



**HAL**  
open science

# Préparation de dérivés perfluoroalkyl sélénioéthers par catalyse puis de sélénoxydes, sélénonnes et sélénoximines par oxydation

Arnaud De Zordo-Banliat

► **To cite this version:**

Arnaud De Zordo-Banliat. Préparation de dérivés perfluoroalkyl sélénioéthers par catalyse puis de sélénoxydes, sélénonnes et sélénoximines par oxydation. Chimie organique. Université Paris-Saclay, 2023. Français. NNT : 2023UPASF034 . tel-04122595

**HAL Id: tel-04122595**

**<https://theses.hal.science/tel-04122595v1>**

Submitted on 8 Jun 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.

Préparation de dérivés perfluoroalkyl  
sélénioéthers par catalyse puis de sélénoxydes,  
sélénonnes et sélénoximines par oxydation

*Preparation of perfluoroalkyl selenoethers by catalysis and selenoxides,  
selenones and selenoximines by oxidation*

**Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay**

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

Spécialité de doctorat : Chimie

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

Thèse préparée dans l'unité de recherche ILV (Université Paris-Saclay, UVSQ, CNRS)  
sous la direction de Emmanuel MAGNIER, Directeur de Recherche,  
la co-direction de Bruce PÉGOT, Maître de Conférences  
et le co-encadrement de Guillaume DAGOUSSET, Chargé de Recherche

**Thèse soutenue à Versailles, le 10 mai 2023, par**

**Arnaud DE ZORDO-BANLIAT**

**Composition du Jury**

**Membres du jury avec voix délibérative**

<b>Cyrille KOUKLOVSKY</b> Professeur des Universités, Université Paris-Saclay	Président
<b>Fabienne GRELLEPOIS</b> Maître de Conférences, Université de Reims Champagne Ardenne	Rapporteur & Examinatrice
<b>Frédéric LEROUX</b> Directeur de Recherche, Université de Strasbourg	Rapporteur & Examinateur
<b>Corinne GOSMINI</b> Directrice de Recherche, Ecole Polytechnique	Examinatrice

**Titre :** Préparation de dérivés perfluoroalkyl sélénoéthers par catalyse puis de sélén oxydes, sélénones et sélén oximines par oxydation

**Mots clés :** Fluor, Sélénium, Oxydation, Photochimie, C-H fonctionnalisation, Lipophilie

**Résumé :** Afin de répondre aux demandes croissantes de nouvelles molécules originales dans divers domaines d'applications (santé, matériaux), le développement de groupes fonctionnels innovants s'avère de plus en plus nécessaire. Le sélénium et le fluor ont été identifiés comme des atomes jouant des rôles clés dans la modulation des propriétés de nombreux édifices moléculaires. Leur association au sein d'une même entité chimique devrait conduire à des molécules inédites. L'objet de ce projet de recherche est double : décrire la synthèse de groupes fluorés-séléniés quasiment inconnus, en position aromatique ; mettre au point de nouvelles méthodologies d'introduction de ces mêmes groupes, dans des édifices moléculaires complexes.

**Title :** Preparation of perfluoroalkyl selenoethers by catalysis and selenoxides, selenones and selenoximines by oxidation

**Keywords :** Fluorine, Selenium, Oxidation, Photochemistry, C-H functionalization, Lipophilicity

**Abstract :** To answer to the growing interests for new molecules in various applications fields (life science, materials), the development of innovative functional groups is more and more required. Selenium and fluorine have been identified as atoms playing a central role in the modulation of the properties of numerous molecular platforms. Their association in the same chemical group should conduct to molecules with unexpected properties. The main goal of this proposal is twice : be able to describe quasi-unknown fluoro-seleno groups on aromatic position ; perform innovative methodologies for the introduction of these new moieties into complex molecular structures.



## Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier l'ensemble des membres du jury d'avoir accepté d'évaluer mes travaux de thèse, le Pr. Cyrille KOUKLOVSKY, président du jury, la Dr. Fabienne GRELLEPOIS et le Dr. Frédéric LEROUX, rapporteuse et rapporteur de ce manuscrit ainsi que la Dr. Corinne GOSMINI, examinatrice de ce travail.

Je tiens également à remercier le Dr. Thierry BILLARD pour sa présence au sein du jury, pour toutes les expériences de mesure de lipophilie et les discussions, majoritairement scientifiques, toujours passionnantes que nous avons eu pendant près de quatre ans. Je remercie également le Dr. Kevin GROLLIER, binôme de thèse, pour tous les beaux travaux que nous avons pu accomplir ensemble dans un esprit toujours amical et bienveillant. Je souhaite aussi remercier le Pr. Julien PYTKOWICZ pour avoir pris le temps d'évaluer mes travaux tout au long du doctorat via les comités de suivi de thèse.

Mes remerciements vont également aux personnes avec lesquelles nous avons pu collaborer au cours de ma thèse : la Dr. Béatrice TUCCIO pour toutes les expériences EPR/spin trapping ainsi que le Dr. Nicolas VANTHUYNE pour la séparation chirale des sélénoxydes.

Je vais maintenant passer aux membres permanents de l'équipe FLUOR dans laquelle j'ai passé de très belles années. Je tiens à remercier avant tout mes directeurs et encadrant de thèse : Emmanuel, Bruce et Guillaume. Manu aka le Big Boss, merci de m'avoir accueilli au sein de ton équipe quand j'étais encore un bébé, sans penser que je reviendrais tel une sangsue, et m'avoir donné goût de la recherche. Les tontons du bureau 6, la PEGose et le Gouigoui, merci pour votre aide récurrente et votre gentillesse inégalée. Merci à tous les trois pour votre soutien et votre confiance tout au long de mon passage à Versailles, pour m'avoir permis de prendre toujours plus de liberté au labo sans jamais être perdu de vue et pour votre disponibilité pour parler science, sport ou musique. Bref, merci pour ces nombreuses années riches en émotions malgré des débuts fracassants.

Merci Maman, voisine de paillasse une semaine sur deux, pour ton aide au labo, tes conseils toujours avisés et ta gentillesse maternelle en dépit des boulettes des enfants. Merci Patoche, doyen de l'équipe, également à l'écoute et toujours curieux de ce qu'il se passe au labo. Merci à vous tous pour les petits déjeunés animés, les galettes, les crêpes et surtout les séminaires du vendredi midi.

Merci également aux autres permanents de l'institut : Mme GAUCHER, toujours de bonne humeur et classe (à Dallas) ; le Pr. MOREAU aka ED, expert en ADUM et en quart de tour du poigné ; Clément, le Croco, nouveau venu du labo mais toujours prêt à donner un coup de main et à perdre au billard ; Clément et Clémence, les vrais tueurs de l'étage 0, pour la cohésion inter-équipe du vendredi soir ; Flavien et Aurélie pour l'aide pour les RMN et masses, souvent complexes avec les nouvelles molécules.

Place maintenant aux différents doctorants et post-doc que j'ai pu rencontrer en commençant, encore une fois, par l'équipe FLUOR. Anne-Laure, la plus ancienne, qui m'a appris à manipuler proprement lorsque j'étais en stage. Yoh et Marina, les électrons libres, qui ont permis de débloquer de nombreux problèmes de synthèses. Titifoot, co-bureau pendant trois ans, merci pour ta bonne humeur, les merguez party et les rires tout au long de ma thèse. Caca, toujours heureuse et prête pour les pauses, qui rend la vie au labo plus agréable. Charmant, le petit dernier, toujours prêt à rire et à boire un verre.

Merci également aux autres non-permanents de l'ILV : Benjo l'aspiro, docteur ès bières, toujours à l'heure pour l'apéro ; Flo le fourbe, collègue de l'équipe de nuit et pas le dernier pour un rafraîchissement ; Manogène, binôme de parcours depuis un bon moment (ma théorie tient toujours d'ailleurs) ; Maître Tang, le poissonnier videur de placard ; Melvinx, le Professeur/Directeur/Secrétaire toujours souriant ; Youssef Benssouss pour tes histoires hallucinantes et ton rire communicatif ; Jean Bâche, pour ta bienveillance derrière tes coups de gueule ; Joanna (et tous les habitants de ta planète) pour ta bonne humeur ; Bébé Chat pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble ; Ali le traître et Olfa la méchante ; Cedric, help lift. Merci également aux différents stagiaires de l'institut et principalement à Floé qui m'a grandement aidé pour la partie des oxydations.

Evidemment un petit mot pour le zoo de l'ENS et les amis plus respectables de licence : Chams, Rickton la fougasse, Crecre, Belette, Bastien, Pif, Alice, Jiloux, Piopsipios, Romane, RBK, Tyssma, Coco, le gros chat, Coincoin, Nono, Lise, Papy Nobody, Sheila, Adélie, Auré, Popo, Angélique, Dydou, Capu et Kevin.

Le plus important pour la fin, j'aimerais remercier mes parents et mes deux grands frères qui m'ont soutenu et toujours poussé à aller plus loin. J'aimerais remercier tout particulièrement ma mère pour m'avoir transmis sa curiosité et le goût de l'effort, sans lesquels je ne me serais jamais lancé dans cette aventure. Tu espérais un chercheur quand nous étions petits, tu as aujourd'hui deux docteurs.

Pour finir, j'aimerais ici vous témoigner à tous ma plus sincère et profonde gratitude.



# Table des matières

Introduction.....	11
L'atome de fluor.....	11
L'atome de sélénium.....	12
Le motif $\text{SeCF}_3$ .....	14
I. Voie indirecte d'introduction du groupement $\text{SeCF}_3$ .....	17
I. A. Etat de l'art.....	17
I. A. 1. Utilisation du fluoroforme $\text{HCF}_3$ .....	17
I. A. 2. Utilisation du trifluoroiodométhane $\text{ICF}_3$ .....	19
I. A. 3. Utilisation du réactif de Langlois $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ .....	21
I. A. 4. Utilisation du dibromodifluorométhane $\text{CF}_2\text{Br}_2$ .....	23
I. A. 5. Autres réactifs de fluoroalkylation.....	24
I. A. 6. Utilisation du réactif de Ruppert-Prakash : $\text{TMSCF}_3$ .....	29
I. A. 7. Méthodologies monotopes.....	32
I. A. 8. Conclusion sur l'état de l'art.....	34
I. B. Utilisation du $[\text{Bmim}][\text{SeCN}]$ pour la formation de séléno-cyanate.....	35
I. B. 1. Synthèse et réactivité du $[\text{Bmim}][\text{SeCN}]$ .....	35
I. B. 2. Conclusion.....	39
I. B. 3. Partie expérimentale.....	40
II. Réactifs de polyfluoroalkylséléno-lation directe.....	51
II. A. Etat de l'art.....	51
II. A. 1. Utilisation du $\text{Hg}(\text{SeCF}_3)_2$ .....	51
II. A. 2. Utilisation d' $\text{AgSeCF}_3$ .....	52
II. A. 3. Utilisation de complexes de cuivre.....	53
II. A. 4. Utilisation du réactif de Hopkinson : $\text{BT-SeCF}_3$ .....	58
II. A. 5. Utilisation de $\text{ClSeCF}_3$ .....	59
II. A. 6. Autres réactifs.....	63
II. A. 7. Utilisation du $\text{TsSeCF}_3$ .....	65
II. B. Formation du $\text{TsSeCF}_3$ sur grande quantité.....	75
II. B. 1. Introduction.....	75
II. B. 2. Optimisation de la synthèse de $\text{BnSeCF}_3$ .....	77
II. B. 3. Optimisation de la synthèse de $\text{TsSeCF}_3$ .....	79
II. B. 4. Conclusion.....	82
III. Utilisation du $\text{TsSeCF}_3$ en synthèse organique.....	83
III. A. C-H Trifluorométhylséléno-lation.....	83
III. A. 1. Etat de l'art sur la trifluorométhylséléno-lation d'étones.....	83
III. A. 2. Trifluorométhylséléno-lation d'acrylamide pallado-catalysée.....	85

III. A. 3. Conclusion .....	96
III. A. 4. Partie expérimentale .....	97
III. B. Perfluoroalkylsélénoylation décarboxylative par voie photochimique .....	121
III. B. 1. État de l'art .....	121
III. B. 2. Trifluorométhylsélénoylation par catalyse photorédox .....	123
III. B. 3. Etudes mécanistiques .....	129
III. B. 4. Conclusion .....	134
III. B. 5. Partie expérimentale .....	135
IV. Trifluorométhylsélénoylation directe avec $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$ .....	161
IV. A. Etat de l'art .....	161
IV. A. 1. Trifluorométhylsélénoylation d'hétérocycles .....	161
IV. A. 2. Utilisation du $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$ .....	164
IV. B. Trifluorométhylsélénoylation d'hétéroarènes par catalyse photorédox .....	175
IV. B. 1. Trifluorométhylsélénoylation d' <i>N</i> -hétéroaromatiques .....	175
IV. B. 2. Etudes mécanistiques .....	179
IV. C. Conclusion .....	184
IV. D. Partie expérimentale .....	185
V. Oxydation de dérivés perfluoroalkylséléniés .....	199
V. A. État de l'art .....	199
V. A. 1. Formation de sulfoximines à partir des sulfures .....	199
V. A. 2. Formation des sulfoximines à partir des sulfoxydes .....	200
V. B. Formation de sélénoxydes perfluorés .....	202
V. B. 1. Etat de l'art .....	202
V. B. 2. Oxydation des sélénures en sélénoxydes .....	204
V. B. 3. Formation de sélénoximines à partir des sélénoxydes .....	211
V. C. Formation de sélénonnes perfluorées .....	214
V. C. 1. Etat de l'art .....	214
V. C. 2. Oxydation des sélénures en sélénonnes .....	215
V. C. 3. Formation de sélénoximines à partir des sélénonnes .....	219
V. D. Conclusion .....	224
V. E. Partie expérimentale .....	225
Conclusion générale .....	263

## Liste des abréviations

Ac	Acétyle
ACN	Acétonitrile
Anh	Anhydre
APTS	Acide paratoluènesulfonique
AQ	Aminoquinoléine
Atm	Atmosphère
BHT	2,6-di-tert-butyl-4-méthyl-phénol
Bn	Benzyle
Bpy	Bipyridine
BT	Triflate de benzothiazolium
COD	Cycloocta-1,5-diène
DCE	Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité
DISeBAs	DisélénoBisBenzamides
DME	Diméthoxyethane
DMF	Diméthylformamide
DMP	Periodinane de Dess-Martin
DMPO	5,5-Dimethyl-1-pyrroline-N-oxide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
Dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
ECD	Dichroïsme circulaire électronique
Equiv	Equivalent
EY	Eosine Y
HRMS	Spectroscopie de masse haute résolution
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LI	Liquide ionique
m-CPBA	Acide métachloroperbenzoïque
MeDalPhosAuCl	Chloro[di(1-adamantyl)-2-diméthylaminophénylphosphine]or(I)
Mes-Acri	9-Mesityl-10-methylacridinium Mesityl-Acrinium
MNP	Nitroso- <i>tert</i> -butane
MW	Micro-ondes
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzenesulfonimide

NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NSAID	Principes actifs anti-inflammatoires non stéroïdiens
Phen	Phénanthroline
PIDA	Diacétate d'iodobenzène
Pin	Pinacol
POM	Polyoxométallate
RFTA	Riboflavintétraacétate
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RPE	Résonance paramagnétique électronique
SCE	Electrode au calomel saturée
SIPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphényl)imidazolidine
t.a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBAT	Difluorotriphénylsilicate de tetrabutylammonium
TBHP	Hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle
tBu	<i>tert</i> -butyle
TDAE	Tetrakis(diméthylamino)éthylène
TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl
Tf	Triflate
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
TFE	Trifluoroéthanol
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilyle
Ts	Tosyle
TsNSO	<i>N</i> -sulfinyl- <i>p</i> -toluènesulfonamide

# Introduction

Au cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés à la synthèse de molécules polyfluoroalkylsélénées, notamment à l'introduction du motif  $\text{SeCF}_3$ , par différentes méthodologies. De plus, la formation de nouvelles espèces fluorosélénées a également été décrite.

## L'atome de fluor

Le fluor élémentaire a été isolé pour la première fois par Henri Moissan en 1886, par électrolyse de bifluorure de potassium, ce qui lui a valu un prix Nobel vingt ans plus tard. Nommé en référence à *fluere* (signifiant s'écouler en latin), le fluor élémentaire  $\text{F}_2$  a très vite été étudié du fait de ses propriétés singulières. Encore aujourd'hui, il est majoritairement issu de fluorure d'hydrogène, lui-même obtenu par réaction entre l'acide sulfurique et trois formes minérales :  $\text{CaF}_2$ ,  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$  et  $\text{Na}_3\text{AlF}_6$ . L'addition d'un atome de fluor sur une molécule organique modifie fortement ses paramètres physico-chimiques, plus que tout autre halogène. Il est donc utilisé dans de nombreux domaines.

L'atome de fluor est l'élément le plus électronégatif du tableau périodique, avec  $\chi = 3,98$  selon l'échelle de Pauling,<sup>1</sup> ce qui modifie localement les molécules fluorées, notamment l'acidité des hydrogènes proches. Ainsi, à titre de comparaison, le pKa de l'acide trifluoroacétique est de 0.3, à rapprocher de 4.7 pour l'acide acétique. De plus, l'atome de fluor ralentit voire inhibe généralement la métabolisation des molécules en raison notamment de la force de la liaison C-F ( $E_{\text{C-F}} = 110 \text{ kcal.mol}^{-1}$  contre  $E_{\text{C-H}} = 99 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ). Le diamètre de cet atome, compris entre celui de l'hydrogène et celui de l'oxygène, permet de former des analogues fluorés sans changer l'encombrement stérique des molécules et donc de garder l'effet thérapeutique.<sup>2</sup> Finalement, les groupements fluorés sont très utilisés afin d'augmenter la lipophilie des molécules et donc faciliter leurs passages à travers les membranes cellulaires (Tableau 1).<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> M. Jaccaud, R. Faron, D. Devilliers, R. Romano, In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2000**; pp 11.

<sup>2</sup> D. B. Harper, D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 123.

<sup>3</sup> C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, K. H. Kim, D. Nikaitani, E. J. Lien, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1207.

Groupements	H	F	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>
$\pi$	0	0.14	0.56	0.88

Tableau 1 : Paramètres de Hansch-Léo pour différents groupements

Le fluor est donc un élément clé pour la synthèse de molécules biologiquement actives. En effet, on retrouve cet atome dans 16% des molécules d'intérêt en agrochimie (majoritairement comme herbicides et insecticides),<sup>4</sup> tandis qu'en industrie pharmaceutique, près de 20% des principes actifs acceptés depuis 1991 contiennent au moins un atome de fluor. Cette tendance s'accélère très nettement ces dernières années, avec près de 35% de molécules fluorées depuis 2015.<sup>5</sup> Toutefois, l'utilité du fluor n'est pas uniquement reconnue dans les industries agrochimiques et pharmaceutiques. On retrouve cet atome dans de nombreux domaines comme l'énergie<sup>6</sup> (batterie, panneau solaire...) ou les matériaux<sup>7</sup> (Téflon<sup>®</sup>, semi-conducteurs).

## L'atome de sélénium

L'atome de sélénium ne fut identifié par les chimistes Berzelius et Gahn qu'en 1817, après avoir été confondu avec le tellure du fait de leurs propriétés chimiques semblables. Le tellure tenant son nom de *tellus*, la Terre, le sélénium tire le sien de Séléné, déesse de la Lune dans la mythologie grecque.

Le sélénium est principalement extrait de minerais comme la ferrosélide (FeSe<sub>2</sub>), la tiemannite (HgSe) et la klockmannite (CuSe) ou recyclé dans les chambres de plomb où des sous-produits séléniés sont formés.

Alors qu'il est très peu présent dans la croûte terrestre, depuis 2019, on extrait près de 3000 tonnes de sélénium par an, du fait de son utilité très importante en chimie inorganique (et modeste en chimie organique).<sup>8</sup> On trouve le sélénium élémentaire sous deux formes principales, le gris et le rouge, se différenciant par leurs structures cristallines. Dans le monde du vivant, le sélénium est indispensable à la vie animale comme le prouve la sélénocystéine, un acide aminé présent dans 25 sélénoprotéines humaines. Surnommé « le poison essentiel » du fait de la nécessité d'ingérer au moins

<sup>4</sup> Y. Ogawa, E. Tokunaga, O. Kobayashi, K. Hirai, N. Shibata, *iScience* **2020**, *23*, 101467.

<sup>5</sup> M. Inoue, Y. Sumii, N. Shibata, *ACS Omega* **2020**, *5*, 10633.

<sup>6</sup> a] T. Nakajima, In *Fluorinated Materials for Energy Conversion*, Elsevier, **2005** ; b] A. Bosio, N. Romeo, V. Canevari, In *Fluorinated Materials for Energy Conversion*, Elsevier, **2005** ; c] H. Sun, Y. Tang, H. Guo, M. A. Uddin, S. Ling, R. Wang, Y. Wang, X. Zhou, H. Y. Woo, X. Guo, *Sol. RRL* **2019**, *3*, 1800265

<sup>7</sup> M. Bremer, P. Kirsch, M. Klasen-Memmer, K. Tarumi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8880.

<sup>8</sup> U.S. Geological Survey, Mineral Commodity Summaries, January **2022**.

50 µg de sélénium par jour pour le bon fonctionnement de plusieurs enzymes, il devient toxique pour l'organisme au-delà de 200 µg par jour.<sup>9</sup>

En chimie inorganique, le sélénium est utilisé dans différents domaines tels que les colorants et la production de verre<sup>9</sup> (rouge de cadmium), les batteries lithium-sélénium,<sup>10</sup> les panneaux solaires,<sup>11</sup> les semi-conducteurs.<sup>12</sup>

Enfin, en chimie organique, les molécules séléniées sont utilisées comme catalyseurs lors de réactions énantiosélectives.<sup>13</sup> On les retrouve également en agrochimie comme engrais<sup>14</sup> et en industrie pharmaceutique, majoritairement dans le traitement de cancers. L'un des principaux effets biochimiques du sélénium étant son rôle d'antioxydant, on le retrouve dans plusieurs molécules actives, la plus connue étant l'Ebselen, un antioxydant utilisé dans les traitements des troubles bipolaires. Plusieurs molécules sont actuellement en phase d'essai : l'ASDO<sup>15</sup> ou la Selenocoxib-1<sup>16</sup> pour le traitement de cancers, le DISeBAs qui a montré une activité anti-VIH,<sup>17</sup> une sélénourée avec des propriétés antibiotiques (Figure 1).<sup>18</sup>

---

<sup>9</sup> B. E. Langner, In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2000**.

<sup>10</sup> H. Tian, H. Tian, S. Wang, S. Chen, F. Zhang, L. Song, H. Liu, J. Liu, G. Wang, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 5025.

<sup>11</sup> Z. Zhang, Y. Li, G. Cai, Y. Zhang, X. Lu, Y. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 18741.

<sup>12</sup> C. Dabard, J. Planelles, H. Po, E. Izquierdo, L. Makke, C. Gréboval, N. Moghaddam, A. Khalili, T. H. Dang, A. Chu, S. Pierini, C. Abadie, M. Cavallo, E. Bossavit, X. Z. Xu, P. Hollander, M. Silly, E. Lhuillier, J. I. Climente, S. Ithurria, *Chem. Mater.* **2021**, *33*, 9252.

<sup>13</sup> 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, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1763.

<sup>14</sup> R. Feng, C. Wei, S. Tu, *Environ. Exp. Bot.* **2013**, *87*, 58.

<sup>15</sup> T. Chen, Y.-S. Wong, W. Zheng, J. Liu, *Chem. Biol. Interact.* **2009**, *180*, 54.

<sup>16</sup> D. Desai, I. Sinha, K. Null, W. Wolter, M. A. Suckow, T. King, S. Amin, R. Sinha, *Int. J. Cancer* **2010**, *127*, 230.

<sup>17</sup> L. Sancineto, A. Mariotti, L. Bagnoli, F. Marini, J. Desantis, N. Iraci, C. Santi, C. Pannecouque, O. Tabarrini, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9601.

<sup>18</sup> A. Angeli, G. Abbas, S. Del Prete, F. Carta, C. Capasso, C. T. Supuran, *Bioorganic Chem.* **2017**, *75*, 170.

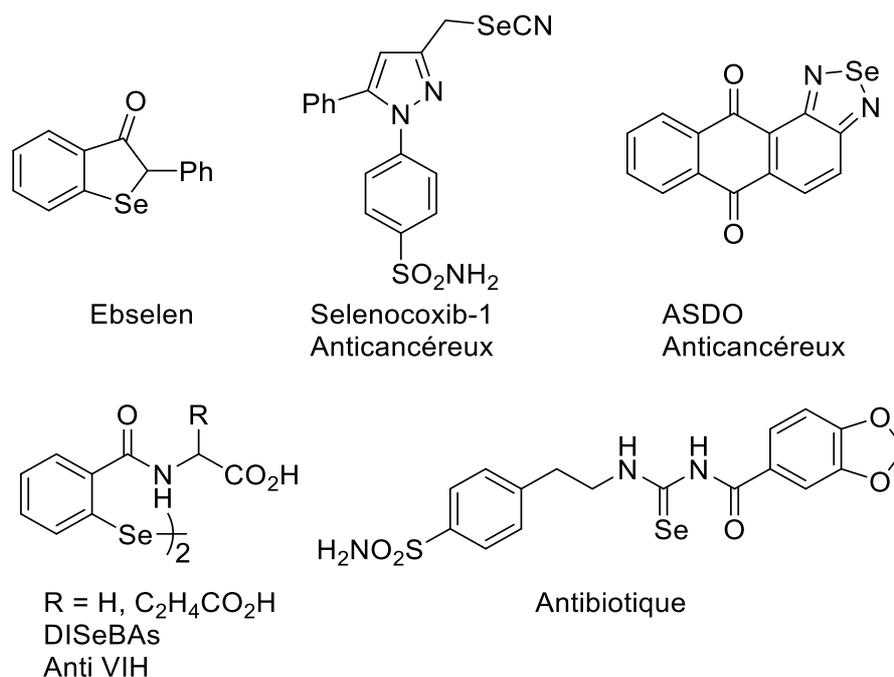


Figure 1 : Molécules organosélénées actives

Depuis plusieurs dizaines d'années, la communauté scientifique s'intéresse fortement à l'association d'un chalcogène et de fluor.<sup>19</sup> Cependant, on remarque que, malgré la forte augmentation des publications, l'assemblage entre le sélénium et le fluor n'est que très peu étudiée comparé à celles avec l'oxygène ou le soufre. On peut expliquer ce retard principalement par le manque de méthodologies de synthèses robustes et efficaces.

## Le motif SeCF<sub>3</sub>

Le motif SeCF<sub>3</sub> possède de nombreuses caractéristiques physico-chimiques intéressantes et notamment la faculté d'augmenter fortement la lipophilie des molécules organiques. En effet, bien que l'atome de fluor associé ou non à un chalcogène augmente le plus souvent la lipophilie des molécules, le paramètre de Hansch-Leo du groupement SeCF<sub>3</sub> ( $\pi_{SeCF_3}$ ) est le plus élevé pour ce type de motif avec une valeur de  $\pi_{SeCF_3} = 1.61$  (Tableau 2).<sup>3,20</sup> Ce motif pourrait donc être très utile sur des molécules bioactives afin de passer plus facilement les membranes cellulaires et donc diminuer les quantités en principe actif.<sup>3,20,21</sup>

<sup>3</sup> C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, K. H. Kim, D. Nikaitani, E. J. Lien, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1207.

<sup>19</sup> E. Magnier, G. Dagousset, *Tetrahedron* **2022**, *113*, 132754.

<sup>20</sup> Q. Glenadel, E. Ismalaj, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 530.

<sup>21</sup> Q. A. Huchet, B. Kuhn, B. Wagner, H. Fischer, M. Kansy, D. Zimmerli, E. M. Carreira, K. Müller, *J. Fluor. Chem.* **2013**, *152*, 119.

Groupements	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	SeCH <sub>3</sub>
π	0.56	-0.02	0.61	0.74
Groupements	CF <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	SCF <sub>3</sub>	SeCF <sub>3</sub>
π	0.88	1.04	1.44	1.61

Tableau 2 : Paramètres de Hansch-Léo pour différents groupements

Très récemment, quelques dérivés trifluorométhylsélénés de NSAIDs (principes actifs anti-inflammatoires non stéroïdiens) ont montré des propriétés anticancéreuses.<sup>22</sup> La fonctionnalisation de dérivés d'acides aminés a également montré ce type d'inhibition.<sup>23</sup>

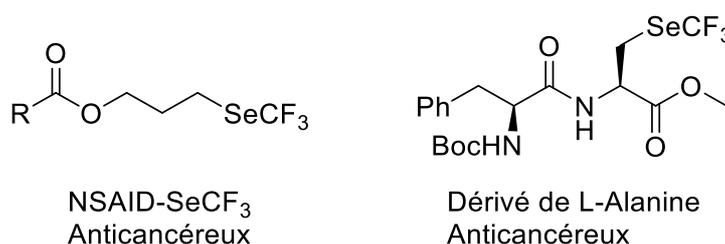


Figure 2 : Molécules bioactives portant le motif SeCF<sub>3</sub>

La communauté scientifique s'est fortement intéressée à la préparation des motifs SeR<sub>F</sub> notamment durant les dix dernières années. On distingue deux voies de synthèses possibles : la voie indirecte qui consiste à additionner une chaîne fluorée sur un sélénium préalablement introduit sur une molécule et la voie directe qui consiste à additionner un motif SeR<sub>F</sub> sur une molécule.

Après un premier chapitre consacré à la méthodologie indirecte, les chapitres suivants seront dédiés à la méthodologie directe et aux différentes méthodologies développées lors de mes recherches en collaboration avec le Dr. Kevin GROLLIER et le Dr. Thierry BILLARD dans le cadre d'un projet ANR.

<sup>22</sup> a] 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 ; b] Y. Nie, S. Li, Y. Lu, M. Zhong, X. Li, Y. Zhang, X. He, *Molecules* **2022**, *27*, 4328.

<sup>23</sup> Z. Han, T. Dong, X. Ming, F. Kuang, C. Zhang, *ChemMedChem* **2021**, *16*, 3177.



# I. Voie indirecte d'introduction du groupement SeCF<sub>3</sub>

## I. A. Etat de l'art

Historiquement, les premières méthodes permettant la formation du motif SeCF<sub>3</sub> et plus globalement SeR<sub>F</sub> consistaient à perfluoroalkyler des molécules préalablement sélénées.

### I. A. 1. Utilisation du fluoroforme HCF<sub>3</sub>

Un réactif utilisé pour la trifluorométhylation est le trifluorométhane aussi appelé fluoroforme (HCF<sub>3</sub>). Bien que sous forme gazeuse à température ambiante, il procure une économie d'atomes très élevée. Il est largement utilisé dans des réactions impliquant la formation de liaisons C-CF<sub>3</sub> ou S-CF<sub>3</sub><sup>24</sup> ainsi que dans quelques réactions pour la formation de liaisons Se-CF<sub>3</sub>. Sa première utilisation pour la formation de SeCF<sub>3</sub> a été rapportée par le groupe de Langlois en 2000 (Schéma 1).<sup>25</sup> Après déprotonation du fluoroforme par un mélange N(Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>/Me<sub>4</sub>NF ou par le *tert*-butylate de potassium, l'anion CF<sub>3</sub><sup>-</sup> réagit avec le diséléniure de diphényle pour former le PhSeCF<sub>3</sub>, avec des rendements respectifs de 61 et 77%. Dans un premier temps, l'anion CF<sub>3</sub><sup>-</sup> réagit avec le DMF pour générer l'espèce réactive. Le N,N-diméthylformamide joue donc le rôle, en plus de solvant, de réservoir à CF<sub>3</sub><sup>-</sup>.

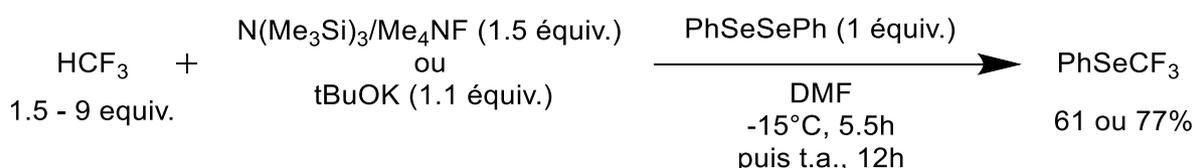


Schéma 1 : Première utilisation du fluoroforme pour la synthèse de PhSeCF<sub>3</sub>

En 2011, le groupe de Grushin utilise le fluoroforme et une quantité stœchiométrique de Cu<sup>I</sup> afin de générer *in situ* le cuprate CuCF<sub>3</sub> pour la trifluorométhylation de dérivés iodés.<sup>26</sup> Trois ans plus tard, Rozen reprend ces conditions pour la trifluorométhylation de sélénoyanates et de diséléniures. Le champ d'application est étendu à 16 hétérocycles durant les années suivantes (Schéma 2).<sup>27</sup>

<sup>24</sup> S. Rozen, A. Hagooly, L. He, G. C. Tsui, In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, **2017**.

<sup>25</sup> S. Large, N. Roques, B. R. Langlois, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8848.

<sup>26</sup> A. Zanardi, M. A. Novikov, E. Martin, J. Benet-Buchholz, V. V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20901.

<sup>27</sup> a] S. Potash, S. Rozen, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11205 ; b] C. Aharon, S. Rozen, *J. Fluor. Chem.* **2021**, *250*, 109866.

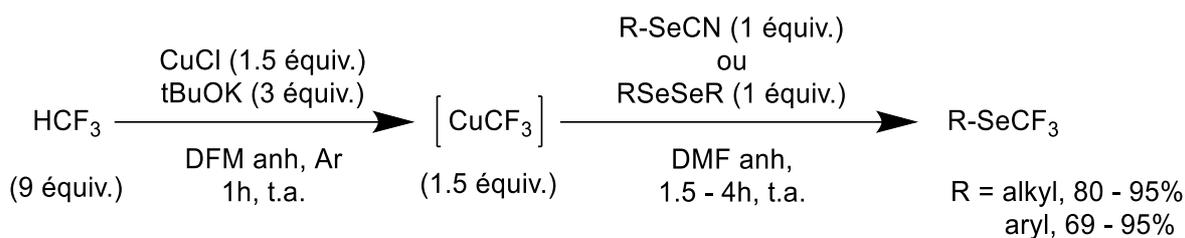


Schéma 2 : Trifluorométhylation de sélérocyanates et disélénoures avec le fluoroforme

Notons par analogie avec le fluoroforme, l'utilisation du chlorodifluorométhane ( $\text{ClCF}_2\text{H}$ ) par Suzuki *et al.* en 1985 pour former les cinq premiers difluorométhylsélénoaromatiques à partir d'arylsélénoates en solution alcaline (Schéma 3).<sup>28</sup>

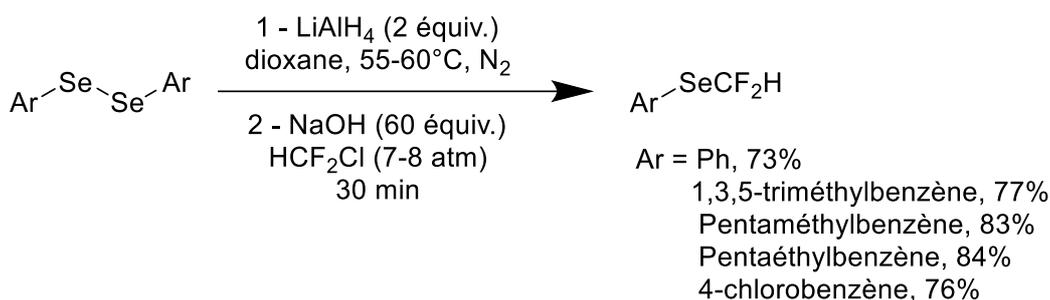


Schéma 3 : Formation de difluorométhylsélénoures

Enfin, en 2020, le groupe de Song publie une méthodologie pour former des sélénophènes difluorométhylséliés en utilisant du sélénium rouge et du  $\text{ClCF}_2\text{H}$  par cyclisation (Schéma 4).<sup>29</sup>

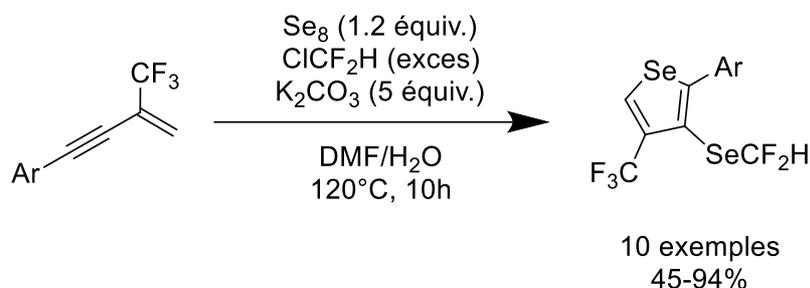


Schéma 4 : Formation de sélénophènes difluorométhylséliés

Le mécanisme, très complexe, débute par une double addition de  $\text{Se}_3^{2-}$  sur la triple liaison de l'ényne puis, après un jeu de migration et une cyclisation radicalaire pour former le sélénophène, le sélénoure formé *in situ* en position C3 de l'hétérocycle réagit avec le carbène  $\text{CF}_2$  généré par déprotonation du chlorodifluorométhane par le carbonate de potassium. L'acidification du carbanion  $\text{SeCF}_2^-$  permet alors la formation du produit désiré.

<sup>28</sup> M. Yoshigana, K. Takaoka, Y. Hiroi, H. Suzuki, *Synth. Commun.* **1985**, 5, 497.

<sup>29</sup> S. Jin, Z. Kuang, Q. Song, *Org. Lett.* **2020**, 22, 615.

## I. A. 2. Utilisation du trifluoroiodométhane ICF<sub>3</sub>

En 2001 et 2002, notre groupe utilise le trifluoroiodométhane en présence de Rongalite<sup>®</sup> comme initiateur de radicaux (Schéma 5).<sup>30</sup> Après réduction du ICF<sub>3</sub> par la Rongalite<sup>®</sup> et formation du radical <sup>•</sup>CF<sub>3</sub>, celui-ci attaque le diséléniure pour former le PhSeCF<sub>3</sub> ou le BnSeCF<sub>3</sub> avec des rendements de 28% et 90%. Ce rendement faible pour le phényl peut être expliqué par la volatilité du composé trifluorométhylsélénié et la forte agitation sans septum du milieu réactionnel.

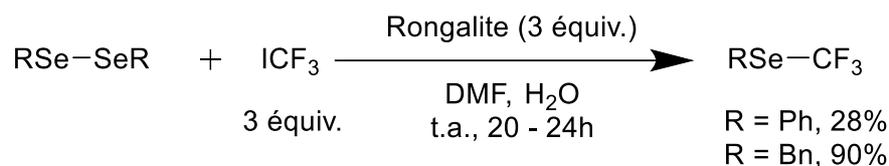


Schéma 5 : Perfluoroalkylation par voie radicalaire

De plus, cette réaction est étendue aux iodures perfluoroalkylés IC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, IC<sub>4</sub>F<sub>9</sub>, IC<sub>6</sub>F<sub>13</sub> et IC<sub>8</sub>F<sub>19</sub>. Pour les dérivés du benzène, les rendements augmentent avec la taille de la chaîne fluorée jusqu'à 71% pour le C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>.

Quelques années plus tard, le groupe de Rossi développe une méthodologie permettant de former des PhSeR<sub>F</sub> à partir d'un complexe d'étain *n*-Bu<sub>3</sub>SnSePh et de iodoperfluoroalcanes sous catalyse au palladium (Schéma 6).<sup>31</sup> Cette nouvelle méthode donne des rendements similaires à la précédente mais nécessite une température de réaction de 120°C.

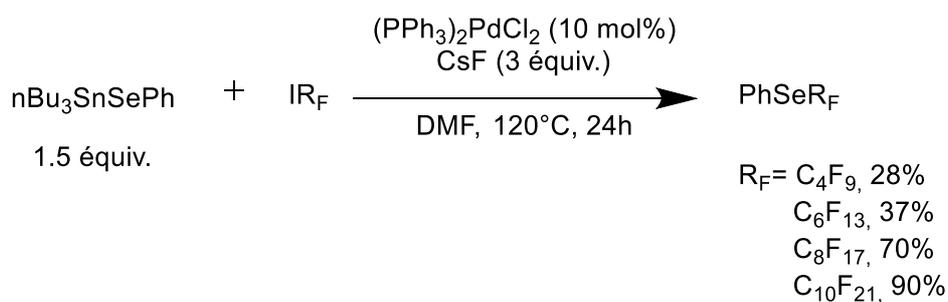


Schéma 6 : Perfluoroalkylation par voie radicalaire

<sup>30</sup> a] E. Magnier, E. Vit, C. Wakselman, *Synlett* **2001**, 8, 1260 ; b] E. Magnier, C. Wakselman, *Collect Czech Chem Commun* **2002**, 67, 5.

<sup>31</sup> a] M. Bonaterra, S. E. Martín, R. A. Rossi, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3511 ; b] M. N. Lanteri, R. A. Rossi, S. E. Martín, *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 3425.

En 2004, Médebielle et Dolbier Jr. forment le PhSeCF<sub>3</sub> avec un système TDAE/ICF<sub>3</sub> à partir du diséléniure de diphényle (Schéma 7.A.).<sup>32</sup>

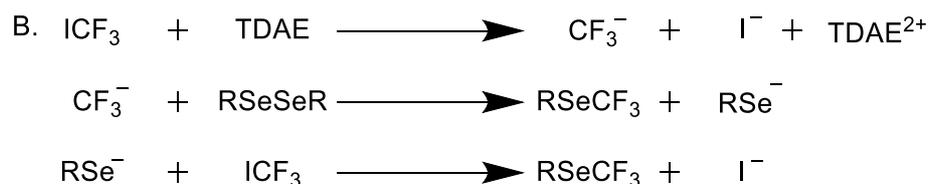
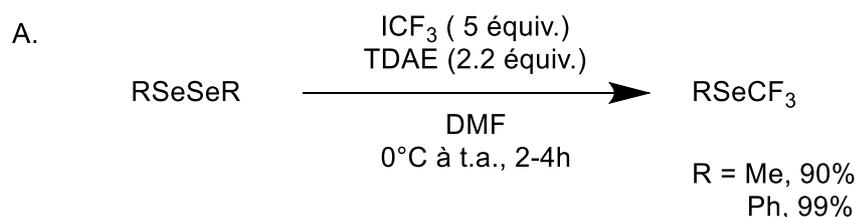


Schéma 7 : Trifluorométhylation de diséléniure par voie nucléophile

En utilisant 2,2 équivalents de tétrakis(diméthylamino)éthylène et 5 équivalents de iodotrifluorométhane, le produit est formé à hauteur de 99%. Deux ans plus tard, la même équipe forme également le MeSeCF<sub>3</sub> avec un rendement de 90%.<sup>33</sup> De plus, cette réaction a été menée avec les iodures IC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, IC<sub>4</sub>F<sub>9</sub>. Le TDAE permet ici la double réduction du trifluoroiodométhane en ion iodure et CF<sub>3</sub><sup>-</sup> (Schéma 7.B.).

Par analogie, la formation du motif SeCFH<sub>2</sub> ne se fait à l'heure actuelle qu'avec le fluoroiodométhane ICFH<sub>2</sub>. En 2020 et 2021, le groupe de Pace propose deux synthèses pour la formation de motif -SeCFH<sub>2</sub>. La première utilise le phénylséléniol qui, après déprotonation par le carbonate de césium, s'additionne sur le fluoroiodométhane (Schéma 8.A.).<sup>34</sup> La seconde utilise des diséléniures, réduits en séléniolates par le NaBH<sub>4</sub>, pour le même type de réaction (Schéma 8.B.).<sup>35</sup>

<sup>32</sup> C. Pooput, M. Médebielle, W. R. Dolbier, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 301.

<sup>33</sup> C. Pooput, W. R. Dolbier, M. Médebielle, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3564.

<sup>34</sup> R. Senatore, M. Malik, M. Spreitzer, W. Holzer, V. Pace, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1345.

<sup>35</sup> R. Senatore, M. Malik, E. Urban, W. Holzer, V. Pace, *Tetrahedron* **2021**, *85*, 131921.

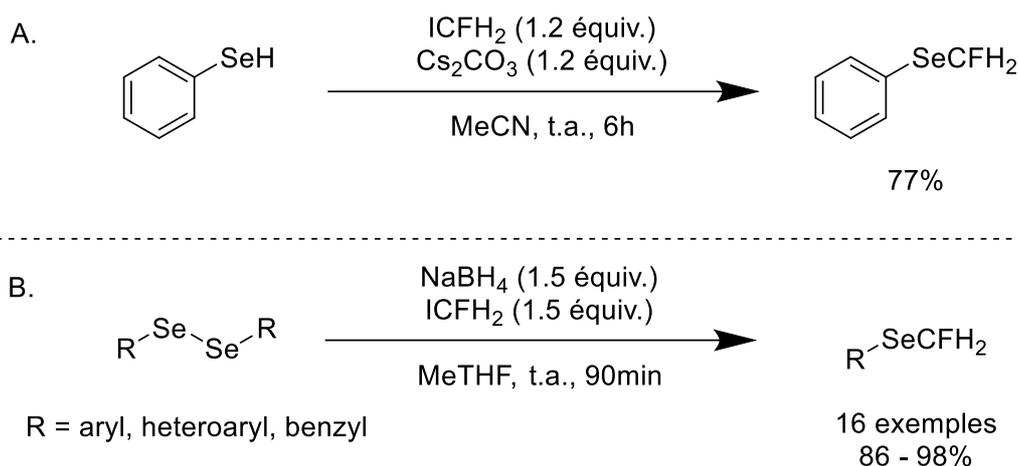


Schéma 8 : Formation de fluorométhylsélénure avec ICFH<sub>2</sub>

### I. A. 3. Utilisation du réactif de Langlois CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Na

Décrit par notre équipe et Langlois en 1989, le triflate de sodium est utilisé notamment pour la trifluorométhylation radicalaire.<sup>36</sup> Ce réactif permet la formation de l'espèce active  $\cdot\text{CF}_3$  après oxydation chimique ou photochimique.<sup>37</sup> Il faut attendre plus de 25 ans avant que ce réactif soit utilisé pour la formation de liaisons Se-CF<sub>3</sub>. En 2016, Ma *et al.* rapportent la formation de PhSeCF<sub>3</sub> à partir de phénylsélénol avec un rendement de 74% en présence de I<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (Schéma 9.A).<sup>38</sup>

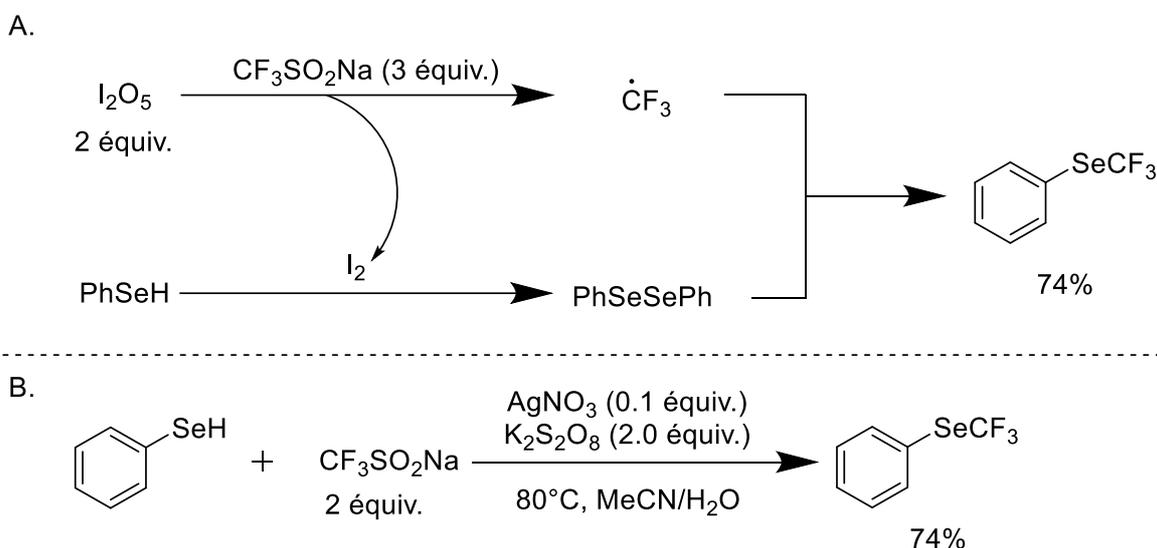


Schéma 9 : Formation de PhSeCF<sub>3</sub> à partir de phénylsélénol et de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Na

<sup>36</sup> M. Tordeux, B. Langlois, C. Wakselman, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2452.

<sup>37</sup> H. Guyon, H. Chachignon, D. Cahard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 2764.

<sup>38</sup> J.-J. Ma, W.-B. Yi, G.-P. Lu, C. Cai, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, 6, 417.

Concernant le mécanisme de la réaction, le diiode, sous-produit de la réaction de formation du radical  $\cdot\text{CF}_3$ , dimérise le phénylsélénol puis le radical  $\cdot\text{CF}_3$  attaque celui-ci pour former le produit trifluorométhylsélénié. Une variante de cette réaction a été décrite par le même groupe en 2017 avec un rendement identique en présence d'une quantité catalytique de nitrate d'argent et d'un autre oxydant, le persulfate de potassium  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (Schéma 9.B.).<sup>39</sup> Ce dernier permet l'oxydation de l'Ag (I) en Ag (II), qui va à son tour oxyder le réactif de Langlois pour former le radical  $\cdot\text{CF}_3$ . Le  $\text{SO}_4^{\cdot-}$ , issu de la réduction de  $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ , permet quant à lui la dimérisation du phénylsélénol. L'utilisation de ce deuxième système catalytique a plusieurs avantages. Il permet une diminution des équivalents en réactif de Langlois (deux équivalents contre trois équivalents) et de la température de réaction ( $80^\circ\text{C}$  au lieu de  $110^\circ\text{C}$ ). De plus, le solvant utilisé est un mélange acétonitrile/eau au lieu du DMSO. La purification des produits est donc facilitée, surtout pour les espèces volatiles comme le  $\text{PhSeCF}_3$ .

Plus récemment, le groupe de Xu a montré la difluoro- et trifluorométhylation de 5 sélénamides avec des rendements compris entre 25 et 75% (Schéma 10).<sup>40</sup>

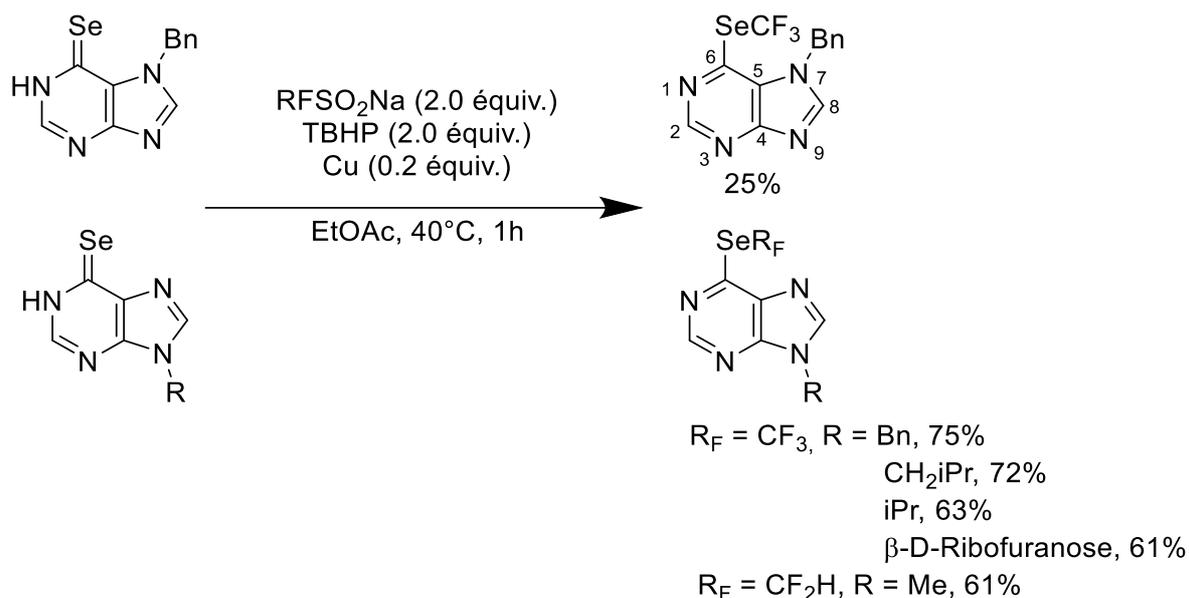


Schéma 10 : Fluorométhylation de sélénamides avec le réactif de Langlois

Après sa formation à l'aide de cuivre et d'hydroperoxyde de *tert*-butyle (TBHP), le radical fluoré  $\text{CF}_3\cdot$  s'additionne sur l'atome de sélénium puis, après oxydation du radical sélénocétyle et réaromatisation, le dérivé trifluorométhylsélénié de la purine est obtenu. La fonctionnalisation de l'atome d'azote N7 diminue fortement les rendements de réaction contrairement à la fonctionnalisation de l'atome d'azote N9. De plus, l'utilisation

<sup>39</sup> J. Ma, Q. Liu, G. Lu, W. Yi, *J. Fluor. Chem.* **2017**, *193*, 113.

<sup>40</sup> X. Xu, J. Zhang, T. Xu, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8638.

du dérivé  $\text{CF}_2\text{HSO}_2\text{Na}$  permet l'obtention du dérivé difluorométhylé avec un rendement de 61%.

#### I. A. 4. Utilisation du dibromodifluorométhane $\text{CF}_2\text{Br}_2$

En 2005, le groupe de Qing forme le  $\text{PhSeCF}_2\text{Br}$  par réaction entre le phénylsélenolate et  $\text{CF}_2\text{Br}_2$ . On peut souligner que l'anion est formé de trois manières différentes et que les rendements de formation du (bromodifluorométhyl)(phényl)sélane sont dépendants de la méthode choisie (Schéma 11).<sup>41</sup>

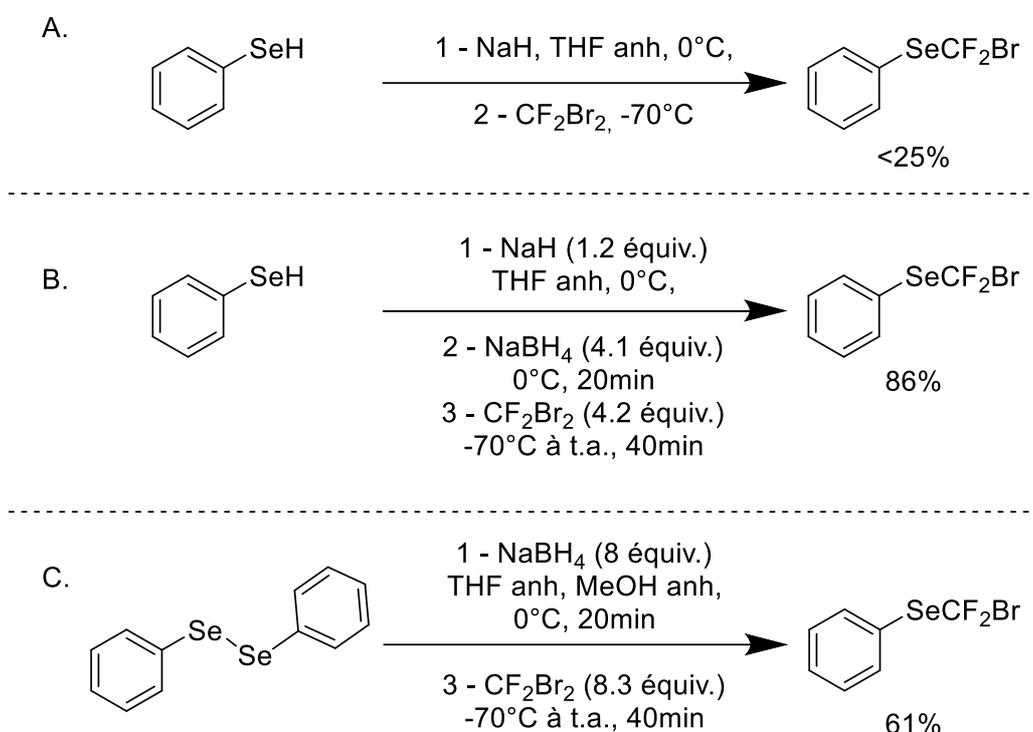


Schéma 11 : Formation de  $\text{PhSeCF}_2\text{Br}$  avec le  $\text{CF}_2\text{Br}_2$

Tout d'abord, en déprotonant le phénylsélenol puis en ajoutant le dibromodifluorométhane, un rendement faible est observé, dû à la formation *in situ* de disélenure de diphenyle (Schéma 11.A.). En ajoutant du borohydrure de sodium dans un second temps, la réduction du disélenure, formé avant l'addition de  $\text{CF}_2\text{Br}_2$ , permet au rendement d'atteindre 86% (Schéma 11.B.). Partir directement du diphenyldisélenure comme réactif est également possible mais donne finalement un rendement plus faible (Schéma 11.C.).

<sup>41</sup> Y.-Y. Qin, X.-L. Qiu, Y.-Y. Yang, W.-D. Meng, F.-L. Qing, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9040.

Dans les années 1990, le groupe d'Uneyama utilise également ce réactif pour la formation de difluorométhylsélénobenzène sans observer de PhSeCF<sub>2</sub>Br (Schéma 12).<sup>42</sup>

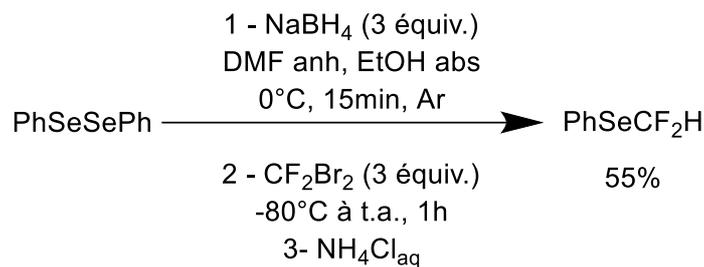


Schéma 12 : Utilisation de CF<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> pour la formation de PhSeCF<sub>2</sub>H

Après une première étape de réduction à l'aide du NaBH<sub>4</sub>, l'anion réagit sur le dibromodifluorométhane. Après hydrolyse au NH<sub>4</sub>Cl, le PhSeCF<sub>2</sub>H est isolé avec un rendement de 55%.

### I. A. 5. Autres réactifs de fluoroalkylation

D'autres réactifs existent pour la formation de liaisons Se-R<sub>F</sub> mais ils sont plus anecdotiques que les méthodologies utilisant ceux précédemment décrits. Ils sont utilisés quasi exclusivement pour la formation de PhSeCF<sub>3</sub> à partir du disélénure aromatique. Ainsi Langlois et Billard utilisent deux hémiaminals permettant la formation de deux produits : le phényl(trifluorométhyl)sélane et le (4-chlorophényl)(trifluorométhyl)sélane. L'utilisation du dérivé silylé permet de doubler le rendement comparé à l'hémiaminal OH libre (Schéma 13.A).<sup>43</sup>

<sup>42</sup> K. Uneyama, K. Maeda, Y. Tokunaga, N. Itano, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 370.

<sup>43</sup> G. Blond, T. Billard, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2473.

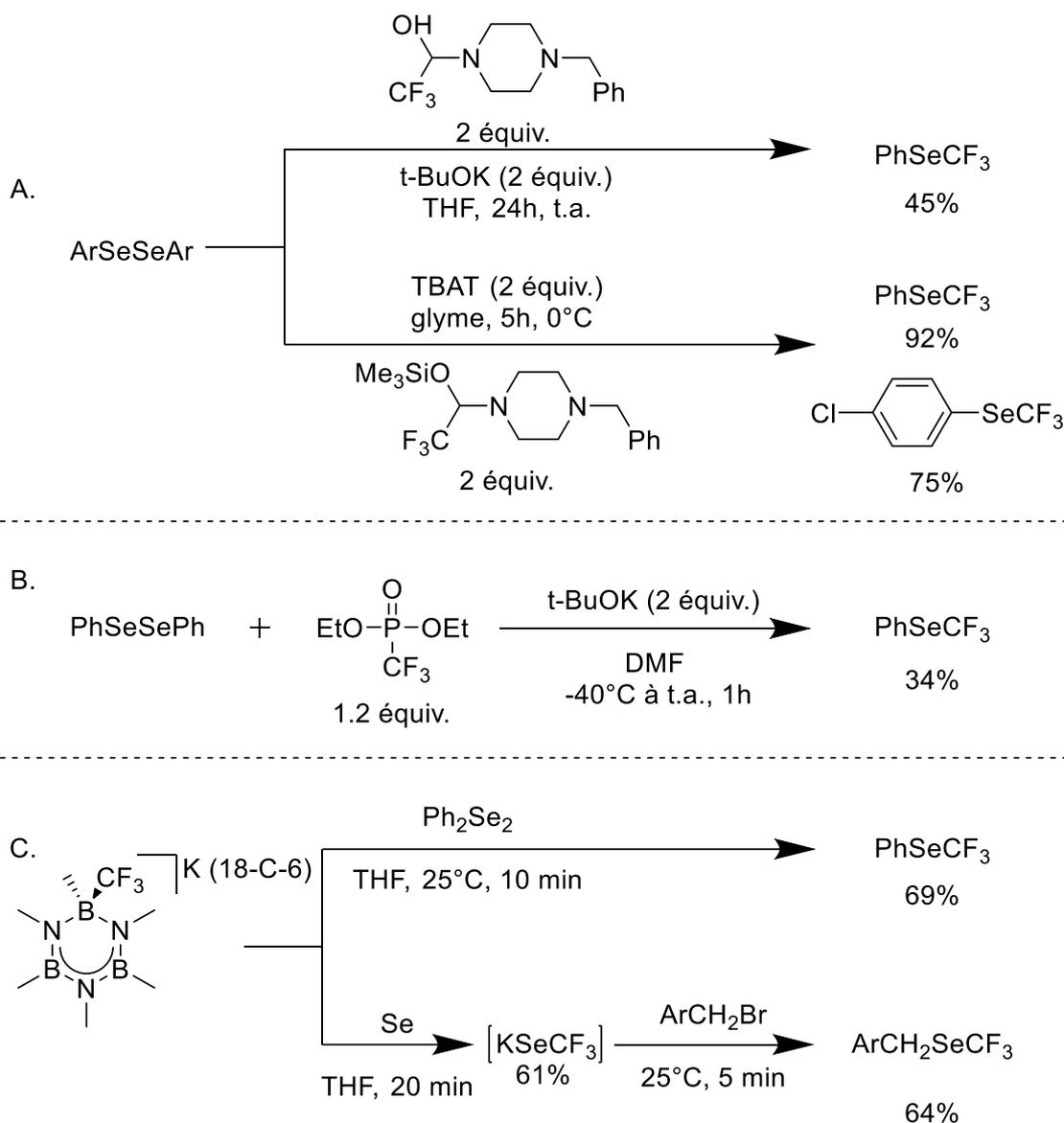


Schéma 13 : Utilisation de divers réactifs pour la synthèse de RSeCF<sub>3</sub>

En 2010, Cherkupally et Beier rapportent l'utilisation d'un phosphonate trifluorométhylé activé par le *t*-BuOK pour la formation de trifluorométhylsélénobenzène (Schéma 13.B.)<sup>44</sup> dans un article de trifluorométhylation de dérivés carbonylés. L'équipe de Szymczak quant à elle utilise une borazine trifluorométhylée pour les trifluorométhylsélénolations aromatique et benzylique.<sup>45</sup> Cette méthode douce et rapide donne de bons rendements pour la substitution nucléophile de dérivés bromés (Schéma 13.C.).

Plusieurs réactifs pour la formation de difluorométhylsélénures ont également été développés. Le groupe de Greaney rapporte en 2013 la formation du difluorométhylsélénobenzène par réaction entre le 2-chloro-2,2-difluoroacétate de

<sup>44</sup> P. Cherkupally, P. Beier, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 252.

<sup>45</sup> J. B. Geri, M. M. Wade Wolfe, N. K. Szymczak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 1381.

sodium (formant le carbène CF<sub>2</sub> sous l'effet de la température) et le phénylsélénol en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> avec un bon rendement de 65% (Schéma 14).<sup>46</sup>

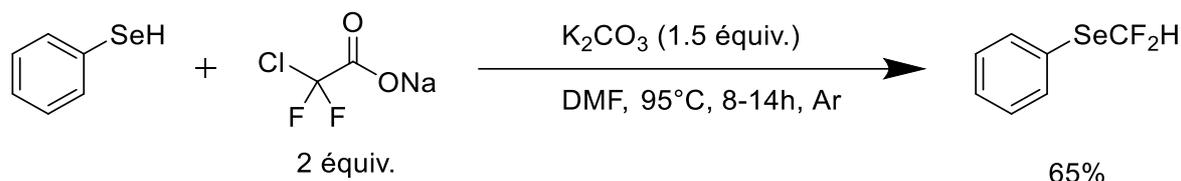


Schéma 14 : Formation de PhSeCF<sub>2</sub>H à partir de phénylsélénol

En 2016, le groupe de Lu synthétise à partir du disélénure de diphényle le difluorométhylsélénobenzène à l'aide de  $\alpha,\alpha$ -difluorodibenzoylméthane (Schéma 15).<sup>47</sup> Cette réaction passe par la formation de l'anion PhCOCF<sub>2</sub><sup>-</sup> qui s'additionne sur le disélénure pour former la molécule stable PhSeCF<sub>2</sub>COPh, isolable si souhaité, à hauteur de 54%. Le difluorométhylsélénobenzène peut alors être formé par réaction de Haller-Bauer sous l'effet de la température avec un rendement de 95%. On peut noter que le produit final n'a pas été isolé.

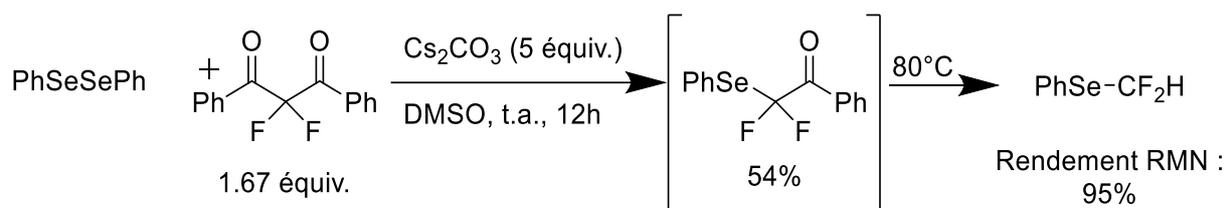


Schéma 15 : Formation de PhSeCF<sub>2</sub>H par Lu

Plusieurs dérivés possédant une partie fluorée non terminale R-SeCF<sub>2</sub>-R' ont été décrits dans la littérature depuis plus de 35 ans. On peut regrouper ces réactifs selon trois grandes catégories : la fonctionnalisation du chlorure de phénylsélényle, de disélénure et enfin de divers composés.

La plus ancienne formation de liaison R-SeCF<sub>2</sub>-R' a été rapportée en 1987 par le groupe de Viehe en utilisant le chlorure de phénylsélényle en présence d'un alcène polyfluoré (Schéma 16.A).<sup>48</sup> Le (1-chloro-1,2,2-trifluoroéthane-1,2-diyl)bis(phénylsélane) **I** est obtenu avec un rendement de 51% mais en mélange non purifiable. Quinze ans plus tard, l'équipe de Langlois utilise un éther d'hémiaminal difluoré pour la fonctionnalisation du même substrat. Après déprotonation par du *n*-BuLi et formation de l'éther d'énol, celui-ci réagit avec le chlorure de phénylsélényle pour former l'amide correspondant **II**. Le triméthylsilyl trifluorométhanesulfonate est utilisé ici uniquement pour le piégeage du

<sup>46</sup> V. P. Mehta, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5036.

<sup>47</sup> Y. Lin, W. Yi, W. Shen, G. Lu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 592.

<sup>48</sup> S. Piettre, Ch. De Cock, H. G. Viehe, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4309.

fluorure formé lors de l'étape d'élimination (Schéma 16.B).<sup>49</sup> Plus tard, Uneyama réutilise cette méthodologie avec un éther d'énol cette fois-ci silylé afin de former le méthyl 3,3-difluoro-2-oxo-3-(phénylsélanyle)propanoate **III** avec un bon rendement de 87% (Schéma 16.C).<sup>50</sup>

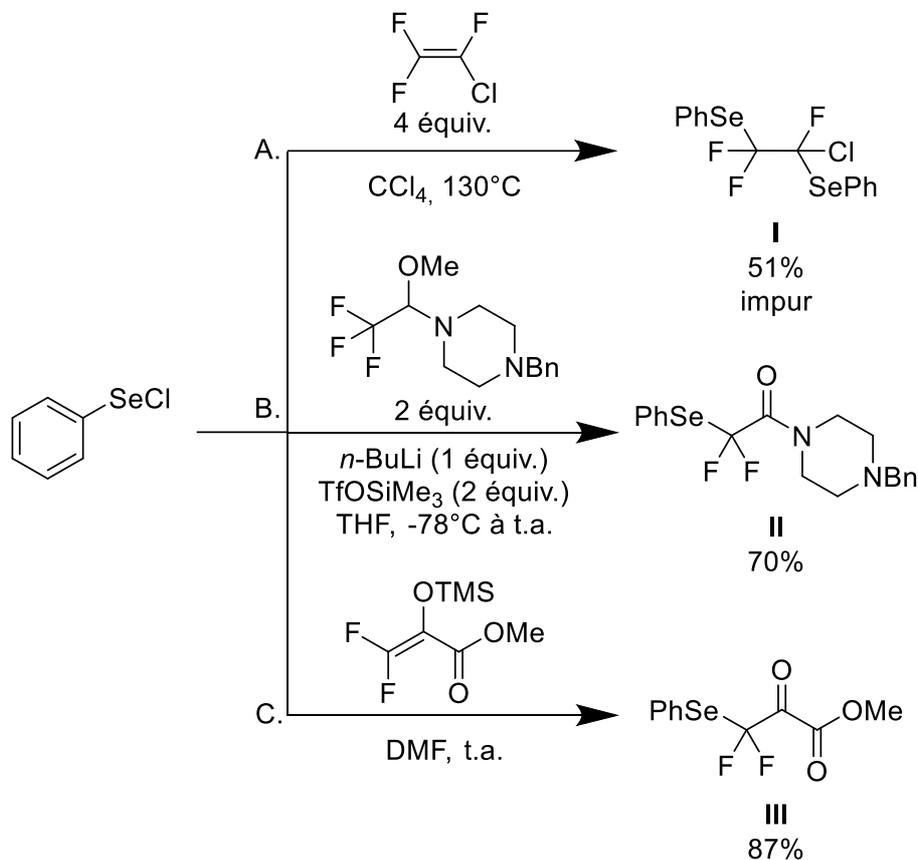


Schéma 16 : Difluorométhylation de chlorure de phénylsélanyle

En 2020, le groupe de Leroux effectue la silylation de la difluorométhylpyridine afin d'en faire un précurseur de carbanion difluoré et fonctionnalise le PhSeCl (Schéma 17).<sup>51</sup>

<sup>49</sup> G. Blond, T. Billard, B. R. Langlois, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2917.

<sup>50</sup> G. Takikawa, K. Toma, K. Uneyama, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6509.

<sup>51</sup> L. Santos, A. Panossian, M. Donnard, J.-P. Vors, S. Pazenok, D. Bernier, F. R. Leroux, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8741.

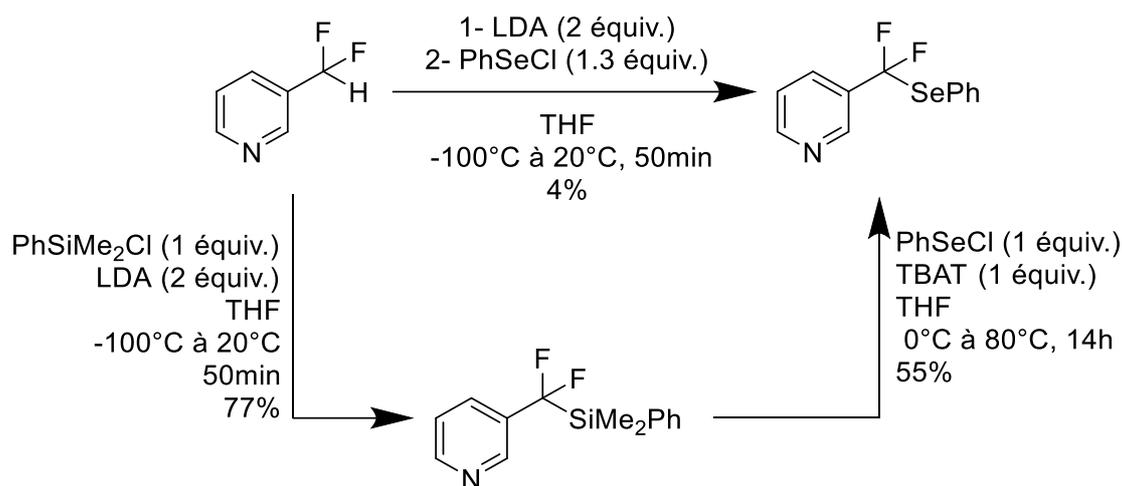


Schéma 17 : Difluorométhylation de chlorure de phénylsélényle

On peut remarquer que la première étape de silylation permet d'augmenter très fortement les rendements (55% contre 4%).

Plus récemment, les disélénures ont également été utilisés pour la formation de liaison Se-CF<sub>2</sub>R. En 2016, le groupe de Hu utilise une sulfone difluorée pour la fonctionnalisation du diphenyldisélnure en présence de *t*-BuOK (Schéma 18.A).<sup>52</sup>

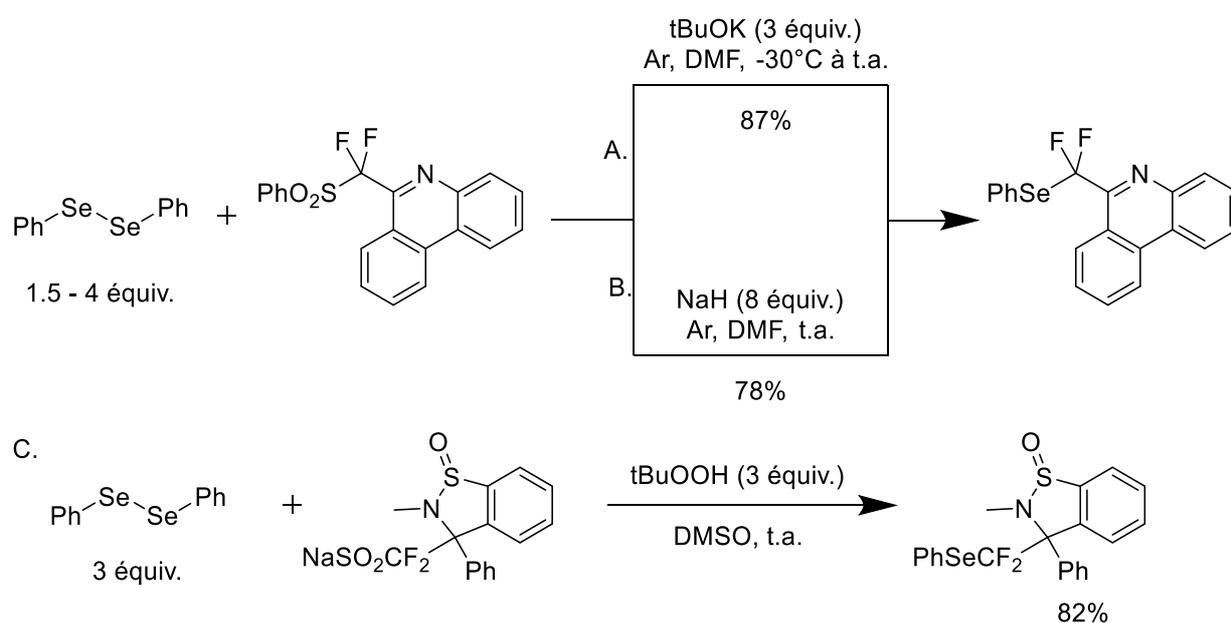


Schéma 18 : Difluorométhylation de disélénures

Après formation du *tert*-butyl benzènesulfonate par attaque du *tert*-butoxyde, l'anion difluorocarboné s'additionne sur le disélénure afin de former le produit désiré. Trois ans plus tard, Hu utilise le même composé pour former le même produit mais avec un

<sup>52</sup> P. Xiao, J. Rong, C. Ni, J. Guo, X. Li, D. Chen, J. Hu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5912.

mécanisme différent (Schéma 18.B.).<sup>53</sup> L'anion  $\text{PhSe}^-$ , formé par réduction du  $(\text{PhSe})_2$  en présence d'hydruure de sodium, effectue un transfert monoélectronique avec le sulfinate pour générer un radical anion délocalisé sur l'ensemble de la molécule. Après départ de  $\text{PhSO}_2^-$ , un second équivalent de  $\text{PhSe}^-$  peut s'ajouter sur la molécule. Une oxydation permet alors de former le produit tout en réduisant une nouvelle molécule de sulfinate. Enfin, en 2021, Hu utilise un sulfinate de sodium qui, après oxydation et formation du radical difluorocarboné, réagit avec le diséléniure afin de former le produit désiré (Schéma 18.C.).<sup>54</sup>

Enfin, en 2021, le groupe de Beller rapporte la formation d'un sel d'ammonium, précurseur de difluoroallyle électrophile, permettant la fonctionnalisation de phénylséniol avec un très bon rendement de 97% (Schéma 19).<sup>55</sup>

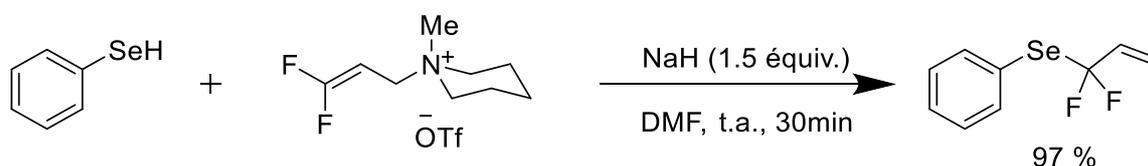


Schéma 19 : Difluorométhylation du phénylséniol

Le séniol est d'abord déprotoné puis, après addition et élimination du fragment pipéridine, le (1,1-difluoroallyl)(phényl)séne est formé.

## I. A. 6. Utilisation du réactif de Ruppert-Prakash : $\text{TMSCF}_3$

Le réactif de très loin le plus utilisé à ce jour pour la formation de liaison  $\text{Se-R}_F$  est le trifluorométhyltriméthylsilane ( $\text{TMSCF}_3$ ). Il présente de nombreux avantages comme sa stabilité, sa facilité d'utilisation et donne de très bons rendements. Le réactif de Ruppert-Prakash a été développé dans les années 1980 par Ruppert<sup>56</sup> et popularisé par Prakash une dizaine d'années plus tard.<sup>57</sup> Il a été utilisé pour la formation de liaison  $\text{Se-CF}_3$  pour la première fois en 1996 par Langlois et Billard (Schéma 20).<sup>58</sup>

<sup>53</sup> P. Xiao, C. Ni, W. Miao, M. Zhou, J. Hu, D. Chen, J. Hu, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8345.

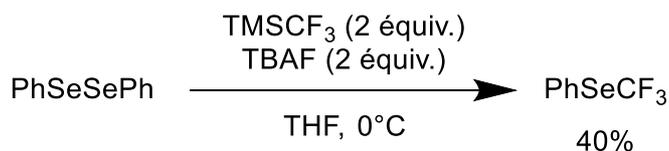
<sup>54</sup> J. Rong, C. Ni, Y. Gu, J. Hu, *Helv. Chim. Acta* **2021**, *104*, e2100019.

<sup>55</sup> F. Ye, Y. Ge, A. Spannenberg, H. Neumann, L.-W. Xu, M. Beller, *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 3257.

<sup>56</sup> I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2195.

<sup>57</sup> G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757.

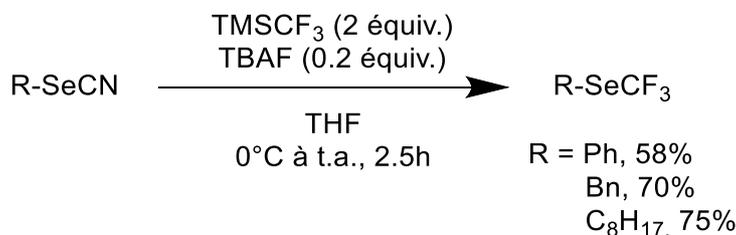
<sup>58</sup> T. Billard, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6865.



Sch\u00e9ma 20 : Trifluorom\u00e9thylation du diph\u00e9nyldis\u00e9l\u00e9nure

En effet, par analogie avec le soufre, apr\u00e8s lib\u00e9ration de l'anion  $\text{CF}_3^-$  par l'ajout d'une quantit\u00e9 st\u00f6chiom\u00e9trique de fluorure, il peut r\u00e9agir sur le diph\u00e9nyldis\u00e9l\u00e9nure pour former le trifluorom\u00e9thylph\u00e9nyls\u00e9lane avec un rendement de 40%.

Un an plus tard, le m\u00eame groupe utilise le  $\text{TMSCF}_3$  sur des s\u00e9l\u00e9nocyanoates et obtient de meilleurs r\u00e9sultats : 58% pour le ph\u00e9nyls\u00e9l\u00e9nocyanoate (Sch\u00e9ma 21).<sup>59</sup> De plus, une quantit\u00e9 catalytique de TBAF suffit pour activer le  $\text{TMSCF}_3$  car l'anion cyanure, lib\u00e9r\u00e9 lors de la r\u00e9action, permet lui aussi de former l'anion  $\text{CF}_3^-$  par attaque nucl\u00e9ophile sur le  $\text{TMSCF}_3$ .



Sch\u00e9ma 21 : Trifluorom\u00e9thylation de s\u00e9l\u00e9nocyanoates avec le  $\text{TMSCF}_3$

Par la suite, de nombreuses synth\u00e8ses ont r\u00e9utilis\u00e9 cette r\u00e9action, notamment en post-fonctionnalisation dans des articles consacr\u00e9s \u00e0 la s\u00e9l\u00e9nocyanoation,<sup>60</sup> pour l'ouverture de benzois\u00e9l\u00e9nazolone<sup>61</sup> (analogue de l'Ebselen), pour former des r\u00e9actifs utiles pour la suite<sup>62</sup> ou lors de m\u00e9thodologies monotopes.

Du fait du d\u00e9veloppement de d\u00e9riv\u00e9s fluor\u00e9s du r\u00e9actif du Ruppert-Prakash (comme  $\text{TMSCF}_2\text{H}$ ,<sup>63,64</sup>  $\text{TMSCF}_2\text{Br}$ ,<sup>63,65</sup>  $\text{TMSCF}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ ,<sup>63</sup>  $\text{TMSCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ,<sup>63</sup>  $\text{TMSC}_2\text{F}_5$ ,<sup>63,66</sup> et  $\text{TMSC}_3\text{F}_7$ <sup>63</sup>), de nombreux s\u00e9l\u00e9nocyanoates ont \u00e9t\u00e9 transform\u00e9s en d\u00e9riv\u00e9s polyfluor\u00e9s correspondants.

<sup>59</sup> T. Billard, S. Large, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 65.

<sup>60</sup> a] J. Wang, Y. Wang, Y. Liu, X. Yan, Y. Yan, S. Chao, X. Shang, T. Ni, P. Zhou, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 187 ; 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 ; c] S. Redon, A. R. Obah Kosso, J. Broggi, P. Vanelle, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2771 ; d] J. Wang, X. Lu, X. Tan, Y. Yan, P. Zhang, S. Chao, L. Liu, X. Shang, Z. Chu, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 2235.

<sup>61</sup> M. Iwasaki, N. Miki, Y. Tsuchiya, K. Nakajima, Y. Nishihara, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1092.

<sup>62</sup> a] H. Shi, X. Wang, X. Li, B. Zhang, X. Li, J. Zhang, J. Yang, Y. Du, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2214 ; b] Y. Li, Y. Wang, Z. Ye, S. Zhang, X. Ye, Z. Yuan, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3009.

<sup>63</sup> Q. Glenadel, E. Ismalaj, T. Billard, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8268.

<sup>64</sup> T. Dong, J. Nie, C.-P. Zhang, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5642.

<sup>65</sup> Y. Fang, X. Li, C. Liu, J. Tang, Z. Chen, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 18081.

<sup>66</sup> P. Nikolaienko, M. Rueping, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2620.

De plus, le  $\text{TMSCF}_3$  a été utilisé comme précurseur, en présence de  $\text{LiOtBu}$ , de carbène  $\text{CF}_2$  pouvant réagir avec des diséléniures (Schéma 22.A.).<sup>67</sup>

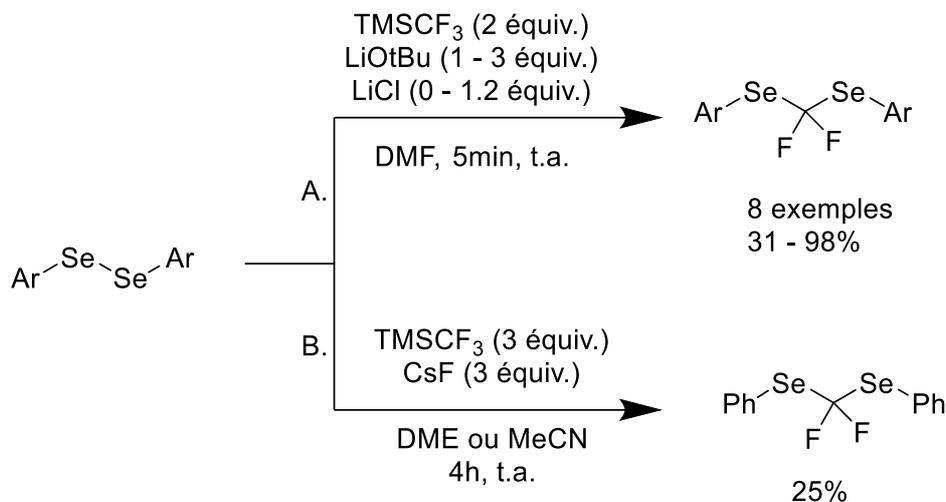


Schéma 22 : Insertion de difluorocarbène dans des diséléniures

Concernant le mécanisme de la réaction, après formation de  $\text{LiCF}_3$ , ce dernier se dégrade en carbène  $\text{CF}_2$  puis est piégé par le diséléniure. Un réarrangement permet alors la formation du produit. L'atome de lithium est choisi du fait de sa forte liaison avec le fluor. En effet, celle-ci permet à l'étape de formation du carbène d'être irréversible contrairement à l'utilisation du potassium par exemple. L'année suivante, Kondo observe également la formation de ce carbène avec une activation par du fluorure de césium dans l'acétonitrile ou le diméthoxyéthane (Schéma 22.B.).<sup>68</sup> Cependant, du fait de l'interaction plus faible entre le fluor et le césium, la formation du carbène est réversible donc les rendements sont plus faibles. On peut noter que ces produits sont stables en conditions acides contrairement à leurs analogues oxygénés ou soufrés.

<sup>67</sup> C. Barrett, V. Krishnamurti, A. P. Oliveira, G. K. S. Prakash, *Tetrahedron* **2019**, 75, 4167.

<sup>68</sup> K. Nozawa-Kumada, S. Osawa, T. Ojima, K. Noguchi, M. Shigeno, Y. Kondo, *Asian J. Org. Chem.* **2020**, 9, 765.

## I. A. 7. Méthodologies monotopes

En 2016, Rueping présente une méthodologie pour la trifluorométhylsélénolation en deux étapes à partir de sels de diazonium aromatiques (Schéma 23.A).<sup>66</sup>

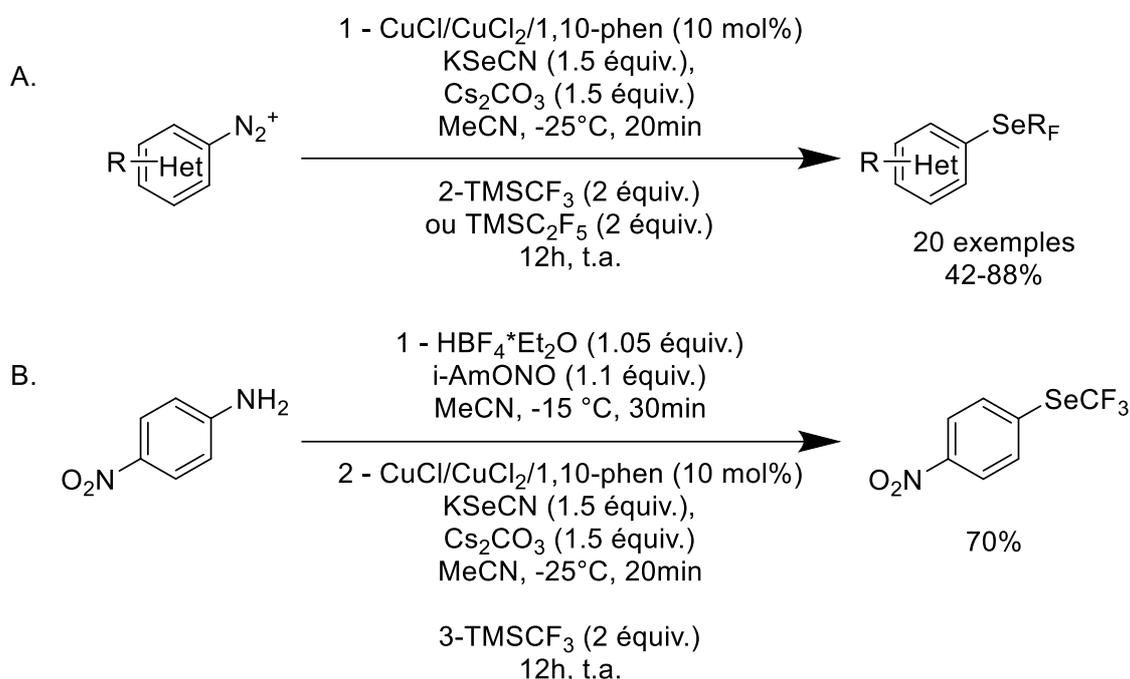


Schéma 23 : Méthodologies de perfluoroalkylsélénolation monotopes

La première étape de type Sandmeyer consiste à former le sélénocyanate à l'aide de KSeCN et de cuivre. Ce sélénocyanate est alors transformé en SeCF<sub>3</sub> grâce au réactif de Ruppert-Prakash. Les rendements sont globalement bons et l'absence de purification des sélénocyanates, souvent très odorants, permet un grand gain de temps. Cette synthèse est compatible avec de nombreuses fonctions chimiques et d'hétérocycles. De plus, la formation du sel de diazonium peut se préparer également *in situ* avec des dérivés d'aniline. Cette synthèse monotope séquentielle sur 3 étapes conserve un bon rendement global sur la 4-nitroaniline (Schéma 23.B.).

