



**HAL**  
open science

# Etude de nouvelles voies d'accès vers des composés combinant fluor et hétéroatomes

Clément Delobel

## ► To cite this version:

Clément Delobel. Etude de nouvelles voies d'accès vers des composés combinant fluor et hétéroatomes. Chimie organique. Université Claude Bernard - Lyon I, 2025. Français. ⟨NNT : 2025LYO10171⟩. ⟨tel-05371183⟩

**HAL Id: tel-05371183**

**<https://theses.hal.science/tel-05371183v1>**

Submitted on 18 Nov 2025

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.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0 - Attribution - Non-commercial use - No Derivative Works - International License

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

**École Doctorale N° 206  
École Doctorale de Chimie de Lyon**

**Discipline** : Chimie organique

Soutenue publiquement le 10/10/2025, par :  
**Clément Delobel**

---

**Étude de nouvelles voies d'accès vers  
des composés combinant fluor et  
hétéroatomes**

---

Devant le jury composé de :

Piva, Olivier	Professeur des Universités, Université Lyon 1	Président
Magnier, Emmanuel	Directeur de recherche CNRS, Université de Versailles-St. Quentin	Rapporteur
Grellepois, Fabienne	Maître de conférences, Université de Reims	Rapporteure
Blond, Gaëlle	Chargée de recherche CNRS, Université de Strasbourg	Examinatrice
Billard, Thierry	Directeur de recherche CNRS, Université Lyon 1	Directeur de thèse
Toulgoat, Fabien	Maître de conférences, CPE Lyon	Co-directeur de thèse
Leroux, Frédéric	Directeur de recherche CNRS, Université de Strasbourg	Invité





*« L'espérance ternit l'observation »*

*Frank Herbert, Dune*



## Remerciements

Je souhaite tout d'abord débiter ces remerciements en exprimant ma reconnaissance à l'égard de l'ensemble des membres du jury, en commençant par le Dr. Emmanuel Magnier et la Dr. Fabienne Grellepois pour avoir accepté de rendre compte de mes travaux de thèse en tant que rapporteurs. J'étends également mes remerciements au Pr. Olivier Piva et à la Dr. Gaëlle Blond pour leur investissement dans l'évaluation de mes travaux en tant qu'examineurs. Je remercie aussi chaleureusement le Dr. Frédéric Leroux d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse en tant que membre invité, ainsi que pour sa bienveillance et la qualité de ses conseils lors de notre collaboration sur un projet commun. Enfin, je remercie le Dr. Jérémy Merad et le Dr. Laurent Soulère d'avoir suivi l'avancement de ma thèse tout au long de son déroulement lors des CST.

Ensuite, je souhaite aussi remercier le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche pour m'avoir délivré une bourse, qui m'a permis de poursuivre pendant trois ans mes travaux de recherches. J'exprime également ma reconnaissance au Réseau Français du Fluor qui m'a soutenu et donné l'occasion de participer à deux congrès de chimie du fluor durant ma thèse.

Je mesure la chance immense que j'ai eue d'être encadré, tout au long de ma thèse, par le Dr. Thierry Billard (Grand Chef) et le Dr. Fabien Toulgoat. Notre collaboration débuta d'abord pendant mon stage de M2 au sein de l'équipe, et même, d'une certaine manière, en cours à CPE Lyon lorsque j'étais encore un jeune et fringant étudiant. Ces deux expériences furent à ce point horribles que je décidai donc, sans hésitation, de poursuivre en thèse au sein de l'équipe lorsqu'ils me le proposèrent. Je n'aurais pu espérer meilleur encadrement après ces trois années, alliant à la fois exigence scientifique et une grande humanité. Je les remercie profondément de m'avoir accordé leur confiance pour mener ces travaux. Jamais avarés en conseils avisés mais toujours à l'écoute de mes idées et de mes suggestions, ils m'ont permis de m'épanouir pendant ce projet. Merci à Thierry pour son énergie, ses blagues, sa bonne humeur quasi sans faille, et pour l'opportunité qu'il offre à ses étudiants de partir en ~~vacances~~ congrès (le soleil de Lisbonne !). Merci à Fabien pour ses conseils savamment distillés pendant cette thèse et pour ses coups de pouce au moral pendant les périodes de creux. Merci à tous les deux pour les moments de détente conviviaux avec une bière autour d'une raclette, d'une plancha, d'une crêpière, d'un gaufrier...(chez SURCOOF, on n'a pas de CombiFlash mais on est équipé).

Plus largement, je tiens aussi à remercier les différentes personnes que j'ai pu croiser au sein de l'équipe SURCOOF, à commencer par le Dr. Kévin Grollier (aux goûts musicaux très sûrs et éclectiques), qui m'a mis le pied à l'étrier de la chimie du fluor alors qu'il finissait sa thèse lorsque je commençais mon M2. Merci à Adrien (Adridri), le Fils Prodigue, le Meilleur d'entre nous, pour sa gentillesse et avec qui j'ai pu partager de nombreux éclats de rire pendant son stage de M2. Il a su me supporter avec son air mi-blasé mi-amusé qui lui va si bien. N'oublie pas d'où tu viens lorsque tu perceras en politique ! Merci aussi à Nicolas pour nos discussions de geek pendant son stage. Enfin, un très grand merci à Oz, avec qui j'ai eu le plaisir de collaborer pendant son stage de M2. En plus d'être extrêmement sympathique et un grand fournisseur de gâteaux et autres anecdotes, il a accompli un travail énorme et d'une qualité irréprochable, avec une détermination sans faille (parce que travailler toute la journée dans le noir, c'est pas facile !). Nos multiples pauses goûter et ses gâteaux seront peut-être responsables de mon futur diabète, mais auront rendu la fin de ma thèse bien plus agréable ! J'espère qu'il appréciera autant que moi d'effectuer sa thèse au sein de l'équipe SURCOOF.

Je n'oublie pas non plus de remercier l'équipe COB, chez qui j'ai très régulièrement squatté lors des pauses déjeuners. Merci donc à Florence, Sylvie, Lucie, Sonia et Maïwenn de m'avoir toléré si souvent à midi ! Et merci également aux deux derniers stagiaires COB que j'ai eu le plaisir de côtoyer, Nicolas et Lilian, notamment pour certaines discussions absolument lunaires et mémorables !

Pour son infinie patience, sa gentillesse et sa disponibilité, je remercie profondément Emmanuel Chefdeville, du centre de spectrométrie RMN, que j'ai très (trop ?) souvent sollicité au cours de ma thèse, et qui a toujours répondu présent et avec une solution. Merci également à Lucas Bessenet du CCRMN, que je pardonne de venir de St-Etienne ! Et je n'oublie pas non plus toutes les personnes (étudiants comme permanents) que j'ai pu côtoyer pendant ma thèse à l'ICBMS, et qui ont contribué à rendre ces trois années agréables !

Je souhaite ensuite remercier mes chers camarades d'infortune, qui se sont lancés en même temps que moi dans une thèse. Nous arrivons à en voir le bout tous ensemble, enfin ! Merci à Vivi (cœur cœur) pour le soutien sans faille, il ne fait aucun doute que ces trois années auraient été bien plus difficiles si tu n'avais pas été juste de l'autre côté de la rue (on a tous besoin d'une Vivi) ! Merci à Didi, qui arrive toujours à redonner la pêche par sa simple présence (mais jure !). Enfin, merci à Auguste (\*\*\*\* \*), qui a préféré se sauver à Strasbourg plutôt que de me supporter pendant trois années de thèse à Lyon (quel couard !), ce que je comprends. Mais je

me rattrape bien lors de nos soirées Discord. Enfin, cette fine équipe de bras cassés que nous avons formée tous les quatre n'aurait certainement pas été la même sans « l'encadrement » avisé du Dr. Thibaut Barbier (Chaton) et du Dr. Flavien Ponsot (la Sagesse du post-doc), que je remercie autant pour les conseils que pour les bonnes tranches de rire ! Merci les copains !

Je remercie aussi du fond du cœur tous les amis qui m'ont accompagné pendant ces trois années de thèse, à commencer par le gang des ultimes lyonnais. Merci à Florian (bébou), Kévin, Antoine et Camille, pour tous ces moments partagés ensemble et qui m'ont toujours fait tellement de bien. Et je n'oublie pas non plus la petite Madeleine, qui pourra peut-être apprendre à lire avec ce pavé plus tard ! Merci à ceux qui sont plus loin mais tout aussi proches, Thomas et Thibaut ! Enfin, merci beaucoup Elsa (Zazaaaaa), qui trouve toujours les bons mots pour me remonter le moral et me faire parler !

J'en arrive maintenant à ma famille. Merci à ma maman, pour tout son soutien (pour la thèse comme pour le reste) ainsi que pour sa relecture très attentive et appliquée de ma prose indigeste. Et merci à mon père et à Pierre-Antoine pour tous les moments partagés ensemble, car il n'y a pas que la chimie dans la vie !



# Sommaire général

<b>Abréviations .....</b>	<b>11</b>
<b>Introduction générale .....</b>	<b>13</b>
<b>Partie I : Association de CF<sub>3</sub>, O et Se : préparation d'éthers trifluorométhylés fonctionnalisés .....</b>	<b>21</b>
<i>Introduction.....</i>	23
<i>Chapitre 1: Bibliographie .....</i>	25
<i>Chapitre 2: Greffage du groupement OCF<sub>3</sub> sur des alcènes en présence de PhSeBr.....</i>	55
<i>Chapitre 3: Extension aux halogéno-trifluorométhyléthers .....</i>	71
<i>Partie expérimentale .....</i>	79
<i>Références bibliographiques .....</i>	103
<b>Partie II : Association de S/Se, N et F : étude des thio- et séléncarbamoyles .....</b>	<b>107</b>
<i>Introduction.....</i>	109
<i>Chapitre 1: État de l'art sur la synthèse des fluorures de thiocarbamoyle et des fluorures de séléncarbamoyle.....</i>	111
<i>Chapitre 2: Synthèse des fluorures de thiocarbamoyle avec BB23 et leurs propriétés .....</i>	123
<i>Chapitre 3: Vers la synthèse des fluorures de séléncarbamoyle avec BG13.....</i>	147
<i>Partie expérimentale .....</i>	155
<i>Références bibliographiques .....</i>	177
<b>Partie III : Association de N, S et CF<sub>3</sub> – nouvelle voie d'accès aux trifluorométhanesulfénamides.....</b>	<b>179</b>
<i>Introduction.....</i>	181
<i>Chapitre 1: État de l'art de la synthèse des trifluorométhanesulfénamides .....</i>	183
<i>Chapitre 2: Synthèse de trifluorométhanesulfénamides à partir du réactif BB23 .....</i>	197
<i>Chapitre 3: Exploration de la transformation des trifluorométhanesulfénamides en composés S(IV) azotés.....</i>	209
<i>Partie expérimentale .....</i>	233

<i>Références bibliographiques</i> .....	247
<b>Partie IV : Nouvelles voies d'accès aux motifs chalcogène-chalcogène-CF<sub>3</sub></b> .....	<b>251</b>
<i>Introduction</i> .....	253
<i>Chapitre 1: État de l'art de la synthèse des motifs chalcogène-chalcogène-CF<sub>3</sub></i> .....	255
<i>Chapitre 2: Synthèse du motif S-S-CF<sub>3</sub> à partir de l'anion trifluorométhanethiolate</i> .....	269
<i>Chapitre 3: Synthèse des motifs S-Se-CF<sub>3</sub> et S-Se-R<sub>F</sub></i> .....	275
<i>Chapitre 4: Synthèse du trifluorométhylthiosélénure de benzyle BnSeSCF<sub>3</sub></i> .....	289
<i>Chapitre 5: Synthèse des motifs Se-Se-CF<sub>3</sub> et Se-Se-R<sub>F</sub></i> .....	295
<i>Chapitre 6: Extension aux motifs Te-SCF<sub>3</sub> et Te-SeCF<sub>3</sub></i> .....	303
<i>Conclusion de la Partie IV</i> .....	308
<i>Partie expérimentale</i> .....	311
<i>Références bibliographiques</i> .....	339
<b>Conclusion générale</b> .....	<b>341</b>

## Abréviations

<b>Å :</b>	Ångström
<b>AIBN :</b>	Azobisisobutyronitrile
<b>APCI :</b>	Ionisation chimique à pression atmosphérique (en anglais <i>Atmospheric pressure chemical ionization</i> )
<b>BTFD :</b>	Bis(trifluorométhyl)disulfure
<b>CMI :</b>	Concentration minimale inhibitrice
<b>CSA :</b>	Acide camphrosulfonique
<b>CTP :</b>	Catalyseur par transfert de phase
<b>DAST :</b>	Trifluorure de diéthylaminosoufre
<b>DBDMH :</b>	1,3-Dibromo-5,5-diméthylhydantoïne
<b>DBU :</b>	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
<b>DCE :</b>	Dichloréthane
<b>DCM :</b>	Dichlorométhane
<b>(DHQD)<sub>2</sub>PHAL :</b>	Hydroquinidine 1,4-phthalazinediyl diether
<b>DIH :</b>	1,3-Iodo-5,5-diméthylhydantoïne
<b>DIPEA :</b>	Diisopropyléthylamine
<b>DL<sub>50</sub> :</b>	Dose létale médiane
<b>DMAP :</b>	Diméthylaminopyridine
<b>DMC :</b>	Carbonate de diméthyl
<b>DMF :</b>	Diméthylformamide
<b>DNTFB :</b>	2,4-dinitrotrifluorométhoxybenzène
<b>ECHA :</b>	Agence européenne des produits chimiques (en anglais, <i>European Chemicals Agency</i> )
<b>e.r :</b>	Ratio énantiomérique
<b>Ee :</b>	Excès énantiomérique
<b>EI :</b>	Ionisation électronique (en anglais <i>Electron impact ionization</i> )
<b>Eq. :</b>	Équivalent
<b>ESI :</b>	Ionisation par électronébuliseur (en anglais <i>Electrospray ionization</i> )
<b>FDA :</b>	en anglais, <i>Food and Drug Administration</i> (Etats-Unis)
<b>GC-MS :</b>	Chromatographie en phase gazeuse – Spectrométrie de masse (en anglais <i>Gas chromatography – Mass spectrometry</i> )
<b>HRMS :</b>	Spectrométrie de masse haute résolution (en anglais <i>High resolution mass spectrometry</i> )
<b>L.A.G :</b>	Broyage assisté par liquide (en anglais, <i>Liquid-assisted grinding</i> )
<b>LDA :</b>	Diisopropylamidure de lithium
<b>Luperox<sup>®</sup> LP :</b>	Peroxyde de lauroyl
<b>m-CPBA :</b>	Acide 3-chloroperbenzoïque
<b>MeCN :</b>	Acétonitrile
<b>Morh-DAST :</b>	Trifluorure de morpholinosoufre
<b>N :</b>	paramètre de nucléophilie de Mayr
<b>NBP :</b>	3- <i>N</i> -butylphtalide

<b>NBS :</b>	<i>N</i> -bromosuccinimide
<b>NCS :</b>	<i>N</i> -chlorosuccinimide
<b>NIS :</b>	<i>N</i> -iodosuccinimide
<b>NMP :</b>	<i>N</i> -méthylpyrrolidone
<b>PBS :</b>	Tampon phosphate salin
<b>PFAS :</b>	en anglais <i>per- and polyfluoroalkylated substances</i>
<b>PFOA :</b>	Acide perfluorooctanoïque
<b>pH :</b>	Potentiel hydrogène
<b>Pht-OCF<sub>3</sub> :</b>	<i>N</i> -trifluorométhoxyphthalimide
<b>PIDA :</b>	(Diacétoxyiodo)benzène
<b>PIFA :</b>	[Bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène
<b>pK<sub>a</sub> :</b>	Constante d'acidité
<b>Ppm :</b>	Partie par millions
<b>PTFE :</b>	Polytétrafluoroéthylène
<b>R<sub>F</sub> :</b>	Chaîne fluoroalkyle
<b>RMN :</b>	Spectrométrie par résonance magnétique nucléaire
<b>SelectFluor<sup>®</sup> :</b>	Bis(tétrafluoroborate) de <i>N</i> -chlorométhyl- <i>N'</i> -fluorotriéthylènediammonium
<b>S<sub>N</sub>2 :</b>	Substitution nucléophile bimoléculaire
<b>S<sub>N</sub>Ar :</b>	Substitution nucléophile aromatique
<b>TBAI :</b>	Iodure de tétrabutylammonium
<b>TBAT :</b>	Difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium
<b>TDAE :</b>	Tétrakis(diméthylamino)éthylène
<b>TEP :</b>	Tomographie par émission de positron
<b>TFA :</b>	Acide trifluoroacétique
<b>TFBO :</b>	( <i>E</i> )- <i>O</i> -trifluorométhyl-benzaldoximes
<b>TFBz :</b>	Trifluorométhyl benzoate
<b>TFMS :</b>	Trifluorométhyl d'arylsulfonate
<b>TFMT :</b>	Trifluorométhyl triflate
<b>TFNf :</b>	Trifluorométhyl nonaflate
<b>THF :</b>	Tétrahydrofurane
<b>TMAF :</b>	Fluorure de tétraméthylammonium
<b>XAT :</b>	Transfert d'atome d'halogène (en anglais <i>Halogen-Atom Transfer</i> )
<b>Z :</b>	Numéro atomique
<b>π :</b>	Paramètre de Hansch-Leo
<b>σ :</b>	Constante de Hammett
<b>χ :</b>	Électronégativité de Pauling

## Introduction générale

Le fluor ( $Z=9$ ) est le premier élément de la famille des halogènes. Gazeux sous sa forme élémentaire  $F_2$  (point d'ébullition :  $-188\text{ °C}$ ), cet élément est principalement retrouvé à l'état naturel dans les espèces minérales  $CaF_2$  (fluorine) et  $Na_3AlF_6$  (cryolite). Le fluor est le treizième élément le plus abondant dans la croûte terrestre (devant le cuivre ou le soufre par exemple), ce qui fait de lui l'halogène le plus présent dans la lithosphère.<sup>[1]</sup>

Du latin *fluere* (flux, couler), le nom « Fluor » a été donné à cet halogène du fait de l'utilisation, notamment décrite par le savant saxon Georgius Agricola en 1530, de la fluorine comme fondant pour abaisser la température de fusion de différents métaux. Plus tard, en 1771, le chimiste suédois Carl Wilhelm Scheele relate que, en présence d'acide sulfurique, la fluorine formait des fumées très corrosives capables de marquer le verre, et il identifia ces fumées comme étant une nouvelle espèce : l'acide fluorhydrique HF. Plusieurs éminents chimistes, tels que Humphry Davy ou Louis Joseph Gay-Lussac, expérimentèrent ensuite avec cet acide et tentèrent d'isoler le fluor sous sa forme élémentaire, mais sans succès. C'est seulement en 1886 que le chimiste français Henri Moissan isola le corps simple  $F_2$ , par électrolyse avec des électrodes de platine d'une solution anhydre de bifluorure de potassium dans le fluorure d'hydrogène liquide à  $-50\text{ °C}$ . La nature extrêmement réactive et oxydante du  $F_2$  fit de son isolation à l'état pur un exploit, et Moissan fut par la suite récompensé d'un prix Nobel en 1906 pour cette réussite.<sup>[1-2]</sup>



*Figure 1 : Henri Moissan, prix Nobel de chimie 1906*

Bien que le fluor soit un élément relativement abondant, très peu de composés naturels fluorés ont pu être isolés. Certains de ces composés peuvent être toxiques, comme le fluoroacétate qui est converti *in vivo* en fluorocitrate, ce qui finit par inhiber le cycle de Krebs et causer un empoisonnement. Un autre composé, la nucléocidine, fait preuve d'un large spectre d'action antibiotique, mais est aussi trop toxique pour être utilisé comme médicament (Figure 2).<sup>[3]</sup>

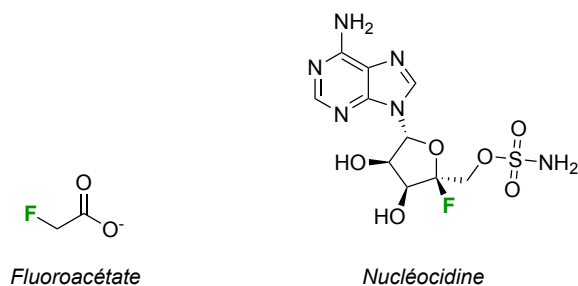


Figure 2 : Composés naturels fluoré

Malgré le faible nombre de composés fluorés naturels et la toxicité de certains d'entre eux, la communauté scientifique porte un intérêt grandissant aux composés fluorés, qui est motivé par les propriétés très particulières de l'atome de fluor.

Tout d'abord, le fluor est l'élément le plus électronégatif du tableau périodique selon l'échelle de Pauling ( $\chi = 3,98$ ), ce qui implique que les liaisons formées avec le fluor seront très polarisées.<sup>[1]</sup> Cette valeur très élevée de l'électronégativité de l'atome de fluor est consistante avec son caractère très électroattracteur inductif, comme souligné par sa constante de Hammett ( $\sigma_m = 0,34$ ).<sup>[4]</sup> Cet effet attracteur peut être facilement observé expérimentalement en comparant le  $pK_a$  de l'acide acétique et de ses analogues fluorés, qui sont plus acides (Figure 3).<sup>[5]</sup>

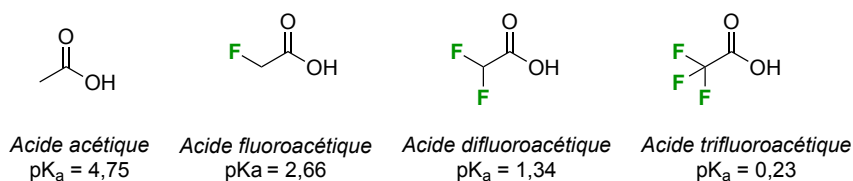


Figure 3 :  $pK_a$  de l'acide acétique et de ses analogues fluorés

Une autre propriété notable de l'atome de fluor est son rayon de Van der Waals particulier, qui se situe entre celui de l'hydrogène et de l'oxygène (Tableau 1).<sup>[6]</sup>

Tableau 1 : Rayons de Van der Waals de différents atomes

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

La proximité en taille des atomes de fluor, d'hydrogène et d'oxygène permet d'échanger une liaison C-H ou C-OH par une liaison C-F, sans qu'il y ait de changement significatif d'un point de vue de l'encombrement stérique. De plus, les doublets non liants de l'atome de fluor permettent au motif CF<sub>2</sub> d'être utilisé comme bioisostère de la fonction éther (Figure 4).<sup>[6b]</sup>

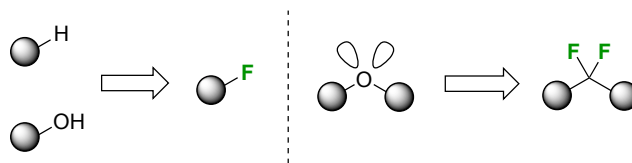


Figure 4 : Bioisostères fluorés

Par ailleurs, le fluor forme une liaison qui est remarquablement forte avec l'atome de carbone ( $E_{C-F} = 116$  kcal/mol vs.  $E_{C-H} = 89-110$  kcal/mol). Ainsi, un atome de fluor peut être, par exemple, inséré sur une molécule bioactive en remplacement d'un atome d'hydrogène. La liaison C-F formée sera alors bien plus difficile à métaboliser par l'organisme, ce qui est avantageux pour protéger un site sensible sur une molécule bioactive. Cet effet est notamment visible avec l'amodiaquine, qui est une molécule antipaludique. Le métabolisme de la fonction phénol de cette molécule par un cytochrome P450 conduit à la formation d'un métabolite hépatotoxique et générant une agranulocytose, ce qui limite sévèrement son utilisation. Le remplacement de cette fonction par un atome de fluor permet d'éviter la formation de ce métabolite néfaste tout en conservant une bonne activité (Schéma 1).<sup>[7]</sup>

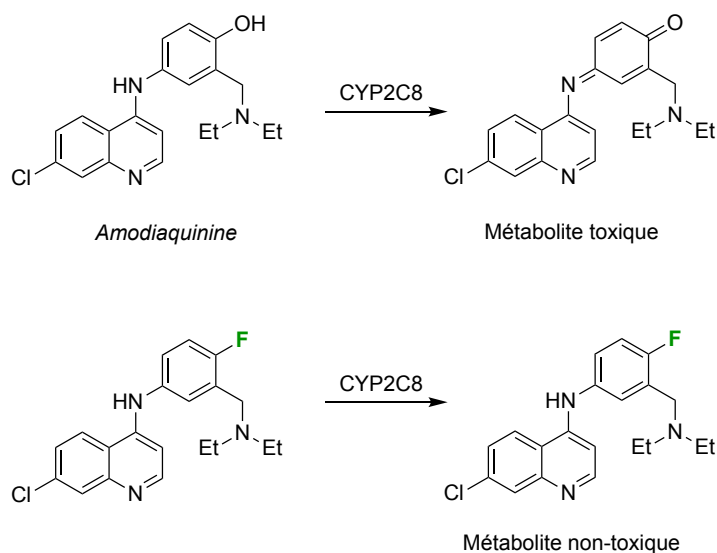


Schéma 1 : Stabilité apportée par le fluor dans le métabolisme de l'Amodiaquine

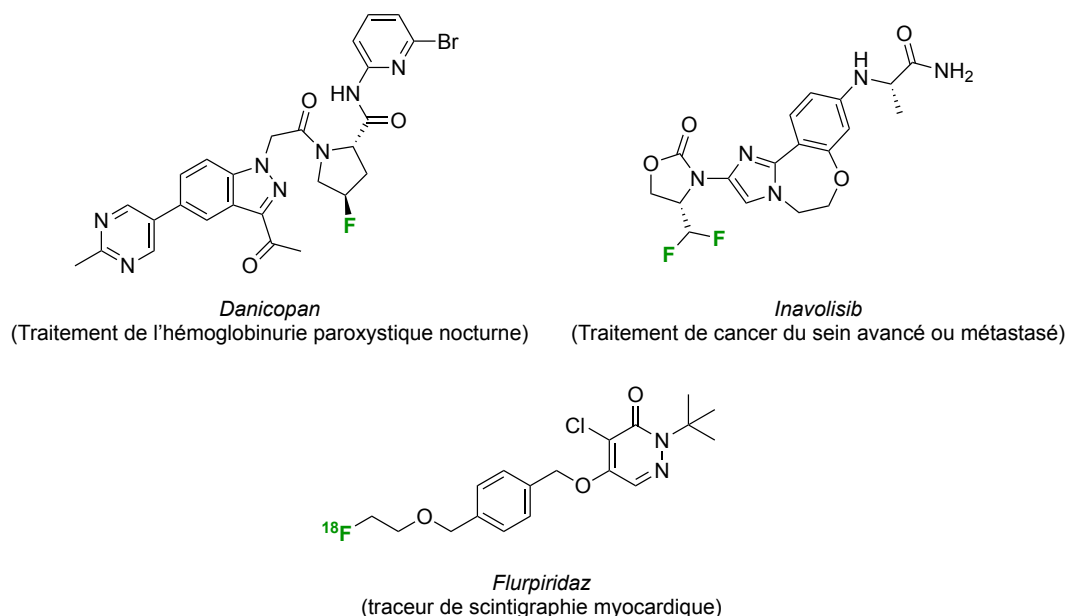
Le fluor et les groupements fluorés permettent, lorsqu'ils sont placés sur un système aromatique ou adjacent d'un atome disposant d'électrons  $\pi$ , d'augmenter la lipophilie des molécules sur lesquelles ils se trouvent. Cet effet peut être mis en évidence grâce aux paramètres de lipophilie

de Hansch-Leo  $\pi$  du fluor et du trifluorométhyle, qui sont plus élevés que ceux de leurs analogues non fluorés (**Tableau 2**).<sup>[8]</sup> Cette meilleure lipophilie confère une capacité de pénétration membranaire plus importante aux molécules bioactives, ce qui est une propriété particulièrement recherchée en chimie médicinale. C'est pour cela que, par exemple, une nouvelle série de quinolones (antibiotique) fluorées, les fluoroquinolones, a été développée. L'ajout d'un atome de fluor sur le squelette de ces molécules a notablement augmenté leur faculté de pénétrer à l'intérieur des bactéries.<sup>[9]</sup>

*Tableau 2 : Paramètres de Hansch-Leo de différents groupements et de leurs analogues fluorés*

Groupement	H	F	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>
$\pi$	0	0,14	0,56	0,88

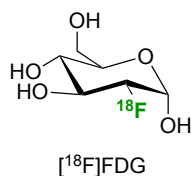
Ces propriétés du fluor font qu'il est présent sur de très nombreuses molécules dans le domaine pharmaceutique mais aussi agrochimique. En 2020, une étude portait à 20% la proportion de composés pharmaceutiques contenant au moins un atome de fluor. Plus récemment, en 2024, onze nouveaux médicaments fluorés ont été approuvés par la FDA, notamment un nouveau traceur TEP au <sup>18</sup>F, le Flurpiridaz (**Figure 5**).<sup>[10]</sup>



*Figure 5 : Exemples de nouvelles molécules fluorées mises sur le marché par la FDA en 2024*

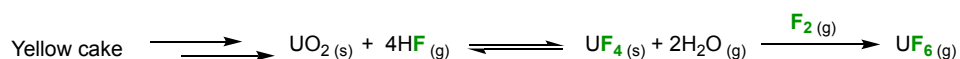
Le fluor trouve en effet de nombreuses applications en imagerie médicale grâce à son isotope radioactif <sup>18</sup>F (demi-vie : 109 minutes). Cet isotope non naturel du fluor est obtenu par bombardement d'eau enrichie en <sup>18</sup>O par des protons accélérés dans un cyclotron. En se désintégrant, le <sup>18</sup>F émet un positron, qui est ensuite annihilé en rencontrant un électron. Cette

annihilation, en produisant deux photons  $\gamma$  en opposition à  $180^\circ$ , permet de localiser la position du radiotracer dans l'organisme. Le fluorodésoxyglucose [ $^{18}\text{F}$ ]FDG est par ailleurs le radiotracer le plus utilisé (**Figure 6**).<sup>[11]</sup>



*Figure 6 : [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorodéoxyglucose*

Le développement de la chimie du fluor, qui a mené ensuite son utilisation dans les domaines pharmaceutique ou agrochimique par exemple, a débuté son essor à la suite du projet Manhattan pendant la Seconde Guerre mondiale. En effet, la synthèse de l'hexafluorure d'uranium  $\text{UF}_6$  avec  $\text{HF}$  et  $\text{F}_2$  a nécessité de produire en quantité industrielle ces deux réactifs, ce qui a donc entraîné le développement d'une nouvelle industrie du fluor (**Schéma 2**). L'hexafluorure d'uranium est un solide qui sublime à basse température (point d'ébullition =  $56^\circ\text{C}$ ), ce qui est clé dans la fabrication de combustible nucléaire, car il permet d'enrichir l'uranium naturel en  $^{235}\text{U}$ , isotope fissile de l'uranium, par centrifugation. L'hexafluorure d'uranium (appauvri) a aussi quelques utilités en chimie de spécialité, pour des réactions de fluoration et d'oxydation par exemple.<sup>[12]</sup>



*Schéma 2 : Formation d'hexafluorure d'uranium avec HF et  $\text{F}_2$*

Le fluor est aussi très présent dans le domaine des polymères. Le plus connu de ces fluoropolymères est sans doute le PTFE (polytétrafluoroéthylène), connu commercialement sous le nom de Téflon<sup>®</sup>, et ce composé représentait en 2012 environ 65% de la production totale de fluoropolymères. Ce polymère trouve de multiples applications, comme dans le domaine médical avec des ligaments artificiels, dans la lutte anti-incendie ou plus simplement comme revêtement antiadhésif dans différents ustensiles de cuisine.<sup>[13]</sup>

La large utilisation de composés fluorés et leur production à grande échelle a cependant entraîné une pollution environnementale causée par le rejet de substances per- et poly-fluoroalkylées (PFAS). Cette famille de molécules, telle que définie par l'ECHA (*European Chemicals Agency*), regroupe toutes substances contenant au moins un groupement méthyl ou méthylène complètement fluoré ( $-\text{CF}_3$  ou  $-\text{CF}_2-$ ), à l'exception des groupements associant  $\text{CF}_3$  ou  $\text{CF}_2$  avec un hétéroatome (comme l'oxygène).<sup>[14]</sup> La grande stabilité des molécules fluorées, qui est un

avantage dans de nombreuses applications, constitue ici un facteur aggravant de cette pollution, car ces molécules peuvent s'accumuler dans l'environnement. Le caractère carcinogène de certains PFAS, comme le PFOA (additif anciennement utilisé dans la fabrication du Teflon®), combiné à leur accumulation environnementale, a entraîné une remise en question de l'utilisation généralisée de produits fluorés, notamment dans des domaines non essentiels (comme les cosmétiques ou les farts de ski). La décontamination de l'environnement demeure aujourd'hui un challenge, certains PFAS pouvant notamment se dégrader en acide trifluoroacétique (TFA), molécule dont la toxicité chez l'humain fait l'objet d'études à l'heure actuelle.<sup>[15]</sup>



*Figure 7 : PFAS et remédiation*

Le domaine de la chimie du fluor fait donc aujourd'hui face à un dilemme, entre développement de nouveaux composés fluorés aux propriétés uniques, et nécessaire protection de l'environnement. L'association de fluor avec des hétéroatomes dans de nouveaux motifs fluorés peut constituer une réponse intéressante qui concilierait les deux aspects du dilemme.<sup>[16]</sup>

## Références bibliographiques

- [1] *CRC Handbook of Chemistry and Physics, 85th Edition* (Ed.: D. R. Lide), CRC Press, Boca Raton, **2004**.
- [2] a) H. Moissan, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1899**, *128*, 1543-1545; b) H. Moissan, *Ann. Chim. Phys.* **1887**, *6*, 472-537; c) H. Moissan, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1886**, *102*, 1543-1544; d) H. Moissan, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1886**, *103*, 202-205; e) H. Moissan, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1886**, *103*, 256-258.
- [3] D. O'Hagan, D. B. Harper, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127-133.
- [4] C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195.
- [5] a) E. R. Berg, D. D. Green, D. C. Moliva A, B. T. Bjerke, M. W. Gealy, D. J. Ulness, *J. Phys. Chem.* **2008**, *112*, 833-838; b) R. R. da Silva, T. C. Ramalho, J. M. Santos, J. D. Figueroa-Villar, *J. Phys. Chem.* **2006**, *110*, 1031-1040.
- [6] a) A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441-451; b) N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822-5880.
- [7] a) B. M. Johnson, Y.-Z. Shu, X. Zhuo, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 6315-6386; b) J.-P. Begue, D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, **2008**.
- [8] a) C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, K. H. Kim, D. Nikaitani, E. J. Lien, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1207-1216; b) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330; c) B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3-11.
- [9] V. T. Andriole, *Clin. Infect. Dis.* **2005**, *41*, S113-S119.
- [10] a) M. Inoue, Y. Sumii, N. Shibata, *ACS Omega* **2020**, *5*, 10633-10640; b) Y. Ogawa, E. Tokunaga, O. Kobayashi, K. Hirai, N. Shibata, *iScience* **2020**, *23*, 101467; c) Y. Du, Y. Bian, D. Baecker, G. Dhawan, A. Semghouli, L. Kiss, W. Zhang, A. E. Sorochinsky, V. A. Soloshonok, J. Han, *Chem. Eur. J.* **2025**, *31*, e202500662.
- [11] N. S. Goud, R. K. Joshi, R. D. Bharath, P. Kumar, *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *187*, 111979.
- [12] a) G. A. Olah, J. Welch, T.-L. Ho, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6717-6718; b) O. Roy, B. Marquet, J.-P. Alric, A. Jourdan, B. Morel, B. R. Langlois, T. Billard, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 74-78; c) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *L'actualité chimique*, **2006**, *302*, 83-87;
- [13] B. Ameduri, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 18830-18841.
- [14] ECHA, <https://echa.europa.eu/fr/registry-of-restriction-intentions/-/dislist/details/0b0236e18663449b>, (consultée le 27 juin 2025)
- [15] a) M. d. I. A. Garavagno, R. Holland, M. A. H. Khan, A. J. Orr-Ewing, D. E. Shallcross, *Sustainability* **2024**, *16*, 2382; b) W. Dekant, R. Dekant, *Arch. Toxicol.* **2023**, *97*, 1069-1077; c) *La pollution aux PFAS: état des lieux des connaissances et enjeux de société*, Rapport de l'Académie des Sciences, **2025**
- [16] *Emerging Fluorinated Motifs: Synthesis, Properties and Applications* (Eds: D. Cahard, J. A. Ma), Wiley, Weinheim, Germany, **2020**.



*Partie I :*  
*Association de CF<sub>3</sub>, O*  
*et Se : préparation*  
*d'éthers*  
*trifluorométhylés*  
*fonctionnalisés*

## Sommaire de la Partie I

<b>Introduction .....</b>	<b>23</b>
<b>Chapitre 1: Bibliographie .....</b>	<b>25</b>
<b>Chapitre 2: Greffage du groupement OCF<sub>3</sub> sur des alcènes en présence de PhSeBr .....</b>	<b>55</b>
<b>Chapitre 3: Extension aux halogéno-trifluorométhyléthers.....</b>	<b>71</b>
<b>Partie expérimentale .....</b>	<b>79</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>103</b>

## **Introduction**

Cette partie décrit l'association du groupement CF<sub>3</sub> avec deux hétéroatomes, l'oxygène et le sélénium, dans le but de préparer des éthers trifluorométhylés fonctionnalisés.

Le groupement OCF<sub>3</sub> est un groupement fluoré émergent qui possède déjà un hétéroatome. Son introduction sur différents composés est très étudiée.

Le sélénium est quant à lui un élément avec une réactivité très variée. Il peut donc servir de point de départ à de nombreuses transformations différentes pour post-fonctionnaliser la molécule sur laquelle il se trouve. Cet élément possède aussi de nombreuses propriétés intéressantes dans différents domaines.

Les alcènes offrant de nombreuses possibilités de bis-fonctionnalisation, nous les avons donc considérés comme des substrats de choix pour associer sur un même composé CF<sub>3</sub>, O et Se.



## Chapitre 1: Bibliographie

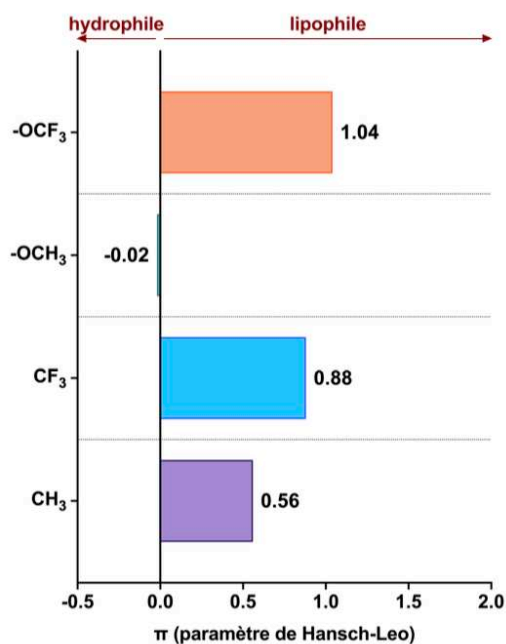
<b>I. Propriétés du groupement OCF<sub>3</sub></b> .....	<b>27</b>
<b>II. Introduction du motif OCF<sub>3</sub> par trifluorométhoxylation nucléophile....</b>	<b>28</b>
<i>a. Difluorophosgène</i> .....	29
<i>b. Trifluorométhyle triflate : le TFMT</i> .....	30
<i>c. Sels métalliques de OCF<sub>3</sub></i> .....	32
<i>d. Sels organiques de OCF<sub>3</sub></i> .....	35
<i>e. Trifluorométhyle nonaflate : le TFNf</i> .....	37
<i>f. Trifluorométhyle d'arylsulfonate : le TFMS</i> .....	38
<i>g. Trifluorométhyle benzoate : le TFBz</i> .....	41
<i>h. N-Trifluorométhoxyphthalimide : le Pht-OCF<sub>3</sub></i> .....	42
<i>i. (E)-O-trifluorométhyl-benzaldoxime : le TFBO</i> .....	43
<b>III. Un réactif prometteur de trifluorométhoxylation : le 2,4-Dinitrotrifluorométhoxybenzène (DNTFB)</b> .....	<b>44</b>
<i>a. Premiers travaux</i> .....	44
<i>b. Le Dinitrophényl-diméthylaminopyridinium-OCF<sub>3</sub> : le DDPy-OCF<sub>3</sub></i> .....	45
<b>IV. Halogénotrifluorométhoxylation sur les alcènes</b> .....	<b>47</b>
<i>a. F : Fluorotrifluorométhoxylation d'alcènes</i> .....	47
<i>b. Cl : Chlorotrifluorométhoxylation d'alcènes</i> .....	47
<i>c. Br : Bromotrifluorométhoxylation d'alcènes</i> .....	48
<i>d. I : Iodotrifluorométhoxylation d'alcènes</i> .....	49
<b>V. Greffage de sélénium électrophile sur des alcènes</b> .....	<b>50</b>
<i>a. Quelques propriétés des dérivés séléniés : le sélénium dans la physiologie humaine</i> .....	50
<i>b. Additions d'halogénoarylsélényles sur des alcènes</i> .....	51
<i>c. Addition de sélénosulfonates sur des alcènes</i> .....	52



## I. Propriétés du groupement OCF<sub>3</sub>

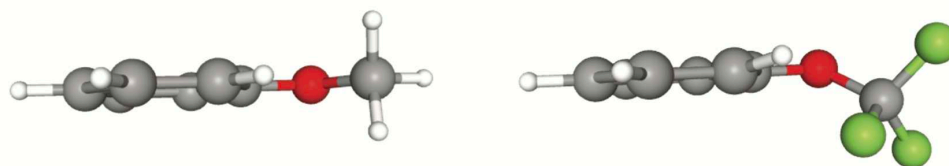
La recherche de groupements fluorés émergents est un domaine de recherche considéré comme très actif, avec de nombreux développements récents.<sup>[1]</sup> Parmi ces groupements émergents, le motif OCF<sub>3</sub> occupe une place singulière, de par les propriétés particulières qu'il apporte aux molécules sur lequel il est greffé.

Tout d'abord, une de ses propriétés les plus marquantes va être l'augmentation de la lipophilie de la molécule sur laquelle il se trouve (**Figure 1**). Cette modulation de la lipophilie est particulièrement intéressante dans le domaine de la chimie pharmaceutique, car elle permet aux molécules bioactives de pénétrer plus facilement les barrières biologiques et donc d'atteindre plus facilement leur cible.<sup>[2]</sup>



*Figure 1 : Paramètre de Hansch-Leo de groupements fluorés et de leurs analogues non fluorés*

Le groupement OCF<sub>3</sub> se démarque ensuite par son caractère très électroattracteur, qui est notamment démontré par son électronégativité de 3,7 sur l'échelle de Pauling<sup>[3]</sup> ainsi que par ses constantes de Hammett ( $\sigma_m = 0,38$ ,  $\sigma_p = 0,35$ ).<sup>[4]</sup> Ce groupement va ainsi avoir une influence électronique importante sur les molécules qui le portent.<sup>[5]</sup> Enfin, le groupement OCF<sub>3</sub> adopte des conformations particulières lorsqu'il est greffé sur un cycle aromatique (**Figure 2**).<sup>[6]</sup> Cette configuration particulière peut permettre de nouvelles interactions avec des cibles biologiques.

