2	Zn act (1 eq.)	DMSO	N ₂	60	65
3	Zn act (2 eq.)	DMSO	N ₂	60	93
5	Zn act (2 eq.)	DMSO	-	60	92
5	Zn act (2 eq.)	DMSO	-	15	95
6	Zn act (2 eq.)	CH ₃ CN	-	15	0
7	Zn act (2 eq.)	THF	-	15	11
8	Fe (2 eq.)	DMSO	-	15	86
9	Fe (1 eq.)	DMSO	-	15	82
10	Fe (1 eq.)	DMSO	-	60	83

Conditions expérimentales : TsSeCF₃ (1 eq., 0,1 mmol), métal (x eq.), BnBr (1 eq., 0,1 mmol), solvant (0,1 M, 1 mL), 25°C, t.

^a. Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne.

Tableau 2. Optimisation de la synthèse de BnSeCF₃ via l'utilisation d'un réducteur métallique.

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF₃ : génération de l'anion CF₃Se⁻ à partir d'un réactif électrophile.

Du fait que le couple Zn/Zn²⁺ permette de donner deux électrons, un seul équivalent de métal fut envisagé, cependant, le rendement chute à 65% dans ce cas (entrée 2). Deux équivalents de Zn permettent d'obtenir un rendement similaire aux alentours de 90%, même sans contrôler l'atmosphère réactionnelle (entrées 3 et 4). Une diminution du temps de réaction à 15 minutes ne modifie pas le rendement (entrée 5). Cependant, l'utilisation d'autres solvants tels que l'acétonitrile ou le THF font drastiquement chuter le rendement (entrées 6 et 7). Dans le but d'utiliser un métal moins coûteux et possédant un potentiel de réduction moins élevé, l'utilisation de fer en poudre (non activé par nos soins) a été évaluée, et permis d'obtenir un rendement similaire qu'avec le Zn (entrée 8). A contrario du zinc, un seul équivalent de fer est suffisant afin d'obtenir un bon rendement (entrée 9). Finalement, considérant que 15 minutes et 1h de réactions sont tous deux des temps relativement courts, nous avons décidé d'exemplifier notre méthode sur 1h, nous permettant éventuellement d'obtenir de meilleurs résultats avec les substrats moins réactifs (entrée 10).

La réduction de TsSeCF₃ à l'aide de fer permet d'obtenir de bons résultats avec les bromures d'alkyles, cependant, on peut observer que les chlorures (**UM-2a,g,i**) ne sont pas assez réactifs dans ce cas (Schéma 8.). L'encombrement stérique à cette fois-ci moins d'impact qu'avec le TBAI, qu'il soit présent sur la position benzylique ou sur le cycle aromatique en ortho (**UM-2b,o,p**). Nous avons été agréablement surpris du fait que les groupements donneurs et accepteurs donnent de bons résultats, similaires, compris entre 67% et 83% (**UM-2c-f,q,r**). Un avantage de cette réaction est sa très bonne compatibilité envers divers groupements fonctionnels. En effet, la présence d'halogènes (**UM-2d,p**), mais aussi de la fonction nitro ou ester (**UM-2e,r**) n'influe pas le rendement de la réaction. Bien que le dérivé cinamyl **UM-2g** ait donné un bon rendement, l'analogue du geranyl trifluorométhylsélénié **UM-2h** n'a pas pu être purifié, et d'autres sous-produits fluorés ont été observés en RMN ¹⁹F. La bromoacétophénone n'a pas donné un rendement aussi élevé que dans le cas de l'utilisation de la TDAE ou le TBAI, certainement dû à une interaction entre le carbonyle et le Fe (**UM-2j**). Pour les dérivés moins activés, le rendement reste correct pour la trifluorométhylséléniolation de **UM-2k**, cependant, aucune réactivité n'est observée dans le cas du bromododécane (**UM-2l**). Enfin, les hétérocycles, que ce soit le dérivé de pyridine ou de nitrofurane (**UM-2m,n**), ont été trifluorométhylséléniés avec de bons rendements.

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF_3 : génération de l'anion CF_3Se^- à partir d'un réactif électrophile.

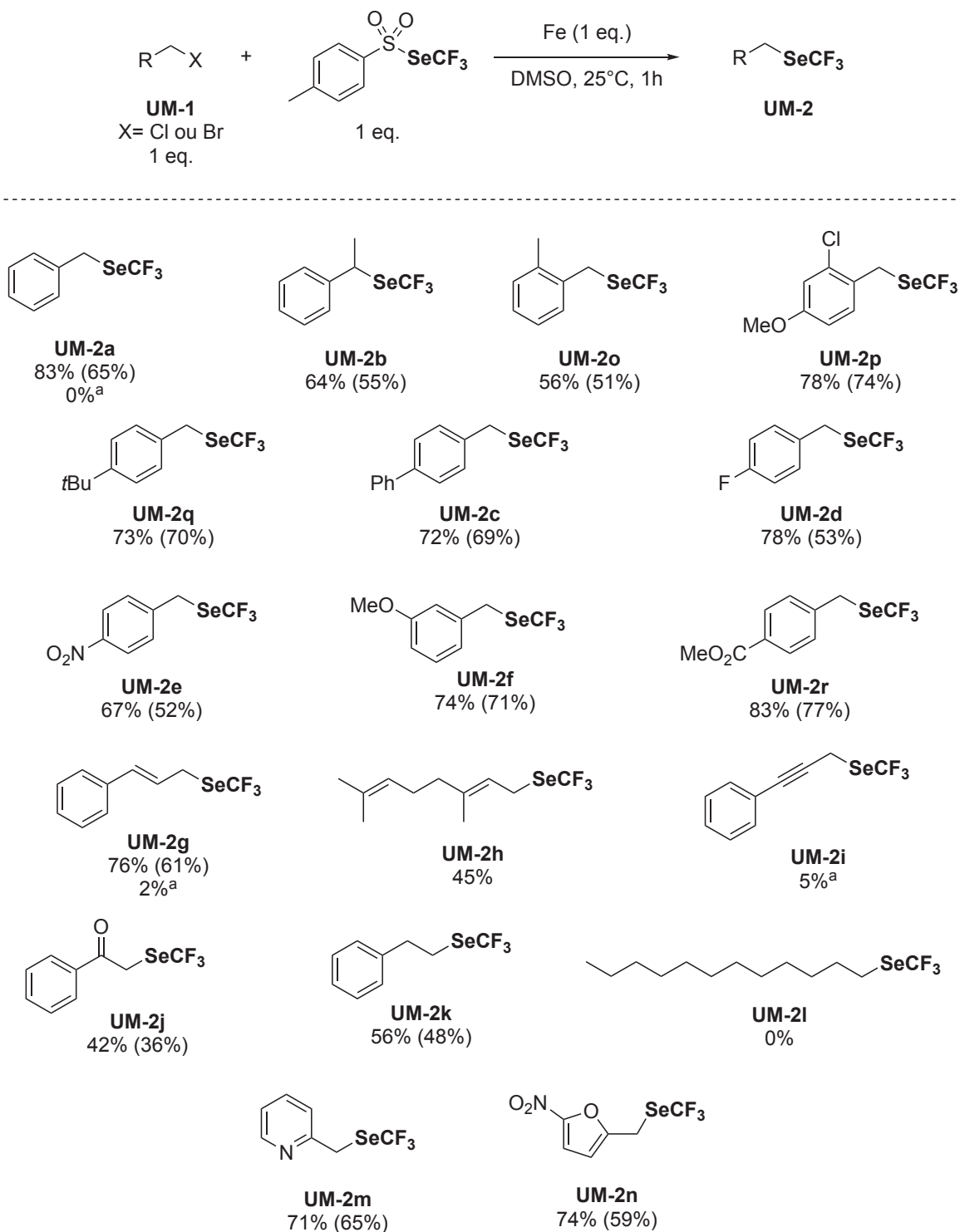


Schéma 8. Exemplification de la réactivité de CF_3Se^- formé via l'utilisation de Fe sur des bromures d'alkyles. Rendements déterminés par RMN ^{19}F avec PhOCF_3 comme étalon interne. Entre parenthèses, rendements isolés.
^a A partir du chlorure.

Si un avantage de cette méthode doit être souligné, c'est le fait que l'ensemble des produits de l'exemplification ont pu être isolés de façon suffisamment pure seulement après extraction liquide-liquide (mélange n-Pentane/ H_2O ou $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$, selon la polarité du produit).

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF₃ : génération de l'anion CF₃Se⁻ à partir d'un réactif électrophile.

Bien que les voltamétries cycliques (CV) du reste de la famille des fluoroalkylsélénotoluènesulfonates ne soient pas mesurées à ce jour, nous avons été agréablement surpris par la réactivité de TsSeC₃F₇ avec le bromure de benzyle, donnant le produit désiré **UM-4a** avec un rendement satisfaisant de 39% (Schéma 9.).

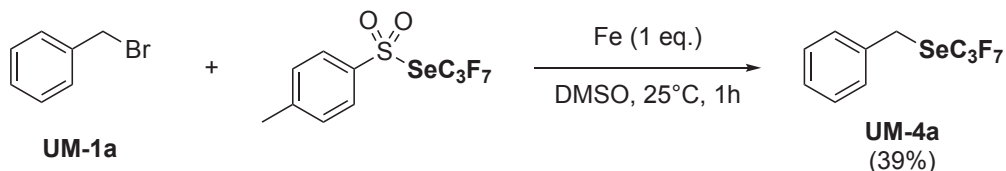


Schéma 9. Perfluoroalkylsélénotoluation de BnBr via l'utilisation de Fe. Entre parenthèses, rendements isolés.

Afin d'essayer de proposer un mécanisme réactionnel compatible avec nos conditions, nous avons tenté quelques expériences. Premièrement, un blanc a été effectué sans métal, et comme attendu, aucune réactivité ne fut observée. Dans un second temps, nous avons essayé de mettre une quantité catalytique de Fe, et le rendement chute à 41% avec 0,5 eq. de métal. La préformation de l'anion en mélangeant TsSeCF₃ avec le fer, suivi de l'ajout de BnBr n'a donné que 15% de rendement. Finalement, afin d'essayer de caractériser l'intermédiaire [CF₃SeFeTs] supposé, nous avons mis en réaction TsSeCF₃ et du Fe en quantité stœchiométrique dans le DMSO-d₆, cependant, l'impossibilité de locker sur le solvant deutéré en RMN ne nous a pas permis d'obtenir de résultats exploitables.

Un mécanisme simplifié peut donc être proposé, qui passerait donc par la formation d'un complexe de Fe(II) avec TsSeCF₃, et permettrait la trifluorométhylsélénotoluation des bromures d'alkyles. Bien que nous n'ayons pas réussi à le montrer, il est possible que le fer interagisse avec le substrat bromé afin de l'activer (Schéma 10.).



Schéma 10. Proposition de mécanisme pour réaction de TsSeCF₃ avec des bromures d'alkyles en présence de fer.

Pour conclure, cette méthodologie permet l'obtention de trifluorométhylsélénures d'alkyles à partir des halogénures correspondants. Nous pouvons mettre en avant certains avantages apportés par l'utilisation du fer, tels que la mise en place et la purification simple ainsi que le temps court de réaction. En effet, la présence seulement de sels de fer, de dimère CF₃SeSeCF₃ et du produit désiré à l'issue de la réaction permet de purifier le composé trifluorométhylsélénié avec une simple extraction liquide-liquide. De plus, le coût du réducteur est bien moindre par rapport à la TDAE ou au TBAI.

Ces travaux ont pu être publiés dans le journal Tetrahedron, pour l'issue spéciale « Fluorine and Chalcogens » sur invitation de E. Magnier et G. Dagousset.^[8]

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF₃ : génération de l'anion CF₃Se⁻ à partir d'un réactif électrophile.

V.D. Génération de CF₃Se⁻ par voie électrochimique

Afin de venir compléter nos connaissances quant à la génération de l'anion CF₃Se⁻ à partir de TsSeCF₃, nous nous sommes donc intéressés à un autre type de réduction, cette fois-ci sans additif, par voie électrochimique. Ce projet a été développé en collaboration avec M. Médebielle et J. Vantourout (ICBMS, Lyon 1). Pour ce faire nous nous sommes inspirés d'une preuve de concept développée par C. Ghiazza au cours de sa thèse.

Il y a plus de trois ans, mon prédécesseur, en collaboration avec M. Médebielle, a mis au point une méthode de génération de CF₃Se⁻ à partir de TsSeCF₃ en cellule électrochimique divisée pour fonctionnaliser des halogénures d'alkyles (Figure 1.).

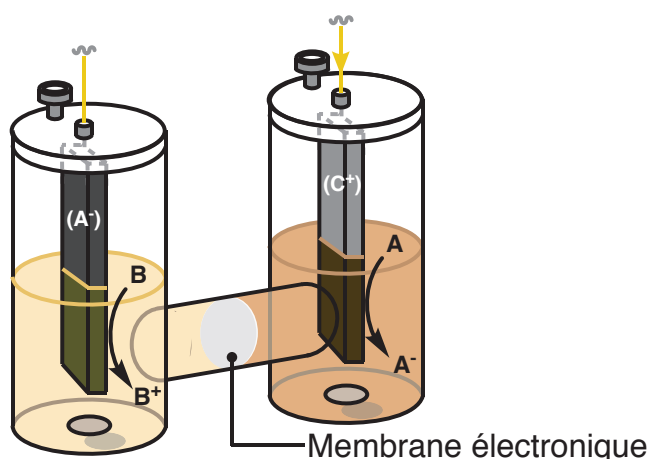


Figure 1. Cellule divisée pour la génération de CF₃Se⁻ par voie électrochimique.

Pour cette preuve de concept, une anode en carbone dit « feutre » (anode poreuse) et une cathode de platine sont utilisées. La tension appliquée à la cathode est de -0,51 V par rapport à l'ECS (correspondant à la réduction de TsSeCF₃) et la réaction dure le temps de faire passer environ 1 F.mol⁻¹ (Schéma 11.). Les transformations sont pour la plupart effectuées de manière dites *in situ*, c'est-à-dire que l'anion est formé à la cathode en présence du substrat halogéné. Une telle transformation est possible de par le fait que les halogénures d'alkyles possèdent un potentiel de réduction proche de -2 V vs ECS. Or, il est admis en électrochimie qu'une compétition de réduction ou d'oxydation entre deux composés ne peut avoir lieu que si la différence de potentiels de ces derniers est inférieure à 0,4 V, ce qui n'est pas le cas dans ce système. Les rendements obtenus sont de modestes à corrects. De manière étonnante, dans ce cas, un résultat moins satisfaisant est obtenu avec le groupement attracteur, par rapport au donneur (**UM-2q,r**). Du fait que le motif nitro facilite grandement la réduction (pour le 2-bromométhyl-nitrofurane : E_{red1} ≈ -0,8 V vs ECS et E_{red2} ≈ -1,3 V vs ECS), une synthèse *ex situ* en préformant l'anion par voie électrochimique, puis en rajoutant le dérivé de nitrofurane **UM-1n** avait été réalisée. Le résultat obtenu est convenable à la vue de la facilité qu'a l'anion à dimériser en CF₃SeCF₃ (**UM-2n**).

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF₃ : génération de l'anion CF₃Se⁻ à partir d'un réactif électrophile.

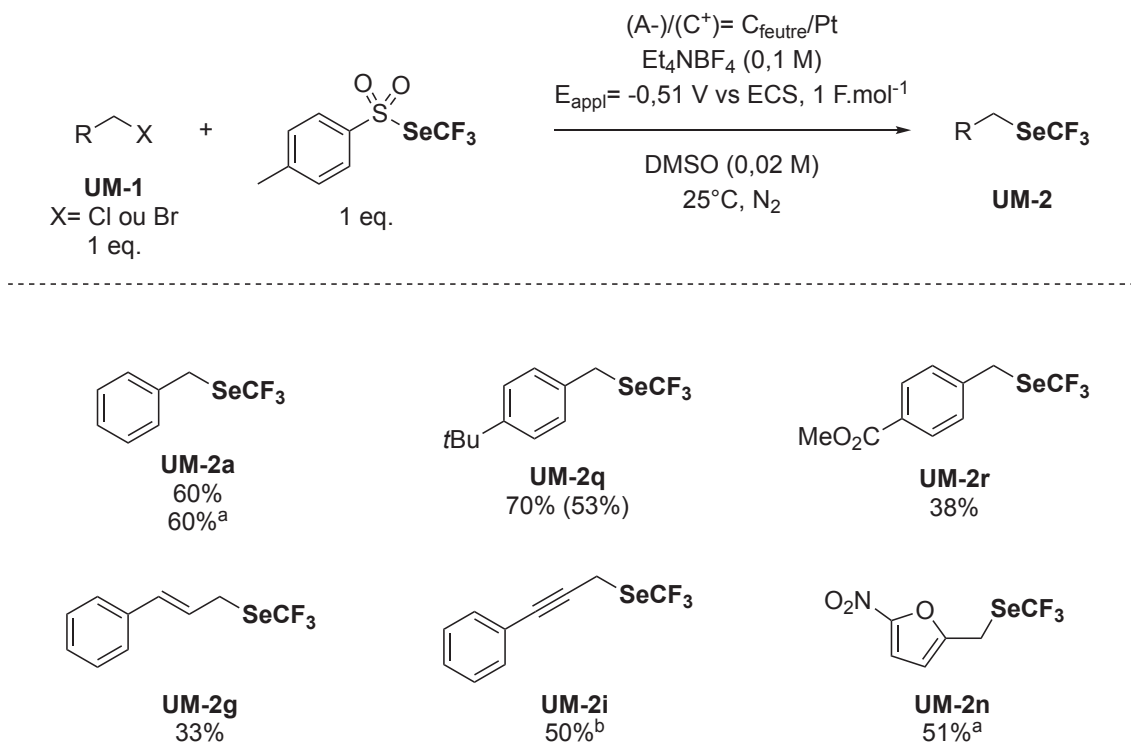


Schéma 11. Résultats en cellule électrochimique divisée.

Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne. Entre parenthèses, rendements isolés.

^a. Synthèse ex situ (génération de l'anion puis ajout de R-Br). ^b. A partir du chlorure.

Cependant, dans le but d'optimiser la réaction, mais aussi de s'affranchir de l'utilisation d'une cellule divisée, dont la mise en place de la membrane électronique est fastidieuse, nous avons décidé de nous consacrer à l'étude de la réduction de TsSeCF₃ en cellule non divisée. L'utilisation d'Electrasyn, cellules électrochimiques prêtes à l'emploi, développées initialement par le groupe de P. Baran, permettant de faire varier différents facteurs pour l'optimisation de la réaction a donc été mise en place. En effet, il est possible d'utiliser différentes électrodes, de faire varier le potentiel, le courant, ainsi que le nombre de Faraday par mole de substrat. Nous nous sommes dans un premier temps, intéressé à l'utilisation d'une cathode (C⁺) en carbone et d'une anode (A⁻) métallique soluble. Cette dernière sert ainsi de réducteur sacrificiel en libérant dans le milieu un sel métallique, forme oxydée de l'anode (Figure 2). L'anode soluble permettrait donc d'éviter une potentielle réoxydation de l'anion CF₃Se⁻ formé.

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF₃ : génération de l'anion CF₃Se⁻ à partir d'un réactif électrophile.

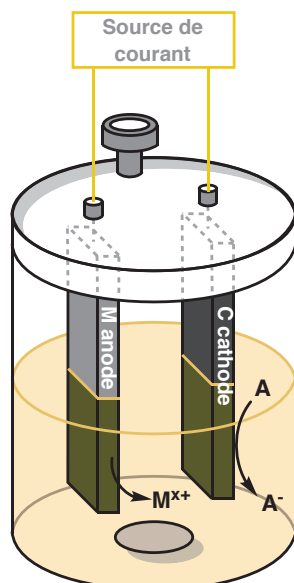


Figure 2. Cellule non divisée avec anode métallique soluble.

Les premières expériences ont été effectuées dans des conditions relativement classiques en électrochimie, notre réactif a été mis en réaction avec BnBr dans le DMSO, en présence d'un électrolyte (Et₄NBF₄ à 0,1 M) sous argon, en utilisant une (C⁺) de type carbone graphite (C_{graph}) ; le nombre d'électron par rapport au substrat a été fixé à 2 F.mol⁻¹ (par rapport à TsSeCF₃) sous un courant de 5 mA (Tableau 3.). Le choix d'utiliser 2 F.mol⁻¹ est inspiré des travaux avec la TDAE, et confirmé par les travaux avec le fer, qui montrent que 2 électrons sont nécessaires afin de pouvoir réduire TsSeCF₃ en l'anion correspondant. Le rendement obtenu dans ces conditions en utilisant une anode soluble de zinc est très satisfaisant (entrée 1). Cependant, après vérification par diminution de la quantité d'électron fournie, il s'est avéré que l'anode seule pouvait réduire TsSeCF₃ et donc permettre la trifluorométhylsélénoylation (entrée 2, 3 et 4). Ces résultats, bien que décevants par rapport à la transformation désirée, ont néanmoins été à l'origine de la génération de CF₃Se⁻ via l'utilisation de zinc ou de fer (cf. **V.C.**).

Entrée	A ⁻	x F.mol ⁻¹	Temps (min)	Rdt (%) ^a
1	Zn	2	80	75
2	Zn	1	40	74
3	Zn	0,5	20	83
4	Zn	0	40	80 ^b

Conditions expérimentales : TsSeCF₃ (1 eq., 0,15 mmol), BnBr (1 eq. 0,15 mmol), DMSO (0,05 M, 3 mL), Et₄NBF₄ (0,1 M), (A⁻)/(C⁺) = Zn/C_{graph}, 5 mA, x F.mol⁻¹, Arg, 25°C, t.

^a. Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne.

^b. Absence de courant électrique.

Tableau 3. Tentatives de génération de CF₃Se⁻ via l'utilisation d'une anode soluble de zinc.

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF_3 : génération de l'anion CF_3Se^- à partir d'un réactif électrophile.

Afin d'arriver à générer l'anion désiré par voie électrochimique, nous n'avons donc pas eu d'autres choix que d'utiliser une anode non soluble et non réductrice. Dans un premier temps, par facilité, nous avons utilisé une (A⁻) du même type que la (C⁺), en C_{graph} (Figure 3).

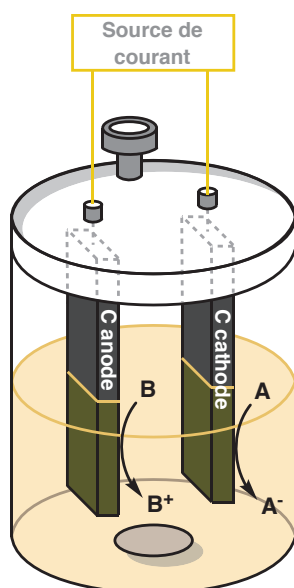


Figure 3. Cellule non divisée avec deux électrodes de C_{graph} .

Considérant le fait que l'anion Ts^- est aussi libéré au cours de la réduction, et que son potentiel d'oxydation est relativement bas, il semble possible qu'il puisse être oxydé à l'anode ($E_{\text{Ts}^-/\text{Ts}\cdot} = +0,36$ vs ECS). Une première expérience a donc permis, dans des conditions similaires à celles présentées plus haut (Tableau 3., entrée 1) en remplaçant seulement l'(A⁻) de Zn par une C_{graph} , d'obtenir BnSeCF_3 avec un rendement correct de 54% (Schéma 12.).

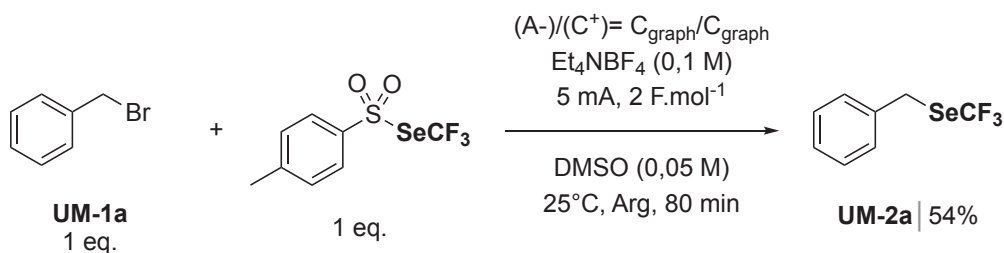


Schéma 12. Synthèse de BnSeCF_3 par voie électrochimique avec deux électrodes de C_{graph} . Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF_3 comme étalon interne.

L'optimisation ayant demandé un grand nombre d'expériences, elle sera présentée dans trois tableaux : le premier faisant part de l'études des paramètres dits « classiques » en synthèse organique, le second présentera les différents résultats de l'études des paramètres électrochimiques, et le dernier fera part des ultimes expériences afin d'arriver à nos conditions optimales.

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF₃ : génération de l'anion CF₃Se⁻ à partir d'un réactif électrophile.

Il est à noter que dans le premier tableau (Tableau 4.), l'entrée 1 correspond aux conditions décrites dans le Schéma 12.

Entrée	Solvant	[C] (M)	Atm	Rdt (%) ^a
1	DMSO	0,05	Arg	54
2	DMF	0,05	Arg	55
3	DMAc	0,05	Arg	31
4	ACN	0,05	Arg	11
5	DMSO	0,05	-	61
6	DMSO	0,025	-	63
7	DMSO	0,1	-	20

Conditions expérimentales : TsSeCF₃ (1 eq., 0,15 mmol), BnBr (1 eq. 0,15 mmol), solvant (0,05 M, 3 mL), Et₄NBF₄ (0,1 M), (A⁻)/(C⁺) = 5 mA, 2 F.mol⁻¹, atm, 25°C, t.

^a. Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne.

Tableau 4. Optimisation des « paramètres de synthèse organique ».

Premièrement, nous avons étudié l'influence de différents solvants, bien que le DMF donne un résultat similaire (entrée 2), la présence de sous-produits observés en RMN ¹⁹F l'a exclu pour la suite de l'optimisation. L'utilisation de diméthylacétamide (DMAc) et d'acétonitrile fait chuter le rendement à 31% et 11% respectivement (entrées 3 et 4). L'entrée 5 montre que le contrôle de l'atmosphère n'influence pas la réaction. Pour des raisons pratiques, l'ensemble du reste de l'optimisation a été effectuée sans contrôle de l'atmosphère. La concentration en réactifs a cependant une forte influence. En effet, si une légère augmentation de rendement est observée lorsque le milieu est dilué (entrée 6), il chute drastiquement en augmentant la concentration de 0,05 M à 0,1 M (entrée 7).

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF₃ : génération de l'anion CF₃Se⁻ à partir d'un réactif électrophile.

Pour l'évaluation de l'influence des paramètres électrochimiques, nous nous sommes intéressés à la nature de l'électrolyte, de la cathode, mais aussi au courant imposé entre les électrodes (Tableau 5.).

Entrée	Électrolyte (0,1 M)	Cathode (C ⁺)	Courant (mA)	Temps (min)	Rdt (%) ^a
1	Et ₄ NBF ₄	C _{graph}	5	80	61
2	TBABF ₄	C _{graph}	5	80	51
3	KPF ₆	C _{graph}	5	80	49
4	TBAPF ₆	C _{graph}	5	80	41
5	LiClO ₄	C _{graph}	5	80	48
6	Et ₄ NBF ₄	Ni _{plaque}	5	80	55
7	Et ₄ NBF ₄	Ni _{mousse}	5	80	48
8	Et ₄ NBF ₄	C _V ^b	5	80	52
9	Et ₄ NBF ₄	C _{VR} ^b	5	80	27
10	Et ₄ NBF ₄	Acier _{inox}	5	80	55
11	Et ₄ NBF ₄	Cu _{plaque}	5	80	18
12	Et ₄ NBF ₄	Pt	5	80	50
13	Et ₄ NBF ₄	C _{graph}	2,5	160	61
14	Et ₄ NBF ₄	C _{graph}	10	40	62

Conditions expérimentales : TsSeCF₃ (1 eq., 0,15 mmol), BnBr (1 eq. 0,15 mmol), DMSO (0,05 M, 3 mL), électrolyte (0,1 M), (A⁻)/(C⁺) = C_{graph}/(C⁺), courant, 2 F.mol⁻¹, 25°C, t.

^a Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne.

^b C_V= plaque de carbone vitreux ; C_{VR}= carbone vitreux réticulé, poreux.

Tableau 5. Optimisation des paramètres électrochimiques.

Dans un premier temps, nous pouvons voir que la nature de l'électrolyte influe sur la réactivité au sein de la cellule. Le passage d'un cation Et₄N⁺ à Bu₄N⁺ diminue le rendement (entrées 1 et 2). Lorsque l'anion est modifié, une tendance similaire est observée (entrées 3 et 4), et, finalement, l'utilisation du perchlorate de lithium comme électrolyte diminue aussi le rendement (entrée 5). Différentes cathodes, électrodes réduisant TsSeCF₃ dans notre cas, ont aussi été évaluées. D'une manière assez surprenante, la porosité de cathodes de nickel (entrées 6 et 7) ou de carbone vitreux (entrées 8 et 9) semble impacter la réaction. Trois autres cathodes ont aussi été testées : l'acier inoxydable, le cuivre ou encore le platine, cependant, les rendements obtenus sont plus faibles qu'avec la C_{graph} (entrées 8, 9 et 10). Enfin, nous avons modifié le temps de la réaction en faisant varier le courant imposé entre les électrodes (toujours en laissant passer 2 F.mol⁻¹), cependant, que ce soit en doublant ou divisant le temps par deux, aucun changement significatif n'a été observé (entrées 13 et 14).

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF₃ : génération de l'anion CF₃Se⁻ à partir d'un réactif électrophile.

La dernière étude d'optimisation nous a permis, en mettant en relation l'ensemble des résultats présentés ci-dessus, d'obtenir nos conditions optimales pour la trifluorométhylsélénolation d'halogénures d'alkyles par voie électrochimique (Tableau 6.).

Entrée	BnBr (x eq.)	TsSeCF ₃ (y eq.)	[C] (M)	z F.mol ⁻¹	Temps (min)	Rdt (%) ^a
1	1	1	0,05	2	80	61
2	2	1	0,05	2	80	63
3	2	1	0,025	2	80	58
4	2	1	0,025	4	160	85
5	1	2	0,025	4	160	69

Conditions expérimentales : TsSeCF₃ (y eq., 0,15 mmol), BnBr (x eq. 0,15 mmol), DMSO ([C], 3 mL), Et₄NBF₄ (0,1 M), (A⁻)/(C⁺) = C_{graph}/C_{graph}, 5 mA, z F.mol⁻¹, 25°C, t.
^a. Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne.

Tableau 6. Dernières expériences d'optimisation de la génération de CF₃Se⁻ par voie électrochimique.

Nous avons donc décidé d'augmenter le nombre d'équivalent de bromure de benzyle, afin de piéger de manière plus efficace l'anion formé à la cathode (entrée 2). Cependant, une importante concentration dans la cellule étant délétère à la réaction (Tableau 4., entrées 6 et 7), nous avons également diminué celle-ci à 0,025 M (entrée 3). Les rendements obtenus dans les deux cas restent néanmoins similaires à l'entrée 1. Afin d'augmenter le rendement, nous avons dû augmenter le nombre d'électrons par rapport au réactif limitant, lorsque l'on passe de 2 à 4 F.mol⁻¹, une amélioration de rendement jusqu'à 85% a pu être observée (entrée 4). Enfin, nous avons essayé de générer l'anion en excès par rapport à l'électrophile, cependant, le rendement n'excède pas 70% dans ce cas (entrée 5).

Avec nos conditions optimales en main (Tableau 6., entrée 4), une exemplification de la méthode sur différents électrophiles a été effectuée (Schéma 13.).

Nous observons premièrement que l'encombrement stérique fait drastiquement chuter le rendement de la réaction (**UM-2b**). Les groupements donneurs et accepteurs donnent des résultats bons à quasi-quantitatifs (**UM-2c,d,f,q,r**). De plus, ces exemples montrent que le système est tolérant avec un aromatique fluoré et à un ester (**UM-2d,r**). Les composés allyliques sont fonctionnalisés avec des rendements moyens (**UM-2g,h**). De plus il est à noter que le spectre RMN ¹⁹F du dérivé de geranyl **UM-2h** présentait différents sous-produits qui n'ont pas pu être identifiés. Cependant, de tels résultats sont compréhensibles, et peuvent être expliqués par la stabilité moindre du substrat ainsi que la pureté à laquelle il est vendu. De manière surprenante, contrairement aux halogénures de benzyles, des rendements similaires sont obtenus en utilisant indifféremment le chlorure ou le bromure de cinamyl (**UM-2g**). La bromo-acétophénone est trifluorométhylséléninée de manière quantitative (**UM-2j**). Comme vu précédemment, le bromoéthylbenzène **UM-1k** offre une réactivité moindre, comparé à son analogue benzylé. Nous avons été agréablement surpris de la fonctionnalisation du bromododécane, bien que le rendement ne soit que de 24%, il reste correct comparé aux autres méthodologies présentées (**UM-2i**). Si le dérivé du nitrofurane n'a

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF₃ : génération de l'anion CF₃Se⁻ à partir d'un réactif électrophile.

pu être trifluorométhylsélénié (**UM-2n**), les dérivés de pyridines choisies on conduit à de bons résultats (**UM-2m,s,t**).

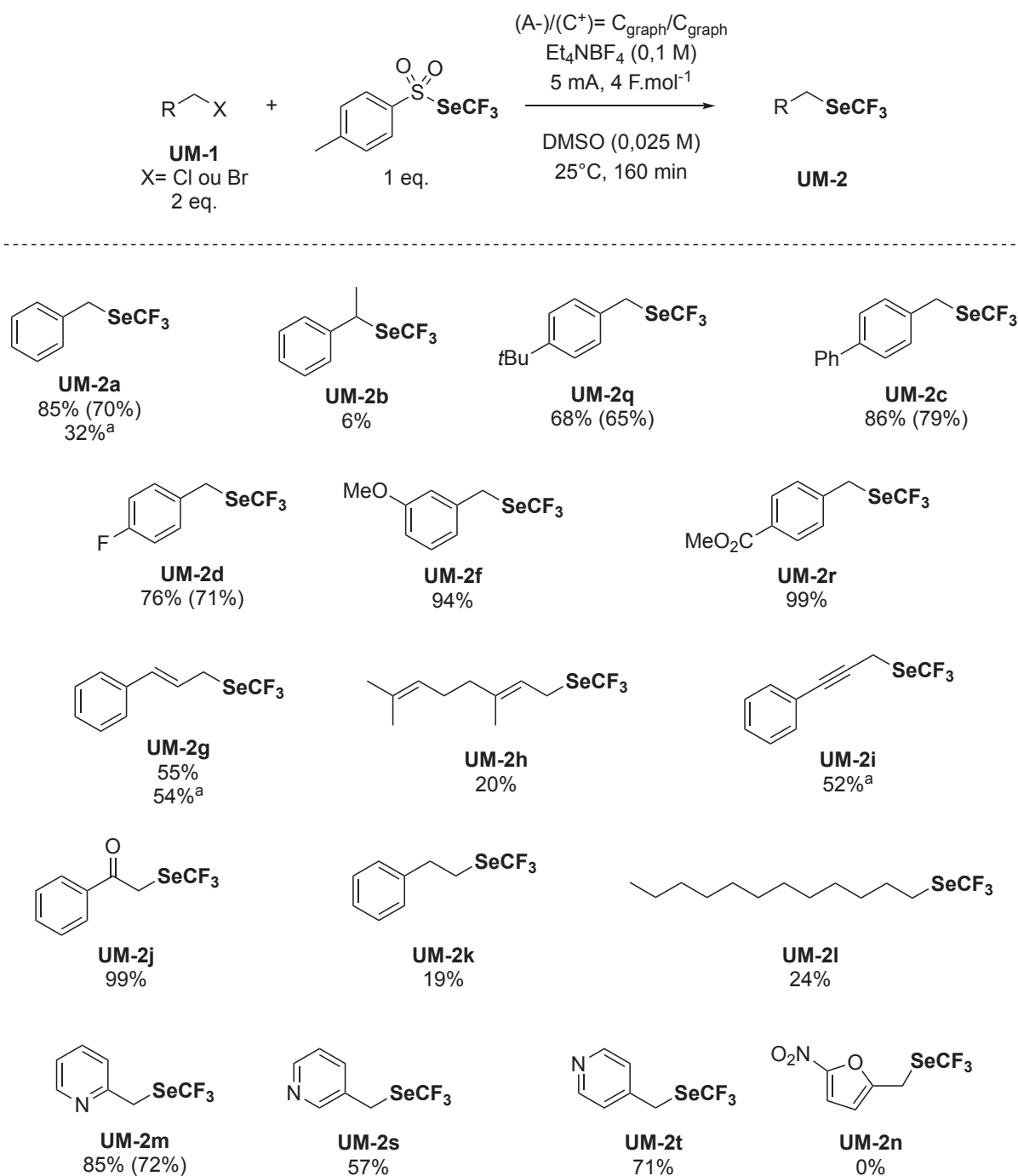


Schéma 13. Exemplification de la synthèse de dérivés RSeCF₃ par voie électrochimique en cellule non-divisée. Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne. Entre parenthèses, rendements isolés.
^a A partir du chlorure.

A l'issue de cette exemplification, nous pouvons conclure que les résultats obtenus sont plutôt corrects. L'analogie soufré de notre réactif : TsSCF₃, a également été testé. Même si ce dernier possède un potentiel de réduction proche du réactif sélénié (E_{redTsSCF₃} = - 0,58 V vs SCE), la trifluorométhylthiolation s'est avérée nettement moins performante (Schéma 14.). Ces

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF_3 : génération de l'anion CF_3Se^- à partir d'un réactif électrophile.

résultats différents démontrent bien, à nouveau, qu'aucune analogie, en terme de réactivité, entre le soufre et le sélénium n'est raisonnablement envisageable.

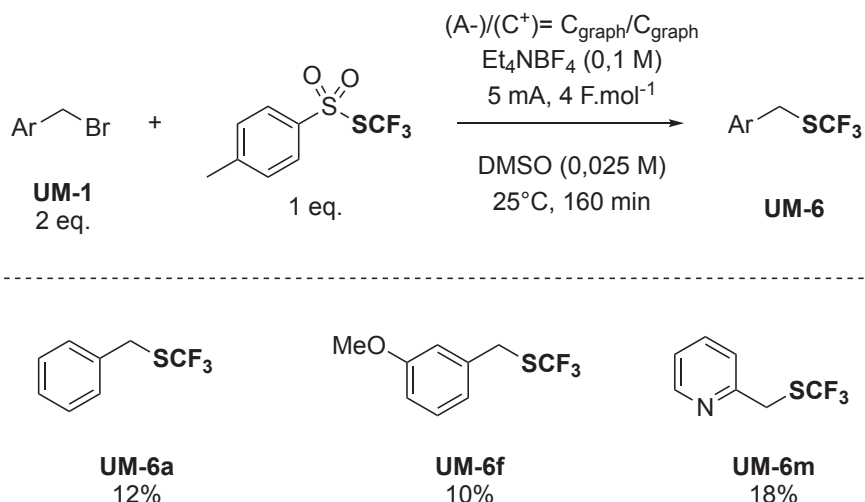


Schéma 14. Trifluorométhylthiolation de bromures d'alkyles avec TsSeCF_3 par voie électrochimique. Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF_3 comme étalon interne.

Afin de proposer un mécanisme réactionnel, diverses expériences ont été mises en place. Premièrement un suivi de la réaction avec le substrat modèle pu être effectué, en réalisant des prélèvements dans le milieu après le passage de 0,1, 0,5, 1, 2 et 4 F.mol⁻¹ (Figure 4.). Bien que l'anion CF_3Se^- n'ait pas pu être observé en RMN ¹⁹F, cette figure nous montre que TsSeCF_3 , forme du dimère $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$ (via une recombinaison de $\text{CF}_3\text{Se}^\bullet$, une dimérisation de CF_3Se^- et/ou une attaque de $\text{CF}_3\text{Se}^\bullet$ ou CF_3Se^- sur TsSeCF_3), qui doit à son tour être réduit avant de réagir avec l'halogénure d'alkyle.

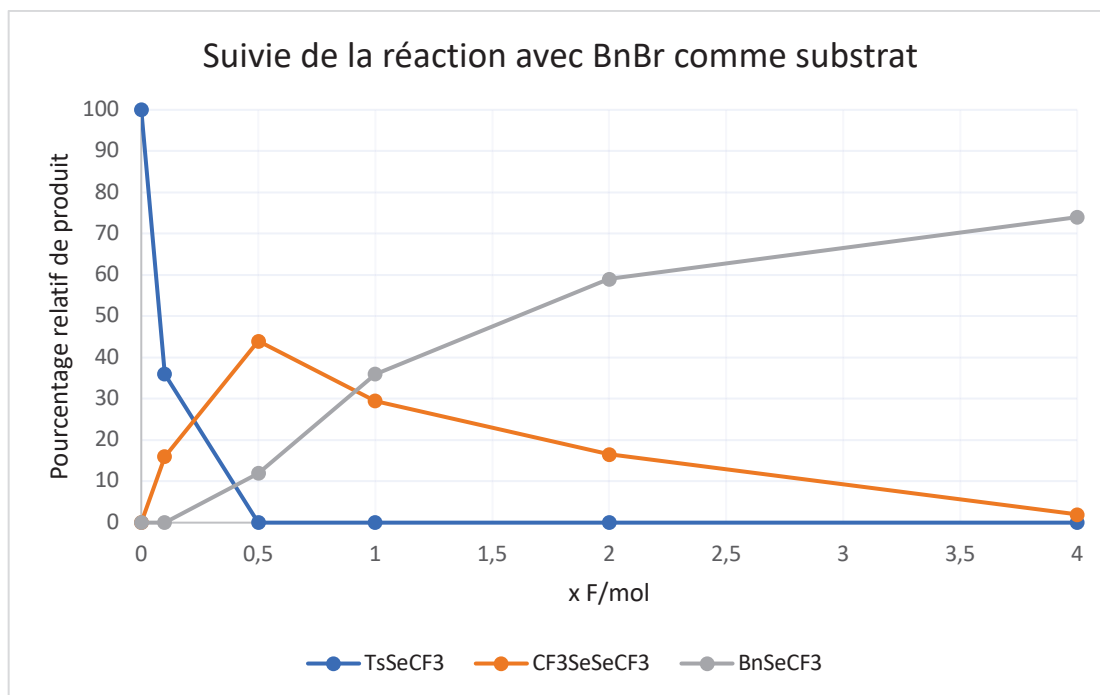


Figure 4. Suivi de l'électrosynthèse de BnSeCF_3 .

