



HAL
open science

Développement de nouvelles voies d'accès à des motifs fluorés : réactions photocatalytiques et valorisation des fluorures de carbamoyle.

Dan Louvel

► **To cite this version:**

Dan Louvel. Développement de nouvelles voies d'accès à des motifs fluorés : réactions photocatalytiques et valorisation des fluorures de carbamoyle.. Chimie organique. Université Claude Bernard - Lyon I, 2023. Français. NNT : 2023LYO10188 . tel-04744399

HAL Id: tel-04744399

<https://theses.hal.science/tel-04744399v1>

Submitted on 18 Oct 2024

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.

Université Claude Bernard  Lyon 1

**THESE de DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**

**Ecole Doctorale N° 206
Ecole doctorale de chimie de l'Université de Lyon**

Discipline : Chimie Organique

Soutenue publiquement le 16/10/2023, par :
Dan Louvel

**Développement de nouvelles voies d'accès à
des motifs fluorés : réactions
photocatalytiques et valorisation des
fluorures de carbamoyle**

Devant le jury composé de :

Amgoune, Abderrahmane	Professeur, Univ. Lyon 1	Président
Durandetti, Muriel Lakhdar, Sami Martin, David	Maître de conférences, Univ. Rouen Chargé de Recherche CNRS, Univ. Toulouse Directeur de Recherche CNRS, Univ. Grenoble	Rapporteur Rapporteur Examineur
Métay, Estelle Tlili, Anis	Directrice de Recherche CNRS, Univ. Lyon 1 Chargé de Recherche CNRS, Univ. Lyon 1	Co-directrice de thèse Directeur de thèse

Sommaire

Abréviations.....	2
Introduction générale.....	6
Introduction sur la photo-catalyse	12
Chapitre I : Synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle par catalyse photo-redox.....	17
Chapitre II : Synthèse chimio-sélective de dérivés fluoroalkylés à partir du réactif de Langlois	80
Chapitre III : Synthèse et valorisation des fluorures de carbamoyle	169
Chapitre IV : Experimental section.....	211
Conclusion générale et perspectives	266

Abréviations

® : marque déposée

π : paramètre de Hansch-Leo

e^- : électron

Φ : rendement quantique

Δ : chauffe

Ac : groupement acétate

AcOnBu : acétate de butyle

AEBSF : fluorure de 4-(2-aminoéthyl)benzènesulfonyle

a_H : constante de couplage hyperfin du radical avec un noyau d'hydrogène voisin

a_N : constante de couplage hyperfin du radical avec un noyau d'azote voisin

Ar : tout groupement aromatique

ATRA : atom-transfer radical addition / addition radicalaire par transfert d'atome

Bn : groupement benzyle

BTC : carbonate de bis(trichlorométhyle) ou triphosgène

CIS : conversion intersystème

DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

DABSO 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane bis(dioxyde de soufre)

DAST : trifluorure de diéthylaminosoufre

DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DFT : density functional theory / théorie de la fonctionnelle de la densité

DIBAL : hydrure de diisobutylaluminium

DMAP : 4-Diméthylaminopyridine

DMF : N,N-diméthylformamide

DMPO : 5,5-diméthyl-1-pyrroline N-oxyde

DMSO : diméthylsulfoxyde

DNTFB : 2,4-dinitro-1-(trifluorométhoxy)benzène

E : entgegen (allemand) / « opposé »

E : électrophile

EF : état fondamental

E_{ox} : potentiel d'oxydation

équiv. : nombre d'équivalent(s)

E_{red} : potentiel de réduction

Et : groupement éthyle

Et₂O : éther diéthylique

FDA : food and drug administration / agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux

GC/MS : chromatographie en phase gazeuse couplée spectrométrie de masse

h : heure(s)

HAT : hydrogen atom transfer / transfert d'atome d'hydrogène

(Het)Ar : tout groupement aromatique et hétéroaromatique

HFIP : hexafluoropropan-2-ol

HOMO : highest occupied molecular orbital / plus haute orbitale moléculaire occupée

hν : énergie d'un photon de fréquence ν , h est la constante de Planck

i-Pr : groupement isopropyle

L : ligand

LCD : liquid crystal display / écran à cristaux liquides

LED : light-emitting diode / diode électroluminescente

log : logarithme décimal

LUMO : lowest unoccupied molecular orbital / plus basse orbitale moléculaire inoccupée

M : concentration molaire

Me : groupement méthyle

MeCN : acétonitrile

Mes : groupement mésityle

min. : minute(s)

MOF : metal-organic frameworks / réseaux métallo-organiques

mol% : pourcentage molaire

n-Bu : groupement butyle

NFSI : N-fluorobenzènesulfonimide

Nu : nucléophile

PBN : N-tert-butyl- α -phénylnitronne

PBS : phosphate-buffered saline / tampon phosphate salin

PC : photo-catalyseur

PC* : photo-catalyseur excité

PFAS : per- and polyfluoroalkyl substances / substances per- et polyfluoroalkylées

pH : potentiel hydrogène

Ph : groupement phényle

pKa : logarithme de la constante d'acidité d'un couple acide-base

PVC : poly(chlorure de vinyle)

PyFluor : fluorure de 2-pyridinesulfonyle

R : tout groupement alkyle

R_f : chaîne perfluoroalkyle

RMN : résonance magnétique nucléaire

RPE : résonance paramagnétique électronique

RX : rayon X

S1 : état singulet de spin

SCE : saturated calomel electrode / électrode au calomel saturé

sec. : seconde(s)

SET : single electron transfer / transfert mono-électronique

SOMO : singly occupied molecular orbital / orbitale moléculaire semi-occupée

SuFEx : sulfur(VI) fluoride exchange / échange fluorure soufre(IV)

t : temps

T3 : état triplet de spin

TBAF : fluorure de tétrabutylammonium

t-Bu : groupement tertio-butyle

TCCA : acide trichloroisocyanurique

TDAE : tétrakis(diméthylamino)éthylène

TEP : tomographie par émission de positon

TFA : acide trifluoroacétique

TFE : 2,2,2-trifluoroéthanol

TFMT : trifluorométhanesulfonate de trifluorométhyle

THF : tétrahydrofurane

TMSCl : chlorure de triméthylsilyle

TMSN₃ : azoture de triméthylsilyle

ua : unité arbitraire

UV : ultraviolet

Z : zusammen (allemand) / « ensemble »

Introduction générale

De numéro atomique 9, le fluor est le premier élément de la famille des halogènes. En dépit d'être le 13^{ème} élément le plus abondant de la croûte terrestre, il est curieusement très peu répandu dans la nature avec seulement 21 produits naturels fluorés recensés^[1]. On le retrouve dans quelques acides gras, certains uraciles ou encore dans une enzyme bactérienne, la fluorinase, qui est la seule enzyme connue capable de catalyser la formation d'une liaison carbone-fluor. Ses principales sources naturelles sont la fluorine, une espèce minérale constituée de fluorure de calcium, et les volcans, qui rejettent chaque année plusieurs millions de tonnes de fluorure d'hydrogène dans l'atmosphère (Figure 1).

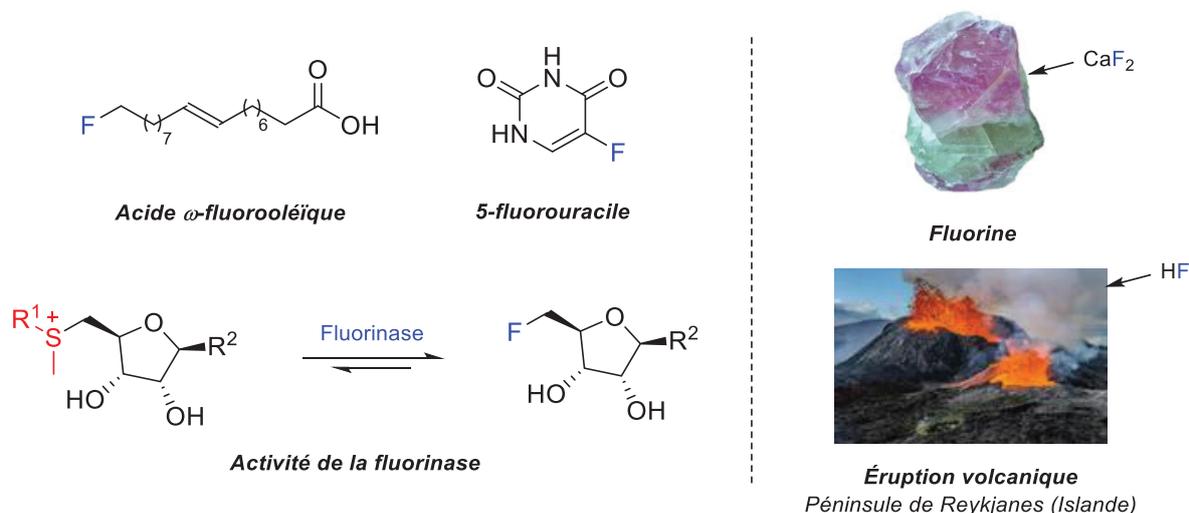


Figure 1: Produits naturels fluorés et sources naturelles de fluor

C'est d'ailleurs sous la forme d'acide fluorhydrique (HF_{aq}) que cet élément est isolé pour la première fois par l'Homme au XVIII^{ème} siècle^[2]. Il faudra cependant attendre les travaux de Frey en 1856 pour obtenir cet acide sous sa forme anhydre et pure. La plus grande découverte dans le domaine du fluor reste toutefois celle du chimiste français Henry Moisson qui en 1886 est le premier à isoler par électrolyse sous la forme de F_2 . La préparation de ce gaz s'industrialisera par la suite puisqu'il joue un rôle clef dans la synthèse de l' UF_6 , composé utilisé dans le procédé d'enrichissement de l'uranium nécessaire à la fabrication d'armes et de réacteurs nucléaires. A partir des années 1930, la chimie du fluor connaît un tournant majeur avec la découverte des fréons, qui sont utilisés comme fluides thermiques et celle du téflon par Roy Plunkett, qui fait toujours parti des matériaux les plus utilisés dans le monde (Figure 2).

^[1] T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature* **2017**, 473, 470-477.

^[2] A. L. de Lavoisier dans *Traité élémentaire de chimie Tome 1*, **1789**.



Processus d'enrichissement de l'uranium



Chlorofluorocarbure



Téflon

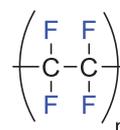


Figure 2: Applications diverses du fluor

Depuis quelques années, le fluor est la cible de nombreuses critiques. Il est notamment décrié pour sa toxicité pour l'homme et l'environnement^{[3],[4]}. Ce sont plus particulièrement les composés per et polyfluoroalkylés (PFAS) qui sont dans le collimateur des agences de sécurité sanitaire. Présents dans de nombreux objets de la vie courante comme les vêtements, les cosmétiques ou encore les emballages alimentaires, les PFAS sont accusés d'être responsables du développement de certaines maladies chez l'homme. Ils sont également des polluants persistants pour l'environnement. Ceci s'explique par la grande stabilité des liaisons C-F qui rend ces composés très résistants à la dégradation.

Pour autant, le fluor est encore aujourd'hui omniprésent dans notre environnement car il est un élément essentiel dans de nombreux domaines. Il est par exemple présent dans les cristaux liquides des écrans LCD ou encore dans les dentifrices. En substituant par un fluor le groupement hydroxyle de l'hydroxyapatite, constituant principal de l'émail dentaire, ce dernier exhibe une meilleure résistance à l'acidité et est donc moins assujéti aux risques de caries. Le fluor est également fortement exploité dans le domaine de la santé que ce soit en imagerie médicale, en biologie ou encore en synthèse de composés biologiquement actifs^{[5],[6],[7]}. En effet, un cinquième des médicaments mis sur le marché contiennent au moins un atome de fluor ou des groupements fluoroalkyles^[8]. Ce phénomène est encore plus marqué en agrochimie puisque d'après une étude de Shibata qui date de 2020, 67% des produits

^[3] S. Guth, S. Hüser, A. Roth, G. Degen, P. Diel, K. Edlund, G. Eisenbrand, K. H. Engel, B. Epe, T. Grune, V. Heinz, T. Henle, H. U. Humpf, H. Jäger, H. G. Joost, S. E. Kulling, A. Lampen, A. Mally, R. Marchan, D. Marko, E. Mühle, M. A. Nitsche, E. Röhrdanz, R. Stadler, C. van Thriel, S. Vieths, R. F. Vogel, E. Wascher, C. Watzl, U. Nöthlings, J. G. Hengstler, *Arch. Toxicol.* **2020**, *94*, 1375-1415.

^[4] J. L. Kyzer, M. Martens, *Chem. Res. Toxicol.* **2021**, *34*, 678-680.

^[5] K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881-1886.

^[6] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330.

^[7] T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature* **2011**, *473*, 470-477.

^[8] M. Inoue, Y. Sumii, N. Shibata, *ACS Omega* **2020**, *5*, 10633-10640.

agrochimiques mis sur le marché au cours des cinq dernières années sont fluorés^[9]. Ce fort intérêt porté à l'incorporation de fluor ou de groupements fluorés sur des molécules s'explique par les propriétés uniques de cet élément et celles qu'il confère aux composés qui le contiennent. (Figure 3).

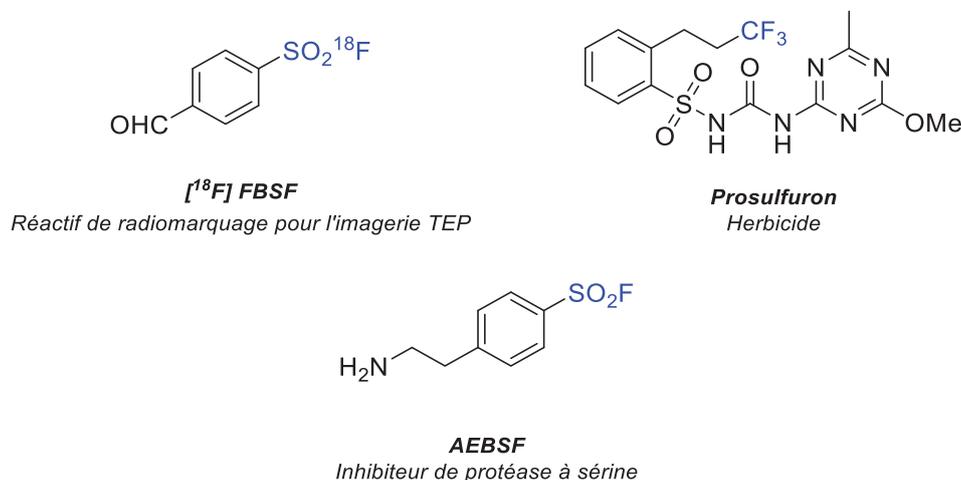


Figure 3: Exemples de molécules fluorées utilisées dans le domaine de la santé

La plupart de ses propriétés résulte de son électronégativité qui est la plus élevée parmi tous les éléments du tableau périodique avec une valeur de 3.98 sur l'échelle de Pauling. Cette électronégativité lui confère un fort caractère inductif attracteur qui induit une polarisation importante de la liaison dans laquelle il est engagé. Le fluor forme ainsi soit des liaisons covalentes polaires soit des liaisons ioniques. De par un très bon recouvrement orbitalaire, la liaison qu'il forme avec le carbone est parmi l'une des liaisons simples les plus fortes qui existent en chimie organique et est relativement courte. L'ajout d'autres atomes de fluor sur le même carbone provoque une diminution de la longueur de cette liaison et une augmentation de sa force. Ceci permet d'expliquer la bonne inertie chimique des composés fluoroalcanes (Tableau 1).

Substrat	d (C-F) Å	E (C-F) kcal
CH ₃ F	1.385	107
CH ₂ F ₂	1.358	109.6
CHF ₃	1.332	114.6
CF ₄	1.317	116

Tableau 1: Impact du fluor sur la longueur et l'énergie de liaison de C-F

^[9] Y. Ogawa, E. Tokunaga, O. Kobayashi, K. Hirai, N. Shibata, *IScience* **2020**, 23, 101467.

Ajouter un ou plusieurs fluors sur un atome de carbone modifie également l'environnement électronique de la molécule. Son effet inductif attracteur augmente fortement l'acidité des protons environnants avec par exemple une différence de pKa de plus de quatre points entre l'acide acétique et acide trifluoroacétique (Tableau 2). D'autres propriétés sont également affectées par la présence de cet atome comme la lipophilie qui se voit être augmentée pour les composés aromatiques fluorés ou encore la volatilité qui a tendance à être plus élevée pour les fluoroalcanes que pour leurs analogues hydrogénés. Pouvoir contrôler les propriétés physico-chimiques de composés en les fluorant présente un intérêt majeur en chimie médicinale puisque des propriétés comme la biodisponibilité ou la puissance d'un médicament dépendent de ces paramètres^[10].

Acide	pKa
CH ₃ CO ₂ H	4.76
FCH ₂ CO ₂ H	2.76
F ₂ CHCO ₂ H	1.46
F ₃ CO ₂ H	0.26

Tableau 2: Impact du fluor sur l'acidité des substrats

Le fluor ou les groupements fluorés sont par ailleurs capables de jouer le rôle de bioisostère. Par définition, un bioisostère est un groupement fonctionnel qui présente des propriétés similaires à celle d'un groupement présent sur un substrat que l'on veut substituer. Ce changement n'altère donc pas l'action biologique du substrat et améliore même son efficacité. Cette propriété est très recherchée dans le domaine de la synthèse de médicaments. En raison de sa petite taille et de sa faible polarisabilité, le fluor est par exemple capable de remplacer l'atome d'hydrogène d'un composé et ainsi augmenter sa stabilité métabolique. Par exemple, l'hydroxylation par les enzymes à cytochrome P450 est souvent une des premières étapes de métabolisation d'un médicament. En insérant un fluor sur ses sites d'oxydation, ces derniers sont protégés de cette réaction d'hydroxylation (Schéma 1).

^[10] J. Han, L. Kiss, H. Mei, A. M. Remete, M. Ponikvar-Svet, D. M. Sedgwick, R. Roman, S. Fustero, H. Moriwaki, V. A. Soloshonok, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4678-4742.

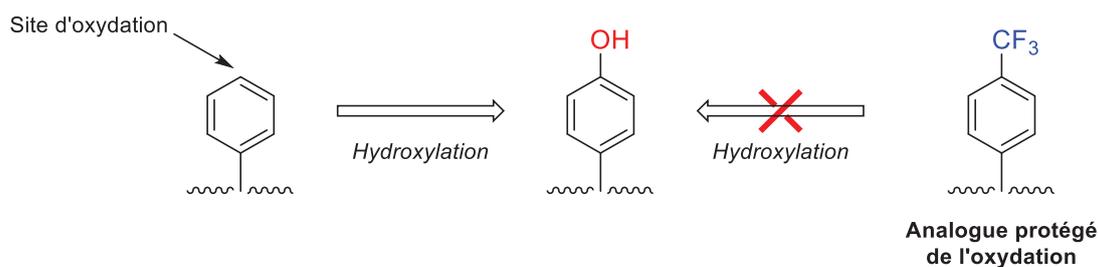


Schéma 1: Inhibition de l'hydroxylation d'un noyau aromatique grâce au fluor

Il existe de nombreux autres exemples de bioisostérie avec des motifs fluorés. Le fluor ou le motif difluorométhylène sont par exemple capables de remplacer des fonctions oxygénées comme des hydroxyles ou des éthers. Les groupements isopropyle ou tertbutyle peuvent également être remplacés par un motif trifluorométhyle (Tableau 3).

Groupement fonctionnel	Bioisostère fluoré
$R-OH$ ou $R-H$	$R-F$
$R-O-R$	$R-CF_2-R$
$R-{}^iPr$ ou $R-{}^tBu$	$R-CF_3$

Tableau 3: Exemples de bioisostères fluorés

Au regard de ses propriétés singulières et de ses nombreuses applications, le fluor est un élément qui suscite un intérêt particulier. Pour citer Frédéric Leroux, Directeur de recherche au CNRS à l'Université de Strasbourg, « *Quel que soit son état, le fluor a un impact sociétal important.* »^[11]. En chimie organique, son introduction sur des composés organiques sous sa forme élémentaire ou sous la forme de motifs fluorés est un véritable enjeu.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes donc intéressés au développement de nouvelles voies d'accès ainsi qu'à la valorisation de motifs fluorés.

La première partie de ce manuscrit sera consacrée à la présentation des résultats sur le développement de nouveaux protocoles de synthèse donnant accès à des fluorures d'aryle sulfonyle ainsi qu'à des dérivés fluoroalkylés (Schéma 2).

^[11] F. Leroux, *L'actualité chimique* **2017**, 421, 11-12.

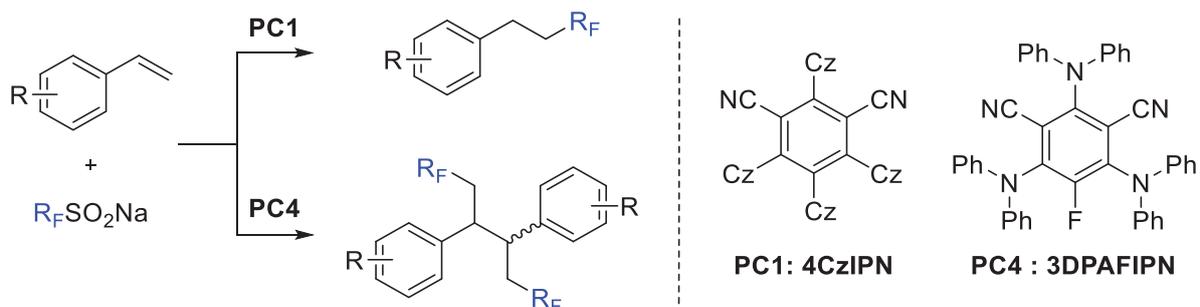
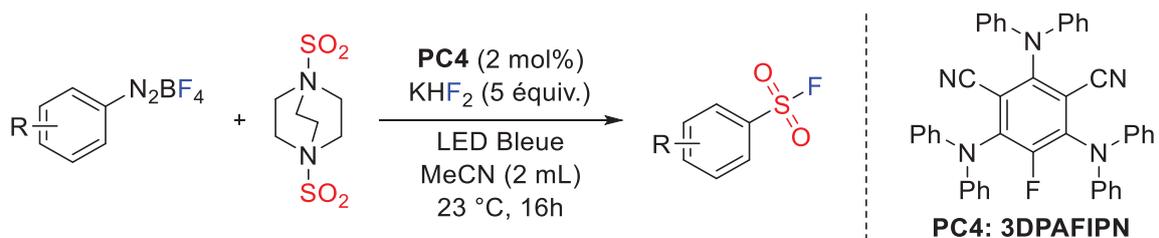


Schéma 2: Nouvelles méthodes de synthèse de fluorure d'aryle sulfonyle et de dérivés fluoroalkylés

La seconde partie décrira la valorisation d'une plateforme fluorée encore trop peu exploitée : les fluorures de carbamoyle (Schéma 3).

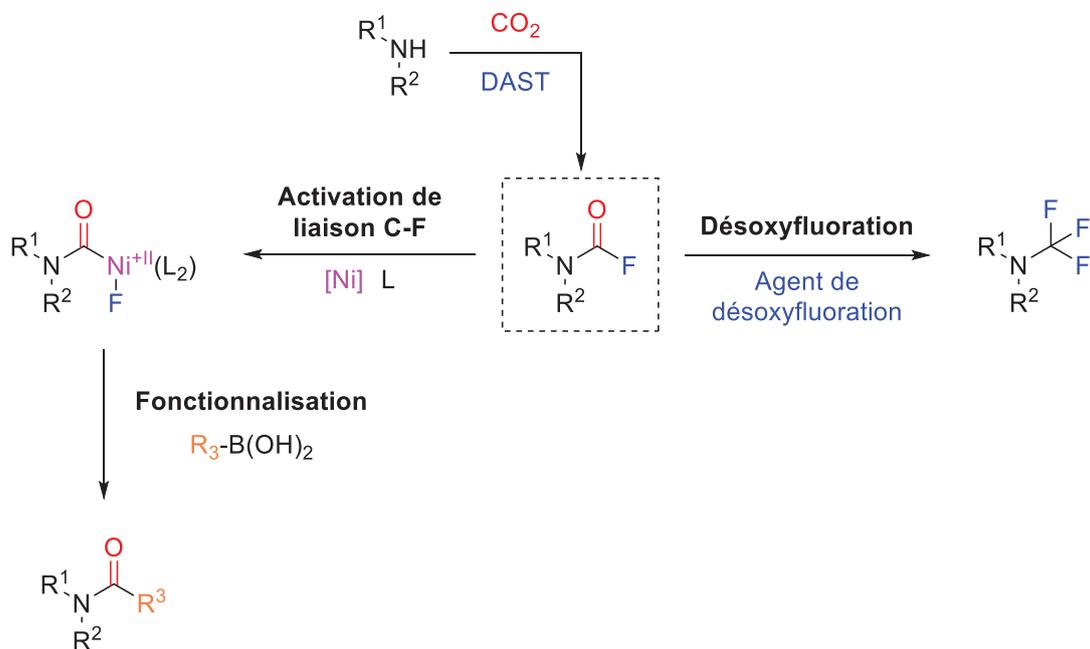


Schéma 3: Valorisation des fluorures de carbamoyle

Introduction sur la photo-catalyse

De son rôle de source d'énergie durant le processus de photosynthèse, à celui de transporteur d'informations dans nos câbles de fibre optique, en passant par celui de médicament pour traiter la jaunisse chez les nourrissons et tant d'autres encore, la lumière est omniprésente dans notre environnement. L'exploitation de la lumière pour réaliser des transformations chimiques a été envisagée il y a déjà plus de 100 ans par le célèbre chimiste italien Giacomo Ciamician^[12]. Il termine son illustre article, publié peu de temps avant le 8^{ème} Congrès international de chimie appliquée, avec ces mots : « *Jusqu'à présent, la civilisation humaine a utilisé presque exclusivement l'énergie solaire fossile. Ne serait-il pas avantageux de mieux utiliser cette énergie radiante ?* ».

La chimie a su développer l'utilisation de la lumière à travers une branche entière: la photochimie. Par définition, la photochimie est l'étude des réactions chimiques qui résultent des interactions entre la matière et la lumière visible ou ultraviolette^[13]. Selon la première loi de Grothuss–Draper, la lumière doit être absorbée par le composé pour que la réaction photochimique ait lieu. Selon la seconde loi de Stark-Einstein, un photon absorbé correspond à une molécule excitée.

La photo-catalyse est une sous-branche de la photochimie^[14]. Elle correspond aux réactions où une espèce appelée photo-catalyseur **PC** absorbe la lumière et sert d'intermédiaire à la transmission de cette énergie vers un autre substrat. Lors de l'irradiation du photo-catalyseur par une source lumineuse, ce dernier va atteindre un état dit excité **PC***. Cela se traduit par l'accession d'un de ses deux électrons du niveau d'énergie fondamental **EF** à un niveau de plus haute énergie appelé état excité de spin singulet **S1**. Une fois dans cet état excité, le **PC*** va chercher à retrouver sa stabilité initiale en retournant dans son état fondamental. Pour cela, il va être capable de se relaxer selon deux voies. La première opère par un processus de fluorescence où le **PC*** dissipe l'énergie absorbée sous forme de rayonnement lumineux. La deuxième possibilité est une conversion inter-système (CIS) qui est un transfert d'énergie non radiatif entre l'état **S1** et un état niveau d'énergie légèrement plus faible appelé état triplet **T3**. Durant ce phénomène, le spin de l'électron est inversé. Etant toujours dans un état excité à l'état triplet **T3**, l'objectif de l'électron est de retourner à son état d'énergie fondamental **EF**. Ce retour se fait une fois encore par un processus radiatif appelé phosphorescence. En

^[12] G. Ciamician, *Science* **1912**, 36, 385-394.

^[13] B. Wardle dans *Principles and applications of photochemistry*, Wiley, **2009**, pp.1-26.

^[14] P. Melchiorre, *Chem. Rev.* **2022**, 122, 1483-1484.

revanche, ce phénomène est beaucoup plus lent que la fluorescence. En effet selon le principe d'exclusion de Pauling, l'électron doit de nouveau changer de spin pour pouvoir retourner à son état fondamental au côté de l'autre électron, ce qui ralentit fortement son retour à l'ES. Etant piégé dans cet état d'excitation pendant plusieurs nanosecondes, des réactions de transfert d'électron entre ce **PC** excité et un autre substrat peuvent alors avoir lieu (Figure 4).

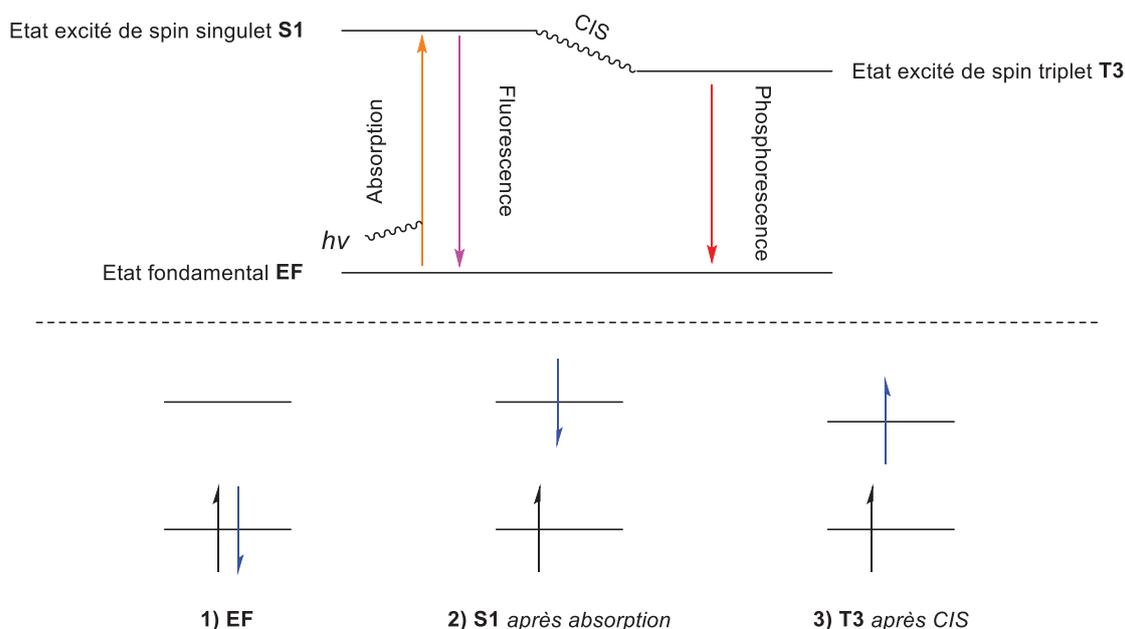


Figure 4: Diagramme de Jablonski simplifié et évolution des électrons au cours du processus photochimique

En effet dans cet état excité **T3**, l'électron du photo-catalyseur est très énergétique. Il est alors capable d'être facilement cédé à un autre substrat qui se verra alors être réduit. Il est également possible qu'un transfert d'électron se fasse d'un substrat vers l'orbitale HOMO de l'EF puisqu'elle n'est occupée qu'à moitié. Dans ce cas-là, le substrat qui cède son électron au **PC** se voit alors être oxydé (Figure 5).

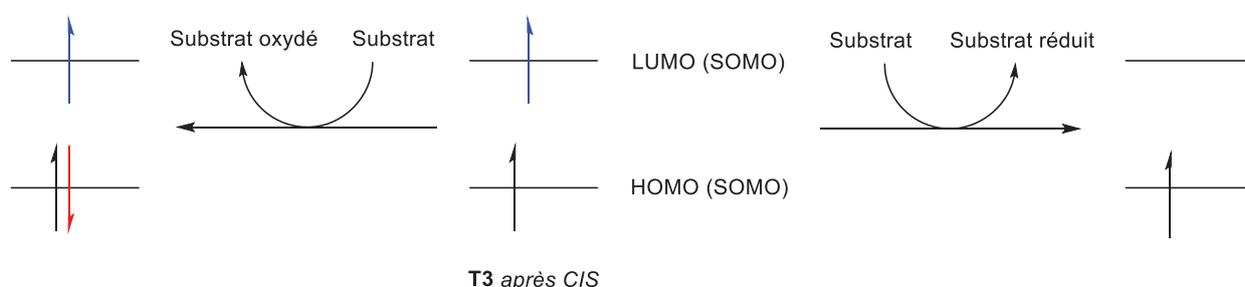


Figure 5: Transferts d'électron possible entre le photo-catalyseur excité et un substrat

La capacité du photo-catalyseur à oxyder ou réduire un composé dépend alors de son potentiel d'oxydo-réduction. Lors d'une réaction photo-catalytique, si le **PC** cède son électron

et s'oxyde en son espèce radical cation $\text{PC}^{+\bullet}$, il s'agit d'un cycle d'extinction oxydatif. Inversement, si le PC capte un électron et est réduit en son espèce radical anion $\text{PC}^{-\bullet}$, il s'agit d'un cycle d'extinction réductif. Le retour à l'état fondamental de ces intermédiaires radicalaires cationiques et anioniques est favorisé puisque ces espèces sont respectivement plus oxydantes et réductrices que le PC excité (Figure 6).

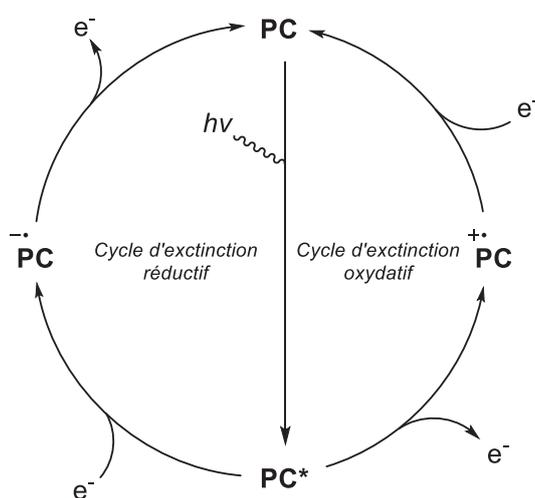


Figure 6: Cycles photo-catalytiques

Au départ, ce sont des catalyseurs métalliques qui sont utilisés pour réaliser ces réactions photo-catalytiques. En raison de leur bonne stabilité, les catalyseurs à base d'iridium et de ruthénium sont sortis du lot et font toujours partis aujourd'hui des photo-catalyseurs les plus employés^[15]. En dépit d'une très bonne réactivité, ces derniers sont toutefois plutôt onéreux de par la rareté des métaux qui les constituent. Pour pallier à ce problème, il a donc été envisagé d'utiliser des photo-catalyseurs organiques beaucoup plus abordables économiquement et également moins toxiques que ces métaux^[16]. Bien qu'ils présentent des temps de vie moyen de l'état excité plus faibles que leurs analogues métalliques, ils sont tout de même une alternative assez séduisante, d'autant plus qu'il est possible de moduler leur potentiels d'oxydo-réduction en jouant sur leur structure moléculaire.

C'est le cas des dérivés cyanoarène qui connaissent depuis quelques années un fort succès en raison de leur excellente réactivité mais surtout grâce à leur large éventail de potentiels d'oxydo-réduction^[17]. En effet, Zeitler a en 2018 développé plusieurs analogues du 1,2,3,5-tétrakis(carbazole-9-yl)-4,6-dicyanobenzène (4CzIPN)^[18]. Ce dernier s'est distingué des autres

^[15] K. Teegardin, J. I. Day, J. Chan, J. Weaver, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1156-1163.

^[16] N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075-10166.

^[17] A. Tlili, S. Lakhdar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 19526-19549; *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 19678-19701.

^[18] E. Speckmeier, T. G. Fischer, K. Zeitler, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15353-15365.

photo-catalyseurs organiques par la durée de vie plus longue de son état excité grâce à ses groupements carbazole. Une modification de sa structure, en substituant un des carbazoles par un halogène ou par une diphenyle amine, affecte ses potentiels d'oxydation et de réduction, donnant ainsi accès à une nouvelle gamme de photo-catalyseurs avec de nouveaux potentiels redox, adaptables aux différents types de transformation (Figure 7).

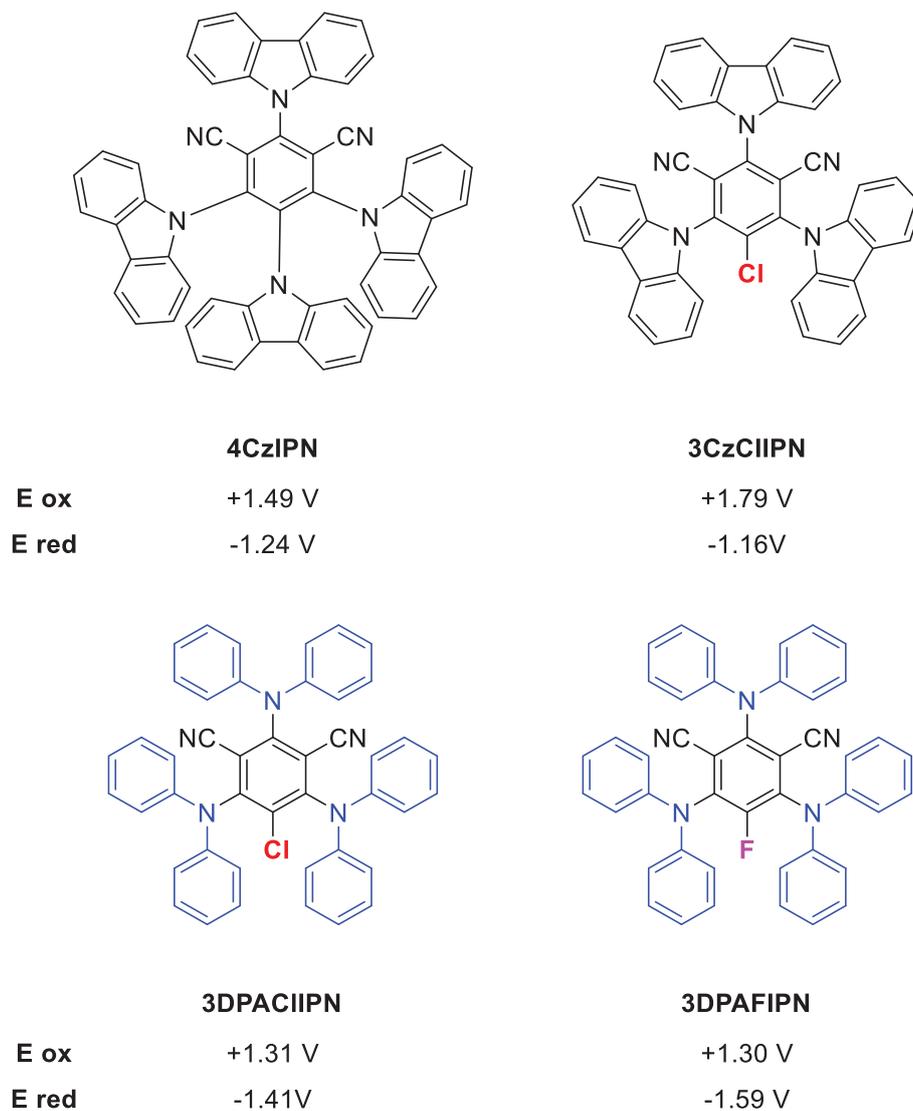


Figure 7: Impact des substituants sur les potentiels redox des photo-catalyseurs cyanoarène

Dans le cadre de cette thèse, nous avons donc exploité ce puissant outil qu'est la photo-catalyse pour réaliser la synthèse de motifs fluorés en utilisant ces très flexibles photo-catalyseurs cyanoarènes.

Références

- [1] T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature* **2017**, *473*, 470-477.
- [2] A. L. de Lavoisier dans *Traité élémentaire de chimie Tome 1*, **1789**.
- [3] S. Guth, S. Hüser, A. Roth, G. Degen, P. Diel, K. Edlund, G. Eisenbrand, K. H. Engel, B. Epe, T. Grune, V. Heinz, T. Henle, H. U. Humpf, H. Jäger, H. G. Joost, S. E. Kulling, A. Lampen, A. Mally, R. Marchan, D. Marko, E. Mühle, M. A. Nitsche, E. Röhrdanz, R. Stadler, C. van Thriel, S. Vieths, R. F. Vogel, E. Wascher, C. Watzl, U. Nöthlings, J. G. Hengstler, *Arch. Toxicol.* **2020**, *94*, 1375-1415.
- [4] J. L. Kyzer, M. Martens, *Chem. Res. Toxicol.* **2021**, *34*, 678-680.
- [5] K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881-1886.
- [6] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330.
- [7] T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature* **2011**, *473*, 470-477.
- [8] M. Inoue, Y. Sumii, N. Shibata, *ACS Omega* **2020**, *5*, 10633-10640.
- [9] Y. Ogawa, E. Tokunaga, O. Kobayashi, K. Hirai, N. Shibata, *IScience* **2020**, *23*, 101467.
- [10] J. Han, L. Kiss, H. Mei, A. M. Remete, M. Ponikvar-Svet, D. M. Sedgwick, R. Roman, S. Fustero, H. Moriwaki, V. A. Soloshonok, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4678-4742.
- [11] F. Leroux, *L'actualité chimique* **2017**, *421*, 11-12.
- [12] G. Ciamician, *Science* **1912**, *36*, 385-394.
- [13] B. Wardle dans *Principles and applications of photochemistry*, Wiley, **2009**, pp.1-26.
- [14] P. Melchiorre, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1483-1484.
- [15] K. Teegardin, J. I. Day, J. Chan, J. Weaver, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1156-1163.
- [16] N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075-10166.
- [17] A. Tlili, S. Lakhdar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 19526-19549; *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 19678-19701.
- [18] E. Speckmeier, T. G. Fischer, K. Zeitler, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15353-15365.

Chapitre I : Synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle par catalyse photo-redox

Résumé : Présentant une réactivité et des propriétés assez uniques, les fluorures d'aryle sulfonyle sont des substrats exploités dans de nombreux domaines (biologie, chimie des matériaux, chimie organique). Depuis leur découverte à la fin des années 1920, de nombreux protocoles de synthèse de ces composés ont été développés s'appuyant sur différents modes de construction. Parmi eux, la synthèse de novo s'est révélée comme étant la méthode de choix pour obtenir des fluorures d'aryle sulfonyle à partir de réactifs simples et facile d'accès. Ce type de construction étant très récent, il restait jusqu'alors certains obstacles à l'obtention de ces produits dans des conditions optimales comme le fait de pouvoir travailler à température ambiante ou encore de s'affranchir de l'utilisation de métaux. Le protocole photochimique développé dans le cadre de cette thèse a permis de lever ces verrous scientifiques. Des fluorures d'aryle sulfonyle divers et variés ont ainsi pu être synthétisés dans des conditions douces à partir de sel de diazonium et de DABSO en présence d'un photo-catalyseur organique cyanoarène sous une irradiation en lumière bleue. S'appuyant sur les résultats de plusieurs études, une proposition mécanistique a été avancée pour expliquer la formation de ces produits.

Sommaire chapitre I

I.1. Introduction	20
I.2. Propriétés et réactivité	21
I.2.1. Résistance à la thermolyse	21
I.2.2. Résistance à l'hydrolyse.....	22
I.2.3. Résistance à la réduction	23
I.2.4. Réactivité orthogonale	25
I.3. Domaines d'application et intérêts	28
I.3.1. Applications en biologie	28
I.3.2. Applications en synthèse organique	30
I.3.3. Applications en science des matériaux	33
I.4. Méthodes de synthèse des fluorures d'aryle sulfonyle	35
I.4.1. Méthodes de formation indirecte	35
I.4.1.1. A partir des chlorures d'aryle sulfonyle (ArSO_2Cl)	36
I.4.1.2. A partir de dérivés sulfinates et sulfonates (ArSO_2X / ArSO_3X)	37
I.4.1.3. A partir de sulfonamides et d'hydrazides de sulfonyle (ArSO_2NH_2 / $\text{ArSO}_2\text{NHNH}_2$)	41
I.4.1.4. A partir des dérivés de thiophénol et de disulfures (ArSH / ArS-SAr)	43
I.4.2. Méthodes de formation directe	46
I.4.2.1. A partir du fluorure de sulfuryle (SO_2F_2)	46
I.4.2.2. A partir de l'acide fluorosulfurique (HSO_3F)	48
I.4.3. Méthodes de formation <i>de novo</i>	49
I.4.3.1. Utilisation d'un catalyseur métallique	49
I.4.3.2. Utilisation de sels de diazonium	53

I.5. Développement d'une nouvelle méthode de synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle par catalyse photorédox.....	56
I.5.1. Hypothèses de départ	56
I.5.2. Optimisation de la réaction	59
I.5.3. Etudes mécanistiques	62
I.5.3.1. Expériences de luminescence	63
I.5.3.2. Expériences de spectroscopie par résonance paramagnétique électronique ...	66
I.5.3.3. Expériences de rendement quantique	68
I.5.3.4. Calculs DFT	71
I.5.3.5. Mécanisme réactionnel proposé	73
I.5.4. Exemplification de la transformation.....	74
I.6. Conclusion.....	77
Références	77

I.1. Introduction

Les fluorures d'aryle sulfonyle sont des molécules organo-soufrées appartenant au groupe sulfuryle. Ils sont constitués d'un atome de soufre au degré d'oxydation +VI relié à deux atomes d'oxygènes, un atome de carbone aromatique et un atome de fluor. C'est en 1927 que Steinkopf rapporte dans la littérature leur première synthèse, celle du fluorure de para-toluène sulfonyle, par réaction du toluène avec de l'acide fluorosulfonique^[19] (Schéma 4).

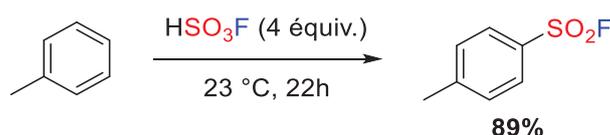


Schéma 4: Synthèse du fluorure de para-toluène sulfonyle réalisée par Steinkopf

Dans son article, Steinkopf décrit également les propriétés physico-chimiques particulières de ces composés et dresse des comparaisons avec leurs analogues chlorés. Il faudra attendre la publication de Sharpless en 2014 pour relancer l'intérêt porté sur ces substrats, notamment à travers leur utilisation comme nouveau réactif de chimie click pour la réaction SuFEx ^[20]. Depuis ces travaux, la littérature s'est fortement enrichie tant sur la préparation des fluorures d'aryle sulfonyle que sur leurs applications^{[21],[22],[23]}. Du rôle d'inhibiteur de protéine en chimie médicinale, à celui d'agent de désoxyfluoruration en synthèse organique en passant par celui de colorant azoïque, ce sont aujourd'hui des substrats incontournables dans de nombreux domaines (Figure 8). Le succès qu'ils connaissent aujourd'hui s'explique en grande partie par leurs propriétés et réactivités singulières.

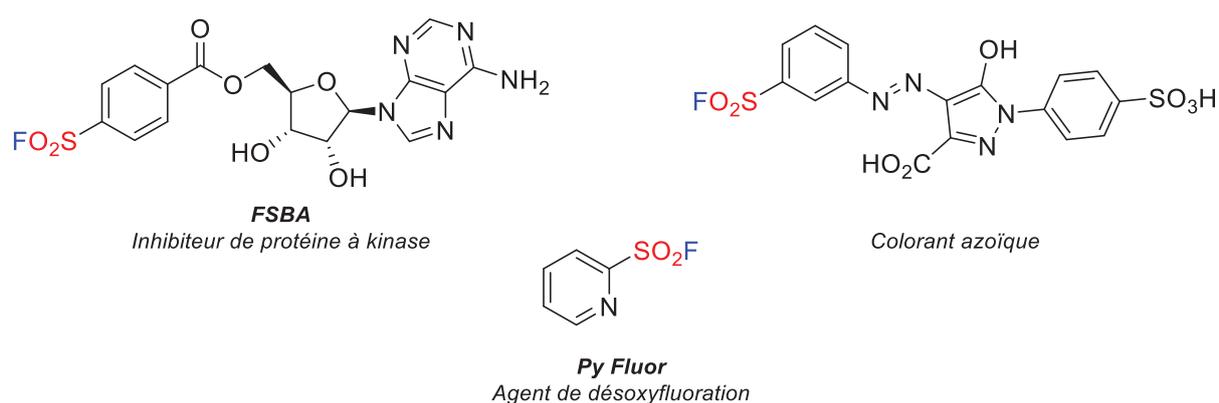


Figure 8: Exemples d'applications des fluorures d'aryle sulfonyle

^[19] W. Steinkopf, *J. Prakt. Chem.* **1927**, 117, 1-82.

^[20] J. Dong, L. Krasnova, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9430-9448.

^[21] P. K. Chinthakindi, P. I. Arvidsson, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 27, 3648-3666.

^[22] T. S. B. Lou, M. C. Willis, *Nat. Rev. Chem.* **2022**, 6, 146-162.

^[23] A. Chelagha, D. Louvel, A. Taponard, R. Berthelon, A. Tlili, *Catalysts* **2021**, 11, 830-850.

I.2. Propriétés et réactivité

I.2.1. Résistance à la thermolyse

La thermolyse est la décomposition d'un substrat causée par une augmentation de la température. Contrairement à leurs analogues chlorés, les fluorures d'aryle sulfonyle présentent une bonne capacité de résistance à cette dernière. Cette propriété a été mise en évidence dès 1930 par Steinkopf lorsqu'il réalise une réaction d'homo-couplage du fluorure de 3-iodobenzènesulfonyle dans des conditions d'Ullmann^[24]. Aucune dégradation du motif fluorure de sulfonyle n'est observé malgré une chauffe à 230°C pendant 6 à 10h (Schéma 5). Une autre preuve de leur bonne résistance à la thermolyse a été démontrée par Parsons en 1967 lorsqu'il a analysé des acides sulfoniques par chromatographie gazeuse et spectrométrie de masse^[25]. Pour cela, ces composés ont été dérivatisés en fluorure et chlorure d'aryle sulfonyle. Les dérivés fluorures donnent d'excellents chromatogrammes avec une très bonne reproductibilité démontrant une bonne résistance thermique. En revanche, les dérivés chlorés ont pour la plupart été dégradés thermiquement avant de pouvoir être analysés.

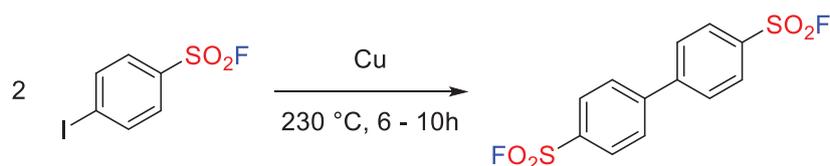


Schéma 5: Couplage d'Ullmann du fluorure de 3-iodobenzènesulfonyle réalisée par Steinkopf

La dégradation de ces composés par thermolyse est toutefois possible sous certaines conditions opératoires assez drastiques. Dans les quelques méthodologies de thermolyse existantes, un fluor vient remplacer le groupe fluorure de sulfonyle. Un premier brevet de 1966 décrit la formation du fluorobenzène à partir du fluorure de benzène sulfonyle^[26]. Ce dernier a été vaporisé sur un catalyseur de cuivre supporté sur charbon à 360°C pendant plus de deux heures. En 1988, Van Der Puy a proposé un autre protocole de désulfonylation en utilisant un éther couronne et du fluorure de potassium à plus de 200°C^[27] (Schéma 6). Une méthode nécessitant un chauffage moins important a été développée par Kimura^[28]. La réaction est réalisée sous pression réduite et utilise du bromure de tétraphénylphosphonium comme catalyseur (Schéma 6). Une potentielle application de cette réactivité a été envisagée par le groupe de Fraser pour la synthèse de dérivés fluorobenzène radiomarqués au ¹⁸F^[29].

^[24] W. Steinkopf, P. Jaeger, *J. Prakt. Chem.* **1930**, 128, 63-88.

^[25] J. S. Parsons, *J. Gas Chromatogr.* **1967**, 5, 254-256.

^[26] M. E. Bryson, C. William, *Production of halogene derivatives*, US3256343A, **1966**.

^[27] M. Van der Puy, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4398-4401.

^[28] N. Yazawa, H. Suzuki, Y. Yoshida, O. Furusawa, Y. Kimura, *Chem. Lett.* **1989**, 18, 2213-2216.

^[29] G. Pascali, L. Matesic, B. Zhang, A. T. King, A. J. Robinson, A. T. Ung, B. H. Fraser, *EJNMMI Radiopharm. Chem.* **2017**, 9, 1-18.

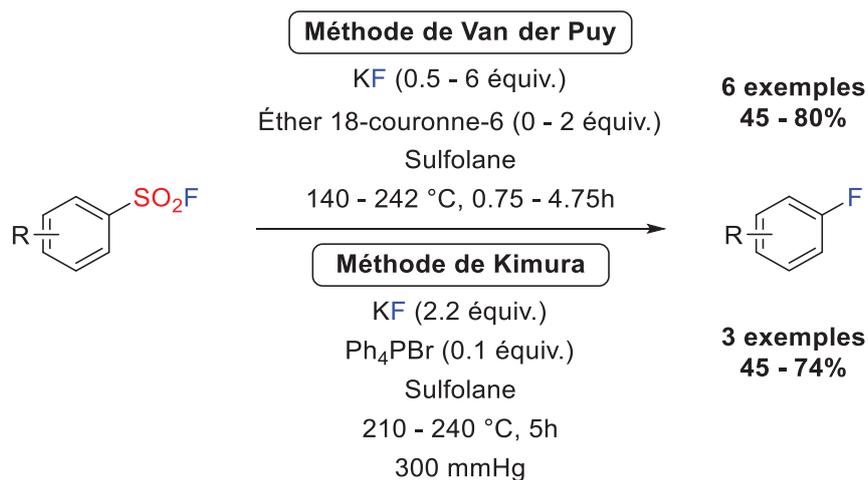


Schéma 6: Réaction de désulfonation réalisée par Van der Puy et Kimura

I.2.2. Résistance à l'hydrolyse

Les premières études sur l'hydrolyse des fluorures d'aryle sulfonyle ont été initiées par Steinkopf, Davies et Dick dans les années 1930^{[19],[30]}. Ils observent que ces composés sont beaucoup plus résistants à une hydrolyse en milieu acide ou neutre que leurs analogues chlorés. Il faudra attendre 1953 pour que des premières mesures sur la vitesse de solvolysse de ces composés soient réalisées par Swain^[31]. En le plaçant dans un mélange équimoléculaire acétone/eau, le fluorure de benzène sulfonyle présente une vitesse de solvolysse très faible ($k = 5 \cdot 10^{-8} \text{ s}^{-1}$). Ce phénomène est 4800 fois plus lent que la solvolysse du dérivé chloré. Des résultats similaires sont observés en milieu légèrement acide. En revanche, la vitesse d'hydrolyse est fortement accélérée en milieu basique : ce processus est 60 millions de fois plus rapide. L'hydrolyse de ces composés en milieu basique a été étudié en 1975 par Kice qui a proposé un mécanisme de type catalyse nucléophile^[32].

Ces premiers travaux suggèrent que la bonne stabilité des fluorures d'aryle sulfonyle en milieu acide ou neutre s'explique par la force de la liaison S-F. Afin de valider cette hypothèse, Bunton a étudié l'impact de la densité électronique du motif aryle sur la force de cette liaison^[33]. Pour cela, il a comparé la vitesse d'hydrolyse de fluorures d'aryle sulfonyle substitués par des groupements électro-donneurs et électro-attracteurs. Ces mesures ont été réalisées dans un mélange dioxane/eau (40/60) entre 45 et 65°C. Les composés portant un groupement électro-attracteur s'hydrolysent plus rapidement que les aryles enrichis électroniquement par

^[19] W. Steinkopf, *J. Prakt. Chem.* **1927**, 117, 1-82.

^[30] W. Davies, J. H. Dick, *J. Chem. Soc.* **1931**, 0, 2104-2109.

^[31] C. G. Swain, C. B. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 246-248.

^[32] J. L. Kice, E. A. Lunney, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2125-2127.

^[33] M. E. Aberlin, C. A. Bunton, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1825-1828.

des groupements électro-donneurs. L'appauvrissement de la densité électronique de l'aryle affaiblit la liaison S-F et augmente ainsi la vitesse d'hydrolyse. Ces résultats confirment donc l'hypothèse de départ : la stabilité des fluorures d'aryle sulfonyle dépend de la force de la liaison S-F. Une autre démonstration de cette propriété a été rapportée par Ciuffarin^[34]. En étudiant la vitesse de réactions de substitution nucléophile d'halogénures d'aryle sulfonyle, il observe que ces réactions sont toujours plus lentes pour les fluorures que pour les autres halogénures. Dans ce cas, c'est la rupture de la liaison S-X qui est l'étape limitante de la réaction car la liaison S-F est plus forte que celles des autres analogues. Cette capacité de résistance à l'hydrolyse en milieu acide ou neutre, similaire à des conditions physiologiques, en fait des composés de grand intérêt pour des applications en biologie.

I.2.3. Résistance à la réduction

En 1994, le professeur Michel Bertrand publie une revue sur la formation et l'usage des radicaux sulfonyle en synthèse organique^[35]. Ce dernier explique que les halogénures d'aryle sulfonyle sont de bons précurseurs pour la génération de ces radicaux. Une simple coupure *via* une thermolyse ou une photolyse suffit pour les dérivés iodés et bromés tandis que l'utilisation d'un initiateur de radical est nécessaire pour générer des radicaux sulfonyle à partir des dérivés chlorés. En revanche pour les fluorures d'aryle sulfonyle, la rupture de la liaison S-F ne peut pas se produire de manière homolytique. Cela s'explique par la grande électronégativité du fluor qui favorise la formation de l'ion fluorure.

De manière générale et à l'inverse des autres halogénures d'aryle sulfonyle, l'analogue fluorure présentent une bonne résistance à la réduction^[36]. Steinkopf en a été témoin dès 1927 lorsqu'il tente de réduire du fluorure de benzène sulfonyle avec du zinc dans de l'acide chlorhydrique^[19]. Après 24h de chauffe, seul 20% de thiophénol est récupéré alors que plus de 50% du réactif de départ reste intacte (Schéma 7). Des résultats similaires sont obtenus lorsque le zinc est remplacé par de l'étain^[24]. Un autre exemple de résistance à la réduction a été proposé par le groupe de Van Poucke, où des fluorures d'aminobenzène sulfonyle ont été obtenus par hydrogénation catalytique au nickel de Raney de fluorures de nitrobenzène sulfonyle, sans que la réduction du motif SO₂F ne soit observée^[37] (Schéma 7). L'utilisation de

^[34] E. Ciuffarin, L. Senatore, M. Isola, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1972**, 4, 468-471.

^[35] M. P. Bertrand, *Org. Prep. Proced. Int.* **1994**, 26, 257-290.

^[36] E. V. Bellale, M. K. Chaudhari, K. G. Akamanchi, *Synthesis* **2009**, 19, 3211-3213.

^[19] W. Steinkopf, *J. Prakt. Chem.* **1927**, 117, 1-82.

^[24] W. Steinkopf, P. Jaeger, *J. Prakt. Chem.* **1930**, 128, 63-88.

^[37] A. De Cat, R. van Poucke, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3426-3430.

borane, de triphényle phosphine ou encore d'hydrure de sodium ne permettent pas non plus la réduction du motif fluorure de sulfonyle^{[20],[21],[38]}.

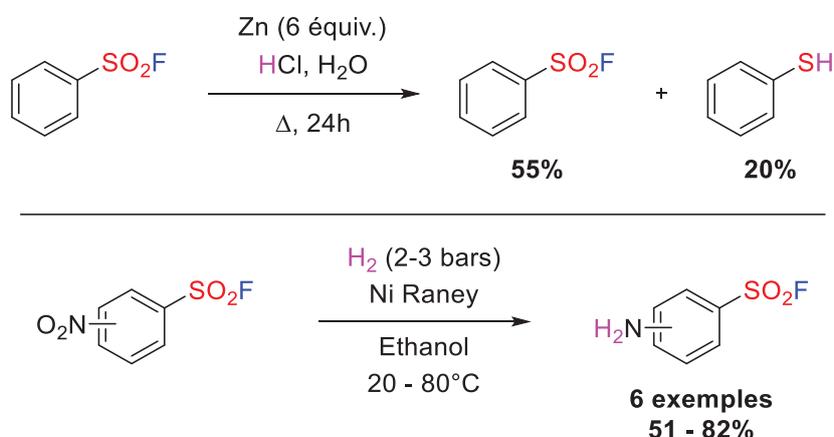


Schéma 7: Exemples de résistance à la réduction des fluorures d'aryle sulfonyle

On retrouve cependant dans la littérature quelques méthodes de réduction des fluorures d'aryle sulfonyle en leur disulfure correspondants. Le premier protocole a été développé par Olah en 1981^[39]. Pour réaliser cette transformation, il propose l'utilisation d'halogénures de bore couplés à de l'iodure de potassium et de l'iodure de tétra-*n*-butylammonium comme agent de transfert de phase. La synthèse du disulfure s'explique par la formation d'un intermédiaire sulfoborane qui est réduit successivement en sulfinyle puis en sulfényle et enfin en disulfure (Schéma 8). Une méthode alternative sur un seul exemple a été proposée par Mikolajczyk^[40]. Le fluorure de benzène sulfonyle a été réduit en disulfure de diphenyle en présence de iodotriméthylsilane. Dans ce cas-là, un intermédiaire sulfosilane est généré avant d'être réduit progressivement en disulfure (Schéma 8).

^[20] J. Dong, L. Krasnova, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9430-9448.

^[21] P. K. Chinthakindi, P. I. Arvidsson, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *27*, 3648-3666.

^[38] L. C. Han, P. A. Stanley, P. J. Wood, P. Sharma, A. I. Kuruppu, T. D. Bradshaw, J. E. Moses, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7585-7593.

^[39] G. A. Olah, S. C. Narang, L. D. Field, R. Karpeles, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2408-2410.

^[40] P. Kielbasinski, J. Drabowicz, M. Mikolajczyk, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4806-4808.

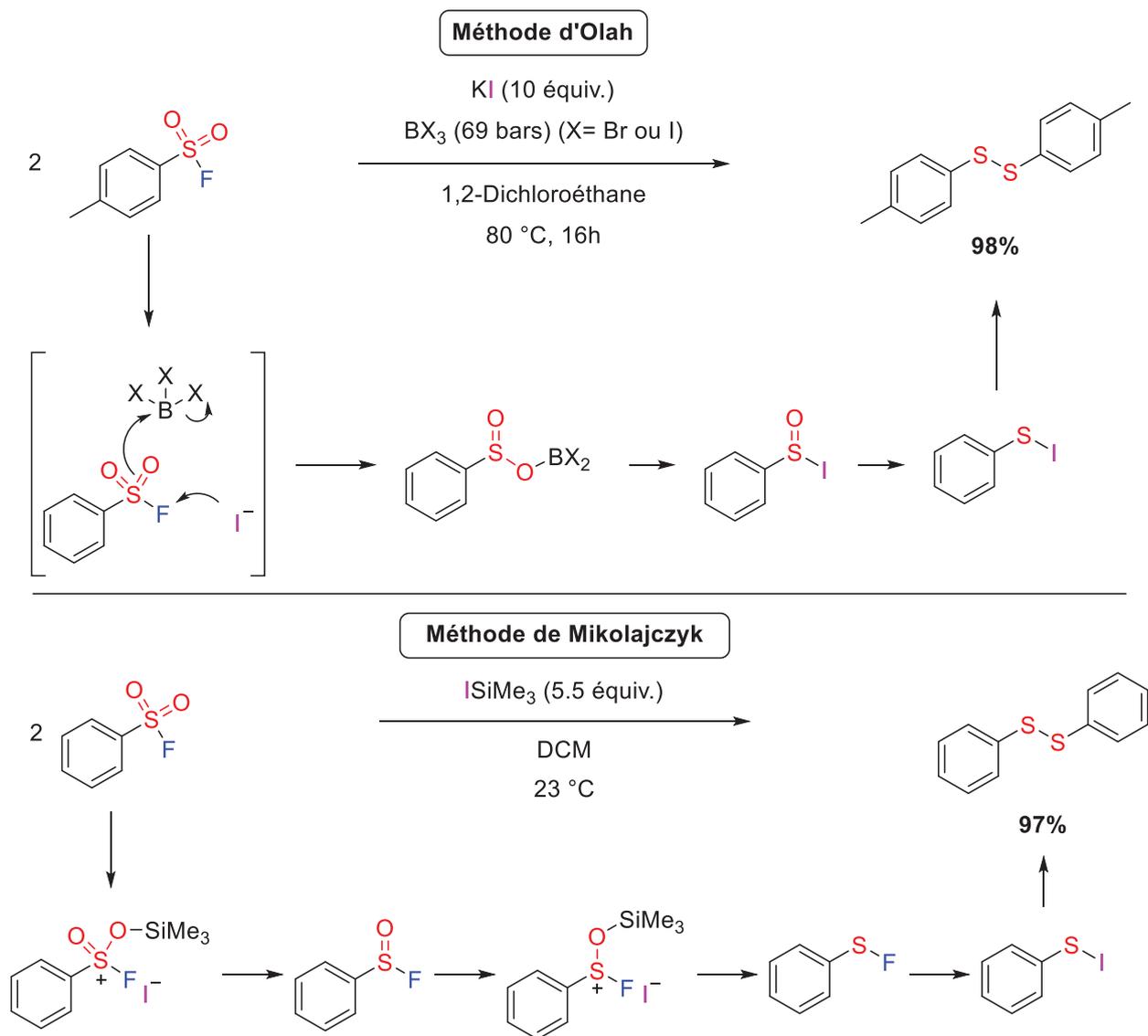


Schéma 8: Réduction des fluorures d'aryle sulfonyle réalisée par Olah et Mikolajczyk

I.2.4. Réactivité orthogonale

La réactivité orthogonale est la capacité d'un groupe fonctionnel à ne pas être altéré ou modifié par une transformation chimique dont il n'est pas la cible. C'est une propriété recherchée dans de nombreux domaines^[41]. Elle permet par exemple en synthèse organique, d'éviter l'utilisation de groupements protecteurs et donc de s'affranchir d'étapes de synthèses supplémentaires. En raison de leur grande stabilité, les fluorures d'aryle sulfonyle ont une très bonne réactivité orthogonale : le motif SO_2F n'est pas dégradé dans des conditions réactionnelles très variées.

^[41] C. H. Wong, S. C. Zimmerman, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 1679-1695.

De nombreux exemples de réactions de couplages croisés catalysées par un métal de transition sans dégradation du motif fluorure de sulfonyle sont rapportés dans la littérature (Stille, Suzuki-Miyaura, ...) [42],[43]. Des réactions de substitution nucléophile aromatique ont été décrites par Yagupolskii, où du chlorobenzène portant 3 motifs fluorure de sulfonyle se voit substituer de manière sélective son chlore par divers nucléophiles (soufré, oxygéné, azoté ou carboné) [44] (Schéma 9).

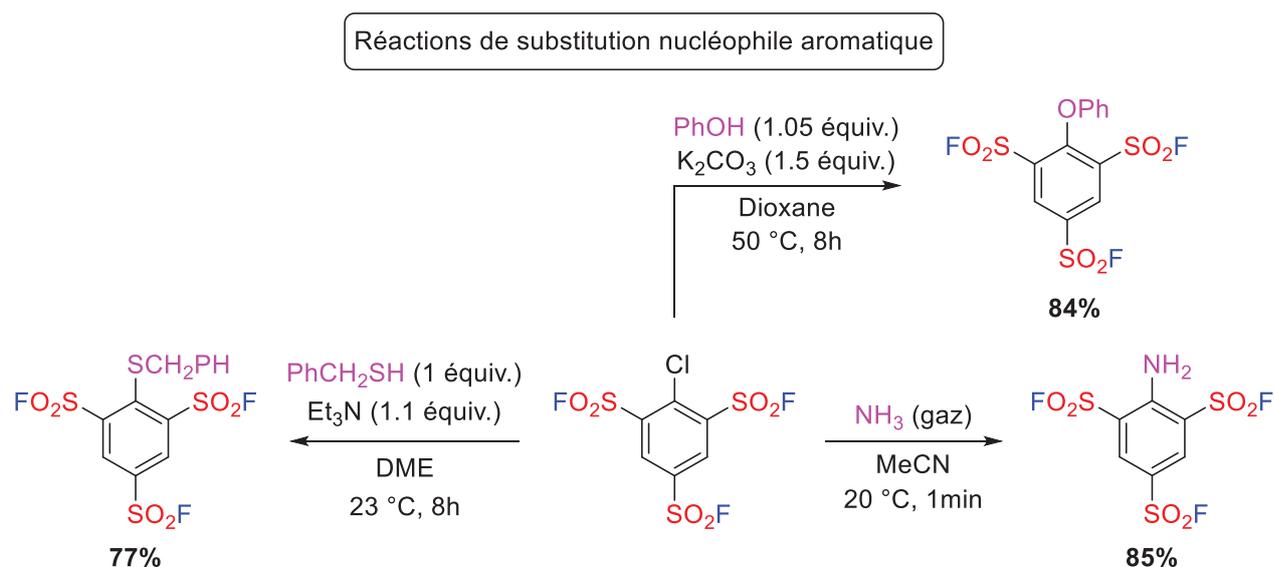


Schéma 9: Réactivité orthogonale des fluorures d'aryle sulfonyle (1)

Des conditions d'oxydations, avec par exemple du MnO_2 ou du CrO_3 , sont également tolérées par les fluorures d'aryle sulfonyle [45],[46] (Schéma 10). Une réaction de bromation au micro-onde du fluorure de *p*-toluène sulfonyle a été réalisée par Christopoulos et Scammells sans que le groupement fonctionnel SO_2F ne soit altéré [47] (Schéma 10).

[42] E. C. Hett, H. Xu, K. F. Geoghegan, A. Gopalsamy, R. E. Kyne, C. A. Menard, A. Narayanan, M. D. Parikh, S. Liu, L. Roberts, R. P. Robinson, M. A. Tones, L. H. Jones, *ACS Chem. Biol.* **2015**, *10*, 1094-1098.

[43] P. K. Chinthakindi, H. G. Kruger, T. Govender, T. Naicker, P. I. Arvidsson, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2618-2623.

[44] A. A. Filatov, V. N. Boiko, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *143*, 123-129.

[45] L. C. Han, P. A. Stanley, P. J. Wood, P. Sharma, A. I. Kuruppu, T. D. Bradshaw, J. E. Moses, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7585-7593.

[46] W. Davies, J. H. Dick, *J. Chem. Soc.* **1932**, *0*, 2042-2046

[47] B. J. Davie, C. Valant, J. M. White, P. M. Sexton, B. Capuano, A. Christopoulos, P. J. Scammells, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5405-5418.

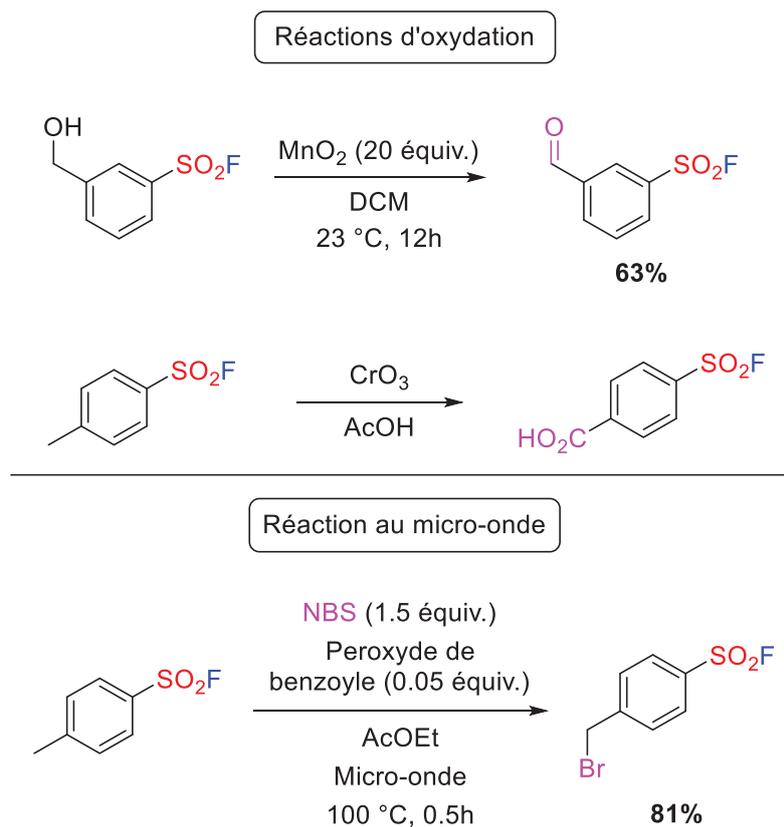


Schéma 10: Réactivité orthogonale des fluorures d'aryle sulfonyle (2)

Le meilleur exemple pour illustrer la très bonne stabilité chimique des fluorures d'aryle sulfonyle est certainement celui proposé par Robinson^[48]. Ce dernier réalise en 2016 une synthèse multi-étapes de sondes biologiques où le motif SO₂F est intégré dès la première étape de synthèse. Que ce soit la réduction au DIBAL, l'oxydation de Dess-Martin ou encore la bromation d'Appel: aucune des conditions réactionnelles des différentes étapes n'a été délétère pour ce groupement fonctionnel (Schéma 11).

^[48] O. Fadeyi, M. D. Parikh, M. Z. Chen, R. E. Kyne, A. P. Taylor, I. O'Doherty, S. E. Kaiser, S. Barbas, S. Niessen, M. Shi, S. L. Weinrich, J. C. Kath, L. H. Jones, R. P. Robinson, *ChemBioChem* **2016**, *17*, 1925-1930.

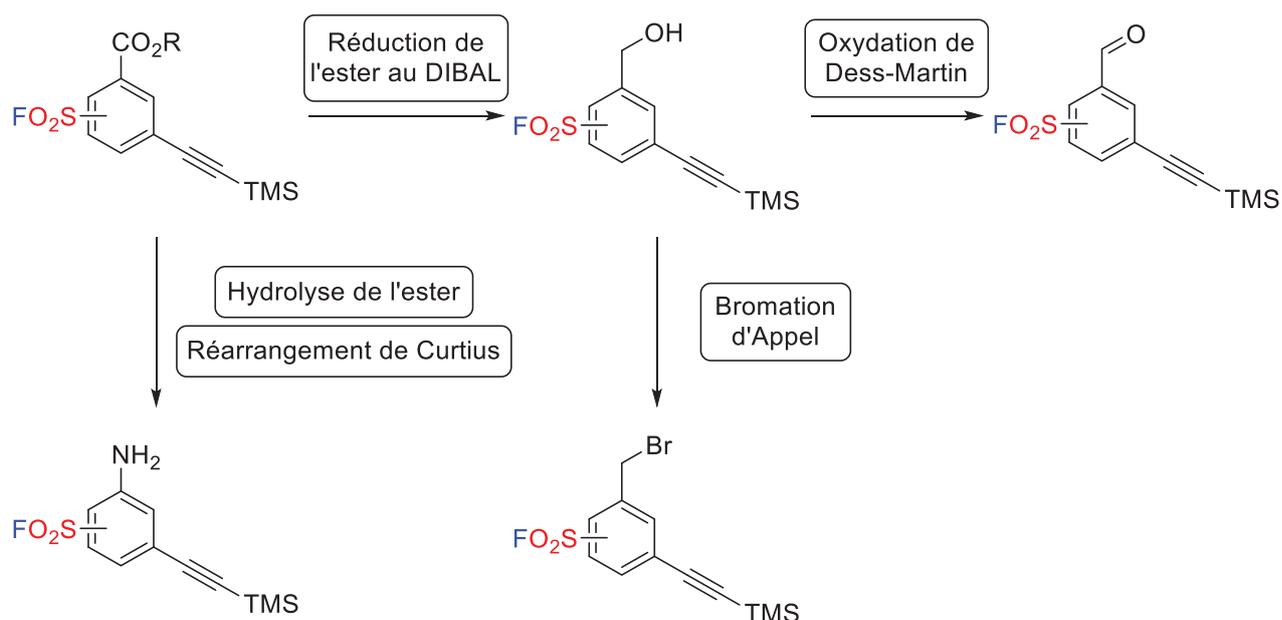


Schéma 11: Synthèse multi-étapes d'une sonde biologique réalisée par Robinson

I.3. Domaines d'application et intérêts

Dans la chimie des molécules organofluorées, les fluorures de sulfonyle sont des composés de grand intérêt. Leurs propriétés singulières leur confèrent un équilibre unique entre réactivité et stabilité ce qui leur permet de trouver des applications dans de nombreux domaines : des sciences de la vie, aux matériaux en passant par leur utilisation en synthèse organique.

I.3.1. Applications en biologie

Les fluorures d'aryle sulfonyle ont tout d'abord été utilisés comme colorant avant que Steinkopf leur découvre en 1927 des propriétés bactéricides vis-à-vis du *Bacillus subtilis*^[19],^[49]. Myers et Kemp décrivent pour la première fois en 1954 l'inhibition d'estérases dans le cerveau de rats par ces composés^[50]. Le mécanisme d'action proposé est la sulfonylation de l'acide aminé actif de l'enzyme. A partir de cette étude, de nombreux groupes vont décrire l'inhibition d'autres enzymes grâce à leur affinité particulière notamment avec les résidus sérine et tyrosine des protéines^[42],^[51]. Un nouvel inhibiteur de protéase à sérine a même été développé : le fluorure de 4-(2-aminoéthyl)benzènesulfonyle (AEBSF). Il est couramment utilisé en biochimie et en biologie cellulaire pour prévenir la dégradation protéique de la

^[19] W. Steinkopf, *J. Prakt. Chem.* **1927**, *117*, 1-82.

^[49] H. Schweitzer, L. Wiesdorf, O. Bayer, L. I. G. Werk, G. Schrader, *Water-soluble azo dyestuffs*, US2154186A, **1939**.

^[50] D. K. Myers, A. Kemp, *Nature* **1954**, *173*, 33-34.

^[42] E. C. Hett, H. Xu, K. F. Geoghegan, A. Gopalsamy, R. E. Kyne, C. A. Menard, A. Narayanan, M. D. Parikh, S. Liu, L. Roberts, R. P. Robinson, M. A. Tones, L. H. Jones, *ACS Chem. Biol.* **2015**, *10*, 1094-1098.

^[51] D. A. Shannon, C. Gu, C. J. McLaughlin, M. Kaiser, R. A. L. van der Hoorn, E. Weerapana, *ChemBioChem* **2012**, *13*, 2327-2330.

membrane des cellules. Son mécanisme d'action repose sur la formation d'un sulfonate par réaction de ce dernier avec le groupe hydroxyle de la sérine (Schéma 12). Cette affinité particulière avec certains acides aminés leur permet également de jouer le rôle de sonde biologique permettant ainsi une meilleure compréhension des mécanismes au niveau moléculaire^{[52],[53]}.

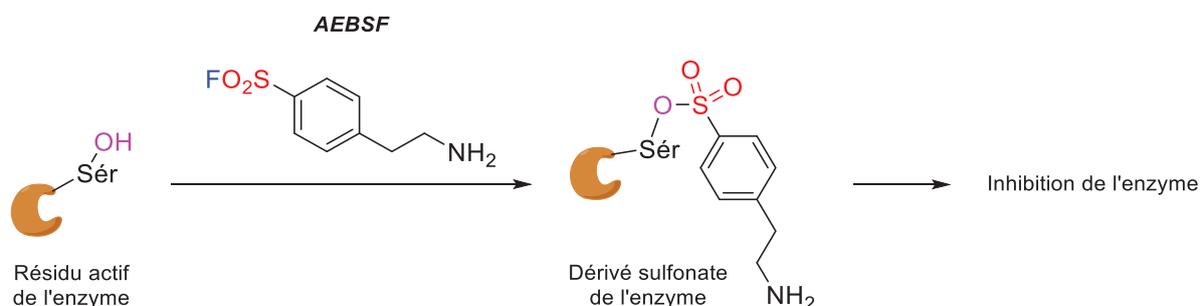


Schéma 12: Mécanisme d'action de l'AEBSF sur le résidu sérine actif d'une enzyme

Du fait de leur bonne compatibilité en milieu biologique, les fluorures d'aryle sulfonyle ont également trouvé une application dans le domaine de la radiochimie^[29]. En effet, l'isotope ¹⁸F du fluor se désintègre de manière radioactive par émission d'un positon. C'est d'ailleurs l'isotope le plus utilisé en tomographie par émission de positon (TEP). Cette technique d'imagerie médicale permet de détecter les photons émis générés par l'annihilation du positon et de reconstruire une image en plusieurs dimensions de l'environnement biologique afin de comprendre le mécanisme d'action d'un processus physiologique. Les fluorures d'aryles sulfonyle sont donc des substrats de choix pour jouer le rôle de radiomarqueur. En 2012, Inkster a ainsi développé une méthode de synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle radiomarqués au ¹⁸F à partir de leurs analogues chlorés et de K[¹⁸F]^[54]. Une amélioration de cette méthode a été proposée par Fraser en 2013 (Schéma 13). Le temps de réaction est passé de 15 minutes à 23 secondes, ce qui est très intéressant pour un temps de demi-vie du ¹⁸F de 109.7 minutes^[55].

^[52] C. Gu, D. A. Shannon, T. Colby, Z. Wang, M. Shabab, S. Kumari, J. G. Villamor, C. J. McLaughlin, E. Weerapana, M. Kaiser, B. F. Cravatt, R. A. L. van der Hoorn, *Chemistry & Biology* **2013**, *20*, 541-548.

^[53] A. Narayanan, L. H. Jones, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2650-2659.

^[29] G. Pascali, L. Matesic, B. Zhang, A. T. King, A. J. Robinson, A. T. Ung, B. H. Fraser, *EJNMMI Radiopharm. Chem.* **2017**, *9*, 1-18.

^[54] J. A. H. Inkster, K. Liu, S. Ait-Mohand, P. Schaffer, B. Guérin, T. J. Ruth, T. Storr, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11079-11087

^[55] L. Matesic, N. A. Wyatt, B. H. Fraser, M. P. Roberts, T. Q. Pham, I. Greguric, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11262-11270.

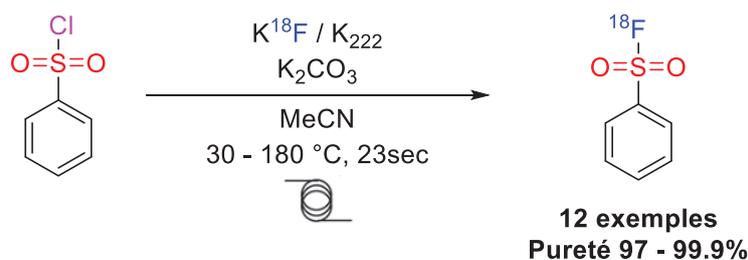


Schéma 13: Méthode de préparation de fluorures d'aryle sulfonyle radiomarqués au ^{18}F réalisée par Fraser

L'enjeu de développer de nouveaux antibiotiques est une question de santé publique mondiale^[56]. Les fluorures d'aryle sulfonyle pourraient avoir un rôle à jouer dans ce processus d'élaboration de nouveaux médicaments. En effet, de par leurs propriétés particulières, ils sont des électrophiles de choix pour le développement de pharmacophores. En 2018, Murthy a étudié les propriétés bactéricides de différents dérivés aromatiques fluorosulfonylés^[57]. Il observe que le fluorure de 2-nitrothiophène-3-sulfonyle présente de meilleures activités antibactériennes par rapport à des antibiotiques classiques vis-à-vis de différents agents pathogènes. A l'instar de leur activité d'inhibiteur d'enzymes, les fluorures d'aryle sulfonyle agissent comme réactif de sulfonylation de la protéine active de la bactérie entraînant ainsi sa mort.

I.3.2. Applications en synthèse organique

De par leur bonne stabilité et leur réactivité contrôlable, les fluorures d'aryle sulfonyle sont des substrats fortement appréciés en synthèse organique. Leur utilisation la plus célèbre est la réaction SuFEx (Sulfur VI Fluoride Exchange), qui consiste en la substitution sélective de l'atome de fluor par un nucléophile^{[58],[59]}. Cette réaction, désignée comme la nouvelle réaction de chimie click, a été décrite pour la première fois dans les années 1970 puis remis au goût du jour par Sharpless en 2014^{[20],[60]}. La force motrice de la réaction repose sur la grande électronégativité du fluor qui lui permet de former des interactions fortes avec un activateur, fragilisant la liaison S-F et permettant sa substitution (Schéma 14).

^[56] Antimicrobial resistance: global report on surveillance, Organisation Mondiale de la santé, Genève, **2014**.

^[57] C. Sadlowski, B. Park, C. A. Borges, S. Das, D. L. Kerr, M. He, H. Han, L. Riley, N. Murthy, *Mol. Syst. Des. Eng.* **2018**, 3, 599-603.

^[58] T. A. Fattah, A. Saeed, F. Albericio, *J. Fluorine Chem.* **2018**, 213, 87-112.

^[59] D. Zeng, W. P. Deng, X. Jiang, *Chem. Eur. J.* **2023**, e202300536.

^[20] J. Dong, L. Krasnova, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9430-9448.

^[60] P. Ykman, H. K. Hall, *J. Organomet. Chem.* **1976**, 116, 153-159.

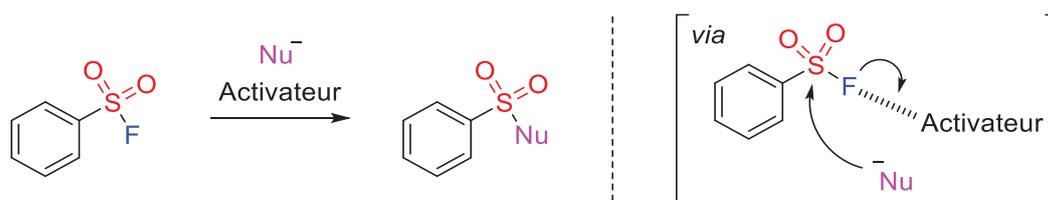


Schéma 14: Mécanisme général de la réaction SuFEx

Cette réaction rend possible l'accès à une grande variété de groupes fonctionnels sulfonés. En 1992, Frye a ainsi développé une procédure pour obtenir des sulfones par une réaction de substitution nucléophile à partir de réactifs organométalliques^[61] (Schéma 15). Nicholas Ball a proposé en 2017 la synthèse de sulfonates par réaction SuFEx entre un fluorure d'aryle sulfonyle et du phénol en utilisant du carbonate de césium comme base^[62] (Schéma 15). La formation d'un sel de fluorure d'ammonium sulfonyle a été envisagé comme intermédiaire par Moses pour la synthèse d'azoture de sulfonyle^[63] (Schéma 15). Enfin, une nouvelle approche a été mis au point par Ball et Ende pour la préparation de sulfonamides^{[64],[65]}. La réaction repose cette fois-ci sur une double activation (celle de l'atome de fluor mais également des atomes d'oxygène de la sulfone) par un acide de Lewis, le bistriflimidure de calcium (Schéma 15).

^[61] L. L. Frye, E. L. Sullivan, K. P. Cusack, J. M. Funaro, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 697-701.

^[62] A. L. Tribby, I. Rodríguez, S. Shariffudin, N. Ball, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2294-2299.

^[63] A. S. Barrow, J. E. Moses, *Synlett* **2016**, *27*, 1840-1843.

^[64] P. Mukherjee, C. P. Woroch, L. Cleary, M. Rusznak, R. W. Franzese, M. R. Reese, J. W. Tucker, J. M. Humphrey, S. M. Etuk, S. C. Kwan, C. W. am Ende, N. D. Ball, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3943-3947.

^[65] S. Mahapatra, C. P. Woroch, T. W. Butler, S. N. Carneiro, S. C. Kwan, S. R. Khasnavis, J. Gu, J. K. Dutra, B. C. Vetelino, J. Bellenger, C. W. am Ende, N. D. Ball, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4389-4394.

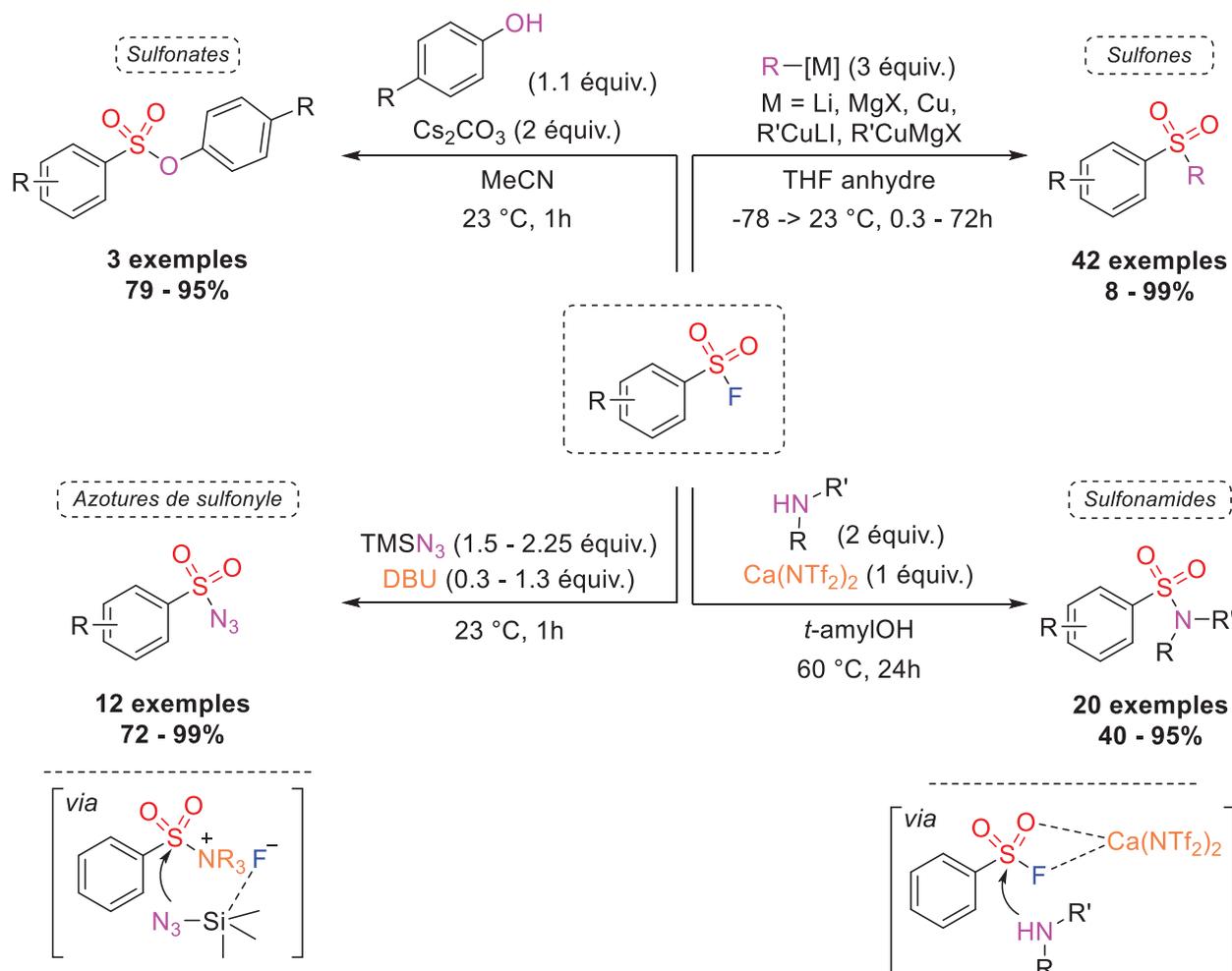


Schéma 15: Exemples de dérivés sulfonés accessibles à partir de fluorure d'aryle sulfonyle par une réaction SuFEx

Les fluorures d'aryle sulfonyle peuvent être également utilisés comme agent de désoxyfluoruration d'alcool. Cette transformation qui permet de remplacer l'atome d'oxygène par un atome de fluor est une méthode des plus intéressantes pour former des liaisons C-F car les substrats portant des alcools sont nombreux et faciles d'accès. Ils sont une bonne alternative aux agents de désoxyfluoruration classiques comme le DAST car beaucoup plus sûrs d'utilisation. Cette réactivité a été étudiée par Doyle dans une réaction de désoxyfluoruration d'alcools aliphatiques^{[66],[67]}. Le fluorure de 2-pyridinesulfonyle (ou PyFluor) s'est révélé être l'agent de désoxyfluoruration le plus adéquat pour réaliser cette opération. Avec l'assistance d'une base, le fluorure d'aryle sulfonyle s'additionne sur l'alcool pour former un intermédiaire sulfonate. La dernière étape étant la réaction de substitution nucléophile par l'ion fluorure (Schéma 16).

^[66] M. K. Nielsen, C. R. Ugaz, W. Li, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9571-9574.

^[67] M. K. Nielsen, D. T. Ahneman, O. Riera, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5004-5008.

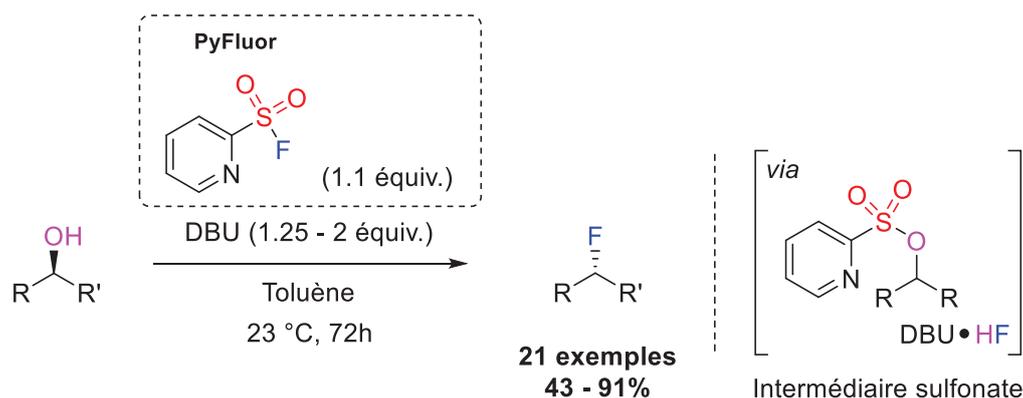


Schéma 16: Désoxyfluoruration d'alcools réalisée par Doyle

I.3.3. Applications en science des matériaux

Le développement et une meilleure compréhension de la transformation SuFEx a ouvert la voie à l'utilisation des fluorures de sulfonyle dans un nouveau domaine : la science des matériaux. Ces derniers présentent un intérêt croissant dans de diverses applications comme la synthèse de polymères, la modification de surface ou encore leur utilisation en tant qu'électrolyte dans les batteries au lithium.

Des premiers essais de synthèses de polysulfonates ont été réalisés dans les années 1960 à partir de dichlorure de benzène-1,4-disulfonyle et d'hydroquinone^[68]. En raison de la faible stabilité du dérivé chloré et donc de sa difficulté de synthèse, ce nouveau matériau n'a pas connu son développement escompté. L'introduction de la réaction SuFEx a permis de redonner une nouvelle opportunité pour la synthèse de polymères techniques contenant le motif « SO₂ ». En 2014, Sharpless décrit la synthèse de polysulfonates à partir de dérivés silylés et de difluorure de benzène-1,4-disulfonyle^[69]. Ces matériaux présentent certaines propriétés plus intéressantes que leurs analogues polycarbonates. Initialement catalysé avec du 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (ou DBU), des améliorations ont été faites par Wu, Dong et Sharpless avec l'utilisation catalytique de sels bifluorés^{[70],[71]} (Schéma 17).

^[68] D. W. Thomson, G. F. L. Ehlers, *J. Polym. Sci., Part A: Gen. Pap.* **1964**, 2, 1051-1056.

^[69] J. Dong, K. B. Sharpless, L. Kwisnek, J. S. Oakdale, V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9466-9470; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 9620-9624.

^[70] B. Gao, L. Zhang, Q. Zheng, F. Zhou, L. M. Klivansky, J. Lu, Y. Liu, J. Dong, P. Wu, K. B. Sharpless, *Nat. Chem.* **2017**, 9, 1083-1088.

^[71] H. Wang, F. Zhou, G. Ren, Q. Zheng, H. Chen, B. Gao, L. Klivansky, Y. Liu, B. Wu, Q. Xu, J. Lu, K. B. Sharpless, P. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 11203-11208; *Angew. Chem.* **2017**, 129, 11355-11360.

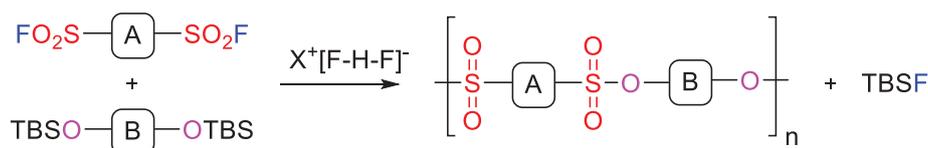


Schéma 17: Synthèse de polysulfonate à partir de fluorure d'aryle sulfonyle réalisée par Wu, Dong et Sharpless

Dans la même continuité, la réaction SuFEx a été exploitée pour modifier différents types de surfaces^[72]. L'inertie thermique, chimique ainsi que la bonne résistance aux UV des fluorures d'aryle sulfonyle en font des réactifs de choix pour ce genre d'application. Un fluorure d'aryle sulfonyle est greffé sur la surface d'un matériau. Avec l'assistance d'une base, un dérivé d'éther silylé vient ensuite s'ajouter par réaction SuFEx pour générer des connections sulfonates (Schéma 18). En modifiant la chaîne carbonée portée par le dérivé silylé, il est possible de jouer sur les propriétés de surface des matériaux. Locklin a ainsi pu modifier des « polymères en brosse » (« Polymer Brushes » en anglais) en faisant de la modification post polymérisation^{[73],[74]}. Différents groupements fonctionnels (comme des thiols ou des diènes) portés par le dérivé silylé ont ainsi pu être intégrés au matériau. Cette technique fonctionne également sur d'autres types de surfaces comme le poly(chlorure de vinyle) (PVC) ou encore sur des réseaux métallo-organiques (Metal-Organic Frameworks (MOFs) en anglais)^{[75],[76]}.

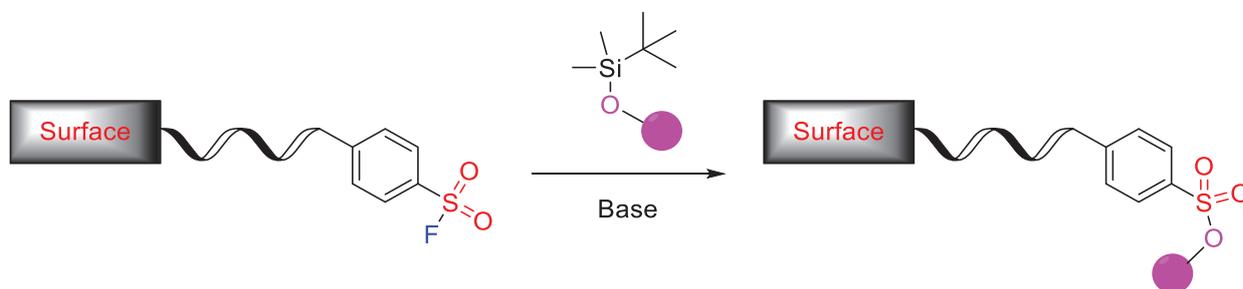


Schéma 18: Schéma général de la modification de surfaces portant des fluorures d'aryle sulfonyle

Avec une valeur de plus de 40 milliards de dollars américains en 2021, la part de marché mondial des batteries au lithium devrait dépasser les 115 milliards d'ici 2030, notamment dû à l'explosion de la demande en véhicules électriques^[77]. Afin de répondre à ces besoins

^[72] J. Yatvin, K. Brooks, J. Locklin, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 16348-16354.

^[73] J. Yatvin, K. Brooks, J. Locklin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13370-13373; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 13568-13571.

^[74] K. Durie, J. Yatvin, M. Kovaliov, G. H. Crane, J. Horn, S. Averick, J. Locklin, *Macromolecules* **2018**, *51*, 297-305.

^[75] W. Liu, Y. Dong, S. Zhang, Z. Wu, H. Chen, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 858-861.

^[76] S. Park, H. Song, N. Ko, C. Kim, K. Kim, E. Lee, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 33785-33789.

^[77] « Marché des batteries lithium-ion avec analyse d'impact COVID-19, par type (Li-NMC, LFP, LCO, LTO, LMO, NCA), capacité, tension, industrie (électronique grand public, automobile, puissance, industrie), & Région (Amérique du Nord, Europe, APAC & RoW) - Prévisions mondiales jusqu'en 2030 », publié par MarketsandMarkets™.

croissants, les batteries doivent devenir de plus en plus performantes. Un des axes d'amélioration possible concerne l'électrolyte de ces batteries car il joue un rôle primordial dans leur puissance et dans leur durée de vie^[78]. En 2021, Li a étudié l'effet du fluorure de *p*-toluène sulfonyle comme additif d'électrolyte dans un système avec une batterie au lithium utilisant une cathode riche en nickel^[79]. Ce dernier permet la formation d'un film protecteur sur la cathode et l'anode, atténuant ainsi efficacement la dégradation de l'électrolyte et ralentissant la dissolution de la cathode. Cet additif permet ainsi d'augmenter significativement la capacité de la batterie (*ie* quantité de courant fournie par la batterie).

I.4. Méthodes de synthèse des fluorures d'aryle sulfonyle

Près d'une quarantaine de méthodes de préparation des fluorures d'aryle sulfonyle sont décrites dans la littérature^{[23],[80]}. Avoir un nombre de protocoles aussi important est un avantage car il est possible de sélectionner la méthode la plus appropriée pour réaliser leur synthèse. Le choix de la méthode se fait alors sur des considérations techniques : la disponibilité et le coût des matières premières, la stabilité du ou des réactifs de départ ou encore l'équipement présent au laboratoire. Tous ces protocoles de synthèse peuvent être classés selon trois modes de construction du fluorure d'aryle sulfonyle : la construction indirecte, la construction directe et la construction *de novo*.

I.4.1. Méthodes de formation indirecte

Les premiers protocoles de synthèses des fluorures d'aryle sulfonyle ont été développés par des méthodes de formation indirectes. Elles reposent sur la formation de la liaison S-F entre un dérivé soufré aromatique et un atome de fluor. Deux cas de figure sont possibles. Soit le dérivé soufré aromatique est déjà sous la forme d'un sulfonyle (Soufre +VI) et à ce moment-là l'atome de fluor vient substituer le fragment à remplacer (Schéma 19). Soit le dérivé soufré aromatique est sous la forme de thiol ou de sulfoxyde (Soufre +II ou +IV) et dans ce cas-là, une réaction d'oxydation est nécessaire en plus de la réaction de fluoration (Schéma 19). On trouve ainsi dans la littérature quatre catégories de substrat de départ.

^[78] Q. Li, J. Chen, L. Fan, X. Kong, Y. Lu, *Green Energy Environ.* **2016**, *1*, 18-42.

^[79] Y. Chea, X. Lina, L. Xinga, X. Guana, R. Guoa, G. Lana, Q. Zhenga, W. Zhanga, W. Li, *J. Energy Chem.* **2021**, *52*, 361-371.

^[23] A. Chelagha, D. Louvel, A. Taponard, R. Berthelon, A. Tlili, *Catalysts* **2021**, *11*, 830-850.

^[80] T. Zhong, Z. Chen, J. Yi, G. Lu, J. Weng, *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 2736-2750.

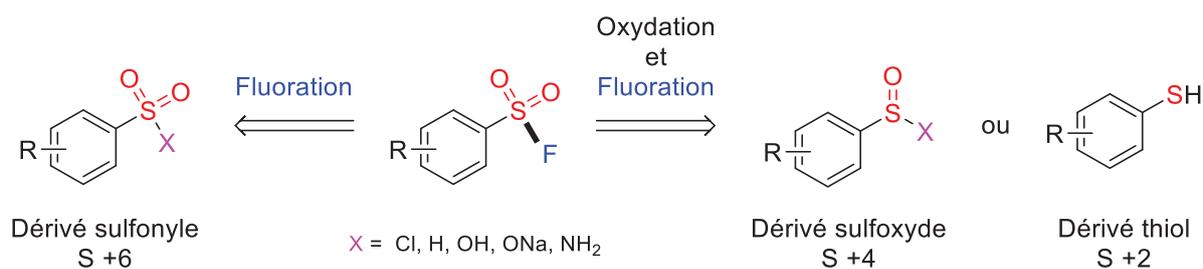


Schéma 19: Schéma général de formation indirecte des fluorures d'aryle sulfonyle

I.4.1.1. A partir des chlorures d'aryle sulfonyle (ArSO₂Cl)

Etant les précurseurs de nombreux composés, les chlorures d'aryle sulfonyle sont des plateformes incontournables en synthèse organique. Historiquement, le moyen le plus simple et le plus efficace d'obtenir des fluorures d'aryle sulfonyle a donc été d'utiliser leurs analogues chlorés comme réactif de départ et de les engager dans une réaction d'échange d'halogène. C'est en 1931 que Davies et Dick décrivent pour la première fois cette transformation en utilisant une solution aqueuse saturée de fluorure de potassium^[30]. La réaction est rapide et se déroule à température ambiante (Schéma 20, a). Ils remarquent cependant que la réaction ne peut pas fonctionner si elle n'est pas réalisée en condition aqueuse. Des méthodes alternatives pour les composés sensibles à l'eau ont été développées par Cate et Ishikawa^{[81],[82]}. Leurs procédures reposent sur la génération d'un ion fluorure « nu » très nucléophile qui permet de réaliser cette réaction d'échange d'halogène à température ambiante. Cate utilise un éther couronne pour chélater l'atome de potassium du KF et augmenter la nucléophilie de l'ion fluorure (Schéma 20, b) tandis qu'Ishikawa utilise de la pyridine comme solvant qui en se coordonnant sur l'atome de zinc du ZnF₂ fragilise la liaison Zn-F (Schéma 20, c). Plus récemment, Sharpless a proposé l'utilisation d'une solution saturée de bifluorure de potassium pour la synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle^[20]. Dans ses travaux, il montre que l'anion bifluorure [F-H-F]⁻ est l'agent le plus performant pour réaliser cette transformation (plus efficace que l'ion fluorure) (Schéma 20, d). Son protocole présente de nombreux avantages : d'excellents rendements sur une large gamme de substrats, des conditions réactionnelles douces, une simple extraction comme méthode de purification ou encore une montée en échelle facile à réaliser. Bare a proposé une amélioration de la méthode de Sharpless pour étendre la réaction à des substrats moins solubles en solution

^[30] W. Davies, J. H. Dick, *J. Chem. Soc.* **1931**, 0, 2104-2109.

^[81] T. A. Bianchi, L. A. Cate, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2031-2032.

^[82] A. Sekiya, N. Ishikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, 51, 1267-1268.

^[20] J. Dong, L. Krasnova, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9430-9448.

aqueuse comme certains composés hétéro-aryles ou encore des phénols en réalisant la transformation dans un milieu biphasique acétone/eau^[83] (Schéma 20, e).

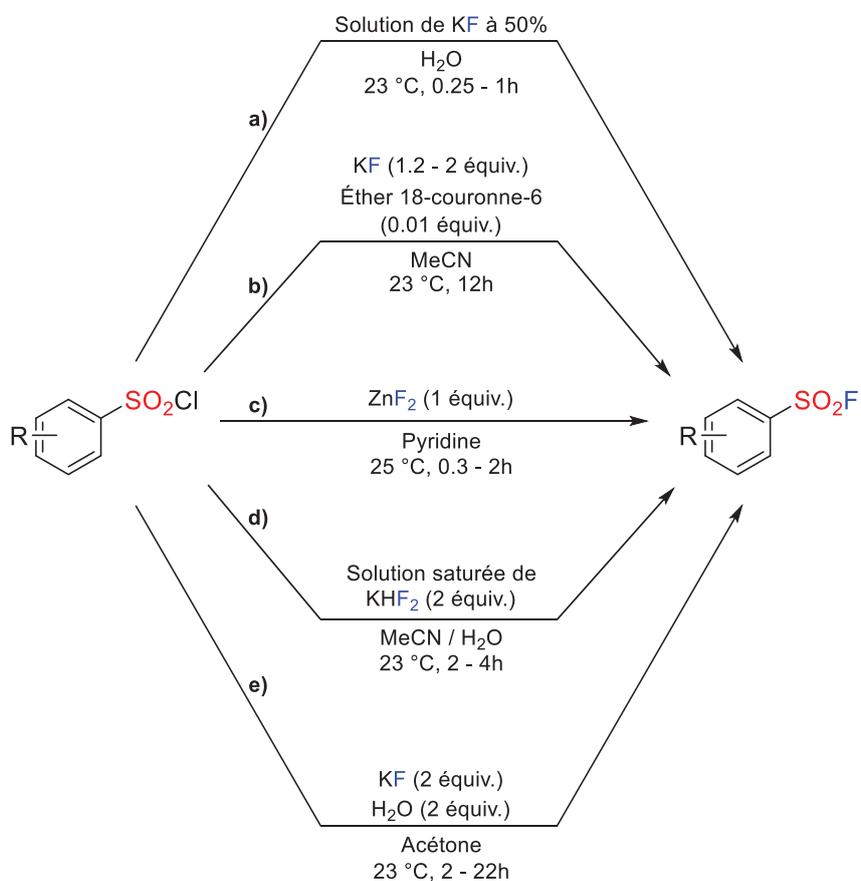


Schéma 20: Protocoles de synthèse des fluorures d'aryle sulfonyle à partir de leurs analogues chlorés

I.4.1.2. A partir de dérivés sulfinates et sulfonates (ArSO₂X / ArSO₃X)

Une autre catégorie de réactifs fortement appréciés pour la synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle sont les dérivés sulfinates et sulfonates. En effet, ces composés sont des sources de dérivés aromatiques soufrés stables à l'air et très facile d'accès.