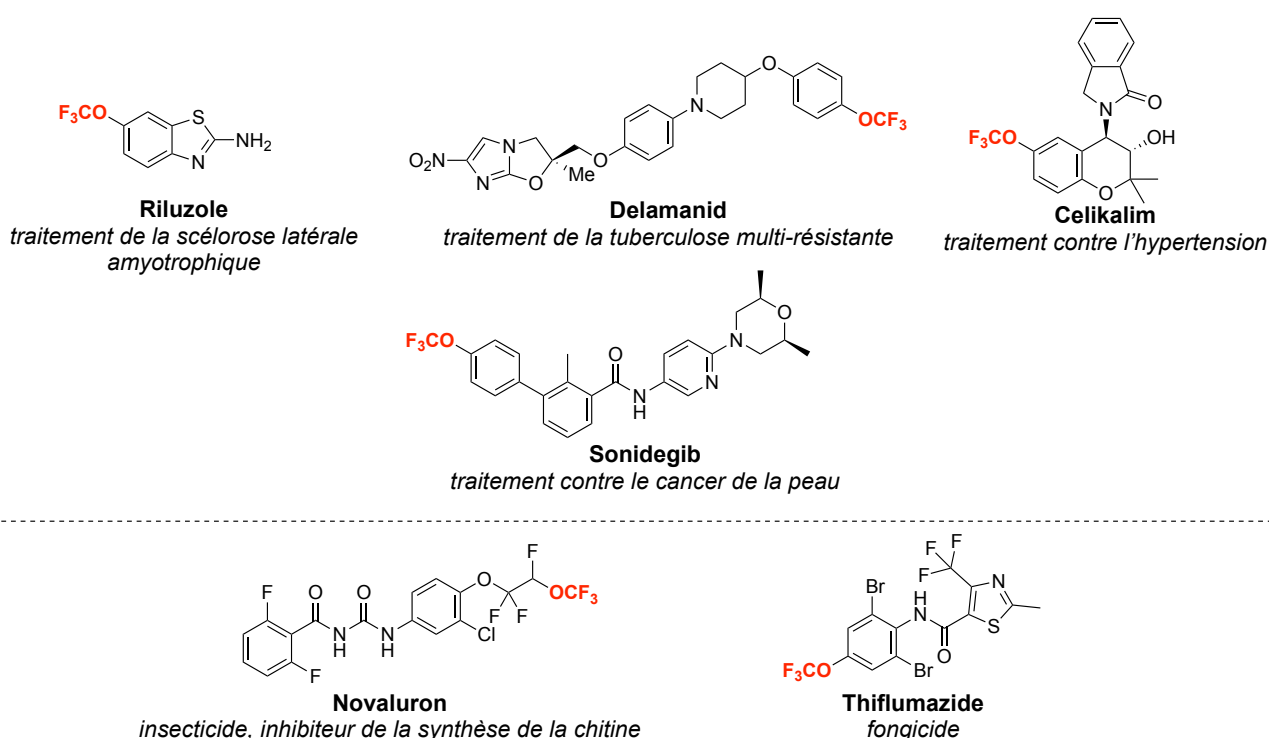


Méthoxybenzène

Trifluorométhoxybenzène

*Figure 2 : Conformation géométrique du méthoxybenzène et du trifluorométhoxybenzène*

Cet éventail de propriétés particulières fait du groupement OCF<sub>3</sub> un motif d'intérêt en chimie médicinale ainsi qu'en agrochimie, et il est déjà présent sur différentes molécules bioactives (**Figure 3**). [7]

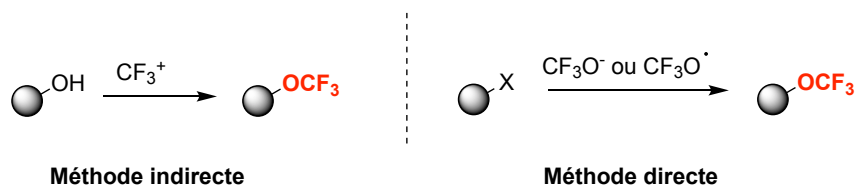


*Figure 3 : Différentes molécules bioactives trifluorométhoxylées*

## II. Introduction du motif OCF<sub>3</sub> par trifluorométhoxylation nucléophile

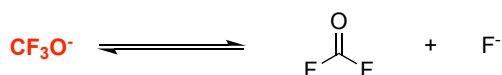
Plusieurs méthodes ont donc été développées ces dernières années afin de préparer ces composés trifluorométhoxylés (**Schéma 1**).<sup>[8]</sup> La synthèse de molécules portant un groupement OCF<sub>3</sub> peut se faire de manière indirecte (trifluorométhylation d'alcool) ou bien directe en greffant directement le motif OCF<sub>3</sub> de manière radicalaire ou nucléophile. Dans un souci de concision, nous nous concentrerons sur les différentes méthodes d'introduction nucléophile du

motif OCF<sub>3</sub> par génération d'un anion trifluorométhoxylate CF<sub>3</sub>O<sup>-</sup>, en lien direct avec nos travaux.



*Schéma 1 : Les différentes méthodes d'introduction du groupement OCF<sub>3</sub>*

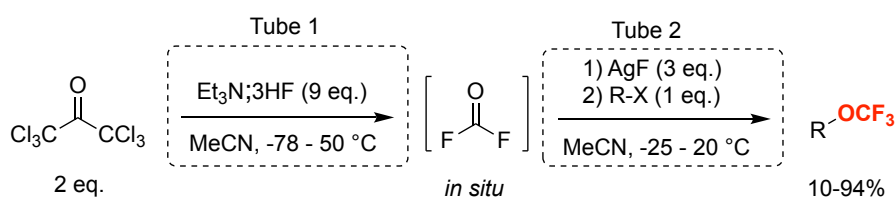
De nombreuses sources de l'anion trifluorométhoxylate ont été décrites. Une des difficultés concernant l'utilisation de cet anion est son instabilité. En effet, l'ion CF<sub>3</sub>O<sup>-</sup> est en équilibre avec l'ion fluorure et le difluorophosgène (**Schéma 2**), qui est un gaz particulièrement toxique (DL<sub>50</sub> (24h) = 370 ppm).<sup>[9]</sup> Il est donc préférable de former l'anion *in situ* et de l'utiliser directement pour l'incorporer sur la molécule cible. Pour cela, plusieurs réactifs ont été développés.



*Schéma 2 : Dégradation de l'anion trifluorométhoxylate*

### a. Difluorophosgène

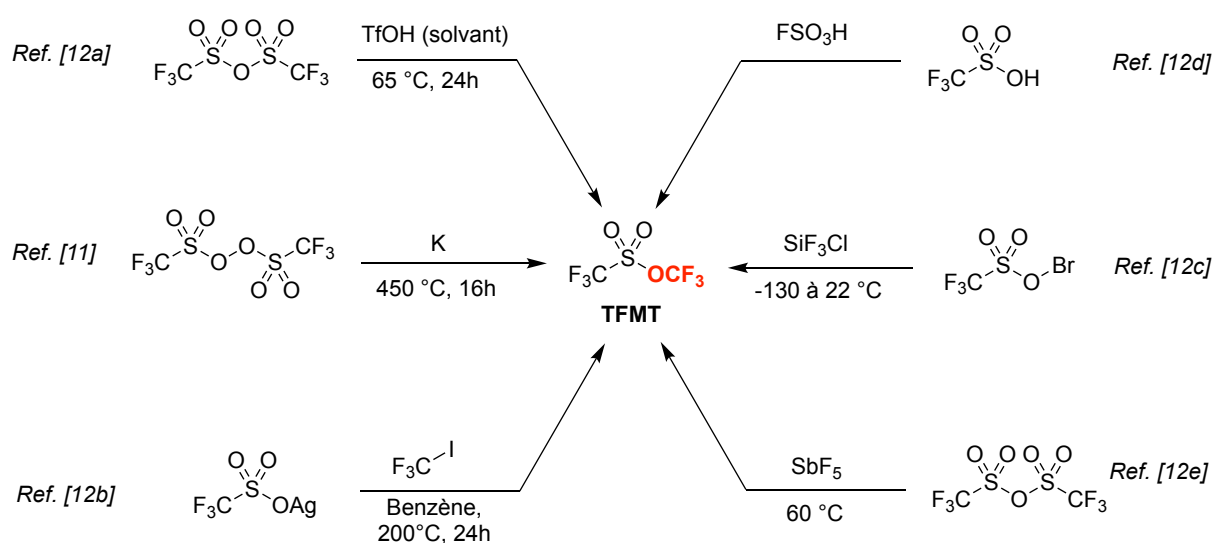
Un des réactifs capables de générer l'anion CF<sub>3</sub>O<sup>-</sup> est le difluorophosgène. En jouant sur l'équilibre décrit dans le **Schéma 2**, il est donc possible de reformer l'ion CF<sub>3</sub>O<sup>-</sup> à partir du difluorophosgène. Le difluorophosgène est lui-même généré *in situ* dans un tube en H à partir de triphosgène (qui est un solide) en présence de Et<sub>3</sub>N·3HF afin de limiter les risques liés à la manipulation de ce gaz très toxique.<sup>[9]</sup> Le difluorophosgène ainsi formé est ensuite transféré dans un second tube contenant du fluorure d'argent afin de former l'anion trifluorométhoxylate qui va réagir avec un halogénure d'alkyle pour obtenir les produits désirés (**Schéma 3**). Cette méthode donne de très bons résultats pour les dérivés iodés mais la réactivité chute lorsque ces conditions sont appliquées à un dérivé bromé.<sup>[10]</sup>



*Schéma 3 : Réaction de trifluorométhoxylation à partir de triphosgène, X = Br ou I*

**b. Trifluorométhyle triflate : le TFMT**

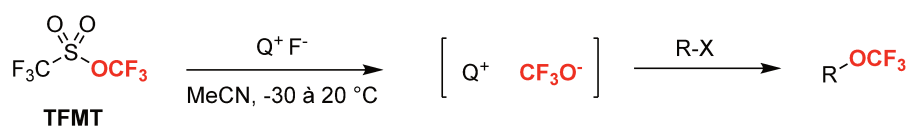
Un des réactifs de trifluorométhoxylation le plus décrit ces dernières années était le **TFMT**. La synthèse du **TFMT** a été exposée pour la première fois en 1965 par Nofle et Cady à partir de (CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> en présence de potassium métallique à 450 °C.<sup>[11]</sup> Ce réactif est un liquide mais avec un point d'ébullition relativement bas (21 °C), ce qui le rend délicat à manipuler.<sup>[8]</sup> Différentes voies de synthèse du **TFMT** ont depuis été décrites (**Schéma 4**), la plus efficace étant la synthèse à partir d'anhydride triflique et d'acide triflique.<sup>[11-12]</sup>



**Schéma 4** : Exemples choisis de méthodes de synthèse du **TFMT**

Le **TFMT** peut être activé par une variété de nucléophiles différents, le plus efficace étant l'anion fluorure. Néanmoins, l'anion CF<sub>3</sub>O<sup>-</sup> formé peut se dégrader rapidement en fluorure et en difluorophosgène, le fluorure formé réagissant à son tour avec le **TFMT** restant pour mener à une réaction en chaîne et à la dégradation totale de l'anion.<sup>[12e]</sup>

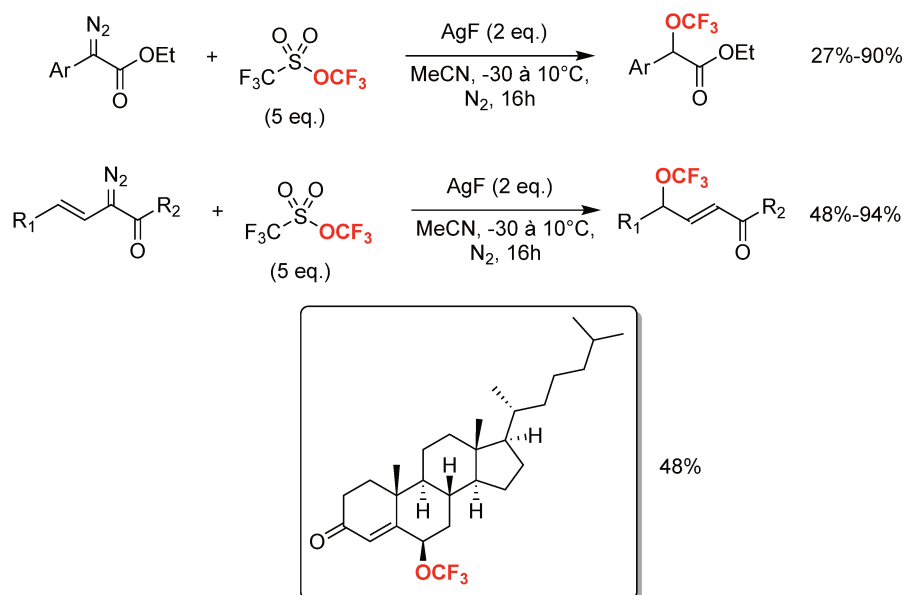
La première utilisation du **TFMT** comme réactif de trifluorométhoxylation nucléophile a été décrite par Alexander Kolomeitsev en 2008. En faisant réagir le **TFMT** avec une variété de sels de fluorures disposant d'un contre-cation encombré (organiques comme métalliques), il génère *in situ* des sels de CF<sub>3</sub>O<sup>-</sup>, qui peuvent par la suite être employés pour la trifluorométhoxylation de dérivés halogénés, de triflates d'alkyles ou encore d'arynes.<sup>[13]</sup> En 2010, Bernard Langlois et Thierry Billard vont approfondir cette méthode, en rationalisant les résultats obtenus par Kolomeitsev et en comparant la réactivité des sels de CF<sub>3</sub>O<sup>-</sup> sur différentes classes de nucléophiles (**Schéma 5**).<sup>[14]</sup> Le groupe de Yagupolskii, en 2013, met au point la synthèse de  $\alpha$ -trifluorométhoxyacétophénone en formant *in situ* le sel CsOCF<sub>3</sub>.<sup>[15]</sup>



Ref. [13] Conditions: Q<sup>+</sup> = (Me<sub>2</sub>N)<sub>3</sub>C<sup>+</sup>, Me<sub>4</sub>N<sup>+</sup>, Et<sub>3</sub>NH<sup>+</sup>, Cs<sup>+</sup>, Ag<sup>+</sup>; X = OTf, Br, I, arynes, R = Alkyle primaire, secondaire  
 Ref. [14] Conditions: Q<sup>+</sup> = Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>, Ag<sup>+</sup>; X = Br, I; R = primaire, secondaire, allyl, benzyl, benzoyl

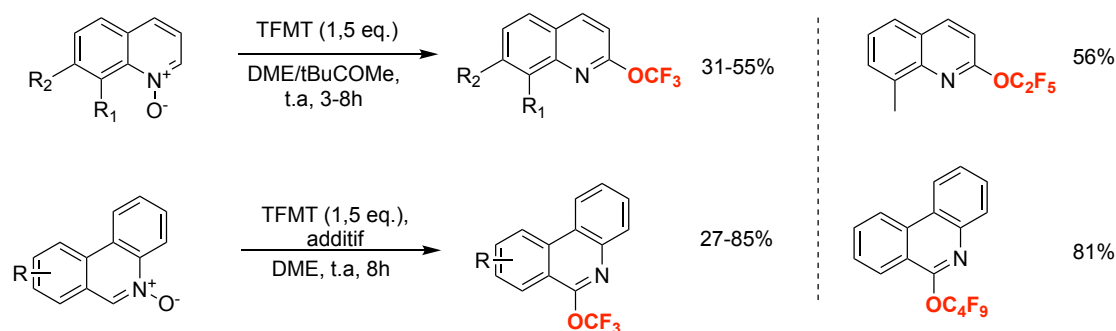
*Schéma 5 : Génération in situ de sels de CF<sub>3</sub>O<sup>-</sup> à partir de TFMT et leur utilisation*

L'utilisation du **TFMT** comme réactif de trifluorométhoxylation a été élargie à d'autres substrats comme les α-diazoesters ou les α-diazovinyles carbonyles par Zhang en 2016 avec de bons résultats en générant *in situ* le sel AgOCF<sub>3</sub>. Ces conditions sont particulièrement intéressantes pour la fonctionnalisation en « *late-stage* » de molécules complexes, comme démontré par la trifluorométhoxylation d'un stéroïde dérivé de la cholesténone (**Schéma 6**).<sup>[16]</sup>



*Schéma 6 : Trifluorométhoxylation de composés α-diazoesters et α-diazovinyles carbonyles avec le TFMT*

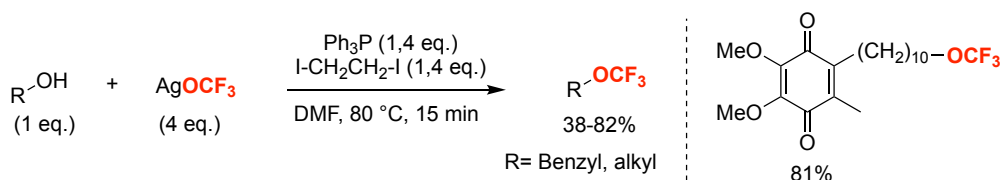
Une autre stratégie d'activation du **TFMT** a été développée par Hartwig en 2018 en utilisant des *N*-oxydes pyridines, qui jouent aussi le rôle d'électrophile dans la réaction. Cette méthode a pour avantage de permettre de réaliser la trifluorométhoxylation de substrats hétéroaromatiques sans sels d'argent ou d'autres métaux. Cette voie de synthèse peut aussi être dérivée en série O-R<sub>F</sub> en synthétisant des analogues perfluoroalkylés du **TFMT** (**Schéma 7**).<sup>[17]</sup>



*Schéma 7 : Activation du TFMT par des N-oxydes pyridines pour la trifluorométhoxylation d'hétéroaromatiques*

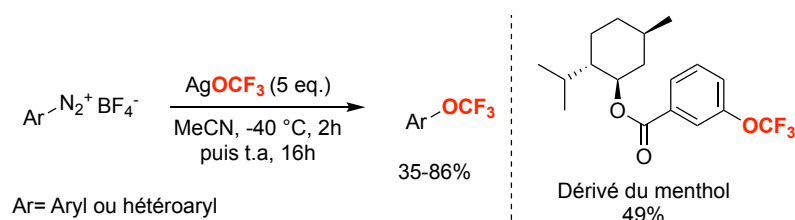
### c. Sels métalliques de OCF<sub>3</sub>

Un des sels métalliques le plus utilisé pour réaliser des réactions de trifluorométhoxylation est le trifluorométhanolate d'argent AgOCF<sub>3</sub>. Il peut être préparé et isolé à partir du TFMT, mais il reste très peu stable. Il doit en effet être isolé en solution dans l'acétonitrile et stocké à -20 °C dans le noir.<sup>[18]</sup> Dans la pratique, ce sel est généralement préparé juste avant d'être utilisé afin de garantir une bonne réactivité. Le sel AgOCF<sub>3</sub> a été utilisé pour trifluorométhoxiler des dérivés halogénés ou des triflates,<sup>[13]</sup> mais aussi pour réaliser la déhydroxytrifluorométhoxylation d'alcools benzyliques et aliphatiques en seulement 15 minutes et avec une bonne tolérance à différents groupements fonctionnels (**Schéma 8**).<sup>[19]</sup>



*Schéma 8 : Dihydroxytrifluorométhoxylation d'alcools avec AgOCF<sub>3</sub>*

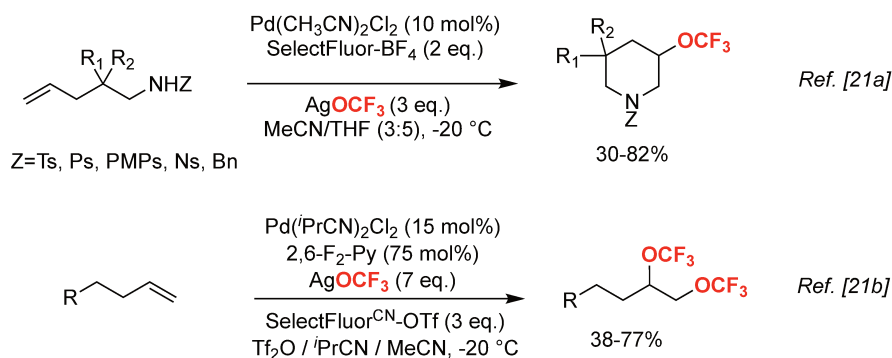
Le sel AgOCF<sub>3</sub> a aussi été employé pour la trifluorométhoxylation d'aryles et d'hétéroaryles dans une réaction de type Sandmeyer avec des sels de diazonium (**Schéma 9**).<sup>[20]</sup>



*Schéma 9 : Trifluorométhoxylation de diazonium*

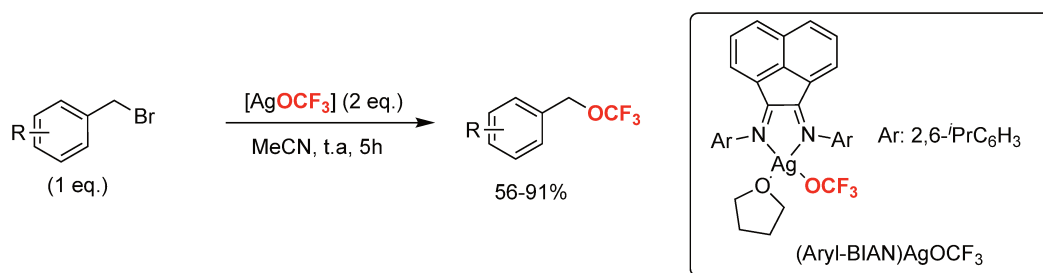
Afin d'étendre le panel de réactions faisant intervenir le sel AgOCF<sub>3</sub>, celui-ci a aussi été utilisé en combinaison avec le palladium. Une espèce Pd<sup>IV</sup>OCF<sub>3</sub> est alors intermédiairement formée et peut ensuite subir une élimination réductrice (qui sera plus favorisée que la β-F élimination).

Une variété de pipéridines trifluorométhoxylées et d'alcènes bis-trifluorométhoxylés a pu être obtenue par cette méthode (**Schéma 10**).<sup>[21]</sup>



*Schéma 10 : Réactivité de AgOCF<sub>3</sub> avec du palladium*

Des complexes d'argent ont aussi pu être synthétisés à partir de AgOCF<sub>3</sub>. Le groupe de Weng a pu obtenir le complexe (Aryl-BIAN)AgOCF<sub>3</sub> à partir de AgOCF<sub>3</sub> et a ensuite engagé ce composé dans des réactions de trifluorométhoxylation sur des dérivés bromés benzyliques (**Schéma 11**).<sup>[22]</sup>



*Schéma 11 : Réactivité du (Aryl-BIAN)AgOCF<sub>3</sub>*

Le groupe de Qilong Shen a, à son tour, développé deux complexes d'argent synthétisés à partir de AgF et de TFMT. Avec le complexe [Ag(bpy)(PPh'Bu<sub>2</sub>)(OCF<sub>3</sub>)], une réactivité stéréospécifique de type S<sub>N</sub>2 est observée avec des nosylates d'alkyles, tandis que le complexe [(*t*Bu<sub>2</sub>PhP)Ag(μ-OCF<sub>3</sub>)]<sub>2</sub> réalise la trifluorométhoxylation de dérivés halogénés (Br, Cl, I), de triflates et de nosylates aliphatiques comme benzyliques (**Schéma 12**). Ces complexes sont décrits comme étant stables thermiquement et non sensibles à la lumière, ce qui contraste avec l'instabilité de AgOCF<sub>3</sub>.<sup>[23]</sup>

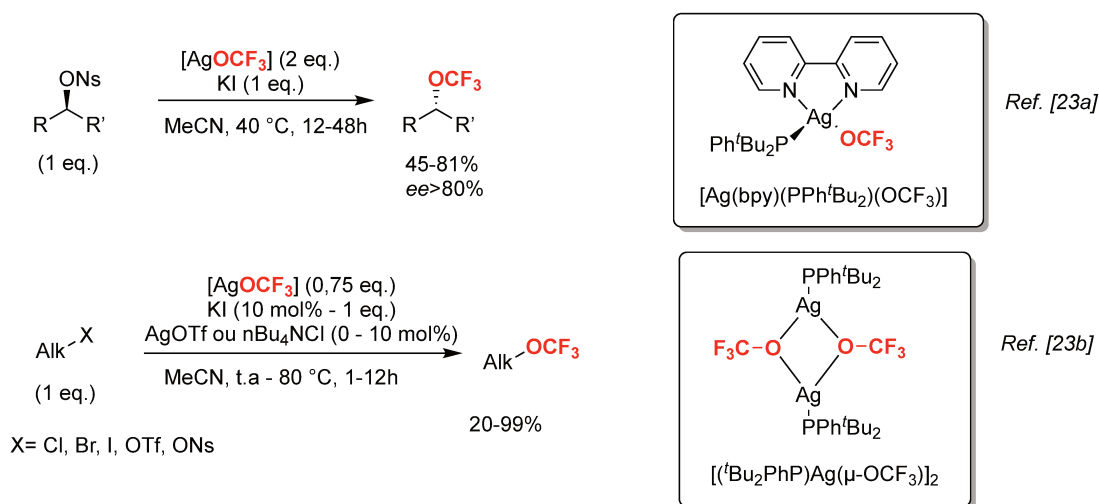
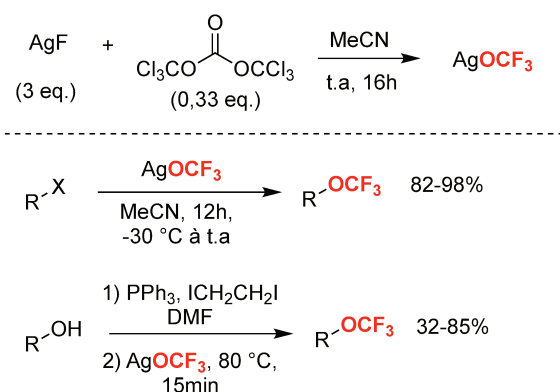


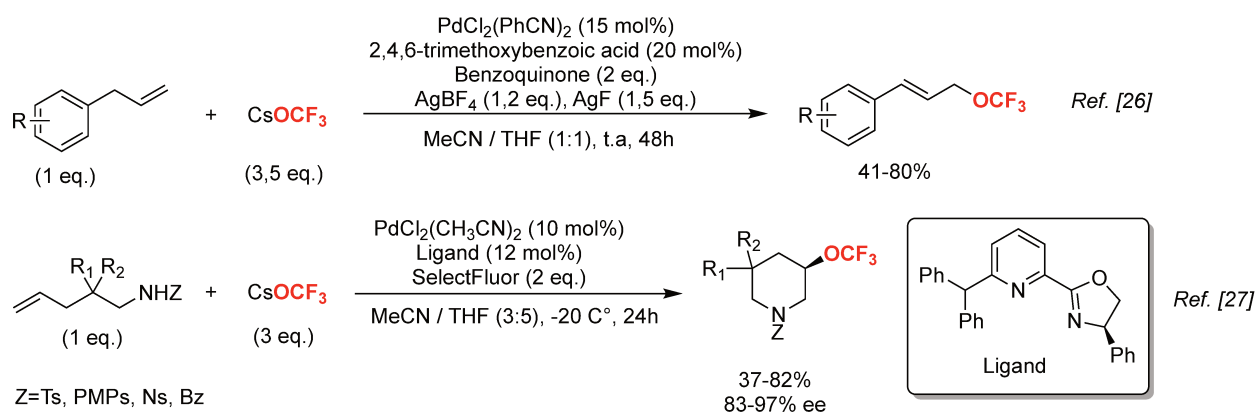
Schéma 12 : Complexes d'argent développés par Shen et leur réactivité

Le sel AgOCF<sub>3</sub> peut aussi être synthétisé à partir de triphosgène en présence de AgF, comme décrit par le groupe de Schoenebeck. Le sel obtenu en solution est ensuite engagé dans des réactions de déhydroxytrifluorométhoxylation sur des alcools ou de trifluorométhoxylation sur des dérivés halogénés benzyliques (Schéma 13).<sup>[24]</sup>

Schéma 13 : Synthèse du AgOCF<sub>3</sub> à partir de triphosgène et réactivité

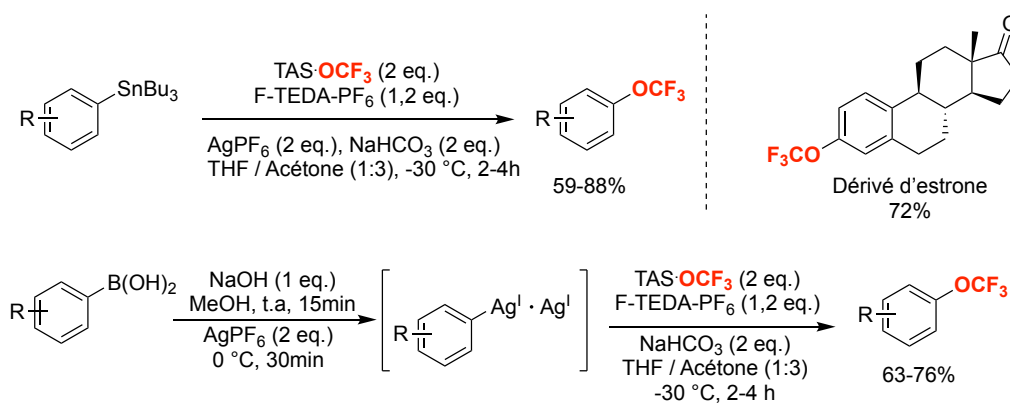
Comme mentionné plus haut, le sel AgOCF<sub>3</sub> souffre d'un manque de stabilité. Pour pallier ce problème, le groupe de Liu a développé le sel CsOCF<sub>3</sub> qui est plus stable thermiquement (moins de 10% de dégradation après plus de 1 h à 80 °C sous vide) mais nécessite toujours d'être stocké sous atmosphère inerte.<sup>[25]</sup> Il est préparé à partir de TFMT et de fluorure de césium. Avec ce sel CsOCF<sub>3</sub>, Liu a développé une réaction de trifluorométhoxylation de liaisons C-H allyliques par catalyse au palladium. Dans cette réaction, le sel AgOCF<sub>3</sub>, plus réactif, va être lentement généré *in situ* à partir de CsOCF<sub>3</sub> et de tétrafluoroborate d'argent en combinaison avec du fluorure d'argent pour ralentir la décomposition de l'anion CF<sub>3</sub>O<sup>-</sup>. Cette génération lente de l'espèce AgOCF<sub>3</sub> est cruciale pour le succès de la réaction, le rendement chutant sévèrement lorsque le sel d'argent est utilisé directement (Schéma 14).<sup>[26]</sup> Liu a aussi mis à jour les

conditions de synthèse des pipéridines trifluorométhoxylées qu'il avait développées en 2015 (**Schéma 10**)<sup>[21a]</sup> en utilisant cette fois-ci CsOCF<sub>3</sub> à la place de AgOCF<sub>3</sub>. Ce changement de sel et l'utilisation d'un ligand chiral vont permettre de rendre cette réaction énantiosélective, avec des excès énantiomériques atteignant plus de 90%. L'utilisation de AgOCF<sub>3</sub> à la place de CsOCF<sub>3</sub> n'impacte pas négativement le rendement mais les excès énantiomériques chutent drastiquement à 9% (**Schéma 14**).<sup>[27]</sup>



#### d. Sels organiques de OCF<sub>3</sub>

Outre les sels métalliques, des sels organiques ont également été utilisés comme agent de trifluorométhoxylation. Le tris(diméthylamino)-sulfonium (TASOCF<sub>3</sub>) est un sel organique de CF<sub>3</sub>O<sup>-</sup> décrit pour la première fois par Farnham et Dixon en 1985. Il était alors obtenu par réaction du difluorophosgène avec le tris(diméthylamino)sulfonium difluorotriméthylsilicate (TASF).<sup>[28]</sup> Une nouvelle voie de synthèse moderne a depuis été décrite par Tobias Ritter en remplaçant le difluorophosgène par le TFMT, moins dangereux à utiliser. Ritter a par la suite exemplifié la réactivité du TASOCF<sub>3</sub>, généré *in situ*, en synthétisant des trifluorométhyléthers d'aryles à partir de stannanes et d'acides boroniques aromatiques. La conversion des dérivés stannylés se fait en une seule étape, tandis que les boroniques doivent d'abord être transformés *in situ* en complexes aryle-argent avant de subir l'étape de trifluorométhoxylation. Ces conditions permettent de fonctionnaliser en « *late-stage* » des molécules complexes (**Schéma 15**).<sup>[29]</sup>

Schéma 15 : Synthèses de trifluorométhyléthers d'aryles avec TASOCF<sub>3</sub>

Récemment, le groupe de Friesen s'est intéressé à une autre famille de contre-cations permettant de stabiliser l'anion trifluorométhoxylate : les ammoniums quaternaires. La voie de synthèse qui a été décrite en 2020 permet de former des trifluorométhoxylates d'ammonium quaternaire à partir d'amine tertiaire et de CF<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, qui est un gaz réfrigérant. Cette méthode permet d'obtenir jusqu'à 5 g de sels, stables à l'état solide comme en solution sous atmosphère inerte (Schéma 16).<sup>[30]</sup> Le sel désiré semble en revanche se former uniquement à partir d'amines tertiaires très nucléophiles. La nucléophilie de l'amine peut être mesurée en utilisant le paramètre *N* décrit par Mayr.<sup>[31]</sup> Les auteurs précisent que le paramètre *N* doit être supérieur à 18 pour observer la formation de sels. La *N*-méthylpyrrolidine (*N*=20,59) donne le meilleur résultat tandis que la triéthylamine (*N*=17,10) ne réagit pas.

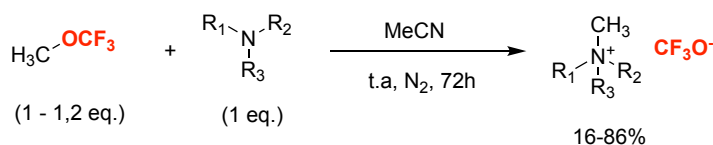


Schéma 16 : Synthèse de sels d'ammoniums quaternaires trifluorométhoxylés

Le sel formé à partir de la *N*-méthylpyrrolidine a pu être engagé dans une réaction de type S<sub>N</sub>2 avec différents dérivés aliphatiques iodés primaires. Les rendements sont très bons mais la réaction nécessite néanmoins la présence d'un sel d'argent pour que la réactivité soit bonne (Schéma 17).<sup>[30]</sup>

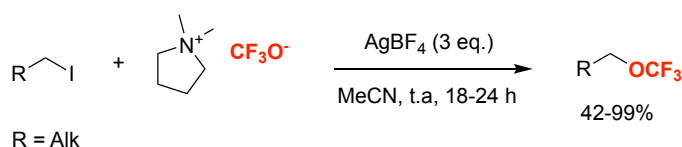
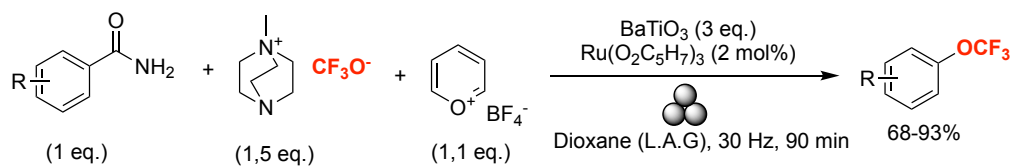


Schéma 17 : Trifluorométhoxylation de dérivés iodés à partir de sels d'ammonium

En 2024, une méthode de trifluorométhoxylation décarbonylative d'aromatiques en mécanochimie est mise au point par Iaroshenko. Il utilise un sel d'ammonium comme source

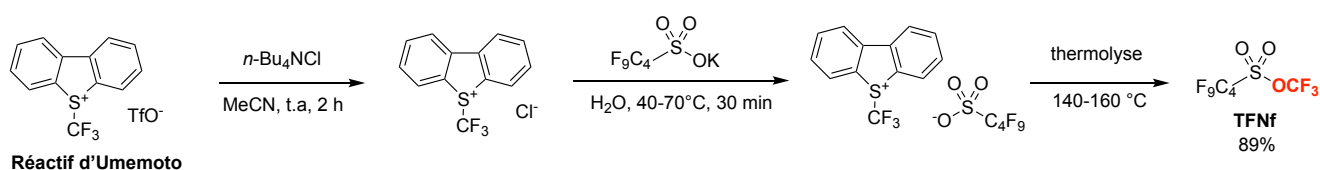
de CF<sub>3</sub>O<sup>-</sup> et cette méthode permet d'obtenir avec de très bons rendements une variété de produits dans des conditions quasiment sans solvant (**Schéma 18**).<sup>[32]</sup>



*Schéma 18 : Trifluorométhoxylation en mécanochimie*

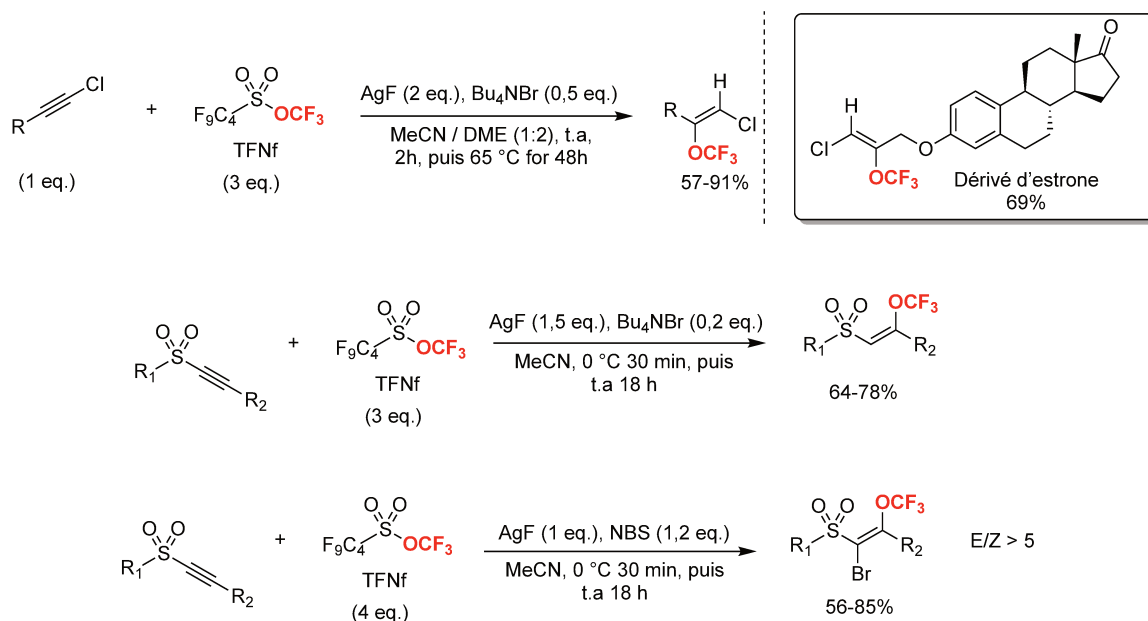
### **e. Trifluorométhyle nonaflate : le TFNf**

Le **TFMT** a été l'un des premiers réactifs de trifluorométhoxylation et sa versatilité réactive a été démontrée (*cf.* Chapitre 1:II.b). Néanmoins, son faible point d'ébullition de 21 °C rend son utilisation difficile à mettre en œuvre. Le groupe d'Umemoto a donc décrit en 2021 un nouvel analogue du **TFMT** : le trifluorométhyle nonaflate (**TFNf**). Son point d'ébullition de 89 °C élimine déjà un des principaux défauts du **TFMT**. Néanmoins, sa synthèse nécessite trois étapes (contre une seule pour le **TFMT**) et l'utilisation du réactif d'Umemoto qui est coûteux (**Schéma 19**).<sup>[33]</sup>



*Schéma 19 : Synthèse du TFNf à partir du réactif d'Umemoto*

La réactivité du **TFNf** a ensuite été démontrée en réalisant la trifluorométhoxylation de chlorures d'alcynes et de sulfones d'alcynes. Ces conditions de réaction donnent de bons rendements et supportent des substrats complexes comme un dérivé d'estrone. Le fluorure d'argent employé dans la réaction joue à la fois le rôle d'activateur du **TFNf** par le fluorure pour libérer l'anion trifluorométhoxylate, mais aussi le rôle d'activateur de la triple liaison par le caractère acide de Lewis du cation Ag<sup>+</sup>. Nous pouvons noter que la bromo-trifluorométhoxylation des sulfones d'alcynes par **TFNf** aboutit majoritairement à l'alcène *E* (**Schéma 20**).<sup>[33]</sup>



Le **TFNf** peut aussi être utilisé pour réaliser des substitutions nucléophiles sur des dérivés bromés benzyliques et ainsi que sur des triflates d'alkyles en présence de fluorure d'argent.<sup>[33]</sup>

#### *f. Trifluorométhyle d'arylsulfonate : le TFMS*

Les problèmes d'utilisation du **TFMT** (comme son point d'ébullition bas) ont donc poussé à mettre au point des analogues conservant des réactivités similaires mais plus faciles à manipuler, comme le **TFNf** (Chapitre 1:II.e) ou les trifluorométhyles d'arylsulfonate (**TFMS**). Les premiers composés de la famille des trifluorométhyles d'arylsulfonate (**TFMS**) sont décrits en 2007 par Umemoto en trifluorométhylant des acides sulfoniques avec un de ses réactifs.<sup>[34]</sup> En 2009, l'équipe de Togni apporte sa pierre à l'édifice en décrivant d'autres composés de la famille des **TFMS**, obtenus de manière similaire en réalisant la trifluorométhylation électrophile d'acides sulfoniques à partir du réactif de Togni (**Schéma 21**). A noter que Togni rapporte que les produits obtenus ne réagissent pas avec les différents nucléophiles qu'il a essayés tels que PhLi.<sup>[35]</sup> Ces deux voies de synthèse sont simples et en une seule étape mais nécessitent d'utiliser les réactifs de Togni et d'Umemoto qui sont coûteux.