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF_3 : génération de l'anion CF_3Se^- à partir d'un réactif électrophile.

Un suivi de l'électrolyse de TsSeCF_3 seul a aussi été effectué (Figure 5.), confirmant la formation de dimère à partir de TsSeCF_3 . La diminution de la quantité de dimère en fonction du nombre de Faraday par mole est certainement due à la réduction du dimère et à une dégradation de l'anion CF_3Se^- .

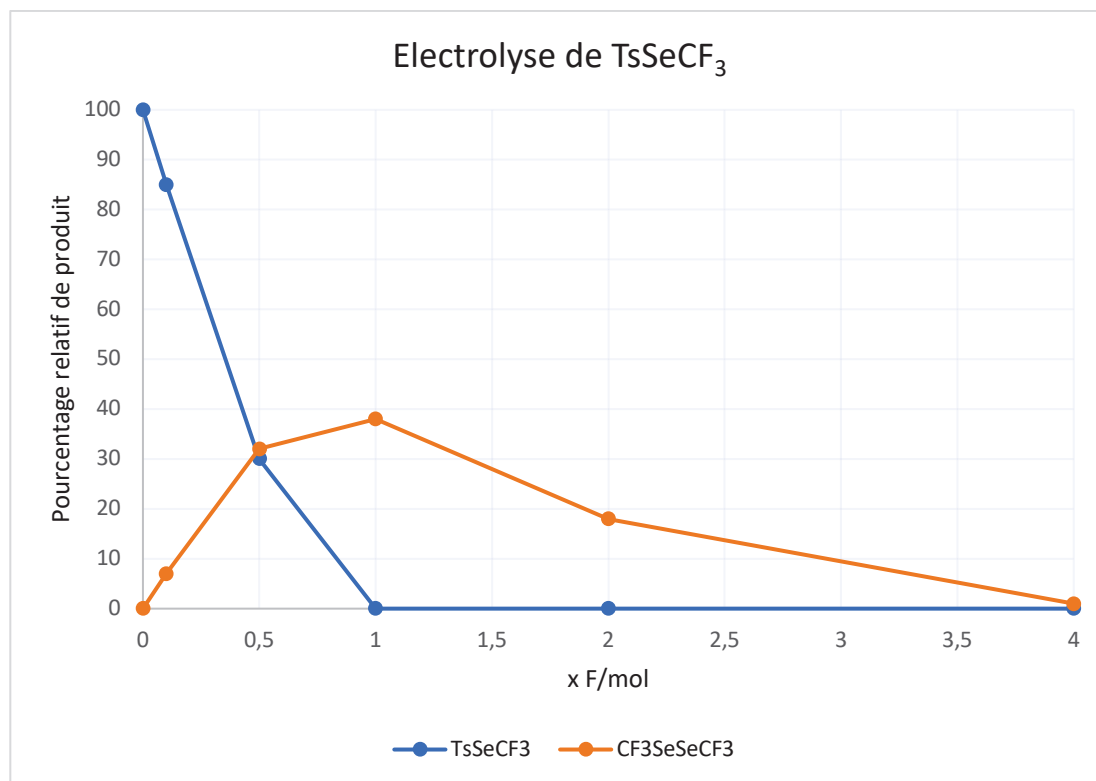


Figure 5. Électrolyse de TsSeCF_3 .

Cependant, en comparant les deux électrolyses, nous remarquons que la quantité de TsSeCF_3 restante est différente en fonction du nombre de Faraday par mole. En effet à $0,5 \text{ F}\cdot\text{mol}^{-1}$, lors du suivi de la réaction, l'ensemble du TsSeCF_3 est consommé ; alors que dans le cas de l'électrolyse seule de ce dernier, une trentaine de pourcents est rémanente après le passage de $0,5 \text{ F}\cdot\text{mol}^{-1}$. Une hypothèse permettant de comprendre cette différence serait le fait que le bromure formé au cours de la réaction, dégrade TsSeCF_3 pour former du dimère $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$. En effet, à $0,5 \text{ F}\cdot\text{mol}^{-1}$, un rendement de plus de 10% en BnSeCF_3 est observé, conduisant inéluctablement à la génération d'une même quantité de bromure. Un suivi de dégradation de TsSeCF_3 en présence d'une quantité sous-stœchiométrique de bromure de tetrabutylammonium (TBABr) nous a montré, qu'en une vingtaine de minutes seulement, la totalité du TsSeCF_3 est transformé en $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$ (Schéma 15.a). Afin de s'assurer que le bromure sur TsSeCF_3 ne génère pas d'anion CF_3Se^- , une expérience en présence de bromure de benzyle a été mise en place. Cependant, aucune trace de BnSeCF_3 n'est détectée, mais l'ensemble du motif CF_3Se est retrouvé sous la forme de $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$ (Schéma 15.b).

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF₃ : génération de l'anion CF₃Se⁻ à partir d'un réactif électrophile.

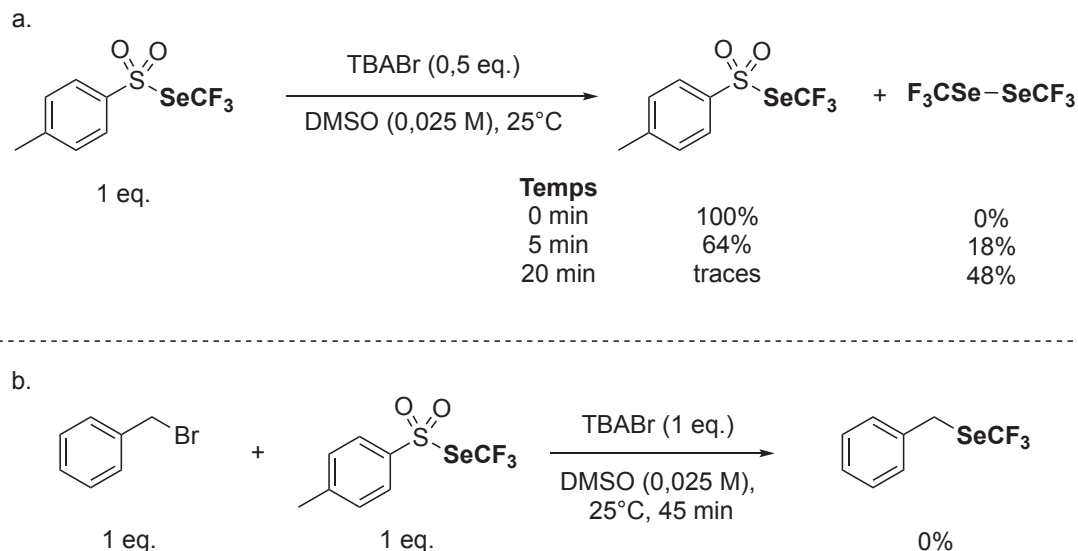


Schéma 15. Formation de CF₃SeSeCF₃ à partir de TsSeCF₃ et Br.
Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne.

Si nos hypothèses sont bonnes et que l'on passe par la formation du dimère, qui peut ensuite être réduit en l'anion désiré alors qu'il reste encore du TsSeCF₃ dans le milieu, cela signifierait que les potentiels de réductions des deux espèces sont proches (compétition à l'électrode si $\Delta E < 0,4V$).

Pour ce faire, nous avons effectué des expériences de voltamétrie cyclique (CV) sur TsSeCF₃ et CF₃SeSeCF₃.

Comme présenté ci-dessous (Figure 6.), nous observons que rien ne se passe lorsque l'on essaie d'oxyder TsSeCF₃ (Figure 6.a.), cependant une réduction suivie d'une oxydation permet d'obtenir deux vagues, la réduction vers -0,50 V vs ECS ($E_{ECS} = E_{Ag/Ag^{2+}} + 0,31 V$) correspondant à la transformation $TsSeCF_3 + e^- \rightarrow CF_3Se^{\bullet} + Ts^-$; puis une oxydation vers + 0,36 V vs ECS correspondant au passage de Ts⁻ en Ts[•] (confirmée avec la CV de TsNa, Figure 6. b.).

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF_3 : génération de l'anion CF_3Se^- à partir d'un réactif électrophile.

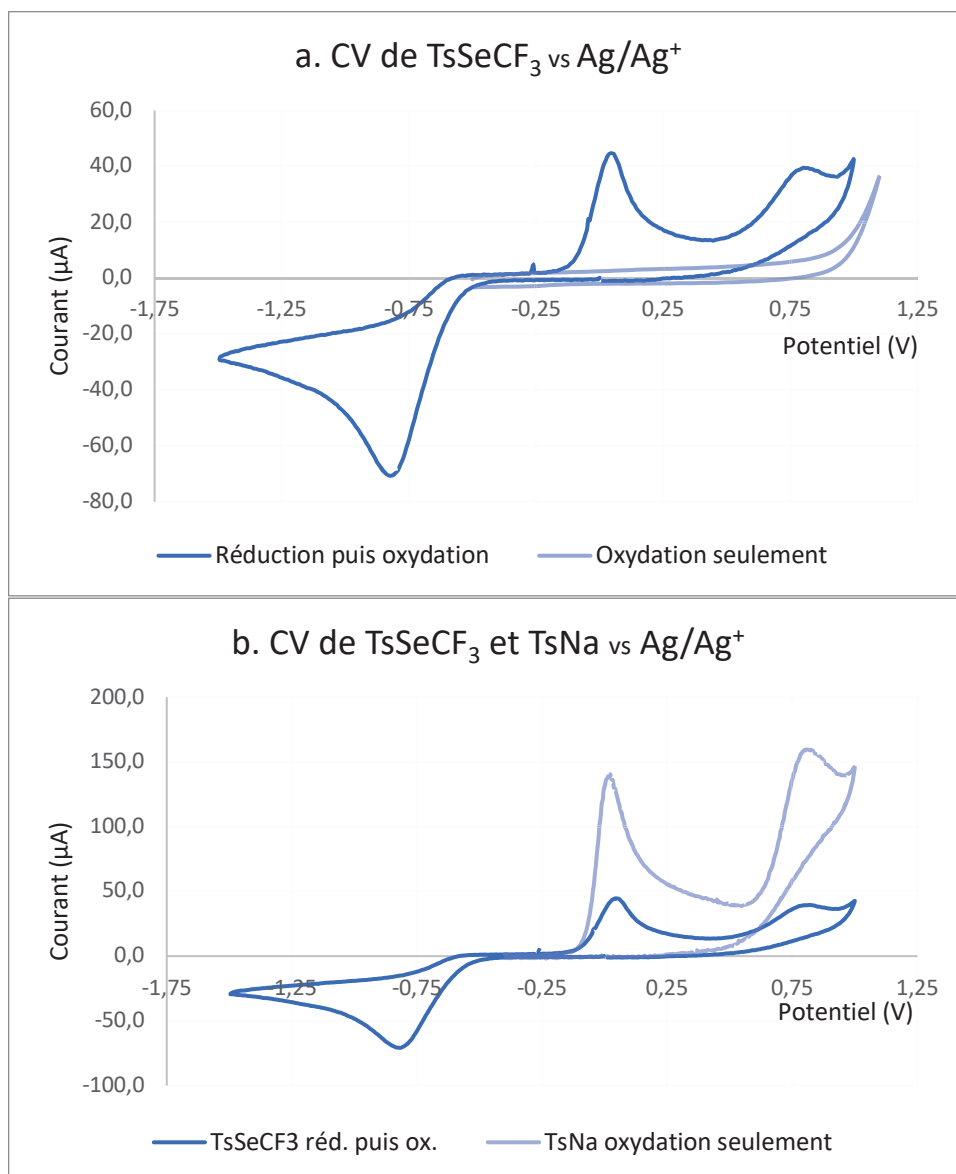


Figure 6. Voltamétrie cyclique de TsSeCF_3 (a.) et TsNa (b.).

Le même type de CV a été effectué sur $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$ (Figure 7.). Le dimère est préparé thermiquement (0,1 M de TsSeCF_3 dans le DMSO, chauffé à 100°C pendant 30 min) sous azote, via la méthode utilisée lors de l'étude de dégradation de TsSeCF_3 pour le projet de C-H fonctionnalisation (cf. IV.B. Schéma 4.). Comme pour TsSeCF_3 , aucune oxydation du composé n'est observée (Figure 7.a.). Cependant, après la réduction de $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$ vers -0,45 V vs ECS qui devrait donner $\text{CF}_3\text{Se}^\bullet$ et CF_3Se^- , une vague d'oxydation est observée avec un pic à +0,04 V vs ECS correspondant certainement à l'oxydation de l'anion en $\text{CF}_3\text{Se}^\bullet$ (il est à noter que dans les deux cas, $\text{CF}_3\text{Se}^\bullet$ peut dimériser, reformant ainsi $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$). Afin de prouver que cette dernière oxydation correspond bien à celle de CF_3Se^- , le sel $[(\text{CF}_3\text{Se})_2\text{TDAE}]$ a été synthétisé à partir de $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$ et de TDAE selon la méthode décrite par W. Tyrra en 2003.^[9] Lorsque l'on oxyde puis réduit, les mêmes maximums sont observés que lors de la réduction puis oxydation de $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$ (Figure 7.b.).

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF₃ : génération de l'anion CF₃Se⁻ à partir d'un réactif électrophile.

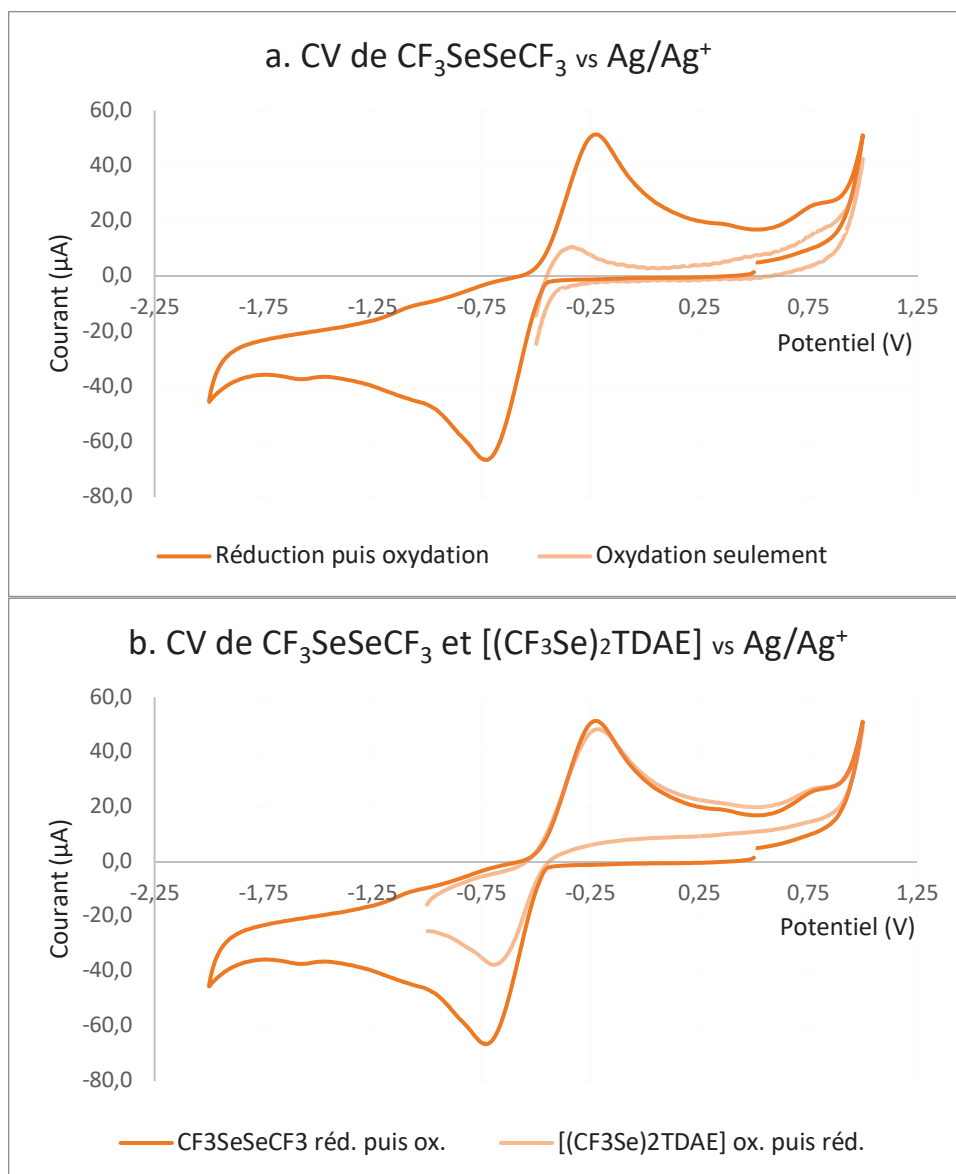


Figure 7. Voltamétrie cyclique de CF₃SeSeCF₃ (a.) et [(CF₃Se)₂TDAE] (b.).

Enfin, la superposition des CV en réduction puis oxydation de TsSeCF₃ et de CF₃SeSeCF₃ nous permet de montrer, via le $\Delta E_{\text{réd}}$ observé (0,05 V), qu'il est en effet possible de générer l'anion et donc d'initier la réaction avant que la totalité de TsSeCF₃ ne soit dégradée en dimère (Figure 8.). Le ΔE_{ox} , étant aussi inférieur à 0,4 V ($\Delta E_{\text{ox}} = 0,32$ V), il est donc possible que les anions CF₃Se⁻ et Ts⁻ soient oxydés à l'anode. Ces observations semblent en accord avec de la différence de résultats obtenues en cellule non divisée et divisée. En effet, dans un cas, 4 F.mol⁻¹ sont nécessaires (car l'oxydation de CF₃Se⁻ à l'anode entre en compétition avec sa réactivité, Tableau 6., entrées 3 et 4), et dans l'autre, de bons résultats sont obtenus avec seulement 1 F.mol⁻¹ (la membrane empêchant l'anion de s'oxyder à l'anode, Schéma 11.). Une expérience dite multi-scan, consistant à simuler une électrolyse via plusieurs balayages simultanés, nous a montré la possibilité de générer l'anion désiré à partir du dimère, ce dernier étant issu de la réduction de TsSeCF₃ (Figure 8.b.).

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF₃ : génération de l'anion CF₃Se⁻ à partir d'un réactif électrophile.

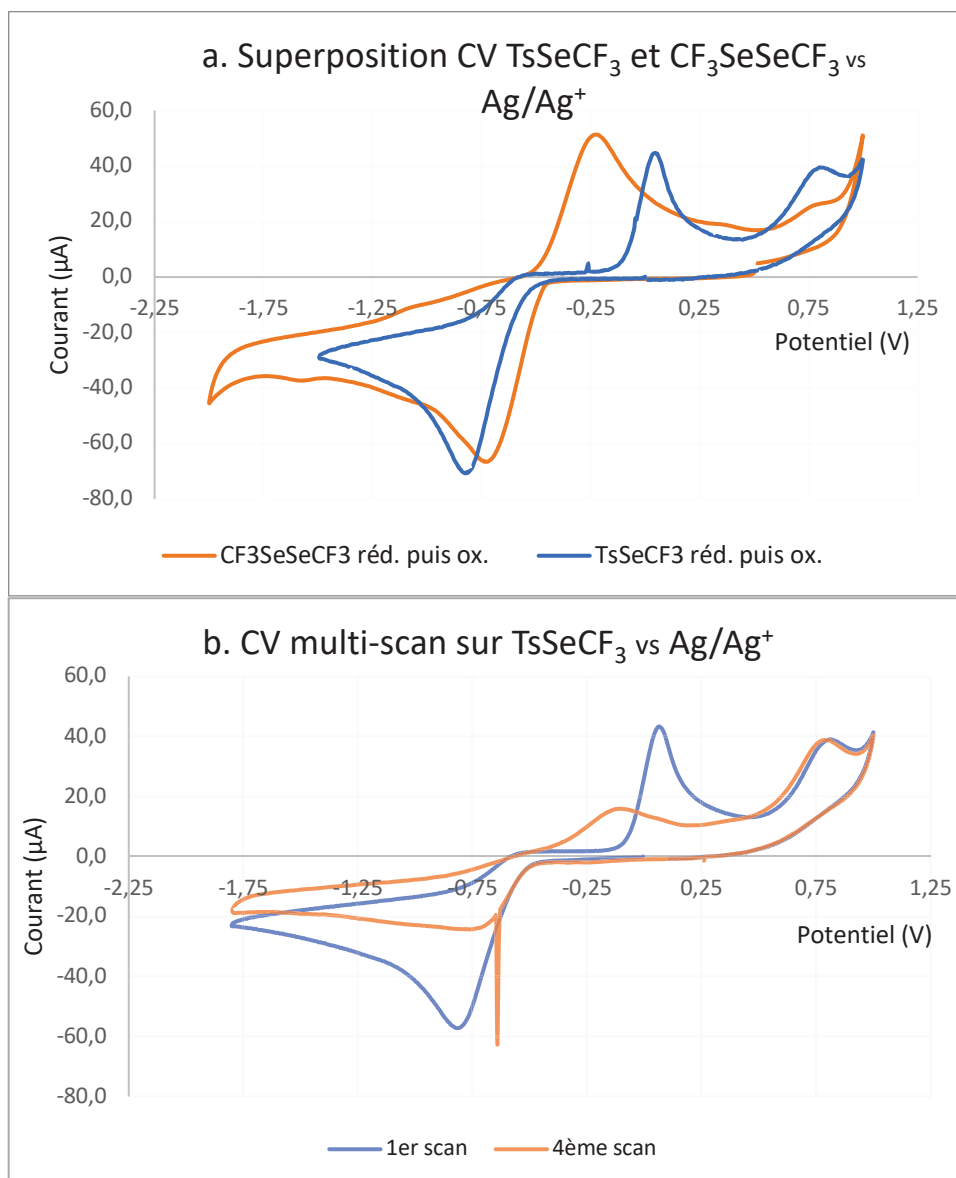


Figure 8. Superposition des CV de TsSeCF₃ et CF₃SeSeCF₃ (a.) et CV multi-scans sur TsSeCF₃ (b.)

Afin de montrer la présence du radical Ts[•], une électrolyse de TsSeCF₃ en présence de styrène a été effectuée, dans le but de piéger le radical tosyl formé. Les deux isomères du styrène fonctionnalisé ont pu être observés en spectrométrie de masse et analysés par RMN ¹H (Schéma 16.). Une explication quant au fait que le radical CF₃Se[•] n'ait pas été piégé peut être sa capacité à dimériser rapidement.

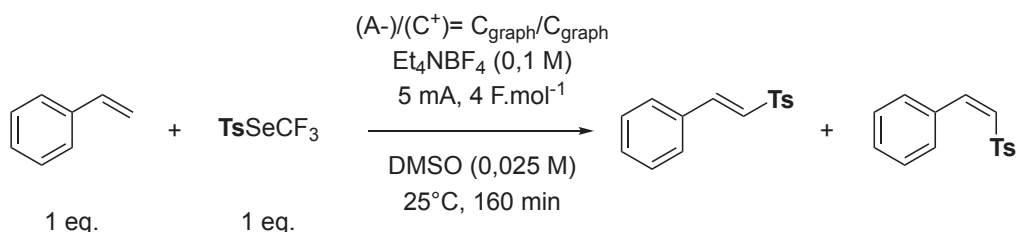


Schéma 16. Piégeage du radical tosyl par le styrène.

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF_3 : génération de l'anion CF_3Se^- à partir d'un réactif électrophile.

Après avoir obtenu le résultat ci-dessus, et pour essayer de défavoriser l'oxydation de l'anion CF_3Se^- ; nous essayé de rajouter 1 eq. de TsNa comme additif, cependant, le rendement n'a pas pu être amélioré de la sorte.

Avec toutes ces informations en main, il nous a donc été possible de proposer un mécanisme réactionnel cohérent (Schéma 17.). Si on le décrit par électrode, on peut admettre qu'à la cathode, la première étape est la réduction de TsSeCF_3 ($E = -0,50 \text{ V}$ vs ECS), donnant ainsi l'anion Ts^- et le radical $\text{CF}_3\text{Se}^\bullet$. S'en suit la formation du dimère, possible par la recombinaison de deux de ces radicaux, l'attaque de $\text{CF}_3\text{Se}^\bullet$ ou CF_3Se^- sur TsSeCF_3 ou la dégradation de TsSeCF_3 par Br^- . $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$ est ensuite réduit ($E = -0,45 \text{ V}$ vs ECS), donnant d'une part CF_3Se^- et de l'autre $\text{CF}_3\text{Se}^\bullet$ (reformant à son tour du dimère). Finalement, l'anion peut réagir avec l'halogénure d'alkyle afin de donner le produit désiré. A l'anode, a priori, deux espèces sont oxydées, le tosylate formé donne le radical correspondant ($E = +0,36 \text{ V}$ vs ECS), et CF_3Se^- s'oxyde en $\text{CF}_3\text{Se}^\bullet$ ($E = +0,04 \text{ V}$ vs ECS). La possibilité que le bromure s'oxyde a été écartée car son potentiel est trop élevé ($E \approx +1,1 \text{ V}$ vs ECS).

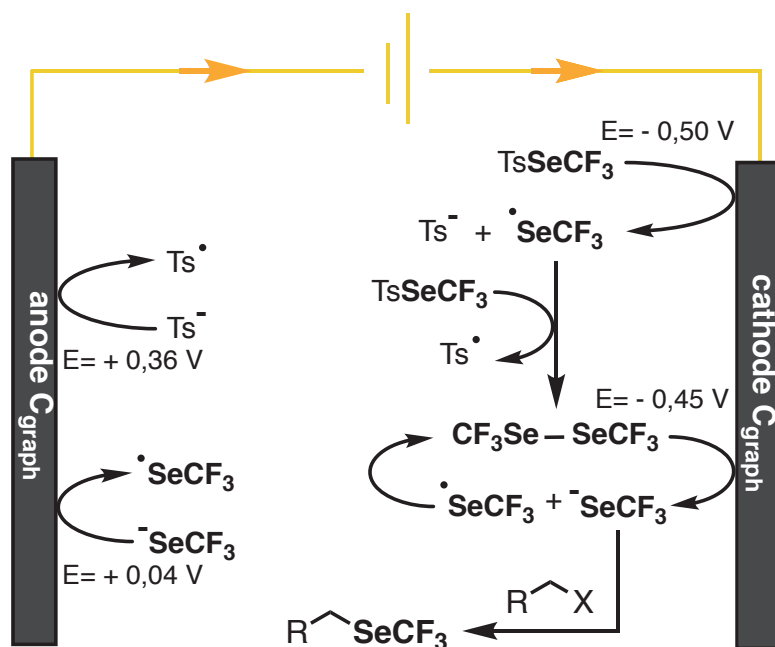


Schéma 17. Mécanisme réactionnel de la synthèse de RSeCF_3 par voie électrochimique.

Pour conclure, nous avons développé un système permettant la génération de l'anion CF_3Se^- par voie électrochimique, et avons étudié sa réactivité envers différents halogénures d'alkyles activés. Cette méthodologie est complémentaire de celles présentées ci-dessus. L'avantage principal de cette méthode est le fait de ne pas avoir à ajouter d'additifs ou de réducteurs afin d'obtenir l'anion CF_3Se^- .

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF₃ : génération de l'anion CF₃Se⁻ à partir d'un réactif électrophile.

V.E. Comparaison des méthodes et conclusion

Ce chapitre nous a permis de mettre en avant la versatilité réactive de TsSeCF₃ via sa capacité à pouvoir libérer l'anion CF₃Se⁻. Les méthodes présentées dans celui-ci, ayant pour but la trifluorométhylsélénoylation nucléophile d'halogénures d'alkyles, sont comparées dans le Schéma 18 ci-dessous. Chronologiquement, C. Ghiazza et T. Billard en 2019, ont mis au point la première preuve de concept de génération de CF₃Se⁻ en mettant en réaction TsSeCF₃ avec de la TDAE.^[5] En 2020 et 2021, dans le cadre de ma thèse, nous avons pu publier deux méthodes de trifluorométhylsélénoylation nucléophile : l'une mettant en jeu une inversion de polarité via l'utilisation d'un iodure (sel de TBAI)^[7] ; l'autre, utilisant un réducteur métallique, le fer.^[8] L'utilisation de TBAI permet notamment de s'affranchir d'un réducteur, cependant, deux équivalents d'halogénure d'alkyle sont nécessaires pour obtenir de bons rendements. L'utilisation du fer permet d'effectuer la réaction à moindre coût, et de s'affranchir d'une colonne chromatographique pour obtenir les produits désirés. La dernière méthodologie, montre la possibilité de générer l'anion CF₃Se⁻ à partir de TsSeCF₃ par voie électrochimique. Cette méthode permet de s'affranchir d'additif ainsi que de réducteur organique ou métallique pour l'obtention des dérivés RSeCF₃.

Pour comparer les résultats, seulement quelques substrats présents dans toutes exemplifications des méthodes ont été choisis. Bien que le substrat modèle, BnBr, puisse être fonctionnalisé dans une plage de rendement proche (**UM-2a**, 75-90%) quelle que soit la méthode, seules l'utilisation de TDAE ou de fer ont permis de fonctionnaliser son analogue encombré avec un bon résultat (**UM-2b**). Les groupements donneurs et accepteurs sur les dérivés benzyliques donnent de bons rendements, peu importe la méthode utilisée (**UM-2c,f**). Il est intéressant de noter que pour fonctionnaliser le bromure de cinamyl **UM-1g**, l'utilisation de TBAI est de loin la plus performante. Les dérivés chlorés, moins électrophiles, présentent une réactivité globalement moyenne avec les méthodes développées au cours de ma thèse, l'utilisation de Fe ne donnant au mieux, que des traces de produits à partir de tels substrats (**UM-2i**). Cependant, le système TsSeCF₃/TDAE donne dans ce cas de très bons rendements. La réactivité des substrats non activé est relativement surprenante, comme pour le substrat encombré, la TDAE et le Fe donnent les meilleurs résultats lorsque la chaîne carbonée est courte, cependant, bien que trois des méthodes donnent des rendements similaires pour la synthèse de CF₃Se-dodecane, aucune réactivité n'est observée quand le réducteur utilisé est le Fe (**UM-2k,l**). Enfin, l'ensemble des méthodologies sont tolérantes envers les deux hétérocycles étudiés, à part l'électrochimie dans le cas de la fonctionnalisation du dérivé de nitro-furane (**UM-2m,n**).

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF_3 : génération de l'anion CF_3Se^- à partir d'un réactif électrophile.

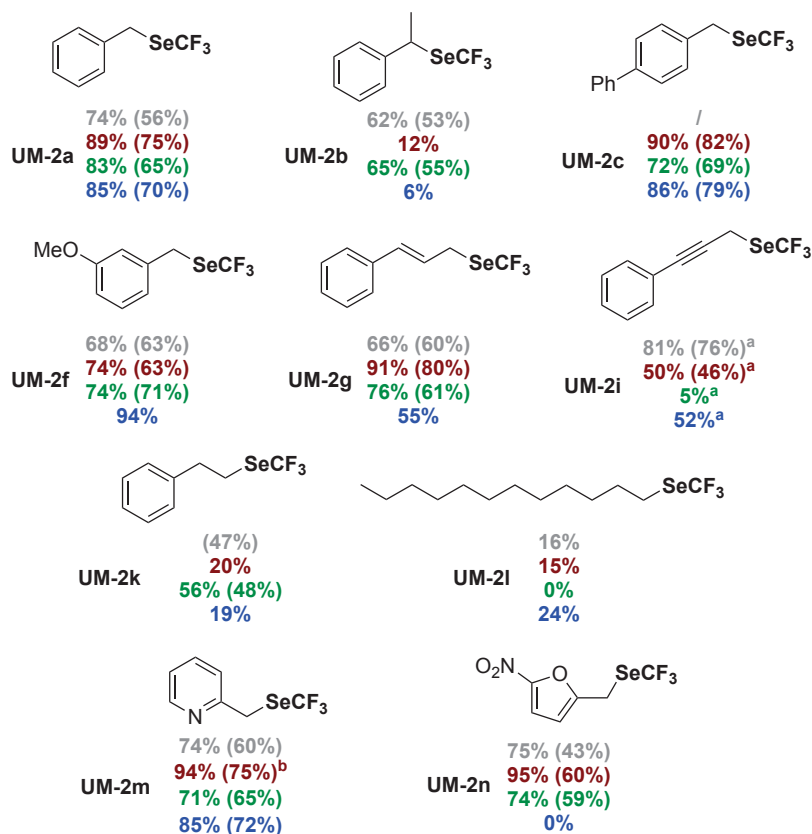
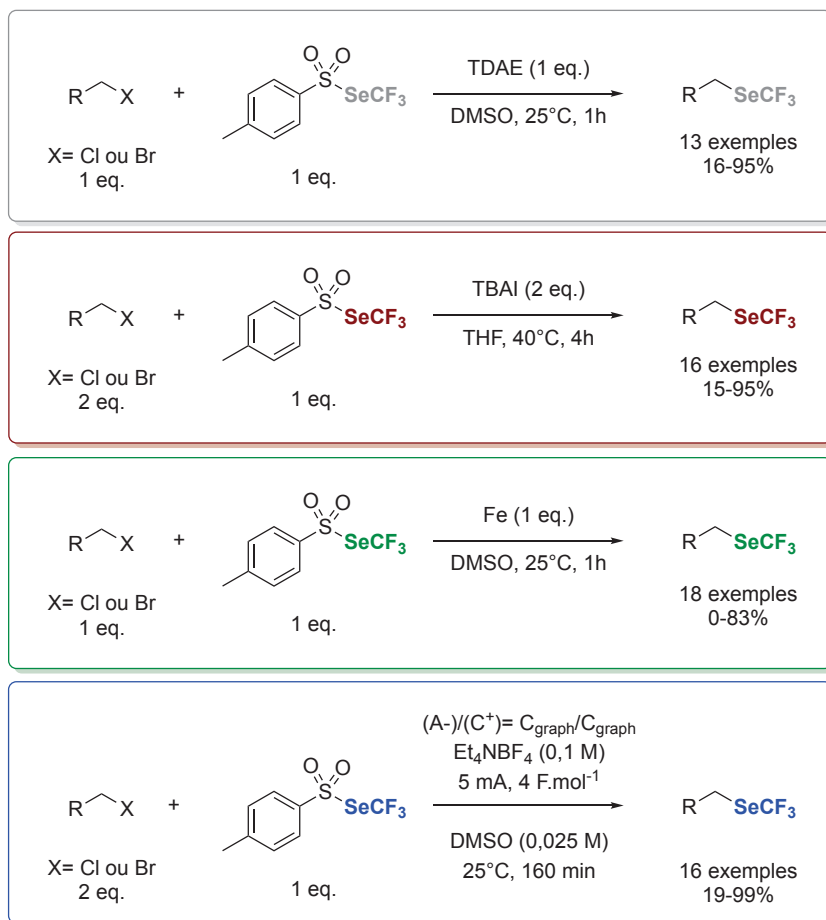


Schéma 18. Comparaison des méthodes de trifluorométhylsélénation nucléophile. ^aA partir du chlorure. Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF_3 comme étalon interne. Entre parenthèses, rendements isolés.

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF_3 : génération de l'anion CF_3Se^- à partir d'un réactif électrophile.

Après avoir utilisé la famille de réactifs TsSeR_F pour la trifluorométhylsélénoylation directe électrophile, radicalaire et via l'utilisation de pallado-catalyseurs, nous avons donc pu mettre au point des méthodes venant encore une fois montrer la versatilité de cette dernière via la génération de l'anion CF_3Se^- et son utilisation pour la trifluorométhylsélénoylation nucléophile. Nous pouvons donc conclure que, surtout dans le cas de la fonctionnalisation des substrats les plus délicats (encombrés stériquement, désactivés ...), ces quatre méthodes se voient complémentaires. Pour la suite de l'étude de la réactivité de l'anion CF_3Se^- , libéré par TsSeCF_3 , il serait éventuellement possible d'envisager d'utiliser ces dernières pour améliorer des méthodologies existantes. Notamment les réactions de couplages effectuées avec le réactif $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ pourraient faire l'œuvre d'une poursuite d'étude de la versatilité réactive de TsSeCF_3 . Ceci afin d'enrichir et de compléter le panel de méthodologies pour la synthèse de molécules trifluorométhylsélénées.

CHAPITRE V. Réactivité umpolung de TsSeCF₃ : génération de l'anion CF₃Se⁻ à partir d'un réactif électrophile.

Références

- [1] R. Feldhoff, A. Haas, M. Lieb, *J. Fluorine Chem.* **1994**, *67*, 245-251
- [2] a) C. Chen, L. Ouyang, Q. Lin, Y. Liu, C. Hou, Y. Yuan, Z. Weng, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 657-661; b) M. Rong, R. Huang, Y. You, Z. Weng, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8872-8878; c) Y. Yang, X. Lin, Z. Zheng, G. Lin, Y. Zhang, Y. You, Z. Weng, *J. Fluorine Chem.* **2017**, *204*, 1-5
- [3] Z. Z. Han, T. Dong, X. X. Ming, F. Kuang, C. P. Zhang, *ChemMedChem* **2021**, *16*, 3177-3180
- [4] H.-N. Wang, J.-Y. Dong, J. Shi, C.-P. Zhang, *Tetrahedron* **2021**, *99*
- [5] C. Ghiazza, A. Kataria, A. Tlili, F. Toulgoat, T. Billard, *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 675-678
- [6] Q. Glenadel, M. Bordy, S. Alazet, A. Tlili, T. Billard, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 428-433
- [7] K. Grollier, A. Taponard, A. De Zordo-Banliat, E. Magnier, T. Billard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 3032-3037
- [8] K. Grollier, E. Chefdeville, A. De Zordo-Banliat, B. Pegot, G. Dagousset, E. Magnier, T. Billard, *Tetrahedron* **2021**, *100*
- [9] W. Tyrra, D. Naumann, H. Pohl, I. Pantenburg, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2003**, *629*, 1039-1043

CHAPITRE VI

Optimisation de la synthèse de TsSeCF_3



Chapitre VI. Optimisation de la synthèse de TsSeCF₃

VI. Optimisation de la synthèse de TsSeCF₃	139
VI.A. Versatilité des réactifs de fluoroalkylsélénoylation directe	139
VI.B. Étude concernant la voie de synthèse de TsSeCF₃.....	139
IV.C. Conclusion et perspectives.....	145
Références	146

VI. Optimisation de la synthèse de TsSeCF₃

VI.A. Versatilité des réactifs de fluoroalkylsélénoylation directe

Dans le cadre de cette thèse, nous avons donc pu enrichir le panel d'utilisation des TsSeR_F pour la trifluorométhylsélénoylation directe.

Un projet de synthèse d'adduits de Bayllis-Hillman trifluorométhylséléniés via leurs utilisations en tant qu'électrophiles a premièrement été développé, suivi d'une méthode de trifluorométhylsélénoylation décarboxylative pour ce qui est de la voie radicalaire. Par la suite, nous avons mis au point deux méthodes de C-H fluoroalkylsélénoylation via l'utilisation d'un catalyseur au palladium. Enfin, nos dernières études ont porté sur la génération de l'anion R_FSe⁻ à partir de TsSeR_F via trois différentes méthodes, ainsi que l'évaluation de sa réactivité.

D'une façon plus générale, cette famille de réactifs (TsSeR_F), reportée pour la première fois par notre groupe en 2017, a été décrite dans 21 méthodes de trifluorométhylsélénoylation diverses (Tableau 1.).

	Voie électrophile	Voie radicalaire	Voie nucléophile
Utilisation de TsSeR _F	9	8	4

Tableau 1. Nombre de méthodologies de fluoroalkylsélénoylation via l'utilisation de TsSeR_F.

Après avoir enrichi les connaissances quant à la versatilité de TsSeCF₃, nous nous sommes donc intéressés à l'optimisation de sa synthèse.

VI.B. Étude concernant la voie de synthèse de TsSeCF₃

Les limitations principales pour une montée en échelle de la voie de synthèse sont dues à divers inconvénients qui parsèment les différentes étapes, mais surtout aux difficultés de purifications du produit final. Afin d'imager ces propos, une explicitation des étapes de synthèse plus détaillée est rappelée dans le Schéma 1.

La première étape, pouvant être montée à une échelle de 18 grammes est effectuée en 4h en mettant en réaction du BnBr avec un léger excès de KSeCN dans le THF à 70°C. Cette étape est quantitative et ne génère que du KBr comme sous-produit, une simple extraction Et₂O/H₂O suffit afin d'obtenir un produit suffisamment pur pour la deuxième étape. Un inconvénient cependant notable quant à l'extraction de ce produit est l'odeur puissante et très désagréable du composé BnSeCN.