Dans le cas des dérivés sulfinates (ArSO₂X), une étape d'oxydation du soufre +4 en soufre +6 est nécessaire avant de réaliser la réaction de fluoruration. Staab a proposé la synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle par l'action de tétrafluorure de soufre (SF₄) sur de l'acide benzènesulfonique ou sur son sel de sodium correspondant^[84]. Ce gaz corrosif est un réactif couramment utilisé dans la synthèse de produits organofluorés. Dans cette méthode, le SF₄ joue un double rôle : celui d'oxydant et également celui d'agent de fluoruration (Schéma 21). Une méthode de synthèse par voie électrochimique a été récemment développée par Cheng

^[83] G. A. L. Bare, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 4761-4764.

^[84] F. Seel, R. Budenz, R. D. Flaccus, R. Staab, *J. Fluorine Chem.* **1978**, *12*, 437-438.

et Zou^[85]. Cette méthode permet une oxydation douce des sels de sulfinates couplé à l'utilisation d'une source de fluorure commercialement disponible et facile à manipuler : le trihydrofluorure de triéthylamine. Le mécanisme proposé est une double oxydation mono-électronique à l'anode : celle du sel de sulfinat et celle de l'anion bromure. Les radicaux sulfonyle et bromé ainsi générés s'associent pour former un intermédiaire bromure de benzène sulfonyle. Ce dernier subit alors une réaction de substitution nucléophile à partir de l'ion fluorure, co-produit de la réaction de réduction à l'anode du HF en H₂ (Schéma 21). Cheng et Zou ont même proposé la formation *in-situ* du sulfinat par couplage pallado-catalysé entre un halogénure d'aryle et du sulfite de sodium. La réaction se fait toujours en une seule étape mais avec trois composants.

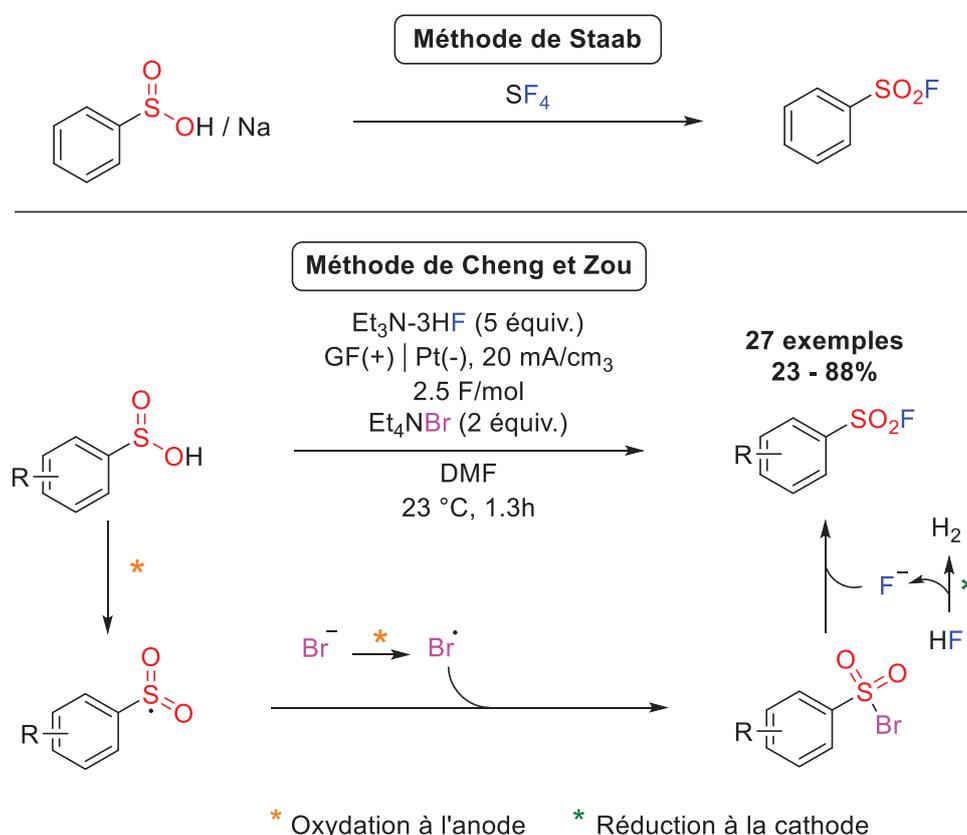


Schéma 21: Synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle à partir de sulfinates réalisée par Staab, Cheng et Zou

Les dérivés sulfonates (ArSO₃X), n'ayant pas besoin d'étape d'oxydation préalable, sont soumis uniquement à une réaction de fluoration. Deux approches sont employées dans la littérature.

^[85] L. Zhang, X. Cheng, Q. L. Zhou, *Chin. J. Chem.* **2022**, *40*, 1687-1692.

La première technique consiste en une réaction de désoxyfluoration où le fragment hydroxyle ou O-R du dérivé sulfonate est remplacé par un atome de fluor. Olah a par exemple proposé la désoxyfluoration d'anhydrides d'acides sulfoniques aromatiques^[86]. La méthode fonctionne bien mais nécessite l'utilisation d'un agent de désoxyfluoration très corrosif et toxique : l'acide fluorhydrique (Schéma 22). Une autre alternative a été développée par Guo et Chen à partir d'un sel de potassium fluoroalkylé, beaucoup plus sûr et facile à manipuler^[87]. En le dégradant thermiquement, ce réactif génère *in-situ* du fluorophosgène, un puissant agent de désoxyfluoration (Schéma 22). En dépit de leur efficacité, ces deux méthodes restent assez limitées en terme de substrats d'application.

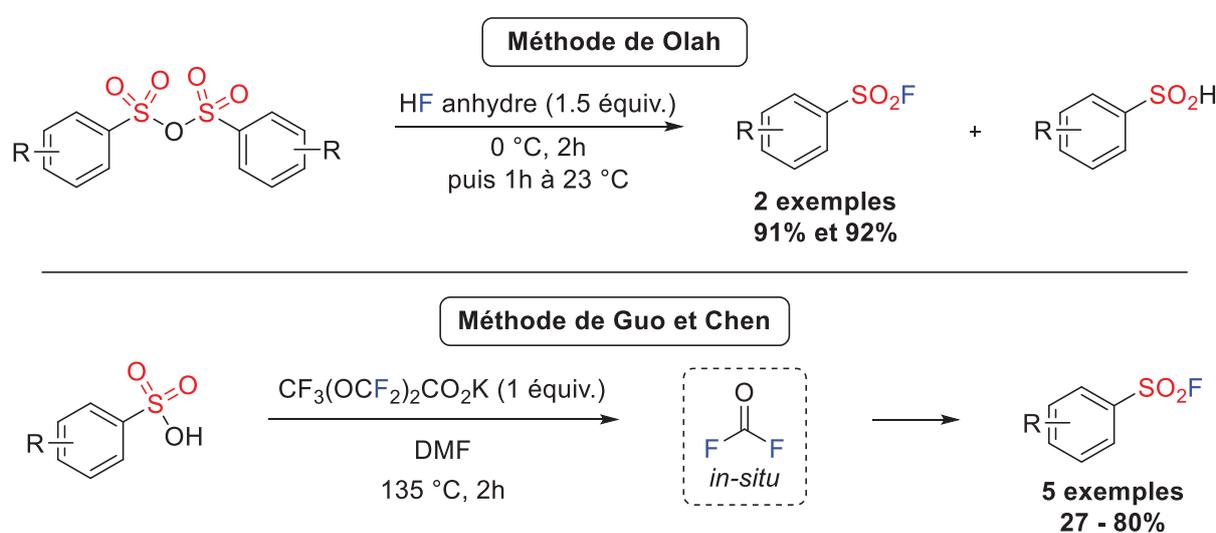


Schéma 22: Synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle à partir de sulfonates réalisée par Olah, Guo et Chen

La seconde technique repose sur la formation *in-situ* d'un intermédiaire qui subit une réaction de substitution nucléophile par un ion fluorure.

Sun et Qin ont développé une procédure en deux étapes dans un seul réacteur qui passe la formation d'un chlorure d'aryle sulfonyle^[88]. Ce dernier est formé par réaction entre du chlorure cyanurique avec l'acide sulfonique ou son sel métallique en présence d'un catalyseur de transfert de phase. Du bifluorure de potassium est utilisé comme agent de fluoration de l'intermédiaire (Schéma 23). Cette procédure connaît quelques limites. La réaction nécessite un temps de réaction assez long (plus de 24h) et ne fonctionne pas bien en présence de groupements électroattracteurs.

^[86] G. A. Olah, S. J. Kuhn, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2667-2668.

^[87] S. Zhao, Y. Guo, Z. Su, C. Wu, W. Chen, Q. Y. Chen, *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 1225-1232.

^[88] Y. Jiang, N. S. Alharbi, B. Sun, H. L. Qin, *RSC Adv.* **2019**, *9*, 13863-13867.

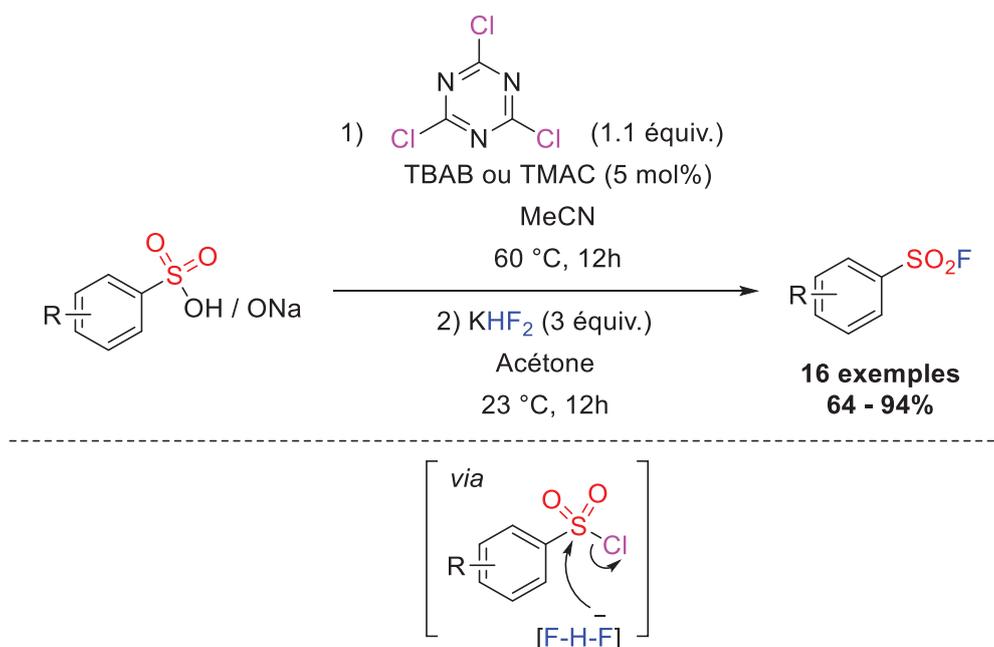


Schéma 23: Synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle à partir de sulfonates réalisée par Sun et Qin

Afin de palier à ces inconvénients, Sammis et Ball ont proposé deux procédures alternatives qui passent par la formation d'un autre type d'intermédiaire^[89]. Initialement, ils avaient pour objectif de réaliser une désoxyfluoruration de l'acide sulfonique en utilisant du fluorure de thionyle (Schéma 24, méthode A). L'étude mécanistique a montré qu'ils formaient en réalité un intermédiaire **A** entre le solvant (le DMF) et le SOF2. Ce dernier réagit avec l'acide sulfonique pour former un composé DMF-acide sulfonique **B** qui subit une réaction de substitution nucléophile avec les ions fluorures libres présents dans le milieu. Inspiré par la structure du composé **B**, ils ont proposé une méthode similaire en utilisant un autre agent de désoxyfluoruration, le Xtalfluor-E (Schéma 24, méthode B). Ce nouvel intermédiaire XtalFluor-acide sulfonique **C** permet de réaliser la transformation dans des conditions plus douces.

^[89] B. J. Thomson, S. R. Khasnavis, E. C. Grigorian, R. Krishnan, T. D. Yassa, K. Lee, G. M. Sammis, N. D. Ball, *Chem. Commun.* **2023**, 59, 555-558.

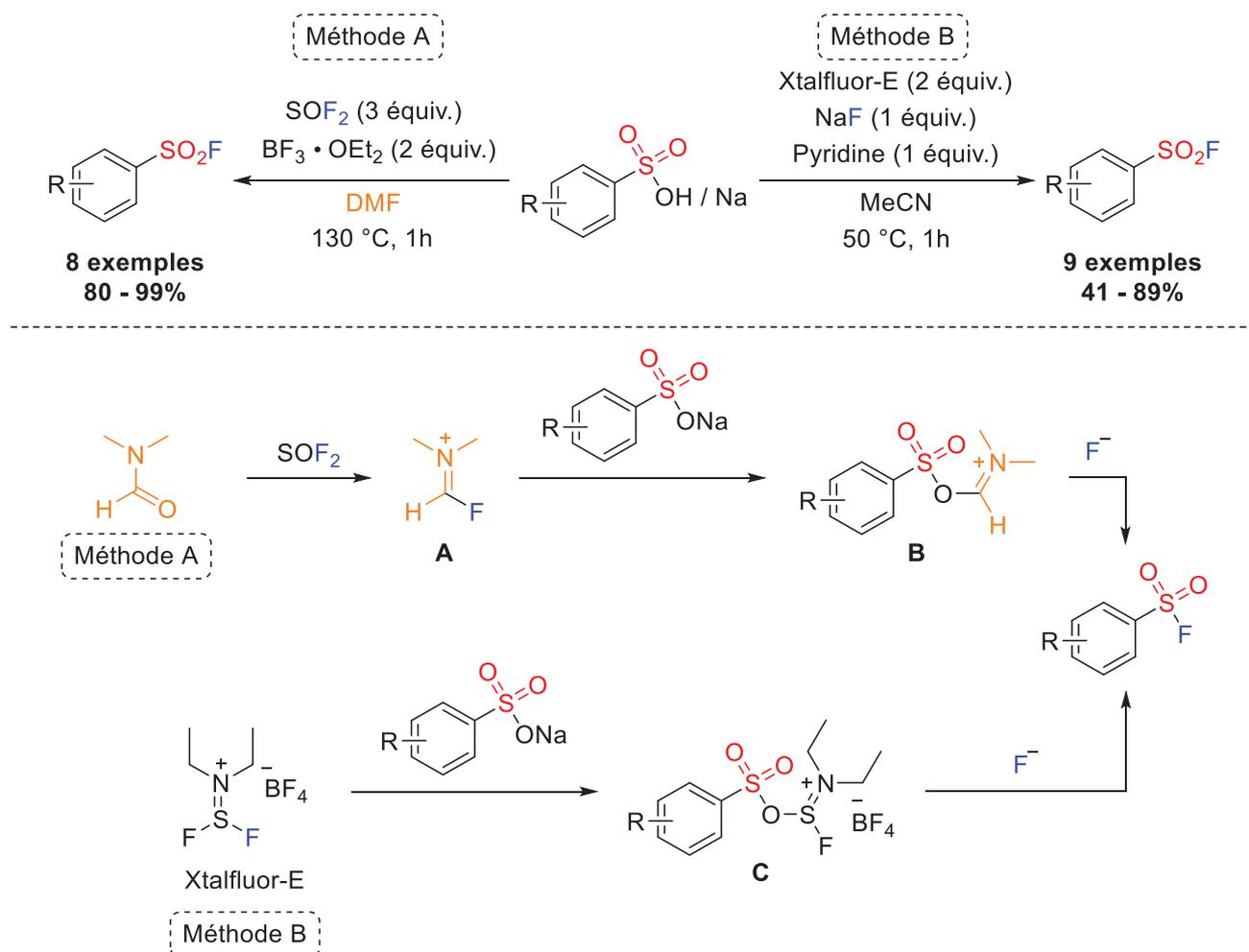


Schéma 24: Synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle à partir de sulfonates réalisée par Sammis et Ball

I.4.1.3. A partir de sulfonamides et d'hydrazides de sulfonyle (ArSO₂NH₂/ ArSO₂NHNH₂)

Préparés classiquement en faisant réagir une amine avec un chlorure de sulfonyle, les sulfonamides sont des réactifs de départ très intéressants pour la synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle en raison de leur bonne stabilité et praticité de manipulation^{[90],[91]}. De la même manière que pour les dérivés sulfoniques, un intermédiaire formé *in-situ* subit une réaction de substitution nucléophile par un ion fluorure.

En 1951, Vander Werf a développé un protocole de synthèse où un intermédiaire nitrosamine est formé par réaction entre du nitrite de sodium et des dérivés sulfonamides aromatique^[92]. De l'acide fluorhydrique est utilisé comme agent de fluoration de cet intermédiaire (Schéma 25). Plus récemment, Cornella a proposé une alternative moins dangereuse en utilisant un sel

^[90] K. Bahrami, M. M. Khodaei, M. Soheilzad, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9287-9291.

^[91] A. Oung, J. Bhattacharyya, *Biophys. Rev.* **2021**, *13*, 259-272.

^[92] B. I. Halperin, M. Krska, E. Levy, C. A. Vander Werf, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1857-1858.

de pyrylium et du fluorure de potassium comme agent de fluoration^[93]. Le sel de pyrylium est capable d'activer sélectivement le groupe amine pour former un intermédiaire sulfopyridine. Ce dernier est soumis à une réaction de chloration par du chlorure de magnésium avant que le chlorure d'aryle sulfonyle généré subissent lui une réaction d'échange d'halogène avec les ions fluorures du milieu (Schéma 25). Cette méthode fonctionne sur de nombreux substrats même sur ceux présentant des architectures moléculaires plus complexes.

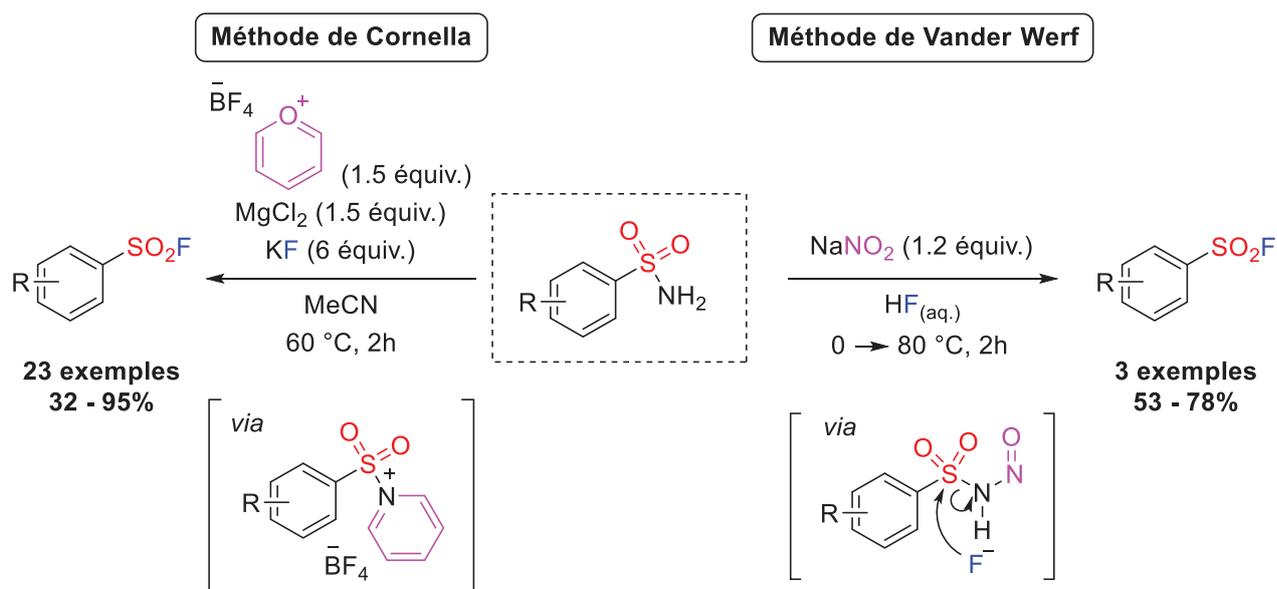


Schéma 25: Synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle à partir de sulfonamides réalisée par Vander Werf et Cornella

Une autre approche a été envisagée par Tang et Wang dans laquelle ils font réagir des hydrazides de sulfonyle avec du selectfluor en milieu aqueux^[94]. Le mécanisme proposé est l'hydrolyse de ces hydrazides formant un anion sulfinyl qui par résonance déplace la charge portée par l'oxygène vers l'atome de soufre. Le selectfluor joue le rôle d'agent de fluoration électrophile de cet intermédiaire (Schéma 26). Cette méthode réalisée dans des conditions douces fonctionne sur des substrats aromatiques enrichis ou appauvris électroniquement.

^[93] M. Pérez-Palau, J. Cornella, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 17, 2497-2500.

^[94] L. Tang, Y. Yang, L. Wen, X. Yang, Z. Wang, *Green Chem.* **2016**, 18, 1224-1228.

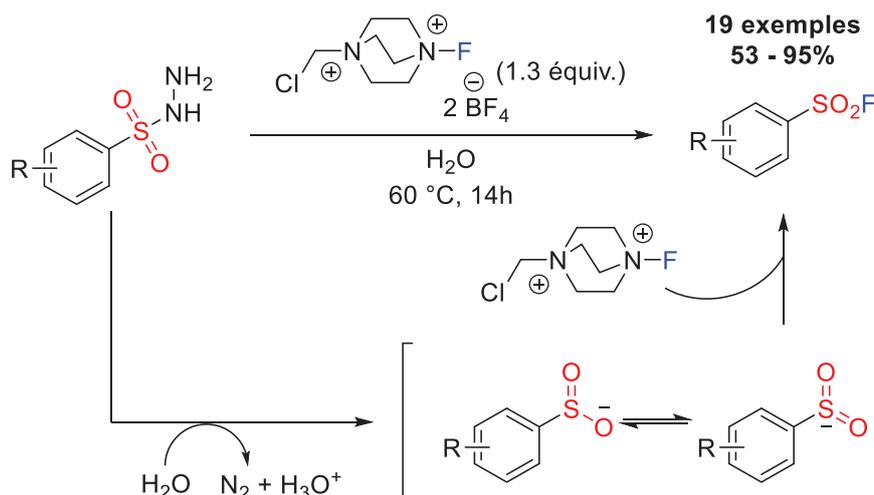


Schéma 26: Synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle à partir d'hydrazides de sulfonyle réalisée par Tang et Wang

I.4.1.4. A partir des dérivés de thiophénol et de disulfures (ArSH / ArS-SAr)

Les thiophénols et les disulfures sont des substrats de base en chimie organique. Ils sont utilisés comme réactif de départ pour la synthèse de nombreux composés employés dans des domaines très variés (chimie médicinale, polymères, ...)^[95]. Parmi leur utilisation possible, ils peuvent jouer le rôle de motif aromatique soufré pour la synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle. Les stratégies de synthèses développées incluent une étape d'oxydation du soufre +II en soufre +VI en plus de l'étape de fluoration.

En 2005, Wright a proposé un protocole où un thiol hétéro-arylique est oxydé par une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium^[96]. L'intermédiaire instable généré *in-situ*, le chlorure d'hétéroaryle sulfonyle, subit une réaction de substitution nucléophile avec un ion bifluorure provenant du sel de potassium KHF_2 . La réaction nécessite l'utilisation d'un sel d'ammonium quaternaire comme agent de transfert de phase. Les produits sont purifiés par simple recristallisation dans de l'éthanol (Schéma 27). Il faudra attendre 2014 pour qu'une première procédure fonctionnant avec des thiophénols et des disulfures comme réactif de départ soit proposée par Kirihara^{[97],[98]}. Sa méthode repose sur la formation d'une disulfone résultant de l'oxydation du thiophénol ou du disulfure par du selectfluor. Un mécanisme de fluoration électrophile ou radicalaire est avancé pour expliquer la formation du fluorure d'aryle sulfonyle (Schéma 27).

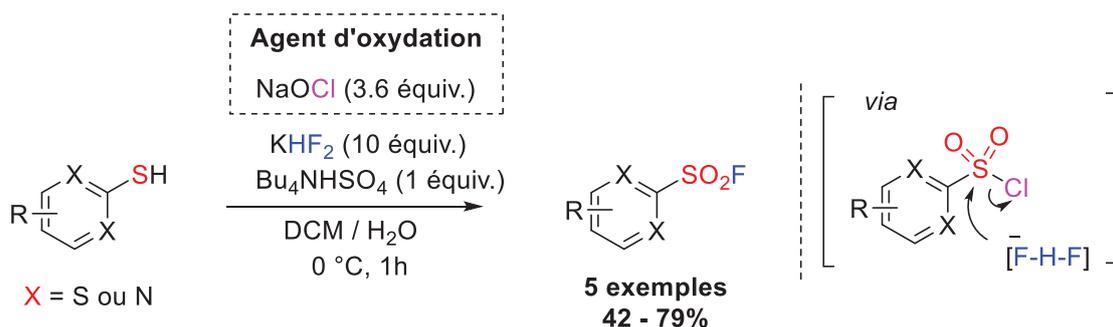
^[95] I. A. Aliyev, B. A. Trofimov, L. A. Oparina dans *Aromatic Thiols and Their Derivatives*, Springer, **2021**.

^[96] S. W. Wright, K. N. Hallstrom, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1080-1084.

^[97] M. Kirihara, S. Naito, Y. Ishizuka, H. Hanai, T. Noguchi, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3086-3089.

^[98] M. Kirihara, S. Naito, Y. Nishimura, Y. Ishizuka, T. Iwai, H. Takeuchi, T. Ogata, H. Hanai, Y. Kinoshita, M. Kishida, K. Yamazaki, T. Noguchi, S. Yamashoji, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2464-2471.

Méthodes de Wright



Méthodes de Kirihara

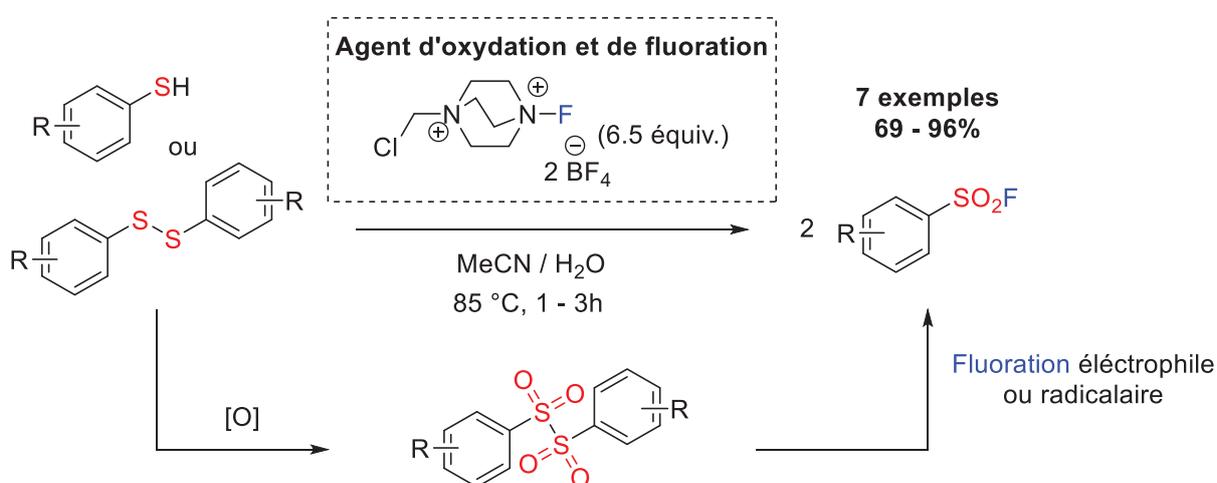


Schéma 27: Synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle à partir de thiophénols et de disulfures réalisée par Wright et Kirihara

Une méthode de synthèse par voie électrochimique a été développée par Timothy Noël en 2019^[99]. Sa méthode fonctionne avec des thiophénols ou des disulfures comme substrats de départ. Réaliser cette transformation par voie électrochimique présente plusieurs avantages : l'utilisation du fluorure de potassium comme agent de fluoration sûr et peu coûteux, l'affranchissement de l'emploi d'agent d'oxydation ou encore l'utilisation de réactifs de départ facile d'accès. Par ailleurs, les électrodes en graphite et acier inoxydable présentent un très bon rapport coût-efficacité puisque leur prix est abordable et la réaction est efficace. Après une première oxydation du thiol en disulfure, une seconde oxydation est réalisée à l'anode générant un radical cation disulfure **D**. Résultant de l'association de la pyridine, de l'HCl (aq.) et du KF, le fluorure de pyridinium fournit un anion fluorure qui réalise une réaction de fluoration nucléophile du radical cation disulfure pour former un fluorure de sulfényle. Deux

^[99] G. Laudadio, A. de A. Bartolomeu, L. M. H. M. Verwijlen, Y. Cao, K. T. de Oliveira, T. Noël, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 11832-11836.

autres réactions d'oxydation successives permettent l'obtention du produit désiré (Schéma 28).

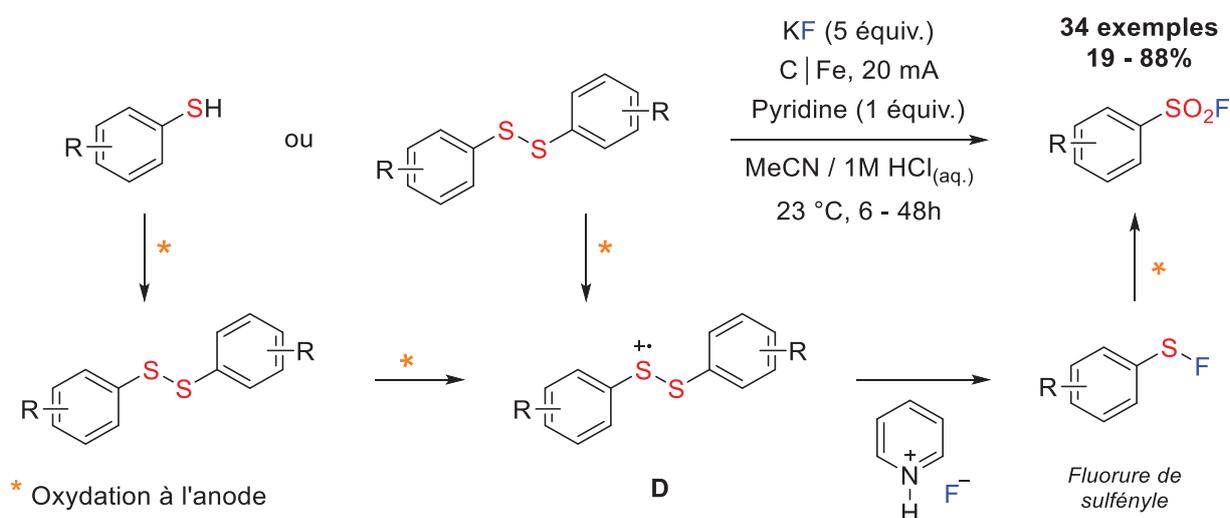


Schéma 28: Synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle à partir de thiophénols et de disulfures réalisée par Noël

Une approche originale a été envisagée Cornella en 2020^[100]. Son objectif était de synthétiser une grande variété de fluorures d'aryle sulfure (+VI) à partir d'un même synthon aryle. Pour cela, il a utilisé un N-arylsulfényle phtalimide **E** comme précurseur formé par une réaction de couplage entre un halogénure d'aryle et du phtalimide-S-Cl. L'utilisation de 9 équivalents d'acide trichloroisocyanurique comme agent d'oxydation et de 16 équivalents de fluorure de potassium comme agent de fluoration permettent la transformation de ce précurseur en fluorure d'aryle sulfonyle (Schéma 29). La chimiosélectivité de la réaction se joue sur le solvant : c'est le méthanol qui favorise la formation des ArSO₂F même si aucune explication n'est avancée pour expliquer cette sélectivité. Cette méthode présente une bonne tolérance à différents groupements fonctionnels et peut même être appliquée sur des dérivés hétéro-aromatiques.

En dépit d'une littérature très riche, ce mode de construction indirecte connaît quelques limites. Certains de ces substrats de départ ne sont pas disponibles en l'état, il faut les synthétiser. D'autres ne sont pas forcément stables comme les chlorures d'aryle sulfonyle ou se dégradent facilement. Il est donc difficile d'envisager de faire de la fonctionnalisation en étape de synthèse avancée avec ces méthodes et ces réactifs de départ.

^[100] L. Wang, J. Cornella, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 23510-23515; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 23716-23721.

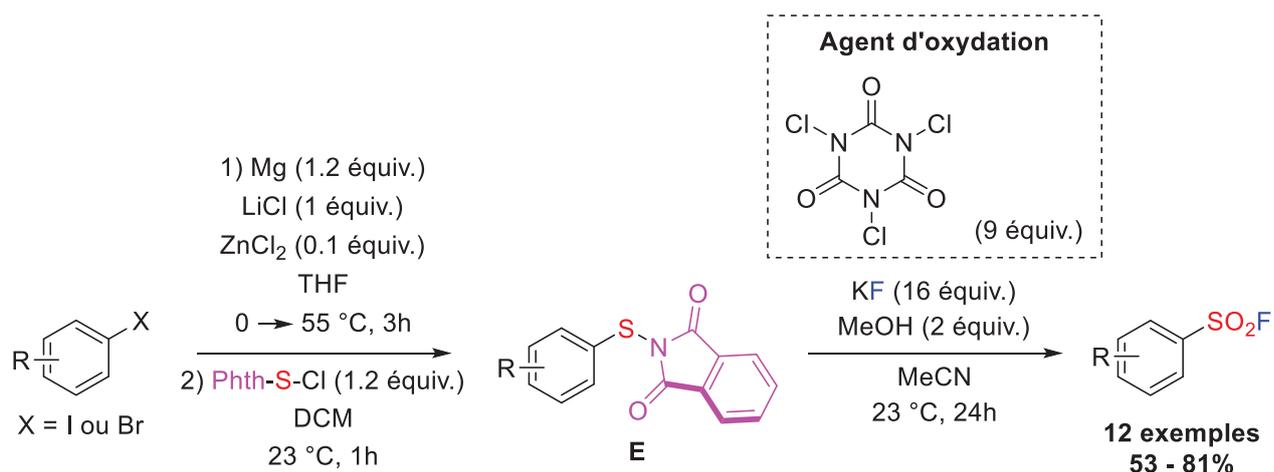


Schéma 29: Synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle à partir d'un N-arylsulfényle phthalimide réalisée par Cornella

I.4.2. Méthodes de formation directe

Les méthodes directes consistent en la formation d'une liaison C-S entre un dérivé aromatique et un agent sulfofluorant qui apporte le motif SO₂F (Schéma 30). Le principal avantage est de greffer directement le motif d'intérêt sur le substrat de départ. Seulement quelques exemples utilisant cette stratégie sont décrits dans la littérature. En effet, en dépit de leur efficacité, ces méthodes nécessitent toutes l'utilisation de réactifs dangereux à manipuler.

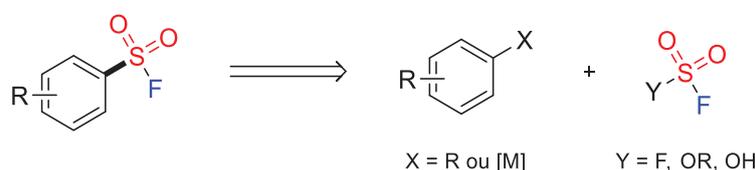


Schéma 30: Schéma général de formation directe des fluorures d'aryle sulfonyle

I.4.2.1. A partir du fluorure de sulfuryle (SO₂F₂)

En 1971, Boudakian a étudié la réactivité du fluorure de pyrosulfuryle en présence de différents substrats^[101]. Il a ainsi décrit la réaction entre ce réactif toxique et de l'acide benzoïque dans du benzène à très haute température. Du fluorure de benzène sulfonyle est formé comme coproduit de réaction. Boudakian explique la formation de ce produit par la décomposition thermique du fluorure de pyrosulfuryle qui génère du SO₂F₂ *in-situ* et permet la fluorosulfonylation du benzène (Schéma 31).

^[101] M. M. Boudakian, G. A. Hyde, S. Kongpricha, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 940-942.

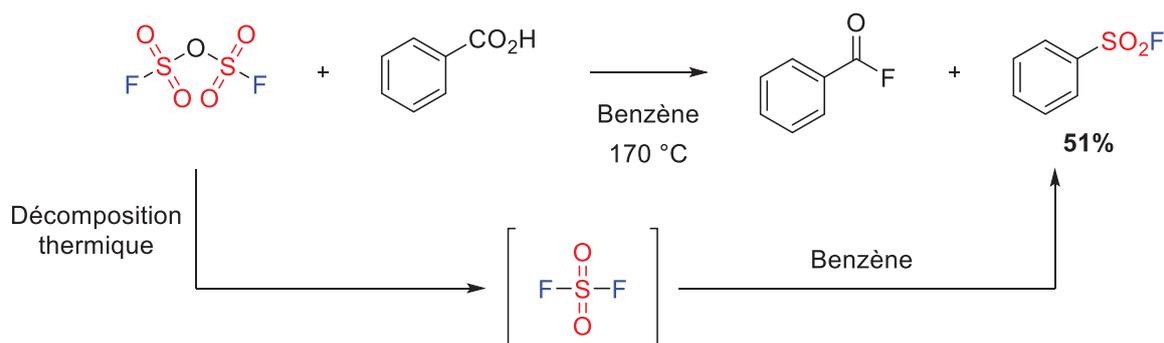


Schéma 31: Synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle à partir du fluorure de pyrosulfuryle réalisée par Boudakian

Plus récemment, Nicholas Ball a obtenu des fluorures d'aryle sulfonyle à partir de SO_2F_2 et de réactifs de Grignard^[102]. La réaction est réalisée dans des conditions douces et ne dure qu'une heure. Les conditions opératoires fonctionnent également sur des dérivés hétéroaromatiques thiophène. Malgré l'utilisation d'un gaz neurotoxique, cette réaction présente l'avantage de pouvoir utiliser directement le fluorure d'aryle sulfonyle généré *in-situ* pour des réactions de post-fonctionnalisation (procédure un seul réacteur en deux étapes). Ainsi par une réaction SuFEx, un diaryle sulfone **F** ou encore un sulfonamide **G** ont pu être synthétisés et isolés avec de bons rendements (Schéma 32).

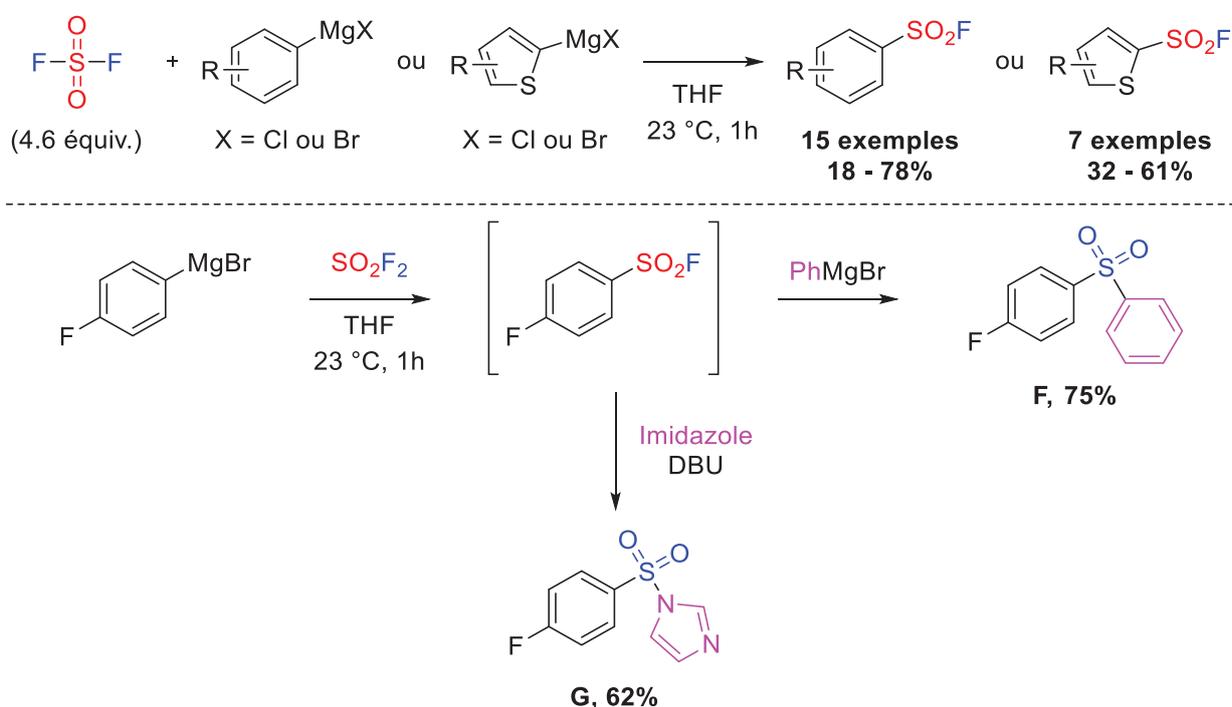


Schéma 32: Synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle à partir du fluorure de pyrosulfuryle réalisée par Ball

^[102] C. Lee, N. D. Ball, G. M. Sammis, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 14753-14756.

Kim a également utilisé du fluorure de sulfuryle pour la synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle amino-substitués en position 2^[103]. C'est une réaction à trois composants entre le SO₂F₂, un aryne généré *in-situ* à partir d'un dérivé 2-(triméthylsilyl)phényle trifluorométhanesulfonate et une amine aromatique ou aliphatique. Cette procédure permet l'obtention d'une grande diversité de substrats par une simple modification de l'aryne ou de l'amine de départ. D'un point de vue mécanistique, l'amine va jouer deux rôles : dans un premier temps celui de nucléophile en attaquant l'aryne pour former l'intermédiaire zwitterionique **H** puis dans un second temps celui d'activateur du SO₂F₂ *via* la formation d'une liaison hydrogène entre le fluor et le proton de l'ammonium. Cette activation permet d'augmenter l'électrophilie du SO₂F₂ et favoriser ainsi l'attaque nucléophile de l'aryne (Schéma 33).

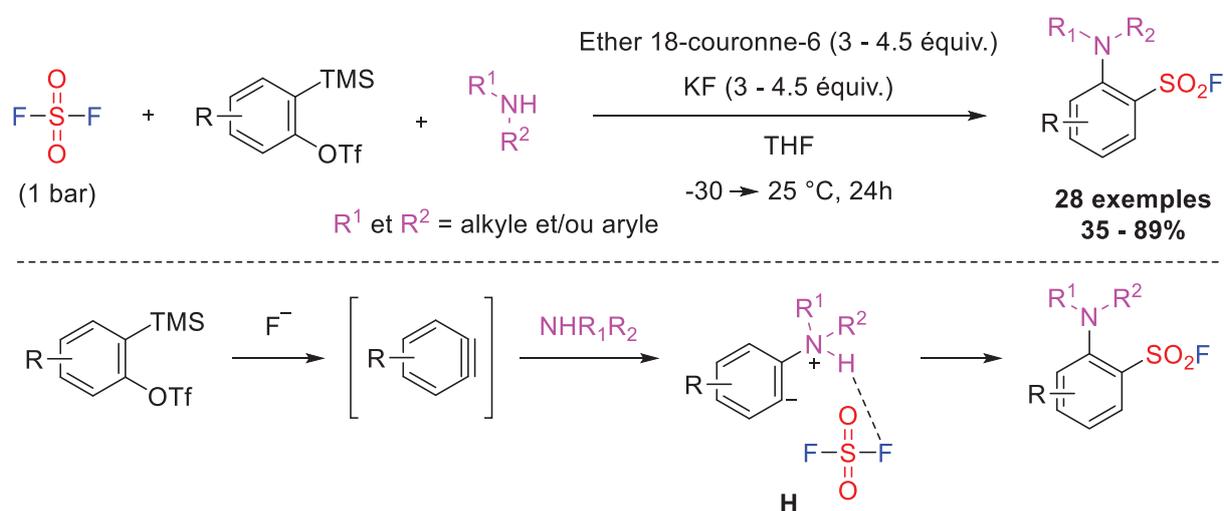


Schéma 33: Synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle à partir du fluorure de pyrosulfuryle réalisée par Kim

I.4.2.2. A partir de l'acide fluorosulfurique (HSO₃F)

Dans l'objectif de synthétiser des diaryles sulfone, Tanaka a décrit la réaction entre de l'acide fluorosulfurique et des dérivés aromatiques^[104]. Il observe la formation de fluorure d'aryle sulfonyle comme coproduit de réaction. Ce dernier joue le rôle d'intermédiaire dans la synthèse du composé sulfonyle. La formation du produit s'explique par la réaction entre l'acide arylsulfonique et l'acide fluorosulfurique (Schéma 34).

^[103] J. Kwon, B. M. Kim, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 428-433.

^[104] M. Tanaka, Y. Souma, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3738-3740.

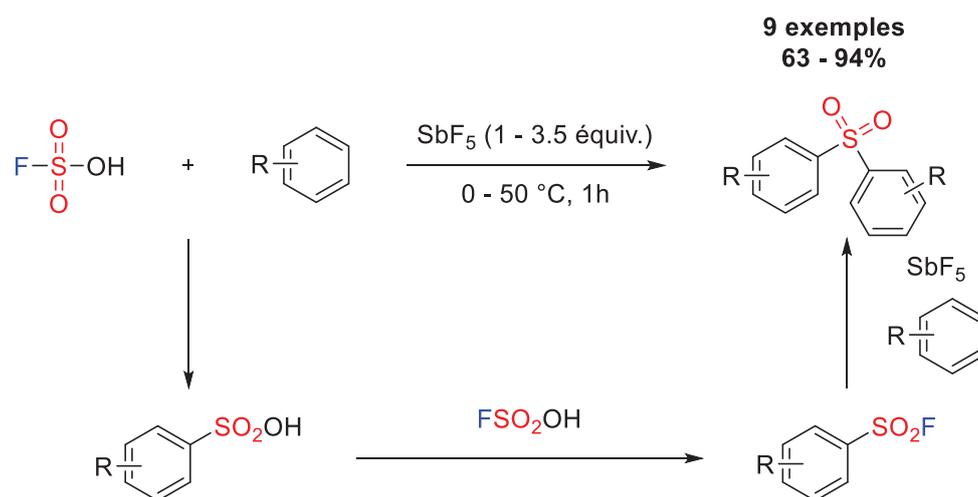


Schéma 34: Synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle à partir d'acide fluorosulfurique réalisée par Tanaka

I.4.3. Méthodes de formation *de novo*

Les procédures de synthèse *de novo* s'appuient sur la formation de deux liaisons : une liaison C-S, entre le carbone du motif aromatique et l'atome de soufre du motif SO₂ et une liaison S-F, entre ce même atome de soufre et un atome de fluor (Schéma 35). Dans cette approche, chaque partie constituante du fluorure d'aryle sulfonyle est additionnée indépendamment. C'est une méthode qu'on qualifie généralement de « plus élégante » car elle permet de faire la fonctionnalisation lors d'une étape de synthèse avancée. Les quelques protocoles existants sont très récents, ils datent tous de moins de 6 ans.

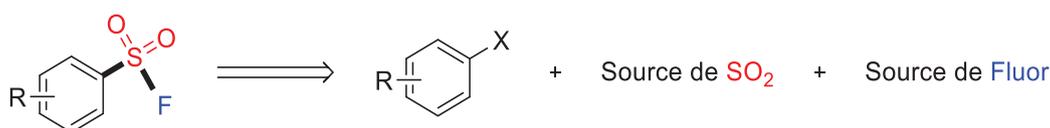


Schéma 35: Schéma général de formation *de novo* des fluorures d'aryle sulfonyle

I.4.3.1. Utilisation d'un catalyseur métallique

Les premières synthèses de construction *de novo* ont été mis au point en 2017 par Ball, Bagley et Willis^{[105],[106]}. Ils proposent tous les trois des protocoles similaires palladocatalysés. Leurs réactions se font en deux étapes mais dans un seul réacteur. Dans un premier temps, les deux premiers constituants des fluorures d'aryle sulfonyle sont associés par une réaction de couplage entre un halogénure d'aryle (motif aromatique) et du SO₂ généré *in-situ* à partir d'une source solide et commercialement disponible de dioxyde de soufre (du DABSO). Cette réaction assistée par une base et catalysée au palladium permet la formation d'un intermédiaire sulfinate d'aryle ammonium. Pour la seconde étape, ils ont exploité la nature

^[105] A. L. Tribby, I. Rodríguez, S. Shariffudin, N. Ball, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2294-2299.

^[106] A. T. Davies, J. M. Curto, S. W. Bagley, M. C. Willis, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1233-1237.

nucléophile de cet intermédiaire en ajoutant une source de fluoration électrophile et oxydante (NFSI ou selectfluor) pour obtenir les fluorures d'aryle sulfonyle correspondants (Schéma 36).

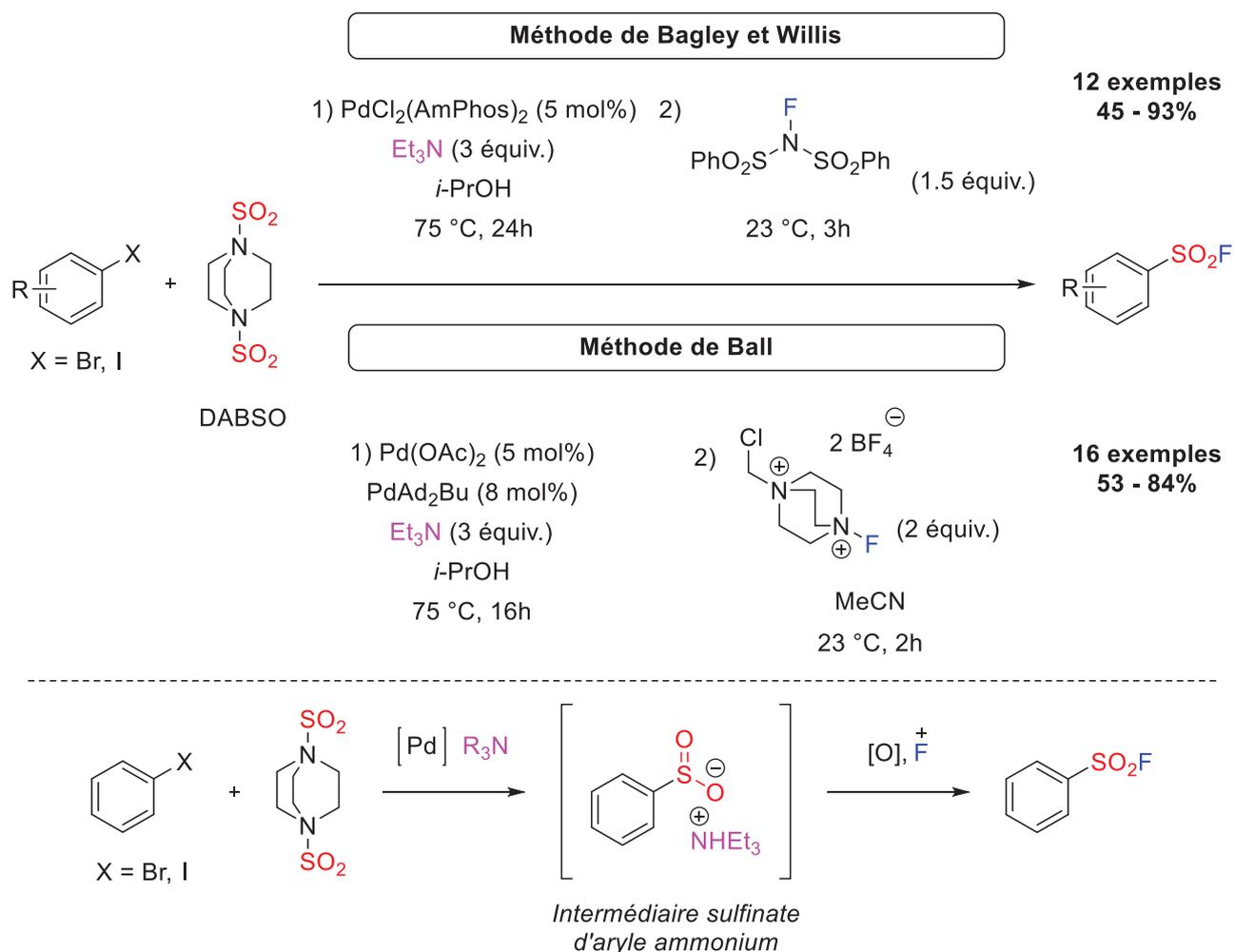


Schéma 36: Synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle réalisée par Bagley, Willis et Ball

En 2023, Ma et Liu ont développé un protocole assez ressemblant à celui proposé par Bagley et Willis^[107]. Ils utilisent comme réactif de départ un sel d'aryl-thianthrénum comme motif aryle, pouvant facilement être converti en son radical arène par une réduction au palladium 0. Ce dernier est capable de capturer du SO₂ provenant du dithionite de sodium. L'intermédiaire sulfinate ainsi formé subit une réaction de fluoration par du NFSI (Schéma 37). La réaction se fait cependant toujours en deux étapes, nécessite une chauffe sur une longue période, utilise du zinc en quantité sur-stœchiométrique pour générer du palladium 0 et n'est pas très intéressante sur le plan d'économie d'atomes. Afin de simplifier cette procédure, un protocole alternatif a été développé directement à partir de dérivés arènes. Ce dernier permet

^[107] L. Shan, Z. Ma, C. Ou, Y. Cai, Y. Ma, Y. Guo, X. Ma, C. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 3789-3793.

de générer le sel d'aryl-thianthrénum *in-situ* par fonctionnalisation C-H sélective d'arènes avant que cet intermédiaire ne soit transformé en fluorure d'aryle sulfonyle dans les conditions décrites précédemment.

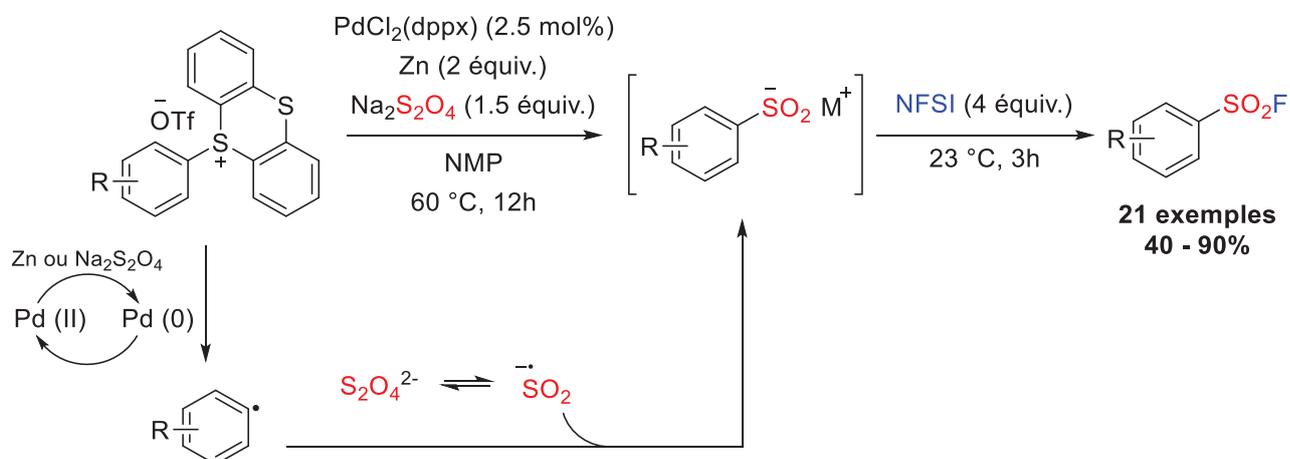


Schéma 37: Synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle réalisée par Ma et Liu

Une méthode par voie électrochimique a été proposée par Baran en 2022^[108]. Une première réduction à la cathode du Ni^{II} en Ni^I permet l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle. La seconde réduction à la cathode permet quant à elle l'obtention du radical anion SO₂^{•-} capable de substituer l'iode sur le centre métallique et de réduire le nickel. Le SO₂ vient ensuite s'insérer dans la liaison Ni-C avant que la substitution par un halogénure libre l'intermédiaire sulfinate. Une oxydation douce à partir de N-chloro succinimide permet la formation d'un chlorure d'aryle sulfonyle qui subit une réaction d'échange halogène avec un ion fluorure provenant du TBAF (Schéma 38). Ce protocole qui est également réalisé en deux étapes présente plusieurs avantages : une bonne chimiosélectivité, des réactifs peu coûteux, une utilisation plus sûre du SO₂ à partir d'une solution stock de dioxyde de soufre dans un mélange acétonitrile/diméthylacétamide. Ces conditions opératoires permettent une montée en échelle jusqu'à 45 mmol de réactif de départ.

^[108] T. S. B. Lou, Y. Kawamata, T. Ewing, G. A. Correa-Otero, M. R. Collins, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202208080; *Angew. Chem.* **2022**, *134*, e202208080.

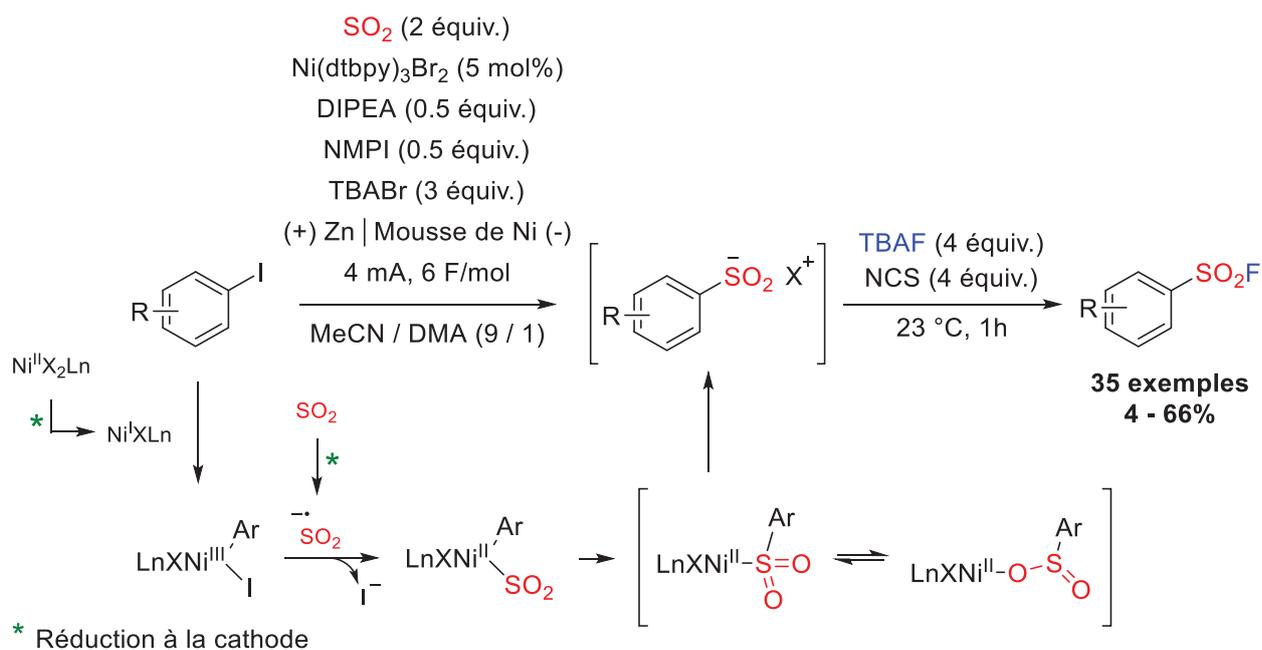


Schéma 38: Synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle réalisée par Baran

En 2021, Cornella a proposé une méthode de synthèse des fluorures d'aryle sulfonyle en une seule étape en utilisant un catalyseur de bismuth à partir d'une source d'aryle nucléophile : des acides phénylboroniques^[109]. Après une étape de transmétallation entre le catalyseur de bismuth et l'acide boronique, le dioxyde de soufre s'insère dans la liaison Bi-C du complexe formé. Du selectfluor joue le rôle d'agent d'oxydation sélectif du soufre +IV en soufre +VI et également le rôle d'agent de fluoration pour former le produit désiré (Schéma 39).

^[109] M. Magre, J. Cornella, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 21497-21502.

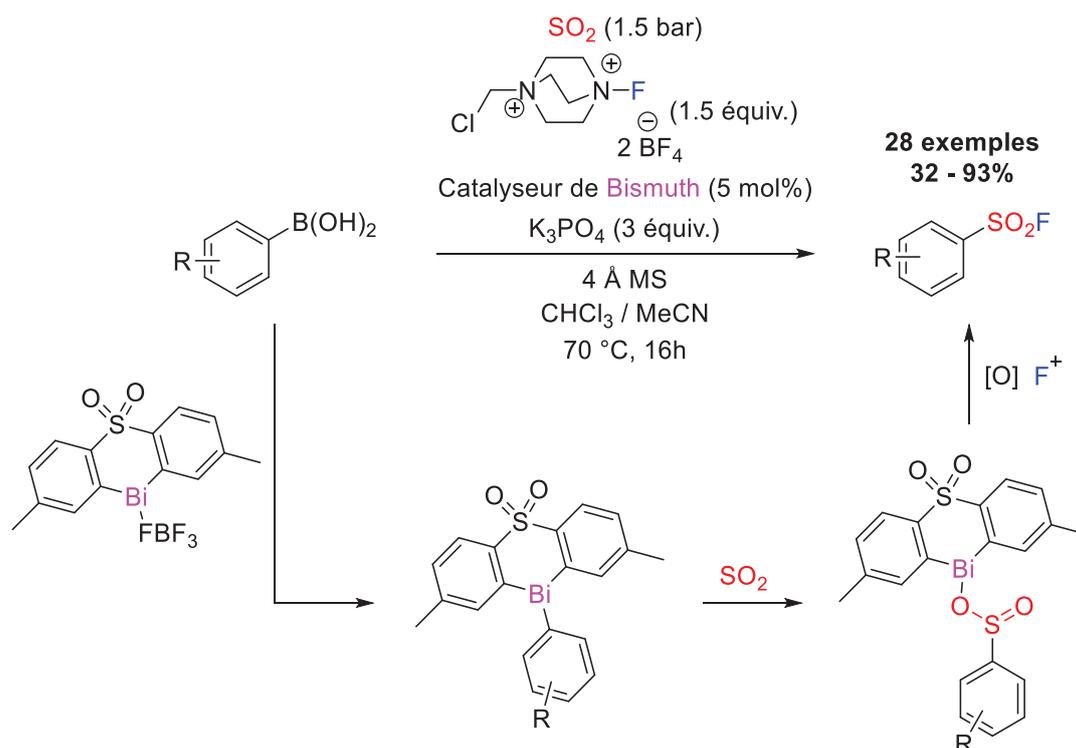


Schéma 39: Synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle réalisée par Cornella

Ces protocoles métallocatalysés donnent de bons rendements, ont une bonne tolérance aux groupements fonctionnels et peuvent même s'appliquer à des hétérocycles aromatiques. Toutefois, ces méthodes se font dans la plupart des cas en deux étapes et nécessitent l'utilisation de catalyseur métallique ainsi qu'un chauffage sur une longue période.

I.4.3.2. Utilisation de sels de diazonium

Un réactif de départ adéquat pour réaliser ces transformations *de novo* sont les sels de diazonium. Ils ont l'intérêt de pouvoir se réduire assez aisément pour générer un radical arène. Ce dernier peut alors être utilisé comme motif aromatique pour la préparation de fluorure d'aryle sulfonyle. Ces sels sont également facilement synthétisables et permettent donc un accès rapide et pratique à une large gamme de substrats de départ.

Ce sont pour ces différents avantages que Chen et Liu ont exploité ces réactifs. Ils proposent une fluorosulfonylation de ces sels de diazonium par une catalyse au cuivre^[110]. La réduction du sel de diazonium par le catalyseur génère un radical arène qui s'associe avec du SO_2 libéré par du DABSO pour former un radical arène sulfonyle. Selon les auteurs, ce radical est capable de faire une abstraction du chlore du catalyseur pour former un chlorure d'aryle qui subit une réaction d'échange halogène avec une source externe de fluor (KHF_2) (Schéma 40).

^[110] Y. Liu, D. Yu, Y. Guo, J. C. Xiao, Q. Y. Chen, C. Liu, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2281-2286.

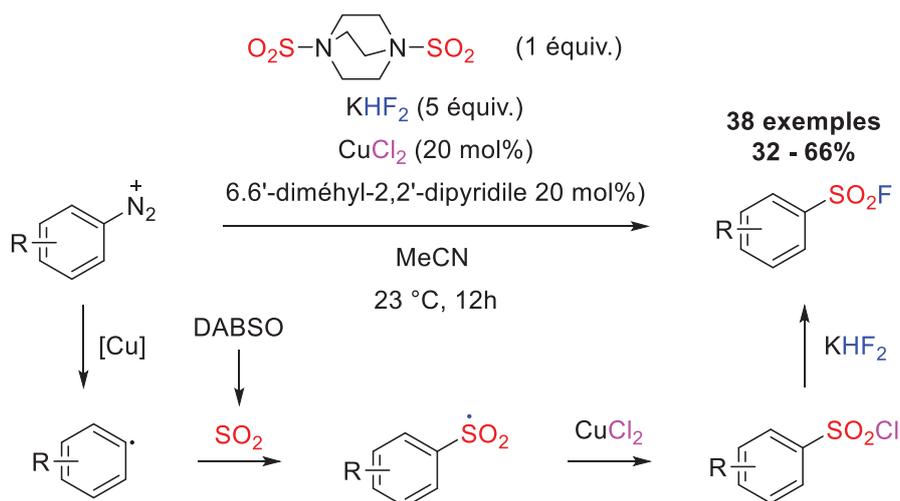


Schéma 40: Synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle à partir de sels de diazonium réalisée par Chen et Liu

Deux autres méthodes assez comparables à celle décrite juste auparavant ont été mises au point par Liu et Kim^{[111],[112]}. La différence repose sur le réactif de départ utilisé : il s'agit dans leurs cas d'un chlorhydrate d'arylhydrazine. A l'instar du sel de diazonium, ce réactif est transformé grâce au catalyseur métallique en un radical arène. Ce dernier est ensuite capable de former un radical sulfonyle par association avec du SO₂ (provenant de DABSO). Du NFSI est utilisé comme agent de fluoration électrophile de cet intermédiaire pour former le fluorure d'aryle sulfonyle (Schéma 41).

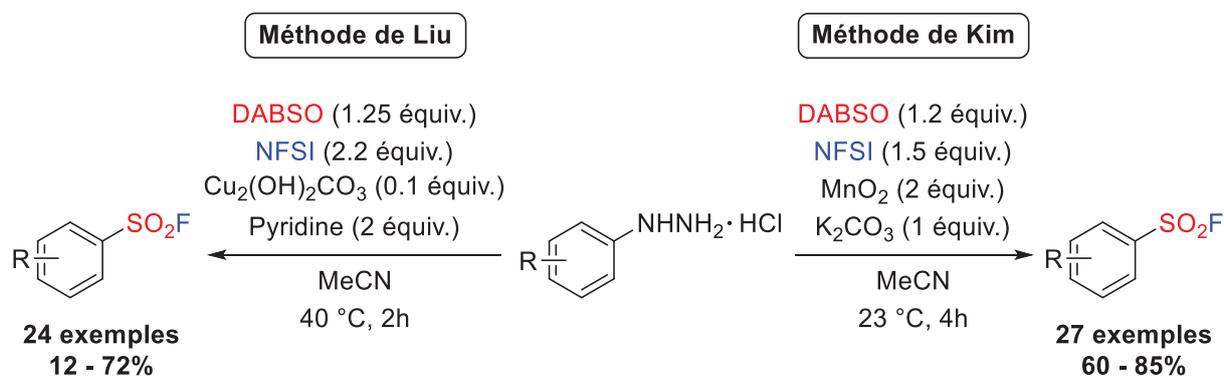


Schéma 41: Synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle à partir de chlorhydrate d'arylhydrazine réalisée par Liu et Kim

^[111] Q. Pan, Y. Liu, W. Pang, J. Wu, X. Ma, X. Hu, Y. Guo, Q. Y. Chen, C. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 8999-9003.

^[112] V. H. Tran, H. K. Kim, *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e202200004.

Une alternative sans métaux a été développée par Weng^[113]. Dans ce cas-là, le sel de diazonium est réduit par du métabisulfite de sodium qui joue également le rôle de source de SO₂. Un transfert de l'atome de fluor par du selectfluor permet l'obtention du produit désiré. La réaction dure 9 heures et nécessite une chauffe à 70°C (Schéma 42).

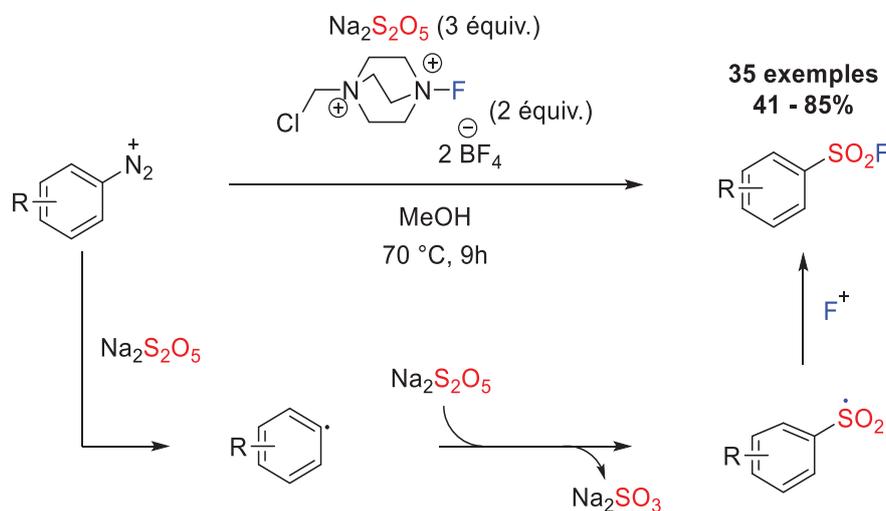


Schéma 42: Synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle à partir de sels de diazonium réalisée par Weng

Après la publication de nos travaux, deux procédures très similaires à celle de Weng ont été proposées par Kim et Liu en 2022^{[114],[115]}. Pour Kim, la principale différence repose sur la formation du radical arène qui est cette fois-ci formé par réduction du sel de diazonium par une LED bleue (même si les auteurs n'excluent pas sa réduction par le métabisulfite de potassium). Dans ce cas-là, c'est du métabisulfite de potassium qui joue le rôle de source de SO₂ tandis que le NFSI a été préféré au selectfluor comme agent de fluoration électrophile. La procédure dure moins longtemps et ne nécessite pas de chauffage (Schéma 43). La méthode de Liu s'appuie elle sur la formation *in-situ* du sel de diazonium. Elle permet ainsi de partir directement de dérivés aniline pour obtenir le fluorure d'aryle sulfonyle désiré (Schéma 43).

Malgré une littérature très riche, aucune procédure de synthèse de type *de novo* n'a été réalisée dans des conditions douces et sans métal. C'est pourtant un critère recherché pour pouvoir former des liaisons C-SO₂F lors d'étapes de synthèse avancées.

[113] T. Zhong, M. K. Pang, Z. D. Chen, B. Zhang, J. Weng, G. Lu, *Org. Lett.* **2020**, 22, 3072-3078.

[114] T. T. Bui, V. H. Tran, H. K. Kim, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, 364, 341-347.

[115] Z. Ma, L. Shan, X. Ma, X. Hu, Y. Guo, Q. Y. Chen, C. Liu, *J. Fluorine Chem.* **2022**, 254, 109948.

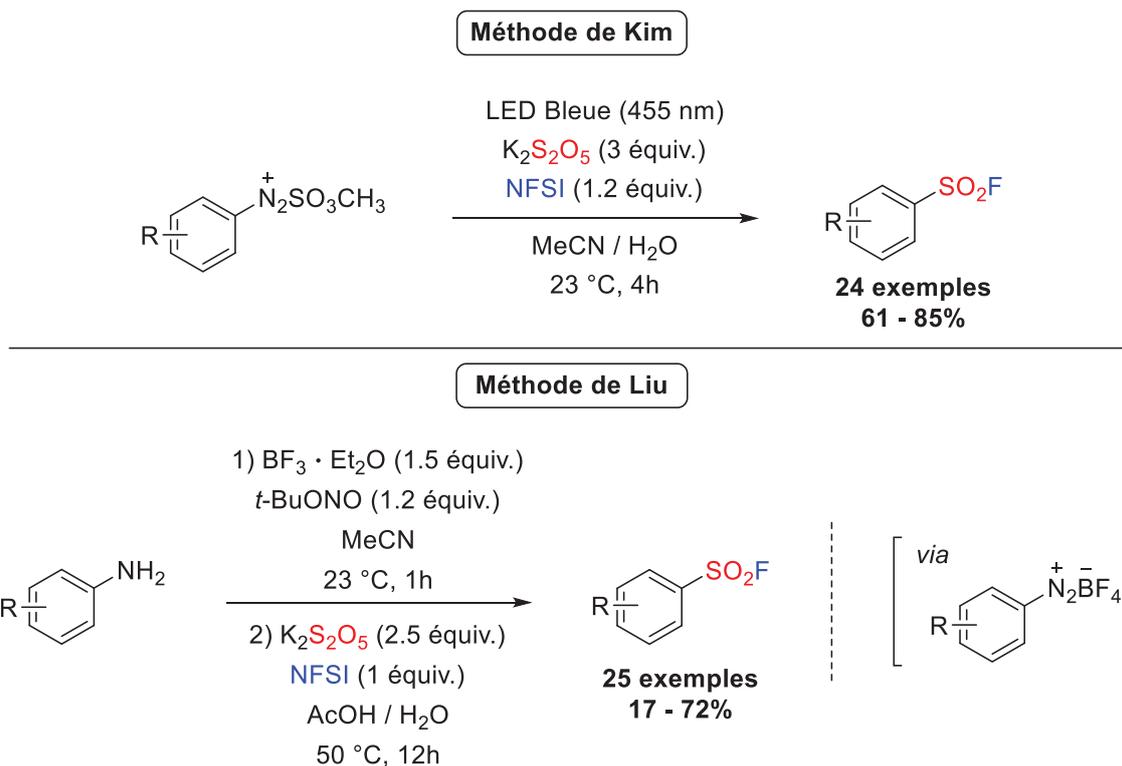


Schéma 43: Synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle réalisée par Kim et Liu

I.5. Développement d'une nouvelle méthode de synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle par catalyse photorédox

I.5.1. Hypothèses de départ

Dans ce contexte et découlant de l'expertise du laboratoire, la catalyse photorédox s'est révélée comme un outil de choix pour réaliser cette transformation. Elle permet en effet de lever des verrous sur la synthèse *de novo* des fluorures d'aryle sulfonyle comme le fait de pouvoir travailler à température ambiante ou de pouvoir s'affranchir d'un catalyseur métallique. Afin de réaliser leur préparation, il est nécessaire de trouver les différents partenaires de réaction qui constitueront les motifs du fluorure d'aryle sulfonyle.

L'utilisation de sel de diazonium comme source de motif aryle a déjà été décrit dans un système photo-catalytique pour la synthèse d'arènes trifluorométhylsélénolés^[116]. Dans cette réaction, la première étape, qui correspond à la réduction du sel de diazonium par un organo-photocatalyseur, permet de générer un radical arène I (Schéma 44).

^[116] C. Ghiazza, V. Debrauwer, C. Monnereau, L. Khrouz, M. Médebielle, T. Billard, A. Tlili, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11781-11785; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 11955-11959.

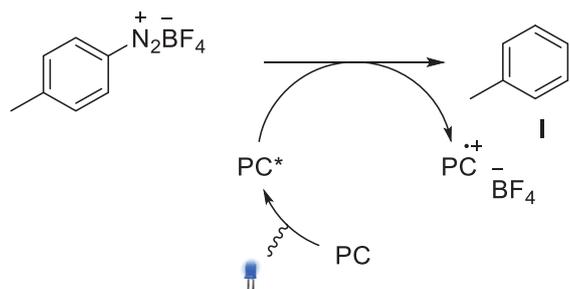


Schéma 44: Génération d'un radical arène par réduction d'un sel de diazonium avec un photo-catalyseur

Les photo-catalyseurs cyanoarène conviennent parfaitement pour réaliser cette première étape de réduction. Avec un potentiel redox $E_{1/2}(PC^{+}/PC^{*})$ de -1.18 V vs SCE, le 4CzIPn, photo-catalyseur cyanoarène le plus communément utilisé, est en mesure de réduire un sel d'aryldiazonium en son radical arène car la plupart de ces sels ont des potentiels redox autour de 0 V vs SCE^[117](Figure 9).

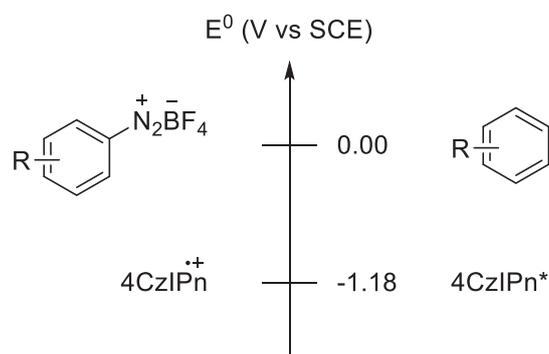


Figure 9: Potentiels redox des sels de diazonium et du 4CzIPn

Nous avons donc envisagé d'associer ce radical arène avec du SO_2 pour former un radical arène sulfonyle **J**. L'emploi de DABSO, comme source de dioxyde de soufre solide et commercialement disponible, est connu et permet de s'affranchir de l'utilisation de ce gaz toxique. Ce radical sulfonyle **J** pourrait alors se combiner avec un ion fluorure pour générer une espèce fluorure d'aryle sulfonyle radical anion **K**. Le contre-ion tétrafluoroborate du sel de diazonium peut être envisagé comme donneur d'ions fluorures et évite ainsi de recourir à l'utilisation d'une source de fluorure externe (Schéma 45).

^[117] P. Allongue, M. Delamar, B. Desbat, O. Fagebaume, R. Hitmi, J. Pinson, J. M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 201-207.

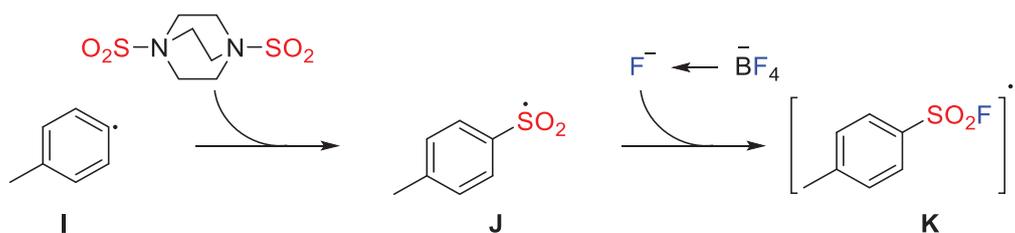


Schéma 45: Etapes de formation envisagées pour la synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle

La formation du fluorure d'aryle sulfonyle **L** peut alors se produire par l'oxydation de cet intermédiaire **K** par le radical-cation du photo catalyseur (Schéma 46). Il est difficile ici de prédire le potentiel d'oxydation de cet intermédiaire fluorure d'aryle sulfonyle radical anion **K**. Cependant, on peut envisager qu'il soit inférieur à celui du potentiel de réduction du radical cation du photo-catalyseur.

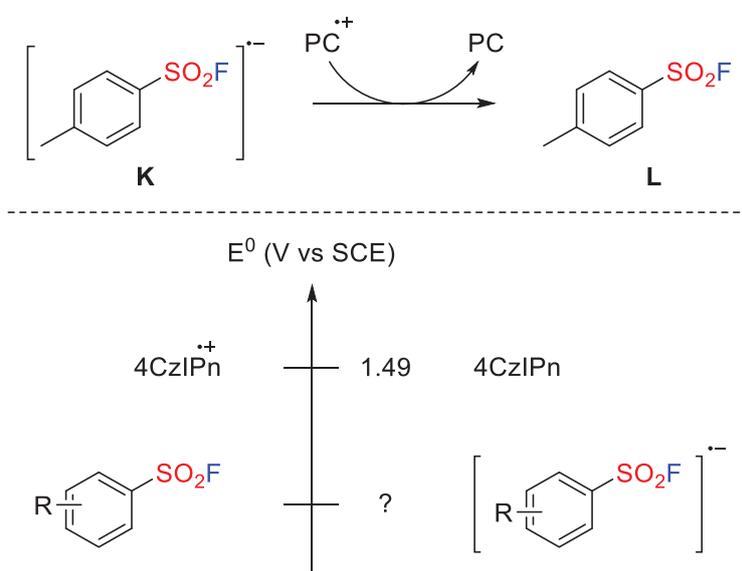


Schéma 46: Etape finale envisagée pour la synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle

En reprenant chacune des étapes précédentes, le cycle photo-catalytique de la réaction peut ressembler à la proposition suivante. La réduction du diazonium par le photo-catalyseur excité permettrait de générer un radical arène **I**. Par la suite, ce radical arène s'associerait avec du SO₂ pour former un radical sulfonyle **J**. Ce dernier pourrait à son tour former une espèce radical anion **K** en se combinant avec un fluorure libre présent dans le milieu venant du contre ion BF₄⁻. L'oxydation de ce radical anion permettrait alors de régénérer le photo-catalyseur dans son état fondamental et donner le fluorure d'aryle sulfonyle désiré **L** (Figure 10).

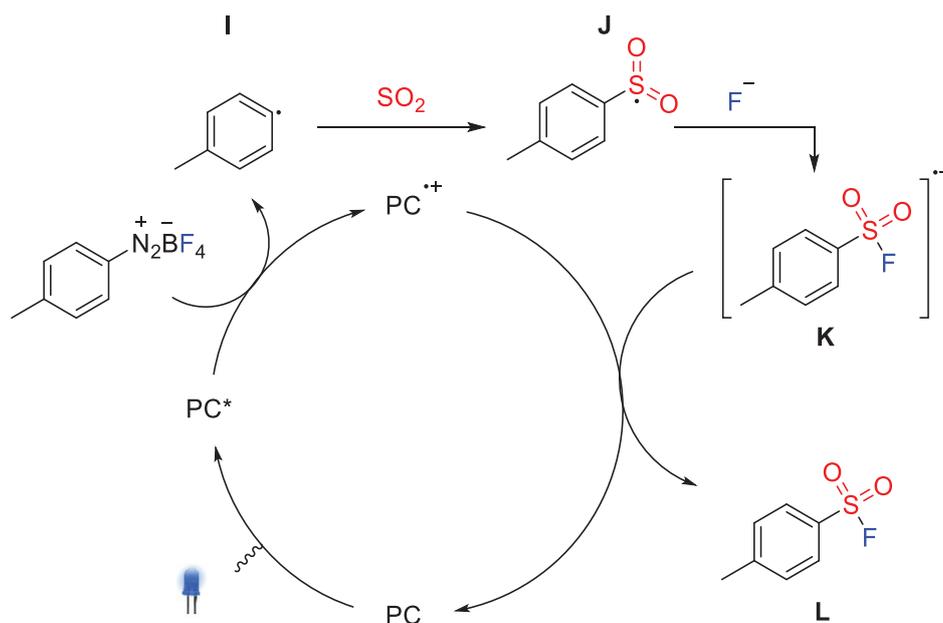


Figure 10: Mécanisme envisagé pour la synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle

I.5.2. Optimisation de la réaction

Dans le but de valider cette proposition mécanistique, le sel de 4-méthylphényldiazonium **1** a été sélectionné comme substrat modèle. Ce dernier a été placé sous argon avec ½ équivalent de DABSO et du 4CzIPn comme photo-catalyseur. Après l'ajout d'acétonitrile comme solvant de réaction, le mélange a été irradié sous une LED Bleue pendant 16 heures à température ambiante (Schéma 47). Afin de déterminer la nature des produits formés et d'estimer leur quantité, l'outil le plus adéquat pour réaliser ces analyses est la RMN ^{19}F . En effet, les produits fluorés ont tous des déplacements chimiques en RMN qui leur sont propres. Les fluorures d'aryle sulfonyle ont eux un pic caractéristique aux alentours de 65 ppm. En ajoutant à la fin de la réaction une quantité connue d'un étalon interne fluoré (PhCF_3) dont on connaît le déplacement chimique, il est possible par intégration du pic de l'étalon et des pics d'intérêts de remonter au rendement de chaque produit. Cette technique analytique a permis d'observer la formation du fluorure de para-toluène sulfonyle comme produit de la réaction test avec un rendement de 10%. Le résultat a été confirmé par une analyse GC/MS du brut réactionnel. Ce premier essai a permis de conforter l'idée de protocole de synthèse par voie photochimique.

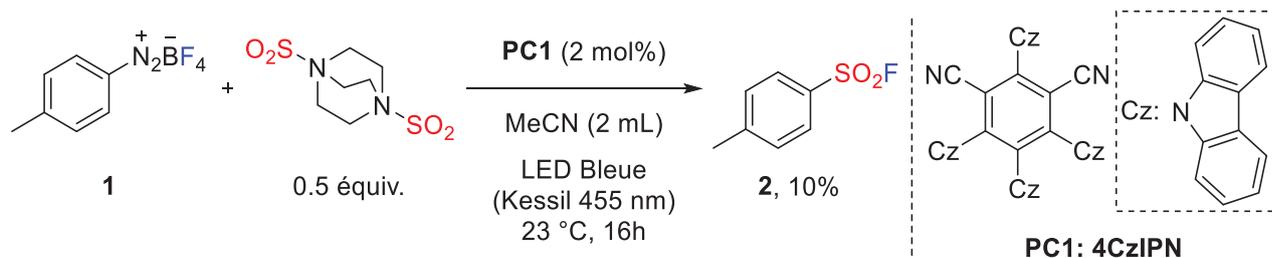


Schéma 47: Premier essai de synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle

Afin d'établir les conditions opératoires optimales pour réaliser cette transformation, l'impact de chaque paramètre réactionnel a été étudié, en commençant par le solvant de réaction (Tableau 4). Seulement quelques traces du produit désiré ont été obtenues dans l'acétate de butyle (entrée 2). A l'instar du résultat précédent, les autres solvants testés n'ont donné aucun résultats positifs (entrées 3 à 6).

Entrée	Variations	Rendement (%) ^[a]
1	Aucune	10
2	AcOnBu à la place du MeCN	5
3	DMSO à la place du MeCN	0
4	Toluène à la place du MeCN	0
5	Méthanol à la place du MeCN	0
6	Et ₂ O à la place du MeCN	0

^[a] Dans un tube scellé de 8 mL sous atmosphère d'argon et équipé d'un barreau magnétique, sont ajoutés le sel de diazonium (0,3 mmol, 1 équiv.), le DABSO (0.15 mmol, 0.5 équiv.), le photo-catalyseur (0.006 mmol, 2 mol%) et l'acétonitrile anhydre (2 mL). Le mélange réactionnel est agité à 23°C pendant 16 heures sous irradiation en lumière bleue. Les rendements sont déterminés par RMN du fluor avec comme étalon interne PhCF₃.

Tableau 4: Optimisation des conditions réactionnelles en faisant varier le solvant

L'incidence du photo-catalyseur sur le rendement de la réaction a ensuite été étudié (Tableau 5). Le catalyseur PC2 de type acridinium n'a donné que quelques traces du fluorure d'aryle sulfonyle (entrée 2). En dépit de ses bons résultats pour la synthèse d'arènes trifluorométhylsélénolés, l'éosyne Y (PC3) permet d'obtenir seulement 5% du produit

escompté (entrée 3). En revanche, l'utilisation des photo-catalyseurs de type cyanoarène 3DPAFIPN (PC4) et 3DPA2FBN (PC5) a eu un effet bénéfique sur la transformation puisque le rendement est monté à 60% (entrées 4 et 5). Cet exemple permet de démontrer une fois encore l'intérêt de ces cyanoarènes. Avoir un catalogue de plusieurs photo-catalyseurs avec une gamme de potentiels redox large et variée a permis de trouver le candidat idéal pour réaliser la réaction.

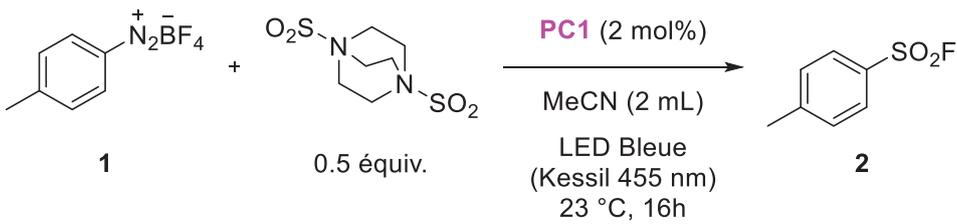
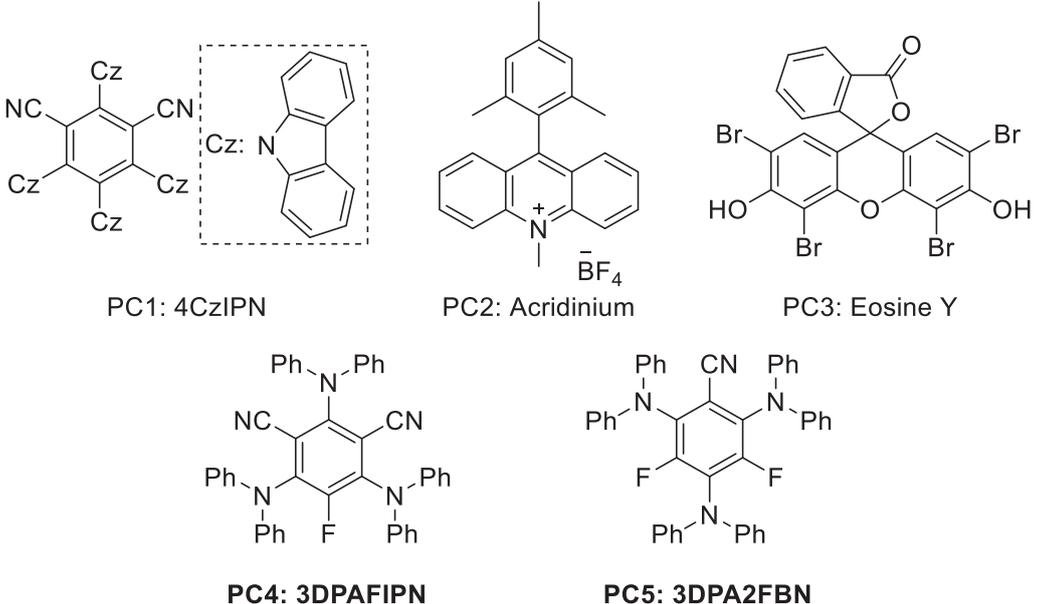
		
Entrée	Variations	Rendement (%) ^[a]
1	Aucune	10
2	PC2 à la place du PC1	10
3 ^[b]	PC3 à la place du PC1	5
4	PC4 à la place du PC1	60
5	PC5 à la place du PC1	60
		
<p>^[a] Dans un tube scellé de 8 mL sous atmosphère d'argon et équipé d'un barreau magnétique, sont ajoutés le sel de diazonium (0,3 mmol, 1 équiv.), le DABSO (0.15 mmol, 0.5 équiv.), le photo-catalyseur (0.006 mmol, 2 mol%) et l'acétonitrile anhydre (2 mL). Le mélange réactionnel est agité à 23°C pendant 16 heures sous irradiation en lumière bleue. Les rendements sont déterminés par RMN du fluor avec comme étalon interne PhCF₃. ^[b] Sous irradiation en lumière verte.</p>		

Tableau 5: Optimisation des conditions réactionnelles en faisant varier le photo-catalyseur

Malgré la satisfaction d'un rendement de 60% en fluorure de para-toluène sulfonyle, l'effet de l'ajout d'une source de fluorure externe a quand même été évalué (Tableau 6). L'utilisation de KHF_2 a eu un impact positif sur la formation du produit avec un rendement de 70% (entrée 1). En revanche, les autres sels fluorés ont eu un effet délétère sur la réaction en diminuant drastiquement l'efficacité de cette dernière (entrées 2 à 4).

<p>1 + 0.5 équiv. $\xrightarrow[\text{MeCN (2 mL)}]{\text{3DPAFIPN (2 mol\%)}, \text{KHF}_2 \text{ (5 équiv.)}}$ 2</p> <p>LED Bleue (Kessil 455 nm) 23 °C, 16h</p>		
Entrée	Variations	Rendement (%) ^[a]
1	Aucune	70
2	LiBF_4 à la place du KHF_2	10
3	NaPF_6 à la place du KHF_2	>5
4	AgF à la place du KHF_2	>5
<p>^[a] Dans un tube scellé de 8 mL sous atmosphère d'argon et équipé d'un barreau magnétique, sont ajoutés le sel de diazonium (0,3 mmol, 1 équiv.), le DABSO (0.15 mmol, 0.5 équiv.), du bifluorure de potassium (1.5 mmol, 5 équiv.), le photo-catalyseur (0.006 mmol, 2 mol%) et l'acétonitrile anhydre (2 mL). Le mélange réactionnel est agité à 23°C pendant 16 heures sous irradiation en lumière bleue. Les rendements sont déterminés par RMN du fluor avec comme étalon interne PhCF_3.</p>		

Tableau 6: Optimisation des conditions réactionnelles en ajoutant une source de fluorure externe

Il est important de souligner que les tests à blanc ont montré qu'aucune formation de produit n'a été observée sans irradiation lumineuse et/ou en l'absence du photo-catalyseur.

I.5.3. Etudes mécanistiques

Pour confirmer la proposition mécanistique avancée, plusieurs outils analytiques sont disponibles permettant d'identifier les intermédiaires ou encore les chemins réactionnels possibles. Les différentes expériences et calculs ont été réalisés en collaboration avec le Dr. Jean Rouillon, le Dr. Cyrille Monnereau et Lhousain Khrouz, tous les trois rattachés à l'Ecole Normale Supérieure de Lyon ainsi que le Dr. Pierre-Adrien Payard, rattaché à l'Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires.

I.5.3.1. Expériences de luminescence

Les tests à blanc ont démontré la nécessité de la combinaison photo-catalyseur et irradiation lumineuse pour que la réaction puisse fonctionner. Cela suggère donc que le photo-catalyseur, préalablement excité par la lumière, oxyde ou réduit un des réactifs pour initier la réaction. Selon l'hypothèse de départ, le photo-catalyseur réduit le sel de diazonium pour former le radical arène (Schéma 48, a). Cependant, il est également possible que le photo-catalyseur excité oxyde le DABSO ou le DABCO (généralisé *in-situ* à partir du DABSO) (Schéma 48, b et c).

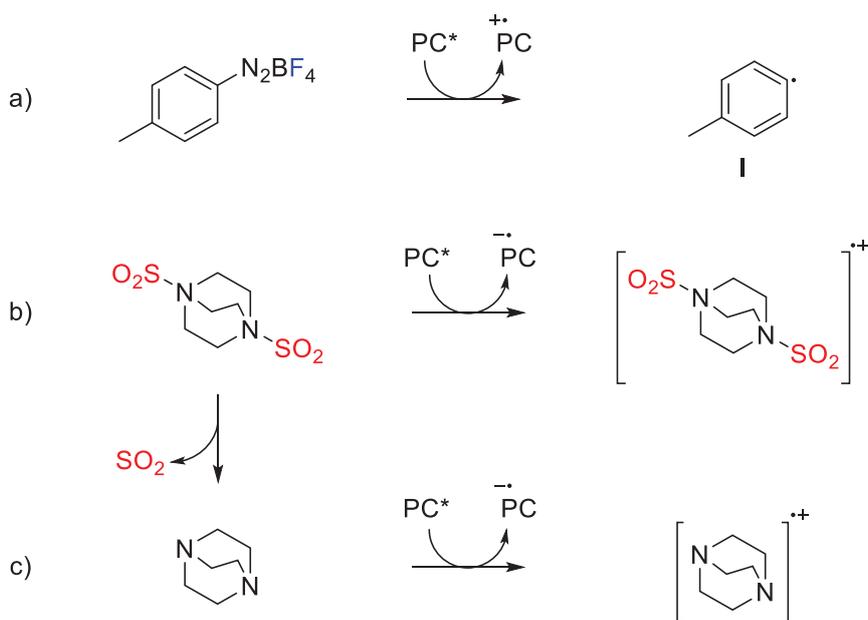


Schéma 48: Réactions envisagées entre le photo-catalyseur excité et un des réactifs de départ

L'expérience permettant de déterminer quel(s) réactif(s) de départ interagit avec le photo-catalyseur est celle de Stern-Volmer. C'est une des expériences de prédilection lors de l'étude mécanistique d'un système photo-catalytique. Dans ce système, les réactifs s'appellent des « quencher » en anglais ou « piègeurs » en français. Expérimentalement, il est possible de mesurer la différence entre l'intensité de fluorescence du photo-catalyseur en l'absence et en présence du piègeur. Ce sont les équations de Stern-Volmer qui permettent de déterminer la cinétique de ce phénomène et donc de comprendre quelles espèces interagissent avec le photo-catalyseur et avec quelle intensité. L'équation de Stern-Volmer est la suivante :

$$\frac{I_0}{I} = 1 + K_{SV} * [Q] \text{ avec } K_{SV} = \tau_f * k_q$$

Où I_0 est l'intensité de fluorescence en l'absence de désactivateur ; I est l'intensité de fluorescence en présence de désactivateur ; K_{SV} est la constante de Stern-Volmer ; $[Q]$ est la

concentration du désactivateur ; τ_f est la durée de vie de l'état excité du photo-catalyseur ; et k_q est le coefficient de désactivation.

Afin d'évaluer quel réactif de départ est le bénéficiaire ce transfert mono-électronique, une série d'expériences a donc été réalisée où chacun des trois réactifs candidats a été irradié par une source lumineuse en présence du photo-catalyseur dans l'acétonitrile (Schéma 49).

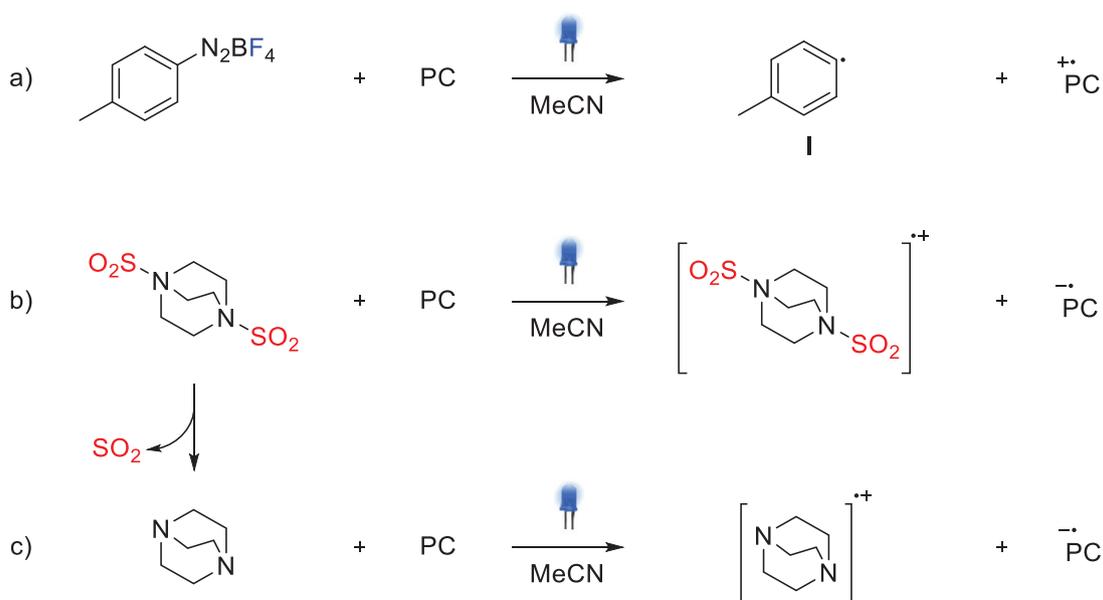


Schéma 49: Expériences de luminescence

Les mesures ont ainsi permis de déterminer leurs constantes de Stern-Volmer. A partir de ces résultats et de la mesure de la durée de vie de l'état excité du photo-catalyseur ($\tau_f = 4.2$ ns), il a été possible de calculer le coefficient de désactivation pour chaque espèce (Tableau 7). Les valeurs de k_q calculées montrent qu'ils sont tous les trois en capacité de désactiver le photo-catalyseur et que plusieurs voies de transfert d'un seul électron peuvent se produire en solution. Toutefois, les mesures montrent que la cinétique de réaction la plus rapide est celle avec le sel de diazonium ($k_q = 6.1 \times 10^{10}$). Ces premiers résultats suggèrent donc que c'est le sel de diazonium qui sera le premier bénéficiaire du transfert mono-électronique permettant la formation d'un radical arène.

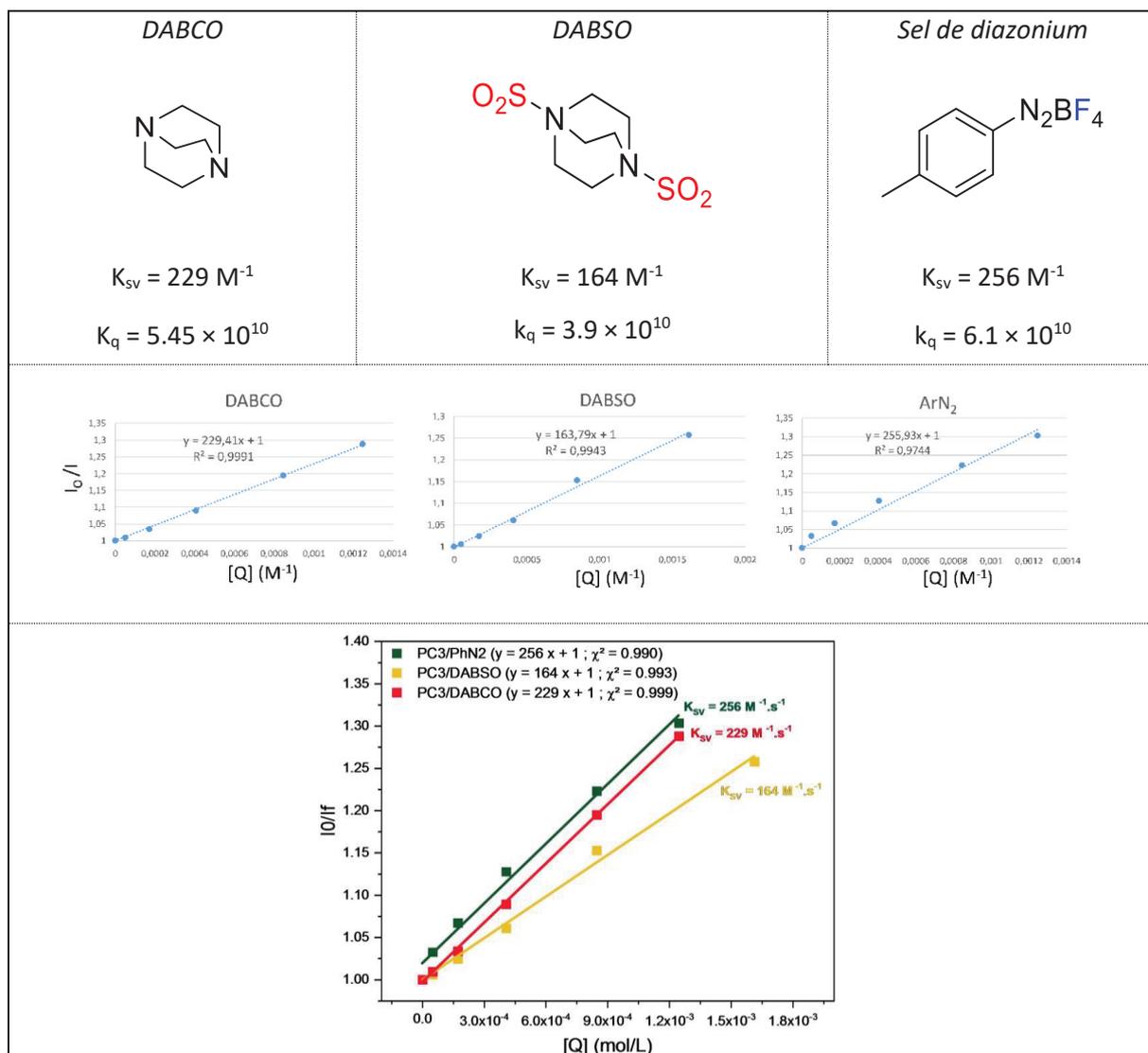


Tableau 7: Données des expériences de luminescence

Ces expériences ont permis de faire une seconde observation sur l'évolution du système dans le temps. En irradiant le photo-catalyseur sur une plus longue période (10 minutes) en présence du sel de diazonium, un phénomène de photo-blanchiment rapide est observé (Figure 11). Le photo-blanchiment correspond à la perte de fluorescence du photo-catalyseur à cause d'une non régénération de ce dernier. Cette cinétique de photo-blanchiment est proportionnelle à la concentration de diazonium dans le milieu. Ce phénomène n'est pas observé ni en présence du DABSO ni du DABCO. Cela renforce donc l'hypothèse selon laquelle le sel de diazonium est préférentiellement réduit en son radical arène plutôt que le DABSO ou DABCO soit oxydé.

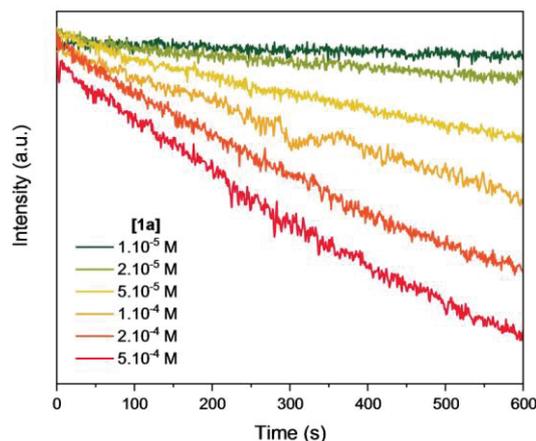


Figure 11: Phénomène de photo-blanchiment observé en présence du sel de diazonium

I.5.3.2. Expériences de spectroscopie par résonance paramagnétique électronique

Dans le but d'identifier et de caractériser la formation de ces radicaux, un autre outil analytique a été utilisé : la spectroscopie par résonance paramagnétique électronique (RPE). Cette technique est utilisée pour la détection d'adduits paramagnétiques tel que les radicaux. Lorsqu'ils sont placés dans un champs magnétique, les électrons qui ne sont pas appariés (comme les électrons des radicaux) sont capables d'absorber l'énergie d'un rayonnement électromagnétique puis de la réémettre. Le spectromètre est alors capable de détecter ces rayonnements et ainsi faire ressortir ces électrons non appariés. Ces informations donnent des indications sur l'environnement de ces radicaux comme le type de noyaux atomiques présents aux alentours de ces électrons et permettent ainsi de remonter à la structure de la molécule. Si les radicaux ne sont pas détectables en raison d'un temps de vie trop court, il est alors possible d'ajouter des pièges à radicaux. Ces pièges se lient de manière covalente avec le radical pour former un adduit plus stable qui est également paramagnétique et donc détectable par spectroscopie RPE. Expérimentalement, un signal avec une signature caractéristique de l'adduit formé est observé puis comparé à la signature théorique de l'adduit.

Une série d'expériences a donc été réalisée en présence de pièges à radicaux usuels: le N-tert-butyl- α -phénylnitron (PBN) et le 5,5-diméthyl-1-pyrroline N-oxide (DMPO) (Figure 12). Les observations étant quasi similaires avec les deux pièges, seuls les résultats des adduits formés avec le PBN sont présentés dans le Schéma 50.

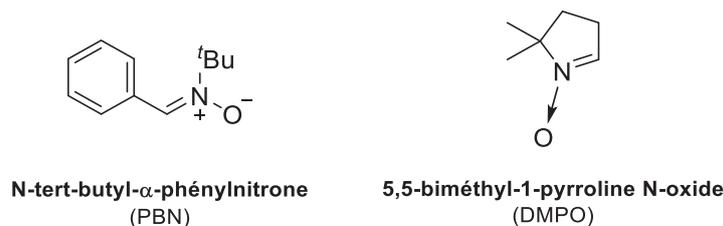


Figure 12: Pièges à radicaux communément utilisés pour les expériences de spectroscopie par résonance paramagnétique électronique

Dans la première expérience, le sel de diazonium a été irradié en présence du photo-catalyseur (Schéma 50, d). La formation d'un adduit **M** est observée avec une signature particulière correspondant à un radical tolyle centré sur le carbone ($g=2.006$, $a_N=14.8$ G, $a_H=2.8$ G). Ce radical a déjà été décrit dans la littérature^[118]. De plus, ce résultat est en accord les résultats des expériences de Stern-Volmer.