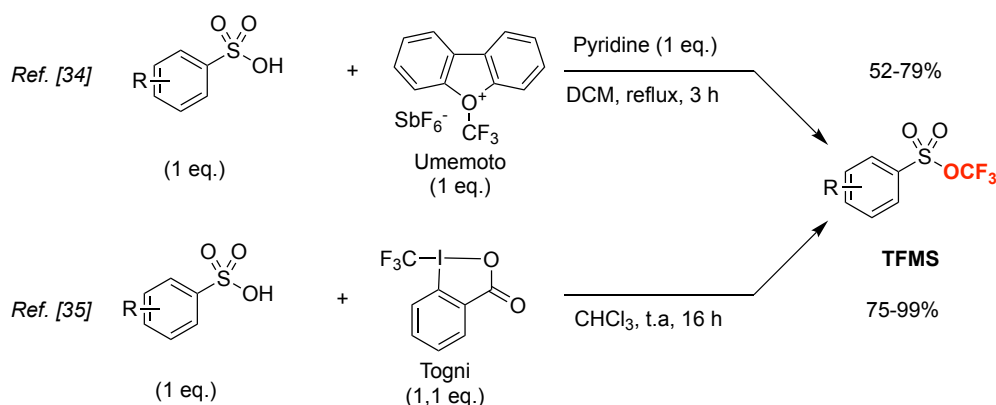
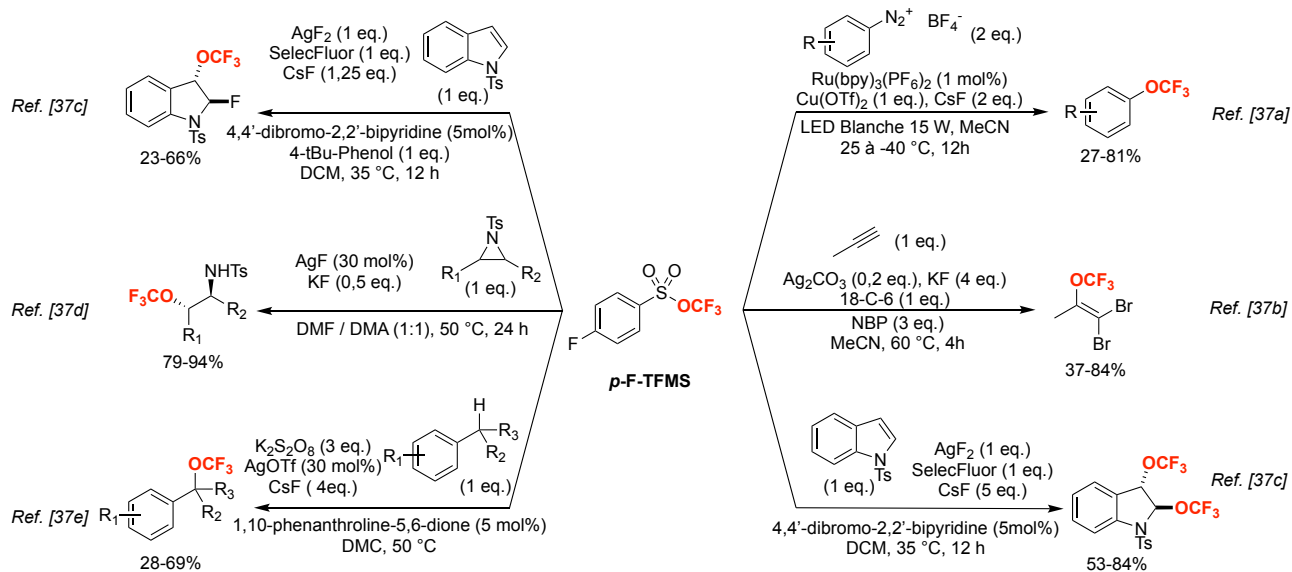
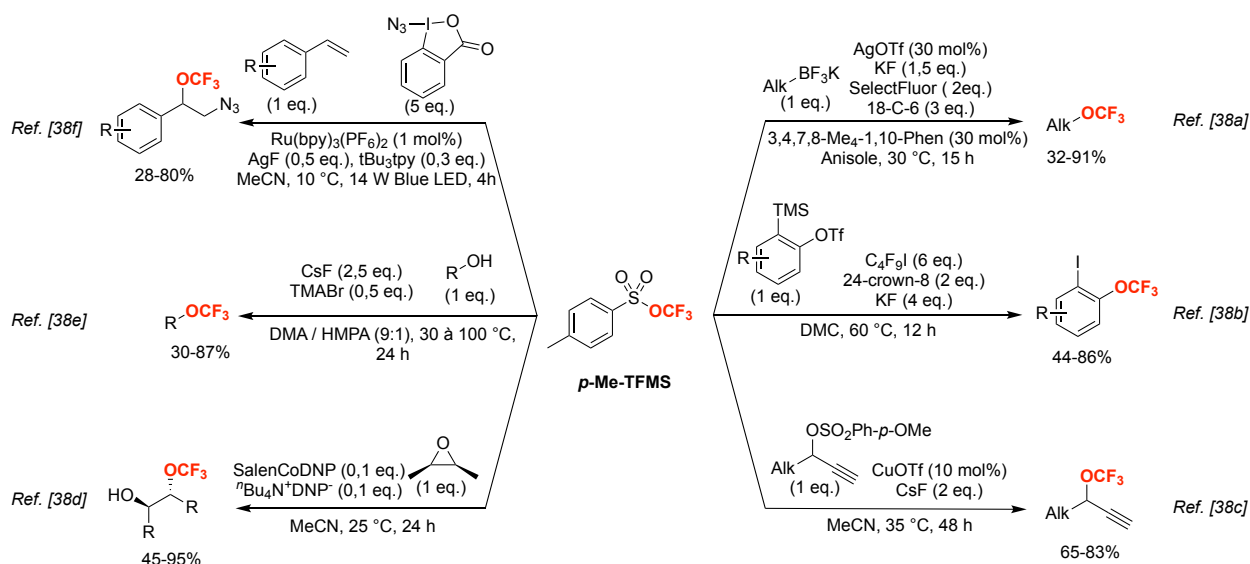


Schéma 21 : Synthèse du TFMS avec le réactif d'Umemoto et de Togni

Il faut attendre 2017 pour que Pingping Tang décrive la première utilisation du *p*-F-TFMS comme réactif de trifluorométhoxylation en le faisant réagir sur des alcènes (Chapitre 1:IV.c).<sup>[36]</sup> La libération de l'anion trifluorométhoxylate par le TFMS repose aussi sur le clivage de la liaison S-O par l'action d'un fluorure comme pour le TFMT et le TFNF. Pour le TFMS, le groupement trifluorométhyle du TFMT est remplacé par un phényl substitué en *para* moins électroattracteur et plus lourd, ce qui le rend moins volatil et permet de moduler sa réactivité en jouant sur la nature du substituant en *para*. Voyant le potentiel du *p*-F-TFMS, Tang et son équipe ont démontré sa versatilité réactive en l'employant dans de nombreuses réactions différentes (Schéma 22).<sup>[37]</sup> Le groupe a ainsi pu accéder à des composés aromatiques trifluorométhoxylés en conditions photochimiques.<sup>[37a]</sup> Des composés vinyliques dibromés et trifluorométhoxylés ont aussi pu être obtenus à partir d'alcynes.<sup>[37b]</sup> Tang a mis aussi au point des conditions permettant de mono- ou bis-trifluorométhoxyler des indoles en jouant sur l'ajout d'un additif.<sup>[37c]</sup> Le *p*-F-TFMS a été employé pour ouvrir des aziridines.<sup>[37d]</sup> Enfin, la C-H trifluorométhoxylation en position benzylique par réaction redox avec de l'argent a été décrite.<sup>[37e]</sup>

Schéma 22 : Versatilité réactive du *p*-F-TFMS

La nature du substituant aromatique du TFMS pouvant moduler la réactivité, d'autres analogues au *p*-F-TFMS ont été développés, notamment le *p*-Me-TFMS. Ce réactif a, à son tour, été exemplifié dans de nombreuses réactions (Schéma 23).<sup>[38]</sup> Le groupe de Tang a décrit la trifluorométhoxylation de trifluoroborates d'alkyles avec le *p*-Me-TFMS catalysé à l'argent.<sup>[38a]</sup> Ce groupe a aussi développé la trifluorométhoxylation des sulfonates de propargyl catalysée au cuivre. Cette réaction peut être énantiosélective par ajout d'un ligand chiral et de bons excès énantiomériques sont obtenus.<sup>[38c]</sup> Dans ce domaine de la catalyse métallique, ce même groupe a mis au point la trifluorométhoxylation des époxydes par catalyse au cobalt afin d'obtenir des produits bifonctionnalisés.<sup>[38d]</sup> Une méthode de déhydroxytrifluorométhoxylation directe des alcools *via* la formation intermédiaire d'un fluorofomate a été décrite dans la littérature.<sup>[38e]</sup> Le groupe de Tang a aussi montré que, tout comme le *p*-F-TFMS, le *p*-Me-TFMS peut être employé dans des conditions photochimiques pour réaliser l'azidotrifluorométhoxylation des styrènes et ainsi obtenir des produits bifonctionnalisés.<sup>[38f]</sup> Enfin, Zhu a mis au point des conditions de trifluorométhoxylation d'aromatiques à partir d'arynes générés *in situ*.<sup>[38b]</sup>

Schéma 23 : Versatilité réactive du *p*-Me-TFMS

### g. Trifluorométhyle benzoate : le TFBz

Toujours par analogie avec le TFMT, le TFNf et le TFMS, le trifluorométhyle benzoate (TFBz) a été décrit comme réactif de trifluorométhoxylation pour la première fois en 2018 par Jinbo Hu. Ce liquide incolore est très stable et peut être stocké à température ambiante sans contrôle d'atmosphère pendant 5 mois sans dégradation. Similairement aux autres réactifs précédemment cités, la libération de l'anion CF<sub>3</sub>O<sup>-</sup> se fait par clivage de la liaison C-O de l'ester par un fluorure. Le TFBz peut être synthétisé sur de grosses échelles (25 mmol) avec un bon rendement, mais sa synthèse nécessite la génération *ex situ* de difluorophosgène, un gaz extrêmement toxique, qui est ensuite transféré dans une autre solution pour former le produit désiré (Schéma 24).<sup>[39]</sup>

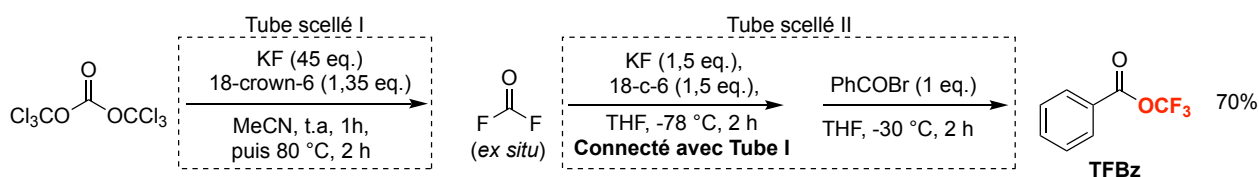


Schéma 24 : Synthèse du TFBz

Par analogie avec la réaction de iodotrifluorométhoxylation d'aromatiques mise au point par Zhu<sup>[38b]</sup>, le groupe de Hu a engagé leur réactif TFBz dans une réaction de trifluorométhoxylation d'aromatique à partir de précurseurs d'arynes. Cette réaction donne de très bons résultats et permet aussi de greffer un atome de brome ou de chlore sur l'aromatique alors que Zhu était limité à l'iode. Le fluorure de potassium joue le rôle d'activateur du TFBz dans cette réaction (Schéma 25).<sup>[39]</sup>

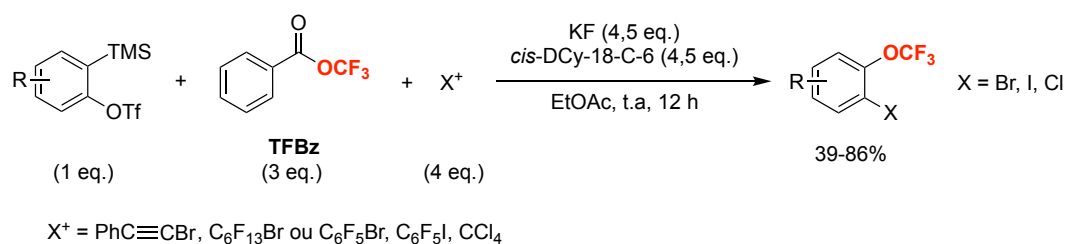
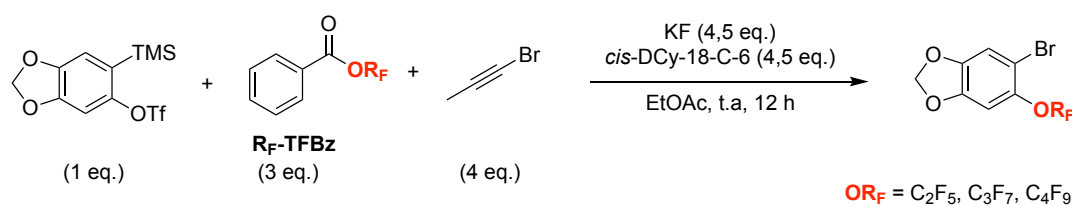


Schéma 25 : Trifluorométhoxylation d'arynes avec TFBz

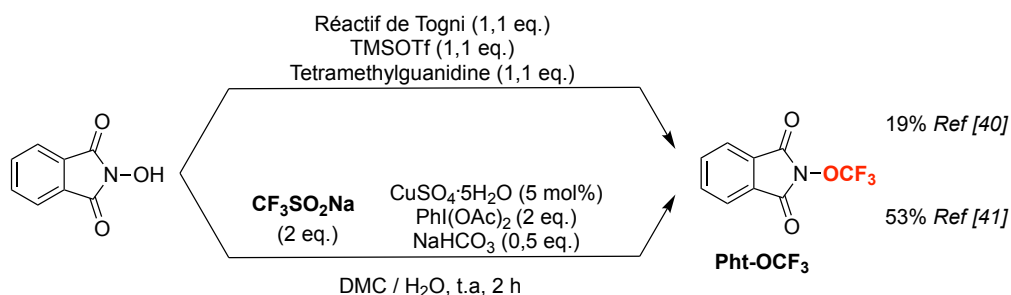
Le **TFBz** peut être facilement décliné en série perfluoroalkyle (R<sub>F</sub>) en remplaçant le triphosgène par un acide carboxylique perfluoré et en modifiant légèrement les autres étapes de synthèse du réactif. Ces analogues perfluorés **R<sub>F</sub>-TFBz** peuvent à leur tour réagir avec des précurseurs d'arynes pour former des produits bifonctionnalisés et perfluoroalkoxylés (**Schéma 26**).<sup>[39]</sup>

Schéma 26 : Perfluoroalkylation d'arynes avec R<sub>F</sub>-TFBz

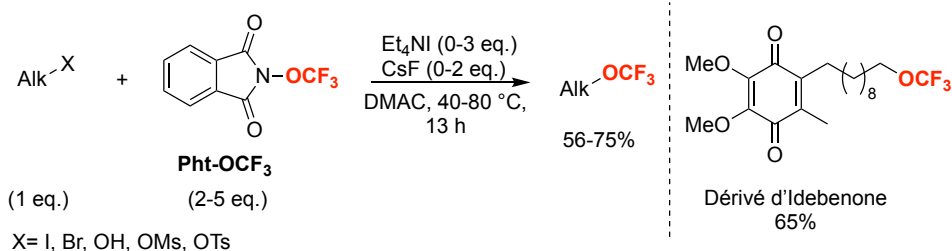
La versatilité réactive du **TFBz** a été encore davantage illustrée par les succès obtenus avec ce réactif pour des réactions de substitution nucléophile sur des alkyles halogénés ou encore pour des trifluorométhoxylation de stannanes aromatiques.<sup>[39]</sup>

#### h. N-Trifluorométhoxyphthalimide : le Pht-OCF<sub>3</sub>

Le **Pht-OCF<sub>3</sub>** a été décrit pour la première fois par Togni en 2014, qui l'a synthétisé en faisant réagir le N-hydroxyphthalimide avec son réactif de trifluorométhylation électrophile. Le rendement de cette méthode est mauvais (19%) et nécessite l'utilisation du réactif de Togni<sup>[40]</sup> qui est relativement coûteux. L'équipe de Qing décrit en 2022 une nouvelle synthèse plus efficace du **Pht-OCF<sub>3</sub>** à partir du réactif de Langlois (CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Na), et a aussi décrit ses propriétés en tant que réactif de trifluorométhoxylation (**Schéma 27**). Le **Pht-OCF<sub>3</sub>** est obtenu sous la forme d'une poudre blanche qui peut être stockée à température ambiante et sans contrôle d'atmosphère.<sup>[41]</sup>

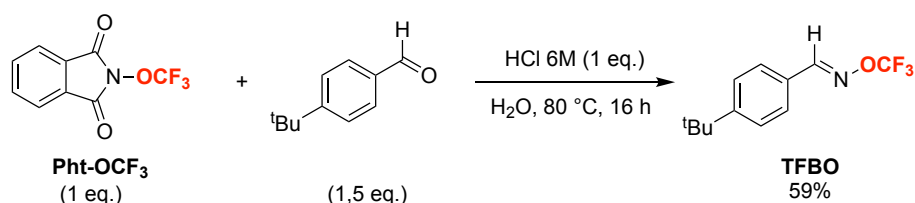
Schéma 27 : Synthèse du réactif Pht-OCF<sub>3</sub>

Avec ce réactif très stable et facile d'utilisation, le groupe de Qing a développé diverses conditions de trifluorométhoxylation nucléophile sur des dérivés iodés, avec de bons rendements. Cette méthode fonctionne aussi bien pour la fonctionnalisation en « *late-stage* » de molécules complexes. Quelques exemples de trifluorométhoxylation de dérivés bromés, de mésylates et de tosylates ou encore d'alcools sont aussi donnés, mais les conditions dépendent fortement du substrat de départ (Schéma 28).<sup>[41]</sup>

Schéma 28 : Trifluorométhoxylation nucléophile avec Pht-OCF<sub>3</sub>

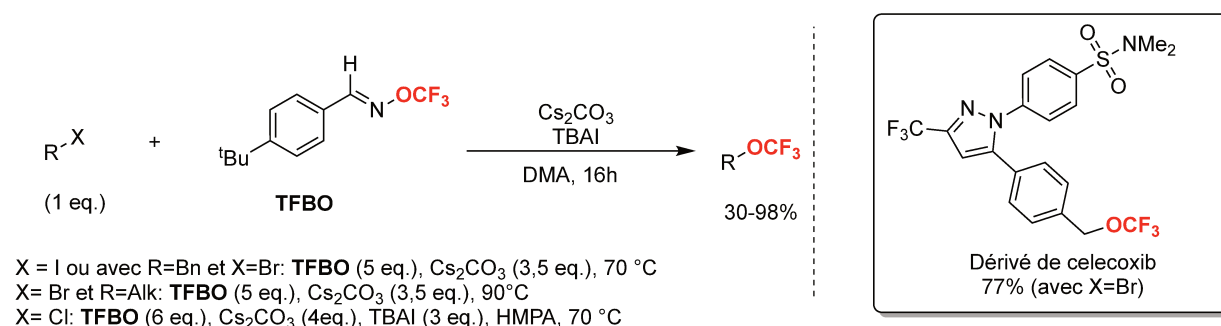
### i. (E)-O-trifluorométhyl-benzaldoxime : le TFBO

En 2020, l'équipe de Tang a décrit un nouveau réactif de trifluorométhoxylation obtenu à partir du Pht-OCF<sub>3</sub> (cf. paragraphe précédent) : le (E)-O-trifluorométhyl-benzaldoxime (TFBO). Le rendement de la synthèse reste modeste pour un réactif de départ. Le cycle aromatique du TFBO peut être substitué en *para* par différents groupements, mais c'est la version substituée par un groupement *t*-Butyle qui présente la meilleure réactivité (Schéma 29).<sup>[42]</sup>

Schéma 29 : Synthèse du TFBO à partir du Pht-OCF<sub>3</sub>

Contrairement à la plupart des précédents réactifs qui nécessitaient d'être activés à partir de fluorures, généralement sous la forme de AgF, le TFBO doit être activé par une base pour

libérer l'anion trifluorométhoxylate, avec un mécanisme semblable à celui décrit par Minguillon en 1983.<sup>[43]</sup> Les bases inorganiques avec un cation césium donne les meilleurs résultats, probablement dû à la stabilité du sel CsOCF<sub>3</sub> formé *in situ* et observé en RMN <sup>19</sup>F.<sup>[25]</sup> Le **TFBO** permet de réaliser la trifluorométhoxylation d'une variété d'halogénures d'alkyles, activés ou non, avec de très bons rendements, mais les conditions sont très dépendantes du substrat et sont peu rationnalisées. Des résultats très intéressants sont aussi observés avec ce réactif sur des substrats plus complexes, ce qui permet d'envisager son utilisation pour la fonctionnalisation en « *late-stage* » (**Schéma 30**).<sup>[42]</sup>



*Schéma 30 : Trifluorométhoxylation nucléophile avec TFBO*

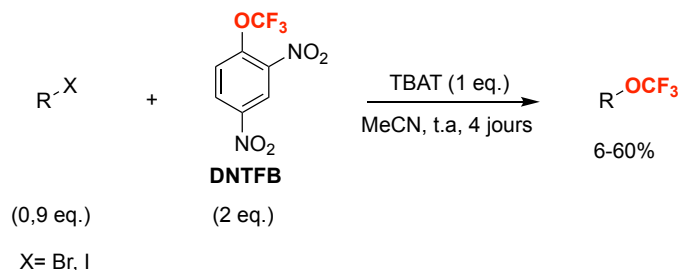
### III. Un réactif prometteur de trifluorométhoxylation : le 2,4-dinitrotrifluorométhoxybenzène (DNTFB)

Comme nous l'avons vu précédemment, de nombreux réactifs de trifluorométhoxylation sont déjà décrits dans la littérature (Chapitre 1 : II). Néanmoins, la plupart d'entre eux souffrent de défauts conséquents, comme la difficulté de manipulation (**TFMS**), l'instabilité (AgOCF<sub>3</sub>) ou bien encore des synthèses coûteuses (**TFMS**, **TFNf**), dangereuses (**TFBz**) ou peu efficaces (**TFBO**). De plus, ces réactifs nécessitent généralement l'ajout de sels d'argent coûteux afin que la réactivité soit correcte. Face à ces problèmes, un nouveau composé commercial, stable et non dangereux, semble prometteur comme réactif de trifluorométhoxylation : le 2,4-dinitrotrifluorométhoxybenzène (**DNTFB**).

#### a. Premiers travaux

En 2010, le groupe de Billard et Langlois décrit pour la première fois l'utilisation du **DNTFB** comme réactif de trifluorométhoxylation. L'anion trifluorométhoxylate est libéré par substitution nucléophile aromatique d'un fluorure sur le **DNTFB**. L'anion ainsi obtenu peut ensuite réaliser une trifluorométhoxylation nucléophile sur des dérivés halogénés. Les premiers

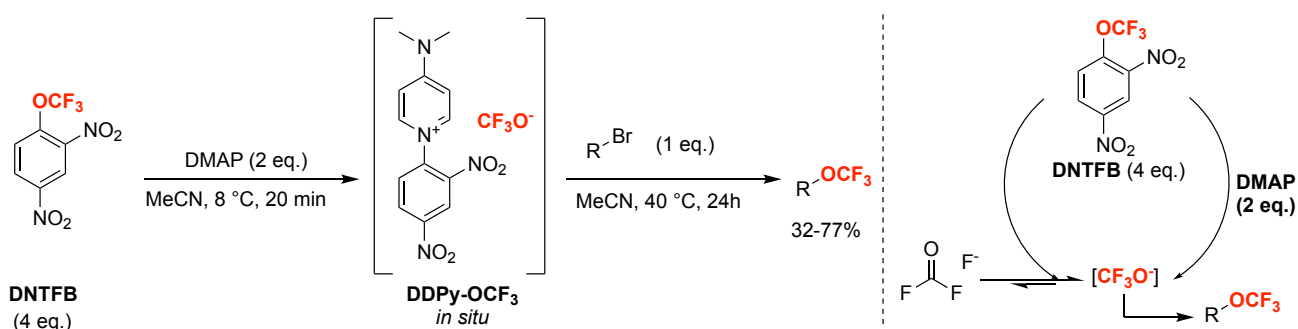
résultats sont modestes, avec de longues durées de réaction et de bons rendements limités aux dérivés bromés activés, mais délivrent néanmoins la preuve de concept de l'utilisation du **DNTFB** comme réactif de trifluorométhoxylation (**Schéma 31**).<sup>[44]</sup>



*Schéma 31 : Preuve de concept de la trifluorométhoxylation d'halogénures avec le DNTFB*

### **b. Le Dinitrophényl-diméthylaminopyridinium-OCF<sub>3</sub> : le DDPy-OCF<sub>3</sub>**

En 2021, le groupe de Billard a repris les travaux initiés en 2010 sur le **DNTFB**. Différents activateurs ont été testés et la 4-(diméthylamino)pyridine (**DMAP**) s'est avérée la plus efficace. A l'issue de cette activation est obtenu le Dinitrophényl-diméthylaminopyridinium-OCF<sub>3</sub> (**DDPy-OCF<sub>3</sub>**), un sel qui est stable en solution dans l'acétonitrile pendant plus de quarante-deux jours (suivi par RMN <sup>19</sup>F). Un des points clés des conditions développées par l'équipe de Billard pour garantir la stabilité du **DDPy-OCF<sub>3</sub>** est l'utilisation d'un léger excès de **DNTFB** par rapport à la **DMAP**. Après formation *in situ*, le **DDPy-OCF<sub>3</sub>** peut être engagé dans une réaction de trifluorométhoxylation nucléophile dans des conditions douces et sans métaux. L'utilisation d'un excès de **DNTFB**, jouant le rôle de réservoir de l'anion CF<sub>3</sub>O<sup>-</sup>, permet d'obtenir de bons résultats. Une exemplification rapide de cette réactivité sur des dérivés bromés activés a été décrite (**Schéma 32**).<sup>[45]</sup>

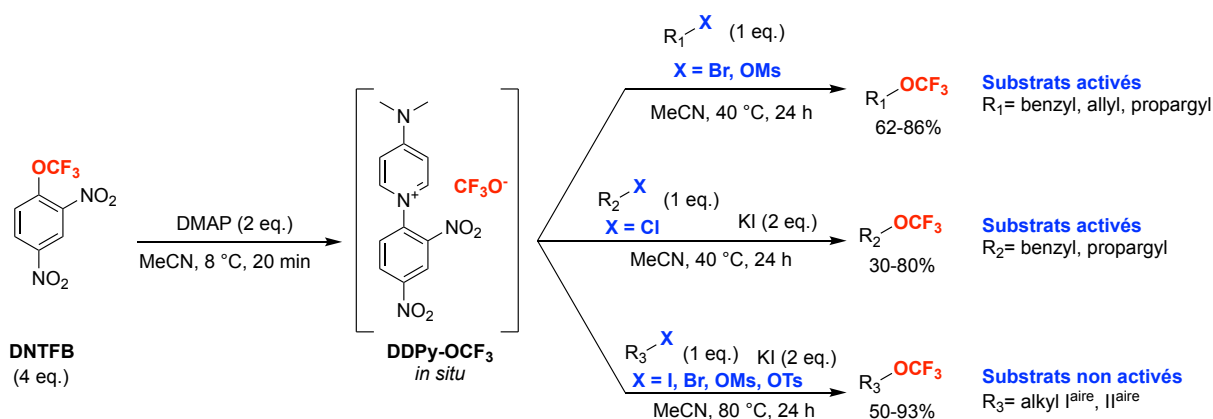


*Schéma 32 : Trifluorométhoxylation avec le DDPy-OCF<sub>3</sub> sur des dérivés bromés et réservoir de CF<sub>3</sub>O<sup>-</sup>*

Parallèlement aux travaux du groupe de Billard, Sandford a aussi décrit la génération du **DDPy-OCF<sub>3</sub>** à partir du **DNTFB**. Cependant, dans les conditions mises au point par son équipe, le sel

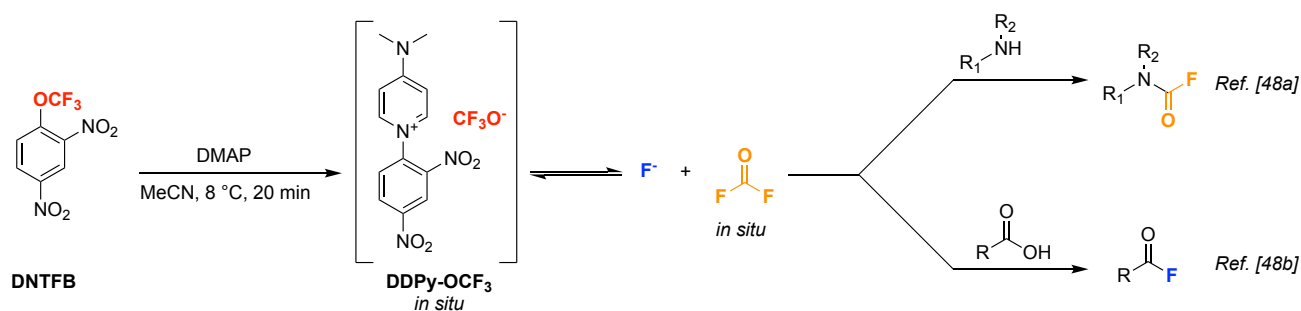
se dégrade totalement après cinquante heures en solution et des sels d'argents coûteux sont nécessaires à la trifluorométhoxylation.<sup>[46]</sup>

Le groupe de Billard a continué les travaux sur ce sel et a publié en 2023 une étude complète de la trifluorométhoxylation nucléophile avec **DDPy-OCF<sub>3</sub>**, qui détaille trois séries de conditions selon la nature et la réactivité du substrat. Ils identifient aussi les deux rôles clés joués par l'iodure de potassium qui est ajouté comme additif dans certaines de leurs conditions. En tant que source d'iodure, le KI permet l'activation des substrats par la réaction de Finkelstein. En parallèle, le cation potassium stabilise aussi l'anion trifluorométhoxylate par la formation *in situ* de l'espèce KOCF<sub>3</sub>, observable en RMN <sup>19</sup>F et relativement stable même à haute température (**Schéma 33**).<sup>[47]</sup> Avec ces conditions, outre la trifluorométhoxylation de dérivés halogénés non activés, certains alcools ont pu directement être déhydroxytrifluorométhoxylés avec le **DDPy-OCF<sub>3</sub>** en formant intermédiairement un fluoroformate, comme l'avait décrit Tang avec le **TFMS**.<sup>[38e]</sup>



**Schéma 33** : Rationalisation des conditions de trifluorométhoxylation nucléophile avec DDPY-OCF<sub>3</sub>

D'autres utilisations du **DDPy-OCF<sub>3</sub>** ont été décrites par le groupe de Billard en tirant partie de l'équilibre entre l'anion trifluorométhoxylate et le difluorophosgène. Ce gaz peut être généré *in situ* à partir du **DDPy-OCF<sub>3</sub>** pour réagir avec différents nucléophiles, comme des amines pour former des fluorures de carbamoyles ou encore des acides carboxyliques pour générer des fluorures d'acyles (**Schéma 34**).<sup>[48]</sup>

Schéma 34 : Synthèse de fluorures de carbamoyles et de fluorures d'acyles avec DDPy-OCF<sub>3</sub>

#### IV. Halogénotrifluorométhoxylation sur les alcènes

Nous avons donc pu voir que le groupement OCF<sub>3</sub> peut être introduit sur une large série de composés avec de nombreuses conditions différentes. Plus particulièrement, la fonctionnalisation d'alcènes avec un groupement OCF<sub>3</sub> en combinaison avec un halogène présente un intérêt pour pouvoir atteindre de nouveaux *building-blocks* trifluorométhoxylés offrant des possibilités de post-fonctionnalisation.

##### a. F : Fluorotrifluorométhoxylation d'alcènes

En 1983, Darryl DesMarteau a décrit l'addition de fluoroxytrifluorométhane CF<sub>3</sub>OF sur des alcènes pour obtenir le produit bifonctionnalisé résultant de l'addition du fluor et du OCF<sub>3</sub>. Le CF<sub>3</sub>OF est obtenu par réaction du difluorophosgène avec F<sub>2</sub> en présence d'un sel alcalin de fluor (RbF, CsF ou KF). Les conditions de réactions décrites sont très difficiles à mettre en place et nécessitent la manipulation de gaz toxiques et dangereux. La réaction est limitée à des alcènes très simples et très légers, substitués par quelques halogènes. Des substrats plus « complexes » comme le cyclohexène ou le norbornène ne fonctionnent pas dans ces conditions (Schéma 35).<sup>[49]</sup> En 1994 et 1995, le groupe de Czarnowski a utilisé des conditions similaires pour l'addition de CF<sub>3</sub>OF sur le tri- et tétrachloroéthène.<sup>[50]</sup>

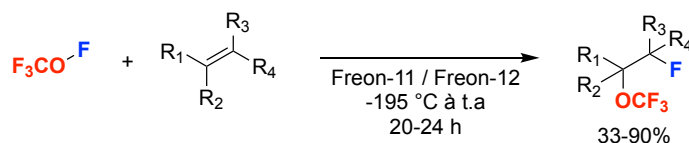
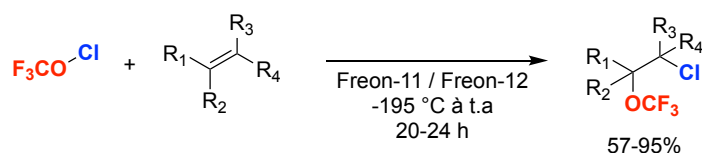


Schéma 35 : Fluorotrifluorométhoxylation d'alcènes

##### b. Cl : Chlorotrifluorométhoxylation d'alcènes

En 1983, DesMarteau a aussi décrit la chlorotrifluorométhoxylation d'alcènes à partir de trifluorométhyle hypochlorite CF<sub>3</sub>OCl. Le réactif est obtenu par réaction du difluorophosgène

avec ClF en présence de fluorure de césium. Ces conditions de réaction souffrent des mêmes problèmes que ceux décrits avec CF<sub>3</sub>OF, à savoir la manipulation de gaz toxiques et dangereux et la difficulté de mise en place de la réaction, mais fonctionnent en revanche sur des alcènes plus complexes comme le cyclohexène (**Schéma 36**).<sup>[49]</sup> Le groupe de Fox avait déjà décrit une réaction similaire en 1970, en élargissant le potentiel de la réaction par l'utilisation de perfluorométhyle hypochlorite R<sub>F</sub>OCl.<sup>[51]</sup>



*Schéma 36 : Chlorotrifluorométhylation d'alcènes avec CF<sub>3</sub>OCl*

### **c. Br : Bromotrifluorométhylation d'alcènes**

En 2017, le groupe de Tang décrit un nouveau réactif de trifluorométhylation, le **TFMS** (Chapitre 1:II.f), et l'engage dans une réaction de bromotrifluorométhylation asymétrique d'alcènes catalysée au fluorure d'argent. Le **TFMS** est tout d'abord activé par le fluorure de césium et l'espèce CsOCF<sub>3</sub> est formé puis est convertie en AgOCF<sub>3</sub> en réagissant avec AgF. Le ligand chiral hydroxyquinidine 1,4-phthalazinediyl-diether (**(DHQD)<sub>2</sub>PHAL**) va ensuite pouvoir chélater le AgOCF<sub>3</sub> au niveau de l'azote d'une des quinolines, tandis que la partie quinuclidine du ligand va activer la source de Br<sup>+</sup>, le 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoin (**DBDMH**). C'est cette double activation par le ligand chiral qui est responsable de l'asymétrie observée lors de la réaction. La réaction donne d'excellents résultats sur une variété de substrats différents, y compris des molécules plus complexes, avec de bons ratios énantiomériques et diastéréoisomériques. La régiosélectivité est aussi excellente et le produit formé majoritairement suit bien la règle de Markovnikov (**Schéma 37**).<sup>[36]</sup>

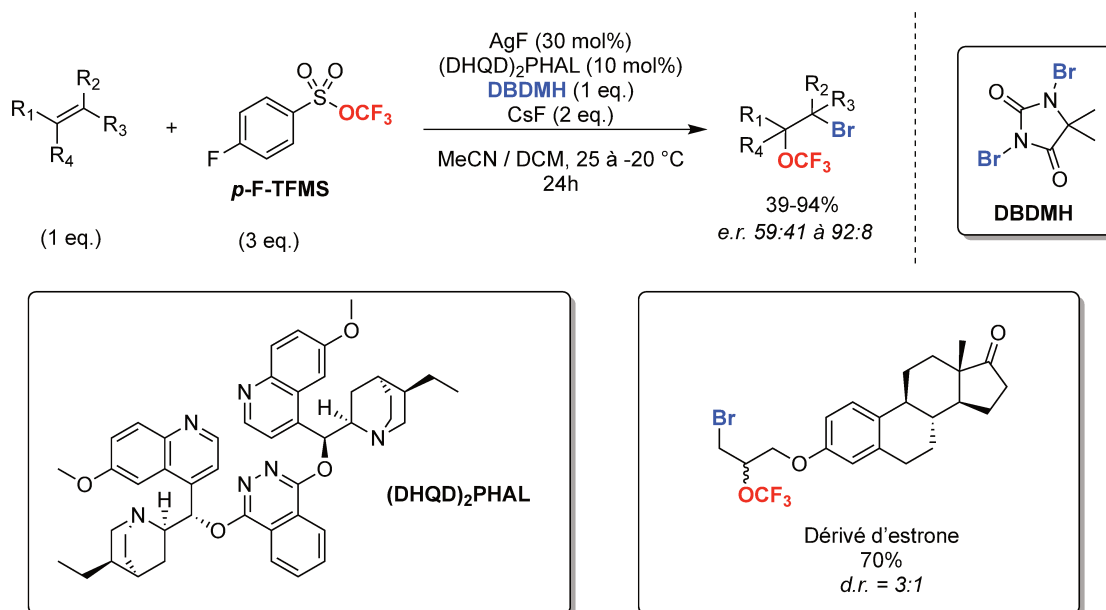


Schéma 37 : Bromotrifluorométhylation d'alcènes avec TFMS

Le groupe de Jinbo Hu a aussi réalisé cette réaction dans les mêmes conditions que Tang mais en remplaçant le **TFMS** par le **TFBz** développé par son équipe dans le but de démontrer les possibilités de son réactif. Un seul substrat est synthétisé avec cette méthode (**Schéma 38**).<sup>[39]</sup>

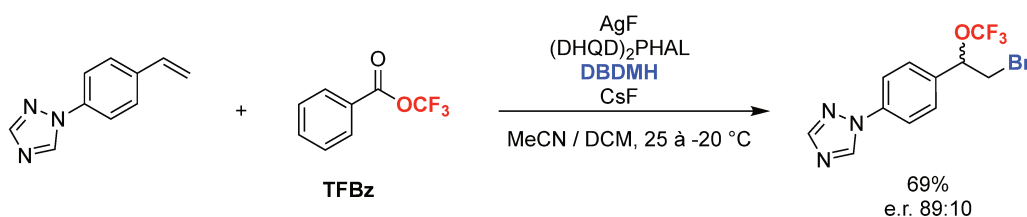
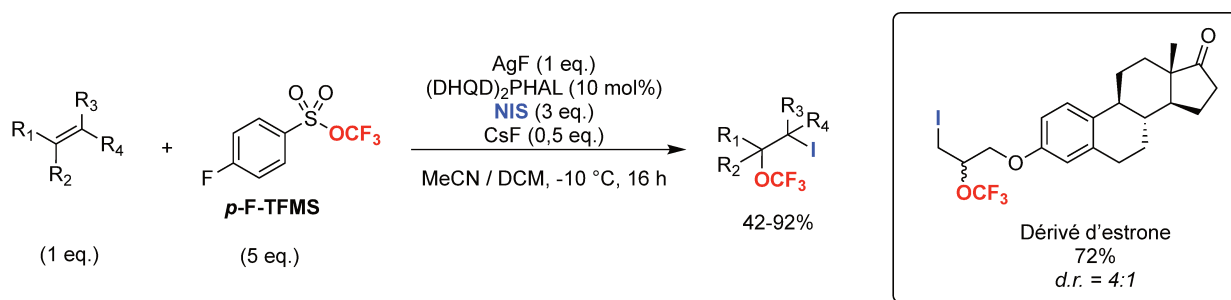


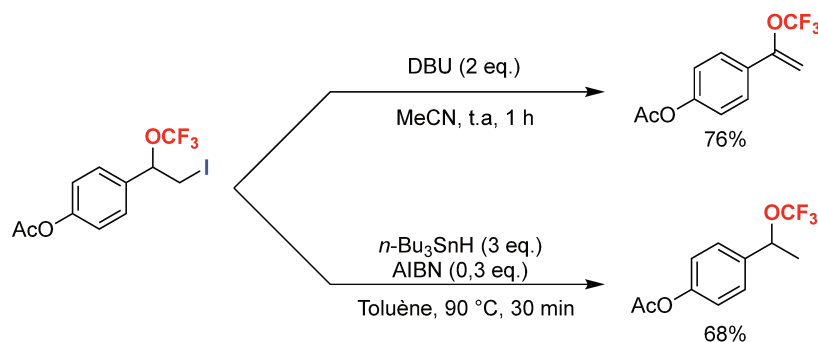
Schéma 38 : Bromotrifluorométhylation avec TFBz

#### d. I : Iodotrifluorométhylation d'alcènes

Tang a élargi les conditions qu'il a mises au point en 2017 avec le **TFMS** pour introduire simultanément un atome d'iode et le groupement OCF<sub>3</sub>. Pour cela, le **DBDMH** a été remplacé par le *N*-iodosuccinimide (**NIS**). La réaction n'est toutefois pas stéréosélective et aucune explication n'est avancée. Néanmoins, le ligand chiral **(DHQD)<sub>2</sub>PHAL** reste l'additif le plus efficace pour cette réaction, permettant de chélater à la fois l'espèce AgOCF<sub>3</sub> formée *in situ* et d'activer **NIS**. L'iode électrophile ainsi formé peut ainsi réagir sur une variété d'alcènes, suivi de AgOCF<sub>3</sub> pour obtenir le produit final (**Schéma 39**).<sup>[52]</sup>



Un intérêt de la synthèse de ces produits réside dans la formation d'un iodure d'alkyle, plus réactif qu'un dérivé bromé ou chloré, permettant donc d'explorer des possibilités de post-fonctionnalisation. Tang a ainsi pu obtenir le produit OCF<sub>3</sub> vinylique issu de l'élimination de l'iode en présence d'une base ainsi que le produit dé-halogéné par une réaction radicalaire (**Schéma 40**).<sup>[52]</sup>



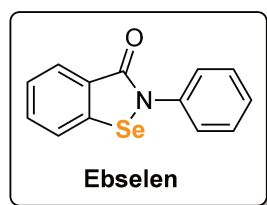
## V. Greffage de sélénium électrophile sur des alcènes

Nous avons vu que différentes conditions d'halogénotrifluorométhoxylation d'alcènes ont été décrites dans la littérature, permettant d'accéder à des éthers trifluorométhylés fonctionnalisés en une seule étape. En revanche, l'introduction simultanée d'un groupe OCF<sub>3</sub> et d'un groupe sélénié sur un alcène n'a jamais été décrite dans la littérature. Les composés bifonctionnalisés obtenus pourraient bénéficier des propriétés du sélénium. De plus, des motifs séléniés peuvent facilement être introduits sur des alcènes.

### a. Quelques propriétés des dérivés séléniés : le sélénium dans la physiologie humaine

Bien que toxique à forte dose (> 1000 µg/jour), le sélénium n'en reste pas moins un élément essentiel de la physiologie humaine avec un apport recommandé de 70 µg/jour chez l'adulte.