Le fluoroiodométhane a été utilisé pour la première fois dans une méthodologie monotope en 2019 par Cao *et al.* pour la formation de fluorométhylsélénioaryle ou alkyle à partir de dérivés d'aniline ou de bromures d'alkyle (Schéma 24).<sup>69</sup>

<sup>69</sup> Y. Cao, L. Jiang, W. Yi, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4360.

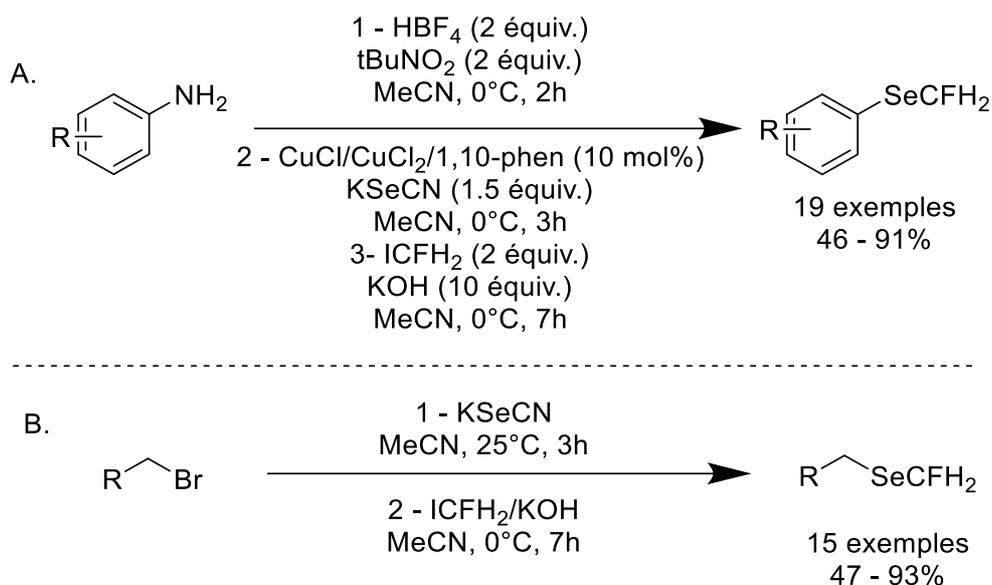


Schéma 24 : Formation de fluorométhylsélénure avec ICFH<sub>2</sub> en méthodologies monotopes

Pour les dérivés d'aniline, on retrouve les formations du diazonium puis du sélénocyanate *in situ*, comme présentées dans la méthodologie de Rueping. Un équivalent d'hydroxyde de potassium permet ensuite la réduction du sélénocyanate en disélénure puis un second équivalent forme l'anion sélénolate. Ce dernier attaque alors le fluoroiodométhane pour former le produit (Schéma 24.A.). Concernant les bromures d'alkyle, le sélénocyanate substitue le brome puis, de la même manière que précédemment, la chaîne fluorée est introduite (Schéma 24.B).

En 2014, le groupe de Weng propose une méthode monotope pour la trifluorométhylsélénation d'alkyle bromé ou aryle iodé avec des rendements compris entre 53 et 94% (Schéma 25).<sup>70</sup>

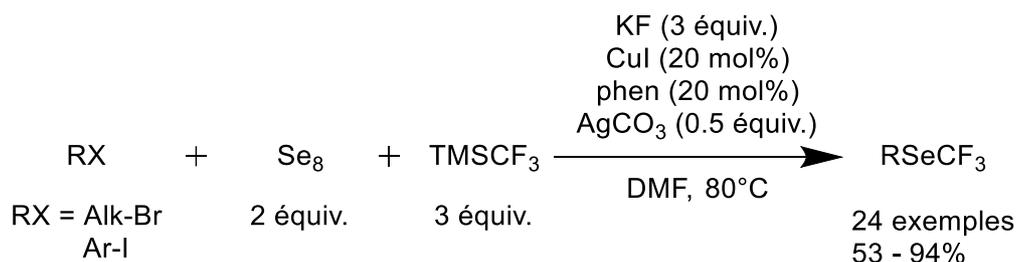


Schéma 25 : Trifluorométhylsélénation de dérivés halogénés

Cette méthode utilise du sélénium rouge élémentaire, le TMSCF<sub>3</sub>, du carbonate d'argent ainsi qu'une quantité catalytique d'iodure de cuivre et de 1,10-phénanthroline. Les auteurs proposent la formation de AgSeCF<sub>3</sub> *in situ* puis du dimère de cuivre [(phen)Cu(SeCF<sub>3</sub>)]<sub>2</sub> qui permet la trifluorométhylsélénation du substrat. On peut

<sup>70</sup> C. Chen, C. Hou, Y. Wang, T. S. A. Hor, Z. Weng, *Org. Lett.* **2014**, 16, 524.

également noter que le carbonate d'argent n'est pas nécessaire pour cette réaction mais augmente les rendements et la vitesse de la réaction.

Enfin, la difluorométhylation de séléno cyanate est également possible en méthodologie monotope. L'équipe de Xiao utilise en 2021 un sel de phosphonium pour fonctionnaliser des séléno cyanates formés *in situ* avec des rendements de corrects à bons (Schéma 26).<sup>71</sup> L'anion séléno cyanate substitue le dérivé bromé comme précédemment tandis que le carbonate s'additionne sur le phosphore pour libérer un anion  $\text{CF}_2\text{H}^-$ . Celui-ci s'additionne alors sur le sélénium pour former le produit difluorométhylsélié.

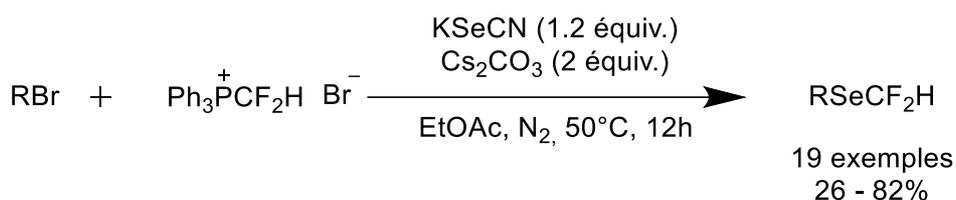


Schéma 26 : Difluorométhylséliélation de composés halogénés

## I. A. 8. Conclusion sur l'état de l'art

Après la présentation de l'état de l'art sur la formation de molécules trifluorométhylséliées par la voie indirecte, on peut constater que la majorité des méthodologies utilisent comme substrat des séléno cyanates ou des disélénoures, eux-mêmes obtenus à partir des séléno cyanates correspondants. La formation de ces composés est donc un point clé pour l'obtention de molécules polyfluoroalkylséliées.

L'obtention du motif  $\text{SeCN}$  se fait généralement par la substitution de diazonium pour les versions aromatiques<sup>66,69</sup> et par substitution de dérivés halogénés à chaud et avec des temps de réaction très long (au minimum 16h) à l'aide de  $\text{KSeCN}$  pour les versions alkylées.<sup>72</sup> Le développement d'une méthodologie plus efficace et plus économe en atome, plus souhaitable, a donc été développée.

<sup>66</sup> P. Nikolaienko, M. Rueping, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2620.

<sup>69</sup> Y. Cao, L. Jiang, W. Yi, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4360.

<sup>71</sup> M. Zhang, J.-H. Lin, J.-C. Xiao, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 13153.

<sup>72</sup> a] Y. Guan, S. D. Townsend, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5252 ; b] L. H. Andrade, A. V. Silva, *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 1175.

## I. B. Utilisation du [Bmim][SeCN] pour la formation de sélénocyanate

### I. B. 1. Synthèse et réactivité du [Bmim][SeCN]

Notre équipe a montré que les anions de liquide ionique (sel organique liquide à une température inférieure à 100°C), couplés à l'utilisation de micro-ondes, permettent la substitution d'halogénures d'alkyle en des temps de réactions très courts, sans solvant et avec des conditions de chimie durable.<sup>73</sup> Nous avons alors préparé un liquide ionique pour la sélénocyanation de dérivés bromés sous activation micro-ondes. La synthèse sur plusieurs dizaines de grammes du [bmim][SeCN] se fait rapidement en deux étapes (Schéma 27).

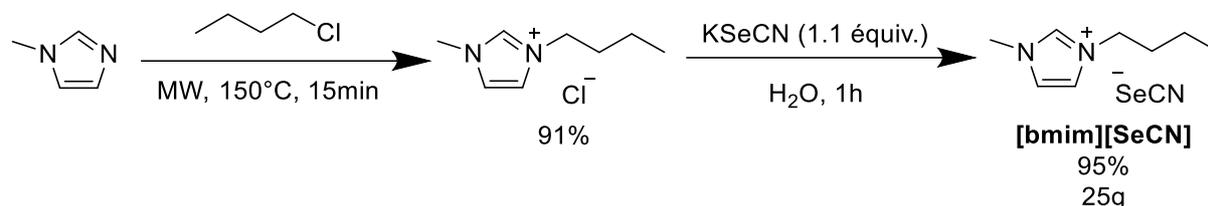
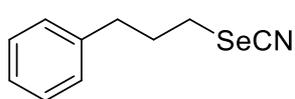
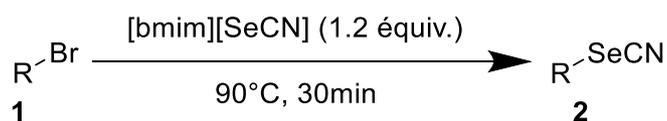


Schéma 27 : Synthèse du [Bmim][SeCN]

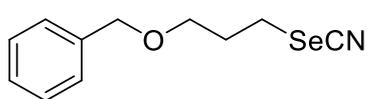
Après la formation du [bmim][Cl] par irradiation micro-ondes en quinze minutes à 150°C, un échange d'anion permet la formation de [bmim][SeCN] en 1 heure à température ambiante dans l'eau. Après extraction DCM/H<sub>2</sub>O, l'évaporation sous pression réduite permet d'obtenir le liquide ionique sélénié sur plusieurs dizaines de grammes avec un très bon rendement global de 95%.

Après une optimisation rapide de l'étape de sélénocyanation sur le 3-bromopropylbenzène, plusieurs paramètres ont pu être appliqués pour obtenir de bons rendements de sélénocyanation. Tout d'abord, un temps de réaction de 30 minutes et une température de 90°C ont été utilisés car au-delà de nombreux sous-produits sont observés. De plus, l'utilisation d'un léger excès de liquide ionique permet une conversion complète et un bon rendement de 93%. Enfin, l'utilisation d'un chauffage classique donne un rendement comparable en 3 heures, l'utilisation des micro-ondes est donc très avantageuse. En utilisant ces conditions, un champ d'application a été étudié (Schéma 28).

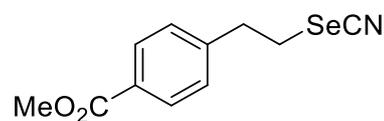
<sup>73</sup> a] S. Bouvet, B. Pégot, J. Marrot, E. Magnier, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 826 ; b] E. Anselmi, C. Simon, J. Marrot, P. Bernardelli, L. Schio, B. Pégot, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6319.



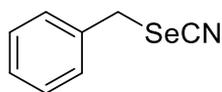
**2a**  
93%  
6 mmol : 86%



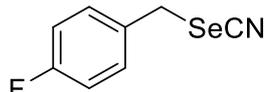
**2b**  
75%



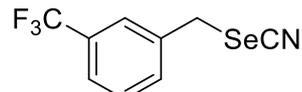
**2c**  
99%



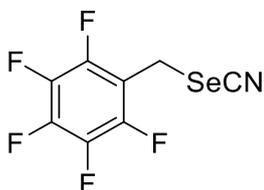
**2d**  
98%  
18 mmol : 94%



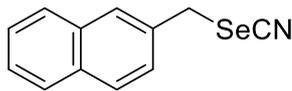
**2e**  
98%



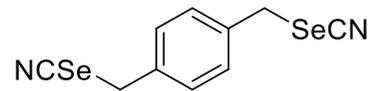
**2f**  
85%



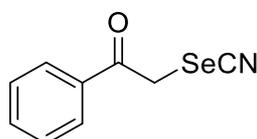
**2g**  
98%



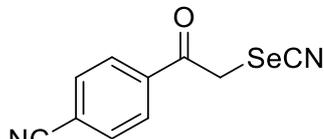
**2h**  
43%



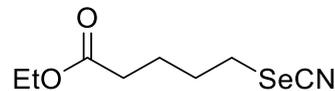
**2i**  
92%



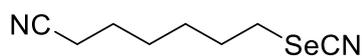
**2j**  
55%



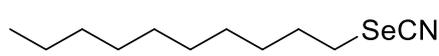
**2k**  
58%



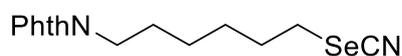
**2l**  
94%



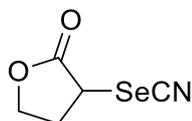
**2m**  
88%



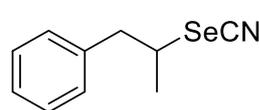
**2n**  
98%



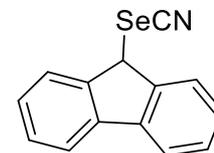
**2o**  
95%



**2p**  
34%



**2q**  
65%



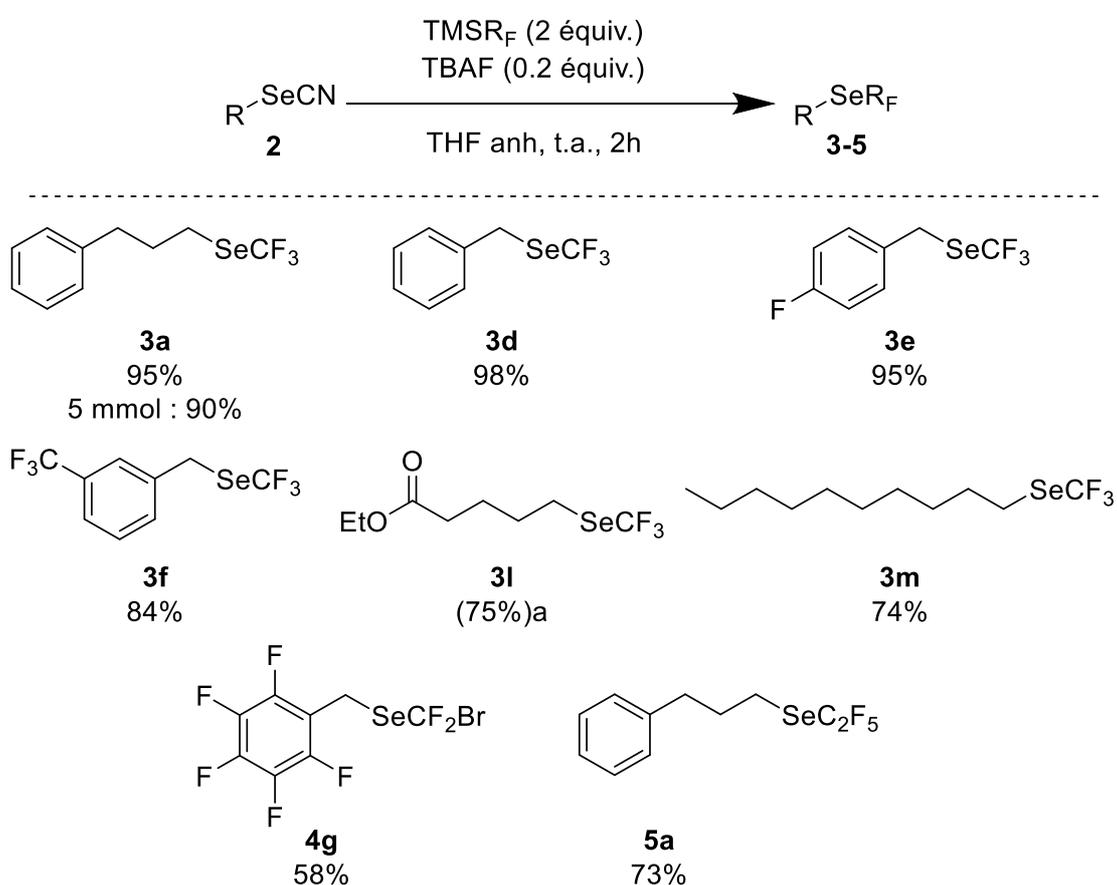
**2r**  
62%

Conditions exp\u00e9rimentales : Substrat (1.0 mmol, 1 \u00e9quiv.), [Bmim][SeCN] (1.2 mmol, 1.2 \u00e9quiv.), 90\u00b0C sous irradiation micro-ondes, 30 minutes.

*Sch\u00e9ma 28 : Etude du champ d'application de la r\u00e9action*

Plusieurs bromoalkyles primaires ont pu être substitués avec de bons rendements tout comme les dérivés benzyliques (**2a – 2r**). Une montée en échelle sur 18 mmol (3.3 g) de bromure de benzyle permet d'obtenir le cyanosélénobenzyle (**2d**) à hauteur de 94%. La disubstitution est également possible en doublant les quantités de liquide ionique (**2i**). Deux types de limitations sont observés : les unes, possiblement induites par attaque nucléophile sur le carbonyle lors de l'utilisation de dérivés de l'acétophénone (**2i – 2j**) ; les autres, dues à l'ouverture du cycle en utilisant la  $\gamma$ -butyrolactone (**2p**). De plus, cette réaction est légèrement sensible à l'encombrement stérique comme le montre la substitution de brome secondaire (**2p – 2r**).

Afin de poursuivre la synthèse et former des liaisons Se-R<sub>F</sub>, plusieurs dérivés du réactif de Ruppert-Prakash ont été utilisés, permettant la formation des dérivés fluorés correspondants avec de bons rendements (Schéma 29).



Conditions expérimentales : Substrat (0.5 mmol, 1 équiv.), TMSR<sub>F</sub> (1.0 mmol, 2 équiv.), 0°C à t.a., 2h.

<sup>a</sup>Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F avec PhOCF<sub>3</sub> comme référence interne entre parenthèses.

Schéma 29 : Utilisation du réactif de Ruppert-Prakash

Enfin, une synthèse monotope séquentielle a été décrite. Après sélénocyanation, le mélange est mis en présence de TMSCF<sub>3</sub> et de TBAF afin d'introduire le groupement trifluorométhyle sur la molécule. Cette réaction monotope permet d'obtenir le

(trifluorométhyl)(3-(trifluorométhyl)benzyl)sélane avec un rendement aussi bon qu'en deux étapes.

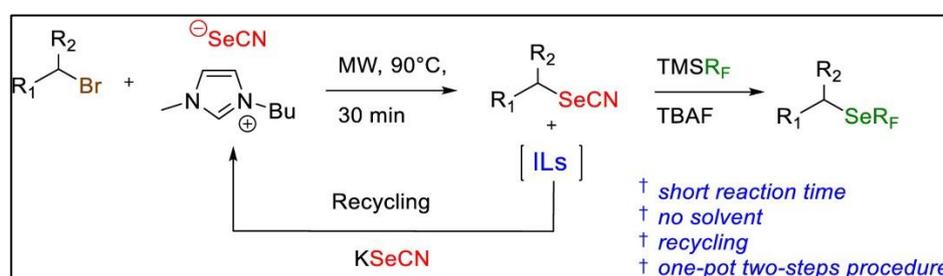


*Schéma 30 : Trifluorométhylsélénoylation monotopie*

## I. B. 2. Conclusion

Lors de ce projet, un nouveau réactif sous forme de liquide ionique pour la sélénocyanation a été développé. La formation de celui-ci est très simple et rapide, tout comme sa purification. Son utilisation permet la substitution nucléophile d'halogénoalkyles, accélérée sous irradiation micro-ondes, et tolère de nombreux groupements fonctionnels. Les sélénocyanates ainsi formés ont pu être transformés en dérivés polyfluoroalkylsélénés en utilisant différents polyfluoroalkyltriméthylsilane ( $\text{TMSR}_F$ ) commerciaux avec de bons rendements. Une méthodologie monotope a également été développée permettant la formation de (trifluorométhyl)(3-(trifluorométhyl)benzyl)sélane sans isoler le sélénocyanate intermédiaire très odorant.

Les principaux résultats de ce chapitre ont été publiés dans *Tetrahedron*.<sup>74</sup>



Bien que les méthodologies pour la fluoroalkylsélénation indirecte soient efficaces, plusieurs inconvénients perdurent, notamment la nécessité de former les intermédiaires (le plus souvent les sélénocyanates et disélénures) augmentant les étapes de synthèse avant l'étape de fluoration. Afin de résoudre ces problèmes, la fluoroalkylsélénation directe est préférée depuis une vingtaine d'années même si ce type de synthèse représente un défi de taille. Les différents réactifs et leurs utilisations seront présentés dans le chapitre suivant.

<sup>74</sup> A. De-Zordo Banliat, K. Grollier, A. Damond, T. Billard, G. Dagousset, E. Magnier, B. Pégot, *Tetrahedron* **2021**, *101*, 132507.

## I. B. 3. Partie expérimentale

### *General informations :*

Reagent grade solvents were used without further purification or drying. 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, aluminium-backed silica gel plates. Visualization of the developed chromatogram was performed by UV absorbance (254 nm) or aqueous potassium permanganate stain.

Nuclear magnetic resonance spectra were recorded on Bruker AC 200, Bruker AC300 or Bruker AC 400 at 200 MHz, 300 MHz and 400 MHz. Chemical shifts for  $^1\text{H}$  NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (chloroform,  $\delta = 7.26$  ppm). Data is reported as follows: chemical shift [multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, p = pentuplet, sext = sextuplet, h = heptuplet, m = multiplet and bs = broad signal), coupling constant in Hz, integration].  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded with complete proton decoupling. Chemical shifts are reported in parts per million from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (chloroform,  $\delta = 77.16$  ppm).  $^{19}\text{F}$  NMR spectra were recorded in parts per million from  $\text{CFCl}_3$  ( $\delta = 0.00$  ppm). Crude yields in  $^{19}\text{F}$  NMR were reported using  $\text{PhOCF}_3$  as internal standard (chloroform,  $\delta = -58.30$  ppm, s).  $^{77}\text{Se}$  NMR spectra were recorded with complete proton decoupling and chemical shifts are reported in parts per million.

The high-resolution mass spectrometry (HRMS) analyses were performed using a XEVO-QTOF mass spectrometer in Institut Lavoisier de Versailles – Université Versailles Saint-Quentin or a Xevo G2-XS QTOF mass spectrometer in Université Lyon1 equipped with an electrospray ion source (ESI) or an ASAP probe.

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

Melting point were determined using a Buchi B-545 melting point instrument.

The crude residues were purified by preparatives TLC or columns chromatography with only silica as stationary phase.

## *General procedures*

### Synthesis of [Bmim][SeCN]

[Bmim][Cl] (3.5g, 0.02mol) was dissolved in a minimum of water. In another flask KSeCN (3.168g, 0.022mol, 1.1eq) was also dissolved in a minimum amount of water. Both solutions were mixed at room temperature for 1 h ensuring a complete anion exchange. At the end of the reaction the solution was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20ml) and dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo to give the desired IL (4.636g, 95%) as a slightly viscous yellow liquid.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)** δ 9.31 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 1.91 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.38 (sext, J = 7.4 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d)** δ 136.52, 123.86, 122.45, 118.17, 50.11, 36.85, 32.05, 19.44, 13.42.

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-d)** δ - 240.38.

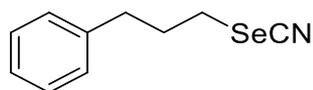
### Typical procedure for selenocyanation of alkyl halides

A microwave tube with a magnetic stirring bar was charged with a halide (1.0 equiv., 1 mmol) and [Bmim][SeCN] (1.2 equiv., 1.2 mmol, 292 mg). After stirring the mixture was subjected to microwave irradiation at 90°C for 30 min. The mixture was then cooled to room temperature, and the compound was extracted with diethyl ether (5 x 5mL). Organic layers were combined and concentrated under reduced pressure. The product was purified by preparative thin layer chromatography (PTLC) on silica gel to give the desired product. On larger scales, the product was purified by chromatography on silica gel to afford the desired product.

### Typical procedure for perfluoroalkylation of selenocyanate

To a dry round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar was added selenocyanate (0.5 mmol, 1 equiv.) followed by dry THF (0.5 mL, 1M). Then, TMSR<sub>F</sub> (0.1 mmol, 2 equiv.) was added at 0°C, followed by the addition of TBAF (1 M in THF solution, 0.2 equiv, 0.1 mL). After 10 minutes at 0°C, the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 2h. The conversion was checked by <sup>19</sup>F NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard. The mixture was portioned with DCM (5 mL) and water (5 mL), the organic layer was washed with brine (5 mL) and water (5 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The crude residue was purified by TLC to afford the desired product.

### (3-selenocyanatopropyl)benzene (**2a**)



Preparative TLC purification (n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 80/20) afforded **2a** (213mg, 93%)

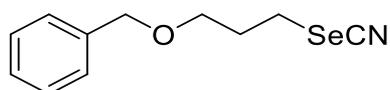
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)** δ 7.30 (m, 5H), 3.07 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.29 (p, J = 7.3 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d)** δ 139.93, 128.72, 128.55, 126.50, 101.48, 34.95, 32.22, 28.73.

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-d)** δ 206.95

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> [2M+H]<sup>+</sup> 451.0192, measured 451.0187.

### ((3-selenocyanatopropoxy)methyl)benzene (**2b**)



Preparative TLC purification (n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 80/20) afforded **2b** (191mg, 75%)

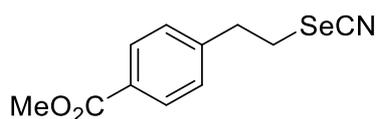
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)** δ 7.54 - 7.08 (m, 5H), 3.60 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 2.97 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.25 - 2.12 (p, J = 5.9 Hz, 2H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d)** δ 137.80, 128.54, 127.92, 127.86, 102.86, 73.24, 68.47, 30.35, 27.18.

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-d)** δ 202.00

**HRMS (ESI+):** calc for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NOSe [M+H]<sup>+</sup> 256.0241, measured 256.0247

### methyl 4-(2-selenocyanatoethyl)benzoate (**2c**)



Preparative TLC purification (n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 80/20) afforded **2c** (192mg, 99%)

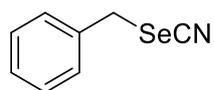
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)** δ 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.30 - 7.13 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.24 - 3.18 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d)** δ 166.88, 143.82, 130.32, 129.35, 128.76, 101.16, 52.29, 36.93, 29.74.

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-d)** δ 215.41.

**HRMS (ESI+):** calc for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> 270.0033, measured 270.0031.

### (selenocyanatomethyl)benzene (2d)



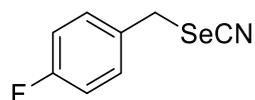
Preparative TLC purification (n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 80/20) afforded **2d** (192mg, 98%)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)** δ 7.54 - 7.08 (m, 5H), 4.27 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d)** δ 135.58, 128.98, 128.89, 128.52, 102.11, 32.69.

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-d)** δ 346.90

### 1-fluoro-4-(selenocyanatomethyl)benzene (2e)



Preparative TLC purification (n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 80/20) afforded **2e** (203mg, 98%)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)** δ 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.05 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H).

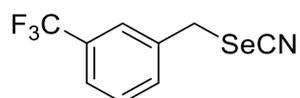
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d)** δ 162.76 (d, J = 248.5 Hz), 131.55 (d, J = 3.3 Hz), 130.87 (d, J = 8.4 Hz), 116.19 (d, J = 21.8 Hz), 101.87, 31.96.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-d)** δ -112.87 (m, 1F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-d)** δ 293.15

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>SeF<sub>2</sub> [2M+H]<sup>+</sup> 430.9377, measured 430.9388.

### 1-(selenocyanatomethyl)-3-(trifluoromethyl)benzene (2f)



Preparative TLC purification (n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 80/20) afforded **2f** (224mg, 85%)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)** δ 7.62 - 7.48 (m, 4H), 4.30 (s, 2H).

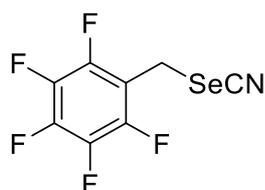
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d)** δ 136.81, 132.36 (d, J = 0.8 Hz), 131.54 (q, J = 32.7 Hz), 125.72 (q, J = 3.8 Hz), 125.52 (q, J = 3.7 Hz), 123.70 (q, J = 272.3 Hz), 101.30, 31.66.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-d)** δ -63.28 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-d)** δ 298.22.

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NSeF<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 265.9696, measured 265.9688.

### 1,2,3,4,5-pentafluoro-6-(selenocyanatomethyl)benzene (2g)



Preparative TLC purification (n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 80/20) afforded **2g** (281mg, 98%)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)** δ 4.28 (s, 2H)

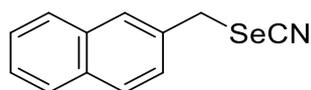
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d)** δ 146.85 - 146.49 (m), 143.52 - 143.16 (m), 140.11 - 139.19 (m), 136.32 - 135.84 (m), 110.59 (dt, J = 17.0, 4.1 Hz), 99.85, 17.34.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-d)** δ - 141.37 (dd, J = 21.0, 7.4 Hz), - 152.53 (t, J = 20.8 Hz), - 160.96 to - 160.78 (qd, J = 10.3, 3.6 Hz).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-d)** δ 304.83.

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>8</sub>H<sub>3</sub>NSeF<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 287.9352, measured 287.9352.

### 2-(selenocyanatomethyl)naphthalene (2h)



Preparative TLC purification (n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 80/20) afforded **2h** (105mg, 43%)

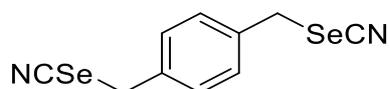
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)** δ 7.91 - 7.77 (m, 4H), 7.64 - 7.39 (m, 3H), 4.48 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d)** δ 133.24, 133.12, 132.67, 129.25, 128.25, 128.00, 127.82, 126.82, 126.79, 126.30, 101.88, 33.37.

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-d)** δ 280.27.

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>Se [2M+H]<sup>+</sup> 494.9879, measured 494.9890.

### 1,4-bis(selenocyanatomethyl)benzene (2i)



Preparative TLC purification (n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 70/30) afforded **2i** (144mg, 92%)

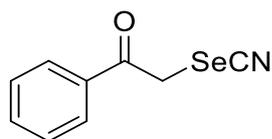
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)** δ 7.39 (s, 4H), 4.29 (s, 4H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d)** δ 136.35, 129.40, 116.45, 31.85.

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-d)** δ 302.29.

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> 316.9096, measured 316.9088.

### 1-phenyl-2-selenocyanatoethan-1-one (2j)



Preparative TLC purification (n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 80/20) afforded **2j** (123mg, 55%)

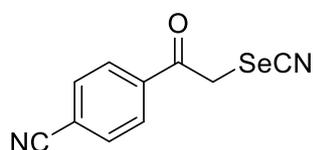
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>)** δ 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>)** δ 193.77, 134.08, 133.88, 128.61, 128.38, 101.65, 37.06.

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>)** δ 160.57.

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>OSe [M+H]<sup>+</sup> 225.9771, measured 225.9761.

### 4-(2-selenocyanatoacetyl)benzonitrile (2k)



Preparative TLC purification (n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 80/20) afforded **2k** (144mg, 58%)

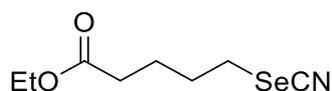
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 192.10, 136.76, 133.12, 129.27, 118.21, 117.48, 101.09, 37.45.

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)** δ 172.96.

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>OSe [M+H]<sup>+</sup> 250.9727, measured 250.9717.

### ethyl 5-selenocyanatopentanoate (2l)



Preparative TLC purification (n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 60/40) afforded **2l** (219mg, 94%)

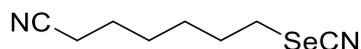
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.93 (p, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (p, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 172.98, 101.42, 60.59, 33.40, 30.28, 29.08, 24.35, 14.28.

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)** δ 209.28.

**HRMS (ESI+):** calc for C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> 236.0190, measured 236.0181.

### 7-selenocyanatoheptanenitrile (2m)



Preparative TLC purification (n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 50/50) afforded **2m** (190mg, 88%)

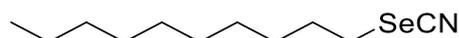
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)** δ 3.04 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.93 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.68 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.60 - 1.44 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d)** δ 119.63, 101.50, 30.59, 29.26, 28.29, 27.95, 25.17, 17.15.

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-d)** δ 208.96.

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> 217.0244, measured 217.02357.

### 1-selenocyanatodecane (2n)



Preparative TLC purification (n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 80/20) afforded **2n** (209mg, 98%)

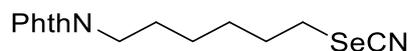
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)** δ 3.09 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.94 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.5 - 1.40 (m, 2H), 1.31 (s, 12H), 0.92 (t, J = 5.9 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d)** δ 101.71, 32.00, 30.95, 29.83, 29.61, 29.52, 29.39, 29.27, 28.98, 22.80, 14.24.

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-d)** δ 206.25.

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>NSe [M+H]<sup>+</sup> 248.0917, measured 248.0915.

### 2-(6-selenocyanatohexyl)isoindoline-1,3-dione (2o)



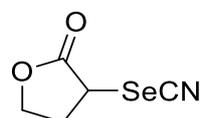
Preparative TLC purification (n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 80/20) afforded **2o** (160mg, 95%)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)** δ 7.83 - 7.80 (m, 2H), 7.73 - 7.70 (m, 2H), 3.67 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.89 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.69 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.57 - 1.29 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d)** δ 168.39, 133.96, 132.06, 123.18, 101.59, 37.66, 30.67, 29.46, 28.56, 28.33, 26.03.

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-d)** δ 208.19.

### 3-selenocyanatodihydrofuran-2(3H)-one (2p)



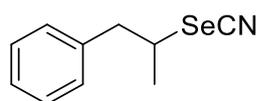
Preparative TLC purification (n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 80/20) afforded **2p** (64mg, 34%)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)** δ 4.61 - 4.55 (m, 1H), 4.47 - 4.30 (m, 2H), 3.03 - 2.89 (m, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d)** δ 173.00, 99.33, 67.62, 37.39, 31.40.

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-d)** δ 315.46.

### (2-selenocyanatopropyl)benzene (**2q**)



Preparative TLC purification (n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 80/20) afforded **2q** (146mg, 65%)

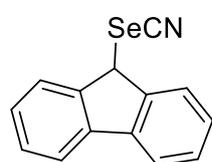
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)** δ 7.37 - 7.01 (m, 5H), 3.68 (h, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.13 - 2.93 (m, 2H), 1.62 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d)** δ 137.92, 129.13, 128.91, 127.46, 101.50, 44.90, 44.42, 22.88.

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-d)** δ 310.75

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NSe [M+H]<sup>+</sup> 226.0135, measured 226.0134.

### 9-selenocyanato-9H-fluorene (**2r**)



Preparative TLC purification (n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 80/20) afforded **2r** (168mg, 62%)

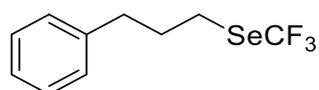
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)** δ 7.76 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 7.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d)** δ 141.99, 140.38, 129.65, 128.27, 125.54, 120.79, 102.17, 45.66.

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-d)** δ 357.61.

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> [2M+H]<sup>+</sup> 542.9890, measured 542.9890.

### (3-phenylpropyl)(trifluoromethyl)selane (**3a**)



Preparative TLC purification (n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 95/5) afforded **3a** (127mg, 95%)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)** δ 7.37 - 7.22 (m, 5H), 3.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H).

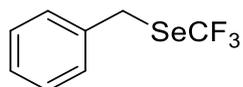
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d)** δ 140.64, 128.69, 128.61, 126.38, 122.79 (q, *J* = 330.3 Hz), 35.58, 31.92, 25.26.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-d)** δ -34.51 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-d)** δ 443.20 (q, *J* = 9.6 Hz)

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>Se 267.9978; measured 267.9974

### benzyl(trifluoromethyl)selane (**3d**)



Preparative TLC purification (n-Pentane 100) afforded **3d** (117mg, 98%)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  7.37 – 7.22 (m, 5H), 4.24 (s, 2H).

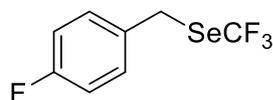
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  136.14, 129.08, 128.94, 127.84, 122.95 (q,  $J$  = 331.3 Hz), 29.18 (q,  $J$  = 1.6 Hz).

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  –34.99 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  505.66 (q,  $J$  = 13.2 Hz).

Characterization data match with those reported in the literature.<sup>63</sup>

### (4-fluorobenzyl)(trifluoromethyl)selane (**3e**)



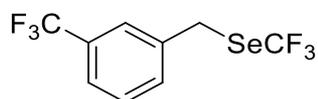
Preparative TLC purification (n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 95/5) afforded **3e** (127mg, 95%)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  7.31 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 4.22 (s, 2H).

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  –34.38 (s, 3F)

Characterization data match with those reported in the literature.<sup>63</sup>

### (trifluoromethyl)(3-(trifluoromethyl)benzyl)selane (**3f**)



Preparative TLC purification (n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 95/5) afforded **3f** (129mg, 84%)

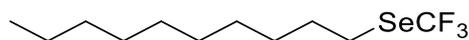
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  7.61 – 7.45 (m, 4H), 4.28 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  137.48 (s), 132.35 (s), 131.31 (q,  $J$  = 32.4 Hz), 129.42 (s), 125.75 (q,  $J$  = 3.7 Hz), 124.65 (q,  $J$  = 3.8 Hz), 123.83 (q,  $J$  = 272.4 Hz), 122.61 (q,  $J$  = 331.4 Hz), 28.33 (q,  $J$  = 1.6 Hz).

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  –34.81 (s, 3F), –63.28 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  514.50 (q,  $J$  = 11.2 Hz).

### decyl(trifluoromethyl)selane (**3m**)



Preparative TLC purification (n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 95/5) afforded **3m** (107mg, 74%)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  2.91 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 1.72 (p,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.41 – 1.11 (m, 14H), 0.81 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 3H).

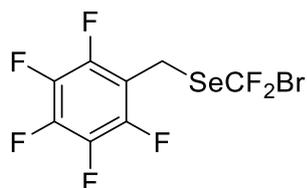
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  122.89 (q,  $J$  = 330.3 Hz), 32.03, 30.39, 29.73, 29.66, 29.58, 29.43, 29.09, 26.03, 22.83, 14.25.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  -34.77 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  444.36 (q,  $J$  = 10.0 Hz).

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>Se 291.0761; measured 291.0762

### (bromodifluoromethyl)((perfluorophenyl)methyl)selane (4g)



Preparative TLC purification (n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 95/5) afforded **4g** (113mg, 58%)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  4.25 (s, 2H).

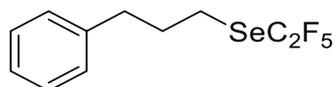
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  147.61 – 145.89 (m), 144.42 – 143.10 (m), 144.93 – 142.65 (m), 139.7 – 139.2 (m), 136.32 – 135.89 (m), 112.12 – 111.66 (m), 107.06 (t,  $J$  = 355.4 Hz), 17.1.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  -18.79 (s), -141.82 – -142.25 (m), -154.71 (t,  $J$  = 20.8 Hz), -161.78 – -162.06 (m).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  673.5 (m).

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>8</sub>H<sub>2</sub>F<sub>2</sub>SeBr 389.8393, measured 389.8386.

### (perfluoroethyl)(3-phenylpropyl)selane (5a)



Preparative TLC purification (n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 95/5) afforded **5a** (116mg, 73%)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  7.32 – 6.97 (m, 5H), 2.87 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 2.61 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.98 (p,  $J$  = 7.3 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  140.58, 128.71, 128.60, 126.42, 119.02 (qt,  $J$  = 284.5, 35.0 Hz), 116.33 (tq,  $J$  = 302.2, 42.2 Hz) 35.60, 31.95, 24.55.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  -88.26 (m, 3F), -91.95 (m, 2F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  390.44 (m).



## II. Réactifs de polyfluoroalkylsélénoation directe

### II. A. Etat de l'art

Bien que toujours utilisée pour la synthèse de molécules perfluoroalkylséléniées, la voie indirecte a récemment laissé place à la voie directe, permettant une économie d'atome et de temps.

#### II. A. 1. Utilisation du $\text{Hg}(\text{SeCF}_3)_2$

Le plus ancien réactif de trifluorométhylsélénoation nucléophile décrit dans la littérature est le complexe de mercure  $\text{Hg}(\text{SeCF}_3)_2$ . Il fut synthétisé en 1958 par Brandth *et al.* en s'inspirant de son analogue soufré mais aucun rendement n'est donné. Cet amalgame de mercure est formé à partir de bistrifluorométhylsélane et de mercure sous irradiation UV.<sup>75</sup> Ce n'est qu'en 1994 que Haas et Lieb décrivent la trifluorométhylsélénoation d'iodoadamantanes en utilisant cet amalgame de mercure (Schéma 31).<sup>76</sup>

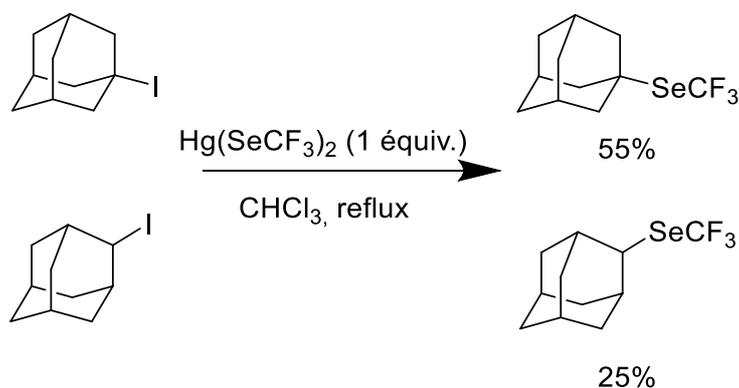


Schéma 31 : Première utilisation de  $\text{Hg}(\text{SeCF}_3)_2$  en synthèse

<sup>75</sup> G. A. R. Brandth, H. J. Emeléus, R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1952**, 8.

<sup>76</sup> R. Feldhoff, A. Haas, M. Lieb, *J. Fluor. Chem.* **1994**, 67, 245.

## II. A. 2. Utilisation d'AgSeCF<sub>3</sub>

Historiquement, le sel d'argent AgSeCF<sub>3</sub> a été formé pour la première fois sous des conditions extrêmes en 1980 par le groupe de Haas. Après pyrolyse à 360°C du tétrafluorodisélnéthane, le SeCF<sub>2</sub> formé est piégé par du fluorure d'argent pour former ce sel AgSeCF<sub>3</sub> (Schéma 32).<sup>77</sup>



Schéma 32 : Synthèse du AgSeCF<sub>3</sub> par Haas

Ce n'est qu'en 2019 que l'équipe de Cook décrit une transmétallation beaucoup plus douce en n'utilisant qu'un équivalent de nitrate d'argent en présence de trifluorométhylsélénure de tétraméthylammonium (NMe<sub>4</sub>SeCF<sub>3</sub>) à température ambiante (Schéma 33.A.).<sup>78</sup> Après une nuit de réaction dans le noir et un traitement rapide, le sel d'argent AgSeCF<sub>3</sub> peut être isolé avec un rendement de 87%. Néanmoins, cette préparation nécessite l'utilisation d'une boîte à gant et le sel d'argent final est isolé en mélange avec entre 4% et 10% de NMe<sub>4</sub>SeCF<sub>3</sub>. Ce sel a permis la C-H trifluorométhylsélénolation de dérivés aminés en δ de l'amine par catalyse au cuivre (Schéma 33.B.).

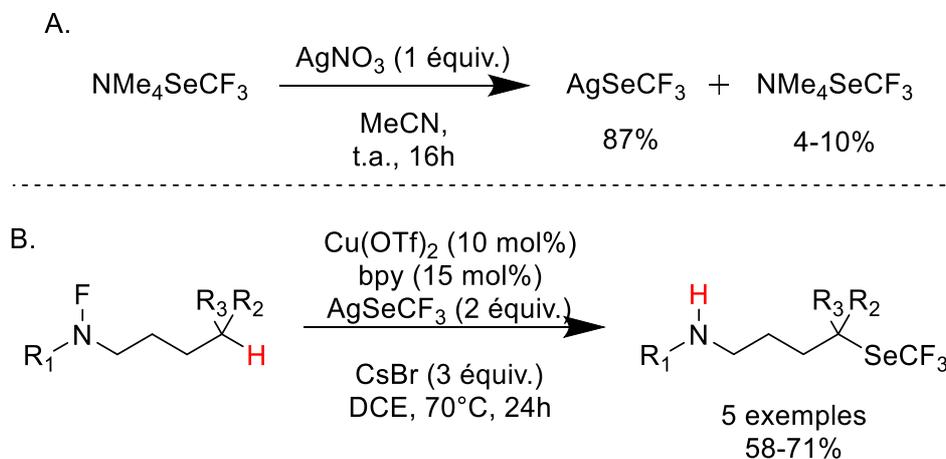


Schéma 33 : Synthèse et utilisation de AgSeCF<sub>3</sub> par Cook

D'une part, après une rupture homolytique de la liaison N-F du substrat, un transfert d'atome d'hydrogène intramoléculaire permet la formation du radical carboné en δ de l'amine. D'autre part, le radical F• s'additionne sur le cuivre pour former le complexe [bpyCu<sup>II</sup>F]. Après substitution de l'atome de fluor par le groupement SeCF<sub>3</sub> et précipitation d'AgF, le complexe [bpyCu<sup>II</sup>SeCF<sub>3</sub>] s'additionne sur le radical carboné pour

<sup>77</sup> A. Darmadi, B. Koch, A. Haas, *Z. Für Naturforschung B* **1980**, *35*, 526.

<sup>78</sup> A. Modak, E. N. Pinter, S. P. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 18405.

former un complexe de cuivre(III). Après élimination réductrice, le produit trifluorométhylsélénolé est formé.

Plus récemment, l'équipe de Chen a rapporté la difonctionnalisation d'alcynes vrais et d'un alcyne disubstitué avec ce sel d'argent et la *N*-bromosuccinimide (Schéma 34).<sup>79</sup>

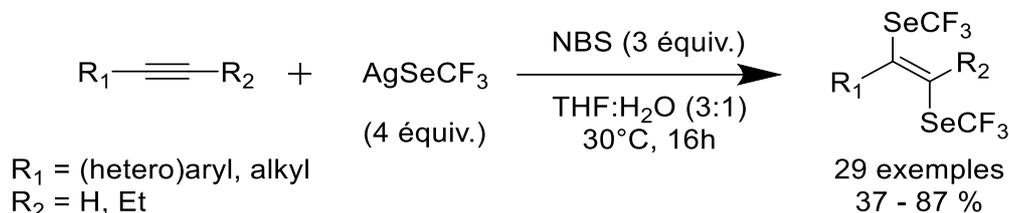


Schéma 34 : Ditrifluorométhylsélénolation d'alcynes

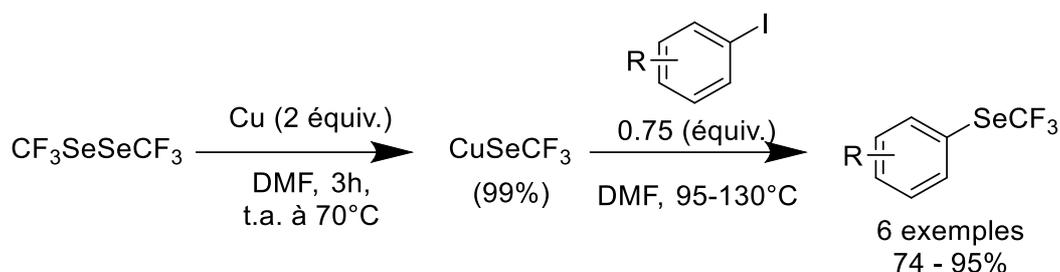
En présence d'un large excès de sel, la difonctionnalisation d'alcynes aromatiques est possible avec des rendements de corrects à bons et une bonne stéréosélectivité pour l'alcène *E*. Les auteurs supposent le passage par un intermédiaire *N*-SeCF<sub>3</sub> succinimide formé *in situ* par réaction entre AgSeCF<sub>3</sub> et la NBS. Après rupture homolytique, un premier radical <sup>•</sup>SeCF<sub>3</sub> réagit avec l'alcyne et le radical carboné vinylique est alors quenché par le dimère (SeCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> issu de la recombinaison de deux radicaux <sup>•</sup>SeCF<sub>3</sub>. Il faut souligner que cette réaction se passe dans un mélange THF : H<sub>2</sub>O (3 : 1). Si le THF est utilisé seul, la trifluorométhylsélénolation en position acétylénique d'alcynes vrais peut être effectuée.

## II. A. 3. Utilisation de complexes de cuivre

Le CuSeCF<sub>3</sub> a été préparé pour la première fois en 1985 par l'équipe de Yagupolskii en faisant réagir le dimère (SeCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> sur du cuivre élémentaire. Le complexe CuSeCF<sub>3</sub>•DMF ainsi obtenu avec un très bon rendement de 99% a été utilisé pour la trifluorométhylsélénolation directe d'iodoarène. Pour atteindre ces bons rendements, la présence de groupements électroattracteurs et de haute température sont nécessaires (Schéma 35).<sup>80</sup>

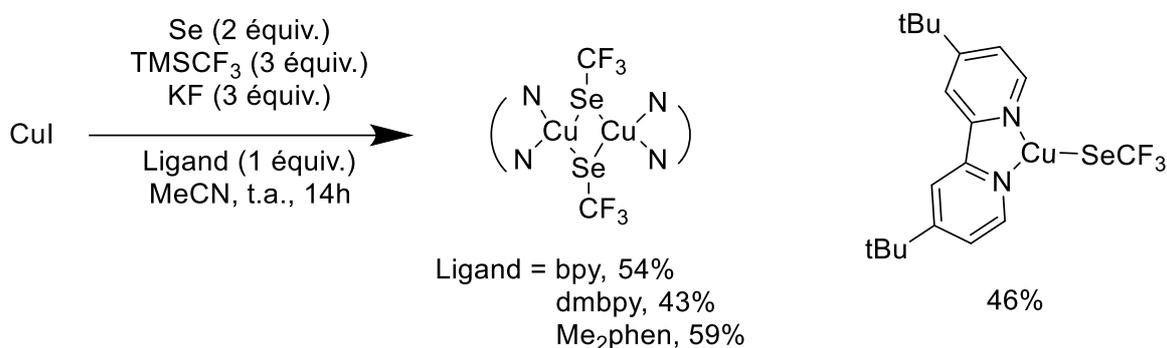
<sup>79</sup> Z. Wang, C. K. Cao, E. Tretyakov, W. Liu, C. Chen, *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e202200319.

<sup>80</sup> N. V. Kondratenko, A. A. Kolomeytsev, V. I. Popov, L. M. Yagupolskii, *Synth. Commun.* **1985**, *6*, 667.



*Schéma 35 : Synthèse du CuSeCF<sub>3</sub> et applications*

Trente ans plus tard, en 2014, le groupe de Weng décrit quatre complexes CuSeCF<sub>3</sub>/bipyridine stables (Schéma 36)<sup>81</sup> puis utilisa le complexe [(bpy)Cu<sup>I</sup>SeCF<sub>3</sub>]<sub>2</sub> comme réactif nucléophile pour de nombreuses réactions.



*Schéma 36 : Synthèses de complexes de cuivre trifluorométhylséléniés*

Il explora d'abord la substitution d'alkylbromés et d'aromatiques iodés et bromés (Schéma 37.A.)<sup>81</sup> puis la fonctionnalisation de dérivés halogénés en positions propargylique et allylique (Schéma 37.B.)<sup>82</sup>. Ces réactions se déroulent avec un léger excès de SeCF<sub>3</sub> (1.2 équiv.) et souvent à chaud, entre 70 et 110°C, afin d'obtenir des rendements compris entre 40 et 99%. Plus tard, le champ d'application a été étendu aux hétéroaromatiques halogénés (Schéma 37.C.)<sup>83</sup> Des limitations sont observées lors de la fonctionnalisation de *mé*ta-bromopyridines ainsi que les hétérocycles soufrés. Concernant le mécanisme de ces 3 méthodologies, les auteurs ont postulé une addition oxydante du complexe de cuivre(I) sur le substrat afin de former un complexe de cuivre(III) intermédiaire qui permet de former le composé souhaité après une élimination réductrice. La fonctionnalisation d'alcynes vrais a ensuite été étudié (Schéma 37.D.)<sup>84</sup> Cette réaction se fait en présence de trois équivalents de fluorure de potassium et deux équivalents de periodinane de Dess-Martin (DMP) comme oxydant. Après oxydation du

<sup>81</sup> C. Chen, L. Ouyang, Q. Lin, Y. Liu, C. Hou, Y. Yuan, Z. Weng, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 657.

<sup>82</sup> a] C. Wu, Y. Huang, Z. Chen, Z. Weng, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3838 ; b] M. Rong, R. Huang, Y. You, Z. Weng, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8872.

<sup>83</sup> a] Q. Tian, Z. Weng, *Chin. J. Chem.* **2016**, *34*, 505 ; b] Y. Zhang, D.-Y. Yang, Z. Weng, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3853.

<sup>84</sup> Y. Wang, Y. You, Z. Weng, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 574.

complexe de cuivre  $[(bpy)Cu^ISeCF_3]_2$  et formation de l'intermédiaire  $[(bpy)Cu^{II}(SeCF_3)(L)]$ , la trifluorométhylsélénolation électrophile de l'alcyne vrai sous catalyse au cuivre permet la formation du composé désiré. De très bons rendements compris entre 67 et 87% sont observés dans le cas où l'alcyne vrai est porté par un cycle aromatique ou hétéroaromatique. Cependant, si l'alcyne est porté par une chaîne alkyle, une légère chute de rendement est observée.

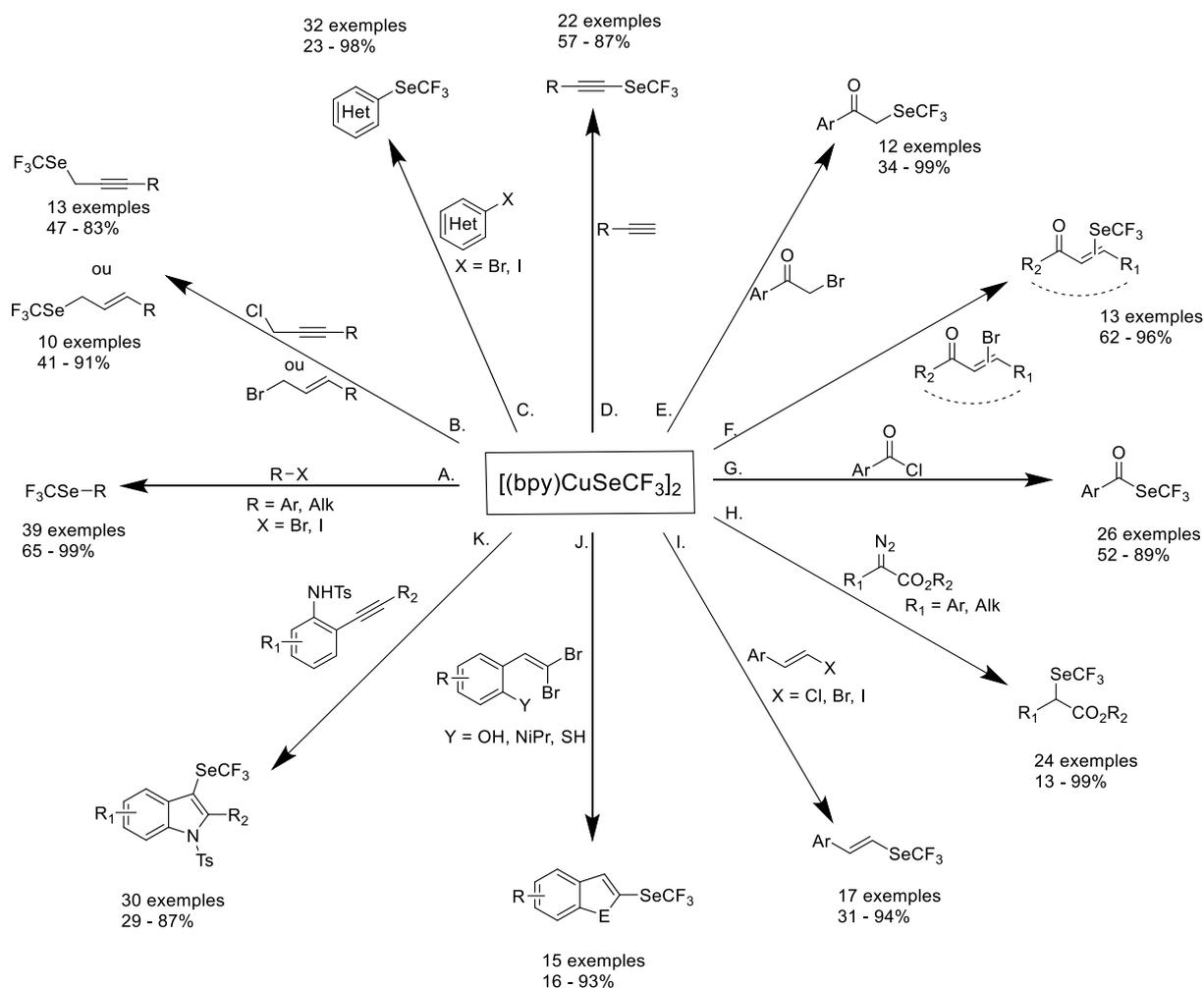


Schéma 37 : Applications du  $[(bpy)CuSeCF_3]_2$  par l'équipe de Weng

Suite à ces très bons résultats, le même groupe a exploré les fonctionnalisations de dérivés carbonylés avec notamment la trifluorométhylsélénolation de dérivés de la bromoacétophénone (Schéma 37.E).<sup>85</sup> La substitution d'atome de brome primaire, secondaire ou tertiaire donne globalement les mêmes rendements mais nécessite la présence de trois équivalents de  $K_3PO_4$ . La fonctionnalisation de carbonyles  $\alpha,\beta$  insaturés

<sup>85</sup> a] Y. Yang, X. Lin, Z. Zheng, G. Lin, Y. Zhang, Y. You, Z. Weng, *J. Fluor. Chem.* **2017**, *204*, 1 ; b] T. Chen, Y. You, Z. Weng, *J. Fluor. Chem.* **2018**, *216*, 43.

a ensuite été explorée (Schéma 37.F.).<sup>86</sup> La fonctionnalisation de dérivés  $\alpha$ -bromo et  $\beta$ -bromo- énonés donne globalement les mêmes rendements (entre 62 et 96%). La principale différence réside dans la température de réaction : 80°C pour les  $\beta$ -bromocarbonyles contre 140°C pour les  $\alpha$ -bromocarbonyles. La trifluorométhylsélénolation de chlorures d'acyle en présence d'une quantité catalytique de fer métallique ne nécessite quant à elle que 1.5h de réaction à température ambiante (Schéma 37.G.).<sup>87</sup> De manière générale, les substituants électroattracteurs, surtout en position *mé*ta, donnent des rendements plus faibles. La fonctionnalisation de diazophénylacétates a également été explorée ; ici aussi, la transformation d'aromatiques électroappauvris donne des résultats plus faibles. Les fonctionnalisations d'indoles et benzothiophènes donnent de bons rendements (58 – 99%) tandis que les dérivés de pyridine ne permettent pas la formation des produits souhaités (Schéma 37.H.).<sup>85</sup> La trifluorométhylsélénolation à 100°C en une dizaine d'heures de vinyliodés et bromés offre également des rendements compris entre 70 et 94% (Schéma 37.I.).<sup>88</sup> La fonctionnalisation de dérivés chlorés donne des résultats plus faibles, par exemple, la transformation du (2-chlorovinyl)benzène en dérivé sélénié est obtenue à hauteur de 31% (même avec une température de 120°C et en doublant la durée de la réaction) contre 79% et 81% pour les dérivés bromé et iodé. Ce groupe a également synthétisé des SeCF<sub>3</sub>-hétérocycles benzo-fusionnés par réaction tandem (Schéma 37.J.).<sup>89</sup> La réaction donne de meilleurs résultats pour les synthèses de benzofuranes et benzothiophènes et des rendements plus faibles pour la formation d'indoles. Concernant le mécanisme, les auteurs postulent un couplage croisé intramoléculaire catalysé au palladium pour former le cycle puis une substitution aromatique de l'atome de brome restant par le groupement SeCF<sub>3</sub>. Afin d'obtenir les dérivés d'indoles, difficilement accessibles par la méthodologie présentée précédemment, une réaction domino à partir d'alkynylaniline a été développée par le même groupe en 2022 (Schéma 37.K.).<sup>90</sup> 30 exemples d'indoles trifluorométhylséléniés en position C3 ont ainsi été synthétisés avec des rendements compris entre 29 et 87% en 10 heures à température ambiante.

---

<sup>86</sup> a] P. Zhu, X. He, X. Chen, Y. You, Y. Yuan, Z. Weng, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 672 ; b] C. Hou, X. Lin, Y. Huang, Z. Chen, Z. Weng, *Synthesis* **2015**, *47*, 969.

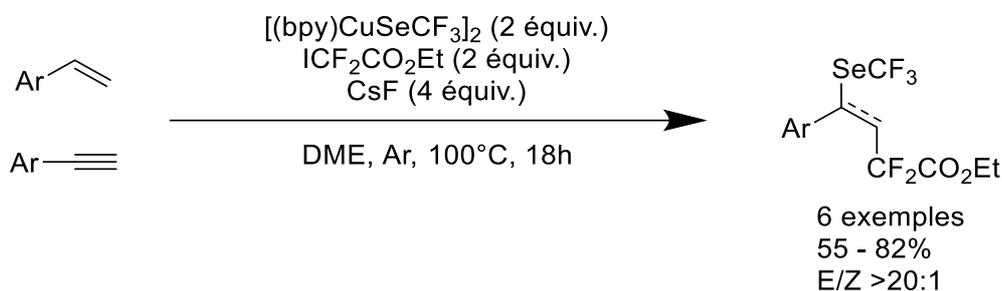
<sup>87</sup> J. Wang, M. Zhang, Z. Weng, *J. Fluor. Chem.* **2017**, *193*, 24.

<sup>88</sup> C. Wu, Y. Huang, Z. Chen, Z. Weng, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3838.

<sup>89</sup> M. Zhang, Z. Weng, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5838.

<sup>90</sup> H. Wang, Y. Yao, Y. You, Y. Huang, Z. Weng, *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 2115.

L'unique autre groupe à avoir utilisé ce complexe de cuivre est celui de Liang en 2018 pour la difonctionnalisation d'alcènes et alcynes terminaux à l'aide d'éthyle 2,2-difluoro-2-iodoacétate (Schéma 38).<sup>91</sup>



*Schéma 38 : Difluoroalkyltrifluorométhylsélénoylation d'alcènes ou alcynes terminaux*

Cette réaction donne de bons rendements et une très bonne sélectivité pour l'alcène *E*. Les auteurs postulent une réduction monoélectronique du  $ICF_2CO_2Et$  par le complexe  $[(bpy)Cu^I SeCF_3]_2$  pour former le radical  $\cdot CF_2CO_2Et$  et un complexe  $[(bpy)Cu^{II}(SeCF_3)I]$ . Après l'addition du radical  $\cdot CF_2CO_2Et$  sur l'insaturation, l'addition oxydante du radical benzylique sur le complexe de cuivre forme un complexe de cuivre(III). Enfin, une élimination réductrice forme le produit difonctionné.

On peut néanmoins noter que la formation de ces différents complexes nécessite l'utilisation d'une boîte à gant, ce qui limite leurs synthèses et donc leurs utilisations de façon simple. De plus, les réactions exigent une quantité souvent sur-stœchiométrique de cuivre.

<sup>91</sup> B.-S. Zhang, L.-Y. Gao, Z. Zhang, Y.-H. Wen, Y.-M. Liang, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 1185.

## II. A. 4. Utilisation du réactif de Hopkinson : BT-SeCF<sub>3</sub>

En 2019, le groupe de Hopkinson développe un nouveau réactif de trifluorométhylsélénolation nucléophile, le triflate de benzothiazoliumtriméthylsélénié (**BT-SeCF<sub>3</sub>**) (Schéma 39.A.).

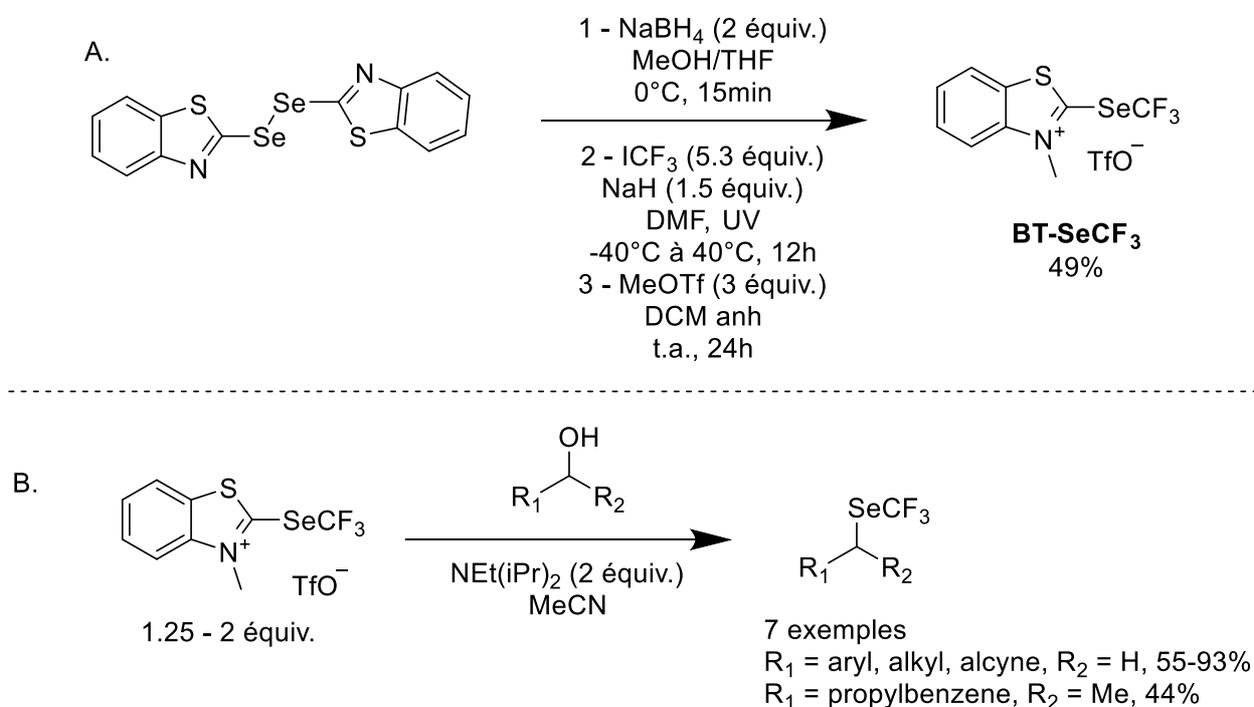


Schéma 39 : Synthèse et applications du réactif d'Hopkinson

Ce sel stable est formé en trois étapes : après réduction du bis(sélénobenzathiazole) par le NaBH<sub>4</sub> pour former le 2-sélénolatebenzothiazole, la trifluorométhylation radicalaire sous irradiation UV avec le iodotrifluorométhane permet la formation de la liaison Se-CF<sub>3</sub>. Enfin, la méthylation à l'aide de méthyl trifluorométhanesulfonate permet l'isolement du **BT-SeCF<sub>3</sub>** avec un rendement global de 49%. Le **BT-SeCF<sub>3</sub>** permet la trifluorométhylsélénolation d'alcools primaires benzyliques, propargyliques et aliphatiques pour former les composés séléniés par déoxydation avec de bons rendements. Une limitation est observée lors de l'utilisation du 4-phenylbutan-2-ol, deux équivalents de BT-SeCF<sub>3</sub> étant nécessaires afin d'obtenir un rendement de 44 % (Schéma 39.B.).<sup>92</sup>

Deux ans plus tard, Hopkinson forme le **BT-SeCF<sub>2</sub>H** en utilisant le HF<sub>2</sub>COTf comme agent difluorant dans le même type de réaction. Ce réactif est utilisé par la suite pour le même type de réactions et donne des rendements comparables à son analogue SeCF<sub>3</sub>.<sup>93</sup>

<sup>92</sup> S. Dix, M. Jakob, M. N. Hopkinson, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 7635.

<sup>93</sup> M. Tironi, S. Dix, M. N. Hopkinson, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 6026.

## II. A. 5. Utilisation de ClSeCF<sub>3</sub>

Contrairement aux différents réactifs nucléophiles présentés précédemment, le ClSeCF<sub>3</sub> a été l'unique précurseur de SeCF<sub>3</sub> électrophile pendant près de 60 ans. Il a été synthétisé pour la première fois par Dale *et al.* à la fin des années 1950. Le chlorotrifluorométhylsélane a été formé par chloration avec Cl<sub>2</sub> de Hg(SeCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (SeCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ou Se(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (ces deux derniers formés par pyrolyse de sélénium élémentaire (entre 260°C et 285°C) et de iodotrifluorométhylsélane. Bien que l'étape de chloration ait de bons rendements, les conditions extrêmes nécessaires à la première étape de synthèse et ses très faibles rendements limitent l'accès à ce réactif.<sup>94</sup>

La réactivité de cet électrophile a été quasi exclusivement étudiée par des chimistes de l'ex-URSS, notamment Yagupolskii et Voloshchuk. Ce groupe a montré la substitution électrophile aromatique de cycles riches, notamment des anilines et du phénol, avec des rendements compris entre 60 et 99% (Schéma 40.A. et B.).<sup>95</sup>

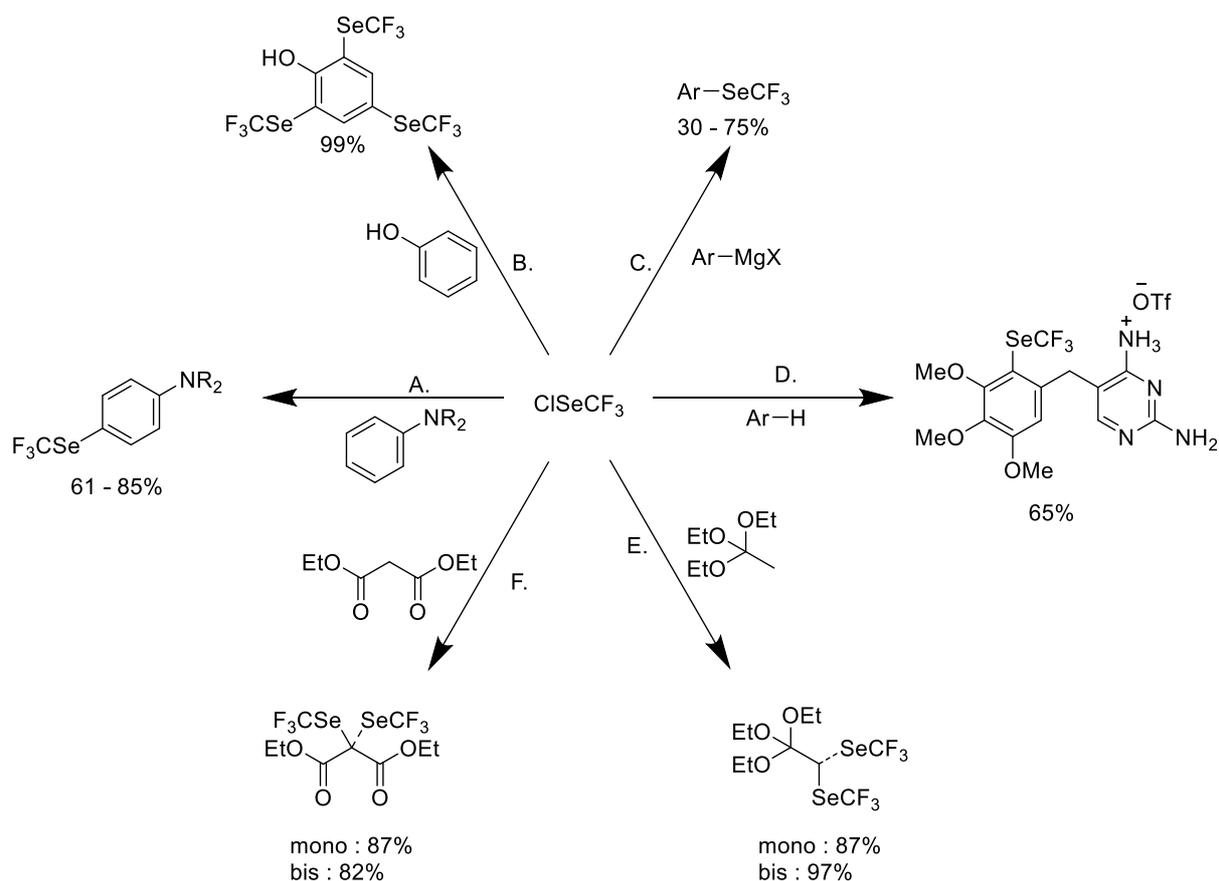


Schéma 40 : Utilisation du chlorotrifluorométhylsélane jusqu'en 2000

<sup>94</sup> J. W. Dale, H. J. Emelús, R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1958**, 2939.

<sup>95</sup> a] N. N. Yarovenko, V. N. Shemanina, G. B. Gazieva, *Russ. J. Gen. Chem.* **1959**, 29, 924 ; b] L. M. Yagupolskii, V. G. Voloshchuk, *Russ. J. Gen. Chem.* **1966**, 36, 173 ; c] *Russ. J. Gen. Chem.* **1968**, 38, 2426.

L'étude de la réactivité avec des nucléophiles durs, tels que les réactifs de Grignard, a ensuite été explorée (Schéma 40.C.)<sup>96</sup> ainsi que la fonctionnalisation d'un sel de pyrimidinaminium (Schéma 40.D.).<sup>97</sup> Plus tard, Haas a étudié la réactivité avec des carbanions stabilisés (Schéma 40.E. et F.).<sup>98</sup> L'orthoacétate d'éthyle et le malonate de diéthyle, déprotonés par de l'hydrure de sodium, s'additionnent sur le ClSeCF<sub>3</sub> pour conduire aux molécules mono- ou bistrifluorométhylsélénées en fonction des équivalents de ClSeCF<sub>3</sub> utilisés (1 ou 2 équivalents).

En 2001 et 2002, Magnier et Wakselman proposent une autre approche bien plus douce et abordable. En effet, le ClSeCF<sub>3</sub> est préparé en quelques minutes avec un rendement de 95% à partir de benzyl(trifluorométhyl)sélane (BnSeCF<sub>3</sub>) et de chlorure de sulfuryle SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> comme agent chlorant à température ambiante (Schéma 41).<sup>30</sup> Pour rappel, le chlorotrifluorométhylsélane était formé en plusieurs heures à très haute température en utilisant le dichlore. L'intermédiaire clé étant le BnSeCF<sub>3</sub>, la formation de ClSeR<sub>F</sub> est possible en utilisant les BnSeR<sub>F</sub> correspondants. Ainsi, différents ClSeR<sub>F</sub> ont pu être formés et utilisés dans plusieurs articles que je vous présenterai par la suite. On retrouve des motifs difluorés comme ClSeCF<sub>2</sub>H, ClSeCF<sub>2</sub>Br, ClSeCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me et ClSeCF<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Ph ou perfluorés avec ClSeC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, ClSeC<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, ClSeC<sub>4</sub>F<sub>9</sub>, ClSeC<sub>6</sub>F<sub>13</sub> et ClSeC<sub>8</sub>F<sub>17</sub>.

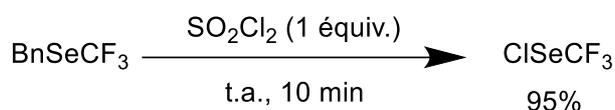


Schéma 41 : Formation de chloroperfluoroalkylsélane

En 2016, le groupe de Billard réutilise cette synthèse dans une méthodologie one-pot séquentielle consistant à former *in situ* le ClSeCF<sub>3</sub> puis d'introduire un nucléophile. Lors de la première étape, le ClSeCF<sub>3</sub> est formé de manière quantitative et une quantité équimolaire de chlorure de benzyle est formée. Ce dernier étant électrophile, une compétition existe donc entre le BnCl et le ClSeCF<sub>3</sub> lors des substitutions nucléophiles, pouvant faire chuter les rendements de trifluorométhylsélénoylation.

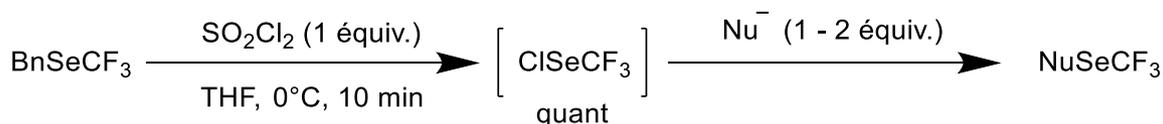


Schéma 42 : Trifluorométhylsélénoylation à l'aide de ClSeCF<sub>3</sub> one pot

<sup>30</sup> a] E. Magnier, E. Vit, C. Wakselman, *Synlett* **2001**, 8, 1260 ; b] E. Magnier, C. Wakselman, *Collect Czech Chem Commun* **2002**, 67, 5.

<sup>96</sup> L. M. Yagupolskii, V. G. Voloshchuk, *Russ. J. Gen. Chem.* **1967**, 37, 1463.

<sup>97</sup> A. Haas, M. Lieb, B. Schwederski, *Rev. Roum. Chim.* **1987**, 32, 1219.

<sup>98</sup> A. Haas, H. Praas, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 571.

La même équipe utilise alors cette méthode lors de nombreuses études de 2016 à 2018 en commençant par la substitution électrophile aromatique. Ainsi, la perfluoroalkylsélénolation d'arènes riches se fait avec de bons rendements (Schéma 43.A).<sup>63</sup> On peut noter que la présence d'une quantité catalytique de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  est parfois nécessaire pour augmenter les rendements de réaction. En 2017, la réactivité avec des nucléophiles organométalliques (Li, Cu, Mg) est étudiée. Ainsi, les produits issus des alcynures de lithium et de cuivre sont formés avec des rendements variables de 36 à 92% (Schéma 43.B).<sup>20,63</sup> Globalement, les meilleurs rendements sont obtenus à partir des dérivés lithiés. Les réactifs de Grignard donnent quant à eux des rendements plus faibles, de l'ordre de 50% (Schéma 43.C.). La principale différence entre ces dérivés organométalliques réside dans les conditions de réactions. En effet, les réactifs de Grignard et lithiés sont totalement convertis en molécules trifluorométhylsélénolées en quelques minutes à  $-78^\circ\text{C}$ . Les dérivés cuivrés sont quant à eux totalement convertis en une nuit à température ambiante.

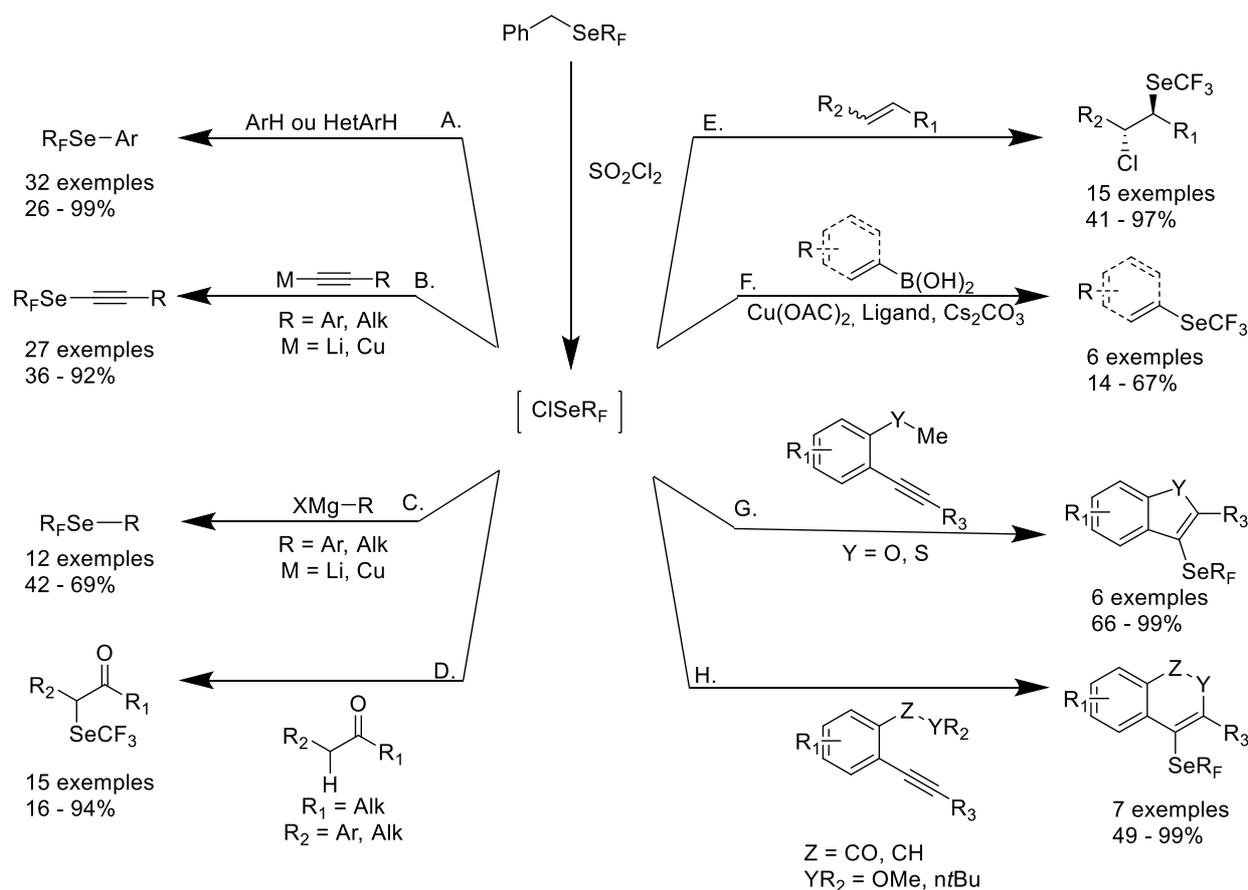


Schéma 43 : Utilisation du  $\text{ClSeCF}_3$  par l'équipe de Billard

<sup>20</sup> Q. Glenadel, E. Ismalaj, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 530.

<sup>63</sup> Q. Glenadel, E. Ismalaj, T. Billard, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 8268.

L' $\alpha$ -fonctionnalisation de cétone est également possible sans additif (Schéma 43.D).<sup>99</sup> Cependant, les auteurs postulent la formation d'acide chlorhydrique *in situ* lors de la première étape de la synthèse. Celui-ci pourrait alors catalyser l'étape de trifluorométhylsélénoylation électrophile. La même année, la difonctionnalisation d'alcènes est rapportée (Schéma 43.E).<sup>100</sup> Le passage par un épisélénonium impose l'addition en trans de l'atome de chlore par rapport au sélénium et suit la règle de Markovnikov. La même année, le couplage croisé entre le ClSeCF<sub>3</sub> et des acides boroniques est décrit (Schéma 43.F).<sup>101</sup> Cette réaction utilise des conditions douces catalysées par l'acétate de cuivre. Cependant, les rendements sont souvent modérés, même avec une quantité stœchiométrique de cuivre. Enfin, une synthèse d'hétérocycles trifluorométhylsélénés est décrite en 2018 (Schéma 43.G. et H.).<sup>102</sup> Cette réaction se passe de métal et d'additif et permet la synthèse de benzofuranes, lactones, quinolines et benzothiophènes avec des rendements compris entre 40 et 95%. Tout comme l'exemple précédent, le passage par un épisélénonium impose la régiochimie. Une compétition entre cyclisation intramoléculaire et ouverture de l'épisélénonium par l'atome de chlore est donc présente et réduit, dans certains cas, le rendement de la réaction.

En plus de sa réactivité comme électrophile, le chlorotrifluorométhylsélane a également été utilisé lors d'une réaction pallado-catalysée pour la fonctionnalisation de 11 dérivés d'aminoquinoléines diversement substituées sur l'amine (Schéma 44).<sup>103</sup>

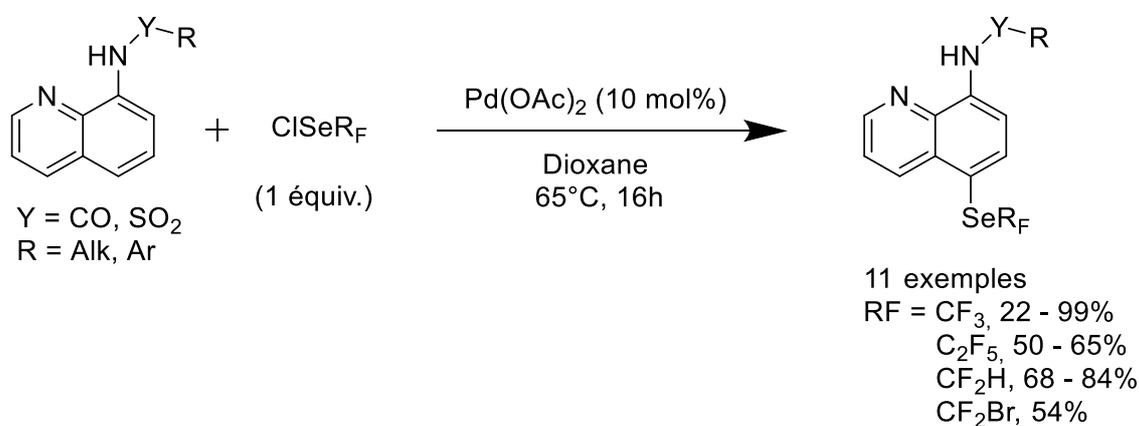


Schéma 44 : Trifluorométhylsélénoylation d'aminoquinoléines pallado-catalysée

Cette méthode permet la formation de dérivés d'aminoquinolines trifluorométhylsélénés uniquement en position C5 avec des rendements de 22 à 99%. En général, l'utilisation d'amides et sulfonamides alkylés donne de meilleurs rendements

<sup>99</sup> C. Ghiazza, A. Tlili, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 4.

<sup>100</sup> C. Ghiazza, Q. Glenadel, A. Tlili, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3812.

<sup>101</sup> C. Ghiazza, A. Tlili, T. Billard, *Molecules* **2017**, 22, 833.

<sup>102</sup> Q. Glenadel, E. Ismalaj, T. Billard, *Org. Lett.* **2018**, 20, 56.

<sup>103</sup> C. Ghiazza, M. Ndiaye, A. Hamdi, A. Tlili, T. Billard, *Tetrahedron* **2018**, 74, 6521.

que les mêmes dérivés arylés. L'utilisation des  $\text{ClSeR}_F$  est également possible mais donne, dans ce cas, des rendements plus modestes. Concernant le mécanisme, la voie électrophile a été rejetée car, en l'absence de palladium ou en présence d'acides de Lewis métalliques comme le fer ou le cuivre, aucune réaction n'est observée. De plus, la présence de TEMPO diminue très fortement le rendement, ce qui laisse supposer un mécanisme radicalaire.

## II. A. 6. Autres réactifs

Comme pour la méthodologie indirecte, quelques autres réactifs de fluoroalkylsélénoylation existent mais ils sont plus anecdotiques.

En 2005, l'équipe de Qing forme le (difluoro(phénylsélanyle)méthyl)triméthylsilane ( $\text{TMSCF}_2\text{SePh}$ ) à partir de (bromodifluorométhyl)(phényl)sélane en présence de magnésium et de  $\text{TMSCl}$  (Schéma 45.A).<sup>41</sup> Il utilise ensuite ce nouveau réactif de phénylsénodifluorométhylation pour la fonctionnalisation de dérivés carbonyles (Schéma 45.B.).

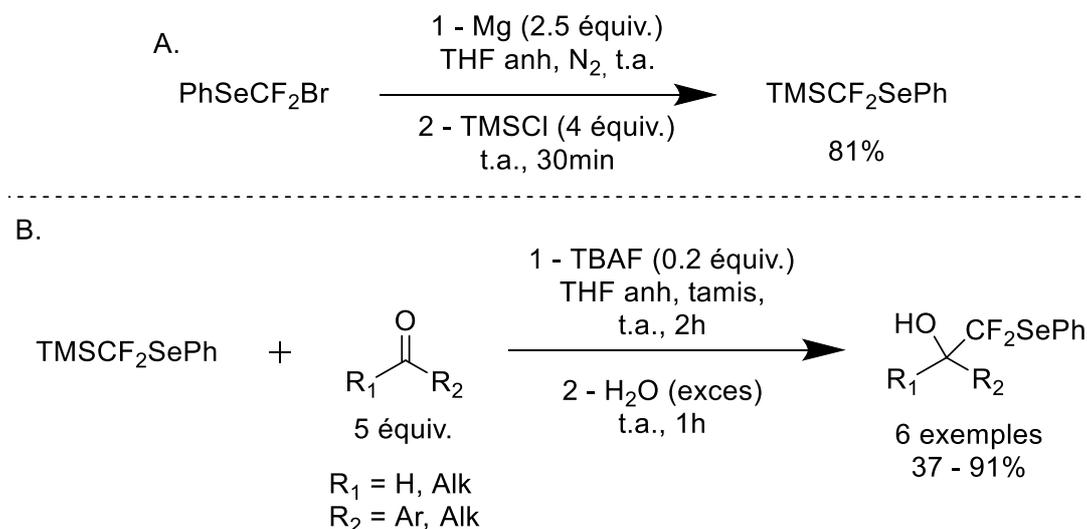


Schéma 45 : Formation et utilisation du  $\text{TMSCF}_2\text{SePh}$

Comme les autres dérivés du réactif de Ruppert-Prakash présentés précédemment, il est activé par une quantité catalytique de TBAF. L'anion  $\text{PhSeCF}_2^-$  s'additionne alors sur le carbonyle et l'alcoolate formé permet à son tour l'activation du  $\text{TMSCF}_2\text{SePh}$ . Le produit désiré est alors obtenu après une étape d'hydrolyse. Quelques années plus tard, l'équipe de Leclerc utilise ce réactif avec des aldéhydes dérivés de glucides.<sup>104</sup>

<sup>41</sup> Y.-Y. Qin, X.-L. Qiu, Y.-Y. Yang, W.-D. Meng, F.-L. Qing, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9040.