Dans la deuxième expérience, c'est le DABSO qui a été irradié en présence du photo-catalyseur (Schéma 50, e). Les deux signaux concordent avec la signature d'un radical centré sur le soufre ($g=2.006$, $a_N=14.8$ G, $a_H=2.8$ G) et avec celle d'un radical centré sur l'oxygène ($g=2.006$, $a_N=13.6$ G, $a_H=1.5$ G). Ils correspondraient tous les deux à un même adduit **N** : celui du piégeage du radical SO_2 .

Dans la troisième expérience, le sel de diazonium et le DABSO ont été irradiés en l'absence de photo-catalyseur (Schéma 50, f). Une superposition de deux signaux de très faible intensité est alors observée: l'un correspondant à l'adduit tolyle **M** et l'autre correspondant à l'adduit SO_2 **N**. La formation de l'adduit **M** est possible car le DABCO généré *in-situ* à partir du DABSO est capable de réduire par transfert mono-électronique le sel de diazonium.

Dans la dernière expérience, le sel de diazonium et le DABSO ont été irradiés mais cette fois-ci en présence du photo-catalyseur (Schéma 50, g). En plus d'un premier signal correspondant à l'adduit **M**, un second signal compatible avec radical centré sur l'oxygène est observé ($g=2.006$, $a_N=13.6$ G, $a_H=1.6$ G). Ce signal correspond très certainement à un adduit tosyle **O**. Lorsque la manipulation est répétée cette fois-ci avec du DMPO, deux signaux sont détectés : celui déjà observé précédemment correspondant à un radical centré sur l'oxygène ($g=2.006$, $a_N=12.8$ G, $a_H=13.8$ G) mais également celui d'un radical centré sur le soufre ($g=2.006$, $a_N=13.9$ G, $a_H=15.0$ G). Ces résultats confirment la formation de l'adduit tosyle **O** observé avec le PBN.

Il est intéressant de noter qu'aucun signal a été observé en l'absence de photo-catalyseur et/ou du sel de diazonium.

^[118] G. Fausti, F. Morlet-Savary, J. Lalevée, A. C. Gaumont, S. Lakhdar, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 2144-2148.

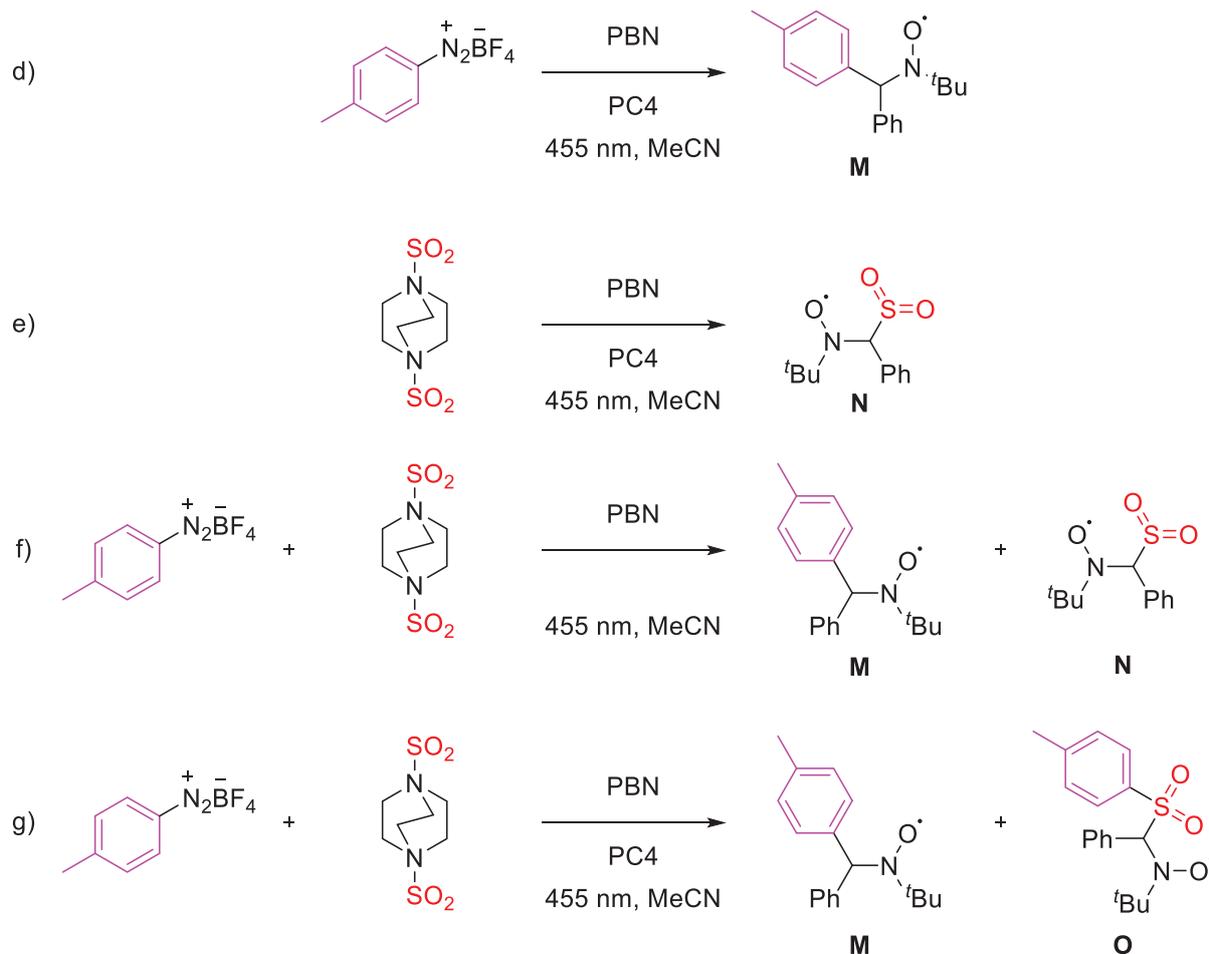


Schéma 50: Expériences de spectroscopie par résonance paramagnétique électronique

Ces expériences de luminescence et de RPE confirment donc la formation de deux intermédiaires réactionnels proposés dans l'hypothèse de départ : le radical tolyle **I** résultant de la réduction du sel de diazonium par le photo-catalyseur et le radical tosyloxy **J** formé par association entre le radical tolyle et le dioxyde de soufre libéré par le DABSO (Figure 13).

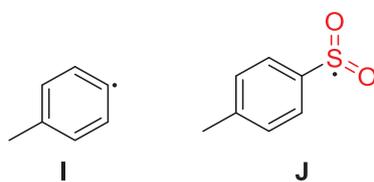


Figure 13: Radicaux formés durant la réaction

I.5.3.3. Expériences de rendement quantique

Dans le but d'obtenir des informations mécanistiques supplémentaires, le rendement quantique photochimique de la réaction a été déterminé. Cet outil permet de caractériser la nature du mécanisme de la réaction (en chaîne ou par étapes). Il correspond au nombre de

molécules formé par photon absorbé. Pour calculer le rendement quantique, l'outil analytique utilisé est la spectroscopie RMN du ^{19}F . En sélectionnant un sel de diazonium fluoré (le fluorure de 4-fluorobenzène sulfonyle) en présence d'un étalon interne (PhOCF₃), il est possible de suivre l'évolution de la disparition du réactif (Figure 14). En mesurant le ratio de l'intégration des signaux des pics caractéristiques, il est possible de tracer la courbe de disparition du sel de diazonium en fonction du temps. Cette courbe permet de déterminer la constante cinétique de la réaction et donc de remonter au rendement quantique grâce à la formule suivante :

$$\Phi = \frac{k \cdot N_A \cdot V}{I_0 \left(1 - \frac{L_c}{L_a}\right)}$$

Où k est la constante cinétique de la réaction, N_A la constant d'Avogadro, V le volume de la solution, I_0 le flux de photon effectif, L_c et L_a le signal mesuré de la source lumineuse.

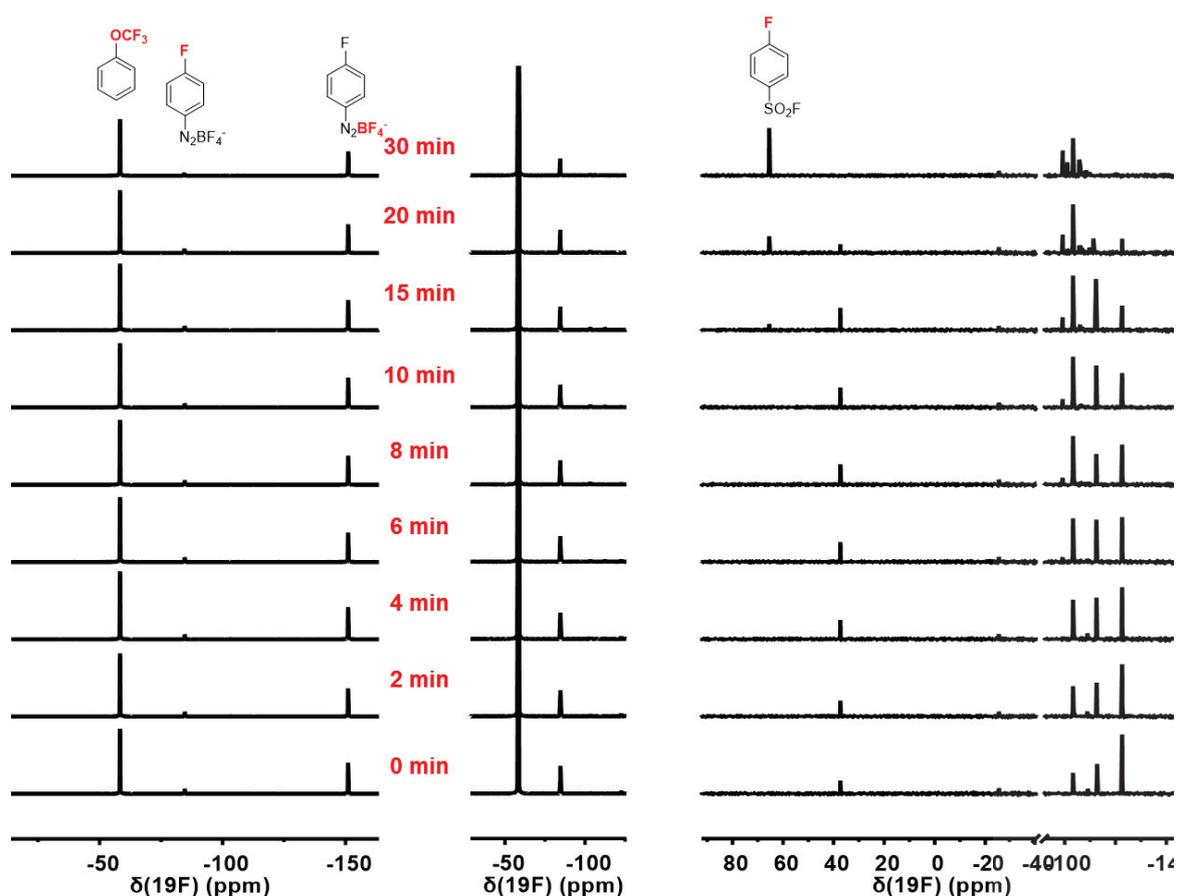


Figure 14: Suivi de la réaction par RMN ^{19}F

Avec une valeur de rendement quantique de 0.43, il s'agit d'une réaction qui fonctionne avec un mécanisme par étapes (Tableau 8). Cela signifie qu'il n'y pas une espèce réactive générée au départ qui provoque d'autres réactions mais que c'est bien le photo-catalyseur qui est responsable de chaque molécule de produit final formé.

Une autre information a pu être tirée des expériences de rendement quantique (Figure 14). En effet, on observe sur les spectres RMN ^{19}F que la disparition du sel de diazonium se fait de manière linéaire dans le temps dès le début de la réaction. En revanche, le pic RMN du produit fluorure d'aryle sulfonyl n'apparaît qu'après 10 minutes de réaction. Cela indique que le produit désiré est le résultat d'un ou plusieurs intermédiaires réactionnels.

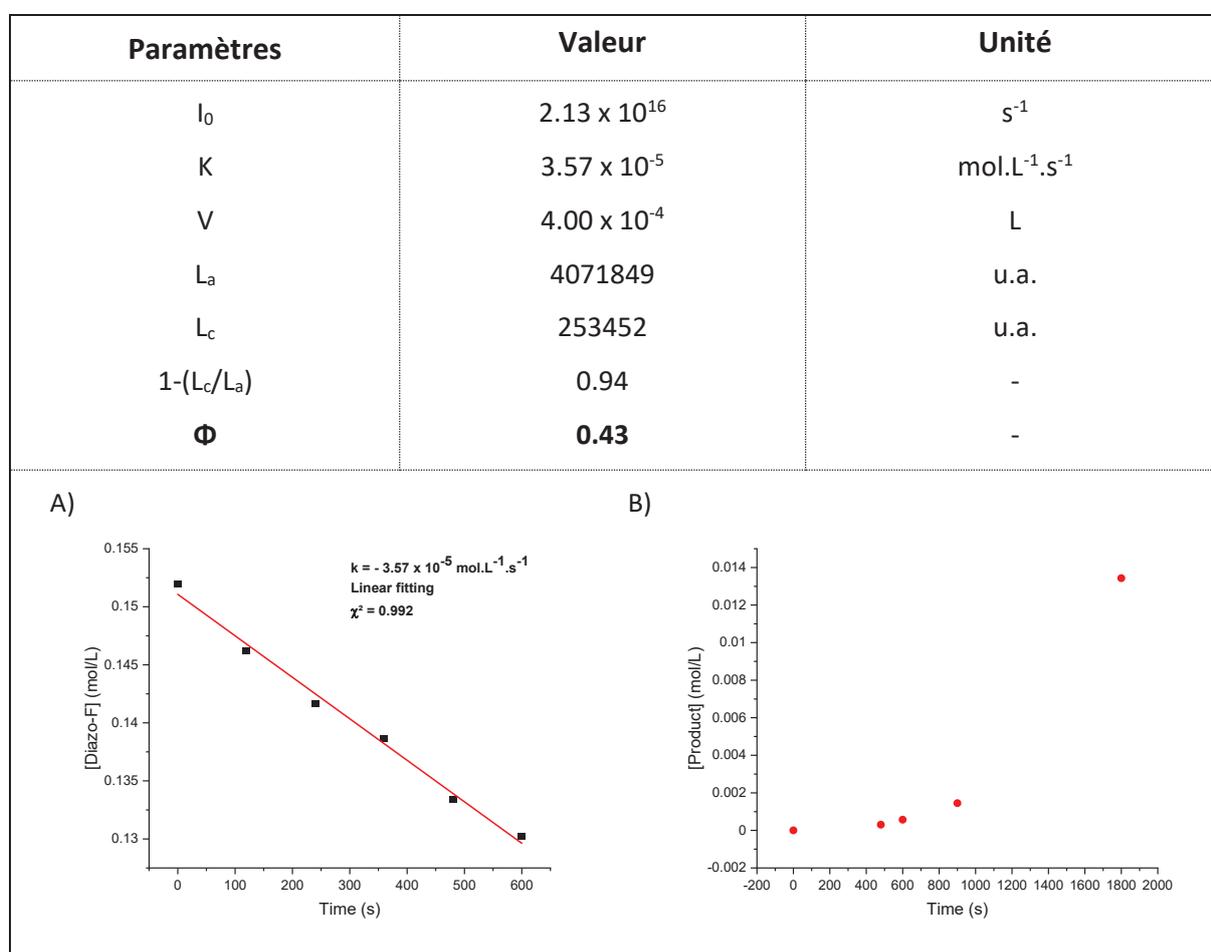


Tableau 8: Données des expériences de rendement quantique

I.5.3.4. Calculs DFT

Afin de compléter au mieux cette étude mécanistique, des calculs DFT ont été entrepris. Ces calculs donnent des renseignements avec des valeurs chiffrées sur les différents niveaux d'énergie des réactifs, des produits mais également des intermédiaires réactionnels. Ceci permet ainsi d'évaluer le chemin réactionnel favorisé et donne donc des indices supplémentaires pour en déduire un mécanisme réactionnel.

Les résultats précédents mettent en évidence que la première étape est la réduction du sel de diazonium en son radical arène par le photo-catalyseur. Les calculs montrent que la réaction de ce radical avec le DABSO est favorisée ($\Delta G = -14.8$ kcal/mol) pour donner l'intermédiaire radicalaire arène sulfonyle **J** (Figure 15).

Selon l'hypothèse de départ, ce radical arène sulfonyle **J** est capable de se combiner avec un ion fluorure et générer l'intermédiaire radical anion **K** (Schéma 51, voie a). L'oxydation de ce radical par le radical-cation du photo catalyseur permet la formation du fluorure d'aryle sulfonyle **L** et de régénérer le photo-catalyseur dans son état initial. L'utilisation de DABSO comme source de SO_2 a soulevé la possibilité d'un mécanisme alternatif (Schéma 51, voie b). Le DABCO généré *in-situ* à partir du DABSO et capable de réduire le photo-catalyseur et de former un radical cation **P**. Ce dernier peut alors se combiner avec le radical arène sulfonyle **J** pour générer le sel de sulfonium intermédiaire **Q**. Ce type d'intermédiaire a déjà été décrit dans la littérature pour la synthèse d'anhydrides sulfoniques carboxyliques^[119]. Les calculs DFT viennent confirmer que la seconde option est la plus probable. En effet, la réaction passant par l'intermédiaire **Q** est plus favorable thermodynamiquement ($\Delta G = -10.4$ kcal/mol) que celle passant par l'intermédiaire **K**. Enfin, la substitution nucléophile du DABCO par le fluor de l'intermédiaire **Q** permet la formation du fluorure d'aryle sulfonyle **L** ($\Delta G = -16.9$ kcal/mol) (Figure 15).

^[119] A. R. Hajipour, G. Mazloumi, Phosphorus, *Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2003**, 178, 137-141.

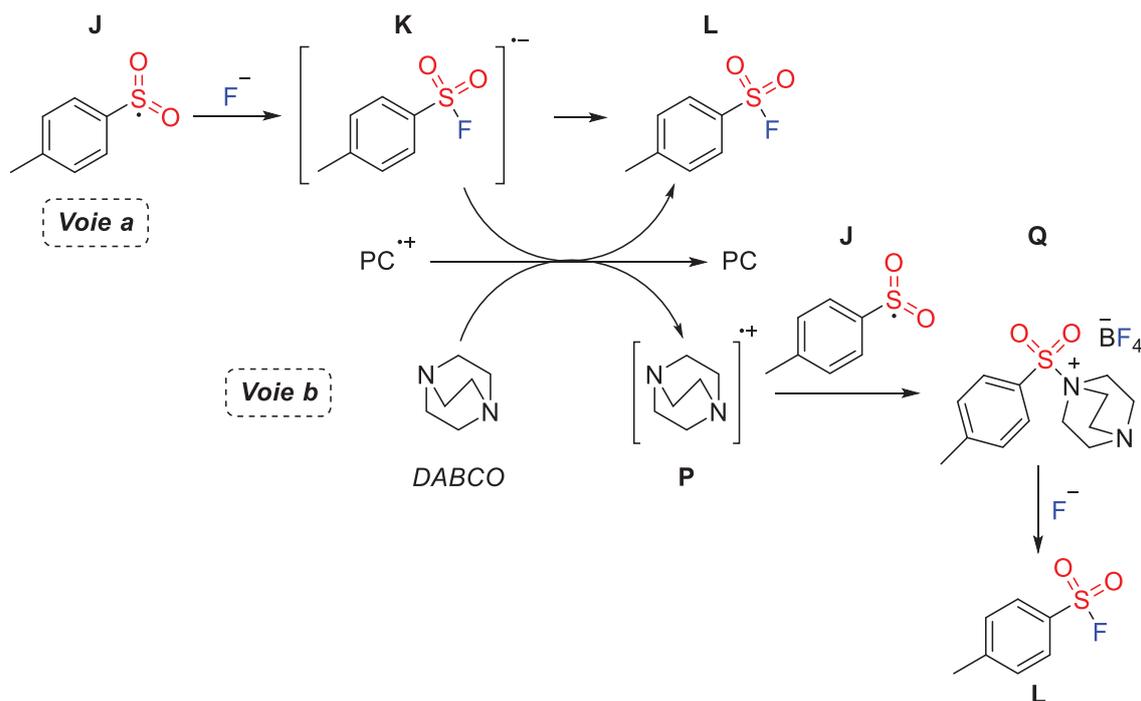


Schéma 51: Etape finale du cycle photo-catalytique envisagée

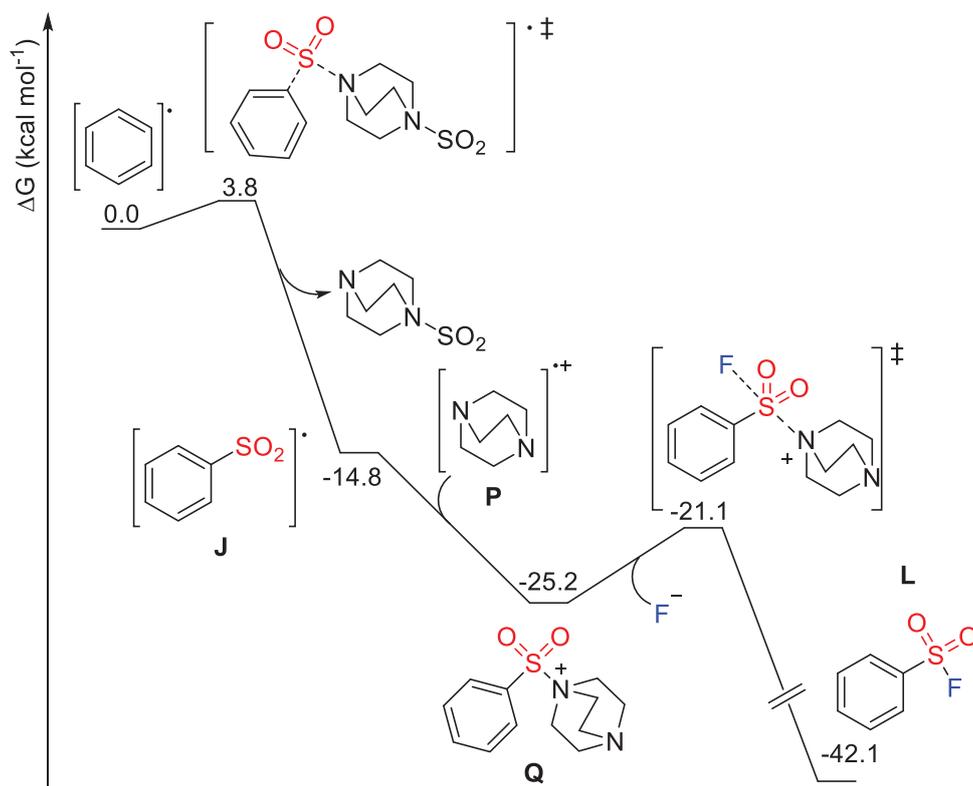


Figure 15: Résultats des calculs DFT

I.5.3.5. Mécanisme réactionnel proposé

A partir de toutes ces données, le mécanisme réactionnel suivant a été proposé (Figure 16). La réduction du sel de diazonium se produit par transfert mono électronique à partir du photocatalyseur excité, produisant un radical arène **I** et le radical cation du photo-catalyseur. Par la suite, le radical arène s'associe avec le SO₂ du DABSO pour former une nouvelle espèce radicalaire tosyle **J**. Le DABCO libéré peut alors réduire le radical cation du photo-catalyseur. Cela permet d'une part de régénérer le photo-catalyseur dans son état fondamental et ainsi fermer le cycle catalytique. D'autre part, le radical cation DABCO **P** se combine avec le radical tosyle pour générer le sel de sulfonium intermédiaire **Q**, mis en évidence grâce aux calculs DFT. Une simple substitution nucléophile par le fluor permet la formation du produit désiré : le fluorure d'aryle sulfonyle **L**.

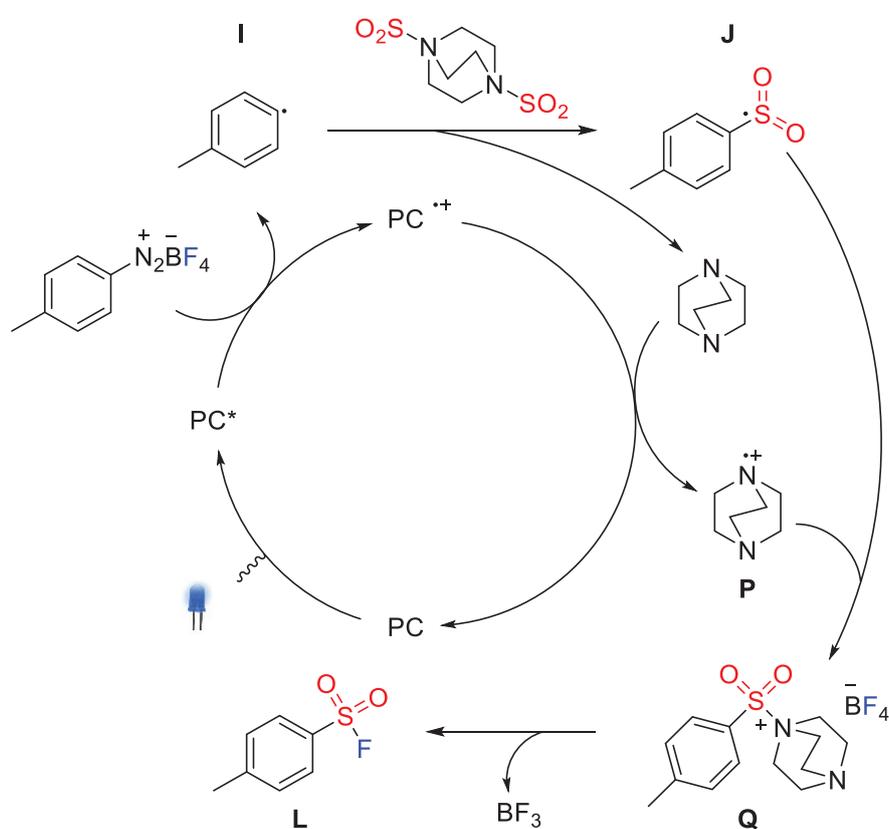
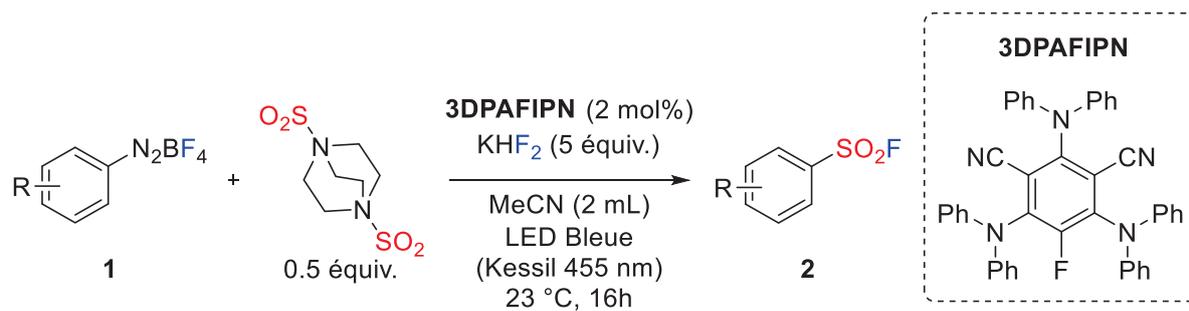


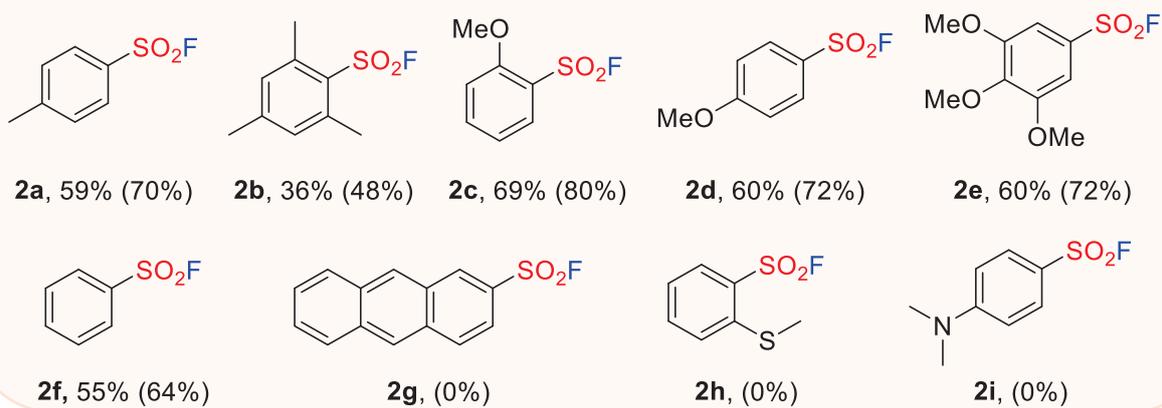
Figure 16: Mécanisme réactionnel proposé

I.5.4. Exemplification de la transformation

Avec une meilleure compréhension mécanistique de la réaction et les conditions opératoires optimales déterminées, la réaction a été testée sur différents substrats (Figures 17 et 18). Ces conditions réactionnelles donnent de bons rendements avec des arènes neutres ou substitués par des groupements donneurs d'électrons comme des alkyles ou des méthoxys (**2a** à **2f**). L'encombrement stérique n'est pas problématique pour le bon déroulement de la réaction : le groupement méthoxy en position ortho (**2c**) donne même un meilleur rendement que celui en position para (**2d**). En revanche, aucun produit n'a été formé à partir du dérivé anthracène (**2g**). Les transformations sur les sels de diazonium substitués par un thiol ou une amine tertiaire ne conduisent pas non plus au produit attendu (**2h** et **2i**). Le fait d'avoir une catalyse sans métal permet d'utiliser cette méthode sur des dérivés halogénés et ainsi éviter des réactions secondaires parasites. Ces derniers ont pu être convertis avec des rendements satisfaisants en leur fluorure d'aryle sulfonyle correspondant (**2j** à **2m**). Le composé fluoré **2j** n'a pas pu être isolé en raison de sa trop grande volatilité (Figure 17). Les différents groupements électro-attracteurs testés (à l'exception du dérivé acide carboxylique **2u**) donnent également des rendements satisfaisants (**2n** à **2t**). Dans ce cas là également, la position de substitution du motif électro-attracteur n'affecte pas le rendement de la réaction. Les conditions opératoires ont également été appliquées à différents hétérocycles. Il est intéressant de noter leur grande différence de réactivité. Alors que la réaction fonctionne avec un rendement modéré sur les dérivés thiophènes **2v** et quinoléine **2x**, aucune trace de produit désiré n'est obtenue pour les dérivés pyridine **2w**, quinoléine **2y** et iso-quinoléine **2z**. Il est difficile d'avancer une explication mécanistique à ce phénomène. Enfin, l'utilisation potentielle de ce système pour une application en synthèse à un stade avancé a été mise en évidence par l'obtention avec un rendement synthétiquement utile du dérivé d'estrone **2aa** (Figure 18).



Riches en électrons ou neutre



Halogènes

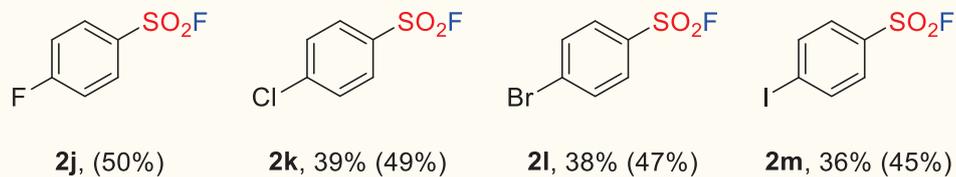
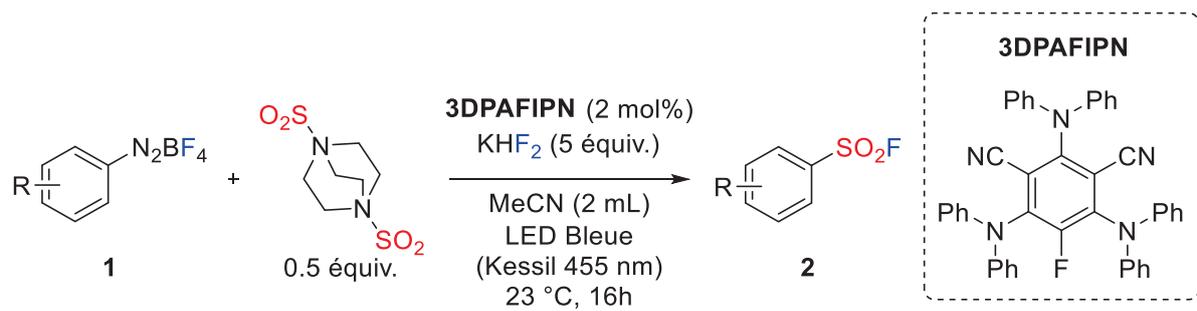
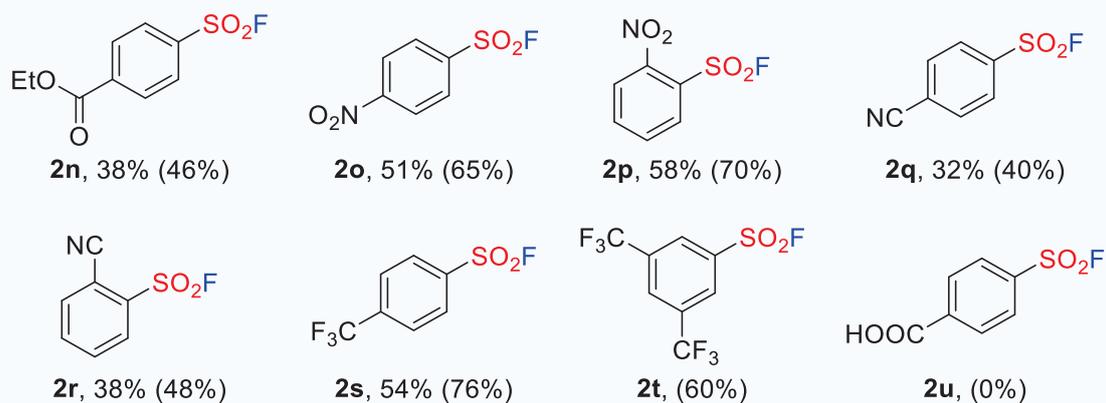


Figure 17: Exemplification et limites de la transformation (1)



Pauvres en électrons



Hétérocycles et structure moléculaire complexe

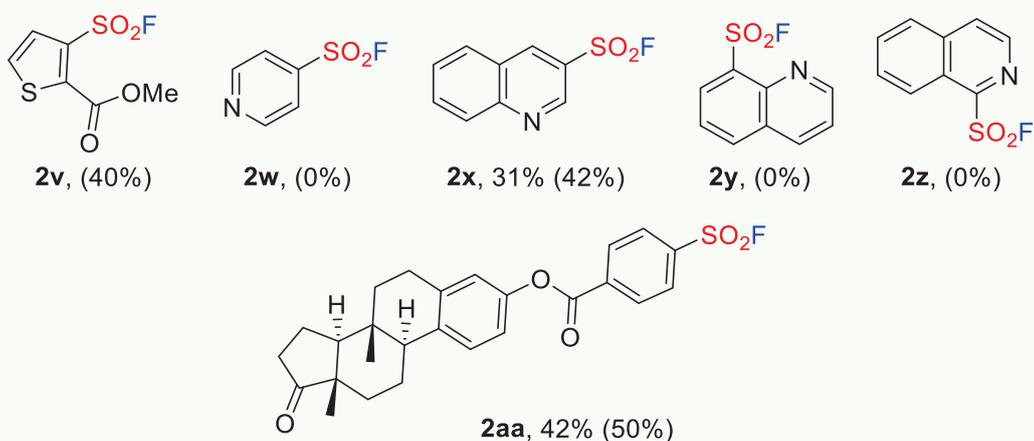


Figure 18: Exemplification et limites de la transformation (2)

I.6. Conclusion

Dans ce chapitre a été décrit une nouvelle méthode de synthèse de fluorures d'aryle sulfonyle à partir de sel de diazonium, de DABSO comme source de SO₂ et de bifluorure de potassium sous une irradiation en lumière bleue (Schéma 52).

Ce protocole de synthèse innovant qui repose sur un système photochimique permet l'obtention des produits dans des conditions douces de température et sans métal. Les expériences mécanistiques réalisées ainsi que les calculs DFT ont permis d'identifier les différents intermédiaires réactionnels et de proposer un mécanisme photo-catalytique reposant sur un cycle d'extinction oxydatif. Les conditions opératoires développées permettent d'appliquer cette méthode sur des substrats très variés et d'envisager même son utilisation sur des structures complexes lors d'étapes de synthèse avancée.

Il s'agit de la première méthode de synthèse *de novo* par voie photo-catalytique et qui ne nécessite pas l'utilisation de métaux.

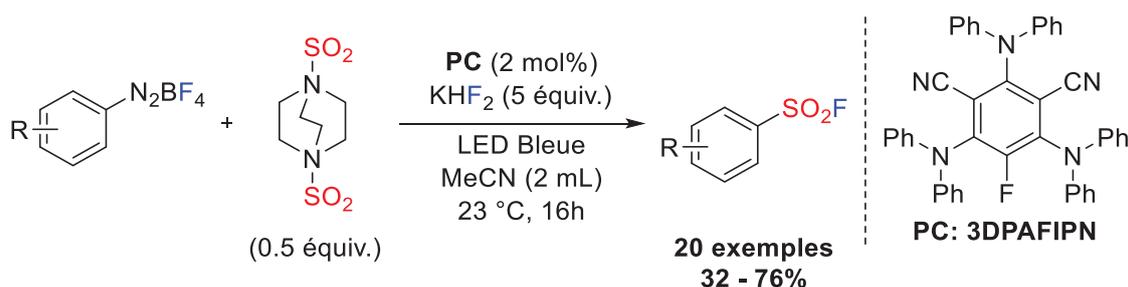


Schéma 52: Nouvelle méthode de synthèse des fluorures d'aryle sulfonyle par catalyse photoredox

Références

- [19] W. Steinkopf, *J. Prakt. Chem.* **1927**, *117*, 1-82.
- [20] J. Dong, L. Krasnova, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9430-9448.
- [21] P. K. Chinthakindi, P. I. Arvidsson, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *27*, 3648-3666.
- [22] T. S. B. Lou, M. C. Willis, *Nat. Rev. Chem.* **2022**, *6*, 146-162.
- [23] A. Chelagha, D. Louvel, A. Taponard, R. Berthelon, A. Tlili, *Catalysts* **2021**, *11*, 830-850.
- [24] W. Steinkopf, P. Jaeger, *J. Prakt. Chem.* **1930**, *128*, 63-88.
- [25] J. S. Parsons, *J. Gas Chromatogr.* **1967**, *5*, 254-256.
- [26] M. E. Bryson, C. William, *Production of halogene derivatives*, US3256343A, **1966**.
- [27] M. Van der Puy, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4398-4401.
- [28] N. Yazawa, H. Suzuki, Y. Yoshida, O. Furusawa, Y. Kimura, *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 2213-2216.
- [29] G. Pascali, L. Matesic, B. Zhang, A. T. King, A. J. Robinson, A. T. Ung, B. H. Fraser, *EJNMMI Radiopharm. Chem.* **2017**, *9*, 1-18.
- [30] W. Davies, J. H. Dick, *J. Chem. Soc.* **1931**, *0*, 2104-2109.
- [31] C. G. Swain, C. B. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 246-248.
- [32] J. L. Kice, E. A. Lunney, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2125-2127.
- [33] M. E. Aberlin, C. A. Bunton, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1825-1828.
- [34] E. Ciuffarin, L. Senatore, M. Isola, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1972**, *4*, 468-471.
- [35] M. P. Bertrand, *Org. Prep. Proced. Int.* **1994**, *26*, 257-290.

- [36] E. V. Bellale, M. K. Chaudhari, K. G. Akamanchi, *Synthesis* **2009**, *19*, 3211-3213.
- [37] A. De Cat, R. van Poucke, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3426-3430.
- [38] L. C. Han, P. A. Stanley, P. J. Wood, P. Sharma, A. I. Kuruppu, T. D. Bradshaw, J. E. Moses, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7585-7593.
- [39] G. A. Olah, S. C. Narang, L. D. Field, R. Karpeles, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2408-2410.
- [40] P. Kielbasinski, J. Drabowicz, M. Mikolajczyk, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4806-4808.
- [41] C. H. Wong, S. C. Zimmerman, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1679-1695.
- [42] E. C. Hett, H. Xu, K. F. Geoghegan, A. Gopalsamy, R. E. Kyne, C. A. Menard, A. Narayanan, M. D. Parikh, S. Liu, L. Roberts, R. P. Robinson, M. A. Tones, L. H. Jones, *ACS Chem. Biol.* **2015**, *10*, 1094-1098.
- [43] P. K. Chinthakindi, H. G. Kruger, T. Govender, T. Naicker, P. I. Arvidsson, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2618-2623.
- [44] A. A. Filatov, V. N. Boiko, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *143*, 123-129.
- [45] L. C. Han, P. A. Stanley, P. J. Wood, P. Sharma, A. I. Kuruppu, T. D. Bradshaw, J. E. Moses, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7585-7593.
- [46] W. Davies, J. H. Dick, *J. Chem. Soc.* **1932**, *0*, 2042-2046
- [47] B. J. Davie, C. Valant, J. M. White, P. M. Sexton, B. Capuano, A. Christopoulos, P. J. Scammells, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5405-5418
- [48] O. Fadeyi, M. D. Parikh, M. Z. Chen, R. E. Kyne, A. P. Taylor, I. O'Doherty, S. E. Kaiser, S. Barbas, S. Niessen, M. Shi, S. L. Weinrich, J. C. Kath, L. H. Jones, R. P. Robinson, *ChemBioChem* **2016**, *17*, 1925-1930.
- [49] H. Schweitzer, L. Wiesdorf, O. Bayer, L. I. G. Werk, G. Schrader, *Water-soluble azo dyestuffs*, US2154186A, **1939**.
- [50] D. K. Myers, A. Kemp, *Nature* **1954**, *173*, 33-34.
- [51] D. A. Shannon, C. Gu, C. J. McLaughlin, M. Kaiser, R. A. L. van der Hoorn, E. Weerapana, *ChemBioChem* **2012**, *13*, 2327-2330.
- [52] C. Gu, D. A. Shannon, T. Colby, Z. Wang, M. Shabab, S. Kumari, J. G. Villamor, C. J. McLaughlin, E. Weerapana, M. Kaiser, B. F. Cravatt, R. A. L. van der Hoorn, *Chemistry & Biology* **2013**, *20*, 541-548.
- [53] A. Narayanan, L. H. Jones, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2650-2659.
- [54] J. A. H. Inkster, K. Liu, S. Ait-Mohand, P. Schaffer, B. Guérin, T. J. Ruth, T. Storr, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11079-11087
- [55] L. Matesic, N. A. Wyatt, B. H. Fraser, M. P. Roberts, T. Q. Pham, I. Greguric, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11262-11270.
- [56] Antimicrobial resistance: global report on surveillance, Organisation Mondiale de la santé, Genève, **2014**.
- [57] C. Sadlowski, B. Park, C. A. Borges, S. Das, D. L. Kerr, M. He, H. Han, L. Riley, N. Murthy, *Mol. Syst. Des. Eng.* **2018**, *3*, 599-603.
- [58] T. A. Fattah, A. Saeed, F. Albericio, *J. Fluorine Chem.* **2018**, *213*, 87-112.
- [59] D. Zeng, W. P. Deng, X. Jiang, *Chem. Eur. J.* **2023**, e202300536.
- [60] P. Ykman, H. K. Hall, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *116*, 153-159.
- [61] L. L. Frye, E. L. Sullivan, K. P. Cusack, J. M. Funaro, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 697-701.
- [62] A. L. Tribby, I. Rodríguez, S. Shariffudin, N. Ball, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2294-2299.
- [63] A. S. Barrow, J. E. Moses, *Synlett* **2016**, *27*, 1840-1843.
- [64] P. Mukherjee, C. P. Woroch, L. Cleary, M. Rusznak, R. W. Franzese, M. R. Reese, J. W. Tucker, J. M. Humphrey, S. M. Etuk, S. C. Kwan, C. W. am Ende, N. D. Ball, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3943-3947.
- [65] S. Mahapatra, C. P. Woroch, T. W. Butler, S. N. Carneiro, S. C. Kwan, S. R. Khasnavis, J. Gu, J. K. Dutra, B. C. Vetelino, J. Bellenger, C. W. am Ende, N. D. Ball, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4389-4394.
- [66] M. K. Nielsen, C. R. Ugaz, W. Li, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9571-9574.
- [67] M. K. Nielsen, D. T. Ahneman, O. Riera, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5004-5008.
- [68] D. W. Thomson, G. F. L. Ehlers, *J. Polym. Sci., Part A: Gen. Pap.* **1964**, *2*, 1051-1056.
- [69] J. Dong, K. B. Sharpless, L. Kwisnek, J. S. Oakdale, V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9466-9470; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 9620-9624.
- [70] B. Gao, L. Zhang, Q. Zheng, F. Zhou, L. M. Klivansky, J. Lu, Y. Liu, J. Dong, P. Wu, K. B. Sharpless, *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 1083-1088.
- [71] H. Wang, F. Zhou, G. Ren, Q. Zheng, H. Chen, B. Gao, L. Klivansky, Y. Liu, B. Wu, Q. Xu, J. Lu, K. B. Sharpless, P. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11203-11208; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 11355-11360.
- [72] J. Yatvin, K. Brooks, J. Locklin, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 16348-16354.
- [73] J. Yatvin, K. Brooks, J. Locklin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13370-13373; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 13568-13571.
- [74] K. Durie, J. Yatvin, M. Kovaliov, G. H. Crane, J. Horn, S. Averick, J. Locklin, *Macromolecules* **2018**, *51*, 297-305.
- [75] W. Liu, Y. Dong, S. Zhang, Z. Wu, H. Chen, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 858-861.

- [76] S. Park, H. Song, N. Ko, C. Kim, K. Kim, E. Lee, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 33785-33789.
- [77] « Marché des batteries lithium-ion avec analyse d'impact COVID-19, par type (Li-NMC, LFP, LCO, LTO, LMO, NCA), capacité, tension, industrie (électronique grand public, automobile, puissance, industrie), & Région (Amérique du Nord, Europe, APAC & RoW) - Prévisions mondiales jusqu'en 2030 », publié par MarketsandMarkets™.
- [78] Q. Li, J. Chen, L. Fan, X. Kong, Y. Lu, *Green Energy Environ.* **2016**, *1*, 18-42.
- [79] Y. Chea, X. Lina, L. Xinga, X. Guana, R. Guoa, G. Lana, Q. Zhenga, W. Zhanga, W. Li, *J. Energy Chem.* **2021**, *52*, 361-371.
- [80] T. Zhong, Z. Chen, J. Yi, G. Lu, J. Weng, *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 2736-2750.
- [81] T. A. Bianchi, L. A. Cate, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2031-2032.
- [82] A. Sekiya, N. Ishikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 1267-1268.
- [83] G. A. L. Bare, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 4761-4764.
- [84] F. Seel, R. Budenz, R. D. Flaccus, R. Staab, *J. Fluorine Chem.* **1978**, *12*, 437-438.
- [85] L. Zhang, X. Cheng, Q. L. Zhou, *Chin. J. Chem.* **2022**, *40*, 1687-1692.
- [86] G. A. Olah, S. J. Kuhn, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2667-2668.
- [87] S. Zhao, Y. Guo, Z. Su, C. Wu, W. Chen, Q. Y. Chen, *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 1225-1232.
- [88] Y. Jiang, N. S. Alharbi, B. Sun, H. L. Qin, *RSC Adv.* **2019**, *9*, 13863-13867.
- [89] B. J. Thomson, S. R. Khasnavis, E. C. Grigorian, R. Krishnan, T. D. Yassa, K. Lee, G. M. Sammis, N. D. Ball, *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 555-558.
- [90] K. Bahrami, M. M. Khodaei, M. Soheilzad, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9287-9291.
- [91] A. Oving, J. Bhattacharyya, *Biophys. Rev.* **2021**, *13*, 259-272.
- [92] B. I. Halperin, M. Krska, E. Levy, C. A. Vander Werf, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1857-1858.
- [93] M. Pérez-Palau, J. Cornella, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *17*, 2497-2500.
- [94] L. Tang, Y. Yang, L. Wen, X. Yang, Z. Wang, *Green Chem.* **2016**, *18*, 1224-1228.
- [95] I. A. Aliyev, B. A. Trofimov, L. A. Oparina dans *Aromatic Thiols and Their Derivatives*, Springer, **2021**.
- [96] S. W. Wright, K. N. Hallstrom, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1080-1084.
- [97] M. Kirihara, S. Naito, Y. Ishizuka, H. Hanai, T. Noguchi, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3086-3089.
- [98] M. Kirihara, S. Naito, Y. Nishimura, Y. Ishizuka, T. Iwai, H. Takeuchi, T. Ogata, H. Hanai, Y. Kinoshita, M. Kishida, K. Yamazaki, T. Noguchi, S. Yamashoji, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2464-2471.
- [99] G. Laudadio, A. de A. Bartolomeu, L. M. H. M. Verwijlen, Y. Cao, K. T. de Oliveira, T. Noël, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 11832-11836.
- [100] L. Wang, J. Cornella, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 23510-23515; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 23716-23721.
- [101] M. M. Boudakian, G. A. Hyde, S. Kongpricha, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 940-942.
- [102] C. Lee, N. D. Ball, G. M. Sammis, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 14753-14756.
- [103] J. Kwon, B. M. Kim, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 428-433.
- [104] M. Tanaka, Y. Souma, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3738-3740.
- [105] A. L. Tribby, I. Rodríguez, S. Shariffudin, N. Ball, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2294-2299.
- [106] A. T. Davies, J. M. Curto, S. W. Bagley, M. C. Willis, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1233-1237.
- [107] L. Shan, Z. Ma, C. Ou, Y. Cai, Y. Ma, Y. Guo, X. Ma, C. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 3789-3793.
- [108] T. S. B. Lou, Y. Kawamata, T. Ewing, G. A. Correa-Otero, M. R. Collins, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202208080; *Angew. Chem.* **2022**, *134*, e202208080.
- [109] M. Magre, J. Cornella, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 21497-21502.
- [110] Y. Liu, D. Yu, Y. Guo, J. C. Xiao, Q. Y. Chen, C. Liu, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2281-2286.
- [111] Q. Pan, Y. Liu, W. Pang, J. Wu, X. Ma, X. Hu, Y. Guo, Q. Y. Chen, C. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 8999-9003.
- [112] V. H. Tran, H. K. Kim, *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e202200004.
- [113] T. Zhong, M. K. Pang, Z. D. Chen, B. Zhang, J. Weng, G. Lu, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3072-3078.
- [114] T. T. Bui, V. H. Tran, H. K. Kim, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 341-347.
- [115] Z. Ma, L. Shan, X. Ma, X. Hu, Y. Guo, Q. Y. Chen, C. Liu, *J. Fluorine Chem.* **2022**, *254*, 109948.
- [116] C. Ghiazza, V. Debrauwer, C. Monnereau, L. Khrouz, M. Médebielle, T. Billard, A. Tlili, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11781-11785; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 11955-11959.
- [117] P. Allongue, M. Delamar, B. Desbat, O. Fagebaume, R. Hitmi, J. Pinson, J. M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 201-207.
- [118] G. Fausti, F. Morlet-Savary, J. Lalevée, A. C. Gaumont, S. Lakhdar, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 2144-2148.
- [119] A. R. Hajipour, G. Mazloumi, Phosphorus, *Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2003**, *178*, 137-141.

Chapitre II : Synthèse chimio-sélective de dérivés fluoroalkylés à partir du réactif de Langlois

Résumé : De par son influence sur des paramètres comme la lipophilie, l'acidobasicité ou encore la stabilité métabolique, le groupe fonctionnel trifluorométhyle est devenu un des éléments constitutifs fondamentaux des composés biologiquement actifs. Son insertion directe sur des substrats de natures très variées est l'enjeu de nombreux projets de recherche. Parmi les différentes stratégies d'incorporation de ce motif, la trifluorométhylation radicalaire est certainement la plus intéressante à exploiter, a fortiori qu'il est possible de générer ce radical dans des conditions douces par voie photochimique. Dans le cadre de cette thèse, deux nouveaux protocoles de synthèses de produits fluoroalkylés ont été développés. Des styrènes ont ainsi été transformés en leurs analogues hydrofluoroalkylés et dimériques bis(fluoroalkylés) en utilisant des sulfinates de sodium comme source de CF_3 en présence d'un photo-catalyseur organique cyanoarène sous une irradiation en lumière bleue. L'originalité de la méthode repose sur la remarquable chimiosélectivité de ces transformations qui ne diffèrent que par le solvant de réaction.

Sommaire chapitre II

II.1. Introduction générale sur le motif trifluorométhyle (CF₃)	83
II.2. Propriétés du motif trifluorométhyle	84
II.2.1. Impact sur la lipophilie	85
II.2.2. Impact sur l'acido-basicité	86
II.2.3. Impact sur la stabilité métabolique	87
II.3. Insertion du motif CF₃	88
II.3.1. Par voie nucléophile (CF ₃ ⁻)	88
II.3.2. Par voie électrophile (CF ₃ ⁺)	89
II.3.3. Par voie radicalaire(CF ₃ [·])	89
II.4. Insertion du motif CF₃ sur des alcènes	90
II.4.1. Par une approche thermique ou sous irradiation UV	90
II.4.2. Par une approche avec un catalyseur métallique	91
II.4.3. Par une approche photochimique.....	91
II.5. Agents de trifluorométhylation radicalaires	93
II.5.1. Présentation générale	93
II.5.2. Fluoroalkylation radicalaire	95
II.5.2.1. A partir de trifluoroiodométhane (CF ₃ I)	95
II.5.2.2 A partir des réactifs d'Umemoto	98
II.5.2.3. A partir des réactifs de Togni	108
II.5.2.4. A partir de chlorure de trifluorométhanesulfonyle (CF ₃ SO ₂ Cl)	113
II.5.2.5. A partir du réactif de Langlois (CF ₃ SO ₂ Na).....	116
II.5.2.6. A partir d'autres agents de trifluorométhylation	123

II.6. Hydrofluoroalkylation de styrènes	127
II.6.1. Etat de l'art.....	128
II.6.2. Résultats et discussion : développement d'une nouvelle méthode d'hydrofluoroalkylation de styrènes.....	132
II.6.2.1. Hypothèses de départ.....	132
II.6.2.2. Optimisation de la réaction	133
II.6.2.3. Exemplification de la transformation	136
II.7. Résultats et discussion : synthèse du dérivé de l'hexestrol fluoroalkylé.....	138
II.7.1. Etat de l'art.....	138
II.7.2. Optimisation de la réaction	143
II.7.3 Exemplification de la transformation.....	146
II.8. Etudes mécanistiques	150
II.8.1. Postulats mécanistiques de départ	150
II.8.2. Expériences de luminescence	153
II.8.3. Expériences de rendement quantique	154
II.8.4. Réactions de contrôle.....	156
II.8.5. Expériences de spectroscopie par résonance paramagnétique électronique.....	160
II.8.6. Mécanismes réactionnels proposés	163
II.9. Conclusion.....	165
Références	166

II.1. Introduction générale sur le motif trifluorométhyle (CF₃)

Le motif trifluorométhyle a connu depuis ces dernières années un essor assez remarquable^[1]. Les composés trifluorométhylés sont aujourd'hui présents dans des domaines nombreux et variés comme en synthèse de produits pharmaceutiques et agrochimiques ou encore en chimie des matériaux^{[5],[6],[120],[121]}. Sur les 22 médicaments approuvés par la FDA en 2023, près de 20% d'entre eux contiennent le motif trifluorométhyle^[122]. La présence de ce groupement dans des molécules bioactives n'est cependant pas un phénomène nouveau. Générant un bénéfice de plus de six milliards de dollars chaque année, le Januvia®, médicament antidiabétique contenant la molécule active sitagliptine et qui fait partie du top 20 des produits pharmaceutiques les plus vendus dans le monde, a été mis sur le marché en 2006 par la société Merck^[123]. Ces substances trifluorométhylés sont même aujourd'hui des incontournables. Commercialisé en 2021, le Paxlovid est un médicament antiviral qui est utilisé dans le traitement contre la Covid-19 pour diminuer les risques d'hospitalisation^[124] (Figure 19).

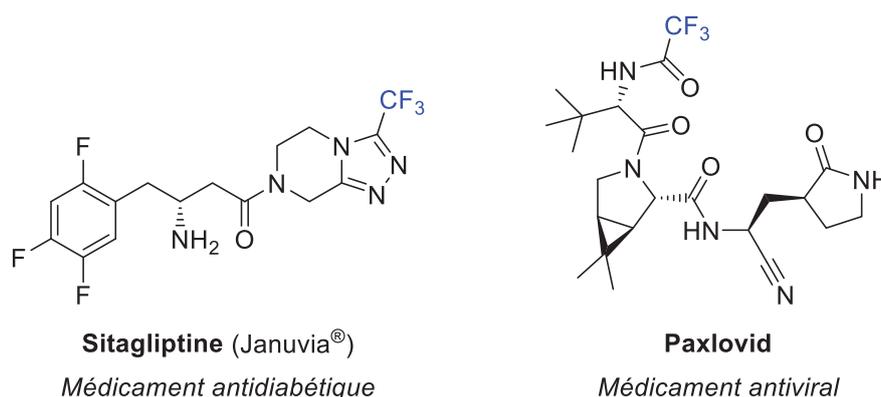


Figure 19: Molécules bioactives portant un motif CF₃

Le fort intérêt porté au motif CF₃ s'explique par les effets qu'il apporte au substrat lors de son incorporation et en particulier sur ses propriétés biologiques. La bio-activité des composés trifluorométhylés a été observée pour la première fois par Lehman en 1928 où il décrit

^[1] T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature* **2017**, 473, 470-477.

^[5] K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, 317, 1881-1886.

^[6] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320-330.

^[120] P. Jeschke, *ChemBioChem* **2004**, 5, 570-589.

^[121] M. H. Hung, W. B. Farnham, A. E. Feiring, S. Rozen dans *Fluoropolymers: Synthesis Vol. 1* (Eds.: G. Hougham, P. E. Cassidy, K. Johns, T. Davidson), Plenum, **1999**, pp.51-66.

^[122] Novel Drug Approvals for 2023, U.S. Food and Drug Administration, **2023**.

^[123] Top Pharma List, PM Live, **2023**.

^[124] Paxlovid : un traitement contre le Covid-19 qui diminue les risques d'hospitalisation, l'Assurance Maladie, **2022**.

l'influence de dérivés trifluorotoluène sur le système nerveux central de grenouilles^[125]. Quelques années plus tard en 1954, Yale regroupe dans une revue l'ensemble des travaux relatant les activités pharmacologiques du groupement trifluorométhyle^[126]. Plus récemment encore, le groupe de Danishefsky a comparé l'activité cytotoxique d'analogues de l'épothilone, un potentiel agent anticancéreux^[127]. Présentant une puissance cytotoxique élevée mais comparable, les premiers résultats ont montré une meilleure stabilité du dérivé trifluorométhylé à celui non fluoroalkylé (Figure 20).

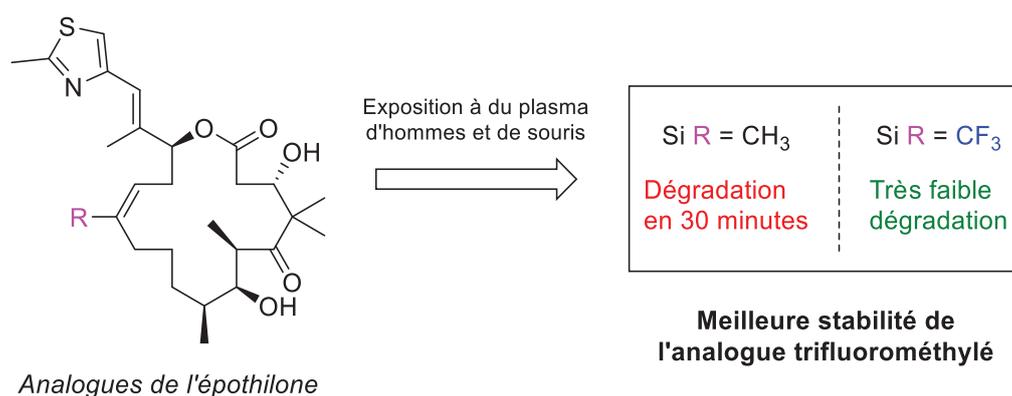


Figure 20: Comparaison de la stabilité d'analogues de l'épothilone

II.2. Propriétés du motif trifluorométhyle

Ce sont les propriétés singulières du groupement trifluorométhyle qui sont responsables de ces activités biologiques améliorées^[128].

Avec une valeur de 3,2 sur l'échelle de Pauling, le groupement trifluorométhyle présente une électronégativité similaire à celle du chlore (Tableau 9). Sa taille, comparable à 1,5 fois celle d'un motif méthyle, lui permet d'être introduit sur un substrat sans perturber le processus de reconnaissance entre la substance active et sa cible (Tableau 9). Ces deux propriétés lui permettent ainsi jouer le rôle de bioisostère. Pour rappel, un bioisostère est un groupement fonctionnel qui présente des propriétés similaires à celle d'un groupement présent sur un substrat que l'on veut substituer. Ce changement permet d'améliorer l'efficacité biologique de ce substrat. Cette propriété a par exemple été exploitée par Greig qui a remplacé le groupe nitro d'un modulateur allostérique par un motif trifluorométhyle^[129]. En plus d'observer une

^[125] F. Lehmann, *Arch. Exptl. Path. Pharmacol.* **1928**, *130*, 250-255.

^[126] H. L. Yale, *J. Med. Chem.* **1958**, *1*, 121-133.

^[127] A. Rivkin, K. Biswas, T. C. Chou, S. J. Danishefsky, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4081-4084.

^[128] J. P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *L'actualité chimique* **2006**, *301*, 83-87.

^[129] C. C. Tseng, G. Baillie, G. Donvito, M. A. Mustafa, S. E. Juola, C. Zanato, C. Massarenti, S. Dall'Angelo, W. T. A. Harrison, A. H. Lichtman, R. A. Ross, M. Zanda, I. R. Greig, *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 5049-5062.

activité biologique comparable, ces composés trifluorométhylés présentent une meilleure stabilité métabolique.

	CH ₃	Cl	CF ₃	F
<i>Electronégativité</i>	2.3	2.83	3.2	4.1
<i>Volume molaire de Van der Waals (cm³.mol⁻¹)</i>	13.7	-	21.3	-

Tableau 9: Comparaison des paramètres d'électronégativité et du volume molaire du CF₃ avec d'autres groupements

Son incorporation provoque toutefois des modifications des propriétés physico-chimiques mais également structurales de ces substrats. Plusieurs paramètres sont alors impactés par l'introduction de ce motif.

II.2.1. Impact sur la lipophilie

Le transport et l'absorption d'un substrat dépend fortement de sa lipophilie. Pour déterminer le caractère hydrophile ou lipophile d'un composé, on mesure sa différence de solubilité entre deux solvants : l'eau et l'octanol. Il est ainsi possible de déterminer le coefficient de partage du composé en faisant le rapport de ses concentrations dans ces deux solvants. Plus le logarithme de cette valeur est élevé, plus la molécule est lipophile. L'introduction d'un motif trifluorométhyle sur un composé peut augmenter ou diminuer sur sa lipophilie. Par exemple, la présence du groupement CF₃ accroît la lipophilie en série aromatique ou si les atomes de fluor se trouvent en position α d'atomes ou de systèmes possédant des électrons π (Tableau 10).

Substituant X	π ($\log PC_{6H_5X} - \log PC_{6H_6}$)
F	0.14
CH ₃	0.56
CF ₃	0.88
CH ₃ -CH ₂	1.02
CF ₃ -CF ₂	1.89

Tableau 10: Coefficients de Hansch-Leo π de divers substituants en série aromatique

Par contre le constat n'est pas le même en série aliphatique. Initialement plus élevée, la lipophilie baisse de manière relative à l'augmentation de la longueur de la chaîne carbonée

(Tableau 11). Il est quand même important de préciser que les motifs fluorés ne rendent pas vraiment la molécule plus lipophile mais plus hydrophobe ce qui est équivalent en chimie.

Substrat	LogP
HO-CH ₂ -CH ₃	-0.32
HO-CH ₂ -CH ₂ -CF ₃	0.36
HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	0.34
HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CF ₃	0.39
HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	0.88
HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CF ₃	0.90
HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	1.40
HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CF ₃	1.15
HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	1.64
HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CF ₃	1.36

Tableau 11: Valeurs des logP d'alcools et de leurs analogues trifluorométhylés en série aliphatique

II.2.2. Impact sur l'acido-basicité

En raison de sa forte électronégativité, l'incorporation d'un motif trifluorométhyle sur un substrat l'acidifie considérablement^{[130],[131],[132]}. Par exemple, en comparant l'éthanol et le trifluoroéthanol, on remarque une différence de pKa de 3 points entre les deux. Cela se répercute sur les caractères donneurs et accepteurs des liaisons hydrogènes. Ces paramètres modulant la force de ces liaisons, leur modification peut avoir un impact sur l'activité biologique d'un substrat. De la même manière, on observe une forte baisse de la basicité de plus de 5 points de pKa entre l'éthylamine et sa version trifluorométhylée. Cette dernière ne peut donc par exemple pas être protonée à pH physiologique, ce qui peut affecter son action biologique (Tableau 12).

^[130] J. P. Bégué, D. Bonnet-Delpon dans *Chimie bioorganique et médicinale du fluor* (Eds.: EDP Sciences/CNRS Éditions), **2005**.

^[131] P. N. Edwards dans *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications* (Eds.: R.E. Banks, B.E. Smart, J.C. Tatlow), Plenum Press, **1994**, pp.502-509.

^[132] H. J. Böhm, D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B Kuhn, K. Müller, U. Obst-Sander, M. Stahl, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637-643.

	pKa	α_2^H	β_2^H
CH ₃ -CH ₂ -OH	15.9	0.33	0.44
CF ₃ -CH ₂ -OH	12.4	0.57	0.18
CH ₃ -CH ₂ -NH ₂	10.7	0	0.70
CF ₃ -CH ₂ -NH ₂	5.9	0	0.36

Tableau 12: Valeurs des pKa et des caractères donneur (α_2^H) et accepteur (β_2^H) de liaisons hydrogène d'alcools et d'amines et de leurs analogues trifluorométhylés

II.2.3. Impact sur la stabilité métabolique

Lorsque qu'un principe actif comme un médicament est absorbé, il doit passer par plusieurs barrières biologiques avant d'atteindre sa cible. L'organisme ayant pour but l'élimination de cette substance exogène, le principe actif va alors subir une série de processus qui ont pour objectif de le dégrader *via* des réactions de métabolisation. Ces attaques réduisent fortement la biodisponibilité de ce substrat. Par définition, la biodisponibilité d'une molécule correspond à la proportion de cette substance active qui atteint la circulation sanguine sans avoir été altérée. Afin de palier à ces phénomènes de dégradation, il est nécessaire d'augmenter la stabilité métabolique de cette molécule. L'introduction du motif trifluorométhyle permet alors de protéger les substrats de ces processus de métabolisation. Cette technique a par exemple été exploitée par Mitch et Greenwood^[133]. On remarque que la concentration plasmatique de l'analgésique muscarinique LY316108 portant le motif CF₃ est 38 fois plus élevée 1h après son injection que son analogue non fluoré, synonyme d'une meilleure stabilité métabolique (Tableau 13). Ils expliquent ce résultat par le fait que le groupement trifluorométhyle bloque de manière très efficace l'oxydation de la chaîne latérale.

Pouvoir contrôler et moduler ces différents paramètres en incorporant ce motif est un véritable avantage lors du développement d'un candidat médicament.

^[133] C. H. Mitch, T. J. Brown, F. P. Bymaster, D. O. Calligaro, D. Dieckman, L. Merrit, S. C. Peters, S. J. Quimby, H. E. Shannon, L. A. Shipley, J. S. Ward, K. Hansen, P. H. Olesen, P. Sauerberg, M. J. Sheardown, M. D. B. Swedberg, P. Suzdak, B. Greenwood, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 4, 538-546.

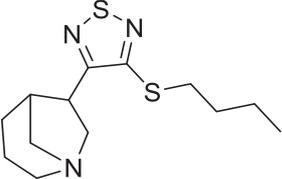
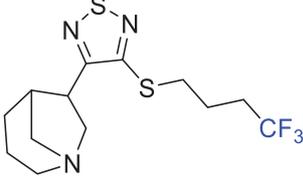
Substrat	Ki (nM)	Concentration plasmatique (ng/kg) après 1 h
	0.45	21
	0.40	805

Tableau 13: Constantes d'affinité et concentration plasmatique d'un analgésique muscarinique LY316108 et de son analogue trifluorométhylé

II.3. Insertion du motif CF₃

De par ses propriétés physico-chimiques assez remarquables, de nombreux protocoles ont été développés au cours de ces dernières années pour introduire le motif trifluorométhyle sur des substrats. Ces méthodes peuvent être organisées en trois catégories selon la stratégie d'insertion du groupe trifluorométhyle : nucléophile, électrophile ou radicalaire^[134].

II.3.1. Par voie nucléophile (CF₃⁻)

Dû au fort effet déstabilisant de la répulsion électrostatique p-n, l'anion CF₃⁻ se présente majoritairement sous la forme [CF₂+F⁻] (Schéma 53). L'incorporation de ce motif sous sa forme anionique est une des stratégies les plus employées. L'ajout d'un initiateur, permettant de favoriser la formation de l'espèce CF₃⁻ en déplaçant son état d'équilibre dans le sens indirect, est essentiel au bon fonctionnement du système^[135]. L'apparition du réactif de Ruppert-Prakash dans les années 1980 a révolutionné le domaine de la trifluorométhylation^{[136],[137],[138],[139]}. En dépit d'une importante exploitation, ce réactif est amené à terme à disparaître en raison de ses conditions de synthèse délétères pour l'environnement utilisant des halofluorocarbures (Schéma 53). Moins exploité que le réactif de Ruppert-Prakash, l'anion trifluoroacétate (CF₃CO₂⁻) est également utilisé comme source nucléophile de trifluorométhyle.

^[134] J. A. Ma, D. Cahard, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 975-996.

^[135] M. Shimizu, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214-231; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 218-234.

^[136] D. M. Wiemers, D. J. Burton, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 832-834.

^[137] I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2195-2198.

^[138] G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 393-395.

^[139] G. K. S. Prakash, M. Mandal, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 123-131.

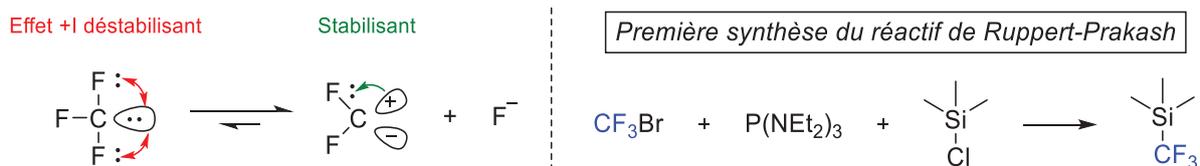


Schéma 53: Stabilité de l'anion trifluorométhyle / Première synthèse du réactif TMSCF3 réalisée par Prakash

II.3.2. Par voie électrophile ($^+\text{CF}_3$)

Bien qu'elle paraisse impossible, la synthèse d'une espèce trifluorométhylée chargée positivement est réalisable. Le carbocation généré est alors stabilisé par les doublets non liants des atomes de fluor^[135]. Les principaux réactifs permettant son obtention sont ceux d'Umemoto et ceux de Togni^{[140],[141]}. La stratégie d'Umemoto repose sur la formation d'une liaison entre le groupement CF_3 et un élément de la famille des chalcogènes. La forte polarisation de la liaison rend le motif trifluorométhyle électrophile. La stratégie de Togni repose elle sur une inversion de la polarité du groupement CF_3 (umpolung) grâce à l'iode hypervalent^[142]. Ces agents sont capables de réaliser la trifluorométhylation électrophile d'un grand nombre de substrats^{[143],[144]} (Figure 21).

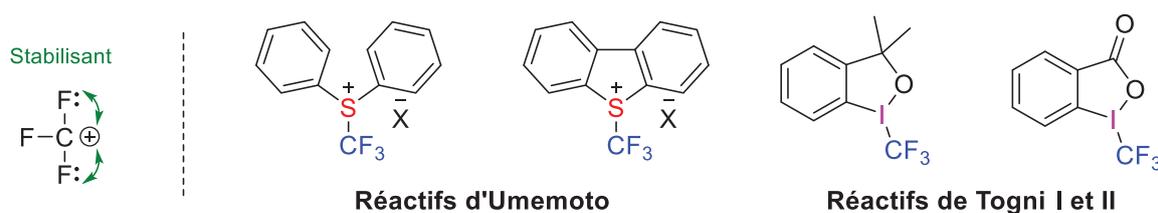


Figure 21: Stabilité du cation trifluorométhyle à gauche / Réactifs d'Umemoto et de Togni à droite

II.3.3. Par voie radicalaire ($\cdot\text{CF}_3$)

Capable d'être généré dans des conditions oxydantes, réductrices, thermiques, électrolytique ou encore photochimique, le radical trifluorométhyle est une espèce électrophile qui se présente sous une forme pyramidale^[145]. Initialement obtenu par homolyse d'un composé iodo-perfluoroalkyle ou par oxydation du triflinate de sodium, il peut également être formé à partir d'agents de trifluorométhylation électrophiles ou nucléophiles^[146]. La grande sélectivité

^[135] M. Shimizu, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214-231; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 218-234.

^[140] T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156-2164.

^[141] P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579-2586.

^[142] D. P. Hari, P. Caramenti, J. Waser, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 3212-3225.

^[143] T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214-8264; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8372-8423.

^[144] N. Shibata, A. Matsnev, D. Cahard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1-19.

^[145] A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8950-8958; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9082-9090.

^[146] B. R. Langlois, E. Laurent, N. Roidot, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7525-7528.

et tolérance aux groupements fonctionnels des réactions radicalaires rend ce mode d'insertion très intéressant à exploiter^[147] (Figure 22).



Structure plane trigonale

Structure pyramidale

Figure 22: Comparaison de la structure des radicaux méthyle et trifluorométhyle

II.4. Insertion du motif CF₃ sur des alcènes

La fonction alcène est présente dans une grande variété de substrats. L'intérêt des alcènes réside dans leur capacité à former facilement de nouvelles liaisons. Principalement réalisée par voie radicalaire, l'insertion directe du motif trifluorométhyle sur les alcènes est une des stratégies les plus intéressantes pour la synthèse de composés trifluorométhylés. Son insertion peut également être associée à l'introduction d'un autre motif permettant d'obtenir des produits difonctionnalisés^[148].

II.4.1. Par une approche thermique ou sous irradiation UV

C'est en 1949 qu'Haszeldine rapporte la première réaction de fluoroalkylation d'alcènes, réalisée par action du trifluoroiodométhane sur de l'éthylène^[149]. En l'activant sous rayonnement UV ou par une chauffe à plus de 200°C, ce gaz toxique mais peu coûteux, permet de générer un radical CF₃, capable de s'ajouter sur cette oléfine et ainsi initier la réaction de polymérisation (Figure 23).

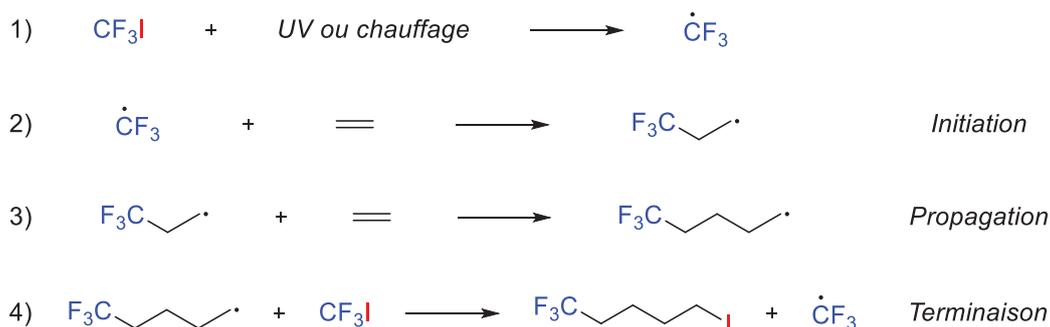


Figure 23: Polymérisation de l'éthylène à partir de CF₃I réalisée par Haszeldine

^[147] H. Xiao, Z. Zhang, Y. Fang, L. Zhu, C. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 6308-6319.

^[148] C. Alonso, E. Martínez de Marigorta, G. Rubiales, F. Palacios, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 1847-1935.

^[149] R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1949**, 0, 2856-2861.

II.4.2. Par une approche avec un catalyseur métallique

L'insertion de ce motif peut également s'effectuer en utilisant des métaux comme le cuivre ou le fer^{[150],[151]}. Dans ces cas-là, le catalyseur métallique permet soit de générer le radical trifluorométhyle ou soit d'activer l'alcène permettant l'addition du radical sur ce dernier. En 2014, Hu a ainsi proposé la synthèse d'alcènes et d'alcynes perfluoroalkylés à partir de bromure de fer (II) et d'iodures perfluoroalkylés en chauffant le milieu réactionnel à 60°C pendant 24 heures^[152] (Schéma 54).

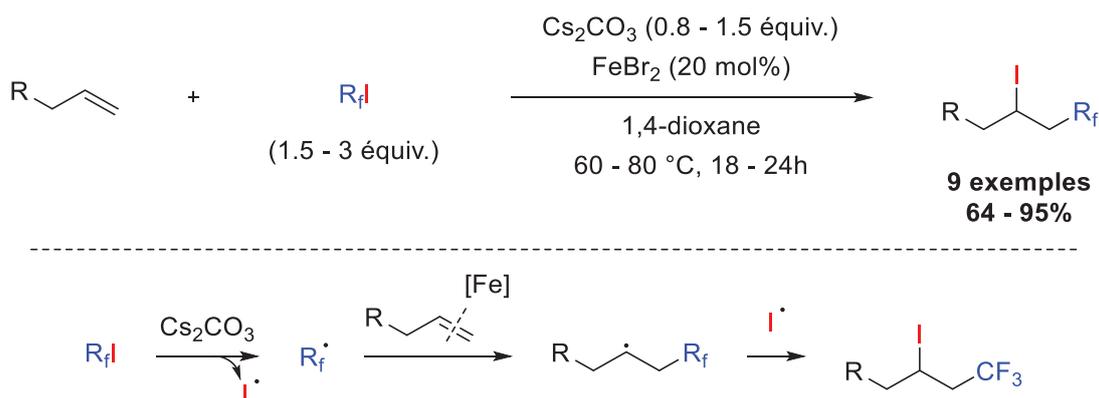


Schéma 54: Iodoperfluoroalkylation d'alcènes réalisée par Hu

II.4.3. Par une approche photochimique

L'émergence de la photo-catalyse a permis d'envisager une nouvelle approche pour former ce radical^[153]. En effet, cet outil permet la création de radicaux à température ambiante par une simple irradiation en lumière visible en présence d'un photo-catalyseur. L'excitation de ce dernier par la lumière lui permet d'atteindre de hauts potentiels d'oxydation ou de réduction. Cette espèce excitée est ainsi en mesure de réaliser une réaction de transfert mono-électronique vers le substrat cible pour générer un radical CF₃.

^[150] X. Wang, Y. Ye, S. Zhang, J. Feng, Y. Xu, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16410-16413.

^[151] S. Okusu, Y. Sugita, E. Tokunaga, N. Shibata, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2189-2193.

^[152] T. Xu, C. W. Cheung, X. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4910-4914; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5010-5014.

^[153] T. Koike, M. Akita, *Chem* **2018**, *4*, 409-437.

Afin d'effectuer la réaction de trifluorométhylation d'alcènes par voie photochimique, deux démarches ont été envisagées (Schéma 55) :

- La première méthode repose sur un cycle d'extinction oxydatif utilisant comme réactif de départ un agent de trifluorométhylation électrophile. La réduction de ce dernier par le photo-catalyseur permet la formation d'un radical CF_3 capable de s'ajouter régiosélectivement sur le dérivé insaturé pour former l'intermédiaire radicalaire le plus stable **A**. L'oxydation de cet intermédiaire **A** permet de régénérer le photo-catalyseur dans son état fondamental et de former une espèce cationique **B** qui sera ensuite piégée par un nucléophile pour donner le produit **C**.
- La seconde méthode suppose un cycle d'extinction réductif utilisant comme réactif de départ un agent de trifluorométhylation nucléophile. Dans ce cas-là, c'est l'oxydation du réactif de départ par le photo-catalyseur qui permet de générer le radical CF_3 . L'intermédiaire radicalaire **A** est cette fois-ci réduit en une espèce anionique **D** capable de piéger un électrophile pour donner le produit **E**.

Il existe une troisième possibilité, un peu moins exploitée, qui fonctionne avec les deux cycles d'extinction (oxydatif et réductif). Dans cette approche, le radical intermédiaire **A** est capable de réaliser une réaction de couplage croisé radical/radical menant à la formation du produit **F**.

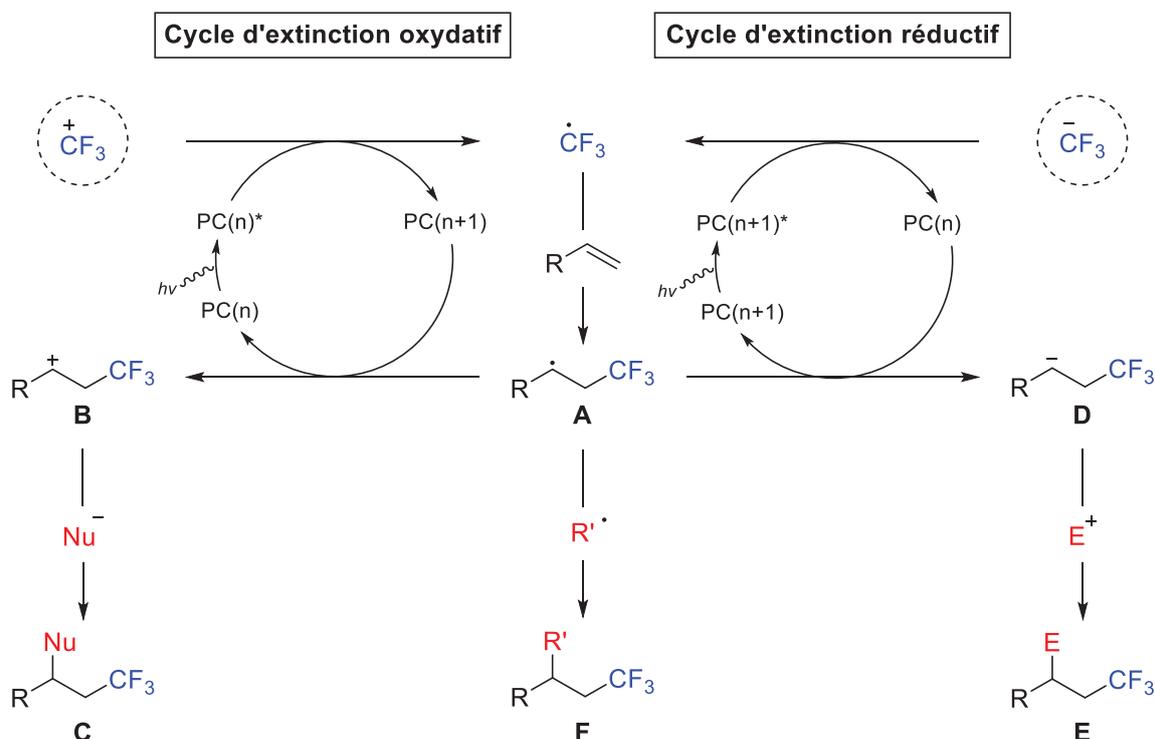


Schéma 55: Méthodes générales de fluoroalkylation d'alcènes

II.5. Agents de trifluorométhylation radicalaires

II.5.1. Présentation générale

Pour effectuer cette transformation, il a donc été envisagé d'utiliser les différents agents de trifluorométhylation électrophiles et nucléophiles développés au cours de ces dernières années. Leur intégration à un système photo-catalytique comme source de radical CF_3 a été rendue possible grâce à la diversité de structure et de nature des photo-catalyseurs (organiques ou métalliques). En effet, ceci donne accès à une large gamme de potentiels d'oxydo-réduction permettant ainsi de s'adapter aux potentiels des différents agents de trifluorométhylation.

Afin d'avoir une vision d'ensemble et avant de rentrer plus en détails sur leur utilisation, une présentation générale de ces réactifs a été proposée sous la forme d'un tableau (Tableau 14). Ces derniers ont également été placés sur une échelle de potentielle avec les principaux photo-catalyseurs utilisés pour réaliser cette réaction de trifluorométhylation (Figure 24).

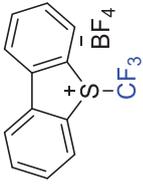
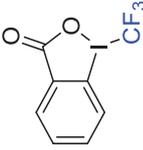
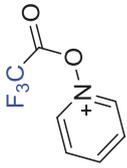
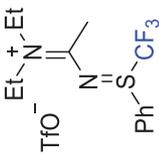
Nom	Trifluoriodométhane	Réactif d'Umemoto	Réactif de Togni (II)	Chlorure de triflyle	Triflinate de sodium	Pyridine N-oxyde fluorée	Iminium sulfilimino fluoré
Structure	<chem>CF3I</chem>			<chem>CF3SO2Cl</chem>	<chem>CF3SO2Na</chem>		
Etat	Gaz	Solide	Solide	Liquide	Solide	Solide	Solide
Toxicité / Dangersité	Elevée	Faible	Intermédiaire	Intermédiaire	Faible	-	-
Praticité de manipulation	Mauvaise	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne
Stabilité	Bonne	Bonne	Bonne	Mauvaise	Bonne	-	-
Prix	Faible (11 euros/g)	Elevé (165 euros/g)	Elevé (108 euros/g)	Faible (18 euros/g)	Faible (13 euros/g)	-	-
Accessibilité	Commercialement disponible	Commercialement disponible	Commercialement disponible	Commercialement disponible	Commercialement disponible	Non commercialement disponible	Non commercialement disponible

Tableau 14: Informations générales sur les agents de trifluorométhylation radicalaires.

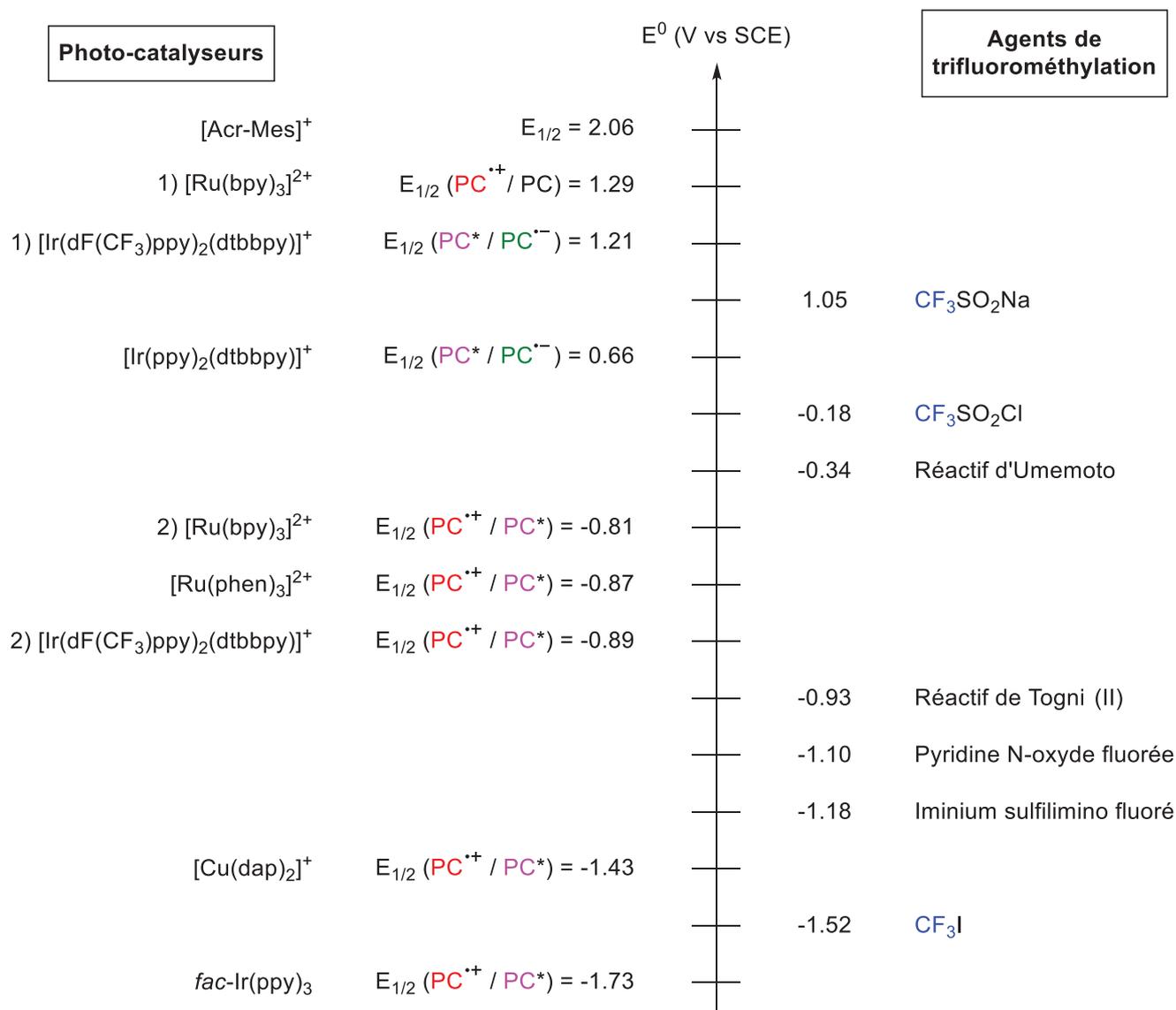


Figure 24: Echelle de potentiels des différents photo-catalyseurs et agents de trifluorométhylation employés

II.5.2. Fluoroalkylation radicalaire

II.5.2.1. A partir de trifluoroiodométhane (CF₃I)

Comme évoqué précédemment, la première réaction de fluoroalkylation radicalaire a été réalisée à partir du trifluoroiodométhane dans des conditions assez drastiques^[149]. Une méthode alternative par voie photochimique a été proposée par Stephenson en 2011^{[154],[155]}. Ce procédé permet de générer le radical trifluorométhyle dans des conditions beaucoup plus douces à partir d'un catalyseur d'iridium (III) excité. La transformation d'alcènes aliphatiques en leur composés α -iodo-trifluorométhylés correspondants donne de bons rendements et

^[149] R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1949**, 0, 2856-2861.

^[154] J. D. Nguyen, J. W. Tucker, M. D. Konieczynska, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 4160-4163.

^[155] C. J. Wallentin, J. D. Nguyen, P. Finkbeiner, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8875-8884.

présente une bonne tolérance aux groupements fonctionnels alcool et ester. Le mécanisme proposé repose sur un cycle d'extinction oxydatif avec pour dernière étape l'attaque nucléophile de l'iodure sur l'intermédiaire carbocation (Schéma 56).

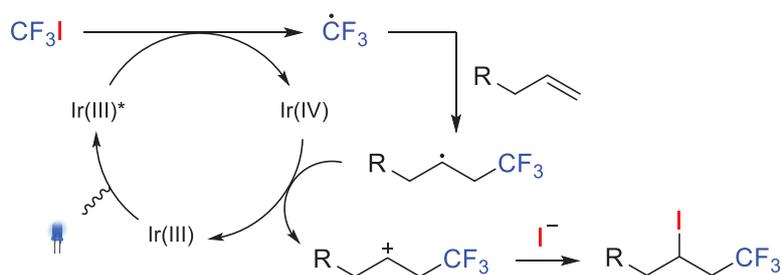


Schéma 56: Iodotrifluorométhylation d'alcènes réalisée par Stephenson

Sur la base des travaux de Stephenson, Cho a mis au point une méthode de synthèse d'époxyde et d'aziridine contenant le motif CF_3 à partir d'alcools ou d'amines allyliques^[156]. Le DBU joue le rôle de réducteur du catalyseur de ruthénium permettant la génération d'une espèce Ru(I) capable de réduire le CF_3I . Même si aucun des deux intermédiaires envisagés n'a été discriminé, c'est bien une réaction d'addition nucléophile qui a lieu, préférée à la réaction d'élimination. Cho a proposé une extension de leur méthode en utilisant comme réactif de départ un iodoperfluoroalkyle (Schéma 57).

^[156] E. Kim, S. Choi, H. Kim, E. J. Cho, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6209-6212.

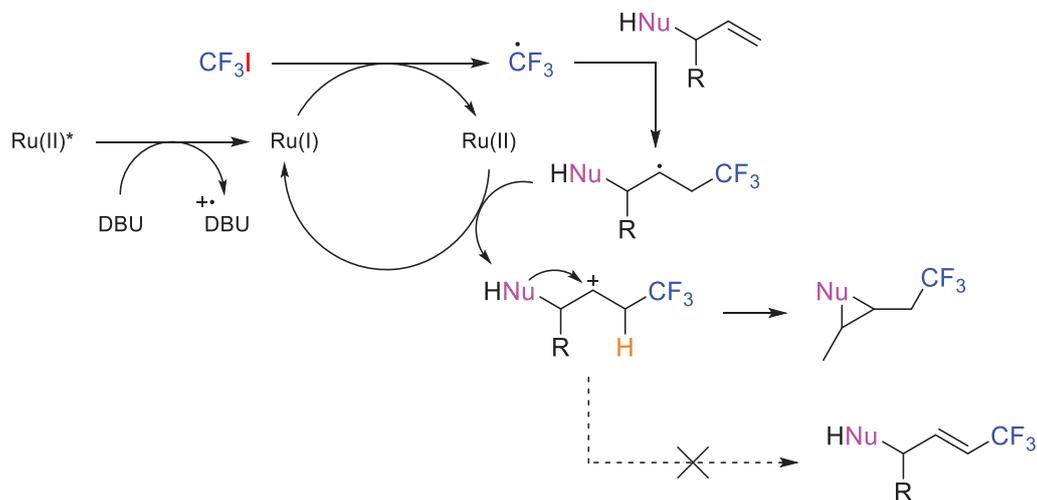
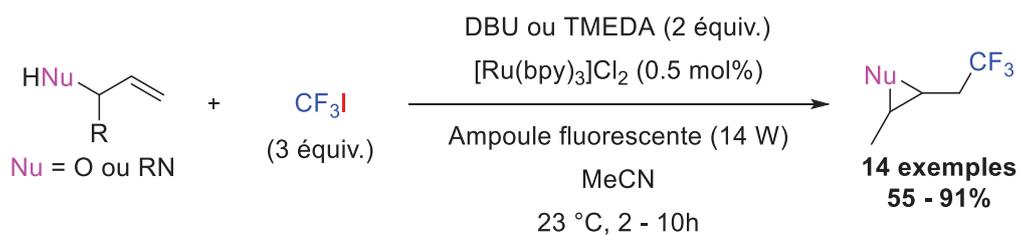


Schéma 57: Méthode de synthèse d'époxydes et d'azyridine trifluorométhylés proposée par Cho

Le très rapide développement de la photo-catalyse a fortement contribué à l'élaboration de nouveaux photo-catalyseurs. De plus en plus performants, ces derniers ont besoin de moins d'énergie pour fonctionner. Shibata a par exemple proposé l'utilisation de phthalocyanine pour réaliser de la iodo-trifluorométhylation d'alcènes et d'alcynes sous une irradiation en lumière rouge à partir de trifluoroiodométhane^[157]. Plus économique, l'utilisation d'une source de lumière rouge présente également moins de risque pour le manipulateur (lésion oculaire) en raison de sa faible puissance. Une série d'alcènes et d'alcynes iodo-trifluorométhylés a ainsi été obtenue avec de bons à très bons rendements. Reposant sur le même mécanisme photo-catalytique que celui proposé par Stephenson, l'utilisation d'ascorbate de sodium est toutefois nécessaire au fonctionnement de la réaction. Ce réactif permet de générer le radical anion du photo-catalyseur responsable de la réduction du trifluoroiodométhane (Schéma 58). Une extension de sa méthode utilisant un système photo-catalytique très similaire a permis l'obtention de composés iodoperfluoroalkylés^[158].

^[157] K. Matsuzaki, T. Hiromura, E. Tokunaga, N. Shibata, *ChemistryOpen* **2017**, 6, 226-230.

^[158] K. Matsuzaki, T. Hiromura, H. Amii, N. Shibata, *Molecules* **2017**, 22, 1130-1142.

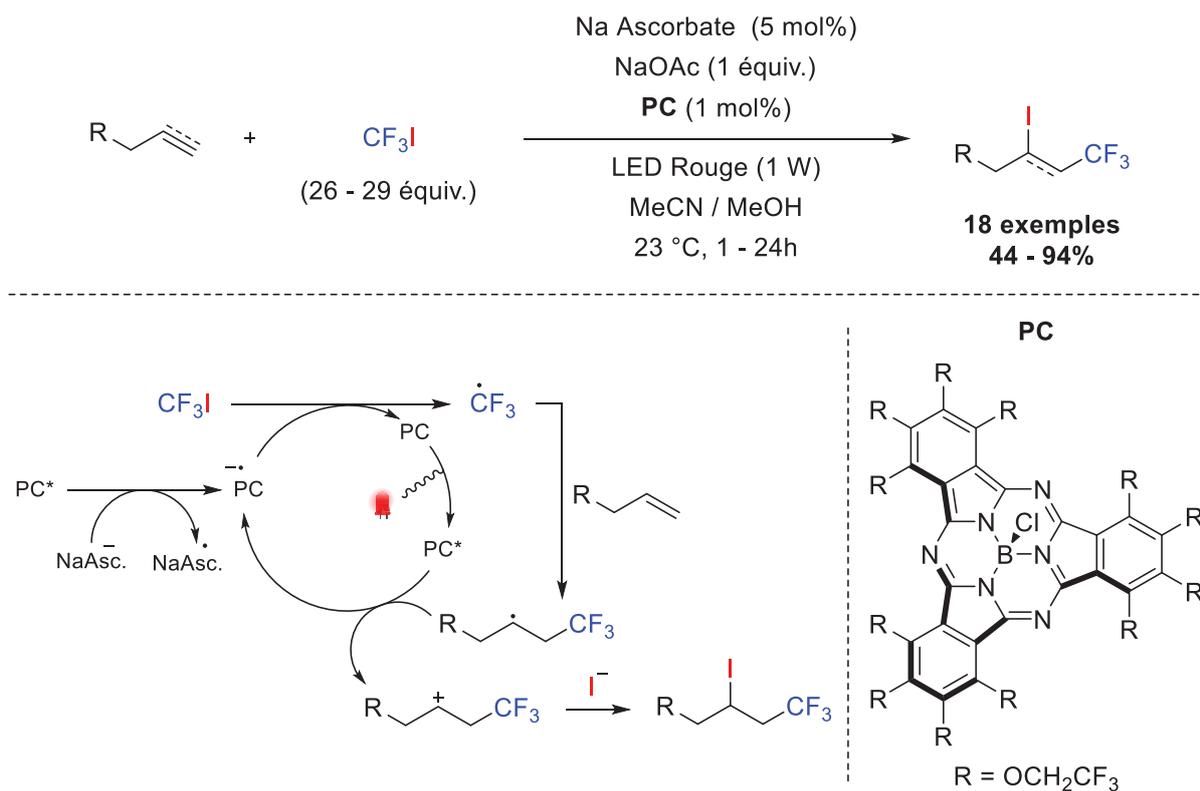


Schéma 58: Iodotrifluorométhylation d'alcènes et d'alcynes réalisée par Shibata

II.5.2.2 A partir des réactifs d'Umemoto

Au début des années 1990, Umemoto synthétise une série de sels dibenzohétérocycliques trifluorométhylés à base d'éléments du groupe VI A (soufre, sélénium et tellure)^[140] (Figure 25). Ces nouveaux réactifs sont une révolution dans le domaine de la trifluorométhylation électrophile. Parmi eux, le 5-(Trifluorométhyl)dibenzothiophénium tétrafluoroborate **G** ou plus communément appelé réactif d'Umemoto, connaît un fort succès. Se présentant sous la forme d'un solide, ce réactif est facile à manipuler et n'a pas besoin de conditions de conservations particulières^[159]. Plus facile à réduire que ses homologues, ce dernier peut être également utilisé comme source de trifluorométhylation radicalaire. Le réactif d'Umemoto présente cependant plusieurs inconvénients : un prix assez élevé (165 euros le gramme), une synthèse qui nécessite plusieurs étapes mais surtout la formation d'une quantité stœchiométrique de dibenzothiophène comme sous-produit de réaction. Toutefois, ces problèmes tendent à être résolus par des modifications structurales du réactif. Umemoto a par exemple développé en 2017 un nouvel agent de trifluorométhylation électrophile recyclable^[160].

^[140] T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156-2164.

^[159] C. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6580-6589.

^[160] T. Umemoto, B. Zhang, T. Zhu, X. Zhou, P. Zhang, S. Hu, Y. Y. Li, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7708-7719.

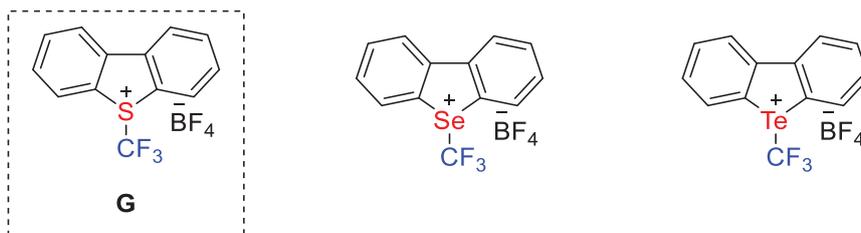


Figure 25: Réactifs de trifluorométhylation synthétisés par Umemoto

Koike et Akita sont les premiers à s'intéresser à son utilisation comme source de CF_3 radicalaire par voie photochimique^[161]. Ils proposent ainsi la difonctionnalisation de styrènes dans le but d'obtenir des produits oxytrifluorométhylés. L'utilisation d'un catalyseur d'iridium (III) permet la réduction du réactif d'Umemoto **G**. L'espèce trifluorométhylée radicalaire générée par l'addition du $\text{CF}_3\cdot$ sur l'alcène est ensuite oxydée et le carbocation formé est piégé par le nucléophile (Schéma 59). La formation du produit d'hydroxytrifluorométhylation fonctionnant avec des traces d'eau, il est quand même possible de réaliser une alkoxytrifluorométhylation des styrènes en se plaçant dans des conditions bien anhydres.

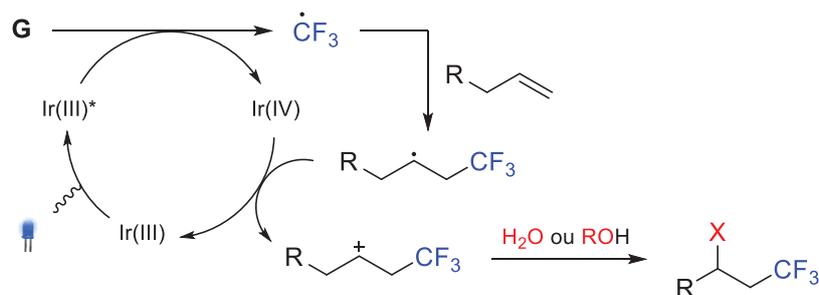
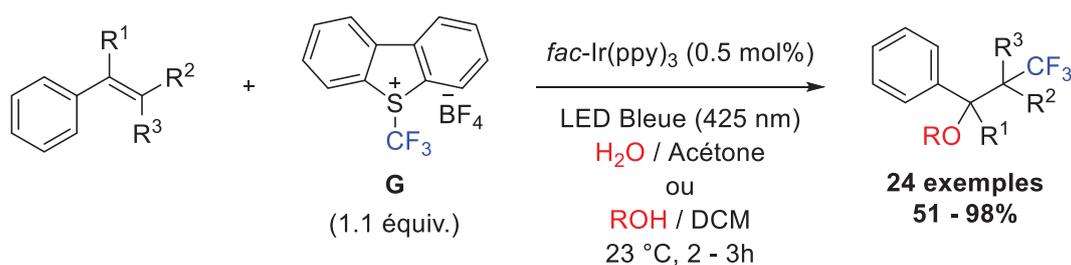


Schéma 59: Oxytrifluorométhylation de styrènes réalisée par Koike et Akita

Reposant sur le même mécanisme réactionnel, d'autres méthodes de difonctionnalisation d'alcènes ont été réalisées en modifiant la nature du nucléophile inséré.

^[161] Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9567-9571; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9705-9709.

C'est ainsi que dans la continuité de leurs travaux mais en utilisant cette fois-ci un catalyseur de ruthénium (II), Koike et Akita ont développé une méthode d'aminotrifluorométhylation de styrènes^[162]. Les produits sont obtenus à partir du réactif d'Umemoto et d'un mélange acétonitrile/eau qui joue également le rôle de solvant. Le carbocation généré est attaqué par le nitrile avant d'être transformé en N-alkylamide *via* une réaction de Ritter (Schéma 60, (1)). D'autres nitriles ont également été utilisés comme nucléophile azoté. Il est intéressant de noter que la réaction ne donne aucune trace du produit escompté avec les réactifs de Togni.

En utilisant le même système photochimique décrit par Koike et Akita, Magnier et Masson ont proposé l'insertion de différents types de nucléophiles (carbonés, azotés ou même halogénés) sur des styrènes. L'insertion d'azoture et d'anilines a pu être réalisée avec une haute régiosélectivité dû à la grande stabilité de l'intermédiaire radicalaire formé^[163] (Schéma 60, (2)). L'utilisation de trois équivalents de chlorure de triméthylsilyle (TMSCl) ou de sels de césium bromé ou iodé a permis l'obtention de styrènes halogénotrifluorométhylés^[164] (Schéma 60, (3)). Ils ont été les premiers à décrire l'(hétéro)aryltrifluorométhylation de styrènes par voie photochimique^[165] (Schéma 60, (4)). Une alkylation type Friedel-Crafts de l'(hétéro-)aryle par le carbocation généré lors de la réduction du catalyseur de ruthénium suivi d'une réaromatisation mène à la formation du produit final. Enfin, ils ont proposé l'azidoalkoxytrifluorométhylation d'alcènes dans une réaction à quatre composants^[166]. Le contre anion tétrafluoroborate de leur intermédiaire cationique permet d'assister l'attaque nucléophile de l'azoture de triméthylsilyle (TMSN₃) sur le composé carbonylé (Schéma 60, (5)).

^[162] Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2136-2139.

^[163] G. Dagousset, A. Carboni, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4340-4343.

^[164] A. Carboni, G. Dagousset, E. Magnier, G. Masson, *Synthesis* **2015**, *47*, 2439-2445.

^[165] A. Carboni, G. Dagousset, E. Magnier, G. Masson, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14197-14200.

^[166] G. Levitre, G. Dagousset, E. Anselmi, B. Tuccio, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6005-6010.