Un total de 25 sélénoprotéines ont été identifiées, et elles remplissent une variété de rôles différents dans le corps humain (antioxydant, métabolisme des hormones thyroïdiennes, lymphocyte T...). Un déficit en sélénium a aussi des effets néfastes sur le corps humain et peut par exemple causer l'apparition de la maladie de Keshan (cardiomyopathie) ou encore la maladie de Kashin-Beck aussi appelée la « maladie des gros os » (ostéochondrodysplasie).<sup>[53]</sup> Le rôle essentiel du sélénium dans la physiologie humaine en fait donc un élément d'intérêt en chimie médicinale avec le développement de molécules bioactives sélénées comme l'Ebselen (**Figure 4**), molécule qui est engagée dans différents essais thérapeutiques pour le traitement de la bipolarité ou comme antibiotique.<sup>[54]</sup> Tous ces éléments font donc de la chimie du sélénium un domaine très actif de la chimie organique avec de nombreuses perspectives d'application.<sup>[55]</sup>



*Figure 4 : L'Ebselen, molécule bioactive sélénée*

### **b. Additions d'halogénoarylsélenyles sur des alcènes**

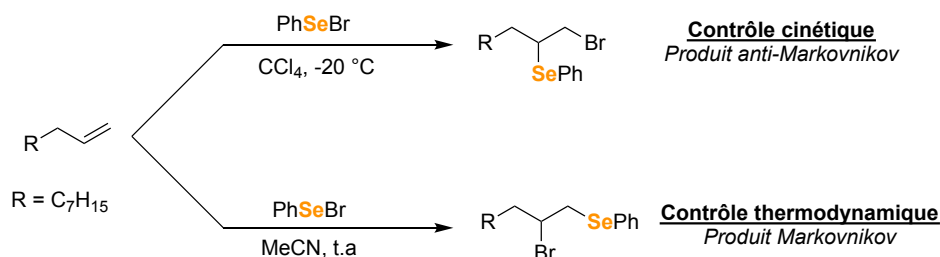
Les réactions d'addition d'halogénoarylsélenyles (**ArSeX**) sur des alcènes sont connues dans la littérature depuis 1958.<sup>[56]</sup> Le sélénium, qui est ici électrophile, vient tout d'abord s'additionner sur l'alcène pour former un cation ponté épisélénonium, qui est ensuite attaqué par l'halogénure libéré. Ce mécanisme explique la stéréosélectivité *trans* observé lors de ces additions (**Schéma 41**).<sup>[55b]</sup>



*Schéma 41 : Addition de ArSeX sur un alcène par formation d'un cation épisélénonium*

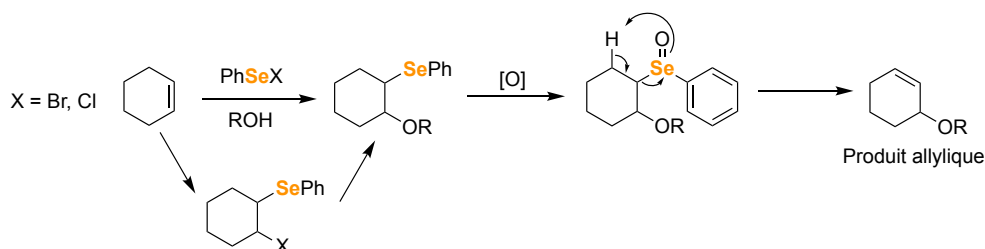
Selon les conditions, la régiosélectivité de la réaction peut changer en fonction du site de l'attaque de l'halogénure sur le cation épisélénonium. L'addition de PhSeBr sur le 1-octène à basse température dans un solvant apolaire mène au produit issu de l'attaque du bromure sur le carbone le moins encombré (produit cinétique anti-Markovnikov). Ce produit s'isomérise lentement à température ambiante pour former le produit Markovnikov, qui peut être obtenu directement en se plaçant dans des conditions favorisant un contrôle thermodynamique

(température ambiante, solvant polaire). Le produit Markovnikov est issu de l'attaque du bromure sur le carbone le plus substitué (**Schéma 42**).<sup>[55b, 57]</sup>



**Schéma 42** : Régiosélectivité de l'addition de PhSeBr sur un alcène

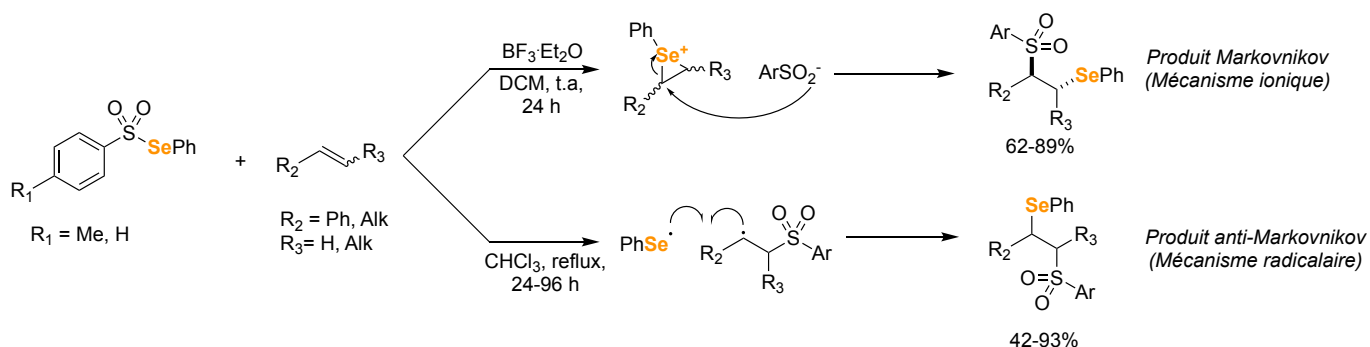
D'autres nucléophiles peuvent entrer en compétition avec l'halogénure X<sup>-</sup> de PhSeX. Lorsque la réaction d'addition est effectuée dans un solvant hydroxylé (alcool, acide acétique...) ou bien en présence d'eau, le dérivé oxygéné est obtenu à la place du dérivé halogéné. Les produits halogénés ne sont pas stables dans ces solvants et sont donc convertis en leurs analogues oxygénés dans ces conditions. Le sélénium peut par la suite être oxydé en sélénoxyde, groupement qui subira une élimination rapide. Le produit allylique sera préférentiellement obtenu lorsque le substrat de départ est oxygéné, alors que le produit vinylique sera obtenu pour un substrat halogéné (**Schéma 43**).<sup>[55b, 58]</sup>



**Schéma 43** : Addition de dérivés oxygénés sur les alcènes avec PhSeX

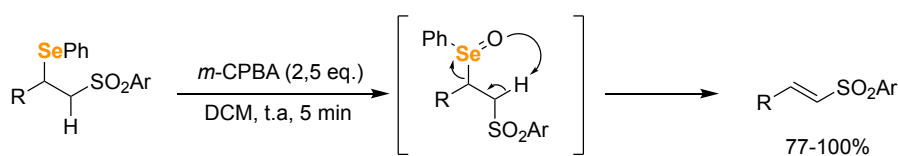
### c. Addition de sélénosulfonates sur des alcènes

Les additions de sélénosulfonates sur des alcènes ont été décrites par Back et Collins. Ils ont décrit en 1980 l'addition électrophile d'arylsélénosulfonates de phényles catalysée par BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O. L'addition est *trans*, avec l'attaque de l'ion sulfinate sur le cation épisélénium. Cette réaction aboutit à la formation du produit Markovnikov. En revanche, lorsque l'activation du sélénosulfate est thermique (sans BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O), la régiosélectivité s'inverse et le produit anti-Markovnikov est obtenu majoritairement. Une perte totale de la stéréosélectivité de la réaction est aussi observée. Ces observations s'expliquent par un mécanisme d'addition radicalaire débutant avec la rupture homolytique de la liaison Se-S du sélénosulfonate (**Schéma 44**).<sup>[59]</sup> Le même type d'additions radicalaires a aussi été décrit en conditions photochimiques.<sup>[60]</sup>



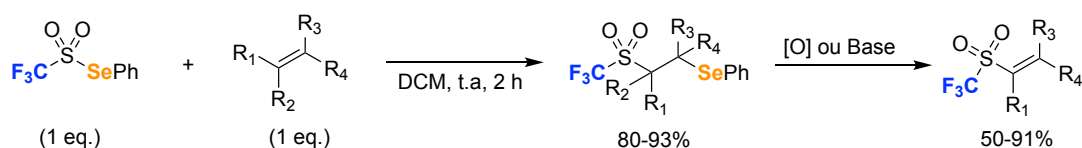
*Schéma 44 : Addition de sélénosulfonates sur des alcènes et régiosélectivité*

A partir des produits de greffage obtenus, il est possible d'obtenir les vinyles sulfones par oxydation du sélénium en sélénioxydes suivie de son élimination spontanée. La formation de dérivés allyliques n'est pas observée (**Schéma 45**).<sup>[59]</sup>



*Schéma 45 : Formation de vinyles sulfones par élimination du sélénioxyde*

En 1999, le groupe de Billard et Langlois a élargi cette réaction en série fluoré en utilisant le trifluorométhanesélénosulfonate CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SePh. Ce composé peut être obtenu très simplement par réaction du réactif de Langlois CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Na avec le chlorure de phénylsélényle dans le dichlorométhane.<sup>[61]</sup> Les composés β-sélényl triflones sont obtenus avec de bons rendements à partir d'une variété d'alcènes cycliques et linéaires, bien que la réaction ne fonctionne pas avec un alcène interne comme le (*E*)-5-décène, probablement à cause de l'encombrement stérique et de la taille de l'anion triflinate. Ces conditions de réaction fonctionnent avec les diènes et aboutissent à la formation des composés issus de l'addition 1,4. Les β-sélényl triflones peuvent être facilement converties en vinyl triflones par oxydation du sélénium et élimination du sélénioxyde ou par action d'une base pour déprotoner l'hydrogène en α du groupement triflinate (**Schéma 46**).<sup>[62]</sup>



*Schéma 46 : Addition de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SePh sur des alcènes et fonctionnalisation*



## Chapitre 2: Greffage du groupement OCF<sub>3</sub> sur des alcènes en présence de PhSeBr

<b>I. Objectifs du projet .....</b>	<b>57</b>
<b>II. Optimisation et synthèse des composés de greffage .....</b>	<b>57</b>
<i>a. Optimisation .....</i>	<i>57</i>
<i>b. Exemplification de la réaction .....</i>	<i>62</i>
<i>c. Mécanisme .....</i>	<i>64</i>
<b>III. Stabilité des produits de greffage.....</b>	<b>65</b>
<i>a. Stabilité en milieu acide .....</i>	<i>65</i>
<i>b. Purification des produits .....</i>	<i>66</i>
<i>c. Stabilité en milieu basique et aqueux .....</i>	<i>66</i>
<b>IV. Post-fonctionnalisation des produits de greffage .....</b>	<b>67</b>
<i>a. Oxydation du sélénium .....</i>	<i>67</i>
<i>b. Clivage radicalaire de la liaison C-Se .....</i>	<i>67</i>
<b>V. Conclusion.....</b>	<b>70</b>

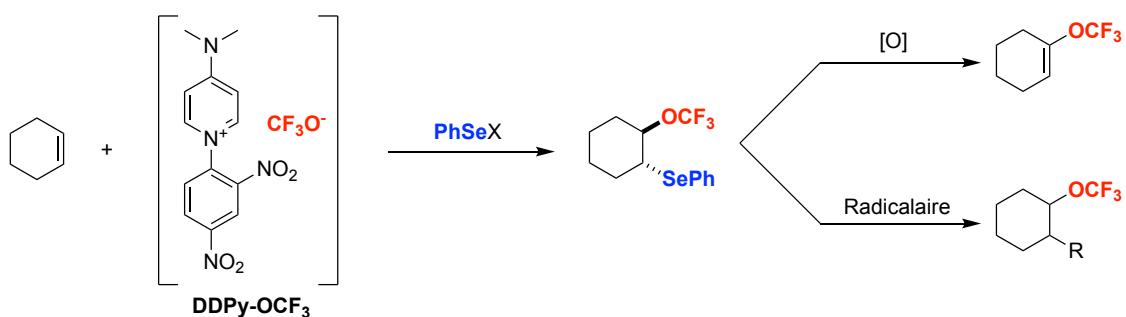


## I. Objectifs du projet

L'objectif du projet était de développer la réactivité déjà prometteuse du **DPPy-OCF<sub>3</sub>** (Chapitre 1: III), qui est une source de CF<sub>3</sub>O<sup>-</sup> stable et facile à utiliser (à l'inverse de nombreuses autres sources existantes) et de l'associer à un motif sélénié pour bénéficier de ses propriétés ou bien de l'utiliser pour réaliser de nouvelles transformations.

Dans cette optique, les réactions d'halogénotrifluorométhoxylation décrites par Tang<sup>[36, 52]</sup> sont un point de départ intéressant. Cependant, il serait intéressant de pouvoir s'affranchir de la présence de sels d'argent ou d'autres métaux pour greffer le OCF<sub>3</sub>, en utilisant pour cela le **DPPy-OCF<sub>3</sub>**<sup>[45, 47]</sup>. En parallèle, les travaux de Billard de 1999 ont mis en évidence qu'il est possible d'introduire des motifs séléniés par l'addition de trifluorométhanesélenosulfonates sur des alcènes, avant d'utiliser ce groupement pour réaliser différentes post-fonctionnalisations.<sup>[62]</sup>

En combinant ces deux inspirations, nous avons décidé de développer la phénylsélénotrifluorométhoxylation des alcènes avec le **DPPy-OCF<sub>3</sub>** pour obtenir des alkyles α-trifluorométhoxylés et β-phénylséléniés. Une simple oxydation du sélénium et l'élimination subséquente du sélénioxyde permettrait d'atteindre le composé vinylique OCF<sub>3</sub> sans utilisation de métaux. D'autres réactions de post-fonctionnalisation de ces composés, notamment par voie radicalaire, peuvent être également envisagées en s'appuyant sur la chimie du sélénium (**Schéma 47**).



*Schéma 47 : Phénylsélénotrifluorométhoxylation des alcènes et post-fonctionnalisation*

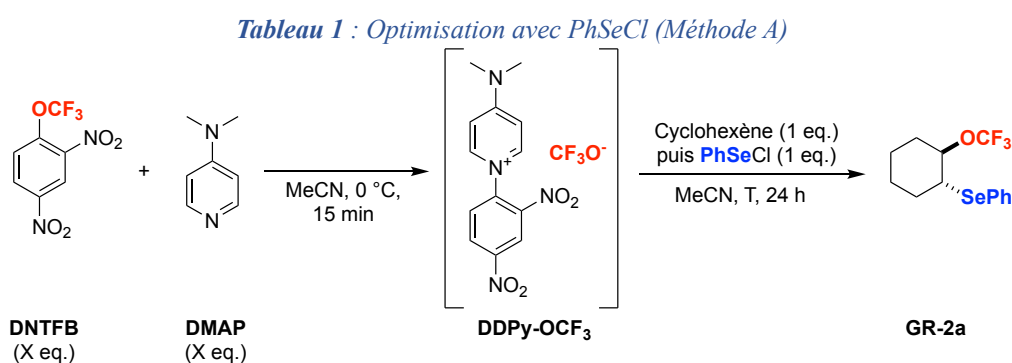
## II. Optimisation et synthèse des composés de greffage

### a. Optimisation

Pour débiter cette optimisation, le chlorure de phénylsélényle PhSeCl a été choisi comme source de sélénium électrophile et le cyclohexène comme substrat modèle (**Tableau 1**). Après

préformation de l'ion **DPPy-OCF<sub>3</sub>** dans l'acétonitrile comme décrit dans la littérature,<sup>[45]</sup> le PhSeCl et le cyclohexène sont ajoutés ensemble dans la solution (Méthode A). L'excès de **DNTFB** par rapport à la **DMAP** permet d'avoir un sel **DPPy-OCF<sub>3</sub>** stable et de bénéficier d'un réservoir de trifluorométhoxylate.<sup>[45]</sup>

En présence d'un équivalent de **DPPy-OCF<sub>3</sub>**, le rendement de produit de greffage **GR-2a** est de seulement 12% (**Tableau 1**, entrée 1). L'augmentation de la quantité de **DPPy-OCF<sub>3</sub>** à deux équivalents permet d'améliorer le rendement jusqu'à 30% (**Tableau 1**, entrée 2), mais ce rendement stagne à 32% avec trois équivalents de CF<sub>3</sub>O<sup>-</sup> (**Tableau 1**, entrée 3). La réduction de la température à 0 °C pour ralentir une potentielle dégradation de **DPPy-OCF<sub>3</sub>** n'a pas d'effets sur le rendement (**Tableau 1**, entrée 4).



Entrée	DMAP (Eq.)	DNTFB (Eq.)	Température (°C)	Rendement <sup>[a]</sup>
1	1	2	20	12%
2	2	3	20	30%
3	3	4	20	32%
4	2	3	0	30%

[a] : Rendements déterminés avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

Un composé **GR-3a**, issu de l'addition de PhSeCl sur le cyclohexène, est observé en RMN <sup>1</sup>H comme sous-produit de la réaction (**Figure 5**). La structure de **GR-3a** est confirmée par comparaison avec le spectre RMN <sup>1</sup>H décrit dans la littérature.<sup>[63]</sup> En s'appuyant sur les signaux très caractéristiques des protons en α des différents groupements (OCF<sub>3</sub>, Cl et SePh), il est possible de déterminer que les proportions **GR-2a** / **GR-3a** sont d'environ 60 / 40 quelles que soient les conditions testées (**Tableau 1**, entrées 1 à 4). La formation de **GR-3a** est donc responsable du faible rendement constaté pour **GR-2a**.

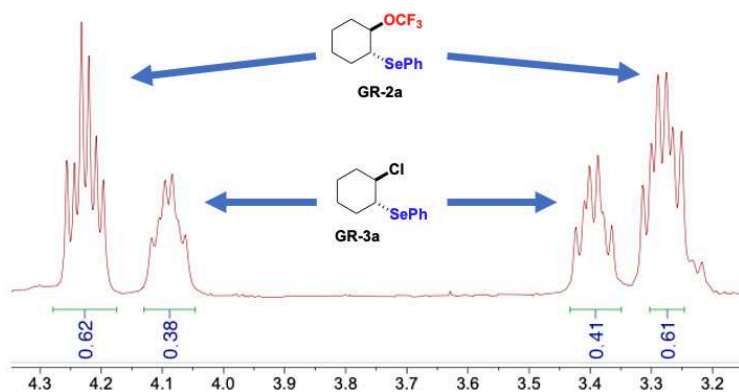


Figure 5 : GR-2a et GR-2b en RMN <sup>1</sup>H

La formation du sous-produit **GR-3a** s'explique par la compétition entre l'attaque de l'anion CF<sub>3</sub>O<sup>-</sup> sur le cation ponté épisélénium et l'attaque du chlorure qui est libéré après l'addition de PhSeCl sur le cyclohexène (**Schéma 48**).

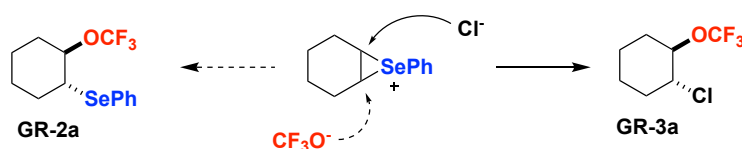
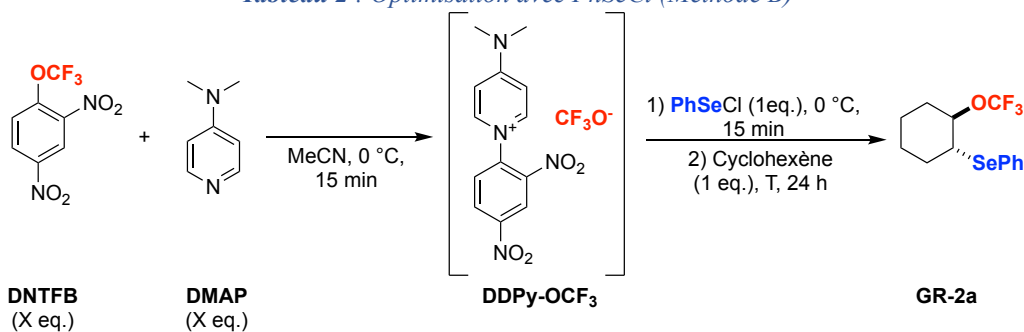


Schéma 48 : Compétition entre l'attaque du chlorure et de l'anion trifluorométhoxylate

Pour faire face à cette compétition, l'ordre d'ajout des réactifs a été changé. Le PhSeCl sera d'abord ajouté sur la solution de **DPPy-OCF<sub>3</sub>** et laissé sous agitation pendant quinze minutes avant que le cyclohexène ne soit ajouté à son tour (Méthode B).

Le changement d'ordre d'ajout (Méthode B) permet d'augmenter notablement le rendement, qui passe de 30% (**Tableau 1**, entrée 2) à 44% (Tableau 2, entrée 1). L'augmentation de la température à 40 °C puis à 80 °C a un effet négatif sur le rendement (Tableau 2, entrées 2 et 3). L'ajout d'un équivalent d'iodure de potassium, connu dans la littérature comme stabilisant l'anion CF<sub>3</sub>O<sup>-</sup> lorsque le milieu est chauffé<sup>[47]</sup>, n'a pas non plus d'effet positif sur le rendement (Tableau 2, entrée 4).

Tableau 2 : Optimisation avec PhSeCl (Méthode B)

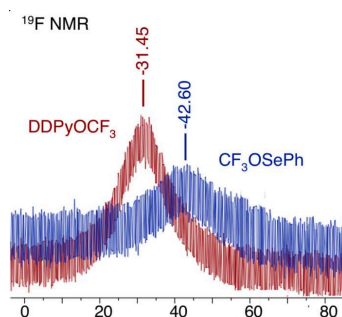


Entrée	DMAP (Eq.)	DNTFB (Eq.)	Température (°C)	Rendement GR-2a <sup>[a]</sup>
1	2	3	20	44%
2	2	3	40	36%
3	3	4	80	0%
4	2	3	40	41% <sup>[b]</sup>

[a] : Rendements déterminés avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

[b] : Avec KI (1 eq.)

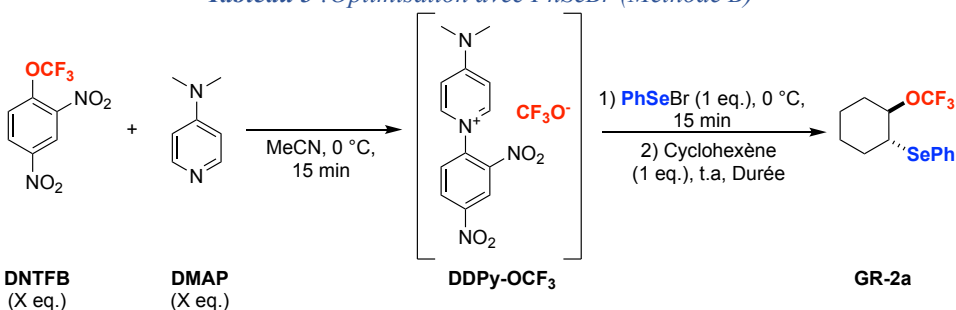
La cause de l'amélioration du rendement observé en changeant l'ordre d'ajout a été investiguée. Après l'ajout de PhSeCl sur le **DPPy-OCF<sub>3</sub>**, la disparition de son signal large et l'apparition d'un nouveau signal large légèrement plus blindé sont observées en RMN <sup>19</sup>F (**Figure 6**). Cela suggère la formation d'une nouvelle espèce hautement réactive de type « PhSeOCF<sub>3</sub> », qu'il n'a pas été possible d'isoler. La préformation de cette espèce pourrait contribuer à favoriser l'approche et l'attaque de l'anion CF<sub>3</sub>O<sup>-</sup> par rapport au chlorure, même si la nucléophilie plus importante de ce dernier ne permet pas d'éliminer complètement la formation de **GR-3a** par cette méthode.

Figure 6 : DDPy-OCF<sub>3</sub> et « PhSeOCF<sub>3</sub> » en RMN <sup>19</sup>F

Pour essayer de réduire cette compétition et la formation de **GR-3a**, la source de sélénium électrophile est changée pour le bromure de phénylsélényle PhSeBr (**Tableau 3**).

Le remplacement de PhSeCl par PhSeBr permet d'augmenter considérablement le rendement (**Tableau 3**, entrée 1). De plus, aucun sous-produit bromé n'est observé dans ces conditions. L'anion bromure semble être moins nucléophile que le chlorure et que l'anion trifluorométhoxylate dans un solvant apolaire comme l'acétonitrile, permettant ainsi de favoriser la réaction souhaitée. Afin de faciliter la purification du produit, la quantité de **DNTFB** est réduite à deux équivalents sans que cela impacte significativement le rendement (**Tableau 3**, entrée 2). En effet, la réaction se déroulant à température ambiante, il n'y a que très peu de dégradation de l'anion trifluorométhoxylate et donc le réservoir de CF<sub>3</sub>O<sup>-</sup> n'est pas nécessaire. Dans la pratique et afin que le sel **DPPy-OCF<sub>3</sub>** soit toujours stable, la quantité pesée de **DMAP** sera toujours très légèrement inférieure à la quantité de **DNTFB**. Enfin, la durée de la réaction peut être réduite d'une journée à 2h30 sans baisse du rendement (**Tableau 3**, entrée 3). Un test avec le *N*-Phénylsélénophthalimide comme réactif sélénié est réalisé mais le rendement chute à 6% (**Tableau 3**, entrée 4). Ce réactif ne semble pas assez électrophile pour pouvoir s'additionner sur un alcène sans activation préalable.<sup>[64]</sup> L'utilisation de PhSeBr avec la méthode A (sans préformation de PhSeOCF<sub>3</sub>) entraîne une baisse du rendement de **GR-2a** à 70%. La méthode B (avec préformation) est donc nécessaire même avec PhSeBr.

**Tableau 3 : Optimisation avec PhSeBr (Méthode B)**



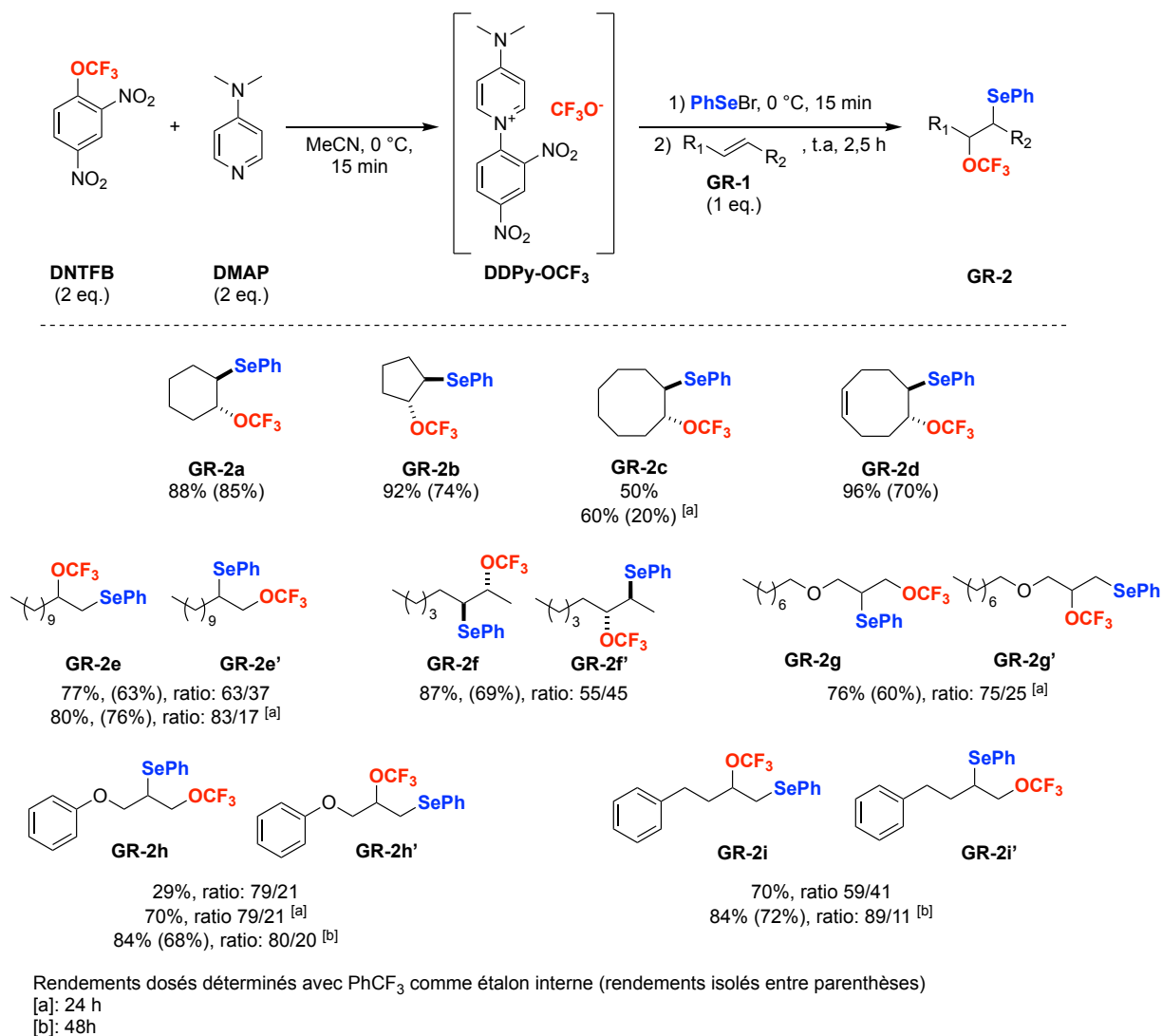
Entrée	DMAP (Eq.)	DNTFB (Eq.)	Durée de réaction (h)	Rendement [a]
1	2	3	24	93%
2	2	2	24	85%
3	2	2	2,5	88%
4	2	3	24	6% <sup>[b]</sup>

[a] : Rendements déterminés avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

[b] : Avec *N*-Phénylsélénophthalimide à la place de PhSeBr (1 eq.)

***b. Exmplification de la réaction***

Les conditions de réaction optimales définies précédemment (**Tableau 3**, entrée 3) ont été appliquées à une variété d'alcènes différents (**Schéma 49**).

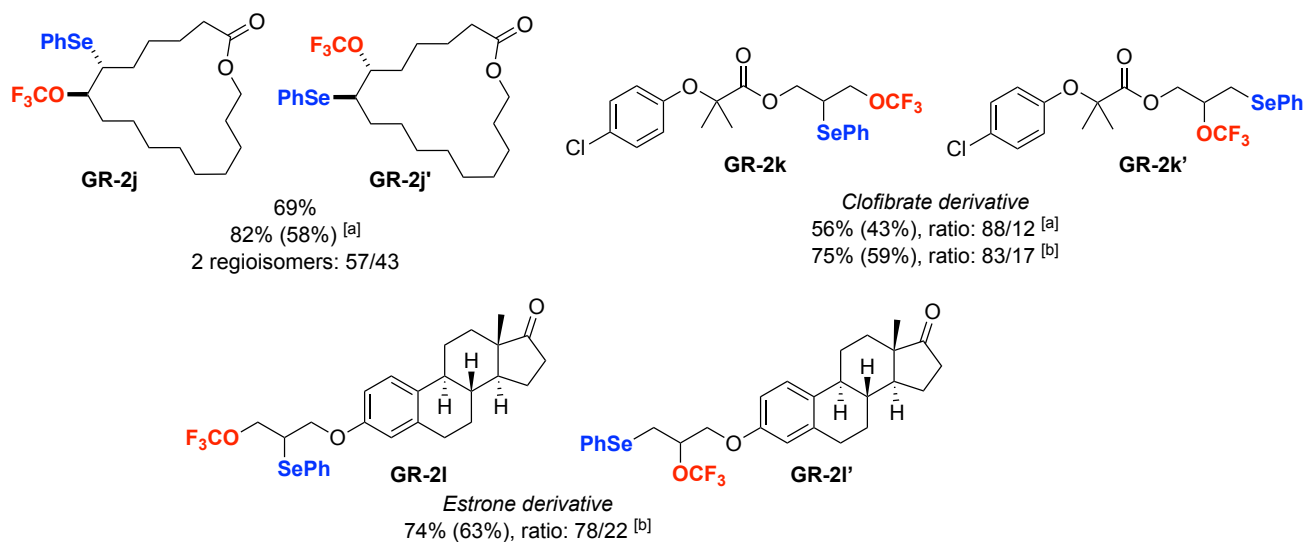


**Schéma 49** : Exmplification de la phénylsélénotrifluorométhoxylation d'alcènes

Tout d'abord, la stéréosélectivité de la réaction est confirmée car seuls les produits *trans* ont été obtenus. La réaction donne de bons rendements à partir des alcènes cycliques (**GR-2a** à **GR-2d**). Pour les composés de départ encombrés ou moins réactifs comme le cyclooctène **GR-1c** ou **GR-1h**, la durée de réaction peut être augmentée à une journée ou plus pour améliorer le rendement. La réactivité est aussi excellente sur des alcènes aliphatiques (**GR-2e** à **GR-2g**) avec une bonne régiosélectivité d'au moins 80 % lorsque les substituants de la double liaison diffèrent significativement. Cette régiosélectivité peut d'ailleurs s'inverser selon l'alcène de départ. Par exemple, pour les alcènes terminaux, le produit majoritaire sera le produit

Markovnikov avec le OCF<sub>3</sub> sur la position interne (**GR-2e**, **2f**, **2i**), tandis que pour les dérivés O-allyliques, le produit majoritaire sera le produit anti-Markovnikov avec le OCF<sub>3</sub> en position terminal (**GR-2g**, **2h**). Ce phénomène peut être mis en évidence en comparant **GR-2e** avec **GR-2g** et **GR-2h** avec **GR-2i**. Une explication possible serait que l'oxygène allylique défavoriserait par effets électroniques l'attaque du cation épisélénonium par le CF<sub>3</sub>O<sup>-</sup> sur la position la plus proche de lui. On observe aussi que la quantité de régioisomère cinétique (anti-Markovnikov) comme **GR-2e'** et **GR-2i'** diminue avec le temps au profit du régioisomère thermodynamique (Markovnikov) comme **GR-2e** et **GR-2i** augmente. Cette évolution met donc en évidence un équilibre entre les produits de greffage et le cation ponté intermédiaire. Ce phénomène ne peut pas avoir lieu avec **GR-2g** et **GR-2h** car leurs produits cinétiques et thermodynamiques sont identiques.

D'autres substrats plus complexes ont aussi pu être fonctionnalisés avec cette méthode (**Figure 7**). La réaction n'est quasiment pas régiosélective pour la macrolactone **GR-2j** car les substituants de la double liaison ne sont pas suffisamment différents. Les dérivés de clofibrate et d'estrone, **GR-2k** et **GR-2l**, issus de dérivés de clofibrate et d'estrone, sont obtenus avec de bons rendements après deux jours de réaction car les substrats sont peu réactifs. La régiosélectivité obtenue est inversée par rapport à la règle de Markovnikov, comme pour **GR-2g** et **GR-2h**.



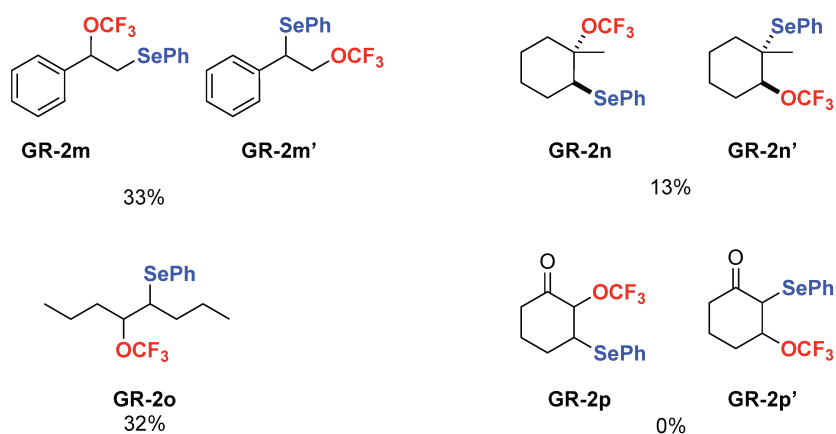
Rendements dosés déterminés avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne (rendements isolés entre parenthèses)

[a]: 24 h

[b]: 48h

*Figure 7 : Phénylsélénotrifluorométhoxylation de dérivés complexes*

Les conditions de réaction mises au point ont présenté leurs limites sur différents substrats (**Figure 8**). A partir du styrène, **GR-2m** a été observé avec un rendement RMN <sup>19</sup>F très moyen et s'est avéré très instable. Une dégradation complète du produit est observée lors de l'extraction. Cette sensibilité accrue peut s'expliquer par l'équilibre entre les produits de greffage et le cation ponté qui est ici très orienté en direction de l'épisélénonium à cause de la présence du OCF<sub>3</sub> (relativement bon groupe partant) sur une position benzylique. Sur un alcène tri-substitué comme le méthyl-cyclohexène, la réaction fonctionne très mal (**GR-2n**), probablement à cause d'un problème d'encombrement stérique. Le composé **GR-2o** est obtenu à partir du (*E*)-4-octène avec un faible rendement et présente aussi une forte instabilité. Enfin, la formation du produit **GR-2p** issu de la cyclohexénone n'est pas observée avec ces conditions.

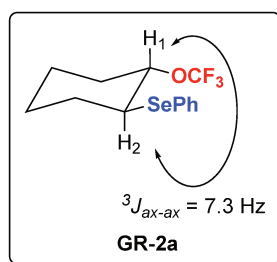


Rendements dosés déterminés avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

*Figure 8 : Limites de la réaction*

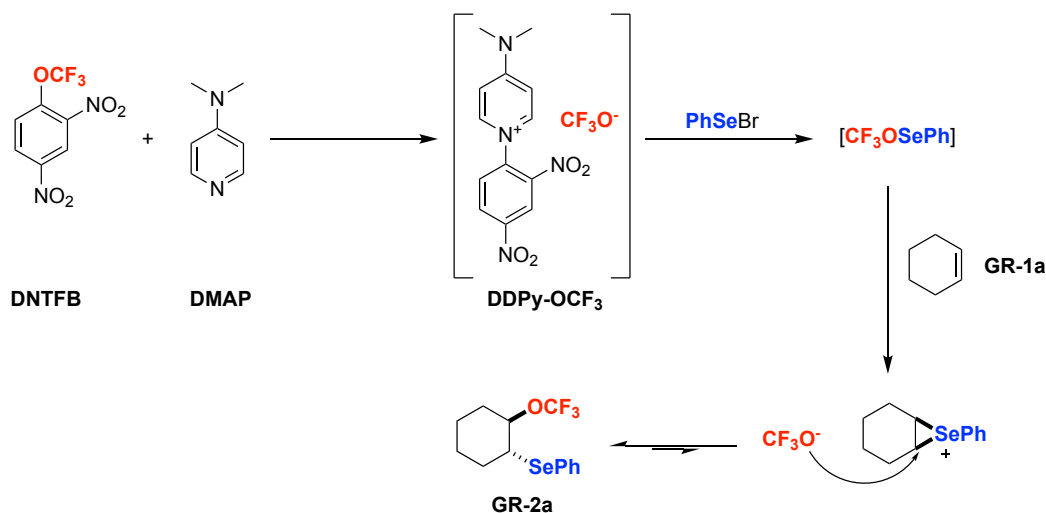
### *c. Mécanisme*

Le mécanisme de greffage a été investigué. Il a été montré que la méthode B permet la préformation d'une espèce intermédiaire, possiblement PhSeOCF<sub>3</sub>, qui est observable en RMN <sup>19</sup>F (*cf.* Chapitre 2:II.a). De plus, seul le stéréoisomère *trans* a été obtenu pour le composé **GR-2a**. Il est identifié à l'aide des constantes de couplage en RMN <sup>1</sup>H, qui sont caractéristiques d'un couplage axial-axial (**Figure 9**).



*Figure 9 : Conformation trans de GR-2a*

Finalement, il a été remarqué que la proportion de produit cinétique (anti-Markovnikov) diminue lorsque la durée de réaction augmente tandis que la proportion de produit thermodynamique (Markovnikov) augmente (*cf.* Chapitre 2:II.b). Cette observation confirme l'existence d'un équilibre entre les produits de greffage et le cation ponté épisélénonium formé par l'addition de PhSeBr sur la double liaison (*cf.* Chapitre 1:V.b). Grâce à toutes ces observations, le mécanisme suivant est proposé (**Schéma 50**).



*Schéma 50 : Mécanisme de la phénylsélénotrifluorométhoxylation des alcènes*

### III. Stabilité des produits de greffage

Il a rapidement été observé lors des premières tentatives de purification par chromatographie sur gel de silice que les produits n'étaient pas stables et se dégradent, avec une perte du signal du groupement OCF<sub>3</sub> en RMN <sup>19</sup>F. Une faible stabilité dans le CDCl<sub>3</sub> a aussi été observée, avec une lente dégradation du produit assez notable après une ou deux journées. Ces observations nous ont poussé à étudier la stabilité des produits de greffage **GR-2**.

#### a. Stabilité en milieu acide

La dégradation observée sur gel de silice ou dans CDCl<sub>3</sub> (solvant légèrement acide) laisse suspecter une sensibilité à l'acidité des produits de greffage. Le produit **GR-2a** a donc été traité par l'acide trifluoroacétique pendant une nuit et le composé trifluoroacétoxylé **GR-4a** a été obtenu, résultant de la substitution du groupement OCF<sub>3</sub> par le groupement trifluoroacétoxy (**Schéma 51**). Cette dégradation peut être causée par l'activation d'un atome de fluor de OCF<sub>3</sub> par un proton acide, ce qui faciliterait la reformation de l'ion ponté et la libération d'acide

fluorhydrique et de difluorophosgène. L'anion trifluoroacétate pourrait par la suite ouvrir le épisélénonium pour obtenir **GR-4a** (Schéma 51).