<sup>104</sup> G. Fourrière, J. Lalot, N. V. Hijfte, J.-C. Quirion, E. Leclerc, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7048.

En 2018, le groupe de Hu utilise le (difluorométhyl)(phényl)sélane (PhSeCF<sub>2</sub>H) en présence de base à basse température pour la fonctionnalisation de composés carbonylés (Schéma 46).<sup>105</sup>

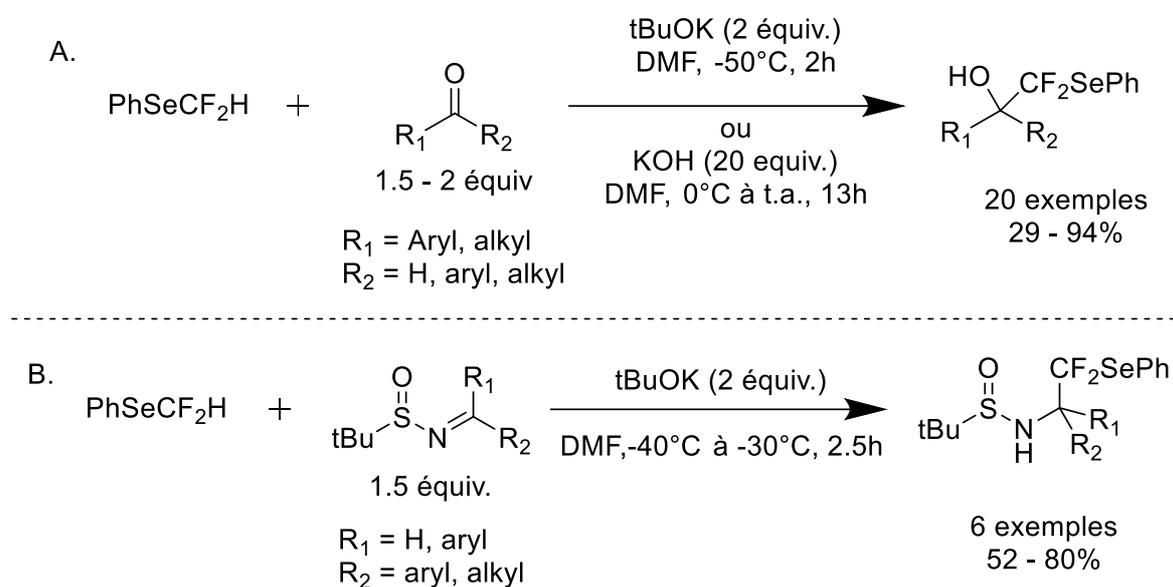


Schéma 46 : Difluoro(phenylselenolation)méthylation de carbonyles et imines

Il obtient ainsi une vingtaine d'alcools secondaires ou tertiaires avec des rendements le plus souvent supérieurs à 80% (Schéma 46.A.). Il faut néanmoins souligner que la réaction sur les cétones alkylés se fait avec 20 équivalents de KOH comparé aux 2 équivalents de tBuOK pour les composés aromatiques. De plus, l'addition de l'anion PhSeCF<sub>2</sub><sup>-</sup> est également possible sur six *N*-(*tert*-butylsulfinyl)imines en utilisant 2 équivalents de tBuOK avec des rendements supérieurs à 50% (Schéma 46.B.).

Enfin, en 2018, Weng rapporte la formation de difluorobenzoxasélenoles à l'aide de NMe<sub>4</sub>SeCF<sub>3</sub> (Schéma 47).<sup>106</sup> Après la formation de la difluorométhanesélonne par décomposition de l'anion CF<sub>3</sub>Se<sup>-</sup>, celui-ci réagit avec un phénolate puis le produit est formé par cyclisation intramoléculaire en présence de cuivre. Seize exemples de benzoxaselenoles ont été synthétisés avec des rendements compris entre 40 et 99%.

<sup>105</sup> M. Hu, F. Wang, Y. Zhao, Z. He, W. Zhang, J. Hu, *J. Fluor. Chem.* **2012**, 135, 45.

<sup>106</sup> M. Zhang, J. Lu, Z. Weng, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 4558.

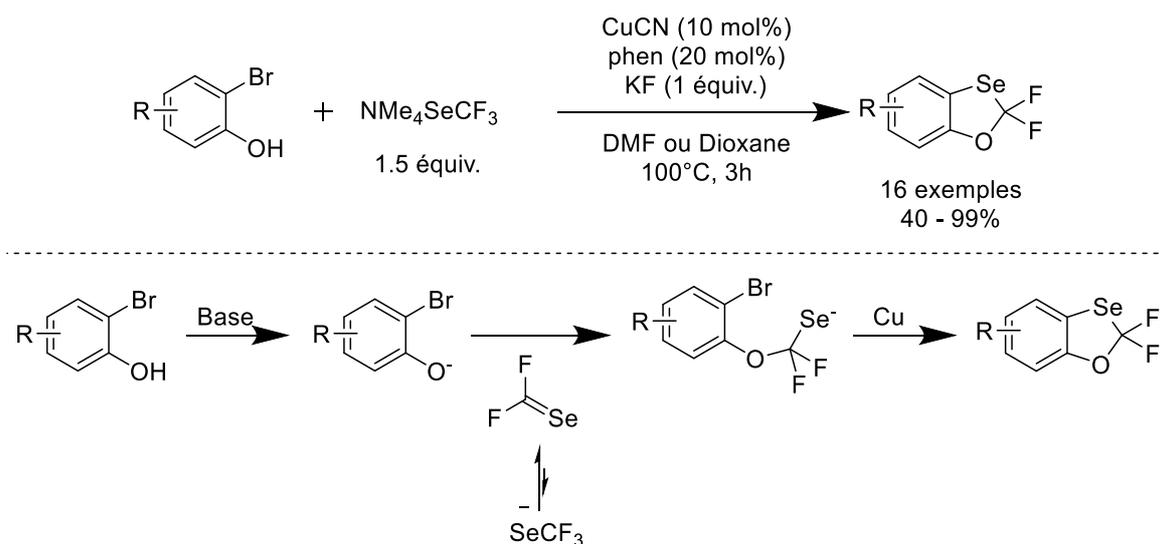


Schéma 47 : Formation et mécanisme de difluorobenzoxasélenoles avec  $NMe_4SeCF_3$

## II. A. 7. Utilisation du $TsSeCF_3$

Le dernier réactif très utilisé pour la trifluorométhylsélénoation directe est le *Se*-(trifluorométhyl) 4-méthylbenzenesulfonosélenoate ( $TsSeCF_3$ ). Il fut développé par l'équipe de Billard en 2017 afin d'avoir un réactif de trifluorométhylsélénoation électrophile plus facile à utiliser que le  $ClSeCF_3$ .<sup>107</sup> Ce réactif peut se préparer en trois étapes en partant d'halogénure de benzyle (Schéma 48).

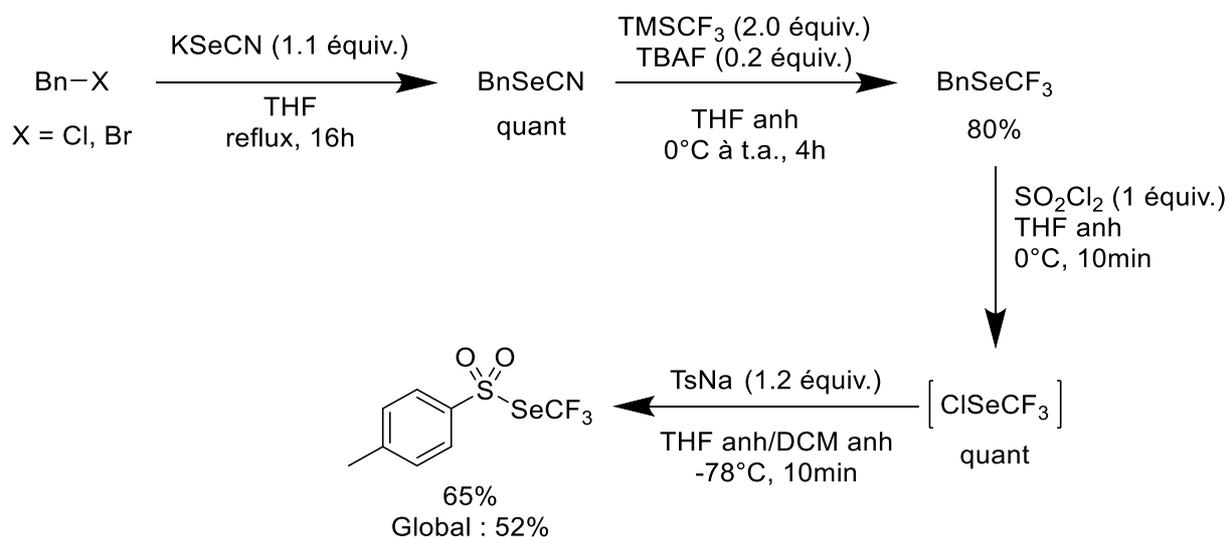


Schéma 48 : Synthèse du  $TsSeCF_3$  par Billard

<sup>107</sup> Q. Glenadel, C. Ghiazza, A. Tlili, T. Billard, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3414.

La première étape consiste à former le (sélénocyanatométhyl)benzène de manière quantitative à partir de bromure de benzyle et de sélénocyanate de potassium à chaud pendant une nuit. Après purification, le BnSeCN est alors mis en présence de réactif de Ruppert-Prakash  $\text{TMSCF}_3$  et d'une quantité catalytique de TBAF pour former le  $\text{BnSeCF}_3$  avec un rendement isolé de 80%. La dernière étape consiste à former *in situ* le  $\text{ClSeCF}_3$  comme décrit précédemment puis d'introduire le TsNa comme nucléophile pour former le  $\text{TsSeCF}_3$  avec un rendement de 65%. L'intermédiaire clé étant le  $\text{ClSeCF}_3$  décrit plus haut, il est également possible de former les  $\text{TsR}_F$  à partir des  $\text{ClSeR}_F$ .

Afin d'évaluer la réactivité de ce nouveau composé, le groupe de Billard décrit plusieurs réactions. Tout d'abord, le couplage entre des acides boroniques aromatiques et le  $\text{TsSeCF}_3$  catalysé par de l'acétate de cuivre a été exploré (Schéma 49.A.).<sup>107</sup>

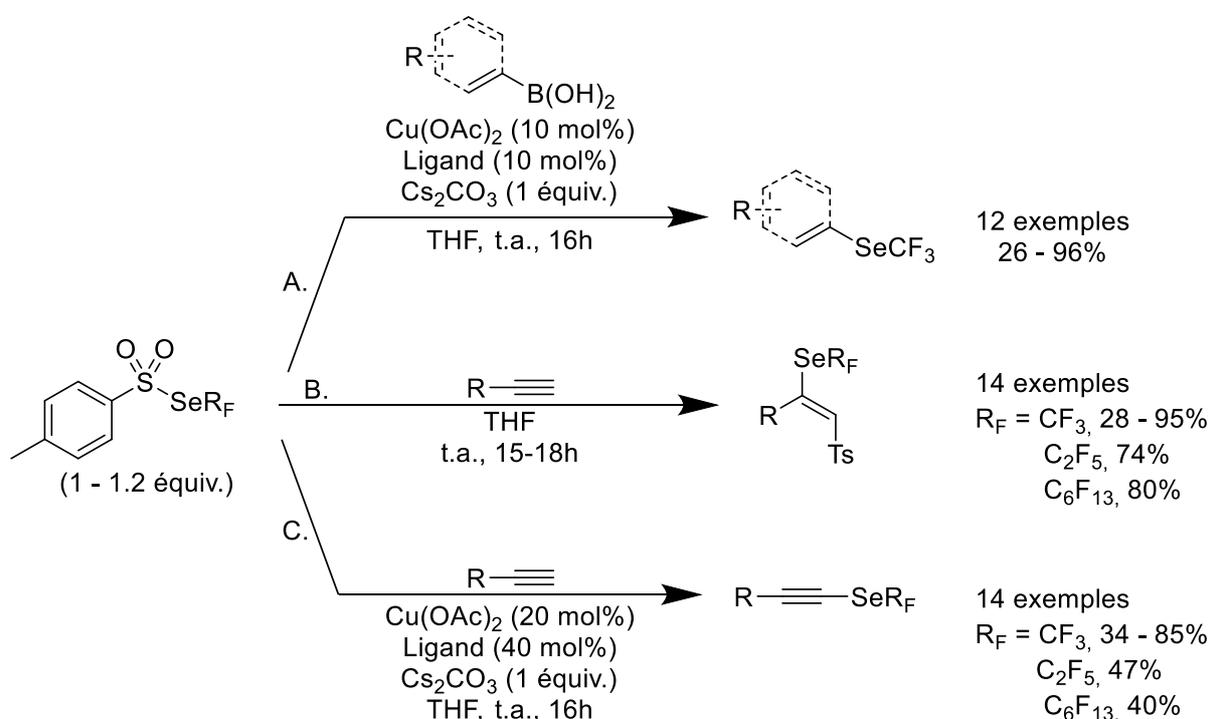


Schéma 49 : Utilisation de  $\text{TsSeCF}_3$  pour la fonctionnalisation d'acides boroniques et d'alcynes

La réaction donne des rendements compris entre 26 et 96% et tolère des groupements attracteurs et donneurs. De plus, la fonctionnalisation d'acides boroniques vinyliques est également possible mais donne des rendements plus faibles, entre 25 et 45%. La principale différence avec l'utilisation de  $\text{ClSeCF}_3$  pour ce type de réaction est la diminution des quantités de catalyseur et de ligand : 10 mol% contre une quantité stoechiométrique en utilisant le  $\text{ClSeCF}_3$ .

En 2017 et 2018, le même groupe met au point deux méthodologies permettant la fonctionnalisation d'alcyne. Sans système catalytique, la difonctionnalisation est majoritaire (Schéma 49.B.).<sup>108</sup> Cette réaction suit la règle de Markovnikov car, comme avec le  $\text{ClSeCF}_3$ , un pont épiselenonium est formé puis ouvert par le tosylate. En revanche, quand sont ajoutés 20 mol% d'acétate de cuivre, 40 mol% de ligand bidentate azoté et un équivalent de base, la formation du cuprate *in situ* permet l'addition du  $\text{SeCF}_3$  en position acétylénique de l'alcyne. Les rendements pour cette réaction sont semblables à ceux obtenus avec la formation du cuprate à l'aide du  $\text{ClSeCF}_3$  (Schéma 49.C.).<sup>109</sup> On peut noter que si 2 équivalents de  $\text{TsSeCF}_3$  sont utilisés et qu'un groupement directeur est présent sur le substrat, la difonctionnalisation est alors favorisée, même en présence du complexe de cuivre. Cependant, la régiosélectivité est inversée, avec le motif trifluorométhylsélane primaire et le groupement tosylole du côté le plus encombré.

Ces deux dernières méthodologies ont également été étendues aux chaînes perfluorées grâce aux  $\text{TsSeC}_2\text{F}_5$  et  $\text{TsSeC}_6\text{F}_{13}$ .

Enfin, en 2020, le groupe de Billard utilise ce réactif pour synthétiser 9 exemples d' $\alpha$ -trifluorométhylsélénéoénones par réaction de Morita-Baylis-Hillman avec des rendements allant de 5 à 91% (Schéma 50).<sup>110</sup> Cette réaction tolère les cétones, aldéhydes et esters  $\alpha,\beta$ -insaturés et a été étendue aux chaînes perfluoropropyl et perfluorohéxyl séléniées.

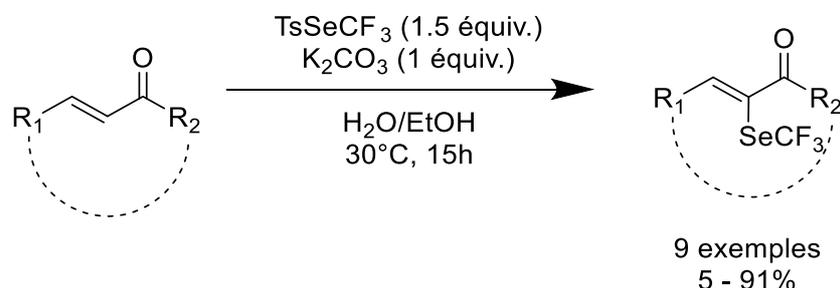


Schéma 50 : Formation de  $\alpha$ -trifluorométhylsélénéoénones

En 2019, le groupe de Zhao décrit une catalyse au fer pour la fonctionnalisation d'hétéroarènes azotés riches en milieu aqueux et obtient des rendements de 38 à 99% sur 25 exemples (Schéma 51.A.).<sup>111</sup> Le métal est utilisé ici comme acide de Lewis afin d'augmenter l'électrophilie du  $\text{TsSeCF}_3$ .

<sup>108</sup> C. Ghiazza, A. Tlili, T. Billard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2626.

<sup>109</sup> C. Ghiazza, V. Debrauwer, T. Billard, A. Tlili, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 97.

<sup>110</sup> K. Grollier, A. Taponard, C. Ghiazza, E. Magnier, T. Billard, *Helv. Chim. Acta* **2020**, *103*, e2000185.

<sup>111</sup> X. Zhao, X. Wei, M. Tian, X. Zheng, L. Ji, Q. Li, Y. Lin, K. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1796.

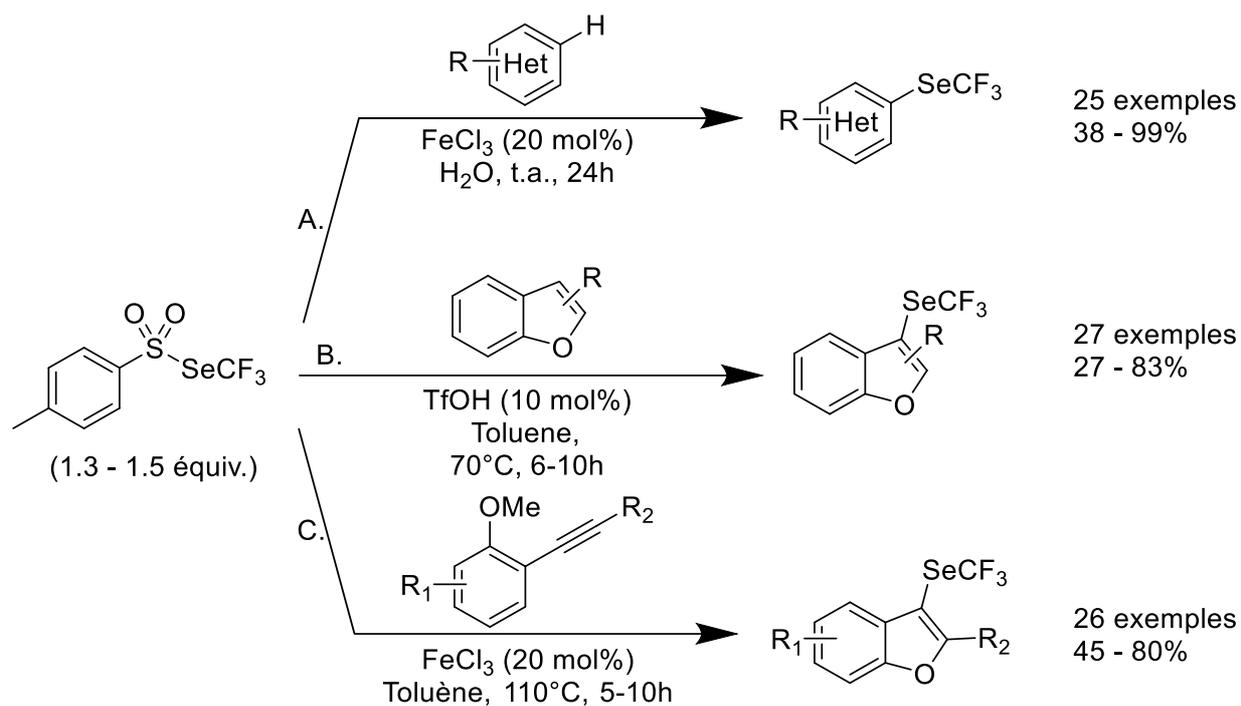


Schéma 51 : Trifluorométhylsélénoylation d'hétérocycles

Deux ans plus tard, le même groupe décrit la fonctionnalisation en position C3 de benzofuranes, catalysée dans ce cas par l'acide triflique, avec des rendements de corrects à bons sur 27 exemples (Schéma 51.B).<sup>112</sup> Si cette position est fonctionnalisée, on observe la trifluorométhylsélénoylation en position C2 mais avec un rendement affaibli. Le groupe de Zhao rapporte enfin la formation de benzofuranes trifluorométhylséléniés par cyclisation intramoléculaire (Schéma 51.C). Après formation d'un pont épisélénonium sur l'alcyne, celui-ci est ouvert par attaque nucléophile de l'oxygène et la déméthylation finale permet l'obtention du benzofurane.

En 2019, le groupe de Billard met en évidence l'umpolung du  $\text{TsSeCF}_3$  et sa réactivité en tant que précurseur du groupement nucléophile  $\text{CF}_3\text{Se}^-$  (Schéma 52).<sup>113</sup> En effet, en présence d'un équivalent de TDAE, la formation du sel  $[\text{TDAE}^{2+}; \text{Ts}^-; \text{CF}_3\text{Se}^-]$  a été prouvée par RMN. Ce sel perfluoroalkylsélénié est isolable ; cependant il est préférable de le dissoudre dans le solvant de réaction aussitôt après filtration car il est extrêmement hygroscopique.

<sup>112</sup> J. Liu, M. Tian, A. Li, L. Ji, D. Qiu, X. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **2021**, *66*, 152809.

<sup>113</sup> C. Ghiazza, A. Kataria, A. Tilili, F. Toulgoat, T. Billard, *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 675.

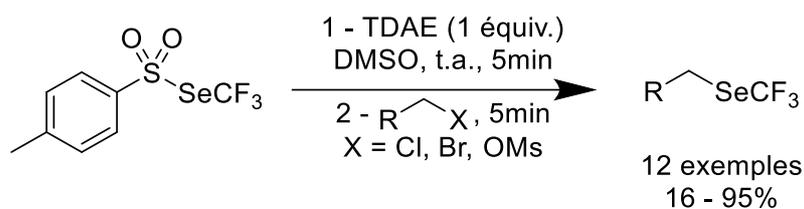


Schéma 52 : Umpolung du TsSeCF<sub>3</sub>

L'anion sélénié peut alors être utilisé pour la substitution de bons groupes partants comme le chlore, le brome ou un groupement mésylate. La perfluoroalkylsélénoylation est également possible en utilisant le TsSeC<sub>2</sub>F<sub>5</sub> ou le TsSeC<sub>3</sub>F<sub>7</sub>.

Plus tard, en 2022, le même groupe utilise ce réactif en électrochimie afin de générer *in situ* l'anion CF<sub>3</sub>Se<sup>-</sup> après une double réduction du TsSeCF<sub>3</sub> (Schéma 53).<sup>114</sup> Des bromures benzyliques, propargyliques et allyliques peuvent alors être substitués avec de bons rendements. Les bromures d'alkyles sont quant à eux moins réactifs.

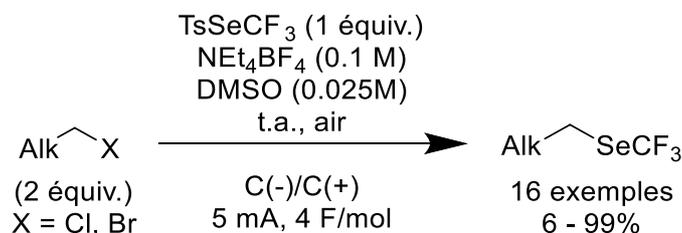


Schéma 53 : Utilisation du TsSeCF<sub>3</sub> en électrochimie

Enfin, le TsSeCF<sub>3</sub> est également utilisé en chimie radicalaire. La première utilisation a été rapportée par l'équipe de Billard en 2018 avec la trifluorométhylsélénoylation de diazonium aromatique (Schéma 54).<sup>115</sup>

<sup>114</sup> K. Grollier, C. Ghiazza, A. Tlili, T. Billard, M. Médebielle, J. C. Vantourout, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200123.

<sup>115</sup> a] C. Ghiazza, V. Debrauwer, C. Monnereau, L. Khrouz, M. Médebielle, T. Billard, A. Tlili, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11781 ; b] C. Ghiazza, C. Monnereau, L. Khrouz, M. Médebielle, T. Billard, A. Tlili, *Synlett* **2019**, *30*, 777.

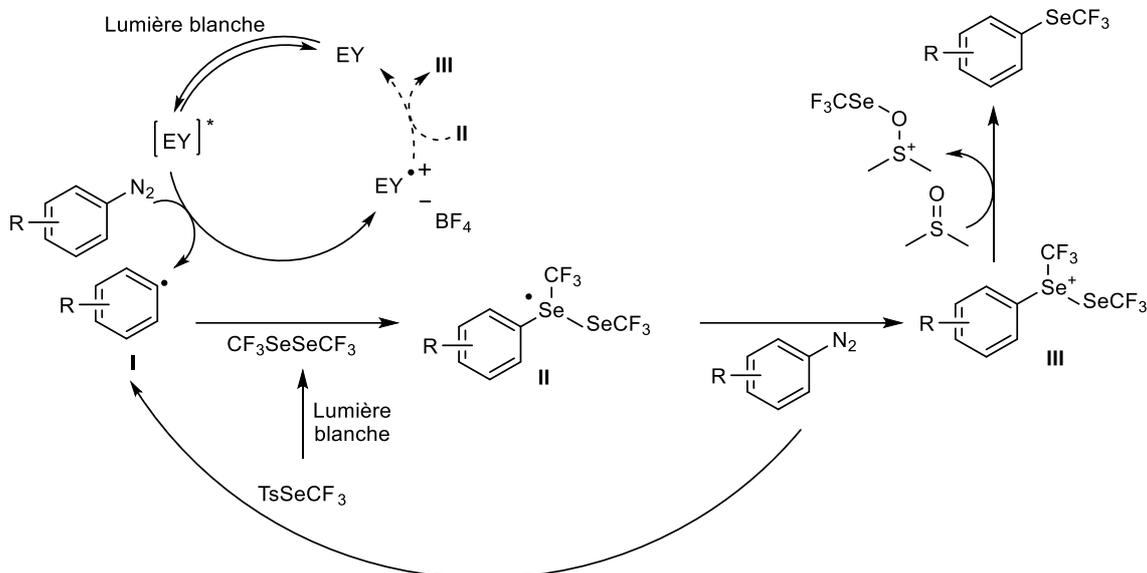
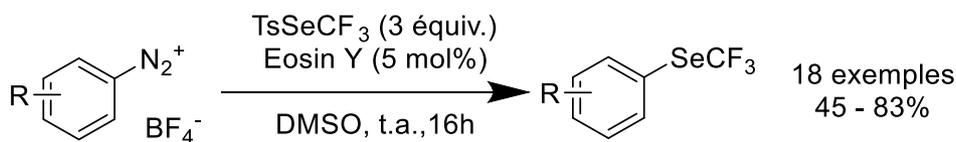


Schéma 54 : Trifluorométhylsélénolation de dérivés aromatiques

Concernant le mécanisme, les auteurs postulent un mécanisme en chaîne. Après excitation du photocatalyseur sous l'effet de la lumière blanche, un transfert monoélectronique avec le sel de diazonium permet la formation du radical carboné aromatique **I**. Celui-ci réagit alors avec le dimère  $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$  (formé par dégradation du  $\text{TsSeCF}_3$ ) formant un radical tertiaire centré sur le sélénium **II**. Après oxydation de celui-ci par le sel de diazonium pour former l'espèce **III** et attaque nucléophile du DMSO, solvant de la réaction, le composé trifluorométhylsélénolé aromatique est obtenu.

Un point très important à souligner ici est la formation du dimère  $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$ . En effet, sous plusieurs facteurs comme la température, la lumière ou l'utilisation de solvants comme le DMSO, ce dimère est formé par rupture homolytique du  $\text{TsSeCF}_3$  et recombinaison des radicaux sélénés. Dépendant des réactions, ce dimère peut être l'espèce active (comme dans le cas présenté précédemment) ou totalement inerte.

Quelques années plus tard, le groupe de Billard fonctionnalise des dérivés silylés (Schéma 55.A.) et trifluoroborates (Schéma 55.B.) par catalyse photorédox.<sup>116</sup>

<sup>116</sup> C. Ghiazza, L. Khrouz, T. Billard, C. Monnereau, A. Tlili, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 1559.

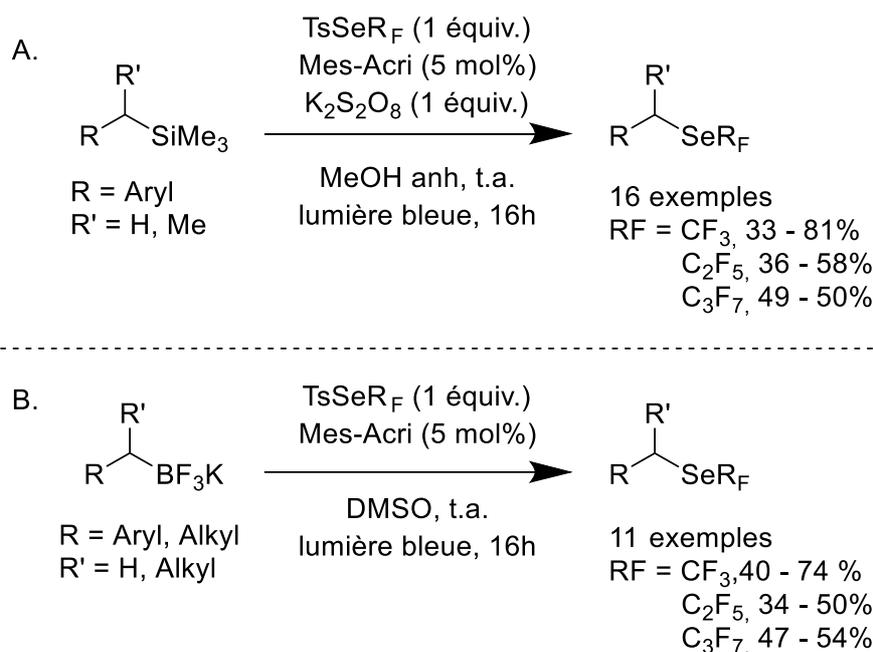


Schéma 55 : Trifluorométhylsélénoylation par catalyse photorédox

Dans ces deux cas, les composés benzyliques donnent de meilleurs rendements. Concernant le mécanisme de la réaction, le photocatalyseur excité effectue un transfert monoélectronique avec le substrat afin de former un radical carboné, le plus souvent benzylique. Ce dernier réagit alors avec le TsSeCF<sub>3</sub> pour former le produit. Il faut noter que, même si le mécanisme est semblable pour ces deux types de substrat, du persulfate de potassium (K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) est nécessaire pour régénérer le photocatalyseur dans le cas de dérivés silylés. Pour ces deux méthodologies, TsSeC<sub>2</sub>F<sub>5</sub> et TsSeC<sub>3</sub>F<sub>7</sub> donnent également de bons rendements.

Très récemment, Zhao a utilisé plusieurs esters de Hansch pour la formation de trifluorométhylsélénoesters. Après rupture homolytique de la liaison C-C de l'ester de Hansch, le radical acyle est piégé par le TsSeCF<sub>3</sub> pour former le sélénoester (Schéma 56).<sup>117</sup>

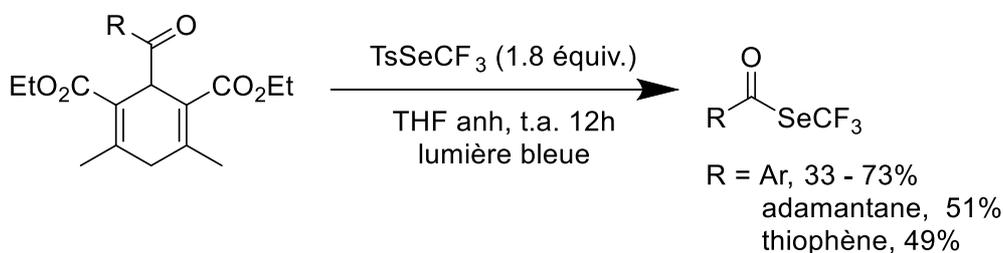


Schéma 56 : Formation de trifluorométhylsélénoesters

<sup>117</sup> X. Shan, X. Wang, E. Chen, J. Liu, K. Lu, X. Zhao, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 319.

Enfin, le  $\text{TsSeCF}_3$  a été utilisé pour la difonctionnalisation de composés insaturés suivant un mécanisme complexe (Schéma 57.A).<sup>118</sup> Les auteurs proposent le mécanisme suivant : après rupture homolytique de la liaison S-Se du  $\text{TsSeCF}_3$ , le  $\text{Ts}^\bullet$  ainsi formé s'additionne sur l'insaturation. Le radical carboné est alors piégé par le dimère  $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$ , agent de trifluorométhylsélénoylation dans cet exemple. Cette réaction tolère l'utilisation de  $\text{TsSeC}_2\text{F}_5$  et  $\text{TsSeC}_3\text{F}_7$ .

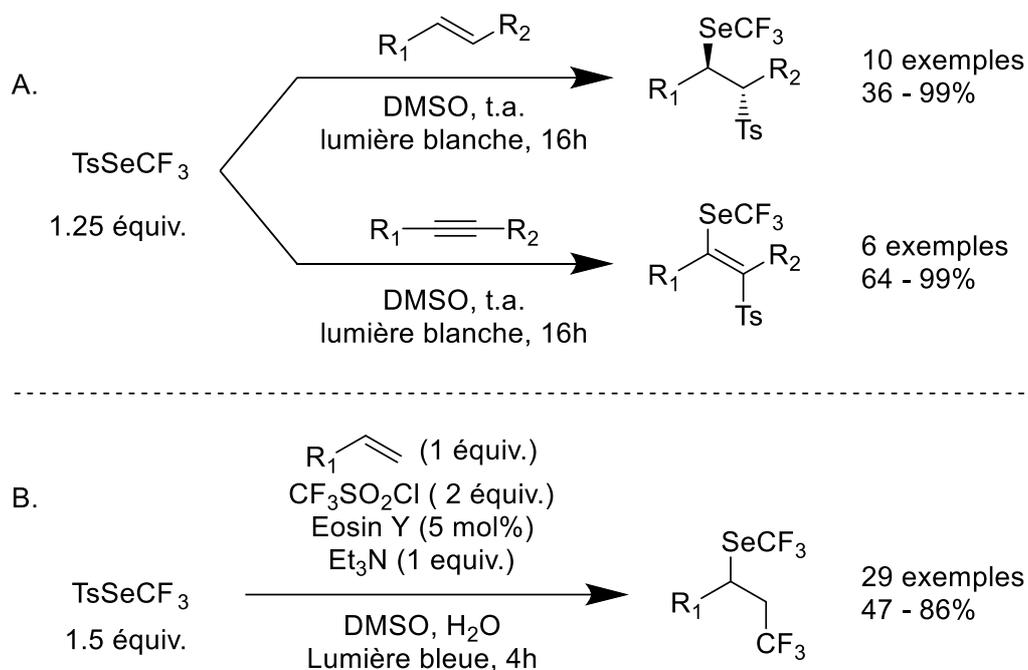


Schéma 57 : Difonctionnalisation par voie radicalaire

Deux ans plus tard, Xu modifie ces conditions en ajoutant un second agent de fluoroalkylation afin d'introduire un groupement perfluoroalkylsélénié ainsi qu'un autre groupement fluoré (le plus souvent  $\text{CF}_3$ ) sur un alcène terminal (Schéma 57.B.).<sup>119</sup> Après excitation du photocatalyseur par la lumière bleue, un transfert monoélectronique de l'éosine Y sur le  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  permet de former, après départ d'ion chlorure et de dioxyde de soufre, le radical  $\text{CF}_3^\bullet$ . Ce dernier attaque alors l'insaturation et le nouveau radical est piégé par le dimère  $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$ . Pour ces deux exemples, le groupement  $\text{SeCF}_3$  est toujours porté par le carbone issu du radical le plus stable car additionné en second.

En 2022, le groupe de Wu décrit la trifluorométhylsélénoylation et pentafluoroéthylsélénoylation d'*ortho*-hydroxyarylénaminones avec de bons rendements (Schéma 58).<sup>120</sup> Le radical  $\text{CF}_3\text{Se}^\bullet$ , formé sous l'effet de la lumière bleue, s'additionne sur l'insaturation puis après oxydation du radical carboné  $\alpha$ -aminé par le dioxygène,

<sup>118</sup> C. Ghiazza, L. Khrouz, C. Monnereau, T. Billard, A. Tlili, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 9909.

<sup>119</sup> Y. Lei, J. Yang, Y. Wang, H. Wang, Y. Zhan, X. Jiang, Z. Xu, *Green Chem.* **2020**, 22, 4878.

<sup>120</sup> L. Lu, X. Zhao, W. Dessie, X. Xia, X. Duan, J. He, R. Wang, Y. Liu, C. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20, 1754.

cyclisation intramoléculaire et élimination de diméthylamine, la (3-*SeCF*<sub>3</sub>)-chroménone est formée.

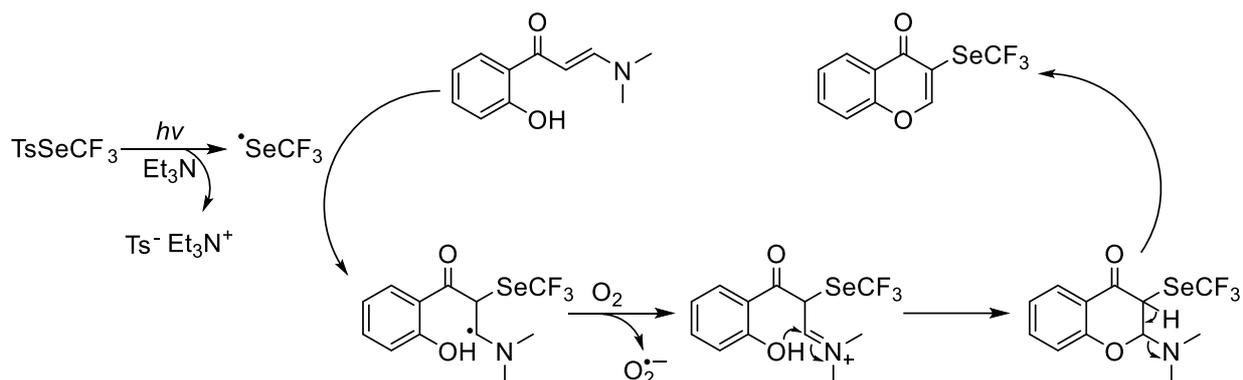
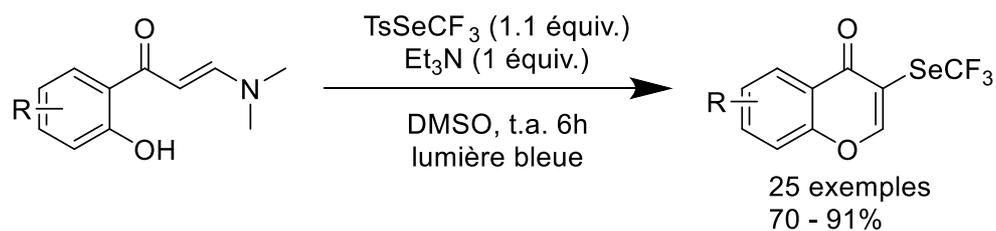


Schéma 58 : Trifluorométhylsélénotation d'ortho-hydroxyarylénamines

Enfin, par analogie avec le  $\text{TsSeCF}_3$ , le groupe de Zhu a développé plusieurs  $\text{ArSO}_2\text{SeCF}_3$  pour la difonctionnalisation radicalaire du propellane avec des rendements compris entre 51 et 83% (Schéma 59).<sup>121</sup>

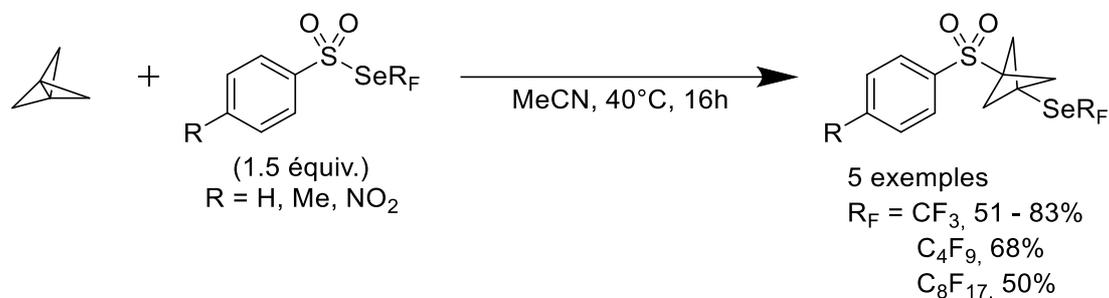


Schéma 59 : Difonctionnalisation de propellane

D'après les auteurs, après rupture homolytique de la liaison centrale du propellane sous l'effet de la température ou de la lumière, un premier radical est piégé par le dérivé sélénié et le second par l' $\text{ArSO}_2\cdot$  issu de la formation de la liaison précédente. Cette méthodologie a également été étendue à d'autres chaînes perfluorées :  $\text{C}_4\text{F}_9$  et  $\text{C}_8\text{F}_{17}$ .

<sup>121</sup> Z. Wu, Y. Xu, J. Liu, X. Wu, C. Zhu, *Sci. China Chem.* **2020**, *63*, 1025.

Du fait de la très grande polyvalence de ce réactif, et de son utilisation dans plusieurs projets lors de mes recherches doctorales, nous avons décidé de reprendre sa synthèse et de l'optimiser sur une grande échelle, de l'ordre de la centaine de grammes.



de contrôler l'atmosphère et l'exothermie forte de cette réaction peuvent être des limitations pour une montée en échelle.

La troisième étape consiste en une synthèse monotope séquentielle. Premièrement, le  $\text{ClSeCF}_3$  est formé *in situ* avec strictement un équivalent de chlorure de sulfuryle de manière quantitative à  $0^\circ\text{C}$  en quelques minutes dans du THF (Etape 3.A.). En effet, si le  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  est utilisé en excès, la formation de  $\text{Cl}_3\text{SeCF}_3$ , détectée en RMN  $^{19}\text{F}$ , rend l'espèce séléniée inerte comme décrite dans les travaux de Billard sur son étude de la formation du chlorotrifluorométhylsélane.<sup>63</sup> Lors de cette étape, une quantité équimolaire de  $\text{BnCl}$  est également formée mais ne gêne pas la suite de la synthèse. Après dilution du milieu réactionnel avec du dichlorométhane anhydre et descente de la température de réaction à  $-78^\circ\text{C}$ , le tosylate de sodium peut alors être ajouté grâce à un ballon courbé équipé d'un rodage mâle (Etape 3.B.). Les très fortes exothermies de ces deux réactions peuvent également être problématiques pour une montée en échelle. De plus, la purification du  $\text{TsSeCF}_3$ , formé à hauteur de quelques grammes, permet l'obtention du produit trifluorométhylsélénié avec un rendement d'environ 60-65%, rendement dépendant de la séparation sur colonne chromatographique avec le chlorure de tosyloxy, sous-produit de la réaction. Ce sous-produit augmente grandement la difficulté de la colonne car son rapport frontal est très proche du  $\text{TsSeCF}_3$ , quel que soit le système d'élution. Les conditions classiques d'élution pour un gramme de  $\text{TsSeCF}_3$  à purifier sont : 3 litres d'un mélange pentane/toluène (90/10) comme phase mobile et 100g de silice. En outre, une fraction de mélange  $\text{TsSeCF}_3/\text{TsCl}$  est systématiquement obtenue et une seconde purification (souvent sur plaques préparatives) est nécessaire afin d'obtenir un maximum de produit sélénié.

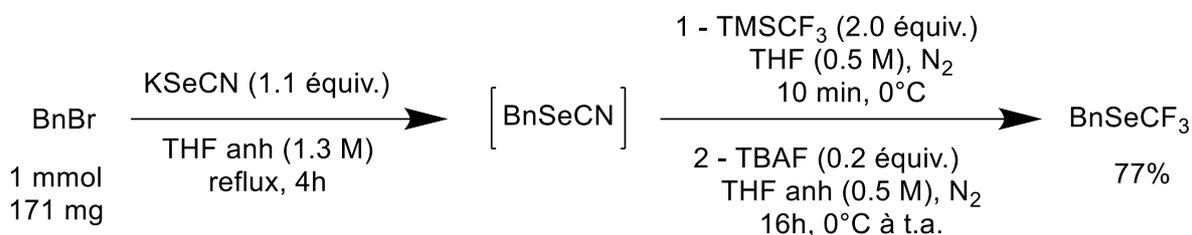
Afin d'optimiser la synthèse globale du  $\text{TsSeCF}_3$  et de réussir une montée en échelle sur plusieurs dizaines de grammes, nous nous sommes intéressés dans un premier temps à la formation de  $\text{BnSeCF}_3$  sur grande quantité. La formation de  $\text{KBr}$  lors de la première étape n'étant probablement pas gênante pour la seconde étape, nous avons tenté une méthodologie monotope séquentielle qui permettrait de s'affranchir de l'extraction du sélénocyanate de benzyle très odorant.

---

<sup>63</sup> Q. Glenadel, E. Ismalaj, T. Billard, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8268.

## II. B. 2. Optimisation de la synthèse de BnSeCF<sub>3</sub>

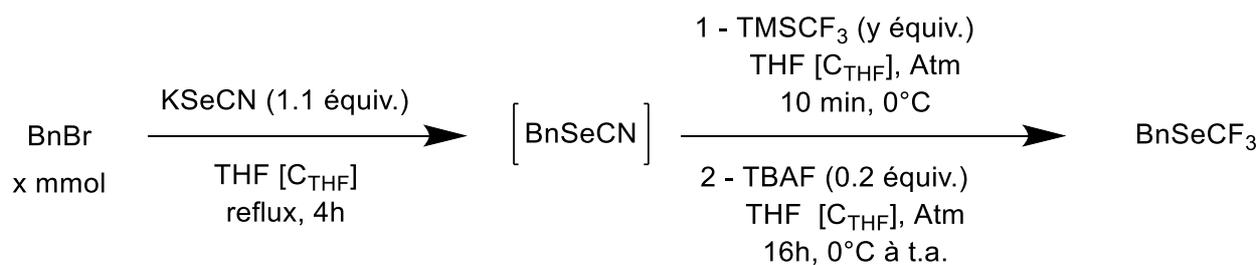
La mise au point a d'abord été faite sur petite quantité puis augmentée petit à petit. Ainsi, 1 mmol de bromure de benzyle a été mise en présence de 1.1 équivalent de KSeCN dans le THF anhydre à une concentration de 1.3 M (Schéma 61).



*Schéma 61 : Synthèse monotope séquentielle pour la formation de BnSeCF<sub>3</sub>*

Après 4 heures de réaction à reflux et un contrôle de la conversion par CCM, un ajout de THF anhydre est effectué afin d'obtenir une concentration de 0.5 M, conditions habituellement utilisées pour la synthèse. La réaction est alors refroidie à 0°C pour limiter les risques d'emballement. Le réactif de Ruppert-Prakash est ajouté à l'aide d'une ampoule de coulée puis le TBAF est additionné goutte à goutte. Après 16 heures de réaction à température ambiante, un rendement RMN nous a permis de déterminer la formation de BnSeCF<sub>3</sub> à hauteur de 77%, proche de la valeur obtenue en deux étapes (80%).

Ces résultats nous confortant dans notre approche, une optimisation sur cette étape monotope a été effectuée (Tableau 3).



Entr\u00e9e	x (mmol)	y (\u00e9quiv.)	C <sub>THF</sub> (M)	Atm	Rendements RMN (%) <sup>a</sup>
1	1 (171 mg)	2	1.3 \u00e0 0.5	N <sub>2</sub>	77
2 <sup>b</sup>	1	1	1.3 \u00e0 0.5	N <sub>2</sub>	37
3	1	2	1.3 \u00e0 0.5	-	95
4	1	2	1	-	91
5	60 (10 g)	2	1	-	90 <sup>c</sup>
6	690 (118 g)	2	1	-	88 <sup>c</sup>

Conditions exp\u00e9rimentales : BnBr (x mmol), KSeCN (1.1 \u00e9quiv.), TMSCF<sub>3</sub> (y \u00e9quiv.), TBAF (0.2 \u00e9quiv.) dans THF [C<sub>THF</sub>]. <sup>a</sup>Rendements d\u00e9termin\u00e9s par RMN <sup>19</sup>F \u00e0 l'aide de PhOCF<sub>3</sub> comme r\u00e9f\u00e9rence interne. <sup>b</sup>0.1 \u00e9quiv. de TBAF. <sup>c</sup>Rendement isol\u00e9.

Tableau 3 : Optimisation de la synth\u00e8se du BnSeCF<sub>3</sub>

Tout d'abord, une diminution des quantit\u00e9s de TMSCF<sub>3</sub> a \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9e afin d'am\u00e9liorer l'\u00e9conomie d'atomes. Malheureusement, cette diminution affaiblit tr\u00e8s fortement le rendement (entr\u00e9e 2). Le contr\u00f4le de l'atmosph\u00e8re en diazote et l'utilisation de THF anhydre se r\u00e9v\u00e8le inutile pour l'\u00e9tape de trifluorom\u00e9thylation (entr\u00e9e 3). Enfin, dans le but de simplifier les manipulations et \u00e9viter une variation du volume de la r\u00e9action, une concentration unique sur les deux \u00e9tapes a \u00e9t\u00e9 explor\u00e9e. Une concentration d'1M pour cette synth\u00e8se monotope permet la formation du BnSeCF<sub>3</sub> \u00e0 hauteur de 91% (entr\u00e9e 4). Afin de confirmer cette m\u00e9thodologie, deux mont\u00e9es en \u00e9chelle sur 10 et 118g ont \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9es en gardant un tr\u00e8s bon rendement (entr\u00e9es 5 – 6).

Concernant la purification du benzyl(trifluorom\u00e9thyl)s\u00e9lane, l'extraction DCM/H<sub>2</sub>O a \u00e9t\u00e9 remplac\u00e9e par une simple filtration sur C\u00e9lite<sup>®</sup> 545 permettant de retirer le bromure de potassium form\u00e9 lors de la premi\u00e8re \u00e9tape. Une colonne chromatographique avec une phase mobile constitu\u00e9e uniquement de pentane assure alors un produit pur jusqu'\u00e0 10 grammes avec un bon rendement isol\u00e9. Cependant, en passant \u00e0 une centaine de grammes, cette m\u00e9thodologie devient tr\u00e8s longue et ne permet pas d'avoir un bon rendement. La filtration sur C\u00e9lite<sup>®</sup> 545 permet bien de retirer les sels mais l'entra\u00eenement

lors de l'évaporation du THF sous pression réduite avant la colonne fait perdre de nombreux grammes de produits, allant jusqu'à près de 20 grammes. Une purification par distillation sous vide est donc préférée à la colonne chromatographique. Le THF est d'abord éliminé avec une distillation classique à pression atmosphérique puis, dans un second temps, la réduction de la pression permet de distiller le  $\text{BnSeCF}_3$  avec un bon rendement isolé de 88% soit 150 grammes de produit. Nous avons ainsi pu déterminer la température d'ébullition du  $\text{BnSeCF}_3$  à 18 mbar :  $T_{\text{éb}} = 63^\circ\text{C}$ . Cette méthode fait également économiser une grande quantité de silice (environ un demi-kilogramme) et près d'une dizaine de litres de solvants.

### II. B. 3. Optimisation de la synthèse de $\text{TsSeCF}_3$

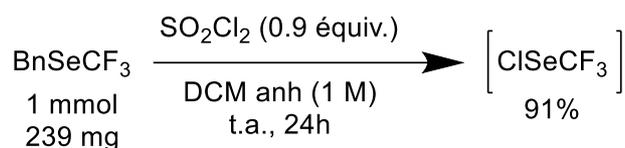
La dernière étape est de loin la plus complexe à optimiser. Tout d'abord, la présence du chlorure de tosylate est le point le plus problématique car il rend la purification très difficile, même sur quelques grammes de produit. Nous avons donc essayé dans un premier temps de comprendre sa formation.

Dans l'article de l'équipe de Billard en 2017,<sup>107</sup> les auteurs avaient déjà postulé que l'ion chlorure était nuisible à la réaction (car il dégrade le  $\text{TsSeCF}_3$ ) et qu'une filtration sur silice devait être effectuée rapidement après formation de  $\text{TsSeCF}_3$  afin de retirer le chlorure de sodium partiellement soluble dans le THF. Le passage à un solvant moins polaire que le THF, donc moins susceptible de solubiliser le chlorure de sodium formé, pourrait limiter la formation de  $\text{TsCl}$ . De plus, l'étape 3.B. nécessitant du dichlorométhane anhydre, nous avons tenté de faire la réaction dans ce solvant. En outre, afin de limiter au maximum la formation de  $\text{TsCl}$ , seul 0.9 équivalent de  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  a été utilisé, le  $\text{BnSeCF}_3$  restant pouvant alors être séparé lors de la purification puisqu'ayant un rapport frontal très différent des produits attendus

Contrairement au temps de réaction très court dans le THF (15 minutes), l'utilisation du dichlorométhane impose un plus grand temps de réaction. En effet, au bout de 15 minutes, seulement 19% de  $\text{ClSeCF}_3$  est formé. Ce n'est qu'après 24h à température ambiante que 91% de chlorotrifluorométhylsélane sont formés. De plus, comme la réaction est plus lente, aucune augmentation de température n'a été relevée, au contraire de la réaction dans le THF, ce qui permet d'ajouter le  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  à température ambiante. Cette méthode semble donc plus judicieuse pour une large montée en échelle.

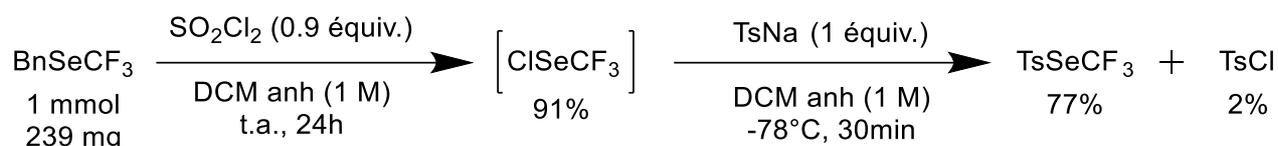
---

<sup>107</sup> Q. Glenadel, C. Ghiazza, A. Tlili, T. Billard, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3414.



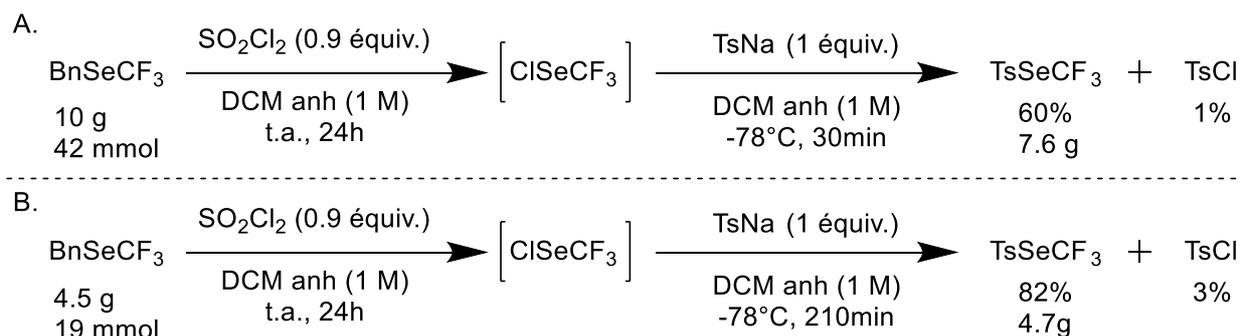
Sch\u00e9ma 62 : Formation du ClSeCF<sub>3</sub> en utilisant le dichlorom\u00e9thane comme solvant

Avec ces conditions pour la formation de l'interm\u00e9diaire ClSeCF<sub>3</sub>, nous avons tent\u00e9 la synth\u00e8se du TsSeCF<sub>3</sub> \u00e0 partir d'une millimole de BnSeCF<sub>3</sub>. Du fait de la r\u00e9duction de la quantit\u00e9 de ClSeCF<sub>3</sub> form\u00e9, nous avons diminu\u00e9 les quantit\u00e9s de TsNa en passant \u00e0 1 \u00e9quivalent au lieu de 1.1. En 30 minutes, une exp\u00e9rience RMN nous a permis de mesurer un rendement de 77% pour le TsSeCF<sub>3</sub> et 2% pour le TsCl (Sch\u00e9ma 63).



Sch\u00e9ma 63 : Formation du TsSeCF<sub>3</sub> en utilisant le dichlorom\u00e9thane comme solvant

Une mont\u00e9e en \u00e9chelle sur 10 grammes (42 mmol) nous a permis d'isoler 60% de TsSeCF<sub>3</sub> avec un ratio TsSeCF<sub>3</sub>/TsCl de 98 : 2 (Sch\u00e9ma 64.A.). Concernant la purification du produit, au vu de la faible quantit\u00e9 de TsCl form\u00e9e compar\u00e9 \u00e0 celle du TsSeCF<sub>3</sub>, et pour \u00e9viter d'utiliser le tolu\u00e8ne qui augmente fortement les temps de r\u00e9tention des produits, nous avons d\u00e9cid\u00e9 de changer de conditions d'\u00e9lution. En passant d'un m\u00e9lange pentane/tolu\u00e8ne \u00e0 un m\u00e9lange pentane/ac\u00e9tate d'\u00e9thyle, il est possible d'utiliser seulement 100g de silice et 2L d'\u00e9luant pour 7.6g de TsSeCF<sub>3</sub>. Pour comparaison, en utilisant le syst\u00e8me pentane/tolu\u00e8ne, 750g et 22L de solvants auraient \u00e9t\u00e9 n\u00e9cessaires.

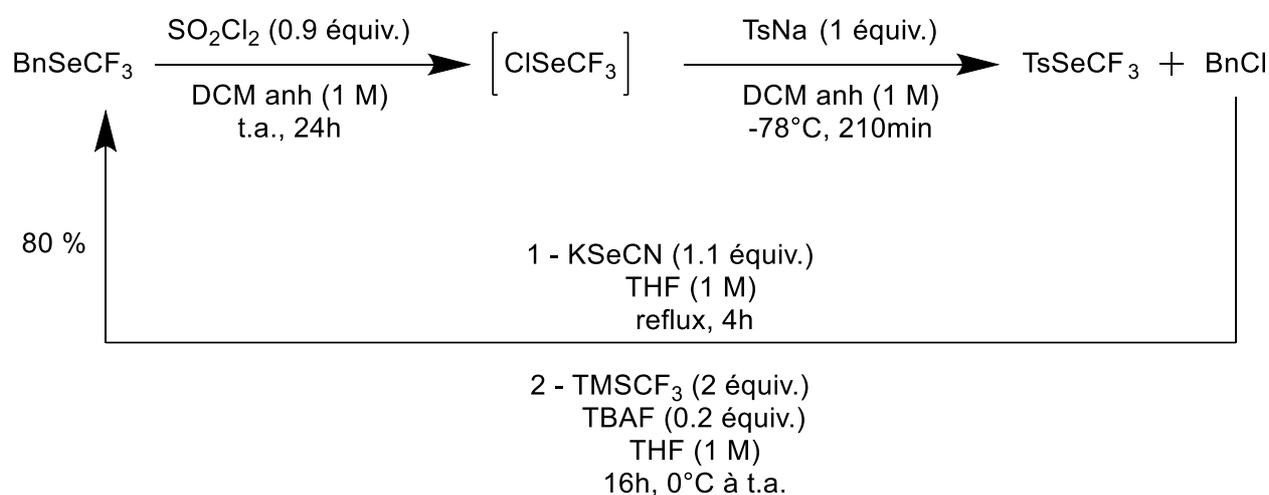


Sch\u00e9ma 64 : Formation du TsSeCF<sub>3</sub> sur plusieurs grammes dans le dichlorom\u00e9thane anhydre

L'utilisation du DCM permet \u00e9galement d'augmenter les temps de r\u00e9action de la seconde \u00e9tape afin d'obtenir une meilleure conversion sans d\u00e9grader le TsSeCF<sub>3</sub> form\u00e9. Apr\u00e8s 3h30 de r\u00e9action, 82% de TsSeCF<sub>3</sub> ont pu \u00eatre isol\u00e9s toujours avec une puret\u00e9 sup\u00e9rieure \u00e0 96% (Sch\u00e9ma 64.B.).

Plusieurs expériences sont encore nécessaires pour voir aboutir ce projet. En effet, afin de conclure sur le temps de réaction, une expérimentation sur 10g de BnSeCF<sub>3</sub> pendant 3h30 devra être faite. De plus, le but étant de former le *Se*-(trifluorométhyl) 4-méthylbenzènesulfonoséleonoate sur une centaine de grammes, de nouvelles montées en échelle sur 50 et 100 grammes seront à effectuer.

Pour augmenter l'économie d'atome de cette synthèse, le recyclage des produits formés au cours de la réaction a également été étudié. En effet, lors de la formation de ClSeCF<sub>3</sub>, du chlorure de benzyle est formé en quantité équimolaire. Nous avons donc tenté, après isolement lors de la colonne chromatographique, de l'utiliser pour régénérer le BnSeCF<sub>3</sub> (Schéma 65).

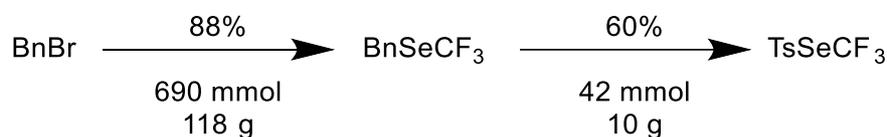


*Schéma 65 : Recyclage du chlorure de benzyle*

En utilisant les conditions de la synthèse monotopie séquentielle déjà développées précédemment, le chlorure de benzyle a pu être recyclé en BnSeCF<sub>3</sub> avec un bon rendement de 80%, identique à celui observé avec le bromure de benzyle commercial.

## II. B. 4. Conclusion

Bien que toujours en cours de développement, cette nouvelle méthodologie permettant la synthèse de  $\text{TsSeCF}_3$  sur de larges quantités a été mise au point en diminuant les étapes de synthèse tout en gardant de bons rendements. La synthèse de  $\text{BnSeCF}_3$  à partir de  $\text{BnBr}$  est possible sur une centaine de grammes et sa purification a été modifiée afin d'augmenter le rendement et d'économiser de la silice et des solvants. La formation de  $\text{TsSeCF}_3$  a quant à elle été modifiée pour faciliter la purification finale de ce réactif. La suite de ce projet est d'appliquer ces nouvelles conditions de réaction pour la formation du  $\text{TsSeCF}_3$  sur la centaine de grammes. Une extension de cette méthodologie aux différents  $\text{TsSeR}_F$  cités précédemment, notamment les groupements  $\text{CF}_2\text{Br}$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$  et les chaînes perfluorées, sera également étudiée.



*Schéma 66 : Bilan actuel de l'étude*

Après avoir étudié la synthèse de ce réactif, nous nous sommes penchés sur son utilisation pour la trifluorométhylsélénoylation pallado-catalysée dans un premier temps puis en catalyse photorédox dans un second temps.

## III. Utilisation du TsSeCF<sub>3</sub> en synthèse organique

### III. A. C-H Trifluorométhylsélénoylation

Les alcènes trifluorométhylséléniés constituent des motifs originaux et intéressants pour la formation de nouvelles molécules.<sup>122</sup> A ce jour, deux réactifs permettent la trifluorométhylsélénoylation de composés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés mais plusieurs inconvénients perdurent, comme je vais tenter de vous l'illustrer.

#### III. A. 1. Etat de l'art sur la trifluorométhylsélénoylation d'énones

Entre 2014 et 2015, comme mentionné précédemment (Chapitre 2), Weng utilise le complexe de cuivre [(bpy)CuSeCF<sub>3</sub>]<sub>2</sub> pour le couplage avec des vinyloxy bromés et iodés (Schéma 67.A. et B.).<sup>83,86</sup> Cependant, la difficulté à préparer et utiliser le complexe ainsi que la quantité stœchiométrique de métal sont des limitations pour ces deux méthodes.

---

<sup>83</sup> Y. Zhang, D.-Y. Yang, Z. Weng, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3853.

<sup>86</sup> a] P. Zhu, X. He, X. Chen, Y. You, Y. Yuan, Z. Weng, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 672 ; b] C. Hou, X. Lin, Y. Huang, Z. Chen, Z. Weng, *Synthesis* **2015**, *47*, 969.

<sup>122</sup> *Organofluorine chemistry: synthesis, modeling, and applications*; Szabó, K. J., Selander, N., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2021**.

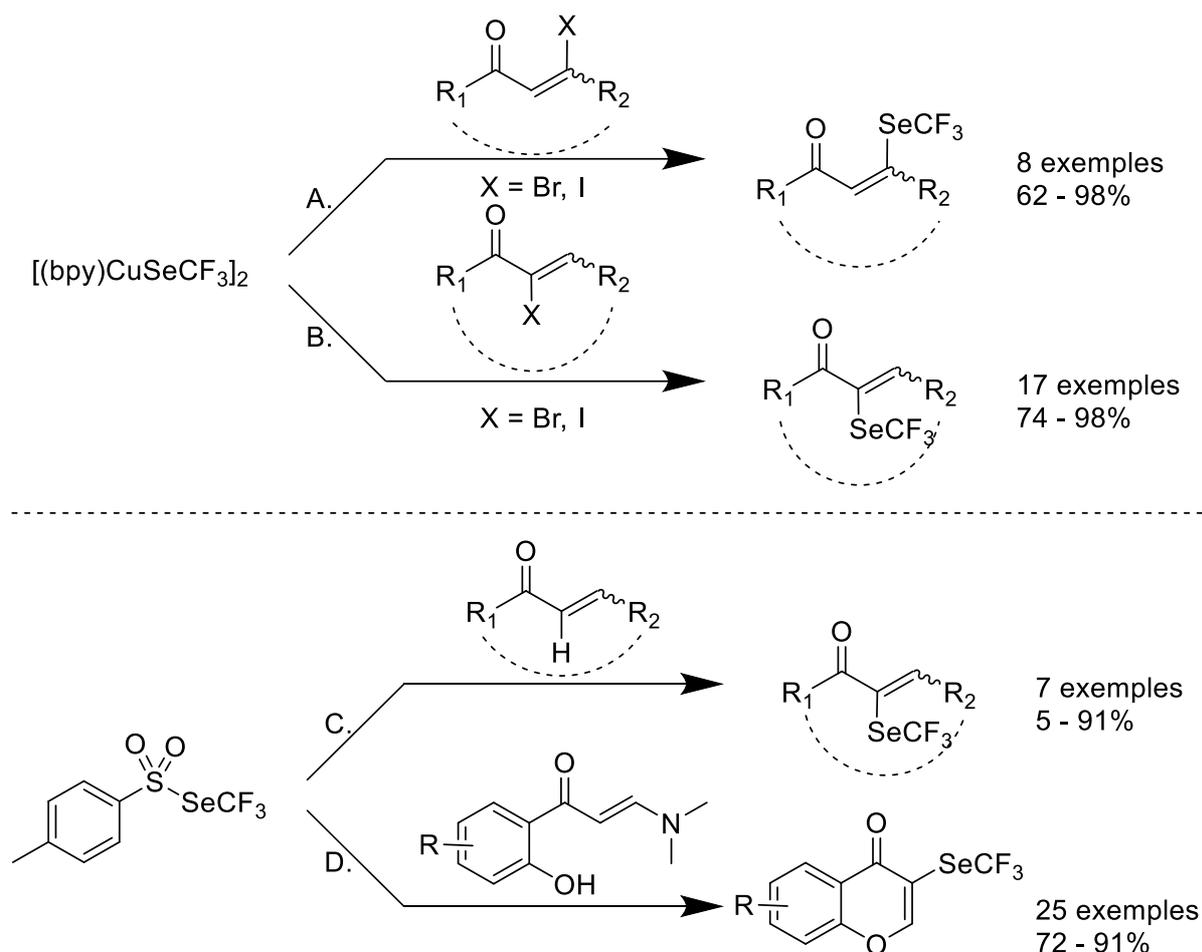


Schéma 67 : Formation d'étones trifluorométhylsélénées

Deux méthodologies utilisant le  $TsSeCF_3$  pour la formation d' $\alpha$ - $SeCF_3$ -étones ont été rapportées récemment. En 2020, une réaction de type Morita-Baylis-Hillman permettant la formation de 7 molécules trifluorométhylsélénées est décrite par l'équipe de Billard (Schéma 67.C.).<sup>110</sup> Les rendements sont majoritairement inférieurs à 50% et sensibles à l'encombrement stérique. Deux ans plus tard, une réaction induite par la lumière bleue est présentée par le groupe de Wu (Schéma 67.D.).<sup>120</sup> Des dérivés de chromen-4-one sont obtenues avec des rendements compris entre 72 et 91% en 6 heures de réaction. Bien que plusieurs méthodes permettent la fonctionnalisation en position  $\alpha$  de carbonyles, la trifluorométhylsélénolation en position  $\beta$  est plus difficile, avec seulement 8 exemples rapportés.

Par ailleurs, un article du groupe de Besset décrit la trifluorométhylthiolation en position  $\beta$  de dérivés d'acrylamide. Une catalyse au chlorure de palladium permet, dans ce cas, la

<sup>110</sup> K. Grollier, A. Taponard, C. Ghiazza, E. Magnier, T. Billard, *Helv. Chim. Acta* **2020** *103*, e2000185.

<sup>120</sup> L. Lu, X. Zhao, W. Dessie, X. Xia, X. Duan, J. He, R. Wang, Y. Liu, C. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 1754.

formation d'alcènes trifluorothiolés grâce à un fragment aminoquinoléine comme groupement directeur (Schéma 68).<sup>123</sup>

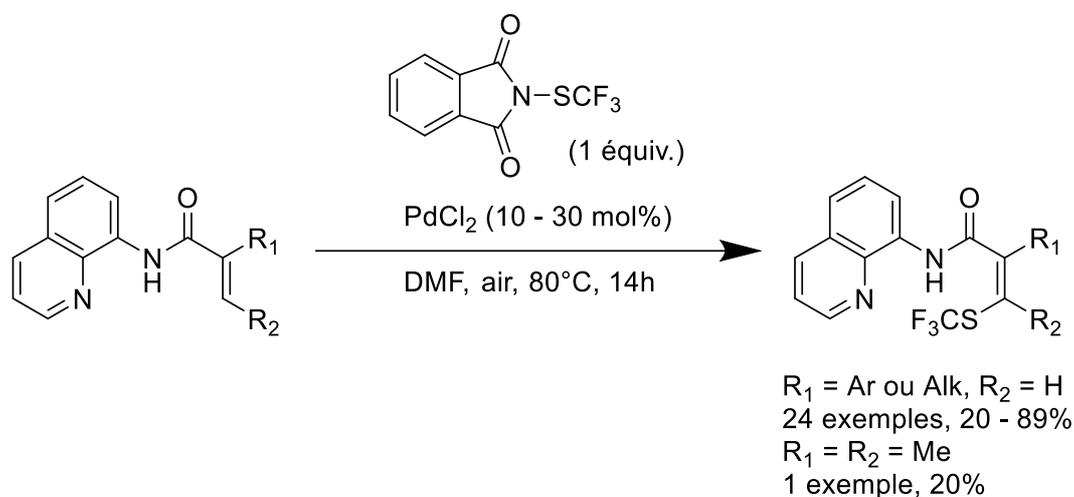


Schéma 68 : Trifluorométhylthiolation d'acrylamide par Besset

Cependant, l'accès aux composés  $\beta$ -fonctionnalisés est très difficile comme le prouve l'unique exemple décrit, nécessitant 30 mol% de chlorure de palladium et deux équivalents d'acrylamides afin d'obtenir un rendement faible de 20%.

Par analogie entre les atomes de sélénium et de soufre, nous nous sommes donc inspirés des travaux du groupe de Besset pour la trifluorométhylsélénoylation en position  $\beta$  d'énones.

### III. A. 2. Trifluorométhylsélénoylation d'acrylamide pallado-catalysée

Dans ce type de réaction, la première nécessité est de protéger la position C5 de l'aminquinoléine car elle est privilégiée pour la C-H activation comme montré lors de la fonctionnalisation d'aminquinoléine décrit par le groupe de Billard en 2018 (Schéma 69.A).<sup>103</sup> De plus, la C-H trifluorométhylsélénoylation de composés aromatiques a été rapporté par la même équipe lors de ma thèse avec un fragment aminoquinoléine protégé par un motif méthoxy en position C5 (Schéma 69.B).<sup>124</sup> L'utilisation de ce groupement directeur semble donc être compatible avec la réaction souhaitée.

<sup>123</sup> Q. Zhao, T. Poisson, X. Pannecoucke, J.-P. Bouillon, T. Besset, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5106.

<sup>103</sup> C. Ghiazza, M. Ndiaye, A. Hamdi, A. Tlili, T. Billard, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6521.

<sup>124</sup> K. Grollier, E. Chefdeville, E. Jeanneau, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 12910.

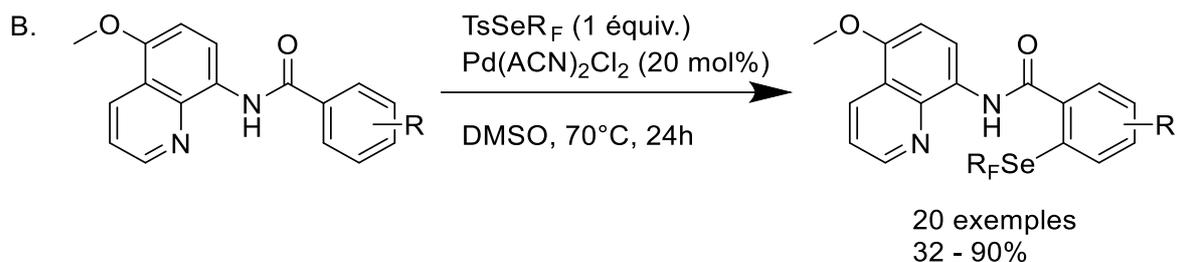
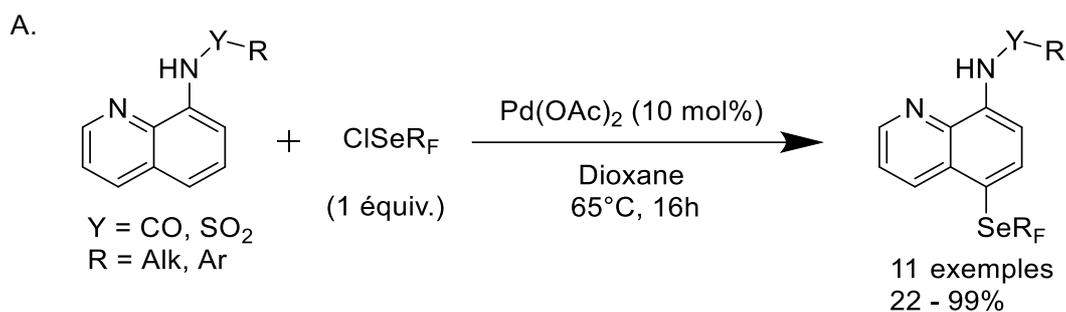
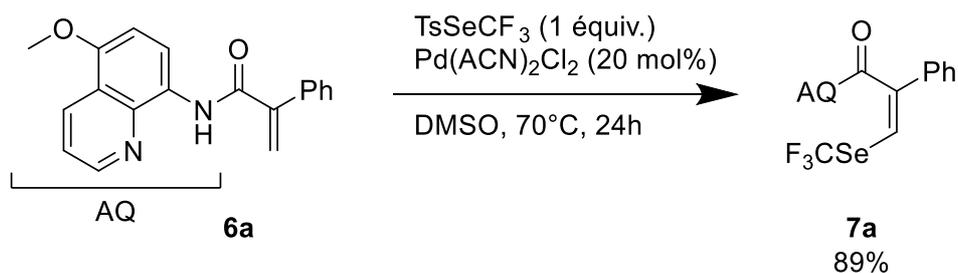


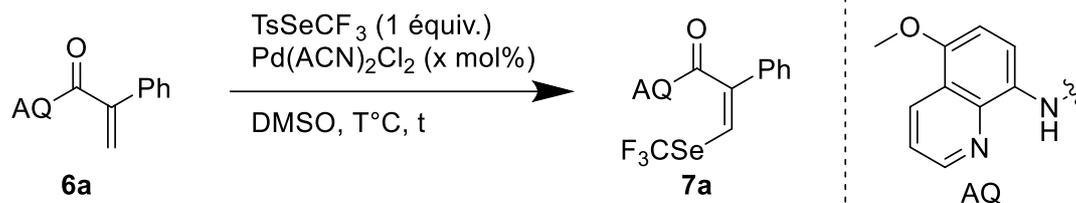
Schéma 69 : Trifluorométhylsélénation pallado-catalysée

Sur la base de ces travaux et afin de faire de la  $\beta$ -fonctionnalisation d'étones, nous nous sommes donc portés sur des dérivés (5-OMe)-aminoquinoléineacrylamide comme substrat de départ. L'étude sur la C-H trifluorométhylsélénation aromatique ayant déterminé le Pd(ACN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> comme étant le meilleur catalyseur, nous avons décidé de garder celui-ci pour la trifluorométhylsélénation des composés vinyliques.

En utilisant les conditions optimisées pour la C-H trifluorométhylsélénation aromatique (Schéma 69.B.) sur notre substrat d'optimisation, l' $\alpha$ -phényl-acrylamide, un très bon rendement de 89% a pu être observé en RMN <sup>19</sup>F.



Suite à ce résultat encourageant, une optimisation a été menée sur ce dérivé (Tableau 4). Deux paramètres n'ont pas été étudiés : la quantité de TsSeCF<sub>3</sub> ainsi que le solvant. Cette étude ayant été réalisée avant le développement de la montée en échelle du TsSeCF<sub>3</sub>, la quantité de celui-ci a été fixée à un équivalent car ce réactif était difficile à obtenir. Le DMSO a été utilisé comme solvant pour la bonne solubilité du catalyseur ainsi que pour sa température d'ébullition élevée permettant au milieu réactionnel d'être chauffé jusqu'à 100°C sans problème.



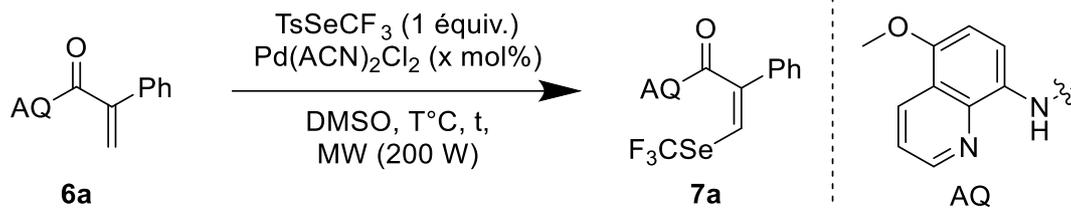
Entrée	x (mol%)	T (°C)	t (h)	<b>7a<sup>a</sup></b>
1	20	70	24	89
2	20	70	16	93
3	10	70	16	97
4	5	70	16	61
5	5	100	16	61
6	10	70	3	65
7	10	50	16	63
8	0	70	16	0

Conditions expérimentales : **6a** (0.1 mmol, 1 équiv.), TsSeCF<sub>3</sub> (0.1 mmol, 1 équiv.), Pd(ACN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x mol%) dans DMSO (1 mL, 0.1 M), T (°C), t (h). <sup>a</sup>Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F avec PhOCF<sub>3</sub> comme référence interne.

*Tableau 4 : Optimisation de la réaction sur l'α-phényl-acrylamide 6a par chauffage traditionnel*

Tout d'abord, la diminution du temps de réaction de 24 à 16 heures permet un très léger gain de rendement, possiblement dû à l'absence de dégradation du produit (entrée 2). Une quantité de catalyseur de 10 mol% s'est révélée suffisante pour cette réaction (entrée 3). Avec seulement 5 mol% de catalyseur au palladium, une diminution du rendement a été observée (entrée 4). La modification de la température de réaction avec cette quantité de catalyseur ne permet pas d'augmenter le rendement (entrée 5). La diminution du temps de réaction impacte fortement le rendement (entrée 6) tout comme la diminution de la température de réaction (entrée 7). Enfin, l'utilisation du catalyseur au palladium est nécessaire pour la trifluorométhylsélénoylation d'acrylamide (entrée 8). Les conditions optimales de synthèse sont donc : 10 mol% de Pd(ACN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à 70°C pendant 16h (Tableau 4 entrée 3).

Afin de diminuer le temps de réaction tout en gardant un bon rendement, des expériences sous irradiations micro-ondes ont aussi été menées (Tableau 5).



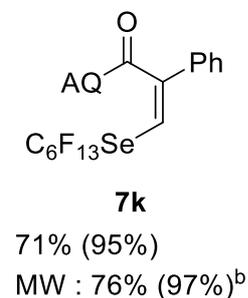
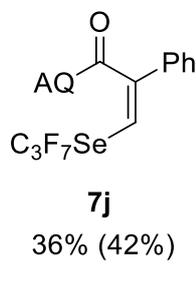
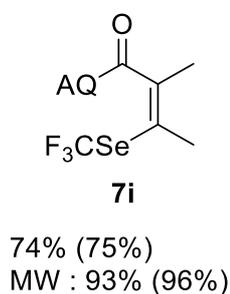
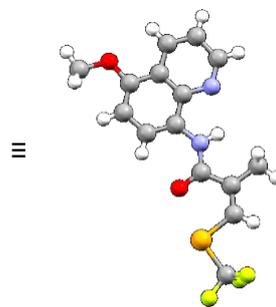
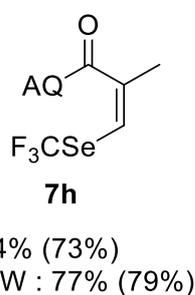
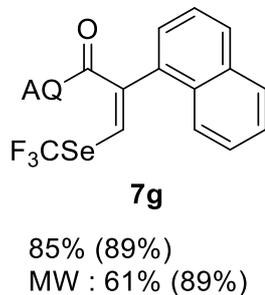
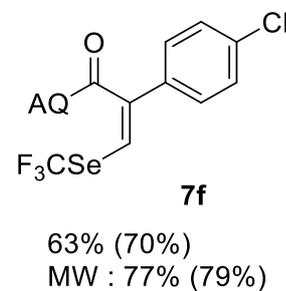
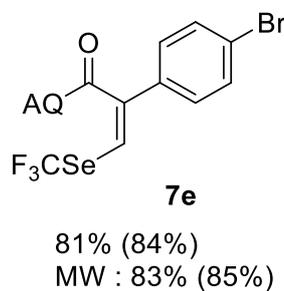
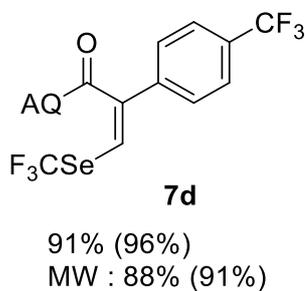
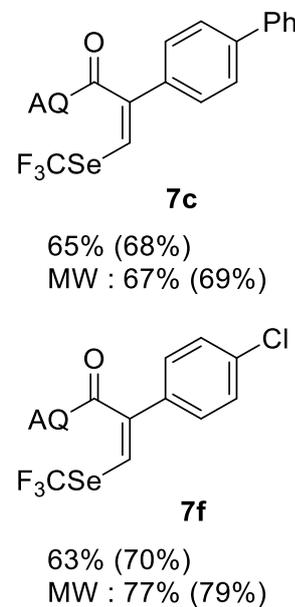
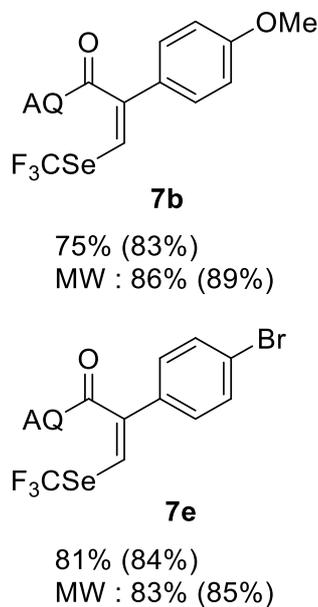
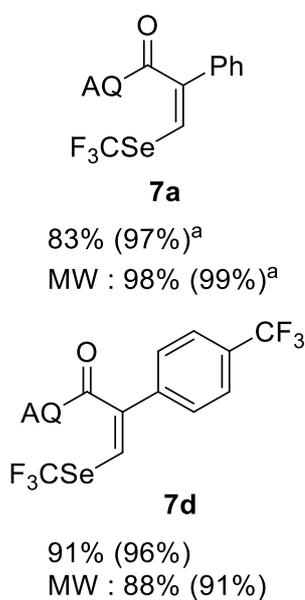
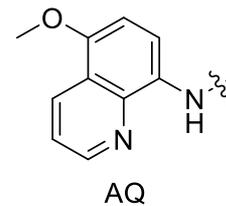
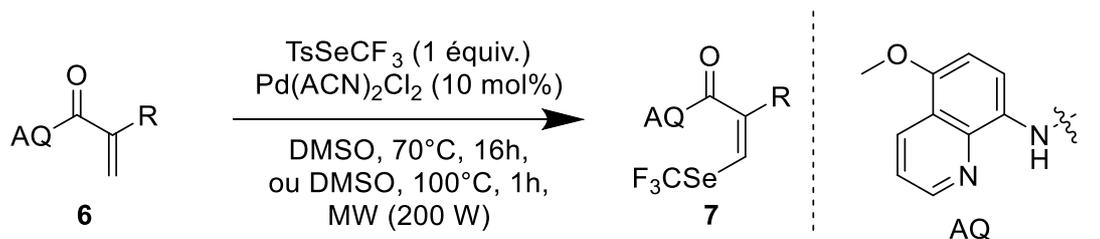
Entrée	x (mol%)	T (°C)	t (h)	<b>7a<sup>a</sup></b>
1	10	70	2	73
2	10	100	1	99
3	5	100	1	56

Conditions expérimentales : Acrylamide **6a** (0.1 mmol, 1 équiv.), TsSeCF<sub>3</sub> (0.1 mmol, 1 équiv.), Pd(ACN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x mol%) dans DMSO (1 mL, 0.1 M), T (°C, irradiation micro-ondes), t (h). <sup>a</sup>Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F avec PhOCF<sub>3</sub> comme référence interne.

*Tableau 5 : Optimisation de la réaction sur l' $\alpha$ -phényl-acrylamide **6a** sous irradiation micro-ondes*

En utilisant les paramètres optimaux déterminés précédemment, un bon rendement de 73% a pu être observé après deux heures de réaction mais de nombreux sous-produits sont également détectés en RMN <sup>19</sup>F (entrée 1). Une diminution du temps de réaction combinée à une augmentation de la température de réaction permet d'obtenir un rendement quasi quantitatif en seulement 1 heure de réaction (entrée 2). Néanmoins, ici aussi, une diminution de la quantité de catalyseur donne un rendement fortement diminué (entrée 3). De nouvelles conditions ont donc également pu être déterminées pour une synthèse sous micro-ondes : 10 mol% de catalyseur, 100°C sous irradiation micro-ondes pendant une heure (Tableau 5 entrée 2).

Un champ d'application a été exploré avec ces deux conditions sur des dérivés  $\alpha$ -fonctionnalisés (Schéma 70).



Conditions exp\u00e9rimentales : Acrylamide (0.1 mmol, 1 \u00e9quiv.), TsSeCF<sub>3</sub> (0.1 mmol, 1 \u00e9quiv.), Pd(ACN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mol%) dans DMSO (1 mL, 0.1 M), 70\u00b0C, 16h ou irradiation micro-ondes 100\u00b0C, 1h. <sup>a</sup>Rendements d\u00e9termin\u00e9s par RMN <sup>19</sup>F avec PhOCF<sub>3</sub> comme r\u00e9f\u00e9rence interne entre parenth\u00e8ses. <sup>b</sup>1h30 de temps de r\u00e9action.

Sch\u00e9ma 70 : Etude du champ d'application sur les acrylamides  $\alpha$ -fonctionnalis\u00e9s

Pour les acrylamides avec une partie aromatique en position  $\alpha$ , de bons rendements sont observés quel que soit les substituants électrodonneurs ou électroattracteurs sur le cycle (**7a – 7f**). De plus, les substituants halogénés ne subissent pas de transformations sous ces deux conditions (**7e – 7f**). Avec le passage à l' $\alpha$ -méthyl-acrylamide, le rendement diminue légèrement mais reste correct (**7h**). La même observation est faite avec un alcène difonctionnalisé par deux groupements méthyles (**7i**). Pour ce dernier substrat, on obtient un très bon rendement isolé de 76%, à mettre en lien avec l'exemple décrit par Besset (20% de rendement pour 30 mol% de catalyseur au palladium et deux équivalents de substrat). Enfin, la perfluoroalkylsélénoylation est également tolérée avec des rendements de corrects à très bons (**7j – 7k**).

Avec les conditions sous irradiations micro-ondes, les rendements sont globalement identiques avec ceux du chauffage classique. La principale différence est donc la cinétique de la réaction, en passant de 16 heures à une seule. A l'aide d'une structure RX du composé **7h**, nous avons pu déterminer la configuration Z de cet alcène trifluorométhylsélénié. De plus, au vu du mécanisme présenté plus tard, nous avons supposé cette configuration pour l'ensemble des produits formés.