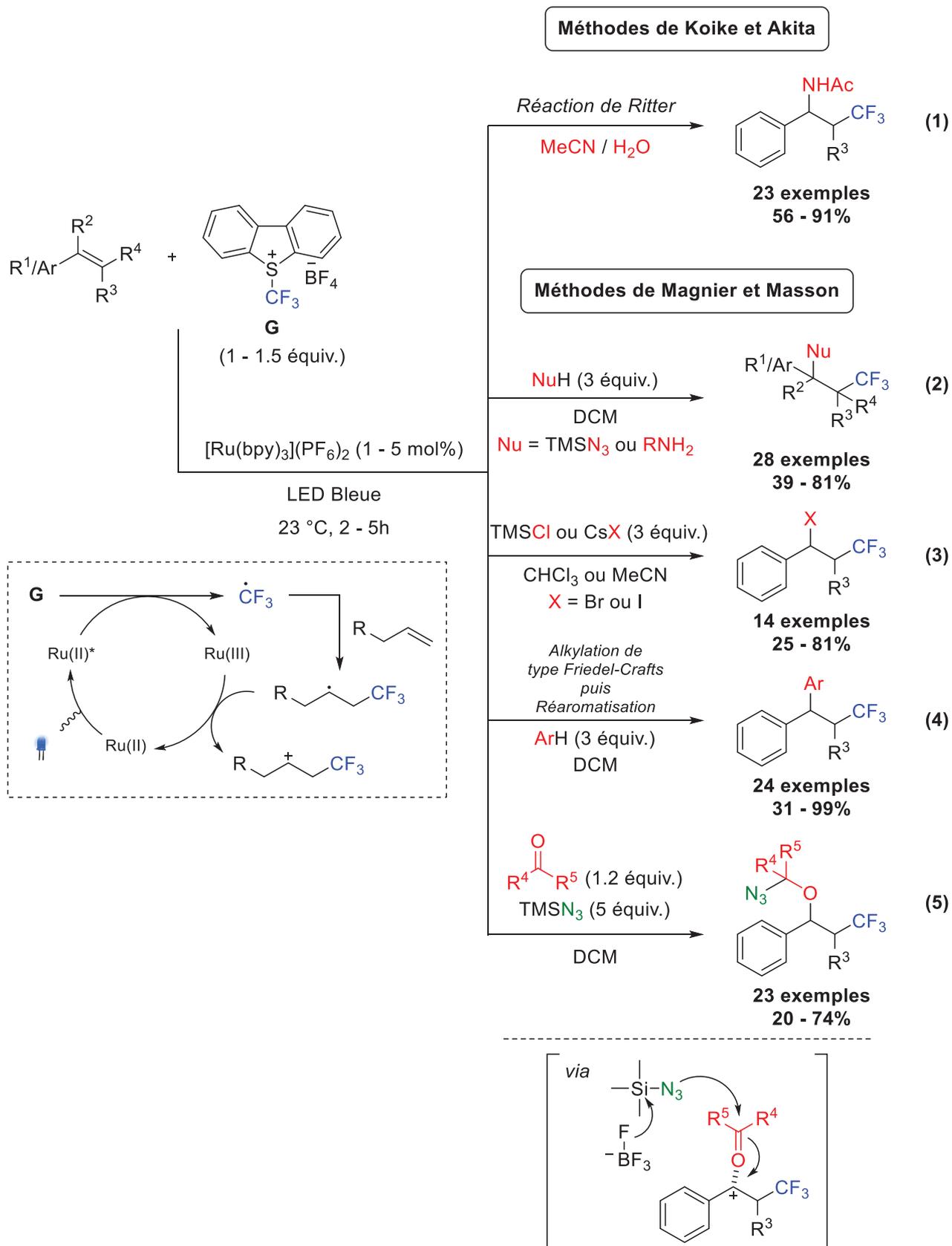


Schéma 60: Difonctionnalisation de styrènes réalisée par Koike, Akita, Magnier et Masson

L'intermédiaire cationique trifluorométhylé peut également être attaqué par un nucléophile présent initialement sur le substrat de départ. Cette réactivité permet la synthèse de composés cycliques à haute régio et diastéréosélectivité.

Dans le prolongement de leur activité de recherche, Koike et Akita ont ainsi proposé la formation de plusieurs produits hétérocycliques avec le même système photochimique à base de ruthénium. Une réaction de carbolactonisation d'acides alcénoïques internes et terminaux a ainsi été réalisée pour la synthèse de lactones portant le motif CF₃^[167]. Cette méthode donne accès à des lactones à 6 ou 7 chaînons de manière diastéréosélective. En employant la même méthode, des dérivés spirooxazolines, spirooxazines et spiroéthers contenant le motif CF₃ ont également été obtenus avec une bonne diastéréosélectivité par spirocyclisation d'alcènes cycliques portant une fonction amide ou alcool^{[168],[169]} (Schéma 61).

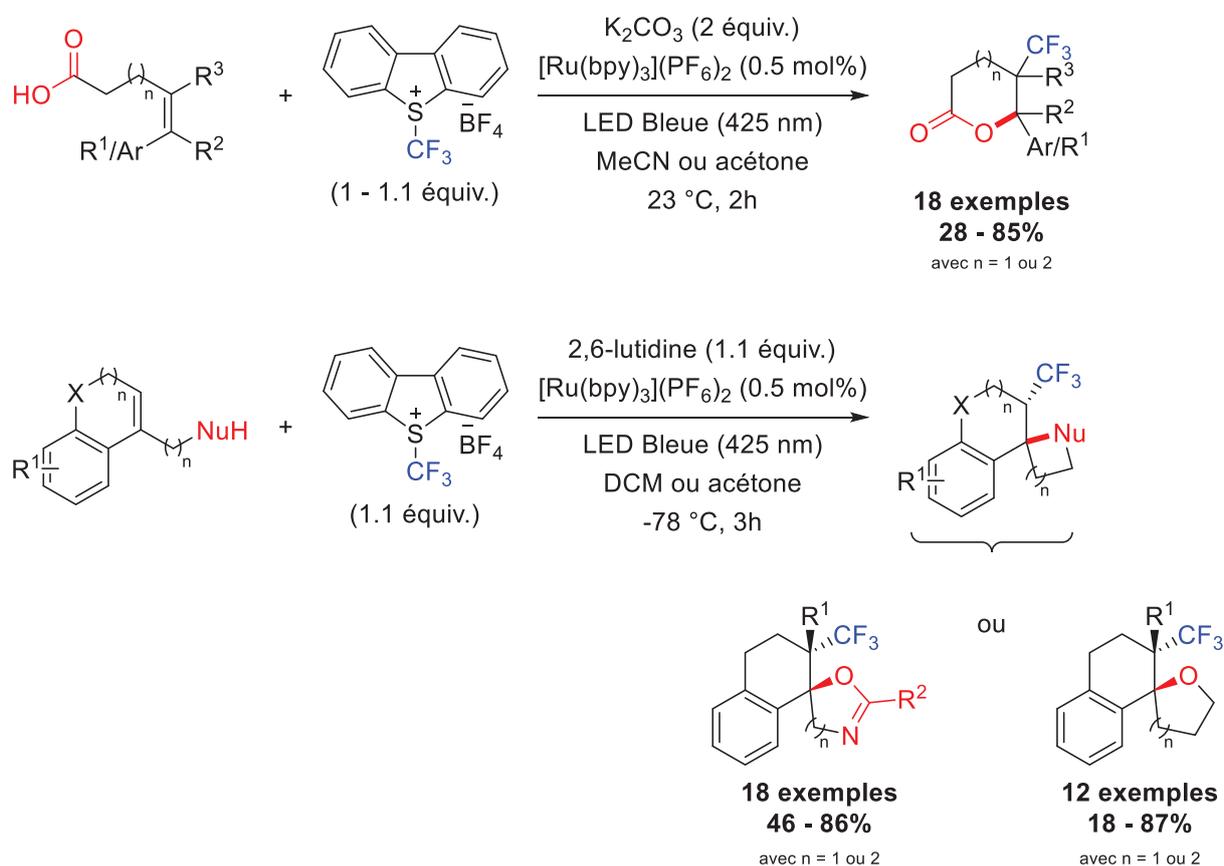


Schéma 61: Synthèse de composés cycliques trifluorométhylés réalisée par Koike et Akita

^[167] Y. Yasu, Y. Arai, R. Tomita, T. Koike, M. Akita, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 780-783.

^[168] N. Noto, K. Miyazawa, T. Koike, M. Akita, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3710-3713.

^[169] N. Noto, T. Koike, M. Akita, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7064-7071.

De la même manière, Xiao a proposé la première synthèse photochimique d'oxazoline et de benzoaxine contenant le motif CF₃ par une réaction d'oxytrifluorométhylation de N-allylamides^[170]. Un large éventail de dihydropyrazoles et d'isoxazolines ont également pu être synthétisé à partir d'hydrazones et d'oximes β-γ-insaturés^[171] (Schéma 62).

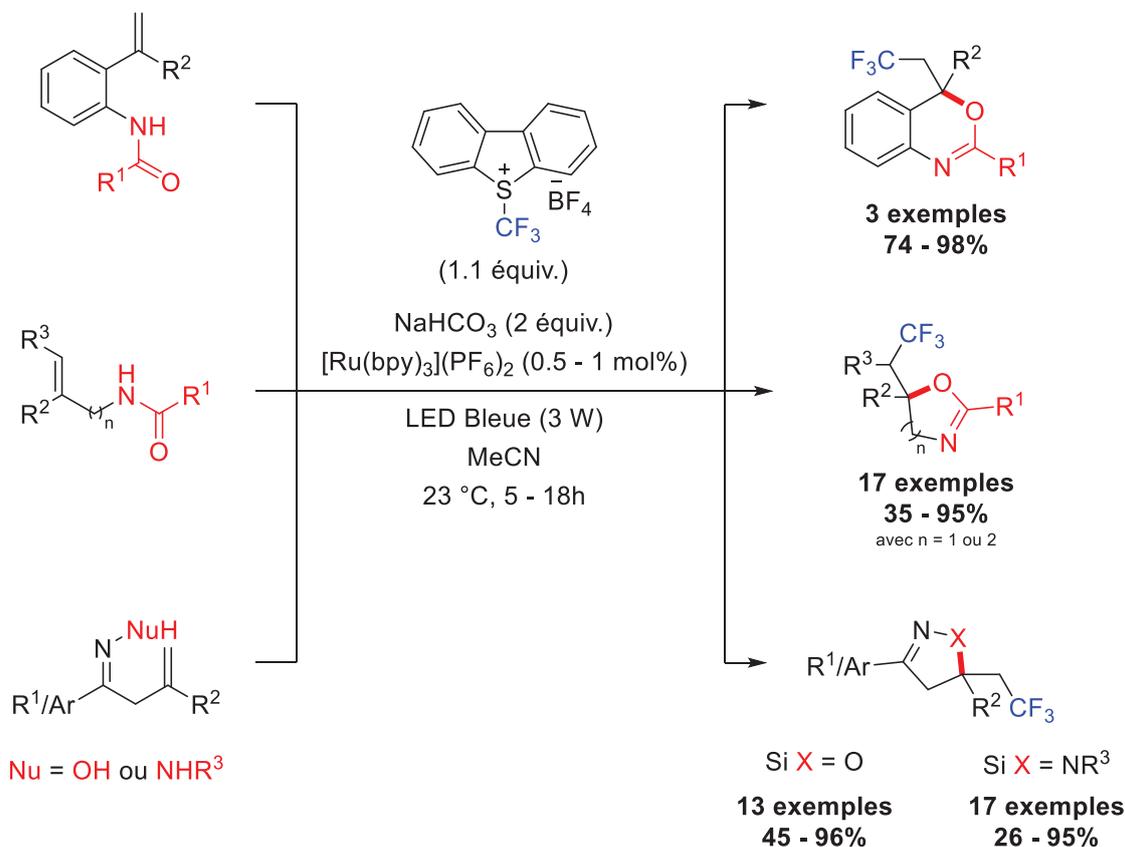


Schéma 62: Synthèse de composés cycliques trifluorométhylés réalisée par Xiao

Afin d'utiliser des réactifs de départ facile d'accès, Masson et Magnier ont proposé un procédé à trois composants pour la synthèse de dérivés phthalanes et d'isoindolines portant un motif CF₃^[172]. Pour cela, ils ont généré *in-situ* des α-hydroxy et α-amino-azoture par addition nucléophile d'azoture de triméthylsilyle sur des vinylimines et vinylbenzaldéhyde. Le groupement nucléophile ainsi formé est capable d'attaquer de manière intramoléculaire l'intermédiaire cationique formé lors du cycle photo-catalytique (Schéma 63). La réaction fonctionne également lorsque l'azoture de triméthylsilyle est remplacé par sa version au cyanure. Cette méthode donne accès à une variété de phthalanes et d'isoindolines fonctionnalisés.

^[170] Q. H. Deng, J. R. Chen, Q. Wei, Q. Q. Zhao, L. Q. Lu, W. J. Xiao, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 3537-3540.

^[171] Q. Wei, J. R. Chen, X. Q. Hu, X. C. Yang, B. Lu, W. J. Xiao, *Org. Lett.* **2015**, 17, 4464-4467.

^[172] L. Jarrige, A. Carboni, G. Dagousset, G. Levitre, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.* **2016**, 18, 2906-2909.

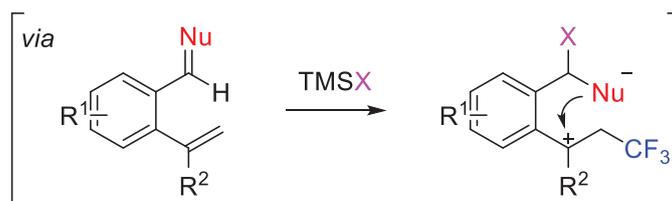
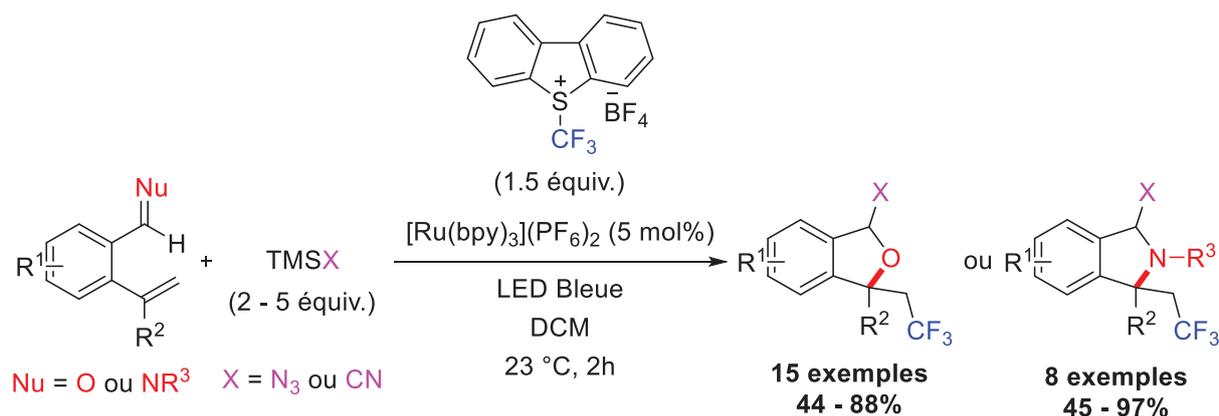


Schéma 63: Synthèse de dérivés phthalanes et isoindolines réalisée par Masson et Magnier

La formation d'intermédiaires cationiques et radicalaires durant le processus photochimique permet également d'induire des réactions de réarrangement. En 2015, Glorius suggère ainsi de combiner la réaction photo-catalytique radicalaire à un processus ionique^[173]. Cette réaction de croisement radical-polaire est possible car l'oxydation de l'intermédiaire radicalaire trifluorométhylé par le photo-catalyseur mène à la formation d'une espèce cationique. Il propose ainsi de coupler la réaction de trifluorométhylation à un réarrangement de type semipinacol *via* un déplacement alkyle 1,2 pour la synthèse de dérivés cyclopentanone (Schéma 64).

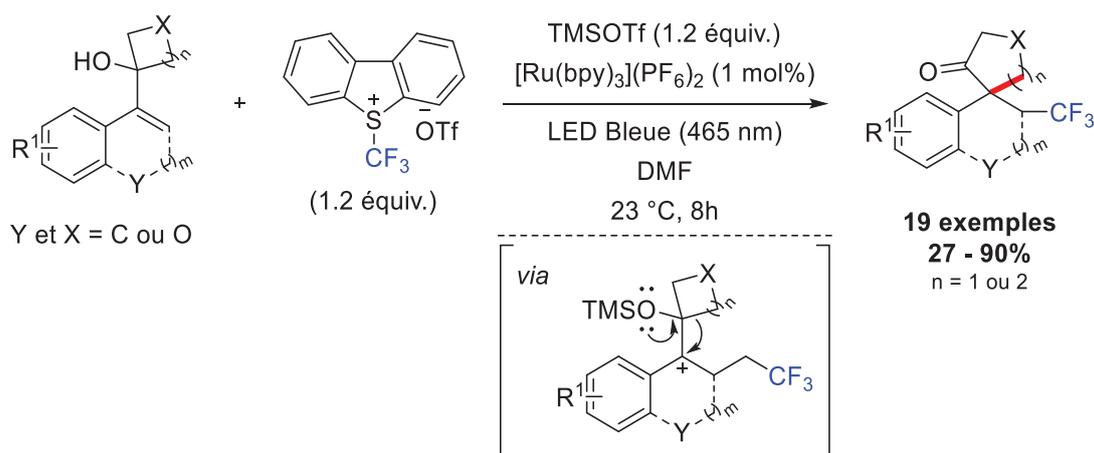


Schéma 64: Synthèse de dérivés cyclopentanones portant le motif CF₃ réalisée par Glorius

^[173] B. Sahoo, J. L. Li, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11577-11580; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 11740-11744.

Zhu a lui proposé une migration par voie radicalaire du groupement alcyne de son substrat de départ, l'alcool propargylique, pour réaliser une alcynylation d'alcènes non activés couplée à une réaction de trifluorométhylation par voie photochimique^[174]. La cyclisation du radical trifluorométhylé intermédiaire est suivie par une réaction d'homolyse de la double liaison C-C menant à la formation d'un radical hydroxyalkyle. Cette espèce est oxydée avant d'être déprotonée pour donner le produit escompté (Schéma 65).

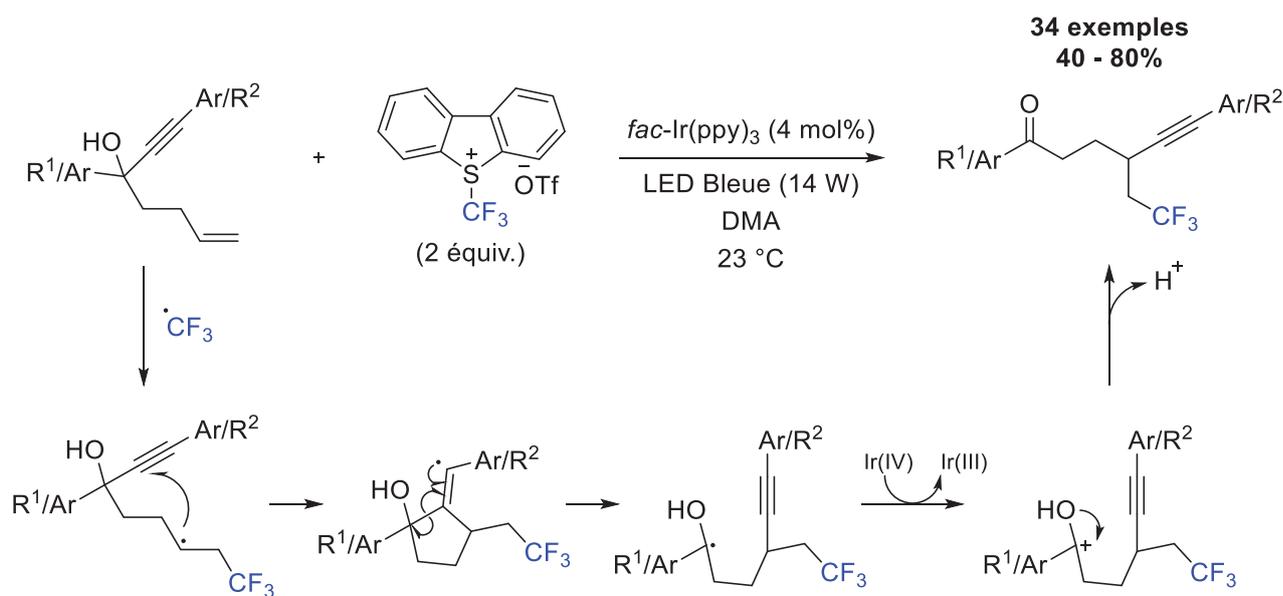


Schéma 65: Alcynylation radicalaire d'oléfines non activées réalisée par Zhu

La difonctionnalisation de ces alcènes par voie photochimique n'est pas la seule option. Il est également possible d'insérer uniquement le motif CF₃ à travers une réaction de trifluorométhylation.

Koike et Akita ont ainsi réalisé la trifluorométhylation de 1,1-diphényléthylène en utilisant le même dispositif photochimique qu'ils avaient développé quelques temps auparavant^[175]. Le proton de l'espèce cationique trifluorométhylée généré au cours de la réaction est rendu très acide par la présence du groupement électroattracteur CF₃ et est donc facilement éliminé pour former le produit désiré (Schéma 66). En présence d'un excès du réactif d'Umemoto, il est possible de pousser la réaction à la bis-trifluorométhylation.

^[174] Y. Xu, Z. Wu, J. Jiang, Z. Ke, C. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4545-4548; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 4616-4619.

^[175] R. Tomita, Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1099-1106.

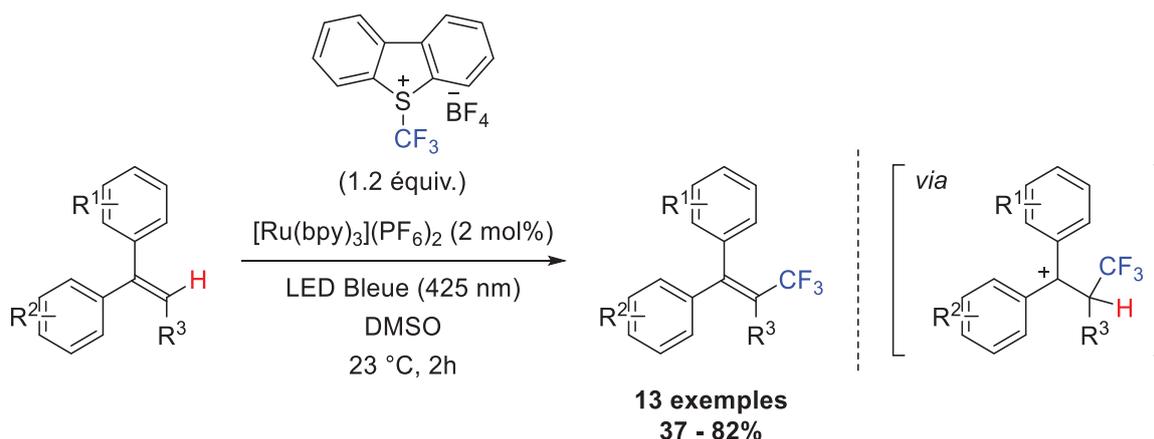


Schéma 66: Trifluorométhylation de diphenylethylènes réalisée par Koike et Akita

Il est intéressant d'observer que l'ajout d'un donneur d'atome d'hydrogène à la réaction lui permet de prendre une autre tournure. Gouverneur a ainsi proposé l'utilisation de méthanol, pour obtenir le produit d'hydrotrifluorométhylation *via* un transfert de l'atome d'hydrogène (HAT) de l'alcool vers l'intermédiaire radicalaire^[176]. L'oxydation du radical méthoxy par le photo-catalyseur permet de régénérer ce dernier dans son état fondamental (Schéma 67). Cette méthode réalisée dans des conditions douces fonctionne également sur des alcynes et peut être appliquée à des structures moléculaires bioactives.

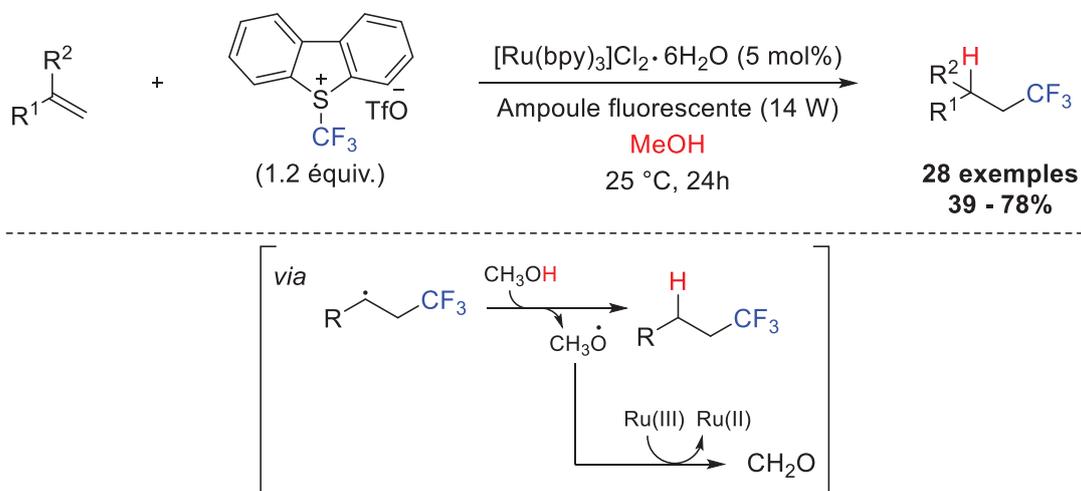


Schéma 67: Hydrofluoroalkylation d'alcènes réalisée par Gouverneur

^[176] S. Mizuta, S. Verhoog, K. M. Engle, T. Khotavivattana, M. O'Duill, K. Wheelhouse, G. Rassias, M. Medebielle, V. Gouverneur, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2505-2508.

L'introduction du réactif d'Umemoto seconde génération **H**, portant un fluor en position 2 et un fluor en position 8 du dibenzothiophène, a ouvert la voie à une simplification des systèmes photo-catalytiques. En effet, ce dernier n'a pas besoin d'être réduit par un photo-catalyseur pour libérer un radical trifluorométhyle. Une simple irradiation en lumière bleue permet l'homolyse de la liaison S-CF₃. Akondi a ainsi proposé de la trifluorométhyl-thio et (séléno)cyanation d'alcènes à partir de ce nouveau réactif^[177]. L'oxydation de l'intermédiaire radicalaire trifluorométhylé est effectuée dans ce cas-là par le radical cation du difluorodibenzothiophène, co-produit de l'étape de génération du radical CF₃ (Schéma 68).

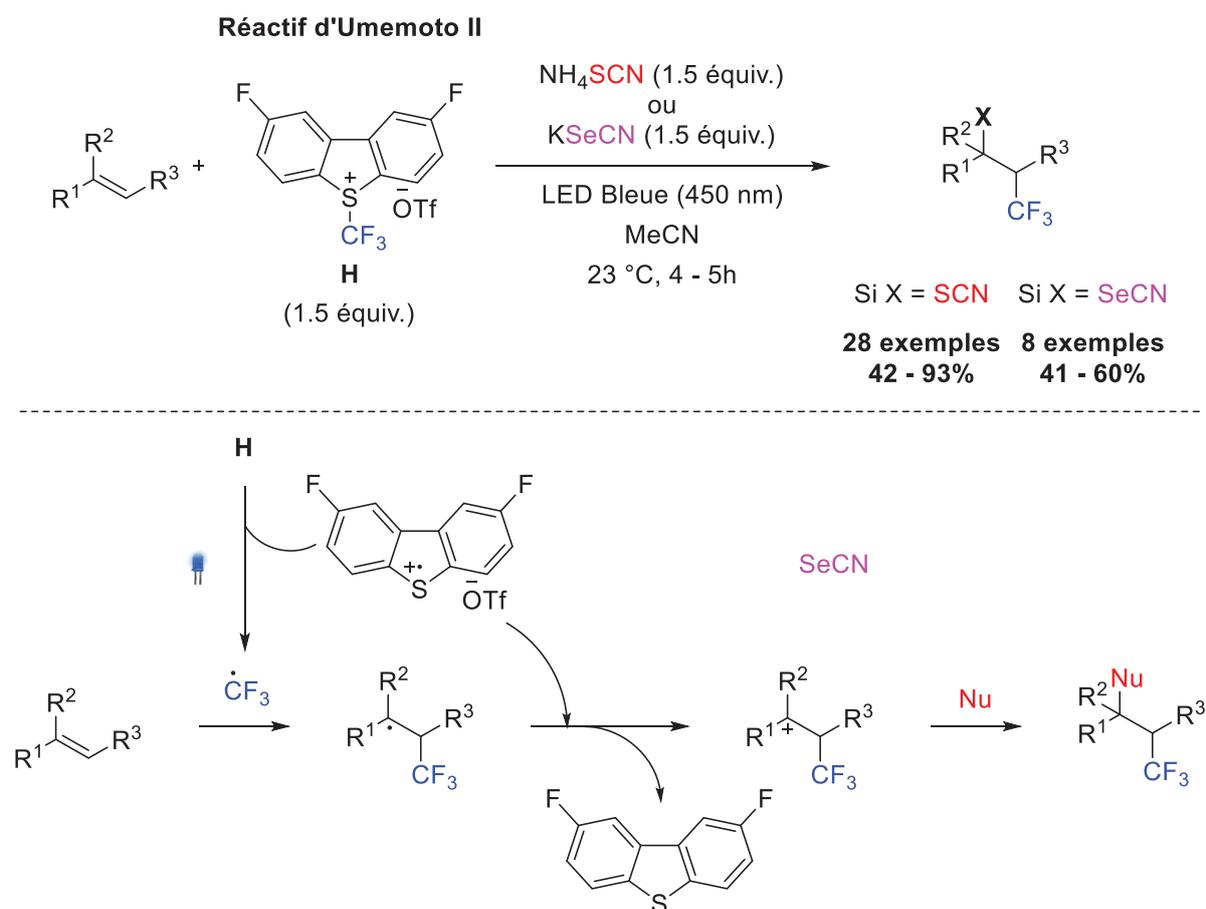


Schéma 68: Trifluorométhyl-thiocyanation et thiosélénocyanation d'alcènes réalisée par Akondi

^[177] M. R. Nadiveedhi, S. R. Cirandur, S. M. Akondi, *Green Chem.* **2020**, *22*, 5589-5593.

II.5.2.3. A partir des réactifs de Togni

Les réactifs de Togni (première et seconde génération) sont parmi les substrats les plus utilisés pour l'insertion du motif CF_3 dans des composés organiques (Figure 26). Ils sont obtenus en 3 ou 4 étapes à partir d'acide 2-iodosylbenzoïque^[141]. Ces agents de trifluorométhylation électrophile peuvent également être utilisés comme source de CF_3 radicalaire en présence d'un sel de cuivre^[178]. Une alternative par voie photochimique a également envisagé permettant la génération du radical CF_3 par réduction du réactif de Togni avec un photo-catalyseur sous irradiation lumineuse. Malgré sa praticité de manipulation et sa faible toxicité, ce réactif présente quelques limites comme son prix assez élevé (108 euros le gramme) ou encore sa faible économie d'atome avec comme sous-produit formé un dérivé aromatique iodé.

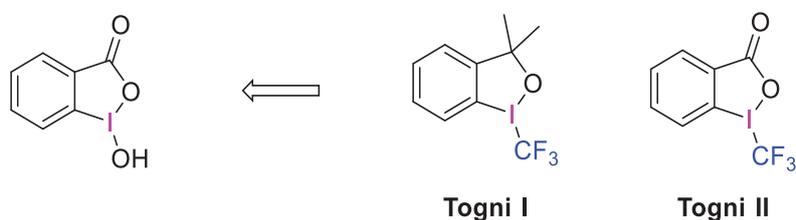


Figure 26: Réactifs de trifluorométhylation synthétisés par Togni

^[141] P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579-2586.

^[178] N. O. Ilchenko, P. G. Janson, K. J. Szabo, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11087-11091.

En 2014, cet agent de trifluorométhylation radicalaire a été utilisé par Masson et Magnier pour la synthèse d'ène-carbamates difonctionnalisés^[179]. La réduction du réactif de Togni par un catalyseur de ruthénium permet au radical CF₃ généré de s'additionner régiosélectivement sur le substrat de départ avant que l'intermédiaire radicalaire formé vienne clore le cycle photo-catalytique *via* un cycle d'extinction oxydatif. L'attaque d'un nucléophile sur le cation N-acyliminium précédemment formé permet l'obtention d'une grande variété d'oxo-, d'amino- ou de carbo-ène-carbamates trifluorométhylés avec de bons rendements (Schéma 69).

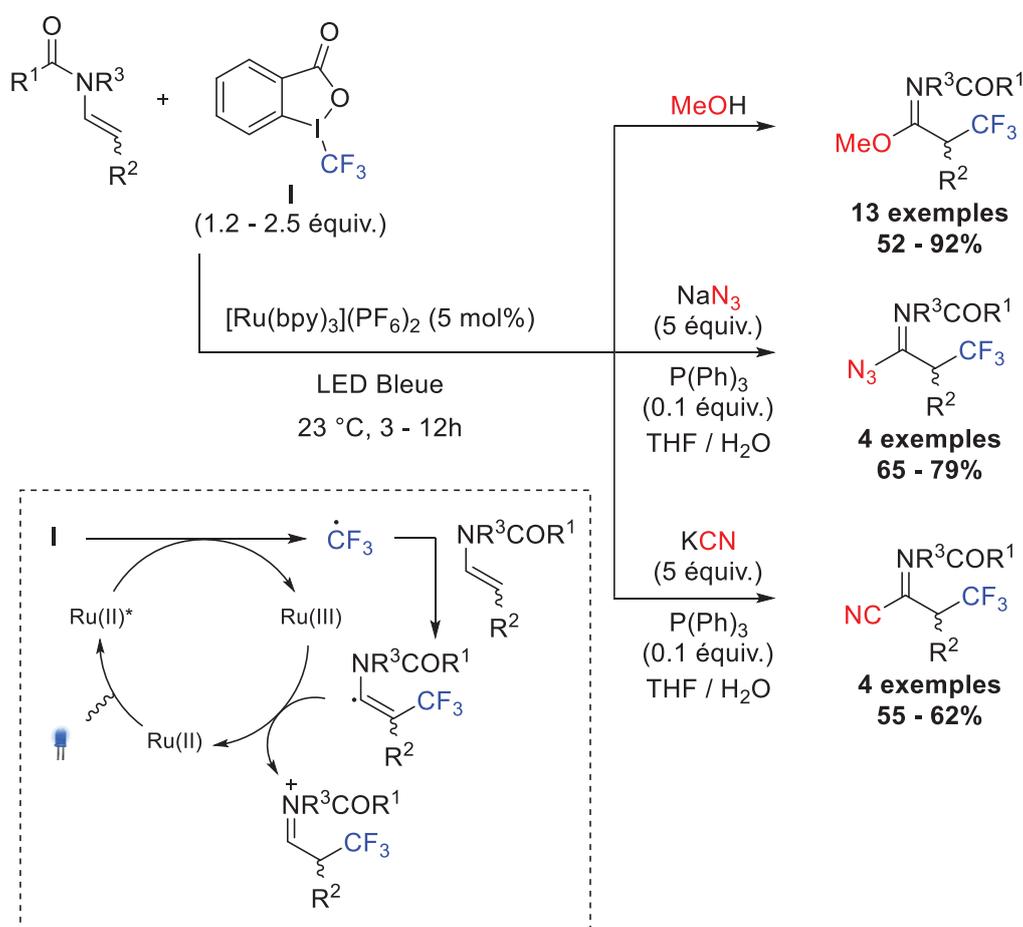


Schéma 69: Synthèse d'ène-carbamates difonctionnalisés réalisée par Masson et Magnier

^[179] A. Carboni, G. Dagousset, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1240-1243.

Sur le même principe, Zheng et Guo ont proposé l'aminotrifluorométhylation de styrènes dans une réaction à trois composants^[180]. Un système photo-catalytique employant du rose bengale sous une irradiation en lumière bleue permet l'obtention en une seule étape de ces produits difonctionnalisés. La liaison N-N de la phénylhydrazine est clivée lors du piégeage de l'intermédiaire cationique par cette dernière (Schéma 70).

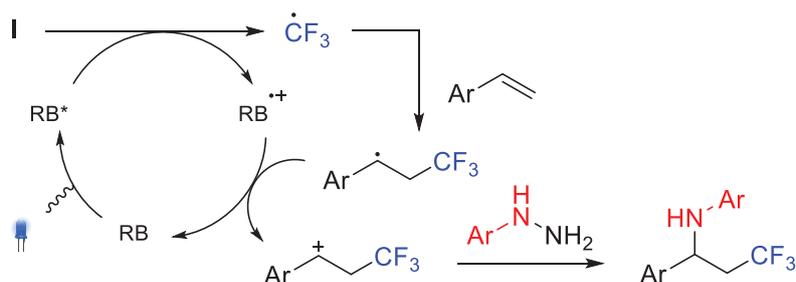
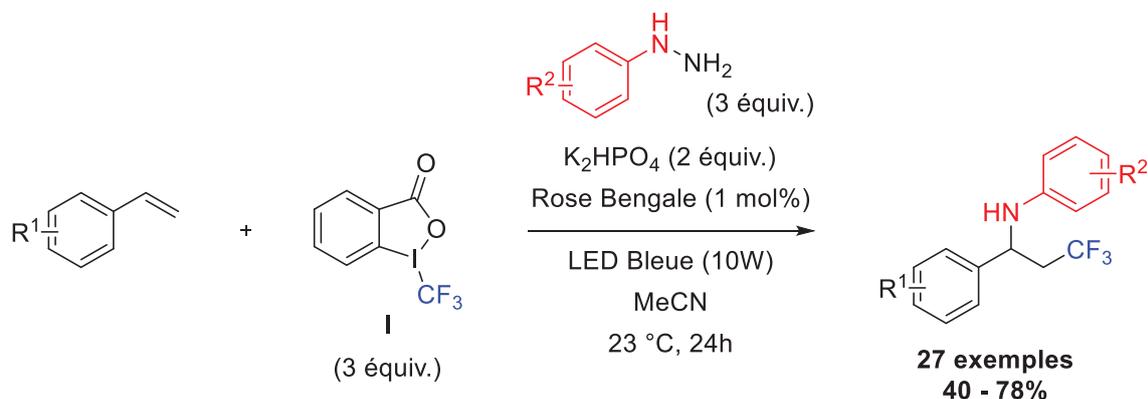


Schéma 70: Synthèse de styrènes amino-trifluorométhylés réalisée par Zheng et Guo

S'appuyant toujours sur la même méthodologie, une kéto-trifluorométhylation de styrène a été développée par Koike et Akita combinant une réaction de trifluorométhylation photo-catalysée et une réaction d'oxydation avec du DMSO^[181]. L'obtention des dérivés d'acétophénone trifluorométhylé s'explique par un mécanisme à deux cycles photo-catalytiques. Le premier qui fonctionne comme précédemment *via* un cycle d'extinction oxydatif permet la formation d'un carbocation α -trifluorométhylé qui subit une attaque nucléophile du DMSO pour générer un intermédiaire alcoxysulfonium. Ce dernier, engagé dans un second cycle photo-catalytique, est réduit en son radical correspondant avant qu'un réarrangement-1,2 se produise. L'oxydation du radical par le catalyseur d'iridium donne le produit escompté (Schéma 71). L'importance de l'accès à une grande gamme de potentiels

^[180] L. Zheng, L. Cai, X. Zhuo, L. Deng, Y. Wu, B. Yang, Y. Wang, W. Guo, *Org. Chem. Front.* **2022**, 9, 6498-6504.

^[181] R. Tomita, Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 7144-7148; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 7272-7276.

grâce aux différents photo-catalyseur est encore une fois démontrée dans cette méthode. En effet, le catalyseur d'iridium a été préféré à celui au ruthénium car ce dernier n'avait pas le potentiel nécessaire pour réduire l'intermédiaire alkoxyulfonium.

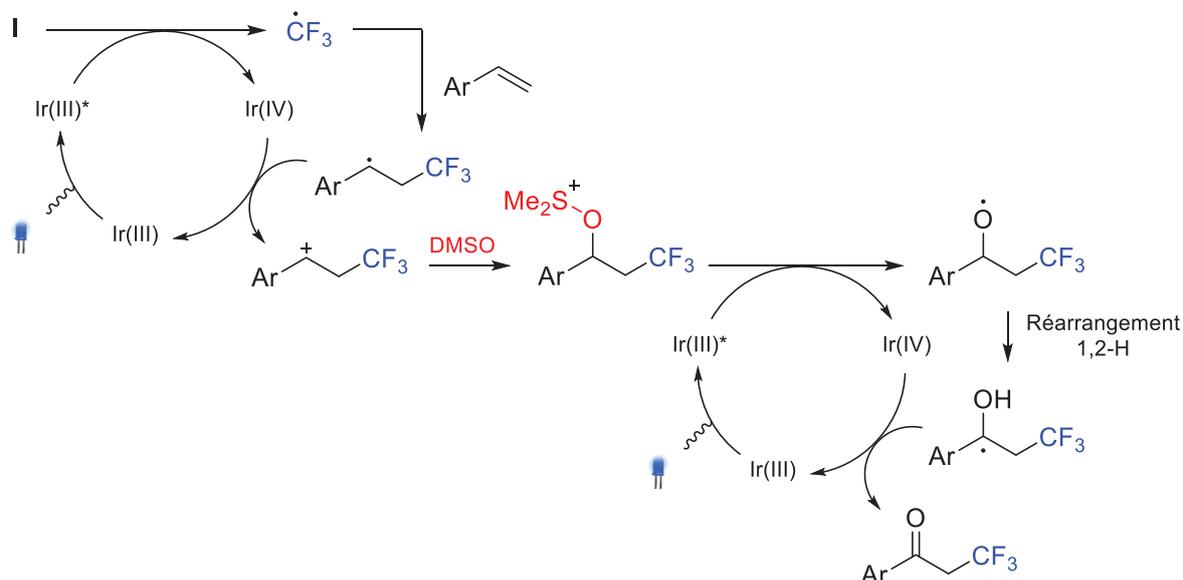
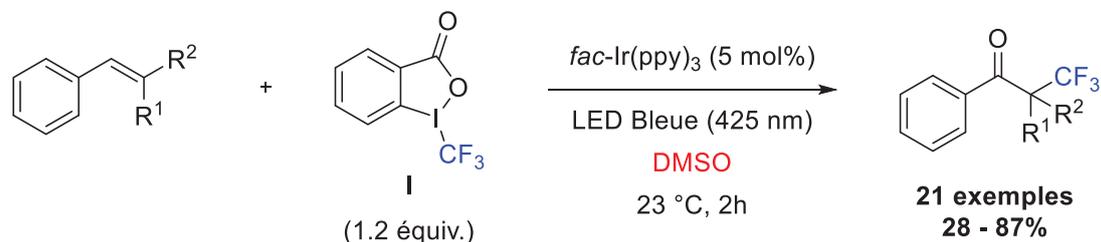


Schéma 71: Kéto-trifluorométhylation de styrènes réalisée par Koike et Akita

Une autre stratégie impliquant cette fois-ci une réaction radicalaire couplée à une trifluorométhylation photo-catalytique a été proposée par Zhu pour la synthèse d'oxindoles^[182]. Le radical CF_3 formé à partir du réactif de Togni s'additionne sur un N-aryle acrylamide. Cet intermédiaire radicalaire trifluorométhylé peut cycliser avec le motif aryle *via* une substitution aromatique homolytique avant de se faire oxyder. La dernière étape correspond à la déprotonation du carbocation par le 2-iodo benzoate (réaction favorisée par la réaromatisation du substrat) (Schéma 72). Cet exemple est une bonne illustration d'une utilisation complète du réactif de Togni permettant en plus de s'affranchir de l'emploi d'une base exogène.

[182] P. Xu, J. Xie, Q. Xue, C. Pan, Y. Cheng, C. Zhu, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14039-14042.

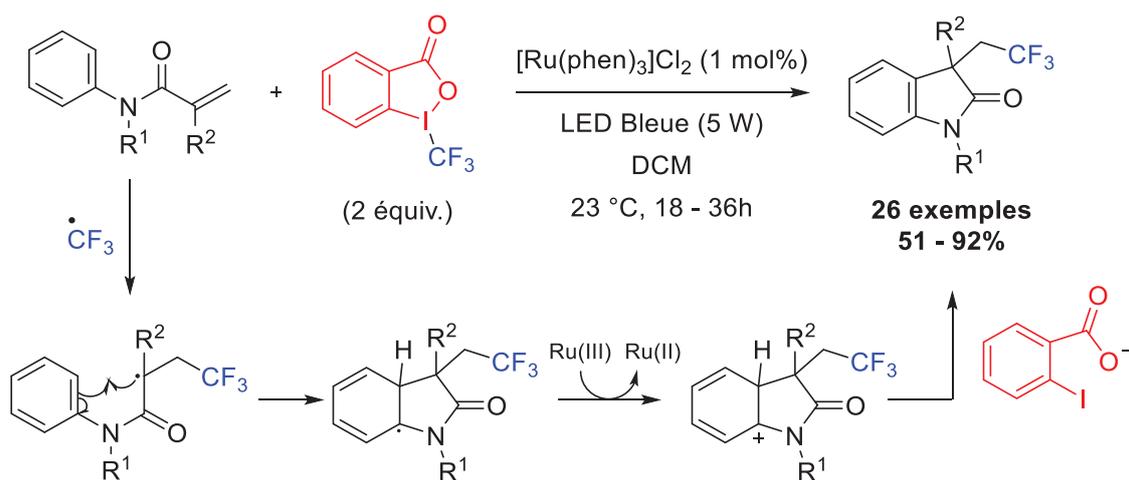


Schéma 72: Synthèse d'oxindoles portant le motif CF₃ réalisée par Zhu

Dans la continuité des travaux de Zhu, Xia a étudié l'impact de la modification du N-aryle acrylamide de départ sur la réaction^[183]. Modifier le motif alcène de l'acrylamide en lui ajoutant un substituant aromatique change la régiosélectivité de l'addition du radical CF₃. En effet, ce dernier préfère cette fois-ci se placer en position alpha du carbonyle pour former le radical le plus stable. Ils ont également observé que la substitution du motif aryle du N-aryle acrylamide avait un impact sur la régiosélectivité de la réaction. La présence d'un motif oxygéné (OH ou OTBS) en position para de l'aniline favorise l'attaque du radical sur le carbone aromatique portant l'azote et non en position ortho. Même si aucune explication n'est avancée, cela est certainement dû aux propriétés d'acceptation de radicaux de l'unité aniline. La formation d'un cycle à 5 est ainsi favorisée permettant d'obtenir des composés azaspiro trifluorométhylés. En l'absence d'un motif oxygéné, c'est la formation d'un cycle à 6 qui est préférée permettant l'obtention de dérivés dihydroquinolinones trifluorométhylés (Schéma 73).

^[183] F. Gao, C. Yang, G. L. Gao, L. Zheng, W. Xia, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3478-3481.

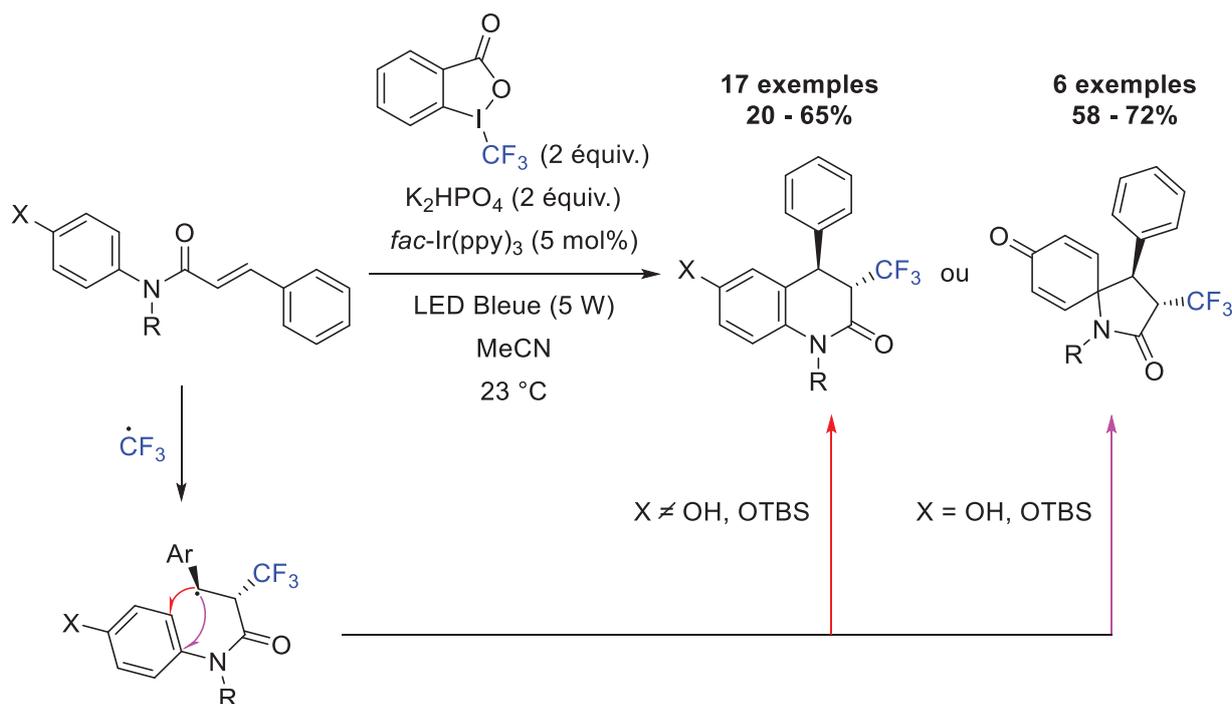


Schéma 73: Synthèse de dérivés dihydroquinolinones trifluorométhylés réalisée par Xia

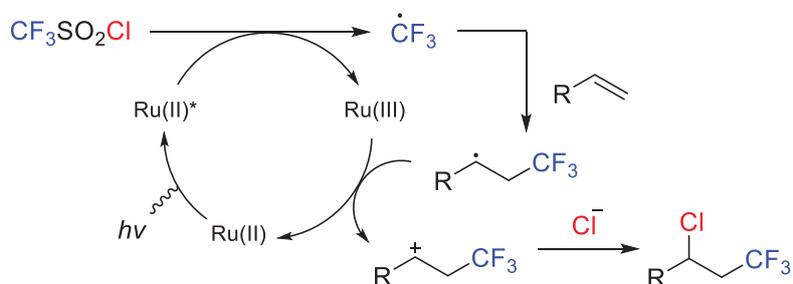
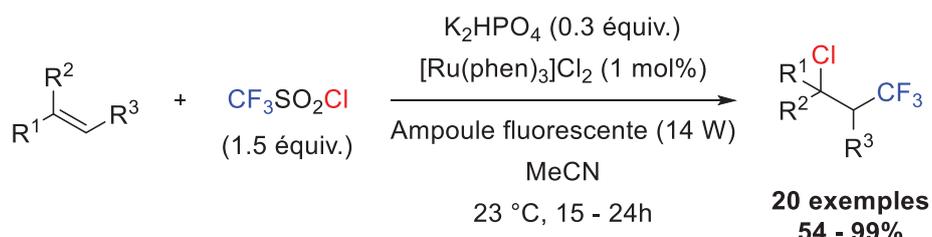
II.5.2.4. A partir de chlorure de trifluorométhanesulfonyle ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$)

Non toxique, facile à manipuler et commercialement disponible, le chlorure de trifluorométhanesulfonyle est un réactif de choix pour réaliser des réactions de trifluorométhylation radicalaire. Il est également l'un des réactifs les plus intéressants d'un point de vue économie d'atomes permettant une difonctionnalisation de l'insaturation par la formation en une seule étape de deux liaisons C-C et C-X (avec X = Cl ou SO_2Cl) et est donc fortement apprécié dans le cadre des réactions ATRA (Atom Transfer Radical Addition).

Inspiré par les travaux de MacMillan sur la trifluorométhylation d'arènes, Han a proposé en 2014 d'utiliser le même système avec un catalyseur de ruthénium (II) pour réaliser la chlorotrifluorométhylation d'alcènes terminaux, internes ou même 1,1-disubstitués *via* un cycle d'extinction oxydatif^{[184],[185]}. De bons rendements ont été obtenus sur des composés biologiquement actifs avec une architecture plus complexe (Schéma 74).

^[184] D. A. Nagib, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, 480, 224-228.

^[185] S. H. Oh, Y. R. Malpani, N. Ha, Y. S. Jung, S. B. Han, *Org. Lett.* **2014**, 16, 1310-1313.



Sch\u00e9ma 74: Chlorotrifluorom\u00e9thylation d'alc\u00e8nes r\u00e9alis\u00e9e par Han

En 2015, Dolbier et Reisser ont d\u00e9montr\u00e9 la r\u00e9activit\u00e9 particuli\u00e8re de ce r\u00e9actif en pr\u00e9sence de cuivre permettant d'obtenir s\u00e9lectivement soit un produit de chlorotrifluorom\u00e9thylation ou soit un produit de trifluorom\u00e9thylchlorosulfonylation^{[186],[187]}. Dans les deux cas, la premi\u00e8re \u00e9tape correspond \u00e0 la r\u00e9duction du $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ par un photo-catalyseur \u00e0 base de cuivre (I) *via* un transfert mono \u00e9lectronique, g\u00e9n\u00e9rant un radical trifluorom\u00e9thyle et l'anion SO_2Cl^- . Avant de se d\u00e9composer en dioxyde de soufre et en ion chlorure, cet anion est capable de se coordonner faiblement \u00e0 l'atome de cuivre, avant d'\u00eatre transf\u00e9r\u00e9 vers l'interm\u00e9diaire radicalaire trifluorom\u00e9thyle form\u00e9 apr\u00e8s l'ajout de l'alc\u00e8ne. La r\u00e9activit\u00e9 est compl\u00e8tement diff\u00e9rente en pr\u00e9sence d'un groupement donneur sur l'ol\u00e9fine de d\u00e9part. En effet, ce groupement affaiblit la coordination d\u00e9j\u00e0 faible de l'anion SO_2Cl^- sur le cuivre favorisant l'extrusion du SO_2 et menant \u00e0 formation du produit de chlorotrifluorom\u00e9thylation (Sch\u00e9ma 75).

^[186] X. J. Tang, W. R. Dolbier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4246-4249; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4320-4323.

^[187] D. B. Bagal, G. Kachkovskiy, M. Knorn, T. Rawner, B. M. Bhanage, O. Reiser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6999-7002; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 7105-7108.

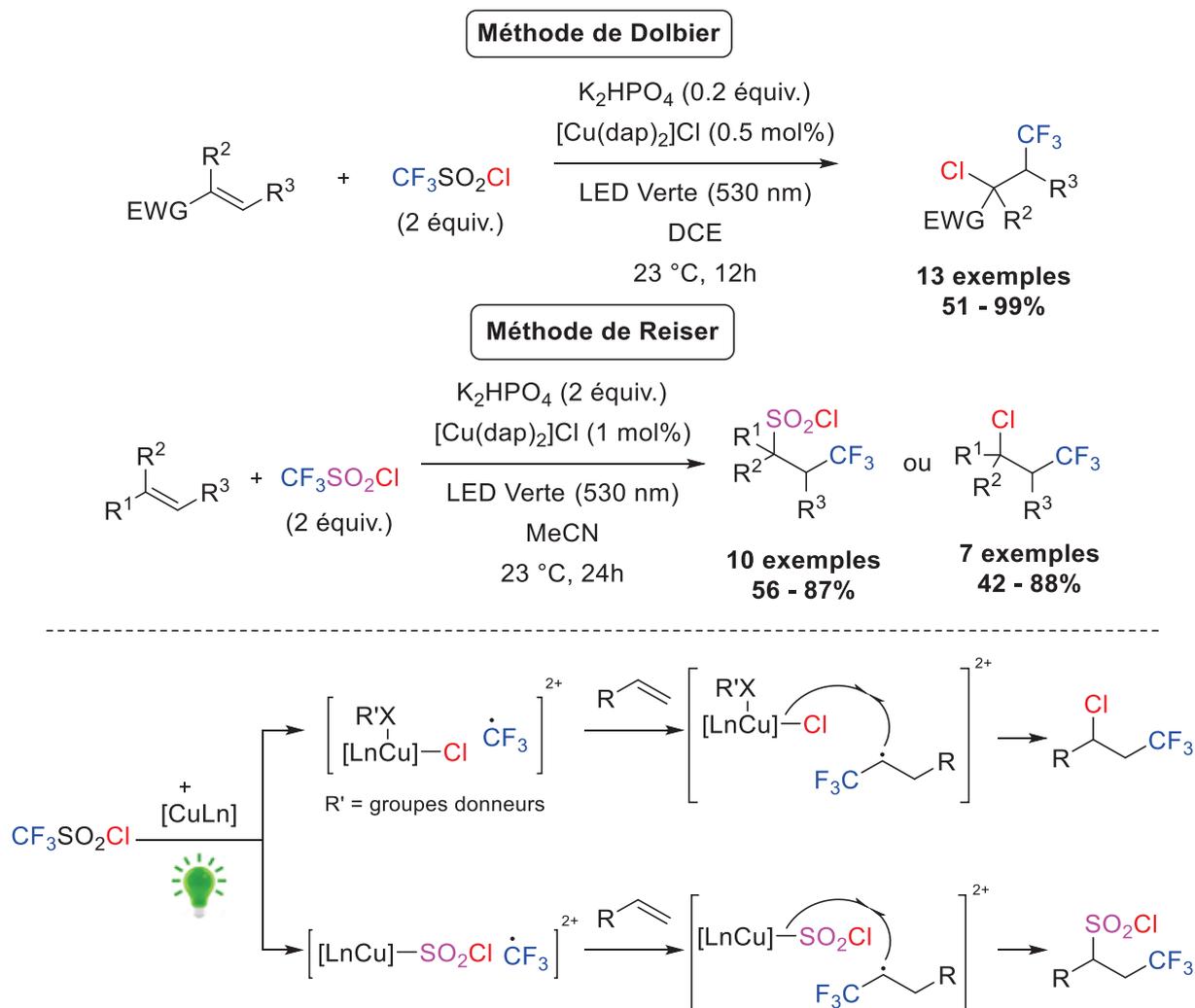


Schéma 75: Chlorotrifluorométhylation d'alcènes réalisée par Dolbier et Reiser

Le groupe de Reiser a exploité cette méthodologie en 2016 pour réaliser la synthèse de sultones trifluorométhylées à partir d'alcénols^[188]. La réaction présente le même fonctionnement que précédemment mais se termine cette fois-ci par une cyclisation intramoléculaire (Schéma 76).

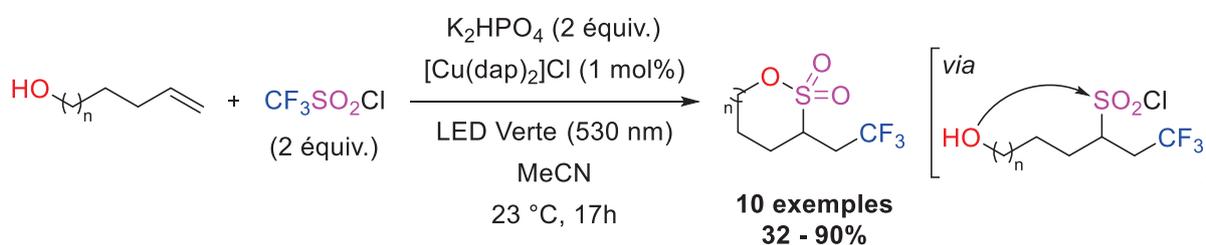


Schéma 76: Synthèse de sultones trifluorométhylées réalisée par Reiser

^[188] T. Rawner, M. Knorn, E. Lutsker, A. Hossain, O. Reiser, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7139-7147.

II.5.2.5. A partir du réactif de Langlois (CF₃SO₂Na)

C'est en 1991 que le triflinate de sodium est synthétisé pour la première fois par Langlois ^[146]. Ce nouvel agent de trifluorométhylation nucléophile se présente comme une bonne alternative à l'incontournable réactif de Ruppert-Prakash (CF₃SiMe₃). En effet et à l'inverse de ce dernier, le réactif de Langlois peut être facilement synthétisé à partir de réactifs faciles d'accès et sans danger^[189]. En plus d'être commercialement disponible, le triflinate de sodium est peu onéreux, stable à l'air, facile à manipuler et non toxique. Toutes ces propriétés en font un agent de trifluorométhylation nucléophile de choix qui peut également être utilisé comme source de CF₃ radicalaire. A l'inverse de ses homologues, la génération du radical trifluorométhyle se fait par oxydation du réactif de Langlois donnant ainsi accès à d'autres types de réactivités.

L'une des premières méthodes photochimiques utilisant ce réactif a été développée par Zhu et Zang en 2016^[190]. L'utilisation d'un catalyseur à base d'iridium (III) permet de réaliser une réaction d'hydrotrifluorométhylation d'alcènes non activés et d'accepteur de Michael *via* un cycle d'extinction réductif. L'addition du radical CF₃ se fait en anti-Markovnikov de tel sorte à former l'intermédiaire radicalaire trifluorométhylé le plus stable. La dernière étape correspond au piégeage du méthanol par le carbanion, ce qui est confirmé par l'insertion de deutérium à partir de méthanol deutéré (Schéma 77).

Un protocole similaire a été développé par Rueping pour réaliser l'hydrotrifluorométhylation d'oléfines appauvris électroniquement et de substrats (hétéro)aromatiques^[191]. Dans leur cas, la dernière étape de protonation de l'anion maléimide est réalisée avec du HFIP (Schéma 77). L'utilisation d'un autre système photo-catalytique est également proposé avec un dérivé de benzophénone comme catalyseur mais nécessite une irradiation en UV.

D'autres réactions de difonctionnalisation ont également été développées à partir de cette espèce anionique intermédiaire.

^[146] B. R. Langlois, E. Laurent, N. Roidot, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7525-7528.

^[189] B. Kaboudin, M. Ghashghae, A. Bigdeli, A. Farkhondeh, M. Eskandari, H. Esfandiar, *Chemistry Select.* **2021**, 6, 12998-13014.

^[190] L. Zhu, L. S. Wang, B. Li, B. Fu, C. P. Zhang, W. Li, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 6371-6374.

^[191] Q. Lefebvre, N. Hoffmann, M. Rueping, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 2493-2496.

Song a par exemple exploité la nature nucléophile de cette espèce pour réaliser une réaction de thiotrifluorométhylation d'alcènes terminaux à partir de benzènesulfonothioates^[192]. Martin a quant à lui proposé une carbotrifluorométhylation de styrènes à partir de CO₂^[193]. Reposant sur le même mécanisme que celui décrit par Zhu et Zhang, ce protocole s'inscrit comme une méthode complémentaire aux réactions de carboxylation classiques permettant la difonctionnalisation de styrène par la formation de deux liaisons C-C (Schéma 77).

^[192] W. Kong, H. An, Q. Song, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 8968-8971.

^[193] V. R. Yatham, Y. Shen, R. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 10915-10919; *Angew. Chem.* **2017**, 129, 11055-11059.

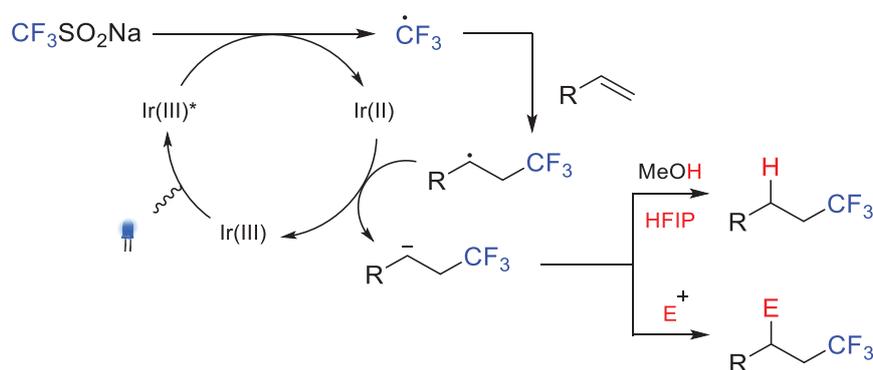
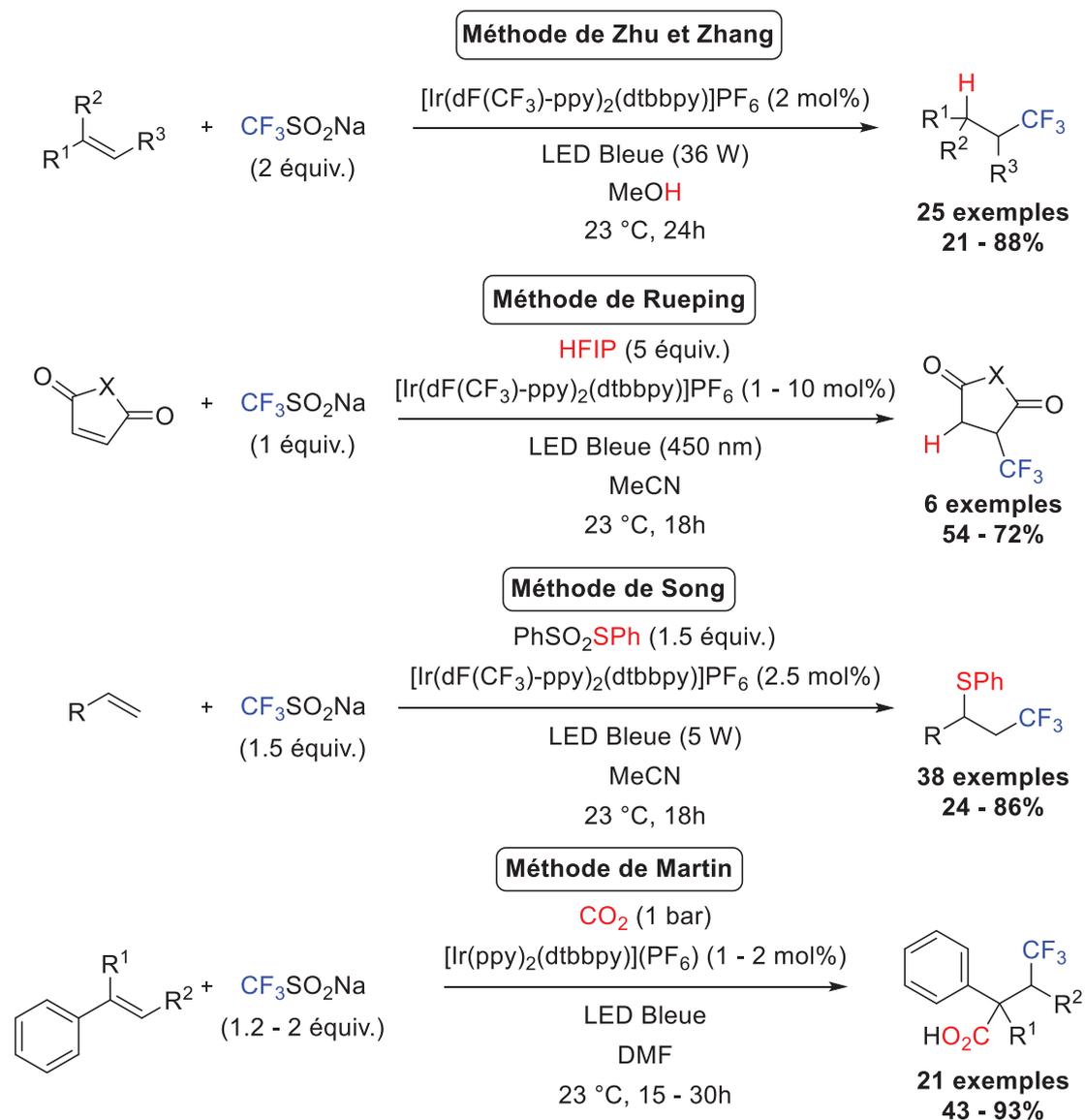


Schéma 77: Méthodes de difonctionnalisation d'alcènes proposées par Zu, Zhang, Rueping, Song et Martin

A défaut de piéger l'espèce intermédiaire anionique générée avec un électrophile, il est possible de réaliser des réactions de cyclisation intramoléculaire pour obtenir des composés hétérocycliques trifluorométhylés. En appliquant cette stratégie, Kumar a ainsi pu synthétiser

une série de benzofuranes, de benzothiophènes et d'indoles portant le motif trifluorométhyle par cyclisation de 1,6-énynes^[194]. L'utilisation de phénantrène-9,10-dione comme photocatalyseur est essentiel au fonctionnement de la réaction car il permet de réaliser une double oxydation. Dans un premier temps, celle du réactif de Langlois pour générer le radical CF₃ puis dans un second temps celle de l'intermédiaire radicalaire trifluorométhylé permettant de le transformer en son analogue cationique. L'addition d'eau sur l'intermédiaire cationique cyclisé permet après une étape de photo-aromatisation l'obtention du produit désiré (Schéma 78).

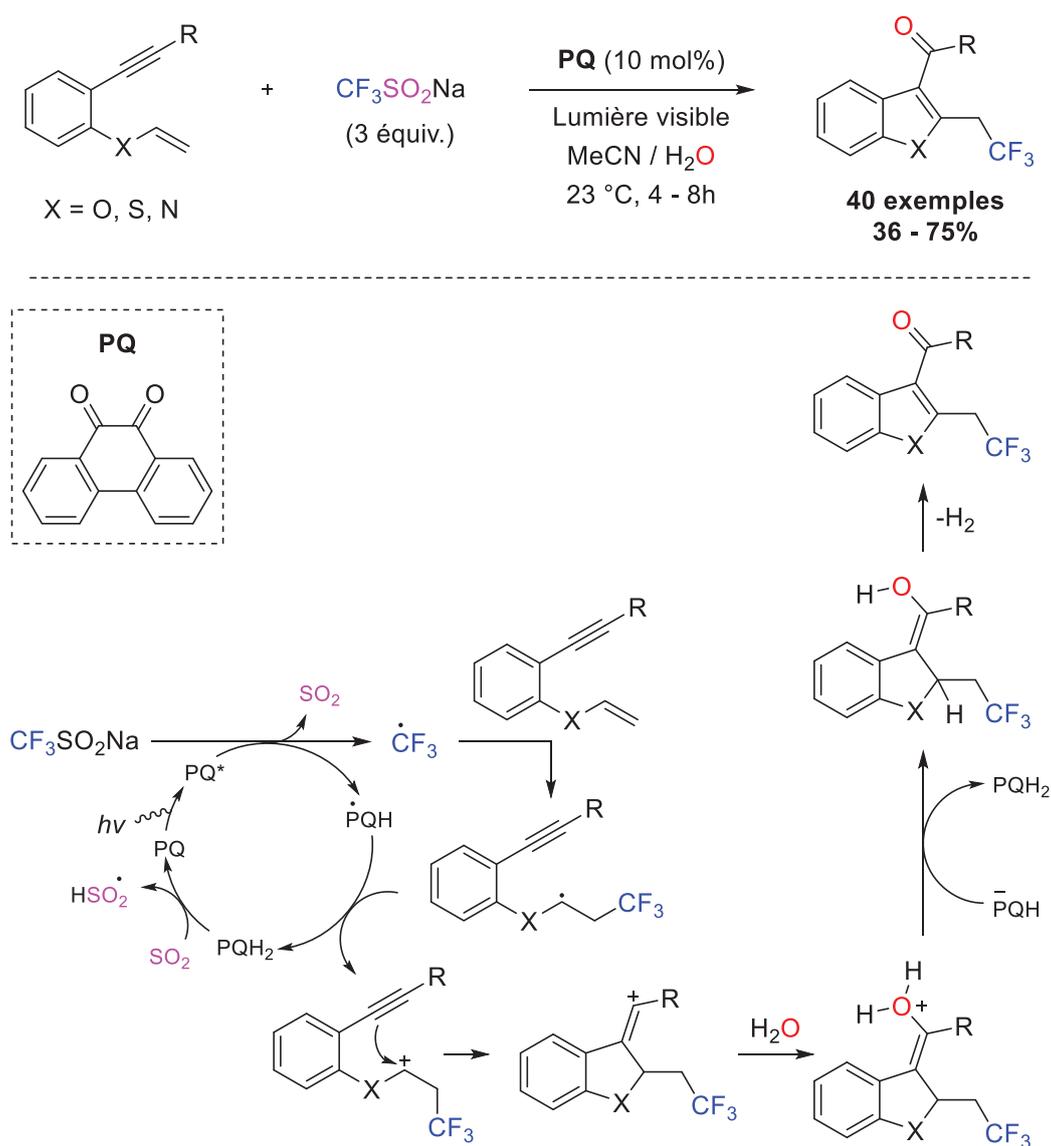


Schéma 78: Protocole d'oxy-trifluorométhylation d'énynes proposé par Kumar

^[194] S. Jana, A. Verma, R. Kadu, S. Kumar, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 6633-6644.

D'autres stratégies ont été envisagées impliquant cette fois-ci non pas l'intermédiaire anionique mais l'intermédiaire radicalaire trifluorométhylé.

Xiao et Chen ont ainsi pu réaliser l'azotrifluorométhylation d'alcènes à partir de sels de diazonium et du réactif de Langlois^[195]. Le diazonium joue dans leur système un double rôle. Il permet au départ par sa réduction d'initier la réaction en générant le photo-catalyseur ruthénium (III) qui sera en capacité d'oxyder le réactif de Langlois et ainsi former l'intermédiaire radicalaire trifluorométhylé. Ce dernier est piégé par le sel de diazonium (qui joue cette fois-ci le rôle de réactif) pour donner le radical cation azotrifluorométhylé intermédiaire. La réduction de ce dernier par le photo-catalyseur excité permet l'obtention du produit désiré (Schéma 79). Les produits obtenus peuvent être facilement dérivatisés et utilisés comme blocs de constructions pour la synthèse d'indoles ou d'amines trifluorométhylés.

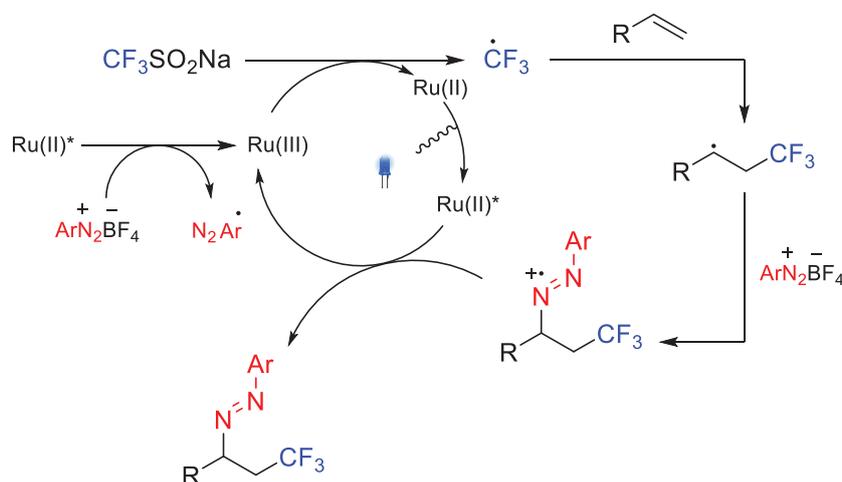
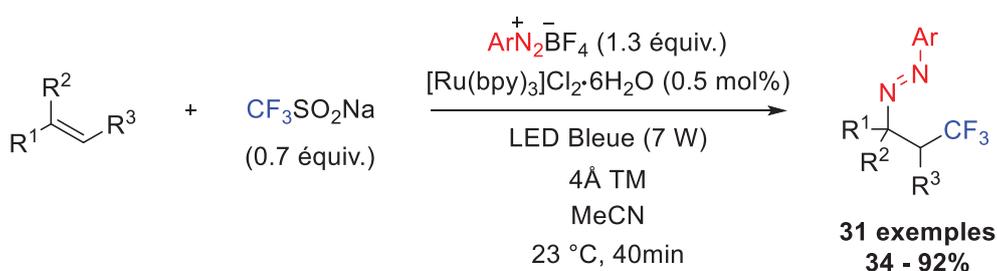


Schéma 79: Azotrifluorométhylation d'alcènes réalisée par Xiao et Chen

En raison de l'utilisation de sels de diazonium, l'étendue de cette méthode est limitée aux alcènes non conjugués. Ceci s'explique par la réaction compétitive d'arylation de Meerwein qui se produit rapidement sur les alcènes riches en électrons. Afin d'éviter cette réaction

^[195] X. L. Yu, J. R. Chen, D. Z. Chena, W. J. Xiao, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 8275-8278.

parasite, une méthode alternative a été proposée par Lu et Gong^[196]. Ils emploient dans leur cas des azodicarboxylates à la place des sels de diazonium pour la synthèse de composés azo-trifluorométhylés. La réaction nécessite l'utilisation d'un photo-catalyseur acridinium sous une irradiation en lumière bleue. Leurs produits sont obtenus avec de bons à très bons rendements (Schéma 80).

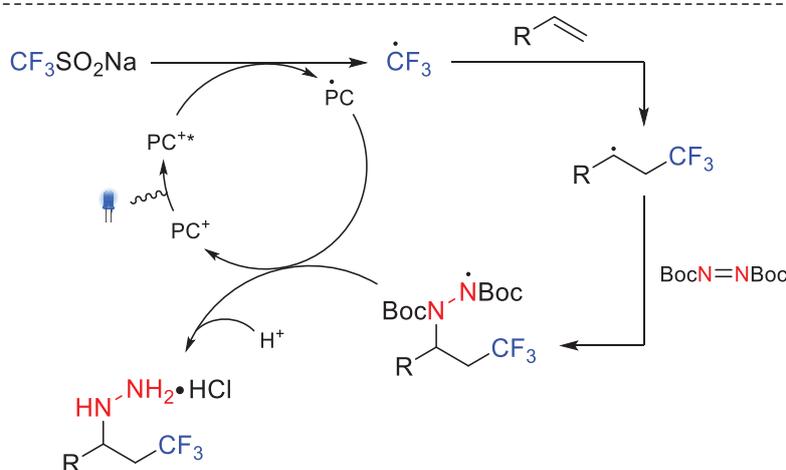
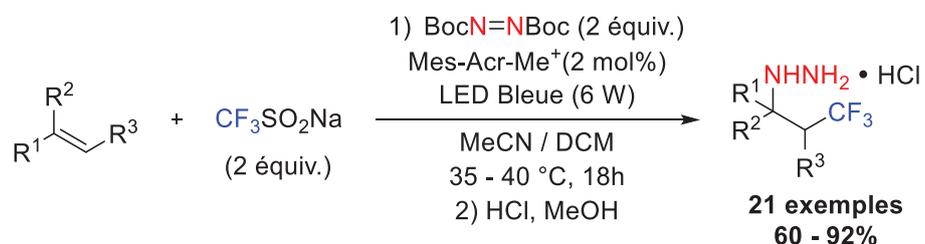


Schéma 80: Trifluorométhyle-hydrazination d'alcènes réalisée par Gong et Lu

Reposant sur le même système photo-catalytique, Liu a lui exploité le potentiel de l'intermédiaire radical trifluorométhyle pour réaliser l'halogéno et la thiométhyltrifluorométhylation d'alcènes inactivés à partir de dérivés halo et thiométhyl phtalimides^[197]. La dernière étape est un transfert de l'atome d'halogène ou du SCF₃ sur cet intermédiaire. Dans ce cas, c'est le radical phtalimide généré qui permet de clore le cycle photo-catalytique (Schéma 81).

^[196] P. Wang, S. Zhu, D. Lu, Y. Gong, *Org. Lett.* **2020**, 22, 1924-1928.

^[197] J. Fang, Z. K. Wang, S. W. Wu, W. G. Shen, G. Z. Aoa, F. Liu, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 7638-7641.

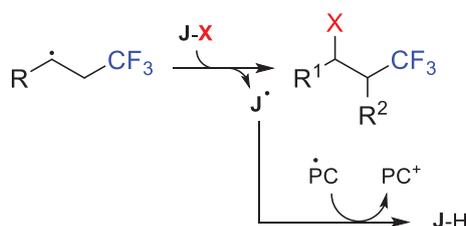
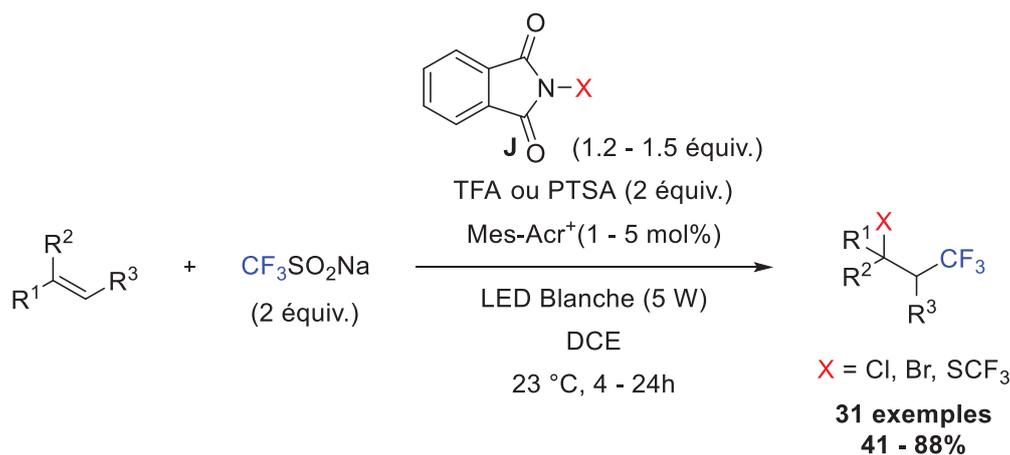


Schéma 81: Halogéno et thiométhyltrifluorométhylation d'alcènes réalisée par Liu

Plus récemment mais en utilisant toujours le même dispositif photochimique, une méthode de trifluorométhylalcénylation d'alcènes non activés a été développée par Mainkar et Akondi^[198]. Cette réaction à trois composants permet l'obtention d'une grande variété de produits grâce à la diversité des deux alcènes de départ. L'ingéniosité du protocole repose sur l'utilisation d'un nitroalcène qui joue le rôle de réactif mais qui permet également de libérer un radical nitro pour fermer le cycle photo-catalytique (Schéma 82).

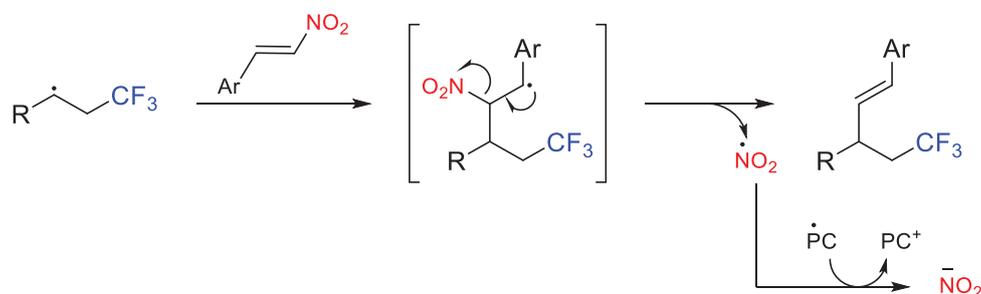
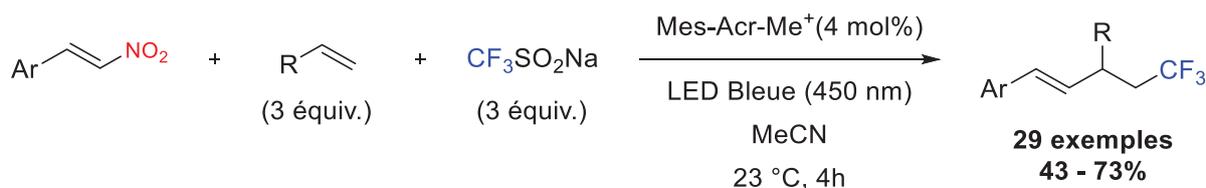


Schéma 82: Trifluorométhylalcénylation d'alcènes réalisée par Mainkar et Akondi

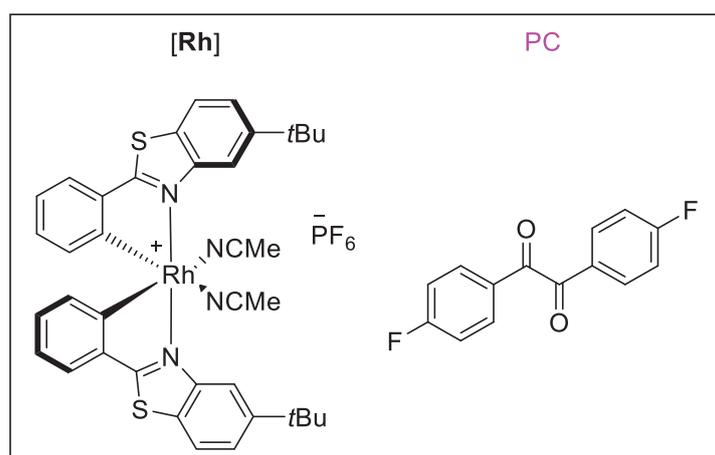
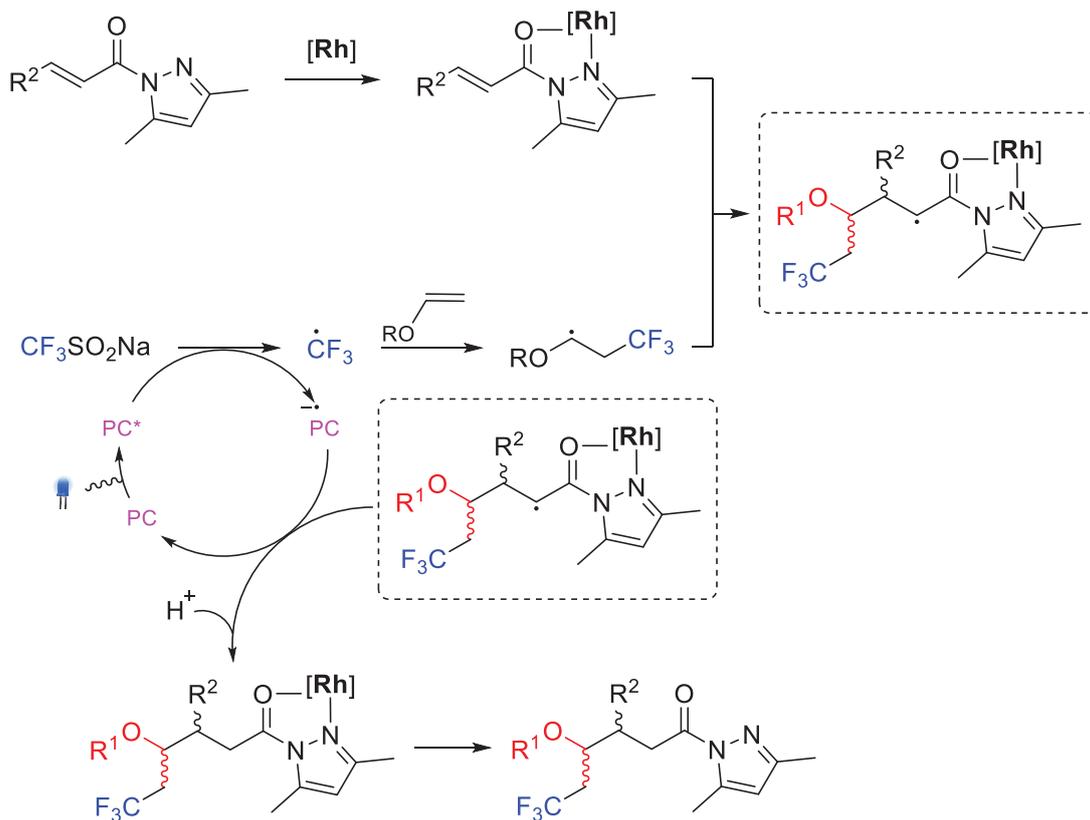
^[198] A. D. Kulthe, P. S. Mainkar, S. M. Akondi, *Chem. Commun.* **2021**, 57, 5582-5585.

En 2018, Meggers a été le premier à proposer une méthode de synthèse asymétrique de composés trifluorométhylés^[199]. La difficulté de la catalyse asymétrique due à la formation d'espèces intermédiaires radicalaires a pu être surmontée grâce à l'utilisation d'un acide de Lewis chiral à base de rhodium. Dans un premier temps, un intermédiaire radicalaire trifluorométhylé est généré à partir de 4,4'-difluorobenzyle. Ce dernier est engagé dans un second cycle catalytique ou il est additionné asymétriquement sur le réactif rhodium-alcène pour former une seconde liaison C-C de manière énantio et diastéréosélective. La réduction puis la protonation de cette espèce permet l'obtention du produit désiré (Schéma 83). Il est intéressant de relever qu'il est possible de récupérer les deux catalyseurs lors du traitement des réactions.

II.5.2.6. A partir d'autres agents de trifluorométhylation

En dépit d'un large éventail de réactifs, le développement de nouveaux agents de trifluorométhylation radicalaire est toujours un besoin d'actualité. En effet, les composés décrits précédemment, présentent certaines limites comme leur coût parfois élevé, leur synthèse nécessitant dans certains cas plusieurs étapes ou encore leur besoin d'être utilisé très souvent en excès. Dans le but de s'affranchir de ces contraintes et de répondre à de nouveaux enjeux, des réactifs alternatifs ont été mis au point.

^[199] J. Ma, X. Xie, E. Meggers, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 259-265.



Sch\u00e9ma 83: Synth\u00e8se asym\u00e9trique de compos\u00e9s trifluorom\u00e9thyl\u00e9s r\u00e9alis\u00e9e par Megger

En 2015, Stephenson a envisagé l'utilisation d'une source de CF₃ facile d'accès et peu onéreuse : l'acide trifluoroacétique (et son équivalent anhydride)^[200]. Pour générer le radical trifluorométhyle, une décarboxylation du réactif à plus de 140°C est nécessaire. Afin d'éviter ces conditions drastiques, il est possible de réaliser une réaction d'oxydation de l'acide pour former son radical carboxylate qui se décompose en CO₂ et en radical CF₃. Le potentiel d'oxydation du TFA étant très élevé, l'alternative proposée a été d'utiliser de la pyridine N-oxyle dans le but de former un adduit : le sel de N-trifluoroacétyloxy pyridinium **K** qui présente lui un potentiel beaucoup plus faible. La réduction par voie photo-catalytique de ce nouveau réactif électrophile par du ruthénium permet de générer le radical trifluorométhyle qui peut alors s'additionner sur le dérivé styrène (Schéma 84). Même si les résultats sur le plan économie d'atome ne sont pas bons et que du CO₂ est formé au cours du processus, c'est une méthode peu coûteuse et permettant une montée en échelle jusqu'à 100 grammes de substrat de départ.

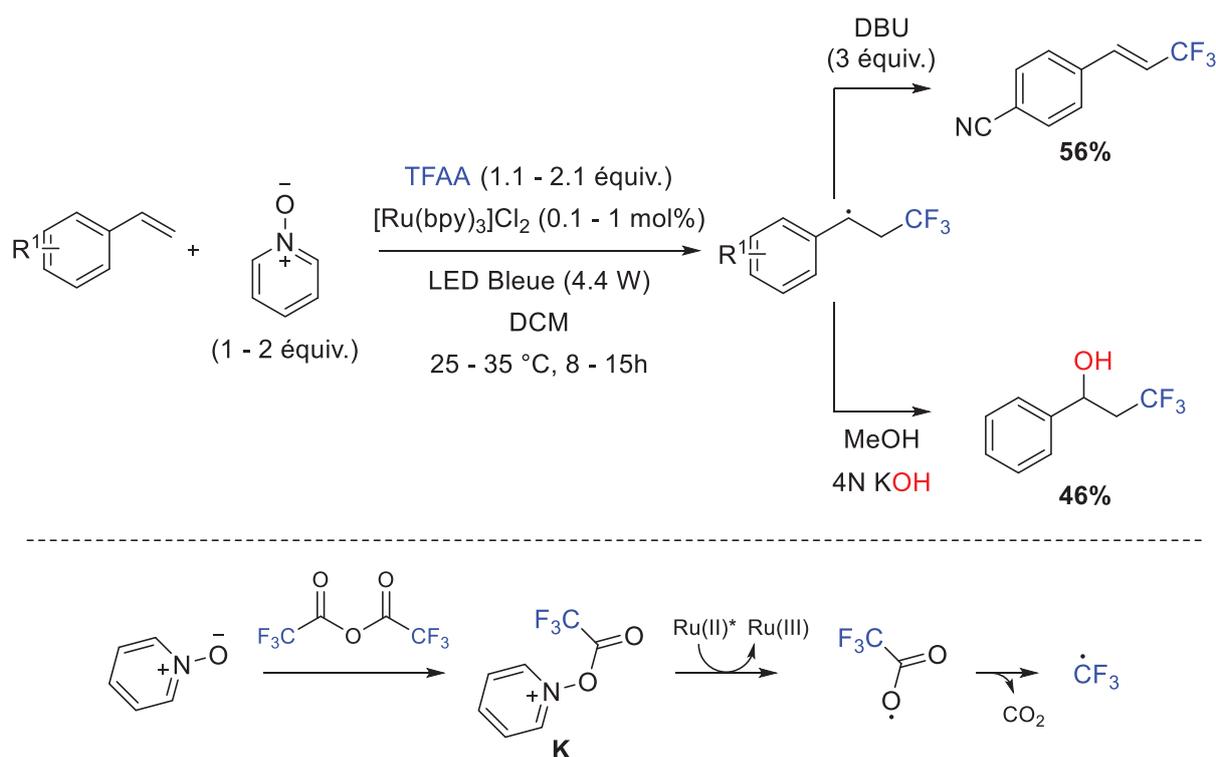


Schéma 84: Oxy et trifluorométhylation de styrènes réalisée par Stephenson

^[200] J. W. Beatty, J. J. Douglas, K. P. Cole, C. R. J. Stephenson, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 7919-7924.

Masson et Magnier ont eux proposé l'utilisation d'un iminium sulfilimino fluoré **L** pour réaliser l'oxytrifluorométhylation de styrènes^[201]. La réaction fonctionne avec un catalyseur d'iridium (III) *via* un cycle d'extinction oxydatif (Schéma 85). Ce nouveau réactif synthétisé en deux étapes à partir du sulfoxyde fluoré, présente de meilleurs résultats que les réactifs de Togni et d'Umemoto. Différents produits perfluoroalkylés peuvent ainsi être obtenu en modifiant la partie alkyle fluorée R_f de l'iminium sulfilimino fluoriné (Schéma 85).

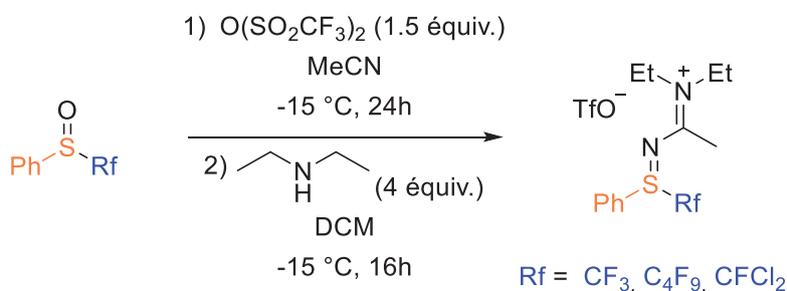
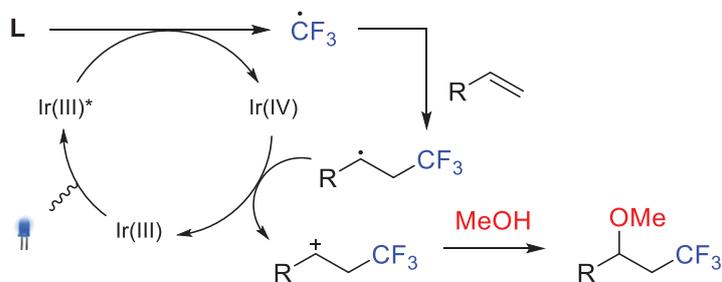
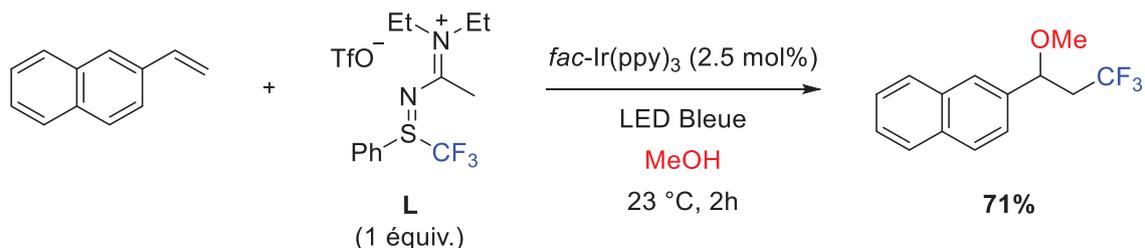


Schéma 85: Oxytrifluorométhylation de naphthalènes réalisée par Masson et Magnier

^[201] M. Daniel, G. Dagousset, P. Diter, P. A. Klein, B. Tuccio, A. M. Goncalves, G. Masson, E. Magnier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 3997-4001; *Angew. Chem.* **2017**, 129, 4055-4059.

II.6. Hydrofluoroalkylation de styrènes

Au regard des différents travaux décrits jusqu'alors dans la littérature, on remarque que les procédés photochimiques d'hydrotrifluorométhylation de ces composés insaturés ne sont pas applicables sur des styrènes. Ces dérivés aryles sont pourtant des motifs incontournables présents dans de nombreux substrats. Cette différence de réactivité avec les oléfines non activées s'explique par les nombreuses réactions parasites pouvant se produire à partir de l'intermédiaire radicalaire généré après l'ajout du motif CF_3 , comme des réactions de polymérisation ou encore d'oxydation^{[161],[202],[203]}(Schéma 86). Le développement de méthodes d'hydrotrifluorométhylation de ces composés est donc un véritable défi que plusieurs groupes ont décidé de relever.

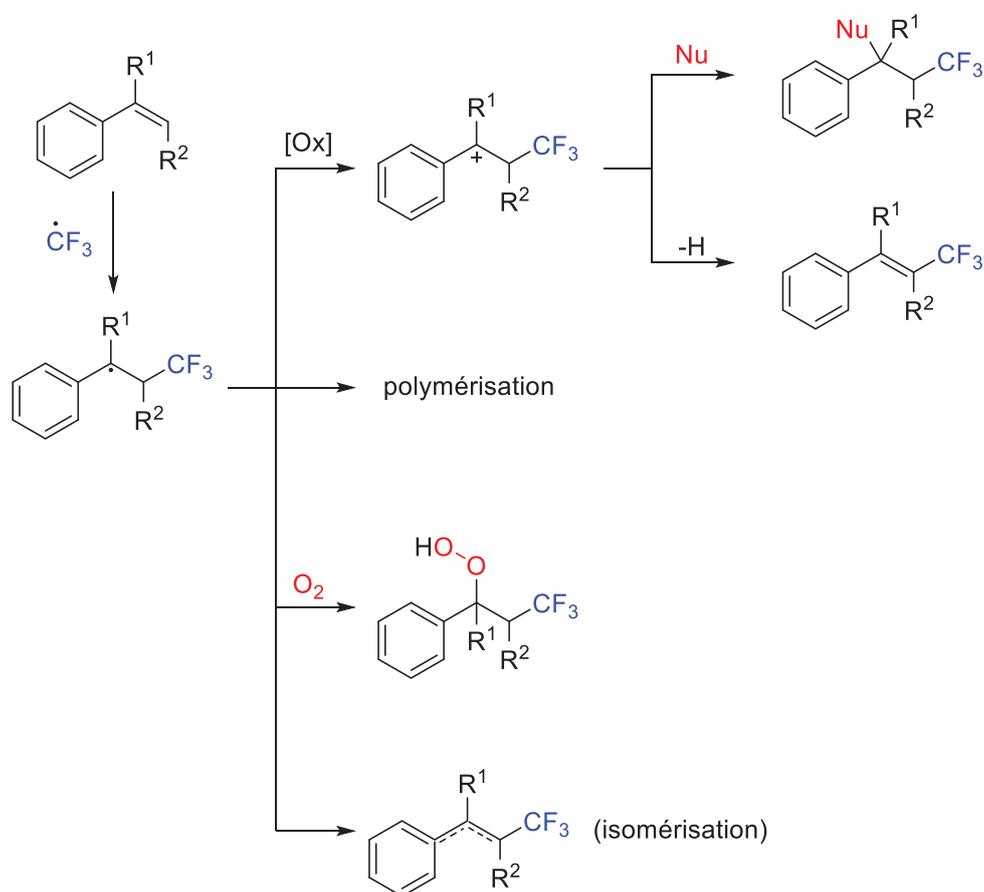


Schéma 86: Réactions parasites de l'hydrofluoroalkylation de styrènes

^[161] Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9567-9571; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9705-9709.

^[202] R. Tomita, Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1099-1106.

^[203] Y. Yang, Y. Liu, Y. Jiang, Y. Zhang, D. A. Vicic, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6639-6648.

II.6.1. Etat de l'art

Inspiré par les travaux de Langlois, Nicewicz est le premier à développer un protocole d'hydrotrifluorométhylation de styrènes par voie photochimique à partir d'un catalyseur d'acridinium et de triflate de sodium^{[204],[205]}. Afin d'éviter la réaction d'oxydation parasite menant à la formation du produit de trifluorométhylation, il propose de piéger l'intermédiaire radicalaire trifluorométhylé avec une espèce donneur d'atome d'hydrogène qui repose sur une combinaison de thiophénol et de trifluoroéthanol (Schéma 87). La réaction fonctionne bien sur les alcènes inactivés et sur les alcènes substitués. En revanche, les styrènes terminaux présentent de moins bons résultats en raison de leur propension à plus facilement polymériser.

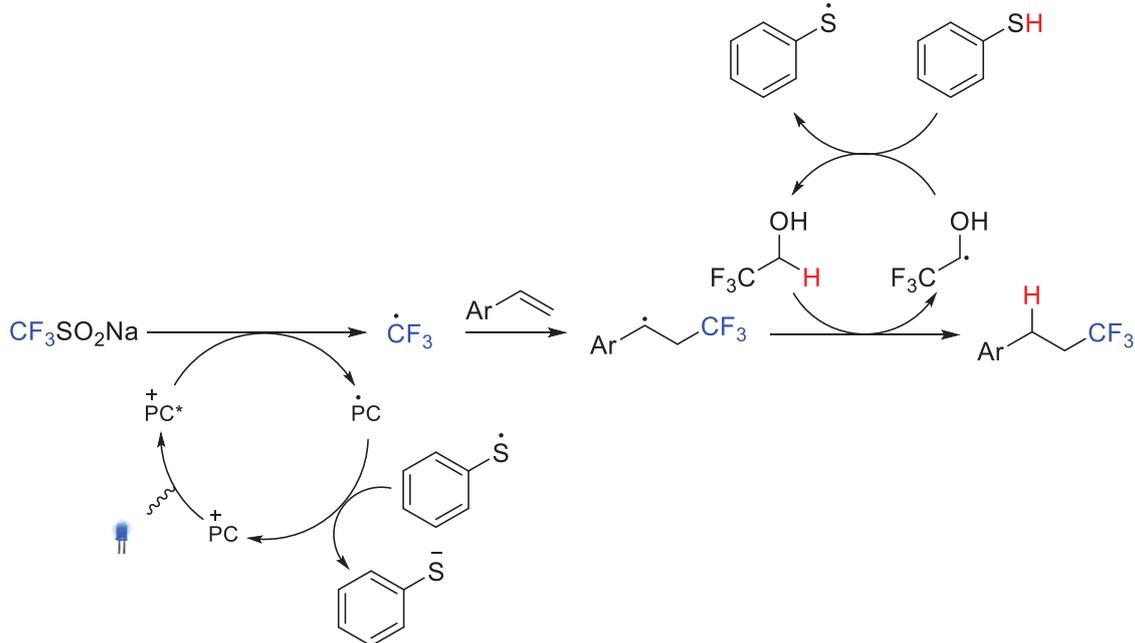
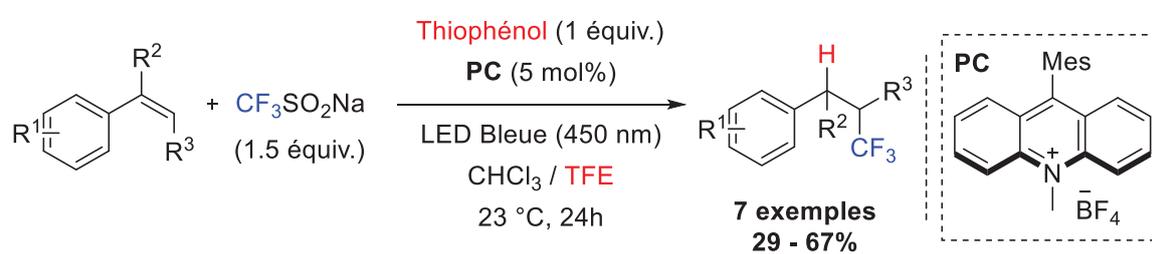


Schéma 87: Hydrotrifluorométhylation de styrènes réalisée par Nicewicz

^[204] J. B. Tommasino, A. Brondex, M. Médebielle, M. Thomalla, B. R. Langlois, T. Billard, *Synlett* **2002**, 10, 1697-1699.

^[205] D. J. Wilger, N. J. Gesmundo, D. A. Nicewicz, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 3160-3165.

En 2014, Cho a lui proposé une méthode photo-catalytique d'hydrotrifluorométhylation de phénylacétylènes^[206]. Il utilise dans son cas un catalyseur d'iridium pour générer le radical CF_3 à partir de trifluoroiodométhane *via* un cycle d'extinction oxydatif. Dans son système, la base joue le rôle de réducteur du photo-catalyseur excité mais également celui de donneur d'atome d'hydrogène (Schéma 88). Un mélange des composés Z et E est ainsi obtenu avec de bons rendements même si dix équivalents de DBU sont nécessaires pour réaliser cette transformation.

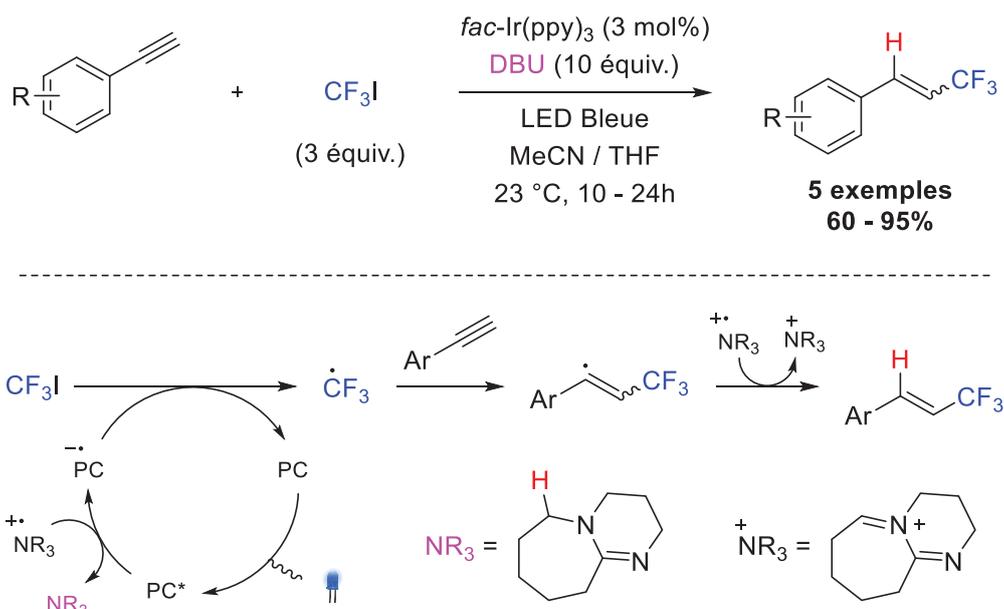


Schéma 88: Hydrotrifluorométhylation d'alcynes réalisée par Cho

Une stratégie assez similaire aux méthodes décrites précédemment a été mise au point par Noël en 2016 pour réaliser l'hydrotrifluorométhylation de styrènes^[207]. Il utilise le même système que celui développé par le groupe de Cho mais en remplaçant les dix équivalents de DBU par 1.2 équivalent 4-hydroxythiophénol comme source de donneur d'atome d'hydrogène. Il est intéressant de noter que trois fois moins de CF_3I et six fois moins de photo-catalyseur sont nécessaires pour réaliser cette transformation. Un mécanisme réactionnel différent est également envisagé dans lequel le catalyseur d'iridium est directement capable de réduire le trifluoroiodométhane sans avoir besoin d'être préalablement réduit (Schéma 89). Un essai en flux a même été réalisé permettant une réduction du temps de réaction de 24 heures à 50 minutes.

^[206] N. Iqbal, J. Jung, S. Park, E. J. Cho, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 539-542; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 549-552.

^[207] N. J. W. Straathof, S. E. Cramer, V. Hessel, T. Noël, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15549-15553; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 15778-15782.

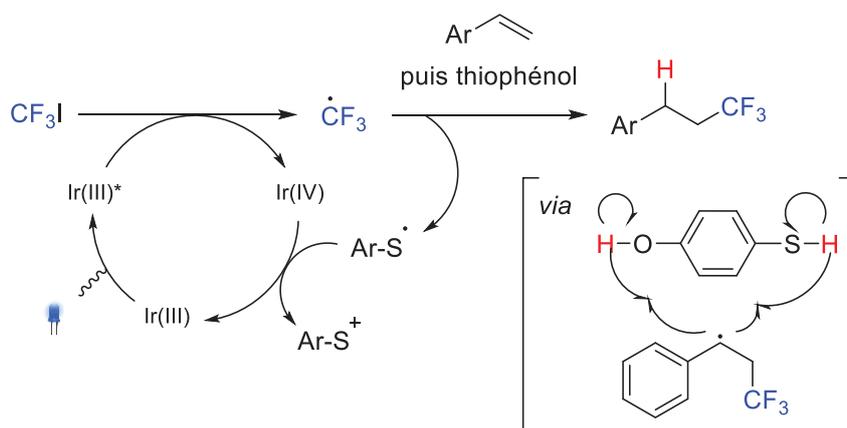
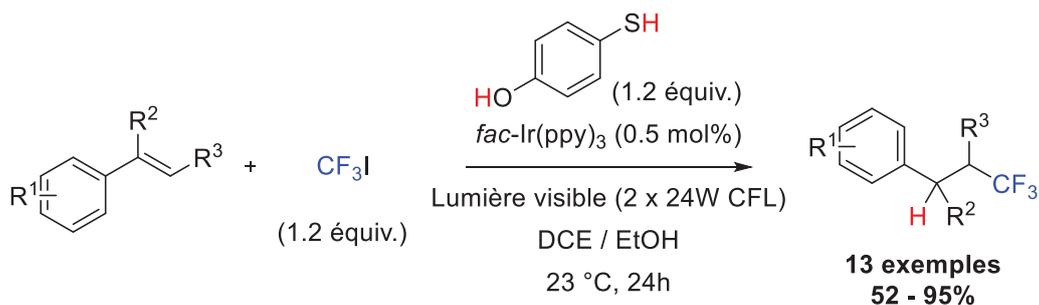


Schéma 89: Hydrotrifluorométhylation de styrènes réalisée par Noël

Après la publication de nos travaux, une autre méthode d'hydrotrifluorométhylation de styrènes a été proposée par Xiao et Lin^[208]. Assez ressemblante aux méthodes déjà décrites antérieurement, des améliorations ont toutefois été apportées comme la diminution importante du temps de réaction ou encore sur l'utilisation d'une nouvelle source du radical trifluorométhyle **M** plus facile à manipuler et moins dangereuse que le trifluoroiodométhane. Cette méthode présente en revanche plusieurs limites notamment sur le plan d'économie d'atome. En effet, une quantité importante de DMAP est générée comme sous-produit de réaction ou encore l'utilisation en quantité stœchiométrique d'ester de Hantzsch et de silane. Ces derniers joueraient les rôles de donneur d'atome d'hydrogène et de réducteur du photocatalyseur dans les deux propositions mécanistiques avancées (Schéma 90). L'influence du solvant TFE sur le rendement de la réaction (comme dans la méthode développée par Nicewicz) amène à penser qu'un approfondissement de l'étude mécanistique est nécessaire.