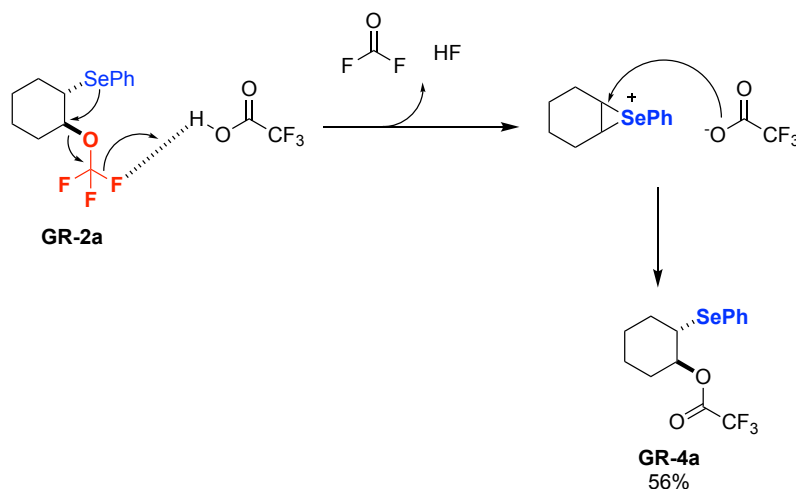


Schéma 51 : Mécanisme de dégradation en milieu acide

### **b. Purification des produits**

La dégradation dans le chloroforme deutéré étant relativement lente, elle n'a pas posé de problèmes significatifs pour la caractérisation des produits. En revanche, d'autres méthodes de purification ont dû être développées pour faire face à l'instabilité sur gel de silice. Initialement, les produits de greffage **GR-2** étaient purifiés sur des cartouches d'alumine basique avec de bons résultats mais aussi des limites. Seuls des substrats apolaires peuvent être purifiés par cette méthode, et la cartouche d'alumine ne permet pas d'éliminer certaines impuretés comme le PhSeSePh (qui se forme lorsque la conversion de la réaction n'est pas suffisamment élevée). L'utilisation de silice traitée préalablement par une base permet de purifier les composés correctement et de dépasser les limites de la purification sur cartouche d'alumine.

### **c. Stabilité en milieu basique et aqueux**

Un test de stabilité en milieu basique a aussi été réalisé. Le proton en  $\alpha$  du groupement OCF<sub>3</sub> peut sembler assez acide, et Billard avait décrit en 1999 la déprotonation du H- $\alpha$  du groupement triflone pour obtenir des composés vinyliques (Chapitre 1:V.c).<sup>[62]</sup> Cependant, aucune dégradation n'a été observée lorsque **GR-2a** est mis en contact d'hydruure de sodium pendant 2 jours (Schéma 52). Le produit semble donc stable en milieu basique. En revanche, une dégradation complète de **GR-2a** est constaté en présence de cinq équivalents d'eau dans l'acétonitrile et **GR-OH** est obtenu.

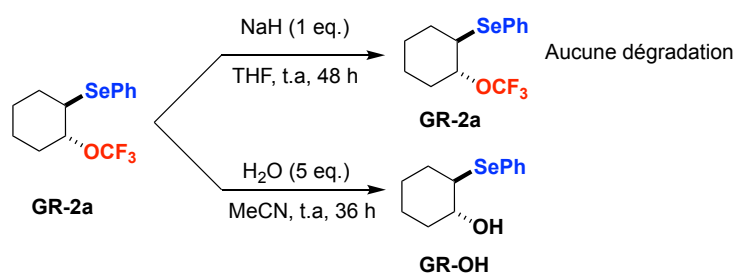


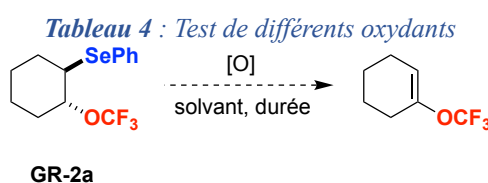
Schéma 52 : Stabilité de GR-2a en milieu basique et en milieu aqueux

A partir de la série de composés trifluorométhoxylés et phénylséléniés **GR-2**, nous nous sommes par la suite penchés à leur post-fonctionnalisation par différentes méthodes.

## IV. Post-fonctionnalisation des produits de greffage

### a. Oxydation du sélénium

Un des objectifs du projet était également la post-fonctionnalisation des produits de greffage, notamment par oxydation du sélénium en sélénoxyde afin d'obtenir des composés trifluorométhoxylés vinyliques, en s'inspirant des travaux de Billard de 1999.<sup>[62]</sup> De nombreux oxydants différents ont été essayés, mais un mélange complexe était obtenu à chaque fois et le produit souhaité n'a pas été observé en RMN (**Tableau 4**).



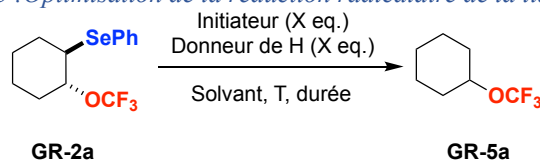
Entrée	Oxydant	Solvant	Durée de réaction (h)
1	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> <sup>[55b, 62]</sup>	CDCl <sub>3</sub>	16
2	<i>m</i> -CPBA <sup>[55b, 62]</sup>	DCM	16
3	SelectFluor <sup>®</sup> / H <sub>2</sub> O <sup>[65]</sup>	MeCN	2
4	SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / NaHCO <sub>3</sub> <sup>[66]</sup>	DCM	2

### b. Clivage radicalaire de la liaison C-Se

Suite à l'échec de l'oxydation du sélénium pour obtenir les composés vinyliques OCF<sub>3</sub>, une autre voie de post-fonctionnalisation a été investiguée. Les composés organoséléniés sont

connus pour être des précurseurs radicalaires très versatiles.<sup>[67]</sup> La liaison C-Se des composés **GR-2** pourrait donc être réduite pour obtenir des composés alkyles trifluorométhoxylés (**Tableau 5**).

*Tableau 5 : Optimisation de la réduction radicalaire de la liaison C-Se*



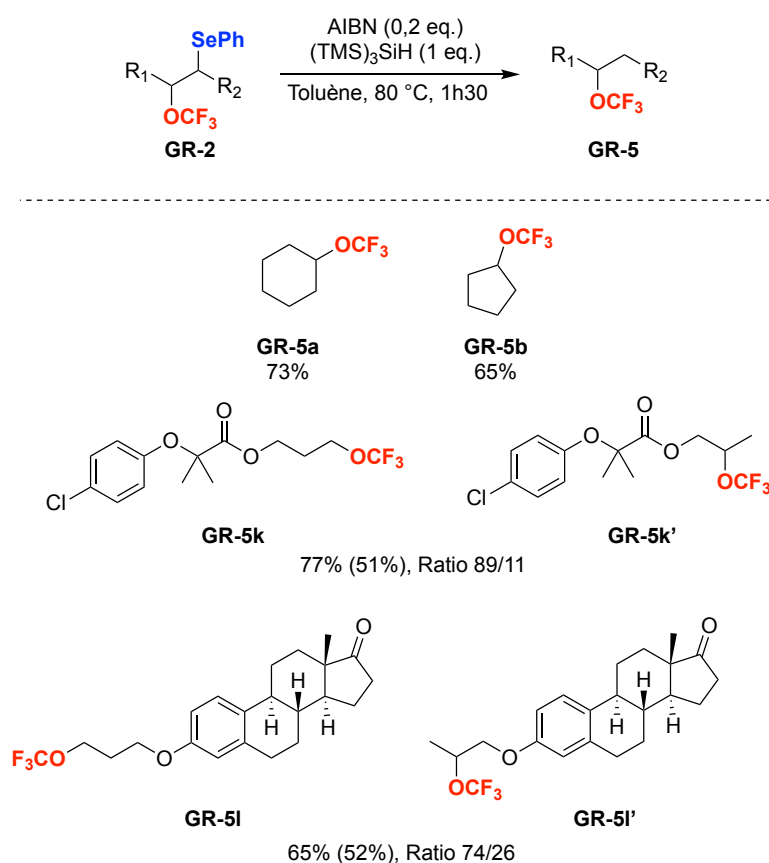
Entrée	Initiateur (Eq.)	Donneur de H <sup>•</sup> (Eq.)	Solvant	Température (°C)	Durée de réaction (h)	Rendement <sup>[a]</sup>
1	AIBN (0,1)	Bu <sub>3</sub> SnH (1)	Toluène	100	16	0%
2	AIBN (0,2)	PhSiH <sub>3</sub> (1)	Toluène	80	1,5	0%
3	AIBN (0,2)	(TMS) <sub>3</sub> SiH (2)	Toluène	80	1,5	68%
<b>4</b>	<b>AIBN (0,2)</b>	<b>(TMS)<sub>3</sub>SiH (1)</b>	<b>Toluène</b>	<b>80</b>	<b>1,5</b>	<b>73%</b>
5	Luperox LP (0,2)	(TMS) <sub>3</sub> SiH (1)	Toluène	80	1,5	18%
6	UV 300 nm	(TMS) <sub>3</sub> SiH (2)	Toluène	20	1	40%
7	UV 300 nm	(TMS) <sub>3</sub> SiH (2)	DCM	20	1	30%

[a] : Rendements déterminés avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

L'AIBN a d'abord été choisi comme initiateur radicalaire de la réduction. En présence de tributylstannane ou de PhSiH<sub>3</sub>, deux donneurs classiques de H<sup>•</sup>, la formation du produit désiré **GR-5a** n'est pas observé (**Tableau 5**, entrée 1 et 2). Le tris(triméthylsilyl)silane (TMS)<sub>3</sub>SiH est un autre donneur de H<sup>•</sup> décrit par Chryssostomos Chatgililoglu en 1988<sup>[68]</sup> et pouvant réduire la liaison C-Se.<sup>[69]</sup> En présence de deux équivalents de (TMS)<sub>3</sub>SiH, **GR-5a** est obtenu avec un bon rendement (**Tableau 5**, entrée 3). L'ajout de styrène ou de allylSnBu<sub>3</sub> à la place de (TMS)<sub>3</sub>SiH pour piéger le radical formé et obtenir de nouveaux composés fonctionnalisés a été testé, mais n'a pas abouti pas aux produits attendus. Diminuer la quantité de réactif de Chatgililoglu améliore très légèrement le rendement (**Tableau 5**, entrée 4). L'AIBN étant toxique, d'autres initiateurs radicalaires ont été essayés. Le Luperox<sup>®</sup> LP permet de former **GR-5a** mais avec un mauvais rendement (**Tableau 5**, entrée 5). Il est aussi connu dans la littérature que la liaison C-Se peut être clivée par irradiation UV.<sup>[70]</sup> La réduction a donc été tentée par irradiation sous une lampe UV à 300 nm et le produit **GR-5a** est obtenu mais avec de moins

bons rendements (**Tableau 5**, entrées 6 et 7). La présence de nombreux signaux différents en plus des signaux des composés **GR-2a** et **GR-5a** en RMN <sup>19</sup>F laisse penser que la coupure de la liaison C-Se est bien possible dans ces conditions mais que le radical n'est pas piégé de façon sélective.

A partir des conditions optimales mises au point (**Tableau 5**, entrée 4), quelques produits réduits **GR-5** sont obtenus (**Schéma 53**). **GR-5a** et **GR-5b** sont obtenus avec de bons rendements mais ne peuvent pas être isolés car trop volatils. **GR-2k** et **GR-5l**, qui sont des substrats plus complexes, ont pu être efficacement réduits en **GR-5k** et **GR-5l**. Il est intéressant de constater que la formation d'un radical alkyl primaire (moins stable qu'un secondaire), lorsque le groupement SePh se trouve en position terminale, n'empêche pas la réduction d'avoir lieu sur les deux régioisomères de départ (**GR-2k** et **2k'** ainsi que **GR-2l** et **2l'**). Les proportions des régioisomères des produits réduits sont identiques à celles des produits de greffage de départ.



Rendements dosés déterminés avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne (rendements isolés entre parenthèses)

*Schéma 53 : Exemplification de la réduction des quelques composés GR-2*

## V. Conclusion

Au cours de ce projet, les conditions de la phénylsélénotrifluorométhoxylation des alcènes ont été mises au point. Ces conditions ont pu être appliquées sur une variété d'alcènes différents afin d'obtenir les produits de greffage **GR-2** avec de très bons rendements (74-96%). Une étude de la stabilité de ces produits a permis de révéler une sensibilité à l'acidité, notamment lors des purifications sur gel de silice. La liaison C-Se des composés **GR-2** a pu être réduite efficacement pour former les produits **GR-5** avec de bons rendements (65-77%). Cette méthode peut être intéressante pour atteindre des alkyles trifluorométhoxylés secondaires qui peuvent être difficiles à obtenir par trifluorométhoxylation nucléophile directe (comme **GR-5a** et **GR-5b**)<sup>[47]</sup>. Les tests d'oxydation du sélénium pour obtenir des composés trifluorométhoxylés vinyliques se sont avérés à ce jour infructueux. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication dans le numéro thématique « Organofluorine Chemistry VI » de *Beilstein Journal of Organic Chemistry* en 2024.<sup>[71]</sup>

## Chapitre 3: Extension aux halogéno-trifluorométhyléthers

<b>I. Optimisation et synthèse d'halogéno-trifluorométhyléthers .....</b>	<b>73</b>
<i>a. Bromotrifluorométhoxylation des alcènes avec DPPy-OCF<sub>3</sub> .....</i>	<i>73</i>
<i>b. Iodotrifluorométhoxylation des alcènes avec DPPy-OCF<sub>3</sub>.....</i>	<i>74</i>
<b>II. Conclusion .....</b>	<b>77</b>

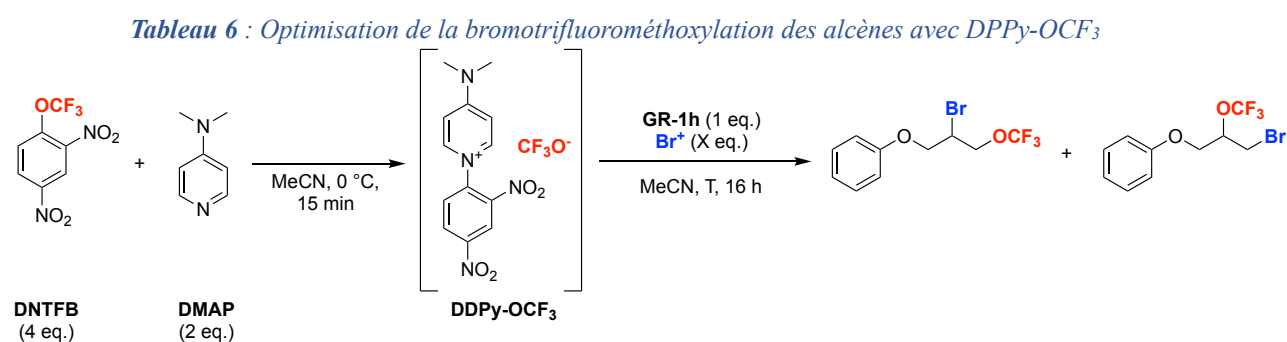


## I. Optimisation et synthèse d'halogénotrifluorométhyléthers

Les bons résultats obtenus par la phénylsélénotrifluorométhoxylation des alcènes avec **DPPy-OCF<sub>3</sub>** nous ont poussé à essayer de greffer d'autres électrophiles sur des doubles liaisons. Parmi ces électrophiles, les halogènes sont les plus intéressants pour les potentielles réactions de post-fonctionnalisation réalisables sur les produits obtenus. Il serait aussi intéressant de pouvoir comparer les résultats obtenus par Tang lors des réactions de iodo- et bromotrifluorométhoxylation d'alcènes [36, 52] avec le réactif de trifluorométhoxylation développé par notre équipe et sans sels métalliques.

### a. Bromotrifluorométhoxylation des alcènes avec **DPPy-OCF<sub>3</sub>**

Le greffage de brome électrophile a d'abord été investigué. Après préformation de l'ion **DPPy-OCF<sub>3</sub>**, l'alcène **GR-1h** et une source de brome électrophile Br<sup>+</sup> sont ajoutés dans la solution dans l'optique d'obtenir les produits de greffage du brome (**Tableau 6**).



Entrée	Source de Br <sup>+</sup> (Eq.)	Température (° C)	Rendement [a]
1	DBDMH (1)	40	29%
2	DBDMH (1)	40	25% [b]
3	DBDMH (2)	40	31%
4	NBS (1)	40	11%
5	NBS (2)	40	18%
6	NBS (2)	80	12%
7	NBS (4)	40	28%

[a] : Rendements déterminés avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

[b] : Avec quinuclidine (0,1 eq.)

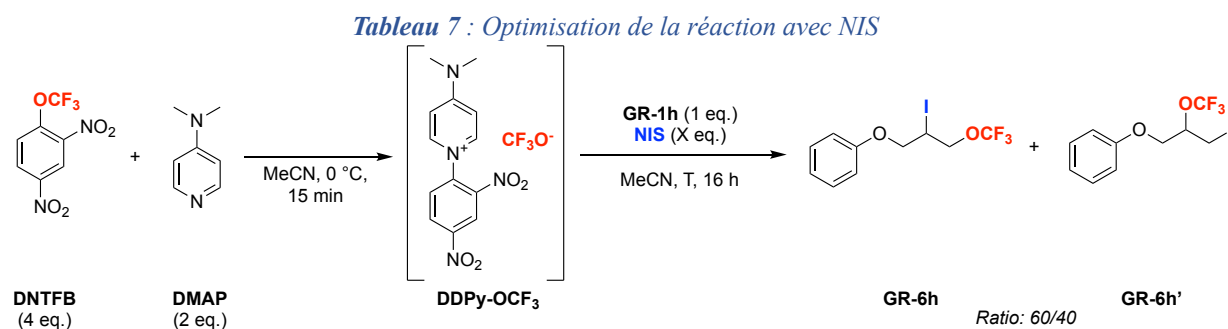
Le 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoin (**DBDMH**) a d'abord été testé comme source de brome électrophile. Le rendement avec un équivalent de **DBDMH** à 40 °C est faible (**Tableau 6**, entrée 1). L'ajout d'une quantité catalytique de quinuclidine, pouvant activer le **DBDMH** (comme décrit par Tang <sup>[36]</sup>), n'améliore pas le rendement (**Tableau 6**, entrée 2). L'augmentation de la quantité de brome électrophile dans le milieu n'a pas non plus d'impact (**Tableau 6**, entrée 3). Remplacer **DBDMH** par **NBS** a un impact négatif sur le rendement (**Tableau 6**, entrée 4). L'augmentation de la quantité de **NBS** permet de retrouver un rendement similaire à celui obtenu initialement avec **DBDMH** (**Tableau 6**, entrée 5 et 7). Enfin, l'augmentation de la température semble avoir un impact délétère sur le rendement (**Tableau 6**, entrée 5 vs entrée 6).

Les tests menés n'ont pas permis d'aboutir à des conditions satisfaisantes permettant la formation de produits greffés par OCF<sub>3</sub> et Br.

#### ***b. Iodotrifluorométhylation des alcènes avec DPPy-OCF<sub>3</sub>***

Le greffage d'iode électrophile a été par la suite étudié. Similairement au brome, le **DPPy-OCF<sub>3</sub>** est d'abord préformé, puis l'alcène **GR-1h** ainsi que le *N*-iodosuccinimide (**NIS**) sont ajoutés (**Tableau 7**).

Avec un équivalent de **NIS** à 40 °C, les produits souhaités **GR-6h** et **GR-6h'** (ratio 60 :40) ne sont obtenus qu'avec 11% de rendement (**Tableau 7**, entrée 1). L'augmentation de la quantité de **NIS** permet d'augmenter le rendement (**Tableau 7**, entrées 2 et 4) jusqu'à ce qu'il plafonne avec 6 équivalents de **NIS** (**Tableau 7**, entrée 6). L'augmentation de la température de la réaction à 80 °C a un effet néfaste pour le rendement (**Tableau 7**, entrée 3) et seulement des traces de produits sont obtenus. Enfin, l'augmentation de la quantité d'anion trifluorométhoxylate présente dans le milieu réactionnel a un effet négatif sur le rendement (**Tableau 7**, entrée 4 vs. entrée 5). Le **NIS** ne permet pas d'obtenir avec des rendements satisfaisants le produit **GR-6h**.



Entrée	NIS (Eq.)	Température (° C)	Rendement <sup>[a]</sup>
1	1	40	11%
2	2	40	22%
3	2	80	3%
4	4	40	40%
5	4	40	30% <sup>[b]</sup>
6	6	40	27%

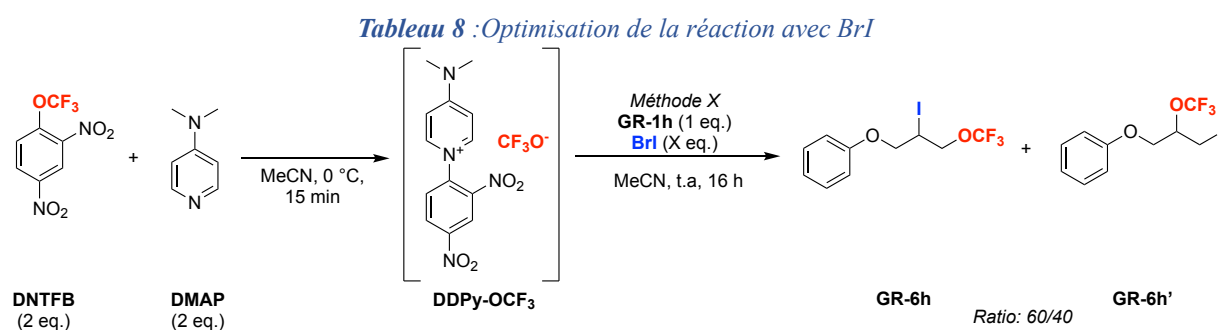
[a] : Rendements déterminés avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

[b] : Avec DMAP (3 eq.) et DNTFB (6 eq.)

A la place de NIS, le monobromure d'iode BrI est ensuite investigué comme source d'iode électrophile (Tableau 8). Ce solide est assez délicat à manipuler car il sublime très facilement à température ambiante. Il est donc ajouté dans la réaction sous forme de solution dans l'acétonitrile après avoir été pesé en flacon fermé. Avec ce réactif, différentes méthodes d'ajout et de réaction ont été étudiées : l'ajout de BrI et de l'alcène sur la solution de DDPy-OCF<sub>3</sub> (Méthode A) ou l'ajout de BrI seul sur la solution de DDPy-OCF<sub>3</sub> suivi d'une agitation de quinze minutes avant l'ajout de l'alcène (Méthode B). Avec les Méthodes A et B, la réaction se fait dans un tube transparent. La Méthode C est identique à la Méthode B pour l'ordre d'ajout, mais la réaction (y compris l'ajout) se fait cette fois-ci à l'abri de la lumière dans un tube couvert de papier aluminium.

L'ajout de deux équivalents de BrI selon la Méthode A permet d'aboutir à GR-6h avec un rendement satisfaisant (Tableau 8, entrée 1). L'ajout de BrI seul sur DDPy-OCF<sub>3</sub> pour préformer, à l'instar de ce qui a été observé avec le sélénium, une hypothétique espèce réactive intermédiaire (Méthode B) améliore le rendement (Tableau 8, entrée 2). Refaire la même réaction mais dans un tube à l'abri de la lumière permet encore d'améliorer le rendement

(Tableau 8, entrée 3). Le composé **GR-6h** n'a pas fait preuve d'une sensibilité particulière à la lumière. Il est donc possible que l'espèce réactive intermédiaire formée par l'ajout de BrI sur **DDPy-OCF<sub>3</sub>** soit elle sensible à la lumière et que sa dégradation nuise à la réactivité et au rendement. Un excès tout comme un défaut de BrI par rapport à la quantité de **DDPy-OCF<sub>3</sub>** présente dans le milieu diminue le rendement de la réaction (Tableau 8, entrées 5 à 7). La chute du rendement observée avec un excès de BrI pourrait s'expliquer par une compétition entre CF<sub>3</sub>O<sup>-</sup> et Br<sup>-</sup> pour ouvrir l'ion ponté. Le remplacement de BrI par I<sub>2</sub> entraîne aussi une chute du rendement, et les méthodes d'ajout (Méthode A ou Méthode C) ne semblent pas avoir d'impact (Tableau 8, entrées 8 et 9). La différence de polarisation entre BrI et I<sub>2</sub> peut expliquer la différence de réactivité observée.

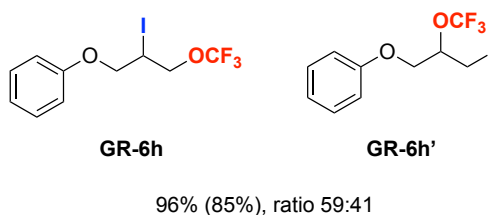


Entrée	BrI (Eq.)	Méthode	Rendement <sup>[a]</sup>
1	2	A	58%
2	2	B	76%
3	2	C	94%
4	2	C <sup>[b]</sup>	96%
5	3	A	20%
6	3	C	31%
7	1	C	48%
8	I <sub>2</sub> (2 eq.)	C	74%
9	I <sub>2</sub> (2 eq.)	A	76%

[a] : Rendements déterminés avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

[b] : En 3 h au lieu de 16 h

Avec les conditions optimales obtenues pour la synthèse de **GR-2h** (Tableau 8, entrée 4), des problèmes de répétabilité ont été constatés. La « fraîcheur » du lot de BrI utilisé est suspectée de causer ces fluctuations. Le lot utilisé pendant toute l'optimisation a fini par donner de moins bons résultats et l'utilisation d'un lot neuf permet de remédier à ce problème. Néanmoins, la qualité du BrI se dégrade trop rapidement et seuls **GR-6h** et **GR-6h'** ont été isolés par cette méthode avec 85% de rendement isolé (**Figure 10**).



*Figure 10 : Iodotrifluorométhylation d'un alcène avec BrI*

## II. Conclusion

Au cours de ce projet, des conditions satisfaisantes de bromotrifluorométhylation d'alcènes avec **DPPy-OCF<sub>3</sub>** n'ont pas pu être obtenues. D'autres tests auraient pu être réalisés, notamment en utilisant le **(DHQD)<sub>2</sub>PHAL** utilisé par Tang et qui semble jouer un rôle particulier dans sa réaction. Des sels d'argent auraient pu également être ajoutés en plus dans la réaction pour potentiellement rendre l'anion CF<sub>3</sub>O<sup>-</sup> plus réactif, mais en diminuant l'intérêt de la méthode.

En revanche, des conditions permettant le greffage d'iode et d'un groupement OCF<sub>3</sub> sur une double liaison ont été mises au point. Ces conditions souffrent néanmoins d'un problème de répétabilité, probablement causé par la stabilité de BrI. De ce fait, un seul composé a été isolé à partir de cette méthode, mais l'exemplification pourrait donc être poursuivie. Des opportunités de post-fonctionnalisation pourraient aussi être explorées, comme la réduction de la liaison C-I, ou encore l'élimination de l'iode pour former un composé trifluorométhoxylé vinylique. D'autres réactifs donneurs d'iode électrophile comme le 1,3-diiodo-5,5-diméthylhydantoin (**DIH**) pourraient être testés en remplacement de BrI.



## **Partie expérimentale**

<b>General information .....</b>	<b>81</b>
<b>General procedures.....</b>	<b>82</b>
<b>Products characterization .....</b>	<b>85</b>



## **General information**

All reactions were carried out in a sealed vial with dry solvents under anhydrous conditions, unless otherwise noted. Acetonitrile (MeCN, 99.8%, anhydrous in a Sure/Seal™ bottle), dimethylformamide (DMF anhydrous, >99.8%) and toluene (toluene anhydrous, >99.9%, inhibitor free) were purchased from Merck Sigma Aldrich.

Reagents and solvents were purchased at commercial quality available and used without further purification, unless otherwise stated.

Thin layer chromatography analyses were realized using ALUGRAM SIL G/UV254, 0.20 mm on an aluminium support (Macherey-Nagel) and revealed with UV irradiation (254 nm). Flash chromatography purifications were made with Silica 60M, 0.04-0.063 mm supplied from Macherey- Nagel Kieselgel.

NMR spectra were recorded on a Bruker AV 500 spectrometer at 500 MHz (<sup>1</sup>H NMR), 126 MHz (<sup>13</sup>C NMR), 471 MHz (<sup>19</sup>F NMR), 95 MHz (<sup>77</sup>Se), on a Jeol ECZ400 spectrometer at 400 MHz (<sup>1</sup>H NMR), 101 MHz (<sup>13</sup>C NMR), 376 MHz (<sup>19</sup>F NMR), 76 MHz (<sup>77</sup>Se) or on a Bruker AV 300 spectrometer at 300 MHz (<sup>1</sup>H NMR), 282 MHz (<sup>19</sup>F NMR). Coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz), and the following abbreviations were used to designate multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, m = multiplet, br = broad.

<sup>13</sup>C NMR spectra and <sup>77</sup>Se NMR spectra were recorded with complete proton decoupling. Chemical shifts for <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C are reported in ppm from tetramethylsilane. Chemical shifts for <sup>19</sup>F NMR spectra are recorded in ppm from CFC<sub>3</sub>. Chemical shifts for <sup>77</sup>Se NMR spectra are recorded from Me<sub>2</sub>Se.

Assignments of NMR signals were made by homonuclear (COSY) and heteronuclear (HSQC, HMBC, and <sup>19</sup>F gc2HSQC) two-dimensional correlation spectroscopy

Melting points were determined using a Kofler bench apparatus (calibration substances were specified). HR-MS measurements were performed on a Bruker MicrOTOFQ II (electrospray ionization ESI and atmospheric pressure chemical ionisation APCI) and an Agilent 7200 GC/Q-TOF (electron ionization EI) mass-spectrometers.

**Caution:** Reactions involving **DNTFB** (2,4-dinitro-1-(trifluoromethoxy)benzene) may generate difluorophosgene, which is a very toxic gas.<sup>[9]</sup> As such, reactions must be carried out in a well-ventilated fume hood.

## **General procedures**

### **Procedure A : Phenylselenotrifluoromethoxylation of alkenes**

In a 10 mL vial, **DNTFB** (160  $\mu$ L, 1 mmol, 2 equiv.) was added in one portion into a stirred solution of **DMAP** (119 mg, 0.975 mmol, 1.95 equiv.) in anhydrous MeCN (1.5 mL). The vial is closed and the reaction is stirred in an ice bath for 15 minutes (of note, the reaction quickly becomes orange after **DNTFB** addition and quickly turns yellow). Then, the tube was opened and **PhSeBr** (118 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) is added quickly in one portion. The vial is stirred in the same ice bath for 15 minutes. Then, the tube is opened and the alkene **GR-1** is added (0.5 mmol, 1 equiv.). The vial is stirred at room temperature for 2h30 (unless otherwise stated). Of note, a yellowish precipitate was formed during the reaction for high-yielding substrates. The yield of the reaction was determined by <sup>19</sup>F NMR using trifluoromethylbenzene as an internal standard. After the end of the reaction, the content of the vial is transferred to a separatory funnel and 10 mL of water is added. The aqueous layer is extracted three times with 10 mL of diethylether. The organic layers are combined and washed with 10 mL of water. The organic layer is dried using MgSO<sub>4</sub>, filtered and then concentrated under vacuum. Two different purification processes can be used to purify the compounds. Compounds **GR-2** are obtained after purification.

### **Purification of compounds GR-2 on alumina**

For the purification process, a mix of 3.5 mL pentane and 0.5 mL DCM is added to the crude flask (an ultrasonic bath can be used to obtain a homogenous solution). The mix is collected using a syringe. The needle of the syringe is removed, and the syringe is fixed to an aluminium oxide cartridge (Waters Sep-Pak Alumina B Plus Long Cartridge) for filtration. The crude flask is rinsed using 4 mL pentane and the same process is repeated using the same cartridge. The filtrate obtained is concentrated under vacuum. The isolated compound is stored under nitrogen in a fridge.

### **Purification of compounds GR-2 on silica**

Before the flash chromatography, the silica underwent a basic treatment. In a large beaker, a suspension of silica in diethylether is prepared. Then, Et<sub>3</sub>N is added to the beaker (about 5% of the volume of diethylether) and the mixture is stirred for approximately 2 hours. The silica is then filtered and washed abundantly with diethylether. The silica is then dried and can be easily stored and used for future flash chromatography.

### **Procedure B : Reduction of the addition compounds GR-2**

In a 10 mL vial, compound **GR-2** (mixture of regioisomers, 0.3 mmol, 1 equiv.) is dissolved in anhydrous toluene (1.5 mL). The reaction vial is flushed with N<sub>2</sub> and degassed. AIBN (10 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv.) and (TMS)<sub>3</sub>SiH (95 μL, 0.3 mmol, 1 equiv.) are added in the vial. The reaction mixture is stirred at 80°C for 2h30. The yield of the reaction was determined by <sup>19</sup>F NMR using trifluoromethylbenzene as an internal standard. For non-volatile compounds (**GR-5k** and **GR-5l**), water (10 mL) is added in the vial and the reaction mixture is transferred to a separatory funnel. The aqueous layer is extracted with diethylether (3 x 10 mL). The organic layers are combined, dried using MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The crude mixture is purified by flash chromatography to afford compounds **GR-5**.

### **Procedure C : Preparation of the clofibrate derivative GR-1k**

The clofibrate derivative was prepared according to a procedure described in the literature.<sup>[72]</sup> **Allyl bromide** (2.8 mL, 32 mmol, 8 equiv.) was slowly added to a solution of **clofibric acid** (854 mg, 4 mmol, 1 equiv.) and NaHCO<sub>3</sub> (1.3 g, 16 mmol, 4 equiv.) in dry DMF. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The mixture was then washed with water and extracted three times with DCM. The organic layers were combined, dried using MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum to afford **GR-1k**.

### **Procedure D : Preparation of the estrone derivative GR-1l**

The estrone derivative was prepared according to a procedure described in the literature.<sup>[73]</sup> **Estrone** (811 mg, 3 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 45 mL of acetone. Then, **allyl bromide** (520 μL, 6 mmol, 2 equiv.) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.9 g, 21 mmol, 7 equiv.) are added under stirring. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 48 h. The acetone is evaporated under vacuum. Water is added and the aqueous layer is extracted three times with DCM. The organic layers were

combined, dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The crude product is purified by flash chromatography to afford **GR-11**.

**Procedure E : Stability test with trifluoroacetic acid**

In a 10 mL vial, compound **GR-2a** (135 mg, 0.39 mmol, 1 equiv.) is dissolved in anhydrous DCM (0.5 mL). Then, **trifluoroacetic acid** (40 µL, 0.52 mmol, 1.3 equiv.) is added and the mixture is stirred at room temperature for 16 h and analyzed by <sup>19</sup>F NMR with PhCF<sub>3</sub> as an internal standard. The mixture is then concentrated under vacuum using a rotary evaporator. The resulting product was analyzed by <sup>19</sup>F NMR and by <sup>1</sup>H NMR. Compound **GR-4a** was obtained in accordance with literature data.<sup>[74]</sup>

**Procedure F : Stability test in acetonitrile with water**

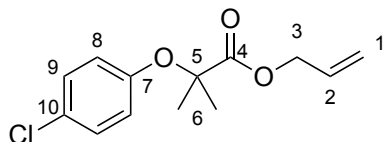
In a 10 mL vial, compound **GR-2a** (39mg, 0.12mmol, 1 equiv.) is dissolved in anhydrous acetonitrile (1 mL). Then, **water** (10 µL, 0.52mmol, 1.3 equiv.) is added and the mixture is stirred at room temperature for 36 h and analyzed by <sup>19</sup>F NMR with PhCF<sub>3</sub> as an internal standard. The mixture is extracted with diethylether and then concentrated under vacuum using a rotary evaporator. The resulting product was analyzed <sup>1</sup>H NMR. Compound **GR-OH** was obtained in accordance with literature data.<sup>[75]</sup>

**Procedure G : Iodotrifluoromethoxylation of alkenes**

In a 10 mL vial covered with aluminium foil, **DNTFB** (160 µL, 1 mmol, 2 equiv.) was added in one portion into a stirred solution of **DMAP** (119 mg, 0.975 mmol, 1.95 equiv.) in anhydrous MeCN (1.5 mL). The vial is closed and the reaction is stirred in an ice bath for 15 minutes (of note, the reaction quickly becomes orange after **DNTFB** addition and quickly turns yellow). Iodine monobromide (207 mg, 1 mmol, 2 equiv.) is weighted in a closed vial (caution : the solid sublimates very easily), dissolved in 0.5 mL dry MeCN and the resulting solution is added to the reaction vial. After 15 minutes of stirring at 0 °C, alkene **GR-1** is added (0.5 mmol, 1 equiv.) and the reaction is stirred at room temperature for 3 hours. The yield of the reaction was determined by <sup>19</sup>F NMR using trifluoromethylbenzene as an internal standard. After the end of the reaction, water is added and the organic phase is extracted three times with diethylether. The combined organic layers are dried over MgSO<sub>4</sub>; filtered and concentrated under vacuum. The crude mixture is purified by flash chromatography to afford compound **GR-6**.

## Products characterization

### allyl 2-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropanoate (GR-1k)



#### Procedure C

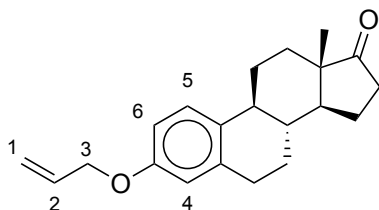
Light yellow liquid, 696 mg, 68%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.19 (m, 2H<sub>8 or 9</sub>), 6.79 (m, 2H<sub>8 or 9</sub>), 5.87 (m, 1H<sub>2</sub>), 5.28 (m, 2H<sub>1</sub>), 4.66 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 5.8, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 5.8, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.4 Hz, 2H<sub>3</sub>), 1.59 (s, 6H<sub>6</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.68 (Cq<sub>4</sub>), 154.05 (Cq<sub>7</sub>), 131.52 (C<sub>2</sub>), 129.20 (C<sub>8 or 9</sub>), 127.42 (Cq<sub>10</sub>), 120.81 (C<sub>8 or 9</sub>), 119.11 (C<sub>1</sub>), 79.64 (Cq<sub>5</sub>), 66.07 (C<sub>3</sub>), 25.40 (C<sub>6</sub>).

HRMS (ESI): Calc. for [M+Na<sup>+</sup>] C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClNaO<sub>3</sub>: 277.0602, measured: 277.0607

### (8R,9S,13S,14S)-3-(allyloxy)-13-methyl-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahydro-17H-cyclopenta[a]phenanthren-17-one (GR-1l)



#### Procedure D

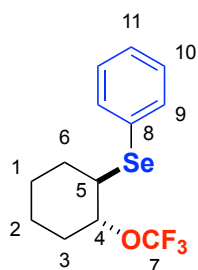
White solid, 746 mg, 86%

Eluent for flash chromatography: 100% DCM then 100% Et<sub>2</sub>O

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.6 Hz, <sup>5</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.1 Hz, 1H<sub>5</sub>), 6.73 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 2.8 Hz, 1H<sub>6</sub>), 6.66 (dd, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 2.7 Hz, <sup>5</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.1 Hz, 1H<sub>4</sub>), 6.05 (ddt, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 17.3, 10.5, 5.3 Hz, 1H<sub>2</sub>), 5.40 (ddt, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 17.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.6 Hz, <sup>1</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.6 Hz, 1H<sub>1</sub>), 5.27 (ddt, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 10.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.6 Hz, <sup>1</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.6 Hz, 1H<sub>1</sub>), 4.51 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 5.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.6 Hz, 2H<sub>3</sub>), 3.01 – 2.84 (massif, 2H<sub>A1k</sub>), 2.62 – 1.91 (massif, 7H<sub>A1k</sub>), 1.75 – 1.34 (massif, 6H<sub>A1k</sub>), 0.91 (s, 3H<sub>A1k</sub>).

The spectroscopic data are in accordance with the literature.<sup>[73]</sup>

**phenyl(2-(trifluoromethoxy)cyclohexyl)selane (GR-2a)**



Procedure A

Purification on alumina

Light-yellow oil, 136 mg, 85%

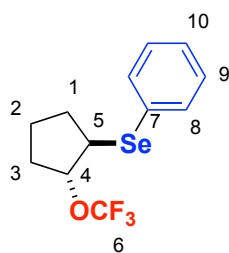
<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -57.35 (s).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (m, 2H<sub>9</sub>), 7.35 – 7.24 (massif, 3H<sub>10 and 11</sub>), 4.31 (td, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.3, 3.6 Hz, 1H<sub>4</sub>), 3.37 (td, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.3, 4.1 Hz, 1H<sub>5</sub>), 2.20 – 2.16 (massif, 2H<sub>3 and 6</sub>), 1.82 – 1.52 (massif, 4H<sub>1,2,3 and 6</sub>), 1.50 – 1.33 (massif, 2H<sub>1 and 2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.81(C<sub>9</sub>), 129.11 (C<sub>10</sub>), 128.53 (C<sub>q8</sub>), 127.85 (C<sub>11</sub>), 121.60 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 254.6 Hz, C<sub>q7</sub>), 79.49 (C<sub>4</sub>), 45.31 (C<sub>5</sub>), 30.37 (C<sub>3 or 6</sub>), 30.29 (C<sub>3 or 6</sub>), 24.04 (C<sub>1</sub>), 22.10 (C<sub>2</sub>).

HRMS (EI): calc. for [M<sup>+</sup>] C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>OSe: 324.0235, measured 324.0221

**phenyl(2-(trifluoromethoxy)cyclopentyl)selane (GR-2b)**



Procedure A

Purification on alumina

Light-yellow oil, 116 mg, 74%

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -58.01 (s).

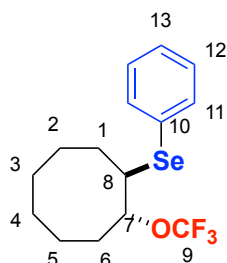
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (m, 2H<sub>8</sub>), 7.36 – 7.27 (massif, 3H<sub>9 and 10</sub>), 4.64 (td, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 5.3, 2.3 Hz, 1H<sub>4</sub>), 3.74 (m, 1H<sub>5</sub>), 2.34 – 2.13 (massif, 2H<sub>1 and 3</sub>), 1.90 – 1.62 (massif, 4H<sub>1,3 and 2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.37 (C<sub>8</sub>), 129.34 (C<sub>9</sub>), 128.88 (C<sub>q7</sub>), 128.02 (C<sub>10</sub>), 121.50 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 255.1 Hz, C<sub>6</sub>), 85.81 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 2.2 Hz, C<sub>4</sub>), 46.14 (C<sub>5</sub>), 31.21 (C<sub>1 or 3</sub>), 30.69 (C<sub>1 or 3</sub>), 22.64 (C<sub>2</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 366.51 (s).

HRMS (EI): calc. for [M<sup>+</sup>] C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>OSe: 310.0079, measured 310.0079

**phenyl(2-(trifluoromethoxy)cyclooctyl)selane (GR-2c)**



**Procedure A**

Purification on treated silica

Eluent for flash chromatography: Pentane 100%

Light-yellow oil, 36 mg, 20% (24 h)

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -57.38 (s).

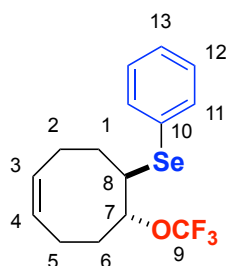
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 (m, 2H<sub>11</sub>), 7.28 – 7.22 (massif, 3H<sub>12 and 13</sub>), 4.48 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.7, 6.4, 2.5 Hz, 1H<sub>7</sub>), 3.51 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.7, 7.9, 2.6 Hz, 1H<sub>8</sub>), 2.20 – 1.93 (massif, 3H<sub>alk</sub>), 1.87 – 1.30 (massif, 9H<sub>alk</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.93(C<sub>11</sub>), 129.49 (C<sub>q10</sub>), 129.19 (C<sub>12</sub>), 127.85 (C<sub>13</sub>), 121.67 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 255.0 Hz, C<sub>q9</sub>), 83.13 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 1.8 Hz, C<sub>7</sub>), 48.71 (C<sub>8</sub>), 30.78 5 (C<sub>alk</sub>), 28.77 (C<sub>alk</sub>), 26.19 (C<sub>alk</sub>), 25.98 (C<sub>alk</sub>), 25.68 (C<sub>alk</sub>), 23.92 (C<sub>alk</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 386.46 (s).