Cette réaction donnant un bon rendement sur l'alcène disubstitué **7i**, nous avons décidé d'explorer la C-H perfluoroalkylsélénoylation de dérivés d'acrylamides  $\beta$ -fonctionnalisés.

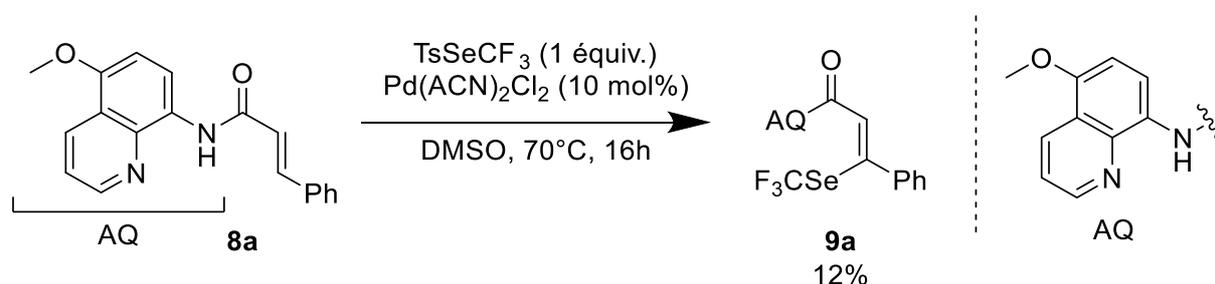
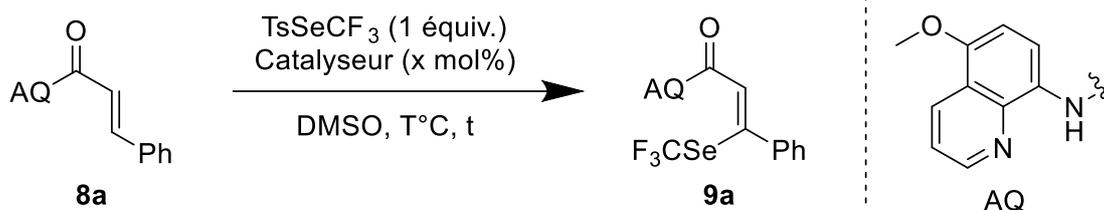


Schéma 71 : Trifluorométhylsélénoylation du  $\beta$ -phényl-acrylamide **8a**

En utilisant les paramètres précédemment optimisés, seulement 12% de produit trifluorométhylsélénié **9a** ont pu être obtenus (Schéma 71). Une seconde optimisation a donc été menée sur ce substrat (Tableau 6). La quantité de  $\text{TsSeCF}_3$  et l'utilisation du DMSO ont été fixés pour les mêmes raisons que précédemment.



Entrée	Catalyseur	x (mol%)	T (°C)	t (h)	<b>9a</b> <sup>a</sup>
1	Pd(ACN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	70	16	12
2	Pd(ACN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	70	24	13
3	Pd(ACN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	70	24	27
4	Pd(ACN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	70	72	32
5 <sup>b</sup>	Pd(ACN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	70	24	28
6	Cu(OAc) <sub>2</sub>	20	70	24	0
7	CuBr	20	70	24	0
8	CuI	20	70	24	0
9	Co(OAc) <sub>2</sub>	20	70	24	0
10	Pd(OAc) <sub>2</sub>	20	70	24	28
11	Pd(ACN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	100	24	53
12	Pd(ACN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	115	24	41
13	Pd(ACN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	130	24	23
14	Pd(ACN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	30	100	24	57

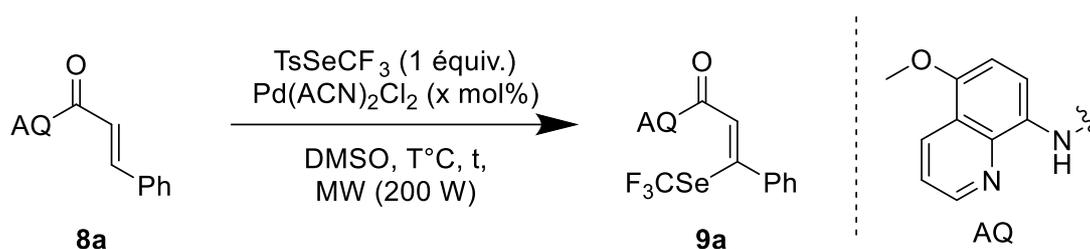
Conditions expérimentales : Acrylamide **8a** (0.1 mmol, 1 équiv.), TsSeCF<sub>3</sub> (0.1 mmol, 1 équiv.), Pd(ACN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x mol%) dans DMSO (1 mL, 0.1 M), T (°C), t (h). <sup>a</sup>Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F avec PhOCF<sub>3</sub> comme référence interne. <sup>b</sup>Ajout de 1.6 équiv. de PivOH

*Tableau 6 : Optimisation de la réaction sur le β-phényl-acrylamide **8a** par chauffage traditionnel*

L'augmentation du temps de réaction à une journée donne un rendement similaire (entrée 2). Le passage à 20 mol% de Pd(ACN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> permet de doubler le rendement (entrée 3). Le passage à 3 jours de réaction n'augmente pas significativement le rendement (entrée 4) tout comme l'ajout d'acide pivalique, un additif souvent utilisé pour la C-H activation à l'aide de palladium (entrée 5). Afin d'augmenter le rendement de la réaction, plusieurs catalyseurs ont alors été testés mais ni les complexes de cuivre (Cu (I) et Cu (II)) testés ni le Co(OAc)<sub>2</sub> ne permettent d'obtenir le produit désiré (entrées 6 – 10). Enfin, l'utilisation de Pd(OAc)<sub>2</sub> donne un rendement semblable au catalyseur de palladium

utilisé jusqu'alors (entrée 10). Plusieurs températures de réaction ont ensuite été testées et une température de 100°C donne le meilleur rendement de 53%. Au-delà de cette valeur, de nombreux sous-produits fluorés sont détectés en RMN <sup>19</sup>F (entrées 11 – 13). Enfin, l'utilisation de 30 mol% de catalyseur ne permet qu'une très faible augmentation du rendement (entrée 14).

Comme pour les dérivés α-fonctionnalisés, afin d'augmenter la cinétique et peut-être les rendements de réaction, une optimisation par irradiation micro-ondes a également été effectuée (Tableau 7).



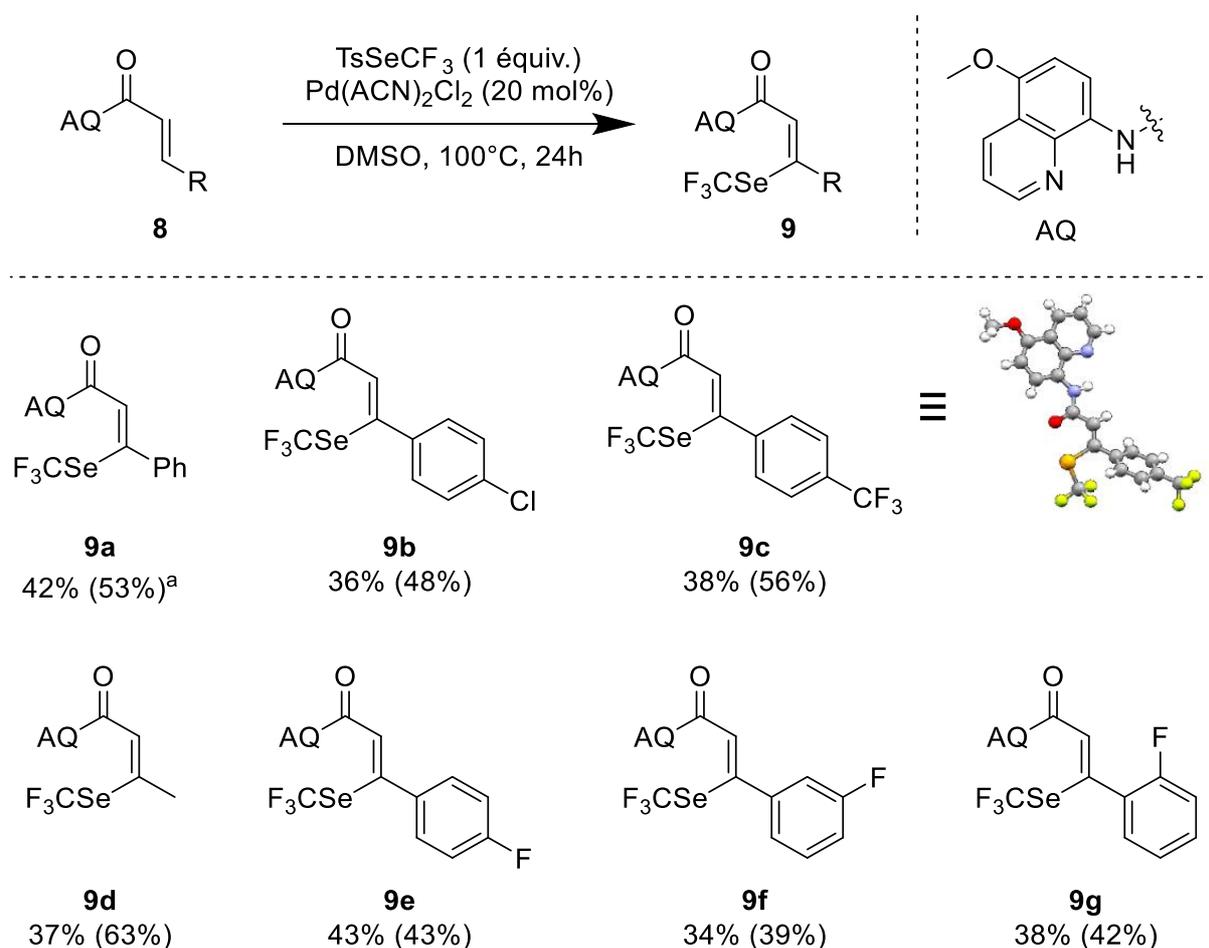
Entrée	x (mol%)	T (°C)	t (h)	9a <sup>a</sup>
1	10	100	1	7
2	10	100	2	10
3	10	110	2	22
4	10	120	2	8
5	20	110	2.5	26
6	20	110	3	34
7	20	110	6	31
8	30	110	3	45
9	30	110	5	45

Conditions expérimentales : Acrylamide **8a** (0.1 mmol, 1 équiv.), TsSeCF<sub>3</sub> (0.1 mmol, 1 équiv.), Pd(ACN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x mol%) dans DMSO (1 mL, 0.1 M), T (°C, irradiation micro-ondes), t (h). <sup>a</sup>Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F avec PhOCF<sub>3</sub> comme référence interne.

Tableau 7 : Optimisation de la réaction sur le β-phényl-acrylamide **8a** par irradiation micro-ondes

En utilisant les conditions optimisées pour la C-H activation d'α-phényl-acrylamide sous irradiation micro-ondes, un faible rendement de 7% a été observé (entrée 1). Après deux heures de réaction dans ces conditions, 10% de produit a pu être observé par RMN <sup>19</sup>F ainsi que la présence de nombreux sous-produits fluorés (entrée 2). La température semble être essentielle à la réaction, avec une valeur de 110°C pour un rendement maximal de 22% et une forte dégradation des composés au-delà (entrées 3 – 4). Doubler

la quantité de catalyseur en modifiant les temps de réaction permet d'augmenter le rendement jusqu'à 34% en 3 heures de réaction (entrées 5 – 7). Enfin, utiliser 30 mol% de catalyseur permet d'augmenter le rendement jusqu'à 45% (entrées 8 – 9). Pour cette réaction, l'utilisation des micro-ondes ne permet ni l'augmentation des rendements ni la cinétique de réaction. De plus, de nombreux sous-produits ont été observés avec ce mode d'irradiation quelles que soient les conditions utilisées. La trifluorométhylsélénolation d'acrylamides  $\beta$ -fonctionnalisés a donc été effectuée avec un chauffage classique avec comme conditions : 20 mol% de  $\text{Pd}(\text{ACN})_2\text{Cl}_2$  à  $100^\circ\text{C}$  pendant 24h (Tableau 6 entrée 11). Un champ d'application a donc été exploré avec ces conditions expérimentales (Schéma 72).



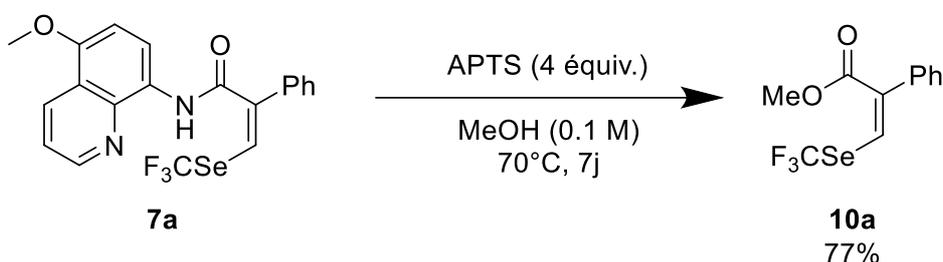
Conditions expérimentales : Acrylamide (0.1 mmol, 1 équiv.),  $\text{TsSeCF}_3$  (0.1 mmol, 1 équiv.),  $\text{Pd}(\text{ACN})_2\text{Cl}_2$  (20 mol%) dans DMSO (1 mL, 0.1 M),  $100^\circ\text{C}$ , 24h.<sup>a</sup> Rendements déterminés par RMN  $^{19}\text{F}$  avec  $\text{PhOCF}_3$  comme référence interne entre parenthèses.

Schéma 72 : Etude du champ d'application sur les acrylamides  $\beta$ -fonctionnalisés

Dans le cas des  $\beta$ -aryl-acrylamides, des rendements corrects ont été observés quels que soient les substituants électrodonneurs ou électroattracteurs sur le cycle aromatique (9a – 9c, 9e – 9g). La fonctionnalisation de dérivés chlorés est également possible en gardant

un rendement convenable (**9b**). Les fonctionnalisations en *ortho*, *mé*ta ou *para* par un atome de fluor sur l'aryle donnent globalement le même rendement d'environ 40% (**9e** – **9g**). Les conditions réactionnelles sont également tolérées par le dérivé  $\beta$ -méthylé (**9d**). Cependant, la difficulté de purification du produit ne permet d'en isoler que 37%. Par analogie avec les composés  $\alpha$ -fonctionnalisés et la structure RX du composé **9c**, nous avons supposé la formation d'alcènes Z pour ces dérivés.

L'étude du clivage du groupement directeur a ensuite été réalisée. Plusieurs conditions habituellement appliquées ont été suivies et seule l'utilisation de 4 équivalents d'acide *para*-toluène sulfonique (APTS) pendant 7 jours à 70°C dans le méthanol a permis d'obtenir l'ester méthylique **10a** correspondant avec un rendement de 77% (Schéma 73).



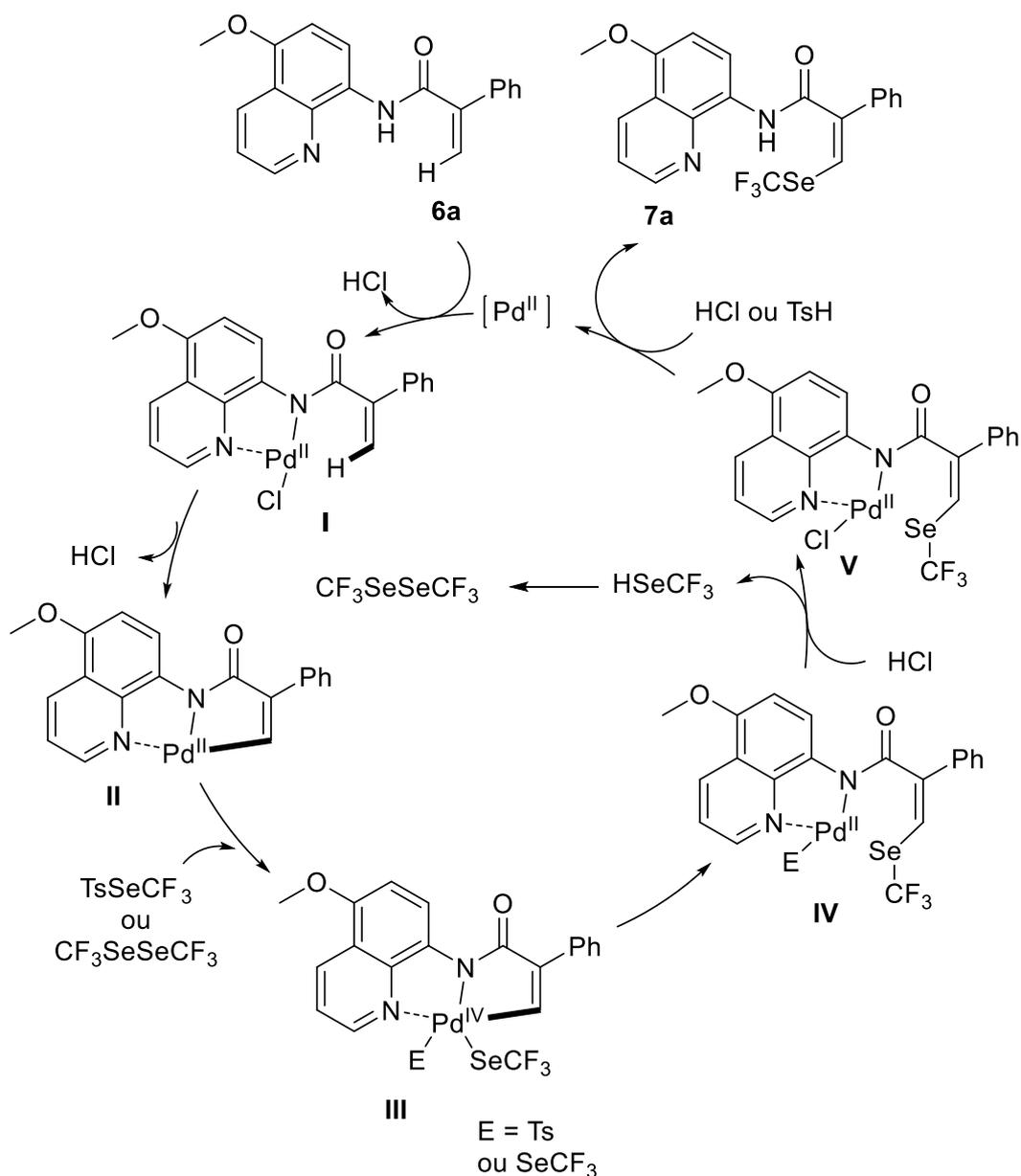
*Schéma 73 : Déprotection du groupement aminoquinoléine*

Finalement, bien qu'aucune étude mécanistique n'ait été effectuée sur ce système, il est possible de proposer un mécanisme en s'inspirant de la littérature sur la trifluorométhylthiolation<sup>123,125</sup> et la trifluorométhylsélénolation de composé aromatique<sup>124</sup> (Schéma 74).

<sup>123</sup> Q. Zhao, T. Poisson, X. Pannecoucke, J.-P. Bouillon, T. Besset, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5106.

<sup>124</sup> K. Grollier, E. Chefdeville, E. Jeanneau, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 12910.

<sup>125</sup> Q. Zhao, M.-Y. Chen, T. Poisson, X. Pannecoucke, J.-P. Bouillon, T. Besset, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 6167.



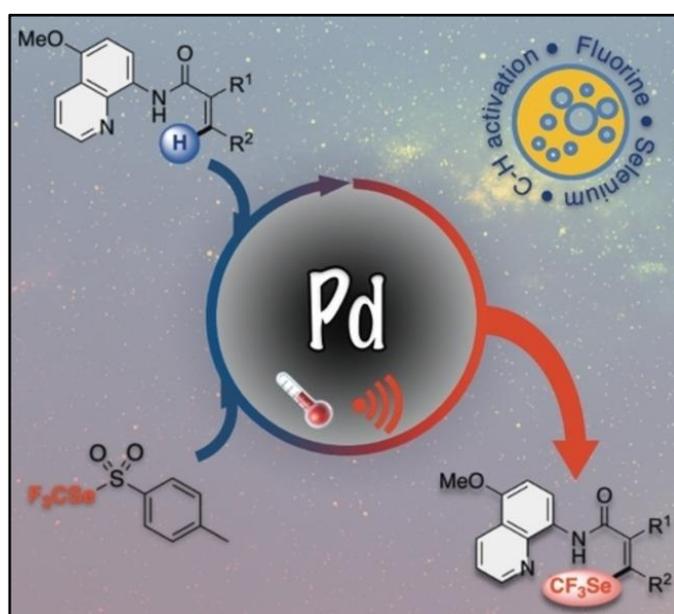
*Schéma 74 : Mécanisme postulé pour la réaction avec le substrat modèle 6a*

Le mécanisme débute lors de la coordination du Pd(II) avec la partie aminoquinoléine du substrat **6a** afin de former l'espèce **I**. Après formation de la liaison  $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-Pd}$  par départ d'acide chlorhydrique, l'addition oxydante de  $\text{TsSeCF}_3$  ou de  $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$  (seule espèce sélénofluorée détectée dans le milieu après 3 heures de réaction hors produit désiré) forme le composé **III**. L'élimination réductrice permet alors la formation de la liaison  $\text{C-SeCF}_3$ . Le complexe de palladium **IV** réagit alors avec de l'acide chlorhydrique afin de former l'espèce **V**. Du  $\text{TsH}$  ou du  $\text{HSeCF}_3$ , qui se dimérisent alors en  $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$ , sont également formés lors de cette étape. Enfin, le complexe **V** subit une acidification permettant d'obtenir le produit **7a** et régénérer le catalyseur.

### III. A. 3. Conclusion

Dans le cadre de ce projet, nous avons pu étendre la C-H perfluoroalkylsélénoylation de carbone  $sp^2$  aux composés vinyliques avec de très bons rendements sur les composés  $\alpha$ -fonctionnalisés, et corrects sur les  $\beta$ -fonctionnalisés, très difficiles d'accès pour ce type de réaction. Cette synthèse tolère de nombreuses fonctions chimiques et est totalement stéréosélective pour la formation de l'alcène Z. Une méthodologie sous irradiation micro-ondes a également été développée, ce qui permet de réduire très fortement le temps de réaction pour la trifluorométhylsélénoylation des composés  $\alpha$ -fonctionnalisés tout en gardant un bon rendement.

Les principaux résultats de ce chapitre ont été publiés dans *Chemistry – A European Journal*.<sup>126</sup>



Après la trifluorométhylsélénoylation pallado-catalysée d'acrylamide en position  $\beta$ , nous nous sommes penchés sur la formation de liaison C-SeCF<sub>3</sub> par catalyse photorédox, méthode très utilisée dans notre équipe.

<sup>126</sup> A. de Zordo-Banliat, K. Grollier, J. Vigier, E. Jeanneau, G. Dagousset, B. Pegot, E. Magnier, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202202299.

### III. A. 4. Partie expérimentale

#### *General procedures*

##### Acrylamide syntheses

**Procedure A:** To a 25 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stir bar was added AQ-OMe (1 mmol, 1 equiv.) followed by anh. DCM (10 mL, 0.1 M). The resulting solution was degassed by sparging with a N<sub>2</sub> balloon then cooled to 0°C. The acyl chloride (1.1 mmol, 1.1 equiv.), 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 equiv.) was added dropwise at 0°C, the mixture was then allowed to warm to r.t.. The mixture was stirred for 15 hours under N<sub>2</sub> atmosphere at r.t then quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub>. The reaction mixture was partitioned between DCM and water, the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under vacuum. The crude residue was then purified by flash chromatography or recrystallisation to afford the desired product or his **benzylamide precursor** (in this case, see **procedure C**).

**Procedure B:** To a 50 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stir bar under N<sub>2</sub> atmosphere was added the carboxylic acid (1 mmol, 1 equiv.), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (2 mmol, 2 equiv.), and 4-dimethylaminopyridine (2 mmol, 2 equiv.) in 20 mL of anh. DCM. After stirring at r.t. for 30 min, AQ-OMe (1 mmol, 1 equiv.) was added over a period of 5 min and the whole mixture was allowed to stir at room temperature overnight. The progress of the reaction was monitored by TLC. The reaction mixture was partitioned between DCM and water, the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under vacuum. The crude residue was then purified by flash chromatography or recrystallisation to afford the desired product or his **benzylamide precursor** (in this case, see **procedure C**).

**Procedure C:** To a 30 mL tube equipped with a magnetic stir bar was added the **benzylamide precursor** (0.5 mmol, 1 equiv.), nBu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (0.05 mmol, 0.1 equiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.75 mmol, 1.5 equiv.), paraformaldehyde (1.5 mmol, 3 equiv.) in technical toluene (8 mL). Few drops of water were added. The tube was sealed and the suspension was heated at 80°C for 16h under vigorous stirring. The mixture was cooled to room temperature then partitioned between DCM and water, the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under vacuum. The crude residue was then purified by flash chromatography to afford the desired product.

### Pd-catalyzed vinylic fluoroalkylselenolation

**Procedure D:** To a 10 mL tube equipped with a magnetic stir bar were added TsSeCF<sub>3</sub> (0.2 mmol, 1 equiv.), benzamide (0.2 mmol, 1 equiv.) and Pd[ACN<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> (0.02 mmol, 0.1 equiv.) in anh. DMSO (2 mL, 0.1 M). The tube was sealed, and the mixture was stirred at 70°C for 16h. Conversion was checked by <sup>19</sup>F NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard. The reaction mixture was partitioned between DCM and water, the combined organic layers were washed with water then brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under moderate vacuum. The crude residue was then purified by flash chromatography to afford the desired product.

**Procedure E:** To a 10 mL tube equipped with a magnetic stir bar were added TsSeCF<sub>3</sub> (0.2 mmol, 1 equiv.), benzamide (0.2 mmol, 1 equiv.) and Pd[ACN<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> (0.04 mmol, 0.2 equiv.) in anh. DMSO (2 mL, 0.1 M). The tube was sealed, and the mixture was stirred at 100°C for 24h. Conversion is checked by <sup>19</sup>F NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard. The reaction mixture was partitioned between DCM and water, the combined organic layers were washed with water then brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under moderate vacuum. The crude residue was then purified by flash chromatography to afford the desired product.

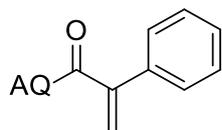
**Procedure F:** To a 10 mL microwave tube equipped with a magnetic stir bar were added TsSeCF<sub>3</sub> (0.2 mmol, 1 equiv.), benzamide (0.2 mmol, 1 equiv.) and Pd[ACN<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> (0.02 mmol, 0.1 equiv.) in anh. DMSO (2 mL, 0.1 M). After stirring at room temperature, the mixture was subjected to microwave irradiation at 100°C during 1h. The mixture was then cooled to room temperature, the conversion was checked by <sup>19</sup>F NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard. The reaction mixture was partitioned between DCM and water, the combined organic layers are washed with water then brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under moderate vacuum. The crude residue is then purified by flash chromatography to afford the desired product.

### Deprotection of aminoquinoline

**Procedure G:** To a 3 mL tube equipped with a magnetic stir bar was added 3a (0.2 mmol, 1 equiv.), PTSA (0.8 mmol, 4 equiv.) in MeOH (2 mL, 0.1 M). The mixture was then heated to 70°C for 7 days. The mixture was then cooled to room temperature, the conversion was checked by <sup>19</sup>F NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard. The reaction mixture was neutralized with aqueous solution of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, partitioned between EtOAc and water. The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under moderate vacuum. The crude residue was then purified by flash chromatography to afford the desired product.

## Characterization of new compounds

### N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-phenylacrylamide (**6a**)



Procedures **C** or **B**.

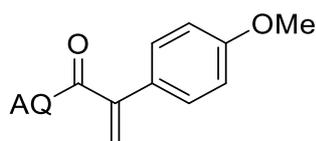
Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 80/20) afforded **6a** (550mg, 36%) as a white solid.  
m.p = 124°C

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  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).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  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 [C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] 305.1285, measured 305.1281

### 2-(4-methoxyphenyl)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)acrylamide (**6b**)



Procedure **B** and **C**

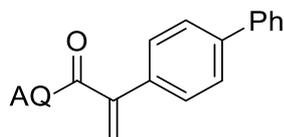
Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 80/20) afforded **6b** (93mg, 56%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  10.06 (s, 1H), 8.86 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 8.72 (dt,  $J$  = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.63 – 8.55 (m, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 1H), 7.05 – 6.96 (m, 2H), 6.91 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.04 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 3H), 3.91 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  196.61, 165.91, 159.90, 150.56, 148.78, 145.49, 139.46, 131.15, 129.64, 129.33, 128.00, 120.70, 120.45, 116.88, 114.06, 104.32, 55.81, 55.40.

**HRMS (ESI+):** calc for [C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>] 335.1396, measured 335.1386

### 2-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)acrylamide (**6c**)



Procedure **B** and **C**

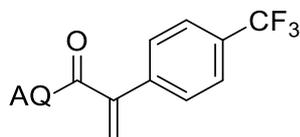
Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 80/20) afforded **6c** (111mg, 58%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  10.13 (s, 1H), 8.88 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 8.75 – 8.70 (m, 1H), 8.61 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 6H), 7.59 – 7.38 (m, 4H), 6.93 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.05 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  165.64, 150.67, 148.67, 145.63, 141.36, 140.65, 139.28, 135.84, 131.43, 128.89, 128.78, 127.82, 127.56, 127.37, 127.15, 121.54, 120.72, 120.49, 117.26, 104.41, 55.84.

**HRMS (ESI+):** calc for [C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] 381.1603, measured 381.1596

### N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylamide (**6d**)



#### Procedure **B** and **C**

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 80/20) afforded **6d** (94mg, 50%) as a white solid.

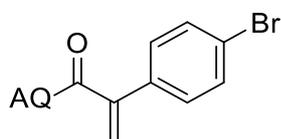
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  9.94 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.64 – 8.54 (m, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 4H), 7.33 (dd, *J* = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  164.77, 150.79, 148.78, 145.00, 140.53, 139.29, 131.38, 130.77, 130.34, 128.75, 127.60, 125.60 (q, *J* = 3.8 Hz), 122.84, 120.82, 120.47, 117.08, 104.28, 55.82.

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -63.12 (s, 3F).

**HRMS (ESI+):** calc for [C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>] 373.1167, measured 373.1164

### 2-(4-bromophenyl)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)acrylamide (**6e**)



#### Procedure **B** and **C**

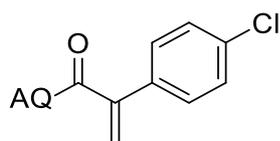
Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 80/20) afforded **6e** (102mg, 53%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  9.83 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 8.36 – 8.24 (m, 1H), 8.06 – 7.94 (m, 3H), 7.64 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.58 – 7.42 (m, 2H), 7.26 (dd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  164.33, 150.51, 148.46, 143.91, 139.34, 134.96, 133.80, 132.09, 130.83, 129.06, 128.35, 127.81, 127.75, 126.63, 126.45, 126.22, 125.66, 125.52, 120.49, 116.59, 104.19, 55.74.

**HRMS (ESI+):** calc for [C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Br] 383.0395, measured 383.0407

## 2-(4-chlorophenyl)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)acrylamide (6f)



### Procedure A and C

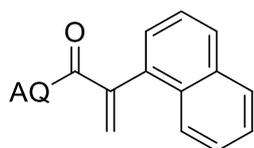
Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 80/20) afforded **6f** (108mg, 64%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  10.04 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.73 (dd, *J* = 4.0, 2.1 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.3, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.6, 3H), 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.04 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  165.12, 150.71, 148.85, 145.00, 139.40, 135.35, 134.59, 131.24, 129.70, 128.85, 127.76, 121.94, 120.79, 120.45, 116.95, 104.27, 55.82.

**HRMS (ESI+):** calc for [C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl] 339.0900, measured 339.0900

## N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-(naphthalen-1-yl)acrylamide (6g)



### Procedure B and C

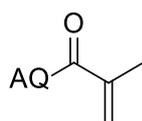
Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 80/20) afforded **6g** (124mg, 70%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  9.83 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 8.36 – 8.24 (m, 1H), 8.06 – 7.94 (m, 3H), 7.64 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.58 – 7.42 (m, 2H), 7.26 (dd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  164.33, 150.51, 148.46, 143.91, 139.34, 134.96, 133.80, 132.09, 130.83, 129.06, 128.35, 127.81, 127.75, 126.63, 126.45, 126.22, 125.66, 125.52, 120.49, 116.59, 104.19, 55.74.

**HRMS (ESI+):** calc for [C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] 355.1447, measured 355.1436

## N-(5-methoxyquinolin-8-yl)methacrylamide (6h)



### Procedure A.

Yellowish solid.

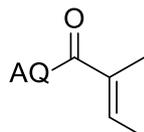
m.p = 112°C

**<sup>1</sup>H 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).

**<sup>13</sup>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 [C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] 243.1128, measured 243.1128

### **(*E*)-*N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-methylbut-2-enamide (6i)**



#### **Procedure A.**

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 80/20) afforded **6i** (363mg, 71%) as a yellowish solid.

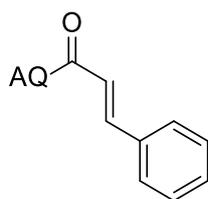
m.p = 117°C

**<sup>1</sup>H 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).

**<sup>13</sup>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 [C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] 257.1285, measured 257.1284

### ***N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)cinnamamide (8a)**



#### **Procedure A.**

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 70/30) afforded **8a** (396mg, 65%) as a yellowish solid.

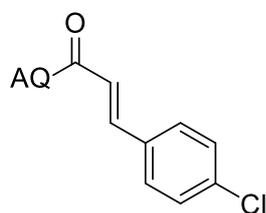
m.p = 184°C

**<sup>1</sup>H 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).

**<sup>13</sup>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 [C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] 305.1285, measured 305.1282

**(*E*)-3-(4-chlorophenyl)-*N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)acrylamide (8b)**



Procedure **B**.

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 70/30) afforded **8b** (399mg, 58%) as a yellowish solid.

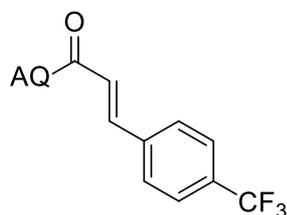
m.p = 184°C

**<sup>1</sup>H 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).

**<sup>13</sup>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 [C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] 339.0895, measured 339.0895

**(*E*)-3-(4-trifluorophenyl)-*N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)acrylamide (8c)**



Procedure **B**.

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 80/20) afforded **8c** (434mg, 41%) as a yellowish solid.

m.p = 201°C

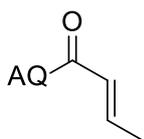
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 9.82 (s, 1H), 8.87 – 8.80 (massif, 2H), 8.60 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.91 – 6.81 (massif, 2H), 4.01 (s, 3H).

**<sup>13</sup>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.

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -62.74(s, 3F).

**HRMS (ESI+):** calc for [C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] 373.1158, measured 373.1155

### ***N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)methacrylamide (8d)**



#### Procedure A.

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 80/20) afforded **8d** (510mg, 72%) as a yellowish solid.

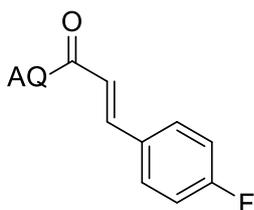
m.p = 134°C

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  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).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  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 [C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] 243.1128, measured 243.1128

### ***E*-3-(4-fluorophenyl)-*N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)acrylamide (8e)**



#### Procedure B.

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 80/20) afforded **8e** as a yellowish solid.

m.p = 170°C

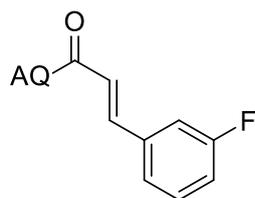
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  9.76 (s, 1H), 8.87 – 8.79 (massif, 2H), 8.59 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.46 (dd, *J* = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.13 – 7.05 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  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.

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -110.61 (tq, *J* = 10.9, 5.6 Hz, 1F).

**HRMS (ESI+):** calc for [C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] 323.1190, measured 323.1190

**(*E*)-3-(3-fluorophenyl)-*N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)acrylamide (8f)**



**Procedure B.**

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 80/20) afforded **8f** (443mg, 48%) as a yellowish solid.

m.p = 155°C

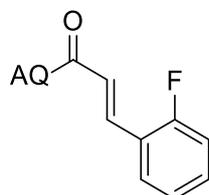
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  9.79 (s, 1H), 8.88 – 8.80 (massif, 2H), 8.60 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.42 – 7.33 (massif, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 7.12 – 7.02 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  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.

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -112.79 (td, *J* = 9.5, 3.6 Hz, 1F).

**HRMS (ESI+):** calc for [C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] 323.1190, measured 323.1190

**(*E*)-3-(2-fluorophenyl)-*N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)acrylamide (8g)**



**Procedure B.**

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 80/20) afforded **8g** (151mg, 16%) as a yellowish solid.

m.p = 198°C

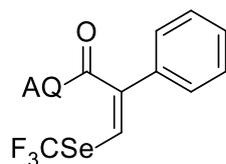
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  9.79 (s, 1H), 8.88 – 8.81 (massif, 2H), 8.60 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.61 (td, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.35 (dddd, *J* = 8.3, 7.1, 5.2, 1.8 Hz, 1H), 7.22 – 7.08 (massif, 2H), 6.96 – 6.85 (massif, 2H), 4.01 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  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.

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -113.82 – -113.92 (m, 1F).

**HRMS (ESI+):** calc for [C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] 323.1190, measured 323.1180

**(Z)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-phenyl-3-((trifluoromethyl)selanyl)acrylamide (7a)**



Procedure **D** or **F**.

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 90/10) afforded **7a** (88mg, 98%) as a yellowish solid. Scale up : 704mg, 78%.

**<sup>1</sup>H 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).

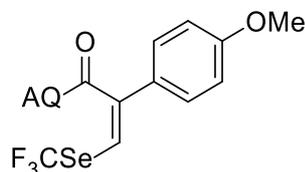
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 164.94, 151.14, 148.96, 139.57, 136.40, 134.59, 132.82 (q, *J* = 3.6 Hz), 131.23, 129.36, 129.05, 127.32, 124.26 (q, *J* = 337.3 Hz), 120.86, 120.51, 116.92, 104.23, 55.92.

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -41.47 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*)** δ 602.05 (q, *J* = 16.1 Hz).

**HRMS (ESI+):** calc for [C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Se] 453.0324, measured 453.0319

**(Z)-2-(4-methoxyphenyl)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-((trifluoromethyl)selanyl)acrylamide (7b)**



Procedure **D** or **F**

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 90/10) afforded **7b** (83mg, 86%) as a white solid. m.p = 203°C

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 10.21 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.66 – 8.61 (m, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.40 (dd, *J* = 8.5, 4.4, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.85 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.95 (s, 3H).

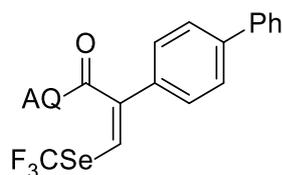
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 165.21, 160.11, 151.06, 148.84, 139.37, 134.08, 131.94 (d, *J* = 3.5 Hz), 131.32, 130.52, 128.52, 127.11, 124.19 (q, *J* = 337.4 Hz), 120.74, 120.44, 117.14, 114.62, 104.18, 55.83, 55.49.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-*d*)** δ -42.00 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)** δ 598.54 (q, *J* = 16.2, 15.8 Hz).

**HRMS (ESI+):** calc for [C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Se] 483.0435, measured 483.0435

**(Z)-2-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-((trifluoromethyl)selanyl)acrylamide (7c)**



Procedure **D** or **F**

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 90/10) afforded **7c** (71mg, 67%) as a white solid. degradation after 229°C

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 10.26 (s, 1H), 8.80 – 8.73 (m, 1H), 8.65 – 8.55 (m, 2H), 7.82 (dz, *J* = 7.40 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.71 – 7.61 (m, 3H), 7.56 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.25 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.5, 4.4, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.86 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H).

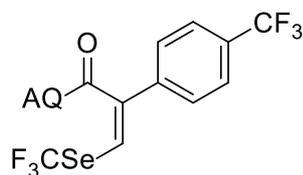
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 164.93, 151.17, 148.79, 141.78, 140.40, 139.31, 135.20, 134.10, 132.92, 132.87, 131.51, 129.68, 129.01, 127.91, 127.81, 127.19, 127.00, 124.14 (q, *J* = 337.2 Hz), 120.77, 120.49, 117.45, 104.24, 55.86.

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)** δ -41.93 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)** δ 602.20 (q, *J* = 16.1 Hz).

**HRMS (ESI+):** calc for [C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Se] 529.0642, measured 529.0662

**(Z)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3-((trifluoromethyl)selanyl)acrylamide (7d)**



Procedure **D** or **F**

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 90/10) afforded **7d** (95mg, 91%) as a white solid. degradation after 123°C

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 10.05 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.75 – 7.66 (m, 3H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H).

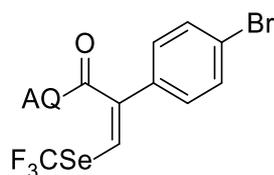
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 164.24, 151.42, 148.80, 139.97, 139.13, 135.41, 134.57, 133.18, 131.91, 131.32, 129.81, 126.26 (q, *J* = 3.9 Hz), 125.81, 120.89, 120.57, 104.29, 104.22, 55.90.

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)** δ -41.89 (s, 3F), -63.20 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)** δ 608.37 (q, *J* = 15.4 Hz).

**HRMS (ESI+):** calc for [C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Se] 521.0203, measured 521.0219

**(Z)-2-(4-bromophenyl)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-((trifluoromethyl)selanyl)acrylamide (7e)**



Procedure **D** or **F**

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 90/10) afforded **7e** (88mg, 83%) as a white solid.

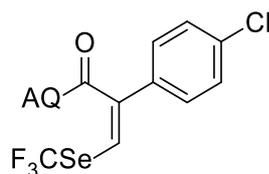
Degradation after 212°C

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 9.99 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.66 – 8.47 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.32 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 3H), 7.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -41.96.

**HRMS (ESI+):** calc for [C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SeBr] 530.9432, measured 530.9448

**(Z)-2-(4-chlorophenyl)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-((trifluoromethyl)selanyl)acrylamide (7f)**



Procedure **D** or **F**

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 90/10) afforded **7f** (75mg, 77%) as a white solid.

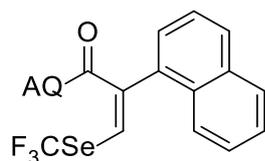
degradation after 225°C

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 10.02 (s, 1H), 8.73 – 8.59 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.57 – 7.40 (m, 5H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)** δ -41.89 (s, 3F).

**HRMS (ESI+):** calc for [C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SeCl] 486.9939, measured 486.9930

**(Z)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-(naphthalen-1-yl)-3-((trifluoromethyl)selanyl)acrylamide (7g)**



Procedure **D** or **F**

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 90/10) afforded **7g** (85mg, 85%) as a white solid.

m.p = 125°C

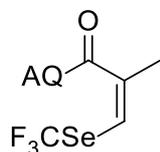
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 9.83 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.06 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.52 (dt, *J* = 19.7, 7.2 Hz, 2H), 7.23 (dd, *J* = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 165.21, 151.02, 148.49, 139.13, 134.04, 133.64 (q, *J* = 3.3 Hz), 133.15, 132.45, 132.34, 131.06, 129.68, 128.50, 128.44, 127.02, 126.97, 126.51, 125.63, 125.40, 124.10 (q, *J* = 341.02 Hz), 120.58, 120.28, 116.86, 104.08, 55.79.

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)** δ -41.73 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)** δ 601.32 (q, *J* = 15.9 Hz).

### **(*Z*)-*N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-methyl-3-((trifluoromethyl)selanyl)acrylamide (7h)**



Procedure **D** or **F**.

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 90/10) afforded **7h** (60mg, 77%) as a white solid.  
m.p = 176°C

**<sup>1</sup>H 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).

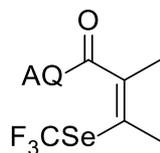
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 165.73, 151.05, 149.04, 139.47, 131.51, 129.76 (q, *J* = 3.5 Hz), 127.16, 127.01, 124.36 (q, *J* = 337.1 Hz), 121.03, 120.63, 117.04, 104.32, 55.94, 18.81.

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -41.67 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*)** δ 593.22 (q, *J* = 16.4 Hz, 1Se).

**HRMS (ESI+):** calc for [C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Se] 391.0168, measured 391.0168

### **(*Z*)-*N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-methyl-3-((trifluoromethyl)selanyl)but-2-enamide (7i)**



Procedure **D** or **F**.

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 90/10) afforded **7i** (75mg, 93%) as a white solid.  
m.p = 157°C

**<sup>1</sup>H 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).

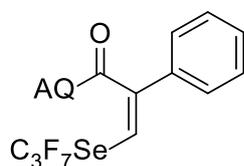
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 166.53, 150.86, 148.94, 141.15, 139.52, 131.48, 127.45, 125.51, 124.51 (q, *J* = 338.8 Hz), 120.96, 120.62, 116.98, 104.37, 55.93, 21.28 (q, *J* = 2.9 Hz), 15.45.

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -35.82 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*)** δ 652.93 (q, *J* = 7.5 Hz, 1Se).

**HRMS (ESI+):** calc for [C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Se] 405.0115, measured 405.0317

### **(Z)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-((perfluoropropyl)selanyl)-2-phenylacrylamide (7j)**



#### **Procedure D**

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 90/10) afforded **7j** (40mg, 36%) as a yellowish solid.

m.p = 112°C

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 10.19 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.58 –7.48 (massif, 5H), 7.35 (dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).

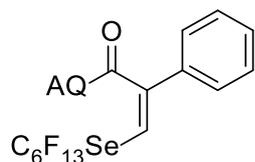
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 164.96, 151.18, 148.98, 139.57, 136.40, 134.90, 132.14(m), 131.27, 129.39, 129.37, 129.09, 127.29, 120.88, 120.52, 116.99, 104.24, 55.94. Perfluoroalkyl chain cannot be observed in <sup>13</sup>C NMR due to high multiplicity.

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -79.70 (t, *J* = 9.2 Hz, 3F), -95.89 (qd, *J* = 9.4, 9.0, 2.8 Hz, 2F), -123.11(m, 2F).

<sup>77</sup>Se cannot be observed due to high multiplicity with perfluoroalkyl chain.

**HRMS (ESI+):** calc for [C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Se] 553.0260, measured 553.0266

**(Z)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-((perfluorohexyl)selanyl)-2-phenylacrylamide (7k)**



**Procedure D**

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 95/5) afforded **7k** (114mg, 76%) as a yellowish solid.

m.p = 112°C

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 10.08 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.58 – 8.37 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (s, 5H), 7.28 (dd, *J* = 8.7, 3.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

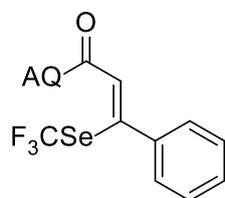
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 165.05, 151.27, 148.89, 139.44, 136.39, 134.85, 132.41 (m), 131.53, 129.40, 129.10, 127.12, 120.87, 120.57, 117.43, 104.31, 55.95.

Perfluoroalkyl chain cannot be observed in <sup>13</sup>C NMR due to high multiplicity.

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)** δ -81.26 (t, *J* = 10.0 Hz, 3F), -95.47 (t, *J* = 14.3 Hz, 2F), -118.93 – -119.25 (m, 2F), -121.66 – -122.04 (m, 2F), -123.00 – -123.39 (m, 2F), -126.31 – -126.75 (m, 2F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)** δ 581.35 – 578.62 (m, 1Se).

**(Z)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-phenyl-3-((trifluoromethyl)selanyl)acrylamide (9a)**



**Procedure E.**

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 90/10) afforded **9a** (19mg, 42%) as a yellowish solid.

m.p = 166°C

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 9.86 (s, 1H), 8.82 – 8.72 (m, 2H), 8.62 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.52 – 7.35 (m, 7H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.01 (s, 3H).

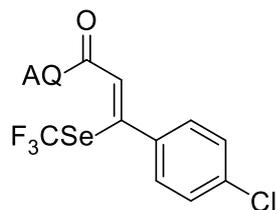
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 163.97, 151.22, 151.06, 148.54, 138.73, 138.55, 132.10, 129.17, 128.65, 128.05, 127.24, 123.39, 120.96, 120.75, 117.67, 104.63, 56.01.

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)** δ -34.52 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)** δ 657.14 (s, 1Se).

**HRMS (ESI+):** calc for [C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Se] 453.0329, measured 453.0324

**(Z)-3-(4-chlorophenyl)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-((trifluoromethyl)selenyl)acrylamide (9b)**



**Procedure E.**

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 90/10) afforded **9b** (18mg, 36%) as a yellowish solid.

m.p = 186°C

**<sup>1</sup>H 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).

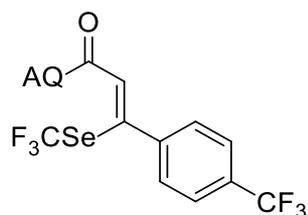
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 163.60, 151.08, 149.61, 148.86, 139.11, 136.97, 135.28, 131.57, 130.00, 128.36 (2C), 127.33, 123.77, 122.93 (d, *J* = 337.0 Hz), 121.05, 120.63, 117.12, 104.38, 55.95, 27.05.

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -33.82 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*)** δ 659.47 (m, 1Se).

**HRMS (ESI+):** calc for [C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Se] 486.9922, measured 486.9924

**(Z)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3-((trifluoromethyl)selenyl)acrylamide (9c)**



**Procedure E.**

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 90/10) afforded **9c** (20mg, 38%) as a yellow solid.

m.p = 172°C

**<sup>1</sup>H 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).

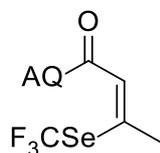
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 163.45, 151.18, 149.06, 148.90, 142.04, 139.11, 131.60, 131.23 (q, *J* = 32.7 Hz), 129.14, 127.25, 125.10 (q, *J* = 3.7 Hz), 124.08, 124.00 (q, *J* = 272.4 Hz), 122.87 (q, *J* = 337.1 Hz), 121.08, 120.65, 117.18, 104.37, 55.96.

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -33.78 (s, 3F), -62.71 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*)** δ 661.39 (bs, 1Se).

**HRMS (ESI+):** calc for [C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Se] 521.0198, measured 521.0198

**(Z)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-((trifluoromethyl)selanyl)but-2-enamide (9d)**



**Procedure E.**

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 90/10) afforded **9d** (14mg, 37%) as a yellow solid.  
m.p = 146°C

**<sup>1</sup>H 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).

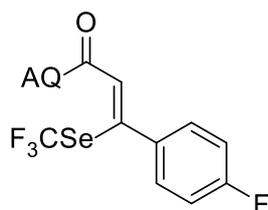
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 164.48, 150.85, 149.13, 148.79, 139.12, 131.51, 127.44, 124.02 (q, *J* = 337.0 Hz), 120.97, 120.61, 120.20 (q, *J* = 2.0 Hz), 116.95, 104.38, 55.93, 24.46 (q, *J* = 2.6 Hz).

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -33.91 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*)** δ 643.54 (q, *J* = 4.7 Hz, 1Se).

**HRMS (ESI+):** calc for [C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Se] 391.0167, measured 391.0163

**(Z)-3-(4-fluorophenyl)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-((trifluoromethyl)selanyl)acrylamide (9e)**



**Procedure E.**

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 90/10) afforded **9e** (20mg, 43%) as a yellowish solid.

m.p = 140°C

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 9.82 (s, 1H), 8.79 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.76 (dd, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 8.61 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 3H), 7.10 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.59 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).

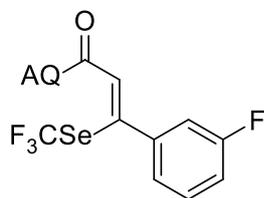
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 164.30, 163.57, 161.83, 150.93, 149.80, 148.72, 138.98, 134.35, 131.45, 130.42 (d, *J* = 8.4 Hz), 127.23, 123.60, 122.83 (q, *J* = 336.5 Hz), 120.91, 120.51, 116.99, 115.16, 114.94, 104.27, 55.83.

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)** δ -33.95 (s, 3F), -112.23 (m, 1F).

**<sup>77</sup>Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*)** δ 660.03 (m, 1 Se).

**HRMS (ESI+):** calc for [C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Se] 471.0219, measured 471.0221

**(Z)-3-(3-fluorophenyl)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-((trifluoromethyl)selanyl)acrylamide (9f)**



Procedure **E**.

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 90/10) afforded **9f** (16mg, 34%) as a yellowish solid.

m.p = 158°C

**<sup>1</sup>H 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).

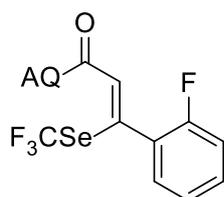
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 163.41, 163.21 (d, *J* = 246.4 Hz), 150.72, 148.82, 140.29 (d, *J* = 2.6 Hz), 139.31, 137.38 (d, *J* = 7.7 Hz), 131.53, 130.51 (d, *J* = 8.4 Hz), 128.06, 124.17 (d, *J* = 2.9 Hz), 123.24, 120.97, 120.64, 117.30, 116.73 (d, *J* = 21.4 Hz), 114.28 (d, *J* = 21.9 Hz), 104.60, 55.94

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -33.95 (s, 3F), -112.96 (td, *J* = 8.9, 5.7 Hz).

**<sup>77</sup>Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*)** δ 652.88 (q, *J* = 7.2 Hz).

**HRMS (ESI+):** calc for [C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Se] 471.0219, measured 471.0221

**Z)-3-(2-fluorophenyl)-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-3-((trifluoromethyl)selanyl)acrylamide (9g)**



Procedure **E**.

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 90/10) afforded **9g** (18mg, 38%) as a yellowish solid.

m.p = 189°C

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 9.80 (s, 1H), 8.80i – 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).

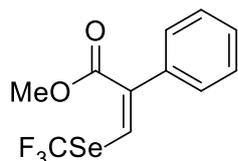
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 163.75, 160.47, 157.99, 151.08, 148.85, 144.28, 139.11, 131.54, 131.17 (d, *J* = 8.0 Hz), 131.04, 127.31, 125.80 (d, *J* = 15.9 Hz), 124.12, 123.67 (d, *J* = 3.6 Hz), 123.09 (q, *J* = 336.7 Hz), 121.03, 120.62, 117.10, 115.72 (d, *J* = 21.4 Hz), 104.39, 55.95.

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -35.79 (d, *J* = 3.3 Hz), -113.53 (m, 1F).

**<sup>77</sup>Se NMR (76 MHz, Chloroform-*d*)** δ 667.11 (m, 1Se).

**HRMS (ESI+):** calc for [C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Se] 471.0225, measured 471.0226

### **methyl (Z)-2-phenyl-3-((trifluoromethyl)selenyl)acrylate (10a)**



#### **Procedure G**

Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 70/30) afforded **10a** (47mg, 77%) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.73 (s, 1H), 7.50 – 7.32 (m, 5H), 3.87 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 168.12, 136.95 (q, *J* = 3.4 Hz), 136.21, 132.08, 128.74, 128.35, 128.31, 123.64 (q, *J* = 335.4 Hz), 53.03.

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)** δ -40.61.

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)** δ 611.40 (q, *J* = 10.5 Hz).

## Single-Crystal X-ray diffraction

Suitable single-crystals of **7h** and **9c** were selected and mounted on an Xcalibur Gemini kappa-geometry diffractometer equipped with an Atlas CCD and a Copper X-ray source ( $\lambda = 1.54184\text{\AA}$ ). Intensities were collected by means of the CrysAlisPro software.<sup>127</sup> Reflection indexing, unit-cell parameters refinement, Lorentz-polarization correction, peak integration and background determination were carried out with the CrysAlisPro software.<sup>127</sup> An analytical absorption correction was applied using the modeled faces of the crystal.<sup>128</sup> The resulting set of  $hkl$  was used for structure solution and refinement. The structures were solved with the ShelXT structure solution program using the intrinsic phasing solution method and by using Olex2<sup>129</sup> as the graphical interface. The model was refined with version 2018/3 of ShelXL<sup>130</sup> using least-squares minimization.

CCDC 2175829-2175830 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Date Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

---

<sup>127</sup> Rigaku Oxford Diffraction, CrysAlisPro Software system, version 1.171.40.67a, Rigaku Corporation, Oxford, UK, **2019**.

<sup>128</sup> R. C. Clark, J. S. Reid, *Acta Crystallogr., Sect. A* **1995**, *51*, 887-897.

<sup>129</sup> O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339-341.

<sup>130</sup> G. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. C* **2015**, *71*, 3-8.

**Table S1.** Crystallographic Data Collection and Refinement Statistics

<b>Compound</b>	<b>7h</b>	<b>9c</b>
Formula	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Se	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Se
<i>D</i> <sub>calc.</sub> / g cm <sup>-3</sup>	1.684	1.661
<i>m</i> /mm <sup>-1</sup>	3.728	3.147
Formula Weight	389.23	519.30
Colour	colourless	colourless
Shape	needle-shaped	plate-shaped
Size/mm <sup>3</sup>	0.53×0.20×0.19	0.67×0.43×0.17
<i>T</i> /K	150.00(10)	150.01(10)
Crystal System	monoclinic	triclinic
Space Group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	<i>P</i> -1
<i>a</i> /Å	14.5412(7)	6.7338(4)
<i>b</i> /Å	15.4999(7)	8.4347(4)
<i>c</i> /Å	6.9263(3)	18.3670(7)
<i>a</i> '°	90	94.285(4)
<i>b</i> '°	100.499(5)	91.762(4)
<i>c</i> '°	90	92.771(4)
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	1534.96(12)	1038.45(9)
<i>Z</i>	4	2
<i>Z</i> '	1	1
Wavelength/Å	1.54184	1.54184
Radiation type	Cu K $\alpha$	Cu K $\alpha$
<i>Q</i> <sub>min</sub> '°	3.091	4.832
<i>Q</i> <sub>max</sub> '°	66.859	67.145
Measured Refl's.	16388	18910
Indep't Refl's	2701	3663
Refl's I $\geq$ 2 $\sigma$ (I)	2416	3434
<i>R</i> <sub>int</sub>	0.0592	0.0582
Parameters	211	319
Restraints	0	180
Largest Peak	0.549	1.888
Deepest Hole	-0.561	-1.095
GooF	1.059	1.041
<i>wR</i> <sub>2</sub> (all data)	0.0989	0.1641
<i>wR</i> <sub>2</sub>	0.0946	0.1601
<i>R</i> <sub>1</sub> (all data)	0.0411	0.0571
<i>R</i> <sub>1</sub>	0.0363	0.0546

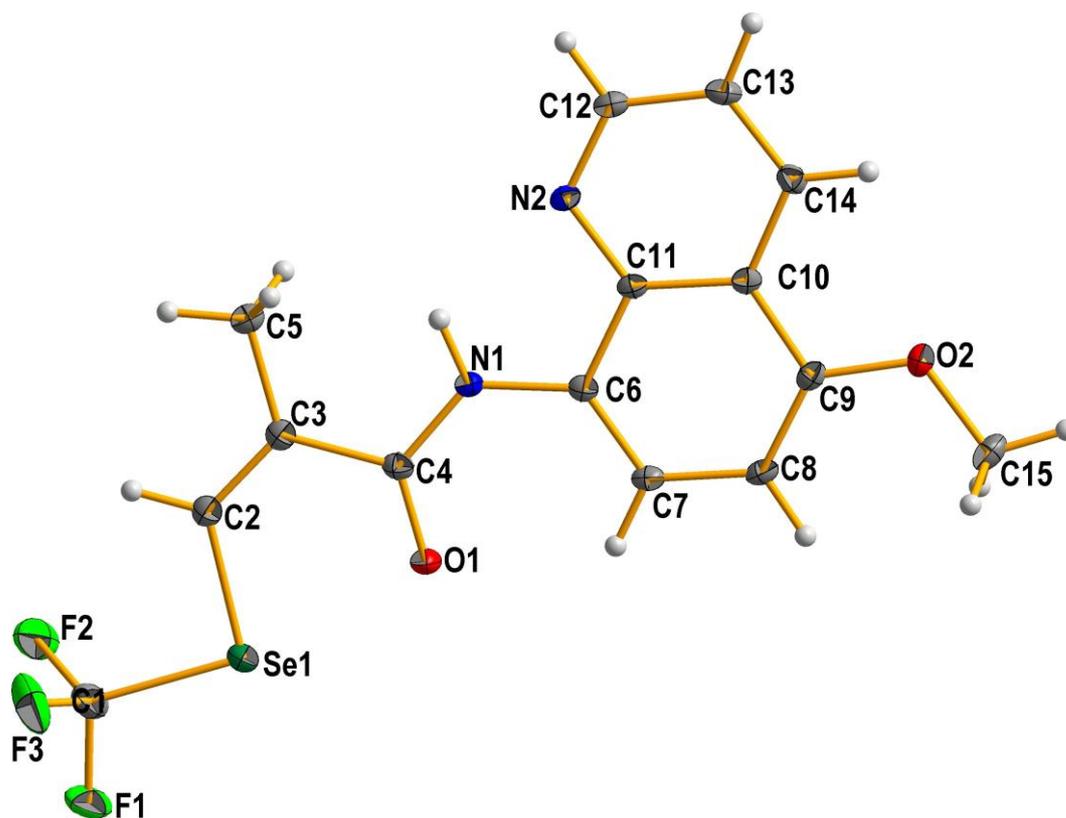
**Table S2.** Hydrogen Bond information for **7h**

D	H	A	d(D-H)/Å	d(D-A)/ Å	D-H-A/deg
N1	H1	N2	0.88	2.644(3)	110
C7	H7	O1	0.95	2.297(3)	120

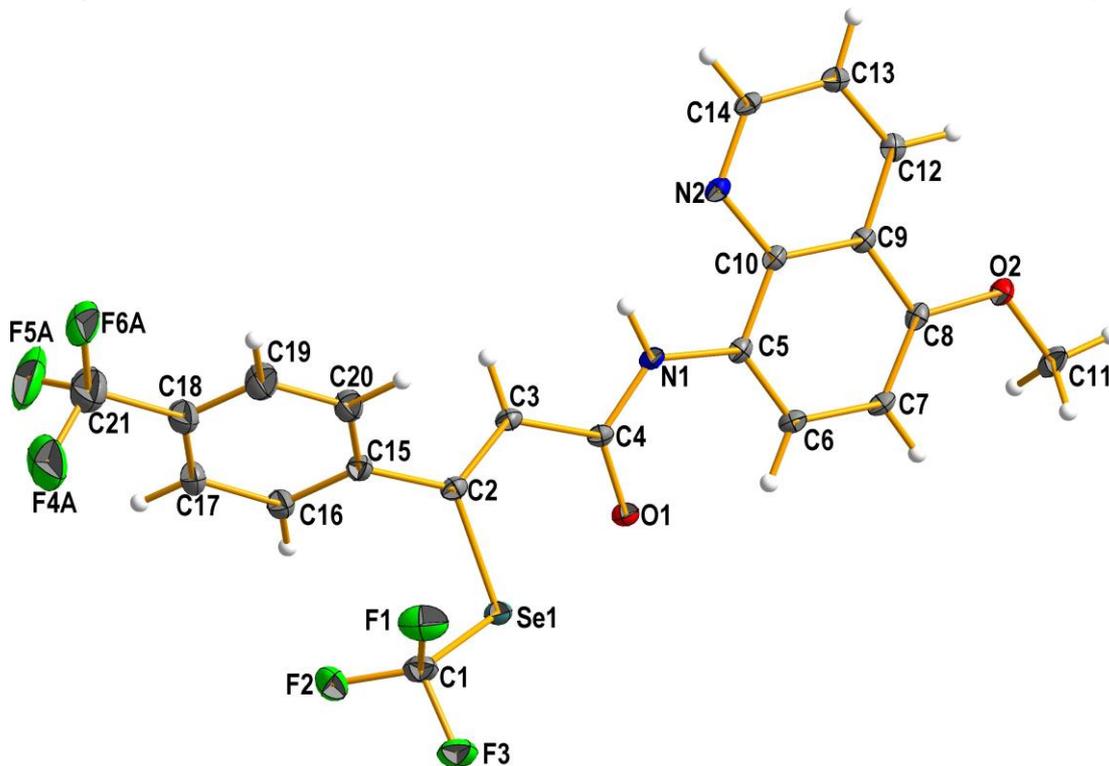
**Table S3.** Hydrogen Bond information for **9c**

D	H	A	d(D-H)/Å	d(D-A)/ Å	D-H-A/deg
N1	H1	N2	0.88	2.629(4)	110
C6	H6	O1	0.95	2.916(4)	121
C14	H14	O1 <sup>i</sup>	0.95	3.240(4)	137
C20	H20	O2 <sup>ii</sup>	0.95	3.479(5)	167

Symmetry codes: (i)  $x, 1+y, z$  (ii)  $1-x, 1-y, 1-z$

**Figure S1.** Molecular view of **7h** with displacement ellipsoids plotted at the 30 % probability level.

**Figure S2.** Molecular view of **9c** with displacement ellipsoids plotted at the 30 % probability level





## III. B. Perfluoroalkylsélénolation décarboxylative par voie photochimique

Comme présenté dans l'introduction générale, l'association entre les atomes de fluor et de sélénium permet d'augmenter fortement la lipophilie des molécules. Dans ce chapitre, nous avons donc tenter de former de nouveaux motifs fluorosélénié et d'étudier leurs paramètres de Hansch-Leo. Les atomes de chalcogènes augmentant également la lipophilie des molécules, nous nous sommes penchés sur la formation de groupements  $-E\text{CH}_2\text{SeCF}_3$  (avec E : un chalcogène), le pont méthylène étant présent afin de limiter l'instabilité de la liaison chalcogènes-chalcogènes perfluorées. Au vu de l'état de l'art, la formation de dérivés porteurs de ce motif en catalyse photorédox semble être une synthèse de choix.

### III. B. 1. État de l'art

Le Se-(trifluorométhyl) 4-méthylbenzènesulfonosélénoate ( $\text{TsSeCF}_3$ ) a déjà été utilisé pour la trifluorométhylsélénolation radicalaire, comme décrit dans le chapitre 2. Quatre exemples sont reportés à ce jour en catalyse photorédox par utilisation de deux photocatalyseurs différents. Pour rappel, en 2018, l'équipe de Billard utilise le perchlorate de 9-mésityl-10-méthylacridinium (Mes-Acri) pour la désilylation (Schéma 75.A.) et pour la déboration sélénante (Schéma 75.B.) de dérivés majoritairement benzyliques car stabilisés par la partie aromatique.<sup>116</sup> Le second photocatalyseur utilisé dans la littérature avec le  $\text{TsSeCF}_3$  est le sel organique éosine Y, utilisé pour la trifluorométhylsélénolation de sels de diazoniums aromatiques (Schéma 75.C.)<sup>115</sup> ainsi que pour la difonctionnalisation d'alcènes terminaux (Schéma 75.D.).<sup>119</sup>

---

<sup>116</sup> C. Ghiazza, L. Khrouz, T. Billard, C. Monnereau, A. Tlili, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 1559.

<sup>115</sup> C. Ghiazza, V. Debrauwer, C. Monnereau, L. Khrouz, M. Médebielle, T. Billard, A. Tlili, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11781.

<sup>119</sup> Y. Lei, J. Yang, Y. Wang, H. Wang, Y. Zhan, X. Jiang, Z. Xu, *Green Chem.* **2020**, *22*, 4878.

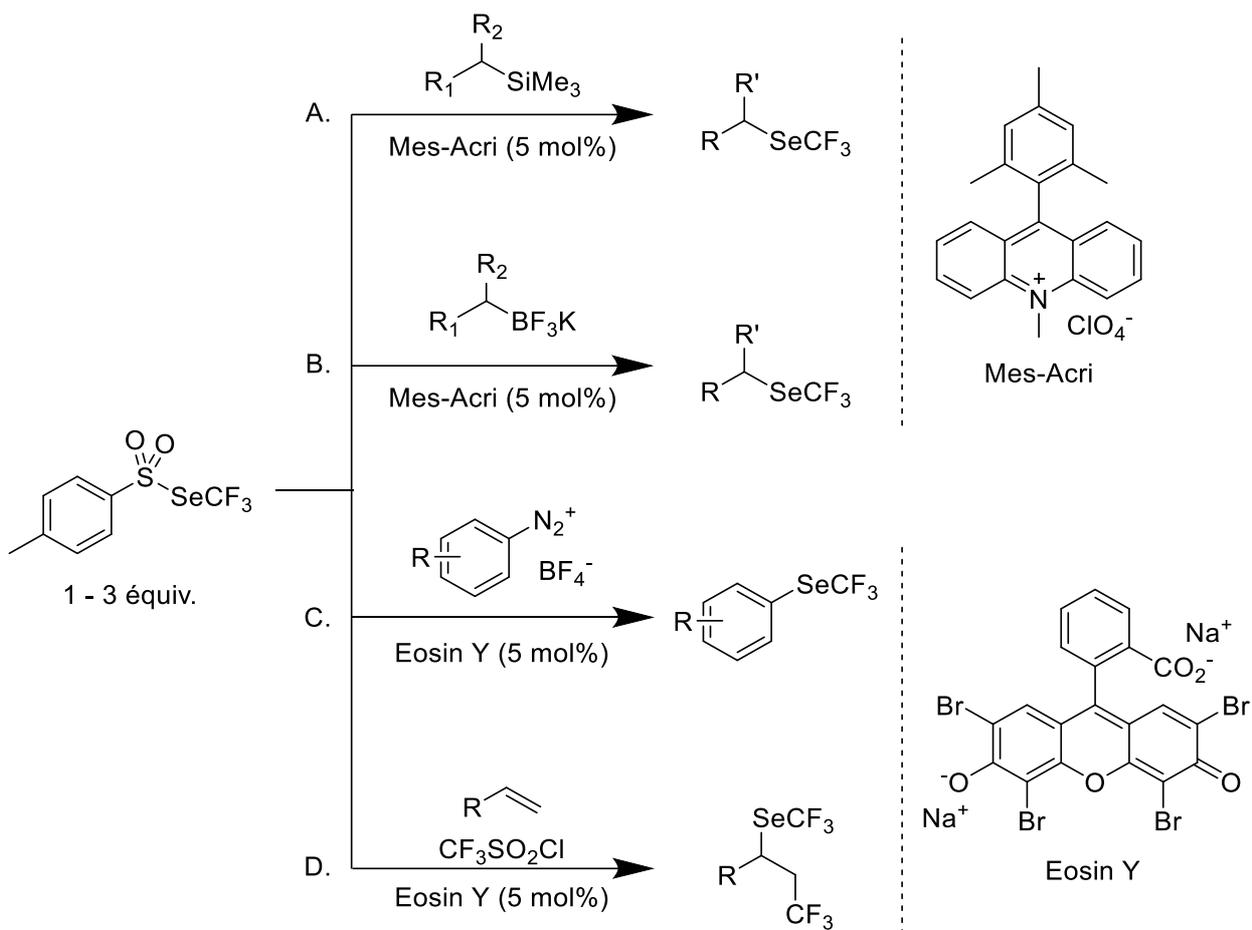


Schéma 75 : Utilisation du  $TsSeCF_3$  en catalyse photorédox

Ces exemples démontrent la capacité du  $TsSeCF_3$  à piéger les radicaux carbonés issus de différents substrats et générés par différents photocatalyseurs.

Par ailleurs, une méthodologie en catalyse photorédox a été développée par le groupe de König en 2019 pour la cyanation décarboxylative d'acides carboxyliques  $\alpha$ -oxygenés,  $\alpha$ -thiolés et  $\alpha$ -aminés utilisant le  $TsCN$  (Schéma 76).<sup>131</sup> Après génération du radical carboné par décarboxylation grâce à la riboflavine tétraacétate (RFTA), celui-ci s'additionne sur le  $TsCN$  pour former le composé cyano désiré.

<sup>131</sup> N. P. Ramirez, B. König, J. C. Gonzalez-Gomez, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1368.

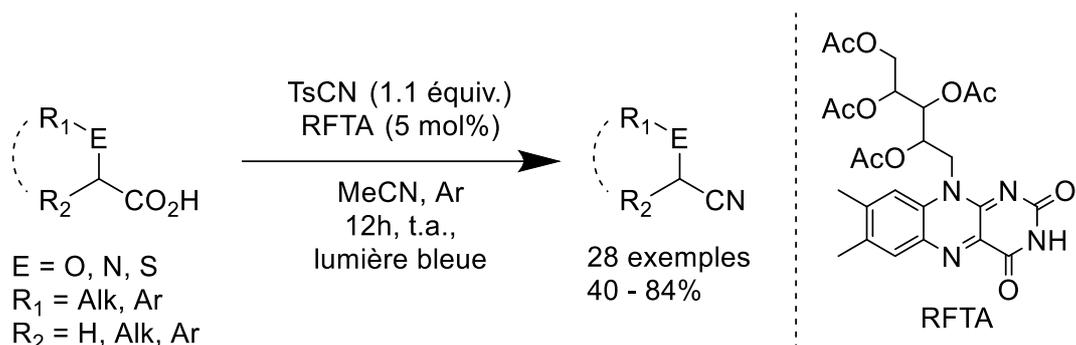


Schéma 76 : Cyanation décarboxylative sous catalyse photorédox

Le photocatalyseur utilisé dans cet exemple est synthétisé en une étape à partir de la vitamine B2 grâce à l'acétylation des quatre alcools libres. Cette fonctionnalisation permet surtout de rendre cette espèce bien plus soluble que la riboflavine dans les solvants organiques peu polaires. De plus, le potentiel d'oxydation de la RFTA excitée est légèrement augmenté (1,67 vs 1,5 V) en gardant la même longueur d'onde d'absorption  $\lambda_{\text{max}} = 440\text{nm}$ . Enfin, l'état triplet de la RFTA excitée (permettant la réaction) est plus stable que celui de la riboflavine, ce qui augmente fortement les rendements de réaction. Par exemple, dans l'article du groupe de König, la cyanation du 1,4-benzodioxan-2-carboxylic acid est de 94% en utilisant la RFTA et de seulement 10% avec la riboflavine.

Par analogie avec le  $\text{TsSeCF}_3$ , la formation de dérivés  $\text{ArECH}_2\text{SeR}_F$  par décarboxylation en catalyse photorédox semble donc une synthèse de choix.

### III. B. 2. Trifluorométhylsélénoylation par catalyse photorédox

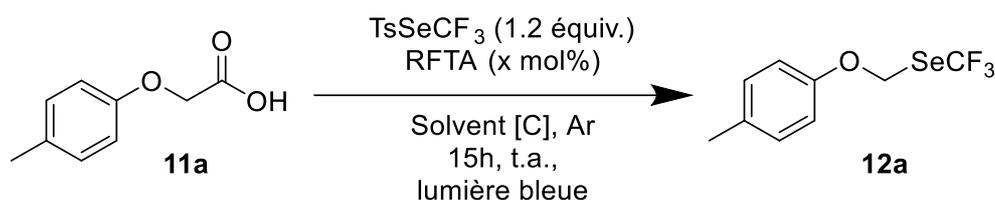
En utilisant les conditions optimisées pour la cyanation décarboxylative développées par l'équipe de König (Schéma 76), un rendement modeste de 44% a pu être obtenu en RMN  $^{19}\text{F}$  sur l'acide (4-méthylphénoxy)acétique **11a** (Schéma 77).



Schéma 77 : Trifluorométhylsélénoylation décarboxylante avec les conditions du groupe de König

L'optimisation des paramètres de réaction a donc été menée sur ce substrat. Tous les solvants utilisés lors de cette réaction sont utilisés anhydres et dégazés à l'argon plusieurs minutes afin de retirer toutes traces de dioxygène (Tableau 8). Dans cette étude, la

quantité de  $\text{TsSeCF}_3$  a été fixé à 1.2 équivalents ainsi qu'une durée de réaction de 15h afin d'avoir une conversion complète.



Entrée	x (mol%)	Solvant	[C] (M)	<b>12a<sup>a</sup></b>
1	7	MeCN	0.1	44
2	10	MeCN	0.1	46
3	5	MeCN	0.1	44
4	5	H <sub>2</sub> O	0.1	0
5	5	MeOH	0.1	0
6	5	DMSO	0.1	12
7 <sup>b</sup>	5	MeCN	0.1	38
8	5	MeCN	0.05	82
9	5	DMF	0.05	17
10	5	DMAc	0.05	0
11 <sup>c</sup>	5	MeCN	0.05	78

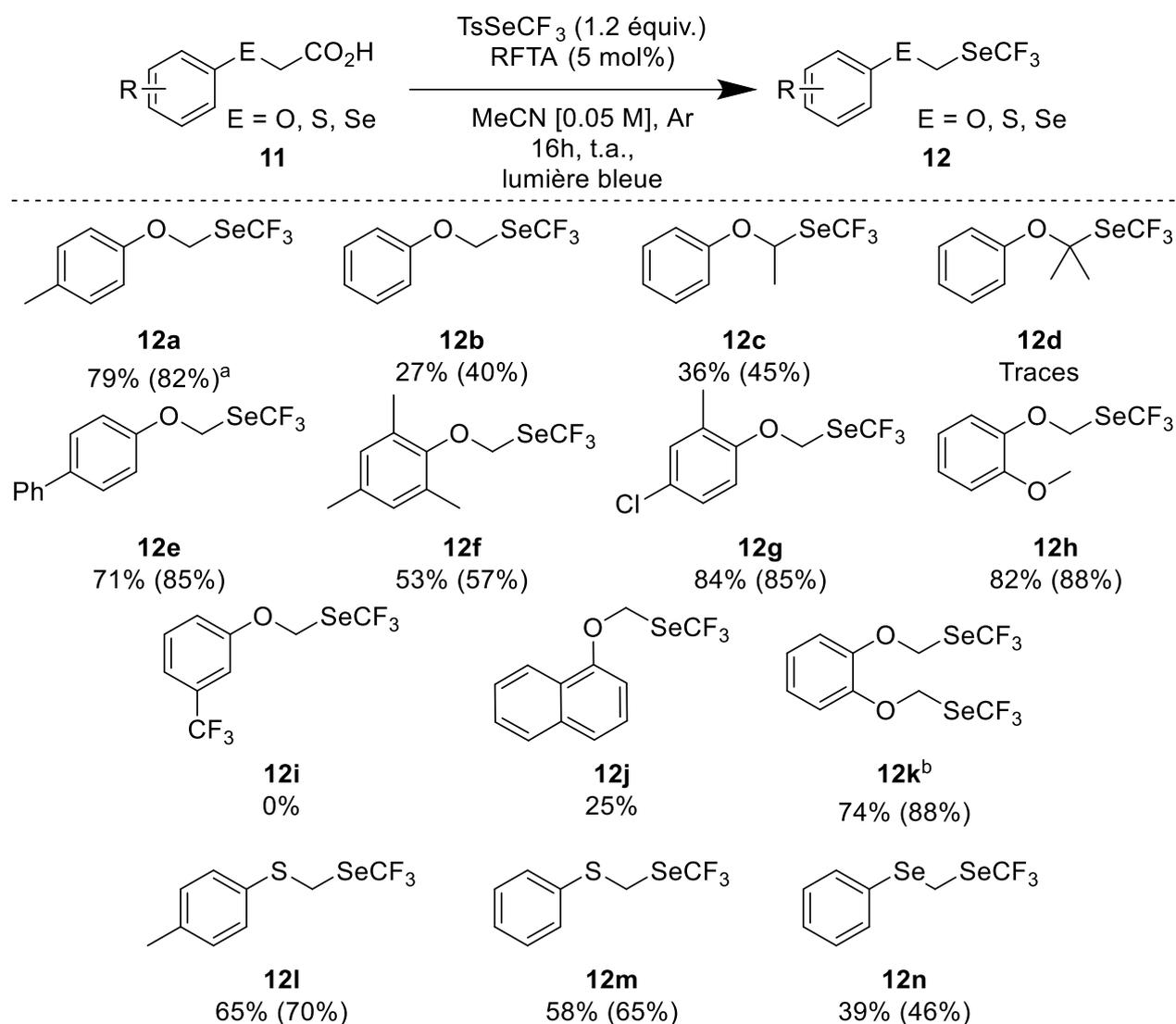
Conditions expérimentales : acide carboxylique **11a** (0.15 mmol, 1 équiv.),  $\text{TsSeCF}_3$  (0.18 mmol, 1.2 équiv.), RFTA (x mol%) dans le solvant [C] à température ambiante pendant 16h sous irradiation lumineuse bleue.

<sup>a</sup>Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F avec  $\text{PhOCF}_3$  comme référence interne. <sup>b</sup>Ajout d'un équivalent de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ . <sup>c</sup>24h de réaction.

*Tableau 8 : Optimisation de la réaction sur l'acide (4-méthylphénoxy)acétique **11a***

En modifiant légèrement la quantité de photocatalyseur, de 5 à 10%, aucune modification du rendement n'est observée (entrées 2 – 3). Nous avons donc privilégié l'utilisation de la plus faible quantité de photocatalyseur. L'utilisation de solvants protiques comme l'eau et le méthanol ne permet pas la formation du composé désiré (entrées 4 – 5) et une très forte chute de rendement est observée en utilisant le DMSO (entrée 6). Comme décrit par König, l'ajout de base pour la déprotonation du substrat diminue le rendement et plusieurs sous-produits sont observés dans le brut réactionnel (entrée 7). En effet, le double rôle de la RFTA comme photocatalyseur et comme base suffit à lui seul. Le passage à une concentration de 0.05 M permet d'augmenter fortement le rendement jusqu'à 82% (entrée 8). L'utilisation de solvants polaires comme le DMF et la DMAc reste néfaste pour cette réaction, même avec les conditions diluées (entrées 9-10). Enfin, une dégradation

est observée avec un temps de réaction de 24h faisant chuter le rendement à 70% (entrée 11). En utilisant les conditions optimales de synthèse (Tableau 8 entrée 8), un champ d'application a été exploré.



Conditions expérimentales : acide carboxylique **11** (0.15 mmol, 1 équiv.), TsSeCF<sub>3</sub> (0.18 mmol, 1.2 équiv.), RFTA (5 mol%) dans le MeCN (1.5 mL, 0.1 M) à température ambiante pendant 16h sous irradiation lumineuse bleue. <sup>a</sup>Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F avec PhOCF<sub>3</sub> comme référence interne entre parenthèses. <sup>b</sup>2.4 équivalents de TsSeCF<sub>3</sub>.

*Schéma 78 : Champ d'application de la réaction*

Tout d'abord, on remarque que la présence d'un groupement méthyle en position *para* double le rendement comparativement au dérivé du phénol (**12b**). Cette tendance s'étend aux groupements électrodonneurs, un large panel ayant donné de bons rendements (**12a**, **12e – 12h**). A l'inverse, l'utilisation du groupement électroattracteur CF<sub>3</sub> n'a pas permis la formation du produit (**12i**). La difonctionnalisation est également possible en doublant les quantités d'agent sélénié (**12k**) tout comme la trifluorométhylsélénoylation d'un dérivé du

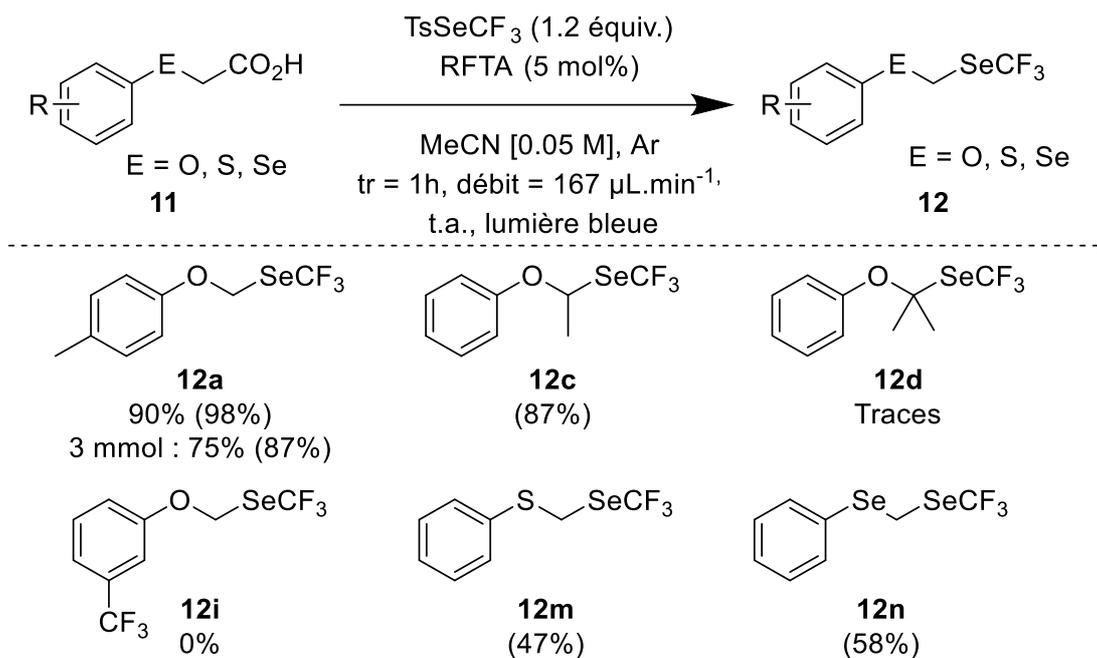
naphtalène avec un rendement modeste de 25% (**12j**). De plus, des dérivés de thiophénol et sélénophénol ont pu être fonctionnalisés avec des rendements de corrects à bons. La substitution de l'atome d'oxygène par un atome de sélénium n'a que peu d'influence (**12n**) tandis qu'en passant à l'atome de soufre, les rendements sont améliorés (**12m**). Concernant la modification du pont méthylène reliant les deux atomes de chalcogènes, on peut voir que la réaction est sensible à l'encombrement stérique. En effet, en ajoutant un groupement méthyle sur cet atome de carbone, aucune perte de rendement n'est observée (**12c**). Cependant, aucun produit n'est détecté avec deux groupements méthyles, même si le radical tertiaire, issu de la décarboxylation, devrait être plus stable (**12d**).

Cette nouvelle méthodologie a également été utilisée en chimie en flux continu

Schéma 79 (Schéma 79). En effet, les réactions photorédox sont particulièrement adaptées à cette technique. La chimie en flux continu permet, entre autres, l'irradiation optimale et homogène du mélange réactionnel, la diminution des temps de réactions et les montées en échelle plus aisées. De plus, cette méthode permet de réduire les risques de surpression ou d'emballement en cas de montée en échelle.<sup>132</sup>

---

<sup>132</sup> a] Z. J. Garlets, J. D. Nguyen, C. R. J. Stephenson, *Isr. J. Chem.* **2014**, *54*, 351 ; b] J. P. Knowles, L. D. Elliott, K. I. Booker-Milburn, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2025 ; c] D. Cambié, C. Bottecchia, N. J. W. Straathof, V. Hessel, T. Noël, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10276.

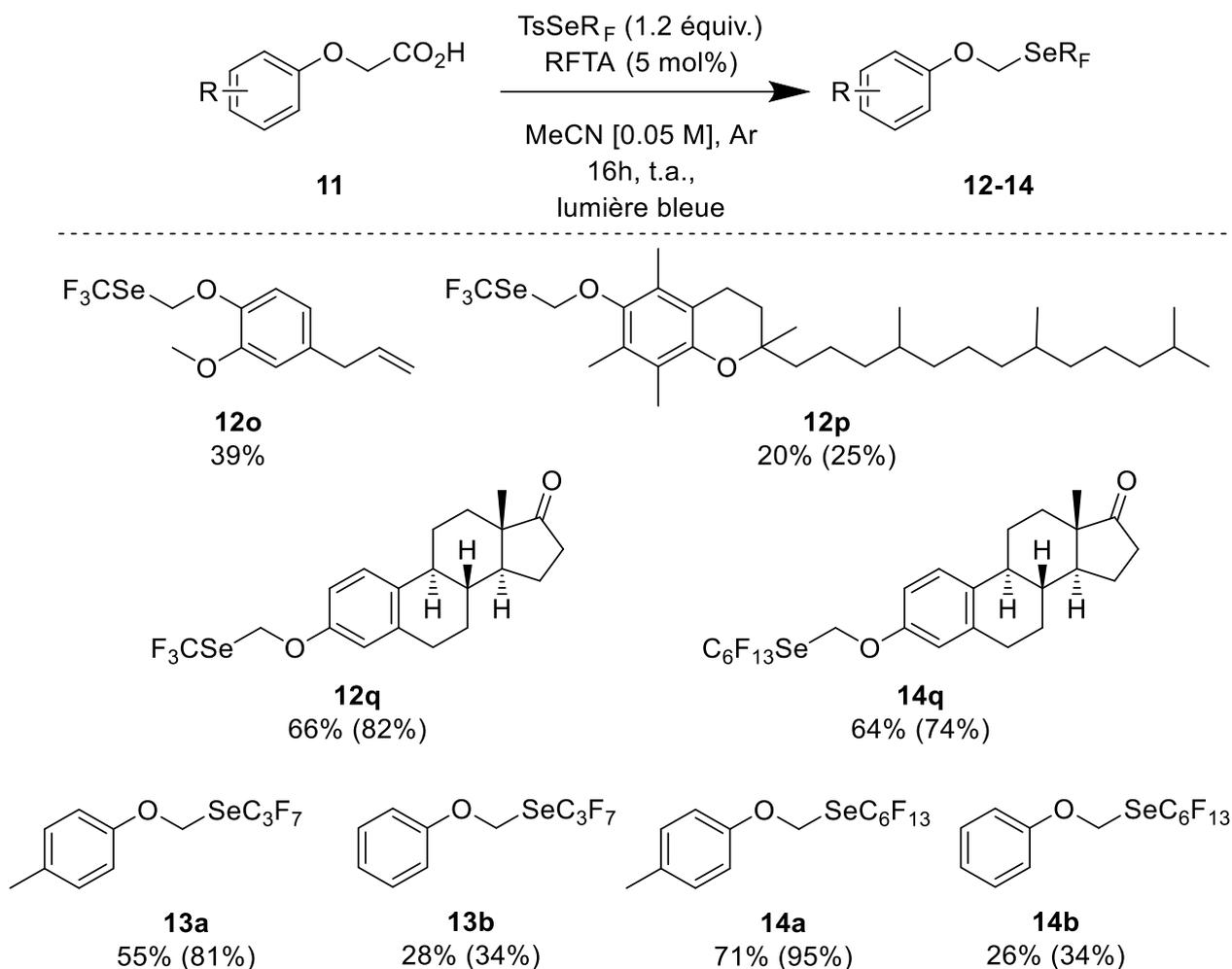


Conditions expérimentales : acide carboxylique **11** (0.15 mmol, 1 équiv.),  $\text{TsSeCF}_3$  (0.18 mmol, 1.2 équiv.), RFTA (5 mol%) dans le MeCN (1.5 mL, 0.1 M) à température ambiante pendant 1h sous irradiation lumineuse bleue en chimie en flux. Rendements déterminés par RMN  $^{19}\text{F}$  avec  $\text{PhOCF}_3$  comme référence interne entre parenthèses.