La seconde étape met en jeu BnSeCN après extraction avec un excès du réactif de RP (CF₃SiMe₃), en utilisant du TBAF comme activateur, dans le THF. La purification par colonne chromatographique est simple et la synthèse du composé peut être montée à 20g avec un rendement de 70%. Le contrôle de l'atmosphère du milieu réactionnel afin d'être sous azote pourrait cependant être problématique dans l'optique d'une montée en échelle de cette étape. Ensuite, ClSeCF₃ peut être synthétisé *in-situ*, à partir de BnSeCF₃ et de SO₂Cl₂ en

Chapitre VI. Optimisation de la synthèse de TsSeCF₃

quantité équimolaire, de manière quantitative en seulement quelques minutes. La réaction est très exothermique, nécessitant l'ajout de l'agent chlorant à basse température. Cette exothermie, du fait de la potentielle toxicité de ClSeCF₃ et de sa volatilité (point d'ébullition ≈ 35°C), pourrait être problématique dans le cas d'une montée en échelle. Finalement, la dernière étape est la dilution du milieu avec du DCM, l'abaissement de la température à -78°C, suivi de l'ajout de TsNa permettant l'obtention du réactif TsSeCF₃ désiré avec un rendement isolé s'élevant à 58%. La quantité de TsSeCF₃ obtenue est de l'ordre de 2 à 3 grammes, dépendant de l'efficacité de la purification et de la quantité de TsCl formée au cours de la réaction. Ce produit secondaire, observé en quantité variable pose problème lors de la purification de TsSeCF₃ car même en utilisant une colonne chromatographique imposante (environ 300g de silice pour purifier 2 à 3 grammes de TsSeCF₃), une partie de mélange TsSeCF₃/TsCl est systématiquement obtenue. De plus, le système d'élution utilisé est un mélange cyclohexane/toluène 8:2. Pour comparaison, la purification de BnSeCF₃ nécessite une colonne composée de 200g de silice et 2 à 3 litres de pentane afin d'obtenir 20 grammes de produit, alors que la purification de TsSeCF₃ nécessite une colonne de 300g de silice et 7 à 10 litres de mélange cyclohexane/toluène 8:2 pour obtenir seulement entre 2 et 3 grammes de produit.

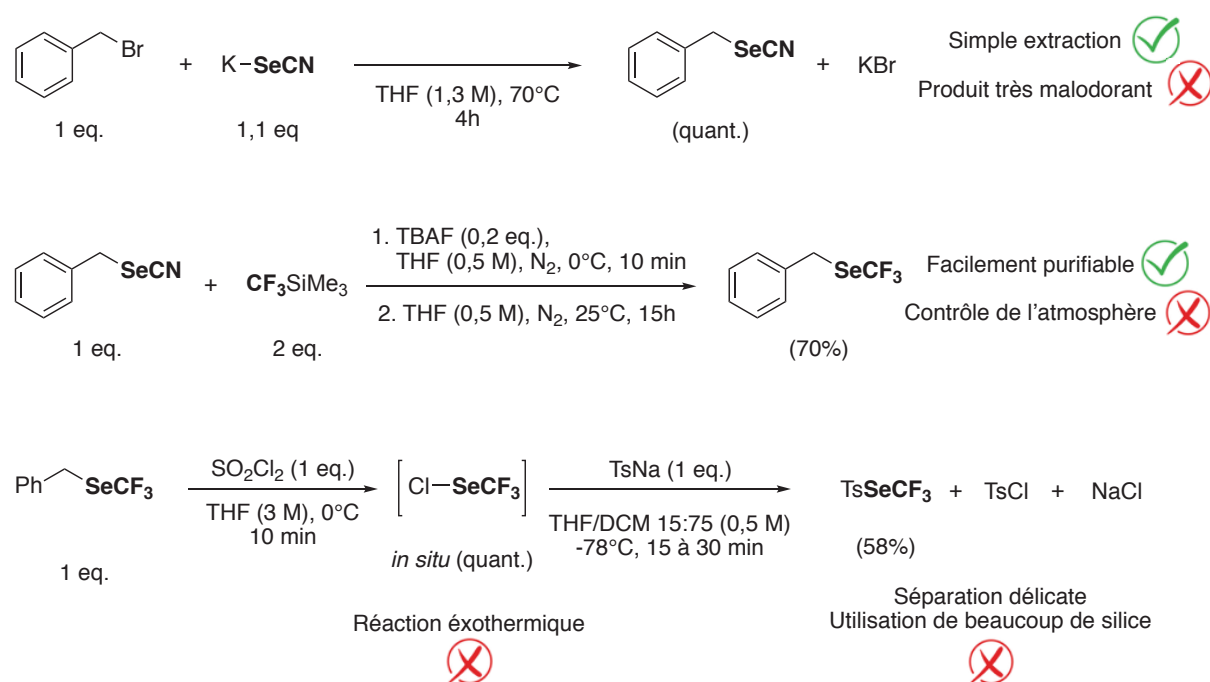


Schéma 1. Voie de synthèse de TsSeCF₃. Rendements isolés.

Le rendement global de la synthèse de TsSeCF₃ en 4 étapes sur une échelle moyenne de 2,5g est donc de 41%.

Dans le but d'optimiser les rendements et de s'affranchir des inconvénients pouvant faire barrière à une montée en échelle du réactif, nous nous sommes premièrement intéressés à la synthèse de BnSeCF₃. La première étape de synthèse de BnSeCN ne libérant que du KBr comme sous-produit, nous avons essayé de voir s'il était possible de s'affranchir de l'extraction dudit composé, particulièrement malodorant. Pour ce faire, une tentative de synthèse de BnSeCF₃, « one-pot », comprenant deux étapes séquentielles a été effectuée (Schéma 2.). La première étape consiste donc en l'ajout de KSeCN à une solution de BnBr dans

Chapitre VI. Optimisation de la synthèse de TsSeCF₃

le THF (1,3 M), la réaction est laissée à 70°C pendant 4h puis est refroidie à 0°C. S'en suit la dilution du milieu réactionnel avec du THF (0,5 M), la mise sous atmosphère d'azote du système et l'ajout du réactif de RP, suivi de l'ajout à 0°C de l'activateur. La réaction laissée à t.a. pendant 16h nous a permis d'obtenir un rendement RMN en BnSeCF₃ de 77% sur 1 mmol.

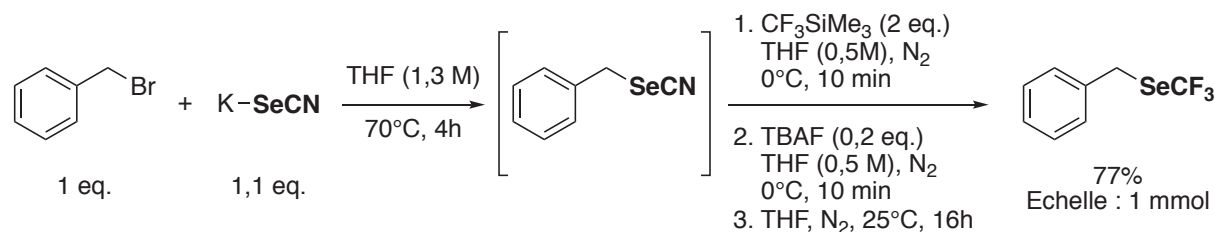


Schéma 2. Test de synthèse one-pot de BnSeCF₃. Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne.

Ces résultats prometteurs nous ont donc encouragé à optimiser la réaction afin d'augmenter le rendement (Tableau 2.).

Pour améliorer l'économie d'atome et réduire le prix du réactif, l'utilisation d'un seul équivalent de réactif de RP a été tentée, cependant le rendement chute drastiquement dans ce cas (entrée 2). Pour des raisons pratiques, une réaction sans contrôle de l'atmosphère du milieu a été effectuée, et une augmentation du rendement à 95% est obtenue (entrée 3). Afin d'économiser du solvant et de n'avoir qu'à refroidir le système et ajouter les réactifs, un test avec une concentration fixe en THF de 1M a donné un résultat similaire (entrée 4). Enfin, afin de vérifier qu'une montée en échelle de ces conditions one-pot est possible, nous avons effectué la réaction sur 10g de BnBr, nous permettant d'obtenir BnSeCF₃ avec un excellent rendement isolé de 90% (entrée 5).

Entrée	BnBr (mmol)	V THF (mL)	[C] THF (M)	Atm	RP (eq.)	Rdt (%) ^a
1	1	0,75 à 2	1,3 à 0,5	N ₂	2	77
2 ^b	1	0,75 à 2	1,3 à 0,5	N ₂	1	37
3	1	0,75 à 2	1,3 à 0,5	-	2	95
4	1	1	1	-	2	91
5	60 ^c	60	1	-	2	(90) ^d

Conditions expérimentales : BnBr (x mmol), KSeCN (1,1 eq.), RP (y eq.), TBAF (0,2 eq.), THF (V, [C]), T (0-70°C), t (4h puis 16h).

^a. Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne. Entre parenthèse, rendement isolé.

^b. Avec 0,1 eq. de TBAF à la place de 0,2 eq.

^c. Correspondant à 10 g de BnBr. ^d. Rendement isolé correspondant à 11,5 g de BnSeCF₃.

Tableau 2. Optimisation de la synthèse de BnSeCF₃.

Nous devons souligner que bien que le produit BnSeCF₃ après colonne chromatographique est propre, nous avons pu observer la présence de faibles quantités d'hexaméthylidisiloxane, certainement issu de l'hydrolyse du réactif de RP ou d'un de ses dérivés. Néanmoins, la présence de ce sous-produit n'est pas problématique pour la suite de la synthèse.

Chapitre VI. Optimisation de la synthèse de TsSeCF₃

La purification de TsSeCF₃ étant le point le plus problématique que nous devons résoudre, de par la difficulté de sa séparation avec TsCl, nous avons essayé de comprendre comment se formait ce dernier. Dans le premier article décrivant la synthèse de TsSeCF₃, les auteurs précisent, à la fin du protocole expérimental de la synthèse de TsSeCF₃, je cite : « The reaction mixture is then filtered over a pad of silica (rinsed with DCM) and the filtrate is concentrated to dryness. It should be noted that the filtration should be processed quickly due to the formation of NaCl probably deleterious to the reagent stability. ».^[1] Une seconde hypothèse quant à la formation de TsCl serait le fait qu'il reste de l'agent chlorant au moment de l'ajout de TsNa.

Dans un premier temps, afin donc de s'affranchir de l'éventuelle solubilisation du NaCl formé *in-situ* (Schéma 1.), nous avons essayé de synthétiser ClSeCF₃ dans le DCM à la place du THF, solvant dans lequel NaCl serait moins soluble. Cependant, alors qu'en 15 min seulement la réaction est quantitative dans le THF, seule une vingtaine de pourcents de ClSeCF₃ sont obtenus dans le DCM (Schéma 3). Ces résultats n'ont pas été très surprenants car en accord avec la littérature, montrant la nécessité de former ClSeCF₃ dans un solvant pouvant facilement activer l'agent chlorant.^[2] Bien que ces conditions ne permettent pas d'obtenir le produit désiré de manière quantitative, aucune exothermie n'a été observée lors de l'utilisation du DCM.

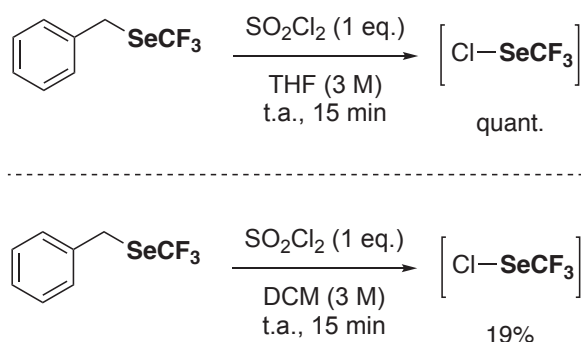


Schéma 3. Synthèse de ClSeCF₃ dans le THF et dans le DCM.
Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne.

A partir de ces observations, et dans le but de ne pas utiliser de THF, nous avons essayé d'optimiser la synthèse de ClSeCF₃ (Tableau 3.).

Entrée	Solvant	SO ₂ Cl ₂ (eq)	t	Rdt (%) ^a
1	THF	1	15 min	99
2	DCM	1	15 min	19
3	THF	0,9	15 min	97
4	DCM	0,9	15 min	49
5	DCM	0,9	24 h	91

Conditions expérimentales : BnBr (1 mmol, 1 eq), SO₂Cl₂ (x eq.), solvant, air, 25°C, t.

^a Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne.

Tableau 3. Optimisation de la synthèse de ClSeCF₃.

Chapitre VI. Optimisation de la synthèse de TsSeCF₃

Afin d'essayer d'améliorer le rendement de la réaction et de s'assurer de l'absence d'agent chlorant lors de l'ajout de TsNa au milieu, une quantité de SO₂Cl₂ en défaut a été utilisée. Alors qu'aucun changement n'est observé dans le THF, une augmentation du rendement à 49% est observée dans le DCM (entrées 3 et 4). Un temps de réaction plus long (24h) a aussi été tenté et un rendement supérieur à 90% est observé dans ce cas (entrée 5).

Avec les conditions de l'entrée 5 du Tableau 3, nous permettant d'obtenir ClSeCF₃ en quantité quasi quantitative sans utiliser de THF et de manière non-exothermique, nous avons donc essayé d'effectuer la synthèse de TsSeCF₃ sur 1 mmol (Schéma 4.). Pour des raisons pratiques et afin d'économiser du solvant, la concentration en DCM pour la synthèse de ClSeCF₃ et TsSeCF₃ a été fixée à 1 M (comparée à 0,5 M, voir Schéma 1.).

La réaction entre TsNa et ClSeCF₃ est considérée terminée lorsque le mélange réactionnel passe de jaune/orangé à incolore. Sur des quantités plus importantes, entre 15 et 30 minutes sont normalement nécessaires dans les conditions précédentes, or, dans ce cas, une décoloration complète est observée au bout de 5 min seulement après l'ajout de TsNa. Un rendement RMN de 77% est obtenu en TsSeCF₃ et seulement des traces de TsCl sont observées dans ce cas, donnant un ratio TsSeCF₃/TsCl de 97 pour 3.

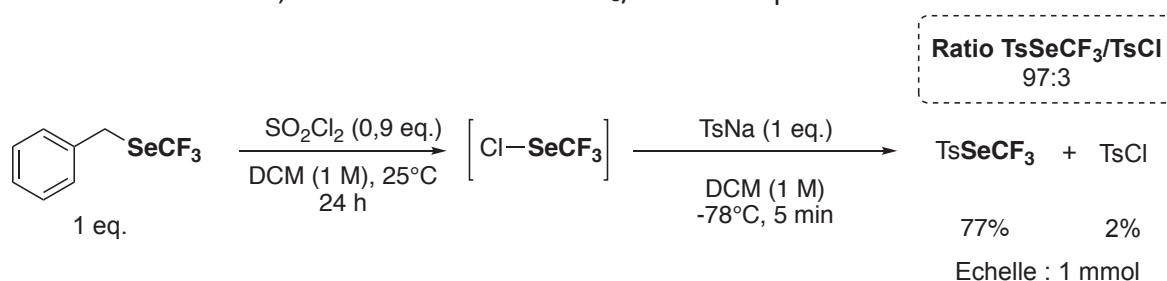


Schéma 4. Synthèse de TsSeCF₃ via la formation de ClSeCF₃ dans le DCM sur 1 mmol.
Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne.

Une seconde expérience dans des conditions identiques a été effectuée afin de s'assurer de la répétabilité de la réaction, un rendement RMN en TsSeCF₃ de 72% avec un ratio TsSeCF₃/TsCl de 96:4 a été observé.

Ces résultats très encourageants nous ont donc incité à essayer de monter en échelle la réaction. Une première tentative à partir de 10 grammes de BnSeCF₃ (60 mmol) a été effectuée. Un ratio TsSeCF₃/TsCl de 98:2 ayant été mesuré sur le brut, la purification a cette fois été effectuée en utilisant un système d'élution cyclohexane/EtOAc, permettant de s'affranchir de l'utilisation de toluène. Un rendement isolé de 60% est obtenu avec un ratio TsSeCF₃/TsCl identique (Schéma 5.a). Nous pouvons aussi souligner que, du fait qu'une séparation entre TsSeCF₃ et le sous-produit ne soit pas nécessaire vu la faible quantité présente de ce dernier, seulement 100 g de silice et 2 L d'éluant ont été nécessaires pour obtenir 6,7 g de TsSeCF₃. Afin d'essayer d'augmenter le rendement, le milieu a été laissé à agiter pendant 3h30 à -78°C après l'ajout de TsNa à la place de 30 minutes. Cette expérience, à partir de 5 g de BnSeCF₃, a permis d'obtenir TsSeCF₃ avec un rendement isolé supérieur à 80%, tout en conservant une pureté acceptable de 95% (Schéma 5.b).

Chapitre VI. Optimisation de la synthèse de TsSeCF₃

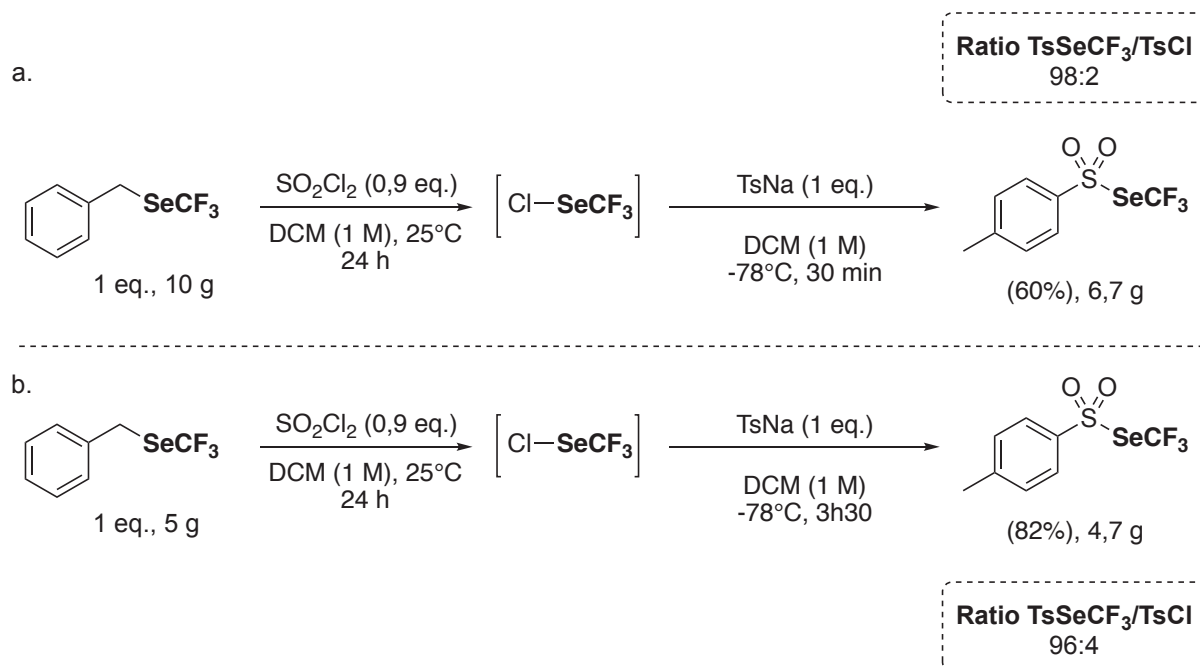


Schéma 5. Tests de montée en échelle des nouvelles conditions de synthèse de TsSeCF₃. Rendements isolés.

Bien que ce projet ne soit pas encore terminé, nous avons pu optimiser la synthèse de TsSeCF₃, en facilitant sa purification et en diminuant le nombre d'étapes réactionnelles (Schéma 6.). L'échelle de la synthèse de TsSeCF₃ a pour le moment été doublée, et le rendement global de la réaction est passé de 41% avec l'ancienne voie de synthèse à 74% avec la nouvelle. De plus, le fait de s'être affranchi des principales barrières soulignées en début de chapitre, nous permet maintenant d'envisager une montée en échelle de TsSeCF₃.

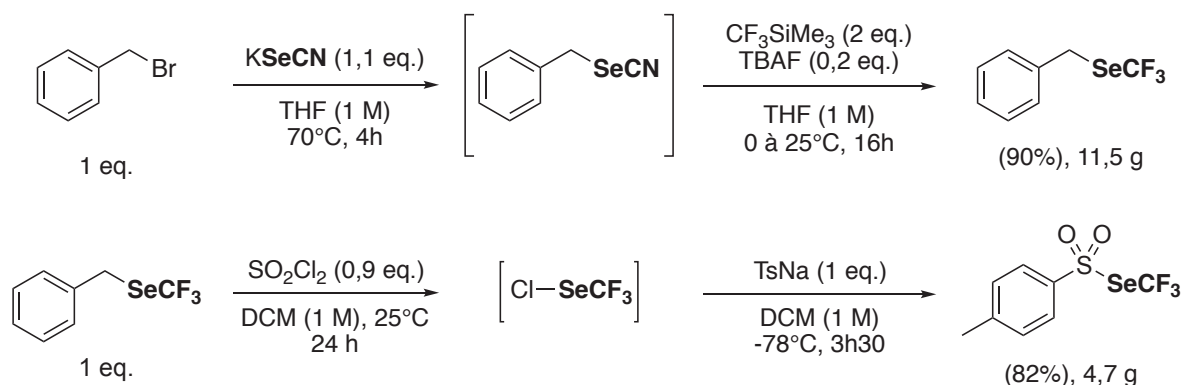


Schéma 6. Nouvelle voie de synthèse de TsSeCF₃. Rendements isolés.

Enfin, dans le but d'améliorer l'économie d'atome de la voie de synthèse, un essai de recyclage a pu être effectué sur l'un des sous-produits de la réaction. L'étape de formation de ClSeCF₃ conduisant inéluctablement à la formation de chlorure de benzyle BnCl en quantité équimolaire (Schéma 7.a), nous avons essayé de synthétiser BnSeCF₃ en remplaçant BnBr par la première fraction de la colonne chromatographique de TsSeCF₃, composée majoritairement de BnCl. Un très bon rendement de 80% dans les nouvelles conditions de synthèse de BnSeCF₃ fut obtenu (Schéma 7.b).

Chapitre VI. Optimisation de la synthèse de TsSeCF₃

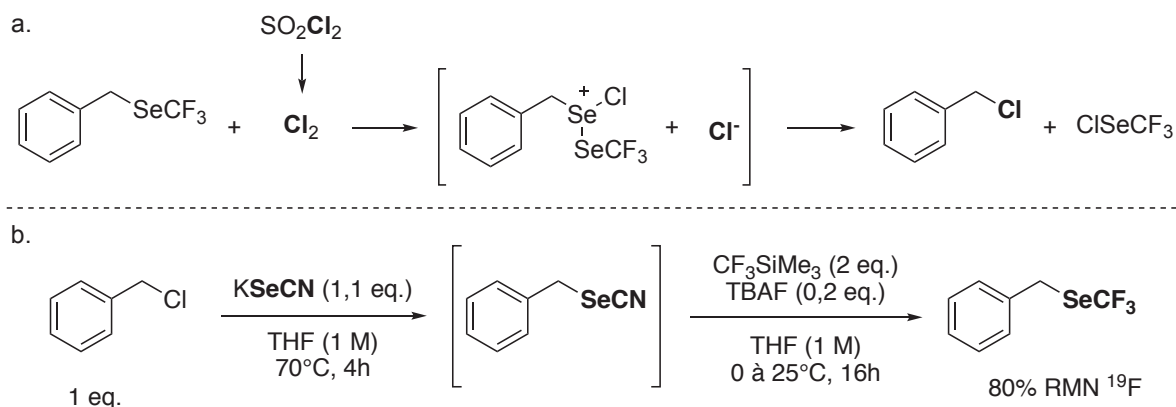


Schéma 7. Proposition de mécanisme de formation de BnCl (a.) et test de recyclage de BnCl (b.).

IV.C. Conclusion et perspectives

Nous avons pu au cours de ce projet, améliorer la synthèse de TsSeCF₃ en optimisant les étapes de synthèse, diminuant leurs nombres et augmentant leurs rendements. De plus, la purification du produit final ayant été facilitée, et les étapes ayant été rendues plus pratiques à mettre en place, il est maintenant possible d'envisager une montée en échelle de ce réactif versatile.

La suite de ce projet sera notamment le fait d'appliquer les nouvelles conditions réactionnelles aux dérivés portant des chaînes fluorées plus longues, ainsi que d'essayer de synthétiser d'autres motifs TsR_F, comme TsCF₂Br, TsCF₂H et TsSeCF₂CO₂Me, difficilement accessibles via l'utilisation de l'ancienne voie de synthèse. L'obtention de ces derniers permettrait en plus d'obtenir de nouveaux composés fluoroalkylséléniés variés, d'envisager d'éventuelles post-fonctionnalisation des motifs SeR_F, donnant accès à un panel de molécules portant ces groupements particuliers.

Références

- [1] Q. Glenadel, C. Ghiazza, A. Tlili, T. Billard, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3414-3420
- [2] Q. Glenadel, E. Ismalaj, T. Billard, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8268-8275

CHAPITRE VII

Mesure des paramètres de Hansch-Leo de groupements fluorés



Chapitre VII. Mesure des paramètres de Hansch-Leo de groupements fluorés

<i>VII. Mesure des paramètres de Hansch-Leo de groupements fluorés</i>	149
<i>Références</i>	153

VII. Mesure des paramètres de Hansch-Leo de groupements fluorés

A l'aide de méthodes développées pour la trifluorométhylsélénolation directe, certains dérivés du benzène fluoroalkylchalcogénés ont pu être obtenus. Depuis quelques années, notre groupe évalue la lipophilie de certains de ces groupements afin de montrer leurs impacts dans la modulation de la lipophilie d'un composé. Cette dernière est évaluée via la mesure du paramètre de Hansch-Leo (π), défini comme étant le résultat de la différence entre le logarithme du coefficient de partage ($\log P$) dans un mélange octanol/eau d'un dérivé de benzène mono fonctionnalisé et celui du benzène (avec $[C]_{oct}$ la concentration dudit composé dans l'octanol et $[C]_{eau}$ celle dans l'eau).

$$\text{Coefficient de partage : } P = \frac{[C]_{oct}}{[C]_{eau}}$$

$$\text{Paramètre de Hansch-Leo : } \pi_{(X)} = \log P (C_6H_5X) - \log P (C_6H_6)$$

D'une manière générale, le $\log P$ va montrer le caractère lipophile (si $\log P > 0$) ou hydrophile (si $\log P < 0$) d'un composé, alors que $\pi_{(X)}$ va permettre de montrer de manière plus générale, si le substituant X étudié est susceptible d'apporter un caractère lipophile ou hydrophile à une molécule.

Alors que les $\pi_{(X)}$ de certains motifs fluorés étaient déjà décrits dans la littérature, les paramètres des nouveaux groupements fluoroalkylsélénés n'avaient pas été mesurés auparavant à l'exception de SeCF_3 . Il est important de souligner que, bien que π_{SeCF_3} ait été mesuré une première fois par notre groupe en 2017, donnant une valeur $\pi_{\text{SeCF}_3} = 1,29 \pm 0,14$,^[1] ce dernier a été réévalué lors de ma thèse via l'utilisation d'une méthode de mesure plus robuste et reproductible. Le résultat corrigé, présentant une incertitude sur la mesure bien plus faible est $\pi_{\text{SeCF}_3} = 1,61 \pm 0,03$.^[2]

Cette valeur venant s'ajouter à ce qui a été décrit par Hansch et Leo,^[3] nous permet de dresser un tableau afin de montrer l'importante lipophilie apportée par les groupements trifluorométhylchalcogénés et notamment par SeCF_3 (Tableau 1.).

Groupements	CH₃	OCH₃	SCH₃	SeCH₃
π	0,56	-0,02	0,61	0,74
Groupements	CF₃	OCF₃	SCF₃	SeCF₃
π	0,88	1,04	1,44	1,61

Tableau 1. Paramètres de Hansch-Leo des trifluorométhylchalcogène et comparaison avec leurs analogues méthylés.

La tendance observée montre bien l'apport du chalcogène et du groupement CF_3 à l'augmentation de la lipophilie, de manière croissante en fonction de la taille du noyau, faisant de SeCF_3 la fonction la plus lipophile de celles présentées ci-dessus.

Du fait que l'apport du chalcogène semble jouer un rôle non négligeable dans l'augmentation du π , nous avons donc mis au point une méthode de synthèse de nouveaux composés portant les groupements $\text{ECH}_2\text{SeCF}_3$ par voie photochimique comme présenté dans III.b. Les paramètres de Hansch-Leo des dérivés de types $\text{PhECH}_2\text{SeCF}_3$ ont donc pu être mesurés et sont présentés en Schéma 1.^[2]

Chapitre VII. Mesure des paramètres de Hansch-Leo de groupements fluorés

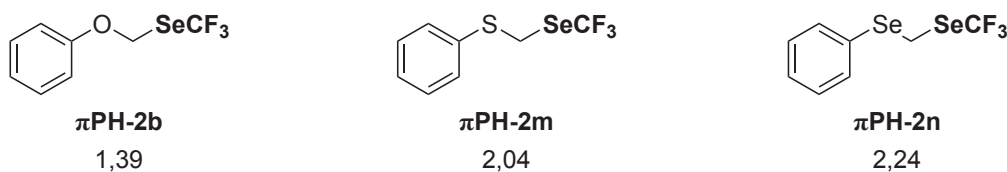
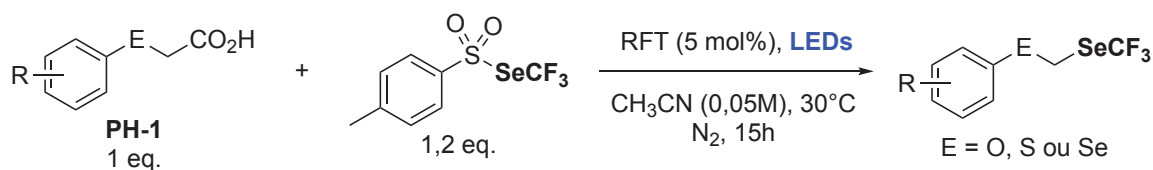


Schéma 1. Mesures des paramètres de Hansch-Leo des groupements $\text{ECH}_2\text{SeCF}_3$.

Les composés **PH-2b,m,n** présentent tous des paramètres de Hansch-Leo élevés. Il est intéressant de souligner que ces derniers suivent la même tendance observée avec les dérivés ECH_3 et ECF_3 , avec des valeurs de π croissantes lorsque l'on descend dans la colonne des chalcogènes (E). De plus, il est possible d'émettre l'hypothèse que le fait de remplacer un hydrogène de ECH_3 par SeCF_3 , donnant les groupements $\text{ECH}_2\text{SeCF}_3$ permette d'obtenir des groupements très lipophiles en profitant de la lipophilie de ECH_3 et SeCF_3 réunis. π_{BnSeCF_3} a aussi pu être mesuré, et, à l'aide des valeurs trouvées dans la littérature, cela nous a permis d'avoir la comparaison en l'absence de chalcogène (Tableau 2).^[3]

Groupements	CH₃	OCH₃	SCH₃	SeCH₃
π	0,56	-0,02	0,61	0,74 ^a
Groupements	CF₃	OCF₃	SCF₃	SeCF₃
π	0,88	1,04	1,44	1,61
Groupements	CH₂CF₃	OCH₂SeCF₃	SCH₂SeCF₃	SeCH₂SeCF₃
π	1,63	1,40	2,04	2,24

Tableau 2. Comparaison des paramètres de Hansch-Leo des groupements ECH_3 , ECF_3 et $\text{ECH}_2\text{SeCF}_3$.
^a. logP calculé avec Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software V.11.02 (© 1994-2020 ACD/Labs)

Chapitre VII. Mesure des paramètres de Hansch-Leo de groupements fluorés

Pour finir, les paramètres de Hansch-Leo de quelques selenoxides et sélénones fluoroalkylées ont aussi été mesurés (Tableau 3.). L'ensemble de ces nouveaux composés ont été synthétisés par Arnaud De Zordot-Banliat dans le cadre de sa thèse à l'ILV.

Groupements	SeCF₃	Se(O)CF₃	SeO₂CF₃
π	1,61	-1,49	-0,37
Groupements	SeC₂F₅	Se(O)C₂F₅	SeO₂C₂F₅
π	/	-0,73	/
Groupements	SeC₄F₉	Se(O)C₄F₉	SeO₂C₄F₉
π	/	0,64	1,39

Tableau 3. Paramètres de Hansch-Leo de selenoxides et sélénones fluoroalkylées.

Les selenoxides fluoroalkylées sont moins lipophiles que les sélénones. Il est intéressant de noter que les π de dérivés oxydés portant des chaînes plus longues ont pu être mesurés, alors que le manque de stabilité et/ou de solubilité dans l'eau des groupements SeC₂F₅ et SeC₄F₉ ne permet pas d'effectuer de telles mesures. Nous pouvons donc observer d'ailleurs, que, comme attendu, les chaînes fluorées longues ont tendance à augmenter la lipophilie du groupement.

Chapitre VII. Mesure des paramètres de Hansch-Leo de groupements fluorés

La Figure 1 rassemble une partie des paramètres de Hansch-Leo que nous avons pu mesurer ainsi que certains trouvés dans la littérature, illustrant notamment le caractère très lipophile des groupements fluoroalkylsélénisés.

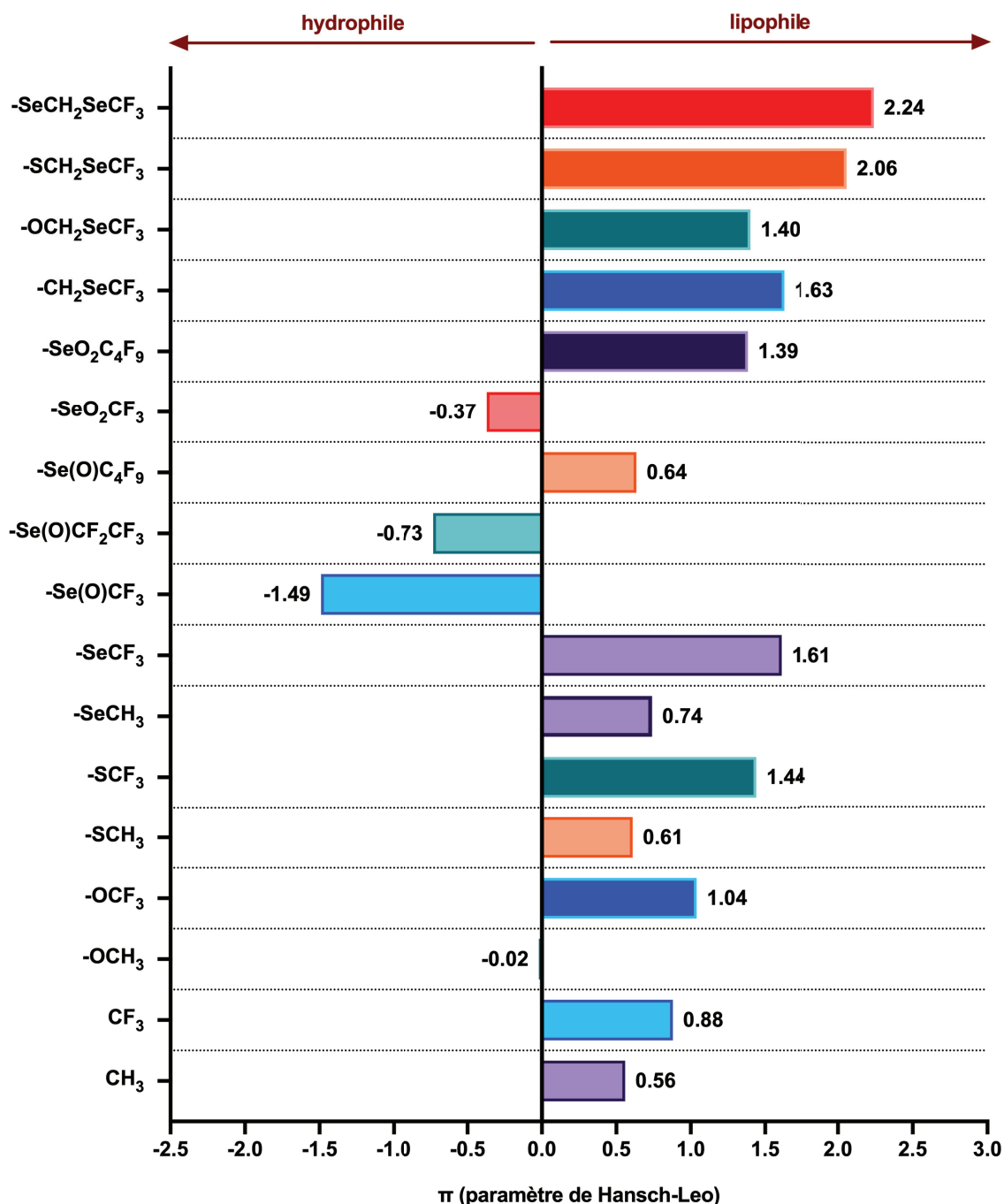


Figure 1. Paramètres de Hansch-Leo.

Pour conclure, nous avons pu observer et mettre en avant l'utilité de la synthèse de composés trifluorométhylsélénisés à travers cette thèse ainsi qu'effectuer des mesures précises de paramètres de Hansch-Leo de nouveaux groupements dérivés de SeCF₃. Bien que cette étude concernant la lipophilie de molécules fluoroalkylsélénisées sera poursuivie après ma thèse, nous avons d'ores et déjà pu montrer l'importance que ces motifs pourraient avoir afin de moduler la lipophilie d'une molécule.

Références

- [1] Q. Glenadel, E. Ismalaj, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 530-533
- [2] K. Grollier, A. De Zordo-Banliat, F. Bourdreux, B. Pegot, G. Dagousset, E. Magnier, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 6028-6033
- [3] a) C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, K. H. Kim, D. Nikaitani, E. J. Lien, *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 1207-1216; b) A. Leo, C. Hansch, D. Elkins, *Chem. Rev.* **1971**, 71, 525-616

Conclusion générale et perspectives

Au cours de ces cinq dernières années, ma formation dans le métier de la recherche en chimie organique m'a amené à travailler dans différents domaines tels que la synthèse de porphyrines puis de « metal organic frameworks » (MOFs) en utilisant ces dernières comme ligands ; j'ai aussi pu développer un organocatalyseur thermomorphique recyclable et l'utiliser afin de synthétiser des carbonates cycliques, et enfin, mon travail de thèse a porté sur l'étude de la réactivité des fluoroalkyltoluènesélénosulfonates.

L'étude de la réactivité des $TsSeR_F$, en collaboration avec l'ILV et plus précisément l'équipe SORG dirigée par le Dr. E. Magnier, permet de continuer à faire avancer le domaine de la fluoroalkylsélénoylation via le développement de nouvelles méthodes d'introduction de ce groupement particulier.

Du fait que seulement les réactifs Me_4NSeCF_3 et $TsSeCF_3$ permettent la trifluorométhylsélénoylation de composés par voie directe électrophile, radicalaire et nucléophile, nous nous sommes naturellement intéressés à une étude plus approfondie concernant la réactivité de ce dernier, développé au laboratoire.

Le développement d'une méthode de synthèse d'adduits de Baylis-Hillman trifluorométhylséléniés au début de ma thèse permet de s'affranchir de l'utilisation de cuivre et de la préfonctionnalisation des substrats afin d'obtenir les composés désirés dans des conditions plus respectueuses de l'environnement. La trifluorométhylsélénoylation décarboxylative d'acides arylchalcogénoacétiques à l'aide de l'utilisation d'un catalyseur dérivé de la vitamine B₂ permet d'obtenir de nouveaux motifs de types ECF_2SeCF_3 dont les valeurs, parfois très élevées, des paramètres de Hansch-Leo ont pu être mesurées. Le domaine d'utilisation des $TsSeR_F$ pour la fluoroalkylsélénoylation directe radicalaire, bien que déjà étudié, peut néanmoins encore faire office de sujets d'études, tant il existe de méthodes de formations de radicaux via la chimie photoredox. D'après nos connaissances, nous avons développé les premières méthodes de fluoroalkylsélénoylation de liaison C-H via l'utilisation de palladium. Cette étude, en plus d'être innovante en permettant la fonctionnalisation de dérivés aromatiques et vinyliques sur des positions précises, nous a permis de commencer à comprendre la formation du dimère $CF_3SeSeCF_3$ à partir de $TsSeCF_3$, bien que certains points clés restent encore incompris à ce jour. La suite de l'étude de la fluoroalkylsélénoylation C-H devrait porter sur la fonctionnalisation de Csp^3 , cependant, à ce jour, aucune preuve de concept n'a pu être mise au point. Notre travail a aussi porté sur l'étude de la versatilité des $TsSeR_F$, via la génération de l'anion R_FSe^- en utilisant un sel iodé, du fer ou encore en cellule électrochimique. Ces méthodes de formations de l'anion, venant compléter la preuve de concept développée quelques années plus tôt par notre groupe via l'utilisation de TDAE, ont permis aussi d'évaluer la réactivité des R_FSe^- envers différents halogénures d'alkyles activés. L'étude de la réactivité de R_FSe^- pourrait cependant être approfondie, notamment en utilisant ces méthodes de génération de l'anion afin de remplacer le réactif Me_4NSeCF_3 .