^[208] Y. F. Yang, J. H. Lin, J. C. Xiao, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 9277-9282.

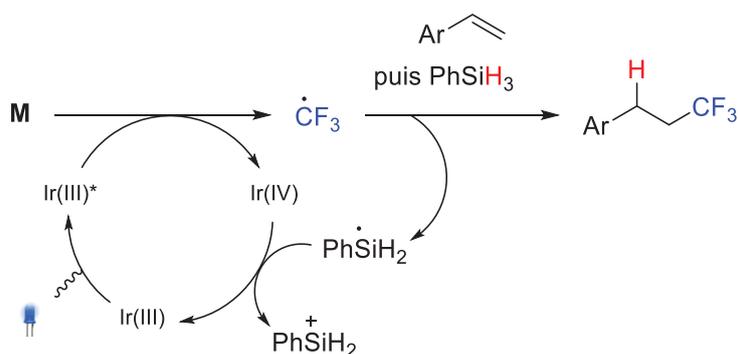


Schéma 90: Hydrotrifluorométhylation de styrènes réalisée par Xiao et Lin

Ces protocoles photochimiques développés depuis 2013 font partis des quelques méthodes d'hydrotrifluorométhylation de styrènes décrites dans la littérature^{[209],[210]}. Les bons à très bons rendements obtenus dans des conditions douces témoignent de la bonne chimiosélectivité de la réaction favorisant le produit d'hydrotrifluorométhylation au détriment des sous-produits résultant des réactions parasites. Ces procédés présentent toutefois certaines limites. La source du radical trifluorométhyle est soit généré à partir d'un gaz toxique (CF₃I) ou entraîne la formation d'une quantité importante de sous-produit. L'emploi d'un ou plusieurs agents donneurs d'atome d'hydrogène exogènes utilisés en quantité (sur-)stœchiométrique est également nécessaire pour effectuer cette transformation.

^[209] S. Choi, Y. J. Kim, S. M. Kim, J. W. Yang, S. W. Kim, E. J. Cho, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4881-4888.

^[210] H. Jia, A. P. Häring, F. Berger, L. Zhang, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 7623-7628.

II.6.2. Résultats et discussion : développement d'une nouvelle méthode d'hydrofluoroalkylation de styrènes

II.6.2.1. Hypothèses de départ

Pour tenter de répondre à ces problématiques, il a fallu dans un premier temps comprendre la stratégie préalablement mise au point derrière ces protocoles. En comparant les méthodes décrites jusqu'alors, on observe qu'elles reposent toutes sur la même démarche qui consiste à réaliser une réaction rapide de transfert d'atome d'hydrogène (HAT) sur l'intermédiaire radicalaire benzylique trifluorométhylé avant qu'il n'ait le temps de polymériser. Inspiré par les travaux de Wu, une nouvelle approche a été envisagée par notre équipe. En 2018, son groupe propose une méthode photochimique de difonctionnalisation d'alcènes en utilisant un photo-catalyseur cyanoarène (4CzIPN) dans du DMSO^[211]. Durant la réaction, l'intermédiaire radicalaire benzylique silylé est réduit par le radical cation du 4CzIPn en son intermédiaire anionique qui vient piéger le CO₂ *via* une attaque nucléophile (Schéma 91).

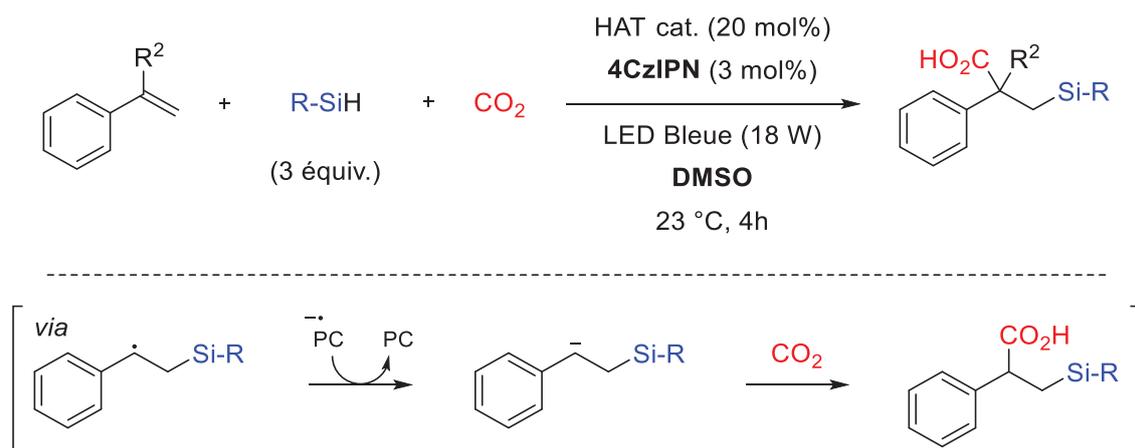


Schéma 91: Difonctionnalisation de styrènes à partir de CO₂ et de silanes réalisée par Wu

Dans notre cas, la réduction de l'intermédiaire radicalaire benzylique trifluorométhylé serait également favorisé thermodynamiquement grâce aux propriétés électroattracteur du groupement trifluorométhyle. Une simple protonation de cet intermédiaire anionique généré permettrait alors d'obtenir le produit d'hydrotrifluorométhylation sans avoir besoin d'ajouter un donneur d'atome d'hydrogène externe (Schéma 92). Afin d'obtenir l'espèce anionique trifluorométhylée intermédiaire, il est nécessaire de passer par un cycle d'extinction réductif. L'emploi du triflate de sodium s'est donc révélé comme étant l'agent de trifluorométhylation le plus adéquat pour cette transformation. Peu coûteux, facile à

^[211] J. Hou, A. Ee, H. Cao, H. W. Ong, J. H. Xu, J. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 17220-17224; *Angew. Chem.* **2018**, 130, 17466-17470.

manipuler et non toxique, son utilisation comme source de radical CF_3 *via* un cycle d'extinction réductif a déjà été rapporté dans quelques protocoles.

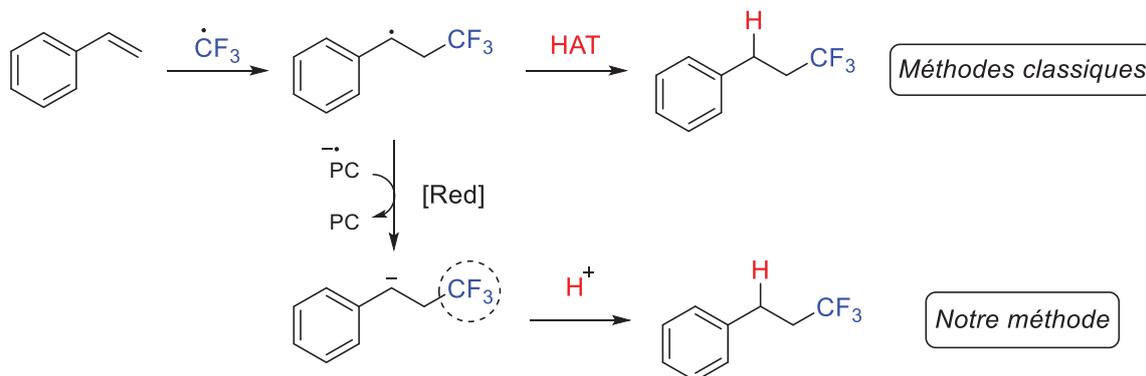


Schéma 92: Mécanisme alternatif à l'hydrofluoroalkylation de styrènes

II.6.2.2. Optimisation de la réaction

Afin de valider cette hypothèse, le styrène **3** sélectionné comme substrat modèle, a été placé sous argon avec 1 équivalent de triflate de sodium et 2 mol% du photo-catalyseur 4CzIPN. Après l'ajout de DMSO, le mélange a été irradié sous une LED Bleue à température ambiante. Les analyses qualitatives et quantitatives ont comme lors de l'étude précédente été réalisées par RMN ^{19}F avec comme étalon interne du trifluorométhoxybenzène (PhOCF_3). Après 16h de réaction, l'hypothèse de départ a été validée puisque le produit hydrotrifluorométhylé **4** a été obtenu avec rendement de 20% (Schéma 93). Une analyse GC/MS du brut réactionnel a permis de confirmer la synthèse du produit désiré. Cette dernière a également permis de détecter la présence de styrène dans le milieu, indiquant que la réaction n'était pas terminée. L'augmentation du temps de réaction à 48h a eu un effet bénéfique avec un nouveau rendement de 45% (entrée 1) (Tableau 15).

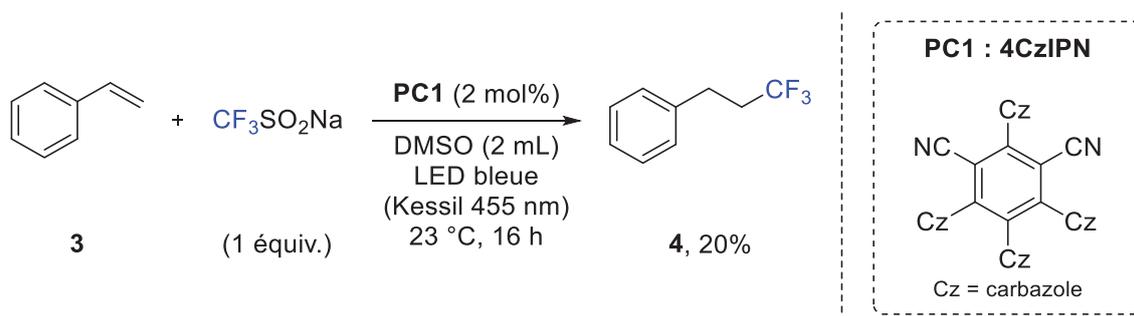


Schéma 93: Premier essai d'hydrotrifluorométhylation de styrènes

Ayant déjà fait leur preuve, l'utilisation d'HFIP ou de méthanol comme solvant de réaction a été envisagé comme source de proton pouvant être piégée par l'intermédiaire anionique. De manière surprenante, les résultats ont été contraire à l'effet escompté avec une baisse significative du rendement (entrées 2 à 4).

Entrée	Variations	Rendement (%) ^[a]
1	Aucune	45
2	HFIP à la place du DMSO	0
3	DMSO / HFIP à la place du DMSO	25
4	DMSO / MeOH à la place du DMSO	20
<p>^[a] Dans un tube scellé de 8 mL sous atmosphère d'argon et équipé d'un barreau magnétique, sont ajoutés le styrène (0,2 mmol, 1 équiv.), le triflate de sodium (0.2 mmol, 1 équiv.), le photo-catalyseur (0.004 mmol, 2 mol%) et le DMSO anhydre (2 mL). Le mélange réactionnel est agité à 23°C pendant 48 heures sous irradiation en lumière bleue. Les rendements sont déterminés par RMN du fluor avec comme étalon interne PhOCF₃.</p>		

Tableau 15: Impact du solvant sur la réaction d'hydrotrifluorométhylation

L'impact du catalyseur sur le rendement de la réaction a ensuite été évalué (Tableau 16). Une différence de réactivité assez nette est observée entre les photo-catalyseurs testés avec des rendements compris entre 20 et 45% (entrées 1 à 5). Aucun des catalyseurs testés n'a donné de meilleurs résultats que celui sélectionné initialement. En dépit d'un rendement similaire, c'est le 4CzIPN qui a été préféré au 5CzBN pour continuer l'étude de la réaction pour des questions de praticité.

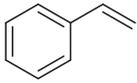
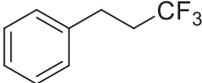
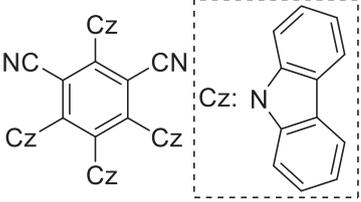
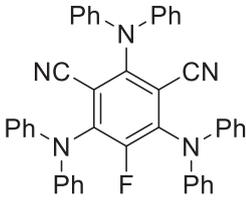
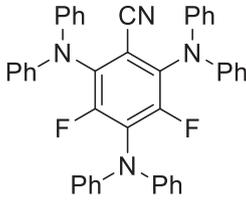
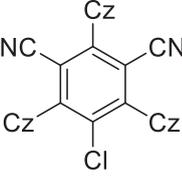
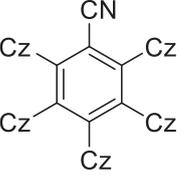
 3	+ $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ (1 équiv.)	$\xrightarrow[\text{DMSO (2 mL)}]{\text{PC1 (2 mol\%)}}$ LED bleue (Kessil 455 nm) 23 °C, 48h	 4
Entrée	Variations	Rendement (%) ^[a]	
1	Aucune	45	
2	PC4 à la place du PC1	40	
3	PC5 à la place du PC1	30	
4	PC6 à la place du PC1	20	
5	PC7 à la place du PC1	45	
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  PC1: 4CzIPN </div> <div style="text-align: center;">  PC4: 3DPAFIPN </div> <div style="text-align: center;">  PC5: 3DPA2FBN </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  PC6: 3CzClIPN </div> <div style="text-align: center;">  PC7: 5CzBn </div> </div>			
<p>^[a] Dans un tube scellé de 8 mL sous atmosphère d'argon et équipé d'un barreau magnétique, sont ajoutés le styrène (0,2 mmol, 1 équiv.), le triflate de sodium (0.2 mmol, 1 équiv.), le photocatalyseur (0.004 mmol, 2 mol%) et le DMSO anhydre (2 mL). Le mélange réactionnel est agité à 23°C pendant 48 heures sous irradiation en lumière bleue. Les rendements sont déterminés par RMN du fluor avec comme étalon interne PhOCF_3.</p>			

Tableau 16: Impact du photo-catalyseur sur la réaction d'hydrotrifluorométhylation

La stœchiométrie de la réaction a finalement été examinée (Tableau 17). Augmenter le nombre d'équivalent du réactif de Langlois a eu un impact positif sur le rendement, qui a atteint la barre des 55% (entrée 2). Au-delà de deux équivalents, aucune amélioration n'est détectée et une légère baisse du rendement est même observée (entrées 4 et 5).

Entrée	Variations	Rendement (%) ^[a]
1	Aucune	45
2	1,5 équivalents de triflinate	35
3	2 équivalents de triflinate	55
4	3 équivalents de triflinate	50
5	5 équivalents de triflinate	45

^[a] Dans un tube scellé de 8 mL sous atmosphère d'argon et équipé d'un barreau magnétique, sont ajoutés le styrène (0,2 mmol, 1 équiv.), le triflinate de sodium (x mmol, x équiv.), le photo-catalyseur (0.004 mmol, 2 mol%) et le DMSO anhydre (2 mL). Le mélange réactionnel est agité à 23°C pendant 48 heures sous irradiation en lumière bleue. Les rendements sont déterminés par RMN du fluor avec comme étalon interne PhOCF₃.

Tableau 17: Impact du triflinate de sodium sur la réaction d'hydrotrifluorométhylation

Il est important de souligner que les tests à blanc ont montré qu'aucune formation de produit n'a été observée sans irradiation lumineuse et/ou en l'absence du photo-catalyseur.

II.6.2.3. Exemplification de la transformation

Avec les conditions opératoires optimales déterminées, la réaction a été testée sur différents substrats (Figure 27). Les rendements entre parenthèses correspondent à des rendements dosés car certains produits synthétisés n'ont pas pu être isolé en raison de leur volatilité. La présence d'un substituant en position ortho du styrène n'a pas d'influence sur la réaction (**4b**). Le produit portant un groupement diphenyle phosphine en position *para* a également pu être synthétisé avec un rendement utile de 50% (**4c**). La potentielle application de ce protocole à des architectures moléculaires plus complexes a été mise en évidence lorsque le produit d'hydrotrifluorométhylation du dérivé de l'estrone a été obtenu avec un bon rendement de 65% (**4d**). Synthétisés avec des rendements modérés à très bons à partir de styrène ou du dérivé de l'estrone, l'obtention des produits contenant les motifs CF₂H, CH₂F, CF₂Me ou encore CF₂ArBr démontre la grande robustesse et versatilité de cette méthode (**4aa** à **4ad** et **4da** à **4dd**). Il s'agit de la première description de ces composés dans la littérature.

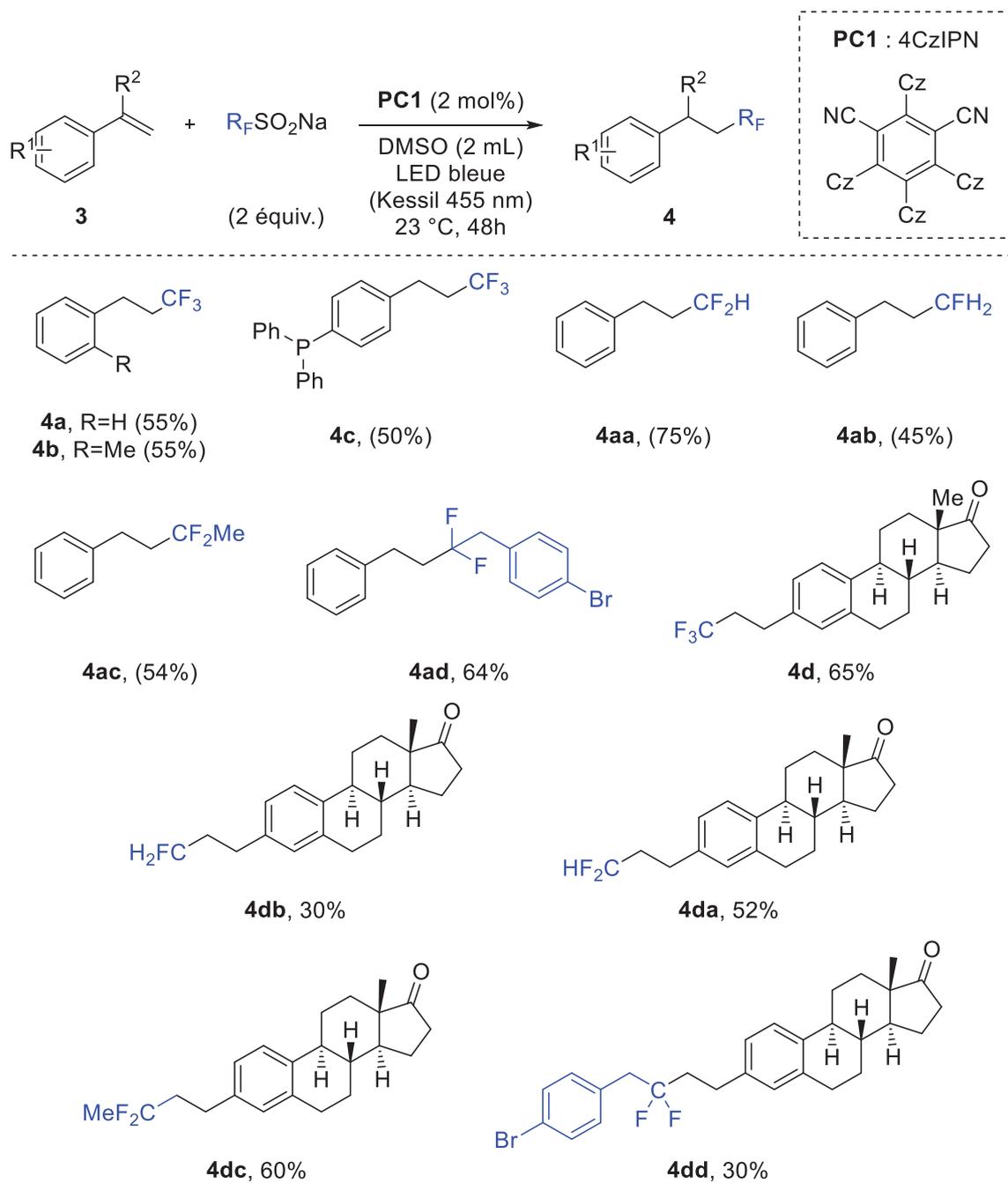


Figure 27: Exemplification et limites de l'hydrofluoroalkylation de styrènes. Les rendements entre parenthèses sont déterminés par RMN du fluor (étalon : PhOCF_3)

II.7. Résultats et discussion : synthèse du dérivé de l'hexestrol fluoroalkylé

Au cours de l'étude d'optimisation de la réaction d'hydrotrifluorométhylation, diverses conditions réactionnelles ont été expérimentées. Un résultat assez inattendu a été relevé lorsque la réaction est réalisée dans l'acétonitrile avec du 3DPAFIPN comme photo-catalyseur. En effet, aucune trace du produit d'hydrotrifluométhylation n'est observée tandis que la présence de deux triplets avec un déplacement chimique de -63 ppm a été constaté sur le spectre RMN ^{19}F du brut réactionnel. L'analyse GC/MS a permis de confirmer la formation du produit **5**, obtenu sous la forme d'une paire d'énantiomères *d,l* (1:1.2) avec un rendement global dosé de 95% (Schéma 94). Sa formation peut s'expliquer par une réaction de dimérisation de l'intermédiaire radicalaire trifluorométhylé (Schéma 94).

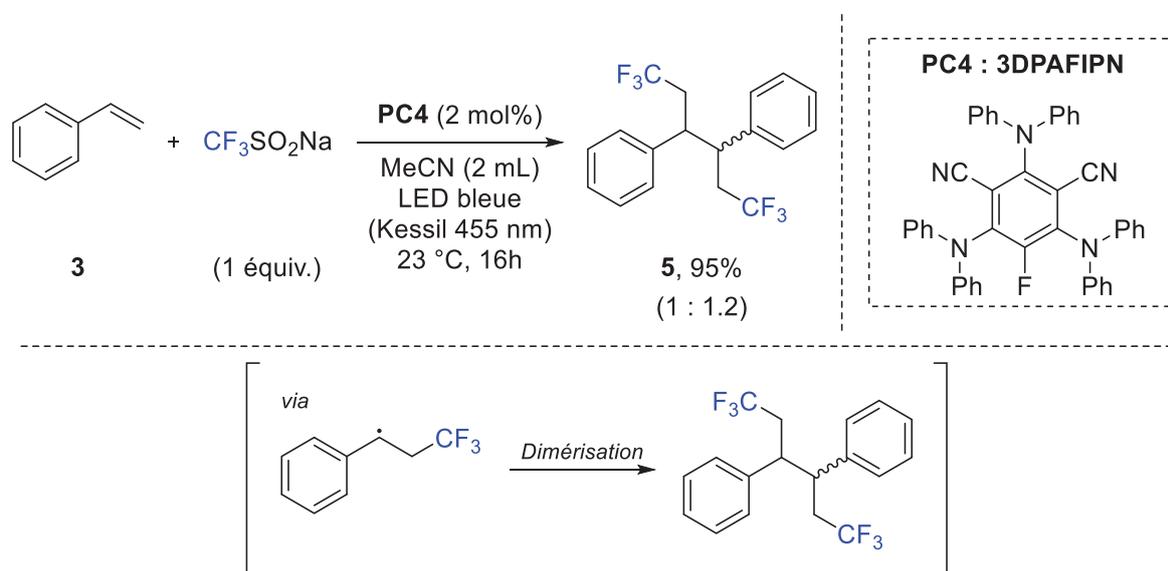


Schéma 94: Synthèse du produit 5

II.7.1. Etat de l'art

La description de ce composé **5** est très peu répandue dans la littérature. Observé dans la plupart des cas comme sous-produit de réaction, il a quand même été la cible de quelques travaux de synthèse. En effet, il présente une structure similaire à une molécule biologiquement active déjà connue et utilisée en pharmacologie : l'hexestrol^{[212],[213],[214]}. Commercialisé sous le nom de Synestrol, ce composé fait partie de la famille des œstrogènes non stéroïdiens et a été utilisé pendant de nombreuses années pour le traitement de certains

^[212] N. R. Campbell, E. C. Dodds, W. Lawson, *Nature* **1938**, 141, 78.

^[213] N. R. Campbell, E. C. Dodds, W. Lawson, R. L. Noble, *Lancet* **1939**, 234, 312-313.

^[214] U. V. Solmssen, *Chem. Rev.* **1945**, 37, 481-598.

cancers hormono-dépendants ou pour des troubles gynécologiques. Sa version bis-trifluorométhylées a ainsi suscité l'intérêt de quelques groupes de recherche (Figure 28).

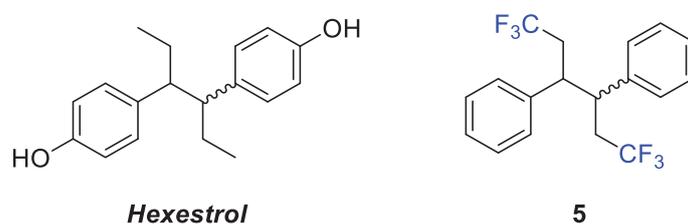


Figure 28: Comparaison de la structure de l'hexestrol et de celle du produit 5

La première description de ce dérivé fluoré de l'hexestrol a été rapporté par Failkov et Yagupol'skii en 1966^[215]. Le produit est obtenu par une réaction d'hydrogénation du 1-bromo-3,3,3-trifluoropropyle-benzène catalysée avec du platine dans du méthanol. Quelques années plus tard, ils proposent une amélioration de leur méthode en remplaçant le catalyseur par du dioxyde de platine^[216]. L'objectif de leurs travaux étant la synthèse de plusieurs analogues de ce dérivé d'hexestrol fluorés dans le but d'étudier leurs propriétés biologiques (Schéma 95).

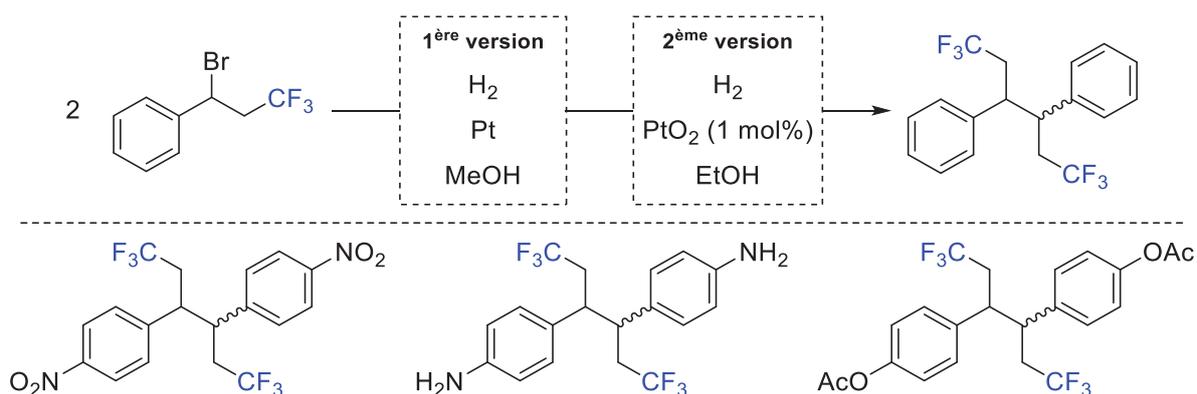


Schéma 95: Premières méthodes de synthèses du dérivé de l'hexestrol fluoroalkylé développées par Failkov et Yagupol'skii

Il faudra attendre la fin des années 1980 avec les travaux d'Uneyama pour que ce produit soit de nouveau observé comme sous-produit d'une réaction d'électrolyse entre de l'acide trifluoroacétique et du méthyl-2-phénylacrylate^[217]. La formation du produit est expliquée par la dimérisation du radical styrène trifluorométhylé obtenu par l'addition régiosélective du radical CF₃ sur le styrène. Le radical trifluorométhyle est lui généré à partir de l'acide trifluoroacétique (Schéma 96).

^[215] Y. A. Failkov, L. M. Yagupol'skii, *Soviet progress in chemistry*, **1966**, 32, 745-750.

^[216] G. G. Shitov, E. A. Rudzit, O. M. Kuliabko, L. M. Yagupol'skii, Y. A. Failkov, *Method for preparing meso-3,4-di(p-hydroxyphenyl) 1,1,1,6,6,6-hexafluorohexane (f-estrol) or its esters*, SU434732, **1977**.

^[217] K. Uneyama, H. Nanbu, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4598-4599.

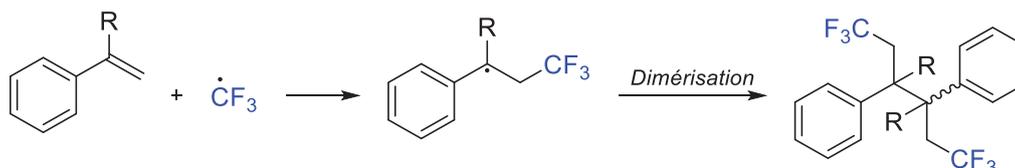
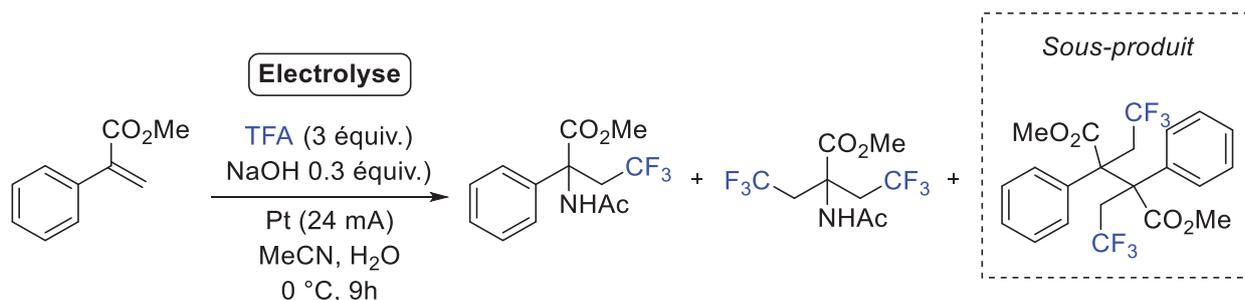


Schéma 96: Electrolyse du méthyle 2-phénylacrylate en présence d'acide trifluoroacétique réalisée par Uneyama

L'explication avancée sur la formation du produit est confirmée par Saveant qui observe le même résultat lorsque du styrène est mis en présence de 1,4-dicyanobenzène et de bromotrifluorométhane dans le DMF^[218]. En effet, dans le DMF, le 1,4-dicyanobenzène peut se réduire en son radical anion correspondant avant que ce dernier ne réduise à son tour le CF₃Br pour générer le radical trifluorométhyle. L'addition régiosélective de ce radical sur le styrène suivi de la dimérisation de l'intermédiaire radicalaire permet l'obtention du 1,1,1,6,6,6-hexafluoro-3,4-diphényle hexane (Schéma 97).

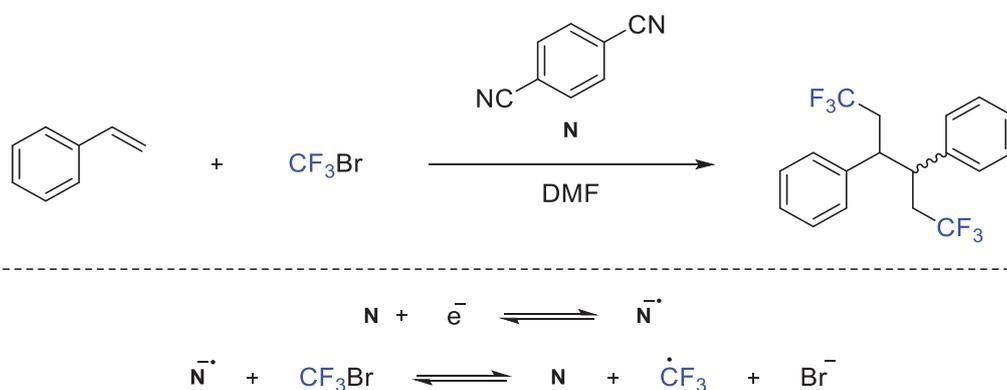


Schéma 97: Synthèse du dérivé de l'hexestrol fluoroalkylé réalisée par Saveant

^[218] C. P. Andrieux, L. Gelis, J. M. Saveant, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4961-4964.

C'est en 1995 que le groupe de Levy propose sa première synthèse totale en six étapes à partir du 4-méthoxy ou du 4-benzyloxybenzaldéhyde avec un rendement final de 20%^[219]. Leur but était de synthétiser plusieurs analogues trifluorométhylés de l'hexestrol pour étudier leur activité biologique œstrogénique. Les résultats obtenus avec ces analogues fluorés n'ont pas été très concluants (Schéma 98).

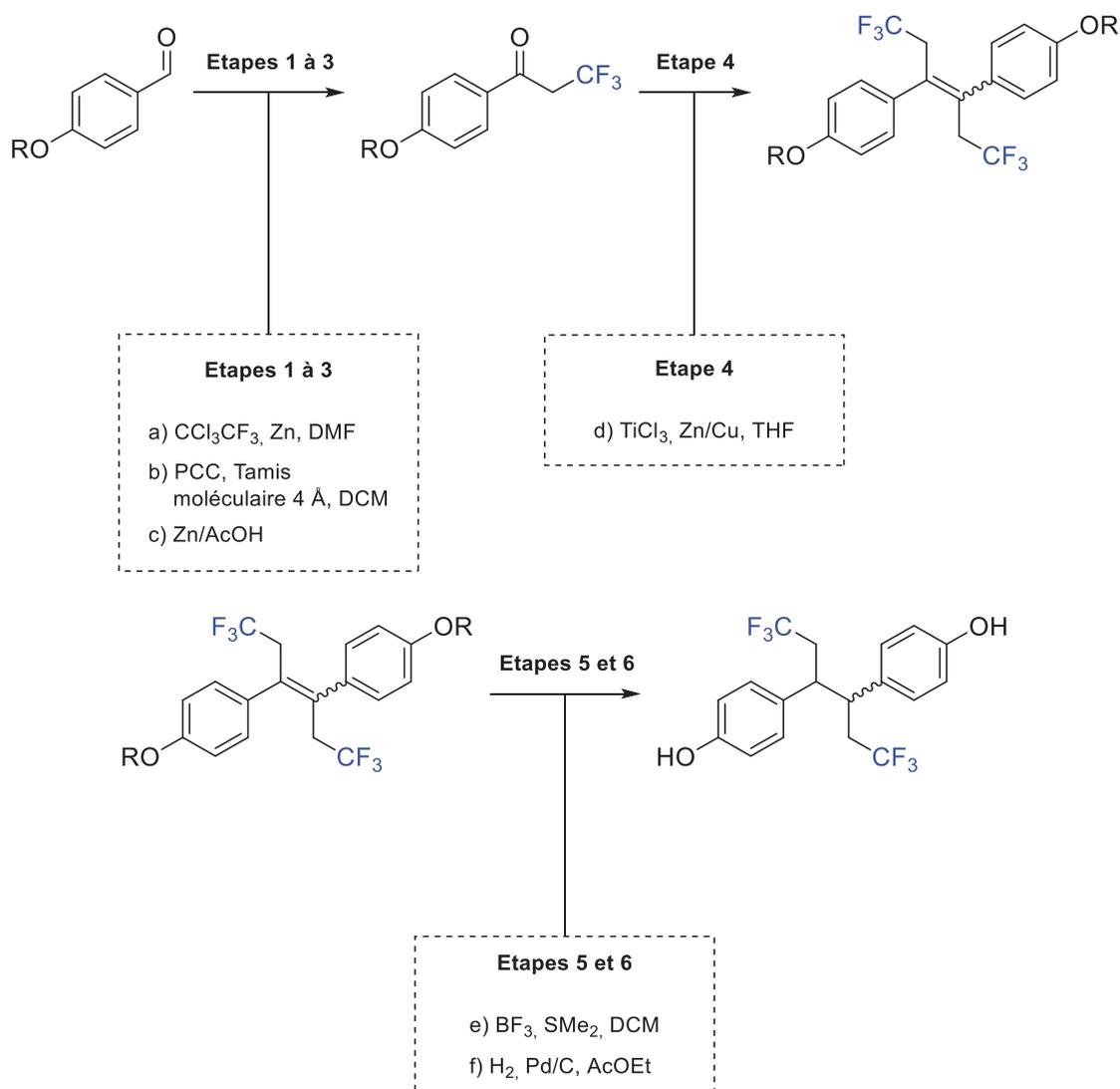


Schéma 98: Première synthèse totale du dérivé de l'hexestrol fluoroalkylé réalisée par Levy

Dans le but de démontrer que l'association d'anhydride trifluorure et collidine permettait de générer un radical trifluorométhyle, Rudler a exploité la réactivité décrite quelques années plus tôt par Uneyama et Andrieux^[220]. En présence de leurs deux réactifs de départ et d'un dérivé styrene éther d'énol silylé, ils observent bien la formation du produit de dimérisation

^[219] C. K. Rhee, K. Chae, L. A. Levy, K. S. Korach, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 133-138.

^[220] H. Rudler, A. Parlier, C. Denneval, P. Herson, *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 738-741.

résultant de l'association de deux intermédiaires radicalaires trifluorométhylés. L'obtention du dérivé α -trifluorométhylcétone résultant de l'oxydation de l'intermédiaire radicalaire trifluorométhylé est l'autre indice permettant de valider leur hypothèse de départ (Schéma 99).

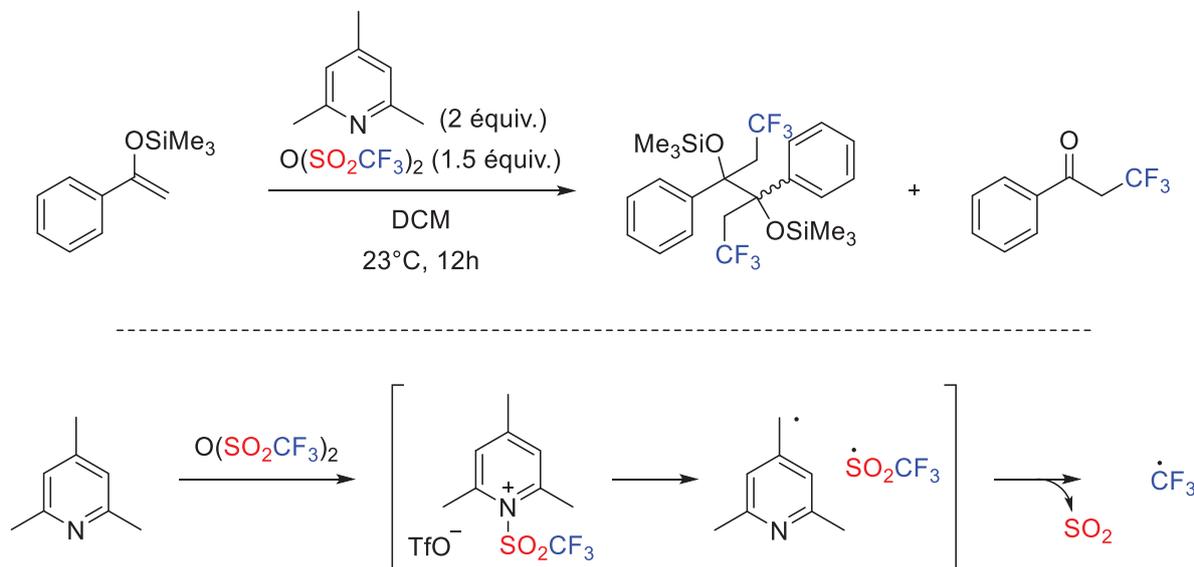


Schéma 99: Piégeage du radical trifluorométhyle proposé par Rudler

L'exemple le plus récent date de 2015 lorsque Qing l'observe comme sous-produit d'une réaction de di-trifluorométhylation d'alcènes^[221]. Il était déjà décrit dans la littérature que la génération du radical CF₃ pouvait être obtenu à partir du réactif de Langlois en présence de cuivre (I) et d'hydroperoxyde de *tert*-butyle (Schéma 100). Cette réactivité n'a cependant pas fait l'objet d'une étude approfondie par le groupe de Qing.

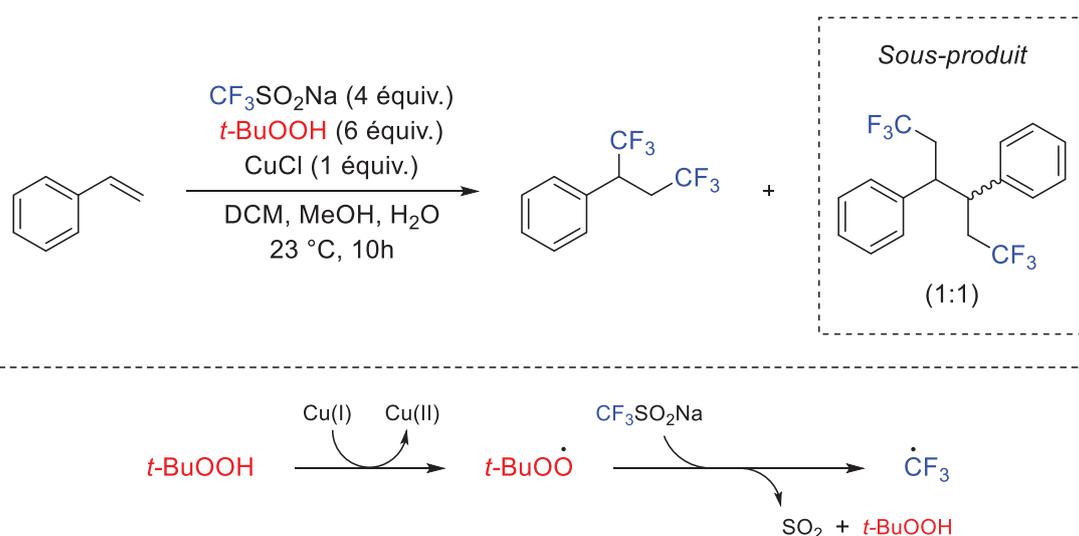


Schéma 100: Bis(trifluorométhylation) d'alcènes réalisée par Qing

^[221] B. Yang, X. H. Xu, F. L. Qing, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1906-1909.

Obtenus après plusieurs étapes de synthèse avec un faible rendement ou comme sous-produit de réaction, ces composés n'ont pas pu être correctement exploités depuis leur découverte dans les années 1960. Ce nouveau procédé photochimique développé donne un accès simple et direct à ces dérivés bis(trifluorométhylés) à partir de réactifs peu onéreux et faciles à manipuler permettant ainsi d'envisager leur valorisation.

II.7.2. Optimisation de la réaction

En dépit d'un rendement de 95% obtenu lors du premier essai, l'impact du solvant et du photo-catalyseur a quand même été évalué, et ce pour deux raisons. La première étant qu'il est possible d'obtenir des renseignements utiles à la compréhension du mécanisme. La seconde est l'éventualité d'une finalité différente comme ce fût le cas lors de la première optimisation (Schéma 101).

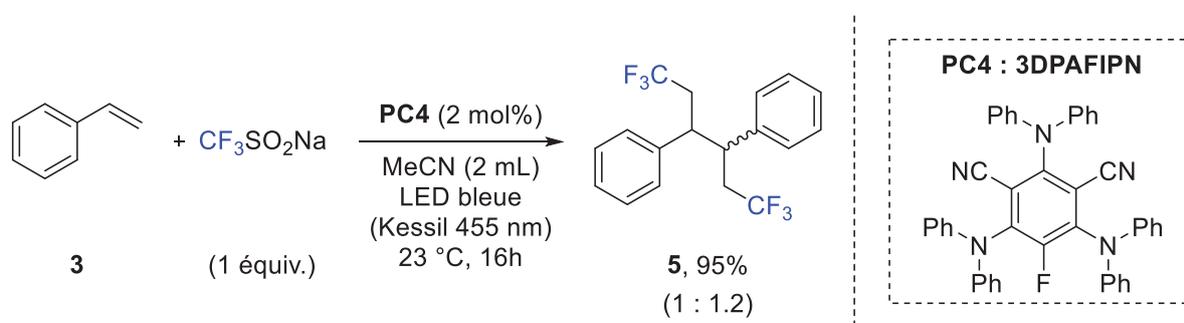


Schéma 101: Résultat obtenu lors du premier essai de synthèse du dérivé de l'hexestrol fluoroalkylé

L'utilisation de toluène ou de méthanol comme solvant de réaction n'a donné aucun résultat positif avec seulement quelques traces du produit observée dans l'alcool (entrée 2 et 3). En revanche, l'utilisation de DMF permet l'obtention du produit avec un très bon rendement de 85% (entrée 4) (Tableau 18).

		
Entrée	Variations	Rendement (%) ^[a]
1	Aucune	95
2	Toluène à la place du MeCN	0
3	MeOH à la place du MeCN	10
4	DMF à la place du MeCN	85
<p>^[a] Dans un tube scellé de 8 mL sous atmosphère d'argon et équipé d'un barreau magnétique, sont ajoutés le styrène (0,2 mmol, 1 équiv.), le triflate de sodium (0.2 mmol, 1 équiv.), le photo-catalyseur (0.004 mmol, 2 mol%) et l'acétonitrile anhydre (2 mL). Le mélange réactionnel est agité à 23°C pendant 16 heures sous irradiation en lumière bleue. Les rendements sont déterminés par RMN du fluor avec comme étalon interne PhOCF₃.</p>		

Tableau 18: Impact du solvant sur la réaction de synthèse du dérivé fluoralkylé de l'hexestrol

L'évaluation de plusieurs photo-catalyseur a permis d'observer que le 4CzIPN et que les deux dérivés d'acridine PC8 et PC9 sont en mesure de réaliser cette transformation, avec des rendements allant de 30 à 75% (entrées 1, 4 et 5). En revanche, aucune trace de produit n'est observée en présence d'éosyne Y (entrée 3) (Tableau 19).

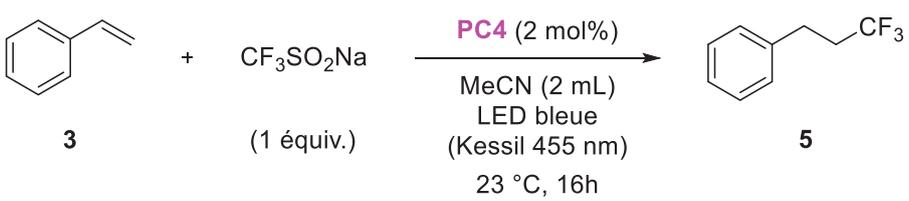
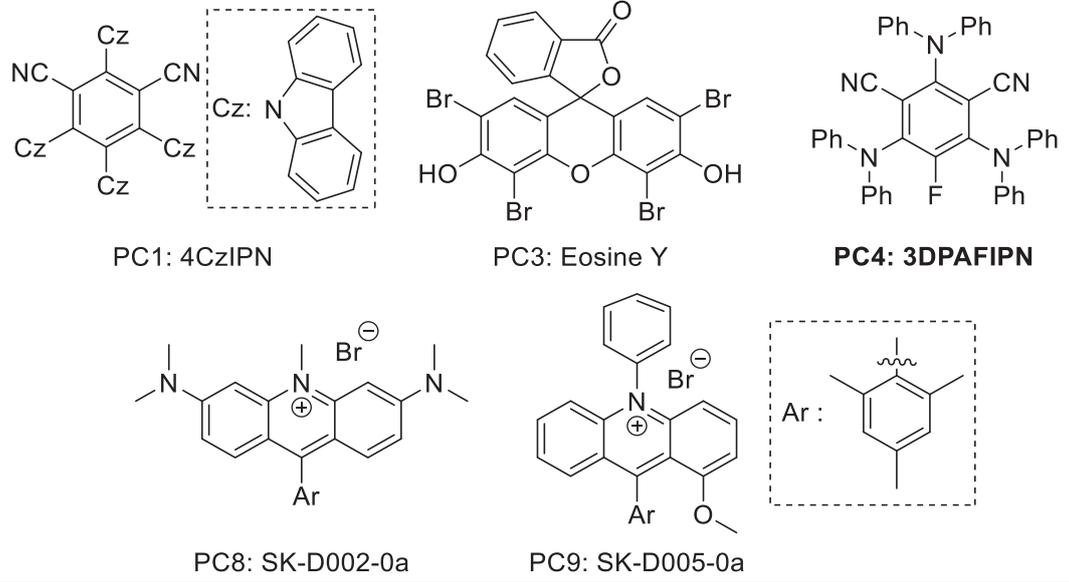
		
Entrée	Variations	Rendement (%)^[a]
1	Aucune	95
2	PC1 à la place du PC4	75
3 ^[b]	PC3 à la place du PC4	0
4	PC8 à la place du PC4	30
5	PC9 à la place du PC4	60
		
<p>^[a] Dans un tube scellé de 8 mL sous atmosphère d'argon et équipé d'un barreau magnétique, sont ajoutés le styrène (0,2 mmol, 1 équiv.), le triflate de sodium (0.2 mmol, 1 équiv.), le photo-catalyseur (0.004 mmol, 2 mol%) et l'acétonitrile anhydre (2 mL). Le mélange réactionnel est agité à 23°C pendant 16 heures sous irradiation en lumière bleue. Les rendements sont déterminés par RMN du fluor avec comme étalon interne PhOCF₃. ^[b] Sous irradiation en lumière verte.</p>		

Tableau 19: Impact du photo-catalyseur sur la réaction de synthèse du dérivé fluoralkylé de l'hexestrol

Les tests à blanc ont montré qu'aucune formation de produit n'a été observée sans irradiation lumineuse et/ou en l'absence du photo-catalyseur.

Malgré des résultats satisfaisants, aucune des conditions opératoires testées ne présente de meilleurs résultats que ceux obtenus avec le photo-catalyseur 3DPAFIPN dans l'acétonitrile.

II.7.3 Exemplification de la transformation

Afin de découvrir l'étendue de cette méthode, ces conditions optimisées ont été appliquées à des substrats de différentes natures (Figure 29). De bons à d'excellents rendements sont obtenus sur des styrènes enrichis électroniquement (**5e**, **5f** et **5g**). La présence d'un substituant en position ortho du styrène n'a pas d'influence sur la réaction puisque les produits **5b** et **5l** ont été synthétisés avec des rendements respectifs de 79% et de 30%. Isolé avec un rendement de 85%, il a été possible de réaliser une analyse aux rayons X du composé **5a** afin de valider sa structure. Un essai sur 1 mmol a été réalisé sur ce même substrat qui a été isolé avec un rendement de 53%. La présence d'halogènes en position *para* n'affecte en rien l'issue de la réaction. Les composés dimériques halogénés (fluor, chlore et brome) ont été isolés avec de très bons rendements allant de 65 à 85% (**5h** à **5k**). De manière similaire, les styrènes appauvris électroniquement donnent de bons résultats, avec des rendements isolés de 70% pour les composés **5m** et **5n**. La réaction fonctionne moins bien sur des composés hétérocycliques avec seulement 30% de produit **5o** obtenu après purification. La substitution du styrène en position benzylique n'a pas été problématique pour le processus réactionnel avec un rendement isolé de 75% pour le substrat **5p**. Enfin, il a été démontré qu'il était possible de réaliser cette transformation sur des squelettes moléculaires sophistiqués avec la formation du dimère bis-trifluorométhylé de l'estrone **5d**. Il est intéressant de noter qu'un mélange racémique est obtenu dans tous les cas avec une impossibilité de séparer les isomères lors de la purification.

En revanche, aucune trace du dimère bis-trifluorométhylé ni même d'aucun produit n'a été observée sur certains styrènes (**3q** à **3u**). Cela pourrait s'expliquer en partie par une gêne stérique pour les composés **3t** et **3u** mais l'explication la plus probable serait que les groupements fonctionnels présents sur ces substrats altèrent le bon fonctionnement du photo-catalyseur. La version dimérique du phénylacétylène **3v** n'a pas pu non plus être synthétisée mais des traces du produit d'hydrotrifluorométhylation ont été observées (Figure 30).

Dans le but de proposer la synthèse en une seule étape du dérivé bis(trifluorométhylé) du composé bioactif hexestrol **5w**, il a été envisagé d'appliquer ces conditions opératoires sur le 4-hydroxystyrène **3w**. La réaction n'a hélas pas fonctionné. L'autre stratégie imaginée consistait à saponifier le produit **5g** obtenu à 75% mais seule la dégradation du réactif de départ a été constatée (Figure 30).

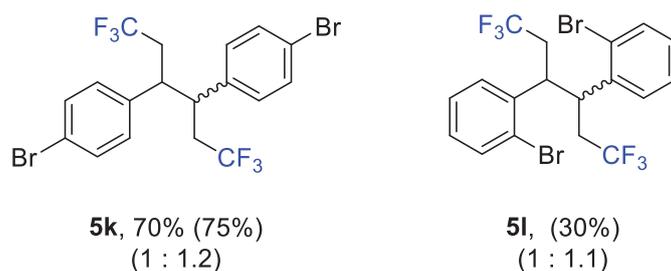
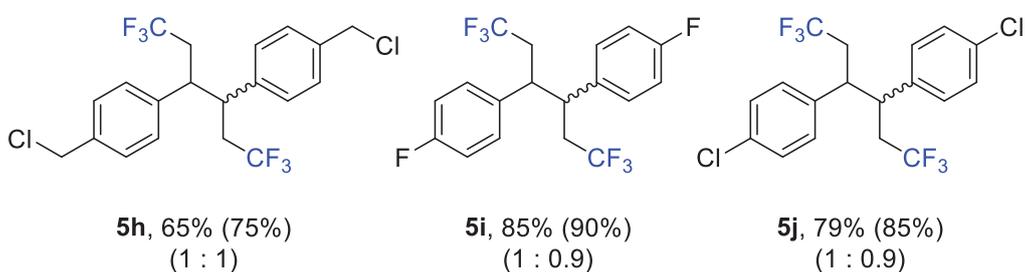
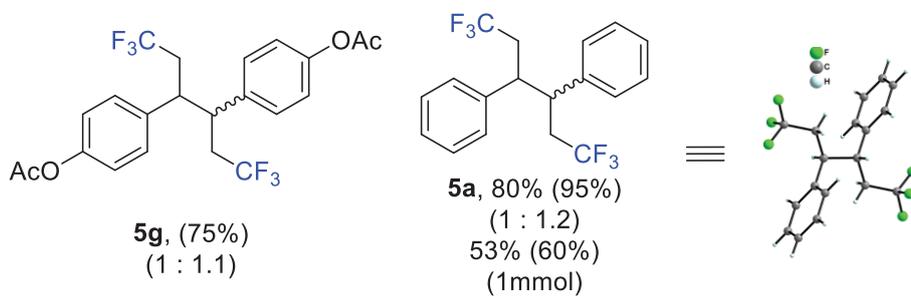
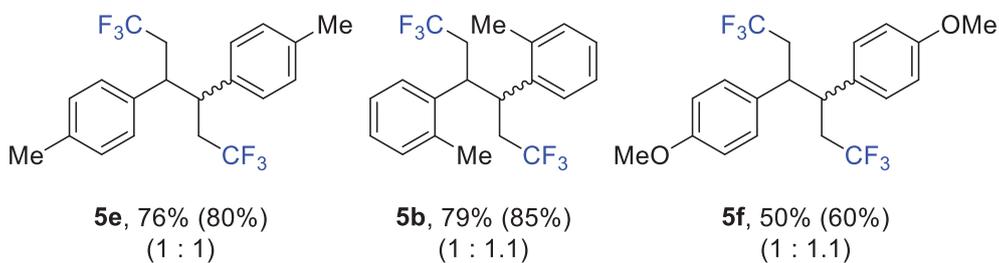
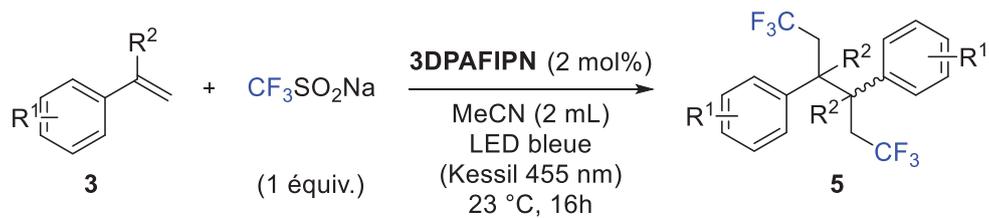


Figure 29: Exemplification et limites de la synthèse du produit de dimérisation (1). Les rendements entre parenthèses sont déterminés par RMN du fluor (étalon : PhOCF_3)

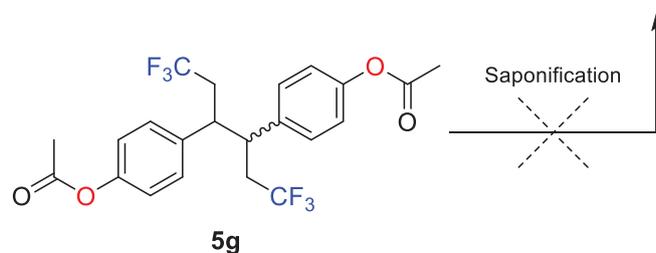
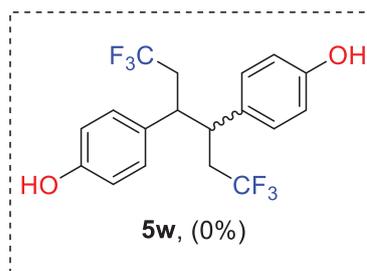
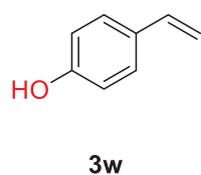
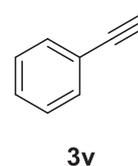
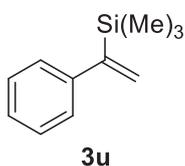
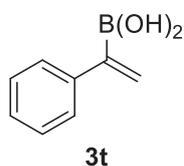
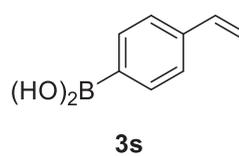
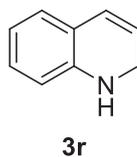
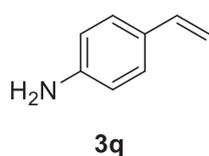
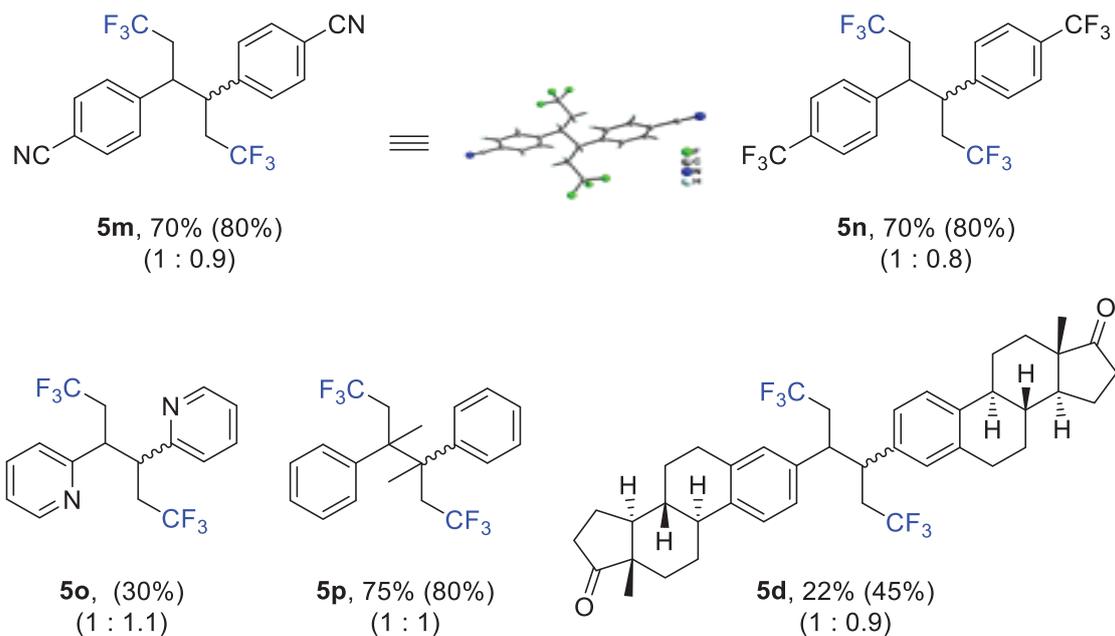


Figure 30: Exemplification et limites de la synthèse du produit de dimérisation (2). Les rendements entre parenthèses sont déterminés par RMN du fluor (étalon : PhOCF_3)

De la même manière que pour la réaction d'hydrofluoroalkylation, l'influence de différents sulfonates a été étudié (Figure 31). En utilisant du styrène ou le dérivé d'estrone comme réactif de départ, les résultats pour les composés portant les motifs CF_2H , CFH_2 et CF_2Me sont dans les deux cas satisfaisants. De très bons rendements sont obtenus pour les dimères **5aa** à **5ac**. Les rendements synthétiquement utiles obtenus pour les composés **5da** à **5dc** sont assez intéressants pour une première méthode décrivant la synthèse de ces molécules.

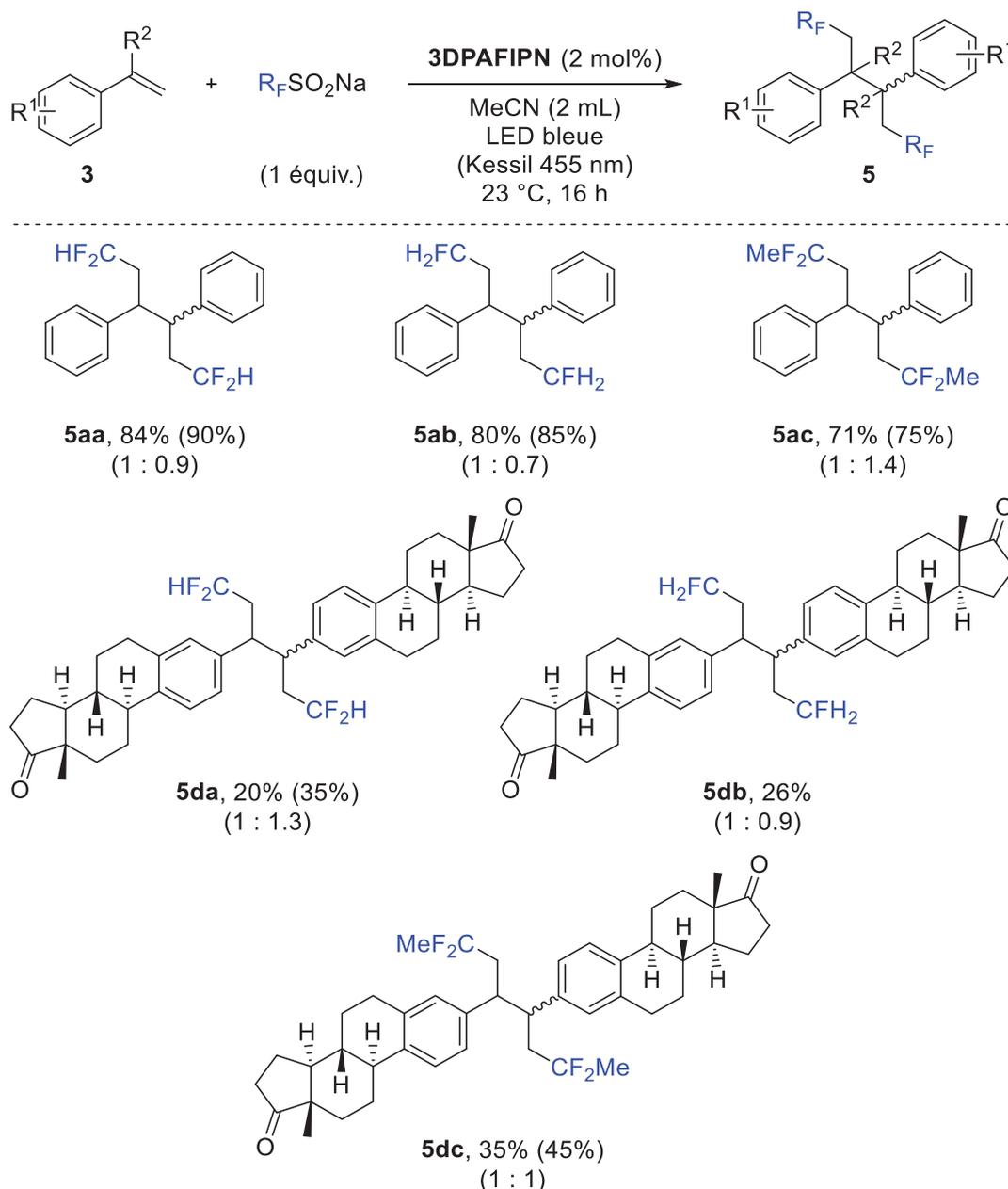


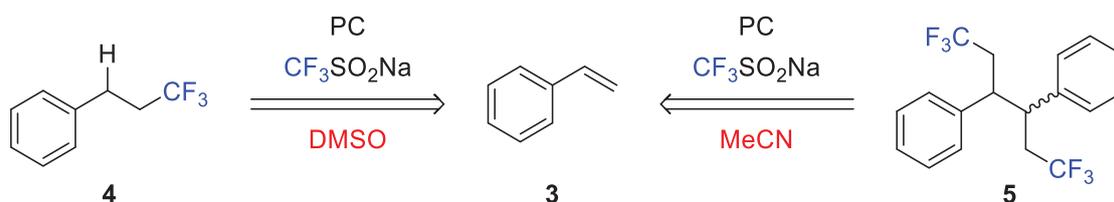
Figure 31: Exemple et limites de la synthèse du produit de dimérisation (**3**). Les rendements entre parenthèses sont déterminés par RMN du fluor (étalon : PhOCF_3)

Au regard de ces résultats, on remarque que même si certains substrats n'ont pas pu être transformé en leur version dimérique fluorée, de bons à très bons rendements sont observés dans la plupart des cas et ce quelle que soit l'enrichissement électronique du styrène de départ. Son applicabilité sur des structures moléculaires complexes et à partir de sulfinates très variés traduisent de la qualité et de la versatilité de cette méthode de synthèse.

II.8. Etudes mécanistiques

II.8.1. Postulats mécanistiques de départ

Derrière tous ces exemples d'application se pose la question du fonctionnement de ces deux transformations. Comment est obtenu le produit d'hydrofluoroalkylation **4** ou le produit de dimérisation **5** ? (Schéma 102) Pour tenter de répondre à cette interrogation, plusieurs propositions mécanistiques ont été avancées.



Quels sont les mécanismes réactionnels ?

Schéma 102: Problématique de ces deux transformations

Pour les deux transformations, la première étape correspondrait à l'oxydation du réactif de Langlois par le photo-catalyseur en un radical trifluorométhyle. Ce dernier est capable de s'additionner régiosélectivement sur le styrène pour former l'intermédiaire radicalaire benzylique trifluorométhylé **O**. Déjà décrit dans de nombreux exemples de la littérature, cette proposition est supportée par les valeurs de potentiels des différents réactifs mis en jeu. En effet, avec des potentiels redox de $E_{1/2}$ ($\text{PC1}^*/\text{PC1}^{\cdot-}$) de 1.43 (vs SCE) pour le 4CzIPn et de $E_{1/2}$ ($\text{PC4}^*/\text{PC4}^{\cdot-}$) de 1.09 (vs SCE) pour le 3DPAFIPN, ces deux photo-catalyseurs sont en mesure d'oxyder le triflate de sodium en un radical CF_3 ($E_{\text{Ox}} = 1.05 \text{ V vs SCE}$) (Schéma 103).

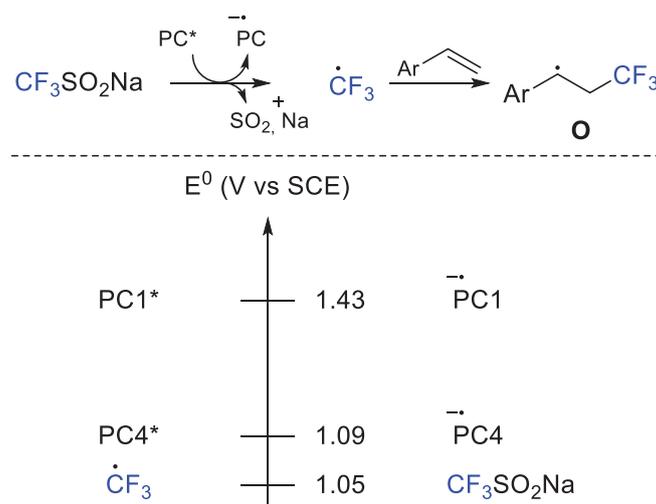


Schéma 103: Proposition mécanistique expliquant la formation de l'intermédiaire radicalaire trifluorométhylé **O**

Selon l'hypothèse de départ, un premier mécanisme expliquant la formation du produit d'hydrofluoroalkylation a été proposé dans lequel l'intermédiaire radicalaire benzylique trifluorométhylé **O** est réduit en une espèce anionique **P** capable de piéger un proton pour donner le produit **4** (Schéma 104, *voie a*). L'intermédiaire **O** est théoriquement en capacité d'être réduit en sa version anionique **P** par le radical anion du photo-catalyseur 4CzIPN ($E_{1/2}(\text{PC1}^{\bullet-}/\text{PC1}) = -1.24$ V (vs SCE)). Cette hypothèse s'appuie sur les résultats obtenus par le groupe de Wu qui a démontré que leur intermédiaire radicalaire benzylique silylé est réduit en une espèce anionique dans ces mêmes conditions (Schéma 104). Toutefois, une alternative mécanistique peut-être envisagée dans laquelle l'intermédiaire **O** récupère un proton du solvant DMSO *via* une réaction de transfert d'atome d'hydrogène, comme dans les cas décrits précédemment dans la littérature (Schéma 104, *voie b*).

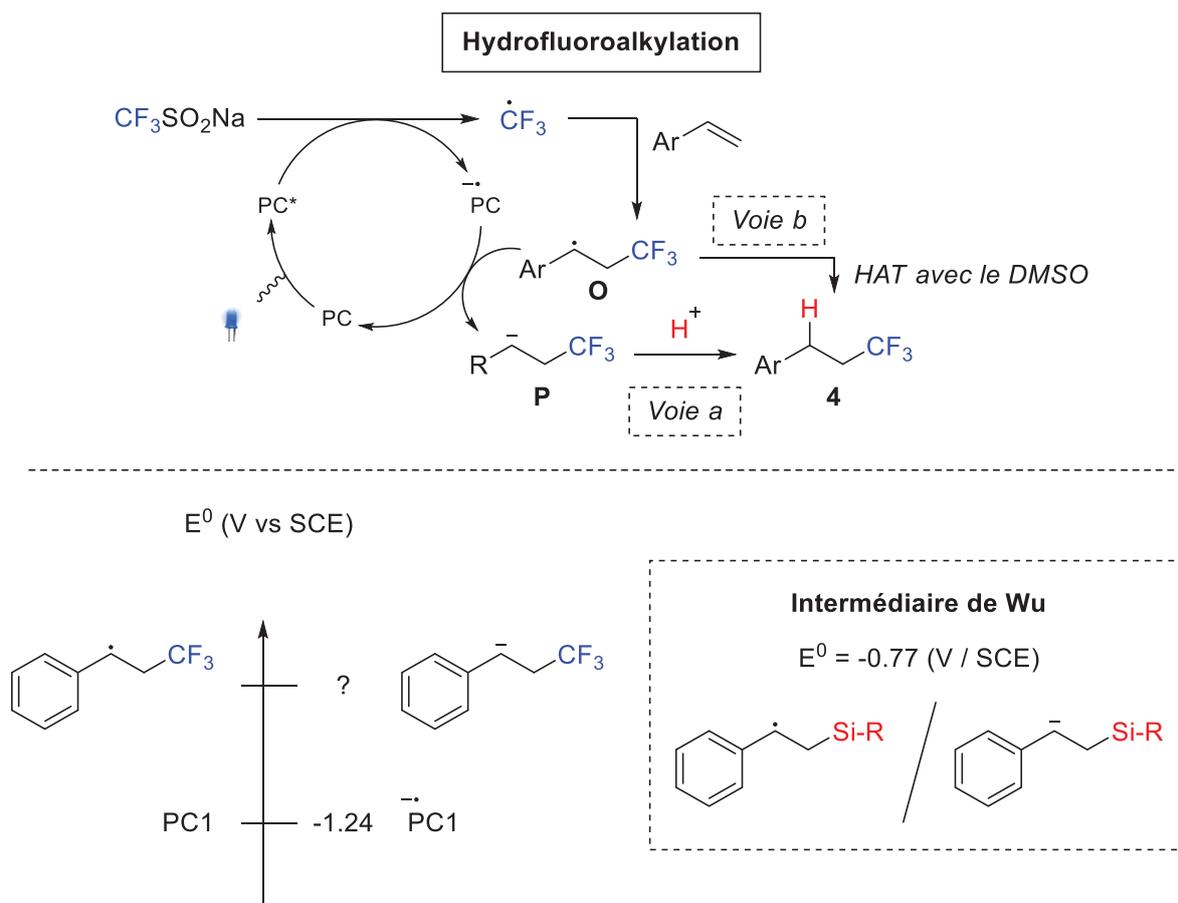


Schéma 104: Proposition mécanistique expliquant la formation du produit d'hydrofluoroalkylation 4

L'obtention du produit 5 ne peut être expliquée que par une réaction de dimérisation de l'intermédiaire radicalaire benzylique trifluorométhylé **O**. La problématique de cette proposition concerne la régénération du photo-catalyseur. Une oxydation de ce dernier est nécessaire pour que le cycle photo-catalytique puisse fonctionner. La seule espèce capable de réaliser cette opération est le dioxyde de soufre, sous-produit de la réaction d'oxydation du triflinate de sodium (Schéma 105).

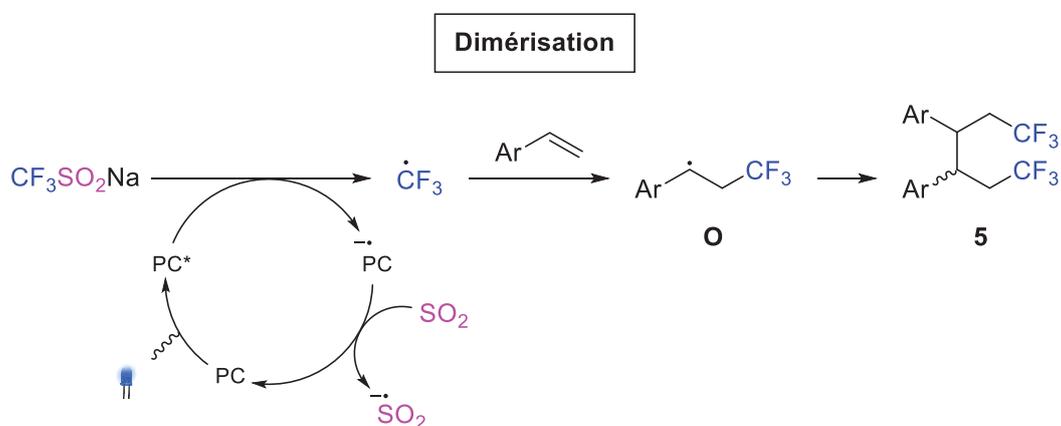


Schéma 105: Proposition mécanistique expliquant la formation du dérivé d'hexestrol fluoroalkylé 5

Afin de déterminer les bonnes propositions mécanistiques avancées, différentes expériences analytiques ont une nouvelle fois été réalisées en collaboration avec le Dr. Jean Rouillon, le Dr. Cyrille Monnereau et Lhoussain Khrouz.

II.8.2. Expériences de luminescence

Comme dans le cas des fluorures d'aryle sulfonyle, les tests à blanc attestent de la nécessité d'irradier avec une lumière visible le mélange réactionnel en présence d'un photo-catalyseur pour que la réaction puisse fonctionner. Il y a donc bien un transfert mono-électronique qui se produit entre le photo-catalyseur excité avec un des réactifs de départ, ce dernier étant très certainement le réactif de Langlois. Dans un premier temps, c'est un dosage fluorimétrique qui a été effectué afin d'évaluer la fluorescence des deux photo-catalyseurs dans leur solvant respectif. Un faible signal de luminescence est observé avec le photo-catalyseur 4CzIPn dans le DMSO. C'est donc le système 3DPAFIPN dans l'acétonitrile qui a été préféré pour la suite de l'étude de luminescence.

La première étape commune aux deux réactions étant très certainement l'oxydation du réactif de Langlois par le photo-catalyseur excité, des expériences de Stern-Volmer ont été menées en présence de ces deux réactifs sous irradiation lumineuse afin de valider le processus de transfert d'électrons entre ces deux espèces. De manière assez surprenante, aucune baisse d'intensité de la fluorescence du photo-catalyseur n'a été observée même en augmentant fortement la concentration en triflate de sodium (Schéma 106, a). Des résultats similaires ont été obtenus lorsque du styrène seul ou un mélange styrène et triflate de sodium sont soumis à cette même expérience (Schéma 106, b et c). Ces premiers résultats ne nous ont donc pas permis de tirer de conclusion sur les transferts mono-électronique entre le photo-catalyseur et les réactifs de départ.

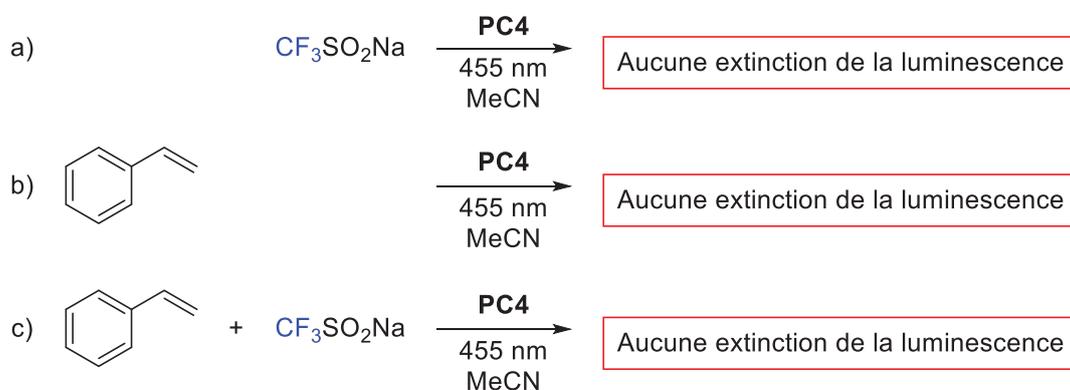


Schéma 106: Expériences de luminescence

II.8.3. Expériences de rendement quantique

Dans le but d'obtenir plus d'informations sur le fonctionnement de ces réactions, il a été envisagé de déterminer leur rendement quantique photochimique à partir de leurs constantes cinétiques. De la même manière que pour les fluorures d'aryle sulfonyle, ces constantes cinétiques ont pu être calculé grâce aux résultats du suivi de l'évolution des réactions par spectroscopie RMN du ^{19}F dans leurs solvants deutérés respectifs. Ici, c'est l'évolution de la formation des produits qui est observée (Schéma 107). Comme précédemment, les courbes ont permis de déterminer la constante cinétique des deux réactions et donc de remonter à leurs rendements quantiques grâce à la formule suivante :

$$\Phi = \frac{k \cdot N_A \cdot V}{I_0 \left(1 - \frac{L_c}{L_a} \right)}$$

Où k est la constante cinétique de la réaction, N_A la constant d'Avogadro, V le volume de la solution, I_0 le flux de photon effectif, L_c et L_a le signal mesuré de la source lumineuse.

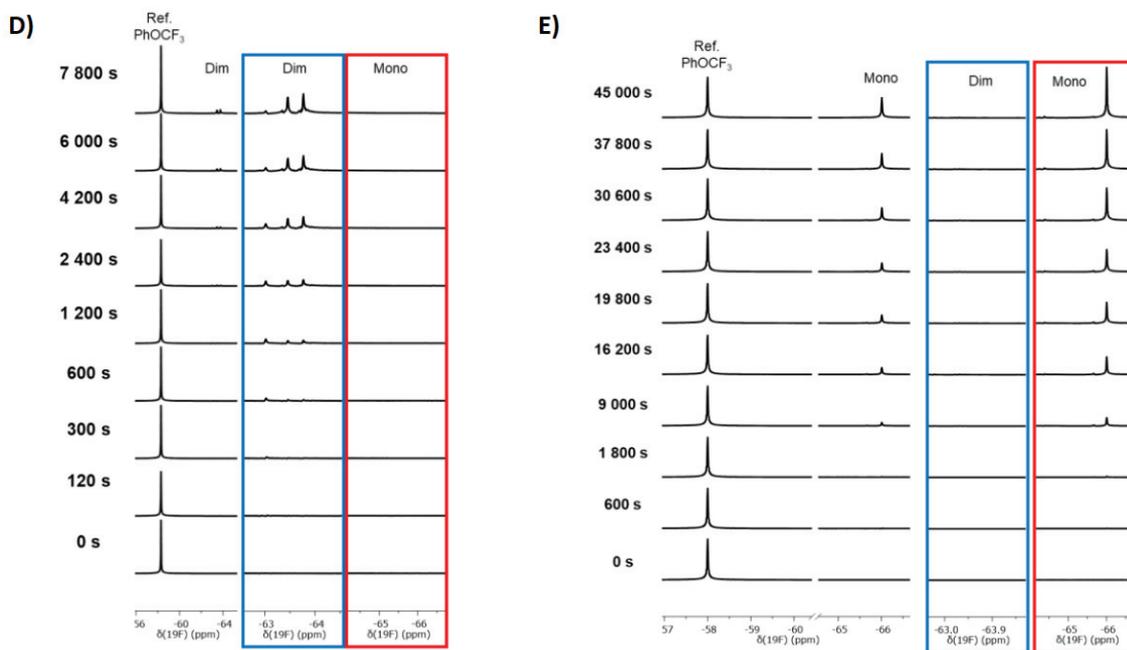
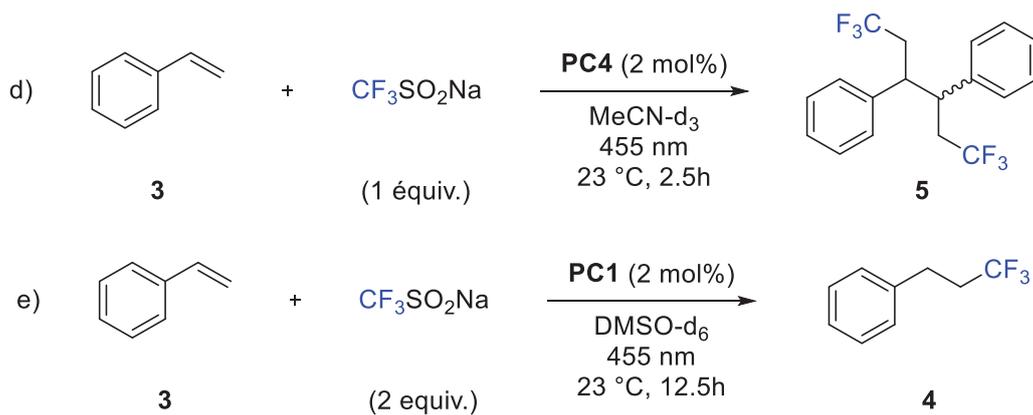


Schéma 107: Expériences de suivi RMN ^{19}F pour déterminer les rendements quantiques des réactions

Il est intéressant d'observer la très bonne chimiosélectivité de ces réactions avec la formation spécifique soit du produit d'hydrofluoroalkylation **4** ou soit du produit de dimérisation **5** (Schéma 107). Avec un rendement quantique de 0.07 pour la réaction d'hydrofluoroalkylation et un rendement quantique de 0.13 pour la réaction de dimérisation, il s'agit de réactions qui fonctionnent avec un mécanisme par étape (Tableau 20).

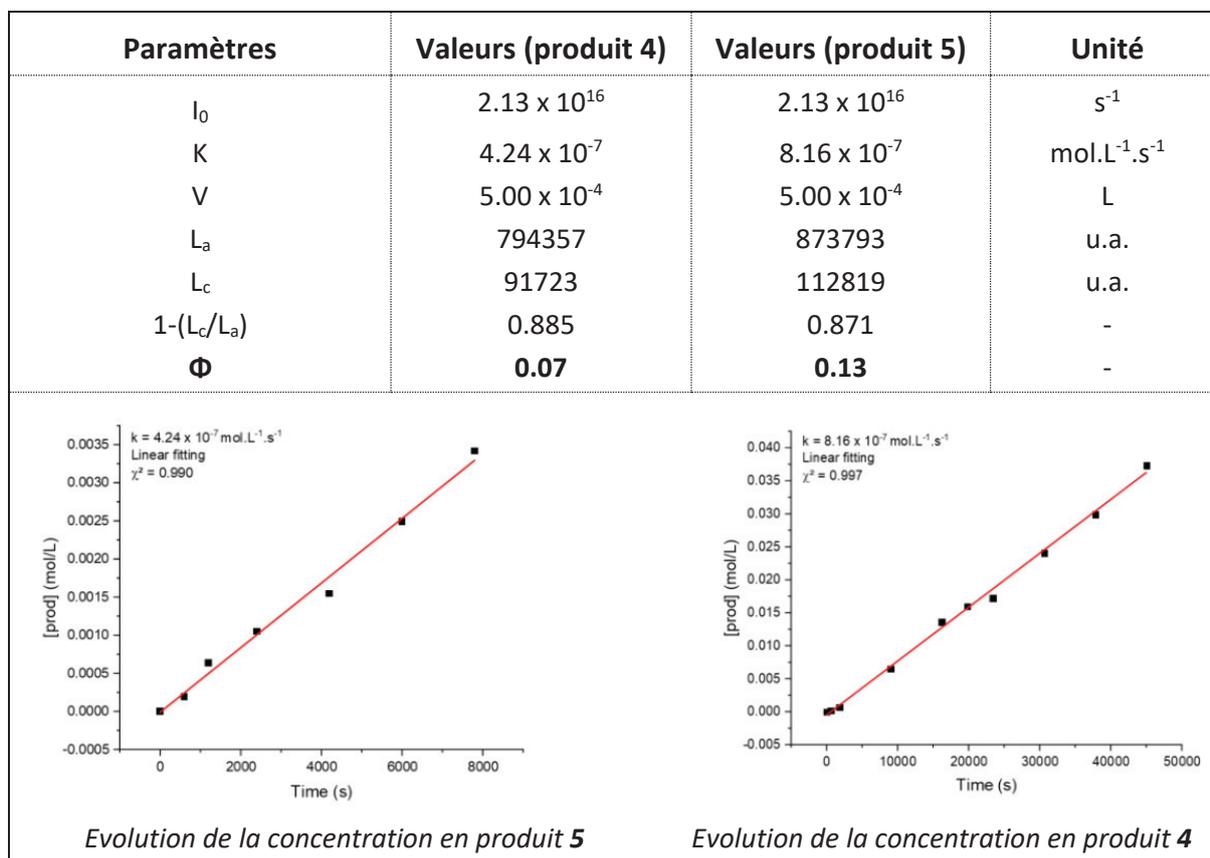


Tableau 20: Données des expériences de rendement quantique

II.8.4. Réactions de contrôle

Les informations apportées par les résultats de ces premières expériences mécanistiques n'étant pas suffisante, une autre approche a été adoptée. A défaut d'obtenir des informations pour valider la bonne proposition mécanistique de départ, il est possible d'éliminer les mauvaises propositions.

Pour la réaction d'hydrofluoroalkylation, un processus de transfert d'atome d'hydrogène entre le solvant DMSO et l'intermédiaire **O** avait été envisagé (Schéma 104, voie *b*). Le résultat de l'hydrotrifluorométhylation du styrène **3a** réalisée dans du DMSO- d_6 invalide l'idée qu'un processus de HAT puisse se produire car seul le produit **4a** est formé et aucun produit contenant du deutérium n'a été observé (Schéma 108, f). Le produit deutéré [**D**]4a obtenu lors de l'ajout de trois équivalents d'eau lourde à la réaction d'hydrofluoroalkylation confirme la formation d'une espèce anionique intermédiaire, protonée par le D_2O . Dans la réaction d'hydrofluoroalkylation classique sans D_2O , la protonation se fait grâce aux traces d'eau résiduelles présentes dans le DMSO (Schéma 108, g). L'incorporation de CO_2 sur l'intermédiaire anionique a également pu être observé (Schéma 108, h). L'attaque nucléophile de ce dernier sur le dioxyde de carbone mène à la formation du produit **6a** attestant une fois encore la formation d'une espèce anionique intermédiaire. Il est intéressant de noter que

cette réaction ne fonctionne pas dans l'acétonitrile. Ces expériences permettent donc de valider la proposition mécanistique d'hydrofluoroalkylation initiale (Schéma 104, *voie a*).

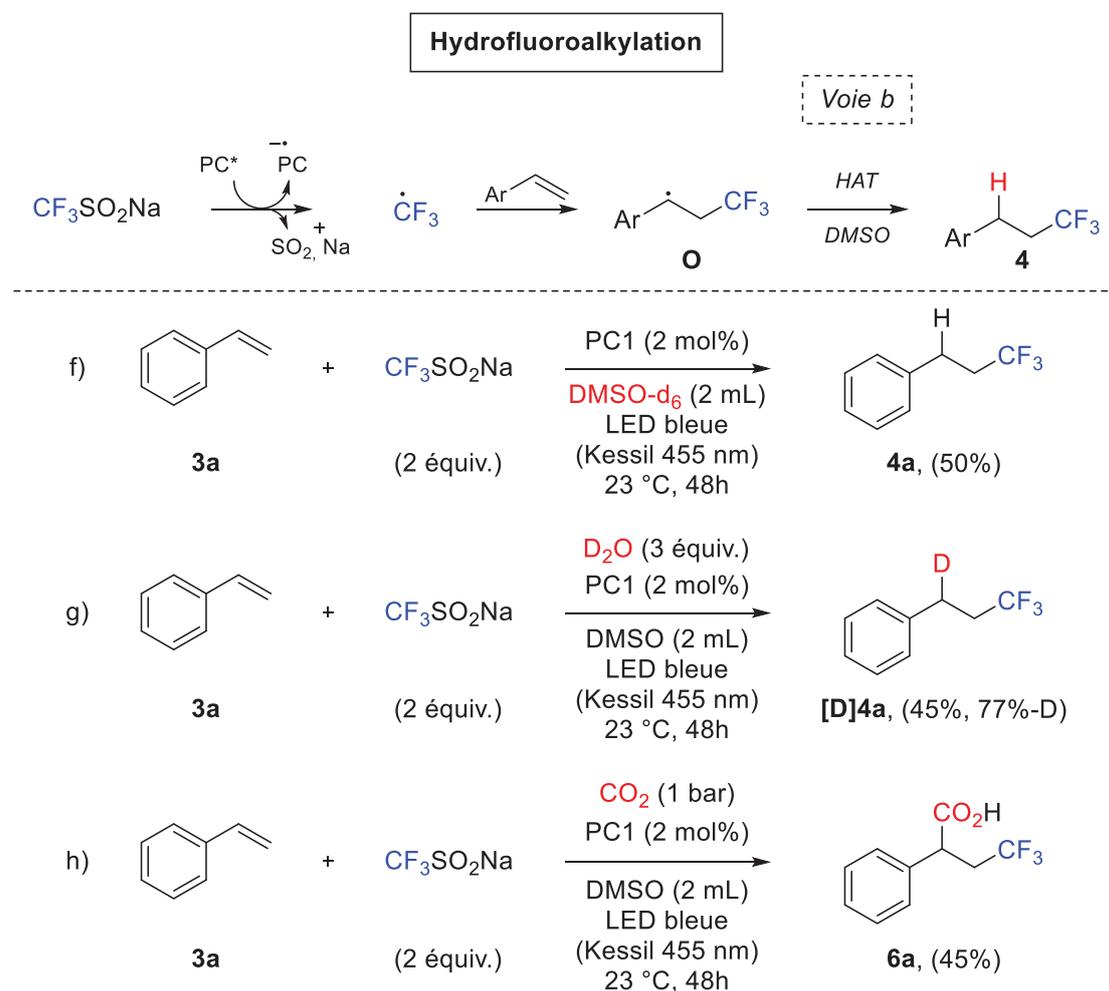


Schéma 108: Expériences de deutération et de piégeage de l'intermédiaire anionique

Concernant la formation du produit **5**, le processus de dimérisation est le seul mécanisme envisagé permettant son obtention. Cette proposition mécanistique soulève deux problèmes. Le premier concerne la régénération du photo-catalyseur permettant de fermer le cycle photo-catalytique. Le second est d'attester de la formation de l'intermédiaire radicalaire **O** (Schéma 109).

Par rapport à la problématique du photo-catalyseur, il ne peut retrouver son état fondamental qu'en étant oxydé. La seule espèce pouvant réaliser cette opération est le dioxyde de soufre. Avec un potentiel rédox de $E_{\text{red}} = -0.8 \text{ V vs SCE}$, le SO_2 est mesuré d'être réduit par le radical anion du photo-catalyseur ($E_{1/2}(\text{PC}2/\text{PC}2^{\cdot-}) = -1.59 \text{ V vs SCE}$) et ainsi clôturer le cycle photo-catalytique lui permettant de fonctionner correctement (Schéma 109).

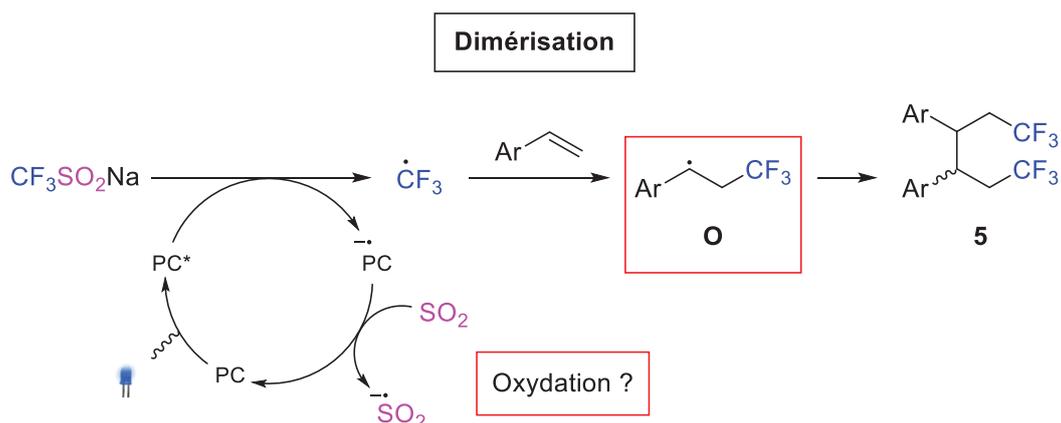
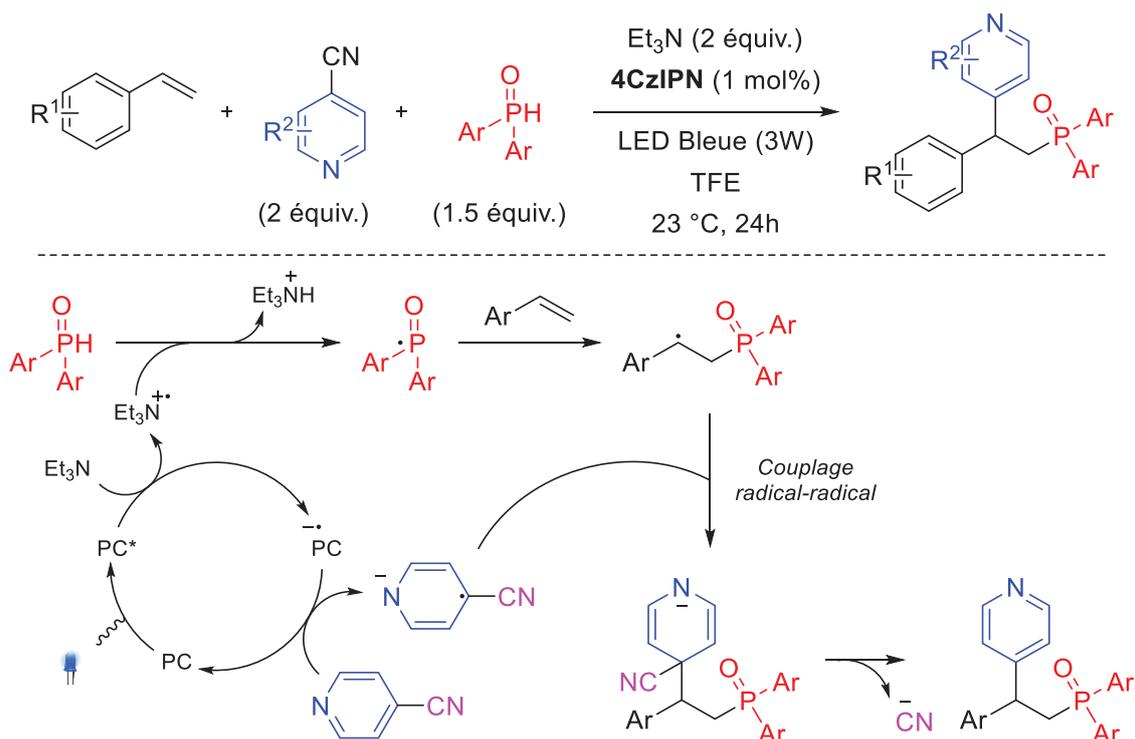


Schéma 109: Proposition mécanistique permettant d'expliquer la formation du dérivé d'hexestrol fluoroalkylé 5

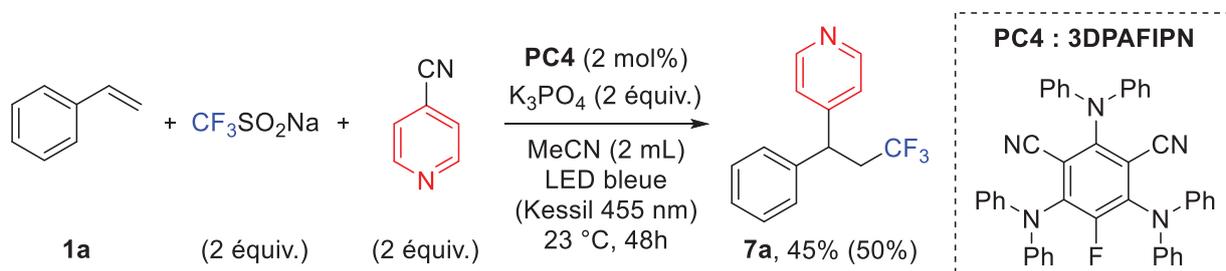
Pour tenter de confirmer la formation de l'intermédiaire radicalaire **O**, une expérience a été réalisée inspiré par les travaux de Shen. Ce dernier a développé une méthode photochimique de difonctionnalisation de styrènes en utilisant le photo-catalyseur 4CzIPN^[222]. Durant la réaction, un intermédiaire radicalaire benzylique phosphiné est généré par addition régiosélective d'un radical phosphinoyle sur un styrène. Une réaction de couplage radical-radical se produit entre cet intermédiaire et le radical anion de la 4-cyanopyridine, formé par la réduction du dérivé carbonitrile avec le radical anion du photo-catalyseur. La réaromatisation et l'élimination de l'anion cyanure permet l'obtention du produit désiré (Schéma 110).

^[222] J. Shen, Y. Zhang, Y. Yu, M. Wang, *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 901-907.



Sch\u00e9ma 110: Difonctionnalisation de styr\u00e8nes par pyridylation et phosphinoylation r\u00e9alis\u00e9e par Shen

Dans notre cas, l'insertion du motif pyridine en position benzylique permettrait de consolider l'hypoth\u00e8se de la formation d'un interm\u00e9diaire radicalaire **O**. Du styr\u00e8ne **3a** a donc \u00e9t\u00e9 plac\u00e9 sous argon avec deux \u00e9quivalents de triflate de sodium, 2 mol% du photo-catalyseur 3DPAFIPN ainsi que 2 \u00e9quivalents de 4-cyanopyridine et de K_3PO_4 . Apr\u00e8s l'ajout d'ac\u00e9tonitrile, le m\u00e9lange a \u00e9t\u00e9 irradi\u00e9 sous une LED Bleue \u00e0 temp\u00e9rature ambiante pendant 48h. Obtenu avec un rendement isol\u00e9 de 45%, le produit **7a** est la preuve qu'une r\u00e9action de couplage radical-radical s'est d\u00e9roul\u00e9e entre l'interm\u00e9diaire radicalaire **O** et le radical anion de la 4-cyanopyridine, soutenant une fois encore le postulat de d\u00e9part (Sch\u00e9ma 111).



Sch\u00e9ma 111: Difonctionnalisation de styr\u00e8nes par couplage radical-radical avec du 4-cyanopyridine

II.8.5. Expériences de spectroscopie par résonance paramagnétique électronique

Toutes ces expériences ne restent cependant que des preuves indirectes permettant d'expliquer les mécanismes réactionnels proposés. Pour obtenir des informations plus tangibles, il était nécessaire d'utiliser un outil analytique capable d'identifier et de caractériser les intermédiaires formés durant la réaction. La spectroscopie par résonance paramagnétique électronique (RPE) s'est donc révélée comme étant le dispositif de choix pour compléter au mieux cette étude mécanistique.

Comme précédemment, ces expériences ont été réalisées en présence des piègeurs de radicaux usuels: le N-tert-Butyl- α -phénylnitron (PBN) et le 5,5-Diméthyl-1-pyrroline N-oxide (DMPO) (Figure 32). Par souci de clarté, les résultats sont présentés sous la forme d'un tableau (Tableau 21).

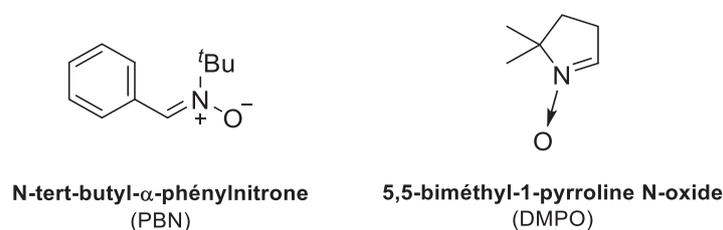


Figure 32: Pièges à radicaux communément utilisés pour les expériences de spectroscopie par résonance paramagnétique électronique

Dans un premier temps, l'objectif était d'observer la génération du radical trifluorométhyle dans les conditions opératoires de dimérisation et dans celles d'hydrofluoroalkylation.

Conditions opératoires de dimérisation (3DPAFIPN / Acétonitrile)

Au départ, le réactif de Langlois a été irradié en présence du photocatalyseur et de DMPO dans l'acétonitrile. La formation d'un seul adduit **P** est observée avec une signature particulière correspondant à un radical trifluorométhyle ($g=2.0065$, $a_N=13.6G$ $a_H=15.85 G$, $a_{3F}=0.93G$). En utilisant du CF_2HSO_2Na comme autre source de sulfinate, on observe la signature caractéristique d'un adduit radicalaire fluoroalkyle **Q** ($g=2.0064$, $a_N=14.1G$, $a_H=18.6G$ $a_F=0.6G$). Ces résultats sont les premières preuves directes qu'un transfert mono-électronique se produit dans le milieu entre le photo-catalyseur excité et le sulfinate de sodium. De plus, il est intéressant de noter que c'est le même fonctionnement qui opère pour tous les sulfinates.

Conditions opératoires d'hydrofluoroalkylation (4CzIPN / DMSO)

Assez logiquement, la formation d'un adduit **R** ($g=2.0062$, $a_N=14.23G$ $a_H=2.15G$, $a_{3F}=1.55G$) caractéristique d'un radical trifluorométhyle a été observé en présence de PBN lorsque le triflinate de sodium est irradié en présence de 4CzIPN dans le DMSO. En revanche, une nouvelle signature non observée jusque-là est apparue lorsque du DMPO est utilisé comme piègeur dans ces mêmes conditions réactionnelles. Cette signature, caractéristique du radical anion du dioxyde de soufre **S** ($g=2.0061$), vient confirmer le postulat de départ dans lequel le photo-catalyseur peut retourner à son état fondamental en réduisant le SO_2 . Durant les expériences préliminaires au début du projet, on observait en fin de réaction un dépôt solide blanc dans le réacteur. Bien qu'intrigué par son origine, aucune explication n'avait été avancée jusqu'à ces expériences qui nous ont permis de comprendre que ce solide blanc est un sel de dithionite résultant de la dimérisation du radical anion SO_2^- .

Dans un second temps, l'objectif était d'observer la formation de l'intermédiaire radicalaire benzylique trifluorométhylé **O**. Un mélange de styrène, de réactif de Langlois et de photo-catalyseur a donc été irradié en présence de DMPO. La présence d'une signature caractéristique d'un adduit DMPO-O **T** ($g=2.0061$, $a_N=14G$ $a_H=16G$) a permis de conclure cette étude mécanistique en validant la formation de l'intermédiaire clef de ces deux transformations. Ce résultat a été confirmé avec l'autre piègeur qui révèle la formation d'un adduit PBN-O **U** ($g=2.006$, $a_N=14.8G$ $a_H=2.2G$).

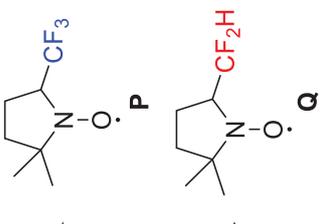
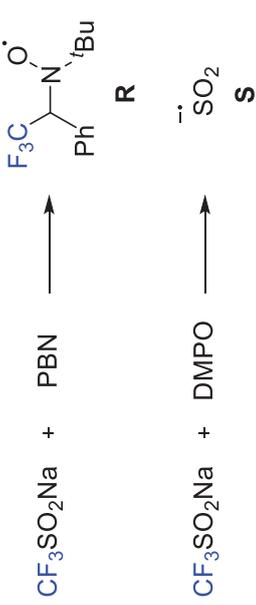
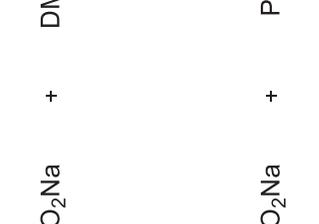
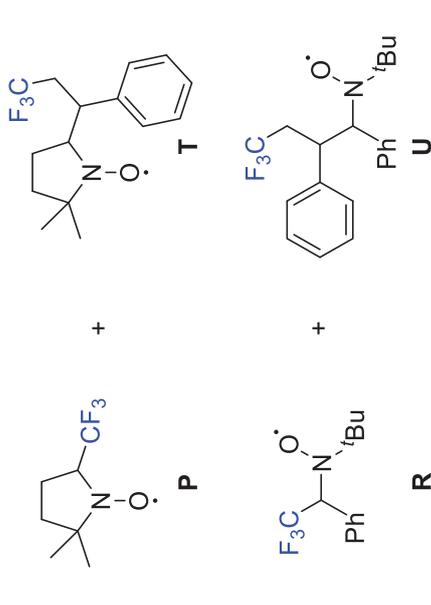
Réaction	Dimérisation	Hydrofluoroalkylation
PC	PC4 : 3DPAFIPN	PC1 : 4CzIPN
Solvant	MeCN	DMSO
Génération du radical R _f	$\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na} + \text{DMPO} \longrightarrow \text{P}$ $\text{CF}_2\text{HSO}_2\text{Na} + \text{DMPO} \longrightarrow \text{Q}$ 	$\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na} + \text{PBN} \longrightarrow \text{R}$ $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na} + \text{DMPO} \longrightarrow \text{S}$ 
Addition du radical R _f	$\text{PC4} + \text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na} + \text{DMPO} \longrightarrow \text{P}$ $\text{PC4} + \text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na} + \text{PBN} \longrightarrow \text{R}$ 	$\text{PC4} \xrightarrow[455 \text{ nm}]{\text{DMSO}} \text{T}$ $\text{PC4} \xrightarrow[455 \text{ nm}]{\text{DMSO}} \text{U}$ 

Tableau 21: Expériences de spectroscopie par résonance paramagnétique électronique

II.8.6. Mécanismes réactionnels proposés

L'association de tous ces résultats a permis de valider les bonnes hypothèses de départ et pouvoir ainsi proposer plusieurs mécanismes réactionnels menant à la formation des différents produits.