Schéma 79 : Champ d'application de la réaction en chimie en flux

Cette technique permet la diminution du temps de réaction à une heure, par rapport aux seize heures nécessaires en chimie classique. De plus, les rendements sont le plus souvent améliorés par rapport aux résultats en chimie en ballon, notamment sur le (1-phénoxyéthyl)(trifluorométhyl)sélane **12c** avec un rendement doublé. Malheureusement, les limitations dues à l'encombrement stérique et les groupements électroattracteurs perdurent (**12d**, **12i**). Enfin, une montée en échelle sur 3 mmol d'acide (4-méthylphénoxy)acétique a été menée, en conservant un bon rendement de 87%, soit 600 mg isolé (**12a**).

Afin de valoriser cette méthodologie de synthèse, la fonctionnalisation de dérivés bioactifs et la perfluoroalkylsélénoylation ont été explorées (Schéma 80).



Conditions expérimentales : acide carboxylique **11** (0.15 mmol, 1 équiv.), TsSeR<sub>F</sub> (0.18 mmol, 1.2 équiv.), RFTA (5 mol%) dans le MeCN (1.5 mL, 0.1 M) à température ambiante pendant 16h sous irradiation lumineuse bleue. Rendements déterminés par RMN 19F avec PhOCF<sub>3</sub> comme référence interne entre parenthèses.

*Schéma 80 : Perfluoroalkylsélénoylation par catalyse photorédox*

Trois dérivés de molécules bioactives ont pu être fonctionnalisés. L'eugénol-SeCF<sub>3</sub> (**12o**) est obtenu avec un rendement modeste de 39%, possiblement dû à la compétition entre la décarboxylation et la difonctionnalisation sur l'alcène terminal comme décrit par l'équipe de Billard lors des études sur la difonctionnalisation d'alcènes.<sup>117,120</sup> La fonctionnalisation de l' $\alpha$ -tocophérol (**12p**) donne un rendement faible de 25%. On peut expliquer cette chute de rendement par le grand nombre de substituants sur le cycle aromatique et par les réactions parasites pouvant se produire sur la chaîne alkyle. Enfin, l'estrone (**12q**) est obtenue avec un bon rendement de 82%.

La perfluoroalkylsélénoylation de cinq molécules a aussi été menée (**13 – 14**). Ici aussi, la fonctionnalisation de molécules électroenrichies par un groupement méthyle (**13a**, **14a**) donne de très bons rendements de 81% et 95% comparativement aux acides

phénoxyacétiques perfluoroalkylsélénisés (**13b**, **14b**). Enfin, la SeC<sub>6</sub>F<sub>13</sub>-estrone (**14q**) est obtenue avec un bon rendement de 74%, comparable à la trifluorométhylsélénolation de ce dérivé.

### III. B. 3. Etudes mécanistiques

Plusieurs études ont ensuite été réalisées pour déterminer le mécanisme de la réaction. Tout d'abord, les expériences contrôles sur l'acide (4-méthylphénoxy)acétique **11a** ont été menées. En présence de 5 équivalents de TEMPO, sans irradiation lumineuse ou sans photocatalyseur, aucun produit trifluorométhylsélénisé n'est obtenu, supposant une réaction impliquant la formation de radicaux et photocatalysée par la RFTA.

Des expériences de Stern-Volmer, permettant de savoir quelle espèce interagit avec le photocatalyseur à l'état excité, ont alors été effectuées. Pour rappel, la constante de désactivation photochimique intermoléculaire  $k_q$  peut être calculée suite à des mesures de fluorescence grâce à l'équation de Stern-Volmer :

$$\frac{I_0}{I} = 1 + k_q \tau_0 [Q]$$

Avec  $I_0$  l'intensité de fluorescence sans désactivateur,  $I$  l'intensité de fluorescence en présence d'un désactivateur (valeur mesurée),  $k_q$  la constante de désactivation,  $\tau_0$  le temps de vie de l'état excité du photocatalyseur (6.8 ns pour la RFTA)<sup>133</sup> et  $[Q]$  la concentration en désactivateur.

Ces expériences sont effectuées sur un spectrofluorimètre avec différentes solutions composées d'une concentration fixe de photocatalyseur ( $5 \times 10^{-6}$  M) et de plusieurs concentrations en désactiveur (de  $2 \times 10^{-3}$  M à  $1 \times 10^{-2}$  M). Les intensités en présence d'acide (4-méthylphénoxy)acétique **12a** (en bleu) et du TsSeCF<sub>3</sub> (en rouge) ont alors été mesurées (Figure 3).

---

<sup>133</sup> B. König, S. Kümmel, C. Radek, In *Chemical Photocatalysis, De Gruyter*, **2013**; Vol. 4 *Flavin photocatalysis*, pp 45.

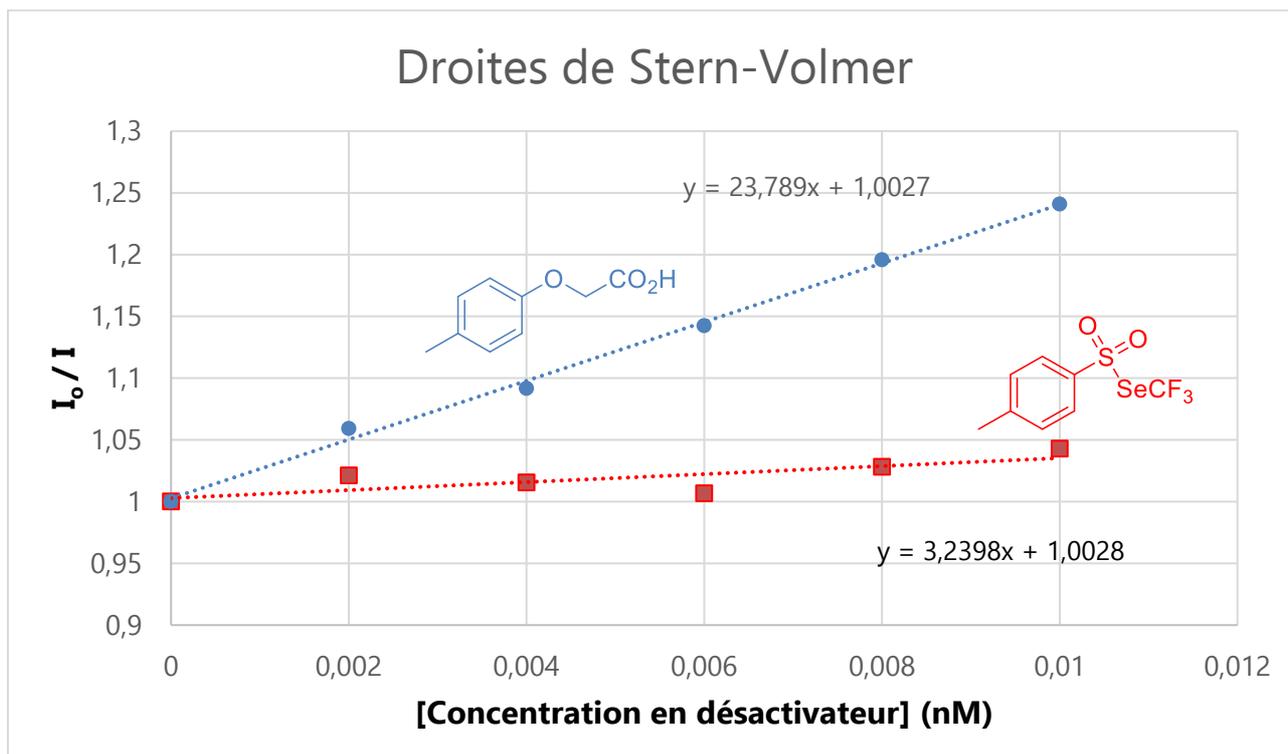


Figure 3 : Expériences de désactivation de fluorescence

Grâce à la pente de ces deux droites, on peut déterminer deux constantes de désactivation :

$$k_{q_{12a}} = 3.5 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$$

$$k_{q_{TsSeCF_3}} = 4.7 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$$

Bien que nos deux espèces interagissent avec la RFTA excitée, la constante de désactivation de l'acide carboxylique, près de dix fois supérieure à celle du TsSeCF<sub>3</sub>, indique que la décarboxylation est favorisée cinétiquement. C'est pourquoi, dans le mécanisme proposé plus tard, le photocatalyseur excité est désactivé par l'acide carboxylique.

À l'aide d'un spectromètre RMN équipé d'une fibre optique, les spectres RMN<sup>19</sup>F recueillis au cours du temps permettent de déterminer le rendement quantique (Φ) de la réaction (Figure 4). Pour rappel, le rendement quantique est calculé comme suit :

$$\Phi = \frac{\text{taux de conversion du substrat}}{\text{nombre de photons absorbés}}$$

Le taux de substrat converti peut être obtenu grâce aux intégrations des signaux en RMN<sup>19</sup>F à l'aide d'une référence interne. Le nombre de photons est quant à lui une valeur déterminée par actinométrie préalablement à l'étude.

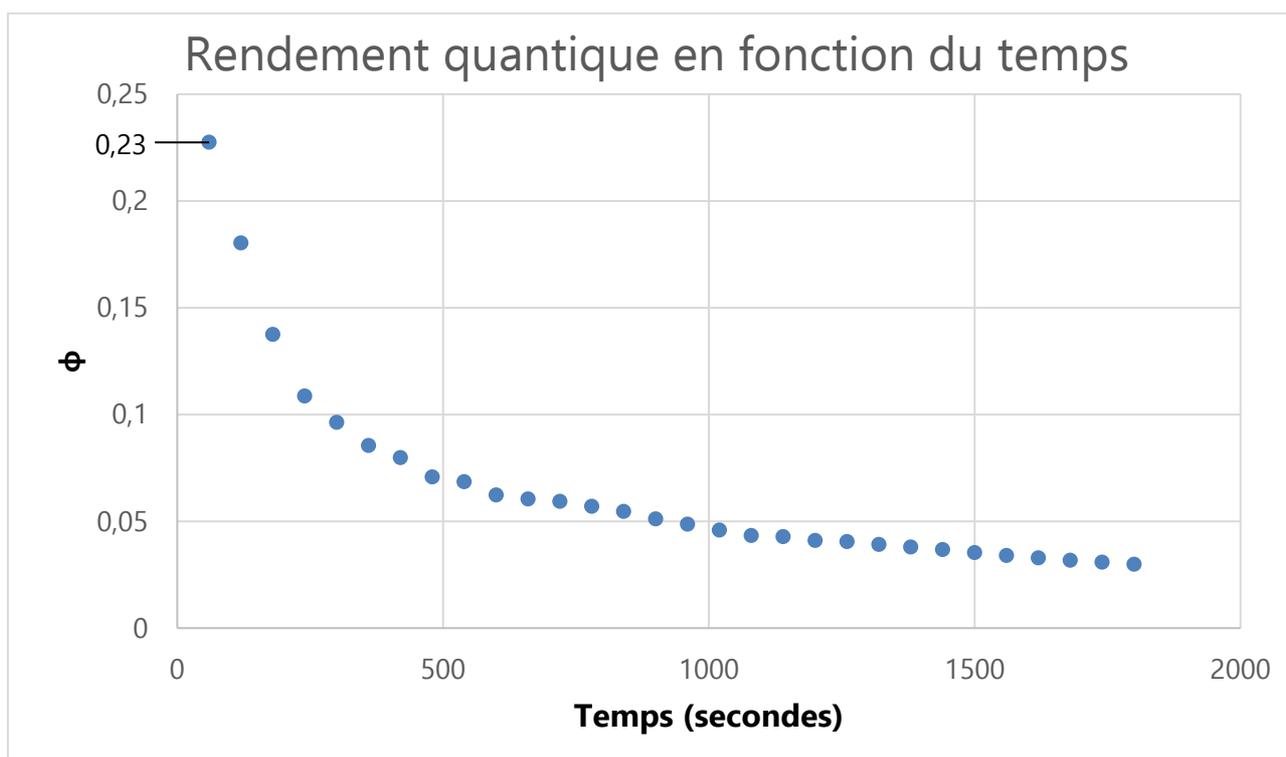


Figure 4 : Mesure du rendement quantique

On obtient une première valeur de rendement quantique de  $\Phi = 0.23$ , diminuant avec le temps car de moins en moins de réactif est présent en solution, laissant supposer d'un mécanisme photocatalysé et non en chaîne.

De plus, grâce à cette étude cinétique, nous avons pu déterminer que le dimère  $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$  n'est formé qu'à la fin de la réaction, lorsque toutes les molécules d'acide carboxylique sont converties. L'espèce réagissant avec le radical carboné formé par décarboxylation est donc le  $\text{TsSeCF}_3$ .

A l'aide de ces deux expériences photophysiques et en s'inspirant de la littérature, un mécanisme peut être postulé (Schéma 81).

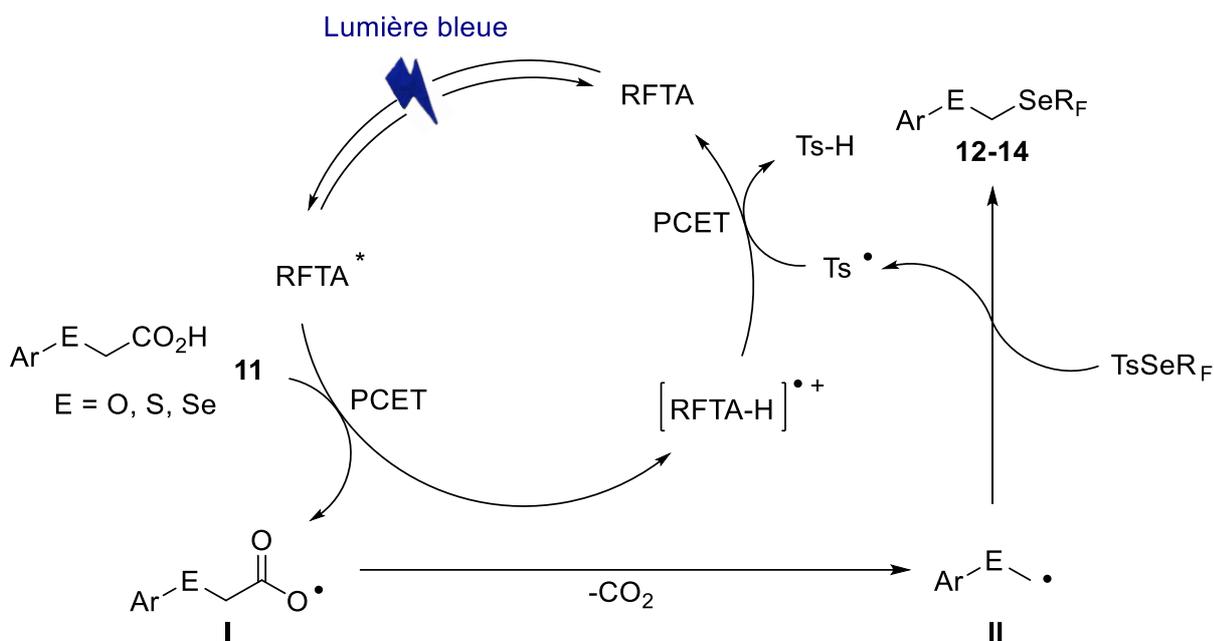


Schéma 81 : Mécanisme de la trifluorométhylsélénolation décarboxylative

Tout d'abord, la riboflavine tétraacétate, excitée par la lumière bleue (RFTA<sup>\*</sup>), effectue un transfert d'électron couplé à un proton (PCET) afin de former un radical centré sur l'atome d'oxygène (I). Après formation du radical centré sur l'atome de carbone (II) par décarboxylation, celui-ci réagit avec le TsSeR<sub>F</sub> pour former le produit perfluoroalkylsélénié désiré. Le radical Ts<sup>\*</sup>, généré lors de cette dernière étape, effectue un PCET avec le radical cation [RFTA-H]<sup>•+</sup> afin de régénérer le photocatalyseur et former du TsH.

Enfin, afin de déterminer les paramètres de Hansch-Leo ( $\pi$ ) de nouveaux motifs, de nouvelles mesures ont été effectuées. Pour rappel, les paramètres de Hansch-Leo sont calculés comme étant la différence entre les logarithmes des coefficients de partage ( $\log P$ ) dans un mélange eau/octanol d'un dérivé du benzène fonctionnalisé et celui du benzène. En termes mathématiques, on obtient ces deux équations :

$$P = \frac{[\text{Concentration}]_{\text{octanol}}}{[\text{Concentration}]_{\text{eau}}}$$

$$\pi = \log P_{\text{Substrat}} - \log P_{\text{Benzène}}$$

Les coefficients de partage ont été déterminés pour les produits **12b**, **12m** et **12n** par le Dr. Thierry Billard par HPLC. Les paramètres de Hansch-Leo ont ainsi pu être calculés pour les motifs : -OCH<sub>2</sub>SeCF<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>SeCF<sub>3</sub> et -SeCH<sub>2</sub>SeCF<sub>3</sub> (Tableau 9).

ECF <sub>3</sub>	$\pi_3^{20}$	ECH <sub>2</sub> SeCF <sub>3</sub>	$\pi$
CF <sub>3</sub>	0.88	CH <sub>2</sub> SeCF <sub>3</sub>	1.63
OCF <sub>3</sub>	1.04	OCH <sub>2</sub> SeCF <sub>3</sub>	1.39
SCF <sub>3</sub>	1.44	SCH <sub>2</sub> SeCF <sub>3</sub>	2.04
SeCF <sub>3</sub>	1.61	SeCH <sub>2</sub> SeCF <sub>3</sub>	2.24

*Tableau 9 : Paramètres de Hansch-Leo*

Les paramètres de Hansch-Leo des motifs ECH<sub>2</sub>SeCF<sub>3</sub> augmentent systématiquement avec le numéro atomique du chalcogène (E), comme pour les motifs ECF<sub>3</sub>. De plus, les motifs ECH<sub>2</sub>SeCF<sub>3</sub> possèdent un paramètre de Hansch-Leo plus élevés que leurs homologues ECF<sub>3</sub>, allant jusqu'à la valeur de 2.24 pour le motif SeCH<sub>2</sub>SeCF<sub>3</sub> (l'une des plus hautes déterminées pour un groupement fluoré). Enfin, comparé au motif CH<sub>2</sub>SeCF<sub>3</sub>, l'addition d'un second chalcogène augmente le paramètre de Hansch-Leo sauf pour l'atome d'oxygène à cause du caractère hydrophile du motif OCH<sub>2</sub>.

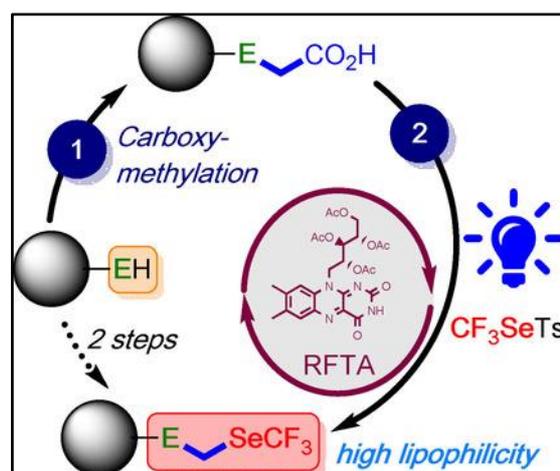
<sup>3</sup> C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, K. H. Kim, D. Nikaitani, E. J. Lien, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1207

<sup>20</sup> Q. Glenadel, E. Ismalaj, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 530.

### III. B. 4. Conclusion

Dans le cadre de ce travail de recherche, nous avons pu effectuer la trifluorométhylsélénolation décarboxative afin de synthétiser des molécules portant le motif  $\text{OCH}_2\text{SeR}_F$  par catalyse photorédox en chimie classique et en flux continu. Cette méthodologie utilise des conditions douces et donne globalement de bons rendements, supérieurs à 50%. Cependant, il faut noter que les substrats  $\text{ArOCF}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$  portant des groupements électroattracteurs sur la partie aromatique ne permettent pas d'obtenir les produits trifluorométhylsélénés, tout comme les molécules trop encombrées sur le pont méthylène. Plusieurs études mécanistiques ont permis de postuler un mécanisme photocatalytique. Les paramètres de Hansch-Leo de ces nouveaux motifs ont été déterminés et mettent en évidence l'importance de l'atome de sélénium pour atteindre des valeurs élevées.

Les principaux résultats de ce chapitre ont été publiés dans *Chemistry – A European Journal*.<sup>134</sup>



Après l'utilisation du  $\text{TsSeCF}_3$  comme piègeur de radicaux carbonés, nous nous sommes intéressés à la génération du radical  $\text{CF}_3\text{Se}^\bullet$  par l'oxydation photocatalysée du  $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$ , et son utilisation pour la synthèse d'hétérocycles trifluorométhylsélénés.

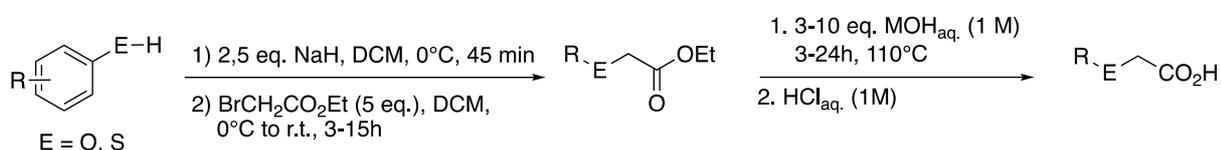
<sup>134</sup> K. Grollier, A. De Zordo-Banliat, F. Bourdreux, B. Pegot, G. Dagousset, E. Magnier, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 6028.

### III. B. 5. Partie expérimentale

#### *General procedures*

##### Preparation of carboxylic acids

##### **Procedure A: from phenol or thiophenol derivatives.**



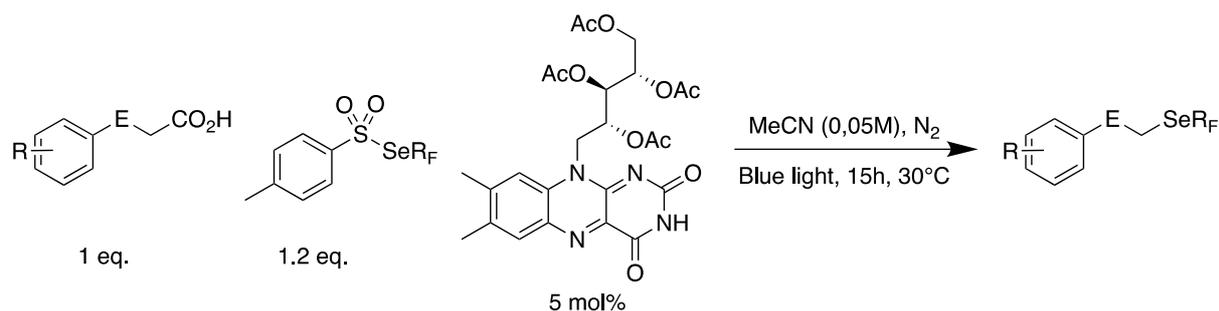
To a round-bottom flask equipped with a magnetic bar is added NaH in excess followed by 7 mL of THF. The resulting suspension was degassed by sparging with a N<sub>2</sub> balloon then cooled to 0°C. A solution of the phenol derivative (1 equiv.) in 3 mL of THF is then added dropwise to the NaH suspension and stirred at 0°C for 45 min. Bromoethylacetate (5 equiv.) 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 MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to dryness affording the pure desired carboxylic acid.

##### **Procedure B: from diphenyldiselenide.**

In a round bottom flask was added the diphenyldiselenide (780 mg, 2.5 mmol, 1 equiv.) with 5 mL of anh. EtOH. The mixture was sparged with N<sub>2</sub> for 10 min and cooled at 0°C. Then NaBH<sub>4</sub> was added portion wise controlling H<sub>2</sub> formation amount. The mixture was stirred under N<sub>2</sub> at 0°C until the solution became colorless. The bromoethylacetate (610 μL, 5.5 mmol, 2.2 equiv.) was added dropwise to the solution in 5 min. The resulting mixture was allowed to warm to r.t. and stirred for 3 hours under N<sub>2</sub>. Then 7.5 mL of LiOH 1M (3 equiv.) was added to the mixture and stirred at 60°C for 1h. The resulting mixture was portioned with Et<sub>2</sub>O and the aqueous layer was acidified with HCl until pH 1-2. The aqueous phase was extracted three times with DCM, organic layers were combined, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated to dryness affording the desired compound as a brownish oil (735 mg, 3,42 mmol) with 68% yield.

## Preparation of perfluoroalkylselenated compounds

### Batch procedure :



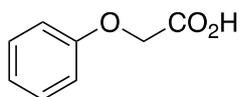
To a tube equipped with a magnetic stir bar are added TsSeR<sub>F</sub> (0.18 mmol, 1.2 equiv.), the carboxylic acid (0.15 mmol, 1 equiv.) and the RFTA (0.008 mmol, 0.05 equiv.) in 3 mL of dry ACN (previously sparged with N<sub>2</sub>). The tube is sealed with an adapted septum and the mixture is sparged for 5 min with a N<sub>2</sub> balloon. The reaction mixture is then stirred for 15h at 30°C under blue light irradiation. Conversion is checked by <sup>19</sup>F NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard. The reaction mixture is partitioned between Et<sub>2</sub>O or n-Pentane and water, the combined organic layers are washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under moderate vacuum. The crude residue is then purified by flash chromatography to afford the desired product.

### Continuous flow procedure:

To a tube under argon were added the carboxylic acid (0.1 mmol, 1 equiv.), TsSeCF<sub>3</sub> (0.12 mmol, 1.2 equiv.) and RFTA (5.0 μmol, 0.05 equiv.). ACN (2mL) was 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) was pumped at a flow rate of 167 μL.min<sup>-1</sup> at 25 °C. Conversion is checked by <sup>19</sup>F NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard.

## Characterization of new compounds

### 2-(phenoxy)acetic acid (11b)



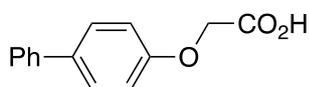
White solid prepared following the procedure A.

Isolated yield = 89 %

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.33 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 4.69 (s, 2H).

Analysis results are in accordance with the literature.<sup>135</sup>

### 2-(4-phenylphenoxy)acetic acid (11e)



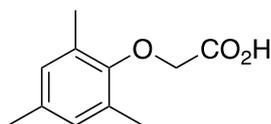
White solid prepared following the procedure A.

Isolated yield = 60 %

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.55 (massif, 4H), 7.42 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 4.73 (s, 2H).

Analysis results are in accordance with the literature.<sup>136</sup>

### 2-(2,4,6-trimethylphenoxy)acetic acid (11f)



Yellowish solid prepared following the procedure A.

Isolated yield = 41 %

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 6.84 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.25 (s, 3H).

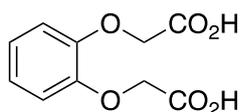
Analysis results are in accordance with the literature.<sup>136</sup>

---

<sup>135</sup> F. Jimenez, M. d. C. Cruz, C. Zuniga, M. A. Martinez, G. Chamorro, F. Diaz, J. Tamariz, *Med. Chem. Res.* **2010**, 19, 33-57.

<sup>136</sup> 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.

## 1,2-phenylenedioxy diacetic acid (11k)



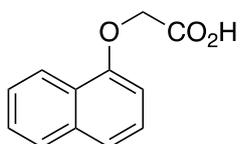
White solid prepared following the procedure A.

Isolated yield = 25 %

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ 12.93 (s, -CO<sub>2</sub>H, 2H), 6.89 (s, 4H), 4.68 (s, 4H).

Analysis results are in accordance with the literature.<sup>137</sup>

## 2-(1-naphthoxy)acetic acid (11j)



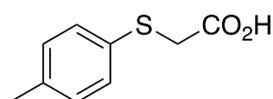
White solid prepared following the procedure A.

Isolated yield = 60 %

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)** 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).

Analysis results are in accordance with the literature.<sup>138</sup>

## 2-(p-tolylthio)acetic acid (11l)



Yellowish solid prepared following the procedure A.

Isolated yield = 56 %

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)** δ 7.34 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

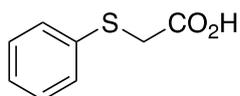
Analysis results are in accordance with the literature.<sup>139</sup>

<sup>137</sup> Y. Hu, L. C. Misal Castro, E. Drouin, J. Florek, H. Kählig, D. Larivière, F. Kleitz, F.-G. Fontaine, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2019**, 11, 23681-23691.

<sup>138</sup> A. T. Neffe, M. Bilang, B. Meyer, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 3259-3267.

<sup>139</sup> 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, *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 521-544.

## 2-(phenylthio)acetic acid (11m)



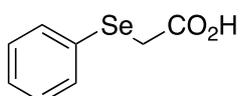
Yellowish solid prepared following the procedure A.

Isolated yield = 79 %

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.42 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 3.68 (s, 2H).

Analysis results are in accordance with the literature.<sup>139</sup>

## 2-(phenylselanyl)acetic acid (11n)



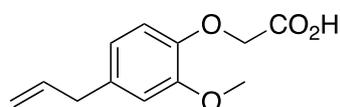
Brownish oil prepared following the procedure B.

Isolated yield = 68 %

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.60 (m, 2H), 7.33-7.28 (massif, 3H), 3.52 (s, 2H).

Analysis results are in accordance with the literature.<sup>140</sup>

## 2-(4-allyl-2-methoxyphenoxy)acetic acid (11o)



White solid prepared following the procedure A.

Isolated yield = 76 %

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** 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).

Analysis results are in accordance with the literature.<sup>141</sup>

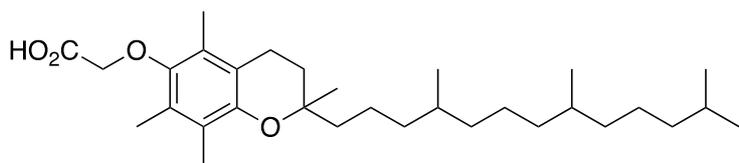
---

<sup>140</sup> T. E. Frizon, J. Rafique, S. Saba, I. H. Bechtold, H. Gallardo, A. L. Braga, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3470-3476.

<sup>141</sup> J. N. Buckler, M. G. Banwell, F. Kordbacheh, C. R. Parish, F. S. Santiago, L. M. Khachigian, *ACS Omega* **2017**, 2, 7375-7388.

<sup>141</sup> V. Muripiti, L. Brijesh, H. K. Rachamalla, S. K. Marepally, R. Banerjee, S. V. Patri, *Bioorg.Chem.* **2019**, 82, 178-191.

### O-acetic acid- $\alpha$ -tocopherol (11p)



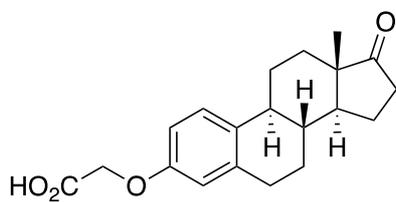
Yellowish oil prepared following the procedure A.

Isolated yield = 62%

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  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).

Analysis results are in accordance with the literature.<sup>141</sup>

### O-acetic acid-estrone (11q)



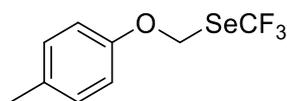
White solid prepared following the procedure A.

Isolated yield = 43 %

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  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).

Analysis results are in accordance with the literature.<sup>136</sup>

### ((*p*-toloxy)methyl)(trifluoromethyl)selane (12a)



Work-up: n-Pentane/ $\text{H}_2\text{O}$

Eluent for the flash chromatography: n-Pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  98:2,  $R_f = 0.7$ .

Isolated yield = 79%.

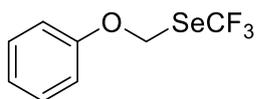
**$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.14 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 5.80 (q,  $^3J(\text{H},\text{F}) = 1.0$  Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  150.02, 132.78, 130.35, 130.23, 122.61 (q,  $^1J(\text{C},\text{F}) = 331.6$  Hz), 116.42, 65.98 (q,  $^3J(\text{C},\text{F}) = 1.9$  Hz), 20.75.

**$^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -31.18 (s, 3F).

**HRMS (EI):** calc. for  $[\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{OSe}]$  269.9781, measured 269.9780.

### **((phenoxy)methyl)(trifluoromethyl)selane (12b)**



Colorless oil

Work-up: Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O

Eluent for the flash chromatography: n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 98:2, R<sub>f</sub> = 0.7.

Isolated yield = 58%.

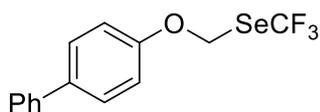
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.35 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 5.82 (q, <sup>3</sup>J (H,F) = 1.0 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 156.16, 129.90, 123.19, 122.58 (q, <sup>1</sup>J (C,F) = 331.6 Hz, C<sub>6</sub>), 116.40, 65.38 (q, <sup>3</sup>J (C,F) = 1.9 Hz).

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -33.21 (s, 3F).

**HRMS (EI):** calc. for [C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>OSe] 255.9609, measured 255.9618.

### **((4-phenylphenoxy)methyl)(trifluoromethyl)selane (12e)**



White crystals (m.p = 89-91°C)

Work-up: Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O

Eluent for the flash chromatography: n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 98:2, R<sub>f</sub> = 0.4.

Isolated yield = 71%.

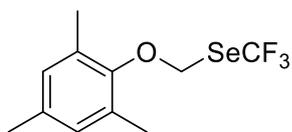
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.58-7.55 (massif, 4H), 7.43 (m, 2H), 7.33 (tt, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 5.86 (q, <sup>3</sup>J (H,F) = 1.0 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 155.62, 140.5, 136.35, 128.94, 128.59, 127.24, 127.03, 122.58 (q, <sup>1</sup>J (C,F) = 331.6 Hz), 116.62, 65.39 (q, <sup>3</sup>J (C,F) = 1.9 Hz).

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -33.16 (s, 3F).

**HRMS (EI):** calc. for [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>OSe] 331.9922, measured 331.9916.

### **((2,4,6-trimethylphenoxy)methyl)(trifluoromethyl)selane (12f)**



Colorless oil

Work-up: Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O

Eluent for the flash chromatography: n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 98:2, R<sub>f</sub> = 0.8.

Isolated yield = 53%.

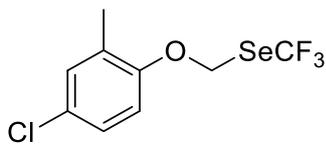
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 6.84 (s, 2H), 5.67 (q, <sup>3</sup>J (H,F) = 1.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.25 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 152.48, 134.54, 130.29, 129.97, 122.77 (q, <sup>1</sup>J (C,F) = 331.6 Hz), 69.66 (C<sub>7</sub>), 20.80, 17.05.

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -33.46 (s, 3F).

**HRMS (EI):** calc. for [C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>Se] 298.0078, measured 298.0072.

### **((4-chloro-2-methylphenoxy)methyl)(trifluoromethyl)selane (12g)**



Colorless oil

Eluent for the flash chromatography: n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 98/2

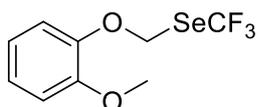
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.18-7.13 (massif, 2H), 6.73 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 8.5 Hz), 5.82 (q, <sup>3</sup>J (H,F) = 1.1 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 152.97, 131.38, 130.77, 127.78, 126.56, 122.47 (q, <sup>1</sup>J (C,F) = 331.6 Hz), 114.14, 65.39 (q, <sup>3</sup>J (C,F) = 2.0 Hz), 16.22.

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -33.28 (s, 3F).

**HRMS (EI):** calc. for [C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClO<sub>3</sub>Se] 303.9376, measured 303.9379.

### **((2-methoxyphenoxy)methyl)(trifluoromethyl)selane (12h)**



After the flash chromatography, some TsSeCF<sub>3</sub> was still remaining. The mixture was stirred at r.t. with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub>, then partitioned with Et<sub>2</sub>O and water. The organic layers were combined, washed with brine and water, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered then concentrated to dryness to afford the desired product.

Yellowish oil

Work-up: Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O

Eluent for the flash chromatography: n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 98:2, R<sub>f</sub> = 0.5.

Isolated yield = 82%.

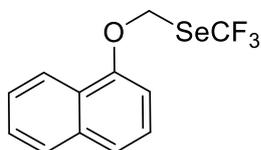
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.10 (m, 1H), 6.97-6.90 (massif, 3H), 5.90 (q, <sup>3</sup>J (H,F) = 0.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 151.16, 145.10, 124.75, 122.65 (q, <sup>1</sup>J (C,F) = 331.6 Hz), 120.96, 119.39, 112.77, 68.16, 56.00.

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -33.29 (s, 3F).

**HRMS (EI):** calc. for [C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>SSe] 285.9714, measured 285.9714.

### **((naphthalene-1-yloxy)methyl)(trifluoromethyl)selane (12j)**



Colorless oil

Work-up: Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O

Eluent for the flash chromatography: n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 98:2, R<sub>f</sub> = 0.3.

Isolated yield = 74%.

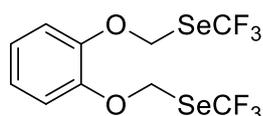
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.82-7.76 (massif, 3H), 7.49 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.20-7.15 (massif, 2H), 5.93 (q, <sup>3</sup>J (H,F) = 1.0 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 155.04, 134.13, 130.25, 130.09, 127.91, 127.24, 126.91, 124.84, 122.59 (q, <sup>1</sup>J (C,F) = 331.5 Hz), 119.13, 109.46, 65.39 (q, <sup>3</sup>J (C,F) = 2.0 Hz).

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -33.23 (s, 3F).

**HRMS (EI):** calc. for [C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>OF<sub>3</sub>Se] 305.9765, measured 305.9768.

### ((1,2-phenylenedioxy)1',2'-dimethyl)(1',2'-ditrifluoromethyl)-1',2'-diselane (12k)



Yellowish oil

Work-up: n-Pentane/H<sub>2</sub>O

Eluent for the flash chromatography: n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 98:2, R<sub>f</sub> = 0.7.

Isolated yield = 28%.

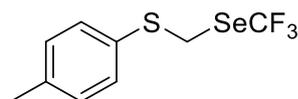
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.11 (dd, J = 6.0, 3.6 Hz, 2H), 6.97-6.90 (dd, J = 6.0, 3.6 Hz, 2H), 5.87 (q, <sup>3</sup>J (H,F) = 1 Hz, 4H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 147.26, 124.40, 122.53 (q, <sup>1</sup>J (C,F) = 331.6 Hz), 119.02, 67.36 (q, <sup>3</sup>J (C,F) = 2.0 Hz).

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -33.33 (s, 3F).

**HRMS (EI):** calc. for [C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>F<sub>6</sub>NaO<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>] 456.8651, measured 456.8648.

### ((p-tolylthio)methyl)(trifluoromethyl)selane (12l)



Colorless oil

Work-up: Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O

Eluent for the flash chromatography: n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 98:2, R<sub>f</sub> = 0.7.

Isolated yield = 65%.

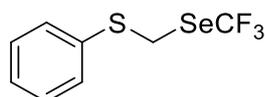
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.35 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 138.59, 131.99, 130.25, 130.23, 122.77 (q, <sup>1</sup>J (C,F) = 332.2 Hz), 69.66, 30.39, 21.32.

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -34.32 (s, 3F).

**HRMS (EI):** calc. for [C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>SSe] 285.9537, measured 285.9537.

### ((phenylthio)methyl)(trifluoromethyl)selane (12m)



Colorless oil

Work-up: Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O

Eluent for the flash chromatography: n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 98:2, R<sub>f</sub> = 0.5.

Isolated yield = 20%.

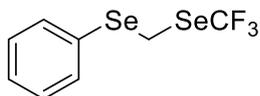
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.45 (m, 2H), 7.39-7.29 (massif, 3H), 4.42 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 133.99, 131.16, 129.45, 128.10, 122.77 (q, <sup>1</sup>J (C,F) = 332.5 Hz), 29.43 (q, <sup>3</sup>J (C,F) = 2.1 Hz).

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -34.34 (s, 3F).

**HRMS (EI):** calc. for [C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>SSe] 271.9380, measured 271.9374.

### **((phenylselanyl)methyl)(trifluoromethyl)selane (12n)**



Colorless oil

Work-up: n-Pentane/H<sub>2</sub>O

Eluent for the flash chromatography: n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 98:2, R<sub>f</sub> = 0.8.

Isolated yield = 39%.

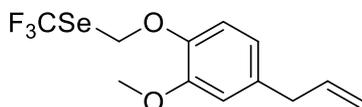
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.58 (m, 2H), 7.36-7.32 (massif, 3H), 4.27 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 133.74, 129.58, 129.01, 128.55, 123.38 (q, <sup>1</sup>J (C,F) = 333.2 Hz), 17.06 (q, <sup>3</sup>J (C,F) = 1.9 Hz).

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -35.44 (s, 3F).

**HRMS (EI):** calc. for [C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>Se<sub>2</sub>] 319.8825, measured 319.8825

### **((4-allyl-2-methoxyphenoxy)methyl)(trifluoromethyl)selane (12o)**



Yellow oil

Work-up: Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O

Eluent for the flash chromatography: n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 9:1, R<sub>f</sub> = 0.7.

Isolated yield = 39%.

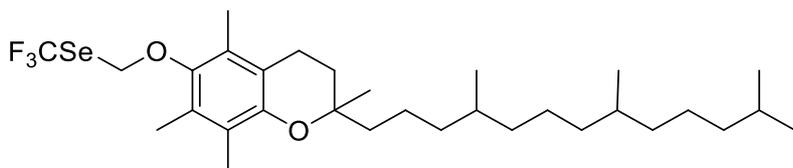
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76-6.73 (massif, 2H), 5.96 (m, 1H), 5.88 (q, <sup>3</sup>J (H,F) = 1.1 Hz, 2H), 5.10 (m, 1H), 5.07 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.35 (d, J = 6.7 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 151.02, 143.37, 137.31, 136.88, 122.68 (q, <sup>1</sup>J (C,F) = 331.7 Hz), 120.76, 119.42, 116.18, 113.14, 68.57 (q, <sup>3</sup>J (C,F) = 2.5 Hz), 56.98, 40.07.

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -33.25 (s, 3F).

**HRMS (EI):** calc. for [C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub>Se] 348.9925, measured 348.9925.

## O-(methyl)(trifluoromethyl)selane- $\alpha$ -tocopherol (12p)



Colorless oil

Work-up: n-Pentane/H<sub>2</sub>O

Eluent for the flash chromatography: n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 98:2, R<sub>f</sub> = 0.8.

Isolated yield = 20%.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  5.59 (q, <sup>3</sup>J (H,F) = 1.0 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.56-1.07 (massif, 21H) 1.24 (s, 3H), 0.88-0.84 (massif, 12H).

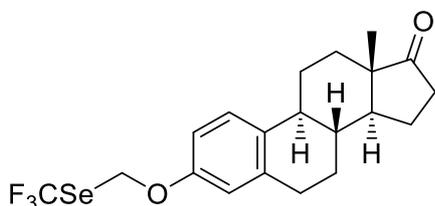
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  148.78, 147.45, 127.50, 125.78, 123.61, 122.84 (q, <sup>1</sup>J (C,F) = 331.5 Hz), 118.11, 75.19, 70.63 (q, <sup>3</sup>J (C,F) = 1.9 Hz), 40.13, 40.09, 39.53, 37.72, 37.70, 37.61, 37.57, 37.55, 37.52, 37.48, 37.45, 32.96, 32.94, 32.85, 32.83, 31.37, 31.32, 28.14, 24.98, 24.96, 24.60, 24.01, 22.88, 22.79, 21.18, 20.84, 19.91, 19.84, 19.81, 19.78, 19.74, 13.87, 13.05, 12.00.

The aliphatic part of **12p** remain similar as the  $\alpha$ -tocopherol one.

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -33.41 (s, 3F)

**HRMS (EI):** calc. for [C<sub>31</sub>H<sub>52</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>Se] 593.3079, measured 593.3073.

## O-(methyl)(trifluoromethyl)selane-estrone (12q)



Colorless solid

Work-up: n-Pentane/H<sub>2</sub>O

Eluent for the flash chromatography: n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 8:2, R<sub>f</sub> = 0.2.

Isolated yield = 66%.

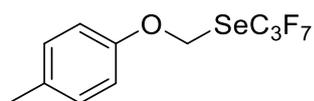
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.25 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.73 (dd, J = 8.3 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.80 (q, <sup>3</sup>J (H,F) = 1.0 Hz, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.20-1.95 (massif, 4H), 1.66-1.44 (massif, 6H), 0.93 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  220.90, 154.08, 138.46, 134.73, 126.77, 122.61 (q, <sup>1</sup>J (C,F) = 331.5 Hz), 116.54, 113.54, 65.49 (q, <sup>3</sup>J (C,F) = 2.5 Hz), 50.57, 48.12, 44.17, 38.32, 36.00, 31.71, 29.75, 26.57, 25.98, 21.74, 14.00.

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -33.17 (s, 3F).

**HRMS (EI):** calc. for [C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Se] 433.0888, measured 433.0884.

### ((p-tolyloxy)methyl)(perfluoropropyl)selane (13a)



Yellowish oil

Work-up: Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O

Eluent for the flash chromatography: n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 98:2, R<sub>f</sub> = 0.6.

Isolated yield = 55%.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.14 (d, 2H, <sup>2</sup>J = 8.6 Hz), 6.84 (d, 2H, <sup>2</sup>J = 8.6 Hz), 5.83 (t, <sup>3</sup>J (H,F) = 1.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H)

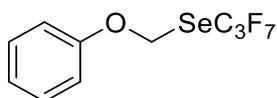
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 153.98, 132.83, 130.39, 116.29, 65.31 (t, <sup>3</sup>J (C,F) = 4.6 Hz), 20.76.

Perfluoroalkyl chain cannot be observed in <sup>13</sup>C NMR due to high multiplicity.

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -79.64 (t, 3F, J (F,F) = 9.2 Hz), -87.15 (m, 2F), -122.63 (m, 2F).

**HRMS (EI):** calc. for [C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>OF<sub>7</sub>Se] 369.9701, measured 369.9719.

### ((phenoxy)methyl)(perfluoropropyl)selane (13b)



Yellowish oil

Work-up: n-Pentane/H<sub>2</sub>O

Eluent for the flash chromatography: n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 96:4, R<sub>f</sub> = 0.7.

Isolated yield = 28%.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.35 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.85 (s, 2H).

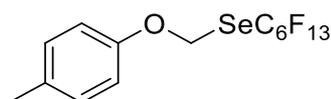
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 156.18, 129.94, 123.26, 116.32, 64.75 (t, <sup>3</sup>J (C,F) = 3.9 Hz).

Perfluoroalkyl chain cannot be observed in <sup>13</sup>C NMR due to high multiplicity.

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -79.65 (t, <sup>3</sup>J = 9.4 Hz, 3F), -87.14 (m, 2F), -122.63 (m, 2F).

**HRMS (EI):** calc. for [C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>F<sub>7</sub>OSe] 355.9545, measured 355.9548.

### ((p-tolyloxy)methyl)(perfluorohexyl)selane (14a)



Yellowish oil

Work-up: Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O

Eluent for the flash chromatography: n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 98:2, R<sub>f</sub> = 0.6.

Isolated yield = 71%.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.14 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 5.83 (t, <sup>3</sup>J (H,F) = 1.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H).

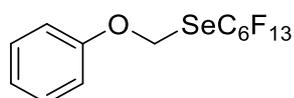
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  154.00, 132.83, 130.39, 116.29, 65.42 (t, <sup>3</sup>J (C,F) = 4.7 Hz), 20.75.

Perfluoroalkyl chain cannot be observed in <sup>13</sup>C NMR due to high multiplicity.

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -80.77 (t, 3F, J (F,F) = 9.2 Hz), -86.15 (m, 2F), -118.13 (m, 2F), -121.41 (m, 2F), -122.75 (m, 2F), -126.10 (m, 2F).

**HRMS (EI):** calc. for [C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>OF<sub>13</sub>Se] 519.9606, measured 519.9634.

### ((phenoxy)methyl)(perfluorohexyl)selane (14b)



Yellowish oil

Work-up: n-Pentane/H<sub>2</sub>O

Eluent for the flash chromatography: n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 96:4, R<sub>f</sub> = 0.7.

Isolated yield = 26%.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.35 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 5.85 (s, 2H).

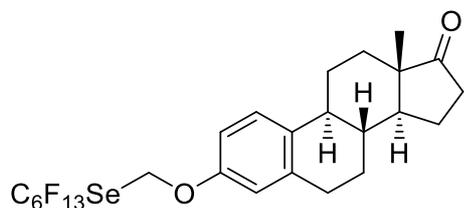
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  156.15, 129.94, 123.25, 116.30, 64.84.

Perfluoroalkyl chain cannot be observed in <sup>13</sup>C NMR due to high multiplicity.

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -80.80 (m, 3F), -86.20 (m, 2F), -118.16 (m, 2F), -121.43 (m, 2F), -122.77 (m, 2F), -126.12 (m, 2F).

**HRMS (EI):** calc. for [C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>F<sub>13</sub>OSe] 505.9449, measured 505.9448.

### O-(methyl)(perfluorohexyl)selane-estrone (14q)



This compound had been synthesized on 0.1 mmol and not on a 0.15 mmol scale.

White solid

Work-up: n-Pentane/H<sub>2</sub>O

Eluent for the flash chromatography: n-Pentane/Et<sub>2</sub>O 7:3, R<sub>f</sub> = 0.2.

Isolated yield = 64%.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.25 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz), 6.73 (dd, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J = 2.8 Hz, 1H), 6.67 (d, <sup>4</sup>J = 2.7 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.19-1.93 (massif, 4H), 1.68-1.40 (massif, 6H), 0.91 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz Chloroform-*d*)** δ 220.90, 154.09, 138.50, 134.79, 126.82, 116.40, 113.45, 64.96, 50.58, 48.12, 44.18, 38.33, 36.01, 31.72, 29.77, 26.57, 25.98, 21.74, 14.00.

Perfluoroalkyl chain cannot be observed in <sup>13</sup>C NMR due to high multiplicity.

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -80.76 (m, 3F), -86.15 (m, 2F), -118.10 (m, 2F), -121.41 (m, 2F), -122.75 (m, 2F), -126.09 (m, 2F).

**HRMS (EI):** calc. for [C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>13</sub>O<sub>2</sub>Se] 683.0728, measured 683.0716.

## *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  $\tau_0$  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 photocatalyst was prepared by dissolving RFTA (3 mg, 5  $\mu\text{mol}$ ) 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 [RFTA] =  $5 \times 10^{-5}$  M.

A stock solution of carboxylic acid **12a** was prepared by dissolving **12a** (100 mg, 600  $\mu\text{mol}$ ) in 20 mL of MeCN. Concentration of [**12a**] =  $3 \times 10^{-2}$  M.

A stock solution of TsSeCF<sub>3</sub> was prepared by dissolving (181 mg, 600  $\mu\text{mol}$ ) in 20 mL of MeCN. Concentration of [TsSeCF<sub>3</sub>] =  $3 \times 10^{-2}$  M.

For each experiment, 6 samples were prepared in the dark. Quartz cuvettes (3.5 mL) were filled with photocatalyst 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 [RFTA] =  $5 \times 10^{-6}$  M and [Quencher] =  $2 \times 10^{-3}$  M,  $4 \times 10^{-3}$  M,  $6 \times 10^{-3}$  M,  $8 \times 10^{-3}$  M,  $1 \times 10^{-2}$  M. For each sample, emission spectra were acquired between 400 nm and 600 nm (excitation at 450 nm).

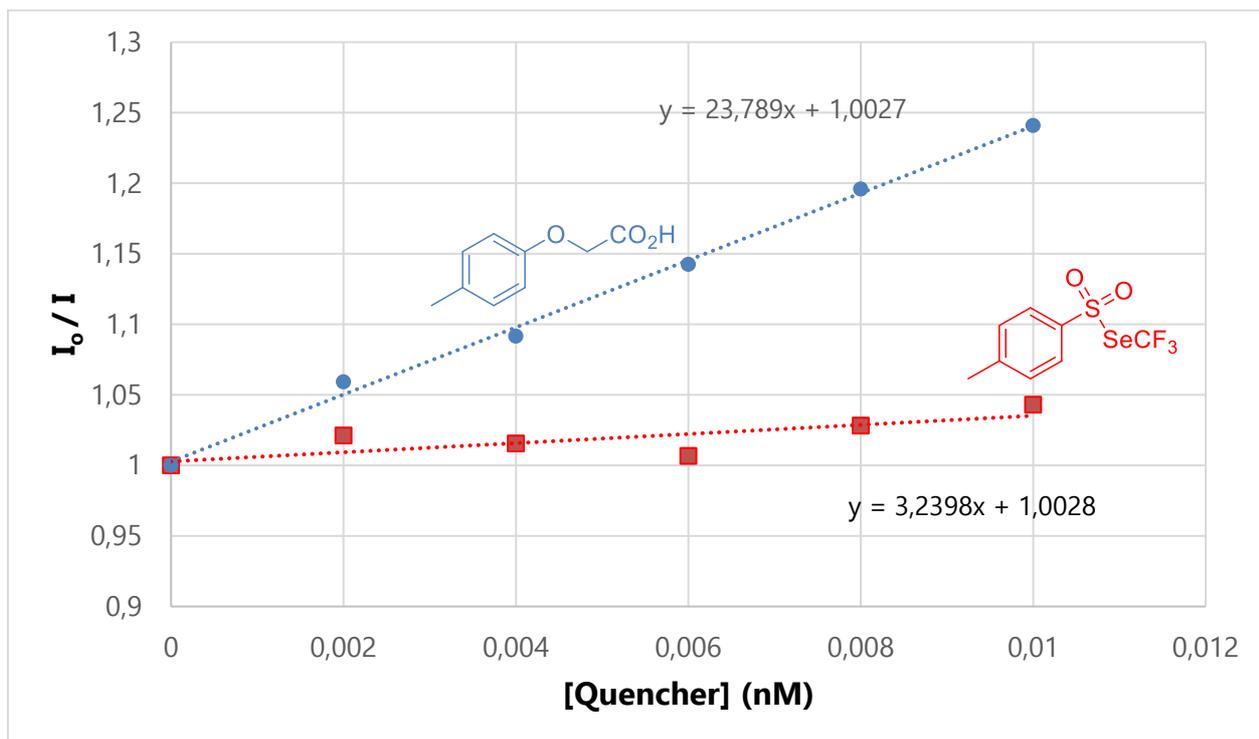


Figure 1: Stern-Volmer plots for *p*-methylphenoxyacetic acid **12a** and TsSeCF<sub>3</sub> as quenchers  
 For *p*-methylphenoxyacetic acid **12a**,  $k_q = 3.5 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ .  
 For **TsSeCF<sub>3</sub>**,  $k_q = 4.7 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ .

### *Photochemical quantum yield measurements*

The photon flux was determined by standard ferrioxalate actinometry.<sup>142</sup>

#### 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 ( $K_3FeC_2O_4 \cdot 3H_2O$ ) (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  $\mu$ L 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  $\mu$ L 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  $\mu$ L 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 and the absorbance spectrum of the  $Fe(phen)_3^{2+}$  complex was obtained. The absorbance at 510 nm ( $\epsilon = 11,100 M^{-1}.cm^{-1}$ ) was measured for every sample.

---

<sup>142</sup> a) 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; b) Y. Ji, D. A. DiRocco, C. M. Hong, M. K. Wismer, M. Reibarkh, Org. Lett. **2018**, 20, 2156-2159.

### Data analysis:

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

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

$\Delta A$  = difference in absorbance at 510 nm between sample and 'blank'  $l$  = path length of cuvette (1 cm)

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

$V_1$  = total volume of irradiated solution (200  $\mu\text{L}$ )

$V_2$  = volume of aliquot taken from  $V_1$  (100  $\mu\text{L}$ )

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

The photon flux can be determined:

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

with:

$F_{448 \text{ nm}} = 1.01$  (reported literature value)<sup>143</sup>

$t$  = 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:

---

<sup>143</sup> C. G. Hatchard, C. A. Parker, E. J. Bowen, Proc. R. Soc. London, Ser. A **1956**, 235, 518-536.

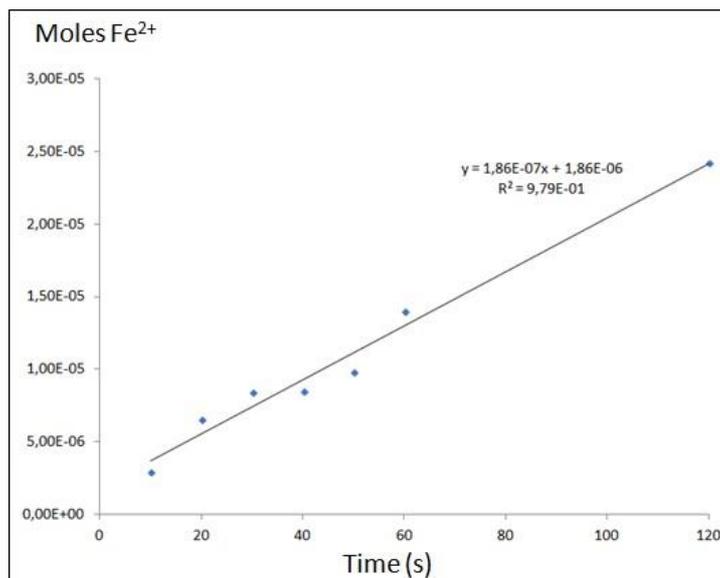


Figure 2: linear dependence of Fe<sup>2+</sup> accumulation on LED irradiation time at 448 nm

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

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

### 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 TsSeCF<sub>3</sub> (0.12 mmol), carboxylic acid **12a** (0.1 mmol) and the photocatalyst RFTA (0.007 mmol) in CD<sub>3</sub>CN (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 <sup>19</sup>F NMR TsSeCF<sub>3</sub> peak and trifluoromethoxybenzene peak, used as internal standard (Bruker AC-300, operating at 282MHz for <sup>19</sup>F NMR).

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

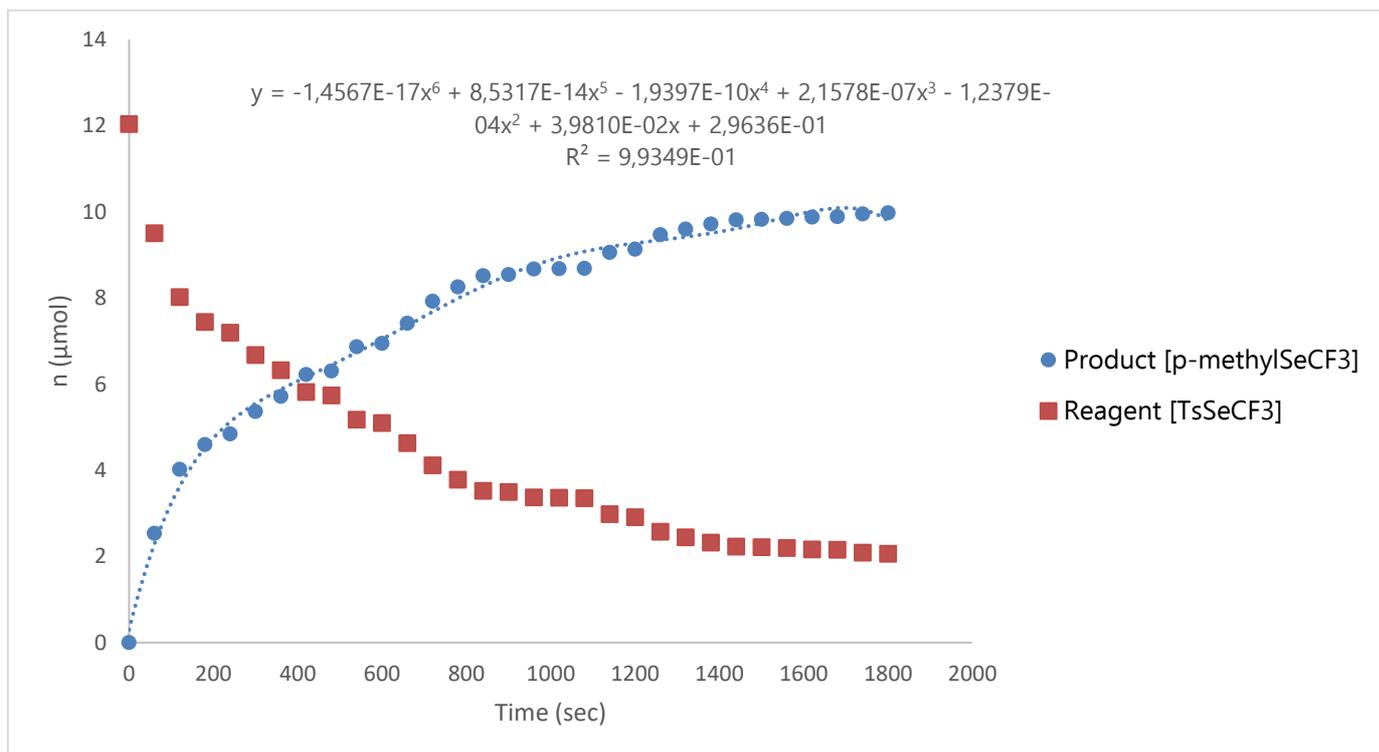


Figure 3: Quantity of starting material or product versus time. The plot is fitted to a 6th order polynomial

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

Time (s)	Moles of [TsSeCF <sub>3</sub> ] (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
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  $A = \epsilon_{448\text{nm}} \cdot l \cdot [\text{RFTA}]$

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 RFTA in MeCN at a known concentration (see Figure 4).

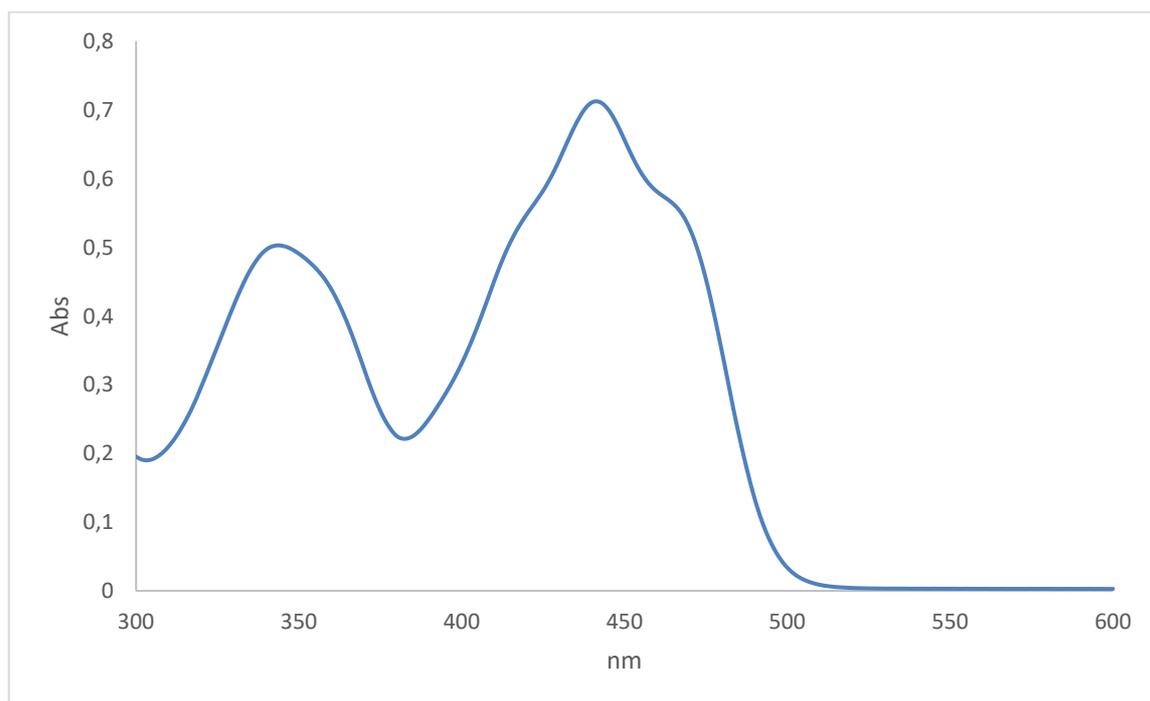


Figure 4: Absorbance of a solution of RFTA in MeCN ( $5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ )

With this value of  $\epsilon_{448nm}$ , and the value of the concentration of RFTA 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 \*  $f = 1.86 \times 10^{-7} \text{ mol.s}^{-1}$ .

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

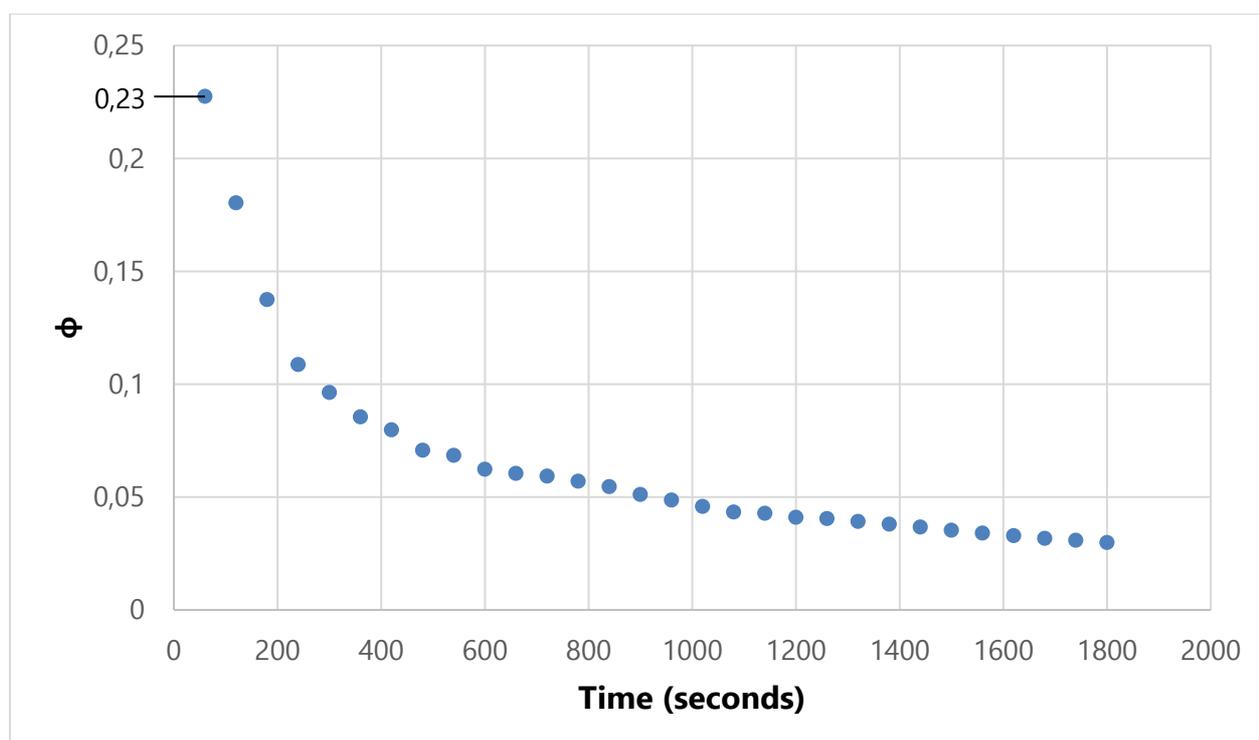


Figure 5: Quantum yield as a function of starting material quantity

The initial value is  $\Phi = 0.23$  and it decreases when the concentration of substrate  $\text{TsSeCF}_3$  decreases.

### *Determination of Hansch-Leo parameters ( $\pi_R$ )*

To a 10 mL pear-shaped flask was added octanol (ca. 2 mL), water (ca. 2 mL) and the molecule to study (ca. 2  $\mu$ 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/H<sub>2</sub>O 80:20 for **12b**, 85:15 for **12m**, **12n**, PhCH<sub>2</sub>SeCF<sub>3</sub> and PhSeCF<sub>3</sub> or 90:10 for benzene) with an UV detector ( $\lambda = 254$  nm).

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.

<b>Molecules</b>	<b>Number of values</b>	<b><math>\pi_R</math> (mean)</b>	<b>Standard deviation</b>
<b>Benzene</b>	3	2.13	0.02
<b>PhSeCF<sub>3</sub></b>	12	1.61	0.03
<b>PhCH<sub>2</sub>SeCF<sub>3</sub></b>	4	1.63	0.02
<b>12b</b>	5	1.39	0.02
<b>12m</b>	4	2.04	0.04
<b>12n</b>	4	2.24	0.01

The Hansch-Leo parameter of PhSeCF<sub>3</sub> has been previously determined by us with a value  $\pi_R = 1.29 \pm 0.14$ .<sup>63</sup> 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.



## IV. Trifluorométhylsélénolation directe avec $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$

### IV. A. Etat de l'art

#### IV. A. 1. Trifluorométhylsélénolation d'hétérocycles

Comme décrit dans le Chapitre II., plusieurs méthodologies existent pour la trifluorométhylsélénolation d'hétérocycles. Pour rappel, la formation de ce type de composés a été proposée par l'équipe de Weng en 2014 et 2016 à l'aide du complexe de cuivre  $[(\text{bpy})\text{Cu}^{\text{I}}\text{SeCF}_3]_2$  sur 22 dérivés halogénés (Schéma 82.A).<sup>81</sup> Le même groupe fonctionnalise ensuite dix iodopyrones avec d'excellents rendements compris entre 89 et 96% (Schéma 82.B).<sup>83</sup>

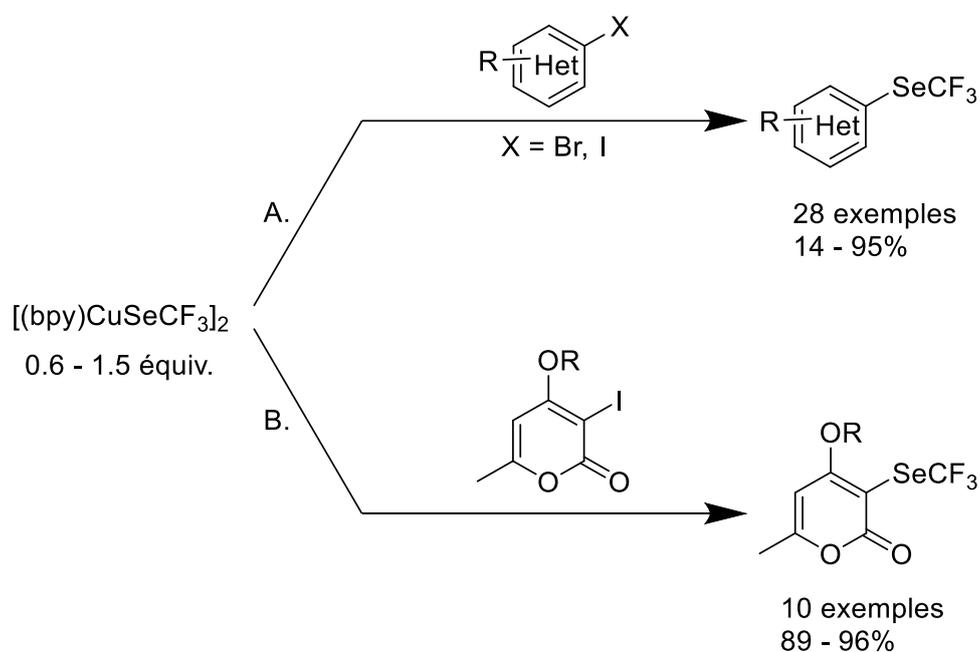


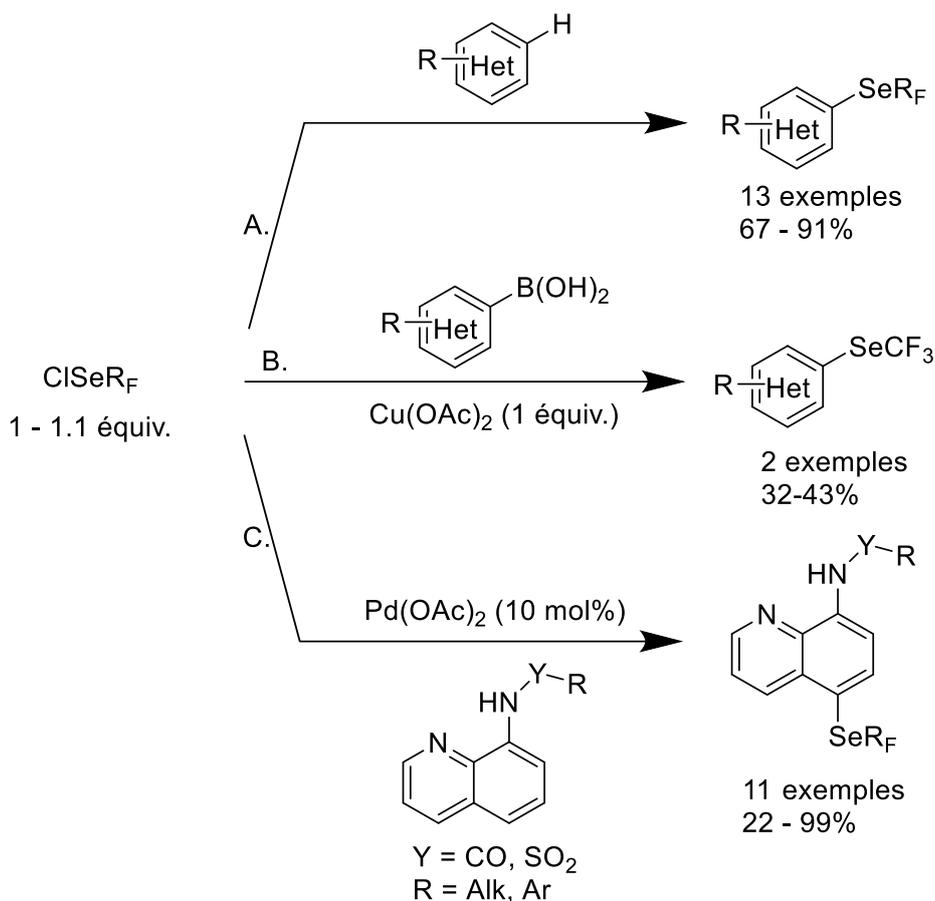
Schéma 82 : Formation d'hétérocycles par le groupe de Weng

En 2016, l'équipe de Billard utilise le réactif électrophile  $\text{ClSeCF}_3$  et ses dérivés polyfluorés  $\text{CF}_2\text{Br}$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$  et  $\text{C}_2\text{F}_5$  pour la fonctionnalisation d'hétéroaromatiques riches (Schéma 83.A).<sup>63</sup>

<sup>63</sup> Q. Glenadel, E. Ismalaj, T. Billard, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8268.

<sup>81</sup> a] C. Chen, L. Ouyang, Q. Lin, Y. Liu, C. Hou, Y. Yuan, Z. Weng, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 657 ; b] Q. Tian, Z. Weng, *Chin. J. Chem.* **2016**, *34*, 505.

<sup>83</sup> Y. Zhang, D.-Y. Yang, Z. Weng, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3853.



*Schéma 83 : Utilisation du ClSeR<sub>F</sub> pour la fonctionnalisation d'hétérocycles*

La fonctionnalisation de 13 hétérocycles, majoritairement des dérivés d'indoles en position C3, donne de bons rendements compris entre 67 et 91%, quel que soit le dérivé chloré utilisé. L'année suivante, la même équipe effectue la trifluorométhylsélénolation de dérivés borés en présence d'un équivalent d'acétate de cuivre (Schéma 83.B).<sup>101</sup> L'aminoquinoléine et le benzothiophène trifluorométhylsélénolés sont obtenus avec des rendements respectifs de 32% et 43%. Enfin, en 2018, 11 dérivés d'aminoquinoléines sont fonctionnalisés en position C5 par C-H activation à l'aide de ClSeCF<sub>3</sub>, ClSeCF<sub>2</sub>Br, ClSeCF<sub>2</sub>H et ClSeC<sub>2</sub>F<sub>5</sub> (Schéma 83.C).<sup>103</sup>

Les réactifs polyvalents TsSeR<sub>F</sub> permettent également la formation d'hétérocycles perfluoroalkylsélénolés. L'équipe de Billard forme ainsi six hétéroaromatiques, analogue à l'étude précédente, à l'aide d'une catalyse à l'acétate de cuivre à partir de dérivés borés (Schéma 84.A).<sup>107</sup>

<sup>101</sup> C. Ghiazza, A. Tlili, T. Billard, *Molecules* **2017**, *22*, 833.

<sup>103</sup> C. Ghiazza, M. Ndiaye, A. Hamdi, A. Tlili, T. Billard, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6521.

<sup>107</sup> Q. Glenadel, C. Ghiazza, A. Tlili, T. Billard, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3414.

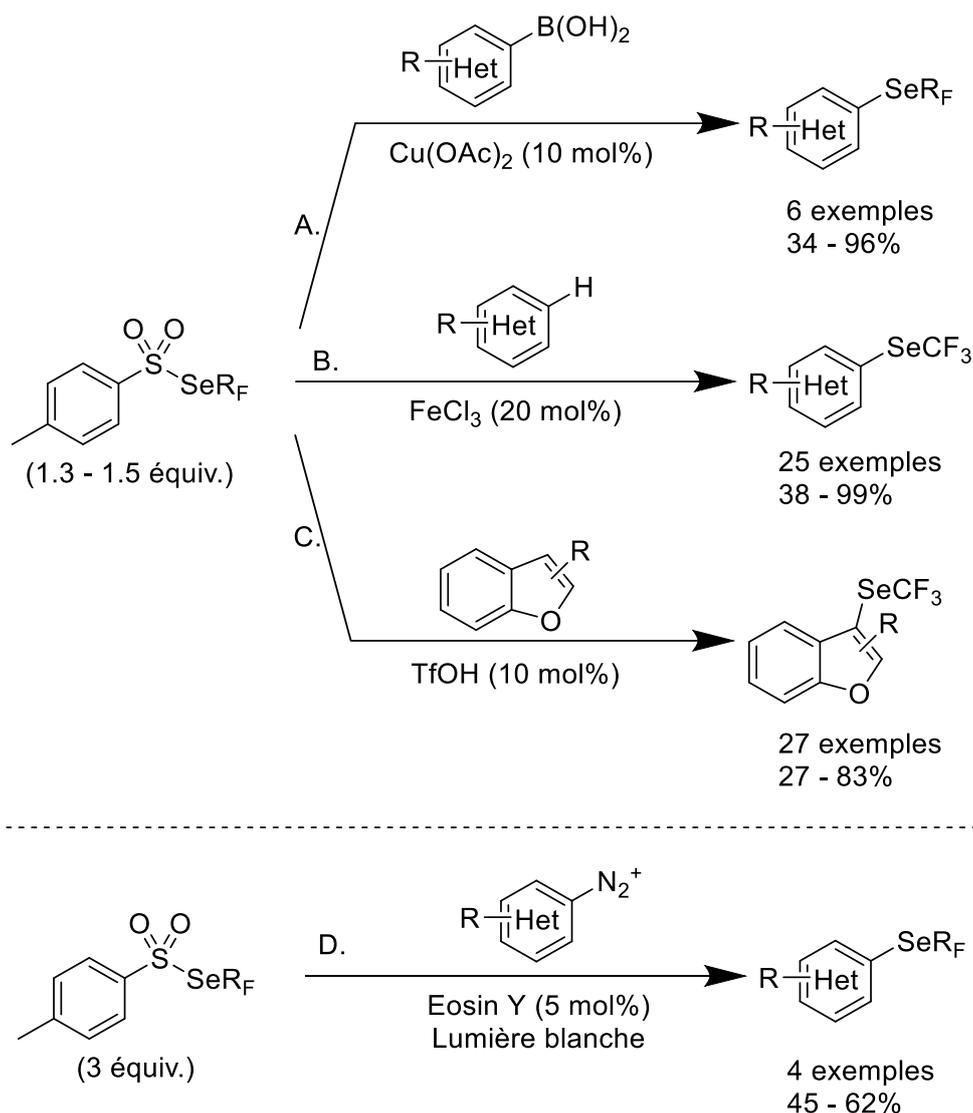


Schéma 84 : Utilisation de  $\text{TsR}_F$  pour la formation d'hétéroaromatiques

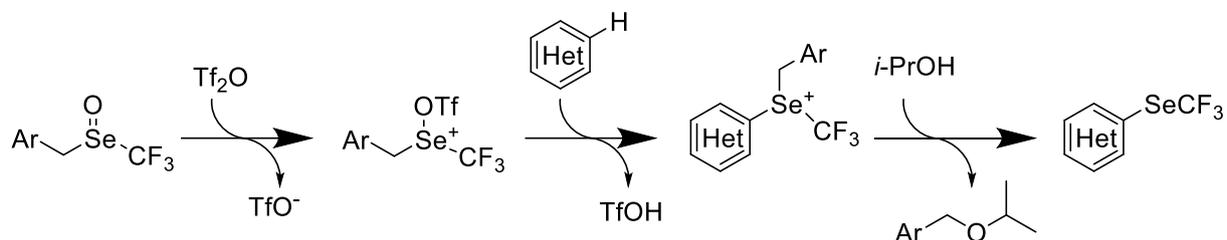
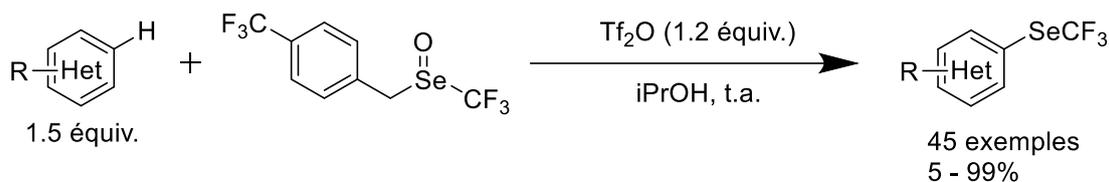
Deux ans plus tard, le groupe de Lu utilise le  $\text{TsSeCF}_3$  lors d'une catalyse à l'aide de chlorure ferrique pour former 17 dérivés d'indoles fonctionnalisés en position C3 (Schéma 84.B).<sup>111</sup> En 2021, Qiu, Zhao et coll. décrivent la trifluorométhylsélénation de dérivés de benzofuranes en position C3 grâce à de l'acide triflique (Schéma 84.C).<sup>112</sup> Pour ces deux derniers exemples, les acides permettent d'exacerber le caractère électrophile du  $\text{TsSeCF}_3$ . Enfin, ce réactif a également été utilisé en photocatalyse pour la fonctionnalisation de diazoniums de quinoléines et de thiophènes (Schéma 84.D).

Très récemment, le groupe de Yuan utilise le (*p*-trifluorométhylbenzyl)trifluorométhylsélénioxyde comme précurseur de  $\text{SeCF}_3$  électrophile sur des hétéroarènes riches (Schéma 85).<sup>62</sup>

<sup>62</sup> Y. Li, Y. Wang, Z. Ye, S. Zhang, X. Ye, Z. Yuan, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3009.

<sup>111</sup> X. Zhao, X. Wei, M. Tian, X. Zheng, L. Ji, Q. Li, Y. Lin, K. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1796.

<sup>112</sup> J. Liu, M. Tian, A. Li, L. Ji, D. Qiu, X. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **2021**, *66*, 152809.



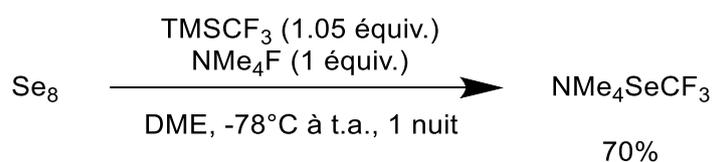
*Schéma 85 : Utilisation d'un sélénoxyde pour la formation d'hétéroaromatiques trifluorométhylséliés*

Après une activation du sélénoxyde par l'anhydride triflique, une attaque nucléophile de l'hétérocycle permet la formation de la liaison C-Se et d'un cation sélénium. L'atome de carbone en position benzylique subit alors l'attaque nucléophile du solvant pour permettre la formation de l'hétérocycle trifluorométhylsélié. Les rendements sont souvent supérieurs à 80% pour les dérivés azotés et le bisthiophène. Le benzofurane et le benzothiophène donnent quant à eux un rendement inférieur à 5%.

Un autre réactif très utilisé pour la trifluorométhylséliénation est le trifluorométhylséliénoate de tétraméthylammonium  $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$ . La partie suivante sera donc consacré à sa formation et son utilisation.

#### IV. A. 2. Utilisation du $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$

La première synthèse du trifluorométhylséliénate de tétraméthylammonium a été rapportée en 2003 par le groupe de Yagupolskii.<sup>144</sup> Il est formé avec un rendement de 70% à partir de sélénium rouge  $\text{Se}_8$  (plus réactif que le sélénium gris), de réactif de Ruppert-Prakash  $\text{TMSCF}_3$  et de fluorure de tétraméthylammonium dans le diméthoxyéthane à basse température (Schéma 86).



*Schéma 86 : Synthèse du trifluorométhylséliénate de tétraméthylammonium*

<sup>144</sup> W. Tyrra, D. Naumann, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluor. Chem.* **2003**, 123, 183.

En s'inspirant de ses précédents travaux sur la fonctionnalisation d'arènes,<sup>145</sup> le groupe de Schoenebeck a utilisé pour la première fois ce réactif en 2015 pour la substitution nucléophile aromatique d'iodoarènes à l'aide d'une catalyse au palladium (Schéma 87).<sup>146</sup>

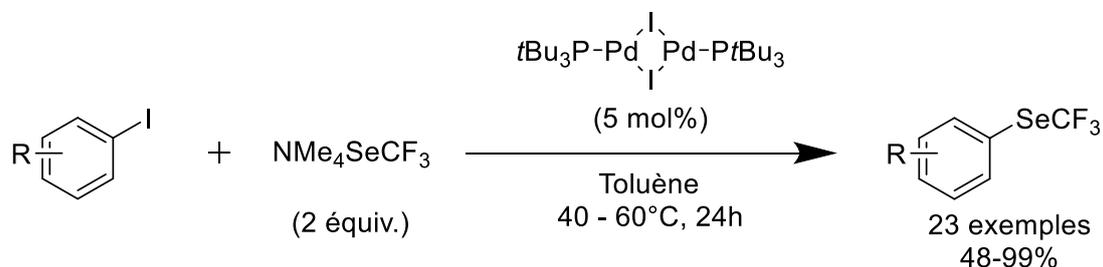


Schéma 87 : Substitution d'iodoarènes via une catalyse au palladium

Cette méthodologie a été étendue à 23 substrats avec des rendements de corrects à bons et tolère des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs. De plus, la fonctionnalisation en position C5 de l'indole ou de iodoanilines ne nécessite pas de protection des atomes d'azotes de ces molécules. A l'aide de cristaux, le groupe a montré la substitution *in situ* des deux iodes du catalyseur dimérique de palladium par deux motifs SeCF<sub>3</sub> afin de former l'espèce réactive  $[(t\text{-Bu}_3\text{P})\text{Pd}^{\text{I}}(\text{SeCF}_3)]_2$ .

Cependant, le couplage croisé entre deux substrats iodés est souvent observé. C'est pourquoi, deux ans plus tard, le même groupe publie la trifluorométhylsélénoylation de composés aromatiques halogénés à l'aide d'un dimère de nickel suivant le même mécanisme (Schéma 88.A).<sup>147</sup>

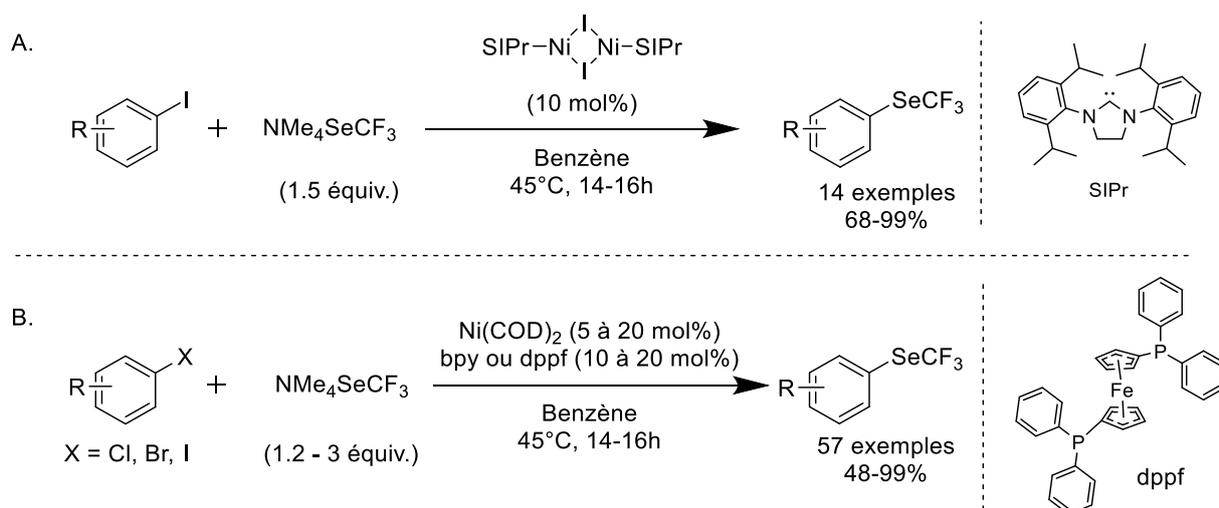


Schéma 88 : Substitution d'arènes halogénés via une catalyse au nickel

<sup>145</sup> K. J. Bonney, F. Proutiere, F. Schoenebeck, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4434.