HRMS (APCI): Calc. for [M<sup>+</sup>] C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>OSe: 352.0548, measured: 352.0550

**phenyl(Z)-8-(trifluoromethoxy)cyclooct-4-en-1-yl)selane (GR-2d)**



Procedure A

Purification on alumina

Light-yellow oil, 120 mg, 70%

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -57.98 (s).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 (m, 2H<sub>11</sub>), 7.32 – 7.24 (massif, 3H<sub>12 and 13</sub>), 5.79 – 5.63 (massif, 2H<sub>3 and 4</sub>), 4.60 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.3, 6.6, 3.1 Hz, 1H<sub>7</sub>), 3.72 (td, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.3, 3.4 Hz, 1H<sub>8</sub>), 2.48 – 2.13 (massif, 6H<sub>1, 2, 5 and 6</sub>), 2.10 – 1.93 (massif, 2H<sub>1 and 6</sub>).

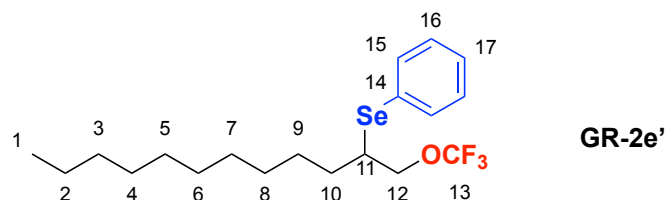
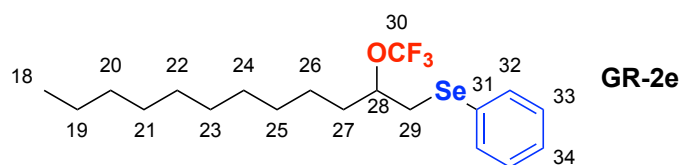
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.46 (C<sub>11</sub>), 130.51 (C<sub>q10</sub>), 130.33 (C<sub>3 or 4</sub>), 129.56 (C<sub>3 or 4</sub>), 129.27 (C<sub>12</sub>), 127.78 (C<sub>13</sub>), 121.64 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 254.7 Hz, C<sub>q9</sub>), 81.24 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 2.0 Hz, C<sub>7</sub>), 46.90 (C<sub>8</sub>), 33.38 (C<sub>1 or 6</sub>), 32.96 (C<sub>1 or 6</sub>), 25.14 (C<sub>2</sub>), 22.34 (C<sub>5</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 381.00 (q, J<sub>Se-F</sub> = 5.7 Hz)

HRMS (ESI): calc. for [M+H]<sup>+</sup> [C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>OSe]: 350.0397, measured 350.0472

**phenyl(2-(trifluoromethoxy)dodecyl)selane (GR-2e)**

**phenyl(1-(trifluoromethoxy)dodecan-2-yl)selane (GR-2e')**



Procedure A

Purification on alumina

Light-yellow oil, 155 mg, 76%, Ratio **GR-2e** / **GR-2e'**: 83/17 (24h)

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -57.65 (**GR-2e**, s, 0.83), -60.30 (**GR-2e'**, s, 0.17).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 – 7.49 (massif, 2H<sub>15</sub> and 32), 7.32 – 7.26 (massif, 3H<sub>16</sub>, 17, 33 and 34), 4.32 (dddd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.9, 7.9, 4.6, 4.6 Hz, 0.83H<sub>28</sub>), 4.13 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 10.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.7 Hz, 0.17H<sub>12</sub>), 3.98 (dd, <sup>1</sup>J<sub>H-H</sub> = 10.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.9 Hz, 0.17H<sub>12</sub>), 3.28 (tt, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.9, 4.7 Hz, 0.17H<sub>11</sub>), 3.20 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 12.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.6 Hz, 0.83H<sub>29</sub>), 3.06 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 12.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.9 Hz, 0.83H<sub>29</sub>), 1.90 – 1.77 (massif, 1H<sub>10</sub> and 27), 1.75 – 1.60 (massif, 1H<sub>10</sub> and 27), 1.34 – 1.18 (massif, 16H<sub>alkyl</sub>), 0.92 – 0.86 (massif, 3H<sub>1</sub> and 18).

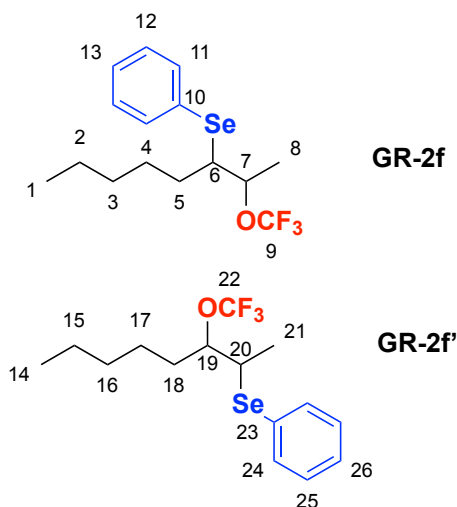
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.29 (C<sub>15</sub>), 133.18 (C<sub>32</sub>), 129.40 (C<sub>16</sub>), 129.37 (C<sub>33</sub>), 128.29 (C<sub>17</sub>), 127.71 (C<sub>q31</sub>), 127.62 (C<sub>34</sub>), 121.76 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 254.8 Hz, C<sub>q30</sub> and 13), 79.15 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 1.9 Hz, C<sub>28</sub>), 70.05 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3.1 Hz, C<sub>12</sub>), 42.91 (C<sub>11</sub>), 33.69 (C<sub>27</sub>), 32.05 (C<sub>alk</sub>), 31.57 (C<sub>29</sub>), 31.34 (C<sub>alk</sub>), 29.78 – 29.23 (massif, C<sub>alk</sub>), 27.48 (C<sub>alk</sub>), 24.69 (C<sub>alk</sub>), 22.84 (C<sub>alk</sub>), 14.27 (C<sub>1</sub> and 18).

<sup>77</sup>Se NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 337.89 (s, **GR-2e'**, 0.17), 264.44 (s, **GR-2e**, 0.83).

HRMS (EI): calc. for [M<sup>+</sup>] C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>OSe: 410.1331, measured 410.1337

**phenyl(2-(trifluoromethoxy)octan-3-yl)selane (GR-2f)**

**phenyl(3-(trifluoromethoxy)octan-2-yl)selane (GR-2f')**



**Procedure A**

Purification on treated silica

Eluent for flash chromatography: Pentane 100%

Colorless oil, 125 mg, 69%, Ratio **GR-2f** / **GR-2f'**: 55/45

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -57.00 (s, **GR-2f'**, 0.45), -57.69 (s, **GR-2f**, 0.55).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 – 7.53 (massif, 2H<sub>11</sub> and 24), 7.34 – 7.24 (massif, 3H<sub>12</sub>, 13, 25 and 26), 4.44 (m, 0.55H<sub>7</sub>), 4.26 (td, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.1, 5.1 Hz, 0.45H<sub>19</sub>), 3.44 (qd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.1, 4.8 Hz,

0.45H<sub>20</sub>), 3.17 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 9.5, 5.4, 4.1 Hz, 0.55H<sub>6</sub>), 1.86 – 1.21 (massif, 11H<sub>alk</sub>), 0.92-0.86 (massif, 3H<sub>1 and 14</sub>).

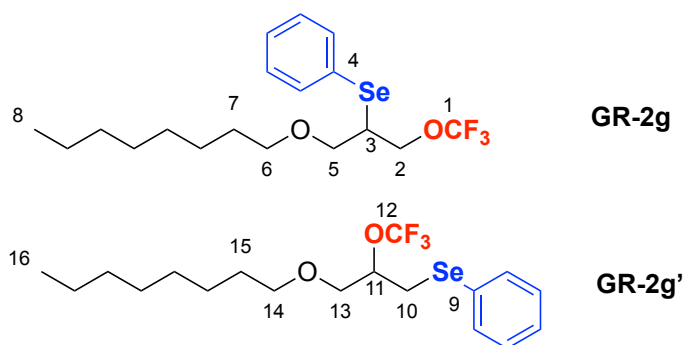
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.48 (C<sub>24</sub>), 135.15 (C<sub>11</sub>), 129.25 (C<sub>25</sub>), 129.21 (C<sub>12</sub>), 128.70 (C<sub>q23 and 10</sub>), 128.15 (C<sub>26</sub>), 127.93 (C<sub>13</sub>), 121.79 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 254.4 Hz, C<sub>q9 and 22</sub>), 82.87 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 1.7 Hz, C<sub>19</sub>), 78.47 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 2.0 Hz, C<sub>7</sub>), 52.06 (C<sub>6</sub>), 42.28 (C<sub>20</sub>), 32.18 (C<sub>alk</sub>), 31.60 (C<sub>alk</sub>), 31.57 (C<sub>alk</sub>), 31.54 (C<sub>alk</sub>), 27.71 (C<sub>alk</sub>), 24.48 (C<sub>alk</sub>), 22.60 (C<sub>alk</sub>), 22.57 (C<sub>alk</sub>), 18.97 (C<sub>8</sub>), 17.82 (C<sub>21</sub>), 14.12 (C<sub>1</sub>), 14.05 (C<sub>14</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (95 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 382.70 (s, **GR-2f'**, 0.45), 333.43 (s, **GR-2f**, 0.55).

HRMS (EI): calc. for [M<sup>+</sup>] C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>OSe: 354.0704, measured 354.0685

**(1-((2-methylheptyl)oxy)-3-(trifluoromethoxy)propan-2-yl)(phenyl)selane (GR-2g)**

**(3-((2-methylheptyl)oxy)-2-(trifluoromethoxy)propyl)(phenyl)selane (GR-2g')**



Procedure A

Purification on treated silica

Eluent for flash chromatography: Pentane 100% to Pentane/Diethylether 9/1

Light-yellow oil, 123 mg, 60%, Ratio **GR-2g** / **GR-2g'**: 75/25 (24h)

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -58.17 (s, **GR-2g'**, 0.25), -60.47 (s, **GR-2g**, 0.75).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 – 7.45 (massif, 2H<sub>Ar</sub>), 7.32 – 7.22 (massif, 3H<sub>Ar</sub>), 4.41 (m, 0.25H<sub>11</sub>), 4.29 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 10.0, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.0 Hz, 0.75H<sub>2</sub>), 4.16 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 10.0, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.8 Hz, 0.75H<sub>2</sub>), 3.85 – 3.58 (massif, 2H<sub>5 and 13</sub>), 3.48 – 3.11 (massif, 3.25H<sub>3, 10, 6 and 14</sub>), 1.62 – 1.45 (massif, 2H<sub>7 and 15</sub>), 1.40 – 1.14 (massif, 10H<sub>Alk</sub>), 0.91 – 0.83 (massif, 3H<sub>8 and 16</sub>).

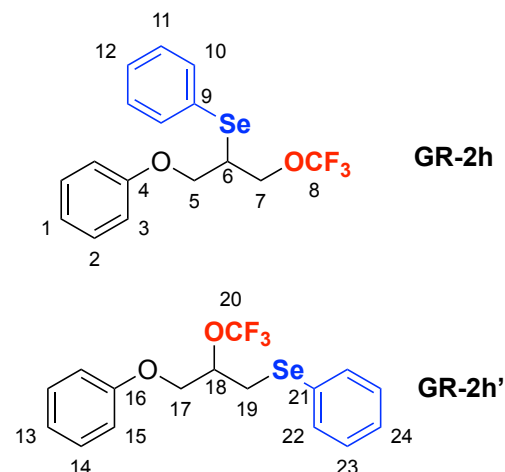
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.74 (C<sub>Ar</sub>), 132.95 (C<sub>Ar</sub>), 129.43 (C<sub>q9</sub>), 129.38 (C<sub>Ar</sub>), 128.18 (C<sub>Ar</sub>), 128.16 (C<sub>q4</sub>), 127.54 (C<sub>Ar</sub>), 121.70 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 255.5 Hz, C<sub>12</sub>), 121.63 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 254.9 Hz, C<sub>1</sub>), 77.52 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 2.1 Hz, C<sub>11</sub>), 71.90 (C<sub>14</sub>), 71.61 (C<sub>6</sub>), 70.26 (C<sub>13</sub>), 69.55 (C<sub>5</sub>), 67.00 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 2.9 Hz), 42.38 (C<sub>3</sub>), 31.96 (C<sub>Alk</sub>), 29.64 (C<sub>Alk</sub>), 29.52 (C<sub>Alk</sub>), 29.39 (C<sub>Alk</sub>), 27.97 (C<sub>10</sub>), 26.19 (C<sub>Alk</sub>), 26.13 (C<sub>Alk</sub>), 22.80 (C<sub>Alk</sub>), 14.22 (C<sub>8 and 16</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 341.35 (s, **GR-2g**, 0.75), 264.21 (s, **GR-2g'**, 0.25).

HRMS (ESI) : Calc. for [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub>Se: 435.1021, measured: 435.1015

**(1-phenoxy-3-(trifluoromethoxy)propan-2-yl)(phenyl)selane (GR-2h)**

**(3-phenoxy-2-(trifluoromethoxy)propyl)(phenyl)selane (GR-2h')**



Procedure A

Purification on alumina

Colorless oil, 130 mg, 68%, Ratio **GR-2h** / **GR-2h'**: 79/21 (48h)

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -58.24 (s, **GR-2h'**, 0.21), -60.50 (s, **GR-2h**, 0.79).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 – 7.48 (massif, 2H<sub>ArSe</sub>), 7.42 – 7.19 (massif, 5H<sub>ArO</sub> and ArSe), 7.11 – 6.77 (massif, 3H<sub>ArO</sub>), 4.63 (m, 0.21H<sub>18</sub>), 4.43 – 4.20 (massif, 3.58H<sub>5, 17 and 7</sub>), 3.60 (m, 0.79H<sub>6</sub>), 3.32 (m, 0.42H<sub>19</sub>).

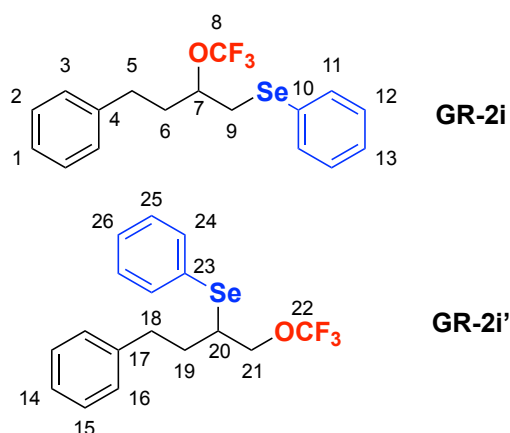
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.30 (C<sub>q4</sub>), 158.09 (C<sub>q16</sub>), 135.16 (C<sub>Ar</sub>), 133.09 (C<sub>Ar</sub>), 129.67 (C<sub>Ar</sub>), 129.64 (C<sub>Ar</sub>), 129.53 (C<sub>Ar</sub>), 129.47 (C<sub>Ar</sub>), 128.91 (C<sub>q21</sub>), 128.57 (C<sub>Ar</sub>), 127.76 (C<sub>Ar</sub>), 127.51 (C<sub>q9</sub>), 121.60 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 255.6 Hz, C<sub>q8 and 20</sub>), 121.58 (C<sub>Ar</sub>), 121.51 (C<sub>Ar</sub>), 114.78 (C<sub>Ar</sub>), 114.70 (C<sub>Ar</sub>), 76.70 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 2.1 Hz, C<sub>18</sub>), 67.46 (C<sub>17</sub>), 66.96 (C<sub>5</sub>), 66.74 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3.0 Hz, C<sub>7</sub>), 41.37 (C<sub>6</sub>), 27.80 (C<sub>19</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 344.06 (s, **GR-2h**, 0.79), 265.11 (s, **GR-2h'**, 0.21).

HRMS (APCI): Calc. for [M+<sup>•</sup>] C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Se: 376.0184, measured: 376.0180

**phenyl(4-phenyl-2-(trifluoromethoxy)butyl)selane (GR-2i)**

**phenyl(4-phenyl-1-(trifluoromethoxy)butan-2-yl)selane (GR-2i')**



Procedure A

Purification on alumina

Light-yellow oil, 134mg, 72%, Ratio **GR-2i** / **GR-2i'**: 89/11 (48h)

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -57.50 (s, **GR-2i**, 0.89), -60.33 (s, **GR-2i'**, 0.11).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 – 7.40 (massif, 2H<sub>Ar</sub>), 7.29 – 7.05 (massif, 8H<sub>Ar</sub>), 4.30 (m, 0.89H<sub>7</sub>), 4.13 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 10.1, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.7 Hz, 0.11H<sub>21</sub>), 3.97 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 10.1, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.8 Hz, 0.11H<sub>21</sub>), 3.22 (m, 0.11H<sub>20</sub>), 3.18 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 12.9, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.3 Hz, 0.89H<sub>9</sub>), 3.01 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 12.9, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.3 Hz, 0.89H<sub>9</sub>), 2.95 (m, 0.11H<sub>18 or 19</sub>), 2.77 (m, 0.11H<sub>18 or 19</sub>), 2.71 (m, 0.89H<sub>5 or 6</sub>), 2.59 (m, 0.89H<sub>5 or 6</sub>), 2.20 – 2.11 (massif, 1H<sub>5, 6, 18 or 19</sub>), 2.00 (m, 0.89H<sub>5 or 6</sub>), 1.81 (m, 0.11H<sub>18 or 19</sub>).

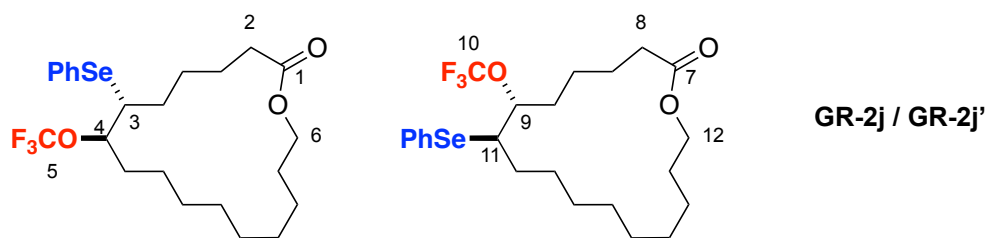
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.03 (C<sub>q17</sub>), 140.77 (C<sub>q4</sub>), 135.42 (C<sub>Ar</sub>), 133.40 (C<sub>Ar</sub>), 129.41 (C<sub>Ar</sub>), 129.06 (C<sub>qAr</sub>), 128.63 (C<sub>Ar</sub>), 128.59 (C<sub>Ar</sub>), 128.50 (C<sub>Ar</sub>), 128.42 (C<sub>Ar</sub>), 127.72 (C<sub>Ar</sub>), 126.28 (C<sub>Ar</sub>), 124.84 (C<sub>qAr</sub>), 121.80 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 255.1 Hz, C<sub>q8</sub>), 121.62 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 255.1 Hz, C<sub>q22</sub>), 78.43 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 1.9 Hz, C<sub>7</sub>), 70.03 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 2.8 Hz, C<sub>21</sub>), 42.03 (C<sub>20</sub>), 35.23 (C<sub>5 or 6</sub>), 33.59 (C<sub>18 or 19</sub>), 32.93 (18 or 19), 31.44 (C<sub>9</sub>), 30.94 (C<sub>5 or 6</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 335.87 (s, **GR-2i'**, 0.11), 267.01 (s, **GR-2i**, 0.89).

HRMS (APCI) : Calc. for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>OSe: 375.0469, measured: 375.0465

**7-(phenylselanyl)-8-(trifluoromethoxy)-1-oxacycloheptadecan-2-one (GR-2j / GR-2j')**

**8-(phenylselanyl)-7-(trifluoromethoxy)-1-oxacycloheptadecan-2-one (GR-2j / GR-2j')**



Procedure A

Purification on treated silica

Eluent for flash chromatography: Pentane/Diethylether 96/4

Colorless oil, 142 mg, 58%, Ratio: 53/47 (24h)

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -57.07 (s, 0.47), -57.23 (s, 0.53).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 – 7.51 (massif, 2H<sub>Ar</sub>), 7.32 – 7.19 (massif, 3H<sub>Ar</sub>), 4.38 – 4.31 (massif, 1H<sub>4 and 9</sub>), 4.24 – 4.14 (massif, 1H<sub>6 or 12</sub>), 4.07 – 3.97 (massif, 1H<sub>6 or 12</sub>), 3.35 – 3.29 (massif, 1H<sub>3 and 11</sub>), 2.43 – 2.20 (massif, 2H<sub>6 and 12</sub>), 1.86 – 1.55 (massif, 8H<sub>Alk</sub>), 1.52 – 1.17 (massif, 14H<sub>Alk</sub>).

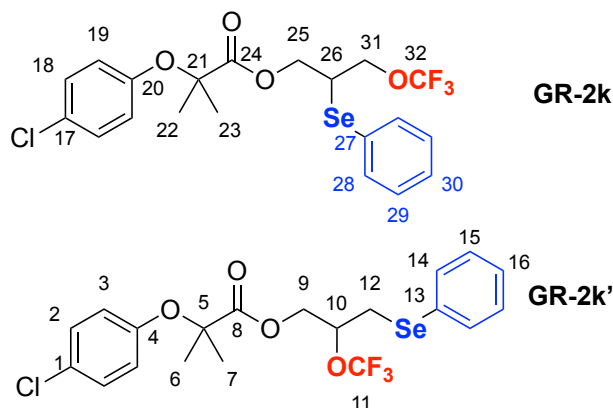
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.98(C<sub>q1 or 7</sub>), 173.91 (C<sub>q1 or 7</sub>), 135.05 (C<sub>Ar</sub>), 135.02 (C<sub>Ar</sub>), 129.67 (C<sub>qAr</sub>), 129.65 (C<sub>qAr</sub>), 129.19 (C<sub>Ar</sub>), 129.17 (C<sub>Ar</sub>), 127.85 (C<sub>Ar</sub>), 127.80 (C<sub>Ar</sub>), 121.80 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 254.6 Hz, C<sub>q5 and 10</sub>), 81.15 (C<sub>4 or 9</sub>), 80.99 (C<sub>4 or 9</sub>), 64.24 (C<sub>6 or 12</sub>), 64.06 (C<sub>6 or 12</sub>), 49.95 (C<sub>3 or 11</sub>), 49.06 (C<sub>3 or 11</sub>), 34.70 (C<sub>2 and 8</sub>), 30.60 (C<sub>Alk</sub>), 30.30 (C<sub>Alk</sub>), 28.61 (C<sub>Alk</sub>), 28.54 (C<sub>Alk</sub>), 28.38 (C<sub>Alk</sub>), 28.36 (C<sub>Alk</sub>), 28.17 (C<sub>Alk</sub>), 27.82 (C<sub>Alk</sub>), 27.79 (C<sub>Alk</sub>), 27.78 (C<sub>Alk</sub>), 27.61 (C<sub>Alk</sub>), 27.50 (C<sub>Alk</sub>), 26.65 (C<sub>Alk</sub>), 25.68 (C<sub>Alk</sub>), 25.52 (C<sub>Alk</sub>), 25.25 (C<sub>Alk</sub>), 25.15 (C<sub>Alk</sub>), 24.66 (C<sub>Alk</sub>), 23.73 (C<sub>Alk</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 354.28 (s, 0.47), 343.14 (s, 0.53).

HRMS (APCI) : Calc. for [M+<sup>•</sup>] [C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Se]: 494.1547, measured: 494.1541

2-(phenylselanyl)-3-(trifluoromethoxy)propyl 2-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropanoate  
(GR-2k)

3-(phenylselanyl)-2-(trifluoromethoxy)propyl 2-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropanoate  
(GR-2k')



Procedure A

Purification on treated silica

Eluent for flash chromatography: Pentane/ Diethylether 90/10

Colorless oil, 105 mg, 43%, Ratio **GR-2k** / **GR-2k'**: 88/12 (24h)

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -58.43 (s, **GR-2k'**, 0.12), -60.73 (s, **GR-2k**, 0.88).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 – 7.49 (massif, 2H<sub>ArSe</sub>), 7.39 – 7.28 (massif, 3H<sub>ArSe</sub>), 7.23 – 7.16 (massif, 2H<sub>ArO</sub>), 6.83 – 6.74 (massif, 2H<sub>ArO</sub>), 4.54 – 4.35 (massif, 2.12H<sub>9, 10 and 25</sub>), 4.12 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.9 Hz, 0.88H<sub>31</sub>), 4.06 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.9 Hz, 0.88H<sub>31</sub>), 3.45 (m, 0.88H<sub>26</sub>), 3.12 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 13.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.7 Hz, 0.12H<sub>12</sub>), 2.98 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 13.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.6 Hz, 0.12H<sub>12</sub>), 1.60 (s, 5.28H<sub>22 and 23</sub>), 1.57 (s, 0.72H<sub>6 and 7</sub>).

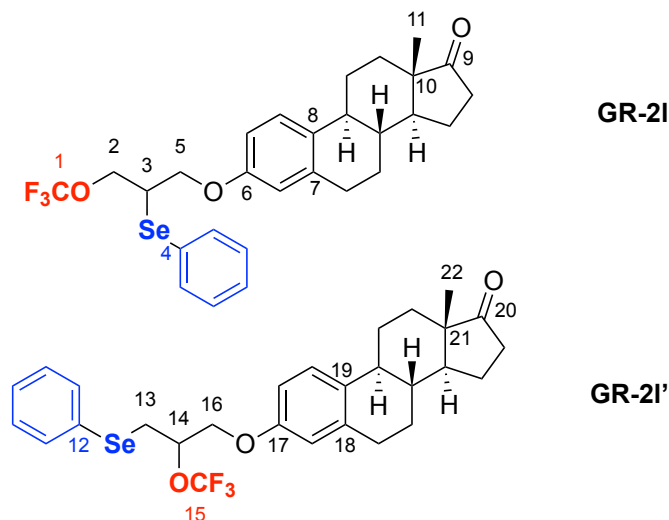
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.57 (C<sub>q24</sub>), 173.52 (C<sub>q8</sub>), 154.08 (C<sub>q20</sub>), 154.00 (C<sub>q4</sub>), 135.22 (C<sub>Ar</sub>), 133.37 (C<sub>Ar</sub>), 129.64 (C<sub>Ar</sub>), 129.60 (C<sub>Ar</sub>), 129.35 (C<sub>Ar</sub>), 128.83 (C<sub>Ar</sub>), 128.40 (C<sub>q1</sub>), 128.08 (C<sub>Ar</sub>), 127.63 (C<sub>q13</sub>), 127.53 (C<sub>q17</sub>), 126.75 (C<sub>q27</sub>), 121.44 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 255.7 Hz, C<sub>q11 and 32</sub>), 120.73 (C<sub>Ar</sub>), 120.50 (C<sub>Ar</sub>), 79.62 (C<sub>q5 and 21</sub>), 75.97 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 2.2 Hz, C<sub>q10</sub>), 66.63 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3.1 Hz, C<sub>q31</sub>), 64.53 (C<sub>9</sub>), 64.31 (C<sub>25</sub>), 40.06 (C<sub>26</sub>), 27.35 (C<sub>12</sub>), 25.50 (C<sub>22 or 23</sub>), 25.44 (C<sub>6 or 7</sub>), 25.40 (C<sub>22 or 23</sub>), 25.33 (C<sub>6 or 7</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (95 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 342.44 (s, **GR-2k**, 0.88), 268.20 (s, **GR-2k'**, 0.12).

HRMS (ESI): Calc. for [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub>Se: 519.0059, measured: 519.0063

*(3aS,3bR,9bS,11aS)-11a-methyl-7-[2-(phenylselanyl)-3-(trifluoromethoxy)propoxy]-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,5H,9bH,10H,11H,11aH-cyclopenta[a]phenanthren-1-one (GR-2I)*

*(3aS,3bR,9bS,11aS)-11a-methyl-7-[3-(phenylselanyl)-2-(trifluoromethoxy)propoxy]-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,5H,9bH,10H,11H,11aH-cyclopenta[a]phenanthren-1-one (GR-2I')*



#### Procedure A

Purification on treated silica

Eluent for flash chromatography: Pentane/Diethylether 70/30

Light-yellow oil, 171 mg, 63%, Ratio 2I/2I': 78/22, (48h)

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -58.21 (s, **GR-2I'**, 0.22), -60.47 (s, **GR-2I**, 0.78).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (m, 1.56H<sub>ArSe</sub>), 7.44 (m, 0.44H<sub>ArSe</sub>), 7.29 – 7.14 (massif, 3H<sub>ArSe</sub>), 7.12 – 7.08 (massif, 1H<sub>ArO</sub>), 6.62 – 6.56 (massif, 1H<sub>ArO</sub>), 6.54 – 6.50 (massif, 1H<sub>ArO</sub>), 4.52 (m, 0.22H<sub>14</sub>), 4.29 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 10.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.5 Hz, 0.78H<sub>2</sub>), 4.22 (m, 1.56H<sub>5</sub>), 4.16 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 10.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 2.7 Hz, 0.78H<sub>2</sub>), 4.11 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.5 Hz, 0.44H<sub>16</sub>), 3.49 (tt, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.5, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.5 Hz, 0.78H<sub>3</sub>), 3.25 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 13.3, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.8 Hz, 0.22H<sub>13</sub>), 3.17 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 13.2, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 5.0 Hz, 0.22H<sub>13</sub>), 2.86 – 2.73 (massif, 2H<sub>Alk</sub>), 2.47 – 2.36 (massif, 1H<sub>Alk</sub>), 2.33 – 2.27 (massif, 1H<sub>Alk</sub>), 2.19 – 1.84 (massif, 5H<sub>Alk</sub>), 1.59 – 1.28 (massif, 6H<sub>Alk</sub>), 0.82 (massif, 3H<sub>Alk</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 221.03 (C<sub>9 and 20</sub>), 156.32 (d, J<sub>C-F</sub> = 1.7 Hz, C<sub>6</sub>), 156.18 (C<sub>q17</sub>), 138.05 (C<sub>q7 or 8</sub>), 138.02 (C<sub>q18 or 19</sub>), 135.09 (C<sub>Ar</sub>), 133.09 (C<sub>Ar</sub>), 133.02 (C<sub>q18 or 19</sub>), 132.93 (C<sub>q7 or 8</sub>), 129.53 (C<sub>Ar</sub>), 129.47 (C<sub>Ar</sub>), 129.00 (C<sub>q12</sub>), 128.54 (C<sub>Ar</sub>), 127.73 (C<sub>Ar</sub>), 127.62 (C<sub>q4</sub>), 126.56 (C<sub>Ar</sub>), 126.54 (C<sub>Ar</sub>), 121.66 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 255.6 Hz, C<sub>q15</sub>), 121.58 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 255.3 Hz, C<sub>q1</sub>), 114.82 (C<sub>Ar</sub>), 114.80 (C<sub>Ar</sub>), 112.37 (d, J<sub>C-F</sub> = 3.6 Hz, C<sub>Ar</sub>), 112.30 (C<sub>Ar</sub>), 76.72 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 2.2 Hz, C<sub>14</sub>), 67.64 (C<sub>16</sub>), 66.95 (d, J<sub>C-F</sub> = 2.3 Hz, C<sub>5</sub>), 66.70 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3.1 Hz, C<sub>2</sub>), 50.53 (C<sub>Alk</sub>), 48.13 (C<sub>q10</sub>)

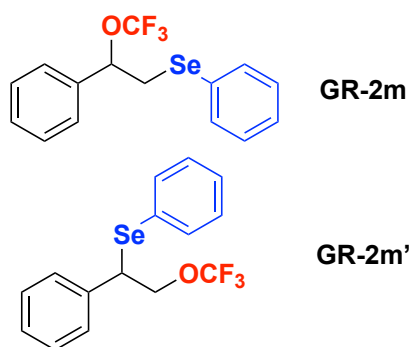
and 21), 44.11 (C<sub>Alk</sub>), 41.44 (C<sub>3</sub>), 38.45 (C<sub>Alk</sub>), 36.00 (C<sub>Alk</sub>), 31.70 (C<sub>Alk</sub>), 29.75 (C<sub>Alk</sub>), 27.85 (C<sub>13</sub>), 26.63 (C<sub>Alk</sub>), 26.05 (C<sub>Alk</sub>), 21.72 (C<sub>Alk</sub>), 13.98 (C<sub>11 and 22</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (95 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 342.67 (d, *J*<sub>Se-F</sub> = 5.5 Hz, 0.78), 264.25 (0.22).

HRMS (APCI) : Calc. for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Se : 553.1463, measured: 553.1463

**{[2 - phenyl - 2 - (trifluoromethoxy)ethyl]selanyl}benzene (GR-2m)**

**{[1 - phenyl - 2 - (trifluoromethoxy)ethyl]selanyl}benzene (GR-2m')**



Procedure A

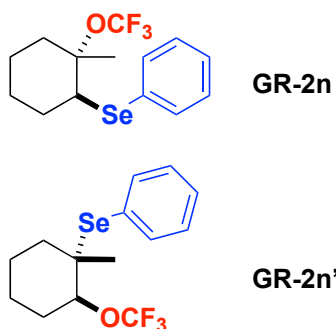
NMR yield: 33%, not isolated

Ratio: 93/7

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -58.14 (s, 0.93), -60.68 (s, 0.07).

**{[2 - methyl - 2 - (trifluoromethoxy)cyclohexyl]selanyl}benzene (GR-2n)**

**{[1 - methyl - 2 - (trifluoromethoxy)cyclohexyl]selanyl}benzene (GR-2n')**



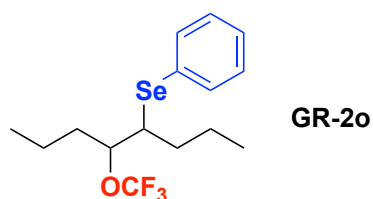
Procedure A

NMR yield: 13%, not isolated

Ratio: 66/34

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -57.27 (s, 0.66), -57.79 (s, 0.34).

**{[5 - (trifluoromethoxy)octan - 4 - yl]selanyl}benzene (GR-2o)**

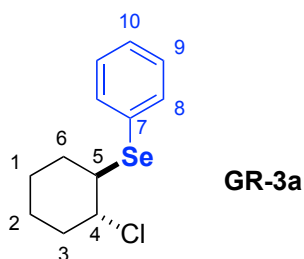


Procedure A

NMR yield: 32%, not isolated

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -57.16 (s).

**[(2-chlorocyclohexyl)selanyl]benzene (GR-3a)**

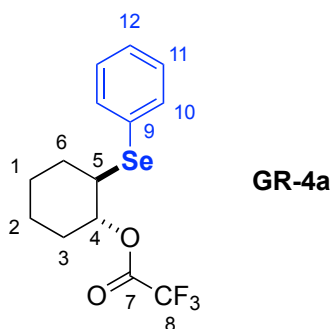


Colorless oil, 107 mg, 79%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (m, 2H<sub>8</sub>), 7.35 – 7.23 (massif, 3H<sub>9 and 10</sub>), 4.15 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.7, 6.7, 3.8 Hz, 1H<sub>4</sub>), 3.47 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.7, 6.7, 3.8 Hz, 1H<sub>5</sub>), 2.46 – 2.21 (massif, 2H<sub>3 and 6</sub>), 1.86 – 1.73 (massif, 4H<sub>1,2,3 and 6</sub>), 1.36 – 1.51 (massif, 2H<sub>1 and 2</sub>).

The spectroscopic data are in accordance with the literature.<sup>[63]</sup>

**2-(phenylselanyl)cyclohexyl 2,2,2-trifluoroacetate (GR-4a)**



Procedure E

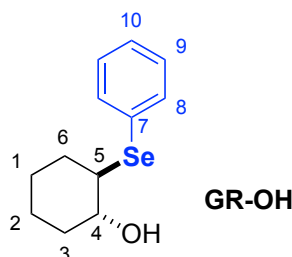
Colorless oil, 56% (NMR yield with PhCF<sub>3</sub> as an internal standard)

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -75.11 (s).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (m, 2H<sub>10</sub>), 7.34 – 7.27 (massif, 3H<sub>11 and 12</sub>), 5.00 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 9.1, 9.1, 4.2 Hz, 1H<sub>4</sub>), 3.22 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 9.1, 9.1, 4.2 Hz, 1H<sub>5</sub>), 2.27 – 2.10 (massif, 2H<sub>6 and 3</sub>), 1.69 – 1.54 (massif, 4H<sub>1, 2, 3 and 6</sub>), 1.43 – 1.35 (massif, 2H<sub>1 and 2</sub>).

The spectroscopic data are in accordance with the literature.<sup>[74]</sup>

### 2-(phenylselanyl)cyclohexan-1-ol (GR-OH)



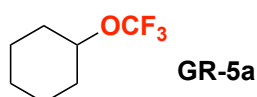
Procedure F

Obtained as crude

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (m, 2H<sub>8</sub>), 7.39 – 7.19 (massif, 3H<sub>9 and 10</sub>), 3.33 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 10.0, 10.0, 4.3 Hz, 1H<sub>5</sub>), 2.90 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 12.2, 10.0, 3.9 Hz, 1H<sub>4</sub>), 2.30 – 2.04 (massif, 2H<sub>3 and 6</sub>), 1.82 – 1.53 (massif, 2H<sub>1 and 2</sub>), 1.48 – 1.09 (massif, 4H<sub>1, 2, 3 and 6</sub>).

The spectroscopic data are in accordance with the literature.<sup>[75]</sup>

### (trifluoromethoxy)cyclohexane (GR-5a)



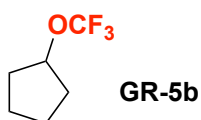
Procedure B

NMR yield: 73%, too volatile to be isolated

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -57.85 (s).

The spectroscopic data are in accordance with the literature.<sup>[76]</sup>

### (trifluoromethoxy)cyclopentane (GR-5b)



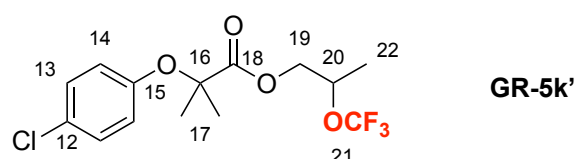
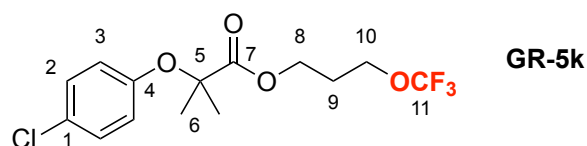
Procedure B

NMR yield: 65%, too volatile to be isolated

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ -58.30 (s).

**3-(trifluoromethoxy)propyl 2-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropanoate (GR-5k)**

**2-(trifluoromethoxy)propyl 2-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropanoate (GR-5k')**



**Procedure B**

Eluent for flash chromatography: Cyclohexane 100%, then Pentane/Diethylether 95/5

Colorless oil, 70 mg, 51%, Ratio **GR-5k** / **GR-5k'**: 89/11

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -58.49 (s, **GR-5k'**, 0.11), -61.03 (s, **GR-5k**, 0.89).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23 – 7.16 (massif, 2H<sub>Ar</sub>), 6.82 – 6.73 (massif, 2H<sub>Ar</sub>), 4.53 (m, 0.11H<sub>20</sub>), 4.26 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.1 Hz, 1.78H<sub>8</sub>), 4.20 (m, 0.22H<sub>19</sub>), 3.91 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.1 Hz, 1.78H<sub>10</sub>), 2.00 (q, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.1 Hz, 1.78H<sub>9</sub>), 1.63 - 1.54 (massif, 6H<sub>6 and 17</sub>), 1.32 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.5 Hz 0.33H<sub>22</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.97 (C<sub>q7</sub>), 173.71 (C<sub>q18</sub>), 154.14 (C<sub>q4</sub>), 154.03 (C<sub>q15</sub>), 129.33 (C<sub>2 or 3</sub>), 129.29 (C<sub>13 or 14</sub>), 127.45 (C<sub>q1 and 12</sub>), 126.67 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 253.5 Hz, C<sub>q21</sub>), 121.64 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 254.4 Hz, C<sub>q11</sub>), 120.97 (C<sub>13 or 14</sub>), 120.31 (C<sub>2 or 3</sub>), 79.68 (C<sub>q16</sub>), 79.57 (C<sub>q5</sub>), 73.10 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 2.6 Hz, C<sub>20</sub>), 66.73 (C<sub>19</sub>), 63.70 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3.3 Hz, C<sub>q11</sub>), 61.40 (C<sub>8</sub>), 28.00 (C<sub>9</sub>), 25.43 (C<sub>6 and 17</sub>), 17.37 (C<sub>22</sub>).

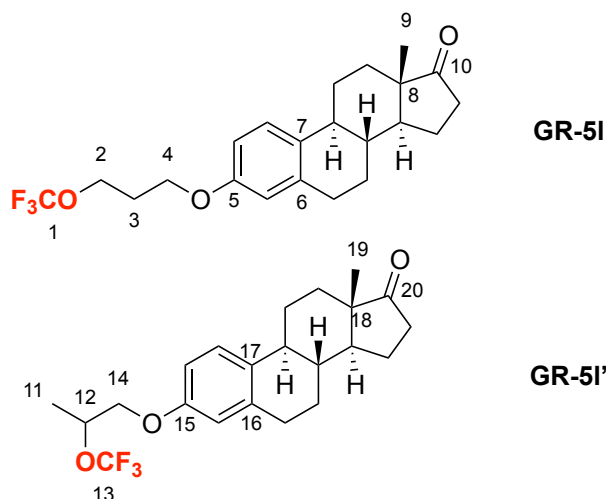
HRMS (ESI): Calc. for [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub>: 363.0581, measured: 363.0581

**(3*b*R,9*b*S,11*a*S)-11*a*-methyl-7-[3-(trifluoromethoxy)propoxy]-**

**1*H*,2*H*,3*H*,3*a**H*,3*b**H*,4*H*,5*H*,9*b**H*,10*H*,11*H*,11*a**H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-1-one (GR-5I)**

**(3*b*R,9*b*S,11*a*S)-11*a*-methyl-7-[2-(trifluoromethoxy)propoxy]-**

**1*H*,2*H*,3*H*,3*a**H*,3*b**H*,4*H*,5*H*,9*b**H*,10*H*,11*H*,11*a**H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-1-one (GR-5I')**



Procedure B

Eluent for flash chromatography: Cyclohexane 100%, then Pentane/Diethylether 90/10

Slightly yellow oil, 113 mg, 52%, Ratio **GR-5I** / **GR-5I'**: 74/26

<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -58.24 (s, **GR-5I'**, 0.26), -60.71 (s, **GR-5I**, 0.74).