Dans un dernier temps, nous avons essayé de proposer une voie d'accès plus simple du réactif $TsSeCF_3$ afin de pouvoir envisager une synthèse à plus grande échelle. Depuis sa première synthèse en 2017, et après avoir été utilisé dans plus d'une vingtaine de méthodologies différentes, sa voie de synthèse, bien que fastidieuse, est restée inchangée. La réévaluation

Conclusion générale et perspectives

de la synthèse nous a pour le moment permis de multiplier l'échelle de la synthèse par deux, tout en diminuant le nombre d'étapes réactionnelles, facilitant la purification des composés et améliorant le rendement global. La suite logique quant à ce projet serait l'application de cette nouvelle méthodologie aux dérivés perfluorés non accessibles pour le moment, ainsi que la mise en place d'une montée en échelle à hauteur d'au moins cent grammes.

D'un point de vue plus général quant à la chimie du motif SeCF_3 , plusieurs points restent à être approfondis, tels que l'étude du potentiel de ce groupement pour la synthèse de composés bioactifs, qui, bien qu'en cours de développement, devrait être exploré davantage par la suite. Justement afin de permettre la synthèse de potentiels principes actifs trifluorométhylsélénés, le développement de dérivés trifluorométhylsélénés asymétriques devrait être considéré. En effet, à ce jour, aucune méthode d'introduction du motif SeCF_3 de manière énantiosélective n'est décrite.

Pour finir, un point clé et manquant afin de permettre le développement de la trifluorométhylsélénoylation de manière plus rapide et efficace, serait, selon moi, la commercialisation de réactifs de trifluorométhylsélénoylation directe, qui se trouve être anecdotique à ce jour.

CHAPITRE VIII

Partie expérimentale



Chapitre VIII. Partie expérimentale

CHAPITRE VIII. Partie expérimentale

VIII.A. General information	159
VIII.B. Procedures for mechanistic investigation	161
VIII.B.1. Decarboxylative perfluoroalkylselenolation under visible-light photoredox catalysis .	161
VIII.B.1.a. Luminescence quenching experiments.....	161
VIII.B.1.b Photochemical quantum yield measurements.....	162
VIII.B.2. C-H fluoroalkylselenolation of aromatic and vinylic substrates via Pd catalysis	167
VIII.B.2.a. Control experiment using (CF ₃ Se) ₂ as trifluoromethylselenolation reagent.	167
VIII.B.2.b. Kinetic study of CH-2a and CH-3a synthesis using TsSeCF ₃	167
VIII.B.2.c. Kinetic study of TsSeCF ₃ degradation to (CF ₃ Se) ₂	167
VIII.B.3. Umpolung reactivity of TsSeR_f	168
VIII.B.3.a. Kinetic study of UM-2a synthesis.....	168
VIII.B.3.b. Kinetic study of TsSeCF ₃ degradation under electrolysis.....	168
VIII.B.3.c. (SeCF ₃) ₂ dimer formation from TsSeCF ₃ in the presence of a Br ⁻ anion.	168
VIII.B.3.d. General procedure for cyclic voltammetry measurements.....	168
VIII.B.3.e. Tosyl radical trapping experiment	169
VIII.C. Typical procedures for compounds synthesis	170
VIII.C.1. Synthesis of fluoroalkylselenolated Baylis-Hillman adducts	170
VIII.C.1.a. Fluoroalkylselenolation of α,β -unsaturated ketones (BH-2,4,5)	170
VIII.C.2. Decarboxylative perfluoroalkylselenolation under visible-light photoredox catalysis .	170
VIII.C.2.a. Photocatalyst synthesis (RFT)	170
VIII.C.2.b. Carboxylic acids syntheses (PH-1).....	170
VIII.C.2.c. Fluoroalkylselenolation of carboxylic acids in batch conditions (PH-2,4,5)	171
VIII.C.2.d. Perfluoroalkylselenolation of carboxylic acids in continuous flow conditions (PH-2)	171
VIII.C.3. C-H fluoroalkylselenolation of aromatic and vinylic substrates via Pd catalysis	171
VIII.C.3.a. Benzamide syntheses (CH-1).....	171
VIII.C.3.b. Pd-catalyzed aromatic fluoroalkylselenolation (CH-2-13)	172
VIII.C.3.c. Directing group removal (CH-14)	172
VIII.C.3.d. Oxidation of CH-2 (CH-15)	172
VIII.C.3.e. Acrylamide syntheses (CH-16)	173
VIII.C.3.f. Pd-catalyzed vinylic fluoroalkylselenolation (CH-17).....	173
VIII.C.4. Umpolung reactivity of TsSeR_f	174
VIII.C.4.a. Iodide-mediated nucleophilic fluoroalkylselenolation (UM-2,3,5)	174
VIII.C.4.b. Fe-mediated nucleophilic fluoroalkylselenolation (UM-2,4)	174
VIII.C.4.c. Electrochemical nucleophilic trifluoromethylselenolation (UM-2)	174
VIII.C.5. TsSeCF₃ synthesis pathways	175
VIII.C.5.a. Old synthesis pathway	175
VIII.C.5.b. New synthesis pathway	175
VIII.C.6. Synthesis of selenones for Hansch-Leo parameters measurement	176
VIII.D. Compounds characterization	177
VIII.E. Typical procedure for Hansch-Leo parameters (π_R) determination	243
References	244

Chapitre VIII. Partie expérimentale

VIII.A. General information

Reagent grade solvents were used without further purification or drying except if specified. Flash column chromatography was performed using 230-400 mesh silica with the indicated solvent system according to standard techniques. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on pre-coated, aluminum-backed silica gel plates. Visualization of the developed chromatogram was performed by UV absorbance (254 nm) or aqueous potassium permanganate stain.

NMR spectra were recorded on a Bruker AV 400 spectrometer at 400 MHz (^1H NMR), 101 MHz (^{13}C NMR), 376 MHz (^{19}F NMR), 76 MHz (^{77}Se), on a Bruker AV 300 spectrometer at 300 MHz (^1H NMR), 282 MHz (^{19}F NMR), or on a Bruker AV 500 spectrometer at 500 MHz (^1H NMR), 126 MHz (^{13}C NMR), 471 MHz (^{19}F NMR). Data are reported as follows: chemical shift [multiplicity (bs, = broad singlet, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet), coupling constant in Hz, integration]. "massif" corresponds to a group of non-equivalent protons. Chemical shifts for ^1H NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (chloroform, $\delta = 7.26$ ppm). ^{13}C NMR spectra were recorded with complete proton decoupling or fluorine decoupling. Chemical shifts are reported in parts per million from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (chloroform, $\delta = 77.16$ ppm). ^{19}F NMR chemical shifts are reported in ppm from CFCl_3 . Crude yields in ^{19}F NMR were reported using trifluoromethoxybenzene or fluorobenzene as internal standard (PhOCF_3 , $\delta = -58.30$ ppm, s; PhF , $\delta = -114$ ppm). ^{77}Se NMR spectra were recorded with complete proton decoupling.

Melting points were determined using a Köfeler bench apparatus.

The high-resolution mass spectrometry (HRMS) analyses were performed using a hybrid Quadrupole - Time-of-Flight (QTOF) mass spectrometer (Impact II, Bruker) equipped with an electrospray ion source (ESI) operated in positive or negative ion mode.

The UHPLC system (Ultimate 3000, Thermo Scientific) was coupled with the hybrid Quadrupole - Time-of-Flight (QTOF) mass spectrometer (Impact II, Bruker) equipped with an electrospray ion source (ESI) operated in positive or negative ion mode, the column is a Phenomenex - Luna Omega Polar C18 – 50 x 2.1 mm; 1.6 μm .

Continuous flow experiments were carried out inside a 10 mL reactor of a E-series Vapourtec flow system.

Electrasyn 2.0 was used to perform the electrochemical reactions. Information and details can be found at <https://www.ika.com/en/Products-Lab-Eq/Electrochemistry-Kit-csp-516/>.

Electrochemical measurements were performed using an EG & G-Princeton Applied Research 263A all-in-one potentiostat-galvanostat, using a standard three-electrode setup with a glassy carbon electrode (working electrode, diameter = 3 mm), platinum wire auxiliary electrode and a non-aqueous Ag/Ag^+ (0.01 M AgNO_3 + 0.1 M $^n\text{Bu}_4\text{NClO}_4$) system in acetonitrile as the reference electrode. The Powersuite software was used for cyclic voltammetry experiments. Data were saved using Microsoft Excel and treated using the Origin Pro 8.5 software. All

Chapitre VIII. Partie expérimentale

solutions under the study were 0.1 M in the supporting electrolyte $n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ (Fluka puriss electrochemical grade) with the voltage scan rate of 0.2 s^{-1} .

Samples were injected in HPLC (column Nucleodur 100-5 C18ec EC 50/4.6; 0.9 mL/min; eluent MeOH/H₂O) for Hansch-Leo parameters determination.

VIII.B. Procedures for mechanistic investigation

VIII.B.1. Decarboxylative perfluoroalkylselenolation under visible-light photoredox catalysis

All mechanistic investigation experiments were done by Arnaud de Zordot-Banliat, PhD student in SORG research team under the supervision of Dr. Magnier Emmanuel, ILV.

VIII.B.1.a. Luminescence quenching experiments

Rates of quenching (k_q) were determined using Stern-Volmer kinetics:

$$I_0/I = k_q\tau_0[\text{quencher}] + 1$$

Where I_0 is the luminescence intensity without the quencher, I is the intensity with the quencher, and τ_0 is the excited state lifetime of the photocatalyst.

The following stock solutions were prepared in distilled MeCN and degassed by three freeze-pump-thaw cycles.

General procedure:

A stock solution of **PC** was prepared by dissolving **RFT** (3 mg, 5 μmol) in 10 mL of MeCN. Of this solution, 1 mL were further diluted with MeCN to give a total volume of 10 mL. Concentration of [**RFT**] = 5 x 10⁻⁵ M.

A stock solution of carboxylic acid **PH-1a** was prepared by dissolving **PH-1a** (100 mg, 600 μmol) in 20 mL of MeCN. Concentration of [**PH-1a**] = 3 x 10⁻² M.

A stock solution of TsSeCF₃ was prepared by dissolving TsSeCF₃ (181 mg, 600 μmol) in 20 mL of MeCN. Concentration of [TsSeCF₃] = 3 x 10⁻² M.

For each experiment, 6 samples were prepared in the dark. Quartz cuvettes (3.5 mL) were filled with **PC** stock solution (0.3 mL), quencher stock solution (0 mL, 0.2 mL, 0.4 mL, 0.6 mL, 0.8 mL, 1.0 mL) and MeCN (2.7 mL, 2.5 mL, 2.3 mL, 2.1 mL, 1.9 mL, 1.7 mL) to obtain a total volume of 3 mL. The final concentrations were [**RFT**] = 5 x 10⁻⁶ M and [Quencher] = 2 x 10⁻³ M, 4 x 10⁻³ M, 6 x 10⁻³ M, 8 x 10⁻³ M, 1 x 10⁻² M. For each sample, emission spectra were acquired between 400 nm and 600 nm (excitation at 450 nm).

Chapitre VIII. Partie expérimentale

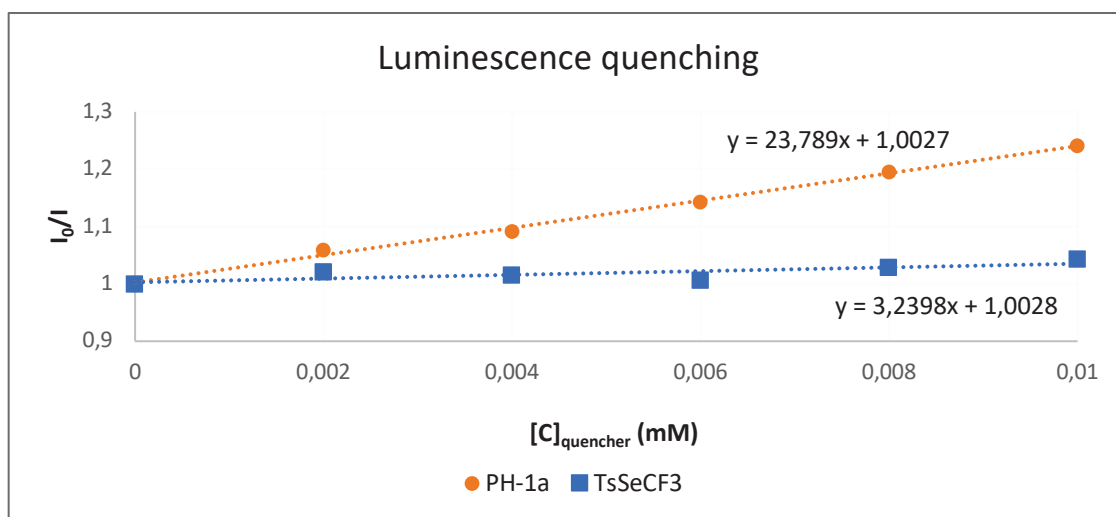


Figure 1. Stern-Volmer plots for *p*-methylphenoxyacetic acid **PH-1a** and TsSeCF₃ as quenchers.

For *p*-Methylphenoxyacetic acid **PH-1a**, $k_q = 3.5 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

For TsSeCF₃, $k_q = 4.7 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

VIII.B.1.b Photochemical quantum yield measurements

The photon flux was determined by standard ferrioxalate actinometry.^[1]

Solutions needed:

0.05 M sulfuric acid stock solution:

In a 100 mL volumetric flask, 0.281 mL of concentrated sulfuric acid (17.8 M) was added to 90 mL deionized water. Then, water was added until the 100 mL graduation mark was reached.

Ferrioxalate solution:

A 0.15 M solution of potassium ferrioxalate was prepared in a 25 mL volumetric flask by dissolving potassium ferrioxalate ($\text{K}_3\text{FeC}_2\text{O}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) (1.842 g, 3.75 mmol) with the 0.05 M sulfuric acid solution. The solution was prepared in the dark.

Developer solution:

22.5 g of sodium acetate trihydrate was dissolved in 100 mL of 0.5 M sulfuric acid. 1 g of 1,10-phenanthroline was added to this solution. The solution was stored in the dark.

Typical Experiment carried out under dark:

200 μL of 0.15 M aqueous potassium ferrioxalate was transferred to a 5 mm thin wall NMR tube followed by the placement of the coaxial insert. Then the sample was irradiated with 448 nm LED at room temperature. The procedure was repeated with different irradiations times for different samples.

100 μL aliquots of the solution were taken from each solution and added immediately to 3 mL of a developer solution of sodium acetate and 1,10-phenanthroline and the flask was quickly wrapped in aluminum foil. Concurrently, a "blank" sample was prepared by diluting 100 μL of the stock solution (kept in the dark) into 3 mL of developer solution. The solutions were left in the dark for 30 min - 1 h, becoming bright red. The solutions were transferred to a cuvette

Chapitre VIII. Partie expérimentale

and the absorbance spectrum of the $\text{Fe}(\text{phen})_3^{2+}$ complex was obtained. The absorbance at 510 nm ($\epsilon = 11,100 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) was measured for every sample.

Data analysis:

To calculate photon flux from your chemical actinometry data, first determine the number of Fe^{2+} ions produced by ferrioxalate photo-degradation:

$$\text{moles } \text{Fe}^{2+} = \frac{\Delta A_{510 \text{ nm}} V_1 V_3}{\epsilon_{510 \text{ nm}} l V_2}$$

ΔA = difference in absorbance at 510 nm between sample and 'blank'

l = path length of cuvette (1 cm)

ϵ = Extinction coefficient of $\text{Fe}(\text{phen})_3$ complex at 510 nm ($\epsilon = 11,100 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)

V_1 = total volume of irradiated solution (200 μL)

V_2 = volume of aliquot taken from V_1 (100 μL)

V_3 = the volume that V_2 is diluted into (3 mL)

The photon flux can be determined:

$$\text{photon flux} = \frac{\text{moles of } \text{Fe}^{2+}}{\phi_{448\text{nm}} * t * F}$$

with:

$F_{448\text{nm}} = 1.01$ (reported literature value)^[2]

t = time of irradiation (seconds)

F = mean fraction of light absorbed by the ferrioxalate solution ($F \approx 1$ at 448 nm for a 0.15 M ferrioxalate solution).

The linear dependence of Fe^{2+} accumulation on LED irradiation time at 448 nm is plotted:

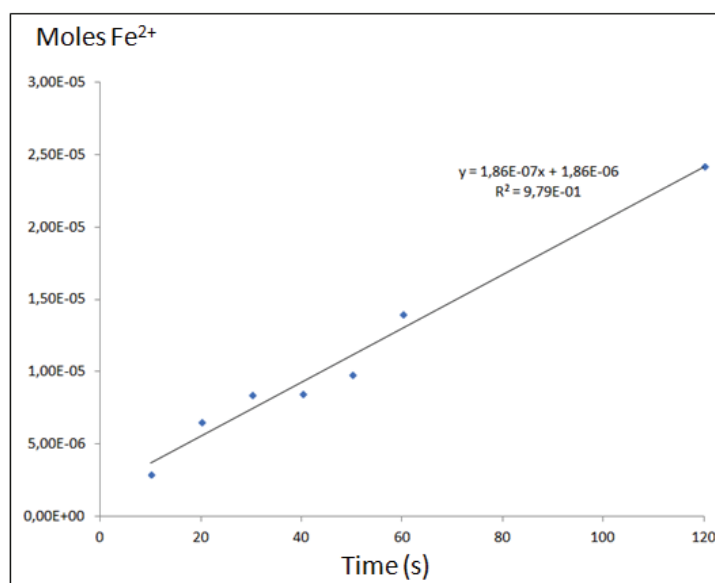


Figure 2. Linear dependence of Fe^{2+} accumulation on LED irradiation time at 448 nm.

From the slope of the linear regression line, we finally find the photon flux:

Chapitre VIII. Partie expérimentale

$$\text{Photon flux} = 1.86 \times 10^{-7} \text{ mol.s}^{-1}$$

Quantum yield measurement

$$\Phi = (\text{rate of substrate conversion})/(\text{absorbed photon flux})$$

The rate of substrate conversion was measured by analyzing the reaction mixture as a function of time thanks to *in situ* NMR irradiation.

General procedure: A solution of TsSeCF₃ (0.12 mmol), carboxylic acid **PH-1a** (0.1 mmol) and the photocatalyst RFT (0.007 mmol) in CD₃CN (2mL) was prepared and 0.2 mL of this solution was introduced in an NMR tube and the mixture was degassed with argon.

Excitation was performed at 448 nm and substrate conversion was periodically determined (after 60 seconds) by comparison of the integration of ¹⁹F NMR TsSeCF₃ peak and trifluoromethoxybenzene peak, used as internal standard (Bruker AC-300, operating at 282 MHz for ¹⁹F NMR).

The substrate conversion (as well as the product formation) was then plotted against time (Figure 3.).

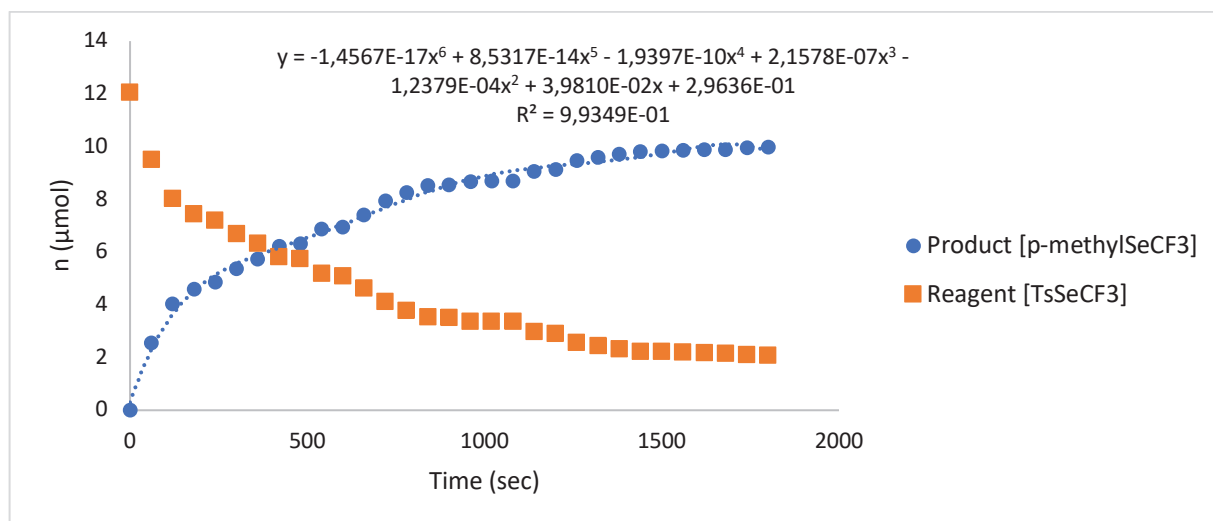


Figure 3. Quantity of starting material or product versus time. The plot is fitted to a 6th order polynomial.

The derivative of the polynomial of Figure 3 is used to calculate the rate of substrate conversion (Table 1.).

Time (s)	Moles of [1a] (μmol)	Derivate of polynomial (μmol.s ⁻¹)
0	12,03514262	-0,04224001
60	9,500742167	-0,0247389
120	8,016407911	-0,0096114
180	7,439723994	-0,00411201
240	7,19300357	-0,00867533

Chapitre VIII. Partie expérimentale

300	6,672483652	-0,00586713
360	6,320455731	-0,00845803
420	5,812973884	-0,00132052
480	5,733742528	-0,0093941
540	5,170096682	-0,00128709
600	5,092871184	-0,0077727
660	4,626509407	-0,00857504
720	4,112007061	-0,00553282
780	3,78003771	-0,00432931
840	3,520279215	-0,00041789
900	3,495206002	-0,00213958
960	3,366831147	-0,00013372
1020	3,358807719	-0,00016715
1080	3,348778433	-0,00616801
1140	2,978697798	-0,0011868
1200	2,90748987	-0,00563312
1260	2,569502949	-0,0021563
1320	2,440125165	-0,00202257
1380	2,318770811	-0,00155454
1440	2,225498455	-0,0002173
1500	2,212460384	-0,00033431
1560	2,192401813	-0,0005349
1620	2,1603081	-0,00016715
1680	2,150278814	-0,00105307
1740	2,087094315	-0,0004346
1800	2,061018173	-0,00132052

Table 1. Derivative of the polynomial.

Then the absorbed photon flux has to be calculated. Note that in the case of NMR experiments with an optical fiber, the path length of irradiated solution is very small (0.06 cm) and the fraction (f) of light absorbed by this solution has to be first calculated using the equation below, where A is the measured absorbance at 448 nm.

$$f = 1 - 10^{-A}$$

with $A = \epsilon_{448\text{nm}} \cdot l \cdot [\text{RFT}]$

the molar absorptivity $\epsilon_{448\text{nm}}$ was first measured to be $13529 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ thanks to the absorbance spectrum of a solution of RFT in MeCN at a known concentration (Figure 4.).

Chapitre VIII. Partie expérimentale

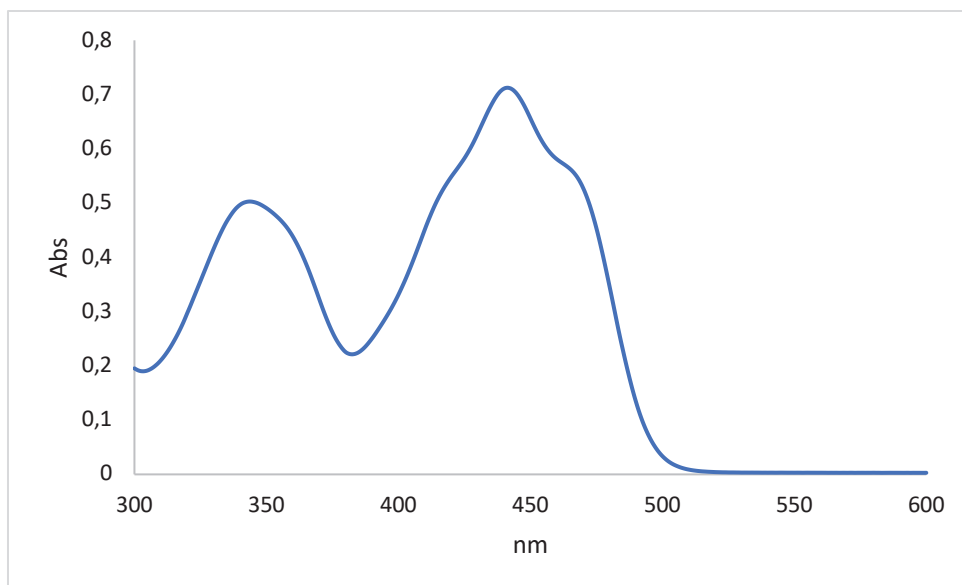


Figure 4. Absorbance of a solution of RFT in MeCN ($5 \cdot 10^{-5}$ M).

With this value of $\epsilon_{448\text{nm}}$, and the value of the concentration of RFT photocatalyst for the irradiated sample ($3.5 \cdot 10^{-3}$ M), the fraction f of light absorbed was calculated:

$$f = 0.999$$

Then, absorbed photon flux = photon flux * $f = 1.86 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{s}^{-1}$.

Finally, the quantum yield of the reaction can be calculated and plotted as a function of the substrate concentration:

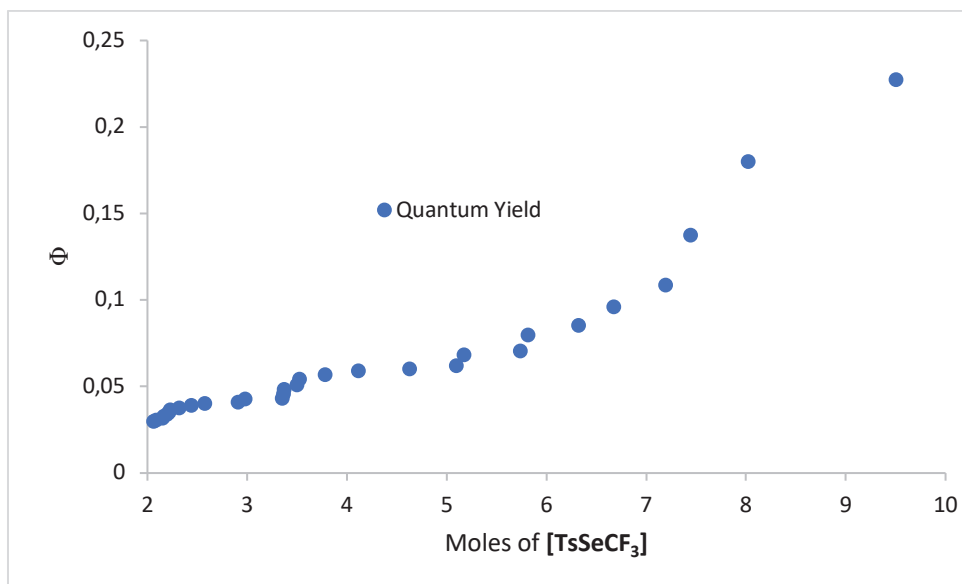


Figure 5. Quantum yield as a function of starting material quantity.

The initial value is $\Phi = 0.23$ and it decreases when the concentration of TsSeCF_3 decreases.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

VIII.B.2. C-H fluoroalkylselenolation of aromatic and vinylic substrates via Pd catalysis

VIII.B.2.a. Control experiment using $(CF_3Se)_2$ as trifluoromethylselenolation reagent.

To a 10 mL tube equipped with a magnetic stir bar are added $TsSeCF_3$ (0.2 mmol, 1 eq.) in 2 mL of dry DMSO (0.1 M). The tube is sealed, and the mixture is stirred at 100°C for 20 min giving $(CF_3Se)_2$ in quantitative yield (0.1 mmol, 0.5 eq.).

All the tube surface is then cooled to 0°C with an ice bath, permitting to keep $(CF_3Se)_2$ as a liquid. Then, **CH-1a** (0.2 mmol, 1 eq.) and Pd catalyst (0.04 mmol, 0.2 eq.) are rapidly added at 0°C and the tube is sealed. The tube is allowed to warm to room temperature and stirred until the obtention of a homogeneous solution. The mixture is then stirred at 70°C for 24 hours. Conversion is checked by ^{19}F NMR with $PhOCF_3$ as internal standard.

VIII.B.2.b. Kinetic study of CH-2a and CH-3a synthesis using $TsSeCF_3$.

To a Young tube is added a solution of $TsSeCF_3$ (0.05 mmol, 1 eq.), **CH-1a** (0.05 mmol, 1 eq.) and $(ACN)_2PdCl_2$ (0.01 mmol, 0.2 equiv.) in non-deuterated dry DMSO (0.5 mL, 0.1 M). The tube is sealed and directly introduced in the 400 MHz NMR engine pre-heated at 70°C. Acquisitions of spectra (see parameters below) are done every 3 to 5 min the first 2h, then every 30 min for 22h.

Acquisition parameters:

The pulses are generated by a BRUKER avance III HD nanobay console with 2 RF channels. The ^{19}F without 1H decoupling analyses are run with PULPROG zgflqn. The spectral width SW is 265 ppm wide with offset O1 -100 ppm. The resolution of the spectra is 0.33 Hz. The 90° pulse is obtained with pulse length P1 17us with power PLW1 16.87 W. The relaxation delay D1 is set to 1s and the number of scans NS to 2. The shimming process is done on the 1H signal of the non-deuterated DMSO (2.5 ppm).

VIII.B.2.c. Kinetic study of $TsSeCF_3$ degradation to $(CF_3Se)_2$.

To a Young tube is added a solution of $TsSeCF_3$ (0.05 mmol, 1 eq.) with or without **CH-1a** or $(ACN)_2PdCl_2$ (1 eq.) in non-deuterated dry DMSO (0.5 mL, 0.1M). The tube is sealed and directly introduced in the 400 MHz NMR engine pre- heated at 70°C. Acquisitions of spectra (see parameters below) are done every 0.5 to 5 min for 3h.

Acquisition parameters:

The pulses were performed by a BRUKER avance III HD nanobay console with 2 RF channels. The ^{19}F without 1H decoupling analyses are run with PULPROG zgflqn. The spectral width SW is 100 ppm wide with offset O1 -50 ppm. The resolution of the spectra is 0.57 Hz. The 90° pulse is obtained with pulse length P1 17us with power PLW1 16.87 W. The relaxation delay D1 is set to 1s and the number of scans NS to 2. The shimming process is done on the 1H signal of the non-deuterated DMSO (2.5 ppm).

Chapitre VIII. Partie expérimentale

VIII.B.3. Umpolung reactivity of TsSeR_F

VIII.B.3.a. Kinetic study of UM-2a synthesis

An ElectraSyn vial (5 mL) equipped with a stir bar was charged with Et₄NBF₄ (0.1 M) and sealed with the ElectraSyn vial cap equipped with graphite anode and graphite cathode. TsSeCF₃ reagent (0.075 mmol, 1 eq.), benzyl bromide **UM-1a** (0.15 mmol, 2 eq.) and PhF (20 μL, used as internal standard) in solution in dry DMSO (3 mL) was added to the vial and the vial cap was sealed. The reaction mixture was electrolyzed under a constant current of 5 mA until 4 F.mol⁻¹ were passed. During the reaction, 0.1 mL of the crude mixture was analyzed by ¹⁹F NMR to follow the model reaction under electrolysis.

VIII.B.3.b. Kinetic study of TsSeCF₃ degradation under electrolysis

An ElectraSyn vial (5 mL) equipped with a stir bar was charged with Et₄NBF₄ (0.1 M) and sealed with the ElectraSyn vial cap equipped with graphite anode and graphite cathode. TsSeCF₃ reagent (0.075 mmol) and PhF (20 μL, used as internal standard) in solution in dry DMSO (3 mL) was added to the vial and the vial cap was sealed. The reaction mixture was electrolyzed under a constant current of 5 mA until 4 F.mol⁻¹ were passed. During the reaction, 0.1 mL of the crude mixture was analyzed by ¹⁹F NMR to follow (SeCF₃)₂ dimer formation and TsSeCF₃ reagent consumption under electrolysis.

VIII.B.3.c. (SeCF₃)₂ dimer formation from TsSeCF₃ in the presence of a Br⁻ anion.

In a Young tube was weighted TsSeCF₃ reagent (4 mg, 0.013 mmol, 1 eq.). ⁿBu₄NBr (2 mg, 0.006 mmol, 0.5 eq.) was added as a solution in DMSO-*d*₆ (0.5 mL) to the Young tube. The tube was rapidly sealed and analyzed by ¹⁹F NMR after 5 min and 20 min. Relative percentage of species are given regarding the fact that no loss of fluorine entity should occur in the Young tube. Noteworthy, no presence of BnSeCF₃ was detected by ¹⁹F NMR.

VIII.B.3.d. General procedure for cyclic voltammetry measurements

All CV measurements were done by Dr. Médebielle Maurice from SMITH research team, ICBMS.

Electrochemical measurements were performed using an EG & G-Princeton Applied Research 263A all-in-one potentiostat-galvanostat, using a standard three-electrode setup with a glassy carbon electrode (working electrode, diameter = 3 mm), platinum wire auxiliary electrode and a non-aqueous Ag/Ag⁺ (0.01 M AgNO₃ + 0.1 M ⁿBu₄NClO₄) system in acetonitrile as the reference electrode. The Powersuite software was used for cyclic voltammetry experiments. Data were saved using Microsoft Excel and treated using the Origin Pro 8.5 software. All solutions under the study were 0.1 M in the supporting electrolyte ⁿBu₄NPF₆ (Fluka puriss electrochemical grade) with the voltage scan rate of 0.2 s⁻¹. Anhydrous solvents were obtained from Fisher Scientific. Solutions (10 mL) were thoroughly bubbled with dry argon for 15 minutes to remove oxygen before any experiment and kept under positive pressure of argon. Under these experimental conditions the ferrocene/ferrocenium couple, used as internal

Chapitre VIII. Partie expérimentale

reference for potential measurements, was located at $E_{1/2} = + 0.06$ V in DMF, $+ 0.07$ V in MeCN, $+ 0.02$ V in DMSO and $+ 0.08$ V in DMA.

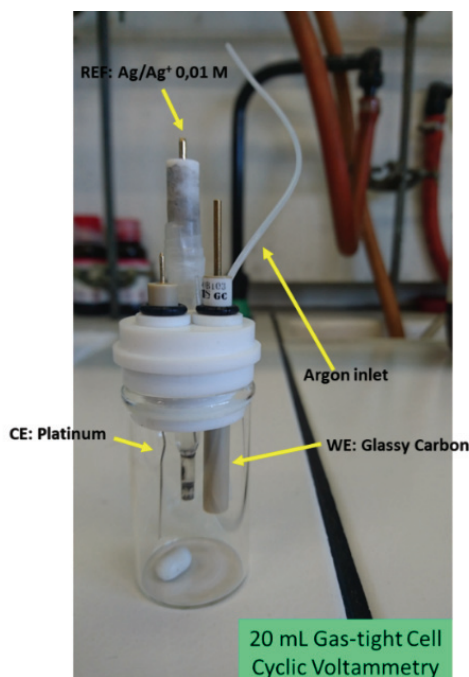


Figure 6. Cell used for cyclic voltammetry.

VIII.B.3.e. Tosyl radical trapping experiment

An ElectraSyn vial (5 mL) equipped with a stir bar was charged with Et_4NBF_4 (0.1 M) and sealed with the ElectraSyn vial cap equipped with graphite anode and graphite cathode. TsSeCF_3 reagent (0.075 mmol, 1 eq.) and styrene (0.15 mmol, 2 eq.) in solution in dry DMSO (3 mL) were added to the vial and the vial cap was sealed. The reaction mixture was electrolyzed under a constant current of 5 mA until 4 $\text{F}\cdot\text{mol}^{-1}$ were passed (regarding limiting reagent). After the reaction, the crude mixture was analyzed by ^{19}F NMR using PhOCF_3 as internal standard ($\delta_{\text{PhOCF}_3} = -58.3$ ppm). The reaction mixture was partitioned between DCM and water, the combined organic layers were washed with water then brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under moderate vacuum. The crude residue was then analyzed by GCMS and ^1H NMR confirming the presence of both isomers of 1-methyl-4-(styrylsulfonyl)benzene.

VIII.C. Typical procedures for compounds synthesis

VIII.C.1. Synthesis of fluoroalkylselenolated Baylis-Hillman adducts

VIII.C.1.a. Fluoroalkylselenolation of α,β -unsaturated ketones (BH-2,4,5)

Procedure **A**: To a 10 mL tube equipped with a magnetic stir bar are added TsSeR_F (0.45 mmol, 1.5 eq.), α,β -unsaturated ketone **BH-1** (0.3 mmol, 1.0 eq.) and K₂CO₃ (0.3 mmol, 1.0 eq.) in EtOH (1 mL) and H₂O (1 mL). The reaction mixture is stirred for 15h at 30°C. Conversion is checked by ¹⁹F NMR with PhOCF₃ as internal standard. The reaction mixture is partitioned between Et₂O and water. The aqueous layer is extracted with Et₂O and the combined organic layers are washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to dryness (under moderate vacuum). The crude residue is then purified by flash chromatography to afford the desired product **BH-2,4,5**.

VIII.C.2. Decarboxylative perfluoroalkylselenolation under visible-light photoredox catalysis

VIII.C.2.a. Photocatalyst synthesis (RFT)

Procedure **B**: To a 25 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stir bar, **RF** (550 mg, 1.46 mmol, 1 eq.) is added followed by Ac₂O (4.1 mL, 43.6 mmol, 30 eq.) and AcOH (1.4 mL, 23.9 mmol, 16 eq.). After a few minutes of stirring, H₂SO₄ (0.04 mL, 0.73 mmol, 0.5 eq.) is added to the mixture. The reaction mixture is stirred at 80°C and followed by TLC (eluant: EtOAc/EtOH 9:1, R_f = 0.5). The reaction mixture is then neutralized with saturated NaHCO₃ solution. The crude mixture is extracted EtOAc. The combined organic layers are washed with brine and water, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to dryness. Recrystallization in MeOH/H₂O affords pure **RFT** as an orange powder (577 mg, 1.06 mmol) with 73% isolated yield.

VIII.C.2.b. Carboxylic acids syntheses (PH-1)

Procedure **C**: To a round-bottom flask equipped with a magnetic stir bar is added NaH in excess followed by 7 mL of anh. THF. The resulting suspension is degassed by sparging with a N₂ balloon then cooled to 0°C. A solution of the phenol derivative (1 eq.) in 3 mL of anh. THF is then added dropwise to the NaH suspension and stirred at 0°C for 45 min. Bromoethylacetate (5 eq.) is added dropwise at 0°C, the mixture is then allowed to warm to r.t.. Depending of the phenol derivative used, the resulting ester is then purified from the reactional mixture by flash chromatography or directly saponified from the concentrated crude solution. MOH (with M= Li, Na or K) in solution in water is added in large excess to the ester, the solution is stirred at 110°C for few hours. The resulting aqueous solution is then acidified with HCl and partitioned with DCM. The combined organic layers are washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to dryness affording the pure desired carboxylic acid **PH-1**.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

Procedure **D**: In a round-bottom flask equipped with a magnetic stir bar is added the diphenyldiselenide (780 mg, 2.5 mmol, 1 eq.) with 5 mL of anh. EtOH. The mixture is sparged with N₂ for 10 min and cooled at 0°C. Then NaBH₄ is added portionwise controlling H₂ formation amount. The mixture is stirred under N₂ at 0°C until the solution become colorless. Bromoethylacetate (610 µL, 5.5 mmol, 2.2 eq.) is added dropwise to the solution in 5 min. The resulting mixture is allowed to warm to r.t. and stirred for 3 hours under N₂. Then 7.5 mL of LiOH 1M (3 eq.) is added to the mixture and stirred at 60°C for 1h. The resulting mixture is partitioned with Et₂O and the aqueous layer is acidified with HCl until pH 1-2. The aqueous phase is extracted three times with DCM, organic layers are combined, dried over MgSO₄ and concentrated to dryness affording the desired acid **PH-1n** as a brownish oil (735 mg, 3,42 mmol) with 68% yield.

VIII.C.2.c. Fluoroalkylselenolation of carboxylic acids in batch conditions (PH-2,4,5)

Procedure **E**: To a 10 mL tube equipped with a magnetic stir bar are added TsSeR_F (0.18 mmol, 1.2 eq.), carboxylic acid **PH-1** (0.15 mmol, 1 eq.) and **RFT** (0.008 mmol, 0.05 eq.) in 3 mL of anh. ACN (previously sparged with N₂). The tube is sealed with an adapted septum and the mixture is sparged for 5 min with a N₂ balloon. The reaction mixture is then stirred for 15h at 30°C under blue light irradiation. Conversion is checked by ¹⁹F NMR with PhOCF₃ as internal standard. The reaction mixture is partitioned between Et₂O or n-Pentane and water, the combined organic layers are washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under moderate vacuum. The crude residue is then purified by flash chromatography to afford the desired product **PH-2,4,5**.

VIII.C.2.d. Perfluoroalkylselenolation of carboxylic acids in continuous flow conditions (PH-2)

Procedure **F**: To a tube under argon are added carboxylic acid **PH-1** (0.1 mmol, 1 eq.), TsSeCF₃ (0.12 mmol, 1.2 eq.) and **RFT** (5.0 µmol, 0.05 eq.). Anh. ACN (2 mL) is added and the solution is degassed with argon for 10 min and stirred at room temperature until full dissolution of reagents. Then, using an easy-Photochem E-series system from Vapourtec with a 10 mL reactor irradiated with a 450 nm LED system, 1 mL of the solution (0.05 mmol) is pumped at a flow rate of 167 µL.min⁻¹ at 25 °C. The reaction mixture is collected and partitioned between Et₂O or n-Pentane and water, the combined organic layers are washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under moderate vacuum. The crude residue is then purified by flash chromatography to afford the desired product **PH-2**.