<sup>146</sup> M. Aufiero, T. Sperger, A. S.-K. Tsang, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10322.

<sup>147</sup> A. B. Dürr, H. C. Fisher, I. Kalvet, K.-N. Truong, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13431.

Le passage du palladium au nickel permet une haute sélectivité pour la substitution de l'atome d'iode par rapport aux autres halogènes, tout en gardant de bons rendements supérieurs à 68%. En outre, l'utilisation du complexe de nickel(I)  $[(\text{SIPr})\text{Ni}^{\text{I}}(\text{SeCF}_3)]_2$  permet la trifluorométhylsélénolation sans couplage croisé entre les dérivés iodés, contrairement à l'exemple précédent.

La même année, la groupe de Zhang utilise le  $\text{Ni}(\text{COD})_2$  en présence d'un co-catalyseur organique et élargit cette réaction à près de 60 substrats chlorés, bromés et iodés sans observer de couplage croisé (Schéma 88.B).<sup>148</sup> Tout comme dans l'exemple précédent, une grande sélectivité pour l'iode est présente avec seulement 5 mol% de catalyseur. Cependant, en doublant les quantités de catalyseur métallique, les dérivés bromés sont également fonctionnalisés avec des rendements compris entre 48 et 97%. De plus, en changeant le co-catalyseur organique (le dppf au lieu de la bipyridine), la substitution des composés chlorés devient possible. Enfin, quelques hétéroarènes azotés et soufrés (comme des indoles et benzothiophènes) ont également été fonctionnalisés dans ces conditions avec des rendements compris entre 48 et 99%.

Pour finir, le  $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$  a été utilisé dans plusieurs catalyses au cuivre. En 2012, le groupe de Rueping a développé la trifluorométhylsélénolation d'alcynes vrais et de composés borés grâce au triflate de cuivre (Schéma 89).<sup>149</sup>

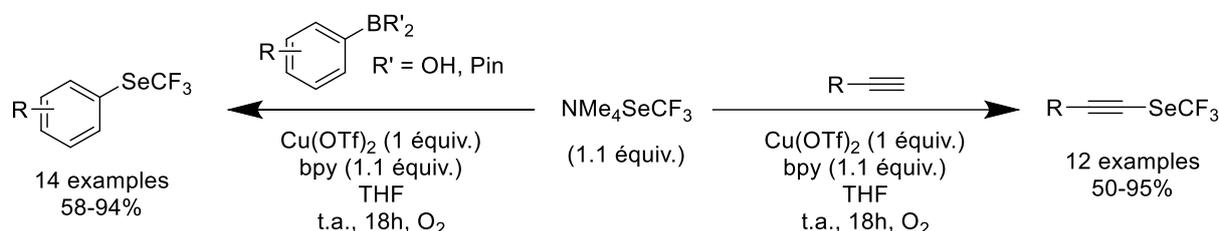


Schéma 89 : Fonctionnalisation d'alcynes vrais et de dérivés boroniques

Les rendements sont globalement bons, même pour les hétérocycles. Cependant, une quantité stœchiométrique de complexe de cuivre est nécessaire dans ces deux cas car il sert comme catalyseur et oxydant.

En 2016, la trifluorométhylsélénolation d' $\alpha$ -diaz ester (Schéma 90.A.)<sup>150</sup> ainsi que la trifluorométhylsélénolation de sels de diazonium aromatiques sont décrites par le groupe de Goossen (Schéma 90.B).<sup>151</sup>

<sup>148</sup> J.-B. Han, T. Dong, D. A. Vicic, C.-P. Zhang, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3919.

<sup>149</sup> Q. Lefebvre, R. Pluta, M. Rueping, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4394.

<sup>150</sup> C. Matheis, T. Krause, V. Bragoni, L. J. Goossen, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 12270.

<sup>151</sup> C. Matheis, V. Wagner, L. J. Goossen, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 79.

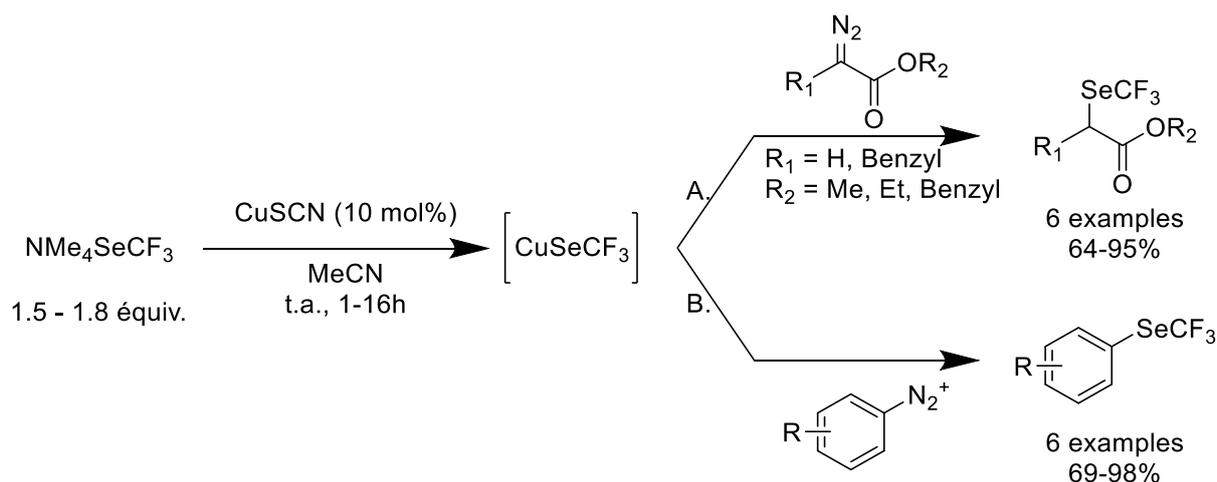


Schéma 90 : Formation *in situ* de  $\text{CuSeCF}_3$  via une catalyse au cuivre

La particularité de ces deux exemples est la mise en évidence du complexe  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{-SeCF}_3]$  généré *in situ*. Ces deux méthodologies donnent de bons rendements compris entre 64 et 98% et permettent la fonctionnalisation de dérivés aussi bien électro-appauvris qu'électro-enrichis.

Plus tard, Li, Chen, Liu et coll. rapportent la difonctionnalisation stéréosélective d'alcènes mono, di ou trisubstitués (Schéma 91).<sup>152</sup>

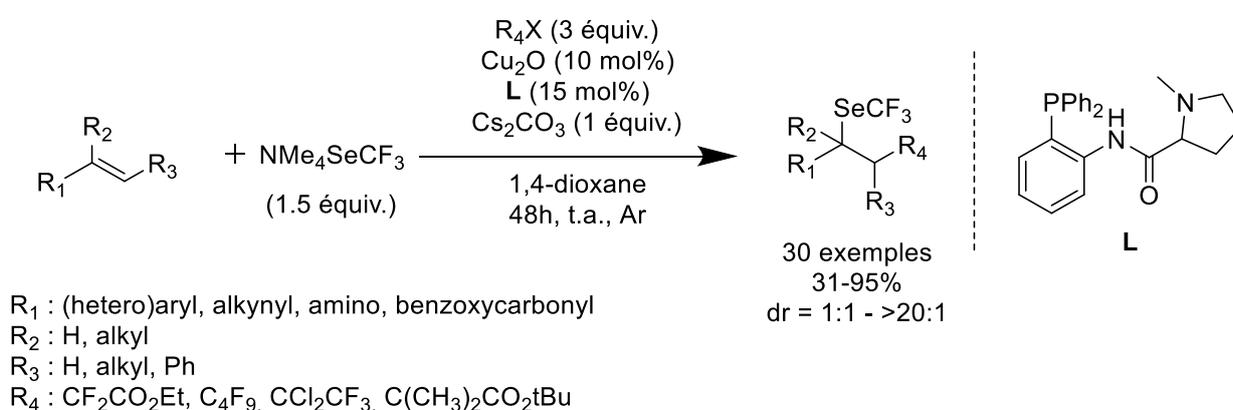


Schéma 91 : 1,2-Carbotrifluorométhylsélénoation d'alcènes

Cette réaction nécessite la présence d'oxyde de cuivre  $\text{Cu}_2\text{O}$ , utilisé comme catalyseur, d'un ligand bidentate dérivé de la proline, de carbonate de césium et d'un précurseur de radical halogéné, le plus souvent  $\text{ICF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ . Les rendements sont globalement supérieurs à 80%, quel que soit les groupements présents sur les substrats, mais des limitations sont observées lors de l'utilisation d'alcènes di- ou trisubstitués. Concernant

<sup>152</sup> 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.

la stéréosélectivité lorsque des centres chiraux sont formés, les ratios diastéréométriques sont très variables, dépendamment des substrats.

En 2022, le groupe de Lu a décrit la fonctionnalisation de molécules bioactives à partir de iodures aromatiques et vinyliques et de bromures acétyléniques avec de bons rendements compris entre 87% et 95% grâce à une catalyse à l'or (Schéma 92.A).<sup>153</sup>

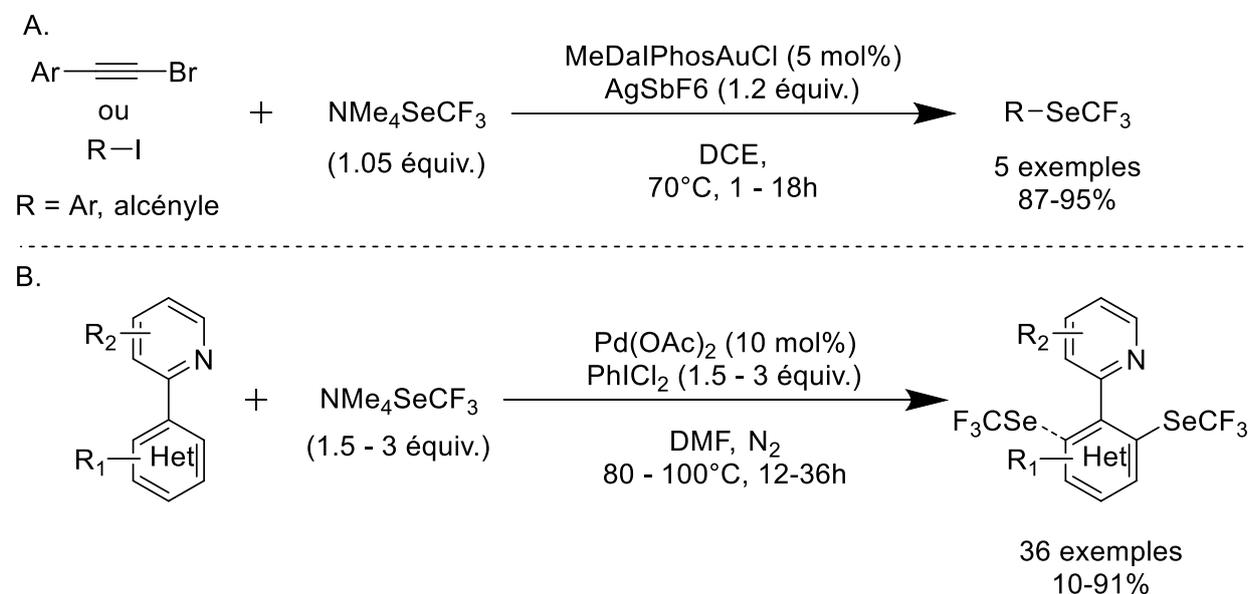


Schéma 92 : Utilisation d'or ou palladium pour la trifluorométhylsélénation

Les résultats sont très bons, notamment au vu la complexité des molécules fonctionnalisées, avec seulement 5 mol% de catalyseur à l'or (MeDalPhos)AuCl. De plus, la fonctionnalisation des dérivés iodés nécessite tout au plus deux heures de réaction. Le dérivé bromé fonctionnalisé, moins réactif, a demandé quant à lui une nuit de réaction. La même année, l'équipe de Zhang a développé une méthodologie basée sur une catalyse à l'acétate de palladium afin de fonctionnaliser plus de 30 dérivés aromatiques avec des rendements très variables, de 10% à 91% (Schéma 92.B).<sup>154</sup> Bien que la présence d'un groupement directeur, souvent un fragment pyridine, soit nécessaire, cette méthodologie tolère de nombreux groupements électrodonneurs. Cependant, les rendements diminuent fortement lors de l'utilisation de groupements électroattracteurs ou de la fonctionnalisation d'hétéroarènes. On peut également noter que la bistrifluorométhylsélénation est possible mais celle-ci n'est jamais complète et un mélange de produit mono- et bifonctionnalisé est systématiquement obtenu.

Le trifluorométhylsélénate de tétraméthylammonium peut également être utilisé en tant que nucléophile dans des méthodologies n'utilisant pas de métaux de transition.

<sup>153</sup> S. R. Mudshinge, Y. Yang, B. Xu, G. B. Hammond, Z. Lu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*.

<sup>154</sup> L. Liu, Y.-C. Gu, C.-P. Zhang, *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 9238.

En 2016, le groupe de Zhang décrit la fonctionnalisation d'alcynes disubstitués notamment par un iode hypervalent (Schéma 93).<sup>155</sup>

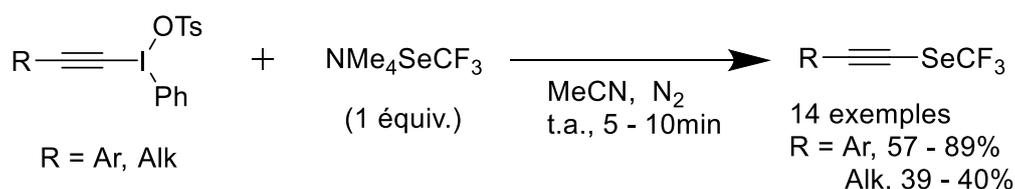


Schéma 93 : Trifluorométhylsélénoylation d'iodes hypervalents

Les rendements sont globalement supérieurs à 60% et les temps de réaction sont très courts (entre cinq et dix minutes). De plus, la synthèse des iodes hypervalents utilisés comme réactifs se fait assez simplement en une seule étape à partir de réactifs commerciaux.

En 2018, le groupe de Zhang publie une étude démontrant la versatilité du  $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$ . En effet, il est possible de fonctionnaliser des dérivés halogénés ou tosylés et des sels d'iodoniums et de diazoniums sans métal ni additif (Schéma 94).<sup>156</sup>

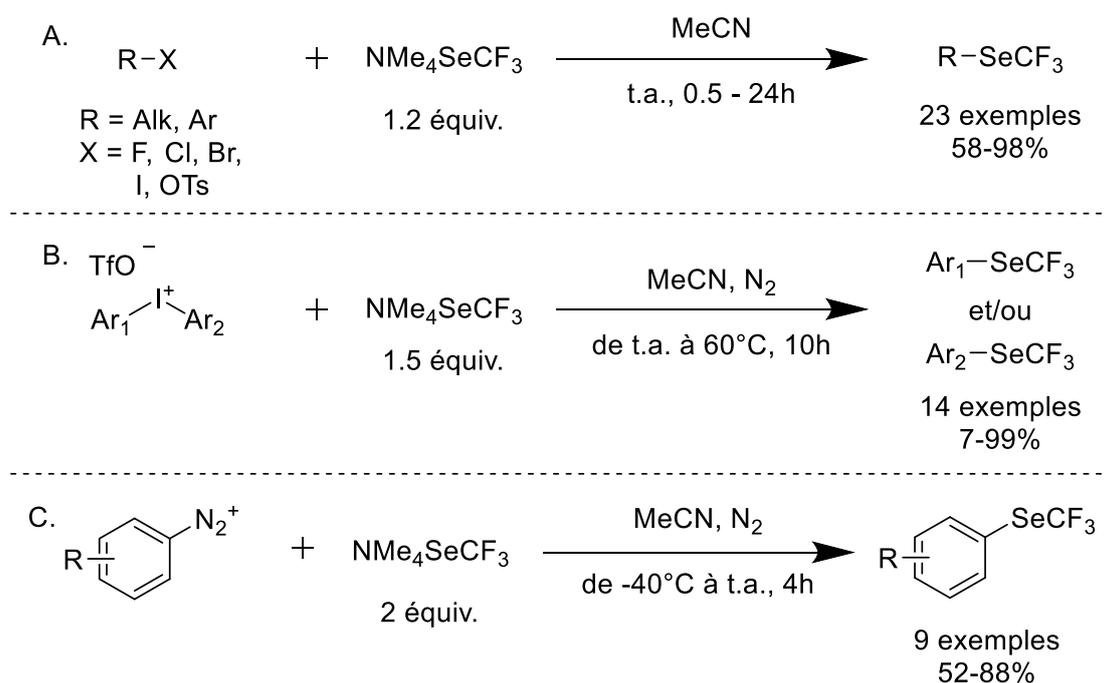


Schéma 94 : Utilisation de  $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$  sans additif

La fonctionnalisation de dérivés halogénés et tosylés se fait le plus souvent en 30 minutes à température ambiante et donne de très bons rendements compris entre 58

<sup>155</sup> W.-Y. Fang, T. Dong, J.-B. Han, G.-F. Zha, C.-P. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11502.

<sup>156</sup> T. Dong, J. He, Z.-H. Li, C.-P. Zhang, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, *6*, 1327.

et 98% (Schéma 94.A.). Comparés à l'utilisation du complexe [(bpy)Cu<sup>I</sup>(SeCF<sub>3</sub>)] (à 110°C pendant 16 heures) par le groupe de Weng, les rendements sont légèrement supérieurs et les conditions expérimentales bien plus douces.<sup>81</sup> De manière intéressante, la défluoruration du 1-fluoro-2,4-dinitrobenzène est possible et donne un rendement de 58% en 24 heures. Concernant les iodoniums, les meilleurs rendements sont obtenus sur les dérivés aromatiques électro-appauvris (Schéma 94.B.). De plus, une compétition pour la trifluorométhylsélénoylation entre les deux parties aromatiques est présente. Afin de réduire cette compétition et favoriser une substitution par rapport à l'autre, un groupement mésityle est souvent utilisé. Etant légèrement encombrée et électro-enrichie grâce aux trois groupements méthyles, la fonctionnalisation de ce fragment est défavorisée. Enfin, à la différence des méthodologies de type Sandmeyer déjà présentées nécessitant une catalyse au cuivre,<sup>151</sup> la fonctionnalisation des sels de diazoniums donne des rendements supérieurs à 50% et ne nécessite ni additif ni métal de transition (Schéma 94.C.).

Plus tard, Zhang et coll. utilise ce sel en présence d'acides de Lewis ou de Brønsted pour la trifluorométhylsélénoylation de différents substrats (Schéma 95).

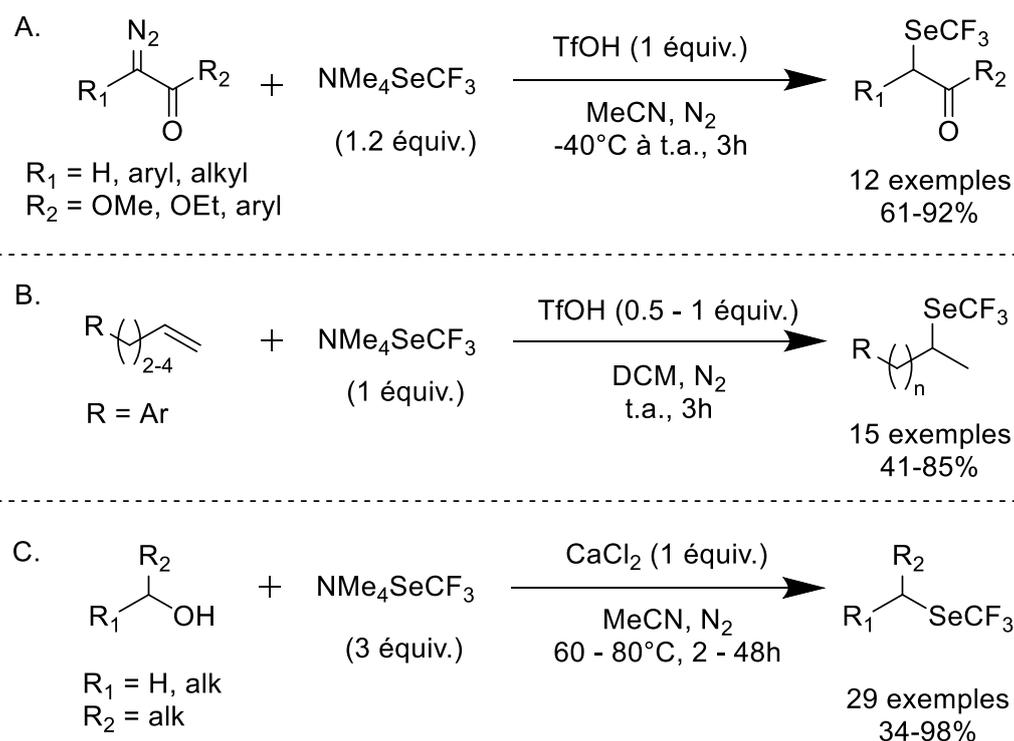


Schéma 95 : Utilisation d'acides pour la trifluorométhylsélénoylation à l'aide du NMe<sub>4</sub>SeCF<sub>3</sub>

<sup>81</sup> C. Chen, L. Ouyang, Q. Lin, Y. Liu, C. Hou, Y. Yuan, Z. Weng, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 657.

<sup>151</sup> C. Matheis, V. Wagner, L. J. Goossen, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 79.

La fonctionnalisation d' $\alpha$ -diazocarbonyles donne de très bons rendements mais nécessite une quantité équimolaire d'acide triflique (Schéma 95.A).<sup>156</sup> Les auteurs postulent la protonation en  $\alpha$  du carbonyle par l'acide triflique puis, après addition de l'anion  $\text{CF}_3\text{Se}^-$ , l' $\alpha$ - $\text{SeCF}_3$  carbonyle est formé. Concernant la fonctionnalisation d'alcènes terminaux non activés (Schéma 95.B.), un mécanisme de type Markovnikov est supposé par les auteurs.<sup>157</sup> De façon surprenante, la fonctionnalisation d'alcène di- ou trisubstitué donne un mélange très complexe et aucun produit n'a pu être isolé. De plus, la position des substituants sur les cycles aromatiques a une influence sur le rendement contrairement au type de groupement utilisé. La trifluorométhylsélénolation donne ainsi de meilleurs rendements lorsque les parties aromatiques sont fonctionnalisées en position *para*. Enfin, la déhydroxytrifluorométhylsélénolation d'alcools assistée par du chlorure de calcium a permis la formation de près de 30 composés trifluorométhylsélénés (Schéma 95.C).<sup>158</sup> Globalement, les rendements sont meilleurs qu'avec l'utilisation du réactif d'Hopkinson (cf Chapitre II. A. 4.),<sup>92</sup> les alcools primaires donnant aussi de meilleurs résultats que les secondaires.

Bien que décrit précédemment comme réactif nucléophile, le  $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$  a aussi été utilisé comme réactif électrophile après la double oxydation de celui-ci. Entre 2019 et 2021, le groupe de Zhang a décrit plusieurs "umpolung" de ce sel (Schéma 96).

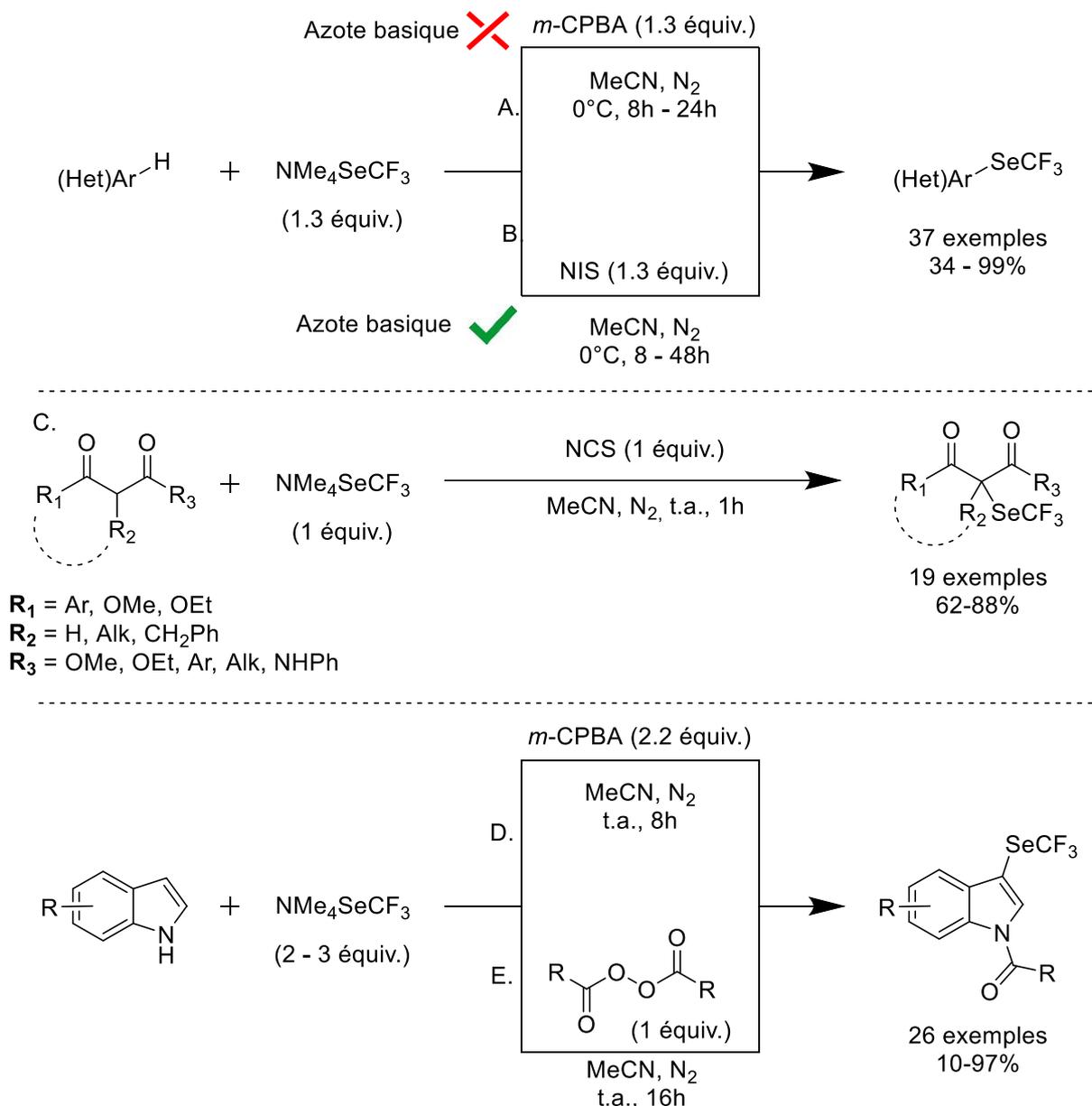
---

<sup>92</sup> S. Dix, M. Jakob, M. N. Hopkinson, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 7635.

<sup>156</sup> T. Dong, J. He, Z.-H. Li, C.-P. Zhang, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, *6*, 1327.

<sup>157</sup> J. Shi, C.-P. Zhang, *Molecules* **2020**, *25*, 4535.

<sup>158</sup> S. Wu, T.-H. Jiang, C.-P. Zhang, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6016.



*Schéma 96 : Réactivité umpolung du sel NMe<sub>4</sub>SeCF<sub>3</sub>*

Ce changement de polarité grâce au *m*-CPBA ou à la *N*-iodosuccinimide a ainsi permis la synthèse de 37 dérivés aromatiques et hétéroaromatiques, majoritairement azotés et riches en électrons, avec des rendements compris entre 34 et 99% (Schéma 96.A. et B.).<sup>160</sup> Les rendements sont globalement identiques pour les deux oxydants. La principale différence réside en la fonctionnalisation de substrat portant un atome d'azote basique comme les dérivés d'anilines et d'imidazoles. Dans ce cas, l'utilisation du NIS permet la formation des produits contrairement au *m*-CPBA. Des études en présence d'inhibiteurs de radicaux (comme le TEMPO ou le BHT) ainsi que des expériences RPE n'ont montré aucune formation de radicaux séléniés. Les auteurs

<sup>160</sup> Q.-Y. Han, C.-L. Zhao, T. Dong, J. Shi, K.-L. Tan, C.-P. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 2732.

postulent donc une double oxydation pour former l'espèce active  $\text{CF}_3\text{Se}^+$ . L'année suivante, le même groupe utilise la *N*-chlorosuccinimide comme oxydant pour la trifluorométhylsélénation de dérivés 1,3-dicarbonylés (Schéma 96.C).<sup>161</sup> De bons rendements compris entre 62 et 88% sont obtenus en une heure de réaction à température ambiante. Les auteurs ont postulé la formation de *N*- $\text{SeCF}_3$ -succinimide *in situ* afin de rendre le groupement  $\text{SeCF}_3$  électrophile. Une attaque nucléophile de l'anion 1,3-dicarbonyle, induite par le départ d'un  $\text{H}^+$ , permet alors la formation du composé d'intérêt. Enfin, l'augmentation des quantités de  $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$  et de *m*-CPBA, par rapport à la trifluorométhylsélénation d'hétéroaromatiques (Schéma 96.A.), permet la C3-trifluorométhylsélénation couplée à la *N*-acylation de dérivés indoliques avec des rendements compris entre 10% et 97% (Schéma 96.D).<sup>162</sup> L'utilisation d'un équivalent de peroxyde d'acyle permet également cette difonctionnalisation (Schéma 96.E.). Les rendements sont sensiblement les mêmes, quel que soit l'oxydant utilisé.

Le trifluorométhylsélénure de tétraméthylammonium a également été utilisé en photochimie. En 2019, le groupe de Zhang rapporte la première utilisation de ce sel en catalyse photorédox pour la trifluorométhylsélénation décarboxylative (Schéma 97.A).<sup>163</sup>

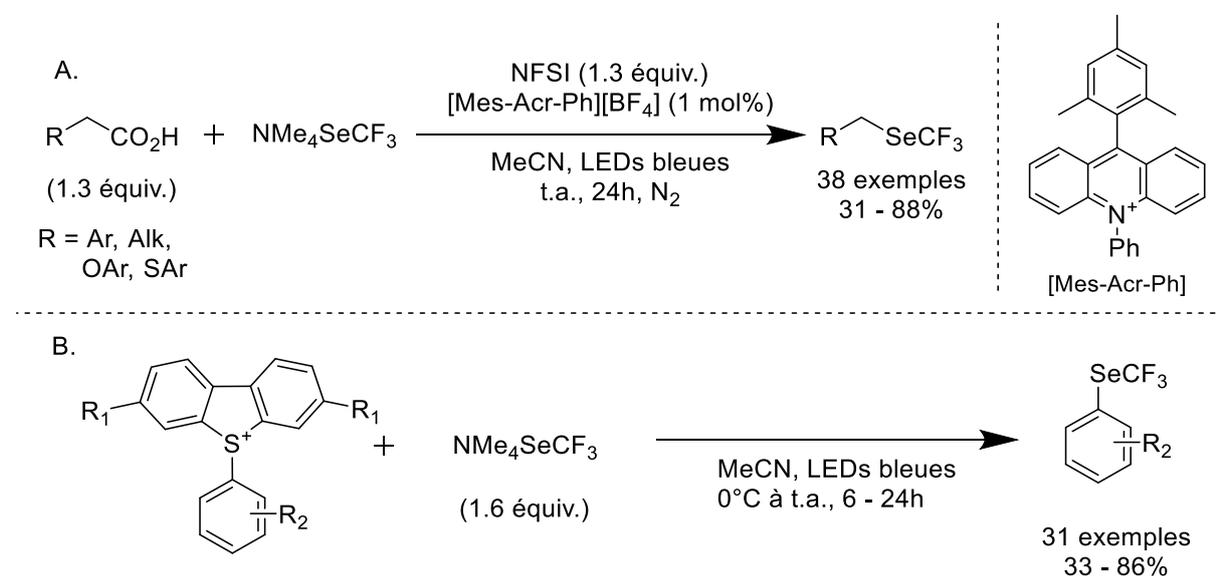


Schéma 97 : Utilisation de  $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$  en photochimie

<sup>161</sup> K.-L. Tan, T. Dong, X.-Q. Zhang, C.-P. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 1769.

<sup>162</sup> K.-L. Tan, H.-N. Wang, T. Dong, C.-P. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 5368.

<sup>163</sup> Q.-Y. Han, K.-L. Tan, H.-N. Wang, C.-P. Zhang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 10013.

Le radical  $\text{CF}_3\text{Se}^\bullet$ , formé à l'aide de *N*-fluorobenzènesulfonimide (NFSI), réagit avec un radical carboné, issu de la décarboxylation du substrat par catalyse photorédox en présence d'un sel de mésitylacridium sous irradiation lumineuse bleue. Cette méthodologie est exemplifiée sur près de 40 molécules avec des rendements compris entre 31 et 88%. Très récemment, le même groupe décrit la trifluorométhylsélénolation d'arylsulfonium sans catalyseur sous lumière bleue (Schéma 97.B).<sup>164</sup> Une trentaine d'arènes trifluorométhylsélénés sont décrits avec des rendements allant de 33 à 86%. Cependant, la nécessité de former les sulfoniums de départ et la perte d'une grande partie du réactif limite cette méthodologie. Pour ces deux synthèses, la trifluorométhylsélénolation de nombreux principes actifs a été effectuée avec toujours de bons rendements, le plus souvent supérieurs à 50%.

En se basant sur les précédents travaux de l'équipe pour la synthèse de composés fluorés par catalyse photorédox, via notamment la formation de radicaux  $\text{CF}_3\text{O}^\bullet$ <sup>165</sup> et  $\text{CF}_3\text{S}^\bullet$ ,<sup>166</sup> nous avons exploré la formation du radical  $\text{CF}_3\text{Se}^\bullet$  par mono-oxydation du  $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$  et son addition sur des composés hétéroaromatiques azotés riches en électrons. Cette étude a été menée en même temps que l'oxydation par voie chimique par le groupe de Zhang, en 2020.<sup>160,162</sup>

---

<sup>164</sup> Z.-Y. Tian, C.-P. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 2220.

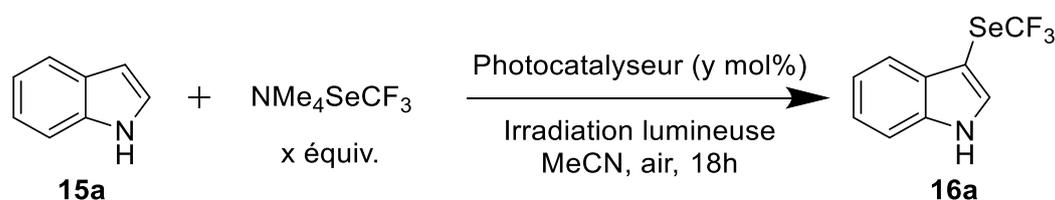
<sup>165</sup> a] A.-L. Barthelemy, B. Tuccio, E. Magnier, G. Dagousset, *Synlett* **2019**, *30*, 1489 ; b] T. Duhail, T. Bortolato, J. Mateos, E. Anselmi, B. Jelier, A. Togni, E. Magnier, G. Dagousset, L. Dell'Amico, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7088.

<sup>166</sup> G. Dagousset, C. Simon, E. Anselmi, B. Tuccio, T. Billard, E. Magnier, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 4282.

## IV. B. Trifluorométhylsélénoylation d'hétéroarènes par catalyse photorédox

### IV. B. 1. Trifluorométhylsélénoylation d'*N*-hétéroaromatiques

Dans un premier temps, nous avons décidé d'étudier la trifluorométhylsélénoylation de l'indole non protégé **15a** avec le  $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$ . Ce sel a été choisi car sa synthèse se fait assez simplement avec de bons rendements supérieurs à 60%, même sur plusieurs grammes, avec les conditions présentées précédemment (Schéma 86). Contrairement aux méthodologies de trifluorométhylsélénoylation photochimique décrites précédemment utilisant une désactivation du photocatalyseur en oxydation (cf Chapitre III. B.), notre méthodologie a pour but la réduction du photocatalyseur par l'anion  $\text{CF}_3\text{Se}^-$  pour générer le radical  $\text{CF}_3\text{Se}^\cdot$ . Une optimisation sur l'indole **15a** a donc été menée (Tableau 10).



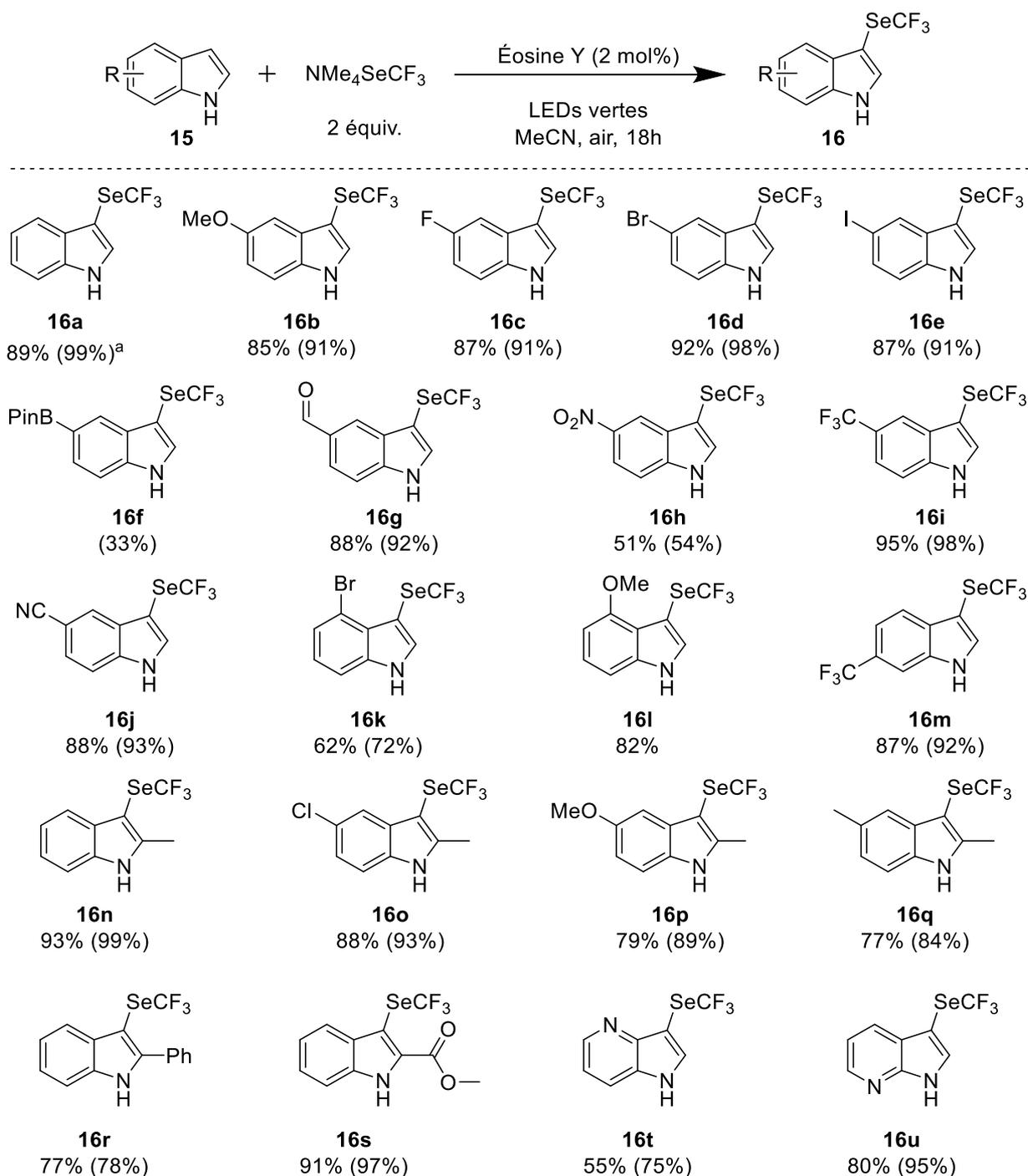
Entrée	x (équiv.)	Photocatalyseur (y mol%)	<b>16a</b> <sup>a</sup>
1 <sup>b</sup>	2	$\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ (2 mol%)	87 %
2	2	Éosine Y (2 mol%)	99 %
3	2	Rhodamine B (2 mol%)	35 %
4	2	Rose Bengale (2 mol%)	34 %
5	1.5	Éosine Y (2 mol%)	60 %
6	2	Éosine Y (1 mol%)	48 %
7 <sup>c</sup>	2	Éosine Y (2 mol%)	0 %
8 <sup>d</sup>	2	Éosine Y (2 mol%)	0 %

Conditions expérimentales : Indole **15a** (0.2 mmol, 1 équiv.),  $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$  (x équiv.), photocatalyseur (y mol%) dans MeCN (2 mL, 0.1 M) sous irradiation lumineuse verte pendant 18h à température ambiante. <sup>a</sup>Rendements déterminés par RMN  $^{19}\text{F}$  avec  $\text{PhOCF}_3$  comme référence interne. <sup>b</sup>Irradiation bleue. <sup>c</sup>Réaction dans le noir. <sup>d</sup>Réaction sous argon

Tableau 10 : Optimisation de la réaction sur l'indole **15a**

L'utilisation de 2 mol% de  $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ , un photocatalyseur abondamment utilisé dans la littérature, nous a permis de former le sélénoindole avec un bon rendement de

RMN 87% (entrée 1). Pour limiter la présence de métaux dans la réaction, différents photocatalyseurs organiques ont été utilisés et l'éosine Y s'est révélée être le meilleur photocatalyseur pour la réaction avec un rendement RMN de 99% (entrées 2-4). Les diminutions des quantités de photocatalyseur et de réactifs sélénés ont également été étudiées mais elles affaiblissent fortement le rendement (entrées 5-6). Enfin, l'absence d'activation lumineuse (entrée 7), tout comme une atmosphère d'argon (entrée 8), ne permet pas la formation de produit. L'oxygène est donc nécessaire à la réaction, probablement pour fermer le cycle catalytique. Avec les conditions optimisées (Tableau 10 entrée 2), l'exemplification de la réaction a été effectuée sur les dérivés d'indoles (Schéma 98).



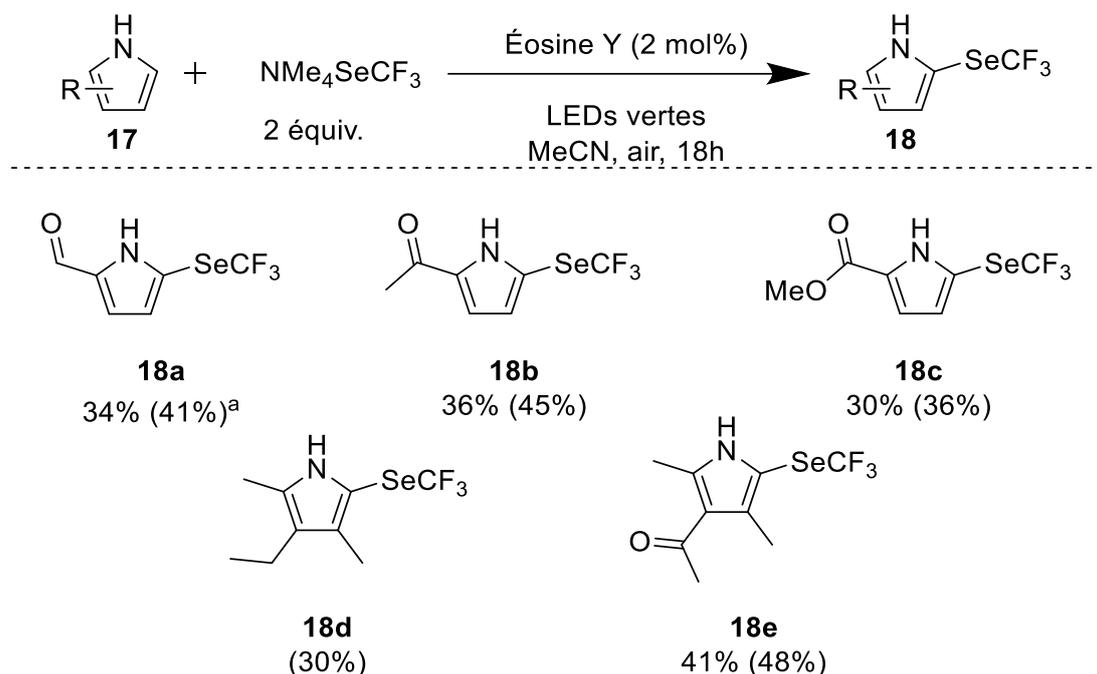
Conditions expérimentales : Substrat (0.2 mmol, 1 équiv.),  $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$  (0.4 mmol, 2 équiv.), éosine Y ( $4 \cdot 10^{-6}$  mmol, 2 mol%) dans MeCN (2 mL, 0.1 M) sous irradiation lumineuse verte pendant 18h à température ambiante. <sup>a</sup>Rendements déterminés par RMN  $^{19}\text{F}$  avec  $\text{PhOCF}_3$  comme référence interne entre parenthèses.

*Schéma 98 : Etude du champ d'application sur les dérivés d'indole*

La présence de groupements électrodonneurs ou électroattracteurs sur les positions C2, C4, C5 et C6 des indoles est tolérée et donne globalement des rendements identiques, de l'ordre de 90%. On retrouve donc les fonctions éthers (**16b**, **16l**, **16p**),

esters (**16s**), aldéhydes (**16g**), cyano (**16j**), les groupements méthyles (**16n – 16q**) et trifluorométhyle (**16i, 16m**) ainsi que les atomes d'halogènes (**16c – 16e, 16k**). Des limitations sont observées avec les dérivés nitro (**16h**) et borés (**16f**). La fonctionnalisation d'azaindole (**16t – 16u**) a également été étudiée et donne de bons rendements. Cette trifluorométhylsélénoylation radicalaire est totalement régiosélective pour la position C3 des dérivés d'indole, aucune réaction n'étant observée si cette position est bloquée. En outre, de manière surprenante, aucune réaction n'est observée sur les indoles *N*-fonctionnalisés.

Forts de ces résultats encourageants, le champ d'application a été étendu aux pyrroles.



Conditions expérimentales : Substrat (0.2 mmol, 1 équiv.),  $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$  (0.4 mmol, 2 équiv.), éosine Y ( $4 \cdot 10^{-6}$  mmol, 2 mol%) dans MeCN (2 mL, 0.1 M) sous irradiation lumineuse verte pendant 18h à température ambiante. <sup>a</sup>Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F avec  $\text{PhOCF}_3$  comme référence interne entre parenthèses.

*Schéma 99 : Etude du champ d'application sur les dérivés de pyrrole*

Cinq dérivés de pyrrole ont été synthétisés avec des rendements plus faibles que les indoles, d'environ 40%. Avec ce type de substrats, la trifluorométhylsélénoylation se fait exclusivement sur la position C2.

Cette nouvelle méthodologie a été utilisée en chimie en flux continu mais quelques modifications ont été nécessaires. Le réacteur étant fermé, le système est alimenté en  $\text{O}_2$ . De plus, une dilution plus importante de la solution est exigée pour solubiliser totalement les réactifs et éviter les solides dans les tuyaux : 0.033M contre 0.1M en chimie discontinue. Ces nouveaux paramètres nous ont permis de réduire le temps de

réaction à seulement 50 minutes tout en gardant un bon rendement isolé de 81%. Une montée en échelle sur 1 mmol (265 mg) a été rendu possible avec ces conditions sans perte significative de rendement (Schéma 100).

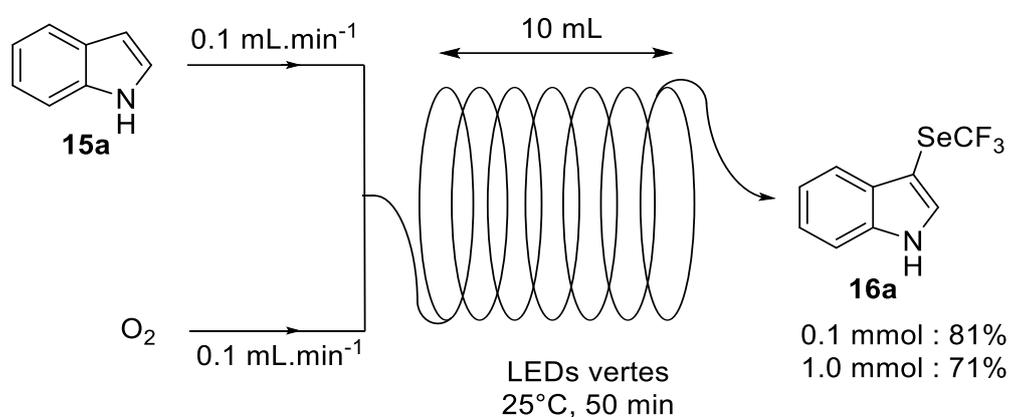


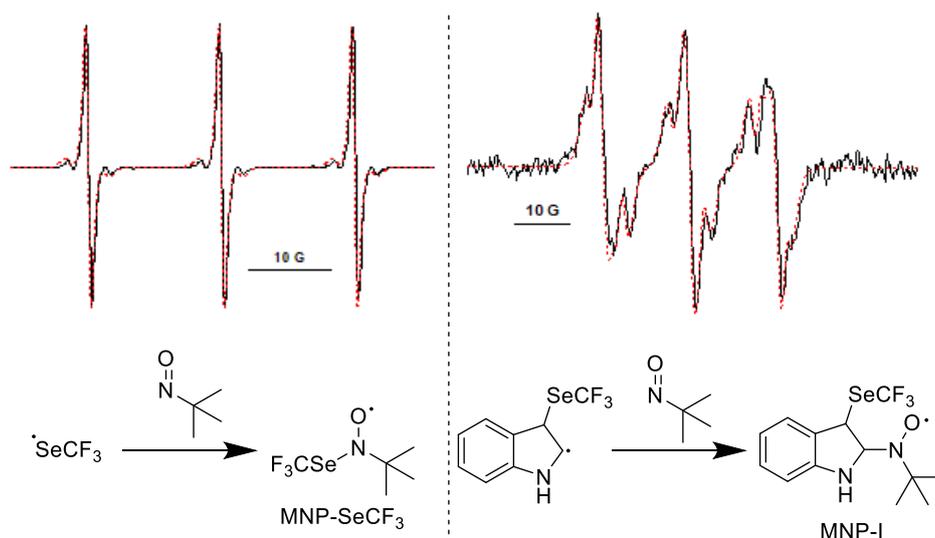
Schéma 100 : Synthèse du 3-(trifluorométhylsélane)indole **16a** par chimie en flux continu

## IV. B. 2. Etudes mécanistiques

Dans le but de déterminer le mécanisme de cette réaction, plusieurs expériences ont été menées. D'abord, les potentiels d'oxydation de l'indole **15a** et du  $NMe_4SeCF_3$  ont été mesurés à l'aide de voltamétries cycliques. Nous avons ainsi obtenu des valeurs de  $E_{15a} = +1.46V$  vs ECS et  $E_{NMe_4SeCF_3} = +0.72V$  vs ECS. Sachant que le potentiel de réduction de l'éosine Y excitée  $EY^*$  est de  $E_{EY^*/EY^{\bullet-}} = +0.83V$  vs ECS,<sup>167</sup> l'oxydation de l'indole **15a** est thermodynamiquement impossible tandis que l'oxydation du sel  $NMe_4SeCF_3$  est tolérée.

Des expériences de piégeage de spin/résonance paramagnétique électronique (PS/RPE) ont également été menées par Lucas Barthélémy et Dr. Béatrice Tuccio à l'Institut de Chimie Radicalaire de Marseille (Figure 5).

<sup>167</sup> V. Srivastava, P. P. Singh, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 31377.



Les spectres calculés sont représentés en pointillés rouge.

Figure 5 : Spectres RPE obtenus avec le MNP comme piège de radicaux

En présence de 2-méthyl-2-nitrosopropane (MNP), deux radicaux ont pu être détectés. Le premier, issu d'un mélange  $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$ /éosine Y/MNP, peut être attribué à la formation de MNP- $\text{SeCF}_3$ . Le second, différent du premier et issu d'un mélange indole **15a**/ $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$ /éosine Y/MNP, peut être attribué à la formation du radical MNP-I. En effet, le radical centré sur la position C2 de l'indole peut réagir avec le piège pour former ce radical. De plus, une autre expérience de PS/RPE en présence de 5,5-diméthyl-1-pyrroline N-oxide (DMPO) a confirmé l'initiation de la réaction par la formation du radical  $\cdot\text{SeCF}_3$ .

Des expériences de désactivation de fluorescence (cf Chapitre III. B. 3.) ont ensuite montré l'absence de désactivation de l'éosine Y excitée par l'indole, ce qui confirme l'absence de réactivité entre celui-ci et le photocatalyseur excité (Figure 6).

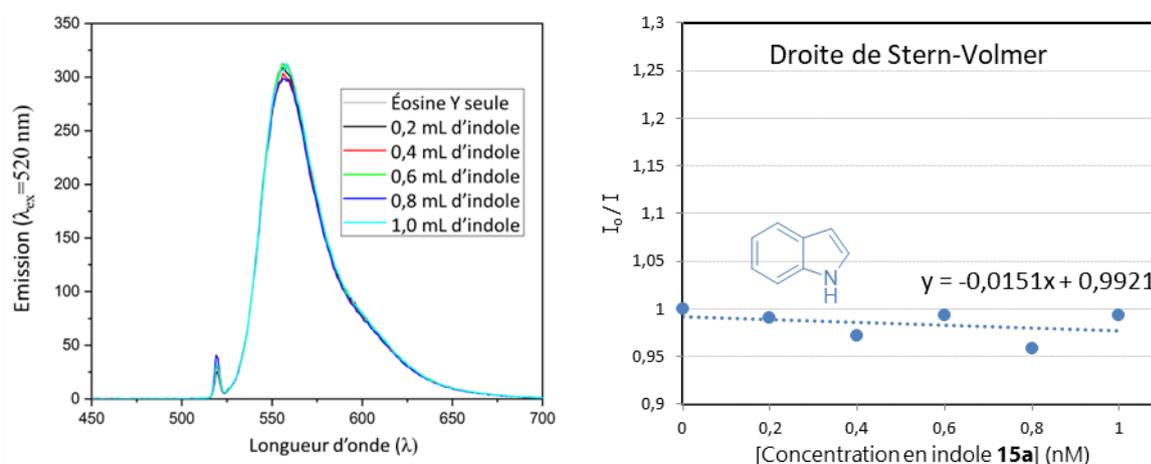


Figure 6 : Expériences de désactivation de fluorescence avec l'indole **15a** et la droite de Stern-Volmer correspondante

Concernant le sel  $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$ , au lieu d'une désactivation de l'état excité du photocatalyseur, une augmentation de l'intensité ainsi qu'un décalage hypsochrome de la longueur d'onde d'émission de 555 nm à 548 nm ont été observés (Figure 7).

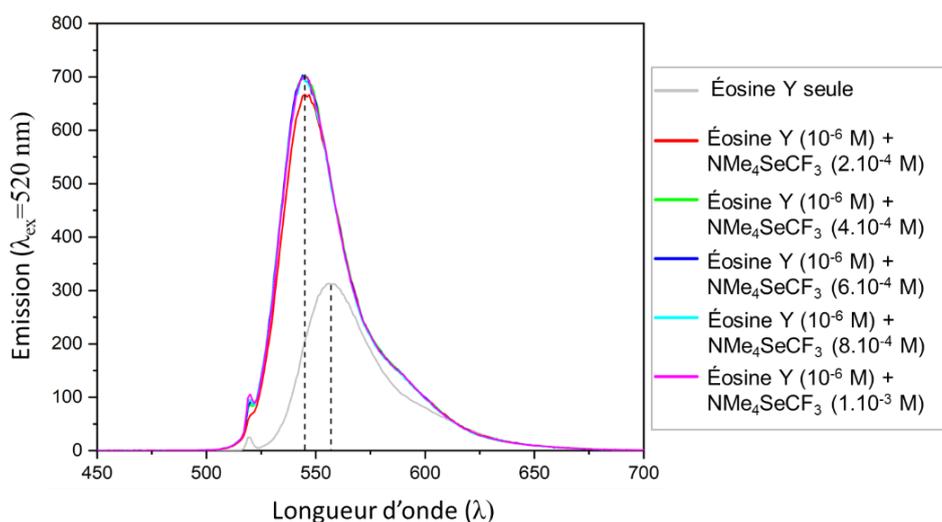


Figure 7 : Expériences de désactivation de fluorescence avec le  $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$

Suite à cette observation surprenante, nous avons tenté de comprendre sa raison en suivant l'absorbance dans le visible du photocatalyseur avec différentes concentrations d'indole et de  $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$  (Figure 8).

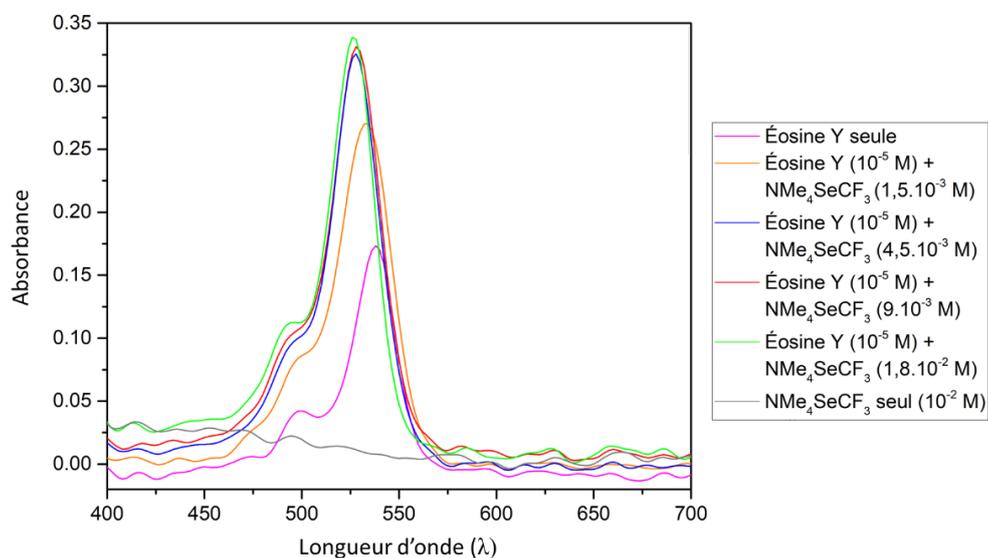


Figure 8 : Spectres UV-Vis à différentes concentrations en  $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$

Bien qu'aucune modification de l'absorbance n'ait été relevée en présence d'indole, un léger déplacement hypsochrome de la longueur d'onde (de 538 nm à 527 nm) est obtenu.

Ces observations en absorption et émission tendent à faire penser à une interaction entre l'éosine Y et le  $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$  à l'état fondamental. Pour confirmer cette hypothèse, des expériences RMN  $^1\text{H}$  et  $^{19}\text{F}$  ont été menées (Figure 9).

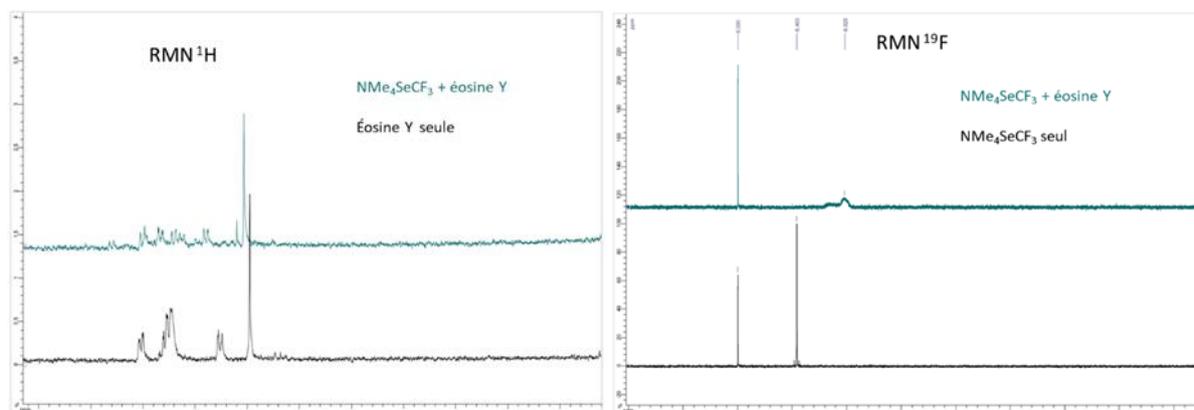
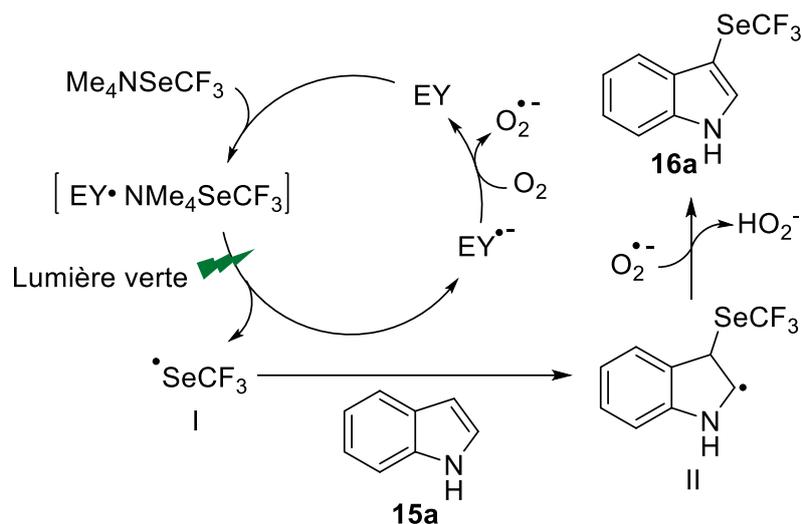


Figure 9 : Spectres RMN

Le déblindage des signaux de l'éosine Y en présence du  $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$  en RMN  $^1\text{H}$  ainsi que le décalage et l'élargissement du signal de l'anion  $\text{CF}_3\text{Se}^-$  en RMN  $^{19}\text{F}$  confirme l'interaction à l'état fondamental de ces deux espèces. Nous avons donc supposé la formation d'un complexe  $[\text{EY}\cdot\text{NMe}_4\text{SeCF}_3]$  qui, après excitation par la lumière et oxydation de l'anion, permet la formation du radical  $\text{CF}_3\text{Se}\cdot$ .

La mesure du rendement quantique a été calculée grâce à la RMN  $^{19}\text{F}$  (cf Chapitre III. B. 3.). Une valeur obtenue de  $\Phi = 0.48$  suppose un mécanisme photocatalytique. De plus, on peut noter que le dimère  $(\text{SeCF}_3)_2$  n'est jamais détecté en RMN  $^{19}\text{F}$ , contrairement aux réactions utilisant  $\text{TsSeCF}_3$  ou en utilisant un oxydant chimique comme le NFSI. Avec tous ces résultats, et le besoin d'oxygène pour la réaction, nous avons supposé le mécanisme suivant (Schéma 101).



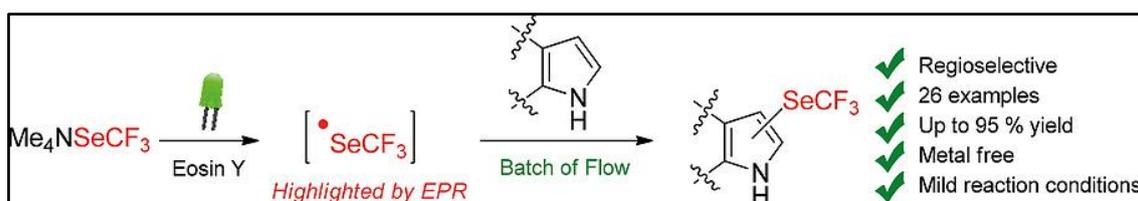
*Schéma 101 : Mécanisme proposé pour la trifluorométhylsélénoylation d'indole par catalyse photoredox*

En présence de  $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$ , le complexe  $[\text{EY}\cdot\text{NMe}_4\text{SeCF}_3]$  est formé puis excité par l'irradiation lumineuse verte. Après oxydation de l'anion  $\text{CF}_3\text{Se}^-$  en  $\text{CF}_3\text{Se}\cdot$  **I**, le radical s'ajoute sur la position C3 de l'indole pour former le radical carboné **II**. Le dioxygène oxyde alors l'espèce  $\text{EY}\cdot^-$  pour régénérer le photocatalyseur et le radical  $\text{O}_2\cdot^-$  ainsi obtenu permet la formation de l'indole trifluorométhylsélénié après oxydation et perte d'hydrogène.

## IV. C. Conclusion

Dans le cadre de ce projet, nous avons pu effectuer la C-H trifluorométhylsélénolation d'indoles, d'azaindoles et de pyrroles par catalyse photorédox en utilisant le sel trifluorométhylsélénate de tétraméthylammonium. Cette synthèse donne de bons rendements, tolère de nombreuses fonctions chimiques, est complètement sélective pour la position C3 des indoles ou C2 des pyrroles et est compatible avec la chimie en flux continu. De plus, elle ne nécessite pas l'utilisation de métaux, est économique en atome et est simple à mettre en œuvre. Il reste cependant quelques points à éclaircir pour finaliser totalement cette étude. En effet, il est très surprenant qu'aucune réactivité ne soit observée avec les indoles protégés ou lorsque la position C3 est bloquée. Des calculs théoriques pourraient nous aider à comprendre ces phénomènes.

Les principaux résultats de ce chapitre ont été publiés dans *European Journal of Organic Chemistry*.<sup>168</sup>



Après les différentes méthodologies pour la synthèse de composés porteurs de groupements SeCF<sub>3</sub>, le dernier chapitre de ce manuscrit sera consacré à l'oxydation des sélénures aromatiques.

<sup>168</sup> A. De Zordo-Banliat, L. Barthélémy, F. Bourdreux, B. Tuccio, G. Dagousset, B. Pégot, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 4, 506.

## IV. D. Partie expérimentale

### *General procedures*

#### **Batch conditions :**

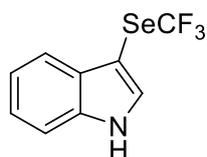
In a test tube were added the indole (0.2 mmol, 1 equiv), Eosin Y (0.004 mmol, 2 mol %) and  $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$  (0.4 mmol, 2 equiv.). MeCN (2 mL) was added and the solution was stirred at room temperature under green LED irradiation for 16 h opened to air atmosphere. The crude was then purified by preparative TLC to afford the corresponding pure product.

#### **Flow conditions :**

A 0.033 M solution of indole (1 equiv),  $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$  (1.5 equiv) and Eosin Y (5 mol%) in MeCN was prepared. Then, using an easy-Photochem E-Series system from Vapourtec with a 10 mL reactor irradiated with a 525 nm green LED system, 3 mL of the solution (0.1 mmol) was pumped at a flow rate of  $0.1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  at  $25^\circ\text{C}$  with pump A, and  $\text{O}_2$  was pumped at a flow rate of  $0.1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  at  $25^\circ\text{C}$  with pump B (Time of irradiation : 50 min). After collecting the reaction mixture, the solvent was removed *in vacuo*, and the crude product was purified by preparative TLC or flash chromatography on silica gel to afford the desired pure product.

## Characterization of new compounds

### 3-((trifluoromethyl)selanyl)-1H-indole (16a)



47 mg, 89% yield.

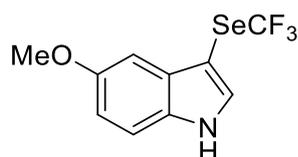
**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.55 (s, 1H), 7.90 – 7.66 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 1H), 7.38 – 7.22 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  136.07, 132.89, 130.04, 123.36, 122.26 (q, *J* = 339.9 Hz), 121.51, 120.09, 111.53, 93.24.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -38.14 (s, 3F).

**HRMS:** calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>NSe 263.9539; found 263.9543 [M – H]<sup>-</sup>

### 5-methoxy-3-((trifluoromethyl)selanyl)-1H-indole (16b)



50 mg, 85% yield.

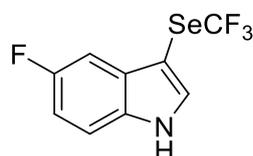
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.42 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  155.43, 133.34, 130.92, 130.77, 122.30 (q, *J* = 335.4 Hz), 113.81, 112.38, 101.24, 92.68, 55.79.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -38.21 (s, 3F).

**HRMS:** calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>NOSe 293.9653; found 293.9645 [M – H]<sup>-</sup>

### 5-fluoro-3-((trifluoromethyl)selanyl)-1H-indole (16c)



54 mg, 95% yield.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.58 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 7.04 (td, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  159.03 (d, *J* = 237.1 Hz), 134.51, 132.54, 130.96 (d, *J* = 10.4 Hz), 122.26 (q, *J* = 335.3 Hz), 112.47 (d, *J* = 9.6 Hz), 112.00 (d, *J* = 26.7 Hz), 105.21 (d, *J* = 24.6 Hz), 93.24.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -38.13 (s, 3F), -122.46 (td,  $J$  = 9.2, 4.2 Hz, 1F).

**HRMS:** calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>F<sub>4</sub>NSe 281.9445; found 281.9458 [M – H]<sup>-</sup>

### 5-bromo-3-((trifluoromethyl)selanyl)-1H-indole (16d)



63 mg, 92% yield.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.48 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J$  = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  134.68, 133.89, 131.75, 126.33, 122.66, 122.09 (q,  $J$  = 335.3 Hz), 114.93, 112.99, 92.71.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -38.03 (s, 3F).

**HRMS:** calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>NF<sub>3</sub>SeBr 341.8648; found 341.8644 [M – H]<sup>-</sup>

### 5-iodo-3-((trifluoromethyl)selanyl)-1H-indole (16e)



58 mg, 87% yield.

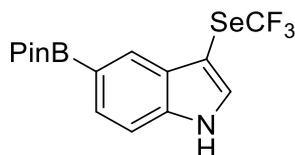
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.61 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.55 (dd,  $J$  = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 7.20 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  135.24, 133.54, 132.46, 131.86, 129.01, 122.13 (q,  $J$  = 335.2 Hz), 113.48, 92.46, 85.30.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -38.01 (s, 3F).

**HRMS:** calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>NISE 389.8506; found 389.8510 [M – H]<sup>-</sup>

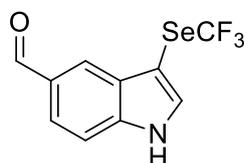
### 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-((trifluoromethyl)selanyl)-1H-indole (16f)



**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  9.01 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.36 (s, *J* = 2.1 Hz, 12H).

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -38.19 (s, 3F).

### 3-((trifluoromethyl)selanyl)-1H-indole-5-carbaldehyde (16g)



51 mg, 86% yield.

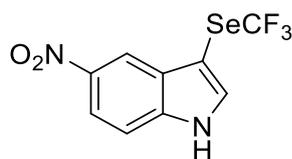
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  10.13 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  192.89, 139.94, 135.01, 130.88, 130.18, 125.64, 123.18, 122.15 (q, *J* = 335.0 Hz), 112.65, 95.06 (d, *J* = 1.6 Hz).

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -37.82 (s, 3F).

**HRMS:** calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>NOSe 291.9488; found 291.9485 [M – H]<sup>-</sup>

### 5-nitro-3-((trifluoromethyl)selanyl)-1H-indole (16h)



31 mg, 51% yield.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  11.52 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  143.83, 140.81, 139.06, 130.64, 123.32 (q, *J* = 334.3 Hz), 118.88, 116.78, 113.90, 94.60.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  -37.71 (s, 3F).

**HRMS:** calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Se 308.9390; found 308.9394 [M – H]<sup>-</sup>

### 5-(trifluoromethyl)-3-((trifluoromethyl)selanyl)-1H-indole (16i)



64 mg, 95% yield.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.80 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  137.52, 134.56, 129.60, 125.02 (q,  $J$  = 271.7 Hz), 124.12 (q,  $J$  = 32.1 Hz), 122.17 (q,  $J$  = 335.0 Hz), 120.18 (q,  $J$  = 3.4 Hz), 117.94 (q,  $J$  = 4.3 Hz), 112.06, 94.30.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -37.93 (s, 3F), -61.05 (s, 3F).

**HRMS:** calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>4</sub>F<sub>6</sub>NSe 331.9413; found 331.9408 [M – H]<sup>-</sup>

### 3-((trifluoromethyl)selanyl)-1H-indole-5-carbonitrile (16j)



51 mg, 88% yield.

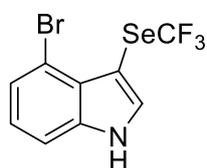
**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, Acetone-*d*6)**  $\delta$  11.53 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J$  = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J$  = 8.5, 1.5 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Acetone-*d*6)**  $\delta$  143.84, 142.28, 135.31, 130.70, 129.78, 127.65 (q,  $J$  = 334.3 Hz), 124.84, 118.90, 109.58, 97.41.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Acetone-*d*6)**  $\delta$  -37.81 (s, 3F).

**HRMS:** calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>Se 288.9492; found 288.9490 [M – H]<sup>-</sup>

### 4-bromo-3-((trifluoromethyl)selanyl)-1H-indole (16k)



42 mg, 62% yield.

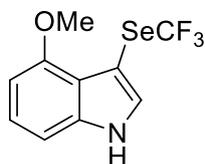
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.60 (s, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.42 – 7.27 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.02 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  136.99, 135.35, 126.45, 124.04, 121.87 (q,  $J$  = 335.0 Hz), 114.89, 111.16, 93.26.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -39.27 (s, 3F).

**HRMS:** calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>NF<sub>3</sub>SeBr 341.8656; found 341.8644 [M – H]<sup>-</sup>

#### 4-methoxy-3-((trifluoromethyl)selanyl)-1H-indole (16l)



49 mg, 82% yield.

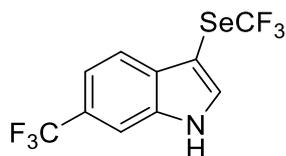
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.38 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 17.2, 9.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 154.42, 137.93, 131.97, 124.19, 122.31 (q, *J* = 334.8 Hz), 118.83, 104.70, 101.77, 55.43.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-*d*)** δ -39.07 (s, 3F).

**HRMS:** calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>NOF<sub>3</sub>Se 293.9640; found 293.9645 [M – H]<sup>-</sup>

#### 6-(trifluoromethyl)-3-((trifluoromethyl)selanyl)-1H-indole (16m)



58 mg, 87% yield.

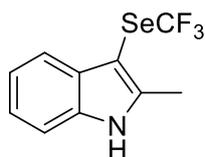
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.80 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 135.35, 135.09, 132.45, 125.62 (q, *J* = 32.2 Hz), 124.87 (q, *J* = 271.7 Hz), 122.19 (q, *J* = 335.1 Hz), 120.70, 118.21 (q, *J* = 3.4 Hz), 109.29 (q, *J* = 4.4 Hz), 93.65 (s).

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-*d*)** δ -37.93 (s, 3F), -61.05 (s, 3F).

**HRMS:** calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>4</sub>F<sub>6</sub>NSe 331.9413; found 331.9415 [M – H]<sup>-</sup>

#### 2-methyl-3-((trifluoromethyl)selanyl)-1H-indole (16n)



52 mg, 93% yield.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.22 (s, 1H), 7.69 – 7.49 (m, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 2H), 2.49 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  142.85, 135.47, 131.29, 122.67 (q,  $J$  = 336.2 Hz), 122.54, 121.22, 119.49, 110.69, 91.72, 13.06.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -37.97 (s, 3F).

**HRMS:** calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>NF<sub>3</sub>Se 277.9701; found 277.9696 [M – H]<sup>–</sup>

### 5-chloro-2-methyl-3-((trifluoromethyl)selanyl)-1H-indole (16o)



55 mg, 88% yield.

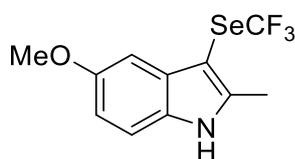
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.31 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25 – 6.87 (m, 3H), 2.49 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  144.26, 133.76, 132.49, 127.02, 122.77, 122.47 (q,  $J$  = 336.1 Hz), 118.98, 111.68, 91.34, 13.07.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -37.88 (s, 3F).

**HRMS:** calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>ClF<sub>3</sub>NSe 311.9306; found 311.9303 [M – H]<sup>–</sup>

### 5-methoxy-2-methyl-3-((trifluoromethyl)selanyl)-1H-indole (16p)



49 mg, 79% yield.

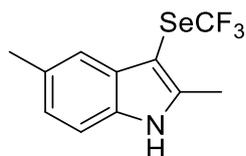
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.24 (s, 1H), 7.10 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.03 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J$  = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  155.25, 143.32, 132.04, 130.22, 122.63 (q,  $J$  = 336.2 Hz), 112.38, 111.45, 101.34, 91.36, 55.81, 13.08.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -38.03 (s, 3F).

**HRMS:** calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NOSe 309.9957; found 309.9958 [M – H]<sup>+</sup>

### 2,5-dimethyl-3-((trifluoromethyl)selanyl)-1H-indole (16q)



46 mg, 77% yield.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.16 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.11 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 2.48 (s, 4H), 2.39 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  142.82, 133.71, 131.50, 130.68, 124.05, 122.66 (q,  $J$  = 336.1 Hz), 119.19, 110.35, 91.17, 21.53, 13.10.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -38.03 (s, 3F).

**HRMS:** calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>NSe 291.9855; found 291.9852 [M – H]<sup>-</sup>

### 2-phenyl-3-((trifluoromethyl)selanyl)-1H-indole (16r)



49 mg, 72% yield.

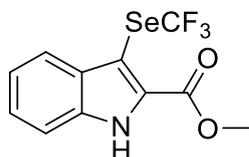
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.68 (s, 1H), 7.92 – 7.80 (m, 1H), 7.74 (dd,  $J$  = 7.9, 1.4 Hz, 2H), 7.59 – 7.38 (m, 4H), 7.38 – 7.27 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  144.11, 135.80, 132.14, 131.38, 129.18, 129.08, 128.74, 123.62, 122.50 (q,  $J$  = 336.5 Hz), 121.69, 120.66, 111.21, 91.18.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -38.20 (s, 3F).

**HRMS:** calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>NF<sub>3</sub>Se 339.9856; found 339.9852 [M – H]<sup>-</sup>

### ethyl 3-((trifluoromethyl)selanyl)-1H-indole-2-carboxylate (16s)



62 mg, 91% yield.

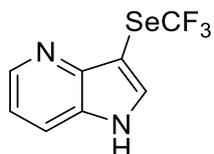
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  10.00 (s, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 4.57 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.53 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  161.25, 135.69, 131.51, 130.63, 126.25, 122.32 (q,  $J$  = 335.2 Hz), 122.28, 122.10, 112.15, 97.91, 61.90, 14.13.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -36.50 (s, 3F).

**HRMS:** calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>F<sub>3</sub>Se 335.9751; found 335.9751 [M – H]<sup>-</sup>

### 3-((trifluoromethyl)selanyl)-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine (16t)



29 mg, 55% yield.

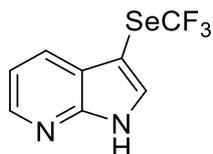
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetone-*d*6)** δ 11.26 (s, 1H), 8.52 (dd, *J* = 4.6, 1.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.2, 4.6 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Acetone-*d*6)** δ 138.13, 130.16, 123.33 (q, *J* = 333.8 Hz), 120.26, 118.60, 93.37.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Acetone-*d*6)** δ -37.78 (s, 3F).

**HRMS:** calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>F<sub>3</sub>Se 264.9500; found 264.9492 [M – H]<sup>-</sup>

### 3-((trifluoromethyl)selanyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (16u)



48 mg, 89% yield.

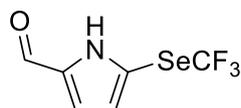
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetone-*d*6)** δ 11.75 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Acetone-*d*6)** δ 149.66, 145.07, 135.91, 128.58, 123.44, 123.40 (q, *J* = 334.2 Hz), 118.24, 90.82.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Acetone-*d*6)** δ -37.90 (s, 3F).

**HRMS:** calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>F<sub>3</sub>Se 266.9656; found 266.9648 [M – H]<sup>+</sup>

### 5-((trifluoromethyl)selanyl)-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (18a)



16 mg, 34% yield.

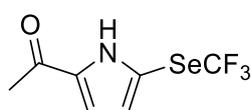
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 10.09 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 1H), 7.19 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 179.38, 133.85, 133.00, 127.49, 121.89 (q, *J* = 333.3 Hz), 101.03.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-*d*)** δ -38.50 (s, 3F).

**HRMS:** calcd. for C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>NOSe 243.9488; found 243.9489 [M + H]<sup>+</sup>

### 1-(5-((trifluoromethyl)selanyl)-1H-pyrrol-2-yl)ethanone (18b)



18 mg, 36% yield.

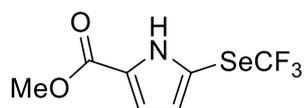
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 9.90 (s, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 2.47 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 188.03, 133.30, 131.64, 123.28, 121.94 (q, *J* = 333.4 Hz), 100.21, 25.55.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-*d*)** δ -38.65 (s, 3F).

**HRMS:** calcd. for C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>NOSe 255.9488; found 255.9496 [M – H]<sup>-</sup>

### methyl 5-((trifluoromethyl)selanyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate (18c)



16 mg, 30% yield.

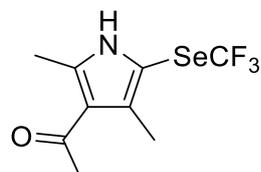
**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, Chloroform-*d*)** δ 9.56 (s, 1H), 6.91 (dd, *J* = 3.8, 2.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 3.7, 2.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 160.58, 127.83, 122.65, 121.64 (q, *J* = 335.6 Hz), 116.33, 110.39, 51.97.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-*d*)** δ -37.24 (s, 3F).

**HRMS:** calcd. for C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>Se 271.9438; found 271.9449 [M – H]<sup>-</sup>

### 1-(2,4-dimethyl-5-((trifluoromethyl)selanyl)-1H-pyrrol-3-yl)ethanone (18e)



23 mg, 41% yield.

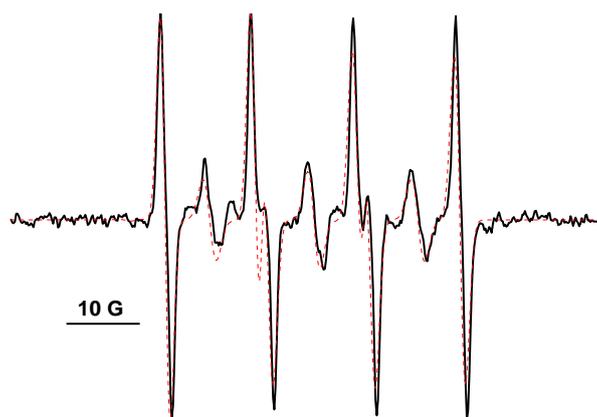
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.50 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 194.93, 139.61, 131.83, 122.68, 121.95 (d, *J* = 337.1 Hz), 103.96, 31.00, 15.27, 14.09.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Chloroform-*d*)** δ -38.17 (s, 3F).

**HRMS:** calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>NOSe 283.9801; found 283.9811 [M – H]<sup>-</sup>





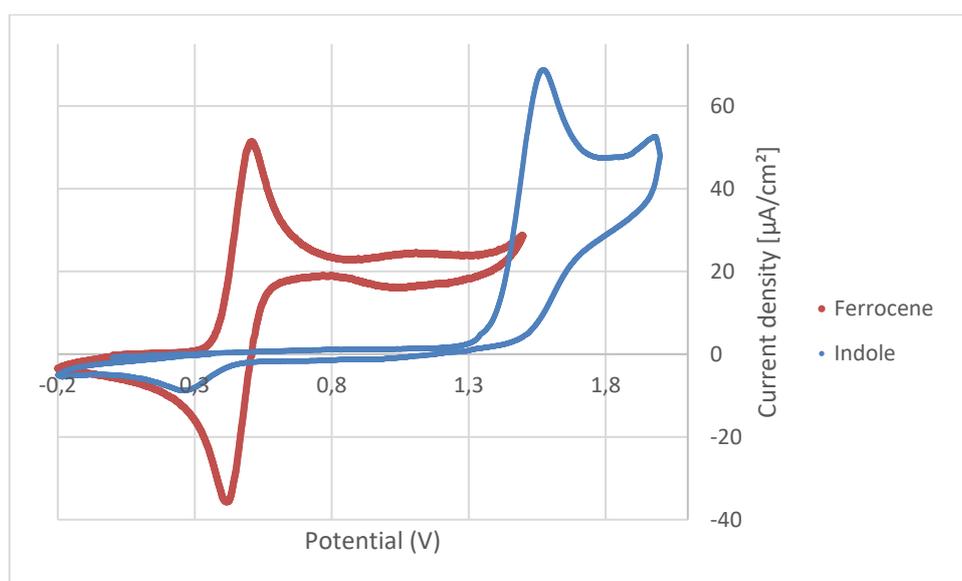
In addition to a paramagnetic impurity ( $a_N = 14.0$  G, 15% of the signal), the simulation gives the following hfccs,  $a_N = 13.8$  G and  $a_H = 12.1$  G. These values are close to the values of adducts coming from the trapping of sulfur-centered radicals with DMPO. Therefore this adduct can be attributed to DMPO-SeCF<sub>3</sub>.

### Cyclic voltametry

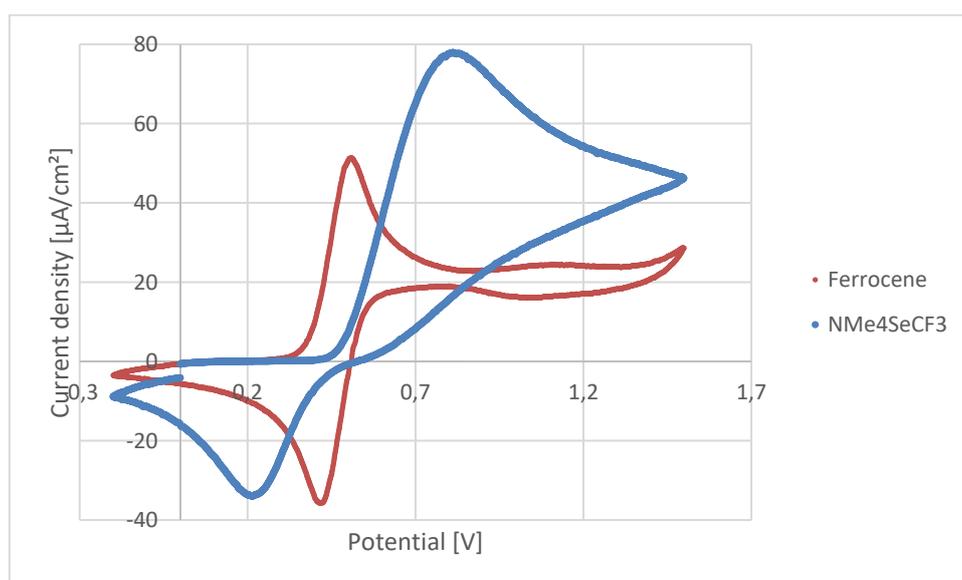
Cyclic voltammograms were collected with a OrigaFlex-OGF500 Potentiostat. The working electrode is a polished 3 mm diameter polycrystalline Pt disk, the reference electrode is Ag/Ag<sup>+</sup>, and the counter electrode a platinum wire.

Supporting electrolyte was 0.1 M [Bu<sub>4</sub>N][PF<sub>6</sub>] in dry MeCN for all measurements. Solutions were deaerated with N<sub>2</sub>.

The potential of the reference electrode was determined by measuring its difference to the ferrocene/ferrocenium couple, used as external standard (+0.64 V in MeCN vs. aqueous SHE), and was then converted vs. SCE (+0.4 V). The voltammetric sweep rate was 100 mV.s<sup>-1</sup>.



**Figure 1.** Cyclic voltametry of indole **15a** (blue) and Fc (red). The measured oxidation potential is  $E_{15a} = +1.06$  V vs. Fc/Fc<sup>+</sup>, which corresponds to  $E_{15a} = +1.46$  V vs. SCE.



**Figure 2** Cyclic voltametry of Me<sub>4</sub>NSeCF<sub>3</sub> (blue) and Fc (red). The measured oxidation potential is  $E_{NMe_4SeCF_3} = +0.32$  V vs. Fc/Fc<sup>+</sup>, which corresponds to  $E_{NMe_4SeCF_3} = +0.72$  V vs. SCE.



## V. Oxydation de dérivés perfluoroalkylsélieniés

Les sulfoximines fluorées, analogues monoazotés des sulfones, sont un des thèmes de recherche de notre équipe. Elles sont formées le plus souvent à partir des thioéthers ou des sulfoxydes et sont utilisées en chimie organique comme réactifs de perfluoroalkylation électrophile ou radicalaire.<sup>169</sup> En outre, grâce aux différentes méthodologies développées au cours de ma thèse, nous avons accès à de nombreux sélénoéthers perfluorés. Aucune sélénoximine fluorée n'étant décrite à ce jour, l'objectif de ce chapitre est de former ce motif grâce à l'expertise de notre laboratoire sur la formation des sulfoximines fluorées.

### V. A. État de l'art

#### V. A. 1. Formation de sulfoximines à partir des sulfures

Notre équipe a montré en 2018 la formation de sulfoximines perfluorées dans une synthèse monotopée à partir des sulfures en utilisant le diacétate d'iodobenzène (PIDA) comme oxydant et le carbamate d'ammonium comme agent azotant (Schéma 102.A).<sup>170</sup> Cette méthodologie générale permettant la formation de nombreuses sulfoximines semble être un bon accès aux sélénoximines fluorées.