Dans le DMSO, la première étape correspond à la formation du radical trifluorométhyle résultant de l'oxydation du réactif de Langlois par le photo-catalyseur excité. L'addition régiosélective de ce dernier sur le styrène en position α -benzylique génère une espèce intermédiaire radicalaire trifluorométhylé **O**. Cette espèce est réduite en sa version anionique **P** capable de piéger différents électrophiles menant ainsi à la formation du produit d'hydrofluoroalkylation **4** ou du produit de carbofluoroalkylation **6** en présence de CO_2 dans le milieu (Figure 33).

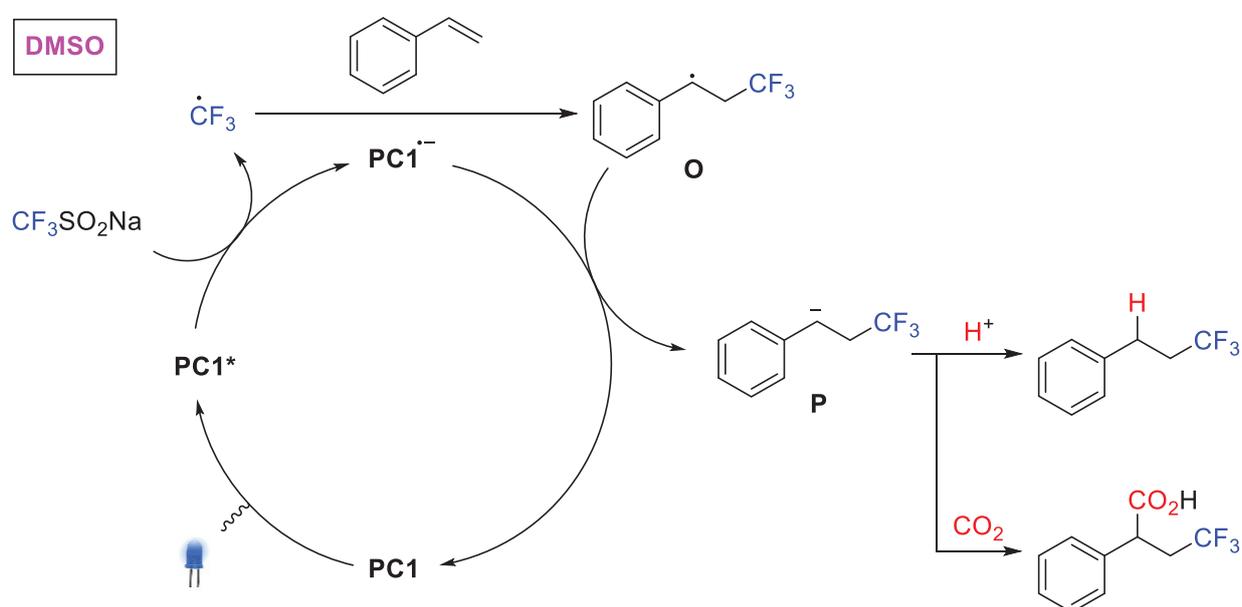


Figure 33: Mécanisme proposé pour l'hydro- et la carbofluoroalkylation

Dans l'acétonitrile, les premières étapes menant à la formation de l'intermédiaire **O** sont les mêmes que dans celles se produisant dans le DMSO. En revanche, cet intermédiaire réalise dans ce cas-là une réaction de couplage radical-radical avec une autre molécule **O** pour donner le produit de dimérisation **5**. L'oxydation du radical anion du photo-catalyseur par le dioxyde de soufre, co-produit de l'oxydation du triflate de sodium, lui permet de retourner à son état fondamental et ainsi clore le cycle photo-catalytique (Figure 34).

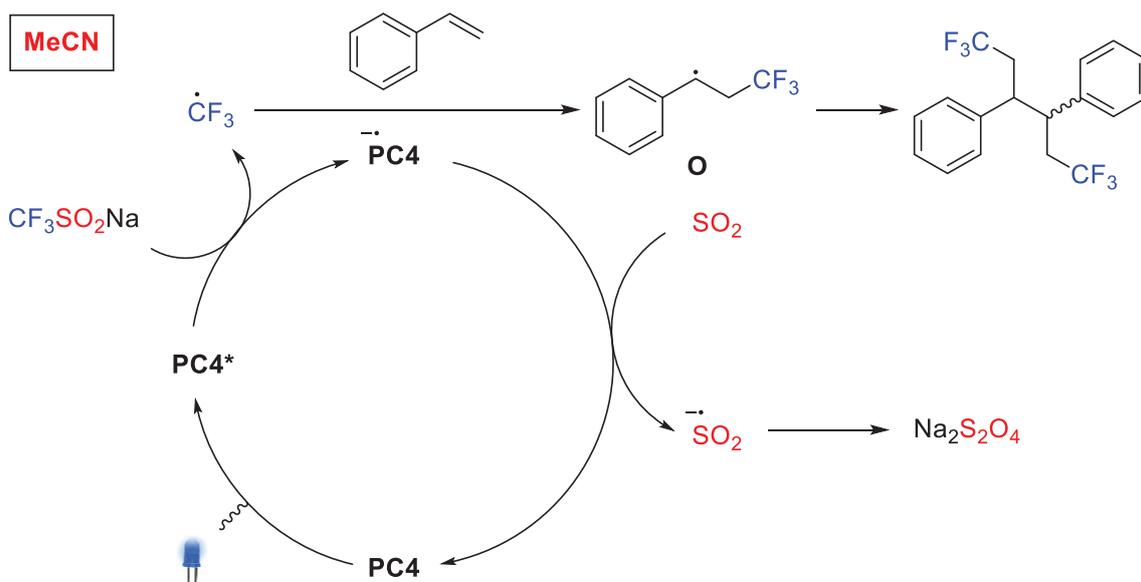


Figure 34: Mécanisme proposé pour la synthèse des dérivés fluoroalkylé de l'hexestrol

Il est possible d'éviter la dimérisation de l'intermédiaire **O** en réalisant une réaction de couplage radical-radical avec un autre partenaire. C'est ce qui s'est produit entre l'intermédiaire **O** et le radical anion de la 4-cyanopyridine. Formé par la réduction du dérivé carbonitrile avec le radical anion du photo-catalyseur, cette réaction permet au passage de clore le cycle photo-catalytique (Figure 35).

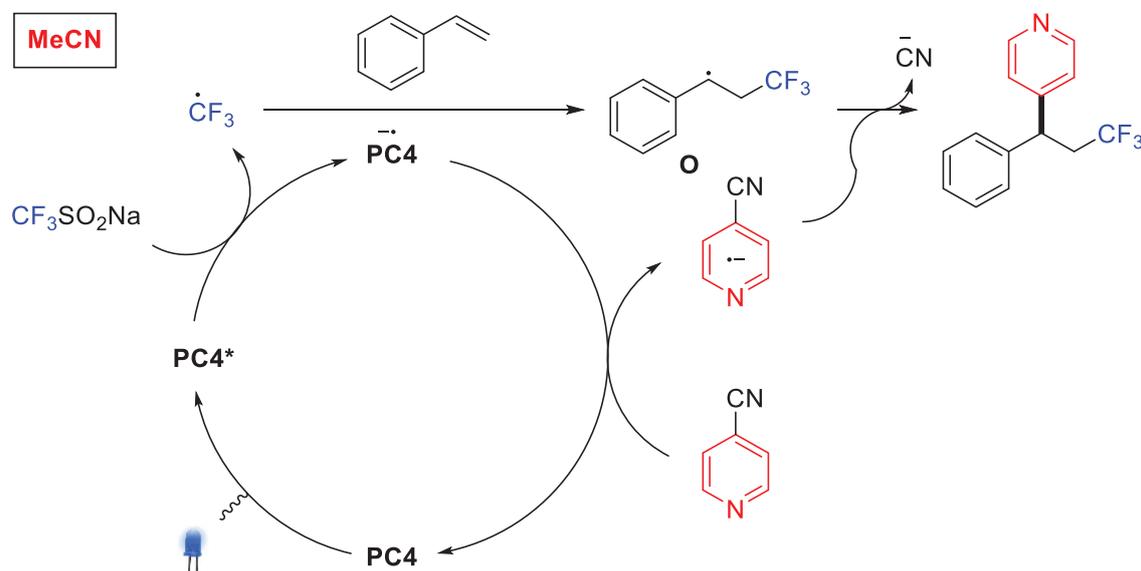


Figure 35: Mécanisme proposé pour la difonctionnalisation de styrenes par couplage radical-radical avec du 4-cyanopyridine

II.9. Conclusion

Dans ce chapitre a été décrit la synthèse de dérivés fluoroalkylés par catalyse photoredox à partir de différents sulfinate de sodium.

Cette nouvelle méthodologie d'hydrofluoroalkylation de styrènes permet d'obtenir une grande variété de substrats tant par la nature du motif fluoroalkyle introduit que par la complexité structurale des différents produits. La primo description de la plupart de ces substrats en est la preuve. Reposant sur une stratégie différente des méthodes développées jusqu'alors, ce protocole permet de s'affranchir de l'utilisation de donneur d'atome d'hydrogène exogènes. L'emploi de sulfinate de sodium comme source de radical fluoroalkyle est le deuxième élément majeur lui permettant de se distinguer des autres méthodes décrites dans la littérature.

Le second protocole permet la synthèse de dérivés fluoroalkylés de l'hexestrol en une seule étape. De la même manière que pour l'hydrofluoroalkylation, une grande variété de substrats pour la plupart tous nouveaux ont été isolés avec de bons à excellents rendements. N'ayant pu être exploités jusqu'alors en raison du faible développement de la littérature sur leur sujet, cette nouvelle méthode ouvre la voie à une éventuelle valorisation de ces substrats.

Au-delà de la mise au point de deux nouveaux protocoles de synthèse, l'intérêt principal de cette méthode réside dans la grande chimiosélectivité de ces réactions. Un simple changement de solvant amène à une réactivité complètement différente donnant ainsi à une grande variété de substrats à partir de deux ou trois composants très facile d'accès (Schéma 112).

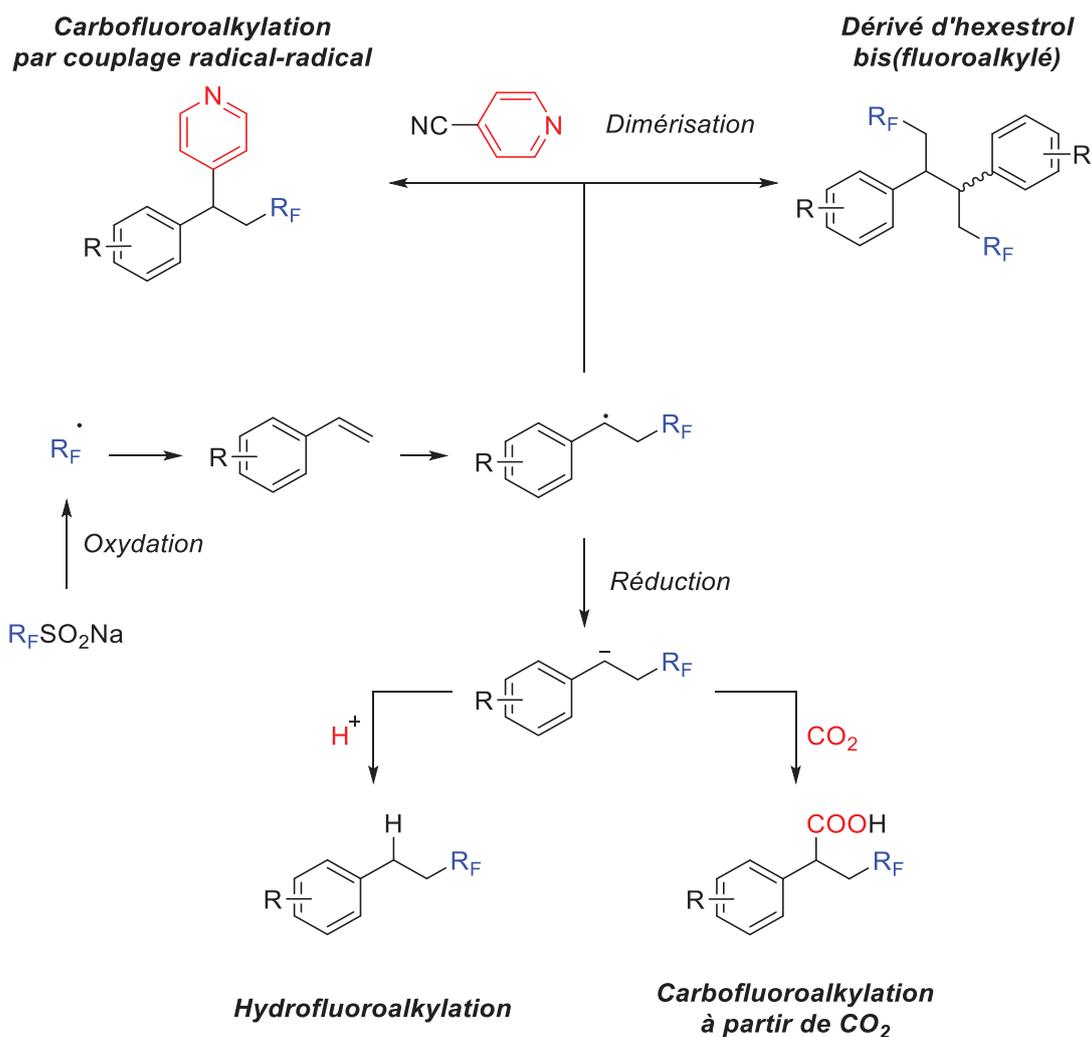


Schéma 112: Bilan des différents produits accessibles par ces méthodologies

Références

- [1] T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature* **2017**, *473*, 470-477.
- [5] K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881-1886.
- [6] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330.
- [120] P. Jeschke, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570-589.
- [121] M. H. Hung, W. B. Farnham, A. E. Feiring, S. Rozen dans *Fluoropolymers: Synthesis Vol. 1* (Eds.: G. Hougham, P. E. Cassidy, K. Johns, T. Davidson), Plenum, **1999**, pp.51-66.
- [122] Novel Drug Approvals for 2023, U.S. Food and Drug Administration, **2023**.
- [123] Top Pharma List, PM Live, **2023**.
- [124] Paxlovid : un traitement contre le Covid-19 qui diminue les risques d'hospitalisation, l'Assurance Maladie, **2022**.
- [125] F. Lehmann, *Arch. Exptl. Path. Pharmacol.* **1928**, *130*, 250-255.
- [126] H. L. Yale, *J. Med. Chem.* **1958**, *1*, 121-133.
- [127] A. Rivkin, K. Biswas, T. C. Chou, S. J. Danishefsky, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4081-4084.
- [128] J. P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *L'actualité chimique* **2006**, *301*, 83-87.
- [129] C. C. Tseng, G. Baillie, G. Donvito, M. A. Mustafa, S. E. Juola, C. Zanato, C. Massarenti, S. Dall'Angelo, W. T. A. Harrison, A. H. Lichtman, R. A. Ross, M. Zanda, I. R. Greig, *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 5049-5062.
- [130] J. P. Bégué, D. Bonnet-Delpon dans *Chimie bioorganique et médicinale du fluor* (Eds.: EDP Sciences/CNRS Éditions), **2005**.
- [131] P. N. Edwards dans *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications* (Eds.: R.E. Banks, B.E. Smart, J.C. Tatlow), Plenum Press, **1994**, pp.502-509.

- [132] H. J. Böhm, D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B. Kuhn, K. Müller, U. Obst-Sander, M. Stahl, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637-643.
- [133] C. H. Mitch, T. J. Brown, F. P. Bymaster, D. O. Calligaro, D. Dieckman, L. Merrit, S. C. Peters, S. J. Quimby, H. E. Shannon, L. A. Shipley, J. S. Ward, K. Hansen, P. H. Olesen, P. Sauerberg, M. J. Sheardown, M. D. B. Swedberg, P. Suzdak, B. Greenwood, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4, 538-546.
- [134] J. A. Ma, D. Cahard, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 975-996.
- [135] M. Shimizu, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214-231; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 218-234.
- [136] D. M. Wiemers, D. J. Burton, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 832-834.
- [137] I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2195-2198.
- [138] G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 393-395.
- [139] G. K. S. Prakash, M. Mandal, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 123-131.
- [140] T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156-2164.
- [141] P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579-2586.
- [142] D. P. Hari, P. Caramenti, J. Waser, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 3212-3225.
- [143] T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214-8264; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8372-8423.
- [144] N. Shibata, A. Matsnev, D. Cahard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1-19.
- [145] A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8950-8958; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9082-9090.
- [146] B. R. Langlois, E. Laurent, N. Roidot, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7525-7528.
- [147] H. Xiao, Z. Zhang, Y. Fang, L. Zhu, C. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 6308-6319.
- [148] C. Alonso, E. Martínez de Marigorta, G. Rubiales, F. Palacios, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1847-1935.
- [149] R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1949**, *0*, 2856-2861.
- [150] X. Wang, Y. Ye, S. Zhang, J. Feng, Y. Xu, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16410-16413.
- [151] S. Okusu, Y. Sugita, E. Tokunaga, N. Shibata, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2189-2193.
- [152] T. Xu, C. W. Cheung, X. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4910-4914; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5010-5014.
- [153] T. Koike, M. Akita, *Chem* **2018**, *4*, 409-437.
- [154] J. D. Nguyen, J. W. Tucker, M. D. Konieczynska, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4160-4163.
- [155] C. J. Wallentin, J. D. Nguyen, P. Finkbeiner, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8875-8884.
- [156] E. Kim, S. Choi, H. Kim, E. J. Cho, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6209-6212.
- [157] K. Matsuzaki, T. Hiromura, E. Tokunaga, N. Shibata, *ChemistryOpen* **2017**, *6*, 226-230.
- [158] K. Matsuzaki, T. Hiromura, H. Amii, N. Shibata, *Molecules* **2017**, *22*, 1130-1142.
- [159] C. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6580-6589.
- [160] T. Umemoto, B. Zhang, T. Zhu, X. Zhou, P. Zhang, S. Hu, Y. Y. Li, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7708-7719.
- [161] Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9567-9571; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9705-9709.
- [162] Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2136-2139.
- [163] G. Dagousset, A. Carboni, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4340-4343.
- [164] A. Carboni, G. Dagousset, E. Magnier, G. Masson, *Synthesis* **2015**, *47*, 2439-2445.
- [165] A. Carboni, G. Dagousset, E. Magnier, G. Masson, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14197-14200.
- [166] G. Levitre, G. Dagousset, E. Anselmi, B. Tuccio, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6005-6010.
- [167] Y. Yasu, Y. Arai, R. Tomita, T. Koike, M. Akita, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 780-783.
- [168] N. Noto, K. Miyazawa, T. Koike, M. Akita, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3710-3713.
- [169] N. Noto, T. Koike, M. Akita, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7064-7071.
- [170] Q. H. Deng, J. R. Chen, Q. Wei, Q. Q. Zhao, L. Q. Lu, W. J. Xiao, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3537-3540.
- [171] Q. Wei, J. R. Chen, X. Q. Hu, X. C. Yang, B. Lu, W. J. Xiao, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4464-4467.
- [172] L. Jarrige, A. Carboni, G. Dagousset, G. Levitre, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2906-2909.
- [173] B. Sahoo, J. L. Li, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11577-11580; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 11740-11744.
- [174] Y. Xu, Z. Wu, J. Jiang, Z. Ke, C. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4545-4548; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 4616-4619.
- [175] R. Tomita, Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1099-1106.
- [176] S. Mizuta, S. Verhoog, K. M. Engle, T. Khotavivattana, M. O'Duill, K. Wheelhouse, G. Rassias, M. Medebielle, V. Gouverneur, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2505-2508.
- [177] M. R. Nadiveedhi, S. R. Cirandur, S. M. Akondi, *Green Chem.* **2020**, *22*, 5589-5593.
- [178] N. O. Ilchenko, P. G. Janson, K. J. Szabo, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11087-11091.
- [179] A. Carboni, G. Dagousset, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1240-1243.
- [180] L. Zheng, L. Cai, X. Zhuo, L. Deng, Y. Wu, B. Yang, Y. Wang, W. Guo, *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 6498-6504.

- [181] R. Tomita, Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7144-7148; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7272-7276.
- [182] P. Xu, J. Xie, Q. Xue, C. Pan, Y. Cheng, C. Zhu, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14039-14042.
- [183] F. Gao, C. Yang, G. L. Gao, L. Zheng, W. Xia, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3478-3481.
- [184] D. A. Nagib, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, *480*, 224-228.
- [185] S. H. Oh, Y. R. Malpani, N. Ha, Y. S. Jung, S. B. Han, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1310-1313.
- [186] X. J. Tang, W. R. Dolbier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4246-4249; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4320-4323.
- [187] D. B. Bagal, G. Kachkovskiy, M. Knorn, T. Rawner, B. M. Bhanage, O. Reiser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6999-7002; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 7105-7108.
- [188] T. Rawner, M. Knorn, E. Lutsker, A. Hossain, O. Reiser, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7139-7147.
- [189] B. Kaboudin, M. Ghashghaee, A. Bigdeli, A. Farkhondeh, M. Eskandari, H. Esfandiari, *Chemistry Select.* **2021**, *6*, 12998-13014.
- [190] L. Zhu, L. S. Wang, B. Li, B. Fu, C. P. Zhang, W. Li, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6371-6374.
- [191] Q. Lefebvre, N. Hoffmann, M. Rueping, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2493-2496.
- [192] W. Kong, H. An, Q. Song, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 8968-8971.
- [193] V. R. Yatham, Y. Shen, R. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10915-10919; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 11055-11059.
- [194] S. Jana, A. Verma, R. Kadu, S. Kumar, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 6633-6644.
- [195] X. L. Yu, J. R. Chen, D. Z. Chena, W. J. Xiao, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 8275-8278.
- [196] P. Wang, S. Zhu, D. Lu, Y. Gong, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1924-1928.
- [197] J. Fang, Z. K. Wang, S. W. Wu, W. G. Shen, G. Z. Aoa, F. Liu, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 7638-7641.
- [198] A. D. Kulthe, P. S. Mainkar, S. M. Akondi, *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 5582-5585.
- [199] J. Ma, X. Xie, E. Meggers, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 259-265.
- [200] J. W. Beatty, J. J. Douglas, K. P. Cole, C. R. J. Stephenson, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 7919-7924.
- [201] M. Daniel, G. Dagousset, P. Diter, P. A. Klein, B. Tuccio, A. M. Goncalves, G. Masson, E. Magnier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3997-4001; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 4055-4059
- [202] R. Tomita, Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1099-1106.
- [203] Y. Yang, Y. Liu, Y. Jiang, Y. Zhang, D. A. Vicić, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6639-6648.
- [204] J. B. Tommasino, A. Brondex, M. Médebielle, M. Thomalla, B. R. Langlois, T. Billard, *Synlett* **2002**, *10*, 1697-1699.
- [205] D. J. Wilger, N. J. Gesmundo, D. A. Nicewicz, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3160-3165.
- [206] N. Iqbal, J. Jung, S. Park, E. J. Cho, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 539-542; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 549-552.
- [207] N. J. W. Straathof, S. E. Cramer, V. Hessel, T. Noël, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15549-15553; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 15778-15782.
- [208] Y. F. Yang, J. H. Lin, J. C. Xiao, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 9277-9282.
- [209] S. Choi, Y. J. Kim, S. M. Kim, J. W. Yang, S. W. Kim, E. J. Cho, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4881-4888.
- [210] H. Jia, A. P. Häring, F. Berger, L. Zhang, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 7623-7628.
- [211] J. Hou, A. Ee, H. Cao, H. W. Ong, J. H. Xu, J. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 17220-17224; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 17466-17470.
- [212] N. R. Campbell, E. C. Dodds, W. Lawson, *Nature* **1938**, *141*, 78.
- [213] N. R. Campbell, E. C. Dodds, W. Lawson, R. L. Noble, *Lancet* **1939**, *234*, 312-313.
- [214] U. V. Solmssen, *Chem. Rev.* **1945**, *37*, 481-598.
- [215] Y. A. Failkov, L. M. Yagupol'skii, *Soviet progress in chemistry*, **1966**, *32*, 745-750.
- [216] G. G. Shitov, E. A. Rudzit, O. M. Kuliabko, L. M. Yagupol'skii, Y. A. Failkov, *Method for preparing meso-3,4-di(p-hydroxyphenyl) 1,1,1,6,6,6-hexafluorohexane (f-estrol) or its esters*, SU434732, **1977**.
- [217] K. Uneyama, H. Nanbu, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4598-4599.
- [218] C. P. Andrieux, L. Gelis, J. M. Saveant, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4961-4964.
- [219] C. K. Rhee, K. Chae, L. A. Levy, K. S. Korach, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 133-138.
- [220] H. Rudler, A. Parlier, C. Denneval, P. Herson, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 738-741.
- [221] B. Yang, X. H. Xu, F. L. Qing, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1906-1909.
- [222] J. Shen, Y. Zhang, Y. Yu, M. Wang, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 901-907.

Chapitre III : Synthèse et valorisation des fluorures de carbamoyle

Résumé : Jusqu'alors peu étudiés ni même exploités, les fluorures de carbamoyle connaissent un intérêt grandissant qui s'explique par le récent développement de protocoles de synthèse permettant d'accéder à ces composés de manière sûre et efficace. Leur utilisation comme nouveau substrat plateforme pour la synthèse de molécules innovantes fait l'objet de plusieurs travaux de recherches. Dans le cadre de cette thèse, la valorisation des fluorures de carbamoyle a été envisagée à travers deux transformations : une réaction de désoxyfluoration ainsi qu'une fonctionnalisation de ces substrats *via* une activation de la liaison C-F avec un catalyseur de nickel. Même si les objectifs de départ n'ont pas été entièrement atteints, des résultats prometteurs ont été enregistrés permettant d'envisager des perspectives intéressantes pour la suite du projet.

Sommaire chapitre III

III.1. Introduction générale	171
III.2. Propriétés	171
III.3. Méthodes de synthèses	173
III.3.1. Approches traditionnelles	173
III.3.1.1. A partir de gaz fluorocarbonés	173
III.3.1.2. A partir de dérivés N-trifluorométhyle	174
III.3.2. Approches modernes.....	176
III.3.2.1. A partir de difluorocarbène	176
III.3.2.2. A partir de fluorure de carbonyle généré <i>in-situ</i>	178
III.3.2.3. A partir d'agents de désoxyfluoration	180
III.4. Valorisation des fluorures de carbamoyle	183
III.4.1. Désoxyfluoration complète	184
III.4.1.1. Réaction de désoxyfluoration	185
III.4.1.2. Désoxyfluoration des fluorures de carbamoyle.....	186
III.4.1.3. Désoxyfluoration d'analogues des fluorures de carbamoyle	187
III.4.1.4. Optimisation et exemplification de la transformation	195
III.4.1.4. Conclusion.....	202
III.4.2. Fonctionnalisation par activation de la liaison C-F avec du nickel ..	203
III.4.2.1. Etat de l'art.....	203
III.4.2.2. Activation de liaison C-F avec du nickel	204
III.5. Conclusion	208
Références	209

III.1. Introduction générale

Les fluorures de carbamoyle sont des molécules dans lesquelles un atome de fluor est lié à l'atome de carbone d'un amide. La première description de ces composés dans la littérature remonte à 1945 et a été rapportée par Buckley, Piggott, et Welch^[223]. Ces derniers ont à l'époque proposé de les synthétiser en additionnant du fluorure d'hydrogène sur des dérivés isocyanates (Schéma 113).

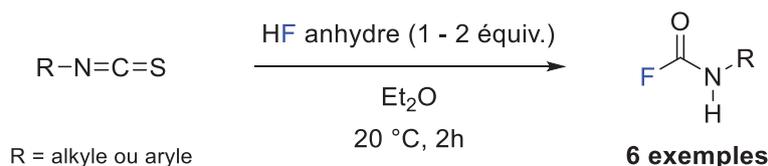


Schéma 113: Première synthèse des fluorures de carbamoyle réalisée par Buckley, Piggott, et Welch

Malgré une découverte assez ancienne, ces substrats sont très peu exploités et les études sur leurs propriétés sont assez limitées. Seulement quelques exemples de la littérature relatent leurs activités biologiques^{[224],[225],[226]}. Cette faible exploitation peut être expliquée par le fait que jusqu'à très récemment, leurs méthodes de préparation étaient plutôt hasardeuses. Toutefois depuis 2016, de nouveaux protocoles de synthèse plus modernes ont vu le jour^{[227],[228]}. Ceci a permis de mettre en lumière le potentiel de ces composés qui peuvent être utilisés comme nouvelle plateforme fluorée et de pouvoir ainsi envisager leur utilisation dans de nombreux domaines d'applications.

III.2. Propriétés

En dépit d'avoir été découvert il y a plus de 70 ans, la première étude des propriétés physico-chimiques des fluorures de carbamoyle date de 2022. Il s'agit du papier de Billard et Toulgoat qui après avoir proposé une méthode de synthèse de ces composés, ont décidé d'évaluer quelques une de leurs propriétés^[229]. Pour réaliser les différentes analyses, c'est le fluorure de méthyl-phénylcarbamoyle qui a été utilisé comme substrat modèle (Figure 36).

^[223] G. D. Buckley, H. A. Piggott, A. J. E. Welch, *J. Chem. Soc.* **1945**, 864-865.

^[224] I. B. Wilson, M. A. Hatch, S. Ginsburg, *J. Biol. Chem.* **1960**, 235, 2312-2315.

^[225] H. P. Metzger, I. B. Wilson, *Biochemistry* **1964**, 3, 926-931.

^[226] H. Kaufman, B. F. Erlanger, *Biochemistry* **1967**, 6, 1597-1606.

^[227] M. P. Drapeau, A. Tlili, *Tetrahedron Lett.* **2020**, 61, 152539.

^[228] L. Liu, Y. C. Gu, C. P. Zhang, *Chem. Rec.* **2023**, e202300071.

^[229] C. Bonnefoy, E. Chefdeville, C. Tourvieille, A. Panossian, G. Hanquet, F. Leroux, F. Toulgoat, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2022**, 28, e2022015.

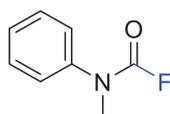


Figure 36: Substrat test utilisé pour les études physico-chimiques

Sa stabilité dans différents milieux a dans un premier temps été étudiée. Une très faible dégradation de ce composé est observée dans des solvants organiques comme le DMSO ou l'acétonitrile mais également dans l'eau. Les mêmes résultats sont observés lorsqu'il est placé dans un milieu plus physiologique comme une solution saline ou une solution tampon (PBS). Une très bonne résistance à la dégradation est également constatée dans des solutions acides et basiques jusqu'à pH 10. En effet, au-delà de cette limite, une importante décomposition de ce composé est relevée : 50% du produit est dégradé après 25h de réaction (Figure 37, a).

Afin de confirmer et d'aller plus loin dans les observations faites en milieux physiologiques, ce substrat a été incubé dans une solution tampon PBS à 37°C. Après plus de 100h d'incubation, c'est plus de 80% du réactif de départ non dégradé qui est récupéré à la fin de l'expérience (Figure 37, b). De la même manière lorsque le substrat test est placé en présence de différents acides aminés nucléophiles ou d'albumine, une très faible dégradation du substrat est observée et ce même après plus de 50h de réaction (Figure 37, c).

Dans l'ensemble, ces résultats sont très satisfaisants puisqu'ils traduisent d'une bonne stabilité des fluorures de carbamoyle dans des environnements très variés dont des milieux physiologiques.

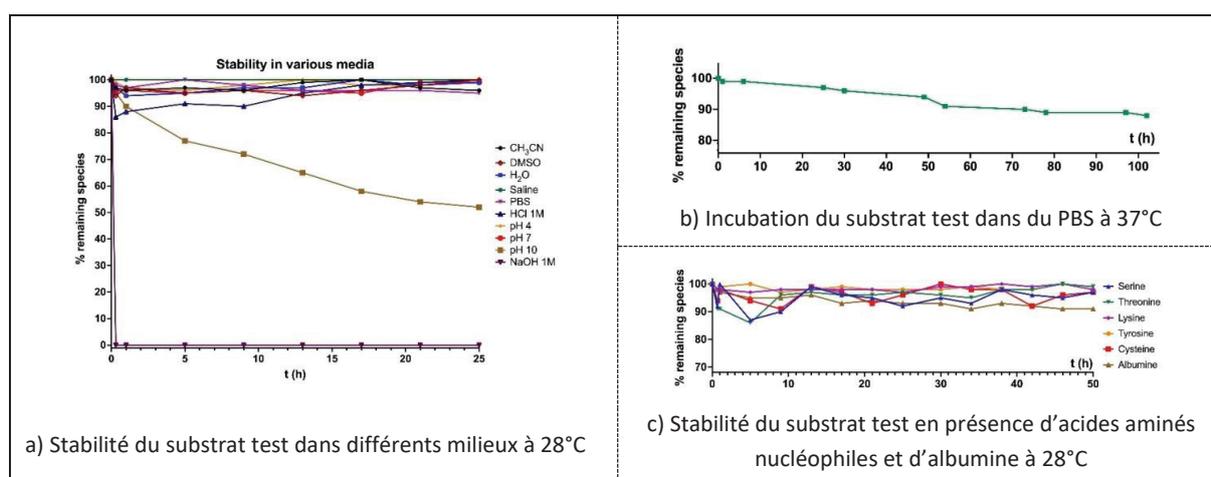


Figure 37 : Etude de la stabilité des fluorures de carbamoyle

Dans un second temps, Billard et Toulgoat se sont penchés sur les propriétés lipophile de ces composés. En comparant deux fluorures de carbamoyle avec leurs amines correspondantes, ils observent une lipophilie légèrement plus élevée pour les composés carbamoyles. Cette très faible différence de valeur laisse entendre que substituer une amine par un fluorure de carbamoyle ne devrait pas modifier fortement les propriétés des substrats qui les porte (Tableau 22).

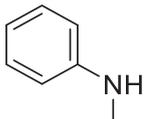
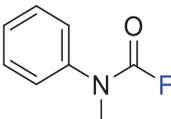
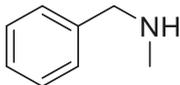
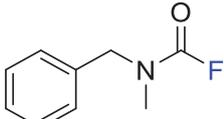
Substrat				
Lipophilie (logP)	1.570 ± 0.008	1.590 ± 0.006	1.810 ± 0.005	1.910 ± 0.005

Tableau 22: Comparaison de la lipophilie de deux fluorures de carbamoyle et de leur amine correspondante

III.3. Méthodes de synthèses

Après leur découverte dans les années 1940, plusieurs groupes se sont intéressés à la synthèse de ces composés. Sur toute la seconde partie du XX^{ème} siècle, ce sont des méthodes plus « traditionnelles » qui ont été mise au point. A partir des années 2010, des procédés de synthèse avec une approche plus moderne sont alors proposés. L'ensemble de ces protocoles sont répartis ici en fonction de l'époque et de la stratégie de synthèse employée.

III.3.1. Approches traditionnelles

III.3.1.1. A partir de gaz fluorocarbonés

Les premières méthodes de synthèse des fluorures de carbamoyle ont été développées à partir de gaz fluorocarbonés contenant le motif « COF ». Ces derniers sont mis en contact avec des amines secondaires pour donner le produit escompté.

Le gaz le plus utilisé est le fluorure de carbonyle qui s'associe très rapidement avec des amines pour donner leurs fluorures de carbamoyle correspondants (Schéma 114, a). Depuis les premiers travaux de Wood en 1948, de nombreux autres protocoles utilisant cette stratégie ont été élaborés^{[230],[231],[232]}. En 1985, le chlorofluorure de carbonyle a été utilisé par Haas

^[230] H. J. Emeléus, J. F. Wood, *J. Chem. Soc.* **1948**, 0, 2183-2188.

^[231] E. Allenstein, G. Schrempf, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1981**, 474, 7-17.

^[232] O. D. Gupta, J. M. Shreeve, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 7, 416-417.

comme alternative au fluorure de carbonyle^[233]. Le fluorure de 2,3,4,5-tétrakis((trifluorométhyl)thio)-1H-pyrrole-1-carbonyle a ainsi pu être obtenu à partir du sel de potassium de l'amine correspondante (Schéma 114, b). Une méthode mise au point par Basselier au début des années 1980 a permis la synthèse de fluorures de 1-(aziridine)carbonyle à partir d'aziridine et d'hypofluorure de trifluorométhyle^[234]. Il est intéressant de noter que l'encombrement stérique favorise la formation du co-produit 1-fluoroaziridine (Schéma 114, c). Le problème de ces méthodes est la grande toxicité et dangerosité des gaz fluorocarbonés utilisés.

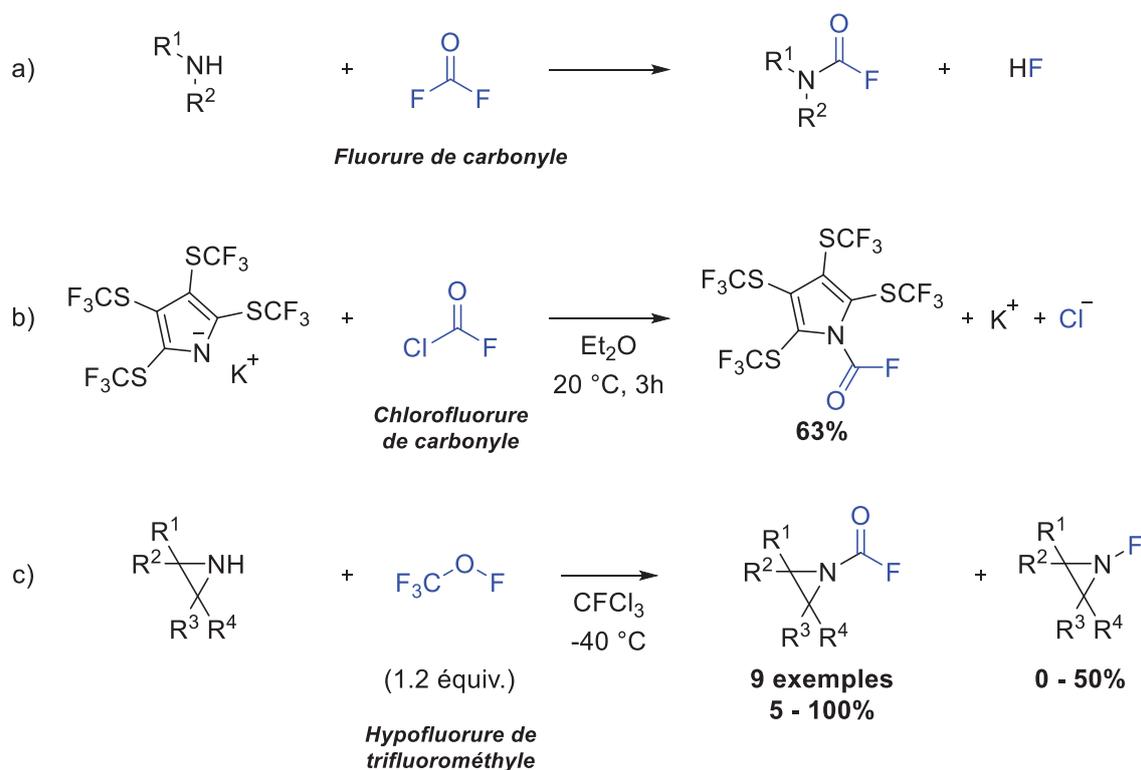


Schéma 114: Synthèse de fluorures de carbamoyle à partir de gaz fluorocarbonés

III.3.1.2. A partir de dérivés N-trifluorométhyle

Une autre stratégie employée repose sur la transformation d'un composé N-trifluorométhyle en sa version fluorure de carbamoyle.

^[233] A. Haas, T. Maciej, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1985**, 524, 33-39.

^[234] M. Seguin, J. C. Adenis, C. Michaud, J. J. Basselier, *J. Fluorine Chem.* **1980**, 15, 37-48.

Alors qu'ils tentent de réaliser la désoxyfluoration d'alcools avec du diéthyl(trifluorométhyl)amine, Dmowski et Kaminski observent du fluorure de diéthylcarbamoyle comme co-produit de réaction^[235]. Les auteurs expliquent sa formation par une réaction d'hydrolyse de l'amine trifluorométhylé de départ (Schéma 115).

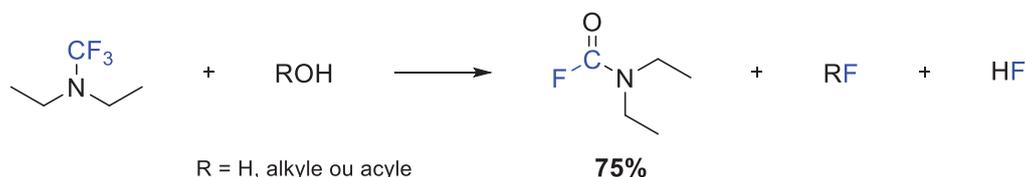


Schéma 115: Synthèse de fluorures de carbamoyle réalisée par Dmowski et Kaminski

Cette réactivité a été exploitée quelques années plus tard par Hayashi qui avait pour objectif de synthétiser des fluorures de carbamoyle N,N-perfluoroalkylés^[236]. Pour cela, il a placé des amines tertiaires perfluorées contenant un motif CF₃ dans un mélange d'oléum. Ces dernières ont été converties en leur fluorures de carbamoyle correspondants après 24h de réaction à 130°C. Le mécanisme proposé passe par la formation d'un intermédiaire fluorosulfate qui est hydrolysé pour donner le produit désiré (Schéma 116).

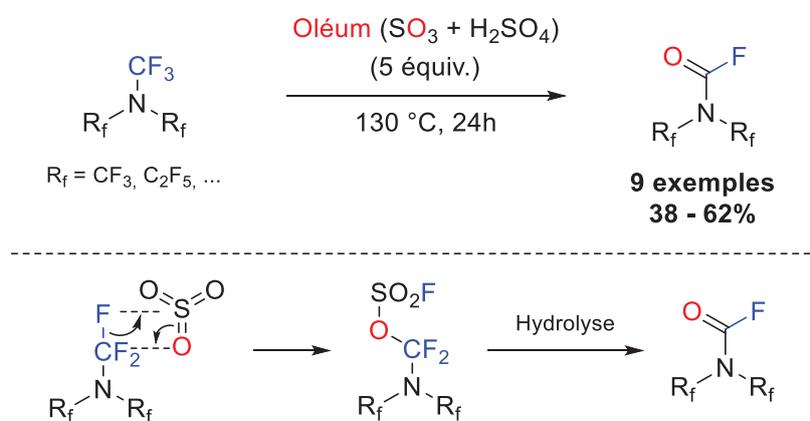


Schéma 116: Synthèse de fluorures de carbamoyle réalisée par Abe et Hayashi

Krishnamurti a proposé un protocole de synthèse qui repose sur une réaction de transposition^[237]. Ce réarrangement est provoqué par l'ajout d'acide fluorhydrique anhydre et permet la conversion du fluorure de N-(trifluorométhyl)anthraniloyle en sa version fluorure de carbamoyle (Schéma 117). La cinétique de cette transformation dépend de la quantité d'acide initialement introduite.

^[235] W. Dmowski, M. Kaminski, *J. Fluorine Chem.* **1983**, 23, 219-228.

^[236] T. Abe, E. Hayashi, *J. Fluorine Chem.* **1989**, 45, 293-311.

^[237] H. C. Lin, B. R. Cotter, J. F. Bieron, R. Krishnamurti, *J. Fluorine Chem.* **1991**, 52, 107-116.

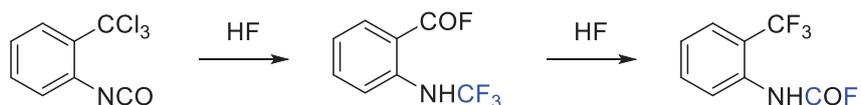


Schéma 117: Synthèse de fluorures de carbamoyle réalisée par Krishnamurti

La synthèse d'un fluorure de N-vinyl carbamoyle entièrement perfluoré a été réalisée par Del'tsova dans les années 1980^{[238],[239]}. L'utilisation d'une amine tertiaire en quantité catalytique est nécessaire au fonctionnement de la réaction. L'intermédiaire bêtaïne formé est stabilisé par la migration d'un fluorure d'un groupement trifluorométhyle sur le carbonyle et donne le produit final (Schéma 118).

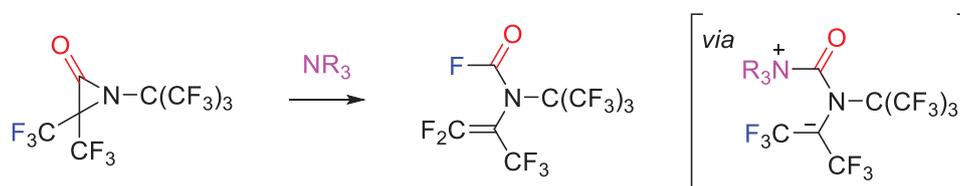


Schéma 118: Synthèse de fluorures de carbamoyle réalisée par Del'tsova

Malgré des résultats intéressants, ces méthodologies restent assez limitées tant par leur domaine d'applicabilité que par leurs conditions opérationnelles pernicieuses. Plusieurs groupes ont donc envisagé la synthèse de ces composés avec des approches beaucoup plus modernes et adaptées à l'époque actuelle.

III.3.2. Approches modernes

III.3.2.1. A partir de difluorocarbène

En 2016, Bolm est le premier à proposer une synthèse plus contemporaine de fluorures de carbamoyle à partir d'hydroxylamines et de bromodifluoroacétate de sodium^[240]. La décomposition thermique de ce sel permet de générer du difluorocarbène capable de s'additionner sur l'hydroxylamine pour former une espèce zwitterionique intermédiaire. La migration du groupement hydroxyle sur le fragment CF₂ suivi de l'élimination d'une molécule de HF permet l'obtention de fluorures de carbamoyle avec de bons rendements (Schéma 119). En dépit de l'originalité de la stratégie, cette méthode reste assez limitée par la faible disponibilité commerciale des hydroxylamines de départ.

^[238] D. P. Del'tsova, N. P. Gambaryan, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1984**, 1367-1370.

^[239] D. P. Del'tsova, N. P. Gambaryan, *J. Fluorine Chem.* **1993**, 65, 209-211.

^[240] H. Baars, J. Engel, L. Mertens, D. Meister, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 2293-2299.

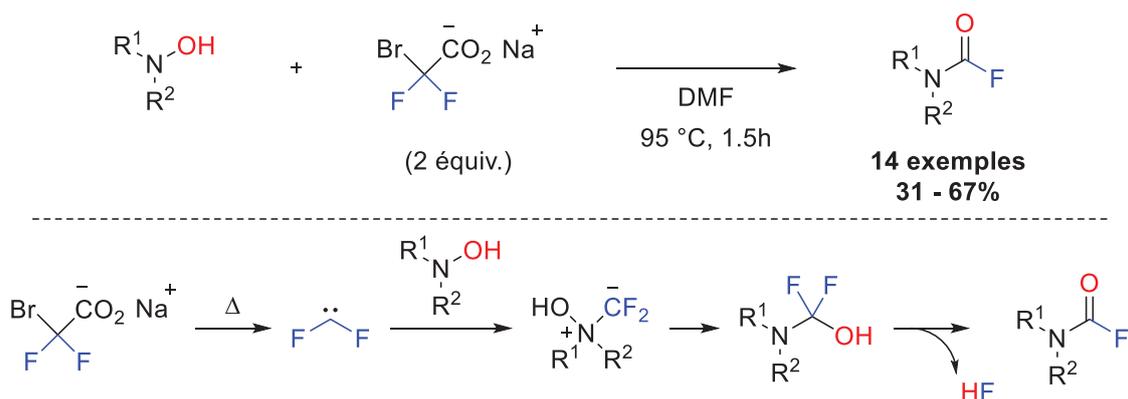


Schéma 119: Synthèse de fluorures de carbamoyle réalisée par Bolm

Plus récemment, Le a développé une méthode de synthèse s'appuyant sur la même stratégie mais à partir d'un substrat de départ beaucoup plus commun et facile d'accès : une amine secondaire^[241]. La génération de difluorocarbène se fait dans son cas par décarboxylation thermiquement induite du (triphenylphosphonio)difluoroacétate. Piégé par de l'oxyde de 4-méthylpyridine, le difluorocarbène est oxydé en fluorure de carbonyle capable de réagir rapidement sur l'amine secondaire pour former le fluorure de carbonyle correspondant. Le 4-méthylpyridine, co-produit de l'étape d'oxydation, permet de s'affranchir de l'utilisation d'une base exogène pour piéger le HF (Schéma 120).

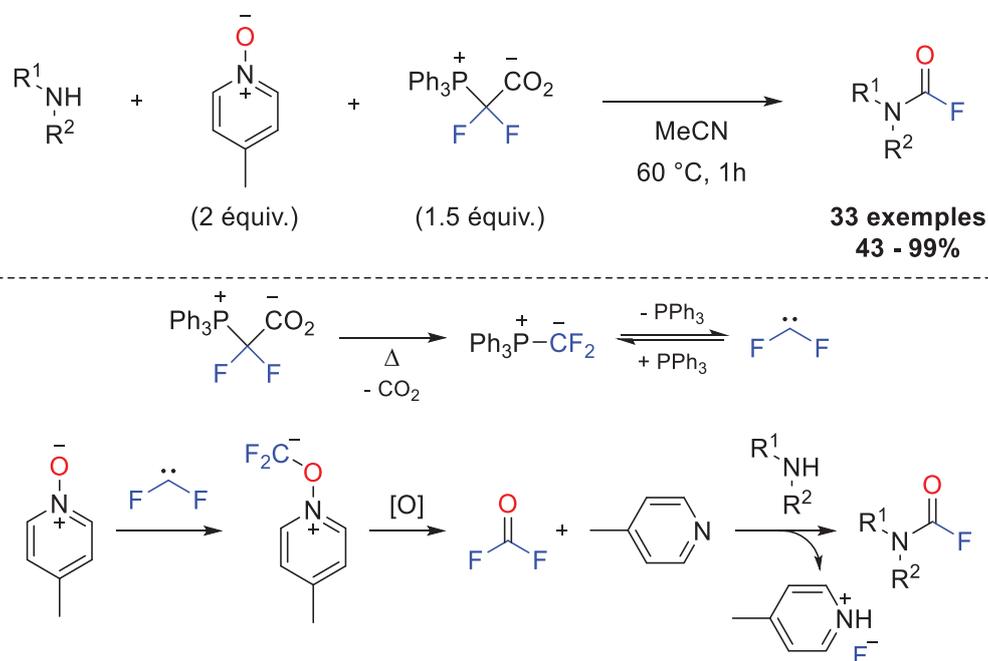


Schéma 120: Synthèse de fluorures de carbamoyle réalisée par Le

^[241] D. Cadwallader, T. R. Tiburcio, G. A. Cieszynski, C. M. Le, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 11457-11468.

III.3.2.2. A partir de fluorure de carbonyle généré *in-situ*

En dépit de sa dangerosité, le fluorure de carbonyle reste malgré tout le réactif le plus approprié pour la synthèse directe et rapide de fluorures de carbamoyle. Plusieurs groupes ont donc eu l'idée de générer ce réactif *in-situ* pour s'affranchir des problèmes liés à sa manipulation tout en conservant sa bonne réactivité.

Zhang a ainsi proposé d'utiliser du trifluorométhanesulfonate de trifluorométhyle (TFMT) comme source de OCF_2 pour synthétiser en moins de cinq minutes une série de fluorures de carbamoyle à partir d'amines secondaires aliphatiques^[242]. La substitution nucléophile par l'amine de départ ou par un ion fluorure libre sur le soufre du $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{CF}_3$ permet la libération de l'anion OCF_3^- qui par une réaction d' α -F élimination génère du fluorure de carbonyle (Schéma 121). Thermiquement stable et résistant à l'hydrolyse, le TFMT reste cependant un réactif assez volatile et a nécessité une étape de synthèse préalable plutôt hasardeuse.

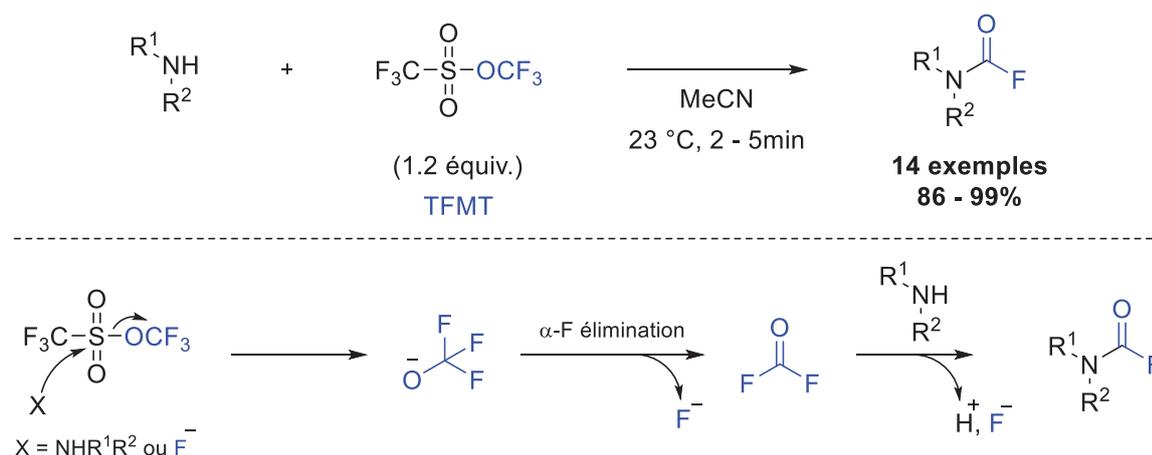


Schéma 121: Synthèse de fluorures de carbamoyle réalisée par Zhang

Dans l'objectif de diversifier la nature des substrats obtenus, Schoenebeck s'est intéressée à la synthèse de fluorures de carbamoyle N-trifluorométhylé^[243]. Leur équipe a démontré qu'il était possible d'obtenir ces produits en associant des isothiocyanates à du triphosgène (BTC) et du fluorure d'argent. Le mécanisme proposé passe par la formation d'un intermédiaire difluorométhyle imine obtenu par désulfurisation fluorée de l'isothiocyanate. L'attaque d'un fluorure sur cet intermédiaire génère une espèce trifluorométhylamine nucléophile capable d'attaquer le fluorure de carbonyle produit par la combinaison BTC et AgF (Schéma 122). En plus d'obtenir des fluorures de carbamoyle N-trifluorométhylé avec de bons rendements, ce

^[242] H. X. Song, Z. Z. Han, C. P. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 10907-10912.

^[243] T. Scattolin, S. Bouayad-Gervais, F. Schoenebeck, *Nature* **2020**, *573*, 102-107.

protocole tolère une large variété de groupes fonctionnels et permet une purification facile et rapide par simple filtration sur célite.

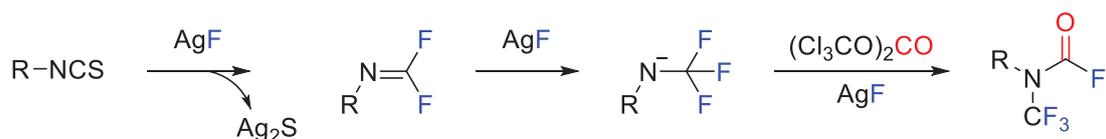
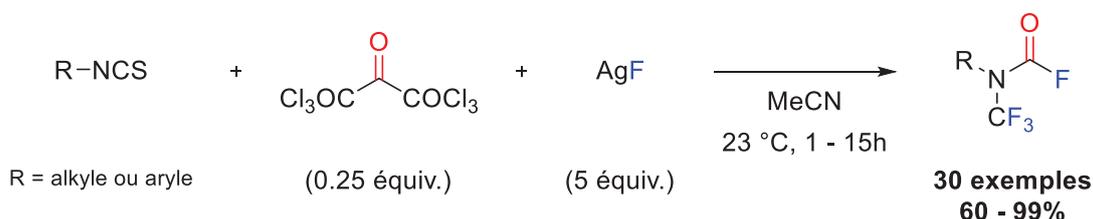


Schéma 122: Synthèse de fluorures de carbamoyle réalisée par Schoenebeck

Par la suite, elle a proposé une procédure alternative qui emploie une solution stock d'AgOCF₃, préparée à partir de fluorure d'argent et de triphosgène^[244]. Ce réactif permet à la fois de réaliser la réaction de désulfuration mais également de générer du fluorure de carbonyle *in-situ*. Outre le fait de présenter de meilleurs résultats que leur premier protocole, cette procédure a pu être appliquée sur des amines secondaires pour former des fluorures de carbamoyles classiques (Schéma 123). Ces deux méthodes présentent toutefois quelques limites comme l'utilisation de fluorure d'argent en quantité sur-stœchiométrique ou encore par la faible disponibilité commerciale des isothiocyanates de départ.

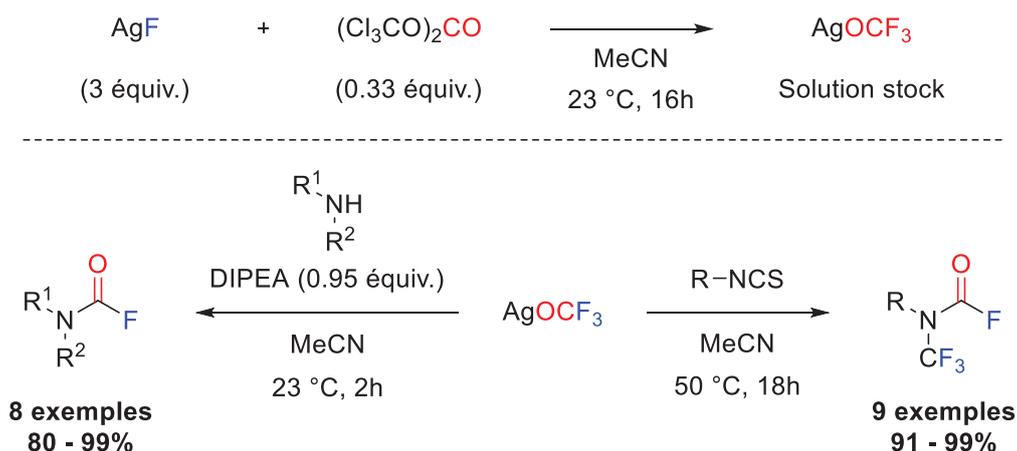


Schéma 123: Synthèse de fluorures de carbamoyle réalisée par Schoenebeck à partir d'une solution d'AgOCF₃

^[244] A. Turksoy, T. Scattolin, S. Bouayad-Gervais, F. Schoenebeck, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 2183-2186.

En 2022, Billard et Toulgoat ont préparé une solution stable de l'anion trifluorométhoxyde en combinant du 2,4-dinitro-trifluorométhoxybenzène (DNTFB) et du DMAP^[229]. L'anion trifluorométhoxyde étant en équilibre avec sa forme dissociée (difluorophosgène + ion fluorure), la présence de l'amine permet de déplacer cet équilibre dans le sens direct pour obtenir le produit fluorure de carbamoyle par association entre l'amine et le fluorure de carbonyle (Schéma 124). Très rapide, cette réaction fonctionne sur des amines secondaires aliphatiques, aromatiques et même sur des amines bioactives présentant des architectures moléculaires plus complexes.

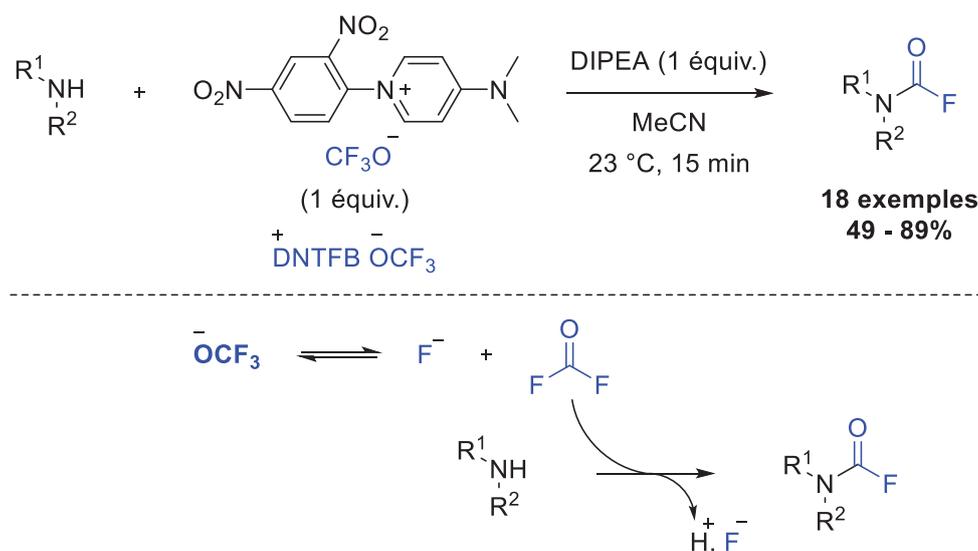


Schéma 124: Synthèse de fluorures de carbamoyle réalisée par Billard et Toulgoat

III.3.2.3. A partir d'agents de désoxyfluoruration

En 2019, une toute nouvelle approche de synthèse des fluorures de carbamoyle a été proposée par Tlili^[245]. Il décrit la formation de ces produits par association entre une amine secondaire, du dioxyde de carbone et un agent de désoxyfluoruration (DAST). Les fluorures de carbamoyle sont obtenus avec des rendements satisfaisants à très bons après deux heures de réaction dans l'acétonitrile en présence d'un équivalent de DMAP. L'emploi de ¹³CO₂ a permis la synthèse de produits biologiquement actifs radiomarqués. D'un point de vue mécanistique, un intermédiaire carbamate est généré dans un premier temps à partir de l'amine et du CO₂. Ce dernier forme une seconde espèce intermédiaire **A** en réagissant avec le DAST. La désoxyfluoruration de **A** par un ion fluorure permet l'obtention du produit désiré (Schéma 125).

^[229] C. Bonnefoy, E. Chefdeville, C. Tourvieille, A. Panossian, G. Hanquet, F. Leroux, F. Toulgoat, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2022**, 28, e2022015.

^[245] K. Onida, A. Tlili, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 12545-12548; *Angew. Chem.* **2019**, 131, 12675-12678.

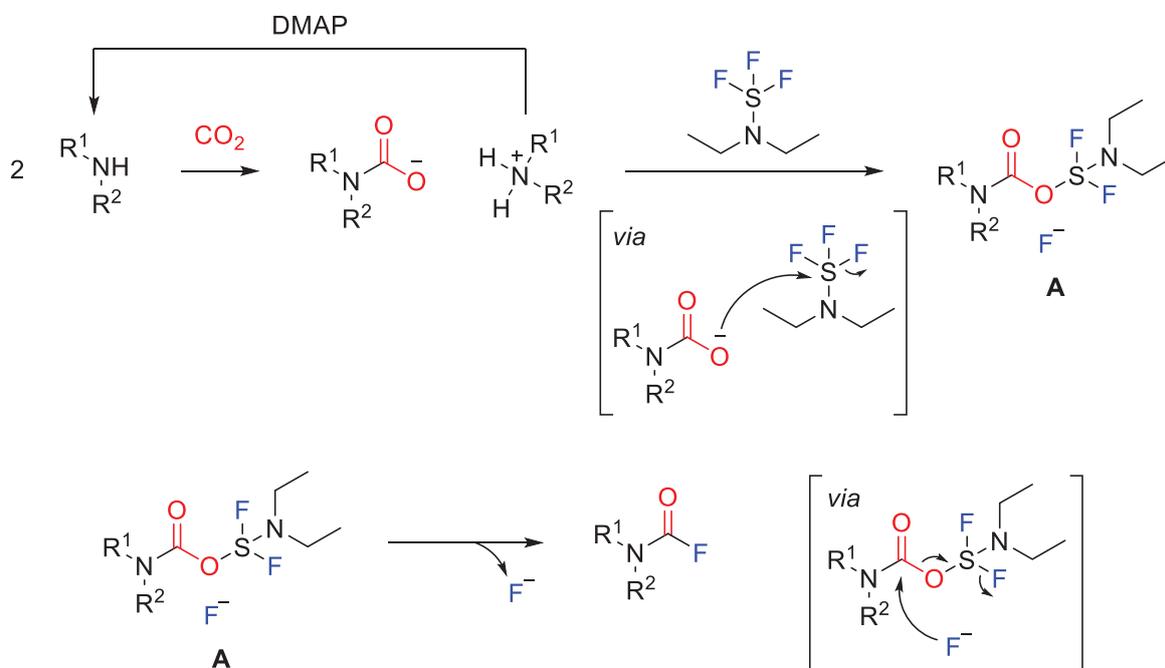
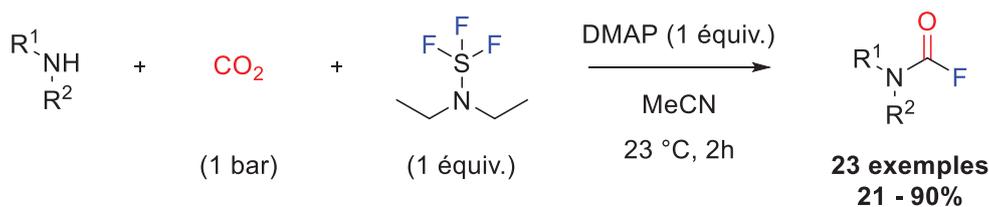


Schéma 125: Synthèse de fluorures de carbamoyle réalisée par Tlili à partir de CO₂ et de DAST

Récemment, Tlili a proposé d'effectuer cette transformation en remplaçant le DAST par un nouveau réactif développé au sein de leur laboratoire : le TDAE-SF₅-F^[246]. Ce dernier se présente sous la forme d'un solide blanc et permet en se dégradant la libération de tétrafluorure de soufre (SF₄), un puissant agent de désoxyfluoruration. Ce réactif est obtenu par réduction sous irradiation lumière bleue de l'hexafluorure de soufre, un important gaz à effet de serre, en présence de tétrakis(diphénylamino)éthylène (TDAE), un réactif commercialement disponible (Schéma 126). En plus de jouer le rôle d'agent de désoxyfluoruration pour la synthèse de fluorures de carbamoyle, il a également permis de réaliser des réactions de pentafluorosulfanylation d'alcènes et d'alcynes.

^[246] A. Taponard, T. Jarrosson, L. Khrouz, M. Médebielle, J. Broggi, A. Tlili, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, 61, e202204623; *Angew. Chem.* **2022**, 134, e2022046.

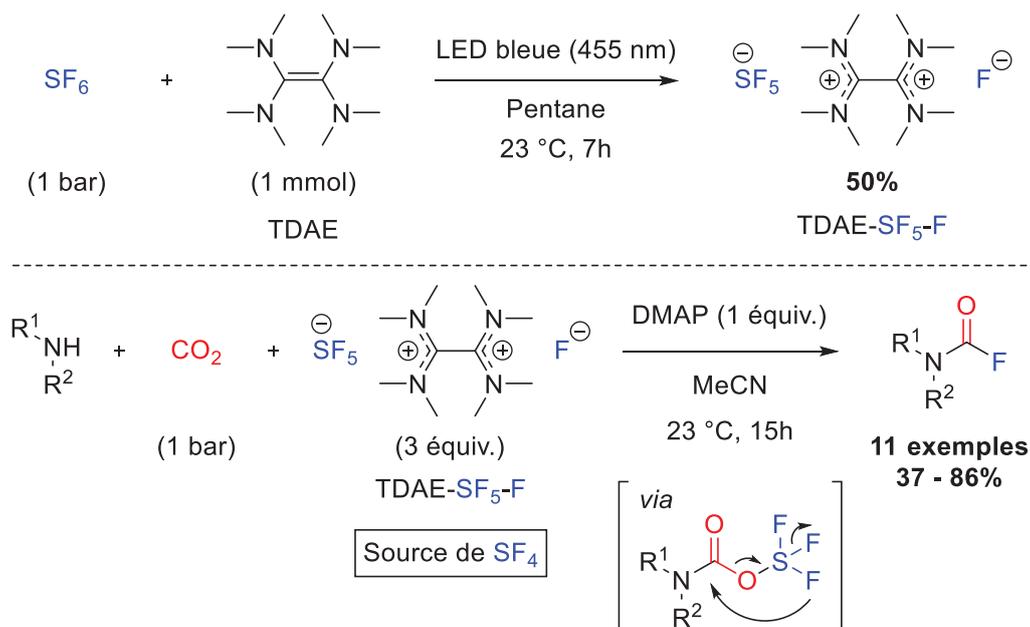


Schéma 126: Synthèse de fluorures de carbamoyle réalisée par Tlili à partir de CO₂ et de TDAE-SF₅-F

S'appuyant également sur l'utilisation d'agent de désoxyfluoruration, une nouvelle méthode de synthèse a été développée par Lim à partir α -oximinoamides comme substrat de départ^[247]. Ces derniers sont convertis avec de bons rendements en leur analogues fluorures de carbamoyle lorsqu'ils réagissent avec du DAST dans du dichlorométhane. L'agent de désoxyfluoruration permet l'activation du substrat de départ par la formation d'un intermédiaire thio-oxyme **B**. L'addition de HF sur la cétone de cet intermédiaire permet d'enclencher une fragmentation fluorante de Beckmann menant au produit final (Schéma 127). En dépit de sa rapidité, les substrats de départ ne sont pas commercialement disponibles et nécessitent donc une étape de synthèse préalable.

^[247] J. W. Song, H. N. Lim, *Org. Lett.* **2021**, 23, 5394-5399.

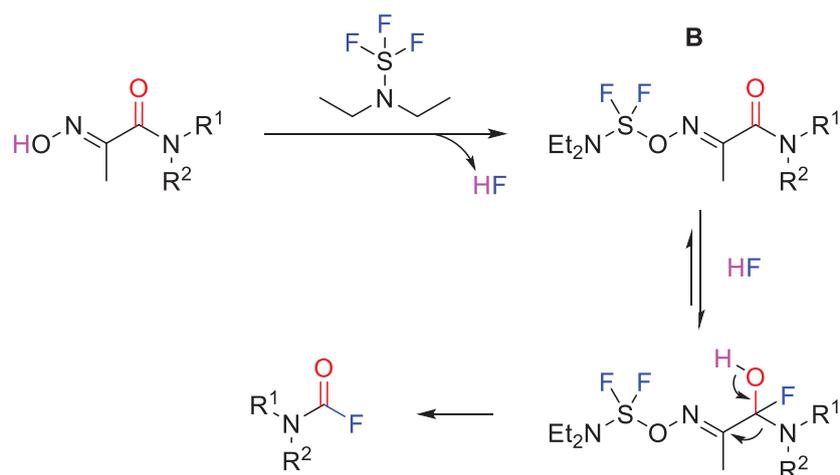
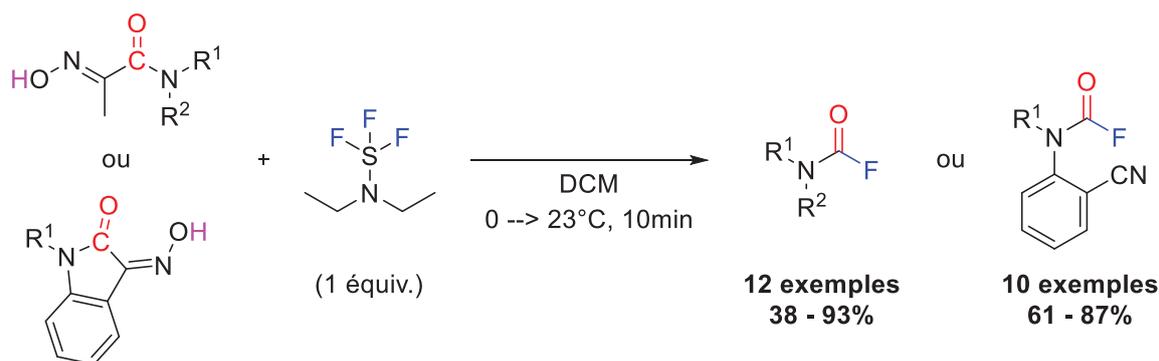


Schéma 127: Synthèse de fluorures de carbamoyle réalisée par Lim

III.4. Valorisation des fluorures de carbamoyle

De par leurs propriétés singulières et par le développement de nouvelles méthodes de synthèses plus modernes, les fluorures de carbamoyles connaissent un intérêt grandissant. Ils sont de plus en plus utilisés comme nouvelle plateforme pour des applications en synthèse organique.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés à l'exploitation des fluorures de carbamoyle à travers une réaction de désoxyfluoruration ainsi qu'une activation de la liaison C-F (Schéma 128).

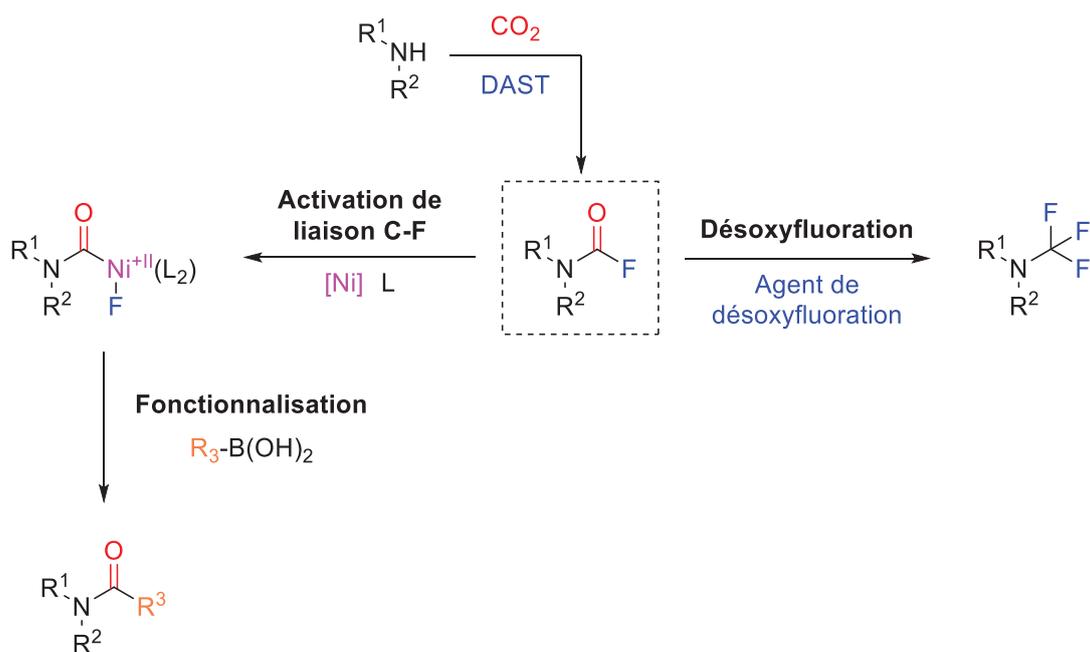


Schéma 128: Valorisation des fluorures de carbamoyle

III.4.1. Désoxyfluoruration complète

Le premier objectif de ce projet était donc de réaliser une désoxyfluoruration complète des fluorures de carbamoyles afin d'obtenir des composés N-trifluorométhylés (Schéma 129). Bien qu'il soit beaucoup moins étudié que le groupement trifluorométhyle, le motif N-CF₃ connaît un intérêt grandissant. Il est de plus en plus présent dans des domaines comme la chimie pharmaceutiques ou agrochimiques^[248]. Tout comme pour le motif CF₃, son incorporation permet une modification des propriétés physico-chimiques des substrats portant ce groupement^[249]. Ainsi, le développement de nouvelles méthodes permettant d'accéder à ces dérivés N-trifluorométhylés est d'un réel intérêt. Avant de réaliser cette transformation, il est nécessaire de comprendre ce qu'est et comment fonctionne la réaction de désoxyfluoruration^{[250],[251]}.

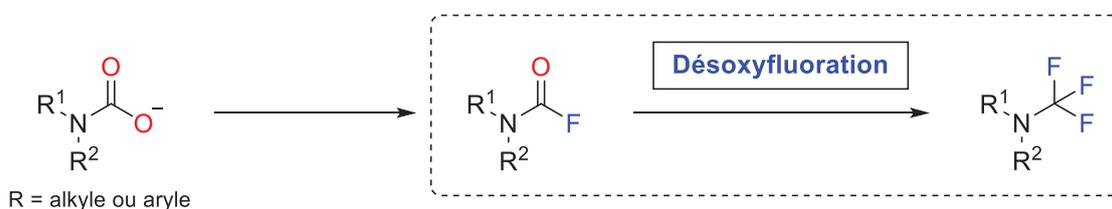


Schéma 129: Désoxyfluoruration complète des fluorures de carbamoyle

^[248] S. Liang, J. Wei, L. Jiang, J. Liu, Y. Mumtaz, W. Yi, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 8536-8539.

^[249] Y. Asahina, I. Araya, K. Iwase, F. Iinuma, M. Hosaka, T. Ishizaki, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3443-3446.

^[250] T. Aggarwal, Sushmita, A. K. Verma, *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 6452-6468.

^[251] W. L. Hu, X. G. Hu, L. Hunter, *Synthesis* **2017**, 49, 4917-4930.

III.4.1.1. Réaction de désoxyfluoration

La désoxyfluoration est une transformation permettant de substituer l'oxygène d'une liaison C-O par un atome de fluor. Elle permet la conversion d'alcools, d'aldéhydes, de cétones ou encore d'acides carboxyliques en leurs analogues mono ou polyfluorés correspondants. Pour réaliser cette opération, des réactifs de différentes natures plus communément appelés agents de désoxyfluoration, sont employés. Traditionnellement, la plupart des réactions de désoxyfluoration sont réalisées avec du trifluorure de diéthylaminosulfure (DAST) ou à partir d'autres réactifs sulfofluorés (IV). Au cours du temps, de nouveaux agents sulfo, carbo ou encore azofluorés ont été développés donnant accès aujourd'hui à plusieurs dizaines de réactifs qu'il est possible d'utiliser en fonction des situations. D'un point de vue mécanistique, l'oxygène attaque le site électrophile pour former un intermédiaire thio-oxonium qui est ensuite attaqué par l'ion fluorure libéré pour donner le nouveau produit fluoré (Schéma 130).

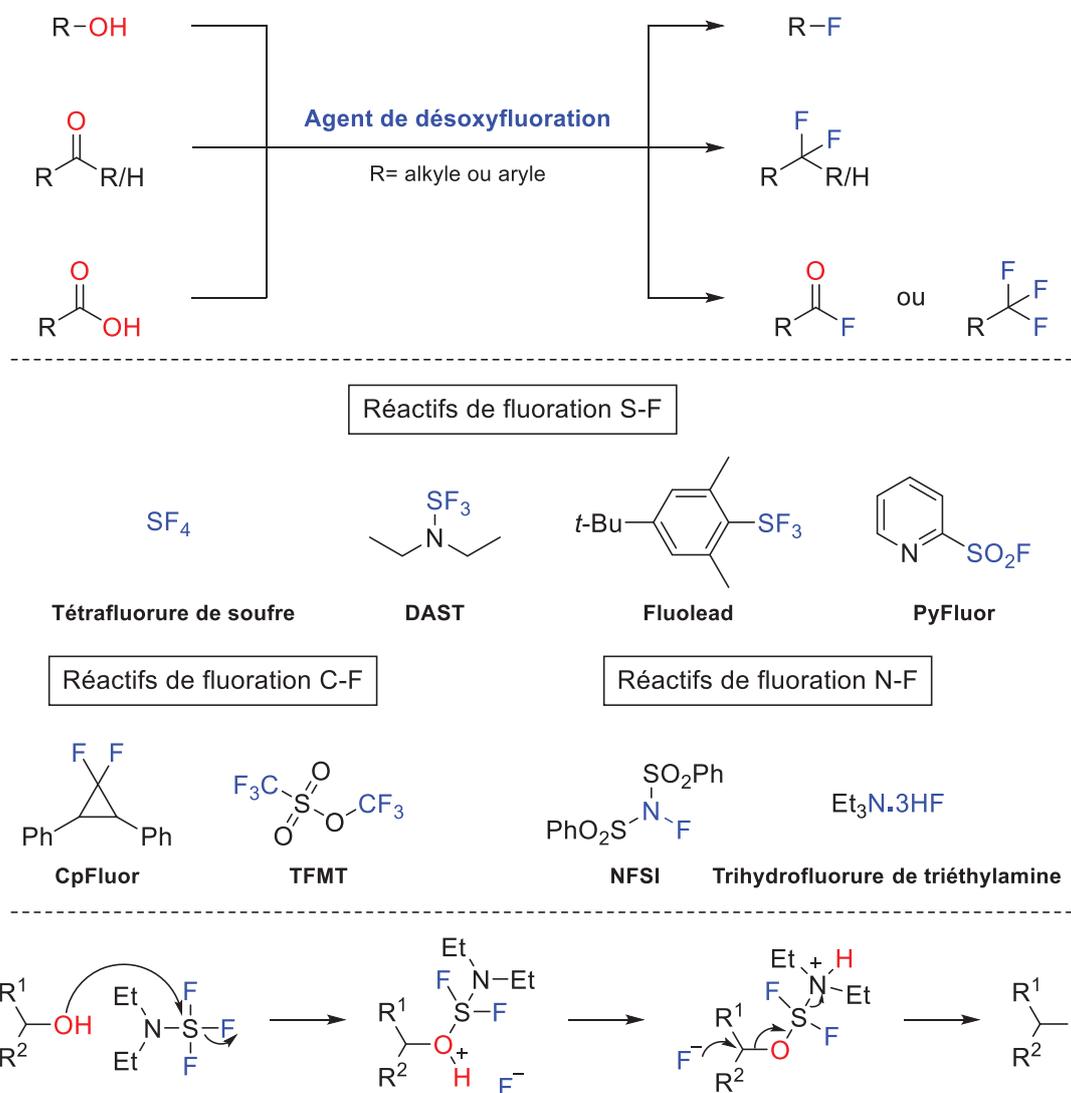


Schéma 130: Aperçu générale de la réaction de désoxyfluoration, exemples d'agents de désoxyfluoration et mécanisme générale de la transformation

III.4.1.2. Désoxyfluoration des fluorures de carbamoyle

En dépit de la richesse et de la diversité des agents de désoxyfluoration, aucune description de la transformation des fluorures de carbamoyle en leur analogues N-trifluorométhyle n'est relatée dans la littérature. Ceci peut être expliqué par les observations faites par Dmowski et Kaminski au début des années 1980 dans le cadre de leurs travaux sur la synthèse d'amines N-trifluorométhylées^[252]. Ces derniers ont proposé de synthétiser ces produits à partir de dérivés formamides en présence de tétrafluorure de soufre et de fluorure de potassium. La réaction dure 48 heures et nécessite un chauffage à 150°C. Intrigué par son fonctionnement, ils envisagent alors la formation de deux intermédiaires réactionnels. Le premier correspond à un produit gem-difluorométhylé **C** tandis que le second correspond à un produit fluorure de carbamoyle **D**. Après avoir été synthétisés, ces deux potentiels intermédiaires ont été soumis aux mêmes conditions opératoires que les dérivés formamides de départ. Tandis que l'intermédiaire **C** est facilement converti en sa version N-trifluorométhylée, ils n'observent aucune trace du produit désiré à partir de l'intermédiaire **D**. Ils en ont donc conclu que leur réaction passe par la formation d'un intermédiaire gem difluorométhyle et ont exclu la formation de l'intermédiaire fluorure de carbamoyle qu'ils n'ont pas pu désoxyfluoriner (Schéma 131).

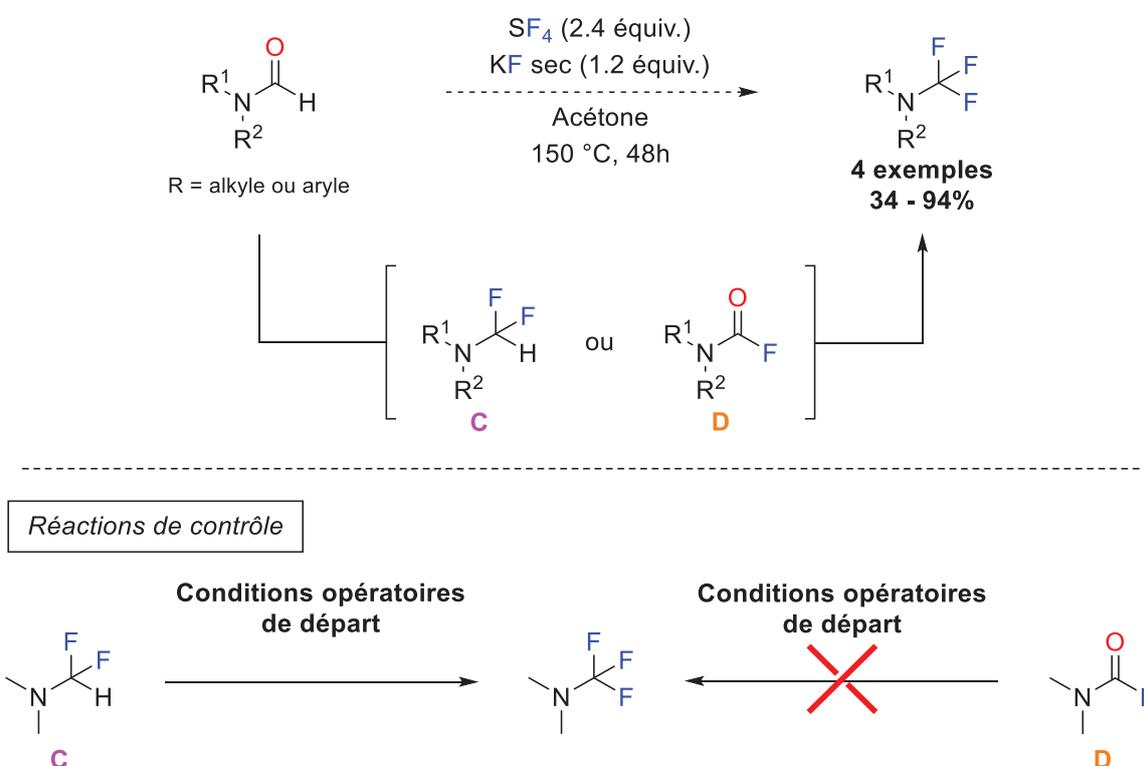


Schéma 131: Synthèse d'amines N-trifluorométhylées à partir de dérivés formamides réalisée par Dmowski et Kaminski et leurs expériences mécanistiques

^[252] W. Dmowski, M. Kaminski, *J. Fluorine Chem.* **1983**, *23*, 207-218.

Au regard de ces résultats et des conditions opératoires employées assez drastiques, la désoxyfluoruration des fluorures de carbamoyle semble être difficile. Néanmoins, sa réalisation serait très intéressante puisque cette transformation permettrait d'ouvrir la voie à l'utilisation de CO₂ comme source de motif trifluorométhyle. De plus, un nouvel outil est à notre disposition : le TDAE-SF₅-F. Ce nouvel agent de désoxyfluoruration, développé par notre équipe et qui a déjà fait ses preuves, peut prétendre à être un bon candidat pour réaliser cette opération. Plusieurs essais ont donc été menés en plaçant différents fluorures de carbamoyles en présence d'agents de désoxyfluoruration et en faisant varier les conditions opératoires (solvant, température, additifs, stœchiométrie). Regrettablement, tous les tests aboutissent aux mêmes résultats : aucune trace des produits désirés N-trifluorométhylé n'est observée. A la fin de la réaction, soit le fluorure de carbamoyle reste intact ou soit il est dégradé à cause des températures élevées auquel il a été soumis (Schéma 132).

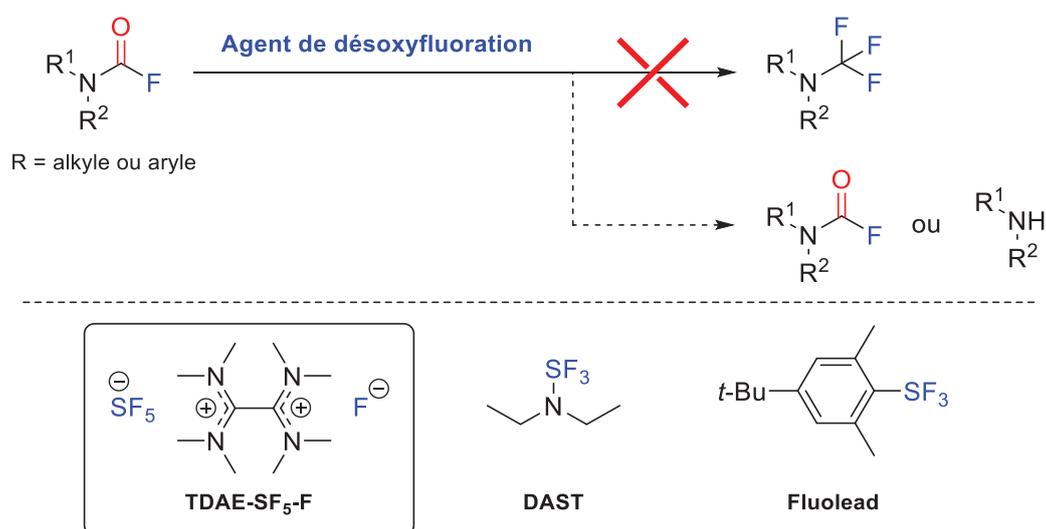


Schéma 132: Tests avec différents agents de désoxyfluoruration

III.4.1.3. Désoxyfluoruration d'analogues des fluorures de carbamoyle

Peu satisfaits par ces résultats, il a été entrepris de réaliser d'autres tests sur des composés présentant des structures similaires aux fluorures de carbamoyle dans le but de mieux comprendre cette réactivité (Figure 38).

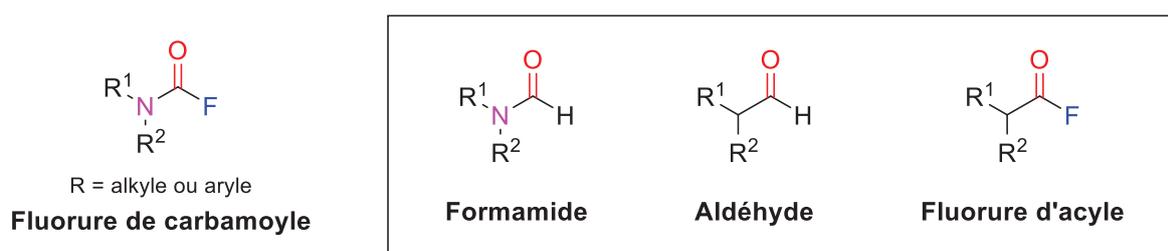


Figure 38: Analogues des fluorures de carbamoyle

Dans le cadre de ces expériences, un résultat assez inattendu a été observé avec les dérivés aldéhydes. En effet, lorsque du benzaldéhyde est mis en présence du réactif TDAE-SF₅-F dans de l'acétonitrile, le produit gem-difluorométhylé **E** est observé mais les traces d'un second produit sont également détectées, celle correspondant au produit fluorure d'acylé **F** (Schéma 133). La formation de ce second produit est assez étonnante puisque théoriquement seule la présence du produit de désoxyfluoruration **E** devrait être constatée. En effet, d'un point de vue mécanistique, le SF₄ libéré par le réactif permet la formation d'un intermédiaire thio-oxonium qui est attaqué par deux fois par un ion fluorure pour donner le produit de difluorométhylation^[253] (Schéma 133). Cette réactivité a été observée dès 1975 par le groupe de Middleton lorsqu'il a fait réagir des aldéhydes avec du DAST^[254]. Depuis ces travaux, tous les autres agents de désoxyfluoruration utilisés mènent au même résultat : celui donnant accès à l'analogue difluorométhylé de l'aldéhyde de départ^{[255],[256]}.

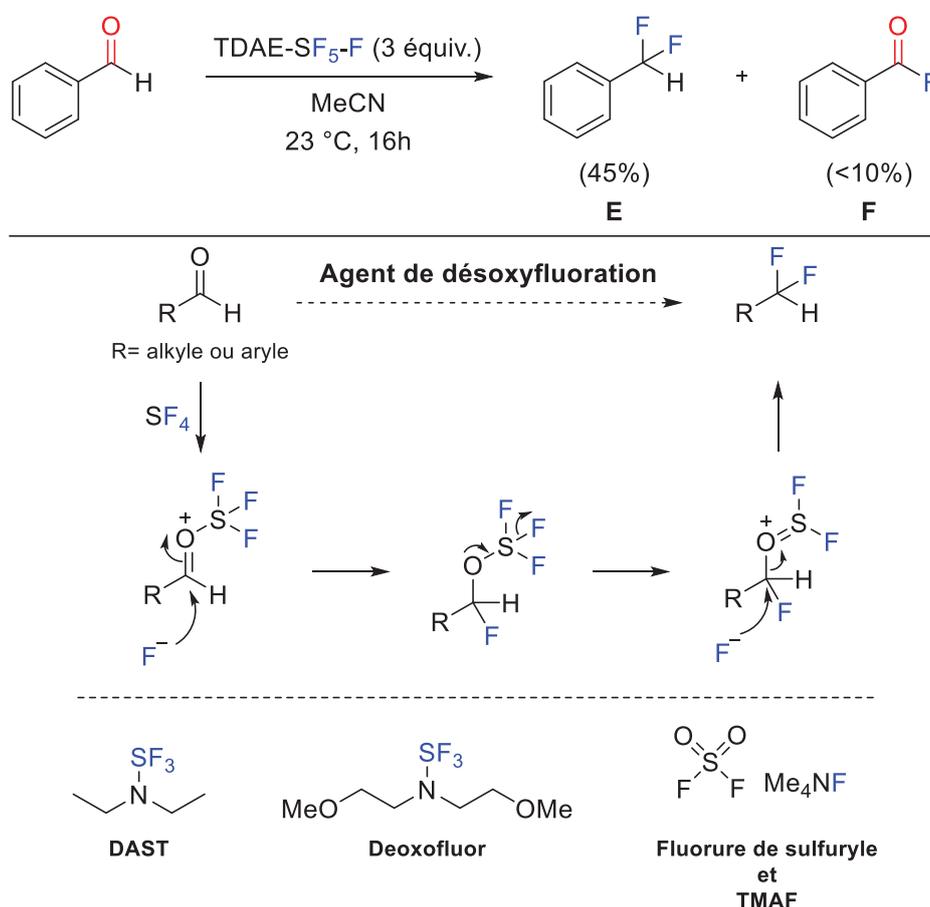


Schéma 133: Résultats de l'essai entre le benzaldéhyde et le TDAE-SF₅-F et mécanisme de désoxyfluoruration du groupe fonctionnel aldéhyde

^[253] J. B. I. Sap, C. F. Meyer, N. J. W. Straathof, N. Iwumene, C. W. am Ende, A. A. Trabanco, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 8214-8247.

^[254] W. J. Middleton, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574-578.

^[255] G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pesaresi, F. M. Prozonic, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048-7054.

^[256] P. R. Melvin, D. M. Ferguson, S. D. Schimler, D. C. Bland, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1350-1353.

L'accès au fluorure d'acyle à partir de l'aldéhyde correspondant est néanmoins possible et a même été décrit plusieurs fois dans la littérature^[257].

Au début des années 1990, Stavber est le premier à décrire la synthèse de ces produits à partir d'aldéhydes aromatiques et aliphatiques en présence de fluorosulfate de césium^{[258],[259],[260]} (Schéma 134).

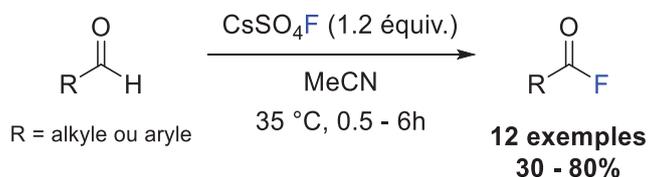


Schéma 134: Synthèse de fluorures d'acyle réalisée par Stavber

Quelques années plus tard, Chambers et Sandford ont développé un protocole employant du difluor comme agent de fluoration^[261]. La formation du fluorure d'acyle n'est pas sélective puisqu'un fluoroarène est observé comme co-produit de réaction. La sélectivité de la réaction dépend de la richesse électronique du substituant présent sur l'aromatique. Les substituants électroattracteurs donnent majoritairement des dérivés fluorures de benzoyle, tandis que les substituants électrodonneurs mènent au produit fluoroarène. Même si deux propositions de mécanismes réactionnels sont avancées par les auteurs pour expliquer la formation du produit fluorure d'acyle, ces derniers pensent que c'est le processus électrophile qui est le plus plausible (Schéma 135).

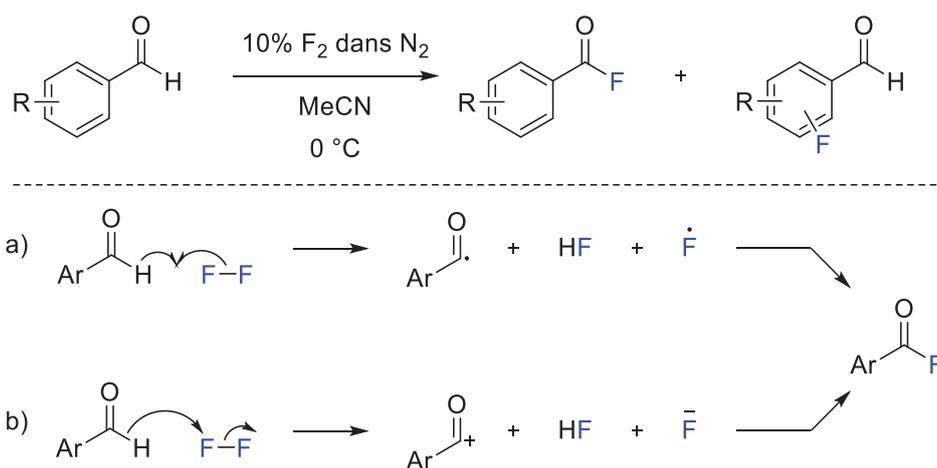


Schéma 135: Synthèse de fluorures d'acyle réalisée par Chambers et Sandford

^[257] M. Gonay, C. Batisse, J. F. Paquin, *Synthesis* **2021**, 53, 653-665.

^[258] S. Stavber, Z. Planinsek, M. Zupan, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6095-6096.

^[259] S. Stavber, Z. Planinsek, M. Zupan, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5334-5337.

^[260] S. Stavber, M. Zupan, *Tetrahedron* **1992**, 48, 5875-5882.

^[261] R. D. Chambers, G. Sandford, J. Trmcic, T. Okazoe, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 339-344.

En 2011, Ochiai a proposé d'utiliser du *p*-trifluorométhylphényl(difluoro)-bromane pour synthétiser des fluorures de carbamoyles aliphatiques dans du dichlorométhane^[262]. Le mécanisme réactionnel avancé par les auteurs implique la formation d'un intermédiaire α -fluorohydrine qui réalise un échange de ligand avec le bromane pour donner une espèce α -fluoroalkoxy(fluoro)-bromane. Une β -élimination réductrice de cette espèce permet alors d'obtenir le produit souhaité. La particularité de cette méthode est la différence de réactivité entre les aldéhydes aliphatiques et aromatiques qui sont eux soumis à un réarrangement de type Baeyer-Villiger pour donner des éthers aryl-difluorométhyles (Schéma 136).

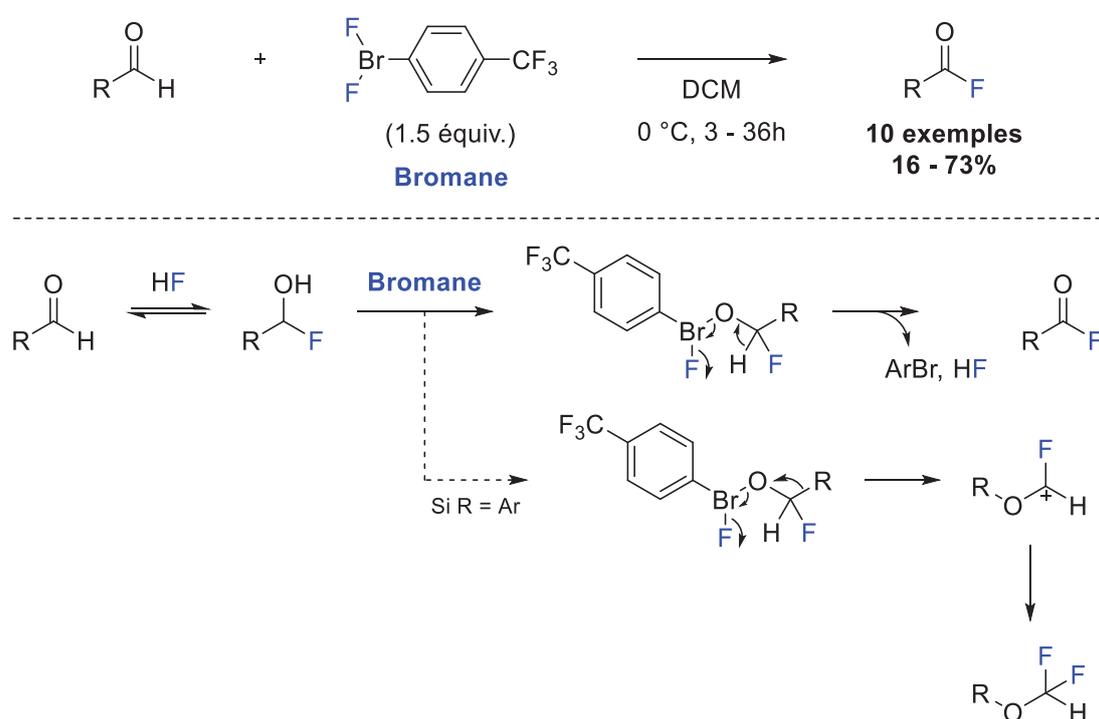


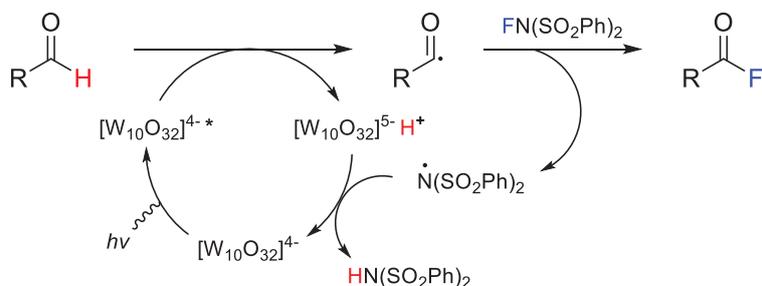
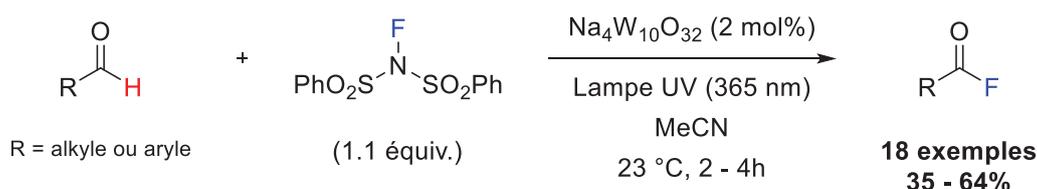
Schéma 136: Synthèse de fluorures d'acyle réalisée par Ochiai

A partir de 2014, des procédés radicalaires commencent à voir le jour. Dans la continuité de leurs travaux, Martin et Britton ont par exemple mis en place un nouveau protocole de synthèse de fluorures d'acyle à partir d'aldéhydes en les associant avec du *N*-fluorobenzènesulfonimide (NFSI) et un catalyseur de tungstène sous irradiation UV^{[263],[264]}. La réaction implique un transfert de l'atome de fluor du NFSI vers l'intermédiaire radical acyle généré par l'abstraction du proton de l'aldéhyde par le photo-catalyseur excité (Schéma 137).

^[262] M. Ochiai, A. Yoshimura, M. Hoque, T. Okubo, M. Saito, K. Miyamoto, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5568-5571.

^[263] S. D. Halperin, H. Fan, S. Chang, R. E. Martin, R. Britton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4690-4693; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 4778-4781.

^[264] M. Meanwell, J. Lehmann, M. Eichenberger, R. E. Martin, R. Britton, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9985-9988.



Sch\u00e9ma 137: Synth\u00e8se de fluorures d'acyle r\u00e9alis\u00e9e par Martin et Britton

S'appuyant \u00e9galement sur cette r\u00e9action de transfert d'un atome de fluor sur un interm\u00e9diaire radical acyle comme \u00e9tape clef, Maruoka a \u00e9labor\u00e9 en 2020 un protocole de synth\u00e8se permettant cette fois-ci de s'affranchir de l'utilisation d'UV pour g\u00e9n\u00e9rer le radical acyle^[265]. Ce dernier propose en effet d'utiliser un compos\u00e9 N-hydroxybenzimidazole en quantit\u00e9 catalytique pour g\u00e9n\u00e9rer un radical selectfluor qui viendra lui r\u00e9aliser l'abstraction du proton ald\u00e9hydique. Le selectfluor joue dans cette m\u00e9thode un double r\u00f4le puisqu'il est \u00e9galement utilis\u00e9 comme agent de fluoration lors de l'\u00e9tape de transfert de l'atome de fluor. Cette m\u00e9thode permet d'obtenir des fluorures d'acyle en quatre heures et avec de bons rendements. R\u00e9cemment, Zeng a propos\u00e9 de remplacer le compos\u00e9 N-hydroxybenzimidazole par une irradiation en lumi\u00e8re violette pour g\u00e9n\u00e9rer le radical selectfluor^[266]. Cette nouvelle version tol\u00e8re un plus grand nombre de groupes fonctionnels (Sch\u00e9ma 138).

^[265] T. Yoshij, S. Tsuzuki, S. Sakurai, R. Sakamoto, J. Jiang, M. Hatanaka, A. Matsumoto, K. Maruoka, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 5772-5778.

^[266] Y. Lang, X. Han, X. Peng, Z. Zheng, C. Li, H. Zeng, *Green Synth. Catal.* **2022**, *3*, 373-376.

Méthode de Maruoka



Méthode de Zeng

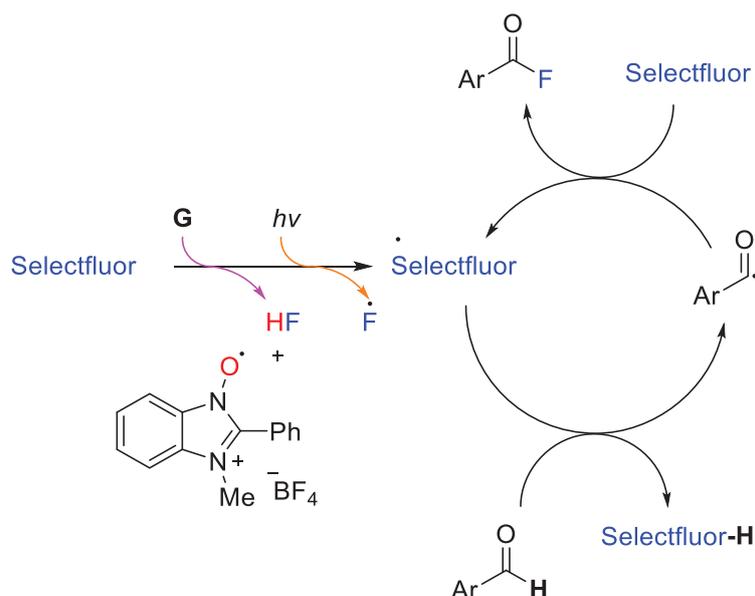
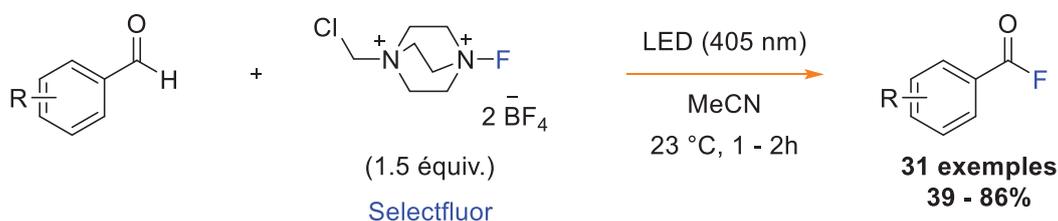


Schéma 138: Synthèses de fluorures d'acyle réalisées par Maruoka et de Zeng

Parmi toutes les méthodes de synthèse, celle décrite par Shibata est certainement l'une des plus versatiles puisqu'elle permet d'obtenir avec de bons rendements des fluorures d'acyle à partir d'aldéhydes mais également à partir d'alcools et d'acides carboxyliques^[267]. Cette transformation nécessite l'utilisation d'acide trichloroisocyanurique (TCCA) en association avec du fluorure de césium. Elle peut être employée lors d'étapes de synthèse avancées pour fonctionnaliser des produits naturels et/ou des substances biologiquement actives portant

^[267] Y. Liang, Z. Zhao, A. Taya, N. Shibata, *Org. Lett.* **2021**, 23, 847-852.

l'une de ces fonctions. Mécanistiquement, une première étape de chloration réalisée par le TCCA permet la formation d'un intermédiaire chloro-oxonium qui est attaqué par un ion fluorure pour donner une espèce fluoro-hypochlorite tétraédrique qui se décompose en fluorure d'acyle (Schéma 139).