VIII.C.3. C-H fluoroalkylselenolation of aromatic and vinylic substrates via Pd catalysis

VIII.C.3.a. Benzamide syntheses (CH-1)

Procedure **G**: To a 25 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stir bar is added aniline derivative (1 mmol, 1 eq.) followed by anh. DCM (10 mL, 0.1 M). The resulting solution is degassed by sparging with a N₂ balloon then cooled to 0°C. The acyl chloride (1.1 mmol, 1.1 eq.), dissolved in a minimum of dry DCM if it is a solid, is then gently added to the solution. Triethylamine (1.1 mmol, 1.1 eq.) is added dropwise at 0°C, the mixture is then allowed to warm to r.t.. The mixture is stirred for 15 hours under N₂ atmosphere at r.t then quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The reaction mixture is partitioned between DCM and water, the combined organic layers are washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The crude residue is then purified by flash chromatography or recrystallisation to afford the desired product **CH-1**.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

Procedure **H**: To a 50 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stir bar under N₂ atmosphere is added the carboxylic acid (1 mmol, 1 eq.), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (2 mmol, 2 eq.), and 4-dimethylaminopyridine (2 mmol, 2 eq.) in 20 mL of anh. DCM. After stirring at r.t. for 30 min, AQ-OMe (1 mmol, 1 eq.) is added over a period of 5 min and the whole mixture is allowed to stir at room temperature overnight. The progress of the reaction was monitored by TLC. The reaction mixture is partitioned between DCM and water, the combined organic layers are washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The crude residue is then purified by flash chromatography or recrystallisation to afford the desired product **CH-1**.

VIII.C.3.b. Pd-catalyzed aromatic fluoroalkylselenolation (CH-2-13)

Procedure **I**: To a 10 mL tube equipped with a magnetic stir bar are added TsSeR_F (0.2 mmol, 1 eq.), benzamide **CH-1** (0.2 mmol, 1 eq.) and Pd[ACN₂]Cl₂ (0.04 mmol, 0.2 eq.) in anh. DMSO (2 mL, 0.1 M). The tube is sealed, and the mixture is stirred at 70°C for 24h. Conversion is checked by ¹⁹F NMR with PhOCF₃ as internal standard. The reaction mixture is partitioned between DCM and water, the combined organic layers are washed with water then brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under moderate vacuum. The crude residue is then purified by flash chromatography to afford the desired product **CH-2-13**.

VIII.C.3.c. Directing group removal (CH-14)

Procedure **J**: To a 10 mL tube equipped with a magnetic stir bar is added **CH-2k** (0.2 mmol, 1 eq.) in anh. 1,4-dioxane (1.8 mL). The tube is sealed and the suspension is heated at 80°C for few minutes until the obtention of a clear solution. The clear solution is cooled to room temperature and 0.25 mL of a 4 M NaOH solution in MeOH (5 eq.) is added. The tube is sealed and the reaction mixture is stirred at 80°C for 24h. Conversion is checked by ¹⁹F NMR with PhOCF₃ as internal standard. The mixture is allowed to cool to r.t. then partitioned between EtOAc and water. Basic aqueous phase is washed 2 times with a small amount of EtOAc then gently acidified with a 1 M HCl solution (until pH = 2). The acidified aqueous phase is then washed 3 times with EtOAc. The combined organic layers are dried over MgSO₄, filtered, and dried under vacuum affording **CH-14k**.

VIII.C.3.d. Oxydation of CH-2 (CH-15)

Procedure **K**: To a round-bottom flask equipped with a magnetic bar is added the **CH-2f** or **CH-2g** (0.5 mmol, 1 eq.) followed by 1 mL of THF. Then, oxone (1.0 mmol, 2 eq.) is added at 0°C, followed by 1 mL of water and the solution is stirred for 2h or until complete conversion. The resulting mixture is portioned with DCM and water, the combined organic layers are washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under moderate vacuum. The crude residue was purified by preparative TLC to afford the desired product **CH-15f** or **CH-15g**.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

VIII.C.3.e. Acrylamide syntheses (CH-16)

Procedure **L**: To a 25 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stir bar is added AQ-OMe (1 mmol, 1 eq.) followed by anh. DCM (10 mL, 0.1 M). The resulting solution is degassed by sparging with a N₂ balloon then cooled to 0°C. The acyl chloride (1.1 mmol, 1.1 eq.), dissolved in a minimum of dry DCM if it is a solid, is then gently added to the solution. Triethylamine (1.1 mmol, 1.1 eq.) is added dropwise at 0°C, the mixture is then allowed to warm to r.t.. The mixture is stirred for 15 hours under N₂ atmosphere at r.t then quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The reaction mixture is partitioned between DCM and water, the combined organic layers are washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The crude residue is then purified by flash chromatography or recrystallisation to afford the desired product **CH-16** or his **benzylamide precursor** (in this case, see procedure **L'**).

Procedure **L'**: To a 30 mL tube equipped with a magnetic stir bar is added the **benzylamide precursor** (0.5 mmol, 1 eq.), nBu₄NHSO₄ (0.05 mmol, 0.1 eq.), K₂CO₃ (0.75 mmol, 1.5 eq.), paraformaldehyde (1.5 mmol, 3 eq.) in technical toluene (8 mL). Few drops of water are added. The tube is sealed and the suspension is heated at 80°C for 16h under vigorous stirring. The mixture is cooled to room temperature then partitioned between DCM and water, the combined organic layers are washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The crude residue is then purified by flash chromatography to afford the desired product **CH-16**.

Procedure **M**: To a 50 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stir bar under N₂ atmosphere is added the carboxylic acid (1 mmol, 1 eq.), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (2 mmol, 2 eq.), and 4-dimethylaminopyridine (2 mmol, 2 eq.) in 20 mL of anh. DCM. After stirring at r.t. for 30 min, AQ-OMe (1 mmol, 1 eq.) is added over a period of 5 min and the whole mixture is allowed to stir at room temperature overnight. The progress of the reaction was monitored by TLC. The reaction mixture is partitioned between DCM and water, the combined organic layers are washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The crude residue is then purified by flash chromatography or recrystallisation to afford the desired product **CH-16**.

VIII.C.3.f. Pd-catalyzed vinylic fluoroalkylselenolation (CH-17)

Procedure **N**: To a 10 mL tube equipped with a magnetic stir bar are added TsSeCF₃ (0.2 mmol, 1 eq.), benzamide **CH-16** (0.2 mmol, 1 eq.) and Pd[ACN₂]Cl₂ (0.02 mmol, 0.1 eq.) in anh. DMSO (2 mL, 0.1 M). The tube is sealed, and the mixture is stirred at 70°C for 16h. Conversion is checked by ¹⁹F NMR with PhOCF₃ as internal standard. The reaction mixture is partitioned between DCM and water, the combined organic layers are washed with water then brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under moderate vacuum. The crude residue is then purified by flash chromatography to afford the desired product **CH-17**.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

Procedure **O**: To a 10 mL tube equipped with a magnetic stir bar are added TsSeCF_3 (0.2 mmol, 1 eq.), benzamide **CH-16** (0.2 mmol, 1 eq.) and $\text{Pd}[\text{ACN}_2]\text{Cl}_2$ (0.04 mmol, 0.2 eq.) in anh. DMSO (2 mL, 0.1 M). The tube is sealed, and the mixture is stirred at 100°C for 24h. Conversion is checked by ^{19}F NMR with PhOCF_3 as internal standard. The reaction mixture is partitioned between DCM and water, the combined organic layers are washed with water then brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under moderate vacuum. The crude residue is then purified by flash chromatography to afford the desired product **CH-17**.

VIII.C.4. Umpolung reactivity of TsSeR_f

VIII.C.4.a. Iodide-mediated nucleophilic fluoroalkylselenolation (UM-2,3,5)

Procedure **P**: To 10 mL tube equipped with a magnetic stirring bar is added TsSeR_f (0.2 mmol, 1 eq.) followed by 0.4 mL of anh. THF. Then, alkyl halide **UM-1** (0.4 mmol, 2 eq.) is added followed by TBAI (0.4 mmol, 2 eq.). The tube is sealed and the reaction mixture is stirred at 40 °C for 4 h. Conversion is checked by ^{19}F NMR with PhOCF_3 as internal standard. After completion, the reaction mixture is partitioned between Et_2O or n-Pentane and water. The aqueous layer is extracted with Et_2O or n-Pentane and the combined organic layers are dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to dryness. The crude residue is purified by chromatography to afford the desired product **UM-2,3,5**.

VIII.C.4.b. Fe-mediated nucleophilic fluoroalkylselenolation (UM-2,4)

Procedure **Q**: To a 10 mL tube equipped with a magnetic stir bar is added Fe (0.1 mmol, 1 eq.). A solution of TsSeCF_3 (0.1 mmol, 1 eq.) and alkyl halide (0.1 mmol, 1 eq.) in anhydrous DMSO (1 mL, 0.1 M) is added to the tube and the tube is rapidly sealed. The crude mixture is vigorously stirred at r.t. for 1 h. Conversion is checked by ^{19}F NMR using PhOCF_3 as internal standard (filtration of the sample on PTFE 0.45 μm filter is required). The crude mixture is partitioned between n-Pentane or Et_2O and water. The aqueous layer is extracted with n-Pentane or Et_2O two times, combined organic layers are washed with water and brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to dryness under moderate vacuum affording the desired product **UM-2,4**.

VIII.C.4.c. Electrochemical nucleophilic trifluoromethylselenolation (UM-2)

Procedure **R**: To a 5 mL ElectraSyn vial equipped with a magnetic stir bar is added Et_4NBF_4 (0.1 M), the ElectraSyn is sealed with vial cap equipped with graphite anode and graphite cathode. TsSeCF_3 (0.075 mmol, 1 eq.) and alkyl halide (0.15 mmol, 2 eq.) in solution in dry DMSO (3 mL, 0.025 M) are added to the vial and the vial cap is sealed. The reaction mixture is electrolyzed under a constant current of 5 mA until 2 $\text{F}\cdot\text{mol}^{-1}$ is passed. After the reaction, the crude mixture is analyzed by ^{19}F NMR using PhOCF_3 as internal standard ($\delta_{\text{PhOCF}_3} = -58.3$ ppm). The reaction mixture is partitioned between n-Pentane and water, the combined organic layers are washed with water then brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under moderate vacuum. The crude residue is then purified by flash chromatography to afford the desired product **UM-2**.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

VIII.C.5. TsSeCF₃ synthesis pathways

VIII.C.5.a. Old synthesis pathway

Procedure **S**: To a dry round-bottom flask equipped with a magnetic stirrer were added potassium selenocyanate (12.6 g, 87.7 mmol, 1.1 eq.), dry THF (60 mL), and benzylbromide (13.6 g, 79.7 mmol, 1.0 eq.). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 4h. The reaction mixture was then partitioned between water and Et₂O, and the organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated to dryness to afford the desired product **BnSeCN**.

Procedure **T**: To a dry round-bottom flask equipped with a magnetic stirrer were added **BnSeCN** (13.7 g, 70.0 mmol, 1.0 eq.) and dry THF (140 mL). The flask was evacuated and refilled with nitrogen three times, and TMSCF₃ (20.7 mL, 140 mmol, 2.0 eq.) was added. The reaction mixture was cooled to 0 °C, and TBAF in 1 M THF (14.0 mL, 14.0 mmol, 0.2 eq.) was added dropwise. After 10 min at 0 °C under nitrogen, the reaction was allowed to warm to 23 °C and stirred for 15h. The conversion was checked by ¹⁹F NMR with PhOCF₃ as internal standard. The reaction mixture was then partitioned between water and pentane, and the aqueous layer was extracted with pentane. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered through a pad of silica (rinsed with pentane), and concentrated to dryness (under moderate vacuum). The crude residue was purified by chromatography (n-Pentane: 100%) to afford the desired product **BnSeCF₃** as a colorless liquid.

Procedure **U**: To a flask equipped with a magnetic stir bar are added the **BnSeCF₃** (16 mmol, 1.0 eq.), sulfuryl chloride (16 mmol, 1.0 eq.) and anh. THF (5 mL). The reaction is stirred at 25°C for 10 minutes and then cooled down to -78°C. Anh. DCM (27 mL) is added followed by sodium *p*-toluenesulfinate TsNa (17.7 mmol, 1.1 equiv.). The reaction is stirred until complete conversion of the active reagent **ClSeCF₃** at -78°C (around 15 minutes, characterized by a change of color from yellow to colorless). The reaction mixture is then filtered over a pad of silica (rinsed with DCM) and the filtrate is concentrated to dryness. It should be noted that the filtration should be processed quickly due to the formation of NaCl probably deleterious to the reagent stability. The crude residue is purified by flash chromatography (cyclohexane/toluene: 80:20) to afford the desired product **TsSeCF₃** (yellow liquid, 2.82 g, 58% yield).

VIII.C.5.b. New synthesis pathway

Procedure **V**: In a 250 mL round-bottom flask was added KSeCN (9.6 g, 66 mmol, 1.1 eq.) followed by 60 mL of dry THF. The suspension is stirred at 70°C for 10 min then BnBr (10.3 g, 60 mmol, 1 eq.) is added and the mixture is stirred at 70°C for 4h30.

The mixture is cooled to 0°C. Then, under vigorous stirring at 0°C, RP reagent (17.2 g, 120 mmol, 2 eq.) is added dropwise in one minute followed by TBAF 1M in THF (12 mL, 12 mmol, 0.2 eq.) is added dropwise in 3 min. After 10 min, the mixture is stirred at r.t. for 19 hours. The round-bottom flask is then put in a water bath, and 100 mL of water is added dropwise to the mixture in 5 min. Then the mixture is portioned and extracted with n-Pentane, aqueous phase is washed with 2x100 mL of n-Pentane. The combined organic layers are washed with brine, dried over MgSO₄, filtered through a pad of silica (rinsed with pentane), and concentrated to dryness (under moderate vacuum). The crude residue is purified by chromatography (n-Pentane: 100%) to afford the desired product **BnSeCF₃** as a colorless liquid.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

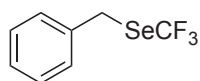
Procedure **W**: To a flask equipped with a magnetic stir bar are added the **BnSeCF₃** (30 mmol, 1.0 eq.), sulfonyl chloride (27 mmol, 0.9 eq.) in anh. DCM (30 mL). The reaction is stirred at 25°C for 24h and then cooled down to -78°C followed by the addition of sodium *p*-toluenesulfinate TsNa (30 mmol, 1.0 eq.). The reaction is stirred for 3h30. The reaction mixture is then filtered over a pad of silica (rinsed with DCM) and the filtrate is concentrated to dryness. The crude residue is purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc: 90:10) to afford the desired product **TsSeCF₃** with a 96% purity (4.7 g, 82% yield).

VIII.C.6. Synthesis of selenones for Hansch-Leo parameters measurement

Procedure **X**: To a microwave tube equipped with magnetic bar is added the polyfluoromethylselenide (0.5 mmol, 1 eq), oxidant POM-LI (0.1 mmol, 0.2 eq) and H₂O₂ (1.03 mL, 20 eq). The reaction is stirred for 2 hours at 90°C under microwave irradiation. The mixture was cooled to room temperature and portioned with DCM and water, the combined organic layers are washed with brine and water, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under moderate vacuum. The crude residue is purified by size exclusion chromatography then preparative TLC to afford the desired **fluoroalkylselenone**.

VIII.D. Compounds characterization

{{(Trifluoromethyl)selanyl)methyl}benzene (**BnSeCF₃** and **UM-2a**)



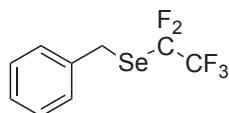
Procedures **P,Q,R,T** and **V**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.37–7.27 (massif, 5H), 4.26 (s, 2H)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = -34.47 (s, 3F)

Characterization data match with that reported in the literature.^[3]

{{(Pentafluoroethyl)selanyl)methyl}benzene (**BnSeC₂F₅**)



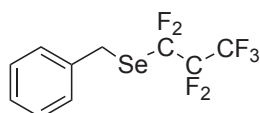
Procedure **T**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.39–7.28 (massif, 5H), 4.28 (s, 2H)

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -83.66 (t, ³J(F,F) = 4.3 Hz, 3F), -91.75 (q, ³J(F,F) = 4.3 Hz, 2F)

Characterization data match with that reported in the literature.^[4]

{{(Heptafluoropropyl)selanyl)methyl}benzene (**BnSeC₃F₇** and **UM-4a**)



Procedures **T** and **Q**.

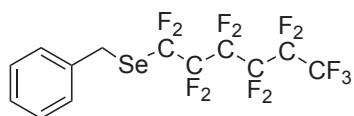
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.38–7.27 (massif, 5H), 4.30 (s, 2H)

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -79.78 (t, ⁴J(F,F) = 9.3 Hz, 3F), -87.74 (m, 2F), -122.77 (br s, 2F).

Characterization data match with that reported in the literature.^[4]

Chapitre VIII. Partie expérimentale

{[(tridecafluorohexyl)selanyl]methyl}benzene (**BnSeC₆F₁₃** and **UM-5a**)



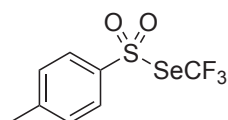
Procedures **T** and **P**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.37-7.28 (massif, 5H), 4.29 (s, 2H).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ = -81.09 (t, ⁴J(F,F) = 10.5 Hz, 3F), -86.90 (tt, ⁴J(F,F) = 14.0 Hz, ³J(F,F) = 3.7 Hz, 2F), -118.41 (m, 2F), -121.60 (m, 2F), -122.94 (m, 2F), -126.31 (m, 2F).

Characterization data match with that reported in the literature.^[5]

1-Methyl-4-{[(trifluoromethyl)selanyl]-sulfonyl}benzene (**TsSeCF₃**)



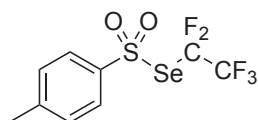
Procedures **U** and **W**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.84 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 2.48 (s, 3H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -32.39 (s, 3F).

Characterization data match with that reported in the literature.^[6]

1-methyl-4-{[(1,1,2,2,2-pentafluoroethyl)selanyl]sulfonyl}benzene (**TsSeC₂F₅**)



Procedure **U**.

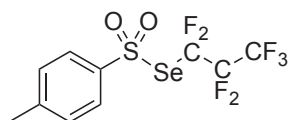
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.85 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 2.48 (s, 3H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -83.26 (t, ³J(F,F) = 4.2 Hz, 3F), -89.59 (q, ³J(F,F) = 4.2 Hz).

Characterization data match with that reported in the literature.^[6]

Chapitre VIII. Partie expérimentale

1-[[[(1,1,2,2,3,3,3-heptafluoropropyl)selanyl]sulfonyl]-4-methylbenzene (**TsSeC₃F₇**)



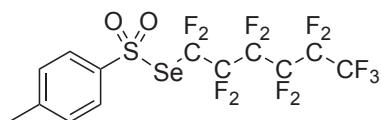
Procedure **U**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.85 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 2.49 (s, 3H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -79.66 (t, ³J(F,F) = 8.8 Hz, 3F), -85.64 (dd, ³J(F,F) = 8.8, 4.0 Hz, 2F), -122.45 (s, 2F).

Characterization data match with that reported in the literature.^[7]

1-methyl-4-[[[(1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-tridecafluorohexyl)selanyl]sulfonyl]benzene (**TsSeC₆F₁₃**)



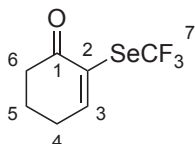
Procedure **U**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.85 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 2.49 (s, 3H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -80.76 (m, 3F), -84.43 (m, 2F), -117.96 (m, 2F), -121.54 (m, 2F), -122.75 (m, 2F), -126.13 (m, 2F).

Characterization data match with that reported in the literature.^[6]

2-[(trifluoromethyl)selanyl]-2-cyclohexen-1-one (**BH-2a**)



Procedure **A**.

Yellow liquid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.55 (t, J = 4.3 Hz, 1H₃), 2.62 (m, 2H₆), 2.57 (m, 2H₄), 2.10 (tt, J = 6.0, 6.0 Hz, 2H₅).

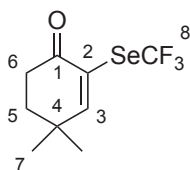
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 194.6 (C_{q1}), 156.6 (C₃), 128.4 (C_{q2}), 122.7 (q, ¹J(C,F) = 332.1 Hz, C_{q7}), 38.1 (C₆), 28.5 (C₄), 22.5 (C₅).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -34.94 (s, 3F₇).

HRMS (EI): calc. for [C₇H₈F₃OSe] 244,9687, measured 244.9685

Chapitre VIII. Partie expérimentale

4,4-dimethyl-2-[(trifluoromethyl)selanyl]-2-cyclohexen-1-one (**BH-2b**)



Procedure A.

Yellow liquid.

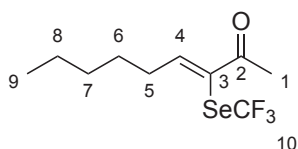
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.23 (s, 1H₃), 2.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H₆), 1.94 (t, J = 6.8 Hz, 2H₅), 1.24 (s, 6H₇).

^{13}C NMR (126 MHz, CFCl_3) δ = 194.43 (Cq₁), 165.59 (C₃), 125.83, 122.58 (q, 1J = 332.0 Hz, Cq₈), 36.39 (Cq₄), 35.71 (C₅), 34.42 (C₆), 27.61 (C₇).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -35.13 (s, 3F₈).

HRMS (EI): calc. for [C₉H₁₂F₃OSe] 273.0000, measured 272.9992

3-[(trifluoromethyl)selanyl]-3-nonen-2-one (**BH-2d**)



Procedure A.

Yellow liquid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H₄), 2.61 (dt, J = 7.4, 7.4 Hz, 2H₅), 2.49 (s, 3H₁), 1.53 (m, 2H₆), 1.36-1.32 (massif, 4H_{7 & 8}), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3H₉).

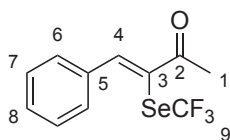
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 195.4 (Cq₂), 158.7 (C₄), 129.2 (Cq₃), 122.3 (q, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 333.7 Hz, Cq₁₀), 33.9 (C₅), 31.6 (C_{7 or 8}), 27.9 (C₆), 27.1 (C₁), 22.5 (C_{7 or 8}), 14.0 (C₉).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -34.26 (s, 3F₁₀).

HRMS (EI): calc. for [C₁₀H₁₆F₃OSe] 289.0313, measured 289.0313

Chapitre VIII. Partie expérimentale

3-[(trifluorométhyl)sélanyl]-4-phényl-3-buten-2-one (**BH-2f**)



Procédure A.

Yellow liquid.

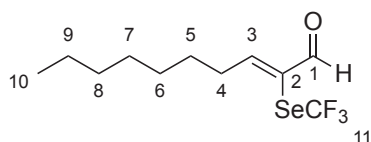
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.17 (s, 1H₄), 7.68 (m, 2H₆), 7.46-7.44 (massif, 3H_{7&8}), 2.62 (s, 3H₁).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 196.6 (Cq₂), 150.8 (C₄), 134.3 (Cq₅), 130.9 (C₈), 130.8 (C₆), 128.6 (C₇), 126.7 (Cq₃), 122.0 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 334.6$ Hz, Cq₉), 27.3 (C₁).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -33.65 (s, 3F₉).

HRMS (EI): calc. for $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{OSe}]$ 294.9843, measured 294.9841

2-[(trifluorométhyl)sélanyl]-2-décenal (**BH-2h**)



Procédure A.

Yellow liquid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.45 (s, H₁), 7.43 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H₃), 2.74 (dt, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 2H₄), 1.57 (m, 2H₅), 1.41-1.29 (massif, 8H_{6,7,8&9}), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H₁₀).

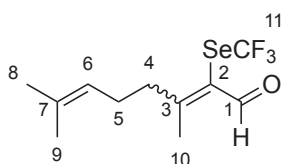
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 189.4 (Cq₁), 168.0 (C₃), 130.3 (Cq₂), 122.0 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 333.8$ Hz, Cq₁₁), 33.5 (C₄), 31.7 (C₈ or 9), 29.4 (C₆ or 7), 29.1 (C₆ or 7), 28.1 (C₅), 22.7 (C₈ or 9), 14.2 (C₁₀).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -33.56 (s, 3F₁₁).

HRMS (EI): calc. for $[\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{OSe}]$ 303.0469, measured 303.0464

Chapitre VIII. Partie expérimentale

2-[(trifluorométhyl)sélanyl]-3,7-Diméthyl-2,6-octadienal (**BH-2i**)



Procédure A.

Yellow liquid.

Mixture of Z/E isomers (45:55 or 55:45)

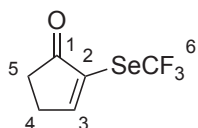
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.95 and 9.87 (2s, 0.45H, 0.55H, H_1), 5.11-5.05 (massif, 1H, H_6), 2.85 and 2.77 (2t, J = 7.4, 7.7 Hz, 1.16H, 0.95H, H_4), 2.45 and 2.43 (2s, 1.36H, 1.75H, H_{10}), 2.30 and 2.22 (2m, 1.20H, 1.00H, H_5), 1.69, 1.67, 1.60 and 1.58 (4s, 1.47H, 1.79H, 1.40H, 1.75H, $\text{H}_{8\&9}$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 187.8 and 186.7 ($\text{C}_{\text{q}1}$), 174.9 and 174.3 ($\text{C}_{\text{q}3}$), 134.7 and 134.3 ($\text{C}_{\text{q}7}$), 125.7 and 125.1 ($\text{C}_{\text{q}2}$), 122.5 and 122.2 (2q, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 334.0 and 334.3 Hz, $\text{C}_{\text{q}11}$) 122.0 and 121.5 (C_6), 42.6 and 35.5 (C_4), 28.1 and 20.8 (C_{10}), 27.5 and 26.6 (C_5), 25.8 and 25.7 ($\text{C}_{8\text{ or }9}$), 17.8 ($\text{C}_{8\text{ or }9}$).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -34.56 and -34.63 (2s, 3F, F_{11}).

HRMS (EI): calc. for $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{OSeNa}]$ 323.0132, measured 323.0124

2-[(trifluorométhyl)sélanyl]-2-cyclopentén-1-one (**BH-2j**)



Procédure A.

Yellow liquid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.95 (t, J = 2.7 Hz, 1 H_3), 2.87 (m, 2 H_4), 2.54 (m, 2 H_5).

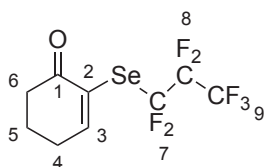
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 204.9 ($\text{C}_{\text{q}1}$), 167.3 (C_3), 131.3 ($\text{C}_{\text{q}2}$), 122.1 (q, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 332.4 Hz, $\text{C}_{\text{q}6}$), 33.0 (C_5), 29.9 (C_4).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -33.91 (s, 3 F_6).

HRMS (EI): calc. for $[\text{C}_6\text{H}_6\text{F}_3\text{OSe}]$ 230.9530, measured 230.9525

Chapitre VIII. Partie expérimentale

2-[(1,1,2,2,3,3,3-heptafluoropropyl)selanyl]-2-cyclohexen-1-one (**BH-4a**)



Procedure A.

Yellow liquid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.73 (t, J = 4.2 Hz, 1H₃), 2.65-2.58 (massif, 4H₄ & 6), 2.10 (tt, J = 6.1, 6.1 Hz, 2H₅).

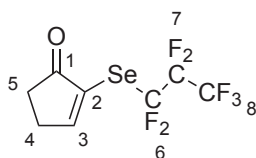
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 194.0 (Cq₁), 162.1 (C₃), 126.7 (Cq₂), 38.1 (C₆), 28.7 (C₄), 22.4 (C₅).

Perfluoroalkyl chain cannot be observed in ^{13}C NMR due to high multiplicity.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -79.80 (t, J = 9.2 Hz, 3F₉), -87.17 (m, 2F₇), -122.45 (m, 2F₈).

HRMS (EI): calc. for [C₉H₈F₇OSe] 344.9623, measured 344.9636

2-[(1,1,2,2,3,3,3-heptafluoropropyl)selanyl]-2-cyclopenten-1-one (**BH-4j**)



Procedure A.

Yellow liquid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.08 (t, J = 2.8 Hz, 1H₃), 2.88 (m, 2H₄), 2.55 (m, 2H₅).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 204.5 (Cq₁), 171.7 (C₃), 129.7 (Cq₂), 33.0 (C₅), 29.8 (C₄).

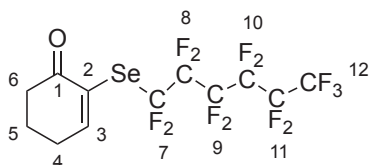
Perfluoroalkyl chain cannot be observed in ^{13}C NMR due to high multiplicity.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -79.80 (t, J = 9.2 Hz, 3F₈), -85.85 (m, 2F₆), -122.37 (m, 2F₇).

HRMS (EI): calc. for [C₈H₆F₇OSe] 330.9467, measured 330.9466

Chapitre VIII. Partie expérimentale

2-[(1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-tridecafluorohexyl)selanyl]-2-cyclohexen-1-one (**BH-5a**)



Procedure A.

Yellow liquid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.73 (t, J = 4.2 Hz, 1H₃), 2.65-2.58 (massif, 4H₄ & 6), 2.10 (tt, J = 6.1, 6.1 Hz, 2H₅).

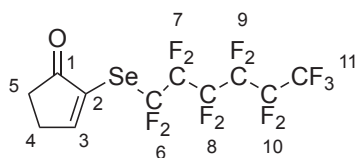
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 194.0 (C_{q1}), 162.3 (C₃), 126.8 (C_{q2}), 38.3 (C₆), 28.8 (C₄), 22.5 (C₅).

Perfluoroalkyl chain cannot be observed in ^{13}C NMR due to high multiplicity.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -80.82 (tt, J = 10.1, 2.4 Hz, 3F₁₂), -86.16 (m, 2F₇), -118.05 (m, 2F₈), -121.51 (m, 2F₉), -122.79 (m, 2F₁₀), -126.14 (m, 2F₁₁).

HRMS (EI): calc. for [C₁₂H₈F₁₃OSe] 494.9527, measured 494.9527

2-[(1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-tridecafluorohexyl)selanyl]-2-cyclopenten-1-one (**BH-5j**)



Procedure A.

Yellow liquid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.08 (t, J = 2.8 Hz, 1H₃), 2.88 (m, 2H₄), 2.55 (m, 2H₅).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 204.5 (C_{q1}), 171.7 (C₃), 129.9 (C_{q2}), 33.0 (C₅), 29.8 (C₄).

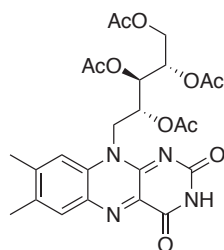
Perfluoroalkyl chain cannot be observed in ^{13}C NMR due to high multiplicity.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -80.81 (tt, J = 10.0, 2.5 Hz, 3F₁₁), -84.80 (m, 2F₆), -117.91 (m, 2F₇), -121.49 (m, 2F₈), -122.76 (m, 2F₉), -126.12 (m, 2F₁₀).

HRMS (EI): calc. for [C₁₁H₆F₁₃OSe] 480.9371, measured 480.9369

Chapitre VIII. Partie expérimentale

Riboflavine tetraacetate (RFT)



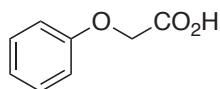
Procedure B.

Orange powder.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.63 (s, N-H), 8.02 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.66 (m, 1H), 5.47-5.38 (massif, 2H), 5.12 (broad s, 1H), 4.90 (broad s, 1H), 4.43 (dd, J = 12.4, 2.8 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 12.3, 5.6 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.75 (s, 3H).

Characterization data match with that reported in the literature.^[8]

2-(phenoxy)acetic acid (PH-1b)

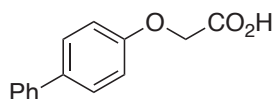


Procedure C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.33 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 4.69 (s, 2H).

Characterization data match with that reported in the literature.^[9]

2-(4-phenylphenoxy)acetic acid (PH-1e)



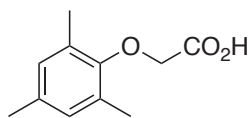
Procedure C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.55 (massif, 4H), 7.42 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 4.73 (s, 2H).

Characterization data match with that reported in the literature.^[10]

Chapitre VIII. Partie expérimentale

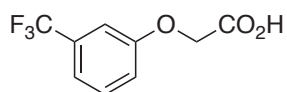
2-(2,4,6-trimethylphenoxy)acetic acid (**PH-1f**)



Procedure C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 6.84 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.25 (s, 3H).
Characterization data match with that reported in the literature.^[10]

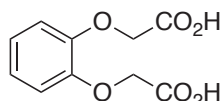
2-(3-(trifluoromethyl)phenoxy)acetic acid (**PH-1h**)



Procedure C.

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.46 – 7.37 (m, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.16 – 7.04 (m, 2H), 4.66 (s, 2H).
 ^{19}F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -62.78.
Characterization data match with that reported in the literature.^[11]

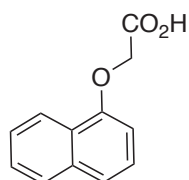
1,2-phenylenedioxy diacetic acid (**PH-1j**)



Procedure C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.93 (s, -CO₂H, 2H), 6.89 (s, 4H), 4.68 (s, 4H).
Characterization data match with that reported in the literature.^[12]

2-(1-naphthoxy)acetic acid (**PH-1k**)

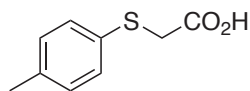


Procedure C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.7 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H).
Characterization data match with that reported in the literature.^[13]

Chapitre VIII. Partie expérimentale

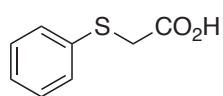
2-(p-tolylthio)acetic acid (**PH-1l**)



Procedure C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.34 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).
Characterization data match with that reported in the literature.^[14]

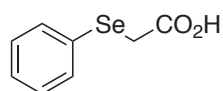
2-(phenylthio)acetic acid (**PH-1m**)



Procedure C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.42 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 3.68 (s, 2H).
Characterization data match with that reported in the literature.^[14]

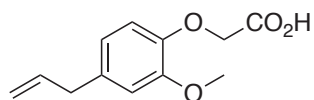
2-(phenylselanyl)acetic acid (**PH-1n**)



Procedure D.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.60 (m, 2H), 7.33-7.28 (massif, 3H), 3.52 (s, 2H).
Characterization data match with that reported in the literature.^[15]

2-(4-allyl-2-methoxyphenoxy)acetic acid (**Eugenol-OCH₂CO₂H**)

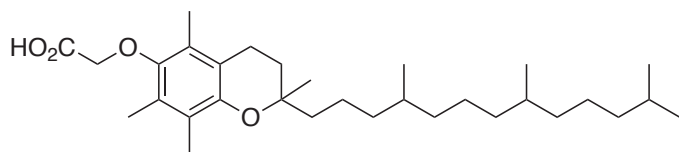


Procedure C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 6.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.75 (m, 2H), 5.94 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.35 (dd, J = 6.7, 1.5 Hz, 2H).
Characterization data match with that reported in the literature.^[16]

Chapitre VIII. Partie expérimentale

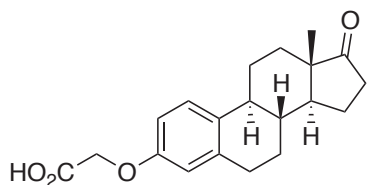
O-acetic acid- α -tocopherol (α -Tocophérol-OCH₂CO₂H)



Procedure C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 4.34 (s, 2H), 2.57 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.17(s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.57-1.05 (massif, 21H) 1.23 (s, 3H), 0.88-0.83 (massif, 12H). Characterization data match with that reported in the literature.^[17]

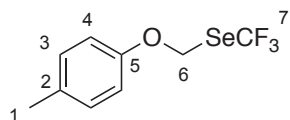
O-acetic acid-estrone (Estrone-OCH₂CO₂H)



Procedure C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.51 (q, J = 8.4, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.32-1.91 (massif, 4H), 1.69-1.37 (massif, 6H), 0.91 (s, 3H). Characterization data match with that reported in the literature.^[10]

((p-tolyloxy)methyl)(trifluoromethyl)selane (PH-2a)



Procedures E and F.

Colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.14 (m, 2H₃), 6.84 (m, 2H₄), 5.80 (q, ³J (H,F) = 1.0 Hz, 2H₆), 2.32 (s, 3H₁).

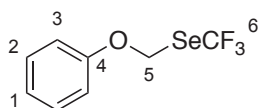
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 150.02 (Cq₅), 132.78 (Cq₂), 130.35 (C₃), 122.61 (q, ¹J (C,F) = 331.6 Hz, Cq₇), 116.42 (C₄), 65.98 (q, ³J (C,F) = 1.9 Hz, C₆), 20.75 (C₁).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -33.18 (s, 3F₇).

HRMS (EI): calc. for [C₉H₉F₃OSe] 269.9781, measured 269.9780.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

((phenoxy)methyl)(trifluoromethyl)selane (**PH-2b**)



Procedure E.

Colorless oil.

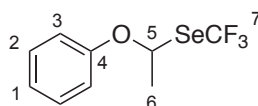
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.35 (m, 2H₂), 7.09 (m, 1H₁), 6.94 (m, 2H₃), 5.82 (q, 3J (H,F) = 1.0 Hz, 2H₅).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 156.16 (Cq₄), 129.90 (C₂), 123.19 (C₁), 122.58 (q, 1J (C,F) = 331.6 Hz, Cq₆), 116.40 (C₃), 65.38 (q, 3J (C,F) = 1.9 Hz, C₅).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -33.21 (s, 3F₆).

HRMS (EI): calc. for $[\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_3\text{OSe}]$ 255.9609, measured 255.9618.

(1-phenoxyethyl)(trifluoromethyl)selane (**PH-2c**)



Procedures E and F.

Colorless oil.

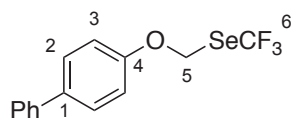
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.34 (m, 2H₂), 7.09 (m, 1H₁), 7.02 (m, 2H₃), 6.06 (q, J = 6.3 Hz, 1H₅), 2.11 (d, J = 6.2 Hz, 3H₆).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 156.26 (Cq₄), 129.77 (C₂), 123.36 (C₁), 123.13 (q, 1J (C,F) = 331.3 Hz, Cq₇), 117.33 (C₃), 77.87 (q, 3J (C,F) = 1.8 Hz, C₅), 25.49 (C₆).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -30.65 (s, 3F).

HRMS (EI): calc. for $[\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{OSe}]$ 269.9753, measured 269.9765.

((4-phenylphenoxy)methyl)(trifluoromethyl)selane (**PH-2e**)



Procedure E.

White crystals (m.p = 89-91°C, calibrated with Benzil 95°C)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.58-7.55 (massif, 4H_{2HPH} & 2), 7.43 (m, 2H_{PH}), 7.33 (m, 1H_{PH}), 7.01 (m, 2H₃), 5.86 (q, 3J (H,F) = 1.0 Hz, 2H₅).

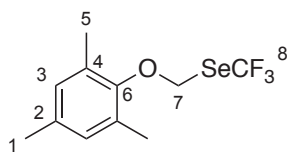
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 155.62 (Cq₄), 140.5 (Cq_{PH}), 136.35 (Cq₁), 128.94 (C_{PH}), 128.59 (C₂), 127.24 (C_{PH}), 127.03 (C_{PH}), 122.58 (q, 1J (C,F) = 331.6 Hz, Cq₆), 116.62 (C₃), 65.39 (q, 3J (C,F) = 1.9 Hz, C₅).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -33.16 (s, 3F₆).

HRMS (EI): calc. for $[\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{OSe}]$ 331.9922, measured 331.9916.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

((2,4,6-trimethylphenoxy)methyl)(trifluoromethyl)selane (**PH-2f**)



Procedure E.

Colorless oil.

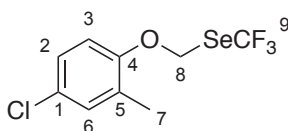
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.84 (s, 2H₃), 5.67 (q, ^3J (H,F) = 1.0 Hz, 2H₇), 2.29 (s, 6H₅), 2.25 (s, 3H₁).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 152.48 (Cq₆), 134.54 (Cq₂), 130.29 (Cq₄), 129.97 (C₃), 122.77 (q, ^1J (C,F) = 331.6 Hz, Cq₈), 69.66 (C₇), 20.80 (C₁), 17.05 (C₅).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -33.46 (s, 3F₈).

HRMS (EI): calc. for $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{Se}]$ 298.0078, measured 298.0072.

((4-chloro-2-methylphenoxy)methyl)(trifluoromethyl)selane (**PH-2g**)



Procedure E.

Colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.18-7.13 (massif, 2H₂ & 6), 6.73 (d, 1H, ^2J = 8.5 Hz, H₃), 5.82 (q, ^3J (H,F) = 1.1 Hz, 2H₈), 2.21 (s, 3H₇)

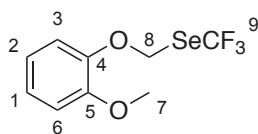
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 152.97 (Cq₄), 131.38 (C₆), 130.77 (Cq₁ or 5), 127.78 (Cq₁ or 5), 126.56 (C₃), 122.47 (q, ^1J (C,F) = 331.6 Hz, Cq₉), 114.14 (C₃), 65.39 (q, ^3J (C,F) = 2.0 Hz, C₈), 16.22 (C₇).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -33.28 (s, 3F₉).

HRMS (EI): calc. for $[\text{C}_9\text{H}_8\text{ClOF}_3\text{Se}]$ 303.9376, measured 303.9379.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

((2-methoxyphenoxy)methyl)(trifluoromethyl)selane (**PH-2i**)



Procedure E.