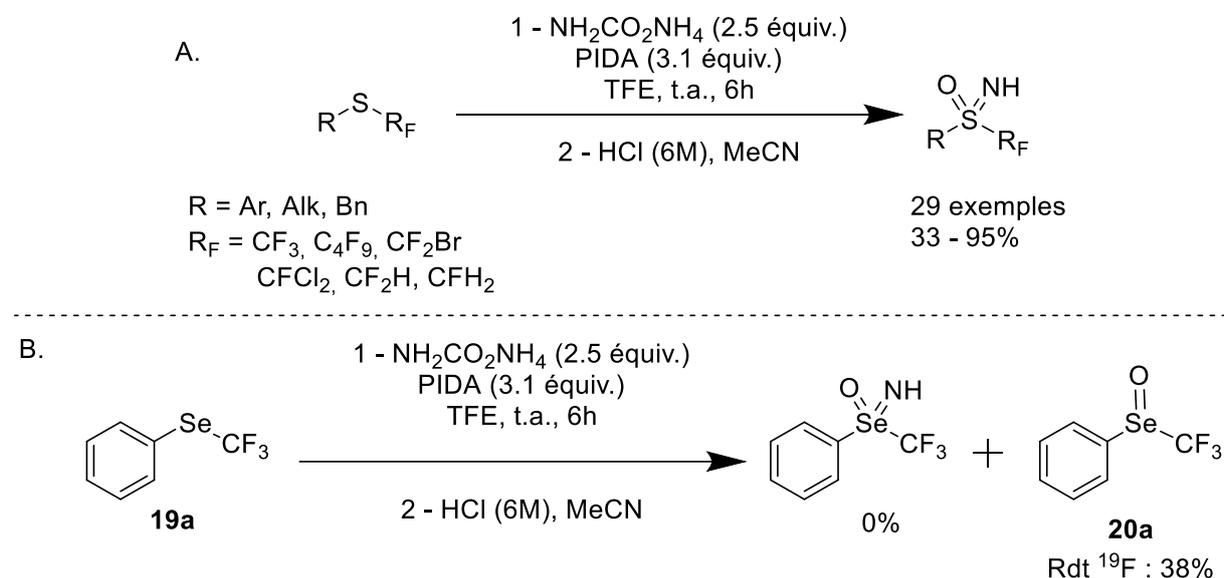


Schéma 102 : Synthèse monotopée de sulfoximines

<sup>169</sup> a] V. Bizet, R. Kowalczyk, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2426 ; b] X. Shen, J. Hu, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4437 ; c] A.-L. Barthelemy, E. Magnier, *Comptes Rendus Chim.* **2018**, *21*, 711.

<sup>170</sup> S. Chaabouni, J. Lohier, A. Barthelemy, T. Glachet, E. Anselmi, G. Dagousset, P. Diter, B. Pégot, E. Magnier, V. Reboul, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 17006.

Malheureusement, la transposition de cette méthodologie sur le phényl(trifluorométhyl)sélane **19a** ne permet pas la formation des sélénoximes correspondantes (Schéma 102.B.). Les conditions ont alors été modifiées avec l'augmentation des quantités et l'addition en plusieurs fois des réactifs ou l'augmentation de la durée et la température de la réaction sans pouvoir obtenir les sélénoximes. L'analogie entre les atomes de soufre et de sélénium pour ce type de motif semble donc fautive. Cependant, le sélénoxyde **20a** est observé avec un rendement RMN  $^{19}\text{F}$  de 38% pour 3 équivalents de PIDA, résultats pour le moins intéressants car ce type de composé peut être un intermédiaire dans la synthèse de sélénoximes.

## V. A. 2. Formation des sulfoximes à partir des sulfoxydes

Deux méthodologies ont été rapportées pour la formation de sulfoximes perfluorées en utilisant les sulfoxydes correspondants. Dans les années 1980, l'utilisation d'azote de sodium dans l'oléum par le groupe de Yagupolskii a permis la formation de trois sulfoximes aromatiques *para*-substitués (Schéma 103.A.).<sup>171</sup>

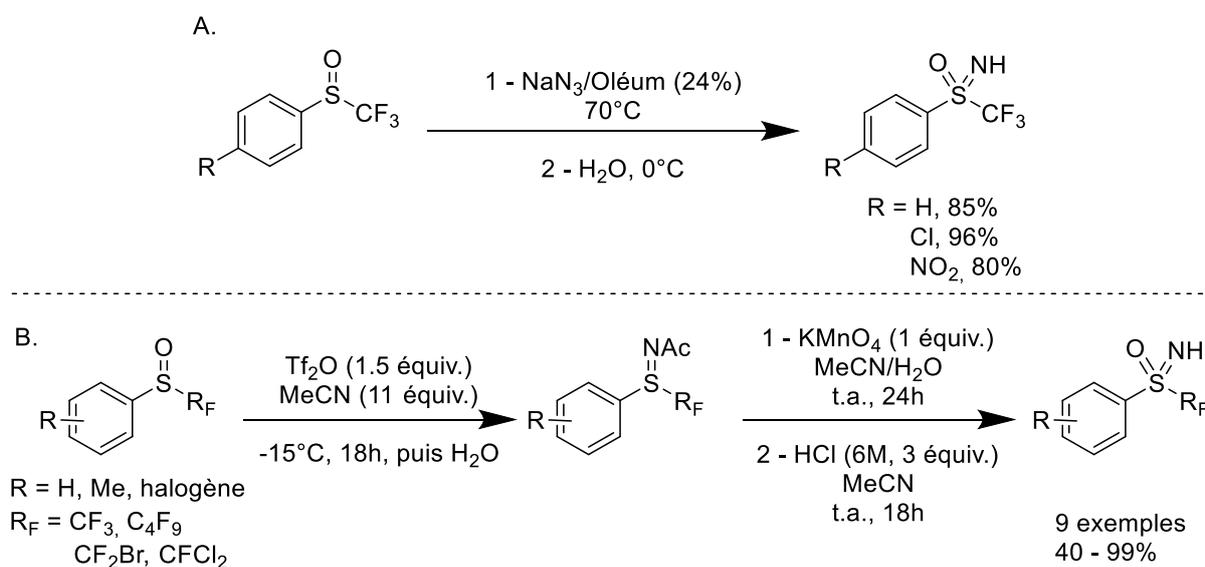


Schéma 103 : Synthèse de sulfoximes perfluorées aromatiques

Plus tard, notre groupe a montré la formation de sulfoximes, avec un passage par les sulfilimines (Schéma 103.B.).<sup>172</sup> Après une activation du sulfoxyde par l'anhydride

<sup>171</sup> a] N. V. Kondratenko, O. A. Radchenko, L. M. Yagupolskii, *Zh. Org. Khim.* **1984**, 20; b] N. V. Kondratenko, O. A. Radchenko, L. M. Yagupolskii, *Chem. Informationsdienst* **1985**, 16.

<sup>172</sup> a] Y. Macé, C. Urban, C. Pradet, J. Marrot, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3150; b] C. Urban, Y. Macé, F. Cadoret, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2805; c] B. Pégot, C. Urban, P. Diter, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7800.

triflique, l'acétonitrile (utilisé comme solvant) attaque l'atome de soufre pour former la sulfilimine acétylée après hydrolyse. L'oxydation de cette dernière par le permanganate de potassium suivie d'une hydrolyse acide permet alors la formation des sulfoximines N-H libres. L'accès aux sélénoxydes est donc important pour l'obtention des sélénoximines fluorées.

## V. B. Formation de sélénoxydes perfluorés

### V. B. 1. Etat de l'art

Concernant l'état de l'art, peu d'articles relatent la formation de sélénoxydes fluorés. La plus ancienne formation de cette famille de composés remonte à 1967 par Yagupolskii et Voloshchuk (Schéma 104).<sup>173</sup>

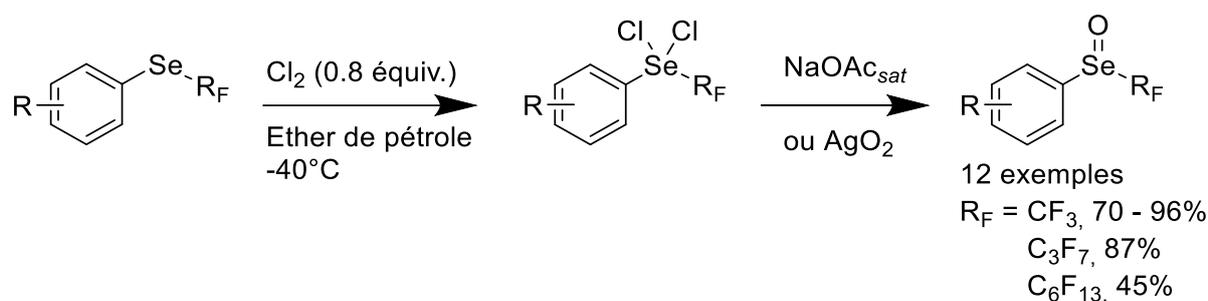


Schéma 104 : Formation de sélénoxydes aromatiques par Yagupolskii et Voloshchuk

Quatre dichloro(trifluorométhyl)sélanes aromatiques riches ont d'abord été préparés par addition de dichlore sur les sélénures dans l'éther de pétrole. Une étape d'hydrolyse à l'aide d'une solution saturée d'acétate de sodium ou d'oxyde d'argent hydraté a ensuite permis la formation des sélénoxydes fluorés avec des rendements compris entre 80% et 86%. L'année suivante, la même équipe étend cette réaction à six autres sélénures électroappauvris et obtient des rendements supérieurs à 70%.<sup>174</sup> Dix ans plus tard, Yagupolskii *et al.* élargissent cette réaction aux chaînes perfluorées -C<sub>3</sub>F<sub>7</sub> et -C<sub>6</sub>F<sub>13</sub> avec des rendements respectifs de 87% et 45%.<sup>175</sup>

Par la suite, plusieurs articles relatent la formation de quelques sélénoxydes fluorés, les utilisant le plus souvent comme réactifs électrophiles, mais aucune étude uniquement dédiée à leurs formations n'a été publiée.

L'oxydant le plus présent dans la littérature pour l'oxydation de sélénures fluorés en sélénoxydes est l'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA). En 1990, l'équipe d'Umemoto forme le biphenyl(trifluorométhyl)sélénoxyde par oxydation du biphenyl(trifluorométhyl)sélane avec cet oxydant (Schéma 105.A).<sup>176</sup> Cependant, aucun détail de synthèse n'est donné dans l'article, rendant difficile toute interprétation.

<sup>173</sup> L. M. Yagupolskii, V. G. Voloshchuk, *Russ. J. Gen. Chem.* **1967**, *37*, 1463.

<sup>174</sup> L. M. Yagupolskii, V. G. Voloshchuk, *Russ. J. Gen. Chem.* **1968**, *38*, 2426.

<sup>175</sup> L. M. Yagupolskii, I. I. Malerina, N. V. Kondratenko, V. V. Orda, *Synth. Commun.* **1978**, 835.

<sup>176</sup> S. Ishihara, T. Umemoto, *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 3579.

<sup>149</sup> Q. Lefebvre, R. Pluta, M. Rueping, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4394.

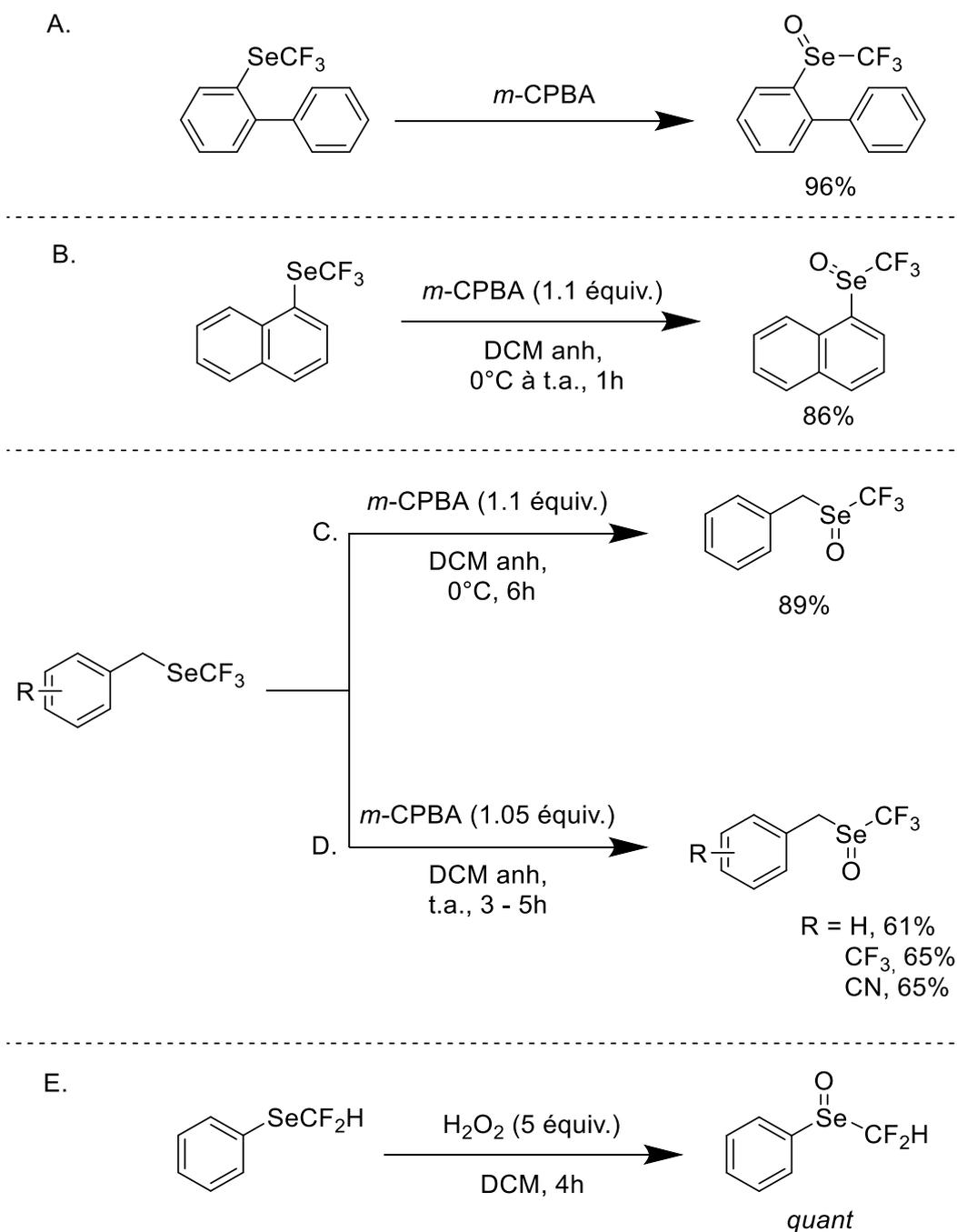


Schéma 105 : Formation de sélénoxydes aromatiques

Bien plus tard, le groupe de Rueping utilise le même oxydant pour la postfonctionnalisation du 1-trifluorométhylsélénonaphthalène lors de son étude sur le couplage entre des acides boroniques et le sel  $\text{NMe}_4\text{SeCF}_3$  (Schéma 105.B).<sup>149</sup> Pour ce dérivé, une heure de réaction à température ambiante permet de former 86% du 1-naphthyl(trifluorométhyl)sélénoxyde. Très récemment, en 2022, deux études modifient légèrement ces conditions pour la synthèse de dérivés du

benzyl(trifluorométhyl)sélénioxyde (Schéma 105.C. et D.).<sup>177</sup> La plus grande différence entre ces deux méthodes est la température de réaction. En effet, en passant de la température ambiante à 0°C, le rendement de synthèse du benzyl(trifluorométhyl)sélénioxyde passe de 61 à 89%. Enfin, la formation du phényl(difluorométhyl)sélénioxyde, en quatre heures de manière quantitative, en utilisant l'eau oxygénée à 30% comme agent d'oxydation a été rapportée par Uneyama en 1995 (Schéma 105.E.).<sup>42</sup>

Malgré les différentes méthodologies présentées, aucune étude générale sur la formation de sélénioxydes fluorés n'existe à ce jour. La première partie de ce travail est donc de pallier ce manque en donnant, dans un premier temps, une méthodologie de synthèse simple et douce afin d'obtenir sélectivement les sélénioxydes.

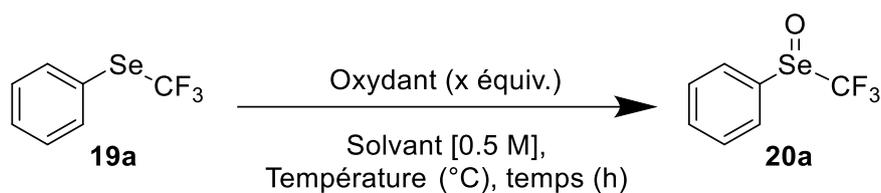
## V. B. 2. Oxydation des sélénures en sélénioxydes

Pour l'optimisation des conditions réactionnelles, le phényl(trifluorométhyl)sélane **19a** a été choisi pour deux raisons : l'absence de groupement le cycle aromatique et la facilité d'obtention de celui-ci. Tout d'abord, en utilisant l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque dans le dichlorométhane anhydre (conditions utilisées par Rueping), le phényl(trifluorométhyl)sélénioxyde **20a** a pu être obtenu avec un rendement de 50%. L'oxydation du composé **19a** semble donc plus complexe que les dérivés présentés précédemment. Les conditions de synthèse ont alors été optimisées sur cette molécule (Tableau 11).

---

<sup>177</sup> b] H. Shi, X. Wang, X. Li, B. Zhang, X. Li, J. Zhang, J. Yang, Y. Du, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2214 ; a] Y. Li, Y. Wang, Z. Ye, S. Zhang, X. Ye, Z. Yuan, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3009.

<sup>42</sup> K. Uneyama, K. Maeda, Y. Tokunaga, N. Itano, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 370.



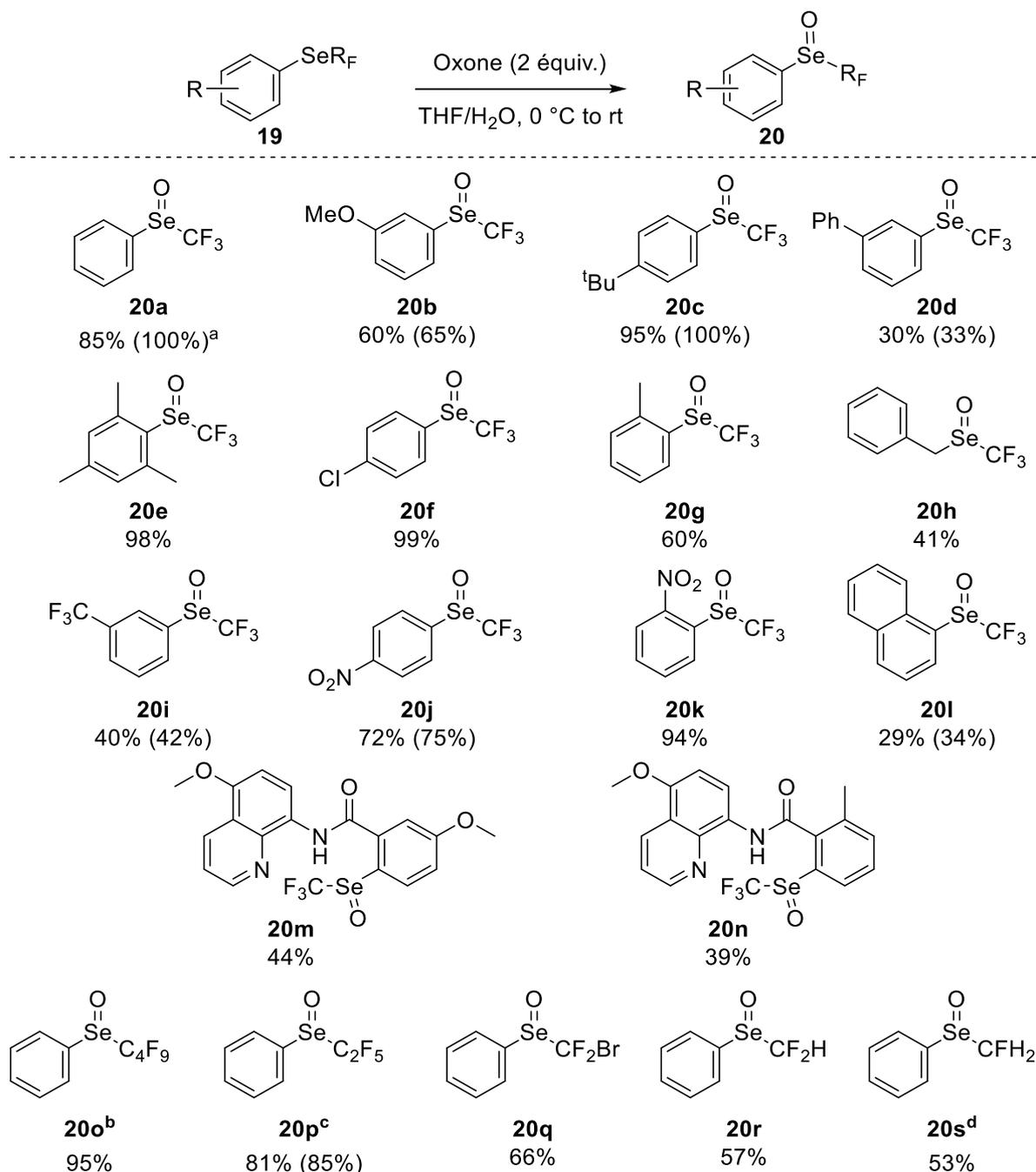
Entrée	Oxydant	x (équiv.)	Solvant	Température (°C)	temps (h)	<b>20a</b> (%) <sup>a</sup>
1	<i>m</i> -CPBA	1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	2	50%
2	<i>m</i> -CPBA	2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	2	49%
3	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (30%)	1	TFA	t.a.	2	6%
4	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (30%)	5	TFA	50	16	0%
5	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (30%)	5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	4	3%
6	PIDA	1	TFE	t.a.	2	14%
7	PIDA	3	TFE	t.a.	6	38%
8	K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	1	MeCN/H <sub>2</sub> O	t.a.	2	0%
9	KMnO <sub>4</sub>	1	MeCN/H <sub>2</sub> O	t.a.	2	13%
10	NaIO <sub>4</sub>	1	MeCN/H <sub>2</sub> O	t.a.	2	45%
11	Oxone <sup>®</sup>	1	MeCN/H <sub>2</sub> O	t.a.	2	66%
12	Oxone <sup>®</sup>	1	THF/H <sub>2</sub> O	t.a.	2	75%
13	Oxone <sup>®</sup>	2	THF/H <sub>2</sub> O	t.a.	2	100%

Conditions expérimentales : phényl(trifluorométhyl)sélane **19a** (0.5 mmol, 1 équiv.), oxydant (x équiv.), dans solvant (2 mL, 0.25 M). <sup>a</sup>Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F avec PhOCF<sub>3</sub> comme référence interne. En cas de mélange de solvants, le ration 1 : 1 a toujours été choisi.

*Tableau 11 : Optimisation pour la synthèse du phényl(trifluorométhyl)sénoxyde 20a*

En doublant les quantités de *m*-CPBA, le rendement n'augmente pas mais de nombreux sous-produits sont observés (entrée 2). Différents oxydants ont alors été testés. En utilisant l'eau oxygénée, permettant ainsi l'oxydation des composés difluorométhylséliés (Schéma 105.E.), de très faibles rendements sont obtenus même à 50°C pendant une nuit (entrées 3 – 5). En reprenant le PIDA, le sénoxyde n'est obtenu qu'avec un faible rendement de 14% pour un équivalents d'oxydant (entrée 6). En passant aux oxydants inorganiques, de meilleurs résultats ont été obtenus. Bien que le K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> ne permette pas l'oxydation du sélénure (entrée 8) et que le permanganate de potassium donne un faible rendement de 13% (entrée 9), l'utilisation d'un équivalent de NaIO<sub>4</sub> a permis d'obtenir le composé **20a** avec un rendement de 45% (entrée 10). Il s'avère que l'Oxone<sup>®</sup>, un sel triple composé de 2KHSO<sub>5</sub>, KHSO<sub>4</sub> et K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

donne le meilleur rendement avec 66% (entrée 11). Le passage d'un mélange MeCN/H<sub>2</sub>O à THF/H<sub>2</sub>O comme solvant permet une augmentation du rendement à 75% (entrée 12). Doubler les quantités d'Oxone<sup>®</sup> permet finalement d'obtenir un rendement quantitatif en phényl(trifluorométhyl)sélénoxyde **20a** (entrée 13). On peut également noter qu'aucune trace de sélénone n'est observée avec ces conditions. Une exemplification a ensuite été menée (Schéma 106).

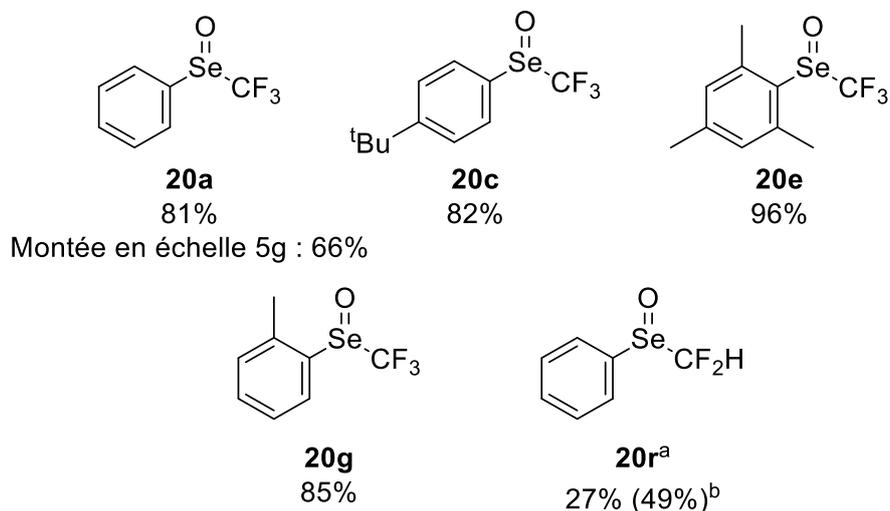
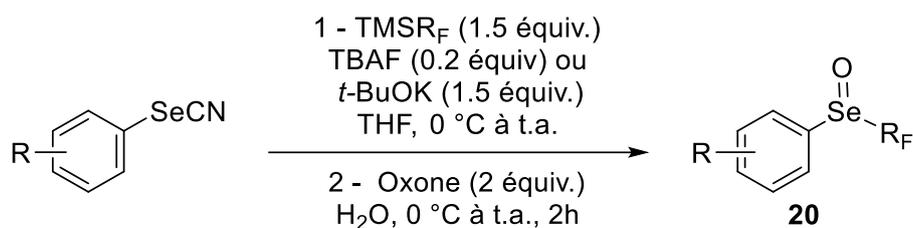


Conditions expérimentales : substrat (0.5 mmol, 1 équiv.), Oxone<sup>®</sup> (1.0 mmol, 2 équiv.), dans un mélange 1 : 1 THF/H<sub>2</sub>O (0.25 M) à température ambiante pendant 2h. <sup>a</sup>Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F avec PhOCF<sub>3</sub> comme référence interne entre parenthèses. <sup>b</sup>4h de réaction. <sup>c</sup>3h de réaction. <sup>d</sup>5min de réaction.

*Schéma 106 : Champ d'application pour la formation de sélénoxydes*

La transformation des sélénures fluorés en sélénoxydes tolère de nombreux groupements sur le cycle aromatique quelles que soient leurs positions. Ainsi, les substrats porteurs de groupements électrodonneurs (**20b – 20g**) et électroattracteurs (**20i – 20k**) donne de bons rendements. La formation du benzyl(trifluorométhyl)sélénoxyde (**20h**) donne un rendement isolé de 41% dû à la compétition entre la formation du sélénoxyde et l'oxydation de la position benzylique. On peut noter que pour la formation de ce composé, l'utilisation de *m*-CPBA, moins puissant que l'Oxone<sup>®</sup>, est plus efficace. Des molécules plus complexes portant un fragment quinoléine ont également pu être oxydées avec des rendements de l'ordre de 40% (**20m – 20n**). Cette méthodologie a été étendue à différentes chaînes fluorées avec de très bons rendements sur les chaînes perfluorées (**20o – 20p**) et des rendements plus modestes d'environ 60% pour les chaînes mono – et difluorées (**20q – 20s**). On peut expliquer cette baisse de rendement par la fragilité de ces motifs dans les conditions de la réaction.

Une étude pour une synthèse monotopie a été effectuée à partir des sélénocyanates, précurseurs très utilisés pour la synthèse de dérivés perfluoroalkylséliés (cf Chapitre I.). Après formation du dérivé fluoré à l'aide du système TMSF<sub>3</sub>/TBAF<sub>cat</sub> dans le THF, l'Oxone<sup>®</sup> est directement introduit dans le milieu réactionnel à 0°C et l'eau est ajoutée par la suite (Schéma 107).



Conditions expérimentales : substrat (0.5 mmol, 1 équiv.), TMSR<sub>F</sub> (0.75 mmol, 1.5 équiv.), TBAF (0.1 mmol, 0.2 équiv.) dans THF (1 mL, 0.5 M). Puis Oxone<sup>®</sup> (1 mmol, 2 équiv.), H<sub>2</sub>O (1 mL, 0.25 M).

<sup>a</sup>Utilisation de *t*-BuOK (0.75 mmol, 1.5 équiv.) à la place de TBAF. <sup>b</sup>Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F avec PhOCF<sub>3</sub> comme référence interne entre parenthèses.

*Schéma 107 : Synthèse monotope de sélénoxydes*

Cette synthèse monotope a permis la formation de quatre dérivés trifluorométhylsélénés avec des rendements supérieurs à 80% (**20a**, **20c**, **20e**, **20g**). Le phényl(difluorométhyl)sélénoxyde (**20r**) a pu être obtenu avec un rendement RMN <sup>19</sup>F de 49%. Bien que la purification reste difficile, ce qui explique la chute du rendement isolé, l'absence de purification du phényl(trifluorométhyl)sélane permet d'augmenter le rendement isolé global de la réaction (27 % contre 18%) ainsi que d'économiser plusieurs heures de purification sur colonne chromatographique. Enfin, une montée en échelle sur cinq grammes de phénylsélocyanate a permis la formation du sélénoxyde trifluorométhylé **20a** avec un bon rendement de 66%.

Bien que la synthèse des sélénoxydes fluorés soit racémique, il est tout de même légitime de se demander si l'obtention de sélénoxydes optiquement purs est possible et si les énantiomères restent stables à température ambiante sans épimérisation. Si l'on tire un parallèle avec la version soufrée non fluorée, la synthèse asymétrique des

sulfoxydes est bien connue.<sup>178</sup> Par contre, la formation de sulfoxydes di- et trifluorométhylés est encore un défi malgré les très nombreuses méthodes essayées, notamment dans notre équipe. A ce jour, la séparation par HPLC à l'aide d'une colonne chirale, comme présentée en collaboration avec le groupe de Leroux,<sup>179</sup> est la seule méthode permettant d'obtenir les sulfoxydes fluorés énantiopures. Par la suite, le calcul des énergies d'inversions permet de déterminer les stabilités configurationnelles de ces édifices. Par analogie avec cette étude, nous avons pour but la détermination des énergies d'inversions des sélénoxydes fluorés. La séparation des énantiomères a donc été menée par le Dr. Nicolas Vanthuyne à l'Institut des Sciences Moléculaire de Marseille.

Les sélénoxydes **20a**, **20p**, **20q** et **20r** ont ainsi pu être séparés à l'aide de colonnes chirales. Ces quatre composés ont été choisis pour leurs chaînes fluorées courtes. Le composé **20s** étant trop instable à température ambiante, il n'a pas pu être analysé. Pour les sélénoxydes **20q** et **20r**, les molécules énantiopures n'ont pas pu être isolées à cause de la racémisation dans la phase mobile (heptane/éthanol). Concernant les sélénoxydes **20a** et **20p**, les énantiomères ont pu être séparés avec de très bons excès énantiomériques (supérieurs à 98%) et leurs configurations déterminées grâce à la comparaison de spectres de dichroïsme circulaire (ECD).

Par exemple, dans le cas du phényl(trifluorométhyl)sélénoxyde **20a**, nous avons pu obtenir les chromatogrammes suivants :

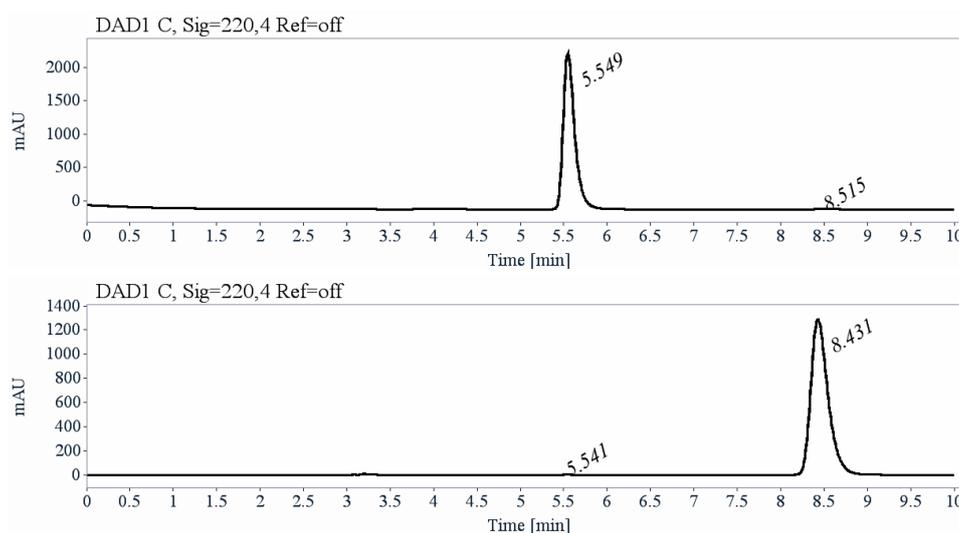
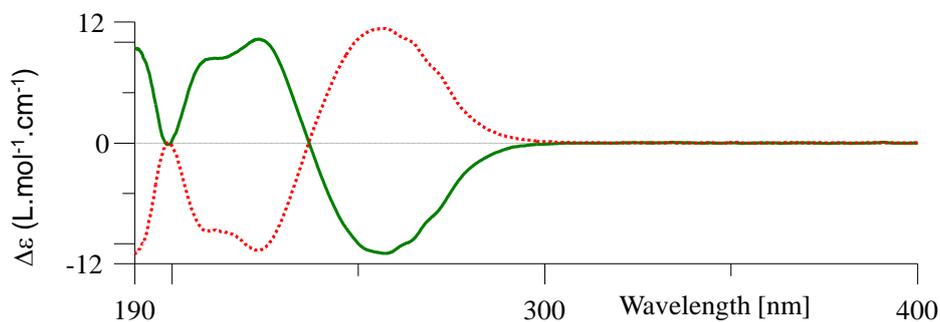


Figure 10 : Chromatogrammes des deux énantiomères ( $\pm$ )-**20a**

<sup>178</sup> J. Han, V. A. Soloshonok, K. D. Klika, J. Drabowicz, A. Wzorek, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1307.

<sup>179</sup> A. Messara, N. Vanthuyne, P. Diter, M. Elhabiri, A. Panossian, G. Hanquet, E. Magnier, F. R. Leroux, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 5019.

Les spectres de dichroïsme circulaire électronique de ces deux énantiomères ( $\pm$ )-**20a** ont ensuite été mesurés (Figure 11) :



Ligne continue verte : premier énantiomère élué ; Ligne pointillée rouge : second énantiomère élué.

Figure 11 : Spectres ECD des deux énantiomères ( $\pm$ )-**20a**

Ces spectres ont alors été comparés avec le spectre ECD du (S)-phényl(trifluorométhyl)sulfoxyde, analogue soufré du composé **20a** (Figure 12).

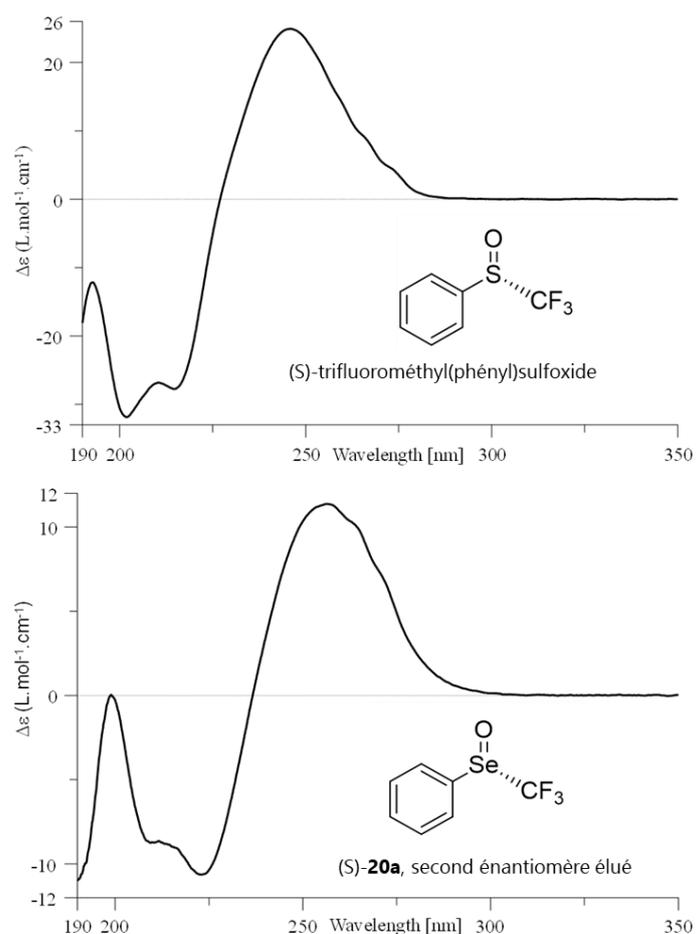


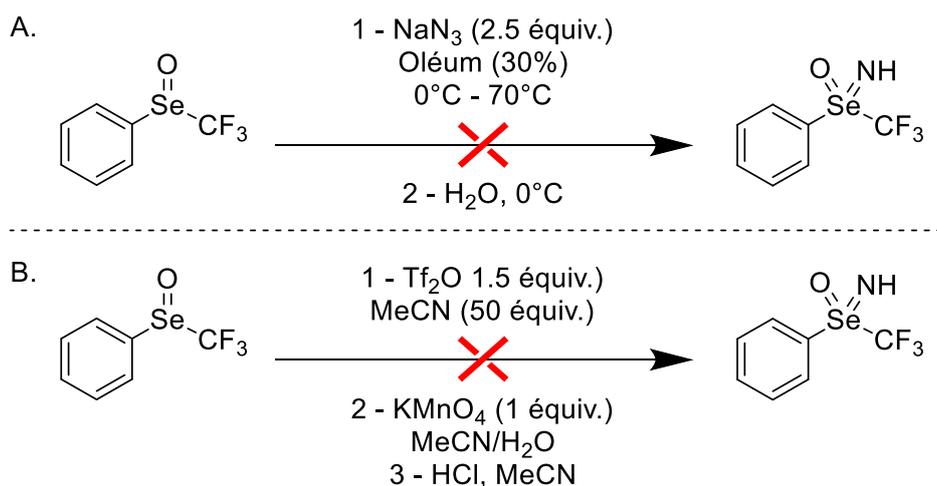
Figure 12 : Comparaison des spectres ECD

La signature des deux composés étant identique, nous pouvons affirmer que le second énantiomère élué (Figure 10,  $t_r = 8.43$  min) est de configuration (S). De plus, des calculs DFT ont permis de confirmer ce résultat. Nous avons pu ensuite déterminer la configuration des deux énantiomères du composé perfluoroéthylsélénié **20p** en répétant cette méthode et en comparant les spectres ECD obtenus avec ceux du phényl(trifluorométhyl)sélénioxyde **20a**.

Pour la première fois, les énantiomères de sélénioxydes fluorés ont pu être séparés et leurs configurations déterminées. Malheureusement, la détermination de l'énergie d'inversion n'a pas pu être effectuée, les sélénioxydes **20a** et **20p** se dégradant dans les conditions réactionnelles. Cependant, nous pouvons affirmer que ces deux composés ne racémisent ni à la lumière ni à température ambiante.

### V. B. 3. Formation de sélénoximines à partir des sélénioxydes

Grâce à la formation de nombreux sélénioxydes aromatiques, nous avons tenté les synthèses des sélénoximines correspondantes en appliquant les méthodologies présentées précédemment (Schéma 103). En utilisant les conditions  $\text{NaN}_3/\text{Oléum}$  avec le phényl(trifluorométhyl)sélénioxyde **20a**, le substrat est complètement dégradé et aucun produit n'est observé (Schéma 108A.). Dans le cas de l'activation par l'anhydride triflique, aucune réaction n'est obtenue (Schéma 108.B.). Les paramètres de ces deux réactions ont alors été modifiés, notamment les équivalents de réactifs, les températures et durées de réaction, mais aucune sélénoximine n'a pu être obtenue.



*Schéma 108 : Synthèse de sélénoximines à partir des sélénioxydes*

Suite à l'oxydation sélective de sélénures en sélénioxydes et l'incapacité de les transformer en sélénoximines, nous nous sommes tournés vers la formation de sélénonones car elles ont été décrites comme des précurseurs de sélénoximines

aromatiques en version non fluorée. Au début des années 1970, le groupe de Derkach isole les six premières sélénoximines diarylées (phényle ou *p*-tolyle) en faisant réagir les sélénones correspondantes avec différents *N*-sulfinylarènesulfonamides (Schéma 109).<sup>180</sup>

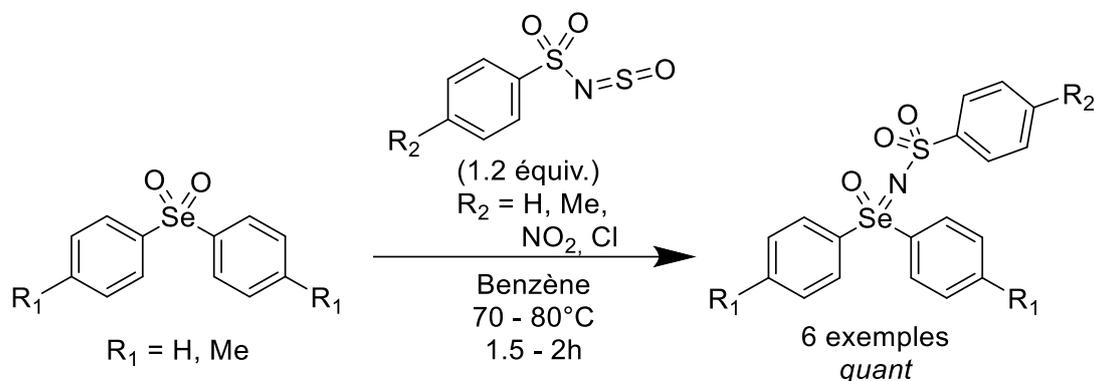


Schéma 109 : Formation de sélénoximines par le groupe de Derkach

Après conversion complète des réactifs, le solvant est évaporé et les sélénoximines sont obtenues pures de façon quantitative. Trente ans plus tard, l'équipe de Kamigata reprend ces conditions pour la formation de sélénoximines arylées dissymétriques à l'aide de *N*-sulfinyl-*p*-toluènesulfonamide (TsNSO) (Schéma 110).<sup>181</sup>

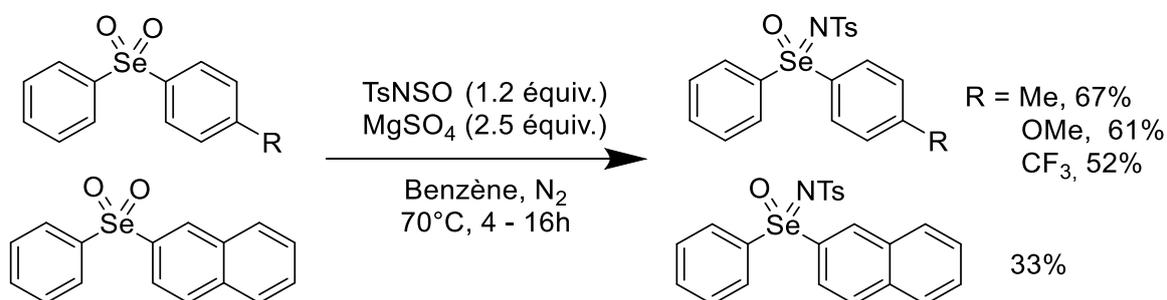


Schéma 110 : Formation de sélénoximines par le groupe de Kamigata

Trois nouvelles sélénoximines *para*-substituées ont pu être obtenues avec des rendements compris entre 52 et 67%. La (2-naphtyl)(phényl)sélénoximine a également été obtenue avec un rendement plus faible de 33%. Bien que la synthèse soit racémique, ces sélénoximines ont été isolées par colonne préparative chirale et les énantiomères séparés.

L'obtention des sélénones fluorées pourraient donc nous mener à la formation des sélénoximines correspondantes. Cependant, l'accès à ces composés est très peu décrit

<sup>180</sup> a] N. Ya. Derkach, N. A. Pasmurtseva, E. S. Levchenko, *Zh. Obshch. Khim.* **1972**, *42*, 1652 ; b] N. Ya. Derkach, T. V. Lyapina, N. A. Pasmurtseva, *Zh. Org. Khim.* **1974**, *10*, 807 ; c] Yu. A. Nuzhdina, Yu. P. Egorov, L. V. Mironyuk, N. Ya. Derkach, *Theor. Exp. Chem.* **1975**, *11*, 605.

<sup>181</sup> T. Shimizu, K. Mitsuya, K. Hirabayashi, N. Kamigata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 375.

et des conditions très fortes nécessaires semblent être un vrai frein pour l'obtention des sélénones fluorées.

## V. C. Formation de sélénones perfluorées

### V. C. 1. Etat de l'art

Deux méthodologies sont décrites pour la formation de sélénones fluorées, utilisant des conditions dures et des réactifs très difficiles à manipuler.

A la fin des années 1960, Yagupolskii et Voloshchuk décrivent les synthèses de sept sélénones trifluorométhylées à l'aide de  $\text{H}_2\text{O}_2$  à 85% et d'anhydride trifluoroacétique (TFAA) (Schéma 111).<sup>182</sup> En plus d'être complexe à obtenir à cette concentration, l'eau oxygénée à 85% est très explosive.

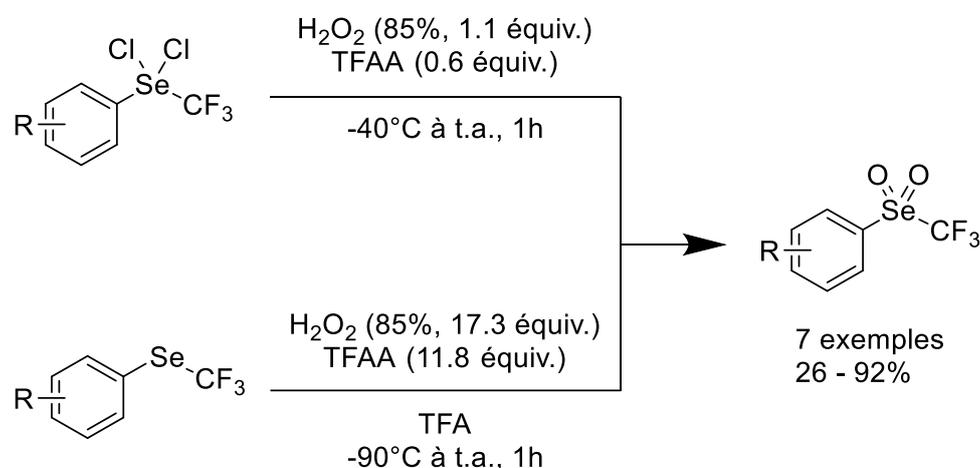


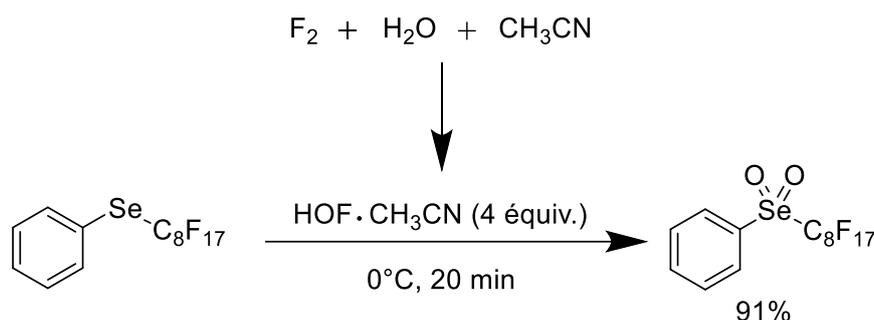
Schéma 111 : Formation de sélénones fluorées

L'utilisation des dichlorosélénures fluorés permet la diminution des équivalents d'eau oxygénée à 1.1 équivalent contre plus de 17 équivalents en partant des sélénures. La présence de groupements électrodonneurs sur la partie aromatique permet d'obtenir des rendements supérieurs à 80% tandis que les groupements électroattracteurs diminuent fortement le rendement. De plus, la présence de substituants électroattracteurs forts, comme le groupement nitro, ne permet pas la synthèse des sélénones correspondantes.

L'autre synthèse développée par l'équipe de Rozen forme une unique sélénone par oxydation à l'aide du complexe d'acétonitrile hypofluoreux (HOF • CH<sub>3</sub>CN) à 0°C (Schéma 112).<sup>183</sup> Ce complexe hautement toxique est formé par réaction entre le difluor et l'eau dans l'acétonitrile. Bien que donnant un bon rendement, l'utilisation de l'acide hypofluoreux rend cette méthodologie difficile à mettre en œuvre.

<sup>182</sup> L. M. Yagupolskii, V. G. Voloshchuk, *Russ. J. Gen. Chem.* **1968**, *38*, 2426.

<sup>183</sup> S. Potash, S. Rozen, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5574.

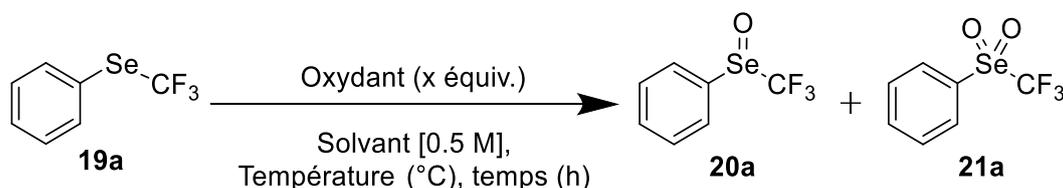


*Schéma 112 : Utilisation de HOF par Rozen*

Au vu de ces deux méthodes de synthèse extrêmement dangereuses, une nouvelle méthodologie est nécessaire. Nous avons donc décidé d'étudier la formation de sélénones fluorées dans des conditions douces.

## V. C. 2. Oxydation des sélénures en sélénones

Afin d'obtenir les sélénones fluorées, nous avons d'abord modifié les conditions d'oxydation développées précédemment en augmentant notamment les quantités d'oxydant (Tableau 12).



Entrée	Oxydant	x (équiv.)	Solvant	Température (°C)	temps (h)	20a (%) <sup>a</sup>	21a (%) <sup>a</sup>
1	<i>m</i> -CPBA	4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	2	93%	0%
2	Oxone <sup>®</sup>	4	THF/H <sub>2</sub> O	t.a.	2	100%	0%
3	Oxone <sup>®</sup>	4	THF/H <sub>2</sub> O	90	16	67%	0%
4 <sup>b</sup>	NaIO <sub>4</sub>	3	MeCN/H <sub>2</sub> O	t.a.	2	0%	0%

Conditions expérimentales : phényl(trifluorométhyl)sélane **19a** (0.5 mmol, 1 équiv.), Oxydant (x équiv.), dans solvant (1 mL, 0.5 M). <sup>a</sup>Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F avec PhOCF<sub>3</sub> comme référence interne. <sup>b</sup>RuCl<sub>3</sub> (10 mol%) utilisé comme catalyseur.

*Tableau 12 : Optimisation pour la synthèse de la trifluorométhyl(phényl)sélénone 21a*

En réutilisant le *m*-CPBA et l'Oxone<sup>®</sup> en excès, seuls des effets de dégradations ont été observés en RMN <sup>19</sup>F, sans aucune trace de sélénones (entrées 1 – 2). De plus, ni l'augmentation de la température et de la durée de la réaction (entrée 3) ni l'addition

de  $\text{NaIO}_4$  en présence de  $\text{RuCl}_3$  comme catalyseur (entrée 4) ne permet la formation de sélénones.

Nous nous sommes alors penchés sur l'utilisation du catalyseur  $(\text{P}_{6,6,6,14})_4(\text{W}_{10}\text{O}_{32})$ , un decatungstate  $(\text{W}_{10}\text{O}_{32})^{4-}$  (polyoxométallate POM) associé à quatre cations organiques trihéxyltétradécylphosphonium  $((\text{P}_{6,6,6,14})_4)$ , développé dans notre groupe.<sup>184</sup> La combinaison de ces ions donne un polyoxométallate-liquide ionique (POM-LI) liquide à température ambiante permettant la solvatation de molécules organiques. En présence d'eau oxygénée à 30%, le POM-LI joue également le rôle de catalyseur pour l'oxydation d'alcools primaires et secondaires en dérivés carbonylés à 90°C pendant deux heures sous activation micro-ondes (Schéma 113).<sup>185</sup>

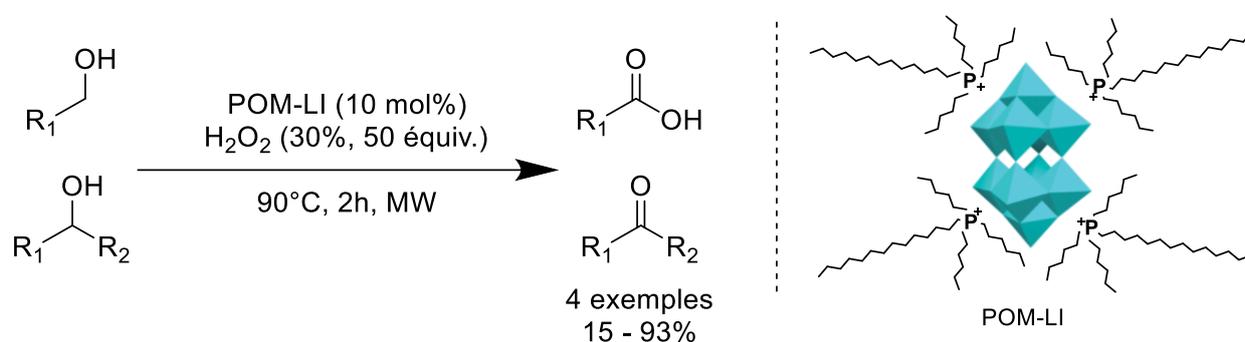


Schéma 113 : Oxydation d'alcools avec le  $(\text{P}_{6,6,6,14})_4(\text{W}_{10}\text{O}_{32})$

Ce liquide ionique est formé très simplement en quelques minutes à partir de tungstate de sodium ( $\text{Na}_2\text{WO}_4$ ) et de chlorure de trihéxyltétradécylphosphonium (Schéma 114). La purification est également très aisée : après la séparation de la phase aqueuse, le POM-Li est lavé à l'eau chaude trois fois puis il est obtenu pur après évaporation des traces d'eau restantes sous pression réduite avec un bon rendement isolé de 86% sur une quinzaine de grammes.

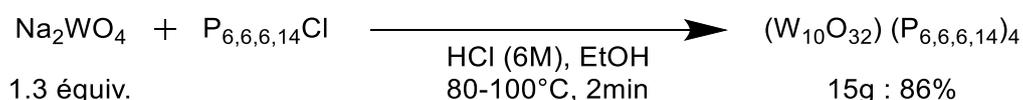


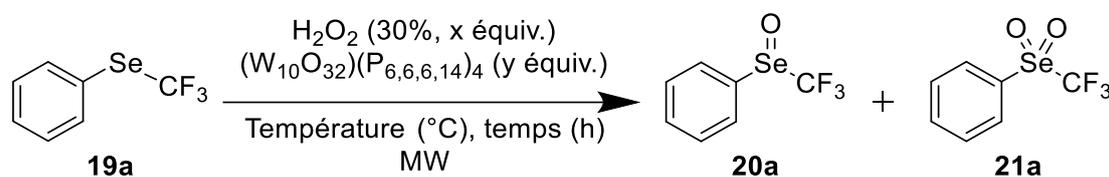
Schéma 114 : Formation du  $(\text{W}_{10}\text{O}_{32})(\text{P}_{6,6,6,14})_4$

Ce nouveau catalyseur a été utilisé en présence de 15 équivalents d'eau oxygénée à 30% pendant 90 minutes à 90°C sous irradiations micro-ondes dans un premier temps. Les quantités d'eau oxygénée ont été diminuées pour ne pas dégrader les réactifs et produits. Ces conditions nous ont permis de déterminer une conversion totale avec un

<sup>184</sup> Y. Martinetto, S. Basset, B. Pégot, C. Roch-Marchal, F. Camerel, J. Jestic, B. Cottyn-Boitte, E. Magnier, S. Floquet, *Molecules* **2021**, *26*, 496.

<sup>185</sup> Y. Martinetto, B. Pégot, C. Roch-Marchal, M. Haouas, B. Cottyn-Boitte, F. Camerel, J. Jestic, D. Morineau, E. Magnier, S. Floquet, *New J. Chem.* **2021**, *45*, 9751.

rendement RMN  $^{19}\text{F}$  de formation de sélénone **21a** de 67% et un rendement de 30% pour le sélénoxyde **20a**. Une optimisation des conditions en utilisant ce POM-LI a donc été menée (Tableau 13).



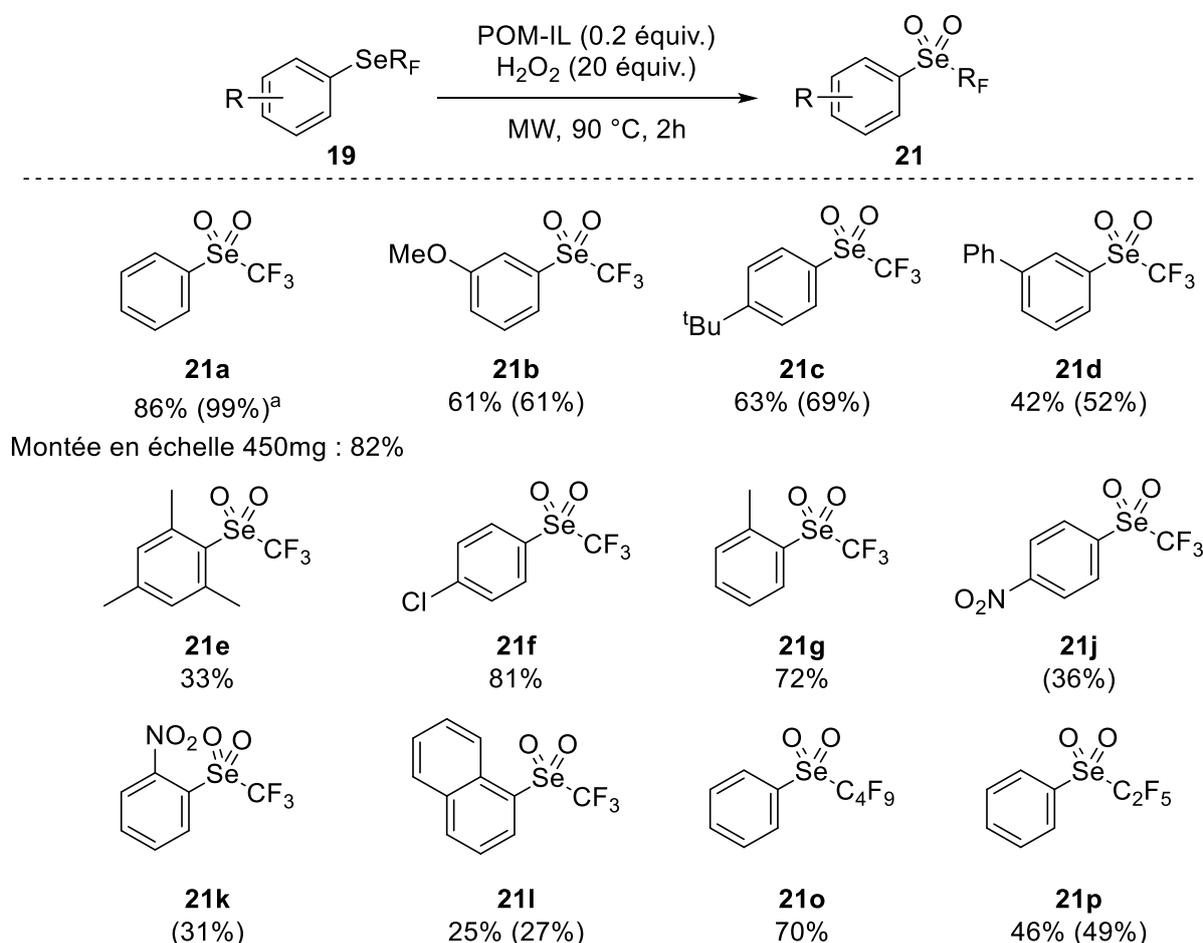
Entrée	x (équiv.)	y (équiv.)	Température ( $^{\circ}\text{C}$ )	temps (h)	<b>20a</b> (%) <sup>a</sup>	<b>21a</b> (%) <sup>a</sup>
1	15	0.2	90	1.5	30%	67%
2	15	0.2	60	1.5	9%	44%
3	15	0.2	110	1.5	0%	32%
4	15	0.2	90	2	12%	86%
5	15	0.1	90	2	35%	62%
6	20	0.2	90	2	0%	99% (86%) <sup>b</sup>
7	0	0.2	90	2	0%	0%
8	20	0	90	2	1%	0%
9 <sup>c</sup>	20	0.2	90	2	0%	74% (65%) <sup>b</sup>

Conditions expérimentales : phényl(trifluorométhyl)sélane **19a** (0.5 mmol, 1 équiv.),  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30%, x équiv.),  $(\text{P}_{6,6,6,14})_4(\text{W}_{10}\text{O}_{32})$  (y équiv.), Température ( $^{\circ}\text{C}$ ), temps (h). <sup>a</sup>Rendements déterminés par RMN  $^{19}\text{F}$  avec  $\text{PhOCF}_3$  comme référence interne. <sup>b</sup>Rendement isolé entre parenthèses. <sup>c</sup>Chauffage traditionnel

*Tableau 13 : Optimisation pour la synthèse du phényl(trifluorométhyl)sélénone **21a** à l'aide du POM-LI*

La température de réaction semble être un facteur important. En effet, en diminuant la température à  $60^{\circ}\text{C}$ , seul 60% du substrat est converti dont 44% en sélénone (entrée 2) tandis qu'en augmentant la température à  $110^{\circ}\text{C}$ , le substrat est totalement converti mais de nombreux sous-produits sont également détectés (entrée 3). En passant à deux heures de réaction à  $90^{\circ}\text{C}$ , le rendement a pu être augmenté jusqu'à 86% de sélénone et 12% de sélénoxyde (entrée 4). La quantité de catalyseur a alors été divisée par deux mais les rendements chutent à 62% de sélénone avec ces conditions (entrée 5). En passant à 20 équivalents d' $\text{H}_2\text{O}_2$ , le rendement en sélénone devient quasi quantitatif (entrée 6). Enfin, la nécessité de l'association entre le POM-LI et l'eau oxygénée a été confirmée. Sans eau oxygénée (entrée 7) ou sans liquide ionique (entrée 8) le réactif n'est pas converti. La réaction est également réalisable avec un chauffage traditionnel mais le rendement est plus faible (entrée 9). En ce qui concerne la purification, deux étapes, d'abord, à l'aide d'une colonne d'exclusion stérique (pour séparer le POM-LI des composés d'intérêts) puis sur plaque préparatrice, nous ont permis d'isoler le

composé **21a** avec un rendement de 86% (entrée 6). Avec les conditions de synthèse et de purifications optimisées (Tableau 13 entrée 6), l'étude du champ d'application a été explorée (Schéma 115).



Conditions expérimentales : substrat (0.5 mmol, 1 équiv.), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (10.0 mmol, 20 équiv.), (P<sub>6,6,6,14</sub>)<sub>4</sub>(W<sub>10</sub>O<sub>32</sub>) (0.1 mmol, 0.2 équiv.) à 90°C pendant 2h sous irradiations micro-ondes. <sup>a</sup>Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F avec PhOCF<sub>3</sub> comme référence interne entre parenthèses.

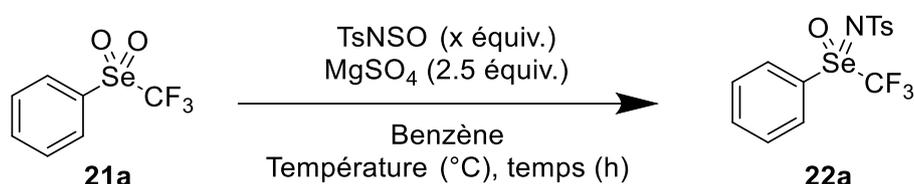
*Schéma 115 : Champ d'application pour la formation de sélénones*

La transformation des sélénures fluorés électroenrichis en sélénones donne de bons rendements (**21a – 21d, 21f – 21g**). Des limitations sont observées avec les dérivés mésityles (**21e**), naphthyles (**21l**) et le groupement nitro (**21j – 21k**). Pour ce dernier cas, la trop forte affinité entre les molécules séléniées et le liquide ionique rend impossible la purification. Concernant la modification de la chaîne fluorée, seuls les deux produits avec des chaînes perfluorées ont pu être détectés avec de bons rendements (**21o – 21p**), les autres chaînes fluorées étant trop fragiles. Une montée en échelle sur 450 mg de phényl(trifluorométhyl)sélénure **19a** a permis d'obtenir le composé oxydé sans perte notable de rendement.

Cette nouvelle méthodologie simple à mettre en œuvre permet donc la formation de plusieurs sélénones perfluoroalkylsélénées qu'elles soient riches ou pauvres en électrons.

### V. C. 3. Formation de sélénoximines à partir des sélénones

Grâce à l'obtention des sélénones fluorées, la formation des sélénoximines a ensuite été étudiée. En réutilisant les conditions de l'équipe de Kamigata, la N-tosyl(phényl(trifluorométhyl))sélénoximine **22a** a pu être obtenue avec un rendement de 52%. Il est important de noter que le TsNSO se dégrade rapidement à l'air et que sa synthèse se fait nécessairement sous boîte à gants. Une optimisation des conditions a donc été menée sur le composé **21a** (Tableau 14).

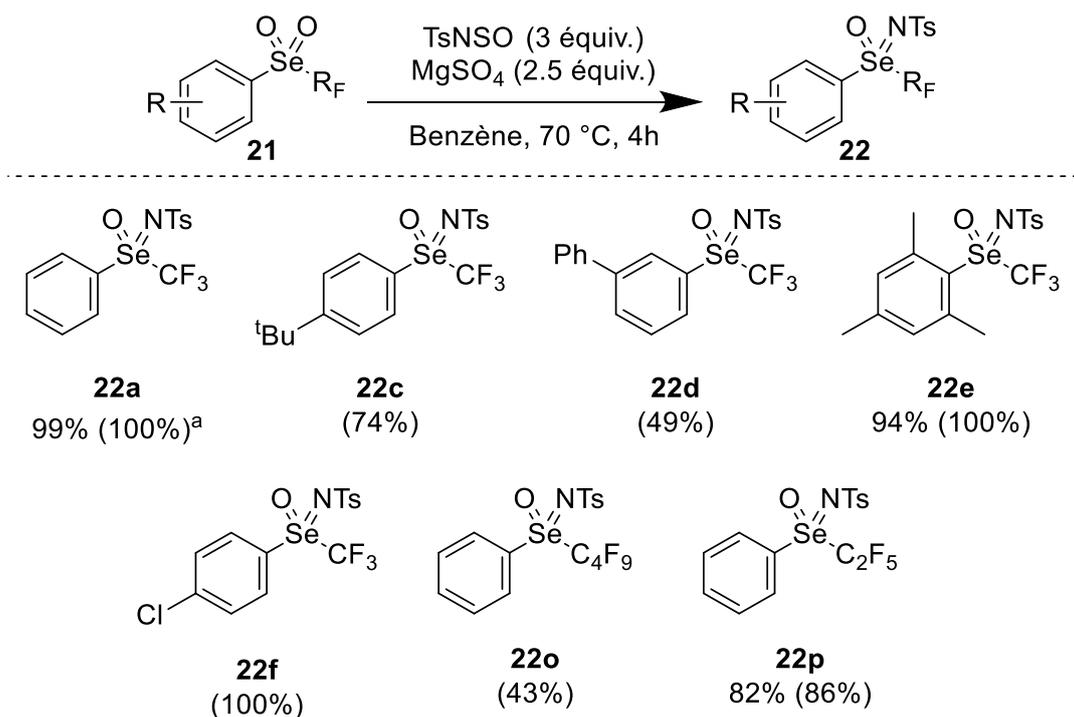


Entrée	x (équiv.)	Température (°C)	temps (h)	<b>22a</b> (%) <sup>a</sup>
1	1.2	70°C	5	52%
2	1.2	80°C	3	0%
3	1.5	70°C	5	56%
4	3	70°C	5	76%
5	3	70°C	4	100%
6	3	70°C	3	85%

Conditions expérimentales : phényl(trifluorométhyl)sélénone **21a** (0.5 mmol, 1 équiv.), TsNSO (x équiv.) dans le benzène (5 mL, 0.1 M). <sup>a</sup>Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F avec PhOCF<sub>3</sub> comme référence interne.

*Tableau 14 : Optimisation pour la synthèse de la N-tosyl(phényl(trifluorométhyl))sélénoximine **22a***

La température de réaction est très importante pour cette réaction. En effet, la sélénone se dégrade à 80°C (entrée 2). L'augmentation à 3 équivalents de sulfonamide permet l'obtention de la sélénoximine avec un rendement de 76% (entrées 3 – 4) et la diminution à 4 heures de réaction permet la formation de la sélénoximine de manière quantitative (entrée 5). Avec ces conditions optimisées, la formation des sélénoximines a été étudiée (Schéma 116).

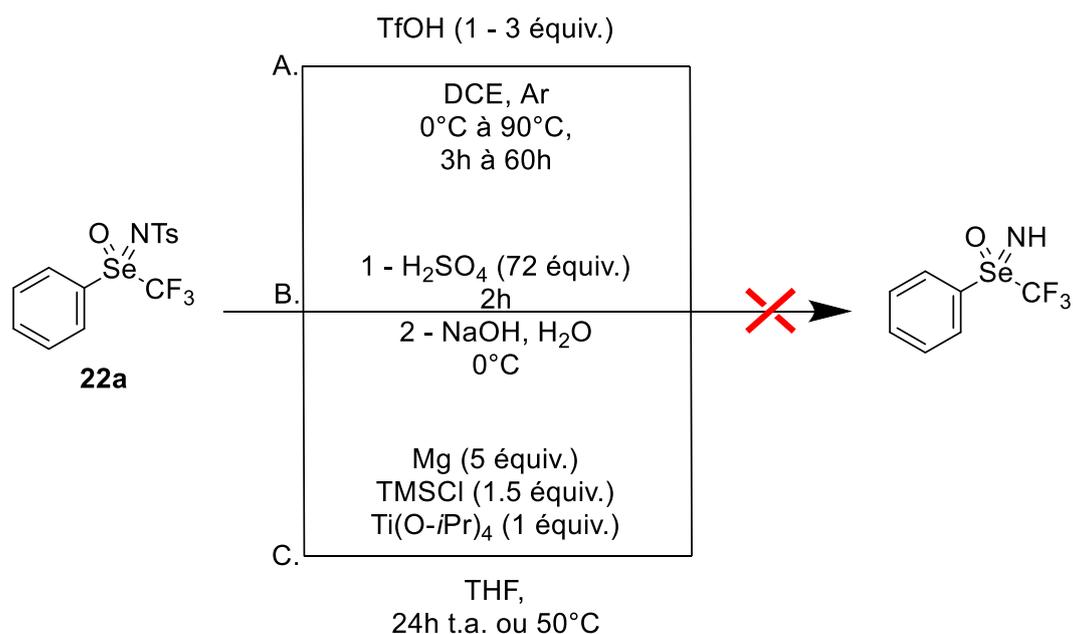


Conditions expérimentales : substrat (0.5 mmol, 1 équiv.), TsNSO (1.5 mmol, 3 équiv.) dans le benzène (5 mL, 0.1 M) à  $70^\circ\text{C}$  pendant 4h. <sup>a</sup>Rendements déterminés par RMN  $^{19}\text{F}$  avec  $\text{PhOCF}_3$  comme référence interne entre parenthèses.

*Schéma 116 : Champ d'application pour la formation de sélénoximines*

Le dérivé *para*-chloré (**22f**) est obtenu avec un rendement quasi quantitatif. De bons rendements sont également obtenus avec les dérivés *p*-(*tert*-butyle) (**22c**), mésityle (**22e**) et la phényl(perfluoroéthyl)sélénoximine **22p**. Des limitations sont observées avec l'élongation de la chaîne fluorée (**22o**) ou la fonctionnalisation en position *mé*ta par un phényle (**22d**). Il faut noter que les sélénoximines sont instables sur silice et très difficiles à obtenir pures. Afin de les purifier malgré tout, le milieu réactionnel est filtré puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Une précipitation à l'aide d'éther diéthylique et de pentane permet alors d'obtenir certaines sélénoximines pures (**22a**, **22e**, **22p**). Les autres sont le plus souvent obtenues avec une proportion variable en *p*-toluènesulfonamide (issu de la dégradation du TsNSO) allant de 1:1 à 1:9 en faveur du  $\text{TsNH}_2$ .

Afin d'obtenir les sélénoximines N-H libres, plus générales et permettant différentes post-fonctionnalisation, plusieurs conditions rapportées dans la littérature pour la déprotection du groupement tosyle de sulfoximines ont été utilisées sur le composé **22a** (Schéma 117).



*Schéma 117 : Déprotection de la sélénoximine N-Ts 22a*

En conditions acides, soit décrites par le groupe d'Orentas<sup>186</sup> : acide triflique à 90°C pour une durée allant jusqu'à 60h (Schéma 117.A.), soit décrites par l'équipe de Yang<sup>187</sup> : l'acide sulfurique concentré en très large excès (Schéma 117.B.), la sélénoximine déprotégée n'a pas pu être obtenue. Seuls des produits issus de la dégradation totale de la sélénoximine ont pu être observés en RMN <sup>19</sup>F. Avec les conditions réductrices décrites par le groupe d'Okamoto,<sup>188</sup> la sélénoximine N-tosylée reste intacte, même après une journée de réaction (Schéma 117.C.). L'augmentation de la température à 50°C forme alors des sous-produits fluorés issus de l'instabilité de la sélénoximine dans ces conditions.

Comme pour les sélénoxydes fluorés présentés précédemment, la séparation des énantiomères des composés **22a**, **22c**, **22e** et **22p** a été réalisée avec des excès énantiomériques supérieurs à 99%. Ici aussi, les configurations des sélénoximines ont pu être déterminées en suivant le même schéma que pour les sélénoxydes avec comme référence la sulfoximine énantiopure (S)-*N*-Ts(trifluorométhyl)(phényl)sulfoximine. Malheureusement, les sélénoximines n'étant pas stables dans les conditions réactionnelles, les énergies d'inversion n'ont pas pu être déterminées.

Avec les nouveaux sélénoxydes et sélénones en mains, les paramètres de Hansch-Leo de différentes fonctions fluorosélénées ont été déterminés par le Dr. Thierry Billard

<sup>186</sup> T. Javorskis, E. Orentas, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13423.

<sup>187</sup> Y. Liu, H. Wang, X. Yang, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 4697.

<sup>188</sup> N. Shohji, T. Kawaji, S. Okamoto, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2626.

(Figure 13). Malheureusement, l'instabilité des sélénoximines en phase aqueuse n'a pas permis leurs analyses.

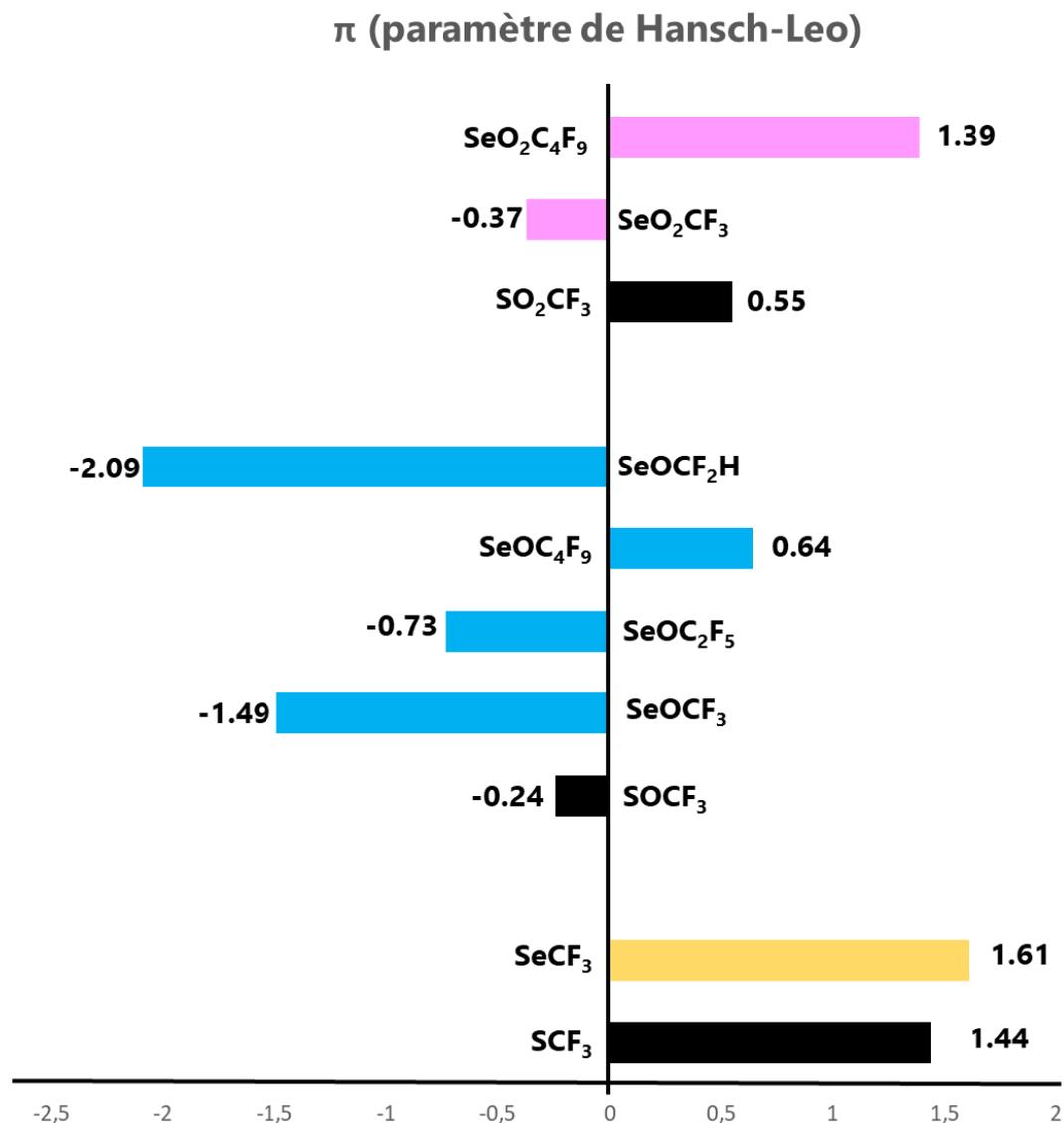


Figure 13 : Paramètres de Hansch-Leo de différents groupements fluorosélénés

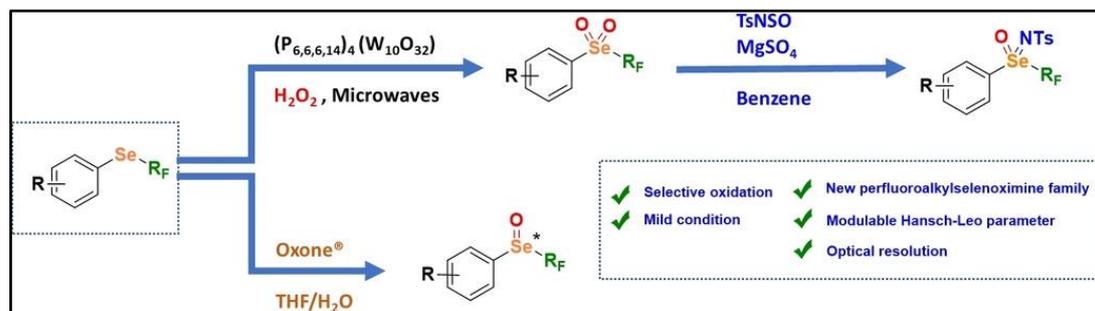
Concernant les dérivés trifluorométhylés, la même tendance est observée avec les atomes de soufre et de sélénium. Cependant, les effets sont plus importants pour le motif  $\text{SeCF}_3$ . La première oxydation donne un caractère hydrophile aux deux molécules mais avec un effet plus fort pour le sélénoxyde ( $\pi_{\text{SeOCF}_3} = -1.49$  ;  $\pi_{\text{SOCF}_3} = -0.24$ ). La seconde oxydation augmente quant à elle le paramètres de Hansch-Leo. La sulfone trifluorométhylée redevient lipophile ( $\pi_{\text{SO}_2\text{CF}_3} = 0.55$ ) tandis que la sélénone reste hydrophile avec une valeur de  $\pi_{\text{SeO}_2\text{CF}_3} = -0.37$ . Pour la modification de la chaîne fluorée des sélénoxydes et sélénones, les paramètres de Hansch-Leo augmentent avec la taille de la chaîne, rendant les dérivés perfluorobutylés lipophiles, quel que soit le degré d'oxydation de l'atome de sélénium. Le composé le plus hydrophile de cette

étude est le phényl(trifluorométhyl)sélénioxyde avec un paramètre de Hansch-Leo pour le motif -SeCF<sub>2</sub>H de  $\pi_{SeOCF_2H} = -2.09$ . Cette étude montre donc l'importance du degré d'oxydation du sélénium ainsi que la taille et nature de la chaîne fluorée pour la modulation des propriétés physicochimiques des molécules organosélénées.

## V. D. Conclusion

Dans le cadre de ce projet, nous avons pu former de manière sélective de nombreux sélén oxydes, sélénonnes et sélén oximines. L'utilisation d'Oxone<sup>®</sup> permet la formation de sélén oxydes tandis que la combinaison entre le POM-LI (P<sub>6,6,6,14</sub>)(W<sub>10</sub>O<sub>32</sub>) et l'eau oxygénée forme les sélénonnes, très peu décrites jusqu'alors. Une méthodologie monotope permettant la formation de sélén oxydes fluorés à partir de sélénocyanates a également été rapportée. Les paramètres de Hansch-Leo de ces nouveaux motifs ont montré le caractère hydrophile des chaînes poly et perfluoroalkylsélénées courtes. Enfin, les premières sélén oximines perfluoroalkylsélénées ont été obtenues avec de bons rendements.

Ces travaux ont été publiés dans *Angewandte Chemie*.<sup>189</sup>



<sup>189</sup> A. de Zordo-Banliat, K. Grollier, N. Vanthuyne, S. Floquet, T. Billard, G. Dagousset, B. Pégot, E. Magnier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, e202300951.

## V. E. Partie expérimentale

### *General procedures*

#### **GP 1: Preparation of selenoxides**

To a round-bottom flask equipped with a magnetic bar was added the polyfluoroalkylselenide (0.5 mmol, 1 equiv.) followed by 1 mL of THF. Then, Oxone® (1.0 mmol, 2 equiv.) was added at 0°C, followed by 1 mL of water. The mixture was then allowed to warm to room temperature and stirred at room temperature for 2h or until complete conversion (the conversion was checked by <sup>19</sup>F NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard). The mixture was portioned with DCM (5 mL) and water (5 mL), the organic layer was washed with brine (5 mL) and water (5 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The crude residue was purified by preparative TLC to afford the desired product.

#### **GP 2: One pot synthesis**

To a round-bottom flask equipped with a magnetic bar was added the selenocyanate (0.5 mmol, 1 equiv.) followed by 1 mL of dry THF. TMSCF<sub>3</sub> (0.75 mmol, 1.5 equiv.) was added at 0°C and TBAF (0.1 mmol, 0.2 equiv.) was added dropwise. In the case of TMSCF<sub>2</sub>H, <sup>t</sup>BuOK (0.75 mmol, 1.5 equiv.) was used instead of TBAF. The mixture was then allowed to warm to room temperature and stirred until full conversion (the conversion was checked by <sup>19</sup>F NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard). After 2h (classical time for full conversion – see below for details), Oxone® (1.0 mmol, 2 equiv.) was added at 0°C, followed by 1 mL of water. The mixture was then allowed to warm to room temperature and stirred at room temperature for 2h or until complete conversion (the conversion was checked by <sup>19</sup>F NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard). The mixture was portioned with DCM (5 mL) and water (5 mL), the organic layer was washed with brine (5 mL) and water (5 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The crude residue was purified by preparative TLC to afford the desired product.

#### **Gram-scale synthesis of 20a**

To a round-bottom flask equipped with a magnetic bar was added the phenylselenocyanate (5.008 g, 27.5 mmol, 1 equiv.) followed by 50 mL of dry THF. TMSCF<sub>3</sub> (55 mmol, 2 equiv.) was added at 0°C and TBAF (2.8 mmol, 0.2 equiv.) was added dropwise. The mixture was then allowed to warm to room temperature and stirred until full conversion (the conversion was checked by <sup>19</sup>F NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard). Then, Oxone® (55 mmol, 2 equiv.) was added at 0°C, followed by 30 mL of water. The mixture was then allowed to warm to room temperature and stirred at room temperature for 3h (the conversion was checked by <sup>19</sup>F NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard). The mixture was then filtered through a pad of silica and concentrated under vacuum. The mixture was then portioned with DCM (10 mL) and water (10 mL), the organic layer was washed with brine (10 mL) and water (10 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The crude residue was purified by column chromatography (n-Pentane/ EtOAc 70/30) to afford 20a (4.736 g, 18.2 mmol, 66%).

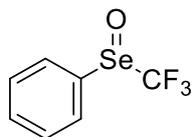
### GP 3: Preparation of selenones

To a microwave tube equipped with magnetic bar was added the polyfluoroalkylselenide (0.5 mmol, 1 equiv.), (P<sub>6,6,6,14</sub>)(W<sub>10</sub>O<sub>32</sub>) (0.1 mmol, 0.2 equiv.) and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% w/w, 10 mmol, 20 equiv.). The reaction was then stirred for 2 hours at 90°C under microwave irradiation (200 Watt). The mixture was portioned with DCM (5 mL) and water (5 mL), extracted with DCM (2x5 mL), the organic layers were washed with brine (5 mL) and water (5 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The crude residue was then purified by size exclusion chromatography (Bio-Beads™ S-X1, 30cm, ø 2cm) with THF as eluent to remove the catalyst and preparative TLC to afford the desired product.

### GP 4: Preparation of selenoximines

To a 10 mL closed vessel equipped with a magnetic stir bar were added the corresponding selenone (0.5 mmol, 1 equiv.), TsNSO (TCI chemicals, purity > 70%, 1.5 mmol, 3 equiv.) and anhydrous MgSO<sub>4</sub> (1.25 mmol, 2.5 equiv.) in benzene (5mL, 0.1 M) under argon. The mixture was stirred at 70°C for 4h and the conversion was checked by <sup>19</sup>F NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard. The reaction mixture was then concentrated under vacuum, dissolved in 1 mL of Et<sub>2</sub>O and 9 mL of pentane was added slowly. The resulting solid was filtered, washed with pentane and dried to afford the selenoximine.

### Characterization of new compounds ((trifluoromethyl)seleninyl)benzene (20a)



Prepared according to **GP 1** or **GP 2**. Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 70/30) afforded **20a** as a yellow solid (102 mg, 0.42 mmol, 85%)

**Mp** = 92°C

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.82 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 7.64 – 7.56 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 135.8, 133.3, 130.1, 126.8, 122.6 (q, *J* = 361.8 Hz).

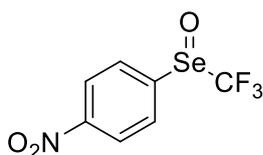
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)** δ -65.11 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)** δ 959.57 (q, *J* = 10.2 Hz).

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>OSe [M+H]<sup>+</sup> 242.9536, measured 242.9529.

**IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>)** 3052.2, 1476.8, 1445.6, 1270.9, 1161.4, 1093.9, 1053.4, 995.3, 818.0, 733.0, 683.1, 535.1, 458.9.

### 1-nitro-4-((trifluoromethyl)seleninyl)benzene (20j)



Prepared according to **GP 1**. Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 70/30) afforded **20j** as a yellow solid (103 mg, 0.36 mmol, 72%)

**Mp** = 93°C

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 151.1, 142.6, 128.2, 125.0, 122.8 (q, *J* = 361.7 Hz).

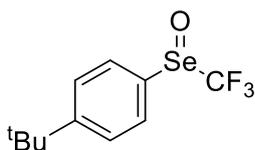
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)** δ -63.65 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)** δ 956.96 (m).

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> 287.9387, measured 287.9385.

**IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>)** 3051.8, 2926.8, 1605.7, 1581.2, 1523.1, 1361.0, 1320.3, 1286.7, 1164.2, 1093.9, 1055.5, 1008.4, 834.9, 732.5, 678.2, 471.2.

### 1-(tert-butyl)-4-((trifluoromethyl)seleninyl)benzene (20c)



Prepared according to **GP 1** or **GP 2**. Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 60/40) afforded **20c** as a white solid (141 mg, 0.48 mmol, 95%)

**Mp** = 74°C

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.73 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 1.32 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 157.2, 132.5, 127.2, 126.6, 122.6 (q, *J* = 362.3 Hz), 35.3, 31.2.

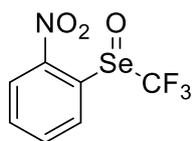
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)** δ -65.36 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)** δ 959.78 (q, *J* = 9.5 Hz).

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>OSe [M+H]<sup>+</sup> 299.0162, measured 299.0150

**IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>)** 2924.2, 1715.2, 1165.6, 1097.3, 827.3, 548.9, 423.3.

### 1-nitro-2-((trifluoromethyl)seleninyl)benzene (20k)



Prepared according to **GP 1**. Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 70/30) afforded **20k** as a orange solid (134 mg, 0.47 mmol, 94%)

**Mp** = 160°C

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.55 – 8.40 (m, 2H), 8.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 146.0, 136.4, 133.8, 133.7, 128.2, 125.6.

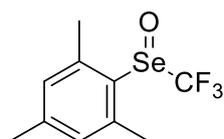
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)** δ -61.07 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)** δ 985.35 (m).