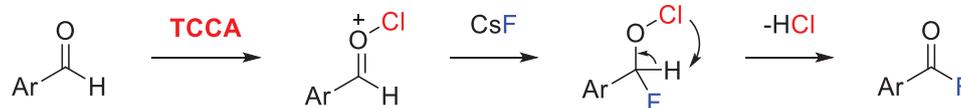
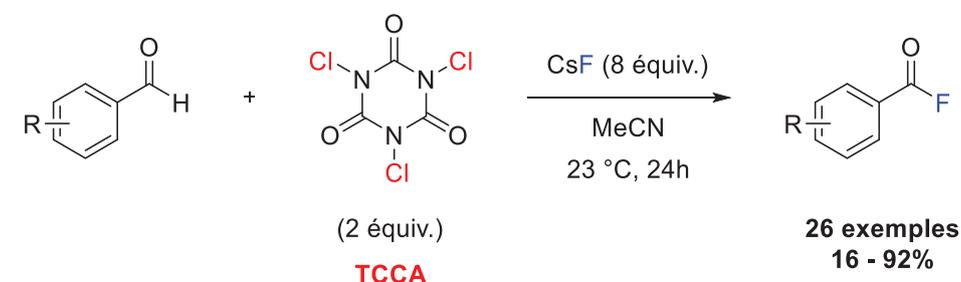


Schéma 139: Synthèse de fluorures d'acyle réalisée par Shibata

Au regard de ces différents travaux, on constate que tous ces procédés sont chimio-sélectifs. Aucune de ces méthodes ne présentent des résultats similaires aux nôtres permettant l'accès simultané à un produit fluorure d'acyle et gem-difluorométhylé à partir d'aldéhydes (Schéma 140).

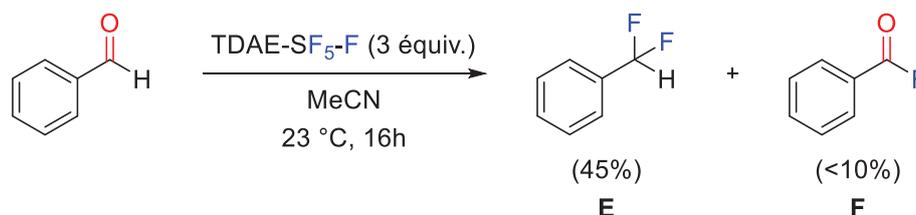


Schéma 140: Résultat de l'essai entre le benzaldéhyde et le TDAE-SF₅-F

Ce phénomène a cependant déjà été observée en 2014 par Langlois et Billard^[268]. Alors qu'ils examinent la réactivité de l'hexafluorure d'uranium vis-à-vis de différents groupements fonctionnels, ils découvrent qu'en présence de ce réactif, des aldéhydes aliphatiques et aromatiques sont convertis en leur fluorure d'acyle mais également en leur dérivé gem-difluorométhylé correspondants. Les auteurs expliquent cette différence de réactivité par l'électrophilicité du fragment carbonyle et par sa conjugaison avec un système aromatique. Ils observent en effet que lorsque l'électrophilicité du carbonyle est augmenté, la formation du

^[268] O. Roy, B. Marquet, J. P. Alric, A. Jourdan, B. Morel, B. R. Langlois, T. Billard, *J. Fluorine Chem.* **2014**, 167, 74-78.

produit fluorure d'acyle est favorisée tandis que lorsque le carbonyle est fortement conjugué à un système aromatique, c'est le produit gem-difluorométhylé qui est majoritairement formé. Ils constatent également que l'augmentation de la quantité d'UF₆ promeut la formation du produit difluoroalkylé. Les auteurs ont proposé un mécanisme réactionnel permettant d'expliquer la sélectivité de la réaction. Dans les deux cas, les premières étapes correspondent à la formation d'un intermédiaire oxo-uranium fluoré **H**. Si cette espèce n'est pas conjuguée, sa réactivité est augmentée et la formation du produit fluorure d'acyle est donc favorisée. En revanche, si cette espèce **H** est fortement conjuguée et/ou si de l'UF₆ est présent en excès, un second intermédiaire oxo-diuranium **I** est généré menant à la formation d'un carbocation qui sera piégé par un ion fluorure pour donner le produit gem-difluorométhylé (Schéma 141).

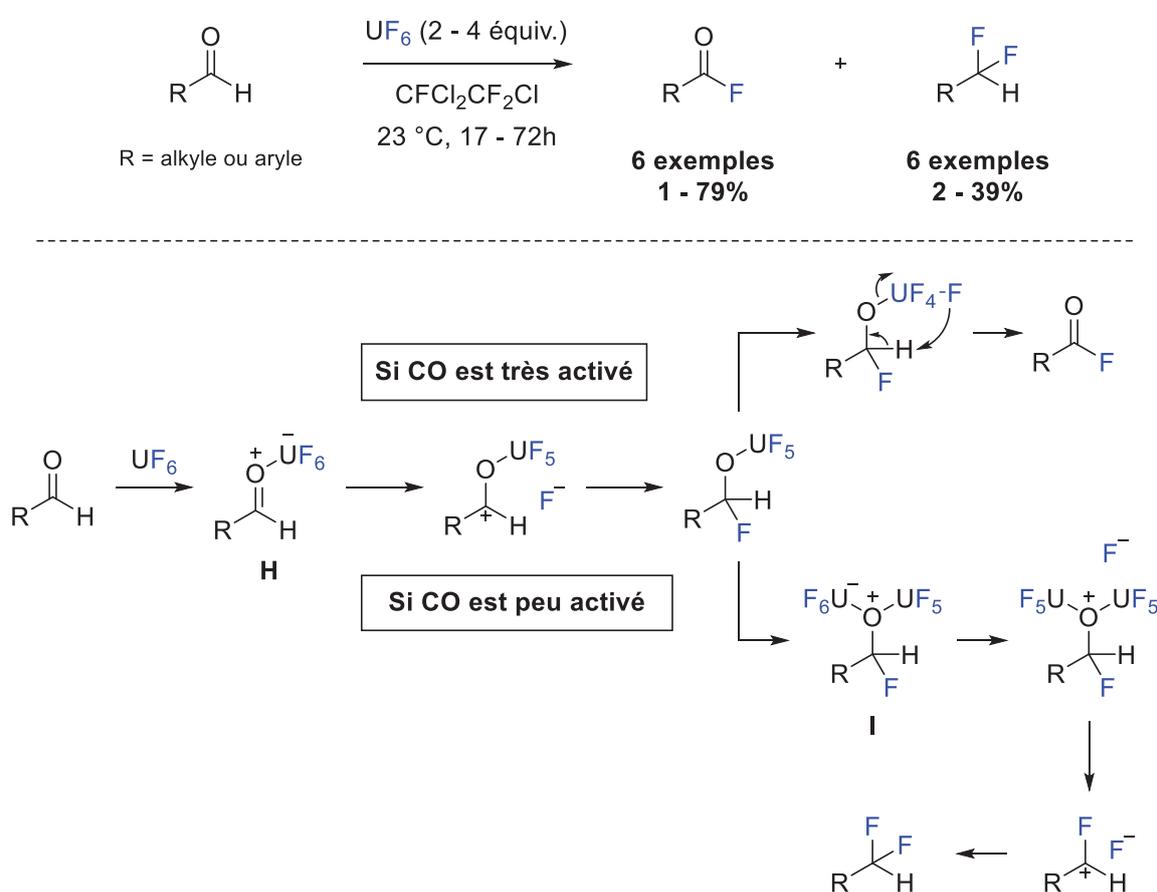


Schéma 141: Synthèse de fluorures d'acyle réalisée par Langlois et Billard

Malgré le fort potentiel de cette double sélectivité, Langlois et Billard n'ont pas approfondi et exploité cette transformation. En revanche, ces travaux permettent d'un peu mieux comprendre les résultats que nous avons obtenus et d'émettre des propositions mécanistiques pour expliquer la formation de ces produits (Schéma 142). Dans les deux cas,

le SF₄ libéré par le réactif TDAE-SF₅-F permet de générer un intermédiaire oxo-thiofluoré. Dans la première situation, c'est une réaction de désoxyfluoruration classique qui est opérée. Le doublet non liant de l'oxygène se rabat et un fluor est éliminé pour former une seconde espèce intermédiaire thio-oxonium qui subira l'attaque d'un fluorure pour donner le produit gem-difluorométhylé. Dans la seconde situation, il est possible qu'un ion fluorure joue le rôle d'une base en arrachant le proton aldéhydique comme dans le cas décrit par Langlois et Billard pour former le produit fluorure d'acyle.

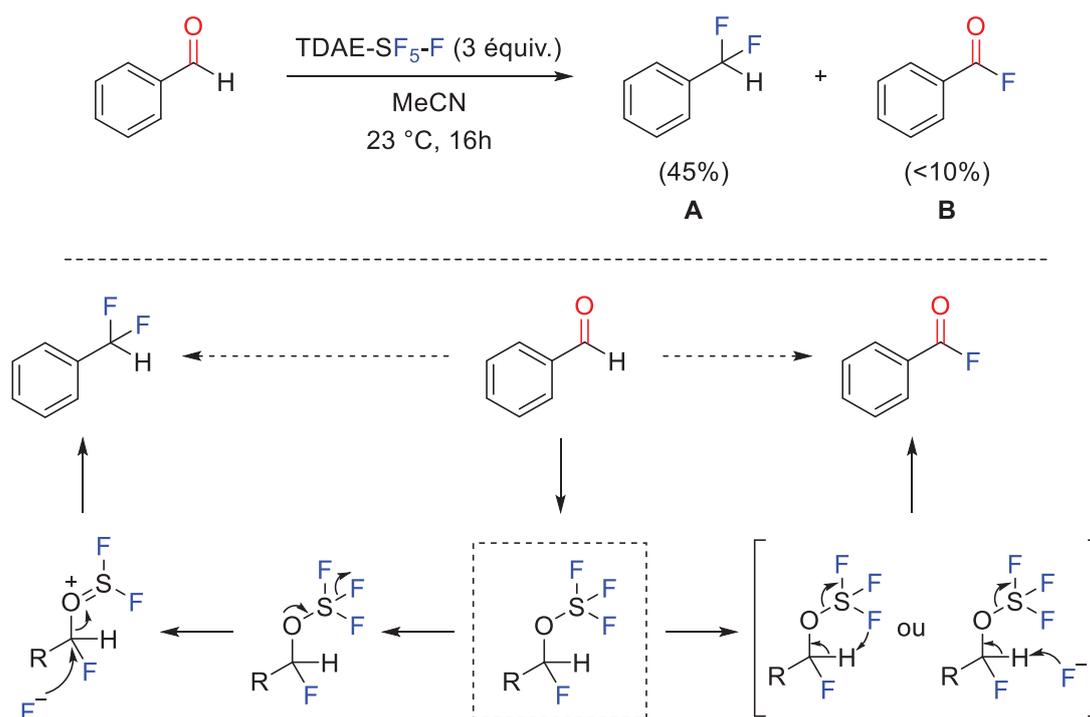


Schéma 142: Propositions mécanistiques expliquant la formation des produits gem-difluorométhylé et fluorure d'acyle

III.4.1.4. Optimisation et exemplification de la transformation

Dans ce contexte et avec une meilleure compréhension du système, il était donc intéressant de pouvoir développer une méthode chimio-sélective permettant d'obtenir les produits désirés à partir d'un même substrat de départ et d'un même réactif.

C'est donc dans un premier temps l'optimisation de la réaction de désoxyfluoration menant au produit gem-difluorométhylé qui a été étudiée (Tableau 23). Les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant du dichlorométhane comme solvant avec un rendement dosé quantitatif (entrées 1 à 5). Le mélange réactionnel n'a pas besoin d'être refroidi ou chauffé pour donner de meilleurs résultats (entrées 6 et 7). Il est intéressant de noter que la quantité idéale de TDAE-SF₅-F est de trois équivalents. Utiliser moins de trois équivalents ne permet pas une conversion efficace de l'aldéhyde tandis que l'emploi de plus de trois équivalents mène à une baisse significative du rendement (entrées 8 à 10). Ceci peut être expliqué par le faible volume de solvant ajouté qui ne permet pas de solubiliser l'ensemble des réactifs. Enfin, la réaction doit être conduite sur seize heures pour pouvoir donner les meilleurs résultats (entrées 11 et 12).

		
Entrée	Variations	Rendement (%) ^[a]
1	Aucune	99
2	MeCN à la place du DCM	45
3	DMSO à la place du DCM	Traces
4	THF à la place du DCM	15
5	Sans solvant	30
6	Réalisée à 0°C	15
7	Réalisée à 50°C	45
8	Avec 1 équivalent de TDAE-SF ₅ -F	30
9	Avec 2 équivalents de TDAE-SF ₅ -F	45
10	Avec 5 équivalents de TDAE-SF ₅ -F	75
11	3h de réaction	45
12	9h de réaction	75

^[a] Dans un tube scellé de 8 mL sous atmosphère d'argon et équipé d'un barreau magnétique, sont ajoutés l'aldéhyde (0,2 mmol, 1 équiv.), le TDAE-SF₅-F (0,6 mmol, 3 équiv.) et le dichlorométhane anhydre (1 mL). Le mélange réactionnel est agité à 25°C pendant 16 heures. Les rendements sont déterminés par RMN du fluor avec comme étalon interne PhOCF₃.

Tableau 23: Optimisation des conditions réactionnelles pour la synthèse du produit gem-difluorométhylé

Avec ces conditions optimisées, la réaction a été testée sur différents substrats (Figure 39). Les rendements entre parenthèses correspondent à des rendements dosés car certains produits synthétisés n'ont pas pu être isolés en raison de leur volatilité. Ces conditions réactionnelles donnent de bons à excellents rendements avec des dérivés benzaldéhydes neutres ou substitués par des groupements donneurs d'électrons comme un alkyle, des méthoxys ou un thioéther (**9a** à **9e**). La réaction fonctionne également très bien sur des systèmes aromatiques polycycliques comme le biphényle, le naphthalène ou encore le fluorène (**9f** à **9h**). Un rendement dosé quantitatif est obtenu pour le benzaldéhyde substitué en position para par un brome (**9i**). En revanche, une très faible quantité du produit est formé à partir d'un benzaldéhyde appauvri électroniquement par la présence d'un groupement nitro (**9j**). Il est intéressant d'observer que les dérivés polyènes et aliphatiques sont convertis avec de très bons rendements en leurs analogues gem-difluorométhylé (**9k** et **9l**). Les conditions opératoires ont également été appliqués sur différents hétérocycles. Les dérivés thiophène et furane ont ainsi pu être efficacement transformés en leur version difluoroalkylée (**2m** et **2n**). Enfin, des substrats benzo-dioxole ou portant un groupement éther ont pu être isolés avec de bons rendements (**9o** à **9s**).

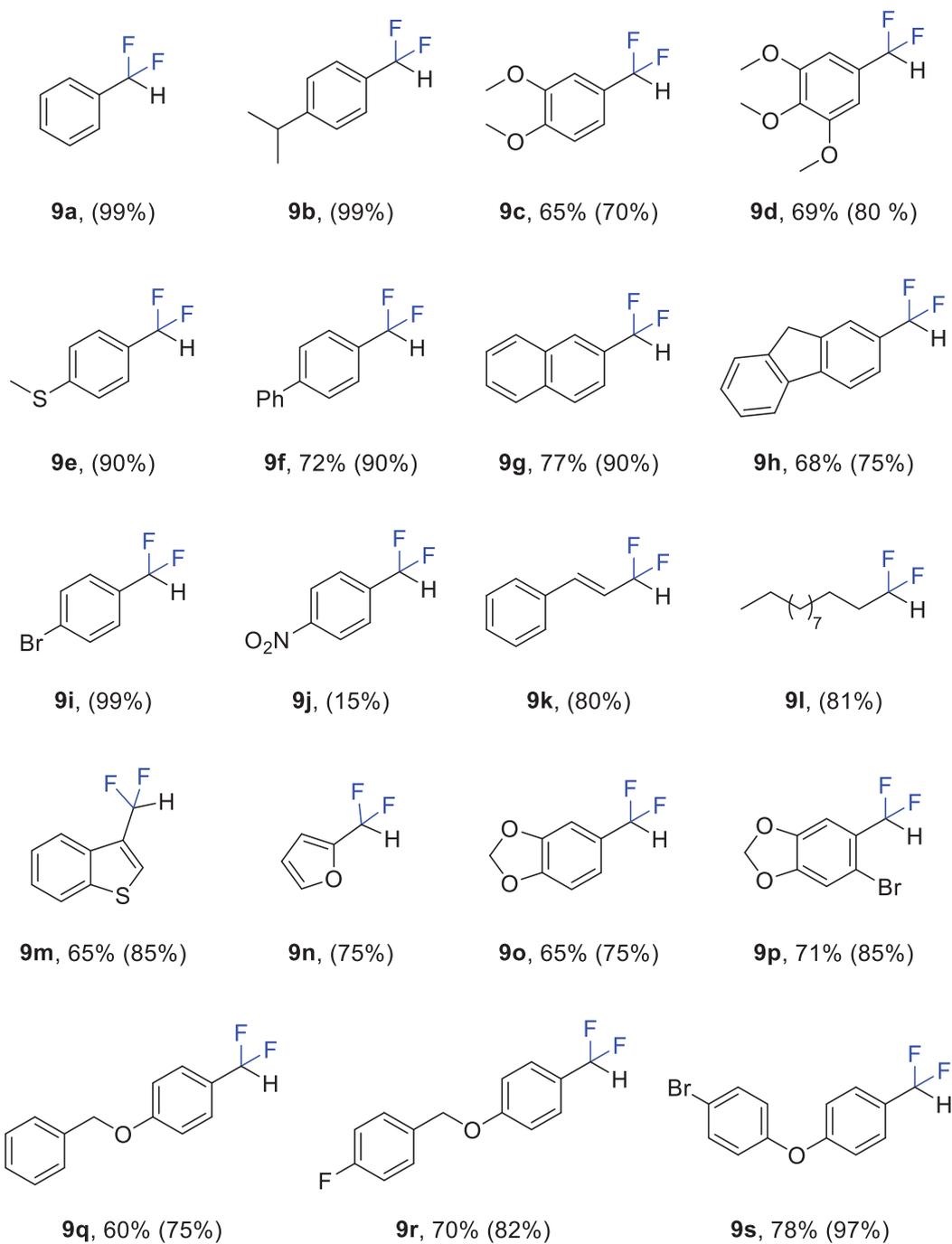
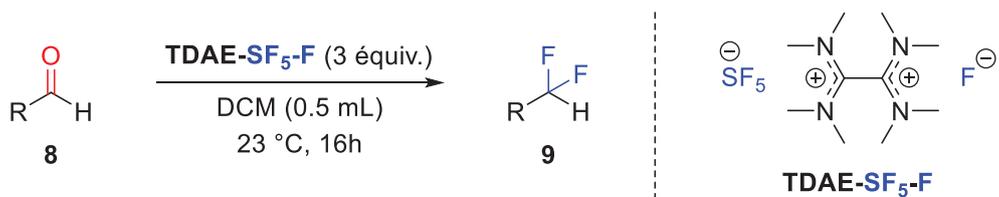


Figure 39: Exemplification de la réaction de désoxyfluoruration d'aldéhydes. Les rendements entre parenthèses sont déterminés par RMN du fluor (étalon : PhOCF_3).

Dans un second temps, c'est l'étude de la formation du fluorure d'acyle qui a été menée. Dans la proposition mécanistique avancée, l'hypothèse est que le fluorure joue le rôle de base en venant arracher le proton acide de l'aldéhyde par un mécanisme inter ou intramoléculaire. En s'appuyant sur ce raisonnement, on peut supposer qu'une augmentation de l'acidité du proton favoriserait cette voie réactionnelle pour donner le produit désiré. La stratégie employée a donc été d'utiliser un acide Lewis qui par sa complexation avec le carbonyle permet de rendre le proton de l'aldéhyde plus acide et ainsi favoriser sa capture pour former le fluorure d'acyle (Schéma 143).

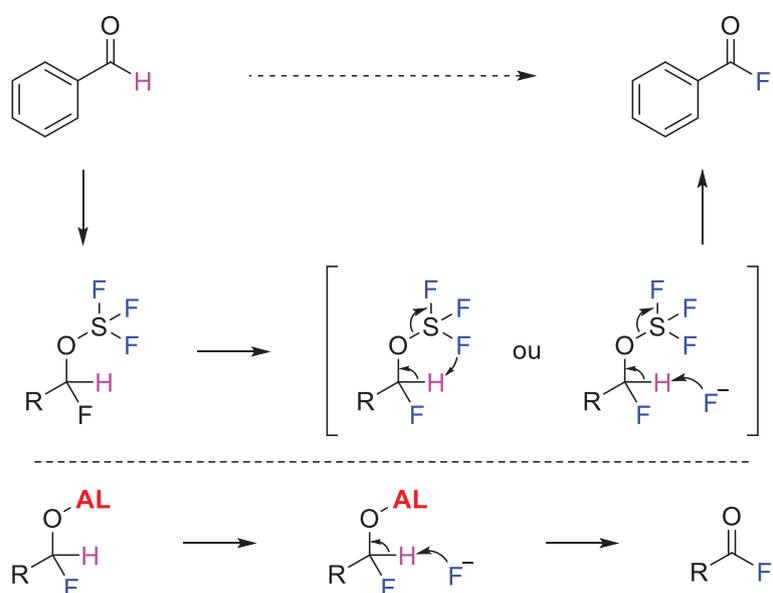


Schéma 143: Stratégie utilisant un acide de Lewis pour accéder au fluorure d'acyle

Cette hypothèse a été confirmée lorsque le fluorure d'acyle a été obtenu avec un rendement de 70% en utilisant du triflate d'argent comme acide de Lewis (Tableau 24). La conversion est totale et le sous-produit majoritaire formé est le produit de désoxyfluoration. Le meilleur rendement a été obtenu en utilisant de l'acétonitrile comme solvant (entrées 1 à 5). La réaction doit être chauffée à 60°C pendant au moins 4h pour donner les meilleurs résultats (entrées 6 à 9). Une température trop élevée provoque en effet une dégradation du réactif TDAE-SF₅-F. La quantité de TDAE-SF₅-F joue un rôle déterminant dans cette transformation : un équivalent n'est pas suffisant pour réaliser la conversion complète de l'aldéhyde tandis que deux équivalents favorisent la synthèse du produit gem-difluorométhylé (entrées 10 et 11). Les autres acides de Lewis testés donnent dans certains cas des résultats intéressants mais loin des 70% obtenus avec le triflate d'argent (entrées 12 à 16). Il est important de souligner l'importance de l'acide de Lewis pour réaliser cette transformation (entrée 17).

		
Entrée	Variations	Rendement (%) ^[a]
1	Aucune	70
2	DCM à la place du MeCN	20
3	DMSO à la place du MeCN	20
4	DMF à la place du MeCN	40
5	Et ₂ O à la place du MeCN	40
6	Réalisée à 23°C	25
7	Réalisée à 90°C	45
8	2h de réaction	55
9	16h de réaction	70
10	Avec 1 équivalent de TDAE-SF ₅ -F	40
11	Avec 2 équivalents de TDAE-SF ₅ -F	55
12	ZnCl ₂ à la place du triflate d'argent	40
13	ZnBr ₂ à la place du triflate d'argent	60
14	ZnI ₂ à la place du triflate d'argent	45
15	FeCl ₃ à la place du triflate d'argent	50
16	BF ₃ .OEt ₂ à la place du triflate d'argent	20
17	Sans acide de Lewis	10

^[a] Dans un tube scellé de 8 mL sous atmosphère d'argon et équipé d'un barreau magnétique, sont ajoutés l'aldéhyde (0,2 mmol, 1 équiv.), le TDAE-SF₅-F (0,3 mmol, 1.5 équiv.), le triflate d'argent (0,2 mmol, 1 équiv.) et de l'acétonitrile anhydre (2 mL). Le mélange réactionnel est agité à 60°C pendant 4 heures. Les rendements sont déterminés par RMN du fluor avec comme étalon interne PhOCF₃.

Tableau 24: Optimisation des conditions réactionnelles pour la synthèse du fluorure d'acyle

Ces conditions opératoires ont ensuite été appliquées à différents substrats (Schéma 144). Comme précédemment, les rendements entre parenthèses correspondent à des rendements dosés car certains produits synthétisés n'ont pas pu être isolé en raison de leur volatilité. La réaction donne des rendements moyens avec le biphenyle et le naphthalène (**10b** et **10c**). De faibles rendements sont obtenus avec un aldéhyde enrichi électroniquement par des groupements donneurs d'électrons (**10d**) ainsi qu'avec l'aldéhyde aliphatique testé (**10e**). L'exploration de l'étendue de cette réaction ainsi que l'étude mécanistique de ces deux transformations sont toujours en cours afin de compléter au mieux ce projet.

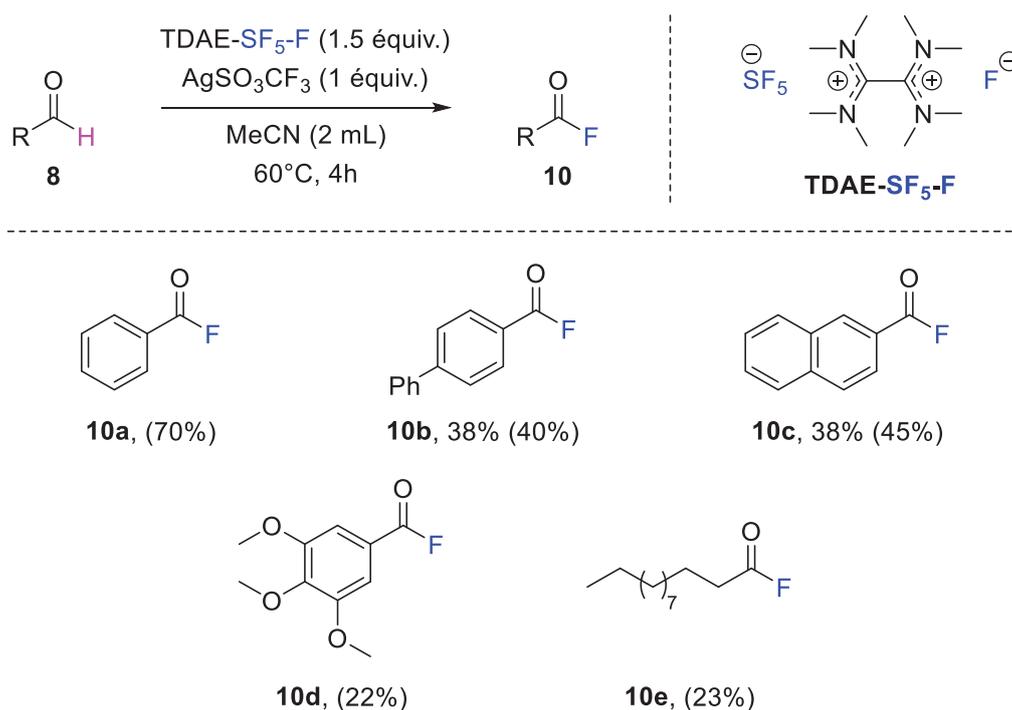


Schéma 144: Exemplification de la transformation des aldéhydes en fluorures d'acyle. Les rendements entre parenthèses sont déterminés par RMN du fluor (étalon : PhOCF_3).

III.4.1.4. Conclusion

Ce nouveau protocole permet donc d'accéder sélectivement à des dérivés difluorométhylés ou à des fluorures d'acyle à partir d'un même substrat de départ et d'un même réactif. Une légère modification des conditions opératoires permet alors de jouer sur cette sélectivité (Schéma 145). Cette méthode présente cependant certaines limites. Les résultats obtenus pour la synthèse des fluorures d'acyle sont un peu moins satisfaisants que ceux de la réaction de désoxyfluoration. De plus, le réactif de départ TDAE-SF₅-F présente quelques inconvénients. Même s'il se présente sous la forme d'un solide, il est nécessaire de le conserver sous une atmosphère inerte et sa synthèse nécessite l'utilisation de TDAE qui est un réactif certes commercialement disponible mais qui est assez onéreux et toxique.

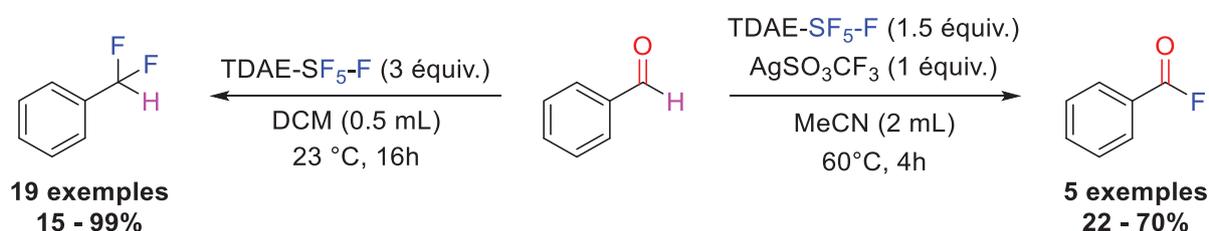


Schéma 145: Bilan de la synthèse des dérivés gem-difluorométhylés et fluorures d'acyle

Ce travail n'est toutefois pas encore terminé. Il s'inscrit en effet dans un objectif plus global qui est de réaliser la désoxyfluoration complète des fluorures de carbamoyles (Schéma 146).

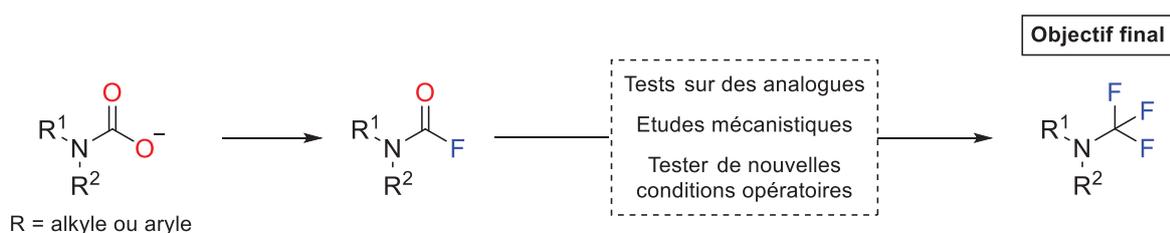


Schéma 146: Perspectives du projet

III.4.2. Fonctionnalisation par activation de la liaison C-F avec du nickel

Bien que la réaction de désoxyfluoruration soit restée l'objectif principal du projet de valorisation des fluorures de carbamoyles, nous nous sommes intéressés parallèlement à d'autres transformations impliquant ces réactifs. En effet du fait de l'intérêt récent porté sur ces substrats, une grande diversité de nouvelles réactions est envisageable à partir de ces structures.

III.4.2.1. Etat de l'art

Les premiers exemples de la littérature où les fluorures de carbamoyles ont été employés comme réactif dans des réactions de synthèse organique datent seulement de 2020 et ont été initiés par Schoenebeck (Schéma 147). Dans ses différents travaux, ce sont ses fluorures de carbamoyles N-trifluorométhylés qui sont engagés dans plusieurs transformations. Elle a par exemple réalisé la réduction de ces substrats en utilisant du tétrahydruroborate de sodium pour obtenir avec de bons rendements des dérivés formamides N-trifluorométhylés^[269]. Elle a également pu synthétiser des hydrazines, indoles, amides, carbamates ou encore thiocarbamates N-trifluorométhylés *via* des réactions de substitution nucléophile de l'atome de fluor ou par des réactions de couplage avec des organomagnésiens^{[243],[270]}. Inspiré par ces résultats, d'autres groupes se sont attelés à utiliser ces substrats comme nouvelle plateforme de synthèse. C'est le cas de Le et Zeng qui ont très récemment proposé de synthétiser des oxyndoles et des γ -lactame 3-fluorométhyléniques par fluorocarbamoylation intramoléculaire d'alcynes catalysé au trifluorure de bore^[271].

^[269] F. G. Zivkovic, C. D. T. Nielsen, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202213829; *Angew. Chem.* **2022**, *134*, e202213829.

^[243] T. Scattolin, S. Bouayad-Gervais, F. Schoenebeck, *Nature* **2020**, *573*, 102-107.

^[270] S. Bouayad-Gervais, T. Scattolin, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 11908-11912; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 12006-12010.

^[271] E. A. McKnight, R. Arora, E. Pradhan, Y. H. Fujisato, A. J. Ajayi, M. Lautens, T. Zeng, C. M. Le, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 11012-11018.

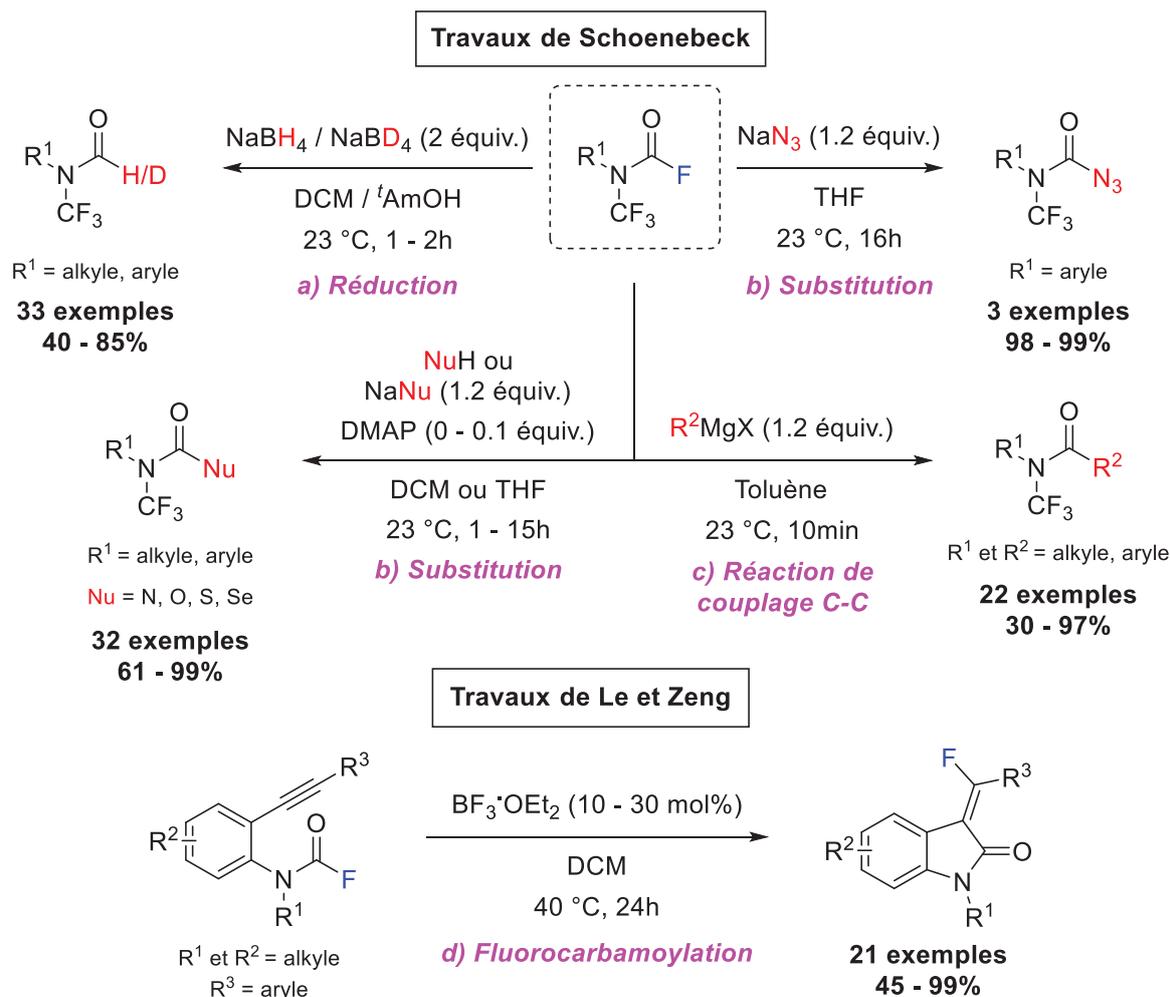


Schéma 147: Applications diverses des fluorures de carbamoyle en synthèse organique

III.4.2.2. Activation de liaison C-F avec du nickel

Parmi tous ces exemples d'applications, une réaction particulière est sortie du lot. Il s'agit d'une réaction de couplage C-C impliquant des fluorures de carbamoyle comme partenaire de réaction et qui utilise du nickel 0 comme catalyseur. Ce dernier a en effet la particularité de pouvoir s'insérer dans la liaison C-F pour former une espèce organométallique capable d'être engagée dans une réaction de couplage classique.

Seulement trois exemples de protocoles exploitant cette réactivité ont été développés et s'appuient tous sur des systèmes assez similaires (Schéma 148). Schoenebeck est une fois encore la première à décrire cette réaction de couplage entre ses fluorures de carbamoyles N-trifluorométhylés et des alcynes silanes^[272]. Cette méthode permet d'accéder avec de bons rendements à une grande variété d'alcynamide N-trifluorométhylés. Luan et Yee en 2020 puis

^[272] C. D. T. Nielsen, F. G. Zivkovic, F. Schoenebeck, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 13029-13033.

Chen en 2023 ont eux proposé de réaliser la synthèse énantiosélective de dérivés pyrrolidone *via* une réaction de carbocarbamoylation d'alcènes inactivés catalysée au nickel^{[273],[274]}.

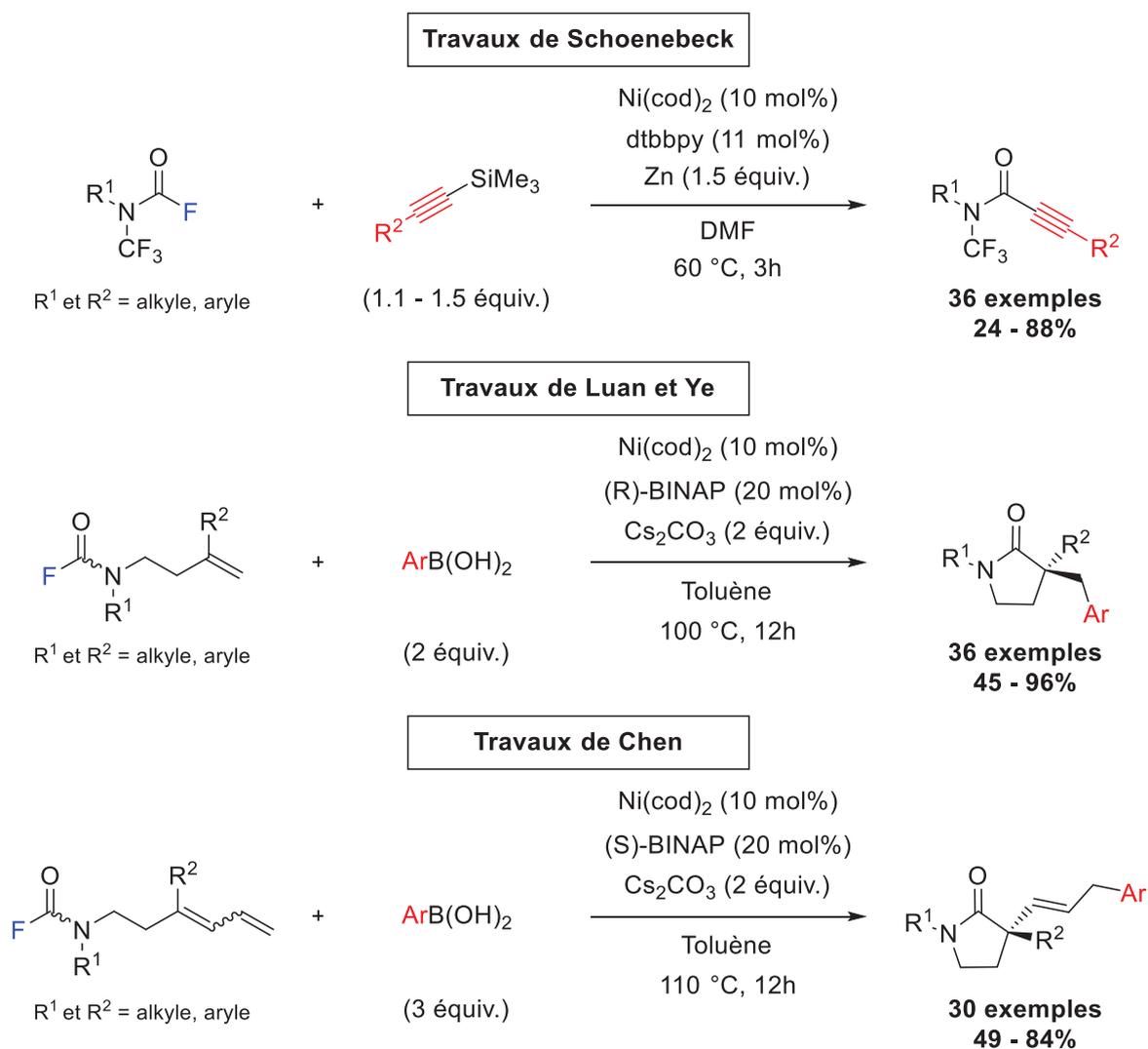


Schéma 148: Réactions de couplages de fluorures de carbamoyle catalysées au nickel réalisées par les groupes de Schoenebeck, Luan, Ye et Chen

Dans ces trois exemples, le mécanisme proposé est identique. La première étape correspond à l'addition oxydante du nickel 0 dans la liaison C-F. Après une étape de transmétallation avec l'autre partenaire de couplage (le réactif organosilylé ou organoborane), une élimination réductrice de cet intermédiaire permet l'obtention du produit désiré. Dans les cas de Luan, Ye et Chen, une étape d'insertion migratoire est réalisée préalablement avant celle de transmétallation (Figure 40).

^[273] Y. Li, F. P. Zhang, R. H. Wang, S. L. Qi, Y. X. Luan, M. Ye, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 19844-19849.

^[274] F. He, L. Hou, X. Wu, H. Ding, J. Qu, Y. Chen, *CCS Chem.* **2023**, *5*, 341-349.

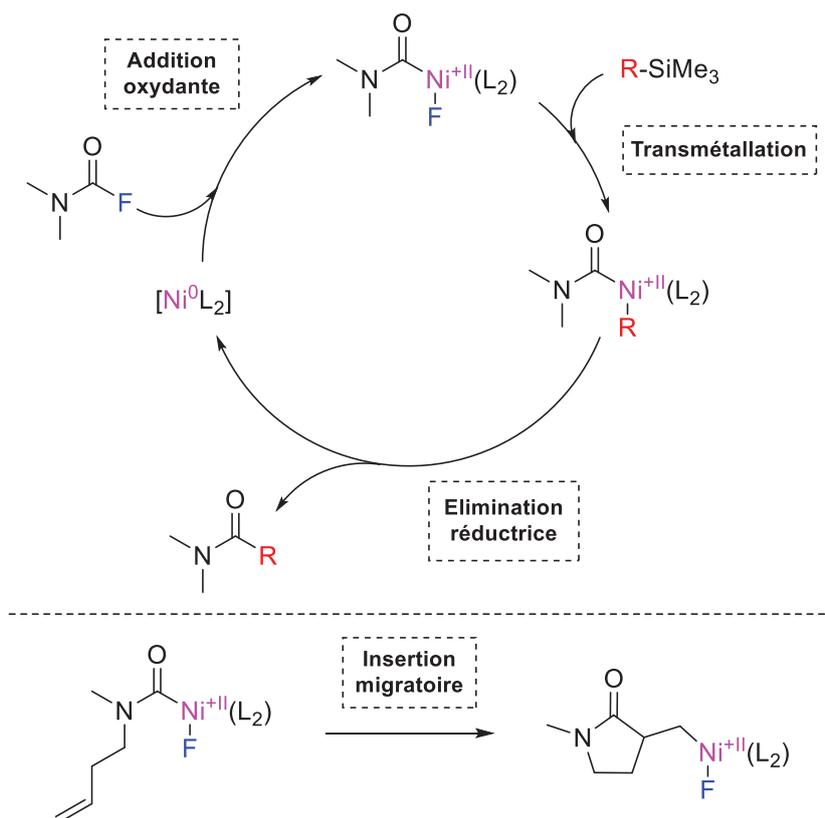


Figure 40: Mécanismes des réactions de couplages catalysées au nickel

Au vue de son fort potentiel, nous nous sommes également intéressés à cette réactivité. Des premiers résultats prometteurs ont été observés lors de la réaction de couplage entre un fluorure de carbamoyle et un acide phénylboronique. L'amide synthétisé a été obtenu avec un premier rendement de 30% (Schéma 149).

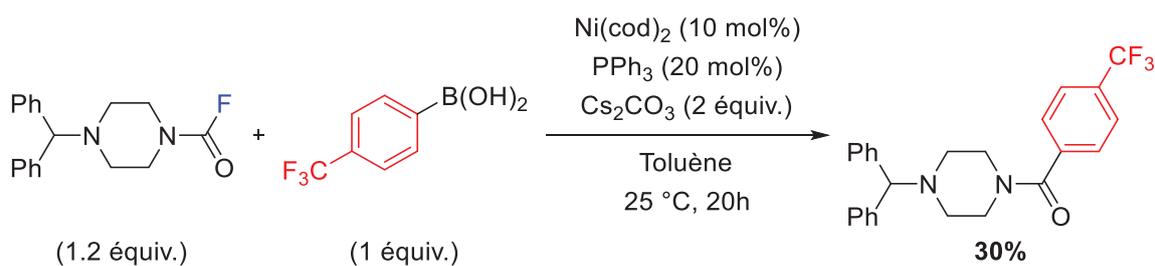


Schéma 149: Essai de couplage réalisé entre fluorure de carbamoyle et un acide phénylboronique

Toutefois, ces résultats préliminaires ne sont que la première étape d'un projet plus conséquent. L'objectif est de remplacer l'étape de transmétallation par une étape d'addition d'un radical, généré à partir d'un photo-catalyseur excité, sur l'intermédiaire Ni(II) **I**^[275]. L'élimination réductrice de la nouvelle espèce intermédiaire formée **J** permet alors d'obtenir l'amide désiré (Schéma 150). Ce nouveau procédé repose sur un double système catalytique et permet ainsi de combiner notre expertise en photo-catalyse avec l'exploitation des fluorures de carbamoyle comme plateforme de synthèse organique. Pour le moment, le produit désiré n'a pas pu être obtenu mais des essais sont toujours en cours.

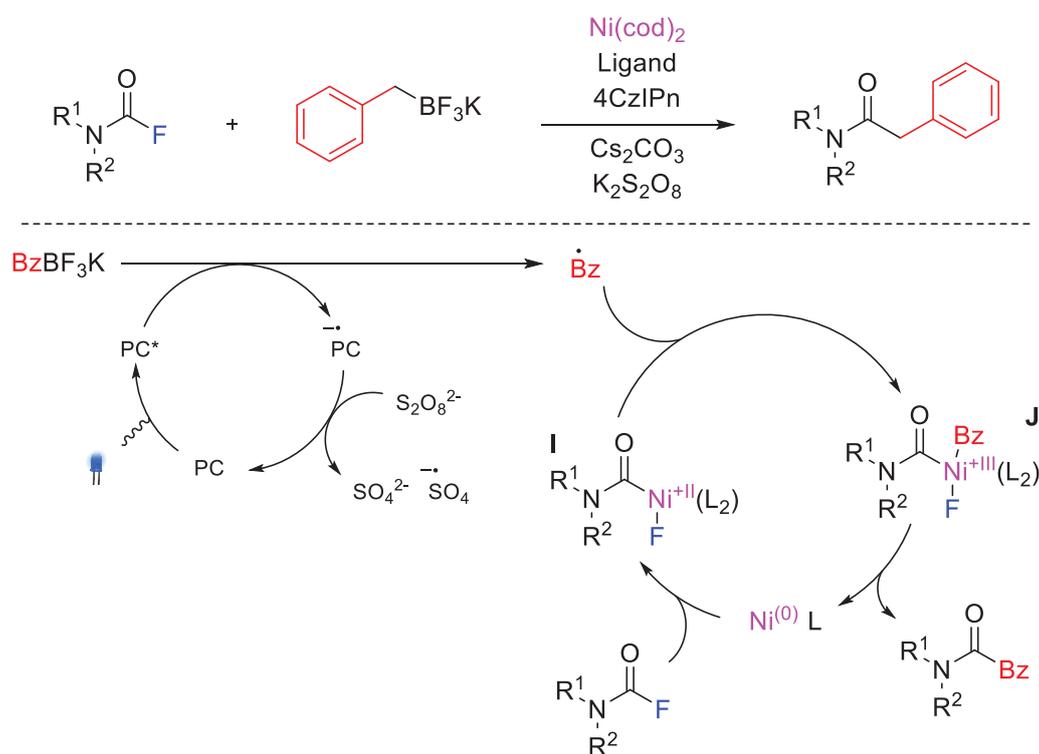


Schéma 150: Perspectives du projet d'activation de la liaison C-F par la catalyse au nickel

^[275] Z. Sun, B. Tang, K. K. C. Liu, H. Y. Zhu, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 1294-1297.

III.5. Conclusion

Ce chapitre était consacré à la valorisation des fluorures de carbamoyle comme nouvelle plateforme fluoré pour des applications en synthèse organique.

C'est dans un premier temps une réaction de désoxyfluoration de ces substrats qui a été étudiée. Le nouvel agent de désoxyfluoration développé au sein du laboratoire n'a pas été en mesure de réaliser cette opération. Toutefois, une réactivité assez surprenante a été observée avec des analogues de ces structures qui a permis de développer la première méthode de synthèse chimio-sélective donnant accès à des dérivés fluorures d'acyle et gem-difluorométhylés à partir d'aldéhyde. En dépit de ces bons résultats, ces travaux constituent seulement la première étape du projet qui a toujours pour objectif principal la désoxyfluoration des fluorures de carbamoyle (Schéma 151).

Au regard du fort potentiel de ces composés et de leur faible exploitation, il a été envisagé dans un second temps de valoriser ces substrats à travers des réactions de fonctionnalisation impliquant une activation de la liaison C-F avec un catalyseur de nickel. Les résultats préliminaires obtenus assez prometteurs permettent d'envisager de belles perspectives pour la suite du projet (Schéma 151).

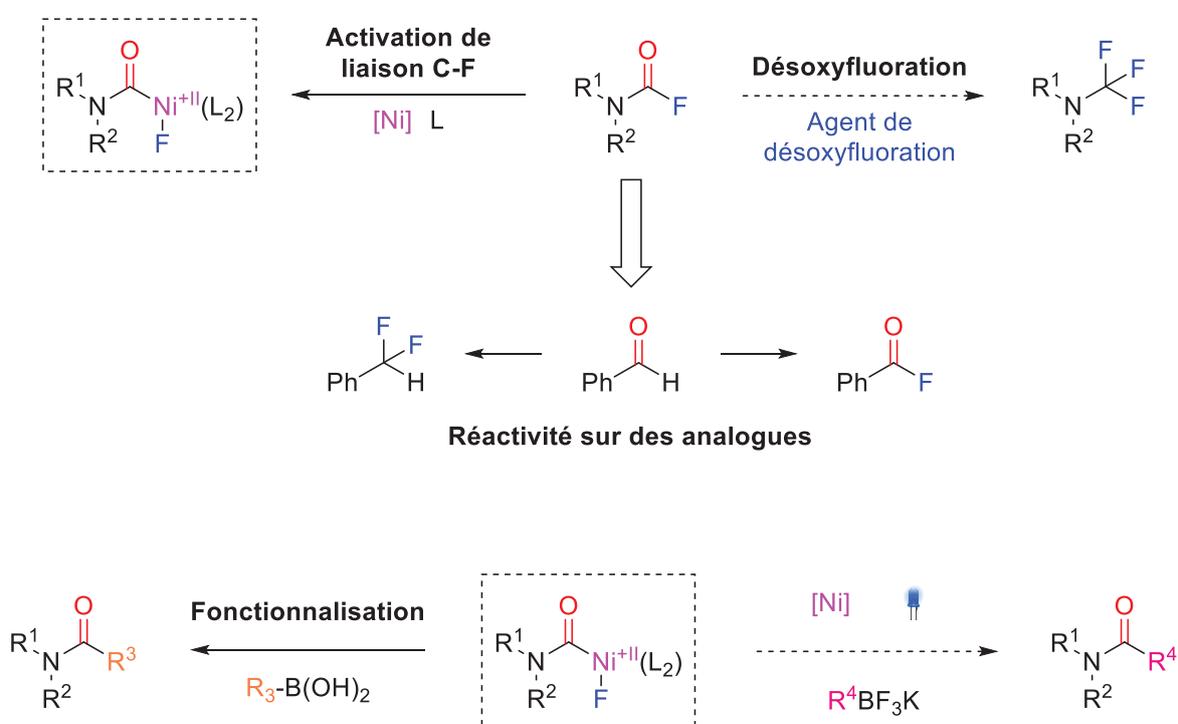


Schéma 151: Bilan des travaux de valorisation des fluorures de carbamoyle

Références

- [223] G. D. Buckley, H. A. Piggott, A. J. E. Welch, *J. Chem. Soc.* **1945**, 864-865.
- [224] I. B. Wilson, M. A. Hatch, S. Ginsburg, *J. Biol. Chem.* **1960**, *235*, 2312-2315.
- [225] H. P. Metzger, I. B. Wilson, *Biochemistry* **1964**, *3*, 926-931.
- [226] H. Kaufman, B. F. Erlanger, *Biochemistry* **1967**, *6*, 1597-1606.
- [227] M. P. Drapeau, A. Tlili, *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152539.
- [228] L. Liu, Y. C. Gu, C. P. Zhang, *Chem. Rec.* **2023**, e202300071.
- [229] C. Bonnefoy, E. Chefdeville, C. Tourvieille, A. Panossian, G. Hanquet, F. Leroux, F. Toulgoat, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e2022015
- [230] H. J. Emeléus, J. F. Wood, *J. Chem. Soc.* **1948**, *0*, 2183-2188.
- [231] E. Allenstein, G. Schrepf, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1981**, *474*, 7-17.
- [232] O. D. Gupta, J. M. Shreeve, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, *7*, 416-417.
- [233] A. Haas, T. Maciej, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1985**, *524*, 33-39.
- [234] M. Seguin, J. C. Adenis, C. Michaud, J. J. Basselier, *J. Fluorine Chem.* **1980**, *15*, 37-48.
- [235] W. Dmowski, M. Kaminski, *J. Fluorine Chem.* **1983**, *23*, 219-228.
- [236] T. Abe, E. Hayashi, *J. Fluorine Chem.* **1989**, *45*, 293-311.
- [237] H. C. Lin, B. R. Cotter, J. F. Bieron, R. Krishnamurti, *J. Fluorine Chem.* **1991**, *52*, 107-116.
- [238] D. P. Del'tsova, N. P. Gambaryan, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1984**, 1367-1370.
- [239] D. P. Del'tsova, N. P. Gambaryan, *J. Fluorine Chem.* **1993**, *65*, 209-211.
- [240] H. Baars, J. Engel, L. Mertens, D. Meister, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2293-2299.
- [241] D. Cadwallader, T. R. Tiburcio, G. A. Cieszynski, C. M. Le, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 11457-11468.
- [242] H. X. Song, Z. Z. Han, C. P. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 10907-10912.
- [243] T. Scattolin, S. Bouayad-Gervais, F. Schoenebeck, *Nature* **2020**, *573*, 102-107.
- [244] A. Turksoy, T. Scattolin, S. Bouayad-Gervais, F. Schoenebeck, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 2183-2186.
- [245] K. Onida, A. Tlili, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12545-12548; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 12675-12678.
- [246] A. Taponard, T. Jarroson, L. Khrouz, M. Médebielle, J. Broggi, A. Tlili, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202204623; *Angew. Chem.* **2022**, *134*, e2022046.
- [247] J. W. Song, H. N. Lim, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5394-5399.
- [248] S. Liang, J. Wei, L. Jiang, J. Liu, Y. Mumtaz, W. Yi, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 8536-8539.
- [249] Y. Asahina, I. Araya, K. Iwase, F. Iinuma, M. Hosaka, T. Ishizaki, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3443-3446.
- [250] T. Aggarwal, Sushmita, A. K. Verma, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 6452-6468.
- [251] W. L. Hu, X. G. Hu, L. Hunter, *Synthesis* **2017**, *49*, 4917-4930.
- [252] W. Dmowski, M. Kaminski, *J. Fluorine Chem.* **1983**, *23*, 207-218.
- [253] J. B. I. Sap, C. F. Meyer, N. J. W. Straathof, N. Iwumene, C. W. am Ende, A. A. Trabanco, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 8214-8247.
- [254] W. J. Middleton, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574-578.
- [255] G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pesaresi, F. M. Prozonic, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048-7054.
- [256] P. R. Melvin, D. M. Ferguson, S. D. Schimler, D. C. Bland, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1350-1353.
- [257] M. Gonay, C. Batisse, J. F. Paquin, *Synthesis* **2021**, *53*, 653-665.
- [258] S. Stavber, Z. Planinsek, M. Zupan, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6095-6096.
- [259] S. Stavber, Z. Planinsek, M. Zupan, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5334-5337.
- [260] S. Stavber, M. Zupan, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5875-5882.
- [261] R. D. Chambers, G. Sandford, J. Trmcic, T. Okazoe, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 339-344.
- [262] M. Ochiai, A. Yoshimura, M. Hoque, T. Okubo, M. Saito, K. Miyamoto, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5568-5571.
- [263] S. D. Halperin, H. Fan, S. Chang, R. E. Martin, R. Britton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4690-4693; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 4778-4781.
- [264] M. Meanwell, J. Lehmann, M. Eichenberger, R. E. Martin, R. Britton, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9985-9988.
- [265] T. Yoshii, S. Tsuzuki, S. Sakurai, R. Sakamoto, J. Jiang, M. Hatanaka, A. Matsumoto, K. Maruoka, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 5772-5778.
- [266] Y. Lang, X. Han, X. Peng, Z. Zheng, C. Li, H. Zeng, *Green Synth. Catal.* **2022**, *3*, 373-376.
- [267] Y. Liang, Z. Zhao, A. Taya, N. Shibata, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 847-852.
- [268] O. Roy, B. Marquet, J. P. Alric, A. Jourdan, B. Morel, B. R. Langlois, T. Billard, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 74-78.

- [269] F. G. Zivkovic, C. D. T. Nielsen, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202213829; *Angew. Chem.* **2022**, *134*, e202213829.
- [270] S. Bouayad-Gervais, T. Scattolin, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 11908-11912; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 12006-12010.
- [271] E. A. McKnight, R. Arora, E. Pradhan, Y. H. Fujisato, A. J. Ajayi, M. Lautens, T. Zeng, C. M. Le, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 11012-11018.
- [272] C. D. T. Nielsen, F. G. Zivkovic, F. Schoenebeck, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 13029-13033.
- [273] Y. Li, F. P. Zhang, R. H. Wang, S. L. Qi, Y. X. Luan, M. Ye, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 19844-19849.
- [274] F. He, L. Hou, X. Wu, H. Ding, J. Qu, Y. Chen, *CCS Chem.* **2023**, *5*, 341-349.
- [275] Z. Sun, B. Tang, K. K. C. Liu, H. Y. Zhu, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 1294-1297.

Chapitre IV : Experimental section

Sommaire chapitre IV

V.1. General Information.....	213
V.2. Experimental part for chapter I.....	213
V.2.1. Typical procedure for the preparation of aryldiazonium salts.....	213
V.2.2. Typical procedure for the synthesis of arylsulfonyl fluorides from aryldiazonium salts and characterizations	213
V.2.3. Photochemical quantum yield measurements.....	220
V.2.4. Luminescence quenching experiments	223
V.2.5. Kinetic following of 3DPAFIPN photobleaching	224
V.2.6. EPR Experiments	225
V.2.7. DFT Calculations.....	230
V.2.8. References	232
IV.3. Experimental part for chapter II.....	233
IV.3.1. Typical procedure for the synthesis of hydroperfluoroalkylated styrenes derivatives and characterizations.....	233
IV.3.2. Typical procedure for the synthesis of bis(perfluoroalkylated)hexestrol derivatives and characterizations	237
IV.3.3. Typical procedure for the synthesis of (3-trifluoromethyl-2- phenyl)propanoic acid.....	251
IV.3.4. Typical procedure for the synthesis of (2-trifluoromethyl-1-phenyl-1- <i>p</i> -pyridinyl)ethane and characterization.....	251
IV.3.5. Photochemical quantum yield measurements.....	253
IV.3.6. EPR experiments	255
IV.4. Experimental part for chapter III.....	256
IV.4.1. Procedure for the synthesis of TDAE-SF ₅ -F.....	256
IV.4.2. Typical procedure for the synthesis of difluoromethyl derivatives and characterizations.....	256
IV.4.3. Typical procedure for the synthesis of carbonyl fluorides derivatives and characterizations	263
IV.4.4. References	265

V.1. General Information

Commercial reagents and anhydrous solvents were used as supplied. NMR spectra were recorded on a Bruker AV 400 spectrometer at 400 MHz (^1H NMR), 101 MHz (^{13}C NMR), 376 MHz (^{19}F NMR), on a Bruker AV 300 spectrometer at 300 MHz (^1H NMR), 282 MHz (^{19}F NMR) or on a Bruker AV 500 spectrometer at 500 MHz (^1H NMR), 126 MHz (^{13}C NMR), 471 MHz (^{19}F NMR). Multiplicities are indicated as follows: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), p (quintet), sext (sextet), m (multiplet), b (broad). All coupling constants were reported in Hz.

V.2. Experimental part for chapter I

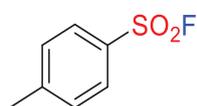
V.2.1. Typical procedure for the preparation of aryldiazonium salts

In a 25 mL round bottom-flask are added aniline (10 mmol) and aqueous HBF_4 48% (20 mmol, 2.6 mL) in absolute EtOH (3 mL). The mixture is stirred until total homogeneity and cooled at 0°C . *t*-BuONO 90% (20 mmol, 2.7 mL) is added dropwise to the solution. The reaction is stirred at room temperature for 30 minutes. Et₂O (10 mL) is then added to precipitate the salt. The solid is then filtered and washed 3 times with Et₂O and dried under reduced pressure to afford the desired product^[276].

V.2.2. Typical procedure for the synthesis of arylsulfonyl fluorides from aryldiazonium salts and characterizations

To a sealed 8 mL tube under nitrogen atmosphere equipped with a magnetic stir bar are added aryldiazonium salt **1** (0.3 mmol, 1 equiv.), 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane bis(sulfur dioxide) (0.15 mmol, 0.5 equiv.), potassium bifluoride (1.5 mmol, 5 equiv.), 3DPAFIPN (0.006 mmol, 2 mol%), and anhydrous acetonitrile (2 mL). The reaction is stirred at 23°C under blue led irradiation for 16 hours. Conversion is checked by ^{19}F NMR with PhCF_3 as internal standard. The reaction mixture is partitioned between Et₂O and brine. The aqueous layer is extracted with Et₂O and the combined organic layers are dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to dryness. The crude residue is purified by chromatography to afford the desired product **2**.

Synthesis of 4-methylbenzenesulfonyl fluoride (2a)



Obtained as a colorless oil in 59% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane: 100%.

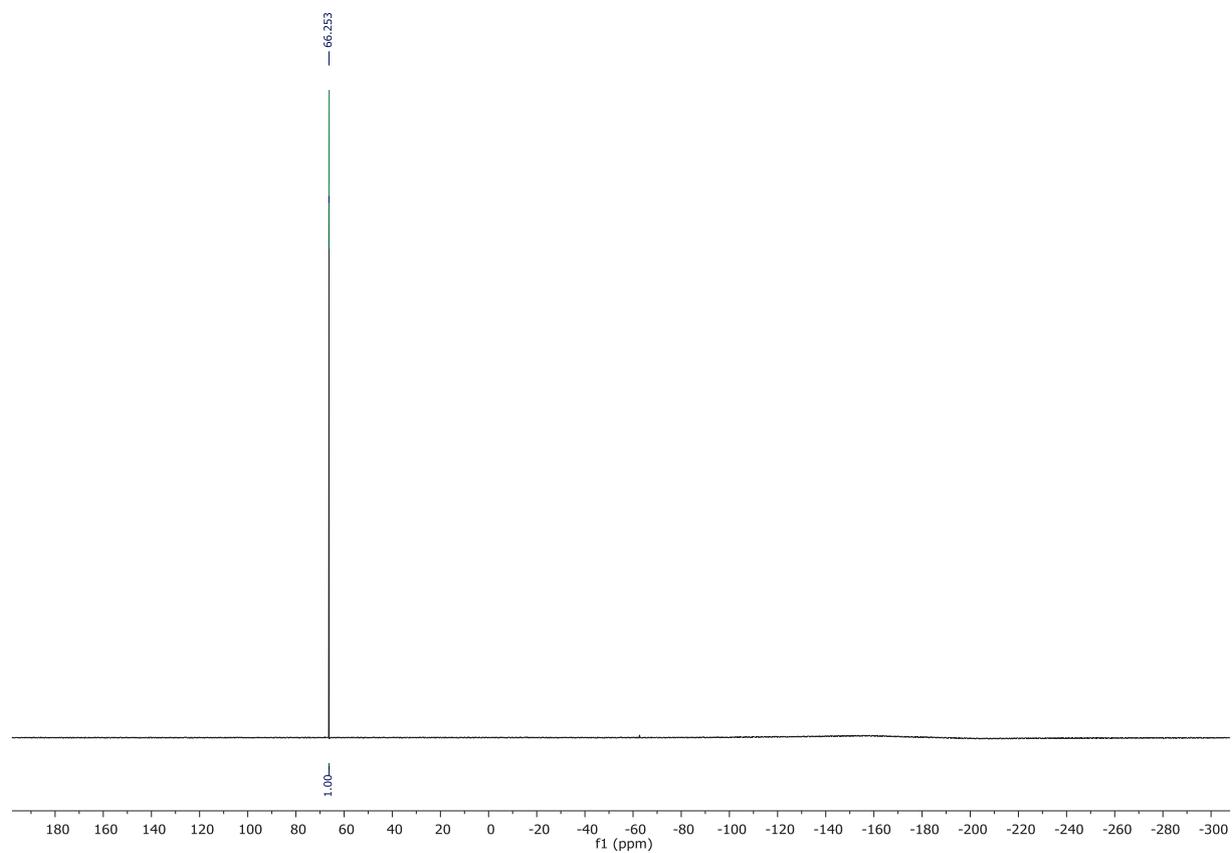
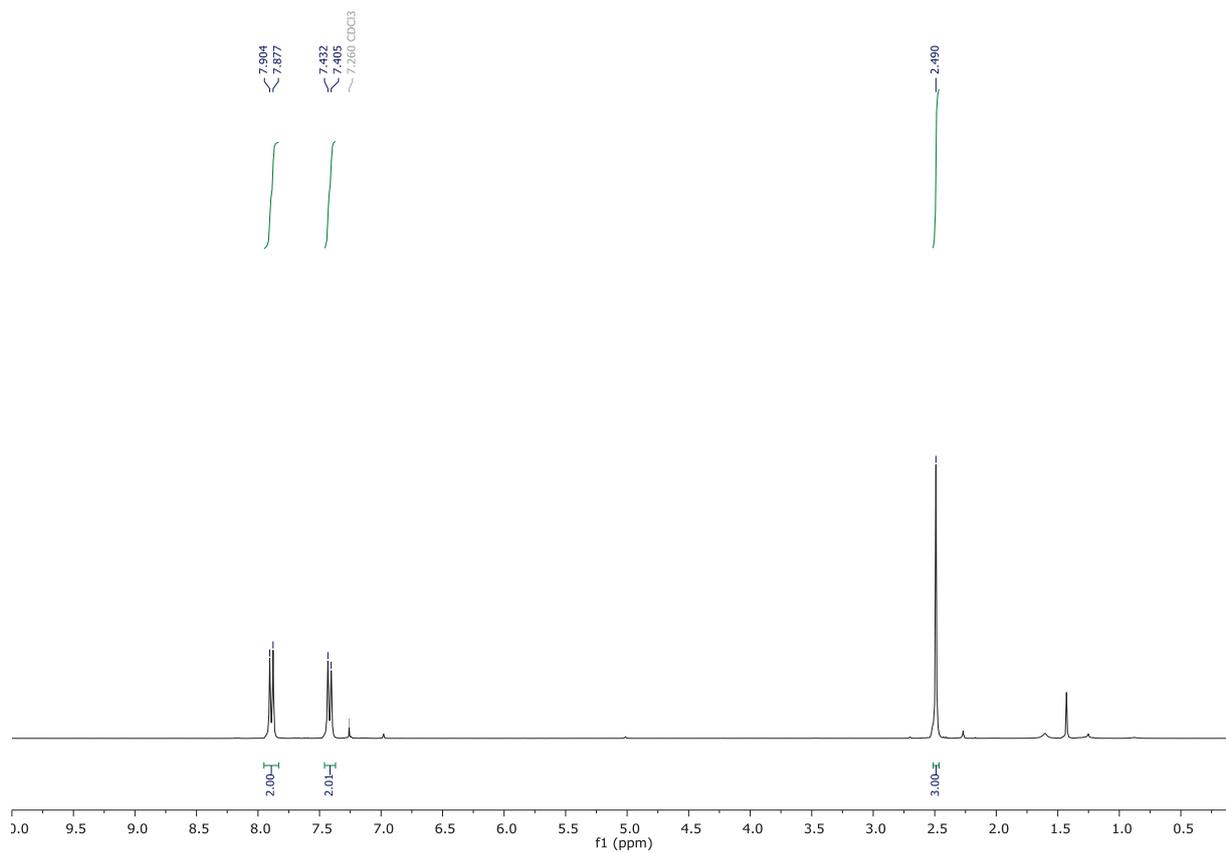
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H) ppm, 2.49 (s, 3H).

^{19}F NMR (272 MHz, CDCl_3) δ = 66.3 (s, 1F) ppm.

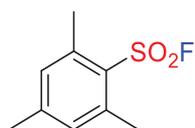
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 147.1, 130.3, 130.1 (d, J = 24.2 Hz), 128.5, 21.8 ppm.

Characterization data matched that reported in the literature^[110].

CAS: 455-16-3



Synthesis of 2,4,6-trimethylbenzenesulfonyl fluoride (2b)



Obtained as a colorless oil in 36% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane: 100%.

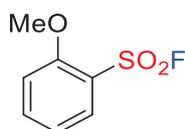
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.03 (s, 2H), 2.64 (d, J = 1.9 Hz, 6H), 2.35 (s, 3H) ppm.

^{19}F NMR (272 MHz, CDCl_3) δ = 68.2 (s, 1F) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 145.2, 140.2, 132.0 (d, J = 1.5 Hz), 129.2 (d, J = 20.2 Hz), 22.5 (d, J = 1.9 Hz), 21.3 ppm.

CAS: 384-98-5

Synthesis of 2-methoxybenzenesulfonyl fluoride (2c)



Obtained as a colorless oil in 69% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/ Et_2O : 60/40.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.93 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.12 – 7.09 (m, 2H), 4.00 (s, 3H) ppm.

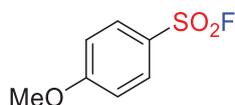
^{19}F NMR (272 MHz, CDCl_3) δ = 58.5 (s, 1F) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 158.2, 137.5, 131.4, 121.6 (d, J = 23.4 Hz), 120.6, 112.9, 56.7 ppm.

Characterization data matched that reported in the literature^[110].

CAS: 365-35-5

Synthesis of 4-methoxybenzenesulfonyl fluoride (2d)



Obtained as a colorless oil in 60% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H) ppm.

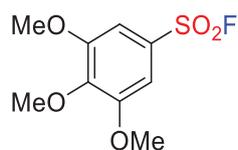
^{19}F NMR (272 MHz, CDCl_3) δ = 67.3 (s, 1F) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 165.4, 131.0, 124.2 (d, J = 24.6 Hz), 115.0, 56.0 ppm.

Characterization data matched that reported in the literature^[110].

CAS: 368-91-2

Synthesis of 3,4,5-trimethoxybenzenesulfonyl fluoride (2e)



Obtained as a white solid in 60% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 75/25.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.20 (s, 2H), 3.93 (d, *J* = 3.9 Hz, 9H) ppm.

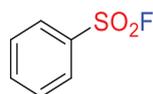
¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = 66.7 (s, 1F) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 153.7, 144.2, 127.0 (d, *J* = 24.6 Hz), 106.0, 61.2, 56.7 ppm.

Characterization data matched that reported in the literature^[113].

CAS: 2229420-62-4

Synthesis of benzenesulfonyl fluoride (2f)



Obtained as a colorless oil in 55% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H) ppm.

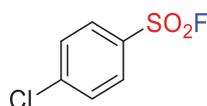
¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = 65.9 (s, 1F) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 135.7, 133.3 (d, *J* = 24.4 Hz), 129.8, 128.6 ppm.

Characterization data matched that reported in the literature^[110].

CAS: 368-43-4

Synthesis of 4-chlorobenzenesulfonyl fluoride (2k)



Obtained as a white solid in 39% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane: 100%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H) ppm.

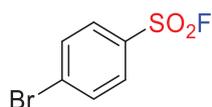
¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = 66.4 (s, 1F) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 142.8, 131.6 (d, *J* = 25.8 Hz), 130.1, 129.8 ppm.

Characterization data matched that reported in the literature^[110].

CAS: 349-89-3

Synthesis of 4-bromobenzenesulfonyl fluoride (2l)



Obtained as a white solid in 38% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane: 100%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H) ppm.

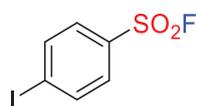
¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = 66.4 (s, 1F) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 133.3, 132.1 (d, *J* = 25.8 Hz), 131.4, 130.0 ppm.

Characterization data matched that reported in the literature^[110].

CAS: 498-83-9

Synthesis of 4-iodobenzenesulfonyl fluoride (2m)



Obtained as a white solid in 36% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane: 100%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H) ppm.

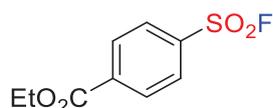
¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = 66.2 (s, 1F) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 139.2, 132.8 (d, *J* = 25.6 Hz), 129.6, 104.2 ppm.

Characterization data matched that reported in the literature^[110].

CAS: 4241-66-1

Synthesis of ethyl 4-(fluorosulfonyl)benzoate (2n)



Obtained as a white solid in 38% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 75/25.

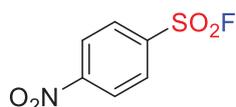
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.45 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = 65.8 (s, 1F) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 164.6, 137.0, 136.7 (d, *J* = 25.3 Hz), 130.8, 128.6, 62.3, 14.4 ppm.

CAS: 366-85-8

Synthesis of 4-nitrobenzenesulfonyl fluoride (2o)



Obtained as a white solid in 51% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane: 100%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H) ppm.

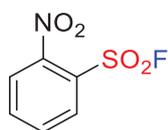
¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = 66.1 (s, 1F) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 152.0, 138.5 (d, *J* = 27.0 Hz), 130.2, 125.0 ppm.

Characterization data matched that reported in the literature^[110].

CAS: 349-96-2

Synthesis of 2-nitrobenzenesulfonyl fluoride (2p)



Obtained as a white solid in 58% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 75/25.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H) ppm.

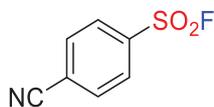
¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = 65.07 (s, 1F) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 136.7, 133.4, 132.0 (d, *J* = 1.7 Hz), 127.2, 126.0 ppm. Note that the C_q in the ortho position of the NO₂ was not observed.

Characterization data matched that reported in the literature^[94].

CAS: 433-98-7

Synthesis of 4-cyanobenzenesulfonyl fluoride (2q)



Obtained as a white solid in 32% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane: 100%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H) ppm.

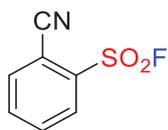
¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = 66.0 (s, 1F) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 137.1 (d, *J* = 26.8 Hz), 133.5, 129.3, 119.6, 116.6 ppm.

Characterization data matched that reported in the literature^[110].

CAS: 33719-37-8

Synthesis of 2-cyanobenzenesulfonyl fluoride (2r)



Obtained as a white solid in 38% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 75/25.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.26 – 8.20 (m, 1H), 8.04 – 7.98 (m, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 2H) ppm.

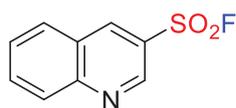
¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = 64.5 (s, 1F) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 136.0, 135.7, 135.3 (d, *J* = 26.8 Hz), 133.6, 131.0 (d, *J* = 1.3 Hz), 114.2, 112.1.

HRMS (ESI): calc. for [C₇H₄FNO₂S] 184.9941, measured 184.9934.

CAS: 395-46-0

Synthesis of quinolone-3-sulfonyl fluoride (2x)



Obtained as a white solid in 31% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O : 80/20.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.35 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 – 7.98 (m, 2H), 7.78 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H) ppm.

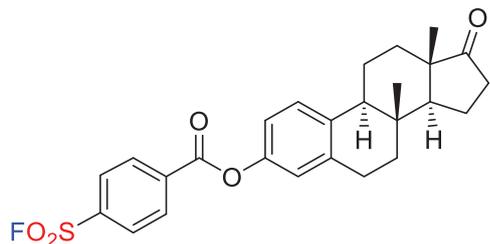
¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = 68.8 (s, 1F) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 150.6, 146.2, 139.0, 134.3, 130.1, 129.5, 129.3, 126.5 (d, *J* = 25.5 Hz), 126.0.

Characterization data matched that reported in the literature^[110].

CAS: 2052277-27-5

Synthesis of (8R,9S,13S,14S)-13-methyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl 4-(fluorosulfonyl) benzoate (2aa)



Obtained as a white solid in 42% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 80/20.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.04 – 6.94 (m, 2H), 2.96 – 2.93 (m, 2H), 2.52 (dd, *J* = 18.4, 8.2 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 2.33 (dd, *J* = 15.8, 5.9 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J* = 18.5, 9.2 Hz, 1H), 2.01-2.11 (m, 3H), 1.70 – 1.50 (m, 6H), 0.93 (s, 3H).

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = 65.8 (s, 1F) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 220.8, 163.5, 148.5, 138.6, 138.2, 137.4 (d, *J* = 25.6 Hz), 136.2, 131.4, 128.8, 126.8, 121.5, 118.6, 50.6, 48.1, 44.3, 38.1, 36.0, 31.7, 29.6, 26.5, 25.9, 21.7, 14.0 ppm.

Characterization data matched that reported in the literature^[113].

V.2.3. Photochemical quantum yield measurements

The light source was an arc lamp 450 W Xenon from Horiba Jobin-Yvon Fluorolog-3 spectrofluorimeter. Excitation was performed at 390 nm with excitation slits opened at a 10 nm bandwidth.

The power of the incident flow was determined by a classical chemical actinometry protocol based on the photoconversion of 2-nitrobenzaldehyde into 2-nitrosobenzoic acid^[277]. A conversion quantum yield of 0.41 was considered in the calculations.

¹⁹F NMR spectra were recorded at room temperature on Bruker Advance spectrometers operating at 282 MHz. Acetonitrile-*d*₃ (d, 99.8%) was purchased from Euroisotop. A quartz NMR tube equipped with Young's valve (Wilmad 528-LPV-7QTZ) was used. Before irradiation, solution was degassed by bubbling argon.

Irradiation experiment was carried out on a calibrated integrative sphere (2π steradians covered with spectralon®, model G8 from GMP). Within an integrating sphere, a solution in an NMR tube is not absorbing all the photon flux of the source. Therefore, the real amount of photon flux absorbed by the NMR tube in integration sphere was estimated with excitation spectra, performed on Horiba Jobin-Yvon Fluorolog-3 spectrofluorimeter.

1 mL stock solution in acetonitrile-d₃ was prepared with 31.2 mg of 4-fluorobenzenediazonium tetrafluoroborate, 17.9 mg of DABSO, 1.92 mg of 3DPAFIPN and 20 μL of trifluoromethoxybenzene as a reference.

0.4 mL of stock solution was transferred into the NMR tube. Irradiation was started at t = 0, ¹⁹F NMR spectra were recorded at precise intervals of irradiation time (Figure S1), and the conversion was calculated on the basis of the respective integrations of reactant and product.

Photon flux I₀ of the light source was estimated with chemical actinometry at 2.13 x 10¹⁶ s⁻¹ (i.e. 10.9 mW).

Ratio R of reactant vs time for the photochemical reaction was determined using the following equation:

$$R = \frac{I_{diaz}}{I_{diaz} + I_{ref}}$$

Where I_{diaz} and I_{ref} stand for the integrated signal of the characteristic peaks of the aryl diazonium and the reference respectively.

In this case, conversion was seen to operate linearly, indicative of a pseudo-zero order reaction kinetic. Kinetic constants k was thus calculated by a linear regression and estimated at 3.57x 10⁻⁵ mol.L⁻¹.s⁻¹ (Figure S2). Then, photochemical quantum yield Φ of 0.43 was determined according to the following equation:

$$\Phi = \frac{k \cdot N_A \cdot V}{I_0 \left(1 - \frac{L_c}{L_a}\right)}$$

Where k is the kinetic constant of reaction (mol.L⁻¹.s⁻¹), N_A, the Avogadro constant, V, the volume of solution (L), I₀, the effective photon flux (s⁻¹). L_c and L_a, the integrated excitation spectra of the sphere (i.e. measured signal of the light source) with and without the sample respectively (Figure 41, Figure 42, Tableau 25).

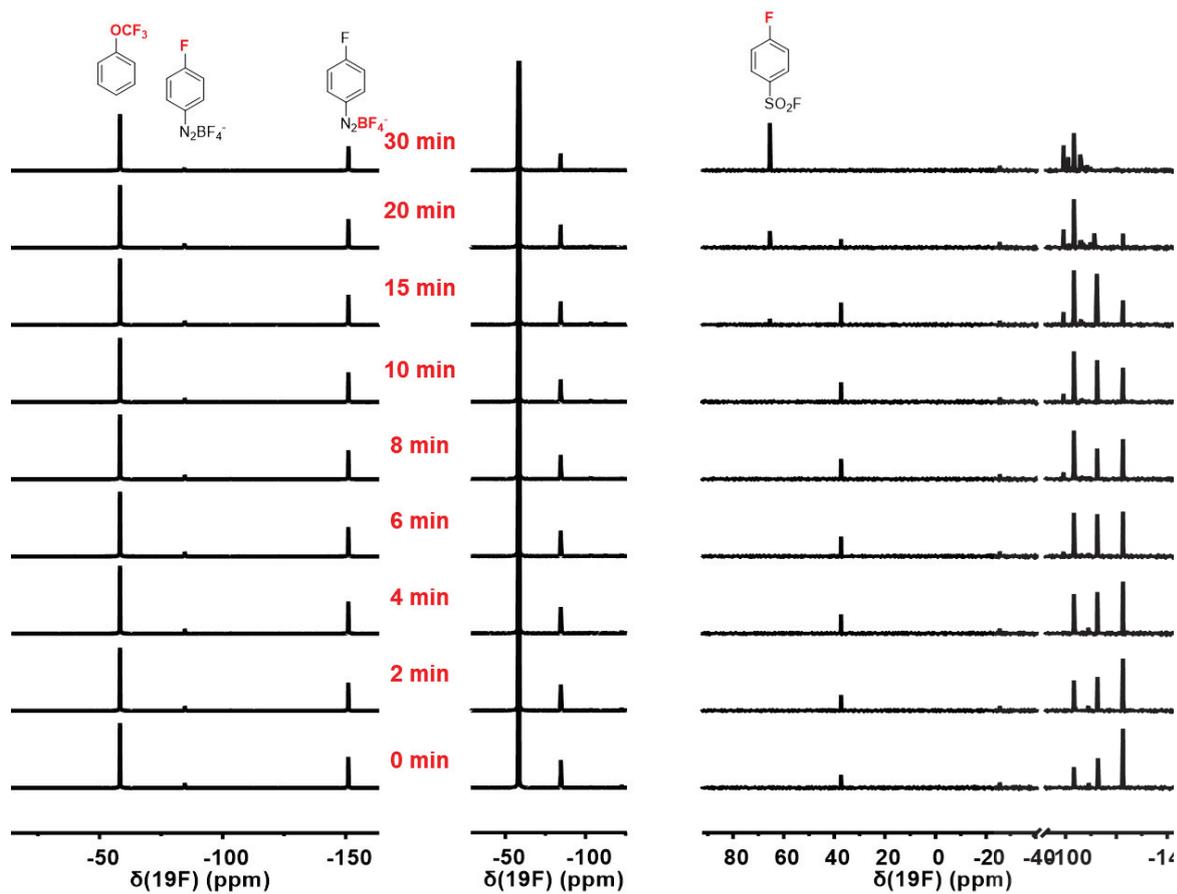


Figure 41: Series of close-up ^{19}F -NMR spectra of the irradiated solutions, in acetonitrile- d_3 at room temperature (Entire spectrum on the right, and close-up views on left and middle)

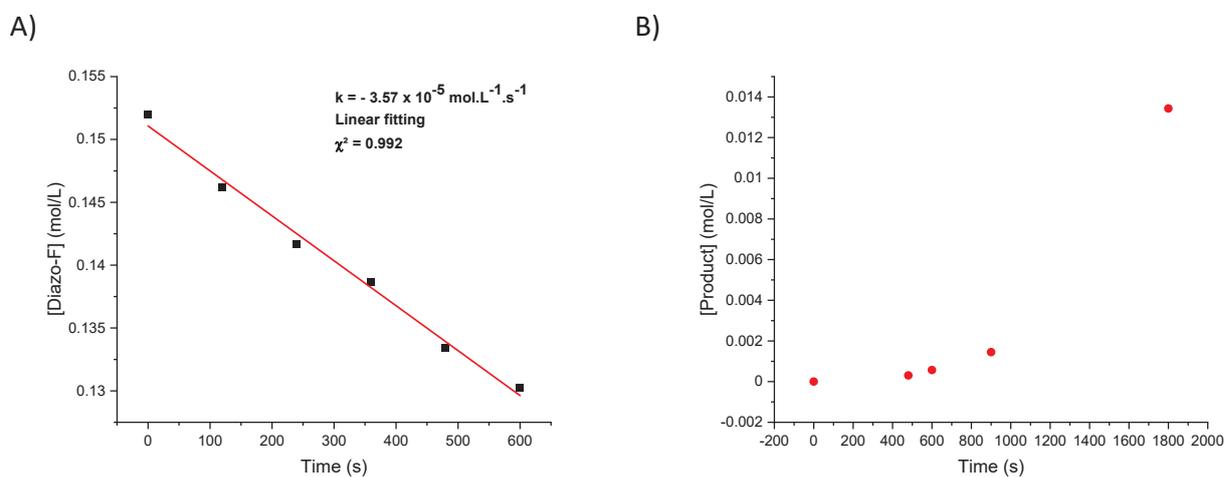


Figure 42: Plots of A) Diazonium reactant [1g] versus time during the irradiation (the black squares represent the experimental concentrations and the red line, the linear decay fitting the data). B) product [2g] versus time

Parameter	Value	Unity
I_0	2.13×10^{16}	s^{-1}
k	3.57×10^{-5}	$mol.L^{-1}.s^{-1}$
V	4.00×10^{-4}	L
L_a	4071849	a.u.
L_c	253452	a.u.
$1-(L_c/L_a)$	0.94	
Φ	0,43	

Tableau 25: Data for calculation of the photochemical quantum yield

V.2.4. Luminescence quenching experiments

Fluorescence lifetime measurements of photocatalyst **PC4** was performed in acetonitrile at 290K on a Horiba-Jobin-Yvon Fluorolog-3[®] spectrofluorimeter, equipped with a NanoLED 390 operating at 390 nm, , a iHR320 emission monochromator with 1200 grooves.mm⁻¹ gratings and a R928 detector. Time-Correlated Single Photon Counting (TCSPC) was achieved using a Jobin Yvon FluoroHub A+ lifetime controller. Instrument Response Function was acquired at 390 nm using a Ludox[®] aqueous solution as a scattering medium, and subtracted from the luminescence decay signal. For the latter, detection was set à 550 nm. Data were treated using the Fluorescence Decay Analysis Software DAS6, with a mono-exponential fitting model.

Luminescence spectra were recorded on a Horiba-Jobin Yvon Fluorolog3[®] spectrofluorimeter equipped with a three-slit double-grating excitation and emission monochromator with dispersions of 2.1 nm.mm⁻¹ (1200 grooves.mm⁻¹). The excitation source was a 450W xenon CW lamp and emission was detected at an angle of 90° by a red-sensitive Hamamatsu R928 photomultiplier tube. Spectra were referenced corrected for both the excitation source light intensity variation (lamp and grating) and the emission spectral response (detector and grating). Emission spectra used in the Stern-Volmer experiments were recorded at room temperature using a 10⁻⁵ M MeCN solution of the 3DPAFIPN catalyst. The excitation wavelength was 520 nm. Aliquots of a 10⁻² M MeCN solution of each quencher (also containing 10⁻⁵ M 3DPAFIPN, **PC4**) were successively added, and the evolution of luminescence intensity was monitored.

Evolution of I_0/I vs $[Q]$ was plotted (Figure S3) according to Stern-Volmer equation:

$$I_0/I = 1 + K_{SV}[Q], \text{ with } K_{SV} = \tau_f \cdot k_q$$

Where I_0 is the initial luminescence intensity monitored in the absence of quencher, I is the luminescence intensity at a quencher concentration of $[Q]$, K_{SV} is the Stern Volmer constant, corresponding to the product of the bimolecular quenching kinetic constant k_q by the photocatalyst's excited state lifetime τ_f .

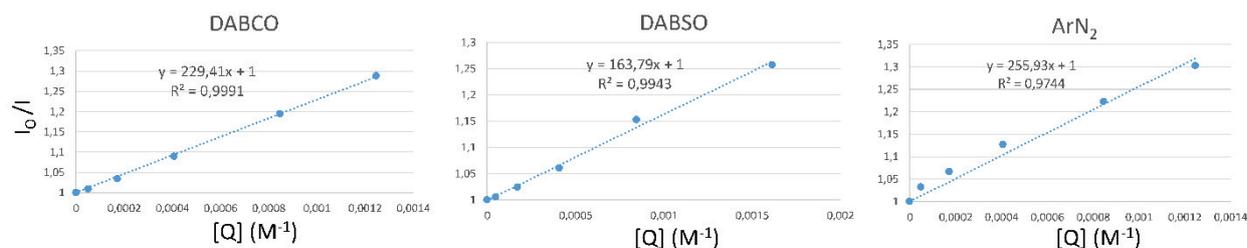


Figure 43: Stern Volmer plots of the evolution of the luminescence intensity ratio I_0/I vs concentrations of added quenchers. From left to right, quencher Q is DABCO, DABSO, diazonium salt **1a** (ArN_2)

Linearization of the plot affords in each case a kinetic constant K_{SV} corresponding to the slope of the line (229, 164, and 256 M^{-1}). Considering a measured excited state lifetime $\tau_f = 4.2$ ns, kinetic quenching constants k_q of $5.45 \cdot 10^{10}$, $3.9 \cdot 10^{10}$ and $6.1 \cdot 10^{10}$ can be calculated for DABCO, DABSO, and ArN_2 (**1a**), respectively (Figure 43).

V.2.5. Kinetic following of 3DPAFIPN photobleaching

The origin of this bleaching process was investigated by kinetic following of the luminescence intensity upon continuous irradiation in the same conditions as reported above. In this case, fluorescence measurement were performed in the kinetic mode of our Horiba-Jobin Yvon Fluorolog3[®] spectrofluorimeter, with time increments of 0.1 s. Evolution of the luminescence intensity at 520 nm was monitored in time, after initial addition of various amounts of diazonium salt **1a**. Data (normalized) summarized in Figure S4 clearly show that the presence of diazonium salt consistently accelerates the photobleaching process of 3DPAFIPN, acceleration being dependent on the concentration of added **1a** (Figure 44).

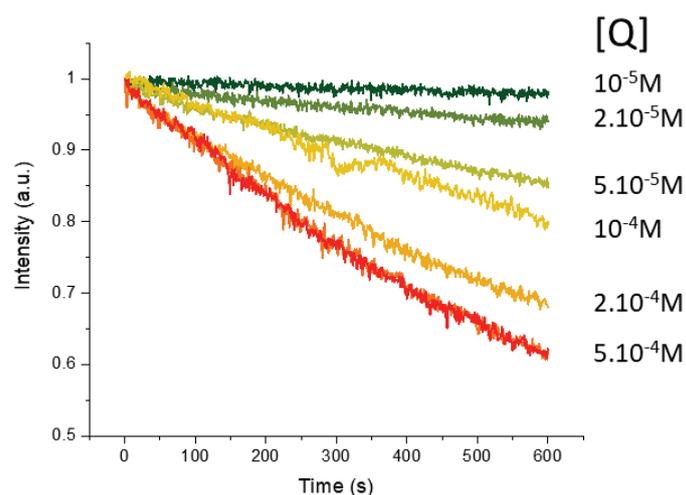


Figure 44: Evolution of luminescence intensity (normalized) of vs irradiation time, for different initial concentrations $[Q]$ of diazonium salt **1a**.

V.2.6. EPR Experiments

Spin traps: PBN (TCI chemicals), DMPO (TCI chemicals) (0.1 M) are prepared in capillary tubes under air atmosphere. The irradiation, using a blue led (455 nm), was directly done into the EPR cavity while the spectrum is recording.

EPR assays were all carried out at room temperature using a Bruker EMX spectrometer operating at X-band with 100 kHz modulation frequency. The instrument settings were as follows: microwave power; 22.25 mW; modulation amplitude; 1 G; time constant 81.92 ms; number of scans 5. Hyperfine coupling constants and g values were obtained with simulation of experimental spectra using easyspin (matlab toolbox) and are reported in Table S2. Attributions were based on existing literature^[278] (Tableau 26 et Tableau 27).

Radicals formed upon irradiation of the samples in the MeCN solvent, with addition of PC or not, were characterised, in presence of the spin trap molecules, PBN (0.1 M) or DMPO (0.1 M), under photo-excitation source.

When Diazo compound **1a** was irradiated in the presence of **PC4** (table S2, entry1), Ph° radical was clearly characterised with both spin adducts, which features ($a_N=14.8$ G, $a_H=2.8$ G for PBN and $a_N=14.5$ G, $a_H=21.4$ G for DMPO, Figure 45) are in good agreement with previous works. The second species trapped by DMPO ($a_N=14.1$ G, 40%), is attributed to an oxidative degradation of adduct.

In the case of DABSO + **PC4** (table S2, entry2), PBN shows two different oxidised adducts, as no H_β hyperfine interactions were observed ($a_N= 8.2$ G, 30% and $a_N= 11.6$ G, 8%, Figure S6). The two-other species characterised ($a_N=14.8$ G, $a_H=2.8$ G, 37% and $a_N=13.6$ G, $a_H=1.5$ G, 25%) could be attributed to (-SO₂) adducts, the first corresponding to the S-centered version of the radical, while the second species may correspond to the O-centred radical that should evolve from the first one. In DMPO, only one adduct is seen, corresponding to a single trapped species ($a_N=13.9$ G, $a_H=14.9$ G, Figure 46). Its signature is in good agreement with an S-centred radical.

When reagents DABSO and Diazo **1a** are irradiated in the absence of **PC4** (table 26, entry3), radical species of low intensity are seen. PBN shows two major adduct, one ($a_N=14.8$ G, $a_H=2.7$ G, Figure 47) corresponding to a probable superimposition of C-centered phenyl radical adduct and S-centered (-SO₂) adduct, the second one, dominant, to the same oxidized adduct as mentioned before. Complementary measurements with DMPO confirm the presence of both C-centered, S-centered adducts and oxidative degradation products.

Finally, when we add simultaneously all the reagents (table 26, entry3, Figure 48), the intermediate species in the mechanism proposed are characterised, featuring C-centred phenyl radical S and O centred tosyl radicals. Detailed description is available in the manuscript.

Irradiation time =3.5mn	PBN				
	%	g	a _N (G)	a _H (G)	Species
1 DIAZO+PC +MeCN	100	2.006	14.8	2.8	PBN-Ph
2 DABSO+PC +MeCN	37	2.006	14.8	2.8	PBN-(S-)
	30	2.007	8.2	-	PBN-Ox1
	25	2.006	13.6	1.5	PBN-(O-)
	8	2.006	11.6	-	PBN-Ox2
3 DIAZO+DABSO+ MeCN	35	2.006	14.8	2.7	PBN-(Ph,S-)
	65	2.006	12.4	-	PBN-Ox2
4 DIAZO+DABSO+ PC+MeCN	15	2.006	14.8	2.5	PBN-(S-)
	85	2.006	13.5	1.6	PBN-(O-)

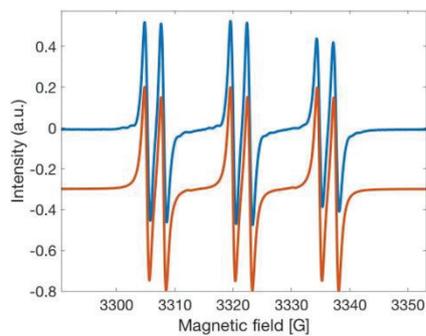
Tableau 26: EPR simulation with PBN

Irradiation time =3.5mn	DMPO				
	%	g	a _N (G)	a _H (G)	Species
1 DIAZO+PC +MeCN	60	2.006	14.5	21.4	DMPO-Ph
	40	2.006	14.1	-	DMPO-Ox2
2 DABSO+PC +MeCN	100	2.006	13.9	14.9	DMPO-(S-)
3 DIAZO+DABSO+ MeCN	20	2.006	14.5	21.4	DMPO-Ph
	11	2.006	14.1	-	DMPO-Ox2
	7	2.006	13.9	15	DMPO-(S-)
	55	2.006	12.7	13.7	DMPO-(O-)
	7	2.006	7.1	4	DMPO-Ox1
4 DIAZO+DABSO+ PC+MeCN	29	2.006	14.5	21.4	DMPO-Ph
	59	2.006	14.1	-	DMPO-Ox2
	4.5	2.006	13.9	15	DMPO-(S-)
	7.5	2.006	12.8	13.8	DMPO-(O-)

Tableau 27: EPR simulation with DMPO

DIAZO PC

PBN



DMPO

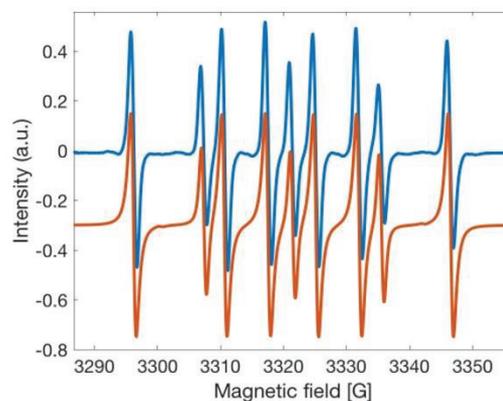
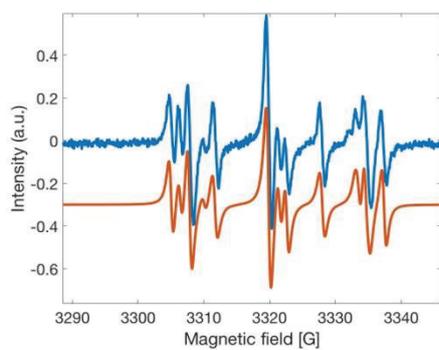


Figure 45: Mixture of DIAZO + PC, left PBN, right DMPO, Blue = experimental, red =simulated

DABSO PC

PBN



DMPO

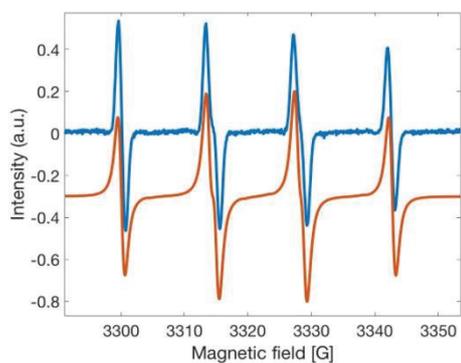


Figure 46: Mixture of DABSO + PC, left PBN, right DMPO, Blue = experimental, red =simulated

DIAZO DABSO

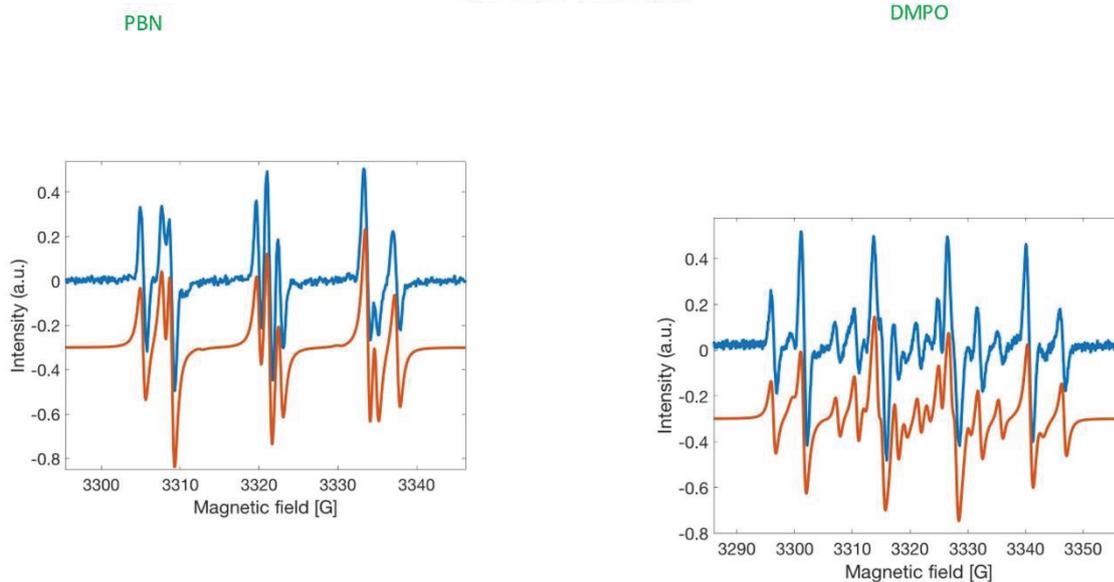


Figure 47: Mixture of DIAZO + PC, left PBN, right DMPO, Blue = experimental, red =simulated

DIAZO DABSO PC

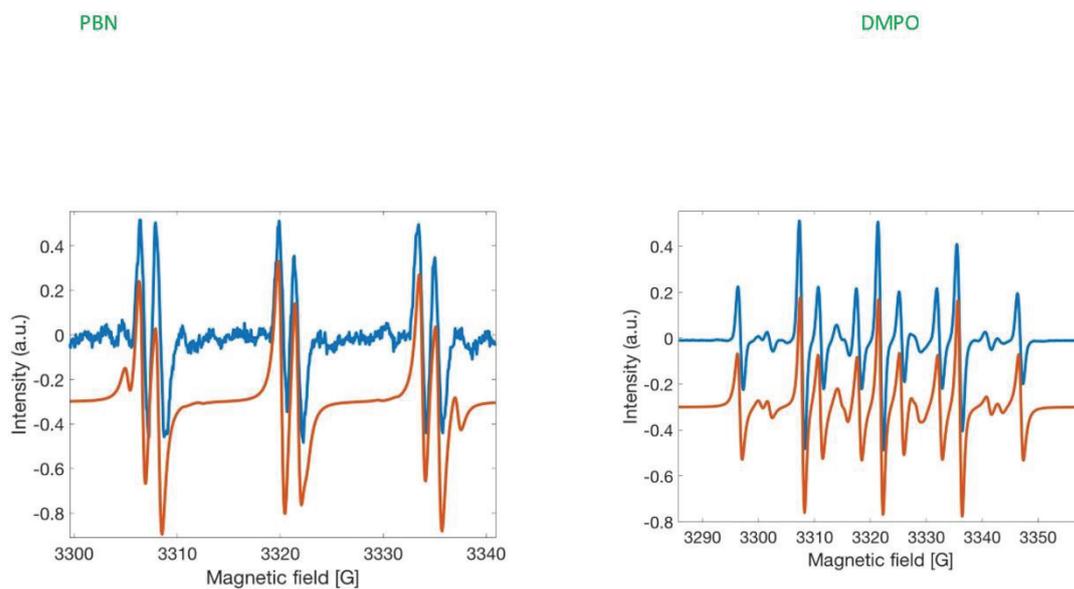


Figure 48: Mixture of DIAZO + DABSO + PC, left PBN, right DMPO, Blue = experimental, red =simulated

V.2.7. DFT Calculations

Computational Details: All DFT calculations were performed using the Gaussian 09 program (Rev. D.01)^[279]. The structure of all minima and transition states were optimized at the B3LYP/6-311+G(d) level dispersion effects were taken into account using Grimme D3 empirical correction in conjunction with the Beckett-Jonhson damping function^[280]. Bulk solvent effects were taken into account using the PCM method as implemented in Gaussian^[281]. The default cavity parameters, static and optical dielectric constants for DMF were used. The nature of all stationary points was checked by analytical frequency calculations. Computed harmonic frequencies were employed to calculate free energies at 298 K and 1 atm. pressure with the usual approximations.

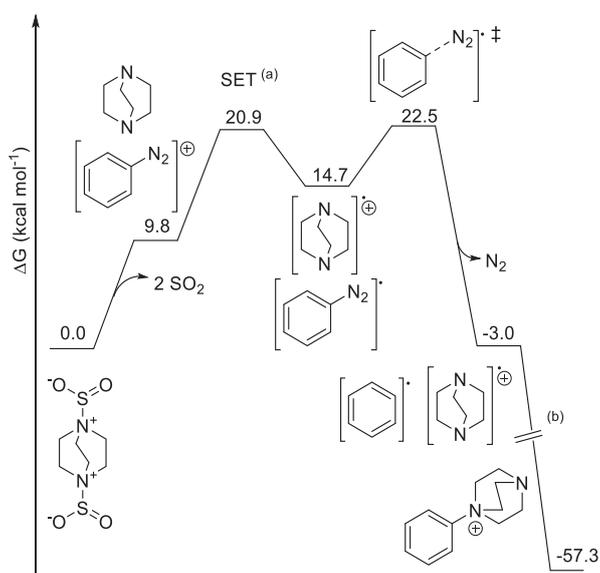


Figure 49: Free energy pathway for the direct SET between *in situ* generated DABCO and diazonium $[\text{PhN}_2]^+$ calculated at the DFT level (a) activation free energy estimated using Marcus approximations; (b) electronic energy of activation close to 0 kcal mol⁻¹, see energy scans (singlet and triplet) below.

The direct oxidation of DABSO by diazonium $[\text{ArN}_2]^+$ is highly unfavourable (+31.0 kcal mol⁻¹). On the other hand, DABCO and DABSO are in equilibrium under reaction conditions ($\text{DABSO} = \text{DABCO} + 2 \text{SO}_2$, $\Delta G = +9.8$ kcal mol⁻¹). SET from *in situ* generated DABCO to diazonium $[\text{PhN}_2]^+$ to form the neutral radical species $[\text{PhN}_2]^\bullet$ and the nitrogen cation radical lay at 14.7 kcal mol⁻¹, accessible at ambient temperature with a total estimated free energy barrier of 20.9 kcal mol⁻¹. Subsequent N_2 -dissociation to yield Ph^\bullet is spontaneous (-3.0 kcal mol⁻¹) with low activation free energy (+7.8 kcal mol⁻¹, total barrier 22.5 kcal mol⁻¹). Thus, *in situ* generated DABCO is likely responsible from the experimentally observed reductive behaviour of DABSO. This conclusion is also in agreement with the above mentioned lower quenching ability of DABSO compared to DABCO. In the presence of both phenyl and ammonium radical, the most favoured reaction is then the radical-radical coupling to form the ammonium (-57.3 kcal mol⁻¹).

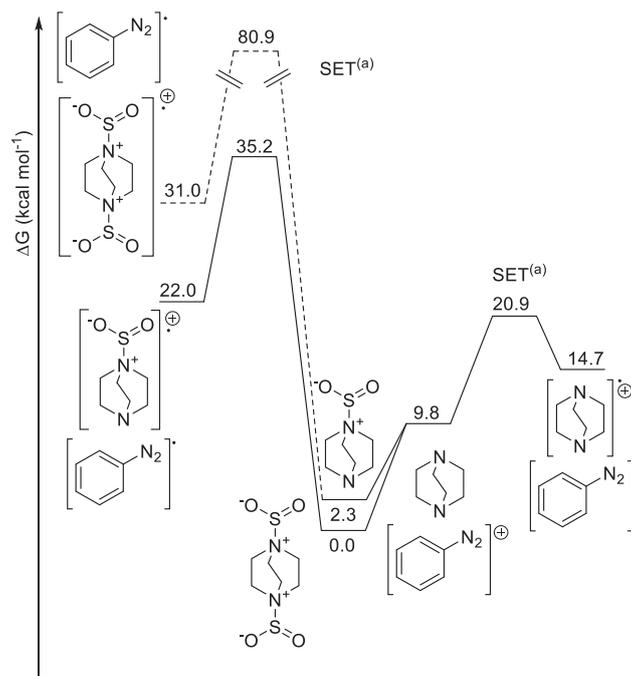


Figure 50: Free energy pathway for the direct SET between in situ generated DABSO, DABCO-SO₂ and DABCO and diazonium [PhN₂]⁺. calculated at the DFT level. (a) activation free energy estimated using Marcus approximations.