Yellowish oil.

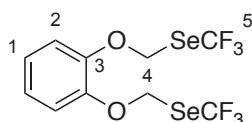
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.10 (m, 1H₁), 6.97-6.90 (massif, 3H_{2,3} & 6), 5.90 (q, 3J (H,F) = 0.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H₇).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 151.16 (Cq₅), 145.10 (Cq₄), 124.75 (C₁), 122.65 (q, 1J (C,F) = 331.6 Hz, Cq₉), 120.96 (C_{2 or 6}), 119.39 (C₃), 112.77 (C_{2 or 6}), 68.16 (C₈), 56.00 (C₇).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -33.29 (s, 3F₉).

HRMS (EI): calc. for $[\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{SSe}]$ 285.9714, measured 285.9714.

((1,2-phenylenedioxy)1',2'-dimethyl)(1',2'-ditrifluoromethyl)-1',2'-diselane (**PH-2j**)



Procedure E with 2.4 eq. of TsSeCF_3 instead of 1.2 eq.

Yellowish oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.11 (dd, J = 6.0, 3.6 Hz, 2H₁), 6.97-6.90 (dd, J = 6.0, 3.6 Hz, 2H₂), 5.87 (q, 3J (H,F) = 1 Hz, 4H₄).

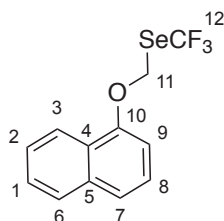
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 147.26 (Cq₃), 124.40 (C₁), 122.53 (q, 1J (C,F) = 331.6 Hz, Cq₅), 119.02 (C₂), 67.36 (q, 3J (C,F) = 2.0 Hz, C₄).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -33.33 (s, 3F₅).

HRMS (EI): calc. for $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_6\text{NaO}_2\text{Se}_2]$ 456.8651, measured 456.8648.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

((naphthalene-1-yloxy)methyl)(trifluoromethyl)selane (**PH-2k**)



Procedure E.

Colorless oil.

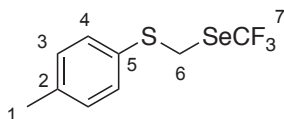
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.82-7.76 (massif, $3\text{H}_{3,6\&8}$), 7.49 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H_1), 7.41 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.3 Hz, 1H_2), 7.20-7.15 (massif, $2\text{H}_{7\&9}$), 5.93 (q, $^3J(\text{H},\text{F})$ = 1.0 Hz, 2H_{11}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 155.04 ($\text{C}_{\text{q}10}$), 134.13 ($\text{C}_{\text{q}5}$), 130.25 ($\text{C}_{3,6\text{ or }8}$), 130.09 ($\text{C}_{\text{q}4}$), 127.91 ($\text{C}_{3,6\text{ or }8}$), 127.24 ($\text{C}_{3,6\text{ or }8}$), 126.91 (C_1), 124.84 (C_2), 122.59 (q, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 331.5 Hz, $\text{C}_{\text{q}12}$), 119.13 (C_7), 109.46 (C_9), 65.39 (q, $^3J(\text{C},\text{F})$ = 2.0 Hz C_{11}).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -33.23 (s, 3F_{12}).

HRMS (EI): calc. for $[\text{C}_{12}\text{H}_9\text{OF}_3\text{Se}]$ 305.9765, measured 305.9768.

((p-tolylthio)methyl)(trifluoromethyl)selane (**PH-2l**)



Procedure E.

Colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.35 (m, 2H_4), 7.17 (m, 2H_3), 4.37 (s, 2H_6), 2.36 (s, 3H_1).

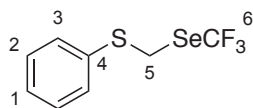
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 138.59 ($\text{C}_{\text{q}2}$), 131.99 (C_4), 130.25 (C_3), 130.23 ($\text{C}_{\text{q}5}$), 122.77 (q, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 332.2 Hz, $\text{C}_{\text{q}7}$), 30.39 (C_6), 21.32 (C_1).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -34.32 (s, 3F_7).

HRMS (EI): calc. for $[\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{SSe}]$ 285.9537, measured 285.9537.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

((phenylthio)methyl)(trifluoromethyl)selane (**PH-2m**)



Procedures **E** and **F**.

Colorless oil.

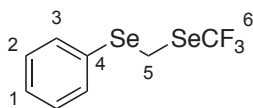
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.45 (m, 2H₃), 7.39-7.29 (massif, 3H₁ & 2), 4.42 (s, 2H₅).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 133.99 (Cq₄), 131.16 (C₂), 129.45 (C₃), 128.10 (C₁), 122.77 (q, ^1J (C,F) = 332.5 Hz, Cq₆), 29.43 (q, ^3J (C,F) = 2.1 Hz, C₅).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -34.34 (s, 3F₆).

HRMS (EI): calc. for [C₈H₇F₃SSe] 271.9380, measured 271.9374.

((phenylselanyl)methyl)(trifluoromethyl)selane (**PH-2n**)



Procedures **E** and **F**.

Colorless oil.

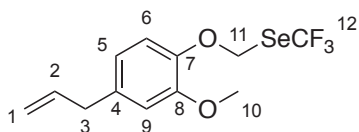
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.58 (m, 2H₂), 7.36-7.32 (massif, 3H₁ & 3), 4.27 (s, 2H₅).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 133.74 (C₂), 129.58 (C₃), 129.01 (Cq₄), 128.55 (C₁), 123.38 (q, ^1J (C,F) = 333.2 Hz, Cq₆), 17.06 (q, ^3J (C,F) = 1.9 Hz, C₅).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -35.44 (s, 3F₆).

HRMS (EI): calc. for [C₈H₇F₃Se₂] 319.8825, measured 319.8825.

((4-allyl-2-methoxyphenoxy)methyl)(trifluoromethyl)selane (**Eugenol-OCH₂SeCF₃**)



Procedure **E**.

Yellow oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H₆), 6.76-6.73 (massif, 2H₅ & 9), 5.96 (m, 1H_{1,1'} or 2), 5.88 (q, ^3J (H,F) = 1.1 Hz, 2H₁₁), 5.10 (m, 1H_{1,1'} or 2), 5.07 (m, 1H_{1,1'} or 2), 3.85 (s, 3H₁₀), 3.35 (d, J = 6.7 Hz, 2H₃).

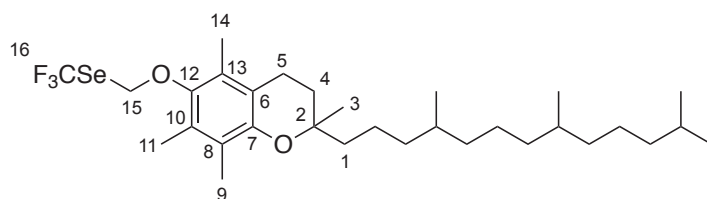
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 151.02 (Cq₈), 143.37 (Cq₇), 137.31, 136.88 (Cq₄), 122.68 (q, ^1J (C,F) = 331.7 Hz, Cq₁₂), 120.76 (C₅ or 9), 119.42 (C₁ or 2), 116.18 (C₁ or 2), 113.14 (C₅ or 9), 68.57 (q, ^3J (C,F) = 2.5 Hz (C₁₁), 56.98 (C₁₀), 40.07 (C₃).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -33.25 (s, 3F₁₂).

HRMS (EI): calc. for [C₁₂H₁₃F₃NaO₂Se] 348.9925, measured 348.9925.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

O-(methyl)(trifluoromethyl)selane- α -tocopherol (α -Tocophérol-OCH₂SeCF₃)



Procedure E.

Colorless oil.

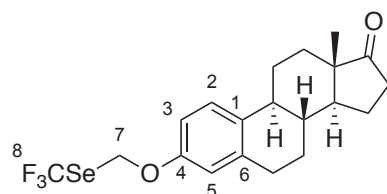
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.59 (q, ³J (H,F) = 1.0 Hz, 2H₁₅), 2.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H₅), 2.20 (s, 3H₁₁), 2.16 (s, 3H₁₄), 2.09 (s, 3H₉), 1.80 (m, 2H₄), 1.56-1.07 (massif, 21H_{alk}) 1.24 (s, 3H₃), 0.88-0.84 (massif, 12H_{alk}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 148.78 (C_{q7}), 147.45 (C_{q12}), 127.50 (C_{8 or 10}), 125.78 (C₁₃), 123.61 (C_{8 or 10}), 122.84 (q, ¹J (C,F) = 331.5 Hz, C_{q16}), 118.11 (C₆), 75.19 (C_{q2}), 70.63 (q, ³J (C,F) = 1.9 Hz, C₁₅), 40.13 (C_{alk}), 40.09 (C_{alk}), 39.53 (C_{alk}), 37.72 (C_{alk}), 37.70 (C_{alk}), 37.61 (C_{alk}), 37.57 (C_{alk}), 37.55 (C_{alk}), 37.52 (C_{alk}), 37.48 (C_{alk}), 37.45 (C_{alk}), 32.96 (C_{alk}), 32.94 (C_{alk}), 32.85 (C_{alk}), 32.83 (C_{alk}), 31.37-31.32 (C₄), 28.14 (C_{alk}), 24.98 (C_{alk}), 24.96 (C_{alk}), 24.60 (C_{alk}), 24.01 (C₃), 22.88 (C_{alk}), 22.79 (C_{alk}), 21.18 (C_{alk}), 20.84 (C₅), 19.91 (C_{alk}), 19.84 (C_{alk}), 19.81 (C_{alk}), 19.78 (C_{alk}), 19.74 (C_{alk}), 13.87 (C₁₁), 13.05 (C₁₄), 12.00 (C₉).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -33.41 (s, 3F₁₆)

HRMS (EI): calc. for [C₃₁H₅₂O₂F₃Se] 593.3079, measured 593.3073.

O-(methyl)(trifluoromethyl)selane-estrone (**Estrone-OCH₂SeCF₃**)



Procedure E.

Colorless solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.25 (d, J = 8.3 Hz, H₂), 6.73 (dd, J = 8.3 Hz, 2.8 Hz, 1H₃), 6.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H₅), 5.80 (q, ³J (H,F) = 1.0 Hz, 2H₇), 2.92 (m, 2H_{alk}), 2.51 (m, 1H_{alk}), 2.40 (m, 1H_{alk}), 2.26 (m, 1H_{alk}), 2.20-1.95 (massif, 4H_{alk}), 1.66-1.44 (massif, 6H_{alk}), 0.93 (s, 3H_{alk}).

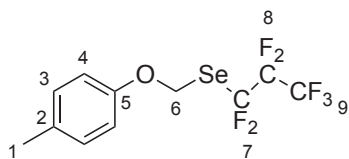
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 220.90 (C=O), 154.08 (C_{q4}), 138.46 (C_{q6}), 134.73 (C_{q1}), 126.77 (C₂), 122.61 (q, ¹J (C,F) = 331.5 Hz, C_{q8}), 116.54 (C₅), 113.54 (C₃), 65.49 (q, ³J (C,F) = 2.5 Hz, C₇), 50.57 (CH_{alk}), 48.12 (C_{qalk}), 44.17 (CH_{alk}), 38.32 (CH_{alk}), 36.00 (C_{alk}), 31.71 (C_{alk}), 29.75 (C_{alk}), 26.57 (C_{alk}), 25.98 (C_{alk}), 21.74 (C_{alk}), 14.00 (CH_{3alk}).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -33.17 (s, 3F₈).

HRMS (EI): calc. for [C₂₀H₂₄F₃O₂Se] 433.0888, measured 433.0884.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

((p-tolyloxy)methyl)(perfluoropropyl)selane (**PH-4a**)



Procedure E.

Yellow oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.14 (d, 2J = 8.6 Hz, 2H₃), 6.84 (d, 2J = 8.6 Hz, 2H₄), 5.83 (t, 3J (H,F) = 1.0 Hz, 2H₆), 2.32 (s, 3H₁)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 153.98 (Cq₅), 132.83 (Cq₂), 130.39 (C₃), 116.29 (C₄), 65.31 (t, 3J (C,F) = 4.6 Hz, C₆), 20.76 (C₁).

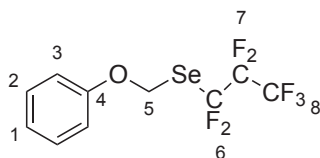
Perfluoroalkyl chain cannot be observed in ^{13}C NMR due to high multiplicity.

^{13}C { ^{19}F } (126 MHz, CDCl_3) δ = 119.13 (t, 3J (C,H) = 4.9 Hz, Cq₇), 117.71 (Cq₉), 108.48 (Cq₈).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -79.64 (t, J (F,F) = 9.2 Hz, 3F₉), -87.15 (m, 2F₇), -122.63 (m, 2F₈).

HRMS (EI): calc. for [C₁₁H₉OF₇Se] 369.9701, measured 369.9719.

((phenoxy)methyl)(perfluoropropyl)selane (**PH-4b**)



Procedure E.

Yellowish oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.35 (m, 2H₂), 7.10 (m, 1H₁), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H₃), 5.85 (s, 2H₅).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 156.18 (Cq₄), 129.94 (C₂), 123.26 (C₁), 116.32 (C₃), 64.75 (t, 3J (C,F) = 3.9 Hz, C₅). Perfluoroalkyl chain cannot be observed in ^{13}C NMR due to high multiplicity.

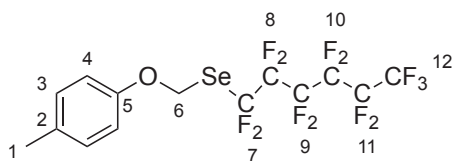
^{13}C { ^{19}F } (126 MHz, CDCl_3) δ = 119.12 (t, 3J (C,H) = 5.0 Hz, Cq₆), 117.71 (Cq₈), 108.48 (Cq₇).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -79.65 (t, 3J = 9.4 Hz, 3F₈), -87.14 (m, 2F₆), -122.63 (m, 2F₇).

HRMS (EI): calc. for [C₁₀H₇F₇OSe] 355.9545, measured 355.9548.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

((p-tolyloxy)methyl)(perfluorohexyl)selane (**PH-5a**)



Procedure E.

Yellowish oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.14 (m, 2H₃), 6.84 (m, 2H₄), 5.83 (t, 3J (H,F) = 1.0 Hz, 2H₆), 2.31 (s, 3H₁).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 154.00 (Cq₅), 132.83 (Cq₂), 130.39 (C₃), 116.29 (C₄), 65.42 (t, 3J (C,F) = 4.7 Hz, C₆), 20.75 (C₁).

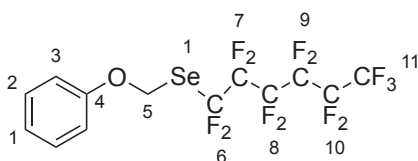
Perfluoroalkyl chain cannot be observed in ^{13}C NMR due to high multiplicity.

^{13}C { ^{19}F } (126 MHz, CDCl_3) δ = 120.06 (t, 3J (C,H) = 5.1 Hz, Cq₇), 117.33 (Cq₁₂), 111.15 (CF₂), 110.45 (CF₂), 110.37 (CF₂), 108.58 (CF₂).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -80.77 (t, J (F,F) = 9.2 Hz, 3F₁₂), -86.15 (m, 2F₇), -118.13 (m, 2F₈), -121.41 (m, 2F₉), -122.75 (m, 2F₁₀), -126.10 (m, 2F₁₁).

HRMS (EI): calc. for [C₁₄H₉O_F₁₃Se] 519.9606, measured 519.9634.

((phenoxy)methyl)(perfluorohexyl)selane (**PH-5b**)



Procedure E.

Yellow oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.35 (m, 2H₂), 7.10 (m, 1H₁), 6.94 (m, 2H₃), 5.85 (s, 2H₅).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 156.15 (Cq₄), 129.94 (C₄), 123.25 (C₁), 116.30 (C₃), 64.84 (C₅).

Perfluoroalkyl chain cannot be observed in ^{13}C NMR due to high multiplicity.

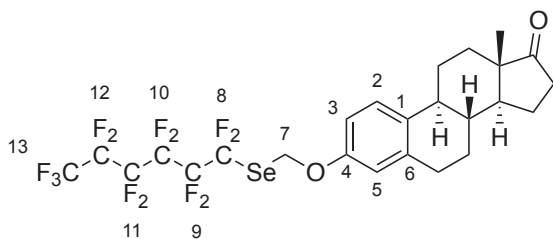
^{13}C { ^{19}F } (126 MHz, CDCl_3) δ = 120.08 (t, 3J (C,H) = 5.0 Hz, Cq₆), 117.33 (Cq₁₁), 111.16 (CF₂), 110.46 (CF₂), 110.38 (CF₂), 108.59 (CF₂).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -80.80 (m, 3F₁₁), -86.20 (m, 2F₆), -118.16 (m, 2F₇), -121.43 (m, 2F₈), -122.77 (m, 2F₉), -126.12 (m, 2F₁₀).

HRMS (EI): calc. for [C₁₃H₇F₁₃OSe] 505.9449, measured 505.9448.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

O-(methyl)(perfluorohexyl)selane-estrone (**Estrone-OCH₂SeC₆F₁₃**)



Procedure E.

White solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.25 (d, ³J = 9.0 Hz, 1H₂), 6.73 (dd, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 2.8 Hz, 1H₃), 6.67 (d, ⁴J = 2.7 Hz, 1H₅), 5.83 (s, 2H₇), 2.91 (m, 2H_{alk}), 2.51 (m, 1H_{alk}), 2.40 (m, 1H_{alk}), 2.27 (m, 1H_{alk}), 2.19-1.93 (massif, 4H_{alk}), 1.68-1.40 (massif, 6H_{alk}), 0.91 (s, 3H_{alk}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 220.90 (C=O), 154.09 (Cq₄), 138.50 (Cq₆), 134.79 (Cq₁), 126.82 (C₂), 116.40 (C₅), 113.45 (C₃), 64.96 (C₇), 50.58 (CH_{alk}), 48.12 (Cq_{alk}), 44.18 (CH_{alk}), 38.33 (CH_{alk}), 36.01 (C_{alk}), 31.72 (C_{alk}), 29.77 (C_{alk}), 26.57 (C_{alk}), 25.98 (C_{alk}), 21.74 (C_{alk}), 14.00 (CH_{3alk}).

Perfluoroalkyl chain cannot be observed in ¹³C NMR due to high multiplicity.

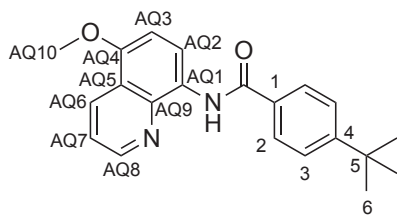
¹³C {¹⁹F} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 120.08 (t, ³J (C,H) = 5.0 Hz, Cq₈), 117.32 (Cq₁₃), 111.15 (CF₂), 110.46 (CF₂), 110.38 (CF₂), 108.59 (CF₂).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -80.76 (m, 3F₁₃), -86.15 (m, 2F₈), -118.10 (m, 2F₉), -121.41 (m, 2F₁₀), -122.75 (m, 2F₁₁), -126.09 (m, 2F₁₂).

HRMS (EI): calc. for [C₂₅H₂₄F₁₃O₂Se] 683.0728, measured 683.0716.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

4-(tert-butyl)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)benzamide (**CH-1a**)



Procedure **G**.

Yellowish solid.

Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc 8:2

m.p = 122°C

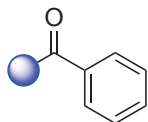
As ^1H and ^{13}C shifts and coupling values only scarcely shift for the different substrates **CH-1** and products **CH-2-13**, the attribution is done only on model substrates for each project.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 10.48 (s, 1H, NH), 8.89 – 8.83 (massif, 2H_{AQ8} & AQ2), 8.60 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H_{AQ6}), 8.01 (m, 2H₂), 7.56 (m, 2H₃), 7.46 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H_{AQ7}), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H_{AQ3}), 4.01 (s, 3H_{AQ10}), 1.38 (s, 8H₆).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 165.30 (CO), 155.21 (Cq₄), 150.47 (Cq_{AQ4}), 148.83 (C_{AQ8}), 139.63 (Cq_{AQ9}), 132.72 (C₁), 131.44 (C_{AQ6}), 128.32 (Cq_{AQ5}), 127.18 (C₂), 125.82 (C₃), 120.89 (C_{AQ7}), 120.68 (Cq_{AQ1}), 116.77 (C_{AQ2}), 104.60 (C_{AQ3}), 55.95 (C_{AQ10}), 35.14 (Cq₅), 31.36 (C₆).

HRMS (EI): calc. for $[\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2]$: 335.1754, measured: 335.1758.

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)benzamide (**CH-1b**)



Procedure **G**.

Yellowish solid.

Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc 8:2

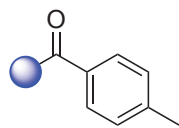
m.p = 157°C

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 10.44 (s, 1H), 8.80 (m, 2H), 8.55 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.53 – 7.45 (massif, 3H), 7.41 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H).

Analysis results are in accordance with the literature.^[18]

Chapitre VIII. Partie expérimentale

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-4-methylbenzamide (**CH-1c**)



Procedure **G**.

Yellowish solid.

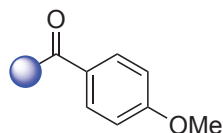
Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc 8:2

m.p = 153°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.48 (s, 1H), 8.91 – 8.83 (massif, 2H), 8.63 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

Analysis results are in accordance with the literature.^[18]

Synthesis of 4-methoxy-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)benzamide (**CH-1d**)



Procedure **G**.

Brownish solid.

Purified by co-solvent recrystallisation with DCM/*n*-Pentane.

m.p = 139°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.43 (s, 1H), 8.90 – 8.81 (massif, 2H), 8.59 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).

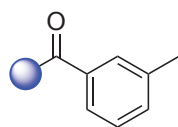
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.81, 162.45, 150.36, 148.80, 139.60, 131.42, 129.16, 128.36, 127.84, 120.87, 120.66, 116.63, 114.06, 104.60, 55.92, 55.59.

HRMS (EI): calc. for $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3]$: 309.1234, measured: 309.1230.

Analysis results are in accordance with the literature.^[19]

Chapitre VIII. Partie expérimentale

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-methylbenzamide (**CH-1e**)



Procedure **G**.

Yellowish solid.

Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc 8:2

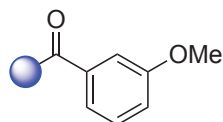
m.p = 128°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.46 (s, 1H), 8.90 – 8.83 (massif, 2H), 8.61 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.91 – 7.81 (massif, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-d) δ 165.52, 150.55, 148.88, 139.66, 138.74, 135.55, 132.49, 131.46, 128.74, 128.27, 128.12, 124.28, 120.92, 120.69, 116.88, 104.59, 55.96, 21.65.

Analysis results are in accordance with the literature.^[18]

3-methoxy-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)benzamide (**CH-1f**)



Procedure **G**.

Brownish solid.

Purified by co-solvent recrystallisation with DCM/n-Pentane.

m.p = 159°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.48 (s, 1H), 8.88 – 8.79 (massif, 2H), 8.59 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.66 – 7.60 (massif, 2H), 7.49 – 7.41 (massif, 2H), 7.10 (ddd, J = 8.2, 2.5, 1.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

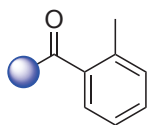
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-d) δ 165.07, 160.07, 150.60, 148.79, 139.47, 136.96, 131.55, 129.82, 128.03, 120.89, 120.65, 119.13, 117.92, 117.05, 112.69, 104.54, 55.92, 55.62.

HRMS (EI): calc. for $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3]$: 309.1234, measured: 309.1233.

Analysis results are in accordance with the literature.^[18]

Chapitre VIII. Partie expérimentale

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-methylbenzamide (**CH-1g**)



Procedure **G**.

Yellowish solid.

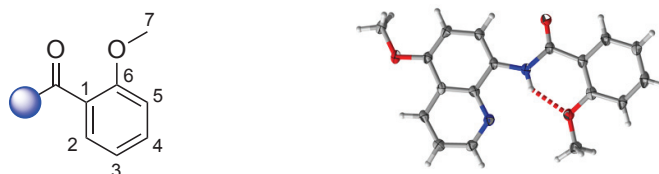
Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc 8:2

m.p = 152°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.95 (s, 1H), 8.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

Analysis results are in accordance with the literature.^[18]

2-methoxy-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)benzamide (**CH-1h**)



Procedure **G**.

Yellowish solid.

Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc 8:2

m.p = 145°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ = 12.14 (s, 1H, NH), 8.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H_{AQ}), 8.89 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 8.60 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 8.36 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H_{2 or 5}), 7.50 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.9 Hz, 1H_{3 or 4}), 7.46 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H_{AQ}), 7.14 (m, 1H_{3 or 4}), 7.08 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H_{2 or 5}), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H_{AQ}), 4.21 (s, 3H₇), 4.02 (s, 3H_{AQ}).

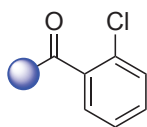
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ = 163.30 (CO), 157.83 (C_{q6}), 150.40 (C_{AQ}), 148.88 (C_{AQ}), 140.10 (C_{AQ}), 133.01 (C_{3 or 4}), 132.40 (C_{2 or 5}), 131.26 (C_{AQ}), 129.33 (C_{AQ}), 126.59 (C_{AQ}), 122.71 (C_{q1}), 121.43 (C_{3 or 4}), 120.71 (C_{AQ}), 117.63 (C_{AQ}), 111.71 (C_{2 or 5}), 104.76 (C_{AQ}), 56.28 (C₇), 55.94 (C_{AQ}).

HRMS (EI): calc. for [C₁₈H₁₇N₂O₃]: 309.1234, measured: 309.1231.

DRX structure reported in The Cambridge Crystallographic Data Centre with CCDC number: 2065526. For more information concerning the crystallographic structure, please see SI of the related publication.^[20]

Chapitre VIII. Partie expérimentale

2-chloro-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)benzamide (**CH-1i**)



Procedure **G**.

Yellowish solid.

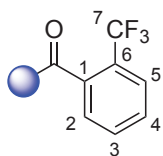
Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc 8:2

m.p = 126°C

^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 10.24 (s, 1H), 8.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.54 – 7.35 (massif, 4H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).

Analysis results are in accordance with the literature.^[18]

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-(trifluoromethyl)benzamide (**CH-1j**)



Procedure **G**.

Yellowish solid.

Eluent for the flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc 8:2

m.p = 145°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.91 (s, 1H, NH), 8.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H_{AQ}), 8.76 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 8.60 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 7.82 – 7.74 (massif, 2H₂ and 5), 7.68 (t, J = 7.4 Hz, 1H₃ or 4), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H₃ or 4), 7.44 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H_{AQ}), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H_{AQ}), 4.02 (s, 3H_{AQ}).

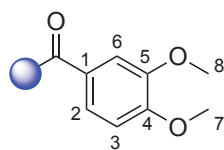
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 165.66 (CO), 151.01 (C_{AQ}), 148.93 (C_{AQ}), 139.37 (C_{AQ}), 136.53 (C_{q7}), 132.26 (C₃ or 4), 131.48 (C_{AQ}), 130.12 (C₃ or 4), 128.73 (C₂), 127.97 (C_{AQ}), 127.66 (C_{q1}), 126.77 (q, J = 5.1 Hz, C₅), 122.43 (C₇), 120.97 (C_{AQ}), 120.66 (C_{AQ}), 117.30 (C_{AQ}), 104.44 (C_{AQ}), 56.00 (C_{AQ}).

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ -58.95 (s, 3F₇).

HRMS (EI): calc. for [C₁₈H₁₄F₃N₂O₂]: 347.0973, measured: 347.0982.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

3,4-dimethoxy-*N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)benzamide (**CH-1k**)



Procedure **G**.

Brownish solid.

Purified by co-solvent recrystallisation with DCM/*n*-Pentane.

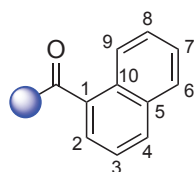
m.p = 174°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.37 (s, 1H, NH), 8.78 – 8.76 (m, 2H_{AQ}), 8.50 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 7.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H₆), 7.57 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H₂), 7.37 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H_{AQ}), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H₃), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H_{AQ}), 3.96 (s, 3H₈), 3.92 (s, 3H_{AQ}), 3.90 (s, 3H₇).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.54 (CO), 151.83 (C_{q4}), 150.18 (C_{AQ}), 149.07 (C_{q5}), 148.62 (C_{AQ}), 139.33 (C_{AQ}), 131.18 (C_{AQ}), 128.07 (C_{AQ}), 127.98 (C_{q1}), 120.68 (C_{AQ}), 120.41 (C_{AQ}), 119.60 (C₂), 116.38 (C_{AQ}), 110.72 (C₆), 110.39 (C₃), 104.33 (C_{AQ}), 56.03 (C_{7 or 8}), 56.00 (C_{7 or 8}), 55.69 (C_{AQ}).

HRMS (EI): calc. for [C₁₉H₁₉N₂O₄]: 339.1339, measured: 339.1337.

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-1-naphthamide (**CH-1l**)



Procedure **G**.

Brownish solid.

Purified by co-solvent recrystallisation with DCM/*n*-Pentane.

m.p = 179°C

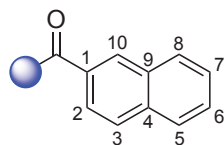
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.17 (s, 1H, NH), 8.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H_{AQ}), 8.76 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 8.61 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 8.53 (m, 1H₆), 8.00 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H₉), 7.94-7.90 (massif, 2H_{2 and 4}), 7.62 – 7.52 (massif, 3H_{3,7 and 8}), 7.44 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H_{AQ}), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H_{AQ}), 4.04 (s, 3H_{AQ}).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 167.53 (CO), 150.77 (C_{AQ}), 148.90 (C_{AQ}), 139.52 (C_{AQ}), 135.10 (C_{q5}), 134.02 (C_{q1}), 131.42 (C_{AQ}), 131.04 (C₉), 130.53 (C_{q10}), 128.48 (C_{2 or 4}), 128.44 (C_{AQ}), 127.34 (C_{3,7 or 8}), 126.59 (C_{3,7 or 8}), 125.81 (C₆), 125.56 (C_{2 or 4}), 125.04 (C_{3,7 or 8}), 120.94 (C_{AQ}), 120.69 (C_{AQ}), 117.07 (C_{AQ}), 104.50 (C_{AQ}), 56.00 (C_{AQ}).

HRMS (EI): calc. for [C₂₁H₁₇N₂O₂]: 329.1285, measured: 329.1283.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-naphthamide (**CH-1m**)



Procedure **G**.

Yellowish solid.

Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc 8:2

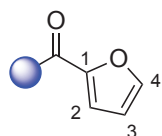
m.p = 171°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.66 (s, 1H, NH), 8.97 – 8.84 (massif, 2H_{AQ}), 8.62 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 8.59 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H₁₀), 8.13 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H₂), 8.05 (m, 1H_{5,6,7 or 8}), 8.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H₃), 7.93 (m, 1H_{5,6,7 or 8}), 7.69 – 7.55 (massif, 2H_{5,6,7 or 8}), 7.49 (dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H_{AQ}), 6.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H_{AQ}), 4.03 (s, 3H_{AQ}).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.30 (CO), 150.63, 148.94 (C_{AQ}), 139.68 (C_{AQ}), 134.99 (C_{q4}), 132.94 (C_{AQ}), 132.77 (C_{q9}), 131.50 (C_{AQ}), 129.32 (C_{5,6,7 or 8}), 128.76 (C₃), 128.26 (C_{AQ}), 127.93 (C_{5,6,7 or 8}), 127.92 (C_{5,6,7 or 8 and C10}), 127.86 (C_{q1}), 126.89 (C_{5,6,7 or 8}), 123.90 (C₂), 120.96 (C_{AQ}), 120.71 (C_{AQ}), 116.96 (C_{AQ}), 104.60 (C_{AQ}), 55.97 (C_{AQ}).

HRMS (EI): calc. for [C₂₁H₁₇N₂O₂]: 329.1285, measured: 329.1282.

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)furan-2-carboxamide (**CH-1n**)



Procedure **G**.

Brownish solid.

Purified by co-solvent recrystallisation with DCM/*n*-Pentane.

m.p = 153°C

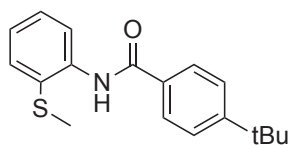
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.52 (s, 1H, NH), 8.88 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 8.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H_{AQ}), 8.58 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 7.60 (dd, *J* = 1.7, 0.9 Hz, 1H_{2 or 4}), 7.46 (dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H_{AQ}), 7.27 (dd, *J* = 3.6 Hz, 0.8 Hz, 1H_{2 or 4}), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H_{AQ}), 6.57 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H₃), 4.00 (s, 3H_{AQ}).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 156.23 (CO), 150.66 (C_{AQ}), 148.99 (C_{AQ}), 148.70 (C_{q1}), 144.42 (C_{AQ}), 139.49 (C_{AQ}), 131.37 (C_{AQ}), 127.72 (C_{AQ}), 120.93 (C_{2 or 4}), 120.64 (C_{AQ}), 116.98 (C_{AQ}), 114.74 (C_{2 or 4}), 112.45 (C₃), 104.49 (C_{AQ}), 55.91 (C_{AQ}).

HRMS (EI): calc. for [C₁₅H₁₃N₂O₃]: 269.0921, measured: 269.0921

Chapitre VIII. Partie expérimentale

4-(tert-butyl)-N-(2-(methylthio)phenyl)benzamide



Procedure G.

White solid.

Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc 7:3

m.p = 64°C

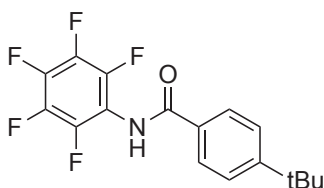
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.25 (br s, N-H), 8.55 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.59-7.49 (massif, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.10 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 165.24, 155.72, 139.00, 133.63, 132.13, 129.44, 127.11, 129.99, 125.38, 124.42, 120.49, 35.17, 31.31, 19.45.

HRMS (EI): calc. for $[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NOS}]$: 300.1419, measured: 300.1419.

Analysis results are in accordance with the literature.^[21]

4-(tert-butyl)-N-(perfluorophenyl)benzamide



White solid prepared following the procedure G without triethylamine.

m.p = 206°C

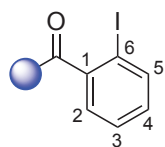
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 1.36 (s, 9H).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -144.79 (m, 2F), -156.78 (t, J = 21.6 Hz, 1F), -162.28 (m, 2F).

Analysis results are in accordance with the literature.^[22]

Chapitre VIII. Partie expérimentale

2-iodo-*N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)benzamide (**CH-1o**)



Procedure G.

White solid.

Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc 8:2

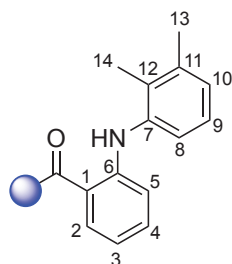
m.p = 150°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.90 (s, 1H, NH), 8.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H_{AQ}), 8.79 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 8.60 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 7.96 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H₅), 7.62 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H₂), 7.50 – 7.42 (m, 2H_{AQ and 3}), 7.17 (ddd, J = 8.0, 7.4, 1.7 Hz, 1H₄), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H_{AQ}), 4.02 (s, 3H_{AQ}).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 167.22 (CO), 150.94 (C_{AQ}), 148.93 (C_{AQ}), 142.68 (C_{AQ}), 140.36 (C_{AQ}), 139.44 (C₅), 131.46 (C₄), 131.40 (C_{AQ}), 128.57 (C₂), 128.42 (C₃), 127.90 (C_{q1}), 120.98 (C_{AQ}), 120.68 (C_{AQ}), 117.26 (C_{AQ}), 104.46 (C_{AQ}), 92.99 (C_{q6}), 56.00 (C_{AQ}).

HRMS (EI): calc. for [C₁₇H₁₄IN₂O₂]: 405.0095, measured: 405.0084.

2-((2,3-dimethylphenyl)amino)-*N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)benzamide (**CH-1p**)



Procedure H.

White solid.

m.p = 154°C

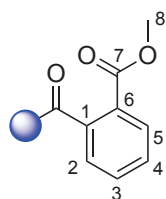
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.48 (s, 1H, NH_{AQ}), 9.42 (s, 1H, NH_{mefenamic}), 8.86 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 8.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H_{AQ}), 8.60 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 7.86 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H₂), 7.47 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H_{AQ}), 7.31 – 7.26 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 1H₄), 7.22 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H₈), 7.10 (dd, J = 8.0, 7.7 Hz, 1H₉), 6.98 (dd, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H₁₀), 6.94 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H₅), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H_{AQ}), 6.84 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 1H₃), 4.02 (s, 3H_{AQ}), 2.35 (s, 3H₁₄), 2.27 (s, 3H₁₄).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 167.83 (CO), 150.50 (C_{AQ}), 148.86 (C_{AQ}), 147.96 (C_{q6}), 139.68 (C₇), 139.63 (C_{AQ}), 138.14 (C_{q11}), 132.55 (C₄), 131.58 (C_{q12}), 131.39 (C_{AQ}), 128.24 (C_{AQ}), 127.96 (C₂), 126.0 (C₁₀), 125.94 (C₉), 121.77 (C₈), 120.91 (C_{AQ}), 120.69 (C_{AQ}), 117.48 (C_{q1}), 116.99 (C₃), 116.67 (C_{AQ}), 115.04 (C₅), 104.45 (C_{AQ}), 55.92 (C_{AQ}), 20.80 (C₁₃), 14.18 (C₁₄).

HRMS (EI): calc. for [C₂₅H₂₄N₃O₂]: 398.1863, measured: 398.1859.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

methyl 2-((5-methoxyquinolin-8-yl)carbamoyl)benzoate (**CH-1q**)



Procedure G.

Yellowish solid.

Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc 8:2

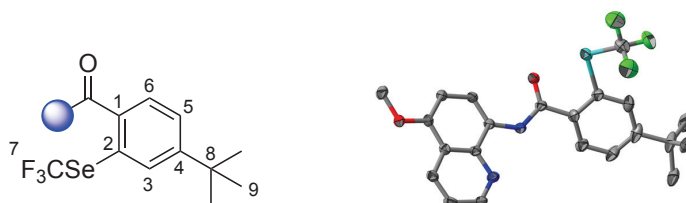
m.p = 185°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.85 (s, 1H, NH), 8.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H_{AQ}), 8.76 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 8.59 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 7.97 (ddd, J = 7.7, 1.4, 0.5 Hz, 1H₅), 7.73 – 7.69 (m, 1H₂), 7.63 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H_{3 or 4}), 7.55 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H_{3 or 4}), 7.43 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H_{AQ}), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H_{AQ}), 4.02 (s, 2H_{AQ}), 3.81 (s, 3H₈).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 167.35 (Cq₇), 167.13 (CO), 150.72 (C_{AQ}), 148.83 (C_{AQ}), 139.39 (C_{AQ}), 138.83 (C₆), 132.23 (C_{3 or 4}), 131.41 (C_{AQ}), 130.34 (C₅), 129.96 (C_{3 or 4}), 129.64 (C₁), 128.29 (C_{AQ}), 127.75 (C₂), 120.89 (C_{AQ}), 120.66 (C_{AQ}), 117.09 (C_{AQ}), 104.57 (C_{AQ}), 55.98 (C_{AQ}), 52.71 (C₈).

HRMS (EI): calc. for [C₁₉H₁₇N₂O₄]: 337.1183, measured: 337.1181.

4-(tert-butyl)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-((trifluoromethyl)selanyl)benzamide (**CH-2a**)



Procedure I.

Yellowish solid.

Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc 9:1

m.p = 140°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.49 (s, 1H, NH), 8.84 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 8.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H_{AQ}), 8.61 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 7.94 – 7.86 (massif, 2H_{3 and 6}), 7.53 – 7.44 (massif, 2H_{AQ and 5}), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H_{AQ}), 4.02 (s, 3H_{AQ}), 1.38 (s, 9H₉).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.44 (CO), 155.84 (Cq₄), 150.98 (C_{AQ}), 148.97 (C_{AQ}), 139.52 (C_{AQ}), 131.94 (Cq₁), 131.54 (C_{AQ}), 130.00 (q, J = 1.4 Hz, Cq₂), 128.88 (q, J = 2.2 Hz, C₃), 127.58 (C₆), 127.46 (C_{AQ}), 124.75 (C₅), 124.09 (q, J = 335.6 Hz₇), 121.04 (C_{AQ}), 120.69 (C_{AQ}), 117.07 (C_{AQ}), 104.41 (C_{AQ}), 55.99 (C_{AQ}), 35.38 (Cq₈), 31.15 (C₉).

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -36.73 (s, 3F₇).

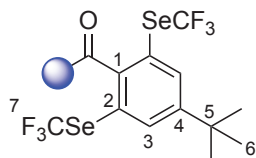
^{77}Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 572.16 (q, J = 2.9 Hz, 1Se₇).

HRMS (ESI+): calc. for [C₂₂H₂₂F₃N₂O₂Se]: 483.0893, measured: 483.0800.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

DRX structure reported in The Cambridge Crystallographic Data Centre with CCDC number: 206527. For more information concerning the crystallographic structure, please see SI of the related publication.^[20]

4-(tert-butyl)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2,6-bis((trifluoromethyl)selanyl)benzamide (**CH-3a**)



Procedure I.

Yellowish solid.