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> 287.9387, measured 287.9378.

**IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>)** 2923.2, 1733.6, 1525.6, 1336.1, 1174.7, 1087.6, 839.9, 733.0.

### 1,3,5-trimethyl-2-((trifluoromethyl)seleninyl)benzene (20e)



Prepared according to **GP 1** or **GP 2**. Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 70/30) afforded **20e** as a white solid (139 mg, 0.49 mmol, 98%)

**Mp** = 102°C

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 6.91 (s, 2H), 2.59 (s, 6H), 2.30 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 143.3, 141.4, 131.7, 129.7, 123.7 (q, *J* = 365.0 Hz), 21.2, 19.4.

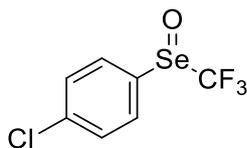
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)** δ -60.56 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)** δ 1003.18 (q, *J* = 4 Hz).

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>OF<sub>3</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> 285.0005, measured 285.0013.

**IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>)** 2925.1, 1598.6, 1451.2, 1377.0, 1297.7, 1150.3, 1090.0, 833.4, 729.2, 545.9.

### 1-chloro-4-((trifluoromethyl)seleninyl)benzene (20f)



Prepared according to **GP 1**. Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 80/20) afforded **20f** as a colorless oil (136 mg, 0.49 mmol, 99%)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.76 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8 Hz, 2H).

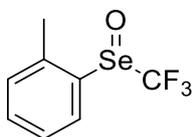
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  140.0, 134.0, 130.4, 128.1, 122.6 (q, *J* = 362.0 Hz).

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -64.96 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  956.09 (q, *J* = 10.3 Hz).

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>OF<sub>3</sub>ClSe [M+H]<sup>+</sup> 276.9146, measured 276.9138.

### 1-methyl-2-((trifluoromethyl)seleninyl)benzene (20g)



Prepared according to **GP 1** or **GP 2**. Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 70/30) afforded **20g** as a brown oil (77 mg, 0.30 mmol, 60%).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.14 – 8.04 (m, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 7.42 – 7.29 (m, 1H), 2.53 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  137.8, 135.2, 133.1, 131.3, 127.9, 126.3, 122.9 (q, *J* = 362.8 Hz), 19.5.

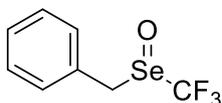
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -63.77 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  941.92 (q, *J* = 7.0 Hz).

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>Ose [M+H]<sup>+</sup> 256.9692, measured 256.9686.

**IR (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** 2922.7, 1728.5, 1472.8, 1101.7, 827.9, 764.9, 442.2.

### (((trifluoromethyl)seleninyl)methyl)benzene (20h)



Prepared according to **GP 1**. Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 67/33) afforded **20h** as a white solid (52 mg, 0.20 mmol, 41%)

**Mp** = 96°C

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.41 – 7.35 (m, 5H), 4.48 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  130.1, 129.6, 129.4, 128.2, 122.9 (q, *J* = 361.1 Hz), 55.3.

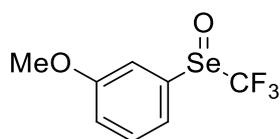
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -62.34 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  1012.79 (s).

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>OF<sub>3</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> 256.9692, measured 256.9685.

**IR (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** 2924.1, 1495.9, 1455.6, 1104.9, 813.4, 693.8, 581.6.

### 1-methoxy-3-((trifluoromethyl)seleninyl)benzene (20b)



Prepared according to **GP 1**. Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 60/40) afforded **20b** as a white solid (81 mg, 0.30 mmol, 60%).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  7.53 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (s 1H), 7.34 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (dd,  $J$  = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  161.12, 136.70, 130.98, 120.15, 119.05, 110.59, 55.90.

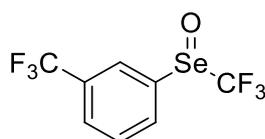
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  -64.99 (s, 1F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  960.94 – 960.13 (m).

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> 272.9642, measured. 272.9633

**IR (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** 3054.0, 2919.0, 2850.2, 1592.7, 1572.1, 1484.9, 1250.3, 1146.8, 1092.4, 103.0, 817.1, 780.4, 682.1, 559.2, 442.2.

### 1-(trifluoromethyl)-3-((trifluoromethyl)seleninyl)benzene (20i)



Prepared according to **GP 1**. Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 50/50) afforded **20i** as a white solid (59 mg, 0.20 mmol, 40%).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  8.15 (s, 1H), 8.06 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  137.16, 132.93 (q,  $J$  = 33.6 Hz), 130.78, 130.22, 130.14 (d,  $J$  = 3.7 Hz), 123.93 (q,  $J$  = 3.9 Hz), 123.24 (q,  $J$  = 273.1 Hz), 122.77 (q,  $J$  = 361.3 Hz).

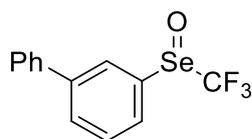
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  -63.37 (s, 3F), -64.43 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  957.85 – 955.11 (m).

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>OF<sub>6</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> 310.9410, measured. 310.9397

**IR (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** 3063.0, 2922.4, 2852.5, 1417.7, 1322.1, 1168.6, 1095.6, 817.7, 801.6, 693.5, 434.8.

### 3-((trifluoromethyl)seleninyl)-1,1'-biphenyl (20d)



Prepared according to **GP 1**. Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 80/20) afforded **20d** as a white solid (48 mg, 0.15 mmol, 30%).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.09 (s, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.54 – 7.39 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  143.65, 139.17, 136.40, 132.01, 130.49, 129.24, 128.57, 127.37, 125.42, 125.06, 122.72 (q,  $J$  = 360.8 Hz).

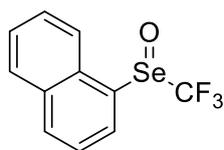
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -64.91 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  960.87 (q,  $J$  = 10.3 Hz).

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>OF<sub>3</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> 318.9849, measured. 318.9836

**IR (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** 33033.7, 1593.3, 1562.4, 1465.1, 1451.9, 1153.5, 1095.6, 822.5, 750.1, 691.6, 575.8, 442.0.

### 1-((trifluoromethyl)seleninyl)naphthalene (20l)



Prepared according to **GP 1**, reaction stirred for 5h. Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 80/20) afforded **20l** as a white solid (42 mg, 0.15 mmol, 29%).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.40 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 8.12 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 2H), 7.75 (dd,  $J$  = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 7.76 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  134.13, 133.50, 132.79, 131.37, 129.40, 128.38, 127.35, 126.31, 125.98, 122.25.

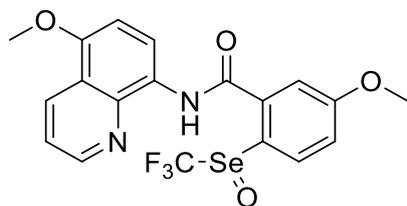
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -63.19 (s, 1F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  940.72 – 939.71 (m).

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>OF<sub>3</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> 292.9692, measured. 292.9694

**IR (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** 3052.5, 2925.0, 1503.4, 1378.6, 1135.8, 1089.5, 825.0, 842.1, 761.8, 730.7, 648.1, 520.1.

**5-methoxy-N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-  
((trifluoromethyl)seleninyl)benzamide (20m)**



Prepared according to **GP 1**. Preparative TLC purification (EtOAc 100) afforded **20m** as a green-brown solid (104 mg, 0.22 mmol, 44%)

**Mp** = 170°C

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 10.80 (s, 1H), 8.89 – 8.83 (m, 1H), 8.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.4 Hz, 4.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz Chloroform-*d*)** δ 163.4, 162.9, 151.6, 149.3, 139.5, 134.3, 131.7, 130.2, 129.1, 126.5, 121.3, 120.7, 117.8, 116.7, 113.9, 104.3, 56.2, 56.0.

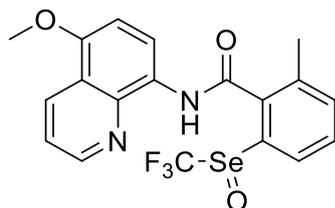
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)** δ -63.17 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)** δ 984.25 (s).

**HRMS (ESI+):** calc for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> 473.0227, measured 473.0223.

**IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>)** 3347.9, 2935.0, 1641.0, 1592.0, 1540.0, 1148.7, 1087.9, 843.9, 813.6, 783.8, 730.7, 608.0, 580.4, 470.7, 393.6.

**N-(5-methoxyquinolin-8-yl)-2-methyl-6-((trifluoromethyl)seleninyl)benzamide (20n)**



Prepared according to **GP 1**. Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 50/50) afforded **20n** as a brown solid (89 mg, 0.20 mmol, 39%).

**Mp** = degradation after 146°C

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 10.67 (s, 1H), 8.86 – 8.78 (m, 2H), 8.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.6 Hz, 4.3 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.02 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 164.8, 151.6, 149.3, 141.3, 139.6, 136.9, 136.2, 133.6, 132.0, 131.7, 127.1, 125.0, 123.0 (q, *J* = 365.1 Hz), 121.2, 120.7, 118.0, 104.3, 56.0, 22.7.

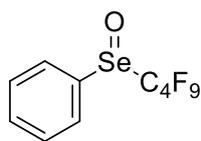
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)** δ -62.70 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)** δ 985.76 (s).

**HRMS (ESI+):** calc for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> 457.0278, measured 457.0291.

**IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>)** 3372.2, 2959.2, 1671.9, 1594.4, 1534.3, 1498.6, 1451.4, 1266.3, 1149.3, 1087.6, 849.7, 787.8, 730.9, 653.6, 607.3, 408.3.

### ((perfluorobutyl)seleninyl)benzene (20o)



Prepared according to **GP 1**, reaction stirred for 4h. Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 80/20) afforded **20o** as a white solid (186 mg, 0.48 mmol, 95%)

**Mp** = 46°C

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.84 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 135.5, 133.6, 130.1, 127.5.

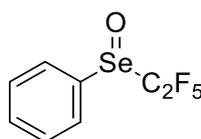
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)** δ -81.31 (t, *J* = 9.7 Hz, 3F), -108.85 (d, *J* = 228.0 Hz, 1F), -115.43 (d, *J* = 227.4 Hz, 1F), -120.33 (dd, *J* = 23.9, 10.6 Hz, 2F), -126.31 – -126.70 (m, 2F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)** δ 990.2 – 987.4 (m).

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>OF<sub>9</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> 392.9440, measured 392.9436.

**IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>)** 3058.4, 2925.4, 1477.2, 1443.7, 1346.5, 1195.7, 1133.3, 1103.3, 832.8, 737.6, 716.8, 681.5, 463.7.

### ((perfluoroethyl)seleninyl)benzene (20p)



Prepared according to **GP 1**, reaction stirred for 3h. Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 50/50) afforded **20p** as a yellow solid (118 mg, 0.41 mmol, 81%)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.62- 7.52 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 135.1, 133.5, 130.0, 127.3, 118.32 (dt, *J* = 287.0, 30.7 Hz).

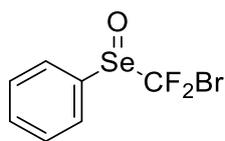
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)** δ -79.76, -112.86 (d, *J* = 229.4 Hz), -118.63 (d, *J* = 230.2 Hz).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)** δ 974.9 – 972.8 (m).

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>OF<sub>5</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> 292.9504, measured 292.9509.

**IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>)** 3063.3, 2927.3, 1751.3, 1717.9, 1446.7, 1319.2, 1202.1, 1094.9, 939.3, 836.1, 741.1, 686.6, 464.1.

### ((bromodifluoromethyl)seleninyl)benzene (20q)



Prepared according to **GP 1**. Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 80/20) afforded **20q** as a white solid (100 mg, 0.33 mmol, 66%)

**Mp** = degradation after 120°C

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.86 – 7.72 (m, 2H), 7.68 – 7.43 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 137.8, 133.2, 129.8, 127.0, 123.7 (t, *J* = 377.1 Hz).

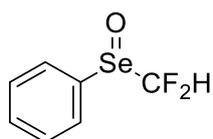
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)** δ -46.79 – -47.94 (m, 2F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)** δ 1010.69 (t, *J* = 35.1 Hz).

**HRMS (ASAP+)**: calc for C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>OF<sub>2</sub>SeBr [M+H]<sup>+</sup> 302.8735, measured 302.8731.

**IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>)** 3051.5, 2924.8, 1767.8, 1477.0, 1443.0, 1095.5, 1052.1, 811.0, 731.6, 681.2, 456.8.

### ((difluoromethyl)seleninyl)benzene (20r)



Prepared according to **GP 1** or **GP 2** using <sup>t</sup>BuOK (1.0 mmol, 2 equiv) instead of TBAF.

Preparative TLC purification (n-Pentane 100) afforded **20r** as a brown solid (64 mg, 0.29 mmol, 57%)

**Mp** = 71°C

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.83 – 7.72 (m, 2H), 7.63 – 7.53 (m, 3H), 6.35 (t, *J* = 53.4 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 135.6, 132.6, 130.0, 126.7, 121.9 (dd, *J* = 309.1, 304.9 Hz).

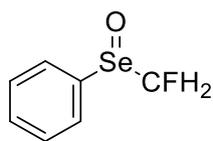
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)** δ -111.93 (dd, *J* = 250.7, 53.5 Hz, 1F), -113.66 (dd, *J* = 248.4, 53.4 Hz, 1F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)** δ 918.76 – 916.10 (m).

**HRMS (ASAP+)**: calc for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>F<sub>4</sub>Se<sub>2</sub> [2M+H]<sup>+</sup> 448.9182, measured 448.9189.

**IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>)** 3063.1, 2922.2, 2852.5, 1714.8, 1476.8, 1441.0, 1259.2, 1055.4, 817.1, 736.1, 685.9, 644.2, 460.7.

### ((fluoromethyl)seleninyl)benzene (20s)



Prepared according to **GP 1**, reaction stirred for 5min. Preparative TLC purification (n-Pentane 100) afforded **20s** as a yellow liquid (54 mg, 0.26 mmol, 53%)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  7.79 – 7.69 (m, 2H), 7.60 – 7.53 (m, 3H), 5.33 (ddd,  $J$  = 47.1, 38.0, 5.8 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  132.2, 131.4, 130.1, 126.3, 96.6 (d,  $J$  = 234.9 Hz).

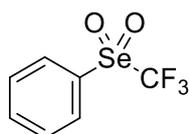
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  -213.35 (s, 1F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  865.03 – 861.45 (m).

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>OFSe [M+H]<sup>+</sup> 206.9724, measured 206.9732.

**IR (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** 3055.4, 2927.5, 1577.1, 1477.6, 1442.3, 1158.2, 1103.9, 1033.4, 810.9, 738.4, 687.6, 462.8.

### ((trifluoromethyl)selenonyl)benzene (21a)



Prepared according to **GP 3**. Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 50/50) afforded **21a** as a white solid (111 mg, 0.43 mmol, 86%)

**Mp** = 52°C

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  8.09 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.97 – 7.85 (m, 1H), 7.85 – 7.72 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  137.1, 136.5, 131.2, 128.4, 122.5 (q,  $J$  = 359.7 Hz).

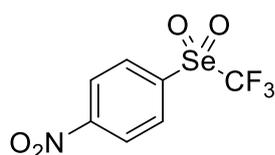
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  -66.90 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  988.53 (q,  $J$  = 106.7 Hz).

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> 258.9485, measured 258.9481.

**IR (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** 3090.1, 2922.3, 1445.6, 1193.3, 1108.4, 963.2, 891.0, 740.6, 677.3, 458.2.

### 1-nitro-4-((trifluoromethyl)selenonyl)benzene (21j)

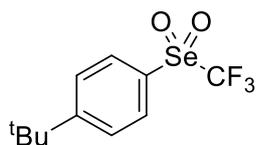


Prepared according to **GP 3**. Impossible to isolate probably because of high affinity with the ionic liquid.

**NMR yields:** 36%.

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-d)**  $\delta$  -65.29 (s, 3F).

### 1-(tert-butyl)-4-((trifluoromethyl)selenonyl)benzene (21c)



Prepared according to **GP 3**. Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 90/10) afforded **21c** as a white solid (99 mg, 0.32 mmol, 63%)

**Mp** = 84°C

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 161.1, 133.7, 128.3, 128.1, 122.4 (q, *J* = 359.5 Hz), 35.8, 31.0.

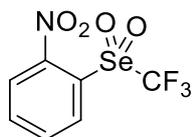
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)** δ -67.25 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)** δ 988.96 (q, *J* = 105.2 Hz).

**HRMS (ASAP+)**: calc for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub>F<sub>6</sub>Se<sub>2</sub> [2M+H]<sup>+</sup> 629.0144, measured 629.0144.

**IR (neat) ν (cm<sup>-1</sup>)** 2974.7, 1577.4, 1483.9, 1400.3, 1202.7, 1103.3, 1058.6, 964.7, 892.1, 834.7, 743.2, 546.7, 408.3.

### 1-nitro-2-((trifluoromethyl)selenonyl)benzene (21k)

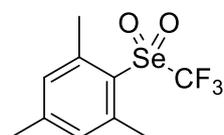


Prepared according to **GP 3**. Impossible to isolate probably because of high affinity with the ionic liquid.

**NMR yields**: 31%.

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)** δ -63.08 (s, 3F).

### 1,3,5-trimethyl-2-((trifluoromethyl)selenonyl)benzene (21e)



Prepared according to **GP 3**. Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 90/10) afforded **21e** as a white solid (50 mg, 0.17 mmol, 33%)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.10 (s, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.39 (s, 3H).

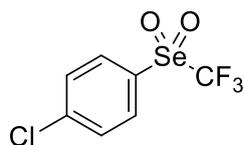
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 146.4, 141.6, 134.0, 133.2, 122.9 (q, *J* = 362.0 Hz), 21.9, 21.3.

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)** δ -67.62 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)** δ 1004.85 (q, *J* = 99.2 Hz).

**HRMS (ASAP+)**: calc for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> 300.9955, measured 300.9953.

### 1-chloro-4-((trifluoromethyl)selenonyl)benzene (21f)



Prepared according to **GP 3**. Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 50/50) afforded **21f** as a white solid (118 mg, 0.40 mmol, 81%)

**Mp** = Degradation after 140°C

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H).

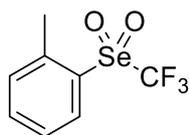
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 143.9, 135.0 (q, *J* = 3 Hz), 131.6, 129.8, 122.4 (q, *J* = 359.8 Hz).

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)** δ -66.59 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)** δ 985.94 (q, *J* = 110.2 Hz).

**HRMS (ASAP+)**: calc for C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub>F<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> [2M+H]<sup>+</sup> 584.8112, measured 584.8107.

### 1-methyl-2-((trifluoromethyl)selenonyl)benzene (21g)



Prepared according to **GP 3**. Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 70/30) afforded **21g** as a colorless oil (98 mg, 0.36 mmol, 72%)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H).

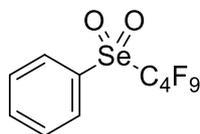
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 140.1, 136.9, 136.2, 134.1, 130.0, 128.3, 122.6 (q, *J* = 360.5 Hz), 19.9.

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)** δ -66.34 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)** δ 957.80 - 957.1 (m).

**HRMS (ASAP+)**: calc for C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> 272.9642, measured 272.9629.

### ((perfluorobutyl)selenonyl)benzene (21o)



Prepared according to **GP 3**. Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 90/10) afforded **21o** as a colorless oil (1142 mg, 0.35 mmol, 70%)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H).

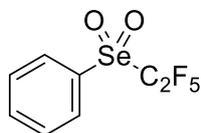
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)** δ 138.5, 136.5, 131.2, 128.5.

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)** δ -81.13 (t, *J* = 9.3 Hz, 3F), -104.28 (t, *J* = 12.6 Hz, 2F), -120.11 - -121.03 (m, 2F), -126.17 - -126.58 (m, 2F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  1009.17 (t,  $J$  = 98.5 Hz).

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>20</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>F<sub>18</sub>Se<sub>2</sub> [2M+H]<sup>+</sup> 816.8700, measured 816.8702.

### ((perfluoroethyl)selenonyl)benzene (21p)



Prepared according to **GP 3**. Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 70/30) afforded **21p** as a white solid (71 mg, 0.23 mmol, 46%)

**Mp** = 75°C

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.07 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.95 – 7.71 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  137.7, 136.5, 131.2, 128.5.

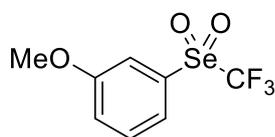
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -78.29 (s, 3F), -109.32 (s, 2F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  1001.04 (t,  $J$  = 94.3 Hz).

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>F<sub>10</sub>Se<sub>2</sub> [2M+H]<sup>+</sup> 616.8828, measured 616.8835.

**IR (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** 3092.3, 1446.0, 1323.0, 1214.3, 1118.1, 942.0, 885.2, 745.4, 676.2, 458.7, 330.7.

### 1-methoxy-3-((trifluoromethyl)selenonyl)benzene (21b)



Prepared according to **GP 3**. Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 85/15) afforded **21b** as a white solid (83 mg, 0.31 mmol, 61%)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.74 – 7.62 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (dt,  $J$  = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  161.26, 137.58 (q,  $J$  = 3.0 Hz), 131.82, 123.21, 122.36 (q,  $J$  = 359.9 Hz), 120.23, 112.13, 56.14.

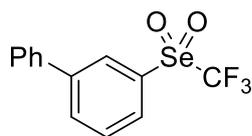
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -66.85 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  989.17 (q,  $J$  = 106.7 Hz).

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>F<sub>3</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> 288.9591, measured. 288.9583.

**IR (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** 3074.5, 2917.4, 1598.0, 1562.7, 1482.6, 1330.6, 1256.8, 1196.8, 1109.2, 894.4, 796.8, 676.0, 365.8.

### 3-((trifluoromethyl)selenonyl)-1,1'-biphenyl (21d)



Prepared according to **GP 3**. Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 85/15) afforded **21d** as a white solid (70 mg, 0.21 mmol, 42%).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.26 (s, 1H), 8.09 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.58 – 7.44 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  144.85, 137.90, 137.70 (q, *J* = 2.9 Hz), 134.92, 131.49, 129.46, 129.23, 127.35, 126.60, 126.47, 122.49 (q, *J* = 359.8 Hz).

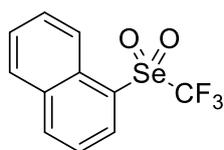
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -66.79 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  989.03 (q, *J* = 106.6 Hz).

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> 334.9798, measured 334.9806

**IR (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** 3062.4, 1591.8, 1471.1, 1409.2, 1197.5, 1106.2, 967.0, 895.3, 754.4, 733.4, 695.4, 569.9, 441.0.

### 1-((trifluoromethyl)selenonyl)naphthalene (21I)



Prepared according to **GP 3**. Preparative TLC purification (n-Pentane/EtOAc 85/15) afforded **21I** as a white solid (38 mg, 0.13 mmol, 25%)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.91 – 7.70 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  137.54, 135.01, 134.08 (q, *J* = 2.9 Hz), 131.30, 130.22, 129.69, 129.37, 128.50, 125.26, 123.70, 122.70 (q, *J* = 360,64 Hz).

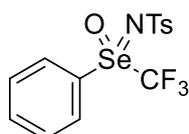
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -66.29 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  991.74 (q, *J* = 107.8 Hz)

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> 308.9642, measured 308.9637

**IR (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** 3069.4, 2918.7, 1503.6, 1189.2, 1108.4, 949.4, 893.7, 797.7, 756.6, 740.8, 344.1.

### 4-methyl-N-(oxo(phenyl)(trifluoromethyl)- $\lambda$ 6-selanylidene)benzenesulfonamide (22a)



Prepared according to **GP 4**. Precipitation with Et<sub>2</sub>O/Pentane (10/90) afforded **22a** as a colorless oil (203 mg, 0.49 mmol, 99%)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>)** δ 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 4H), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H).

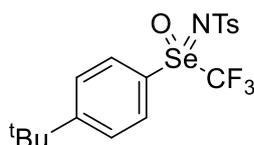
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>)** δ 145.0, 141.1, 138.2, 134.3 (d, *J* = 2 Hz), 132.8, 130.7, 129.3, 127.3, 123.7 (q, *J* = 363.1 Hz), 21.5.

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>)** δ -59.98 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>)** δ 980.38 (q, *J* = 100.2 Hz).

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>SSe [M+H]<sup>+</sup> 411.9733, measured 411.9739.

### N-((4-(tert-butyl)phenyl)(oxo)(trifluoromethyl)-λ6-selanylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (22c)

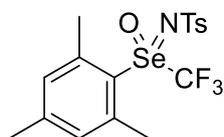


Prepared according to **GP 4**, non isolated.

**NMR yield:** 74%.

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>)** δ -60.61 (s, 3F).

### N-(mesityl(oxo)(trifluoromethyl)-λ6-selanylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (22e)



Prepared according to **GP 4**. Precipitation with Et<sub>2</sub>O/Pentane (10/90) afforded **22e** as a colorless oil (213 mg, 0.47 mmol, 94%)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>)** δ 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.24 (s, 2H), 2.70 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

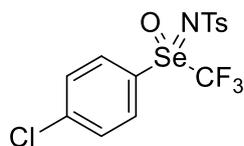
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>)** δ 148.32, 144.62, 142.08, 141.51, 134.69, 130.54, 127.28, 126.97, 123.87 (q, *J* = 364.2 Hz), 21.83, 21.52, 21.16.

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>)** δ -59.01 (s, 3F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>)** δ 946.03 (d, *J* = 90.2 Hz).

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>SSe [M+H]<sup>+</sup> 454.0212, measured 454.0203.

**N-((4-chlorophenyl)(oxo)(trifluoromethyl)- $\lambda$ 6-selanylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (22f)**

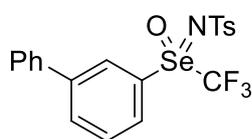


Prepared according to **GP 4**, non isolated.

**NMR yield:** 100%.

**$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, Acetonitrile- $d_3$ )**  $\delta$  -58.97 (s, 3F).

**N-([1,1'-biphenyl]-3-yl(oxo)(trifluoromethyl)- $\lambda$ 6-selanylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (22d)**

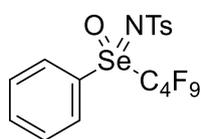


Prepared according to **GP 4**, non isolated.

**NMR yield:** 49%.

**$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, Acetonitrile- $d_3$ )**  $\delta$  -59.84 (s, 3F).

**4-methyl-N-(oxo(perfluorobutyl)(phenyl)- $\lambda$ 6-selanylidene)benzenesulfonamide (22o)**

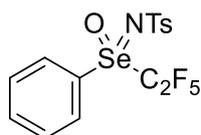


Prepared according to **GP 4**, non isolated.

**NMR yield:** 43%.

**$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, Acetonitrile- $d_3$ )**  $\delta$  -80.58 - -80.75 (m, 3F), -86.70 - 86.94 (m, 2F), -118.08 - -118.34 (m, 2F), -124.91 - -125.13 (m, 2F).

**4-methyl-N-(oxo(perfluoroethyl)(phenyl)- $\lambda$ 6-selanylidene)benzenesulfonamide (22p)**



Prepared according to **GP 4**. Precipitation with Et<sub>2</sub>O/Pentane (10/90) afforded **22p** as a colorless oil (189 mg, 0.41 mmol, 82%).

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Acetonitrile- $d_3$ )**  $\delta$  8.11 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 8.01 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.93 - 7.73 (m, 4H), 7.39 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>)** δ 145.0, 141.3, 138.3, 136.1, 132.8, 130.7, 129.5, 127.3, 21.5.

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>)** δ -76.24 (s, 3F), -102.01 (d, *J* = 25.0 Hz, 2F).

**<sup>77</sup>Se NMR (57 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>)** δ 932.51 (t, *J* = 93.8 Hz).

**HRMS (ASAP+):** calc for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>SSe [M+H]<sup>+</sup> 461.9702, measured 461.9680.

### HPLC on chiral stationary phases

The chiral HPLC analyses were performed on Agilent 1260 Infinity unit, monitored by SRA Instruments Seleccol software. Chiroptical detection was used with Jasco CD-2095 circular dichroism detector. The preparative chiral HPLC separations were performed on Agilent 1260 Infinity unit with fraction collector G1364C. Heptane, hexane, dichloromethane, ethanol and 2-PrOH, HPLC grade, were degassed and filtered on a 0.45  $\mu\text{m}$  millipore membrane before use. Retention times  $R_t$  in minutes, retention factors  $k_i = (R_{t_i} - R_{t_0})/R_{t_0}$  and enantioselectivity factor  $\alpha = k_2/k_1$  and resolution  $R_s = 1.18 (R_{t_2} - R_{t_1})/(w_1 + w_2)$  are given.  $R_{t_0}$  was determined by injection of tri-tertio-butyl benzene and  $w_i$  was the peak width at half-height. The analytical columns (250 x 4.6 mm) used are Lux-Cellulose-2, Lux-Cellulose-3, Lux-Cellulose-4, Lux-Amylose-1, Lux-Amylose-2 from Phenomenex (Le Pecq, France), Chiralpak IA, Chiralpak IB-N5, Chiralpak IC, Chiralpak ID, Chiralpak IE, Chiralpak IF, Chiralpak IG, Chiralpak IH from Chiral Technology Europa (Illkirch, France), Chiral Art Cellulose-SJ from YMC and (*S,S*)-Whelk-O1 from Regis Technologies (Morton Grove, USA). The preparative columns (250 x 10 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) used are Lux-Cellulose-2, Lux-Cellulose-4 from Phenomenex, Chiralpak AD-H, Chiralpak IH, Chiralcel OJ-H from Chiral Technology Europa and Chiral Art Cellulose-SJ from YMC.

### Chiroptical properties

Optical rotations were measured on a Jasco P-2000 polarimeter with a sodium lamp (589 nm), a halogen lamp (578, 546, 436, 405, 365 and 325 nm), in a 10 cm cell, thermostated at 25°C with a Peltier controlled cell holder. Electronic circular dichroism (ECD) and UV spectra were measured on a JASCO J-815 spectrometer equipped with a JASCO Peltier cell holder PTC-423 to maintain the temperature at 25.0  $\pm$  0.2°C. A CD quartz cell of 1 mm of optical pathlength was used. The CD spectrometer was purged with nitrogen before recording each spectrum, which was baseline subtracted. The baseline was always measured for the same solvent and in the same cell as the samples. The spectra are presented without smoothing and further data processing. Acquisition parameters: 0.1 nm as intervals, scanning speed 50 nm/min, band width 2 nm, and 3 accumulations per sample.

## DFT and TD-DFT calculations

DFT and TD-DFT calculations were performed using Gaussian 16 package<sup>190</sup>, with the default parameters for solvent used in SMD. Spectra were plotted with Specdis v. 1.71<sup>191</sup> as sum of Gaussians with  $\sigma$  as half the bandwidth at 1/e peak height.

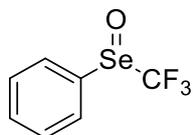
---

<sup>190</sup> Gaussian 16, Revision A.03, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2016**.

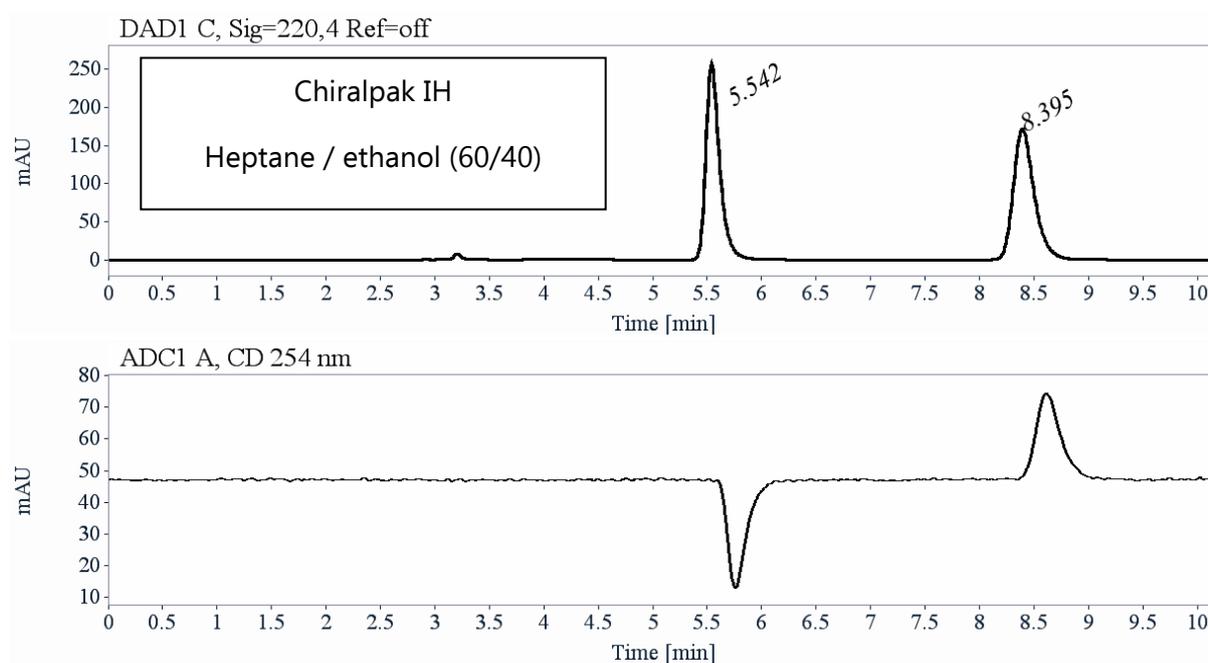
<sup>191</sup> Specdis version 1.71. T. Bruhn, A. Schaumlöffel, Y. Hemberger, G. Pescitelli. Berlin, Germany, **2017**, <https://specdis-software.jimdo.com/>.

## Classic methodology for selenoxide in the case of non-racemization

Analytical chiral HPLC separation for **20a**



**20a** is dissolved in heptane and 2-PrOH, injected on the chiral column, and detected with an UV detector at 220 nm and a circular dichroism at 254 nm. The flow-rate is 1 mL/min.

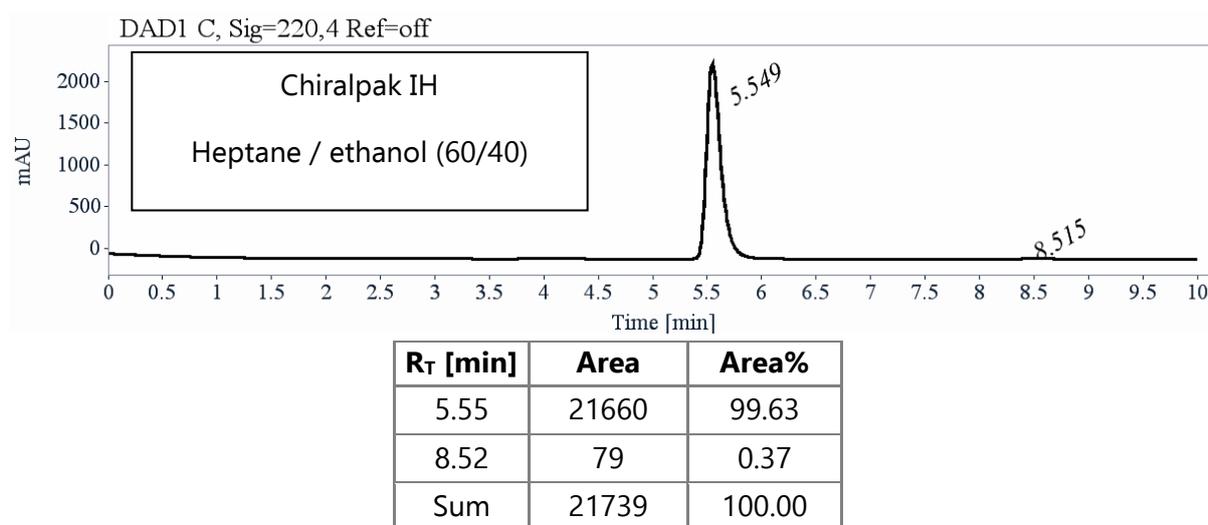


R <sub>T</sub> [min]	Area	Area%	Capacity Factor	Enantioselectivity	Resolution (USP)
5.54	2276	49.85	0.88		
8.39	2290	50.15	1.85	2.10	10.10
Sum	4566	100.00			

*Chromatogram S1-rac.* Analytical chiral HPLC separation for **20a** on Chiralpak IH

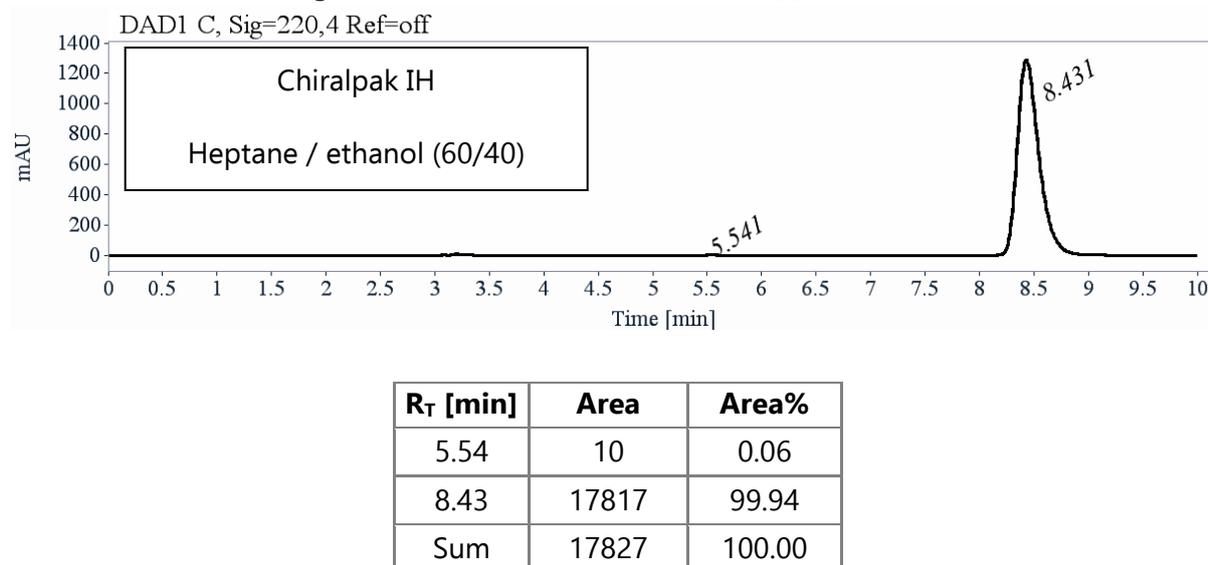
Preparative separation for compound **20a** :

- Sample preparation: About 90 mg of compound **20a** are dissolved in 4 mL of a mixture of ethanol and hexane (50/50).
- Chromatographic conditions: Chiralpak IH (250 x 10 mm), hexane / ethanol (60/40) as mobile phase, flow-rate = 5 mL/min, UV detection at 254 nm.
- Injections: 5 times 800  $\mu$ L, every 6 minutes.
- First fraction: 42 mg of the first eluted enantiomer (*R*)-**20a** with ee > 99%



Chromatogram S1-(*R*). Ee determination for (*R*)-**20a** on Chiralpak IH

- Second fraction: 40 mg of the second eluted enantiomer (*S*)-**20a** with ee > 99.5 %



Chromatogram S1-(*S*). Ee determination for (*S*)-**20a** on Chiralpak IH

## Optical rotations

Optical rotations were measured on a Jasco P-2000 polarimeter with a halogen lamp (589, 578, 546, 436, 405 and 365 nm), in a 10 cm cell, thermostated at 25°C with a Peltier controlled cell holder.

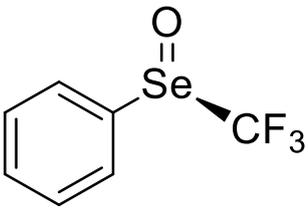
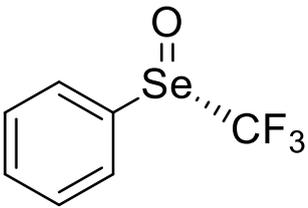
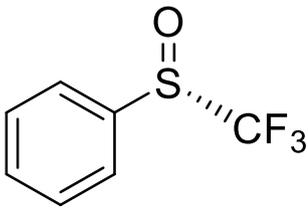
			
$\lambda$ (nm)	( <i>R</i> )- <b>20a</b> first eluted on Chiralpak IH $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.22)	( <i>S</i> )- <b>20a</b> second eluted on Chiralpak IH $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.17)	( <i>S</i> )-enantiomer $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.11)
589	- 119	+ 119	+ 197
578	- 125	+ 125	+ 207
546	- 149	+ 149	+ 246
436	- 293	+ 293	+ 510
405	- 402	+ 402	+ 689
365	- 673	+ 673	+ 1162

Table S1. Optical rotations for **20a** enantiomers and comparison with (*S*)-(trifluoromethyl)sulfinyl)benzene

## Electronic Circular Dichroism

ECD and UV spectra were measured on a JASCO J-815 spectrometer equipped with a JASCO Peltier cell holder PTC-423 to maintain the temperature at  $25.0 \pm 0.2^\circ\text{C}$ . A CD quartz cell of 1 mm of optical pathlength was used. The CD spectrometer was purged with nitrogen before recording each spectrum, which was baseline subtracted.

The baseline was always measured for the same solvent and in the same cell as the samples. The spectra are presented without smoothing and further data processing.

first eluted enantiomer, (*R*)-**20a** : green solid line, concentration =  $0.750 \text{ mmol.L}^{-1}$  in acetonitrile.

second eluted enantiomer, (*S*)-**20a**: red dotted line, concentration =  $0.763 \text{ mmol.L}^{-1}$  in acetonitrile.

Acquisition parameters: 0.1 nm as intervals, scanning speed 50 nm/min, band width 2 nm, and 3 accumulations per sample.

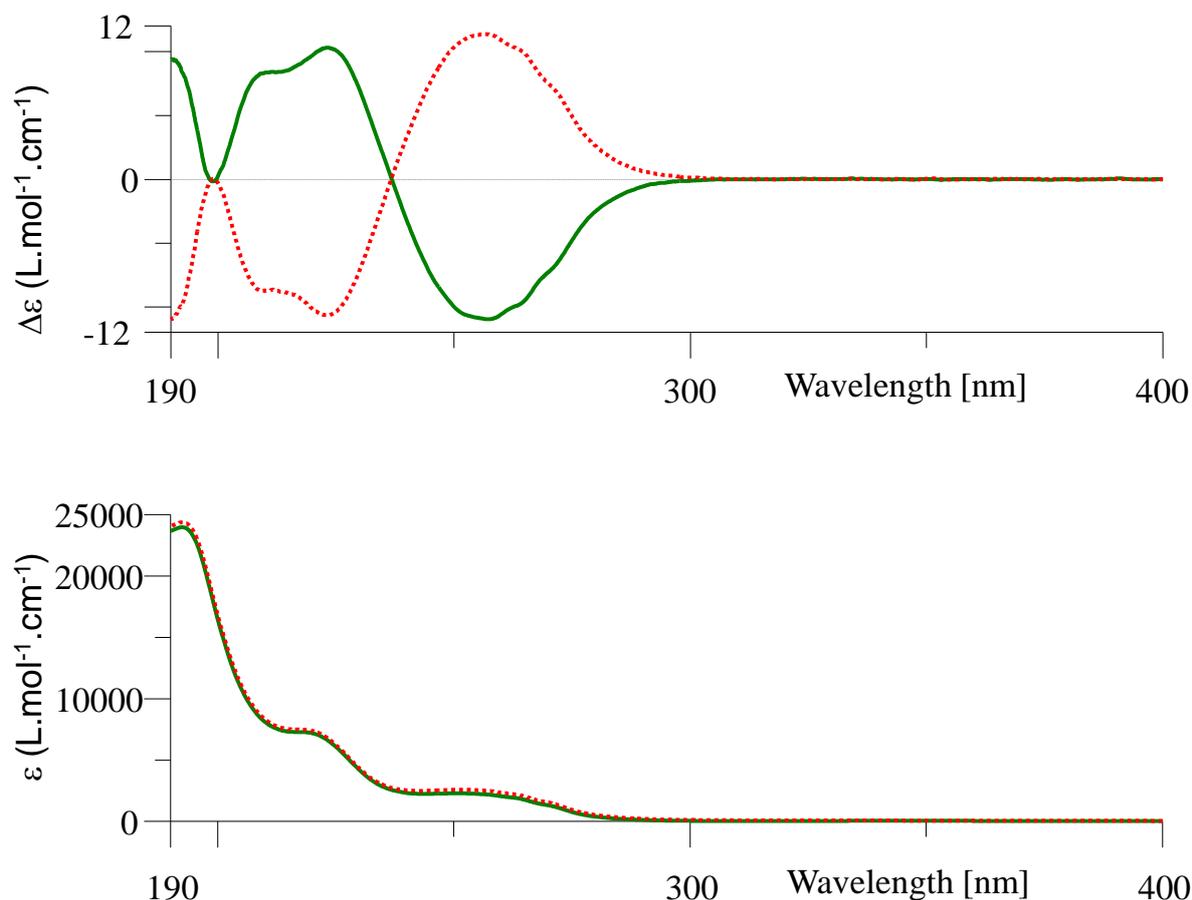


Figure S1a. ECD and UV spectra for **20a** enantiomers

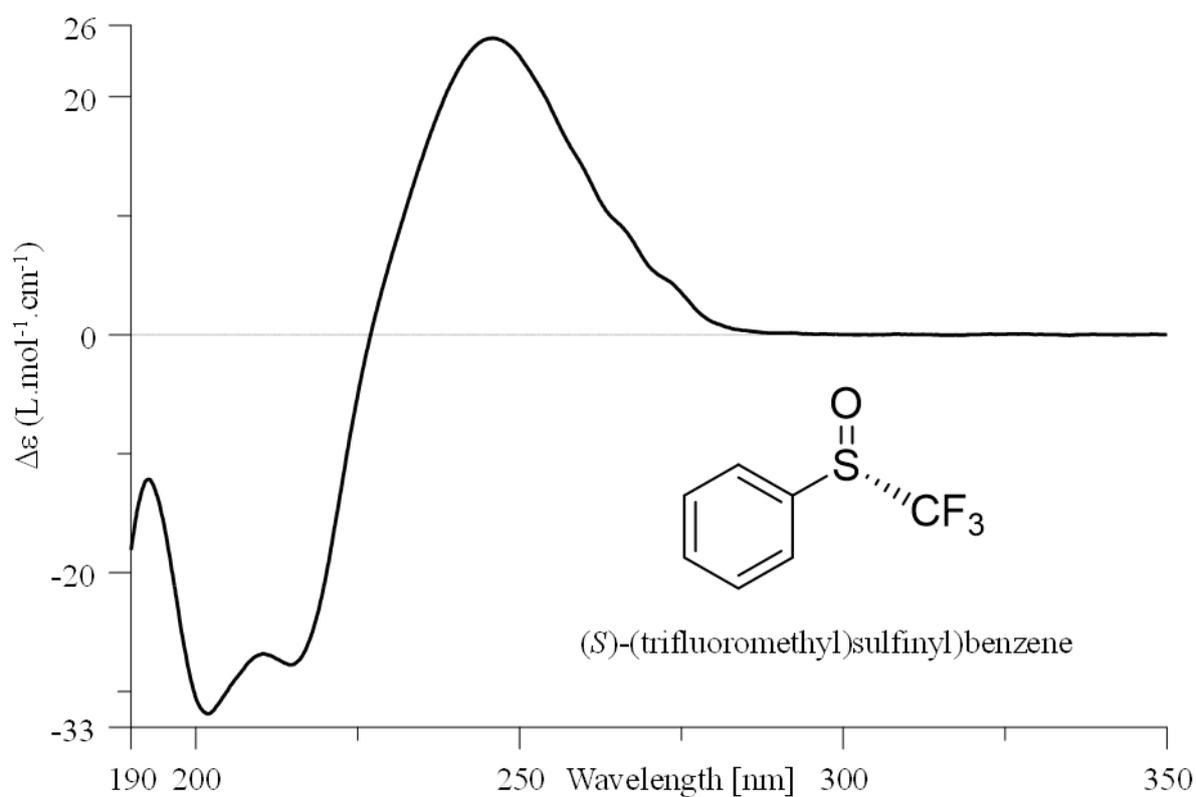
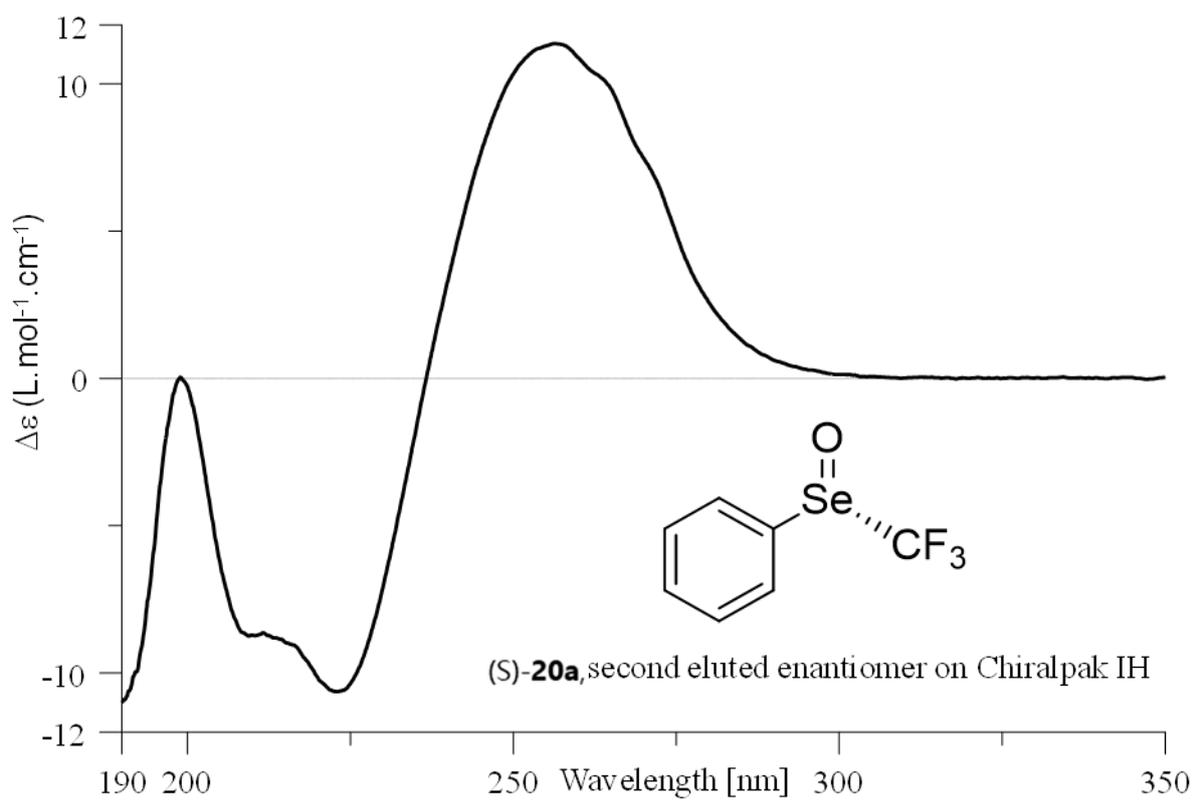
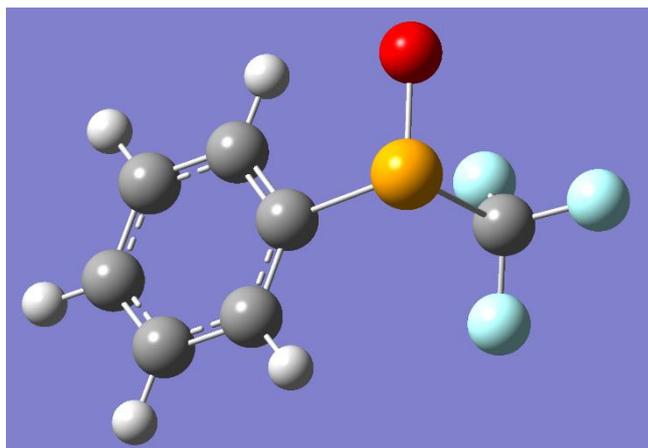


Figure S1b. Comparison of ECD spectra for (*S*)-**20a** and (*S*)-(trifluoromethyl)sulfinyl)benzene

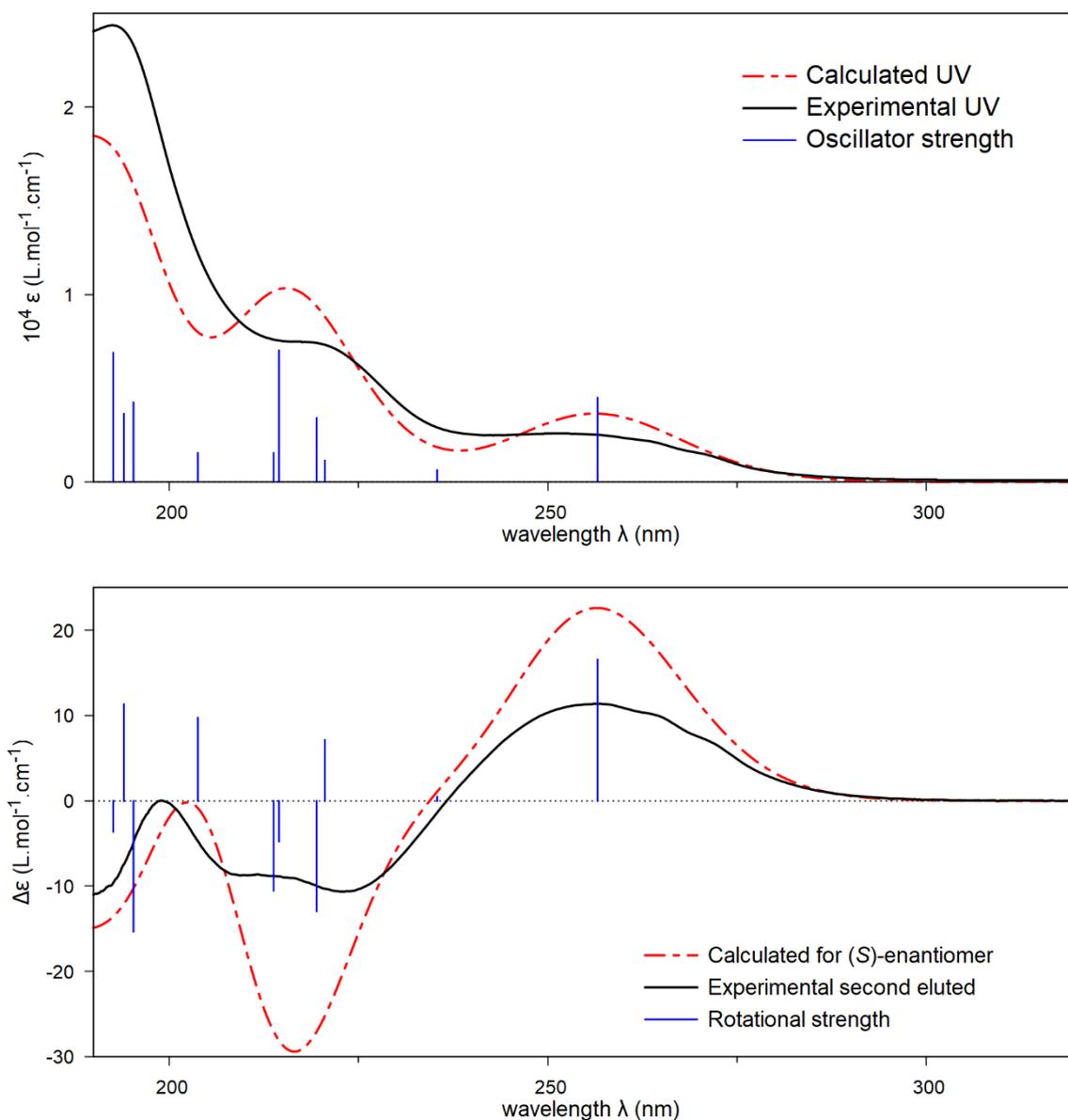
Absolute configuration determination by comparison of calculated and experimental ECD spectra of compound **20a**

According to the following ECD spectra calculations, the second eluted enantiomer on Chiralpak IH, with  $[\alpha]_D^{25}(\text{CH}_2\text{Cl}_2, c = 0.17) = + 119$ , is the (*S*)-enantiomer.

Only one conformer geometry was found for the (*S*)-enantiomer after a conformational analysis with molecular mechanics and DFT at the SMD(CH<sub>3</sub>CN)/PBE0/Def2TZVPP level.

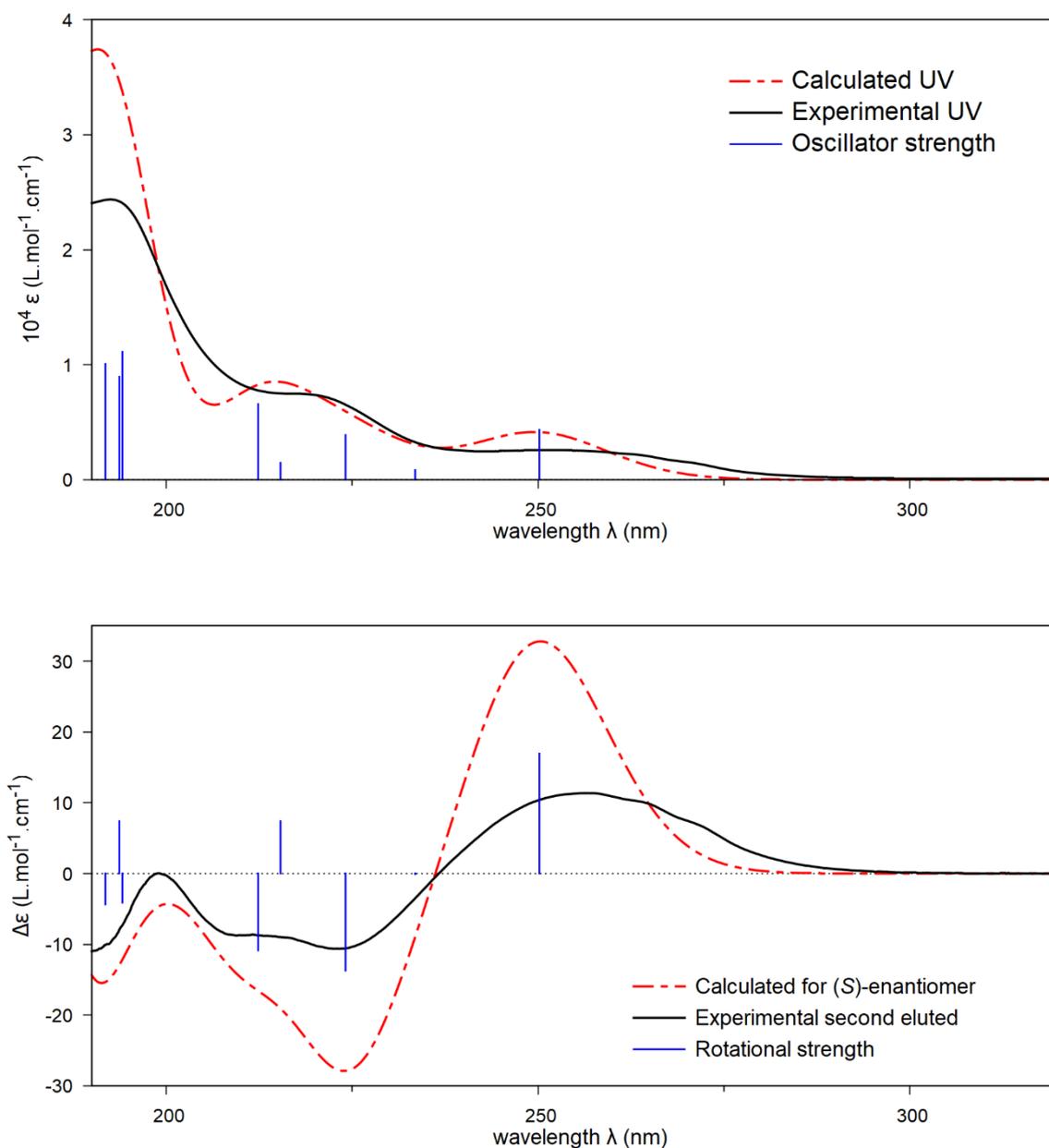


Frequency calculations and TD-DFT calculations at SMD(CH<sub>3</sub>CN)/PBE0/Def2TZVPP level: 80 excited states were computed.



*Figure S1c.* Comparison of UV (top) and ECD (bottom) experimental spectra in acetonitrile for the second eluted enantiomer on Chiralpak IH and TD-DFT calculated spectra ( $\sigma = 0.29$  eV, no shift). Vertical bars are oscillator and rotational strengths, with arbitrary unit.

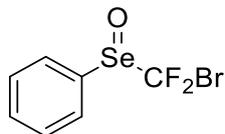
Frequency calculations at SMD(CH<sub>3</sub>CN)/B3LYP/6-311G(3d,3p) level and TD-DFT calculations at SMD(CH<sub>3</sub>CN)/CAM-B3LYP3/6-31++G(3d,3p) level: 80 excited states were computed.



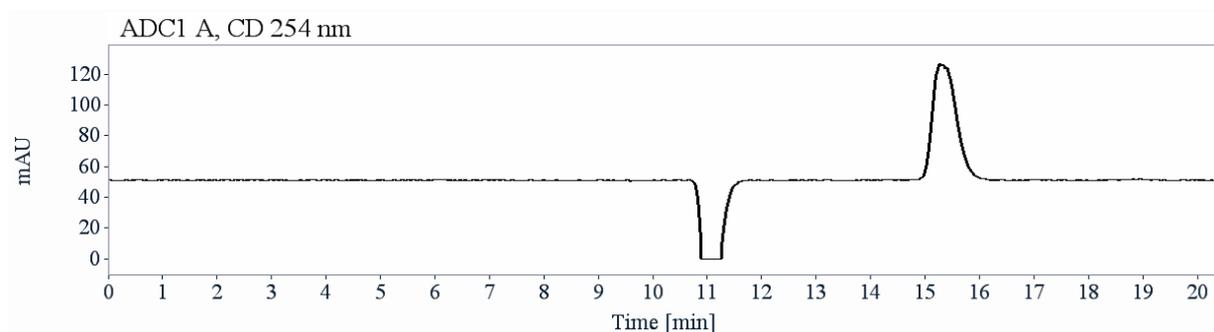
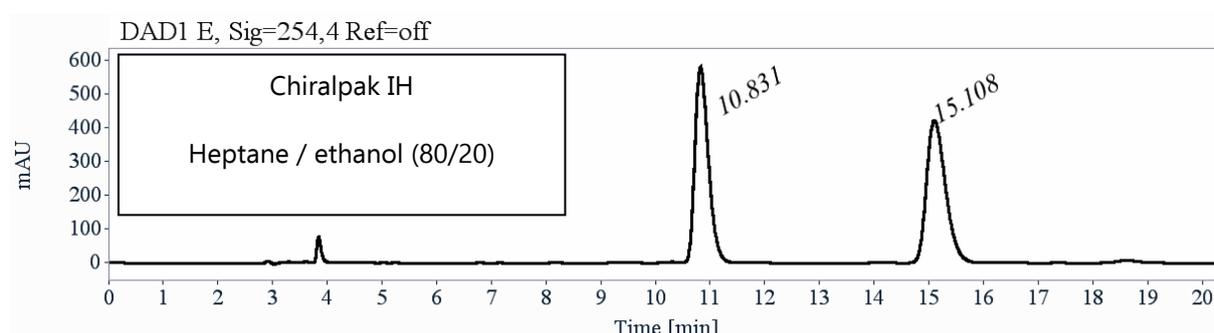
*Figure S1d.* Comparison of UV (top) and ECD (bottom) experimental spectra in acetonitrile for the second eluted enantiomer on Chiralpak IH and TD-DFT calculated spectra ( $\sigma = 0.25$  eV, no shift). Vertical bars are oscillator and rotational strengths, with arbitrary unit.

## Classic methodology for selenoxide in the case of racemization

### Analytical chiral HPLC separation for **20q**



- The sample is dissolved in heptane and 2-PrOH, injected on the chiral column, and detected with an UV detector at 254 nm and a circular dichroism detector at 254 nm. The flow-rate is 1 mL/min.



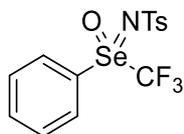
<b>R<sub>T</sub> [min]</b>	<b>Area</b>	<b>Area%</b>	<b>Capacity Factor</b>	<b>Enantioselectivity</b>	<b>Resolution (USP)</b>
10.83	9998	49.53	2.67		
15.11	10186	50.47	4.12	1.54	7.88
Sum	20185	100.00			

*Chromatogram S3-rac.* Analytical chiral HPLC separation for **20q** on Chiralpak IH

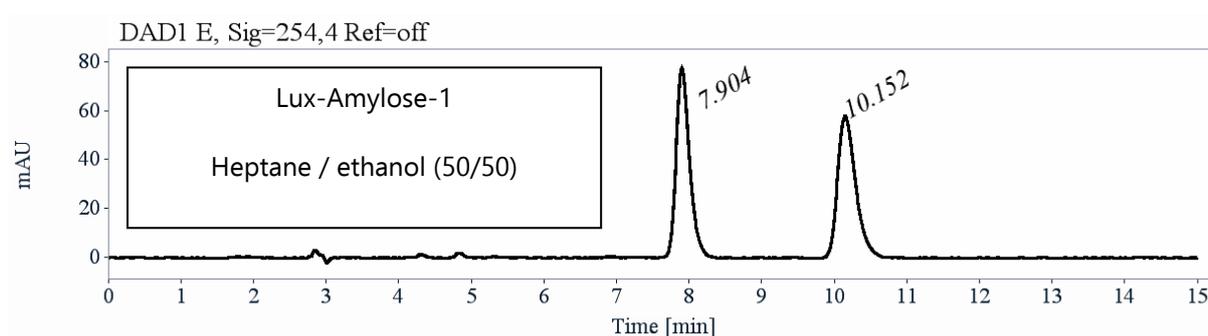
The methodology cannot continue because the compound racemizes (same chromatogram during a second enantiopure injection of **20q**).

## Classic methodology for selenoximine

### Analytical chiral HPLC separation for **22a**



- The sample is dissolved in heptane and ethanol, injected on the chiral column, and detected with an UV detector at 254 nm. The flow-rate is 1 mL/min.

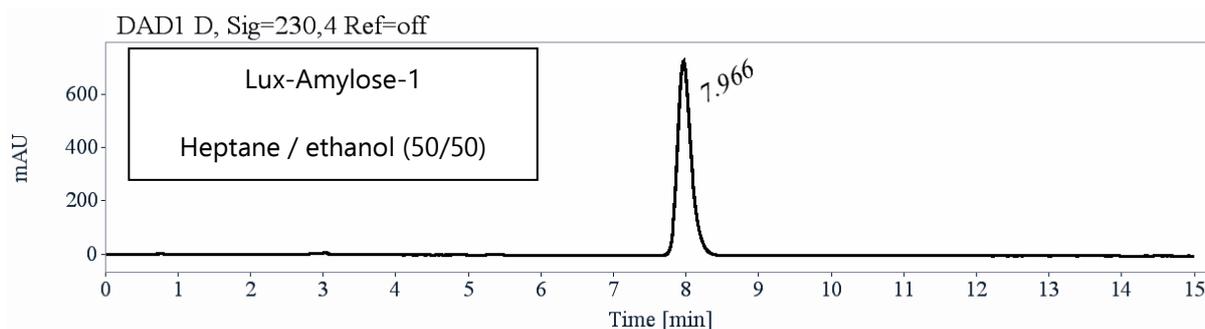


R <sub>T</sub> [min]	Area	Area%	Capacity Factor	Enantioselectivity	Resolution (USP)
7.90	1008	50.01	1.68		
10.15	1008	49.99	2.44	1.45	5.78
Sum	2016	100.00			

*Chromatogram S6-rac.* Analytical chiral HPLC separation for **22a** on Lux-Amylose-1

### Preparative separation for **22a**:

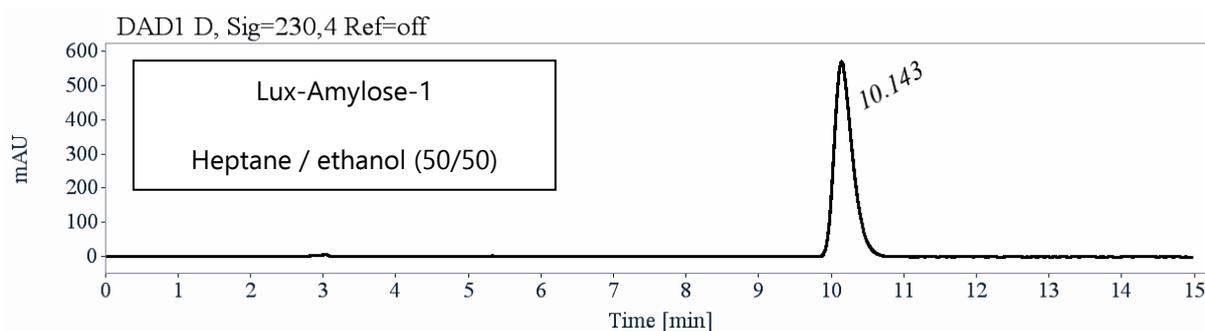
- Sample preparation: About 30 mg of **22a** are dissolved in 7 mL of a mixture ethanol / hexane (50/50).
- Chromatographic conditions: Chiralpak AD-H (250 x 10 mm), hexane / ethanol (50/50) as mobile phase, flow-rate = 5 mL/min, UV detection at 254 nm.
- Injections: 14 times 500 µL, every 8 minutes.
  
- First fraction: 9.9 mg of the first eluted enantiomer with ee > 99.5 %



R <sub>T</sub> [min]	Area	Area%
7.97	9484	100.00
Sum	9484	100.00

*Chromatogram S6-(S)*. Ee determination for (*S*)-**22a** on Lux-Amylose-1

- Second fraction: 9.6 mg of the second eluted enantiomer with ee > 99.5 %



R <sub>T</sub> [min]	Area	Area%
10.14	10052	100.00
Sum	10052	100.00

*Chromatogram S6-(R)*. Ee determination for (*R*)-**22a** on Lux-Amylose-1

### Optical rotations

Optical rotations were measured on a Jasco P-2000 polarimeter with a halogen lamp (589, 578, 546, 436, 405 and 365 nm), in a 10 cm cell, thermostated at 25°C with a Peltier controlled cell holder.

$\lambda$ (nm)	( <i>S</i> )- <b>22a</b> first eluted on Lux-Amylose-1 $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c =0.50)	( <i>R</i> )- <b>22a</b> second eluted on Lux-Amylose-1 $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c =0.48)
589	- 12	+ 12
578	- 13	+ 13
546	- 14	+ 14
436	- 21	+ 21
405	- 23	+ 23
365	- 17	+ 17

Table S6. Optical rotations for **22a** enantiomers

## Electronic Circular Dichroism

ECD and UV spectra were measured on a JASCO J-815 spectrometer equipped with a JASCO Peltier cell holder PTC-423 to maintain the temperature at  $25.0 \pm 0.2^\circ\text{C}$ . A CD quartz cell of 1 mm of optical pathlength was used. The CD spectrometer was purged with nitrogen before recording each spectrum, which was baseline subtracted.

The baseline was always measured for the same solvent and in the same cell as the samples. The spectra are presented without smoothing and further data processing.

first eluted enantiomer, (*S*)-**22a**: green solid line, concentration =  $0.23 \text{ mmol.L}^{-1}$  in acetonitrile.  
second eluted enantiomer, (*R*)-**22a**: red dotted line, concentration =  $0.21 \text{ mmol.L}^{-1}$  in acetonitrile.

Acquisition parameters: 0.1 nm as intervals, scanning speed 50 nm/min, band width 2 nm, and 3 accumulations per sample.

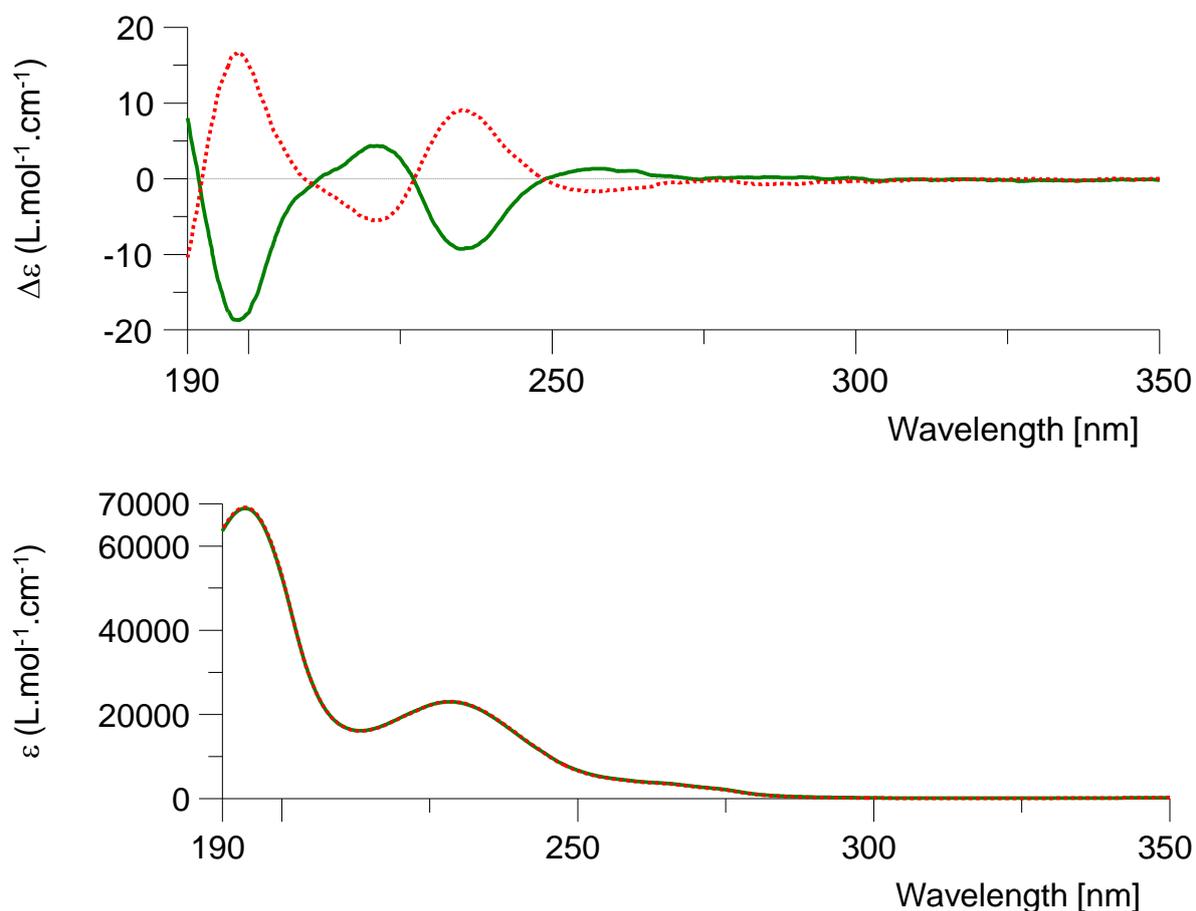


Figure S6a. ECD and UV spectra for **22a** enantiomers

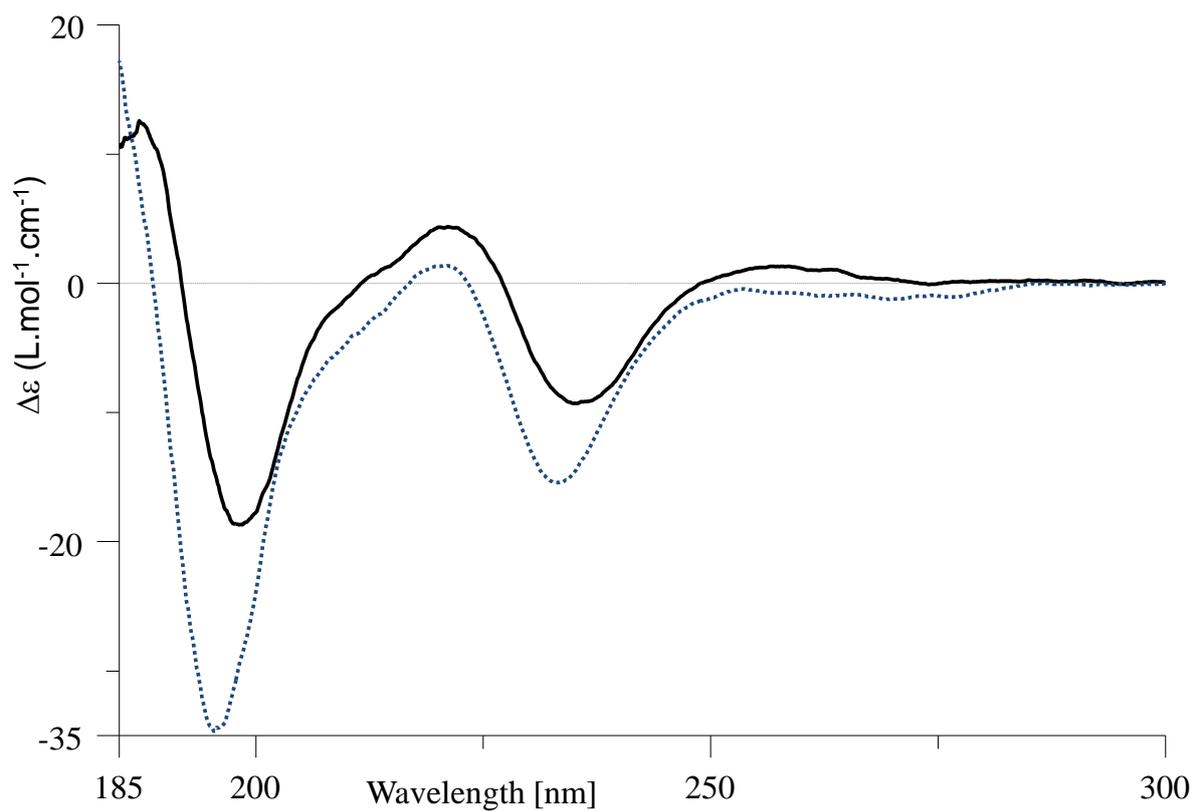
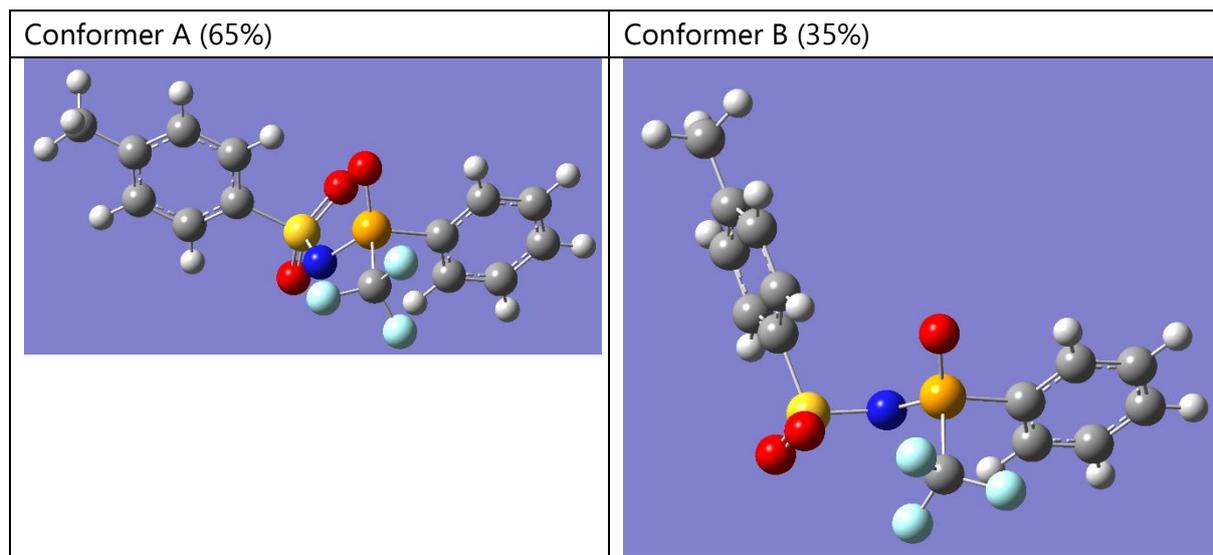


Figure S6b. Comparison of ECD spectra for (S)-**22a** (black solid line) and (S)-corresponding sulfoximine (blue dotted line)

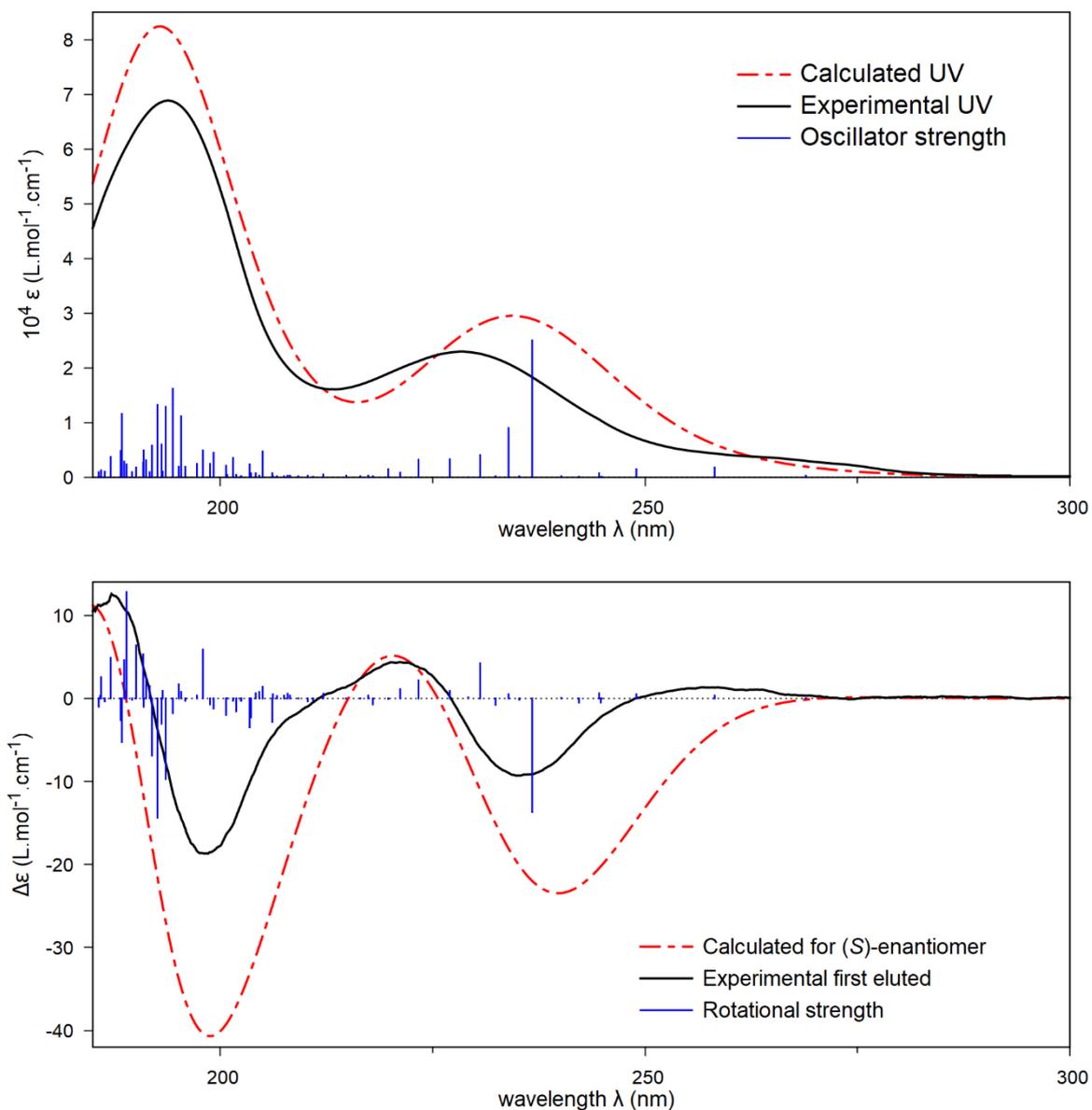
Absolute configuration determination by comparison of calculated and experimental ECD spectra of compound **22a**

According to the following ECD spectra calculations, the first eluted enantiomer on Lux-Amylose-1, with  $[\alpha]_D^{25}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $c = 0.50$ ) = - 12, is the (*S*)-enantiomer.

Two conformer geometries were found for the (*S*)-enantiomer after a conformational analysis with molecular mechanics and DFT at the SMD( $\text{CH}_3\text{CN}$ )/PBE0/Def2SVPP level.



Frequency calculations and TD-DFT calculations at SMD(CH<sub>3</sub>CN)/PBE0/Def2SVPP level: 80 excited states were computed.



*Figure S6c.* Comparison of UV (top) and ECD (bottom) experimental spectra in acetonitrile for the first eluted enantiomer on Lux-Amylose-1 and TD-DFT calculated spectra ( $\sigma = 0.35$  eV, shifted by 9 nm). Vertical bars are oscillator and rotational strengths, with arbitrary unit.

### Determination of Hansch-Leo parameters ( $\pi_R$ )

To a 10 mL pear-shaped flask was added octanol (ca. 2 mL), water (ca. 2 mL) and the molecule to study (ca. 2  $\mu$ 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/H<sub>2</sub>O 70:30 for PhS(O)CF<sub>3</sub>, **20a**, **20p**, **20r**, 80:20 for **21a**, **21o**, 85:15 for **20o** and PhSeCF<sub>3</sub> or 90:10 for benzene) with an UV detector ( $\lambda = 254$  nm).

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.

Molecules	Number of values	$\pi_R$ (mean)	Standard deviation
<b>Benzene</b>	3	0	0.02
<b>PhSeCF<sub>3</sub></b> <sup>134</sup>	12	1.61	0.03
<b>PhS(O)CF<sub>3</sub></b>	4	-0.24	0.01
<b>20a</b>	4	-1.49	0.00
<b>20p</b>	4	-0.73	0.00
<b>20r</b>	4	-2.09	0.01
<b>20o</b>	4	0.64	0.01
<b>21a</b>	4	-0.37	0.02
<b>21o</b>	4	1.39	0.02

<sup>134</sup> K. Grollier, A. De Zordo-Banliat, F. Bourdreux, B. Pegot, G. Dagousset, E. Magnier, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 6028.



## Conclusion générale

Une partie de mes travaux de thèse a été consacrée à la formation de réactifs. Le [bmim][SeCN], nouveau réactif de sélénoxydation nucléophile sous forme de liquide ionique, permet d'introduire le groupement SeCN sur des halogénoalkyles. Sa synthèse très simple, les rendements élevés et le temps de réaction court en font, à mes yeux, un outil viable pour la synthèse de sélénoxydés puis de polyfluoroalkylsélénoxydes aliphatiques. Nous avons également proposé une synthèse plus simple du réactif TsSeCF<sub>3</sub>. Bien qu'utilisé dans de nombreuses méthodologies électrophiles, nucléophiles et radicalaires, sa synthèse est restée inchangée depuis 2017 malgré la difficulté de celle-ci. La nouvelle synthèse proposée permet l'augmentation du rendement global tout en diminuant les étapes de synthèse et facilitant les purifications. La suite logique de ce projet est donc la synthèse sur une centaine de grammes du TsSeCF<sub>3</sub> et l'extension de cette méthodologie à différentes chaînes fluorées.

Nous avons ensuite développé différentes méthodes de trifluorométhylsélénoxydation directe à l'aide du *Se*-(trifluorométhyl) 4-méthylbenzenesulfonosélénoxyde. A l'aide d'une catalyse au Pd(ACN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la C-H fonctionnalisation en position β d'étones avec de bons rendements. Le prolongement de ce projet serait la fonctionnalisation d'atome de carbone sp<sup>3</sup>, méthodologie encore inconnue à ce jour. La perfluoroalkylsélénoxydation décarboxylative d'acides arylchalcogénoacétiques a également été décrite par catalyse photorédox à l'aide de la RFTA, un dérivé de la vitamine B<sub>2</sub>. Cette méthodologie a permis la formation de nouveaux motifs -ECH<sub>2</sub>SeR<sub>F</sub> et leurs paramètres de Hansch-Leo, souvent très élevés, ont ainsi pu être déterminés. Le NMe<sub>4</sub>SeCF<sub>3</sub>, une autre source de SeCF<sub>3</sub> cette fois-ci nucléophile, a quant à lui été utilisé lors d'une photocatalyse à l'aide de l'éosine Y pour la trifluorométhylsélénoxydation d'indoles en position C3 et de pyrroles en position C2. Un mécanisme radicalaire par oxydation du NMe<sub>4</sub>SeCF<sub>3</sub> a pu être mis en évidence.

Dans un dernier temps, deux méthodologies ont permis l'oxydation de manière sélective de sélénoxydes aromatiques en sélénoxydes et sélénoxydes. Les conditions bien plus douces que celles rapportées jusque là facilitent grandement l'accès à ces nouveaux motifs. La formation des sélénoxydes grâce à l'utilisation d'un réactif original (polyoxométallate-liquide ionique) permet de s'affranchir des réactifs très dangereux utilisés jusqu'alors. Les paramètres de Hansch-Leo de différents motifs -Se(O)<sub>x</sub>R<sub>F</sub> ont également pu être déterminés, montrant l'importance du degré d'oxydation de l'atome de sélénium sur la lipophilie des molécules perfluoroalkylsélénoxydées. La formation des premières sélénoxydés a également été décrite avec de bons rendements.

L'aboutissement de ce projet serait, à mes yeux, la détosylation de l'atome d'azote pour avoir accès aux sélénoximines N-H libres.

Enfin, un dernier axe de recherche présenté dans l'ANR reste à développer : la synthèse de perfluoroalkyltétrafluoro- $\lambda^6$ -sélénures aromatiques. Pour ce faire, la formation de tétrachloro(phényl)(trifluorométhyl)- $\lambda^6$ -sélane, utilisé comme précurseur, est actuellement étudiée au laboratoire.