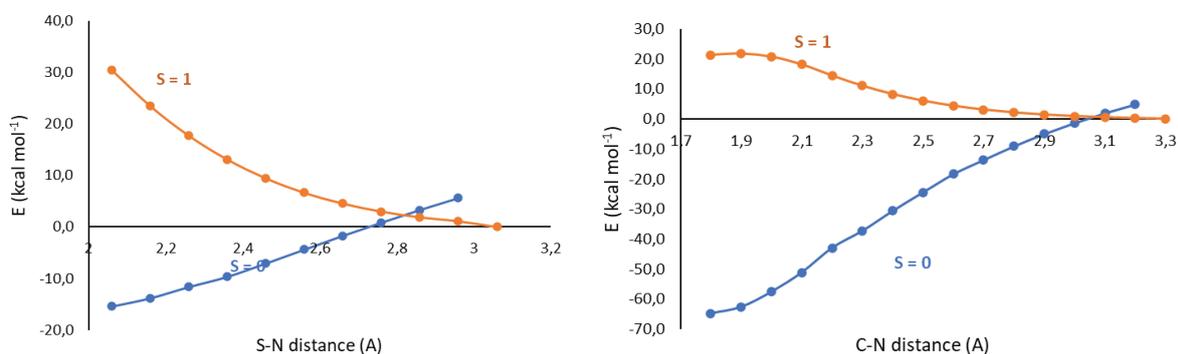


Figure 51: Estimation of the electronic energy of activation for radical-radical recombination, relaxed electronic energy scan as a function of the formed-broken bond distance.

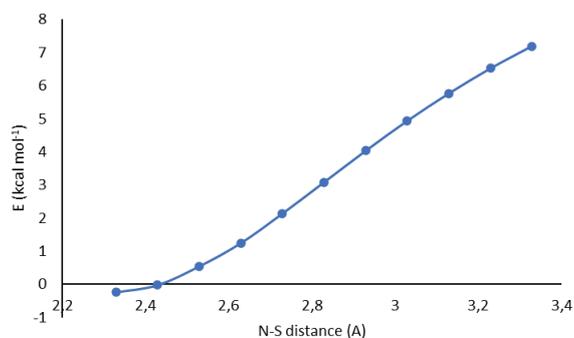


Figure 52: Estimation of the electronic energy of SO₂ dissociation from DABSO, relaxed electronic energy scan as a function of the formed-broken bond distance.

	$\Delta_{\lambda}G_1$	$\Delta_{\lambda}G_2$	Δ_rG	ΔG^{\ddagger}
	(kcal mol ⁻¹)			
DABCO + PhN ₂ ⁺	15.9	46.8	14.7	11.1
DABCO-SO ₂ + PhN ₂ ⁺	31.5	46.8	22.0	33.0
DABSO + PhN ₂ ⁺	41.5	46.8	31.0	49.9

Tableau 28: Estimation of SET using Marcus method, with $\Delta_{\lambda}G_1$ the reorganization free energy of specie 1, $\Delta_{\lambda}G_2$ the reorganization free energy of specie 2, Δ_rG reaction free energy and ΔG^{\ddagger} estimated activation free energy associated to the electron transfer.

V.2.8. References

- [94] L. Tang, Y. Yang, L. Wen, X. Yang, Z. Wang, *Green Chem.* **2016**, *18*, 1224-1228.
- [110] Y. Liu, D. Yu, Y. Guo, J. C. Xiao, S. -Y. Chen, C. Liu, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2281-2286.
- [113] T. Zhong, M. K. Pang, Z. D. Chen, B. Zhang, J. Weng, G. Lu, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3072-3078.
- [276] M. C. D. Fürst, L. R. Bock, M. R. Heinrich, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5752-5758.
- [277] J. Rouillon, C. Arnoux, C. Monnereau, *Anal. Chem.* **2021**, *93*, 2926-2932.
- [278] a) G. R. Bueyrtner, *Free Radic. Biol. Med.* **1987**, *3*, 259-303; b) E. Niki, S. I. Yokoi, J. Tsuchiya, Y. Kamiya, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 1498-1503; c) B. Gopal Das, A. Chirila, M. Tromp, J. N. H. Reek, B. de Bruin, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8968; d) G. Fausti, F. Morlet-Savary, J. Laleveée, A. C. Gaumont, S. Lakhdar, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 2144.
- [279] R. A., M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- [280] (a) S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, S. Krieg in A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements. H-Pu. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104; (b) S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk dans *Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory J. Comp. Chem.* **2011**, *32*, 1456-1465.
- [281] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi in Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (8), 2999-3094; b) M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, V. Barone dans *New developments in the polarizable continuum model for quantum mechanical and classical calculations on molecules in solution. J. Chem. Phys.* **2002**, *117* (1), 43-54.

IV.3. Experimental part for chapter II

IV.3.1. Typical procedure for the synthesis of hydroperfluoroalkylated styrenes derivatives and characterizations

To a sealed 8 mL tube under nitrogen atmosphere equipped with a magnetic stir bar are added styrene **3** (0.2 mmol, 1 equiv.), sodium triflinate (0.4 mmol, 2 equiv.), 4CzIPN (0.004 mmol, 2 mol%), and anhydrous dimethyl sulfoxide (2 mL). The reaction is stirred at 23°C under blue led irradiation for 48 hours. Conversion is checked by ^{19}F NMR with PhOCF_3 as internal standard. The reaction mixture is partitioned between Et_2O and brine. The aqueous layer is extracted with Et_2O and the combined organic layers are dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to dryness. The crude residue is purified by chromatography to afford the desired product **4**.

Synthesis of (1-*p*-bromophenyl-2,2difluoro-4-phenyl)butane (**4ad**)



Obtained as a pale yellow liquid in 64% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/ Et_2O : 80/20.

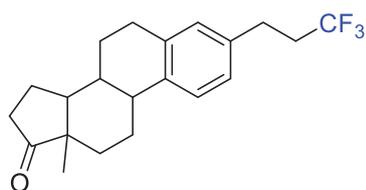
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.23-7.03 (m, 7H), 3.03 (t, J = 16.0 Hz, 2H), 2.77-2.71 (m, 2H), 2.06-1.89 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 140.6, 132.3 (t, J = 4.8 Hz), 132.1, 131.8, 128.7, 128.4, 126.4, 125.8, 123.4, 121.7, 121.0, 42.8 (t, J = 26.4 Hz), 37.9 (t, J = 24.9 Hz), 29.9, 28.4 (t, J = 4.9 Hz) ppm.

^{19}F NMR (272 MHz, CDCl_3) δ = -97.5 (p, J = 16.2 Hz) ppm.

HRMS (EI): calc. for $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrF}_2]$ 324.0320, measured 324.0312.

Synthesis of (1-trifluoromethyl-2-estrone)ethane (4d)



Obtained as a pale yellow liquid in 65% yield.

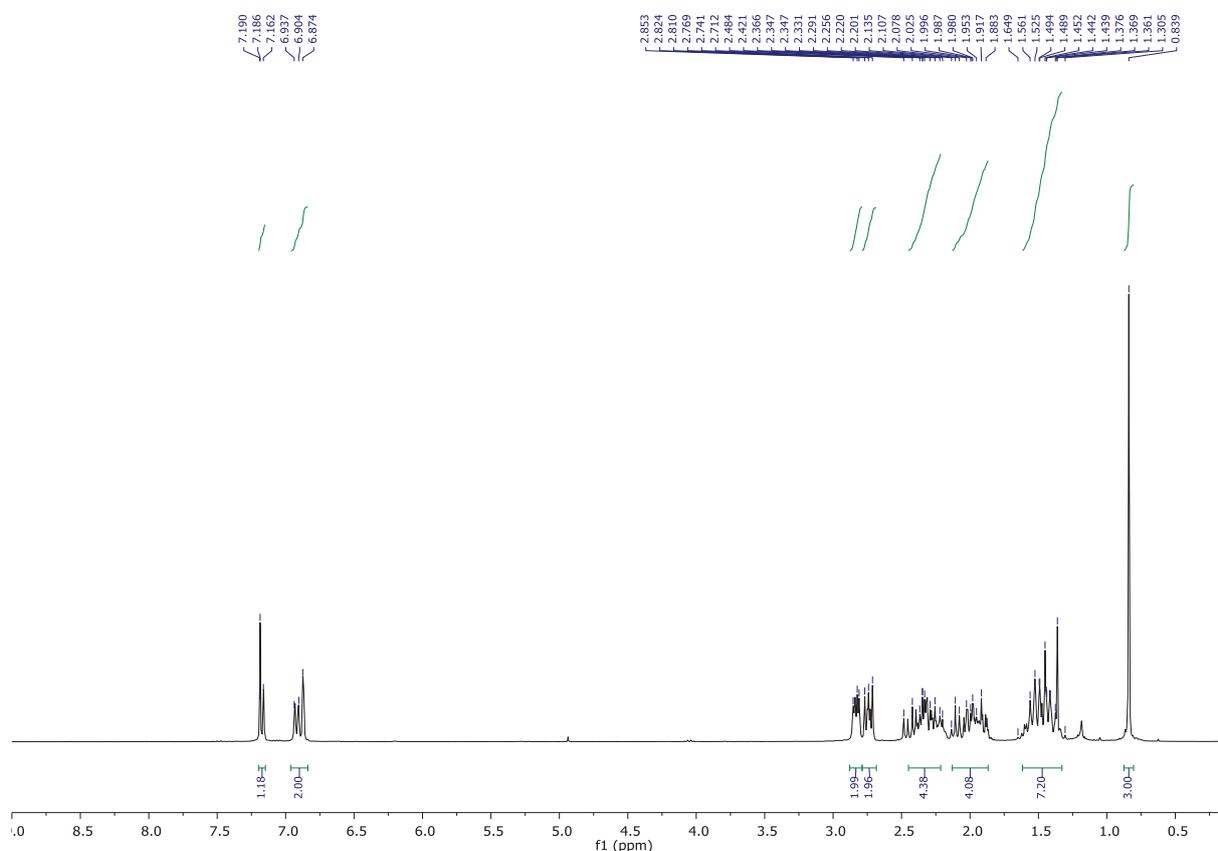
Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 80/20.

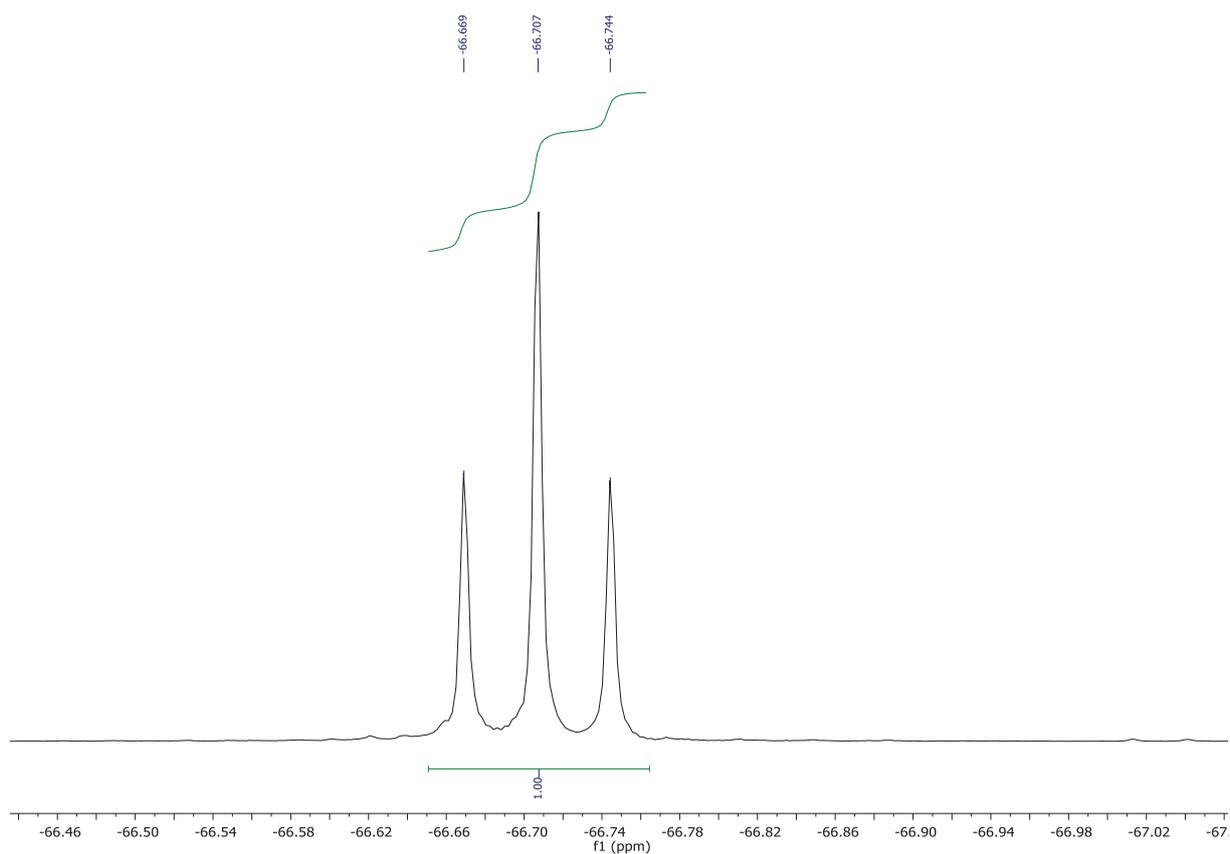
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.20 – 7.15 (m, 1H), 6.96 – 6.85 (m, 2H), 2.83 (dd, *J* = 8.8, 4.2 Hz, 2H), 2.78 – 2.70 (m, 2H), 2.51 – 2.16 (m, 4H), 2.15 – 1.83 (m, 4H), 1.68 – 1.28 (m, 7H), 0.84 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 138.3, 137.0, 136.6, 129.0, 128.2, 125.8 (d, *J* = 11.4 Hz), 125.5, 50.6, 48.1, 44.4, 38.3, 36.3 – 35.2 (m), 31.7, 30.5, 29.5, 27.8 (d, *J* = 3.3 Hz), 26.6, 25.9, 21.7, 14.0 ppm.

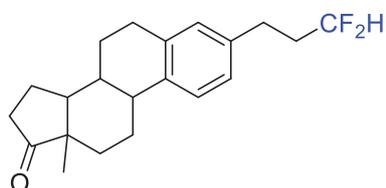
¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -66.7 (t, *J* = 10.6 Hz) ppm.

HRMS (EI): calc. for [C₂₁H₂₅OF₃] 350.1852, measured 350.1853.





Synthesis of (1-difluoromethyl-2-estrone)ethane (4da)



Obtained as a pale yellow liquid in 52% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 80/20.

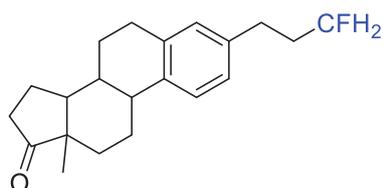
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.00 (dd, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.81 (tt, *J* = 56.7, 4.5 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 9.0, 4.2 Hz, 2H), 2.76 – 2.68 (m, 2H), 2.57 – 2.25 (m, 3H), 2.22 – 1.91 (m, 6H), 1.70 – 1.38 (m, 6H), 0.91 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 138.0, 137.5, 136.91, 129.1, 125.8 (d, *J* = 7.5 Hz), 116.9 (t, *J* = 239.0 Hz), 50.7, 48.1, 44.4, 38.3, 36.0, 35.8, 35.6, 31.7, 29.5, 28.0 (t, *J* = 6.0 Hz), 26.6, 25.9, 21.7, 14.0 ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -117.0 (t, *J* = 17.1 Hz), -117.2 (t, *J* = 17.1 Hz) ppm.

HRMS (EI): calc. for [C₂₁H₂₆OF₂] 332.1946, measured 332.1944.

Synthesis of (1-fluoromethyl-2-estrone)ethane (4db)



Obtained as a pale yellow liquid in 30% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 80/20.

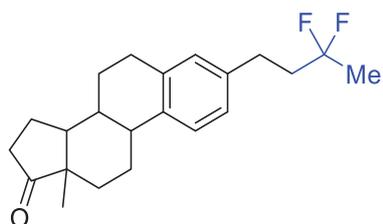
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.26 – 7.13 (m, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 1H), 6.67 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.76 – 5.15 (m, 1H), 4.47 (dt, *J* = 47.3, 6.0 Hz, 1H), 2.91 (td, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 2H), 2.69 (dd, *J* = 8.8, 6.7 Hz, 1H), 2.58 – 2.48 (m, 1H), 2.47 – 2.38 (m, 1H), 2.30 (dt, *J* = 11.0, 5.7 Hz, 1H), 2.21 – 1.91 (m, 5H), 1.71 – 1.39 (m, 8H), 0.91 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 139.7, 138.7, 137.6, 136.7 (d, *J* = 3.7 Hz), 135.4, 129.3, 127.0, 126.1, 125.7, 125.6, 123.7, 113.3, 84.3, 82.6, 50.7, 48.1 (d, *J* = 1.8 Hz), 44.6, 44.5, 38.4, 38.3, 36.0, 32.3, 32.1, 31.8 (d, *J* = 1.9 Hz), 31.0 (d, *J* = 5.5 Hz), 29.9, 29.5, 26.7 (d, *J* = 5.3 Hz), 25.9 (d, *J* = 2.2 Hz), 21.7, 14.0 ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -219.6 – -220.0 (m) ppm.

HRMS (ESI): calc. for [C₂₁H₂₈FO] 315.2119, measured 315.2114.

Synthesis of (2,2-difluoro-4-estrone)butane (4dc)



Obtained as a pale yellow liquid in 60% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 80/20.

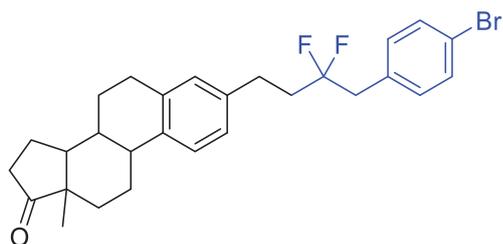
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.21 – 7.12 (m, 1H), 6.96 – 6.83 (m, 2H), 2.83 (dd, *J* = 8.9, 4.1 Hz, 2H), 2.72 – 2.62 (m, 2H), 2.49 – 2.16 (m, 3H), 2.15 – 1.83 (m, 6H), 1.63 – 1.32 (m, 9H), 0.84 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 138.2, 137.8, 136.8, 129.1, 126.3, 125.8, 125.7, 125.7, 123.9, 121.6, 50.6, 48.1, 44.4, 40.0 (t, *J* = 25.4 Hz), 38.3, 36.0, 31.7, 30.5, 29.5, 28.4 (t, *J* = 5.1 Hz), 26.7, 25.9, 23.6 (t, *J* = 27.9 Hz), 21.7, 14.0 ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -91.4 (dtd, *J* = 34.2, 18.4, 15.8 Hz) ppm.

HRMS (EI): calc. for [C₂₂H₂₈F₂O] 346.2103, measured 346.2092.

Synthesis of (1-*p*-bromophenyl-2,2-difluoro-4-estrone)butane (4dd)



Obtained as a white solid in 30% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 80/20.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 3H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.52 – 3.31 (m, 4H), 3.05 – 2.88 (m, 2H), 2.58 – 2.40 (m, 2H), 2.34 (td, *J* = 10.6, 3.9 Hz, 1H), 2.22 – 1.94 (m, 5H), 1.70 – 1.41 (m, 8H), 0.92 (s, 3H) ppm.

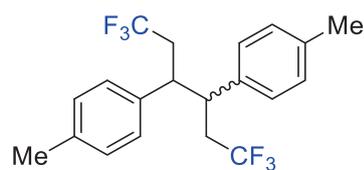
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 193.7, 146.6, 137.4, 134.5, 132.4, 131.8, 129.1, 125.9 (d, *J* = 3.0 Hz), 121.8, 50.7, 48.0, 44.9, 43.2 (t, *J* = 26.4 Hz), 41.8 (t, *J* = 24.9 Hz), 37.9, 35.9, 31.7, 29.5, 26.4, 25.7, 21.7, 14.0 ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -89.8 – -90.0 (m) ppm.

IV.3.2. Typical procedure for the synthesis of bis(perfluoroalkylated)hexestrol derivatives and characterizations

To a sealed 8 mL tube under nitrogen atmosphere equipped with a magnetic stir bar are added styrene **3** (0.2 mmol, 1 equiv.), sodium triflinate (0.2 mmol, 1 equiv.), 3DPAFIPN (0.004 mmol, 2 mol%), and anhydrous acetonitrile (2 mL). The reaction is stirred at 23°C under blue led irradiation for 16 hours. Conversion is checked by ¹⁹F NMR with PhOCF₃ as internal standard. The reaction mixture is partitioned between Et₂O and brine. The aqueous layer is extracted with Et₂O and the combined organic layers are dried over MgSO₄, filtered and concentrated to dryness. The crude residue is purified by chromatography to afford the desired product **5**.

Synthesis of 1,4-bis(trifluoromethyl)-2,3-bis(*p*-toluyl)butane (5e)



Obtained as a white solid in 76% yield.

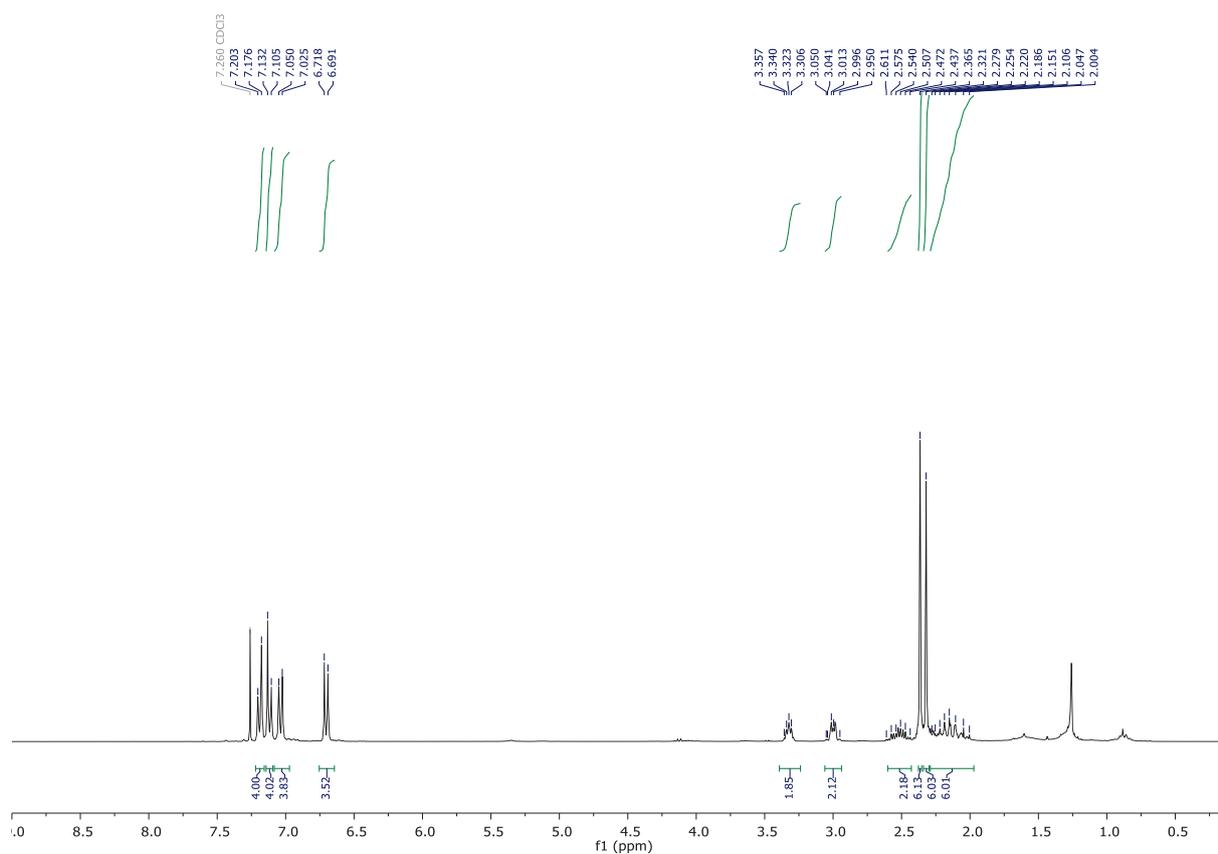
Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 95/5.

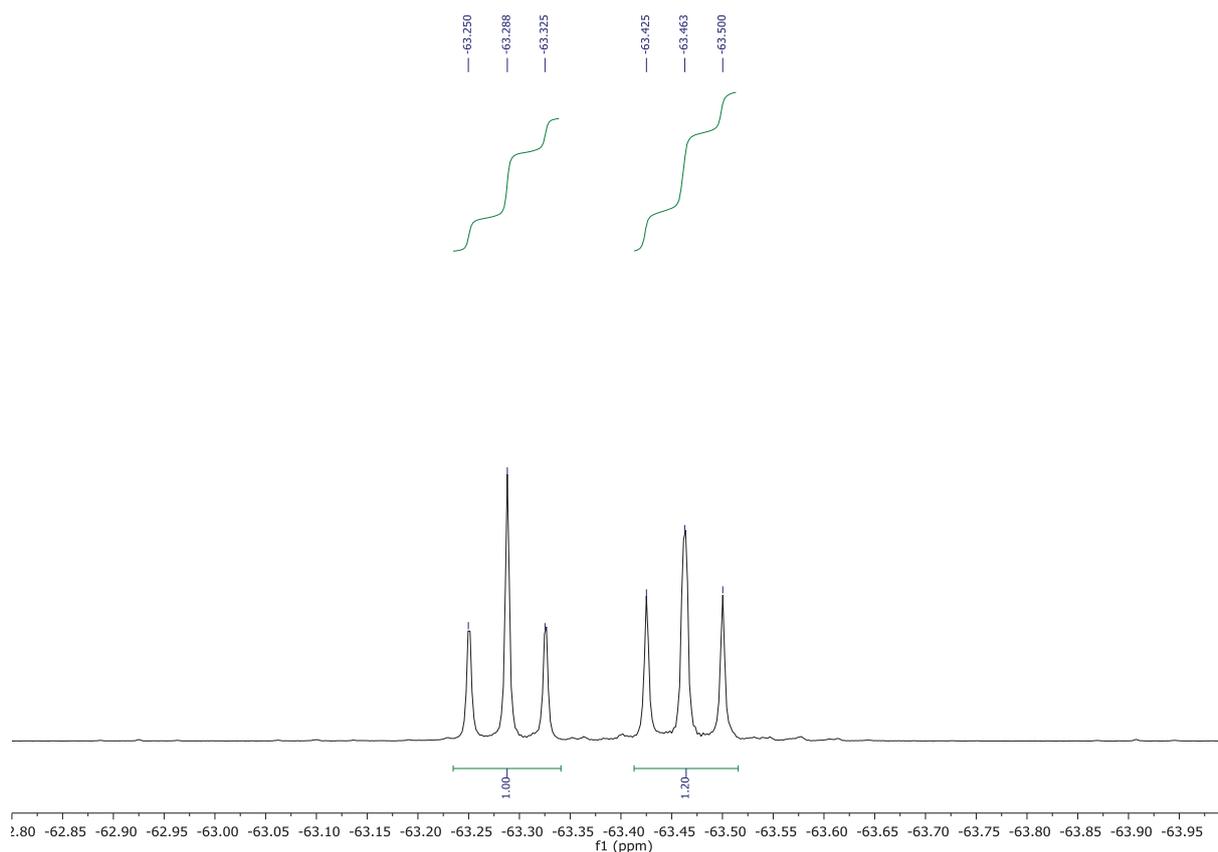
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 6.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.36 – 3.31 (m, 2H), 3.08 – 2.92 (m, 2H), 2.62 – 2.42 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.32 (s, 6H), 2.28 – 1.97 (m, 6H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 137.7, 137.4, 137.1, 135.0, 129.9, 129.4, 128.7, 128.2, 127.9, 125.3 (d, *J* = 22.7 Hz), 45.6, 43.3, 38.0 (dq, *J* = 71.3, 27.2 Hz), 29.9, 21.2 (d, *J* = 6.0 Hz) ppm.

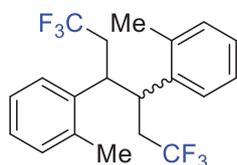
¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -63.2 (t, *J* = 10.7 Hz), -63.5 (t, *J* = 10.6 Hz) ppm.

HRMS (EI): calc. for [C₂₀H₂₀F₆] 374.1464, measured 374.1458 and 374.1454.





Synthesis of 1,4-bis(trifluoromethyl)-2,3-bis(*o*-toluy)butane (5b)



Obtained as a white solid in 79% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 95/5.

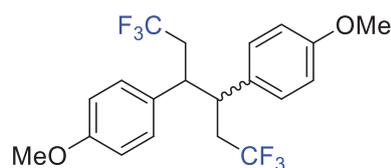
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.33 – 7.29 (m, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 6H), 7.05 – 7.16 (m, 4H), 6.97 (td, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 2H), 6.88 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 3.60 – 3.53 (m, 2H), 3.51 – 3.43 (m, 2H), 2.81 – 2.52 (m, 5H), 2.38 (s, 6H), 2.34 – 2.17 (m, 3H), 2.09 (s, 6H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 139.5 (d, *J* = 18.7 Hz), 137.0, 136.1, 131.0, 130.4, 128.0 (d, *J* = 10.8 Hz), 127.3 (d, *J* = 4.0 Hz), 126.7, 125.8, 125.6, 125.3 (d, *J* = 10.8 Hz), 40.4 (d, *J* = 2.3 Hz), 39.0 (d, *J* = 27.3 Hz), 37.3 (q, *J* = 27.2 Hz), 30.4, 29.9, 20.0, 19.6 ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -63.9 (t, *J* = 10.6 Hz), -64.0 (t, *J* = 10.5 Hz) ppm.

HRMS (EI): calc. for [C₂₀H₂₀F₆] 374.1464, measured 374.1449 and 374.1450.

Synthesis of 1,4-bis(trifluoromethyl)-2,3-bis(*p*-methoxyphenyl)butane (5f)



Obtained as a pale yellow solid in 50 % yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 95/5.

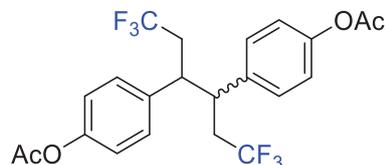
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 6.86 – 6.61 (m, 8H), 3.81 (d, *J* = 11.3 Hz, 12H), 3.31 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.07 – 2.89 (m, 2H), 2.46 – 2.56 (m, 2H), 2.41 – 2.26 (m, 2H), 2.26 – 2.07 (m, 4H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 159.0 (d, *J* = 13.9 Hz), 132.6, 130.5, 129.9, 129.0, 128.1 (d, *J* = 19.3 Hz), 125.3 (d, *J* = 19.0 Hz), 114.6, 113.4, 55.4 (d, *J* = 5.2 Hz), 45.3, 42.9, 38.9 – 37.1 (m), 29.9 ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -63.2 (t, *J* = 10.6 Hz), -63.5 (t, *J* = 10.6 Hz) ppm.

HRMS (ESI): calc. for [C₂₀H₂₀F₆O₂] 407.1440, measured 407.1438.

Synthesis of 1,4-bis(trifluoromethyl)-2,3-bis(*p*-acetoxyphenyl)butane (5g)



Obtained as a yellow solid.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 80/20.

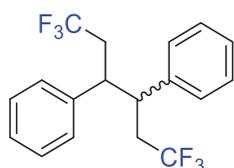
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 6.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 6.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 3.39 (q, *J* = 4.9, 4.3 Hz, 2H), 3.13 – 3.05 (m, 2H), 2.62 – 2.49 (m, 2H), 2.39 – 2.33 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.28 (s, 4H), 2.25 – 2.12 (m, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 169.3 (d, *J* = 7.5 Hz), 150.2 (d, *J* = 12.8 Hz), 137.7, 135.3, 130.4, 128.9, 122.3, 121.3, 45.3, 42.9, 38.0 (dq, *J* = 59.3, 27.5 Hz), 29.9, 21.32 (d, *J* = 4.1 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -63.3 (t, *J* = 10.5 Hz), -63.4 (t, *J* = 10.3 Hz) ppm.

HRMS (EI): calc. for [C₂₂H₂₀F₆O₄] 462.1260, measured 462.1259 and 462.1264.

Synthesis of (1,4-bis(trifluoromethyl)-2,3-diphenyl)butane (5a)



Obtained as a white solid in 80% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 95/5.

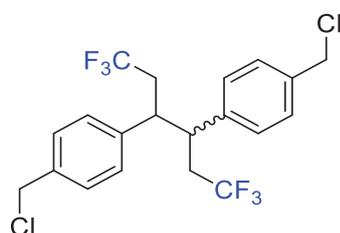
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.46 – 7.40 (m, 4H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.19 (m, 10H), 6.88 – 6.80 (m, 4H), 3.40 (ddt, *J* = 9.1, 5.4, 2.7 Hz, 2H), 3.15 – 3.07 (m, 2H), 2.61 (dq, *J* = 15.6, 10.6, 5.1 Hz, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.36 – 2.21 (m, 2H), 2.21 – 2.06 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 140.6, 138.2, 129.3 (d, *J* = 16.9 Hz), 128.1 (d, *J* = 3.6 Hz), 127.9, 127.5, 125.3, 125.1, 46.0 (d, *J* = 2.4 Hz), 43.8, 38.9 – 38.0 (m), 38.0 – 37.1 (m), 30.5 ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -63.3 (t, *J* = 10.6 Hz), -63.5 (t, *J* = 10.4 Hz) ppm.

HRMS (EI): calc. for [C₁₈H₁₆F₆] 346.1151, measured 346.1155 and 346.1160.

Synthesis of 1,4-bis(trifluoromethyl)-2,3-bis(*p*-chloromethylphenyl)butane (5h)



Obtained as a white solid in 65% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 95/5.

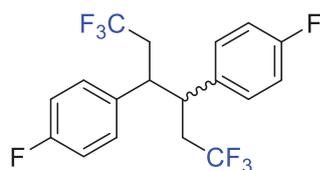
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.46 – 7.37 (m, 3H), 7.29 – 7.20 (m, 8H), 6.85 – 6.76 (m, 4H), 4.60 (s, 4H), 4.55 (s, 4H), 3.37 (h, *J* = 5.2, 4.6 Hz, 2H), 3.17 – 3.01 (m, 2H), 2.56 (dq, *J* = 15.3, 10.3, 5.0 Hz, 2H), 2.46 – 2.26 (m, 2H), 2.31 – 2.12 (m, 2H), 2.18 – 1.99 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 140.7, 138.2, 137.2, 136.9, 129.7, 129.5, 128.4 (d, *J* = 2.0 Hz), 127.8 (d, *J* = 25.2 Hz), 125.0 (d, *J* = 25.0 Hz), 45.8, 45.6 (d, *J* = 2.6 Hz), 43.5, 38.0 (dq, *J* = 63.2, 27.6 Hz), 29.9 ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -63.3 (t, *J* = 10.5 Hz), -63.4 (t, *J* = 10.4 Hz) ppm.

HRMS (EI): calc. for [C₂₀H₁₈Cl₂F₆] 442.0684, measured 442.0690 and 442.0695.

Synthesis of 1,4-bis(trifluoromethyl)-2,3-bis(*p*-fluorophenyl)butane (5i)



Obtained as a pale yellow solid in 85 % yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 95/5.

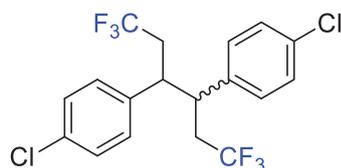
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.19 (ddt, *J* = 8.1, 5.2, 2.5 Hz, 4H), 7.14 – 7.05 (m, 4H), 6.97 – 6.87 (m, 4H), 6.81 – 6.71 (m, 4H), 3.38 – 3.28 (m, 2H), 3.12 – 2.98 (m, 2H), 2.55 (dq, *J* = 15.3, 10.4, 5.0 Hz, 2H), 2.43 – 2.27 (m, 2H), 2.27 – 2.02 (m, 4H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 163.5 (d, *J* = 15.1 Hz), 161.0 (d, *J* = 15.0 Hz), 136.0 (d, *J* = 3.4 Hz), 133.7 (d, *J* = 3.4 Hz), 130.7 (d, *J* = 8.0 Hz), 129.5 (d, *J* = 8.0 Hz), 127.8 (d, *J* = 19.4 Hz), 125.0 (d, *J* = 19.6 Hz), 122.2 (d, *J* = 19.8 Hz), 116.3 (d, *J* = 21.4 Hz), 115.2 (d, *J* = 21.5 Hz), 45.3, 43.2, 38.1 (dq, *J* = 37.0, 27.5 Hz), 29.9 ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -63.3 (t, *J* = 10.4 Hz), -63.5 (t, *J* = 10.4 Hz), -114.3 (tt, *J* = 8.6, 5.2 Hz), -114.6 (tt, *J* = 8.6, 5.3 Hz) ppm.

HRMS (EI): calc. for [C₁₈H₁₄F₈] 382.0971, measured 382.0962.

Synthesis of 1,4-bis(trifluoromethyl)-2,3-bis(*p*-chlorophenyl)butane (5j)



Obtained as a pale yellow solid in 79 % yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 95/5.

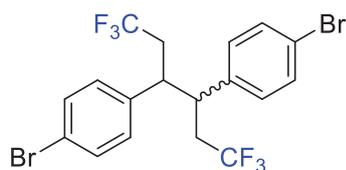
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.41 – 7.34 (m, 4H), 7.23 – 7.14 (m, 8H), 6.77 – 6.72 (m, 4H), 3.36 – 3.28 (m, 2H), 3.11 – 2.98 (m, 2H), 2.54 (dq, *J* = 15.2, 10.4, 4.9 Hz, 2H), 2.42 – 1.99 (m, 6H) ppm.

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ = 138.7, 136.3, 133.9, 133.7, 130.5, 129.6, 129.3, 129.2, 129.0, 128.5, 127.8, 127.6, 127.5, 125.0, 45.3, 43.3, 38.0 (dd, *J* = 40.4, 27.8 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -63.3 (t, *J* = 10.3 Hz), -63.5 (t, *J* = 10.3 Hz) ppm.

HRMS (EI): calc. for [C₁₈H₁₄Cl₂F₆] 414.0371, measured 414.0370.

Synthesis of 1,4-bis(trifluoromethyl)-2,3-bis(*p*-bromophenyl)butane (5k)



Obtained as a white solid in 70% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 95/5.

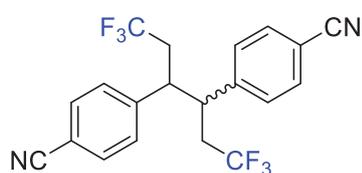
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.44 – 7.35 (m, 4H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.17 (m, 7H), 6.84 – 6.77 (m, 1H), 3.42 – 3.32 (m, 1H), 3.13 – 3.01 (m, 2H), 2.58 (dq, *J* = 15.7, 10.6, 5.1 Hz, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.21 – 2.03 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 140.6, 138.2, 129.4, 129.3, 128.1 (d, *J* = 3.6 Hz), 127.9, 127.5, 125.1, 122.3, 46.0, 43.8, 38.3 (q, *J* = 27.3 Hz), 37.7 (d, *J* = 27.6 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -63.3 (t, *J* = 10.5 Hz), -63.5 (t, *J* = 10.4 Hz) ppm.

HRMS (EI): calc. for [C₁₈H₁₄Br₂F₆] 501.9361, measured 501.9348 and 501.9352.

Synthesis of 1,4-bis(trifluoromethyl)-2,3-bis(*p*-cyanophenyl)butane (5m)



Obtained as a white solid in 70% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 80/20.

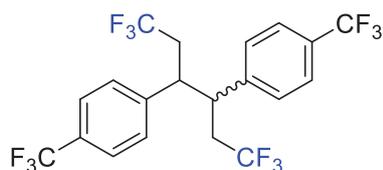
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.76 – 7.70 (m, 3H), 7.54 – 7.49 (m, 4H), 7.39 – 7.33 (m, 3H), 6.99 – 6.93 (m, 4H), 3.42 – 3.32 (m, 2H), 3.24 – 3.13 (m, 1H), 2.64 (dtd, *J* = 24.6, 10.2, 3.8 Hz, 2H), 2.55 – 2.39 (m, 2H), 2.38 – 2.21 (m, 2H), 2.15 – 2.00 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 145.0, 143.6, 133.3, 132.4, 129.6, 128.9, 118.2, 112.6, 112.1, 45.7, 44.4, 38.0 (p, *J* = 28.2 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -63.3 (t, *J* = 10.0 Hz), -63.5 (t, *J* = 10.1 Hz) ppm.

HRMS (EI): calc. for [C₂₀H₁₄F₆N₂] 396.1056, measured 396.1056 and 396.1057.

Synthesis of 1,4-bis(trifluoromethyl)-2,3-bis(*p*-trifluoromethylphenyl)butane (5n)



Obtained as a white solid in 70% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 95/5.

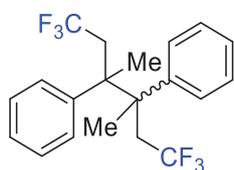
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.50 – 3.37 (m, 2H), 3.27 – 3.14 (m, 2H), 2.62 (ddd, *J* = 14.9, 10.2, 4.6 Hz, 2H), 2.49 – 2.22 (m, 4H), 2.08 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 143.9, 141.8, 131.2 – 129.5 (m), 129.4, 128.3, 127.3 (d, *J* = 24.9 Hz), 126.3 (q, *J* = 3.7 Hz), 125.2 (q, *J* = 3.6 Hz), 124.6 (d, *J* = 24.9 Hz), 122.5 (d, *J* = 3.3 Hz), 45.4, 43.7, 37.8 (dq, *J* = 47.5, 27.9 Hz), 29.7 ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -62.7 (s), -62.67 (s), -63.3 (t, *J* = 10.2 Hz), -63.5 (t, *J* = 10.1 Hz) ppm.

HRMS (APCI): calc. for [C₂₀H₁₃F₁₂] 481.0831, measured 481.0832.

Synthesis of 1,4-bis(trifluoromethyl)-2,3-diphenyl-2,3-dimethylbutane (5p)



Obtained as a white solid in 75% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 95/5.

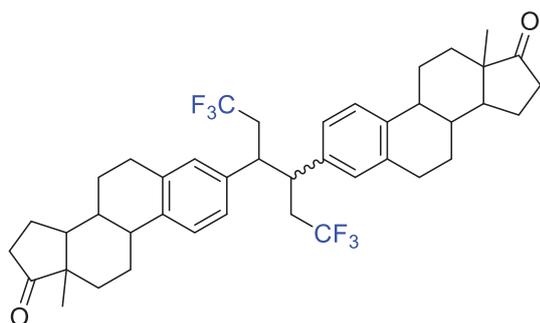
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.22 – 7.16 (m, 12H), 6.97 (d, *J* = 27.6 Hz, 8H), 3.10 – 2.93 (m, 2H), 2.58 – 2.44 (m, 2H), 2.46 – 2.34 (m, 2H), 2.28 – 2.12 (m, 2H), 1.46 – 1.39 (m, 12H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 140.5 (d, *J* = 20.5 Hz), 131.0, 128.8 (d, *J* = 17.8 Hz), 128.3, 125.5, 122.7, 45.8 (d, *J* = 26.5 Hz), 39.0 (dq, *J* = 30.4, 26.3 Hz), 30.5, 29.9, 21.4 (d, *J* = 2.0 Hz), 20.9 (d, *J* = 1.8 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -56.3 (t, *J* = 10.7 Hz), -56.5 (t, *J* = 10.7 Hz) ppm.

HRMS (APCI): calc. for [C₂₀H₂₀F₆] 375.1542, measured 375.1557.

Synthesis of 1,4-bis(trifluoromethyl)-2,3-bis(estrone)butane (5d)



Obtained as a yellow liquid in 22% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 80/20.

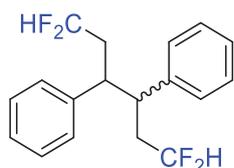
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J* = 10.3, 8.1 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 6.68 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.30 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.01 – 2.76 (m, 10H), 2.52 (dd, *J* = 18.7, 8.6 Hz, 4H), 2.43 (dq, *J* = 9.5, 4.5 Hz, 4H), 2.29 (ddd, *J* = 15.7, 11.2, 5.1 Hz, 6H), 2.24 – 1.93 (m, 22H), 1.71 – 1.40 (m, 24H), 0.94 (d, *J* = 5.9 Hz, 12H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 139.1, 138.9 (d, *J* = 2.3 Hz), 138.1 (d, *J* = 1.8 Hz), 137.2 (d, *J* = 3.0 Hz), 135.8 (d, *J* = 9.2 Hz), 135.3 (d, *J* = 10.8 Hz), 130.4 (d, *J* = 8.8 Hz), 128.7, 128.5, 128.3, 128.1, 127.1, 126.0 (d, *J* = 5.3 Hz), 125.3, 125.2, 124.8 (d, *J* = 3.9 Hz), 51.0 – 50.2 (m), 48.7 – 47.9 (m), 45.4, 44.5 (t, *J* = 4.9 Hz), 43.2 – 42.7 (m), 38.4 – 37.9 (m), 37.5 (d, *J* = 8.6 Hz), 37.2 (d, *J* = 9.0 Hz), 36.0, 31.8, 29.7 (d, *J* = 27.4 Hz), 26.7 (d, *J* = 4.3 Hz), 25.8 (d, *J* = 10.6 Hz), 21.7, 14.0 (d, *J* = 3.0 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -63.2 (t, *J* = 10.5 Hz), -63.3 (td, *J* = 10.6, 7.2 Hz) ppm.

HRMS (ESI): calc. for [C₄₂H₄₉O₂F₆] 699.3631, measured 699.3633 and 699.3635.

Synthesis of (1,4-bis(difluoromethyl)-2,3-diphenyl)butane (5aa)



Obtained as a white solid in 84% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 95/5.

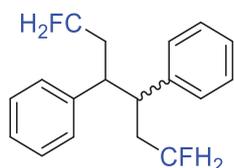
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.37 – 7.27 (m, 4H), 7.27 – 7.16 (m, 6H), 7.09 (d, *J* = 0.8 Hz, 6H), 6.86 – 6.75 (m, 4H), 5.57 – 4.83 (m, 4H), 3.02 (dd, *J* = 10.0, 1.6 Hz, 2H), 2.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 2.40 – 1.68 (m, 8H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 140.9, 139.2, 129.40, 128.9, 128.4, 128.0, 127.7, 127.3, 116.6 (td, *J* = 238.7, 3.8 Hz), 46.5 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 45.6 (dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz), 39.0 (t, *J* = 21.7 Hz), 38.1 (t, *J* = 21.4 Hz), 30.5, 29.9 ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -114.2 (ddd, *J* = 56.3, 11.7, 7.9 Hz), -115.3 (dddd, *J* = 56.4, 20.7, 12.2, 7.8 Hz), -116.3 (ddd, *J* = 56.3, 11.9, 8.8 Hz), -117.6 (ddd, *J* = 57.2, 30.8, 13.7 Hz), -118.0 – -118.9 (m), -119.2 (ddd, *J* = 57.3, 29.6, 14.9 Hz) ppm.

HRMS (EI): calc. for [C₁₈H₁₈F₄] 310.1339, measured 310.1333 and 310.1334.

Synthesis of (1,4-bis(fluoromethyl)-2,3-diphenyl)butane (5ab)



Obtained as a white solid in 80% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 95/5.

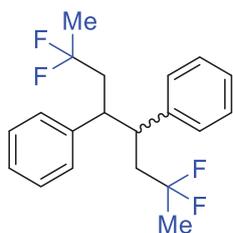
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.41 – 7.31 (m, 4H), 7.31 – 7.21 (m, 7H), 7.20 – 7.06 (m, 6H), 6.92 – 6.84 (m, 3H), 4.45 – 3.86 (m, 8H), 3.14 – 3.03 (m, 2H), 3.03 – 2.91 (m, 2H), 2.47 – 2.26 (m, 2H), 2.02 – 1.78 (m, 4H), 1.72 – 1.58 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 142.6, 140.9, 129.1, 128.9, 128.4, 128.1, 127.0, 126.6, 83.1 (d, *J* = 23.6 Hz), 81.5 (d, *J* = 23.2 Hz), 47.8 (d, *J* = 4.8 Hz), 47.0 (d, *J* = 4.8 Hz), 35.4 (d, *J* = 19.8 Hz), 34.2 (d, *J* = 19.7 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -219.9 (tdd, *J* = 47.3, 32.2, 15.5 Hz), -220.8 (tdd, *J* = 47.4, 33.5, 15.0 Hz) ppm.

HRMS (ESI): calc. for [C₁₈H₂₀F₂Na] 297.1425, measured 297.1428.

Synthesis of (2,2,7,7-tetrafluoro-4,5-diphenyl)octane (5ac)



Obtained as a white solid in 71% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 95/5.

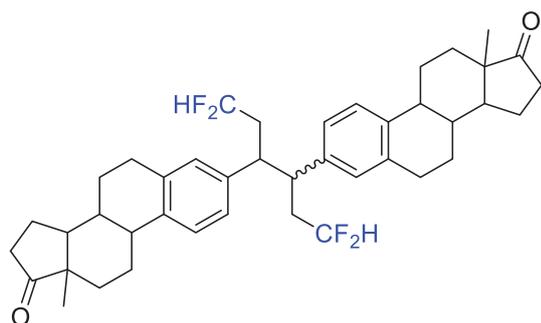
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.37 – 7.30 (m, 4H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 10H), 6.88 – 6.79 (m, 4H), 3.26 (ddt, *J* = 8.5, 6.2, 3.0 Hz, 2H), 3.06 – 2.97 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.29 – 1.85 (m, 6H), 1.35 (t, *J* = 18.8 Hz, 6H), 1.15 (t, *J* = 18.8 Hz, 6H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 142.7, 140.7, 129.6, 128.8, 128.5, 127.9, 127.2, 126.8, 126.6 (d, *J* = 31.6 Hz), 124.2 (dd, *J* = 31.7, 1.0 Hz), 121.8 (d, *J* = 31.6 Hz), 47.0 (dd, *J* = 4.9, 3.2 Hz), 45.4 (dd, *J* = 5.5, 2.5 Hz), 41.9 (td, *J* = 24.9, 10.2 Hz), 30.5, 29.9, 24.0 (td, *J* = 27.7, 20.1 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -83.8 (qdd, *J* = 19.1, 15.7, 12.0 Hz), -84.2 (qt, *J* = 19.0, 14.5 Hz), -84.7 (qdd, *J* = 19.1, 15.7, 11.9 Hz), -85.0 (qt, *J* = 19.1, 14.5 Hz), -88.3 – -88.7 (m), -89.0 – -89.6 (m), -90.1 (h, *J* = 18.2 Hz) ppm.

HRMS (EI): calc. for [C₂₀H₂₂F₄] 338.1652, measured 338.1649 and 338.1653.

Synthesis of 1,4-bis(difluoromethyl)-2,3-bis(estrone)butane (5da)



Obtained as a yellow liquid in 20% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 80/20.

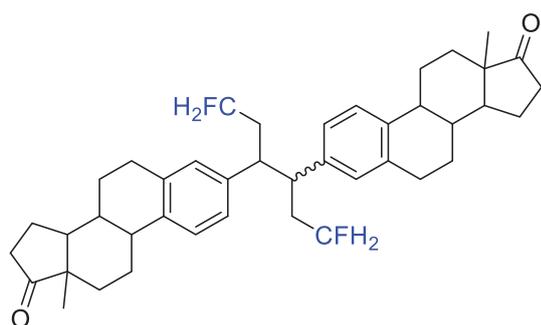
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (dd, *J* = 8.1, 5.1 Hz, 2H), 7.00 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.71 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.66 – 5.05 (m, 4H), 3.07 – 2.71 (m, 12H), 2.61 – 1.93 (m, 32H), 1.91 – 1.75 (m, 4H), 1.74 – 1.37 (m, 24H), 0.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 12H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 139.1, 138.8 (d, *J* = 2.6 Hz), 138.4, 137.3, 136.1 (d, *J* = 5.2 Hz), 135.9 (d, *J* = 5.9 Hz), 130.0 (d, *J* = 11.3 Hz), 128.5, 126.7, 126.5, 126.2, 125.1, 119.3 (d, *J* = 8.2 Hz), 116.9 (d, *J* = 8.4 Hz), 114.5 (d, *J* = 8.7 Hz), 50.7 (d, *J* = 2.9 Hz), 48.1 (d, *J* = 2.9 Hz), 46.0 (d, *J* = 10.3 Hz), 44.7 (t, *J* = 7.5 Hz), 44.4 (d, *J* = 5.8 Hz), 39.0 (t, *J* = 21.9 Hz), 38.2 (d, *J* = 5.0 Hz), 37.4 (d, *J* = 7.0 Hz), 36.0 (d, *J* = 1.9 Hz), 31.7, 29.8, 29.6, 26.6 (d, *J* = 3.5 Hz), 25.9 – 25.6 (m), 21.7, 14.0 (d, *J* = 1.4 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -113.8 – -114.2 (m), -114.7 – -115.4 (m), -116.0 – -116.5 (m), -117.3 (ddt, *J* = 57.1, 30.1, 13.4 Hz), -118.0 – -118.6 (m), -119.0 – -119.7 (m) ppm.

HRMS (ESI): calc. for [C₄₂H₅₁O₂F₄] 663.3820, measured 663.3805 and 663.3808.

Synthesis of 1,4-bis(fluoromethyl)-2,3-bis(estrone)butane (5db)



Obtained as a yellow liquid in 20% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 80/20.

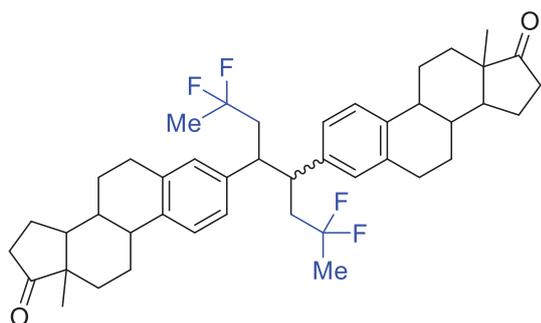
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (dd, *J* = 8.1, 5.1 Hz, 2H), 7.00 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.71 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.66 – 5.05 (m, 4H), 3.07 – 2.71 (m, 12H), 2.61 – 1.93 (m, 32H), 1.91 – 1.75 (m, 4H), 1.74 – 1.37 (m, 24H), 0.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 12H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 139.1, 138.8 (d, *J* = 2.6 Hz), 138.4, 137.3, 136.1 (d, *J* = 5.2 Hz), 135.9 (d, *J* = 5.9 Hz), 130.0 (d, *J* = 11.3 Hz), 128.5, 126.7, 126.5, 126.2, 125.1, 119.3 (d, *J* = 8.2 Hz), 116.9 (d, *J* = 8.4 Hz), 114.5 (d, *J* = 8.7 Hz), 50.7 (d, *J* = 2.9 Hz), 48.1 (d, *J* = 2.9 Hz), 46.0 (d, *J* = 10.3 Hz), 44.7 (t, *J* = 7.5 Hz), 44.4 (d, *J* = 5.8 Hz), 39.0 (t, *J* = 21.9 Hz), 38.2 (d, *J* = 5.0 Hz), 37.4 (d, *J* = 7.0 Hz), 36.0 (d, *J* = 1.9 Hz), 31.7, 29.8, 29.6, 26.6 (d, *J* = 3.5 Hz), 25.9 – 25.6 (m), 21.7, 14.0 (d, *J* = 1.4 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -113.8 – -114.2 (m), -114.7 – -115.4 (m), -116.0 – -116.5 (m), -117.3 (ddt, *J* = 57.1, 30.1, 13.4 Hz), -118.0 – -118.6 (m), -119.0 – -119.7 (m) ppm.

HRMS (ESI): calc. for [C₄₂H₅₁O₂F₄] 663.3820, measured 663.3805 and 663.3808.

Synthesis of 2,2,7,7-tetrafluoro-4,5-bis(estrone)octane (5dc)



Obtained as a yellow liquid in 35% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 80/20.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.11 (dd, *J* = 11.9, 8.0 Hz, 2H), 6.94 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.66 (ddd, *J* = 41.6, 8.0, 2.0 Hz, 2H), 6.47 (dd, *J* = 71.0, 2.0 Hz, 2H), 3.21 (p, *J* = 3.5 Hz, 2H), 2.96 – 2.63 (m, 10H), 2.51 (dd, *J* = 18.6, 8.6 Hz, 4H), 2.41 (tt, *J* = 8.3, 4.8 Hz, 4H), 2.36 – 2.25 (m, 6H), 2.22 – 1.89 (m, 22H), 1.73 – 1.08 (m, 36H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 140.0, 138.4, 138.1, 137.5 (d, *J* = 9.4 Hz), 136.6 (d, *J* = 2.5 Hz), 135.3 (d, *J* = 11.4 Hz), 130.6 (d, *J* = 16.4 Hz), 129.1 (d, *J* = 11.1 Hz), 127.3 (d, *J* = 12.9 Hz), 126.8 (d, *J* = 17.6 Hz), 125.9 – 125.3 (m), 124.69 – 124.2 (m), 122.1 (d, *J* = 18.6 Hz), 51.3 – 50.3 (m), 48.4 – 48.0 (m), 46.5 (d, *J* = 4.2 Hz), 44.9 – 43.9 (m), 42.6 – 40.5 (m), 38.3 (d, *J* = 10.2 Hz), 36.0, 31.8, 29.5, 26.7 (d, *J* = 4.0 Hz), 25.8 (d, *J* = 9.7 Hz), 24.8 – 23.3 (m), 22.8, 21.7, 14.0 (d, *J* = 3.0 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -83.3 – -83.7 (m), -84.1 (dddd, *J* = 31.7, 15.9, 12.3, 7.3 Hz), -84.7 (dddd, *J* = 30.6, 19.2, 14.6, 7.5 Hz), -88.1 (dtd, *J* = 32.7, 18.5, 15.1 Hz), -88.5 – -88.9 (m), -89.3 (h, *J* = 18.2 Hz) ppm.

HRMS (ESI): calc. for [C₄₄H₅₄O₂F₄] 691.4133, measured 691.4127.

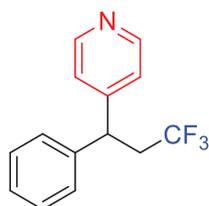
IV.3.3. Typical procedure for the synthesis of (3-trifluoromethyl-2-phenyl)propanoic acid.

To a sealed 8 mL tube under carbon dioxide atmosphere equipped with a magnetic stir bar are added styrene **3** (0.2 mmol, 1 equiv.), sodium triflinate (0.4 mmol, 2 equiv.), 4CzIPN (0.004 mmol, 2 mol%), and anhydrous dimethyl sulfoxide (2 mL). The reaction is stirred at 25°C under blue led irradiation for 48 hours. Conversion is checked by ^{19}F NMR with PhOCF_3 as internal standard. The reaction mixture is partitioned between Et_2O and brine. The aqueous layer is extracted with Et_2O and the combined organic layers are dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to dryness. The crude residue is purified by chromatography to afford the desired product **6**.

IV.3.4. Typical procedure for the synthesis of (2-trifluoromethyl-1-phenyl-1-*p*-pyridinyl)ethane and characterization

To a sealed 8 mL tube under nitrogen atmosphere equipped with a magnetic stir bar are added styrene **3** (0.2 mmol, 1 equiv.), sodium triflinate (0.4 mmol, 2 equiv.), 4-cyanopyridine (0.4 mmol, 2 equiv.), tripotassium phosphate (0.4 mmol, 2 equiv.), 4CzIPN (0.004 mmol, 2 mol%), and anhydrous acetonitrile (2 mL). The reaction is stirred at 23°C under blue led irradiation for 48 hours. Conversion is checked by ^{19}F NMR with PhOCF_3 as internal standard. The reaction mixture is partitioned between Et_2O and brine. The aqueous layer is extracted with Et_2O and the combined organic layers are dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to dryness. The crude residue is purified by chromatography to afford the desired product **7**.

Synthesis of (2-trifluoromethyl-1-phenyl-1-*p*-pyridinyl)ethane (**7a**)



Obtained as a white solid in 45% yield.

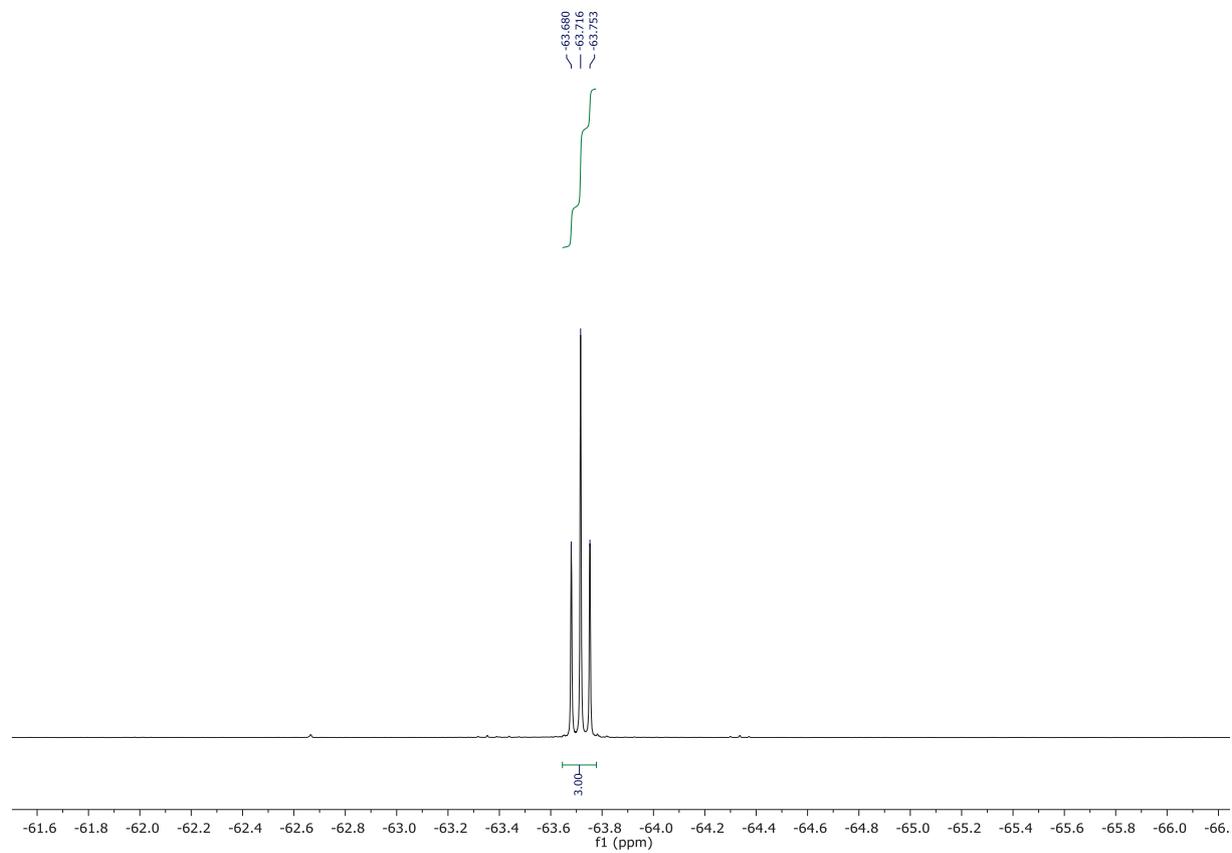
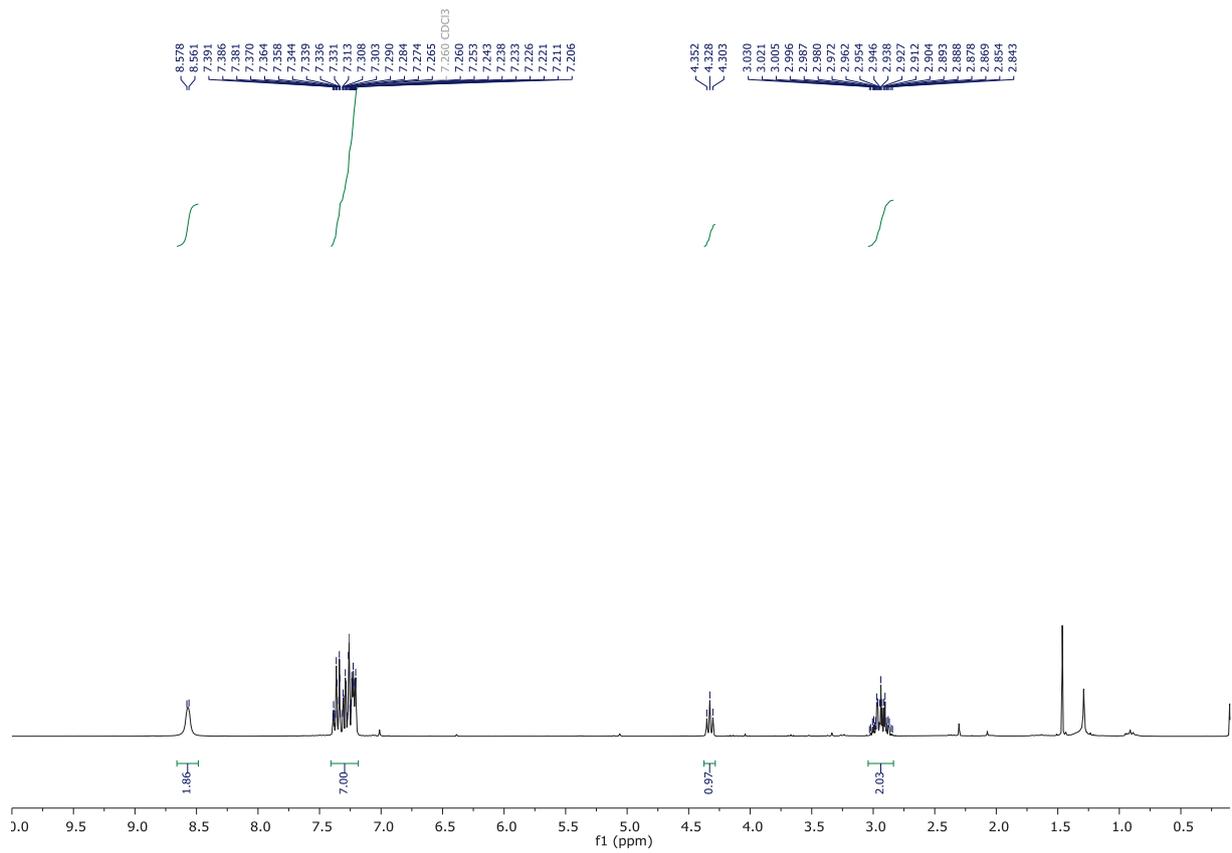
Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/ Et_2O : 40/60.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.57 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.41 – 7.18 (m, 7H), 4.33 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.94 (qdd, J = 10.3, 7.3, 2.8 Hz, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 151.6, 150.2, 141.1, 130.3, 129.2, 127.6 (d, J = 4.8 Hz), 125.7, 124.8, 122.9, 122.1, 44.7 (q, J = 2.7 Hz), 39.0 (q, J = 28.0 Hz), 34.4, 30.5, 30.2, 29.8, 14.3 ppm.

^{19}F NMR (272 MHz, CDCl_3) δ = -63.7 (t, J = 10.3 Hz) ppm.

HRMS (APCI): calc. for $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}]$ 252.0995, measured 252.0993.



IV.3.5. Photochemical quantum yield measurements

The 450 W Xenon arc lamp from a Horiba Jobin-Yvon Fluorolog-3 spectrofluorimeter was used as the light source. In both cases, excitation was performed at 390 nm with excitation slits opened at a 10 nm bandwidth.

The power of the incident flow was determined by a classical chemical actinometry protocol based on the photoconversion of 2-nitrobenzaldehyde into 2-nitrosobenzoic acid. A conversion quantum yield of 0.41 was considered in the calculations.[2] A photon flux of $2.13 \times 10^{16} \text{ s}^{-1}$ (i.e. 10.9 mW) was determined in the operating conditions.

^{19}F NMR spectra were recorded at room temperature on a Bruker Avance spectrometer operating at 282 MHz. MeCN-d₃ (d, 99.8%) and DMSO-d₆ (d, 99.8%) were purchased from Euroisotop. A quartz NMR tube equipped with Young's valve (Wilmad 528-LPV-7QTZ) was used, solution being thoroughly degassed by argon bubbling prior to irradiation.

Irradiation experiments were carried out on a calibrated integrative sphere (2π steradians covered with spectralon[®], model G8 from GMP). As part of the photons introduced in the integrating sphere are not absorbed by the sample in the NMR tube, the real proportion of the incident photon flux effectively absorbed by the sample ($1 - L_c/L_a$) was estimated by measuring the transmitted lamp signal on the R928 detector of our Horiba Jobin-Yvon Fluorolog-3 spectrofluorimeter, in the absence (L_a) then in the presence (L_c) of the sample.

Stock solution for the evaluation of the photochemical quantum yield of formation of trifluoromethylated styrene dimer was prepared by mixing 10 μL of styrene, 16 mg of Langlois reagent, 1.7 mg of PC4 and 10 μL of trifluoromethoxybenzene (used as a reference) in 1 mL of MeCN-d₃

Stock solution for the evaluation of the photochemical quantum yield of hydrotrifluoromethylation of styrene was prepared by mixing 10 μL of styrene, 32 mg of Langlois reagent, 1.8 mg of PC1 and 10 μL of trifluoromethoxybenzene (used as a reference) in 1 mL of DMSO-d₆.

For both experiment, 0.5 mL of the stock solution was transferred into the NMR tube. Irradiation was started at $t = 0$, ^{19}F NMR spectra were recorded at precise intervals of irradiation time and the conversion was calculated by comparing respective integration of product signal to that of the reference.

Concentration of product at a given irradiation time $[prod]_t$ for the photochemical reaction was determined using the following equation for conditions A:

$$[prod]_t = [ref] I_{product(t)} / 2I_{ref(t)}$$

And the following equation for conditions B:

$$[prod]_t = [ref] I_{product(t)} / I_{ref(t)}$$

Where $I_{product}$ and I_{ref} stand for the integrated signal of the characteristic peaks of the product and the reference respectively, [ref] being the concentration of the reference.

In this case, conversion was seen to operate linearly, indicative of a pseudo-zero order reaction kinetic consistent with the low. Kinetic constants k was thus calculated by a linear regression (Figure S1 C and D), and the photochemical quantum yield Φ was determined according to the following equation:

$$\Phi = k.N_A.V / I_0 (1 - L_c/L_a)$$

Where k is the kinetic constant of reaction ($\text{mol.L}^{-1}.\text{s}^{-1}$), N_A , the Avogadro constant, V , the volume of solution (L), I_0 , the effective photon flux (s^{-1}). L_c and L_a , the integrated excitation spectra of the sphere (i.e. measured signal of the light source) with and without the sample respectively.

IV.3.6. EPR experiments

Spin traps PBN (TCI chemicals), DMPO (TCI chemicals) are prepared in air atmosphere in capillary tubes. The irradiation (0.5-10mn), Thorlab LED455nm, was directly done into the EPR cavity while the spectrum is recording. EPR assays were all carried out at room temperature using a Bruker E500 spectrometer operating at X-band (9.34 GHz), sensitive cavity, with 100 KHz modulation frequency. The instrument settings were as follows: microwave power; 0.6-7mW; modulation amplitude; 1 G; Hyperfine coupling constants a and g values were obtained with simulation of experimental spectra using easyspin (matlab toolbox) (Figure 53).

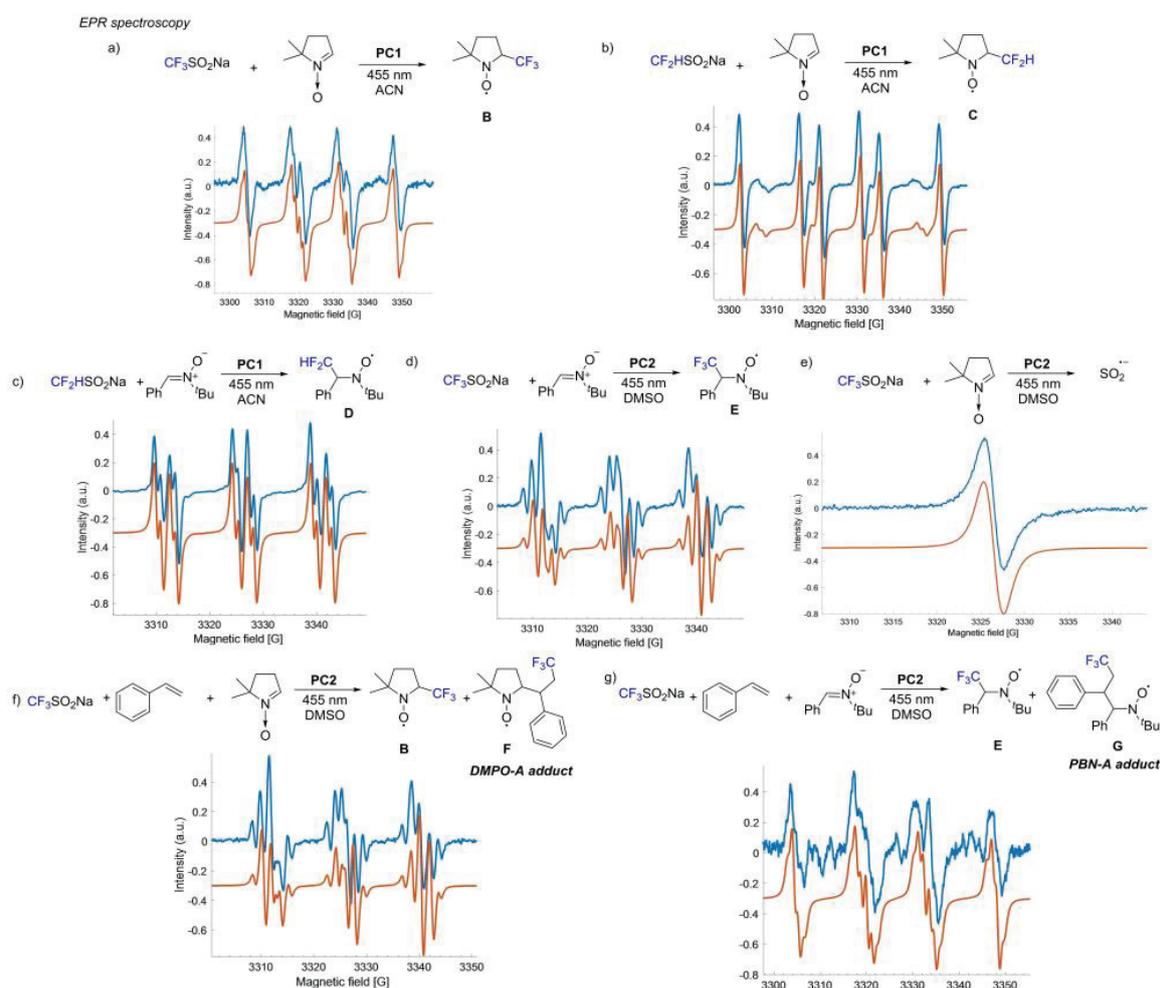


Figure 53: EPR spin-trapping spectra upon irradiation ($\lambda=455 \text{ nm}$) in the presence of PBN or DMPO in MeCN or DMSO at room temperature. Blue=experimental, red=simulated.

IV.4. Experimental part for chapter III

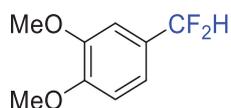
IV.4.1. Procedure for the synthesis of TDAE-SF₅-F^[246]

A flame-dried Schlenk flask equipped with a magnetic stir bar was evacuated and filled with SF₆ (1 bar). Pentane (10 mL) and then tetrakis(dimethylamino)ethylene (1.0 mmol, 1.0 equiv.) were added by syringe. The resulting mixture was stirred at room temperature under blue light irradiation for 7h. Filtration in a glovebox gave the desired ion pair reagent TDAE-SF₅-F as an off-white solid (0.5 mmol, 50%) that can be readily used without further purification.

IV.4.2. Typical procedure for the synthesis of difluoromethyl derivatives and characterizations

To a sealed 8 mL tube under nitrogen atmosphere equipped with a magnetic stir bar are added aldehyde **8** (0.2 mmol, 1 equiv.), TDAE-SF₅-F (0.6 mmol, 3 equiv.) and anhydrous dichloromethane (1 mL). The reaction is stirred at 23°C for 16 hours. Conversion is checked by ¹⁹F NMR with PhCF₃ as internal standard. The reaction mixture is filtrated over a PTFE syringe. The filtrate is partitioned between Et₂O and aqueous solution of NH₄Cl saturated. The aqueous layer is extracted with Et₂O and the combined organic layers are dried over MgSO₄, filtered and concentrated to dryness. The crude residue is purified by chromatography to afford the desired product **9**.

Synthesis of 4-(Difluoromethyl)-1,2-dimethoxybenzene (**9c**)



Obtained as a colorless oil in 65% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 90/10.

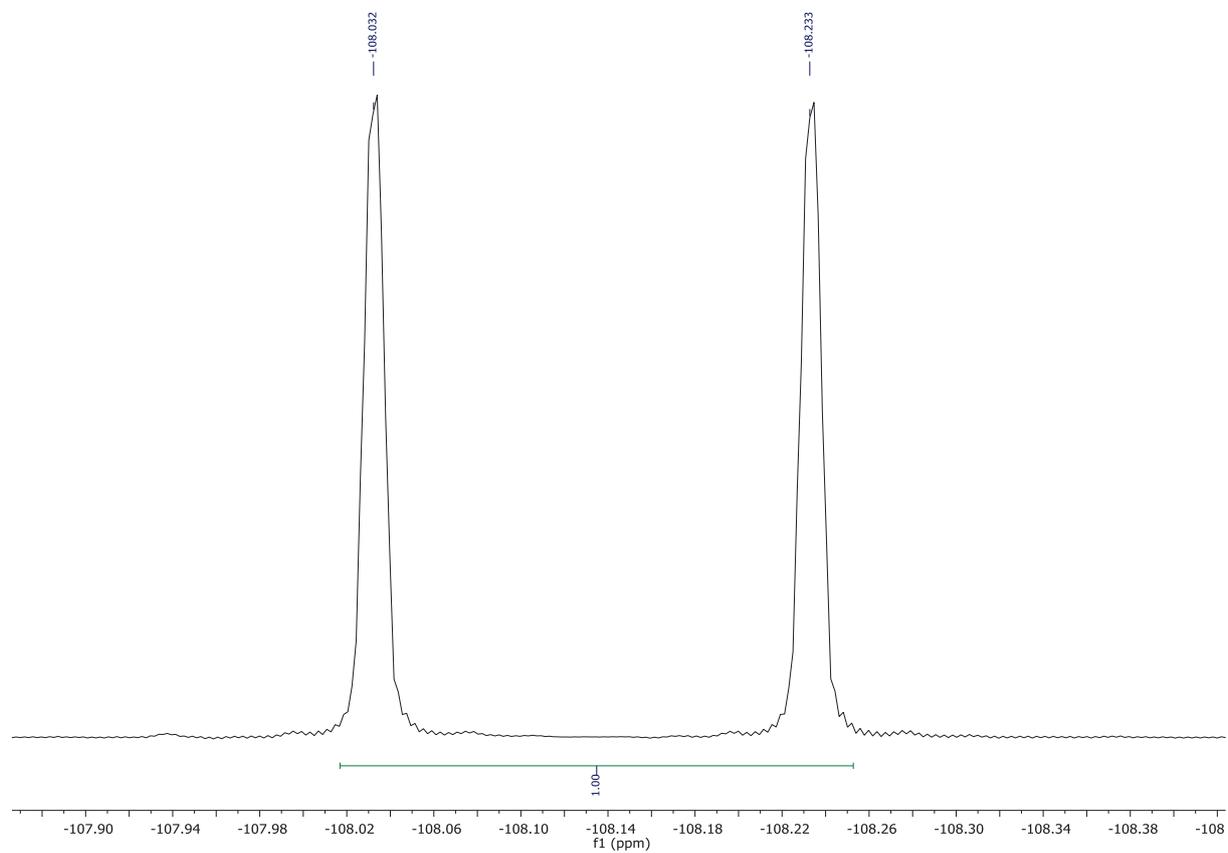
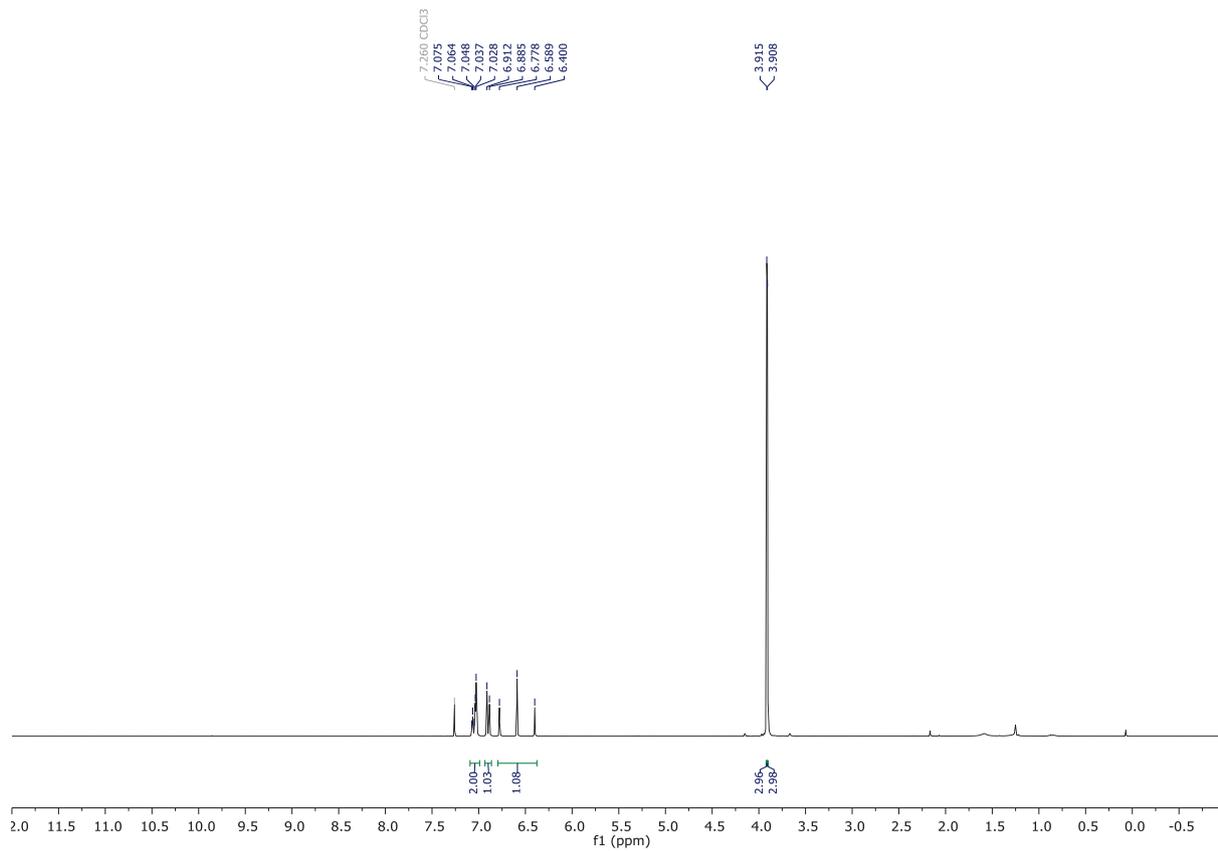
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.11 – 6.99 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.59 (t, *J* = 56.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 151.0 (t, *J* = 1.9 Hz), 149.4, 127.1 (t, *J* = 22.6 Hz), 118.9 (t, *J* = 7.0 Hz), 115.0 (t, *J* = 237.8 Hz), 110.8, 108.2 (t, *J* = 5.3 Hz), 56.1, 56.0 ppm.

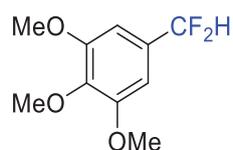
¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -108.1 (d, *J* = 56.6 Hz) ppm.

Characterization data matched that reported in the literature^[283].

CAS: 403648-73-7



Synthesis of 5-(difluoromethyl)-1,2,3-trimethoxybenzene (9d)



Obtained as a colorless oil in 69% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 90/10.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.73 (s, 2H), 6.58 (t, *J* = 56.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.87 (s, 3H) ppm.

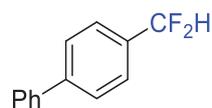
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 153.7, 140.0, 129.8 (t, *J* = 22.6 Hz), 114.8 (t, *J* = 239.1 Hz), 102.8 (t, *J* = 6.2 Hz), 61.0, 56.4 ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -109.5 (d, *J* = 56.3 Hz) ppm.

Characterization data matched that reported in the literature^[284].

CAS: 1643376-87-7

Synthesis of 4-(difluoromethyl)-1,1'-biphenyl (9f)



Obtained as a white solid in 72% yield.

Eluent for the flash chromatography: Cyclohexane/AcOEt: 98/2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.72 – 7.67 (m, 2H), 7.64 – 7.57 (m, 4H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 1H), 6.70 (t, *J* = 56.5 Hz, 1H) ppm.

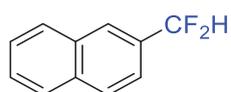
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 143.9 (t, *J* = 2.0 Hz), 140.4, 133.4 (t, *J* = 22.5 Hz), 129.1, 128.1, 127.6, 127.4, 126.2 (t, *J* = 6.0 Hz), 114.9 (t, *J* = 238.6 Hz).

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -110.4 (d, *J* = 56.5 Hz) ppm.

Characterization data matched that reported in the literature^[282].

CAS: 139219-68-4

Synthesis of 2-(difluoromethyl)naphthalene (9g)



Obtained as a white solid in 77% yield.

Eluent for the flash chromatography: Cyclohexane/AcOEt: 98/2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.02 – 7.85 (m, 4H), 7.66 – 7.51 (m, 3H), 6.81 (t, J = 56.4 Hz, 1H) ppm.

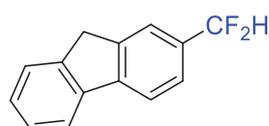
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 134.5 (t, J = 1.4 Hz), 132.7, 131.8 (t, J = 22.3 Hz), 129.0, 128.7, 128.0, 127.6, 126.9, 126.0 (t, J = 7.6 Hz), 122.2 (t, J = 4.8 Hz), 115.2 (t, J = 238.5 Hz) ppm.

^{19}F NMR (272 MHz, CDCl_3) δ = -109.9 (d, J = 56.1 Hz) ppm.

Characterization data matched that reported in the literature^[282].

CAS: 140135-76-8

Synthesis of 2-(difluoromethyl)-9H-fluorene (9h)



Obtained as a white solid in 68% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/ Et_2O : 98/2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.84 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 18.3, 7.6 Hz, 2H), 7.47 – 7.30 (m, 2H), 6.72 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 144.4, 143.8, 143.7, 140.9, 132.8, 127.7, 127.1, 125.3, 124.7 (t, J = 6.3 Hz), 122.4 (t, J = 6.0 Hz), 120.6, 120.1, 115.3, 37.1 ppm.

^{19}F NMR (272 MHz, CDCl_3) δ = -108.9 (d, J = 56.7 Hz) ppm.

HRMS (EI): calc. for $[\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_2]$ 216.0735, measured 216.0745.

CAS: 122955-61-7

Synthesis of 3-(difluoromethyl)benzo[b]thiophene (9m)



Obtained as a white solid in 65% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 98/2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.04 – 7.92 (m, 1H), 7.95 – 7.85 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 – 7.37 (m, 2H), 6.93 (t, *J* = 55.5 Hz, 1H) ppm.

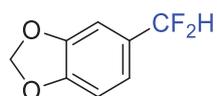
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 140.8, 135.6 (t, *J* = 2.0 Hz), 130.2 (t, *J* = 24.2 Hz), 127.7 (t, *J* = 8.8 Hz), 125.4, 125.0, 123.0, 122.6, 112.4 (t, *J* = 236.9 Hz) ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -111.4 (d, *J* = 55.1 Hz).

Characterization data matched that reported in the literature^[285].

CAS: 2128733-72-0

Synthesis of 5-(Difluoromethyl)benzo[d][1,3]dioxole (9o)



Obtained as a white solid in 65% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 93/7.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.03 – 6.92 (m, 2H), 6.89 – 6.80 (m, 1H), 6.54 (t, *J* = 56.6 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H) ppm.

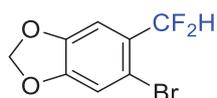
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 149.7 (t, *J* = 1.9 Hz), 148.2, 128.4 (t, *J* = 22.7 Hz), 120.3 (t, *J* = 7.2 Hz), 114.8 (t, *J* = 238.1 Hz), 108.4, 105.9 (t, *J* = 5.5 Hz), 101.7 ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -107.9 (d, *J* = 56.3 Hz) ppm.

Characterization data matched that reported in the literature^[282].

CAS: 403648-75-9

Synthesis of 5-bromo-6-((Difluoromethyl)benzo[d][1,3]dioxole (9p)



Obtained as a white solid in 71% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 92/8.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.10 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.84 (t, *J* = 55.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H) ppm.

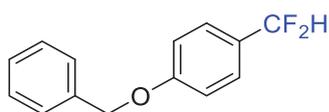
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 150.4, 147.9, 126.8 (t, *J* = 23.8 Hz), 114.0 (t, *J* = 237.9 Hz), 113.4 (t, *J* = 7.3 Hz), 113.1, 107.0 (t, *J* = 6.2 Hz), 102.5 ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -112.3 (d, *J* = 55.0 Hz) ppm.

HRMS (EI): calc. for [C₈H₅F₂O₂Br] 249.9438, measured 249.9428.

CAS: 1783329-76-9

Synthesis of 1-(benzyloxy)-4-(difluoromethyl)benzene (9q)



Obtained as a white solid in 60% yield.

Eluent for the flash chromatography: Cyclohexane/AcOEt: 97/3.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.48 – 7.31 (m, 7H), 7.08 – 7.00 (m, 2H), 6.60 (t, *J* = 56.7 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H) ppm.

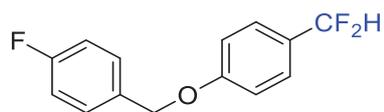
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 160.7 (t, *J* = 1.9 Hz), 136.6, 128.8, 128.3, 127.6, 127.3 (t, *J* = 5.9 Hz), 126.8, 115.1, 115.0 (t, *J* = 237.5 Hz), 70.2 ppm.

¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = -108.4 (d, *J* = 57.0 Hz) ppm.

HRMS (EI): calc. for [C₁₄H₁₂F₂O] 234.0851, measured 234.0846.

CAS: 915799-67-6

Synthesis of 1-(difluoromethyl)-4-((4-fluorobenzyl)oxy)benzene (9r)



Obtained as a pale yellow solid in 70% yield.

Eluent for the flash chromatography: Cyclohexane/AcOEt: 97/3.

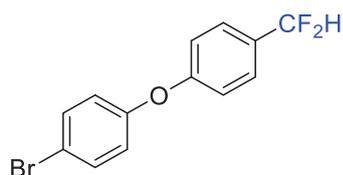
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.50 – 7.35 (m, 4H), 7.16 – 6.96 (m, 4H), 6.61 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 164.4, 161.1, 160.5 (t, J = 1.9 Hz), 132.3 (d, J = 3.2 Hz), 129.5 (d, J = 8.2 Hz), 127.7 – 126.5 (m), 115.7 (d, J = 21.6 Hz), 115.0, 114.9 (t, J = 237.6 Hz), 69.6 ppm.

^{19}F NMR (272 MHz, CDCl_3) δ = -108.4 (d, J = 56.7 Hz, 2F), -113.9 (ddd, J = 13.9, 8.8, 5.2 Hz, 1F) ppm.

HRMS (EI): calc. for $[\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}]$ 252.0757, measured 252.0763.

Synthesis of 1-bromo-4-(4-(difluoromethyl)phenoxy)benzene (9s)



Obtained as a colorless solid in 78% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/ Et_2O : 98/2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.54 – 7.41 (m, 4H), 7.10 – 6.99 (m, 2H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 6.63 (t, J = 56.5 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 159.2 (t, J = 2.0 Hz), 155.6, 133.1, 129.6 (t, J = 22.8 Hz), 127.6 (t, J = 6.0 Hz), 121.3, 118.6, 116.8, 114.6 (t, J = 238.2 Hz) ppm.

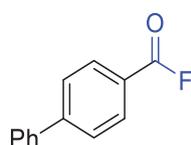
^{19}F NMR (272 MHz, CDCl_3) δ = -109.2 (d, J = 56.4 Hz) ppm.

HRMS (EI): calc. for $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrF}_2\text{O}]$ 297.9799, measured 297.9794.

IV.4.3. Typical procedure for the synthesis of carbonyl fluorides derivatives and characterizations

To a sealed 8 mL tube under nitrogen atmosphere equipped with a magnetic stir bar are added aldehyde **8** (0.2 mmol, 1 equiv.), TDAE-SF₅-F (0.3 mmol, 1.5 equiv.), AgCF₃SO₃ (0.2 mmol, 1 equiv.) and anhydrous acetonitrile (2 mL). The reaction is stirred at 60°C for 4 hours. Conversion is checked by ¹⁹F NMR with PhCF₃ as internal standard. The filtrate is partitioned between Et₂O and aqueous solution of NH₄Cl saturated. The aqueous layer is extracted with Et₂O and the combined organic layers are dried over MgSO₄, filtered and concentrated to dryness. The crude residue is purified by chromatography to afford the desired product **10**.

Synthesis of [1,1'-biphenyl]-4-carbonyl fluoride (**10b**)



Obtained as a white solid in 38% yield.

Eluent for the flash chromatography: *n*-pentane/Et₂O: 98/2.

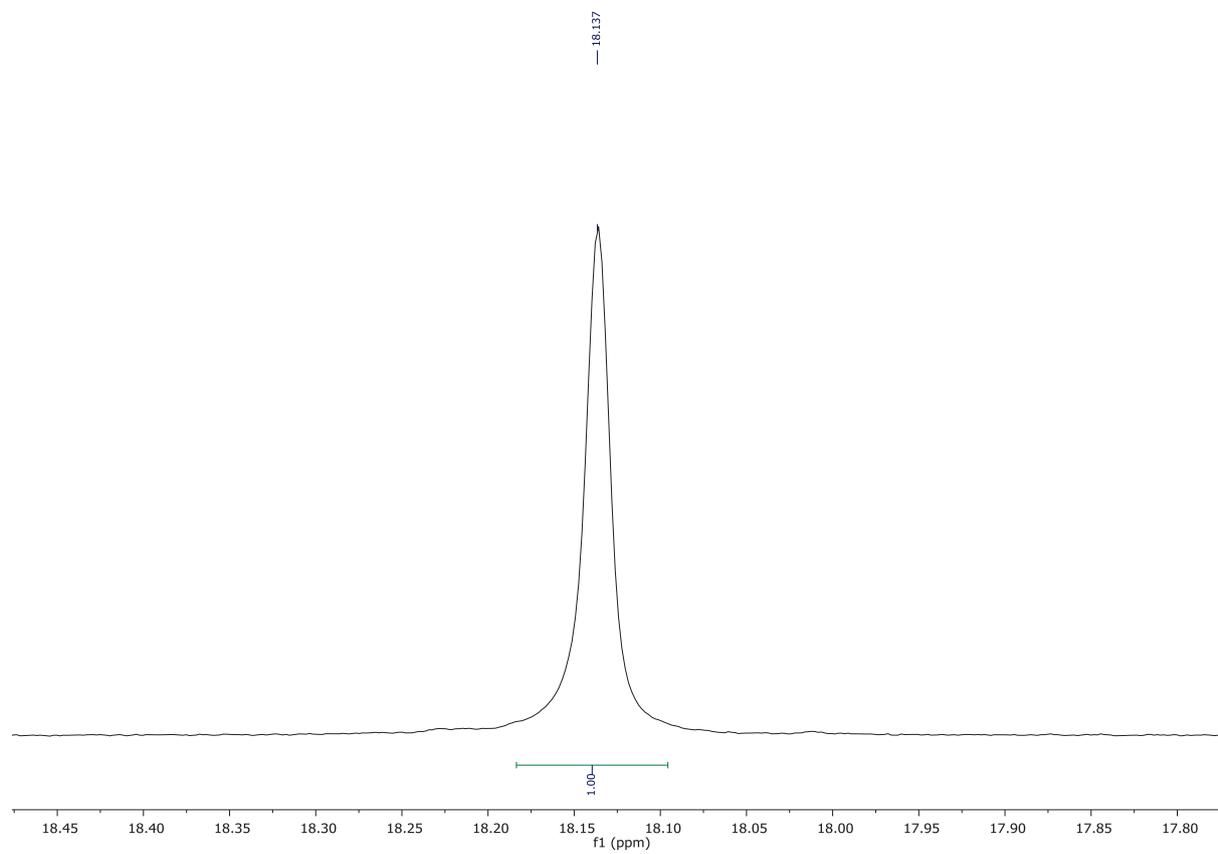
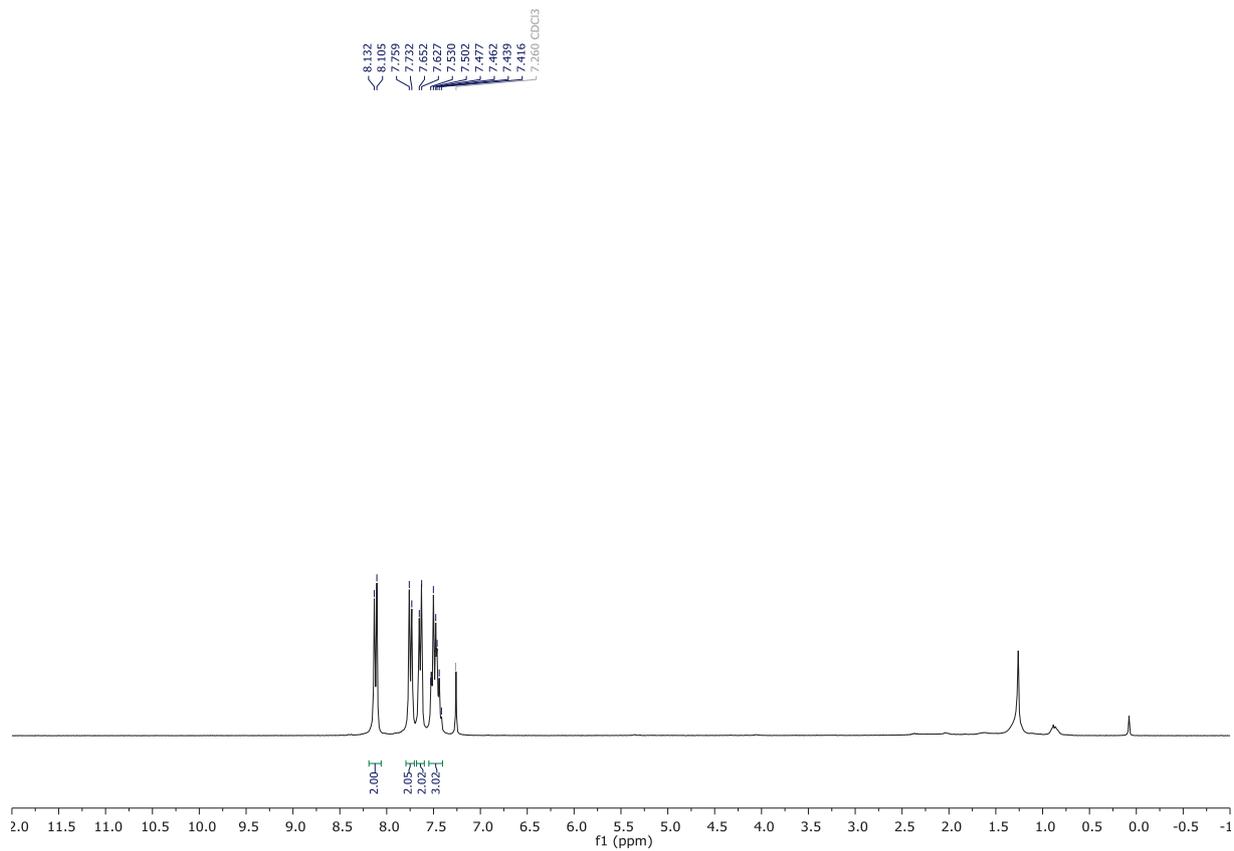
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.56 – 7.39 (m, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 157.5 (d, *J* = 343.3 Hz), 148.3, 139.4, 132.1 (d, *J* = 4.0 Hz), 129.3, 128.9, 127.8, 127.5, 123.7 (d, *J* = 61.5 Hz) ppm.

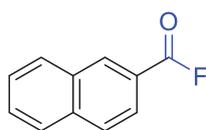
¹⁹F NMR (272 MHz, CDCl₃) δ = 18.1 (s) ppm.

Characterization data matched that reported in the literature^[267].

CAS: 2714-87-6



Synthesis of 2-naphthoyl fluoride (10c)



Obtained as a white solid in 38% yield.

Eluent for the flash chromatography: Cyclohexane/AcOEt: 98/2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.64 (s, 1H), 8.03 – 7.96 (m, 2H), 7.95 – 7.90 (m, 2H), 7.74 – 7.63 (m, 1H), 7.67 – 7.56 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 157.8 (d, J = 343.5 Hz), 136.6, 134.2 (d, J = 3.3 Hz), 132.5, 129.8 (d, J = 3.1 Hz), 129.2 (d, J = 1.7 Hz), 128.1, 127.5, 125.8 (d, J = 4.2 Hz), 122.2 (d, J = 60.6 Hz).

^{19}F NMR (272 MHz, CDCl_3) δ = 18.1 (s) ppm.

Characterization data matched that reported in the literature^[267].

CAS: 37827-83-1

IV.4.4. References

[246] A. Taponard, T. Jarroson, L. Khrouz, M. Médebielle, J. Broggi, A. Tlili, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202204623; *Angew. Chem.* **2022**, *134*, e202204623.

[267] Y. Liang, Z. Zhao, A. Taya, N. Shibata, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 847-852.

[282] Z. Feng, Q. Q. Min, X. Zhang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 44-47.

[283] Z. Feng, Q. Q. Min, X. P. Fu, L. An, X. Zhang, *Nature Chem.* **2017**, *9*, 918-923.

[284] Y. Gu, X. Leng, Q. Shen, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5405.

[285] C. Lu, Y. Gu, J. Wu, Y. Gu, Q. Shen, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 4848-4852.

Conclusion générale et perspectives

Au cours de ces trois années de thèse, j'ai participé à différents projets sur le développement de nouvelles méthodes de synthèse et la valorisation de composés organiques fluorés d'intérêts.

L'objectif était au départ de mettre à profit l'expertise du laboratoire dans le domaine de la photo-catalyse pour concevoir et mettre au point des protocoles de synthèse innovants permettant d'accéder à des substrats fluorés à haute valeur ajoutée. Cet objectif a été atteint puisque trois nouvelles transformations photo-catalysées ont été développées. Des fluorures d'aryle sulfonyles ainsi que des styrènes fluoroalkylés ont été obtenus dans des conditions douces à partir de réactifs simples et facile d'accès. Ces protocoles novateurs ont contribué à l'enrichissement de la littérature tant sur le plan de la préparation que sur celui de la compréhension des mécanismes de formation de ces produits grâce aux études mécanistiques approfondies.

Au vu de son grand historique, les perspectives envisagées pour la synthèse ou la valorisation des fluorures d'aryle sulfonyle restent assez limitées. En revanche, l'exploitation des styrènes fluoroalkylés ou plus particulièrement de ses intermédiaires réactionnels peut être l'objet d'études plus approfondies. Il pourrait par exemple être possible de réaliser des réactions de difonctionnalisation avec d'autres partenaires de couplage et d'autres électrophiles à partir des intermédiaires benzyliques trifluorométhylés radicalaires et anioniques. Un autre projet de recherche pourrait porter sur la synthèse de polymère styréniques trifluorométhylés (Schéma 152).

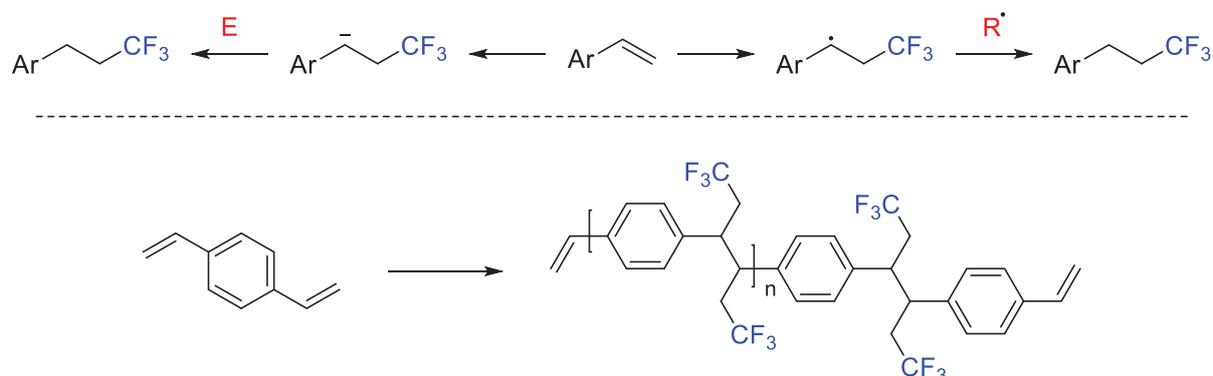


Schéma 152: Perspectives potentielles pour la synthèse d'autres composés fluoroalkylés

La suite du projet était consacrée à la valorisation des fluorures de carbamoyle comme substrat plateforme en synthèse organique. Ces composés étant jusqu'alors très peu exploités, une grande diversité de nouvelles réactions est envisageable à partir de ces structures. L'objectif était une fois encore de faire valoir l'expertise du laboratoire sur le sujet puisqu'une méthode de synthèse de ces produits utilisant du CO₂ avait développée quelques temps plus tôt par notre équipe. C'est donc au départ une réaction de désoxyfluoration de ces composés qui a été considérée. Bien qu'elle n'ait pu être effectuée et ce en dépit de notre persévérance, des résultats satisfaisants ont été enregistrés sur des analogues de ces composés. Des fluorures d'acyle et des dérivés difluorométhylés ont ainsi été sélectivement synthétisés à partir d'un même substrat départ et d'un même agent de désoxyfluoration en modifiant légèrement les conditions opérationnelles. D'autres résultats prometteurs ont également été obtenus concernant l'activation de la liaison C-F des fluorures de carbamoyle en utilisant un catalyseur de nickel. Les essais préliminaires laissent envisager des perspectives intéressantes pour la suite du projet.

Résumé : Développement de nouvelles voies d'accès à des motifs fluorés : réactions photocatalytiques et valorisation des fluorures de carbamoyles.

De par ses propriétés intrinsèques singulières et celles exceptionnelles qu'il confère aux molécules qui le portent, le fluor est devenu un élément incontournable qui est aujourd'hui omniprésent dans notre environnement. En chimie organique, son incorporation sous sa forme élémentaire ou sous la forme de groupements fluorés est l'objectif de nombreux projets de recherche. Dans le cadre de ces travaux de thèse, de nouvelles voies d'accès à des motifs fluorés par voie photo-catalytique ont été développées. Des réactions de fluorosulfonylation d'arènes et de fluoroalkylation de styrènes ont été réalisées dans des conditions douces sous une irradiation en lumière visible à partir de réactifs simples et facile d'accès. La suite du projet de thèse était consacrée à la valorisation d'une famille de composés fluorés encore trop peu exploitée : les fluorures de carbamoyle. L'objectif était d'utiliser ces substrats comme nouvelle plateforme en synthèse organique. Des réactions de désoxyfluoruration et de fonctionnalisation par une activation de la liaison C-F avec un catalyseur de nickel ont été envisagées. Des résultats préliminaires prometteurs ont été enregistrés.

Discipline : Chimie organique

Mots clefs : Fluor – Photochimie – Photocatalyse – Fluorosulfonylation – Fluoroalkylation – Fluorure de carbamoyle – Désoxyfluoruration – Catalyse au nickel

Laboratoire :

Equipe CASYEN – Catalyse, Synthèse et Environnement

Bâtiment Lederer, 4^{ème} étage

ICBMS – Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires – UMR 5246

Université Claude Bernard – Lyon 1

43 Boulevard du 11 Novembre 1918

69100 Villeurbanne – France

Summary : Development of new strategies to access fluorinated units: photocatalytic reactions and valorization of carbamoyl fluorides.

Thanks to its unique intrinsic properties and the exceptional ones it confers to the molecules that carry it, fluorine has become an essential element that is now ubiquitous in our environment. In organic chemistry, its incorporation in its elemental form or in the form of fluorinated groups is the objective of numerous research projects. As part of this thesis work, new ways of accessing fluorinated units using photo-catalysis have been developed. Fluorosulfonylation of arenes and fluoroalkylation of styrenes were carried out under mild conditions and visible light irradiation, using simple and readily available reagents. The thesis project was then devoted to the valorization of carbamoyl fluorides, a family of fluorinated compounds for which valorization pathways are still limited. The objective was to use these substrates as a new platform for organic synthesis. Deoxyfluorination reactions and functionalization via nickel-catalyzed C-F bond activation were considered. Promising preliminary results were obtained.

Keywords : Fluorine – Photochemistry – Photocatalysis – Fluorosulfonylation – Fluoroalkylation – Carbamoyl fluorides – Deoxyfluorination – Nickel catalysis