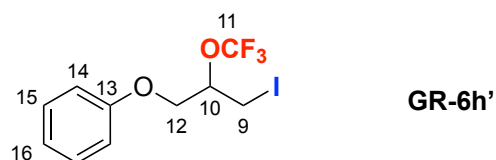
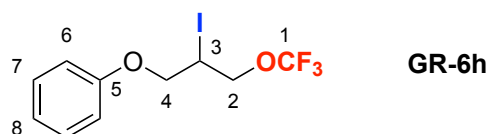
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23 – 7.19 (massif, 1H<sub>Ar</sub>), 6.74 – 6.70 (massif, 1H<sub>Ar</sub>), 6.67 – 6.64 (massif, 1H<sub>Ar</sub>), 4.68 – 4.62 (m, 0.26H<sub>12</sub>), 4.18 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.2 Hz, 1.48H<sub>2</sub>), 4.08 – 4.01 (massif, 1.74H<sub>4</sub> and 14), 3.95 (m, 0.26H<sub>14</sub>), 2.93 – 2.86 (massif, 2H<sub>Alk</sub>), 2.57 – 2.47 (massif, 1H<sub>Alk</sub>), 2.43 – 2.38 (massif, 1H<sub>Alk</sub>), 2.32 – 2.23 (massif, 1H<sub>Alk</sub>), 2.20 – 1.93 (massif, 4H<sub>Alk</sub> + 1.48H<sub>3</sub>), 1.69 – 1.43 (massif, 6H<sub>Alk</sub> + 0.74H<sub>11</sub>), 0.93-0.84 (massif, 3H<sub>9</sub> and 19).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 221.01 (C<sub>q10</sub>), 220.98 (C<sub>q20</sub>), 156.75 (C<sub>q5</sub>), 156.41 (C<sub>q15</sub>), 138.04 (C<sub>q16</sub> or 17), 137.95 (C<sub>q6</sub> or 7), 132.89 (C<sub>q16</sub> or 17), 132.50 (C<sub>q6</sub> or 7), 126.54 (C<sub>Ar</sub>), 126.50 (C<sub>Ar</sub>), 121.79 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 254.5 Hz, C<sub>q13</sub>), 121.76 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 250.5 Hz, C<sub>q1</sub>), 114.81 (d, J<sub>C-F</sub> = 2.3 Hz, C<sub>Ar</sub>), 114.64 (C<sub>Ar</sub>), 112.24 (C<sub>Ar</sub>), 112.22 (C<sub>Ar</sub>), 73.82 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 2.4 Hz, C<sub>12</sub>), 70.11 (C<sub>14</sub>), 64.24 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3.3 Hz, C<sub>2</sub>), 63.40 (C<sub>4</sub>), 50.50 (C<sub>Alk</sub>), 48.10 (C<sub>q8</sub> and 18), 44.08 (C<sub>Alk</sub>), 38.45 (C<sub>Alk</sub>), 38.42 (C<sub>Alk</sub>), 35.96 (C<sub>Alk</sub>), 31.68 (C<sub>Alk</sub>), 29.74 (C<sub>Alk</sub>), 29.71 (C<sub>Alk</sub>), 28.91 (C<sub>Alk</sub>), 26.63 (C<sub>Alk</sub>), 26.60 (C<sub>Alk</sub>), 26.02 (C<sub>Alk</sub>), 21.68 (C<sub>Alk</sub>), 17.77 (C<sub>11</sub>), 13.94 (C<sub>9</sub> and 19).

HRMS (ESI): Calc. for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 397.1985, measured: 397.1987

**[2-iodo-3-(trifluoromethoxy)propoxy]benzene (GR-6h)**

**[3-iodo-2-(trifluoromethoxy)propoxy]benzene (GR-6h')**



Procedure G

Colorless oil, 150 mg, 85%, Ratio **GR-6h** / **GR-6h'**: 59/41

Eluent for flash chromatography: Cyclohexane 100% to Cyclohexane/EtOAc 96/4

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -58.53 (s, **GR-6h'**, 0.41), -60.62 (s, **GR-6h**, 0.59).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 – 7.29 (massif, 2H<sub>Ar</sub>), 7.05 - 6.99 (massif, 1H<sub>8</sub> & 16), 6.98 – 6.89 (massif, 2H<sub>Ar</sub>), 4.62 – 4.17 (massif, 4.18H<sub>2,3,4,10</sub> & 12), 3.53 (m, 0.82H<sub>9</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.99 (C<sub>q13</sub>), 157.86 (C<sub>q5</sub>), 129.80 (C<sub>6</sub> or 7), 129.79 (C<sub>14</sub> or 15), 121.90 (C<sub>q8</sub>), 121.80 (C<sub>q16</sub>), 121.50 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 256.8 Hz, C<sub>q11</sub>), 121.41 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 256.1 Hz, C<sub>q1</sub>), 114.95 (C<sub>6</sub> or 7), 114.79 (C<sub>14</sub> or 15), 75.33 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 2.3 Hz, C<sub>10</sub>), 69.10 (C<sub>4</sub>), 68.37 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3.2 Hz, C<sub>2</sub>), 68.09 (C<sub>12</sub>), 21.73 (C<sub>3</sub>), 2.14 (C<sub>10</sub>).

HRMS (APCI): Calc. for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>IO<sub>2</sub> : 346.9750, measured : 346.9748



## Références bibliographiques

- [1] *Emerging Fluorinated Motifs: Synthesis, Properties and Applications* (Eds: D. Cahard, J. A. Ma), Wiley, Weinheim, Germany, **2020**.
- [2] a) A. Leo, C. Hansch, D. Elkins, *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 525-616; b) C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, K. H. Kim, D. Nikaitani, E. J. Lien, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1207-1216; c) C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Del. Rev.* **2001**, *46*, 3-26; d) Z. Wang, H. R. Felstead, R. I. Troup, B. Linclau, P. T. F. Williamson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202301077; e) J. A. Arnott, S. L. Planey, *Expert Opin. Drug Discovery* **2012**, *7*, 863-875.
- [3] J. E. Huheey, *J. Phys. Chem.* **1965**, *69*, 3284-3291.
- [4] C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195.
- [5] a) R. W. Taft, E. Price, I. R. Fox, I. C. Lewis, K. K. Andersen, G. T. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 709-724; b) R. W. Taft, E. Price, I. R. Fox, I. C. Lewis, K. K. Andersen, G. T. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3146-3156.
- [6] a) I. F. Shishkov, L. V. Khristenko, L. V. Vilkov, H. Oberhammer, *The Journal of Physical Chemistry A* **2004**, *108*, 4966-4970; b) B. Manteau, P. Genix, L. BreLOT, J. P. Vors, S. Pazenok, F. Giornal, C. Leuenberger, F. R. Leroux, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6043-6066; c) L. Kang, S. E. Novick, Q. Gou, L. Spada, M. Vallejo-López, W. Caminati, *J. Mol. Spectrosc.* **2014**, *297*, 32-34.
- [7] a) J. Liu, W. Lin, A. E. Sorochinsky, G. Butler, A. Landa, J. Han, V. A. Soloshonok, *J. Fluorine Chem.* **2022**, 257-258; b) G. Bensimon, L. Lacomblez, V. Meininger, *N. Engl. J. Med.* **1994**, *330*, 585-591; c) T. Fang, A. Al Khleifat, J.-H. Meurgey, A. Jones, P. N. Leigh, G. Bensimon, A. Al-Chalabi, *Lancet Neurol.* **2018**, *17*, 416-422; d) F. Conradie, A. H. Diacon, N. Ngubane, P. Howell, D. Everitt, A. M. Crook, C. M. Mendel, E. Egizi, J. Moreira, J. Timm, T. D. McHugh, G. H. Wills, A. Bateson, R. Hunt, C. V. Niekerk, M. Li, M. Olugbosi, M. Spigelman, *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 893-902; e) S. Pan, X. Wu, J. Jiang, W. Gao, Y. Wan, D. Cheng, D. Han, J. Liu, N. P. Englund, Y. Wang, S. Peukert, K. Miller-Moslin, J. Yuan, R. Guo, M. Matsumoto, A. Vattay, Y. Jiang, J. Tsao, F. Sun, A. C. Pferdekamper, S. Dodd, T. Tuntland, W. Maniara, J. F. Kelleher, III, Y.-m. Yao, M. Warmuth, J. Williams, M. Dorsch, *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 130-134; f) M. R. Migden, A. Guminski, R. Gutzmer, L. Dirix, K. D. Lewis, P. Combemale, R. M. Herd, R. Kudchadkar, U. Trefzer, S. Gogov, C. Pallaud, T. Yi, M. Mone, M. Kaatz, C. Loquai, A. J. Stratigos, H.-J. Schulze, R. Plummer, A. L. S. Chang, F. Cornélis, J. T. Lear, D. Sellami, R. Dummer, *Lancet Oncol.* **2015**, *16*, 716-728.
- [8] S. Barata-Vallejo, S. M. Bonesi, A. Postigo, *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202201776.
- [9] L. D. Scheel, W. C. Lane, W. E. Coleman, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* **1968**, *29*, 41-48.
- [10] J. Saiter, T. Guérin, M. Donnard, A. Panossian, G. Hanquet, F. R. Leroux, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 3139-3147.
- [11] R. E. Noffle, G. H. Cady, *Inorg. Chem.* **1965**, *4*, 1010-1012.
- [12] a) M. Oudrhiri-Hassani, D. Brunel, A. Germain, A. Commeyras, *J. Fluorine Chem.* **1984**, *25*, 219-232; b) Y. Kobayashi, T. Yoshida, I. Kumadaki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3865-3866; c) K. K. Johri, Y. Katsuhara, D. D. DesMarteau, *J. Fluorine Chem.* **1982**, *19*, 227-242; d) G. A. Olah, T. Ohyama, *Synthesis* **1976**, *1976*, 319-320; e) S. L. Taylor, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4147-4156.
- [13] A. A. Kolomeitsev, M. Vorobyev, H. Gillandt, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 449-454.
- [14] O. Marrec, T. Billard, J.-P. Vors, S. Pazenok, B. R. Langlois, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 200-207.
- [15] T. M. Sokolenko, Y. A. Davydova, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *136*, 20-25.

- [16] G.-F. Zha, J.-B. Han, X.-Q. Hu, H.-L. Qin, W.-Y. Fang, C.-P. Zhang, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 7458-7461.
- [17] Q.-W. Zhang, J. F. Hartwig, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 10124-10127.
- [18] C.-P. Zhang, D. A. Vacic, *Organometallics* **2012**, 31, 7812-7815.
- [19] W. Zhang, J. Chen, J.-H. Lin, J.-C. Xiao, Y.-C. Gu, *iScience* **2018**, 5, 110-117.
- [20] Y.-M. Yang, J.-F. Yao, W. Yan, Z. Luo, Z.-Y. Tang, *Org. Lett.* **2019**, 21, 8003-8007.
- [21] a) C. Chen, P. Chen, G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 15648-15651; b) C. Chen, Y. Luo, L. Fu, P. Chen, Y. Lan, G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 1207-1210.
- [22] S. Chen, Y. Huang, X. Fang, H. Li, Z. Zhang, T. S. A. Hor, Z. Weng, *Dalton Trans.* **2015**, 44, 19682-19686.
- [23] a) D. Chen, L. Lu, Q. Shen, *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 1801-1806; b) D. Chen, Y. Luo, L. Lu, Q. Shen, *Organometallics* **2024**, 43, 3132-3136.
- [24] A. Turksoy, T. Scattolin, S. Bouayad-Gervais, F. Schoenebeck, *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 2183-2186.
- [25] M. E. Redwood, C. J. Willis, *Can. J. Chem.* **1965**, 43, 1893-1898.
- [26] X. Qi, P. Chen, G. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 9517-9521.
- [27] C. Chen, P. M. Pflüger, P. Chen, G. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 2392-2396.
- [28] W. B. Farnham, B. E. Smart, W. J. Middleton, J. C. Calabrese, D. A. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4565-4567.
- [29] C. Huang, T. Liang, S. Harada, E. Lee, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13308-13310.
- [30] J. J. Newton, B. J. Jelier, M. Meanwell, R. E. Martin, R. Britton, C. M. Friesen, *Org. Lett.* **2020**, 22, 1785-1790.
- [31] H. Mayr, T. Bug, M. F. Gotta, N. Hering, B. Irrgang, B. Janker, B. Kempf, R. Loos, A. R. Ofial, G. Remennikov, H. Schimmel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9500-9512.
- [32] S. Mkrtchyan, V. B. Purohit, O. Shalimov, M. Jakubczyk, V. D. Prajapati, R. V. Prajapati, J. Zapletal, Y. Karpun, V. Yepishev, G. Addová, J. Filo, E. Kupcová, B. Benická, J. Kmeťová, V. O. Iaroshenko, *Org. Chem. Front.* **2025**, 12, 1189-1198.
- [33] Z. Lu, T. Kumon, G. B. Hammond, T. Umemoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 16171-16177.
- [34] T. Umemoto, K. Adachi, S. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6905-6917.
- [35] R. Koller, Q. Huchet, P. Battaglia, J. M. Welch, A. Togni, *Chem. Commun.* **2009**, 5993-5995.
- [36] S. Guo, F. Cong, R. Guo, L. Wang, P. Tang, *Nat. Chem.* **2017**, 9, 546-551.
- [37] a) S. Yang, M. Chen, P. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 7840-7844; b) F. Wang, Y. Guo, Y. Zhang, P. Tang, *ACS Catal.* **2021**, 11, 3218-3223; c) Z. Deng, L. Meng, X. Bing, S. Niu, X. Zhang, J. Peng, Y. X. Luan, L. Chen, P. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2024**; d) J. Xin, X. Deng, P. Tang, *Org. Lett.* **2022**, 24, 881-885; e) H. Yang, F. Wang, X. Jiang, Y. Zhou, X. Xu, P. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 13266-13270.
- [38] a) X. Jiang, P. Tang, *Org. Lett.* **2020**, 22, 5135-5139; b) M. Lei, H. Miao, X. Wang, W. Zhang, C. Zhu, X. Lu, J. Shen, Y. Qin, H. Zhang, S. Sha, Y. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 1389-1392; c) Y. Hou, Z. Zhang, X. Sun, Z. Yang, Y. X. Luan, P. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202218919; d) J. Liu, Y. Wei, P. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 15194-15199; e) X. Jiang, Z. Deng, P. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 292-295; f) F. Cong, Y. Wei, P. Tang, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 4473-4476.
- [39] M. Zhou, C. Ni, Y. Zeng, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 6801-6805.
- [40] V. Matoušek, E. Pietrasiak, L. Sigrist, B. Czarniecki, A. Togni, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 3087-3092.
- [41] W. J. Yuan, C. L. Tong, X. H. Xu, F. L. Qing, *J. Org. Chem.* **2023**.
- [42] Y. Li, Y. Yang, J. Xin, P. Tang, *Nat. Commun.* **2020**, 11, 755.

- [43] D. Mauleon, R. Granados, C. Minguillon, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3105-3106.
- [44] O. Marrec, T. Billard, J.-P. Vors, S. Pazenok, B. R. Langlois, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2831-2837.
- [45] C. Bonnefoy, E. Chefdeville, A. Panosian, G. Hanquet, F. R. Leroux, F. Toulgoat, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 15986-15991.
- [46] G. Duran-Camacho, D. M. Ferguson, J. W. Kampf, D. C. Bland, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5138-5142.
- [47] C. Bonnefoy, A. Panossian, G. Hanquet, F. R. Leroux, F. Toulgoat, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2023**, e202301513.
- [48] a) C. Bonnefoy, E. Chefdeville, C. Tourvieille, A. Panossian, G. Hanquet, F. Leroux, F. Toulgoat, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202201589; b) C. Bonnefoy, A. Gallego, C. Delobel, B. Raynal, M. Decourt, E. Chefdeville, G. Hanquet, A. Panossian, F. R. Leroux, F. Toulgoat, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, *27*.
- [49] K. K. Johri, D. D. DesMarteau, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 242-250.
- [50] a) H. D. Loreto, J. Czarnowski, *J. Fluorine Chem.* **1994**, *66*, 1-4; b) H. Di Loreto, J. Czarnowski, *J. Fluorine Chem.* **1995**, *74*, 199-201.
- [51] L. R. Anderson, D. E. Young, D. E. Gould, R. Juurik-Hogan, D. Neuchterlein, W. B. Fox, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3730-3733.
- [52] Q. Huang, P. Tang, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 2512-2519.
- [53] a) European Food Safety Authority, *EFSA Supporting Publications* **2017**, *14*, e15121E; b) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, *EFSA Journal* **2014**, *12*, 3846.
- [54] C. Gallo-Rodriguez, J. B. Rodriguez, *ChemMedChem* **2024**, *19*, e202400063.
- [55] a) A. Madabeni, M. Bortoli, P. A. Nogara, G. Ribaldo, M. Dalla Tiezza, L. Flohe, J. B. T. Rocha, L. Orian, *Chem. Eur. J.* **2024**, *30*, e202403003; b) C. Paulmier, *Selenium Reagents & Intermediates in Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, **1986**.
- [56] G. Hölzle, W. Jenny, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 593-603.
- [57] S. Raucher, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2950-2951.
- [58] K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 429-430.
- [59] a) T. G. Back, S. Collins, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3249-3256; b) T. G. Back, S. Collins, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2215-2218.
- [60] R. A. Gancarz, J. L. Kice, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4899-4906.
- [61] a) T. Billard, B. R. Langlois, S. Large, D. Anker, N. Roidot, P. Roure, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7545-7550; b) C. Ghiazza, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 5571-5584.
- [62] T. Billard, B. R. Langlois, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8065-8074.
- [63] S. E. Denmark, W. R. Collins, M. D. Cullen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3490-3492.
- [64] a) E. Tang, W. Wang, Y. Zhao, M. Zhang, X. Dai, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 176-179; b) X. Zhao, Z. Yu, T. Xu, P. Wu, H. Yu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5263-5266.
- [65] Y. Zhao, X. Sun, X. Guo, M. Jiang, *Synthesis* **2021**, *54*, 1996-2004.
- [66] a) L. Engman, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1463-1466; b) L. Engman, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4086-4094.
- [67] P. Renaud, in *Organoselenium Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis* (Ed.: T. Wirth), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2000**, pp. 81-112.
- [68] C. Chatgililoglu, D. Griller, M. Lesage, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3641-3642.
- [69] M. Ballestri, C. Chatgililoglu, K. B. Clark, D. Griller, B. Giese, B. Kopping, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 678-683.
- [70] a) T. Toru, T. Okumura, Y. Ueno, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1277-1280; b) T. Toru, Y. Yamada, T. Ueno, E. Maekawa, Y. Ueno, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4815-4817.

- [71] C. Delobel, A. Panossian, G. Hanquet, F. R. Leroux, F. Toulgoat, T. Billard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2024**, *20*, 2434-2441.
- [72] C. Guo, X. Han, Y. Feng, Z. Liu, Y. Li, H. Liu, L. Zhang, Y. Dong, X. Li, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 9232-9241.
- [73] T. Fujihara, K. Semba, J. Terao, Y. Tsuji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1472-1476.
- [74] J. M. White, J. B. Lambert, M. Spiniello, S. A. Jones, R. W. Gable, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8* 12, 2799-2811.
- [75] T. Leng, G. Wu, Y.-B. Zhou, W. Gao, J. Ding, X. Huang, M. Liu, H. Wu, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4336-4340.
- [76] Y. Carcenac, M. Tordeux, C. Wakselman, P. Diter, *New J. Chem.* **2006**, *30*, 447-457.

***Partie II :***  
***Association de S/Se, N***  
***et F : étude des thio- et***  
***sélénocarbamoyles***

## Sommaire de la Partie II

<b>Introduction.....</b>	<b>109</b>
<b>Chapitre 1: État de l'art sur la synthèse des fluorures de thiocarbamoyle et des fluorures de sélénocarbamoyle .....</b>	<b>111</b>
<b>Chapitre 2: Synthèse des fluorures de thiocarbamoyle avec BB23 et leurs propriétés .....</b>	<b>123</b>
<b>Chapitre 3: Vers la synthèse des fluorures de sélénocarbamoyle avec BG13.</b>	<b>147</b>
<b>Partie expérimentale.....</b>	<b>155</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>177</b>

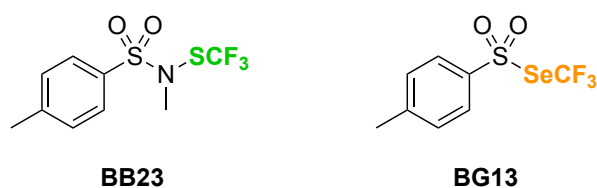
## Introduction

Cette partie décrit l'association entre un atome de la famille des chalcogènes (soufre ou sélénium) avec un atome d'azote et un atome de fluor dans le but de préparer des fluorures de thiocarbamoyle et des fluorures de sélénocarbamoyle (**Figure 1**).



*Figure 1 : Fluorures de thiocarbamoyle et fluorures de sélénocarbamoyle*

Afin de préparer ces motifs, dont plusieurs voies de synthèse ont déjà été décrites dans la littérature, nous avons choisi d'utiliser deux réactifs développés par notre équipe, le **BB23** et le **BG13** (**Figure 2**), dans le but de continuer à démontrer leur versatilité réactive.



*Figure 2 : Les réactifs BB23 et BG13*

Bien que quelques voies de synthèse existent déjà pour obtenir les fluorures de thiocarbamoyle,<sup>[1]</sup> leurs propriétés sont peu connues et feront l'objet d'une étude dans cette partie.



# Chapitre 1: État de l'art sur la synthèse des fluorures de thiocarbamoyle et des fluorures de séléno-carbamoyle

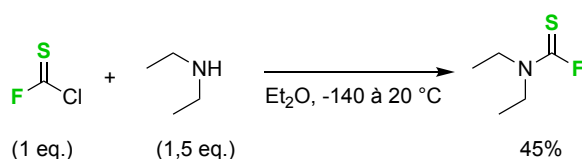
<b>I. Voies de synthèse des fluorures de thiocarbamoyles .....</b>	<b>113</b>
<i>a. Premières voies de synthèse .....</i>	<i>113</i>
<i>b. Voies de synthèse par création de liaisons C-F.....</i>	<i>113</i>
<i>c. Voies de synthèse à partir de difluorothiophosgène S=CF<sub>2</sub>: création de liaisons C-N. ....</i>	<i>114</i>
<i>d. Voies de synthèse à partir de CS<sub>2</sub>: création de liaison C-N et C-F.....</i>	<i>120</i>
<b>II. Voies de synthèse des fluorures de séléno-carbamoyle .....</b>	<b>121</b>



## I. Voies de synthèse des fluorures de thiocarbamoyles

### a. Première voie de synthèse

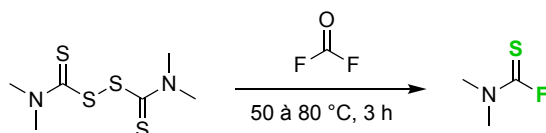
La première voie de synthèse décrite dans la littérature pour obtenir un fluorure de thiocarbamoyle a été décrite par Yarovenko en 1959. A partir de la réaction entre le fluorochlorothiocabonyle et la diéthylamine, le premier fluorure de thiocarbamoyle est obtenu avec un rendement moyen. Cette méthode nécessite de manipuler le fluorochlorothiocabonyle (probablement toxique) qui est un gaz avant de le solubiliser dans l'éther (Schéma 1).<sup>[2]</sup>



*Schéma 1 : Première synthèse d'un fluorure de thiocarbamoyle*

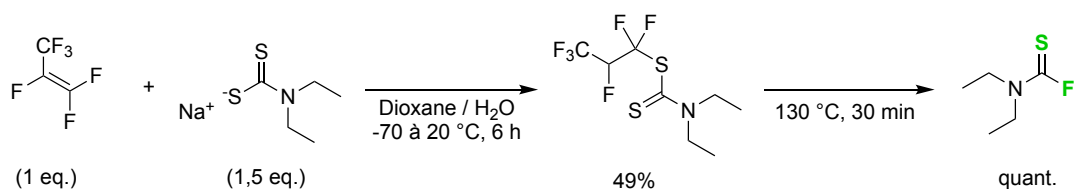
### b. Voies de synthèse par création de liaisons C-F

En 1962, Fawcett décrit l'utilisation du difluorophosgène, un gaz particulièrement toxique (24h DL<sub>50</sub> = 370 ppm),<sup>[3]</sup> pour cliver la liaison S-S d'un thirame afin d'obtenir le fluorure de thiocarbamoyle (Schéma 2).<sup>[4]</sup>



*Schéma 2 : Synthèse à partir du thirame avec le difluorophosgène*

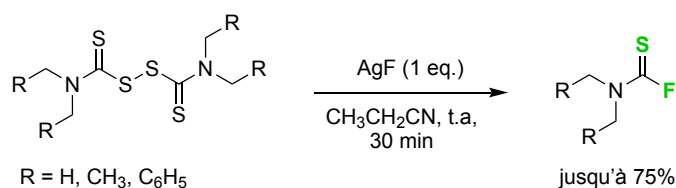
Ensuite, en 1978, le groupe de Kitazume décrit aussi l'obtention d'un fluorure de thiocarbamoyle. Le produit souhaité est obtenu après décomposition thermique du produit formé par réaction de l'hexafluoropropène avec le diéthylthiocarbamate de sodium (Schéma 3).<sup>[5]</sup>



*Schéma 3 : Synthèse à partir de l'hexafluoropropène*

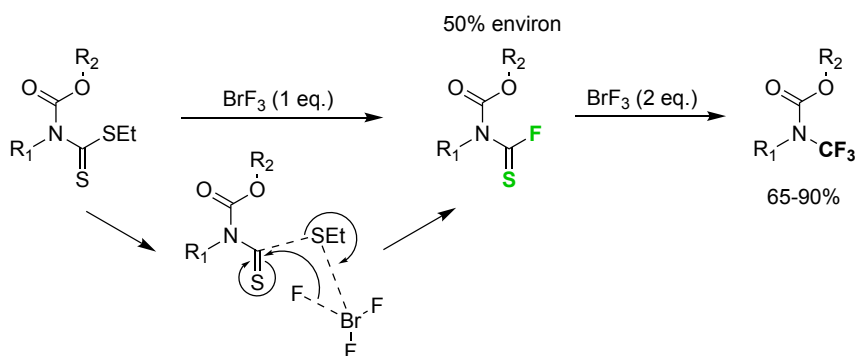
Toutes les méthodes présentées ci-dessus nécessitent à chaque fois la manipulation de gaz toxiques et sont donc difficiles à mettre en œuvre. Peu de variations de substrats sont possibles avec ces méthodes, et seulement deux fluorures de thiocarbamoyle différents ont été obtenus.

En 2001, le groupe de Tyrre décrit une voie de synthèse permettant l'accès direct aux fluorures de thiocarbamoyle par réaction entre des thirames et un équivalent de fluorure d'argent. Le nombre d'équivalents de AgF employé dans la réaction joue un rôle clé. Lorsque le ratio AgF / thirame dépasse 3:1, les trifluorométhylamines N-CF<sub>3</sub> sont obtenues à la place des fluorures de thiocarbamoyle. Les produits sont obtenus avec de bons rendements mais il y a peu de variété dans les substrats testés (**Schéma 4**).<sup>[6]</sup>



*Schéma 4 : Synthèse à partir de thirame et de fluorure d'argent*

Les fluorures de thiocarbamoyle ont été identifiés comme intermédiaire clé de la synthèse d'amides N-trifluorométhylés développée par Rozen avec BrF<sub>3</sub> à partir de dithiocarbamates. En réduisant la quantité de BrF<sub>3</sub> utilisée, les fluorures de thiocarbamoyle peuvent être isolés avec environ 50% de rendement. Le trifluorure de brome est un réactif délicat à manipuler car il réagit avec une variété de solvants, parfois très violemment (**Schéma 5**).<sup>[7]</sup>



*Schéma 5 : Synthèse de fluorures de thiocarbamoyle et de N-trifluorométhylamine avec BrF<sub>3</sub>*

### c. Voies de synthèse à partir de difluorothiophosgène S=CF<sub>2</sub>: création de liaisons C-N

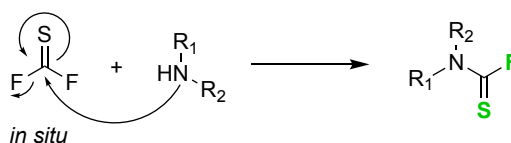
Le difluorothiophosgène est un composé gazeux (point d'ébullition -54 °C),<sup>[8]</sup> et probablement très toxique étant donné la toxicité de son analogue le thiophosgène (DL<sub>50</sub> = 100 ppm chez le rat).<sup>[9]</sup> La manipulation directe de difluorothiophosgène entraîne donc de nombreuses

difficultés. Pour contourner ces problèmes, le  $S=CF_2$  peut être généré *in situ*, notamment en tirant partie de son équilibre avec l'ion trifluorométhanthiolate (**Schéma 6**).



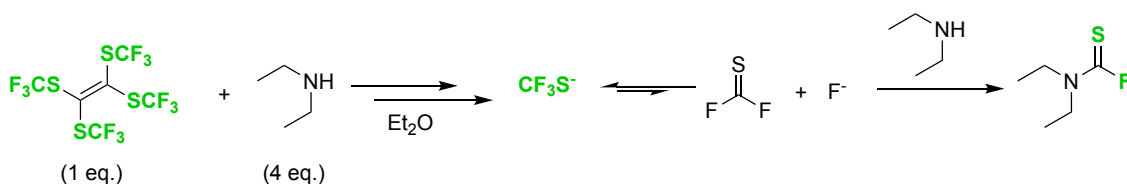
**Schéma 6** : Équilibre entre le trifluorométhanthiolate et le difluorothiophosgène

Plusieurs méthodes de synthèse des fluorures de thiocarbamoyle reposant sur la génération *in situ* de difluorothiophosgène et sa réaction subséquente avec une amine (**Schéma 7**) ont été donc décrites dans la littérature.



**Schéma 7** : Formation de fluorure de thiocarbamoyle à partir de difluorothiophosgène

En 1967, Harris décrit pour la première fois la synthèse de fluorures de thiocarbamoyle en générant *in situ* le  $S=CF_2$  à partir de  $CF_3S^-$ . L'ion trifluorométhanthiolate est lui-même généré à partir de la réaction entre le tétrakis(trifluorométhylthio)éthylène avec la diéthylamine (**Schéma 8**).<sup>[10]</sup>



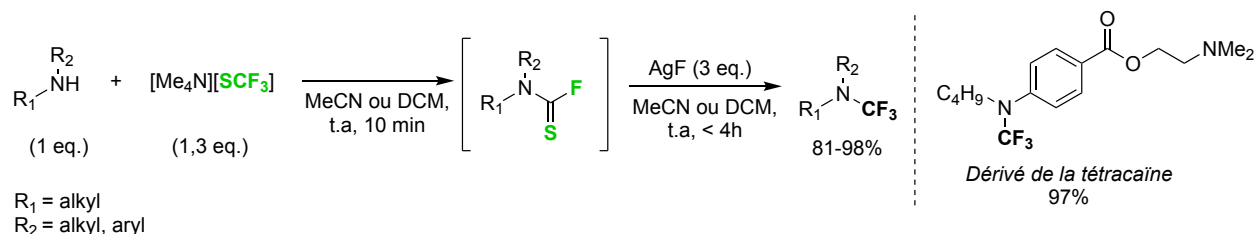
**Schéma 8** : Génération de  $S=CF_2$  *in situ* à partir de tétrakis(trifluorométhylthio)éthylène

Depuis, d'autres méthodes ont été mises au point pour générer *in situ* le difluorothiophosgène en utilisant différents réactifs.

#### [Me<sub>4</sub>N][SCF<sub>3</sub>] :

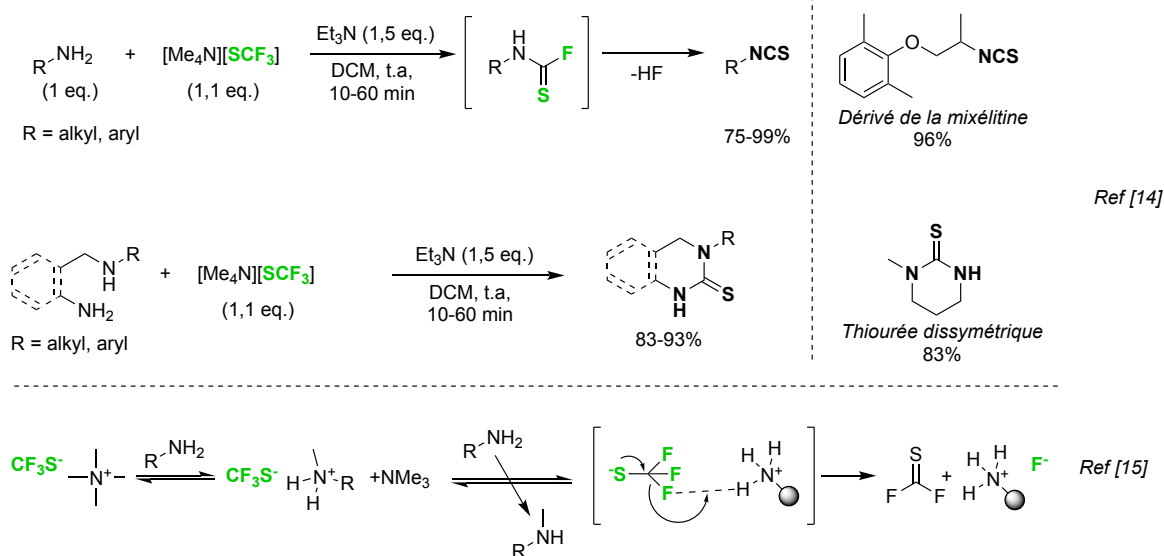
A partir du sel  $[Me_4N][SCF_3]$ , stable sous atmosphère inerte, dont la synthèse a été décrite pour la première fois en 2003 par Tyrre,<sup>[11]</sup> Schoenebeck a développé en 2017 une procédure « *one-pot* » de *N*-trifluorométhylation d'amines secondaires en formant comme intermédiaire clé les fluorures de thiocarbamoyle qui sont ensuite convertis en  $N-CF_3$  avec  $AgF$ . Une variété de substrats *N*-trifluorométhylés sont ainsi formés avec de très bons rendements, ce qui permet d'affirmer que la conversion des amines secondaires de départ en fluorure de thiocarbamoyle fonctionne aussi très bien. Cependant, seulement quelques fluorures de thiocarbamoyle ont été

isolés (**Schéma 9**). Schoenebeck constate que l'anion trifluorométhanethiolate associé à l'ammonium est relativement stable et ne se dégrade pas en difluorothiophosgène spontanément. En revanche, la présence d'une liaison N-H entraîne la dégradation de l'anion trifluorométhanethiolate.<sup>[12]</sup> La dégradation pourrait être enclenchée par la formation d'une liaison-H entre un atome de fluor de l'anion et le proton de l'amine pour former HF et S=CF<sub>2</sub>.



*Schéma 9 : Formation de fluorures de thiocarbamoyle à partir de [Me<sub>4</sub>N][SCF<sub>3</sub>]*

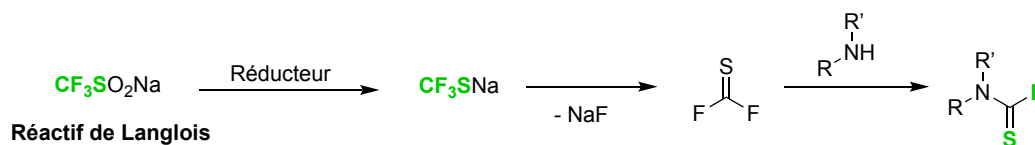
Toujours en utilisant [Me<sub>4</sub>N][SCF<sub>3</sub>] comme générateur de difluorothiophosgène, le groupe de Schoenebeck a décrit la transformation d'amines primaires en isothiocyanates. Les fluorures de thiocarbamoyle formés à partir d'amines primaires ne sont pas stables et vont immédiatement être convertis en isothiocyanates avec de très bons rendements. Ces conditions peuvent être adaptées sur des échelles allant jusqu'à 10 mmol. Des substrats complexes peuvent être fonctionnalisés par cette méthode. A partir de diamines, Schoenebeck a aussi développé la synthèse de thiourées cycliques dissymétriques avec le trifluorométhanethiolate de tétraméthylammonium. Ces produits, qui sont des intermédiaires de synthèse importants en chimie pharmaceutique,<sup>[13]</sup> sont obtenus dans des conditions très douces et avec de bons rendements (**Schéma 10**).<sup>[14]</sup> Lors de ces réactions, la libération de difluorothiophosgène se fait par activation de l'anion trifluorométhanethiolate par un ammonium protique généré *in situ* à partir du cation tétraméthylammonium (**Schéma 10**).<sup>[15]</sup>



*Schéma 10 : Synthèse d'isothiocyanates et de thiourées par génération intermédiaire de fluorures de thiocarbamoyle*

### Réactif de Langlois :

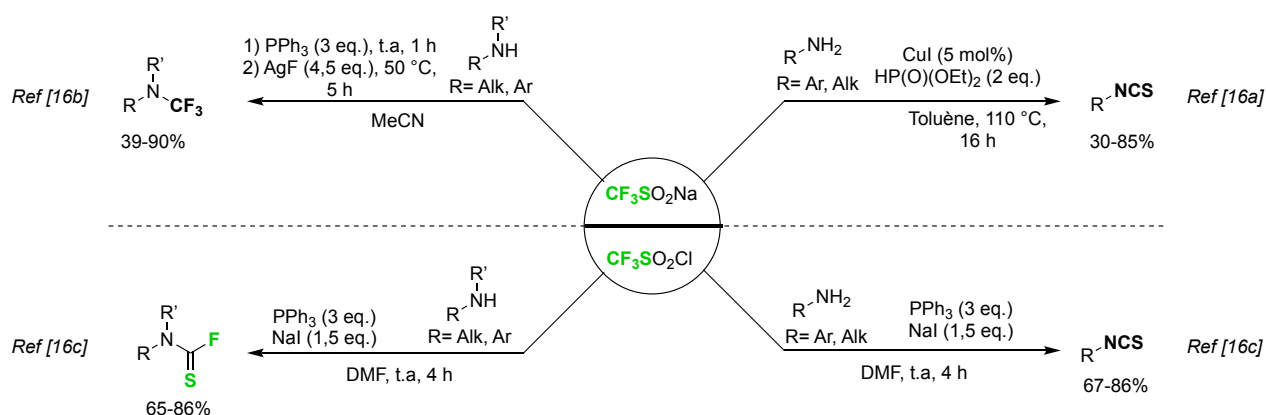
Une autre voie de synthèse des fluorures de thiocarbamoyle repose sur l'utilisation du réactif de Langlois ( $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ ). La réduction de ce réactif permet de générer *in situ* le trifluorométhanthiolate au lieu de l'introduire directement avec  $[\text{Me}_4\text{N}][\text{SCF}_3]$  comme décrit par Schoenebeck. Le difluorothiophosgène peut alors être formé à son tour *in situ* et ensuite réagir avec une amine pour former un fluorure de thiocarbamoyle (**Schéma 11**).<sup>[16]</sup>



*Schéma 11 : Formation *in situ* du difluorothiophosgène à partir du réactif de Langlois*

Plusieurs groupes ont mis à profit cette méthode de génération. En 2017, le groupe de Tang et de Zheng a décrit la synthèse d'isothiocyanates à partir d'amines primaires en formant intermédiairement un fluorure de thiocarbamoyle, mais sans isoler ce dernier. Le réactif de Langlois est d'abord réduit par  $\text{CuI}$  et par le phosphate en  $\text{CuSCF}_3$  et en  $\text{CF}_3\text{S-P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ , et ces espèces vont ensuite libérer le difluorothiophosgène par chauffage (**Schéma 12**).<sup>[16a]</sup> En 2019, le groupe de Jiang et de Yi a développé une méthode « *one-pot* » de synthèse d'amines *N*-trifluorométhylées. Le réactif de Langlois est d'abord réduit avec la triphénylphosphine en  $\text{CF}_3\text{SNa}$  qui se décompose facilement en difluorothiophosgène, et peut à son tour réagir avec une amine secondaire pour former un fluorure de thiocarbamoyle. Ce composé est ensuite traité avec  $\text{AgF}$  pour obtenir le produit souhaité. Des amines *N*-perfluoroalkylées peuvent aussi être

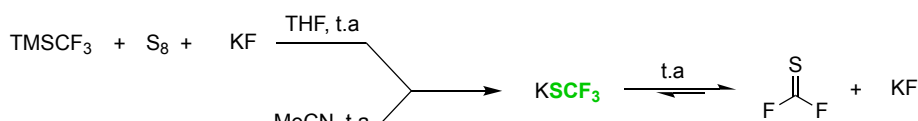
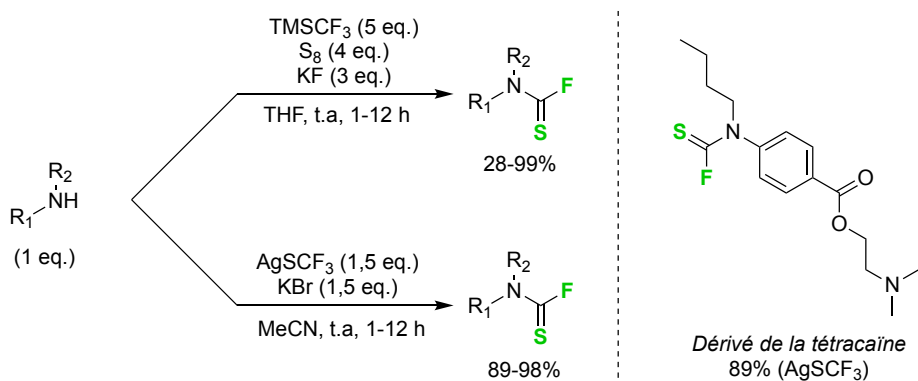
obtenues par cette méthode en utilisant les analogues perfluorés du réactif de Langlois (**Schéma 12**).<sup>[16b]</sup> Enfin, en 2020, le même groupe a décrit une voie de synthèse des fluorures de thiocarbamoyle et des isothiocyanates en utilisant  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  à la place du réactif de Langlois. Similairement aux réactions précédentes, le  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  est réduit par la triphénylphosphine et permet de générer *in situ* le difluorothiophosgène qui peut ensuite réagir avec différentes amines secondaires pour former des fluorures de thiocarbamoyle avec de bons rendements ou avec des amines primaires pour former des isothiocyanates (**Schéma 12**).<sup>[16c]</sup>



**Schéma 12** : Synthèse de fluorures de thiocarbamoyle avec le réactif de Langlois et  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$

### Trifluorométhanthiolate de potassium $\text{KSCF}_3$ :

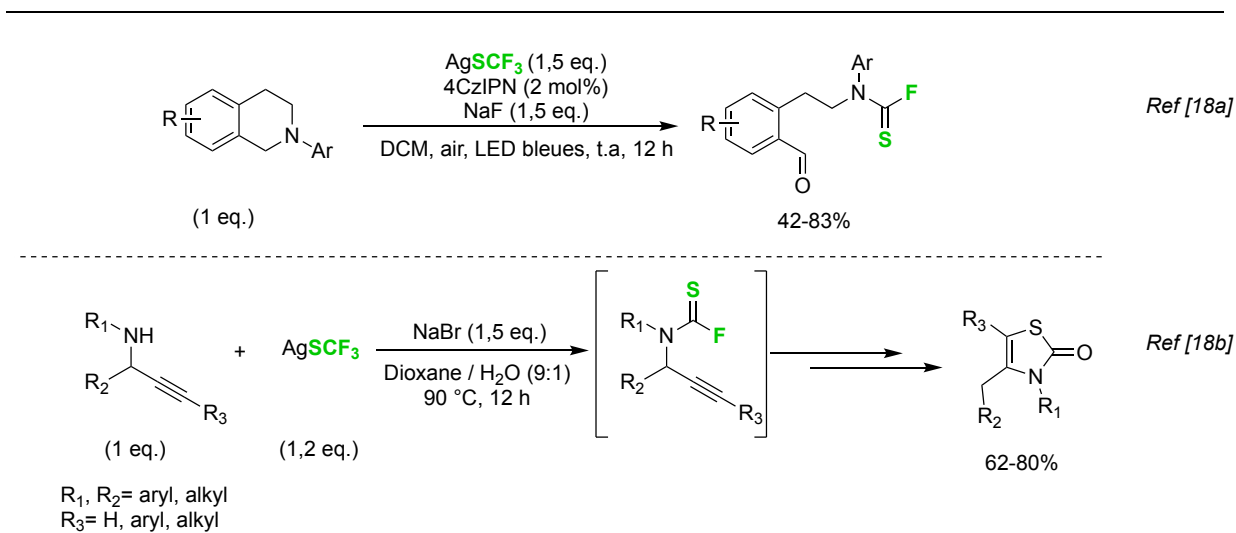
En 2019, le groupe de Jiang a mis au point des conditions de synthèse des fluorures de thiocarbamoyle à partir de la dégradation de  $\text{KSCF}_3$ , qui est généré *in situ*. Deux voies sont décrites permettant de former ce sel. Une première méthode génère d'abord l'anion trifluorométhanthiolate par réaction du réactif de Ruppert-Prakash ( $\text{TMSCF}_3$ ) avec  $\text{KF}$  en présence de soufre élémentaire pour former le trifluorométhanthiolate de potassium. Une deuxième méthode permet d'obtenir directement ce sel à partir de  $\text{AgSCF}_3$  et de  $\text{KBr}$ . L'utilisation d'argent rend cette méthode moins intéressante que la première qui utilise des réactifs stables et moins chers. Une fois le  $\text{KSCF}_3$  obtenu, il se décompose en difluorothiophosgène qui peut réagir avec les amines secondaires avec de très bons rendements. L'ajout de potassium est nécessaire, même avec  $\text{AgSCF}_3$ , pour obtenir le difluorothiophosgène, probablement car le potassium stabilise moins l'anion  $\text{CF}_3\text{S}^-$  que l'argent. Des isothiocyanates peuvent aussi être synthétisés par cette méthode à partir d'amines primaires (**Schéma 13**).<sup>[17]</sup>



*Schéma 13 : Synthèses de fluorures de thiocarbamoyle par formation in situ de KSCF<sub>3</sub>*

### Trifluorométhanesulfonate de sodium NaSCF<sub>3</sub> :

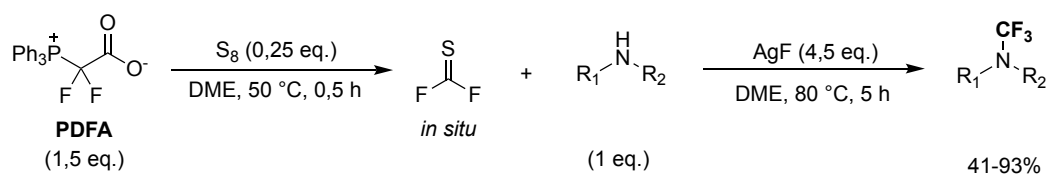
Similairement aux voies de synthèse générant KSCF<sub>3</sub> *in situ*, deux méthodes de synthèse de fluorures de thiocarbamoyle ont été décrites *via* la formation de NaSCF<sub>3</sub>.<sup>[18]</sup> Le groupe de Xu a développé la synthèse à partir de *N*-aryl tétrahydroisoquinolines en conditions photochimiques sous lumière bleue avec AgSCF<sub>3</sub> et NaF (**Schéma 14**).<sup>[18a]</sup> A partir de *N*-propargylamines, le groupe de Saikia obtient une variété de thiazole-2(3H)-ones différents en formant des fluorures de thiocarbamoyle comme intermédiaires de synthèse avec AgSCF<sub>3</sub> et NaBr (**Schéma 14**).<sup>[18b]</sup> Avec ces deux méthodes, malgré l'utilisation de AgSCF<sub>3</sub>, l'ajout d'un sel de sodium est nécessaire pour que les réactions fonctionnent, suggérant ainsi que le sodium (similairement au potassium) stabilise également moins l'anion trifluorométhanesulfonate qui peut donc par la suite se décomposer en difluorothiophosgène.