Eluent for flash chromatography: Toluene 100%

m.p = 159°C

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.86 (s, 1H, NH), 8.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H_{AQ}), 8.74 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 8.60 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 7.98 (s, 2H₃), 7.44 (dd, *J* = 8.4, 4.3 Hz, 1H_{AQ}), 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H_{AQ}), 4.02 (s, 3H_{AQ}), 1.40 (s, 9H₆).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.18 (CO), 154.83 (C₄), 151.27 (C_{AQ}), 148.93 (C_{AQ}), 146.17 (Cq₁), 139.42 (C_{AQ}), 137.07 (C₃), 131.38 (C_{AQ}), 127.43 (C_{AQ}), 122.50 (q, *J* = 333.7 Hz, Cq₇), 121.76 (Cq₂), 121.03 (C_{AQ}), 120.68 (C_{AQ}), 117.47 (C_{AQ}), 104.37 (C_{AQ}), 56.01 (C_{AQ}), 35.29 (Cq₅), 31.09 (C₆).

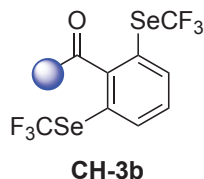
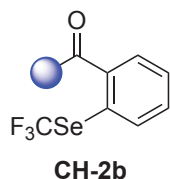
¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -35.31 (s, 6F₇).

⁷⁷Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 556.41 (q, *J* = 3.3 Hz, 2Se₇).

HRMS (ESI+): calc. for [C₂₃H₂₁F₆N₂O₂Se₂]: 630.9832, measured: 630.9849.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-((trifluoromethyl)selanyl)benzamide (**CH-2b**) and N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2,6-bis((trifluoromethyl)selanyl)benzamide (**CH-3b**)



Procedure I.

Only mixture of both compounds has been obtained.

Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc 9:1

The description and spectral data correspond to a mixture of **CH-2b** and **CH-3b** (ratio 1:0.92, determined by ^{19}F NMR).

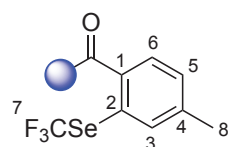
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.51 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.84 (dd, $J = 4.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.74 (dd, $J = 4.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.62-8.58 (massif, 2H), 8.00 – 7.96 (massif, 3H), 7.87 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 5H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.02 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.46, 164.89, 151.35, 151.11, 149.02, 148.99, 139.62, 139.51, 139.43, 134.87, 132.15, 131.72 (q, $J = 2.2$ Hz), 131.57, 131.36, 130.99, 130.18 (q, $J = 2.3$ Hz), 127.75, 127.61, 127.45, 127.36 (d, $J = 5.1$ Hz), 123.95 (q, $J = 335.6$ Hz), 122.41 (q, $J = 333.7$ Hz), 122.22 (q, $J = 1.8$ Hz), 121.08, 121.06, 120.69, 120.67, 117.48, 117.17, 104.37, 104.31, 56.01, 55.98.

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -35.15 (s, 6F_{CH-3b}), -36.75 (s, 3F_{CH-2b}).

^{77}Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 570.44 (bs, 1Se_{CH-2b}), 555.45 (bs, 2Se_{CH-3b}).

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-4-methyl-2-((trifluoromethyl)selanyl)benzamide (**CH-2c**)



Procedure I.

Yellowish solid

Eluent for flash chromatography: n-Pentane/Et₂O 9:1

m.p = 156°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.48 (s, 1H, NH), 8.85 (dd, $J = 4.3, 1.7$ Hz, 1H_{AQ}), 8.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H_{AQ}), 8.61 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H_{AQ}), 7.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H₆), 7.65 (m, 1H₃), 7.48 (dd, $J = 8.4, 4.2$ Hz, 1H_{AQ}), 7.28 (m, 1H₅), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H_{AQ}), 4.02 (s, 3H_{AQ}), 2.47 (s, 3H₈).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.51 (CO), 150.99 (C_{AQ}), 148.99 (C_{AQ}), 142.91 (Cq₄), 139.53 (C_{AQ}), 132.02 (q, $J = 2.0$ Hz, Cq₁), 131.91 (C₃), 131.56 (C_{AQ}), 130.32 (q, $J = 1.7$ Hz, Cq₂), 128.35 (C₅), 127.60 (C_{AQ}), 127.57 (C₆), 124.01 (q, $J = 335.0$ Hz, Cq₇), 121.05 (C_{AQ}), 120.70 (C_{AQ}), 117.08 (C_{AQ}), 104.42 (C_{AQ}), 55.99 (C_{AQ}), 21.82 (C₈).

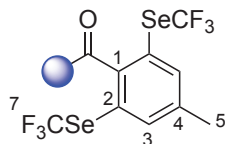
^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -36.77 (s, 3F₇).

Chapitre VIII. Partie expérimentale

^{77}Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 569.14 (bs, 1Se₇).

HRMS (ESI⁺): calc. for [C₁₉H₁₆F₃N₂O₂Se]: 441.0324, measured: 441.0320.

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-4-methyl-2,6-bis((trifluoromethyl)selenanyl)benzamide (**CH-3c**)



Procedure I.

Brownish solid.

Eluent for flash chromatography: n-Pentane/Et₂O 9:1

m.p = 163°C

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.86 (s, 1H, NH), 8.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H_{AQ}), 8.73 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 8.59 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H_{AQ}), 7.80 (s, 2H₃), 7.43 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H_{AQ}), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H_{AQ}), 4.02 (s, 3H_{AQ}), 2.48 (s, 3H₅).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.09 (CO), 151.26 (C_{AQ}), 148.95 (C_{AQ}), 146.24 (Cq₁), 141.66 (Cq₄), 140.15 (C₃), 139.43 (C_{AQ}), 131.33 (C_{AQ}), 127.44 (C_{AQ}), 122.44 (q, J = 333.7 Hz, Cq₇), 121.82 (Cq₂), 121.03 (C_{AQ}), 120.65 (C_{AQ}), 117.38 (C_{AQ}), 104.34 (C_{AQ}), 56.00 (C_{AQ}), 21.21 (C₅).

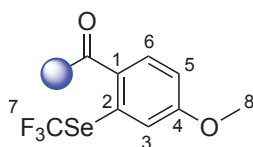
^{19}F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -35.19 (s, 3F₇).

^{77}Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 553.48 (q, J = 2.9 Hz, 1Se₇).

HRMS (ESI⁺): calc. for [C₂₀H₁₅F₆N₂O₂Se₂]: 588.9363, measured: 588.9364.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

4-methoxy-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-((trifluoromethyl)selanyl)benzamide (**CH-2d**)



Procedure I.

Yellowish solid.

Eluent for flash chromatography: Toluene 100%

m.p = 150°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.48 (s, 1H, NH), 8.84 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 8.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H_{AQ}), 8.60 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H₆), 7.47 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H_{AQ}), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H₃), 6.97 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H₅), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H_{AQ}), 4.01 (s, 3H_{AQ}), 3.90 (s, 3H₈).

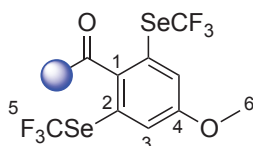
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.17 (CO), 162.29 (C₄), 150.89 (C_{AQ}), 148.95 (C_{AQ}), 139.51 (C_{AQ}), 133.23 (q, J = 2.2 Hz, C_{q1}), 131.56 (C_{AQ}), 128.93 (C₆), 127.59 (C_{AQ}), 126.08 (C_{q2}), 124.22 (q, J = 336.6 Hz), 121.03 (C_{AQ}), 120.69 (C_{AQ}), 116.95 (C_{AQ}), 116.10 (q, J = 2.2 Hz, C₃), 112.97 (C₅), 104.42 (C_{AQ}), 55.97 (C_{AQ}), 55.76 (C₈).

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -37.28 (s, 3F₇).

^{77}Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 580.88 (bs, 1Se₇).

HRMS (ESI+): calc. for [C₁₉H₁₆F₃N₂O₃Se]: 457.0273, measured: 457.0280.

4-methoxy-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2,6-bis((trifluoromethyl)selanyl)benzamide (**CH-3d**)



Procedure I.

Yellowish solid.

Eluent for flash chromatography: Toluene 100%

m.p = 175°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.87 (s, 1H, NH), 8.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H_{AQ}), 8.75 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 8.59 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 7.48 (s, 2H₃), 7.44 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H_{AQ}), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H_{AQ}), 4.03 (s, 3H_{AQ}), 3.92 (s, 3H₆).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.00 (CO), 160.07 (C_{q4}), 151.26 (C_{AQ}), 148.98 (C_{AQ}), 140.64 (C_{q1}), 139.45 (C_{AQ}), 131.36 (C_{AQ}), 127.44 (C_{AQ}), 124.36 (C₃), 123.27 (q, J = 1.3 Hz, C_{q2}), 122.53 (q, J = 333.6 Hz, C_{q5}), 121.05 (C_{AQ}), 120.67 (C_{AQ}), 117.37 (C_{AQ}), 104.35 (C_{AQ}), 56.14 (C_{AQ}), 56.02 (C₆).

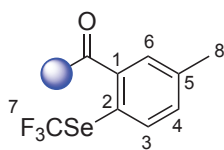
^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -35.11 (s, 6F₅).

^{77}Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 563.49 (bs, 2Se₅).

HRMS (ESI+): calc. for [C₂₀H₁₅F₆N₂O₃Se₂]: 604.9312, measured: 604.9298.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-5-methyl-2-((trifluoromethyl)selanyl)benzamide (**CH-2ea**)



Procedure I.

Yellowish solid.

Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc 9:1

m.p = 179°C

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.39 (s, 1H, NH), 8.86 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 8.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H_{AQ}), 8.61 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 7.77 – 7.71 (massif, 2H₃ and 6), 7.48 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H_{AQ}), 7.34 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H₄), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H_{AQ}), 4.02 (s, 3H_{AQ}), 2.49 (s, 3H₈).

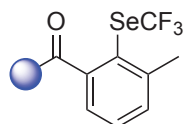
^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.60 (CO), 150.91 (C_{AQ}), 148.88 (C_{AQ}), 139.39 (C_{AQ}), 138.06 (C₅), 135.88 (C_{q1}), 132.80 (C₄), 132.27 (q, J = 2.2 Hz, C₃), 131.42 (C_{AQ}), 128.26 (C₆), 127.43 (C_{AQ}), 125.20 (C_{q2}), 123.66 (q, J = 334.9 Hz, C_{q7}), 120.91 (C_{AQ}), 120.56 (C_{AQ}), 117.07 (C_{AQ}), 104.26 (C_{AQ}), 55.85 (C_{AQ}), 21.10 (C₈).

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -36.60 (s, 3F₇).

^{77}Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 558.13 (q, J = 3.3 Hz, 1Se₇).

UPLC-HRMS (ESI +): calc. for [C₁₉H₁₆F₃N₂O₂Se]: 441.0324, measured: 441.0326.

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-methyl-2-((trifluoromethyl)selanyl)benzamide (**CH-2eb**)



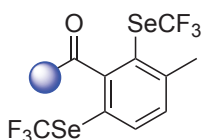
Procedure I.

Not isolated.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -34.98 (s, 3F)

UPLC-HRMS (ESI +): calc. for [C₁₉H₁₆F₃N₂O₂Se]: 441.0324, measured: 441.0321.

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-methyl-2,6-bis((trifluoromethyl)selanyl)benzamide (**CH-3e**)



Procedure I.

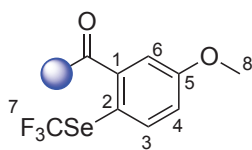
Not isolated.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -34.73 (s, 3F), -35.99 (s, 3F)

UPLC-HRMS (ESI +): calc. for [C₂₀H₁₅F₆N₂O₂Se₂]: 588.9363, measured: 588.9365.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

5-methoxy-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-((trifluoromethyl)selanyl)benzamide (**CH-2fa**)



Procedure I.

Yellowish solid.

Eluent for flash chromatography: Toluene 100%

m.p = 142°C

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.27 (s, 1H, NH), 8.81 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 1H_{AQ}), 8.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H_{AQ}), 8.59 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H_{AQ}), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H₃), 7.45 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H_{AQ}), 7.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H₆), 7.06 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H₄), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H_{AQ}), 4.01 (s, 3H_{AQ}), 3.91 (s, 3H).

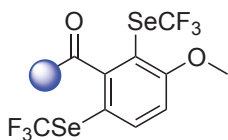
^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.58 (CO), 160.04 (C_{q5}), 151.06 (C_{AQ}), 148.98 (C_{AQ}), 139.85 (C_{q1}), 139.44 (C_{AQ}), 135.75 (C₃), 131.48 (C_{AQ}), 127.56 (C_{AQ}), 123.43 (q, J = 334.4 Hz, C_{q7}), 121.03 (C_{AQ}), 120.64 (C_{AQ}), 117.20 (C_{4 or AQ}), 117.12 (C_{4 or AQ}), 116.34 (C_{q2}), 114.07 (C₆), 104.33 (C_{AQ}), 55.96 (C_{AQ}), 55.84.

^{19}F NMR (471 MHz, Chloroform-*d*) δ -36.49 (s, 3F₇).

^{77}Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 541.27 (q, J = 3.9, 3.4 Hz, 1Se₇).

HRMS (ESI+): calc. for [C₁₉H₁₆F₃N₂O₃Se] : 457.0273, measured : 457.0271.

3-methoxy-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2,6-bis((trifluoromethyl)selanyl)benzamide (**CH-3f**)



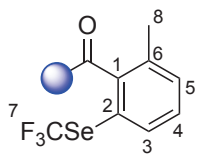
Procedure I.

Not isolated.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -34.83 (s, 3F), -36.64 (s, 3F)

Chapitre VIII. Partie expérimentale

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-methyl-6-((trifluoromethyl)selanyl)benzamide (**CH-2g**)



Procedure I.

Brownish solid.

Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc 9:1

m.p = 122°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.77 (s, 1H, NH), 8.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H_{AQ}), 8.75 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 8.60 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 7.72 (m, 1H₃), 7.44 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H_{AQ}), 7.41 – 7.34 (massif, 2H_{4 and 5}), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H_{AQ}), 4.03 (s, 3H_{AQ}), 2.51 (s, 3H₈).

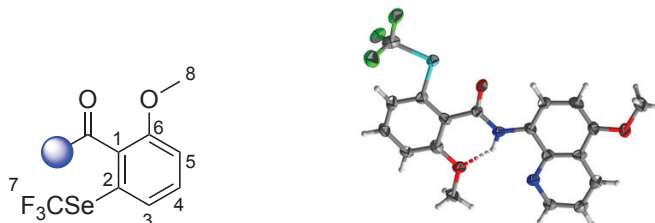
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.54 (CO), 151.08 (C_{qAQ}), 148.95 (C_{AQ}), 143.67 (C_{q1}), 139.45 (C_{qAQ}), 136.63 (C_{q6}), 135.09 (C₃), 132.57 (C₅), 131.41 (C_{AQ}), 130.03 (C₄), 127.66 (C_{qAQ}), 122.68 (q, J = 316.4 Hz, C_{q7}), 120.99 (C_{AQ}), 120.92 (q, J = 2.3 Hz, C_{q2}), 120.69 (C_{qAQ}), 117.34 (C_{AQ}), 104.41 (C_{AQ}), 56.02 (C_{AQ}), 20.16 (C₈).

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -35.57 (s, 3F₇).

^{77}Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 537.62 (q, J = 3.7 Hz, 1Se₇).

HRMS (ESI+): calc. for [C₁₉H₁₆F₃N₂O₂Se]: 441.0324, measured: 441.0326.

2-methoxy-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-6-((trifluoromethyl)selanyl)benzamide (**CH-2h**)



Yellowish solid prepared following procedure I but on 48h instead of 24h.

Eluent for flash chromatography: Toluene 100%

m.p = 185°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 12.05 (s, 1H, NH), 8.89 – 8.81 (massif, 2H_{AQ}), 8.58 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H_{AQ}), 7.48 – 7.37 (massif, 3H_{AQ and 3}), 7.00 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H₅), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H_{AQ}), 4.15 (s, 3H₈), 4.01 (s, 3H_{AQ}).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.25 (CO), 159.09 (C_{q6}), 150.91 (C_{AQ}), 148.97 (C_{AQ}), 139.93 (C_{AQ}), 135.32 (q, J = 1.8 Hz, C_{q1}), 132.42 (C₄), 131.32 (C_{AQ}), 128.36 (C_{AQ}), 124.62 (q, J = 338.1 Hz, C_{q7}), 123.13 (q, J = 2.6 Hz, C₃), 121.68 (C_{q2}), 120.85 (C_{AQ}), 120.68 (C_{AQ}), 117.82 (C_{AQ}), 110.17 (C₅), 104.50 (C_{AQ}), 56.56 (C₈), 55.95 (C_{AQ}).

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -38.62 (s, 3F₇).

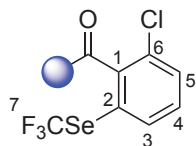
^{77}Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 587.18 (q, J = 5.1 Hz, 1Se₇).

HRMS (ESI+): calc. for [C₁₉H₁₆F₃N₂O₃Se]: 457.0273, measured: 457.0273.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

DRX structure reported in The Cambridge Crystallographic Data Centre with CCDC number: 2060429. For more information concerning the crystallographic structure, please see SI of the related publication.^[20]

2-chloro-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-6-((trifluoromethyl)selenanyl)benzamide (**CH-2i**)



Yellowish solid prepared following procedure I but on 120h instead of 24h. Eluant for column chromatography: n-Pentane/Et₂O 7:3
m.p = 142°C

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.97 (s, 1H, NH), 8.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H_{AQ}), 8.78 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 8.60 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 7.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H₃), 7.57 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H₅), 7.45 (dd, *J* = 4.2 Hz, 1H_{AQ}), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H₄), 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H_{AQ}), 4.03 (s, 3H_{AQ}).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.57 (CO), 151.27 (C_{AQ}), 149.02 (C_{AQ}), 141.77 (Cq₆), 139.43 (C_{AQ}), 135.31 (Cq₁), 132.21 (Cq₆), 131.61 (C_{AQ}), 131.43 (C₅), 131.08 (C₄), 127.60 (q, *J* = 5.9 Hz, C₃), 127.46 (C_{AQ}), 122.60 (q, *J* = 333.8 Hz, Cq₇), 121.05 (C_{AQ} and Cq₂), 120.68 (C_{AQ}), 117.49 (C_{AQ}), 104.37 (C_{AQ}), 56.02 (C_{AQ}).

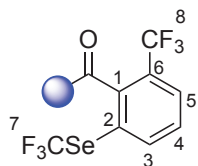
¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -35.40 (s, 3F₇).

⁷⁷Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 554.38 (bs, 1Se₇).

HRMS (ESI+): calc. for [C₁₈H₁₃ClF₃N₂O₂Se]: 460.9777, measured: 460.9769.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-(trifluoromethyl)-6-((trifluoromethyl)selanyl)benzamide (**CH-2j**)



White solid prepared following procedure I but on 120h instead of 24h.

Eluent for flash chromatography: n-Pentane/Et₂O 7:3

m.p = 134°C

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.89 (s, 1H, NH), 8.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H_{AQ}), 8.74 (m, 1H_{AQ}), 8.60 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H_{AQ}), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H₃), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H₅), 7.61 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H₄), 7.44 (dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H_{AQ}), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H_{AQ}), 4.03 (s, 3H_{AQ}).

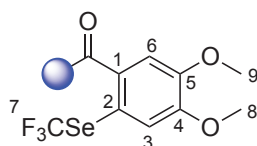
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.57 (CO), 151.34 (C_{AQ}), 149.02 (C_{AQ}), 141.33 (C_{q1}), 140.87 (C₃), 139.36 (C_{AQ}), 131.41 (C_{AQ}), 130.33 (C₄), 128.18 (q, *J* = 4.8 Hz, C₅), 127.52 (C_{AQ}), 124.06 (C_{q2 or 6}), 123.21 (q, *J* = 274.5 Hz, C_{q8}), 122.40 (q, *J* = 333.3 Hz, C_{q7}), 121.05 (C_{AQ}), 120.75 (C_{q2 or 6}), 120.67 (C_{AQ}), 117.48 (C_{AQ}), 104.35 (C_{AQ}), 56.02 (C_{AQ}).

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -35.15 (s, 3F₇), -59.19 (s, 3F₈).

⁷⁷Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 546.94 (bs, 1Se₇).

HRMS (ESI+): calc. for [C₁₉H₁₃F₆N₂O₂Se]: 495.0041, measured: 495.0056.

4,5-dimethoxy-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-((trifluoromethyl)selanyl)benzamide (**CH-2ka**)



Procedure I.

Yellowish solid.

Eluant for column chromatography: Toluene 100%

m.p = 183°C

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.32 (s, 1H, NH), 8.82 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 8.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H_{AQ}), 8.60 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 7.46 (dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H_{AQ}), 7.39 (s, 1H₆), 7.31 (s, 1H₃), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H_{AQ}), 4.01 (massif, 6H_{AQ and 9}), 3.97 (s, 3H₈).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.38 (CO), 151.69 (C_{q4}), 150.92 (C_{AQ}), 148.99 (C_{q5}), 148.92 (C_{q1}), 139.48 (C_{AQ}), 131.54 (C_{AQ}), 129.32 (C_{AQ}), 127.62 (C_{AQ}), 123.83 (q, *J* = 335.5 Hz, C_{q7}), 121.01 (C_{AQ}), 120.67 (C_{AQ}), 119.81 (q, *J* = 1.8 Hz, C_{q2}), 117.04 (C_{AQ}), 115.38 (q, *J* = 2.3 Hz, C₃), 110.71 (C₆), 104.41 (C_{AQ}), 56.46 (C_{AQ, 8 or 9}), 56.31 (C_{AQ, 8 or 9}), 55.96 (C_{AQ, 8 or 9}).

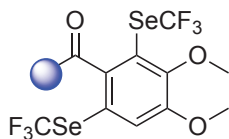
¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -36.53 (s, 3F₇).

⁷⁷Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 561.30 (q, *J* = 3.8 Hz, 1Se₇).

HRMS (ESI+): calc. for [C₂₀H₁₈F₃N₂O₄Se]: 305.0921, measured: 305.0913.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

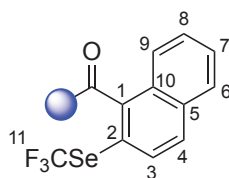
4,5-dimethoxy-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2,6-bis((trifluoromethyl)selanyl)benzamide (**CH-3k**)



Procedure I.
Not isolated.

^{19}F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -34.16 (s, 3F), -35.52 (s, 3F).

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-((trifluoromethyl)selanyl)-1-naphthamide (**CH-2l**)



Procedure I.
Yellowish solid.

Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc 8:2
m.p = 150°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.00 (s, 1H, NH), 9.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H_{AQ}), 8.68 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 8.60 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H₉), 7.96 – 7.89 (massif, 3H_{3,4} and 1H_{naph}), 7.63–7.54 (massif, 2H_{naph}), 7.42 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H_{AQ}), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H_{AQ}), 4.05 (s, 3H_{AQ}).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.05 (CO), 151.19 (C_{AQ}), 148.93 (C_{AQ}), 142.38 (q, J = 1.2 Hz, C_{q1}), 139.41 (C_{AQ}), 133.88 (C_{q5 or 6}), 132.59 (C_{3, 4 or naph}), 131.37 (C_{AQ}), 130.72 (C_{q5 or 6}), 130.33 (C_{3, 4 or naph}), 128.36 (C_{3, 4 or naph}), 128.10 (C_{3, 4 or naph}), 128.06 (C_{3, 4 or naph}), 127.79 (C_{AQ}), 126.06 (C₉), 122.67 (q, J = 332.9 Hz, C_{q11}), 121.01 (C_{AQ}), 120.68 (C_{AQ}), 118.89 (q, J = 1.4 Hz, C_{q2}), 117.44 (C_{AQ}), 104.38 (C_{AQ}), 56.02 (C_{AQ}).

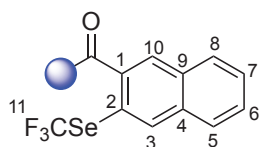
^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -34.89 (s, 3F₁₁).

^{77}Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 541.68 (d, J = 4.3 Hz, 1Se₁₁).

HRMS (ESI+): calc. for [C₂₂H₁₆F₃N₂O₂Se]: 477.0324, measured: 477.0330.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-((trifluoromethyl)selanyl)-2-naphthamide (**CH-2ma**)



Procedure I.

Yellowish solid.

Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc 8:2

m.p = 191°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.50 (s, 1H, NH), 8.80 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 8.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H_{AQ}), 8.56 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H_{AQ}), 8.35 (m, 1H₁₀), 8.24 (m, 1H₃), 7.94 (m, 1H₈), 7.82 (m, 1H₅), 7.60-7.54 (massif, 2H_{6 and 7}), 7.43 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H_{AQ}), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H_{AQ}), 3.97 (s, 3H_{AQ}).

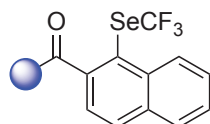
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.93 (CO), 151.13(C_{AQ}), 149.07(C_{AQ}), 139.56 (C_{AQ}), 134.86 (2C_{q4 and AQ}), 134.00 (C_{q1}), 132.22 (bs, C₃), 131.72 (C_{q9}), 131.60 (C_{AQ}), 128.82 (C_{6 or 7}), 128.70 (C₈), 127.93 (C₁₀), 127.86 (C₅), 127.66 (C_{6 or 7}), 123.85 (q, J = 334.6 Hz, C_{q11}), 123.77 (q, J = 2.2 Hz, C_{q2}), 121.10 (C_{AQ}), 120.74 (C_{AQ}), 117.28 (C_{AQ}), 104.44 (C_{AQ}), 56.02 (C_{AQ}).

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -36.65 (s, 3F₁₁).

^{77}Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 557.12 (bs, 1Se₁₁).

UPLC-HRMS (ESI +): calc. for [C₂₂H₁₆F₃N₂O₂Se]: 477.0324, measured: 477.0333.

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-1-((trifluoromethyl)selanyl)-2-naphthamide (**CH-2mb**)



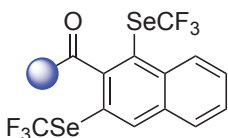
Procedure I.

Not isolated.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -34.69 (s, 3F).

UPLC-HRMS (ESI +): calc. for [C₂₂H₁₆F₃N₂O₂Se]: 477.0324, measured: 477.0333.

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-1,3-bis((trifluoromethyl)selanyl)-2-naphthamide (**CH-3m**)



Procedure I.

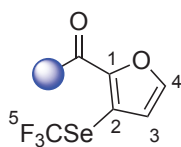
Not isolated.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -34.46 (s, 3F), -36.05 (s, 3F).

UPLC-HRMS (ESI +): calc. for [C₂₃H₁₅F₆N₂O₂Se₂]: 624.9363, measured: 624.9377.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-((trifluoromethyl)selanyl)furan-2-carboxamide (**CH-2n**)



Procedure I.

Brownish solid.

Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc 8:2 m.p = 125°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.50 (s, 1H, NH), 8.89 (dd, $J = 4.3, 1.7$ Hz, 1H_{AQ}), 8.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H_{AQ}), 8.60 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H_{AQ}), 7.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H₄), 7.48 (dd, $J = 8.4, 4.2$ Hz, 1H_{AQ}), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H_{AQ}), 6.75 (m, 1H₃), 4.01 (s, 3H_{AQ}).

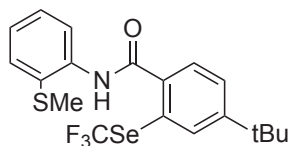
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 156.34 (CO), 151.06 (C_{AQ}), 149.12 (C_{AQ}), 145.23 (C₄), 143.08 (q, $J = 1.9$ Hz, C_{q1}), 139.40 (C_{AQ}), 131.49 (C_{AQ}), 127.12 (C_{AQ}), 123.14 (d, $J = 333.3$ Hz, C_{q5}), 121.08 (C_{AQ}), 120.71 (C_{AQ}), 117.09 (C_{AQ}), 114.64 (q, $J = 2.3$ Hz, C₃), 114.13 (m, C_{q2}), 104.3 (C_{AQ}), 55.97 (C_{AQ}).

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -35.67 (s, 3F₅).

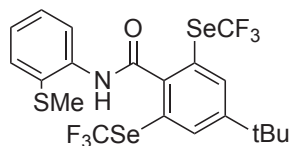
^{77}Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 499.30 (bs, 1Se₅).

HRMS (ESI+): calc. for [C₁₆H₁₂F₃N₂O₂Se]: 416.9960, measured: 416.9961.

4-(tert-butyl)-N-(2-(methylthio)phenyl)-2-((trifluoromethyl)selanyl)benzamide (**CH-4a**) and 4-(tert-butyl)-N-(2-(methylthio)phenyl)-2,6-bis((trifluoromethyl)selanyl)benzamide (**CH-5a**)



CH-4a



CH-5a

Procedure I.

Only mixture of both compounds has been obtained.

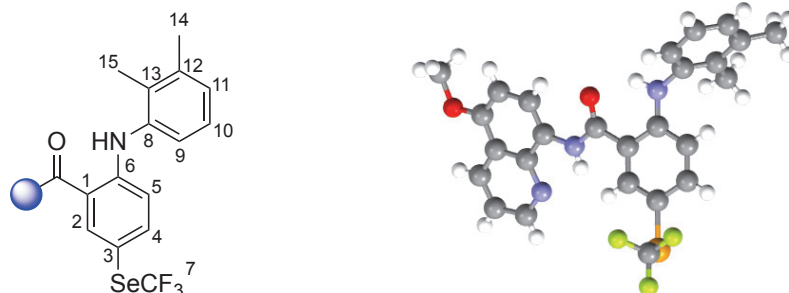
The description and spectral data correspond to a mixture of **CH-4a** and **CH-5a** (ratio 1:0.66, determined by ^{19}F NMR).

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.20 (s, 1H), 8.59 (s, 0.66H), 8.49 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 0.66H), 8.45 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.97 – 7.89 (massif, 1.3H & 1H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.57-7.54 (massif, 0.66H & 1H), 7.47 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.42 – 7.34 (massif, 0.66H & 1H), 7.19-7.11 (massif, 0.66H & 1H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (s, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.37 (s, 9H).

^{19}F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -35.25 (s, 6F_{CH-5a}), -36.66 (s, 3F_{CH-4a}).

Chapitre VIII. Partie expérimentale

2-((2,3-dimethylphenyl)amino)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-5-((trifluoromethyl)selanyl)benzamide (**CH-8p**)



Procedure I.

Yellowish solid.

m.p = 170°C

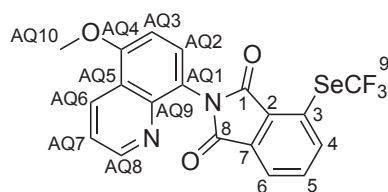
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.48 (s, 1H, NH_{AQ}), 9.67 (s, 1H, NH_{mefen}), 8.89 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1 H_{AQ}), 8.74 (d, J = 8.5 Hz, 1 H_{AQ}), 8.61 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1 H_{AQ}), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1 H_2), 7.56 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H_4), 7.48 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1 H_{AQ}), 7.18 (m, 1 H_9), 7.13 (dd, J = 7.6, 7.5 Hz, 1 H_{10}), 7.05 (m, 1 H_{11}), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1 H_{AQ}), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1 H_5), 4.02 (s, 3 H_{AQ}), 2.35 (s, 3 H_{14}), 2.25 (s, 3 H_{15}).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.72 (CO), 150.78 (C_{AQ}), 149.95 (C_{AQ}), 149.08 ($\text{C}_{\text{q}_{1,6}}$ or 8), 141.39 (C_4), 139.63 (C_{AQ}), 138.46 (C_{q_8}), 138.28 ($\text{C}_{\text{q}_{1,6}}$ or 8), 137.52 (C_2), 132.57 ($\text{C}_{\text{q}_{12}}$), 131.42 (C_{AQ}), 127.81 (C_{11}), 127.25 (C_{AQ}), 126.19 (C_{10}), 123.07 (C_9), 122.67 (q, J = 332.0 Hz, C_{q_7}), 121.02 (C_{AQ}), 120.66 (C_{AQ}), 117.78 ($\text{C}_{\text{q}_{1,6}}$ or 8), 116.86 (C_{AQ}), 115.27 (C_5), 107.60 (q, J = 1.6 Hz, C_{q_3}), 104.31 (C_{AQ}), 55.89 (C_{AQ}), 20.73 (C_{14}), 14.23 (C_{15}).

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -37.41 (s, 3 F_7).

^{77}Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 551.17 (q, J = 7.7 Hz, 1 Se_7).

2-(5-methoxyquinolin-8-yl)-4-((trifluoromethyl)selanyl)isoindoline-1,3-dione (**CH-9q**)



Procedure I.

Yellowish solid.

Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc 7:3

m.p = 178°C

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.83 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1 H_{AQ_8}), 8.62 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1 H_{AQ_6}), 7.97 – 7.91 (massif, 2 H_4 and 6), 7.77 (dd, J = 8.0, 7.4 Hz, 1 H_5), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1 H_{AQ_2}), 7.42 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1 H_{AQ_7}), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1 H_{AQ_3}), 4.06 (s, 3 $\text{H}_{\text{AQ}_{10}}$).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 167.94 (CO_8), 167.45 (CO_1), 156.64 ($\text{C}_{\text{q}_{\text{AQ}_4}}$), 151.38 (C_{AQ_8}), 144.76 ($\text{C}_{\text{q}_{\text{AQ}_9}}$), 135.46 (q, J = 1.6 Hz, C_4), 135.19 (C_5), 133.75 (C_{q_7}), 131.38 (C_{AQ_6}),

Chapitre VIII. Partie expérimentale

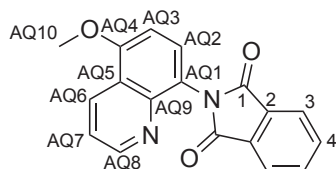
130.53 (CAQ2), 130.29 (CAQ5), 125.89 (q, $J = 1.6$ Hz, Cq2), 123.10 (C6), 122.79 (q, $J = 332.8$ Hz, Cq9), 121.79 (Cq3), 121.50 (CqAQ1), 121.20 (CAQ7), 103.82 (CAQ3), 56.19 (CAQ10).

^{19}F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -33.45 (s, 3F9).

^{77}Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 564.76 (q, $J = 4.1$ Hz, 1Se9).

HRMS (ESI+): calc. for [C₁₉H₁₂F₃N₂O₃Se]: 452.9960, measured: 452.9945.

2-(5-methoxyquinolin-8-yl)isoindoline-1,3-dione (**CH-10q**).



Procedure I without using TsSeF₃.

Yellowish solid.

Eluent for flash chromatography: cyclohexane/EtOAc 8:2

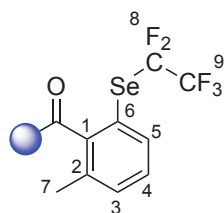
m.p = 230°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.84 (dd, $J = 4.2, 1.8$ Hz, 1H_{AQ8}), 8.61 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H_{AQ6}), 7.98 (dd, $J = 5.4, 3.1$ Hz, 2H₃), 7.79 (dd, $J = 5.4, 3.0$ Hz, 2H₄), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H_{AQ2}), 7.41 (dd, $J = 8.5, 4.2$ Hz, 1H_{AQ7}), 6.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H_{AQ3}), 4.05 (s, 3H_{AQ10}).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 168.35 (CO₁), 156.31 (Cq_{AQ4}), 151.14 (CAQ₈), 144.81 (Cq_{AQ9}), 134.10 (C₄), 132.48 (Cq₂), 131.21 (CAQ₆), 130.46 (CAQ₂), 123.78 (C₃), 121.99 (CAQ₅), 121.67 (CAQ₁), 120.96 (CAQ₇), 103.75 (CAQ₃), 56.02 (CAQ₁₀).

HRMS (ESI+): calc. for [C₁₈H₁₃N₂O₃]: 305.0921, measured: 305.0913.

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-methyl-6-((perfluoroethyl)selanyl)benzamide (**CH-11g**)



Procedure I.

Yellowish liquid.

Eluent for flash chromatography: Toluene/EtOAc 9:1

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.73 (s, 1H, NH), 8.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H_{AQ}), 8.75 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H_{AQ}), 8.60 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H_{AQ}), 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H₅), 7.44 (dd, $J = 8.4, 4.2$ Hz, 1H_{AQ}), 7.40 – 7.34 (massif, 2H_{3 and 4}), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H_{AQ}), 4.03 (s, 3H_{AQ}), 2.50 (s, 3H₇).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.44 (CO), 151.04 (CAQ), 148.91 (CAQ), 144.60 (Cq₁), 139.43 (CAQ), 136.67 (Cq₂), 136.28 (C₅), 132.94 (C₃), 131.37 (CAQ), 129.84 (C₄), 127.63 (CAQ), 120.96 (CAQ), 120.65 (CAQ), 119.17 (t, $J = 1.96$ Hz, Cq₆), 117.34 (CAQ), 104.39 (CAQ), 55.99 (CAQ), 20.10 (C₇).

Chapitre VIII. Partie expérimentale

Carbon from perfluoroalkyl chain could not be determined with $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR.

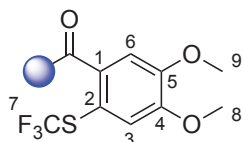
$^{13}\text{C}\{^{19}\text{F}\}$ NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 118.89, 116.01.

^{19}F NMR (471 MHz, Chloroform-*d*) δ -82.74 (t, $J = 4.3$ Hz, 3F₉), -90.31 (q, $J = 4.3$ Hz, 2F₈).

^{77}Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 493.11 (m, 1Se).

HRMS (ESI+): calc. for [C₂₀H₁₆F₅N₂O₂Se]: 491.0292, measured: 491.0300.

4,5-dimethoxy-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-((trifluoromethyl)thio)benzamide (**CH-12k**)



Procedure I using TsSCF₃ instead of TsSeCF₃.

Yellowish solid.

Eluent for flash chromatography: Toluene/EtOAc 9:1

m.p = 185°C

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.30 (s, 2H, NH), 8.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H_{AQ}), 8.82 (m, 1H_{AQ}), 8.61 (m, 1H_{AQ}), 7.52 – 7.45 (m, 1H_{AQ}), 7.42 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H₆), 7.29 (s, 1H₃), 6.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H_{AQ}), 4.05 (s, 3H_{AQ, 8 or 9}), 4.01 (s, 3H_{AQ, 8 or 9}), 4.01 (s, 3H_{AQ, 8 or 9}).

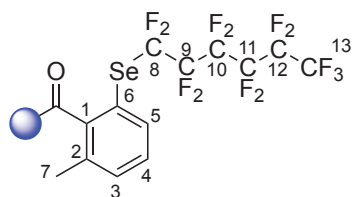
^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.02 (CO), 151.19 (C_{AQ, 4 or 5}), 150.90 (C_{AQ, 4 or 5}), 150.41 (C_{AQ, 4 or 5}), 148.91 (C_{AQ}), 139.54 (C_{AQ}), 136.22 (C_{q1}), 131.39 (C_{AQ}), 129.58 (q, $J = 309.4$ Hz, C₇), 128.05 (C_{AQ}), 120.97 (C_{AQ}), 120.64 (C_{AQ}), 119.57 (C₃), 117.20 (C_{AQ}), 113.47 (C_{q2}), 112.09 (C₆), 104.41 (C_{AQ}), 56.49 (C_{AQ, 4 or 5}), 56.42 (C_{AQ, 4 or 5}), 55.97 (C_{AQ, 4 or 5}).

^{19}F NMR (471 MHz, Chloroform-*d*) δ -42.43 (s, 3F₇).

HRMS (ESI+): calc. for [C₂₀H₁₈F₃N₂O₄S]: 439.0934, measured: 439.0927.

Chapitre VIII. Partie expérimentale

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-methyl-6-((perfluorohexyl)selanyl)benzamide (**CH-13g**)



Yellowish liquid prepared following procedure I but on 0.1 mmol instead of 0.2 mmol scale.
Eluent for flash chromatography: Toluene/EtOAc 9:1

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.74 (s, 1H, NH), 8.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H_{AQ}), 8.71 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H_{AQ}), 8.59 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H_{AQ}), 7.71 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H₅), 7.43 – 7.34 (m, 3H_{AQ}, 3 and 4), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H_{AQ}), 4.02 (s, 3H_{AQ}), 2.50 (s, 3H₇).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.48 (CO), 151.03 (C_{AQ}), 148.81 (C_{AQ}), 144.86 (C_{q1}), 139.41 (C_{AQ}), 136.69 (C_{q2}), 136.56 (C₅), 133.01 (C₃), 131.33 (C_{AQ}), 129.82 (C₄), 127.66 (C_{AQ}), 120.88 (C_{AQ}), 120.64 (C_{AQ}), 119.11 (C_{q6}), 117.28 (C_{AQ}), 104.37 (C_{AQ}), 55.96 (C_{AQ}), 20.06 (C₇).

Carbon from perfluoroalkyl chain could not be determined with $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR.

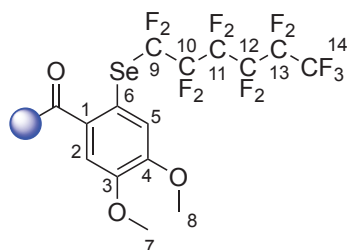
$^{13}\text{C}\{^{19}\text{F}\}$ (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 122.06, 120.93, 119.61, 118.37, 117.16, 116.08.

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.87 (t, $J = 10.0$ Hz, 3F₁₃), -85.24 (m, 2F₈), -117.84 (m, 2F₉), -122.88 (m, 2F₁₀), -122.88 (m, 2F₁₁), -126.24 (m, 2F₁₂).

^{77}Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 517.53 (m, 1Se).

HRMS (ESI+): calc. for [C₂₄H₁₆F₁₃N₂O₂Se]: 691.0164, measured: 691.0173.

4,5-dimethoxy-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-((perfluorohexyl)selanyl)benzamide (**CH-13k**)



Yellowish solid prepared following procedure I but on 0.1 mmol instead of 0.2 mmol scale.

Eluent for flash chromatography: Toluene/EtOAc 9:1

m.p = 140°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.15 (s, 1H, NH), 8.80 – 8.76 (massif, 2H_{AQ}), 8.59 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H_{AQ}), 7.45 (dd, $J = 8.5, 4.3$ Hz, 1H_{AQ}), 7.35 (s, 1H₂), 7.34 (s, 1H₅), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H_{AQ}), 4.01 (s, 3H), 3.99 (s, 3H_{7 or 8}), 3.96 (s, 3H_{7 or 8}).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.70 (CO), 150.92 (C_{AQ}), 150.76 (C_{q3 or 4}), 150.00 (C_{q3 or 4}), 148.89 (C_{AQ}), 139.46 (C_{AQ}), 133.90 (C_{q1 or 6}), 131.47 (C_{AQ}), 127.76 (C_{AQ}), 120.94 (C_{AQ}), 120.65 (C_{AQ}), 118.93 (C₅), 117.14 (C_{AQ}), 114.70 (C_{q1 or 6}), 111.09 (C₂), 104.40 (C_{AQ}), 56.38 (C_{7 and 8}), 56.37 (C_{7 and 8}), 55.94 (C_{AQ}).

Carbon from perfluoroalkyl chain could not be determined with $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR.

$^{13}\text{C}\{^{19}\text{F}\}$ (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 120.32, 117.13, 110.96 (2C), 110.17, 108.37.

^{19}F NMR (471 MHz, Chloroform-*d*) δ -80.85 (t, $J = 10.3$ Hz, 3F₁₄), -86.52 (m, 2F₉), -117.83 (m,

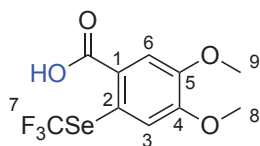
Chapitre VIII. Partie expérimentale

^{29}Si , -121.48 (m, 2F₁₁), -122.81 (m, 2F₁₂), -126.17 (m, 2F₁₃).

^{77}Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 528.72 (m, 1Se).

HRMS (ESI+): calc. for [C₂₅H₁₇F₁₃N₂O₄Se]: 737.0247, measured: 737.0239.

4,5-dimethoxy-2-((trifluoromethyl)selenanyl)benzoic acid (**CH-14k**)



Procedure J.

White solid.

m.p = 174°C

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.63 (s, 1H₆), 7.19 (s, 1H₃), 3.96 (s, 3H₈), 3.94 (s, 3H₉).

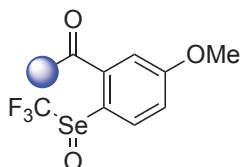
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 171.48 (CO₂H), 154.06 (Cq₄), 147.88 (Cq₅), 126.35 (Cq₂), 123.99 (q, J = 335.3 Hz, Cq₇), 119.30 (Cq₁), 114.14 (C₆), 112.01 (C₃), 56.28 (C₈ or 9), 56.24 (C₈ or 9).

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -36.55 (s, 3F₇).

^{77}Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 585.53 (bs, 1Se₇).

HRMS (ESI-): calc. for [C₁₀H₈F₃O₄Se]: 328.9545, measured: 328.9545.

5-methoxy-*N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-((trifluoromethyl)seleninyl)benzamide (**CH-15f**)



Procedure K.

Eluent for the preparative TLC: EtOAc 100%

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.82 (s, 1H), 8.94 – 8.85 (m, 1H), 8.73 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 1.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz Chloroform-*d*) δ 163.33, 162.82, 151.49, 149.17, 139.42, 134.22, 131.60, 130.11, 128.99, 126.38, 121.15, 120.58, 117.73, 116.56, 113.78, 104.17, 56.11, 55.87.

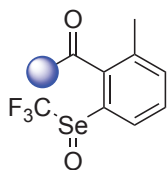
^{19}F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -63.17 (s, 3F).

^{77}Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*) δ 984.25 (s, 1Se)

HRMS (ESI+): calc for [C₁₉H₁₆F₃N₂O₄Se] 473.0227, measured 473.0223

Chapitre VIII. Partie expérimentale

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-methyl-6-((trifluoromethyl)seleninyl)benzamide (**CH-15g**)



Procedure K.

Eluent for the preparative TLC: n-Pentane/EtOAc 50:50

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.69 (s, 1H), 9.28 – 8.72 (m, 2H), 8.74 – 8.57 (m, 1H), 8.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.99 – 7.67 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.6, 4.3, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.04 (s, 3H).

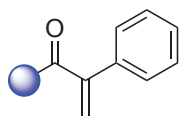
^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.67, 151.50, 149.18, 141.23, 139.50, 136.78, 136.07, 133.48, 131.89, 131.62, 126.97, 124.87, 121.13, 120.59, 117.91, 104.24, 55.91, 22.58.

^{19}F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -62.70 (s, 3F).

^{77}Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*) δ 985.76 (s, 1Se)

HRMS (ESI+): calc for $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{Se}]$ 457.0278, measured 457.0291

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-phenylacrylamide (**CH-16a**)



Procedures L and L' or M.

White solid.

m.p = 124°C

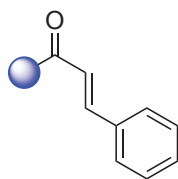
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.01 (s, 1H), 8.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.49 – 7.41 (massif, 3H), 7.37 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.49, 150.67, 148.82, 146.07, 139.54, 137.05, 131.21, 128.76, 128.64, 128.50, 128.03, 122.02, 120.78, 120.50, 116.97, 104.40, 55.89.

HRMS (ESI+): calc for $[\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2]$ 305.1285, measured 305.1281

Chapitre VIII. Partie expérimentale

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)cinnamamide (**CH-16b**)



Procedure L.

Yellowish solid.

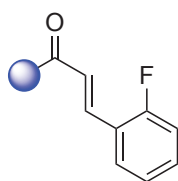
m.p = 184°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.77 (s, 1H), 8.88 – 8.81 (massif, 2H), 8.59 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.36 (massif, 3H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.87, 150.56, 148.74, 141.58, 139.29, 135.07, 131.46, 129.87, 128.96, 128.18, 128.10, 121.88, 120.90, 120.60, 117.19, 104.61, 55.91.

HRMS (ESI+): calc for $[\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2]$ 305.1285, measured 305.1282

(*E*)-3-(2-fluorophenyl)-*N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)acrylamide (**CH-16c**)



Procedure M.

Yellowish solid.

m.p = 198°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.79 (s, 1H), 8.88 – 8.81 (massif, 2H), 8.60 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.61 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.35 (dddd, J = 8.3, 7.1, 5.2, 1.8 Hz, 1H), 7.22 – 7.08 (massif, 2H), 6.96 – 6.85 (massif, 2H), 4.01 (s, 3H).

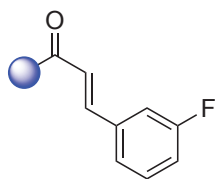
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.75, 161.58 (d, J = 253.5 Hz), 150.66, 148.80, 139.33, 134.60 (d, J = 2.0 Hz), 131.49, 131.17 (d, J = 8.8 Hz), 129.79 (d, J = 3.1 Hz), 128.15, 124.68 (d, J = 7.2 Hz), 124.53 (d, J = 3.6 Hz), 123.16 (d, J = 11.7 Hz), 120.94, 120.63, 117.28, 116.33 (d, J = 22.0 Hz), 104.62, 55.94.

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -113.82 – -113.92 (m, 1F).

HRMS (ESI+): calc for $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_2]$ 323.1190, measured 323.1180

Chapitre VIII. Partie expérimentale

(*E*)-3-(3-fluorophenyl)-*N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)acrylamide (**CH-16d**)



Procedure **M**.

Yellowish solid.

m.p = 155°C

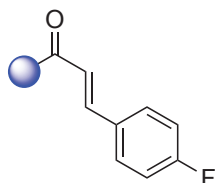
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.79 (s, 1H), 8.88 – 8.80 (massif, 2H), 8.60 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.42 – 7.33 (massif, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 7.12 – 7.02 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.41, 163.21 (d, J = 246.4 Hz), 150.72, 148.82, 140.29 (d, J = 2.6 Hz), 139.31, 137.38 (d, J = 7.7 Hz), 131.53, 130.51 (d, J = 8.4 Hz), 128.06, 124.17 (d, J = 2.9 Hz), 123.24, 120.97, 120.64, 117.30, 116.73 (d, J = 21.4 Hz), 114.28 (d, J = 21.9 Hz), 104.60, 55.94.

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -112.79 (td, J = 9.5, 3.6 Hz, 1F).

HRMS (ESI+): calc for $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_2]$ 323.1190, measured 323.1190

(*E*)-3-(4-fluorophenyl)-*N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)acrylamide (**CH-16e**)



Procedure **M**.

Yellowish solid.

m.p = 170°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.76 (s, 1H), 8.87 – 8.79 (massif, 2H), 8.59 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.13 – 7.05 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

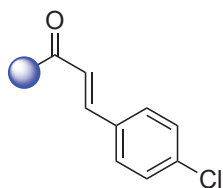
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.73, 163.72 (d, J = 250.3 Hz), 150.62, 148.77, 140.34, 139.30, 131.51, 131.31 (d, J = 3.4 Hz), 129.93, 129.85, 128.14, 121.63 (d, J = 2.3 Hz), 120.93, 120.63, 117.23, 116.18, 115.97, 104.62, 55.93.

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -110.61 (tq, J = 10.9, 5.6 Hz, 1F).

HRMS (ESI+): calc for $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_2]$ 323.1190, measured 323.1190

Chapitre VIII. Partie expérimentale

(*E*)-3-(4-chlorophenyl)-*N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)acrylamide (**CH-16f**)



Procedure **M**.

Yellowish solid.

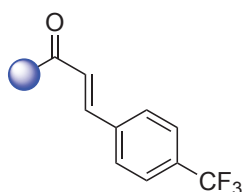
m.p = 184°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.78 (s, 1H), 8.87 – 8.79 (massif, 2H), 8.60 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.56, 150.68, 148.80, 140.21, 139.31, 135.71, 133.61, 131.54, 129.28, 129.25, 128.10, 122.46, 120.96, 120.65, 117.27, 104.62, 55.95.

HRMS (ESI+): calc for $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2]$ 339.0895, measured 339.0895

(*E*)-*N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylamide (**CH-16g**)



Procedure **M**.

Yellowish solid.

m.p = 201°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.82 (s, 1H), 8.87 – 8.80 (massif, 2H), 8.60 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.91 – 6.81 (massif, 2H), 4.01 (s, 3H).

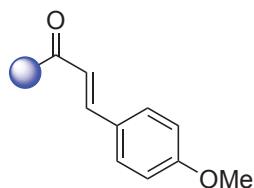
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.15, 150.81, 148.83, 139.83, 139.30, 138.50, 131.56, 131.21, 128.21, 127.95, 125.93 (q, J = 3.9 Hz), 124.35, 124.08 (q, J = 272.1 Hz), 120.99, 120.64, 117.39, 104.57, 55.94.

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -62.74 (s, 3F).

HRMS (ESI+): calc for $[\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2]$ 373.1158, measured 373.1155

Chapitre VIII. Partie expérimentale

(*E*)-3-(4-methoxyphenyl)-*N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)acrylamide (**CH-16h**)



Procedure **M**.

Yellowish solid.

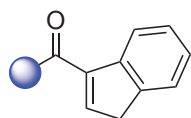
m.p = 175°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.72 (s, 1H), 8.87 – 8.80 (massif, 2H), 8.59 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 6.95 – 6.91 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.30, 161.12, 150.46, 148.72, 141.25, 139.32, 131.48, 129.69, 128.37, 127.85, 120.89, 120.63, 119.51, 117.10, 114.42, 104.69, 55.94, 55.53.

HRMS (ESI+): calc for $[\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3]$ 335.1390, measured 335.1390

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-1*H*-indene-3-carboxamide (**CH-16i**)



Procedure **M**.

Brownish solid.

m.p = 161°C

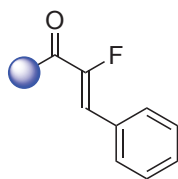
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.30 (s, 1H), 8.91 – 8.80 (massif, 2H), 8.60 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 8.18 (dt, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.53 (dt, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.37 (massif, 2H), 7.37 – 7.26 (massif, 2H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.61 (d, J = 2.1 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 162.84, 150.54, 148.86, 143.87, 141.43, 141.17, 139.46, 137.44, 131.40, 128.10, 126.84, 125.72, 124.02, 122.33, 120.89, 120.65, 116.94, 104.53, 55.93, 38.51.

HRMS (ESI+): calc for $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2]$ 317.1285, measured 317.1287

Chapitre VIII. Partie expérimentale

(Z)-2-fluoro-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-phenylacrylamide (**CH-16j**)



Procedure **M**.

Light yellow solid.

m.p = 198°C

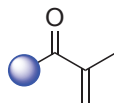
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.59 (s, 1H), 8.88 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.47 – 7.33 (massif, 3H), 7.09 (d, 1H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 158.21 (d, J = 27.6 Hz), 151.16, 150.72 (d, J = 276.9 Hz), 149.18, 139.58, 131.76 (d, J = 3.6 Hz), 131.42, 130.34 (d, J = 7.7 Hz), 129.35 (d, J = 2.5 Hz), 128.92, 127.23, 121.09, 120.65, 117.51, 113.99 (d, J = 4.7 Hz), 104.39, 55.95.

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -128.07 (dd, J = 38.6, 4.1 Hz, 1F).

HRMS (ESI+): calc for $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_2]$ 323.1190, measured 323.1389

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)methacrylamide (**CH-16k**)



Procedure **L**.

Yellowish solid.

m.p = 112°C

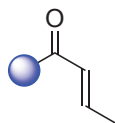
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.10 (s, 1H), 8.80 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.02 (p, J = 1.0 Hz, 1H), 5.54 – 5.48 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.18 (dd, J = 1.6, 0.9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.20, 150.45, 148.80, 140.87, 139.49, 131.33, 127.98, 120.81, 120.56, 120.35, 116.73, 104.45, 55.85, 18.84.

HRMS (ESI+): calc for $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2]$ 243.1128, measured 243.1128

Chapitre VIII. Partie expérimentale

N-(5-methoxyquinolin-8-yl)methacrylamide (**CH-16l**)



Procedure L.

Yellowish solid

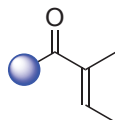
m.p = 134°C

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.57 (s, 1H), 8.80 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.02 (dq, J = 15.2, 6.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.18 (dq, J = 15.1, 1.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.95 (dd, J = 6.8, 1.7 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.03, 150.37, 148.68, 140.61, 139.29, 131.39, 128.17, 126.34, 120.81, 120.56, 117.00, 104.56, 55.88, 17.97.

HRMS (ESI+): calc for $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2]$ 243.1128, measured 243.1128

(*E*)-*N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-methylbut-2-enamide (**CH-16m**)



Procedure L.

Yellowish solid.

m.p = 117°C

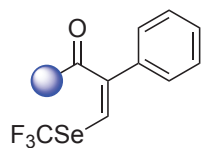
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.00 (s, 1H), 8.79 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.72 (dddd, J = 8.3, 6.9, 5.5, 1.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.05 (q, J = 1.2 Hz, 3H), 1.86 (dq, J = 7.0, 1.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 167.24, 150.17, 148.67, 139.49, 132.90, 131.43, 131.26, 128.28, 120.71, 120.52, 116.58, 104.48, 55.81, 14.30, 12.55.

HRMS (ESI+): calc for $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2]$ 257.1285, measured 257.1284

Chapitre VIII. Partie expérimentale

(*Z*)-*N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-phenyl-3-((trifluoromethyl)selanyl)acrylamide (**CH-17a**)



Procedure N.

Yellowish solid.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.18 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.56 – 8.49 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 4H), 7.35 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).

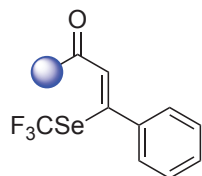
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.94, 151.14, 148.96, 139.57, 136.40, 134.59, 132.82 (q, J = 3.6 Hz), 131.23, 129.36, 129.05, 127.32, 124.26 (q, J = 337.3 Hz), 120.86, 120.51, 116.92, 104.23, 55.92.

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -41.47.

^{77}Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 602.05 (q, J = 16.1 Hz).

HRMS (ESI+): calc for $[\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}]$ 453.0324, measured 453.0319

(*Z*)-*N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-phenyl-3-((trifluoromethyl)selanyl)acrylamide (**CH-17b**)



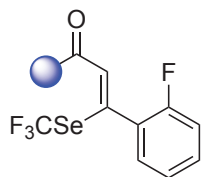
Procedure O.

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.78 (s, 1H), 8.75 (m, 2H), 8.58 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.36 (massif, 6H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.00 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -34.00 (s, 3F).

Chapitre VIII. Partie expérimentale

(*Z*)-3-(2-fluorophenyl)-*N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-((trifluoromethyl)selanyl)acrylamide
(CH-17c)



Procedure **O**.
Yellowish solid.

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.80 (s, 1H), 8.78 – 8.73 (massif, 2H), 8.58 (dd, $J = 8.4$, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.5$, 4.3 Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (massif, 2H), 7.22 – 7.08 (massif, 2H), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.01 (s, 3H).

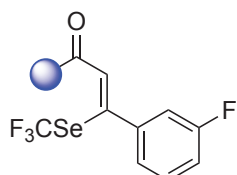
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.75, 160.47, 157.99, 151.08, 148.85, 144.28, 139.11, 131.54, 131.17 (d, $J = 8.0$ Hz), 131.04, 127.31, 125.80 (d, $J = 15.9$ Hz), 124.12, 123.67 (d, $J = 3.6$ Hz), 123.09 (q, $J = 336.7$ Hz), 121.03, 120.62, 117.10, 115.72 (d, $J = 21.4$ Hz), 104.39, 55.95.

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -35.79 (s, 3F), -113.53 (m, 1F).

^{77}Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 667.11 (m, 1Se).

HRMS (ESI+): calc for $[\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}]$ 471.0225, measured 471.0226

(*Z*)-3-(3-fluorophenyl)-*N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-((trifluoromethyl)selanyl)acrylamide
(CH-17d)



Procedure **O**.
Yellowish solid.

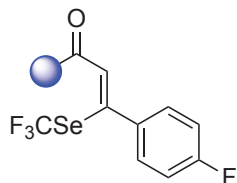
^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.81 (s, 1H), 8.77 (dd, $J = 4.2$, 1.7 Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.58 (dd, $J = 8.4$, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.4$, 4.3 Hz, 1H), 7.37 (td, $J = 7.9$, 5.7 Hz, 1H), 7.24 – 7.05 (massif, 3H), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.00 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -33.95 (s, 3F), -112.96 (td, $J = 8.9$, 5.7 Hz).

HRMS (ESI+): calc for $[\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}]$ 471.0219, measured 471.0221

Chapitre VIII. Partie expérimentale

(Z)-3-(4-fluorophenyl)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-((trifluoromethyl)selanyl)acrylamide
(CH-17e)



Procedure **O**.

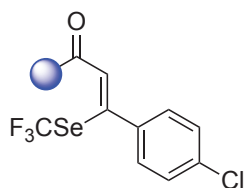
Yellowish solid.

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.80 (s, 1H), 8.84 – 8.69 (massif, 2H), 8.65 – 8.54 (m, 1H), 7.43 (ddt, $J = 13.0, 8.0, 4.3$ Hz, 2H), 7.09 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.01 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -33.95 (s, 3F), -112.23 (m, 1F).

HRMS (ESI+): calc for $[\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}]$ 471.0219, measured 471.0221

(Z)-3-(4-chlorophenyl)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-((trifluoromethyl)selanyl)acrylamide
(CH-17f)



Procedure **O**.

Yellowish solid.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.80 (s, 1H), 8.77 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.58 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.4, 4.2$ Hz, 1H), 7.40-7.34 (massif, 3H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.00 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.60, 151.08, 149.61, 148.86, 139.11, 136.97, 135.28, 131.57, 130.00, 128.36 (2C), 127.33, 123.77, 122.93 (d, $J = 337.0$ Hz), 121.05, 120.63, 117.12, 104.38, 55.95, 27.05.

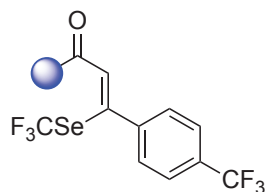
^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -33.82 (s, 3F).

^{77}Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 659.47 (m, 1Se).

HRMS (ESI+): calc for $[\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}]$ 486.9922, measured 486.9924

Chapitre VIII. Partie expérimentale

(Z)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3-((trifluoromethyl)selanyl)acrylamide (**CH-17g**)



Procedure **O**.

Yellow solid.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.84 (s, 1H), 8.77 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.58 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.45 (dd, $J = 8.4, 4.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).

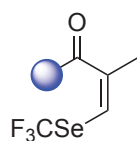
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.45, 151.18, 149.06, 148.90, 142.04, 139.11, 131.60, 131.23 (q, $J = 32.7$ Hz), 129.14, 127.25, 125.10 (q, $J = 3.7$ Hz), 124.08, 124.00 (q, $J = 272.4$ Hz), 122.87 (q, $J = 337.1$ Hz), 121.08, 120.65, 117.18, 104.37, 55.96.

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -33.78 (s, 3F), -62.71 (s, 3F).

^{77}Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 661.39 (bs, 1Se).

HRMS (ESI+): calc for $[\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}]$ 521.0198, measured 521.0198

(Z)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-methyl-3-((trifluoromethyl)selanyl)acrylamide (**CH-17k**)



Procedure **N**.

White solid.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.23 (s, 1H), 8.82 (dd, $J = 4.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.58 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.4, 4.2$ Hz, 1H), 7.33 (q, J (H, F) = 1.4 Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.36 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.73, 151.05, 149.04, 139.47, 131.51, 129.76 (q, $J = 3.5$ Hz), 127.16, 127.01, 124.36 (q, $J = 337.1$ Hz), 121.03, 120.63, 117.04, 104.32, 55.94, 18.81.

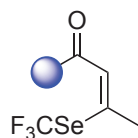
^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -41.67 (s, 3F).

^{77}Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 593.22 (q, $J = 16.4$ Hz, 1Se).

HRMS (ESI+): calc for $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}]$ 391.0168, measured 391.0168

Chapitre VIII. Partie expérimentale

(Z)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-((trifluoromethyl)selanyl)but-2-enamide (**CH-17l**)



Procedure **O**.

Yellow solid.

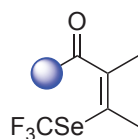
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.66 (s, 1H), 8.79 (dt, $J = 4.3, 1.2$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.57 (ddd, $J = 8.4, 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J = 8.5, 4.3, 0.9$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.50 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.48, 150.85, 149.13, 148.79, 139.12, 131.51, 127.44, 124.02 (q, $J = 337.0$ Hz), 120.97, 120.61, 120.20 (q, $J = 2.0$ Hz), 116.95, 104.38, 55.93, 24.46 (q, $J = 2.6$ Hz).

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -33.91 (s, 3F).

^{77}Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 643.54 (q, $J = 4.7$ Hz, 1Se).

(Z)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-methyl-3-((trifluoromethyl)selanyl)but-2-enamide (**CH-17m**)



Procedure **N**.

White solid.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.20 (s, 1H), 8.82 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.58 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.5, 4.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.53, 150.86, 148.94, 141.15, 139.52, 131.48, 127.45, 125.51, 124.51 (q, $J = 338.8$ Hz), 120.96, 120.62, 116.98, 104.37, 55.93, 21.28 (q, $J = 2.9$ Hz), 15.45.

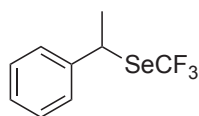
^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -35.82 (s, 3F).

^{77}Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*) δ 652.93 (q, $J = 7.5$ Hz, 1Se).

HRMS (ESI+): calc for $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}]$ 405.0115, measured 405.0317

Chapitre VIII. Partie expérimentale

(1-phenylethyl) (trifluoromethyl)selane (**UM-2b**)



Procedures **P**, **Q** and **R**.

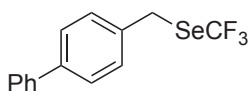
Yellowish oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.40–7.23 (m, 5H), 4.79 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.93 (qq, $J(\text{H,H})$ = 7.1, $J(\text{H,F})$ 0.7 Hz, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -33.57 (s, 3 F).

Characterization data match with that reported in the literature.^[23]

([1,1'-biphenyl]-4-ylmethyl)(trifluoromethyl)selane (**UM-2c**)



Procedures **P**, **Q** and **R**.

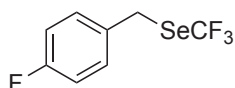
White solid (m.p = 70°C, calibrated with Benzil 95°C)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.61-7.54 (massif, 4H), 7.47-7.32 (massif, 5H), 4.30 (s, 2H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -34.38 (s, 3F).

Characterization data match with that reported in the literature.^[24]

(4-fluorobenzyl)(trifluoromethyl)selane (**UM-2d**)



Procedures **P**, **Q** and **R**.

Colorless liquid.

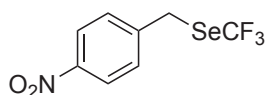
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.31 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 4.22 (s, 2H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -34.38 (s, 3F), -114.11 (tt, J = 8.5, 5.3 Hz, 1F).

Characterization data match with that reported in the literature.^[25]

Chapitre VIII. Partie expérimentale

(4-nitrobenzyl)(trifluoromethyl)selane (**UM-2e**)



Procedures **P** and **Q**.

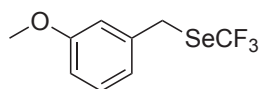
Yellow oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.20 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 4.28 (s, 2H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -34.11 (s, 3F).

Characterization data matched with that reported in the literature.^[26]

(3-methoxybenzyl)(trifluoromethyl)selane (**UM-2f**)



Procedures **P**, **Q** and **R**.

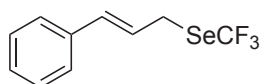
Colorless liquid.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.88 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 7.9, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -34.50 (s, 3F).

Characterization data matched with that reported in the literature.^[26]

cinnamyl(trifluoromethyl)selane (**UM-2g**)



Procedures **P**, **Q** and **R**.

Colorless liquid.

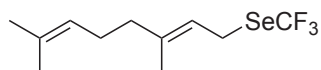
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.39-7.23 (massif, 5H), 6.58 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.33 (dt, J = 15.5, 7.7 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 7.7 Hz, 2H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -33.80 (s, 3F).

Characterization data matched with that reported in the literature.^[26]

Chapitre VIII. Partie expérimentale

(3,7-dimethylocta-2,6-dienyl)(trifluoromethyl)selane (**UM-2h**)



Procedures **P**, **Q** and **R**.

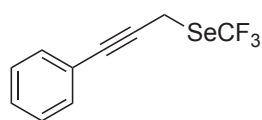
Colorless liquid.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 5.37 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.08-5.03 (m, 1H), 3.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.14-2.00 (massif, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -34.03 (s, 3F).

Characterization data matched with that reported in the literature.^[27]

(3-phenylprop-2-yn-1-yl)(trifluoromethyl)selane (**UM-2i**)



Procedures **P**, **Q** and **R**.

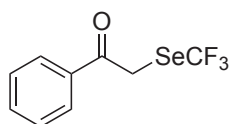
Colorless liquid.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.42 (m, 2H), 7.35-7.29 (massif, 4H), 3.91 (s, 2H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -34.61 (s, 3F).

Characterization data matched with that reported in the literature.^[26]

1-phenyl-2-((trifluoromethyl)selanyl)ethan-1-one (**UM-2j**)



Procedures **P**, **Q** and **R**.

Yellow oil.

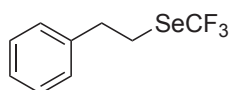
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.97 (m, 2H), 7.63 (t, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 4.63 (s, 2H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -34.19 (s, 3F).

Characterization data matched with that reported in the literature.^[26]

Chapitre VIII. Partie expérimentale

phenethyl(trifluoromethyl)selane (**UM-2k**)



Procedures **P**, **Q** and **R**.

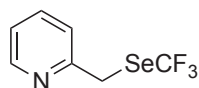
Yellowish oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.33 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.10 (m, 2H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -34.10 (s, 3 F).

Characterization data match with that reported in the literature.^[26]

2-(((trifluoromethyl)selanyl)methyl)pyridine (**UM-2m**)



Procedures **P**, **Q** and **R**.

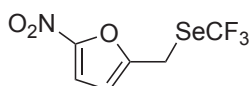
Yellowish oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.55 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.67 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 7.6, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -34.58 (s, 3F).

Characterization data matched with that reported in the literature.^[23]

2-nitro-5-(((trifluoromethyl)selanyl)methyl)furan (**UM-2n**)



Procedures **P** and **Q**.

Brownish oil.

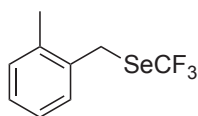
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.27 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -34.43 (s, 3F).

Characterization data matched with that reported in the literature.^[23]

Chapitre VIII. Partie expérimentale

(2-methylbenzyl)(trifluoromethyl)selane (**UM-2o**)



Procedure **Q**.

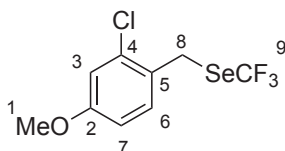
Colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.27 (m, 1H), 7.23–7.13 (m, 3H), 4.28 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -34.49 (s, 3F).

Characterization data match with that reported in the literature.^[25]

(2-chloro-4-methoxybenzyl)(trifluoromethyl)selane (**UM-2p**)



Procedure **Q**.

Yellowish oil.

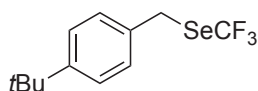
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H₆), 6.94 (d, J = 2.6 Hz, 1H₃), 6.77 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H₇), 4.26 (s, 2H₈), 3.79 (s, 3H₁).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 160.03 (Cq₂), 134.88 (Cq₄), 131.47 (C₆), 126.54 (Cq₅), 123.06 (q, J = 331.3 Hz, Cq₉), 115.34 (C₃), 113.38 (C₇), 55.69 (C₁), 26.62 (q, J = 1.8 Hz, C₈).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -34.28 (s, 3F₉).

HRMS (EI): calc. for $[\text{C}_9\text{H}_8\text{ClF}_3\text{OSe}]$ 303.9376, measured 3030.9366.

(4-(tert-butyl)benzyl) (trifluoromethyl)selane (**UM-2q**)



Procedures **Q** and **R**.

Colorless oil.

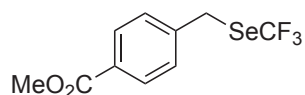
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.36 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 1.32 (s, 9H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -34.53 (s, 3F).

Characterization data match that reported in the literature.^[25]

Chapitre VIII. Partie expérimentale

methyl-4-(((trifluoromethyl)selanyl)methyl)benzoate (**UM-2r**)



Procedures **Q** and **R**.

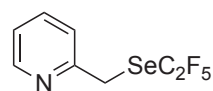
Yellowish oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.00 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -34.33 (s, 3F).

Characterization data match with that reported in the literature.^[23]

2-(((1,1,2,2,2-pentafluoroethyl)selanyl)methyl)pyridine (**UM-3m**)



Procedure **P**.

Yellowish oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.55 (ddd, J = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.67 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 7.6, 5.0, 1.2 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -83.62 (t, J = 4.0 Hz, 3F), -91.92 (q, J = 4.2 Hz, 2F).

Characterization data matched with that reported in the literature.^[23]

VIII.E. Typical procedure for Hansch-Leo parameters (π_R) determination

To a 10 mL pear-shaped flask was added octanol (ca. 2 mL), water (ca. 2 mL) and the molecule to study (ca. 2 μ L). The resulting biphasic mixture was hand-shacked for 5 min and then the flask was centrifuged for 5 min to enable complete phase separation. Using two syringes with needles, a sample was carefully taken from each layer. In particular for taking a water sample aliquot, a long needle with trocar was used. Upon reaching the water phase, the trocar was removed, the aliquot was taken with syringe and the needle quickly removed from the solution. Then a small amount of water phase was discarded (to ensure all traces of octanol were out of the needle). The needles were carefully wiped with dry tissue before the sample was transferred into the HPLC vial.

Samples were injected in HPLC (column Nucleodur 100-5 C18ec EC 50/4.6; 0.9 mL/min; eluent MeOH/H₂O).

LogP was determined as the logarithm of the ratio between the peak areas of molecules in octanol and water.

The Hansch-Leo parameter was calculated as $\pi_R = \log P(\text{molecule}) - \log P(\text{benzene})$.

For each molecule, assays were replicated several times and the final results were given as mean with standard deviation.

The Hansch-Leo parameter of PhSeCF₃ has been previously determined by us with a value $\pi_R = 1.29 \pm 0.14$. However, because of the high standard deviation, we decided to re-investigate this value with our new protocol (centrifugation to favor a better phase separation) and with a new HPLC system with a more sensitive UV detector.

The new value ($\pi_R = 1.61$) was obtained with a lower standard deviation (0.03) that ensures a more valuable value.

References

- [1] a) Y. Ji, D. A. DiRocco, C. M. Hong, M. K. Wismer, M. Reibarkh, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2156-2159; b) H. G. Yayla, F. Peng, I. K. Mangion, M. McLaughlin, L.-C. Campeau, I. W. Davies, D. A. DiRocco, R. R. Knowles, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 2066-2073
- [2] C. G. Hatchard, C. A. Parker, *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences* **1956**, *235*, 518-536
- [3] T. Billard, S. Large, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 65-68
- [4] Q. Glenadel, E. Ismalaj, T. Billard, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8268-8275
- [5] Q. Glenadel, E. Ismalaj, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 530-533
- [6] Q. Glenadel, C. Ghiazza, A. Tlili, T. Billard, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3414-3420
- [7] C. Ghiazza, V. Debrauwer, C. Monnereau, L. Khrouz, M. Médebielle, T. Billard, A. Tlili, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11781-11785
- [8] A. Barthel, L. Trieschmann, D. Stroehl, R. Kluge, G. Boehm, R. Csuk, *Arch. Pharm.* **2009**, *342*, 445-452
- [9] F. Jimenez, M. d. C. Cruz, C. Zuniga, M. A. Martinez, G. Chamorro, F. Diaz, J. Tamariz, *Med. Chem. Res.* **2010**, *19*, 33-57
- [10] M. Rueda-Becerril, O. Mahe, M. Drouin, M. B. Majewski, J. G. West, M. O. Wolf, G. M. Sammis, J.-F. Paquin, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2637-2641
- [11] C. Holec, D. Sandkuhl, D. Rother, W. Kroutil, J. Pietruszka, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 3125-3130
- [12] Y. Hu, L. C. Misal Castro, E. Drouin, J. Florek, H. Kählig, D. Larivière, F. Kleitz, F.-G. Fontaine, *ACS Applied Materials & Interfaces* **2019**, *11*, 23681-23691
- [13] A. T. Neffe, M. Bilanz, B. Meyer, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3259-3267
- [14] M. V. R. Reddy, B. Akula, S. Jatiani, R. Vasquez-Del Carpio, V. K. Billa, M. R. Mallireddigari, S. C. Cosenza, D. R. C. Venkata Subbaiah, E. V. Bharathi, V. R. Pallela, P. Ramkumar, R. Jain, A. K. Aggarwal, E. P. Reddy, *Biorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 521-544
- [15] T. E. Frizon, J. Rafique, S. Saba, I. H. Bechtold, H. Gallardo, A. L. Braga, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 3470-3476
- [16] J. N. Buckler, M. G. Banwell, F. Kordbacheh, C. R. Parish, F. S. Santiago, L. M. Khachigian, *ACS Omega* **2017**, *2*, 7375-7388
- [17] V. Muripiti, L. Brijesh, H. K. Rachamalla, S. K. Marepally, R. Banerjee, S. V. Patri, *Bioorg. Chem.* **2019**, *82*, 178-191
- [18] Q. Zhao, M.-Y. Chen, T. Poisson, X. Pannecoucke, J.-P. Bouillon, T. Besset, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 6167-6175
- [19] Y. Zhou, J. Zhu, B. Li, Y. Zhang, J. Feng, A. Hall, J. Shi, W. Zhu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 380-383
- [20] K. Grollier, E. Chefdeville, E. Jeanneau, T. Billard, *Chemistry (Easton)* **2021**, *27*, 12910-12916
- [21] Z. Yu, S. Zhang, Z. Shen, *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 1139-1142
- [22] H.-W. Wang, Y. Lu, B. Zhang, J. He, H.-J. Xu, Y.-S. Kang, W.-Y. Sun, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7449-7453
- [23] C. Ghiazza, A. Kataria, A. Tlili, F. Toulgoat, T. Billard, *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 675-678
- [24] X.-L. Chen, S.-H. Zhou, J.-H. Lin, Q.-H. Deng, J.-C. Xiao, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 1410-1413

Chapitre VIII. Partie expérimentale

- [25] C. Ghiazza, L. Khrouz, T. Billard, C. Monnereau, A. Tlili, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020, 1559-1566
- [26] T. Dong, J. He, Z.-H. Li, C.-P. Zhang, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, 6, 1327-1335
- [27] M. Rong, R. Huang, Y. You, Z. Weng, *Tetrahedron* **2014**, 70, 8872-8878

Abstract: Study of perfluoroalkyltolueneselenosulfonates reactive versatility and optimization of their synthesis.

Since the last decades, fluorine chemistry has gained a huge interest. This atom with such peculiar properties can be found in life sciences as well as in materials. On the other hand, selenium atom is a necessary trace element for human, if assimilate in small quantities. For these reasons, SeCF_3 moiety, synthesized for the first time in the 50's, is now gaining a particular interest over scientific community, mostly for its potential in medicinal chemistry field. The high Hansch-Leo lipophilicity parameters of trifluoromethylselenolated moieties, superior to the trifluoromethylated chalcogens analogues, are the main characteristic justifying such interest concerning this moiety.

In 2017, our group reported the synthesis of a new reagent family for direct trifluoromethylselenolation: the TsSeR_F . Such compounds had already shown an interesting reactivity. However, we thought that their application field should be studied deeply. This manuscript describes diverse methodologies for fluoroalkylselenolation using TsSeR_F by electrophilic pathway, via the use of photochemistry by a radical pathway, and via C-H fluoroalkylselenolation using a Pd based catalyst. Three CF_3Se^- anion generation methods are also described, via the use of iodide, of a cheap transition metal and finally, using an electrochemistry cell.

In order to make TsSeR_F more accessible, and to envisage a higher scale production, an optimization of TsSeCF_3 synthesis is proposed at the end of the manuscript. At last, Hansch-Leo parameters of new fluoroalkylselenolated moieties have been measured to extend the knowledge regarding the lipophilicity of such moieties.

Résumé : Étude de la versatilité réactive des perfluoroalkyltoluènesélénosulfonates et optimisation de leur synthèse.

Depuis les dernières décennies, la chimie du fluor a pris beaucoup d'ampleur au sein de la communauté scientifique. Cet atome aux propriétés si particulières est retrouvé dans les domaines des sciences de la vie et des matériaux. D'autre part, le sélénium est un oligoélément essentiel à l'homme lorsqu'il est assimilé en faible quantité. C'est pourquoi le motif SeCF_3 , synthétisé pour la première fois dans les années 1950, fait maintenant l'objet d'un attrait particulier, entre autres pour son potentiel en chimie médicinale. En particulier, la lipophilie des groupements trifluorométhylsélieniés, supérieure à celle des autres chalcogènes trifluorométhylés, est une des caractéristiques importantes justifiant l'émergence des études concernant ce motif.

En 2017, notre groupe a reporté la synthèse d'une nouvelle famille de réactifs pour la fluoroalkylsélénolation directe : les TsSeR_F . Ces composés, ont déjà montré une gamme de réactivité intéressante. Cependant, leur champ d'application méritait d'être étudié de manière plus approfondie. Ce manuscrit décrit donc diverses méthodes de fluoroalkylsélénolation à l'aide des TsSeR_F par voie électrophile, via l'utilisation de la photochimie par voie radicalaire, ainsi que via la fonctionnalisation de liaisons C-H catalysée par du Pd. Trois méthodes de génération de l'anion CF_3Se^- sont aussi décrites, via l'utilisation d'iode, d'un métal réducteur peu coûteux et finalement, en cellule électrochimique.

Dans le but de rendre la voie de synthèse des TsSeR_F plus simple d'accès et de pouvoir envisager une production à plus grande échelle, une optimisation de la synthèse de TsSeCF_3 a

pu être effectuée et est décrite en fin de manuscrit. Enfin, des mesures de paramètres de lipophilie de Hansch-Leo de nouveaux groupements fluoroalkylsélénés ont été effectuées afin d'enrichir les connaissances quant à la lipophilie des groupements SeR_F.

Discipline

Chimie organique

Keywords

Fluorine – Selenium – Trifluoromethylselenolation – Fluoroalkylselenolation – Organic chemistry – Photochemistry – C-H functionalization – Umpolung reactivity – Lipophilicity

Mots clefs

Fluor – Sélénium – Trifluorométhylsélénoation – Fluoroalkylsélénoation – Chimie organique – Photochimie – C-H fonctionnalisation – Réactivité umpolung - Lipophilie

Laboratoire

Equipe SURCOOF – Synthèse et Utilisation des Composés Organiques et OrganoFluorés

Bâtiment Raulin, 4^{ème} étage

ICBMS – Institut de Chimie et Biochimie Moléculaire et Supramoléculaire – UMR 5246

Université Claude Bernard – Lyon 1

43 Boulevard du 11 Novembre 1918

69622 Villeurbanne Cedex – France