*Schéma 14 : Synthèses de fluorures de thiocarbamoyle par formation in situ de NaSCF<sub>3</sub>*

(Triphénylphosphino)difluoroacétate (PDFA) :

En 2017, le groupe de Xiao décrit une nouvelle méthode de synthèse des fluorures de thiocarbamoyle en générant directement le difluorothiophosgène sans formation préalable de l'anion trifluorométhanethiolate comme dans les précédentes méthodes. Ils utilisent pour cela le (triphénylphosphino)difluoroacétate (**PDFA**) qui est un réactif connu dans la littérature pour générer des difluorocarbènes.<sup>[19]</sup> Une fois formé, le difluorocarbène peut réagir avec du soufre élémentaire pour former directement le difluorothiophosgène.<sup>[20]</sup> Une fois obtenu, le difluorothiophosgène réagit simplement avec des amines secondaires pour former intermédiairement les fluorures de thiocarbamoyle, qui sont ensuite convertis en amines *N*-trifluorométhylées par ajout de fluorure d'argent. Il est aussi possible d'obtenir des isothiocyanates à partir d'amines primaires avec cette méthode (**Schéma 15**).<sup>[21]</sup>

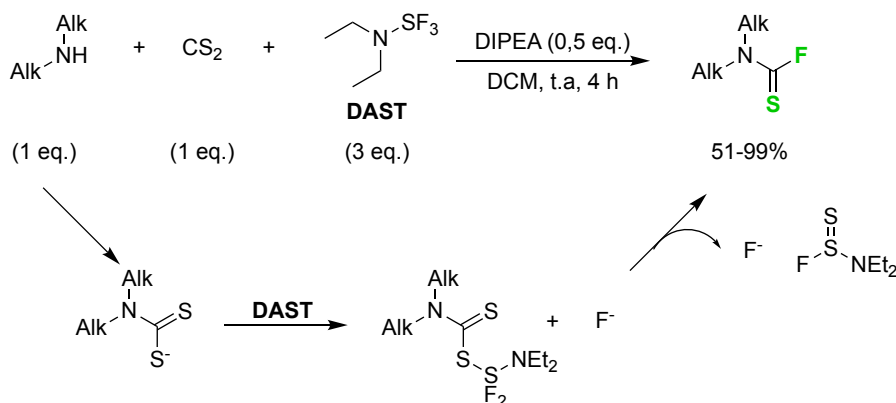


*Schéma 15 : Synthèse d'amines N-trifluorométhylées à partir de PDFA*

d. Voies de synthèse à partir de CS<sub>2</sub> : création de liaison C-N et C-F

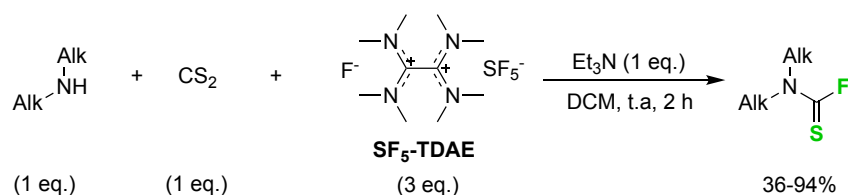
La génération *in situ* de difluorothiophosgène reste la méthode de synthèse la plus décrite des fluorures de thiocarbamoyle et donne de bons résultats sur une variété d'amines secondaires. Néanmoins, une autre méthode a été décrite par Tlili en 2019 en utilisant le disulfure de carbone CS<sub>2</sub> et le trifluorure de diéthylaminosoufre (**DAST**). La réaction entre une amine secondaire et le CS<sub>2</sub> forme un intermédiaire carbamodithioate, qui est ensuite activé par le **DAST** puis

substitué par un ion fluorure, afin d'obtenir le produit souhaité (**Schéma 16**).<sup>[22]</sup> Cette méthode permet d'obtenir les fluorures de thiocarbamoyle avec de bons rendements mais le choix des substrats est limité aux amines secondaires aliphatiques, car les amines aromatiques ne sont probablement pas assez nucléophiles pour attaquer le CS<sub>2</sub>. De plus, cette voie de synthèse nécessite de manipuler du CS<sub>2</sub>, liquide très volatil et toxique,<sup>[23]</sup> et avec une température d'auto-inflammation de 102 °C.<sup>[24]</sup>



*Schéma 16 : Synthèse des fluorures de thiocarbamoyle avec CS<sub>2</sub> et DAST*

En 2022, le groupe de Tlili a de nouveau utilisé CS<sub>2</sub> pour la synthèse de fluorures de thiocarbamoyle, mais en remplaçant le **DAST**, composé potentiellement dangereux à utiliser,<sup>[25]</sup> par un nouveau réactif **SF<sub>5</sub>-TDAE** développé par leur groupe. Cette méthode permet d'obtenir les substrats souhaités avec de bons rendements, mais est aussi limitée aux amines aliphatiques. Les conditions sont en outre délicates à mettre en œuvre, car le réactif **SF<sub>5</sub>-TDAE** est sensible et nécessite d'être manipulé dans une boîte à gants. De plus, ce réactif doit être synthétisé à partir de l'hexafluorure de soufre, qui est un puissant gaz à effet de serre (**Schéma 17**).<sup>[26]</sup>

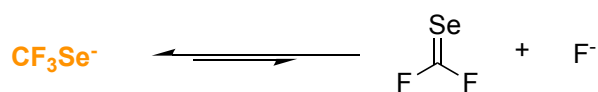


*Schéma 17 : Synthèse de fluorures de thiocarbamoyle avec CS<sub>2</sub> et SF<sub>5</sub>-TDAE*

## II. Voies de synthèse des fluorures de sélénocarbamoyle

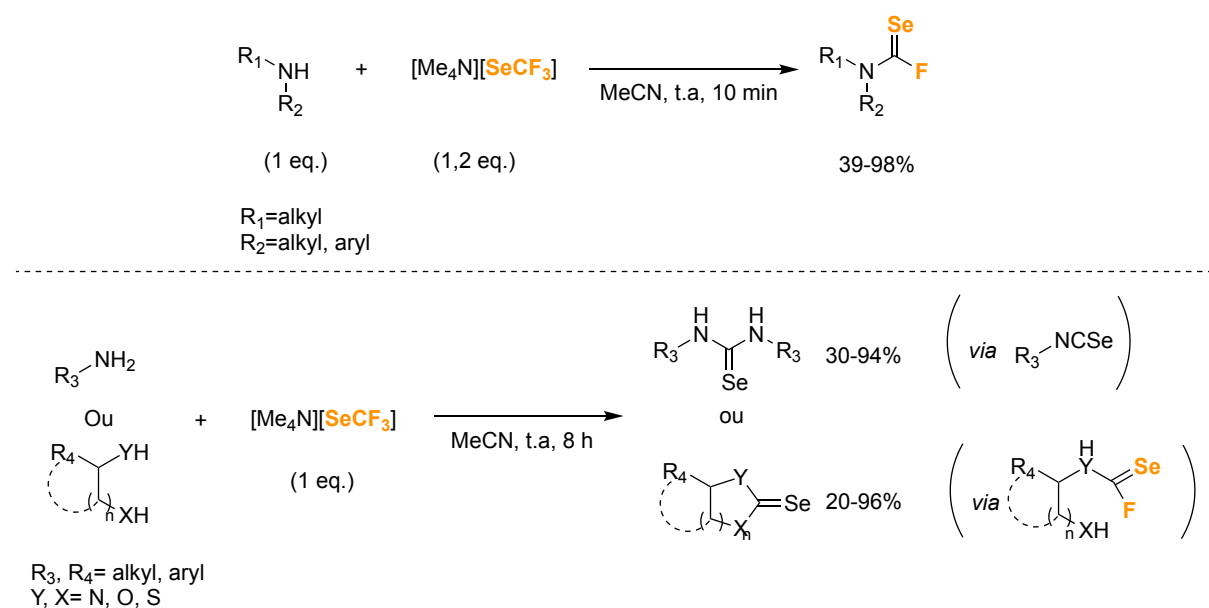
Similairement à CF<sub>3</sub>S<sup>-</sup>, l'anion trifluorométhanesélénoate forme lui aussi un équilibre avec le difluorosélénophosgène (**Schéma 18**). Une fois formé, le difluorosélénophosgène peut réagir avec une amine pour former un fluorure de sélénocarbamoyle. Cette décomposition semble bien

plus ardue avec le sélénium qu'avec l'oxygène ou le soufre.<sup>[27]</sup> Le  $\text{Se}=\text{CF}_2$  semble également pouvoir facilement polymériser,<sup>[27a]</sup> ce qui fait de son utilisation un challenge.



*Schéma 18 : Équilibre entre le trifluorométhanesélenolate et le difluorosélenophosgène*

Malgré ces difficultés, la synthèse de fluorures de sélénocarbamoyle à partir de difluorosélenophosgène, obtenu *in situ* à partir de trifluorométhanesélenolate, a été décrite par Zhang en 2021.<sup>[28]</sup> Le  $\text{CF}_3\text{Se}^-$  est introduit sous la forme du sel  $[\text{Me}_4\text{N}][\text{SeCF}_3]$ , qui peut être synthétisé à partir du réactif de Ruppert-Prakash, de fluorure de tétraméthylammonium (TMAF) et de sélénium élémentaire rouge ( $\text{Se}_8$ ).<sup>[29]</sup> L'utilisation de  $[\text{Me}_4\text{N}][\text{SeCF}_3]$  permet d'obtenir les fluorures de sélénocarbamoyle avec de bons rendements à partir d'amines secondaires (**Schéma 19**).<sup>[28]</sup> Des sélénourées peuvent aussi être obtenues par cette méthode à partir d'amines primaires, en formant intermédiairement des isosélenocyanates. Si la réaction est effectuée sur des amines ayant une fonction hydroxy ou un thiol adjacent, des hétérocycles peuvent être obtenus par cyclisation sur le fluorure de sélénocarbamoyle formé intermédiairement. Similairement à ce qui est avancé par Schoenebeck,<sup>[15]</sup> l'interaction entre le trifluorométhanesélenolate et un ammonium protique, formé ici par protonation de l'amine par le HF libéré lors de la formation du fluorure de sélénocarbamoyle, permettrait d'accélérer la dégradation de l'anion en difluorosélenophosgène. Le  $[\text{Me}_4\text{N}][\text{SeCF}_3]$  reste un sel assez sensible et la réaction doit être effectuée sous atmosphère inerte.



*Schéma 19 : Synthèse de fluorures de sélénocarbamoyle à partir de  $[\text{Me}_4\text{N}][\text{SeCF}_3]$*

## Chapitre 2: Synthèse des fluorures de thiocarbamoyle avec BB23 et leurs propriétés

<b>I. Objectifs du projet .....</b>	<b>125</b>
<b>II. Optimisation et synthèse des fluorures de thiocarbamoyle .....</b>	<b>127</b>
<i>a. Optimisation.....</i>	<i>127</i>
<i>b. Exemplification.....</i>	<i>132</i>
<b>III. Mécanisme de la réaction .....</b>	<b>136</b>
<i>a. Rôle du calcium.....</i>	<i>136</i>
<i>b. Rôle de la température .....</i>	<i>137</i>
<i>c. Rôle de l'ammonium.....</i>	<i>138</i>
<i>d. Mécanisme.....</i>	<i>139</i>
<b>IV. Études de stabilité des fluorures de thiocarbamoyle .....</b>	<b>140</b>
<i>a. Étude de stabilité en milieux organiques et aqueux .....</i>	<i>140</i>
<i>b. Étude de stabilité en présence d'acides aminés nucléophiles.....</i>	<i>142</i>
<i>c. Étude de stabilité en milieux « physiologique » .....</i>	<i>142</i>
<b>V. Rotamères et barrière d'énergie .....</b>	<b>143</b>
<b>VI. Conclusion.....</b>	<b>145</b>

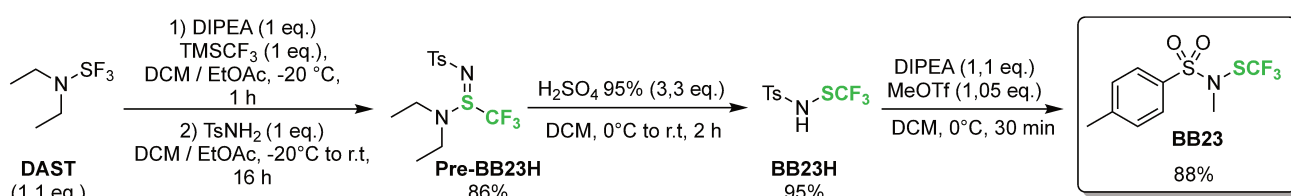


## I. Objectifs du projet

Comme nous l'avons vu (Chapitre 1:I), plusieurs voies de synthèse des fluorures de thiocarbamoyle sont décrites dans la littérature, dont certaines souffrent de difficultés de mise en œuvre ou bien de limitation dans leur choix de substrats. [22, 26]

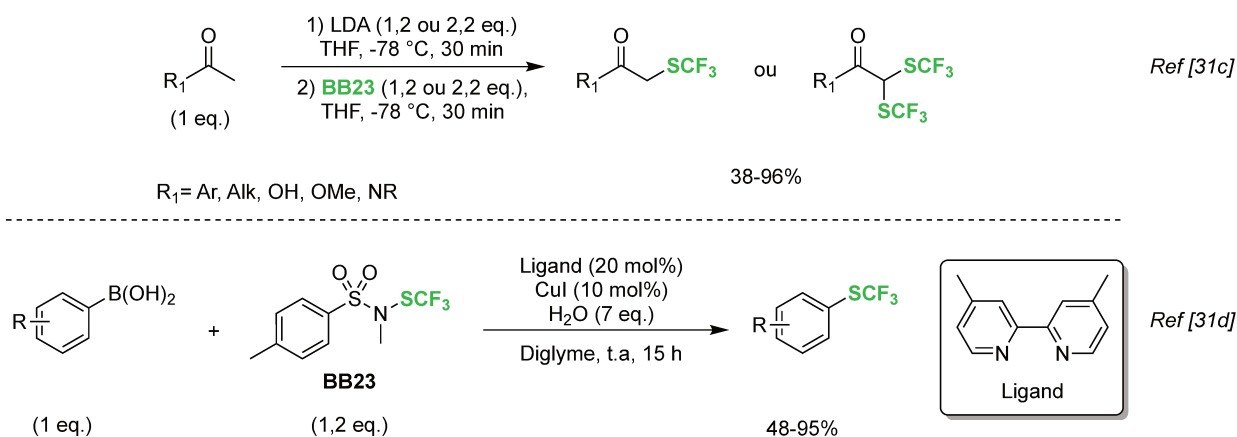
Un des objectifs de ce projet est la mise au point d'une nouvelle voie de synthèse efficace et simple à mettre en œuvre pour synthétiser les fluorures de thiocarbamoyle à l'aide du réactif **BB23** développé par notre équipe, dans le but de continuer à démontrer sa versatilité.

Le réactif **BB23** peut s'obtenir simplement en trois étapes de synthèse, avec des conditions robustes qui permettent une montée en échelle jusqu'à 100 g (**Schéma 20**). [30]



*Schéma 20 : Voie de synthèse du BB23*

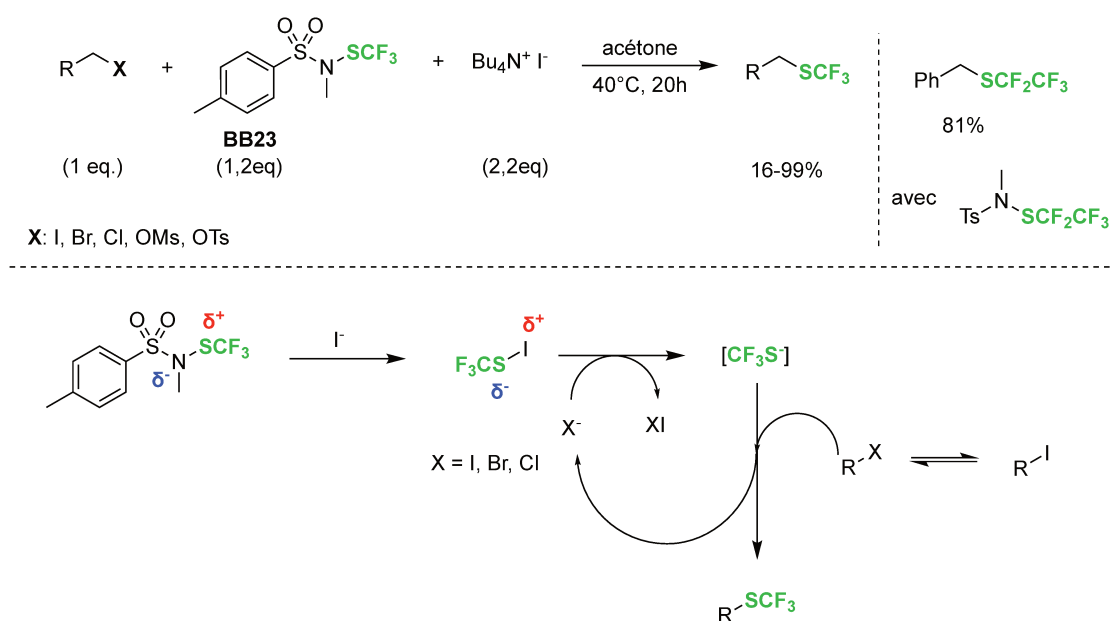
Le **BB23** est un réactif qui a déjà été engagé dans de multiples réactions différentes, [31] généralement comme donneur de  $\text{CF}_3\text{S}^+$ , comme la trifluorométhylthiolation de composés carbonyles, [31c] ou bien dans une réaction de couplage catalysée au cuivre avec des dérivés boroniques (**Schéma 21**). [31d]



*Schéma 21 : Exemples de réactivité du BB23 en tant que donneur de  $\text{CF}_3\text{S}^+$*

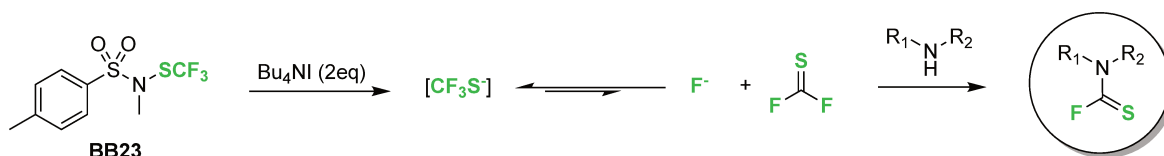
Le **BB23** est aussi capable d'une réactivité de type Umpolung pour générer un anion  $\text{CF}_3\text{S}^-$ . En 2016, une méthode de trifluorométhylthiolation nucléophile a été développée avec le **BB23**, et différents dérivés halogénés, métylés ou tosylés ont pu réagir dans des conditions douces et en

l'absence de métaux (**Schéma 22**).<sup>[32]</sup> La génération de l'anion trifluorométhanthiolate à partir de **BB23** est réalisée par l'ajout de deux équivalents d'ions iodures fournis par le sel d'iode de tétrabutylammonium (**TBAI**). Un premier équivalent d'iode attaque l'atome de soufre chargé  $\delta^+$  du **BB23** pour former l'espèce intermédiaire  $\text{CF}_3\text{SI}$ . Un changement de polarité s'effectue lors de la formation de cette espèce, pour laquelle il a été proposé que l'atome d'iode présente un caractère  $\delta^-$ .<sup>[33]</sup> Ainsi, le deuxième équivalent d'iode attaque l'atome d'iode du  $\text{CF}_3\text{SI}$  pour former du  $\text{I}_2$  et l'anion trifluorométhanthiolate  $\text{CF}_3\text{S}^-$ , qui peut ensuite réagir. Des dérivés perfluoroalkylthiolés peuvent aussi être obtenus en utilisant les analogues du **BB23** en série  $\text{R}_F$ .



*Schéma 22 : Trifluorométhylthiolation nucléophile avec BB23 et mécanisme*

Ainsi, à partir de cette réactivité Umpolung du **BB23**, nous pouvons envisager de générer *in situ* le difluorothiophosgène à partir de  $\text{CF}_3\text{S}^-$ , lui-même généré *in situ* à partir de **BB23**, pour former les fluorures de thiocarbamoyle (**Schéma 23**).



*Schéma 23 : Voie de synthèse envisagée des fluorures de thiocarbamoyle à partir de BB23*

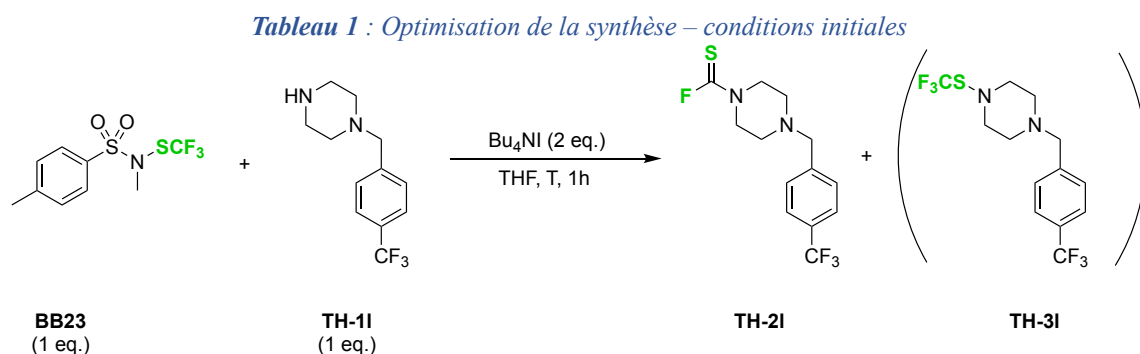
Malgré les différentes voies de synthèse déjà existantes, les propriétés des fluorures de thiocarbamoyle restent peu connues. Ces composés ne sont souvent même pas isolés et servent uniquement d'intermédiaires à la synthèse d'isothiocyanate ou d'amines *N*-trifluorométhylées

(cf. Chapitre 1:I). Le deuxième objectif de ce projet sera donc d'étudier les fluorures de thiocarbamoyle obtenus à partir de notre voie de synthèse simple et efficace.

## II. Optimisation et synthèse des fluorures de thiocarbamoyle

### a. Optimisation

Pour débiter cette optimisation, nous avons tout d'abord commencé par appliquer des conditions similaires à celles décrites précédemment pour la trifluorométhylthiolation nucléophile,<sup>[32]</sup> en remplaçant les dérivés halogénés par une amine secondaire. Le choix du solvant s'est aussi porté sur le THF (plutôt que sur l'acétone). En effet, ce solvant donnant de moins bons résultats pour la trifluorométhylthiolation,<sup>[32]</sup> il est possible qu'il stabilise peut-être moins l'anion trifluorométhanethiolate, ce qui favoriserait la formation du difluorothiophosgène et donc notre réaction (**Tableau 1**).



Entrée	Température (°C)	Rendement TH-2I <sup>[a]</sup>	Rendement TH-3I <sup>[a]</sup>
1	20	15%	83%
2	60	20%	80%
3	60	0% <sup>[b]</sup>	22% <sup>[b]</sup>
4	60	58% <sup>[c]</sup>	25% <sup>[c]</sup>

[a] : Rendements déterminés avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

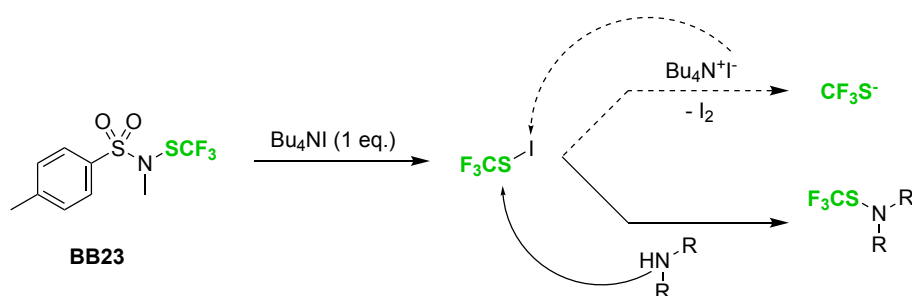
[b] : Sans TBAI

[c] : Avec la *N*-Me aniline **TH-1a** (1 eq.) au lieu de **TH-1I**

En présence d'un équivalent de **BB23** à température ambiante, **TH-2I** est obtenu avec un rendement de seulement 15% (**Tableau 1**, entrée 1). L'augmentation de la température à 60 °C n'augmente que très légèrement le rendement (**Tableau 1**, entrée 2). Le faible rendement

s'explique dans les deux cas par la formation très majoritaire du sous-produit de transamination **TH-3I**. En l'absence de **TBAI**, **TH-3I** est obtenu avec un rendement nettement inférieur à ceux obtenus avec deux équivalents de **TBAI** (**Tableau 1**, entrée 3).

La différence de rendement de formation de **TH-3I** avec et sans **TBAI** (**Tableau 1**, entrée 2 vs. entrée 3) suggère que le sous-produit de transamination pourrait être issu de l'attaque de l'amine sur l'intermédiaire  $\text{CF}_3\text{SI}$ . La polarisation de liaison S-I de  $\text{CF}_3\text{SI}$  précédemment décrite dans la littérature,<sup>[32-33]</sup> serait donc ambiguë. Les valeurs d'électronégativité de Pauling du soufre et de l'iode semblent d'ailleurs indiquer une polarisation inverse à celle décrite ( $\chi(\text{I})=2,66$  et  $\chi(\text{S})=2,58$ ).<sup>[34]</sup> Par ailleurs, lorsque la *N*-Me aniline (**TH-1a**), moins nucléophile qu'une amine aliphatique, est testée, moins de sous-produit de transamination est formé et le rendement en **TH-2a** augmente (**Tableau 1**, entrée 4). Une hypothèse pour expliquer la réactivité observée en présence d'iodures ou d'amines est que l'anion iodure plus mou attaquerait donc au niveau de l'iode, tandis que des nucléophiles plus durs comme une amine attaquaient au niveau du soufre. L'amine étant un très bon nucléophile, le produit de transamination est donc préférentiellement formé (**Schéma 24**).



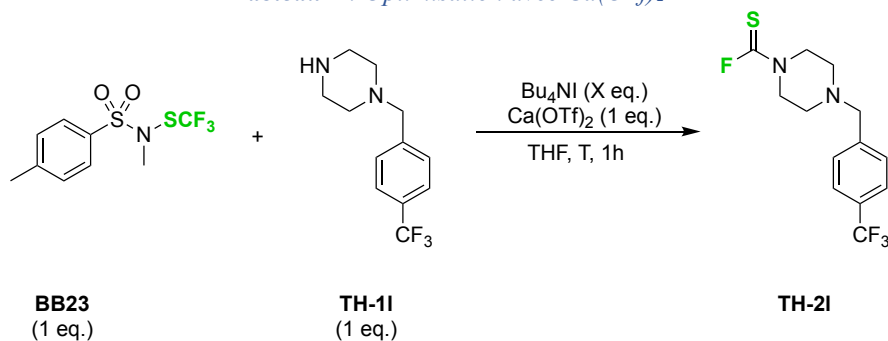
*Schéma 24 : Compétition entre l'amine et l'iodure pour l'attaque sur  $\text{CF}_3\text{SI}$*

Dans le but d'éviter la formation du sous-produit de transamination **TH-3I** et donc de favoriser la formation de l'anion trifluorométhanthiolate, l'ajout d'un acide de Lewis pour chélater l'amine et réduire sa nucléophilie est envisagé. Le calcium, sous la forme du sel  $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ , a été choisi comme acide de Lewis pour éviter d'utiliser une espèce métallique (**Tableau 2**). De plus, le calcium est connu pour former de très fortes liaisons avec les fluorures,<sup>[34-35]</sup> et pourrait donc favoriser la dégradation de  $\text{CF}_3\text{S}^-$  en déplaçant l'équilibre vers la formation de difluorothiophosgène.

L'ajout d'un équivalent de  $\text{Ca}(\text{OTf})_2$  à température ambiante permet de former **TH-2I** avec un meilleur rendement, et aucun sous-produit de transamination n'est observé (**Tableau 2**, entrée 1). L'augmentation de la température à  $60\text{ }^\circ\text{C}$  permet d'améliorer le rendement (**Tableau 2**,

entrée 2). En faisant l'hypothèse qu'une partie des ions iodures sont piégés par le calcium, le nombre d'équivalents de **TBAI** introduit est augmenté et une amélioration du rendement est observée jusqu'à atteindre un rendement quantitatif (**Tableau 2**, entrées 3 et 4). La réduction de la température à 40 °C a un impact négatif sur le rendement (**Tableau 2**, entrée 5), tandis que le changement de solvant pour l'acétonitrile (plus polaire) ne le modifie pas (**Tableau 2**, entrée 6).

**Tableau 2** : Optimisation avec  $\text{Ca}(\text{OTf})_2$

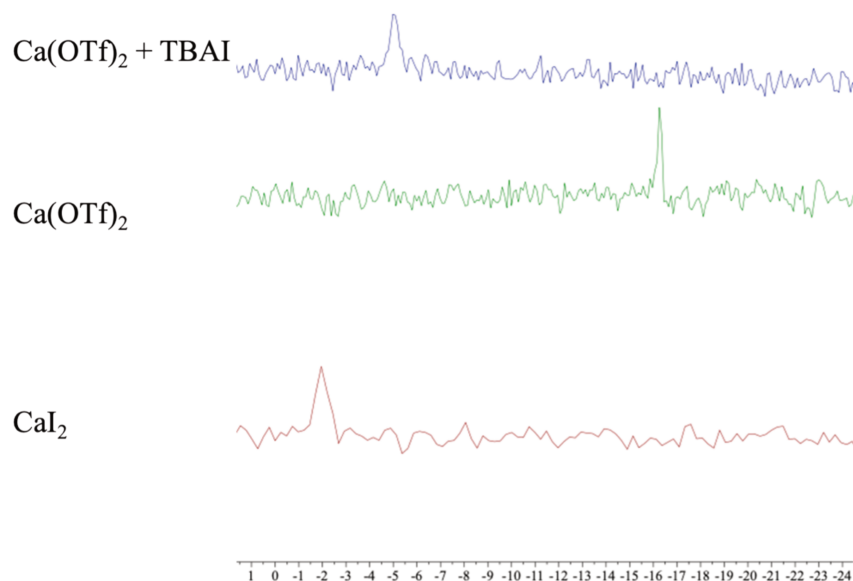


Entrée	$\text{Bu}_4\text{NI}$ (eq.)	Température (°C)	Rendement <sup>[a]</sup>
1	2	20	53%
2	2	60	66%
3	3	60	85%
4	4	60	99%
5	4	40	75%
<b>6<sup>[b]</sup></b>	<b>4</b>	<b>60</b>	<b>99%<sup>[b]</sup></b>

[a] : Rendements déterminés avec  $\text{PhCF}_3$  comme étalon interne

[b] : Avec MeCN comme solvant

Des conditions permettant la synthèse de **TH-2I** avec un excellent rendement ont pu être développées (**Tableau 2**, entrée 6). Néanmoins, quatre équivalents de **TBAI** doivent être ajoutés dans la réaction, alors que deux équivalents seraient suffisants pour former le  $\text{CF}_3\text{S}^-$ , probablement à cause du piégeage d'une partie des ions iodures par le calcium. Ce phénomène est supporté par des observations de déplacements chimiques réalisées en RMN  $^{43}\text{Ca}$ , où une nouvelle espèce est observée lors d'un mélange de  $\text{Ca}(\text{OTf})_2$  et de **TBAI** (**Figure 3**).



**Figure 3** : Comparaison de différents sels de calcium en RMN  $^{43}\text{Ca}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ )

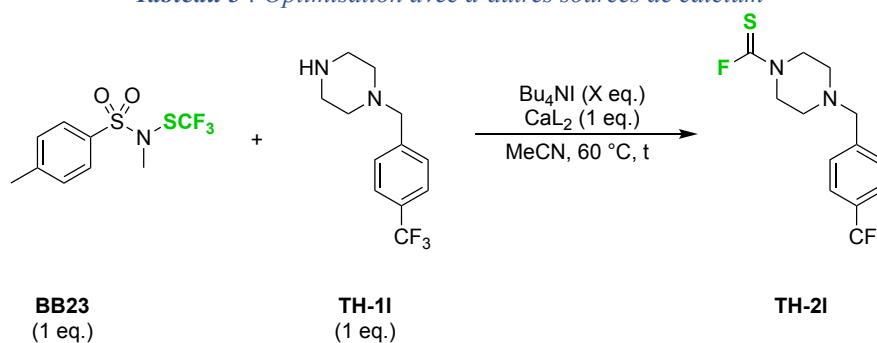
Pour éviter ce problème de piégeage des iodures et pouvoir réduire la quantité de TBAI ajoutée, des sources de calcium alternatives, présentant l'avantage supplémentaire d'être moins chères, sont testées (**Tableau 3**).

Le  $\text{Ca}(\text{OTf})_2$  est d'abord remplacé par  $\text{CaCl}_2$  en conservant la même quantité d'anions iodures dans le milieu que pour les conditions optimales précédentes (**Tableau 2**, entrée 6). Une chute du rendement est observée, possiblement due à la plus faible solubilité du chlorure de calcium dans l'acétonitrile (**Tableau 3**, entrée 1). Le chlorure de calcium est remplacé par le  $\text{CaI}_2$ , en présence de deux équivalents de TBAI, afin de conserver quatre équivalents d'iodures dans le milieu. **TH-2I** est alors obtenu avec un excellent rendement avec  $\text{CaI}_2$  (**Tableau 3**, entrée 2), similaire aux précédentes conditions optimales (**Tableau 2**, entrée 6). Cette observation renforce l'hypothèse d'un piégeage des ions iodures de la TBAI par le calcium. Diminuer la quantité de TBAI à un équivalent (soit trois équivalents d'iodures au total dans le milieu) ne réduit pas le rendement observé (**Tableau 3**, entrée 3). La durée de réaction peut être diminuée jusqu'à quinze minutes sans que le rendement ne soit impacté négativement (**Tableau 3**, entrées 4 et 5).

Un équivalent de  $\text{CaI}_2$  fournit deux équivalents d'anions iodures dans le milieu, ce qui est suffisant pour activer le **BB23** et former le  $\text{CF}_3\text{S}^-$ . Néanmoins, nous observons que la diminution de la quantité de TBAI à 0,5 équivalent conduit à une baisse du rendement (**Tableau 3**, entrée 6). Le rendement optimum peut à nouveau être obtenu en allongeant la durée de la réaction jusqu'à une journée (**Tableau 3**, entrée 7). Un effet similaire est observé en réduisant à nouveau

la quantité de **TBAI** à 0,1 équivalent (**Tableau 3**, entrées 8 et 9). **TH-2I** peut aussi être obtenu en utilisant seulement un équivalent de  $\text{CaI}_2$ , et de nouveau, un allongement du temps de réaction à une journée permet de retrouver des résultats comparables à ceux obtenus avec un équivalent de **TBAI** et  $\text{CaI}_2$  (**Tableau 3**, entrées 10 et 11). L'ajout d'ammonium semble donc avoir un impact sur la cinétique de la réaction.

**Tableau 3** : Optimisation avec d'autres sources de calcium

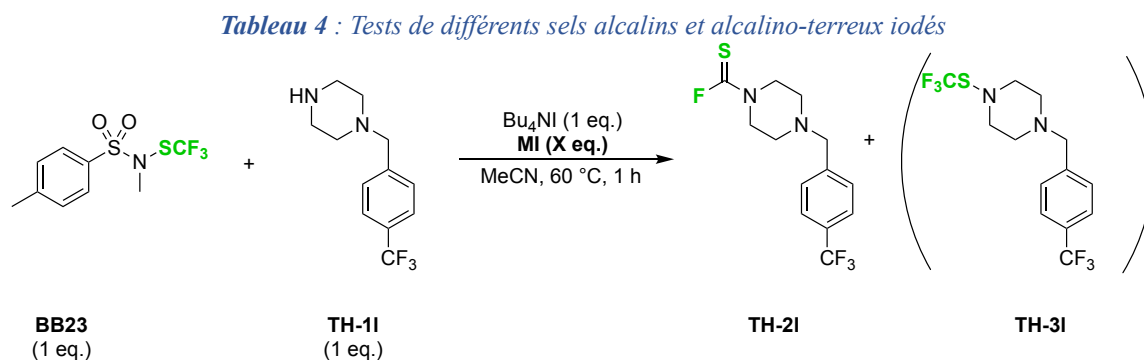


Entrée	$\text{Bu}_4\text{NI}$ (eq.)	$\text{CaI}_2$ (eq.)	Durée (h)	Rendement <sup>[a]</sup>
1	4	$\text{CaCl}_2$ (1)	1	69%
2	2	$\text{CaI}_2$ (1)	1	90%
3	1	$\text{CaI}_2$ (1)	1	99%
<b>4</b>	<b>1</b>	<b><math>\text{CaI}_2</math> (1)</b>	<b>0,5</b>	<b>95%</b>
5	1	$\text{CaI}_2$ (1)	0,25	94%
6	0,5	$\text{CaI}_2$ (1)	1	72%
7	0,5	$\text{CaI}_2$ (1)	24	90%
8	0,1	$\text{CaI}_2$ (1)	1	59%
9	0,1	$\text{CaI}_2$ (1)	24	80%
10	-	$\text{CaI}_2$ (1)	1	59%
11	-	$\text{CaI}_2$ (1)	24	89%

[a] : Rendements déterminés avec  $\text{PhCF}_3$  comme étalon interne

D'autres iodures alcalins ont été testés comme alternative au calcium. L'iodure de lithium et l'iodure de sodium permettent d'obtenir **TH-2I** avec de bons rendements, quoique moins élevés qu'avec  $\text{CaI}_2$  (**Tableau 4**, entrées 1 et 2). En revanche, le rendement de **TH-2I** chute sévèrement

lorsque KI, RbI ou CsI sont testés, et **TH-3I** est majoritairement formé (**Tableau 4**, entrées 3 à 5). Cette observation peut être expliquée par la plus faible acidité de Lewis du potassium, du rubidium et du césium, ce qui empêche la chélation de l'amine. D'autres iodures alcalino-terreux ont aussi été testés. MgI<sub>2</sub> et BaI<sub>2</sub> donnent des très bons résultats avec très peu de sous-produit **TH-3I** formé, mais le rendement reste moins élevé qu'avec le calcium (**Tableau 4**, entrées 6 et 7). Enfin, ClSiMe<sub>3</sub> permet d'obtenir **TH-2I** mais avec un rendement très modeste et une faible sélectivité (**Tableau 4**, entrée 8).

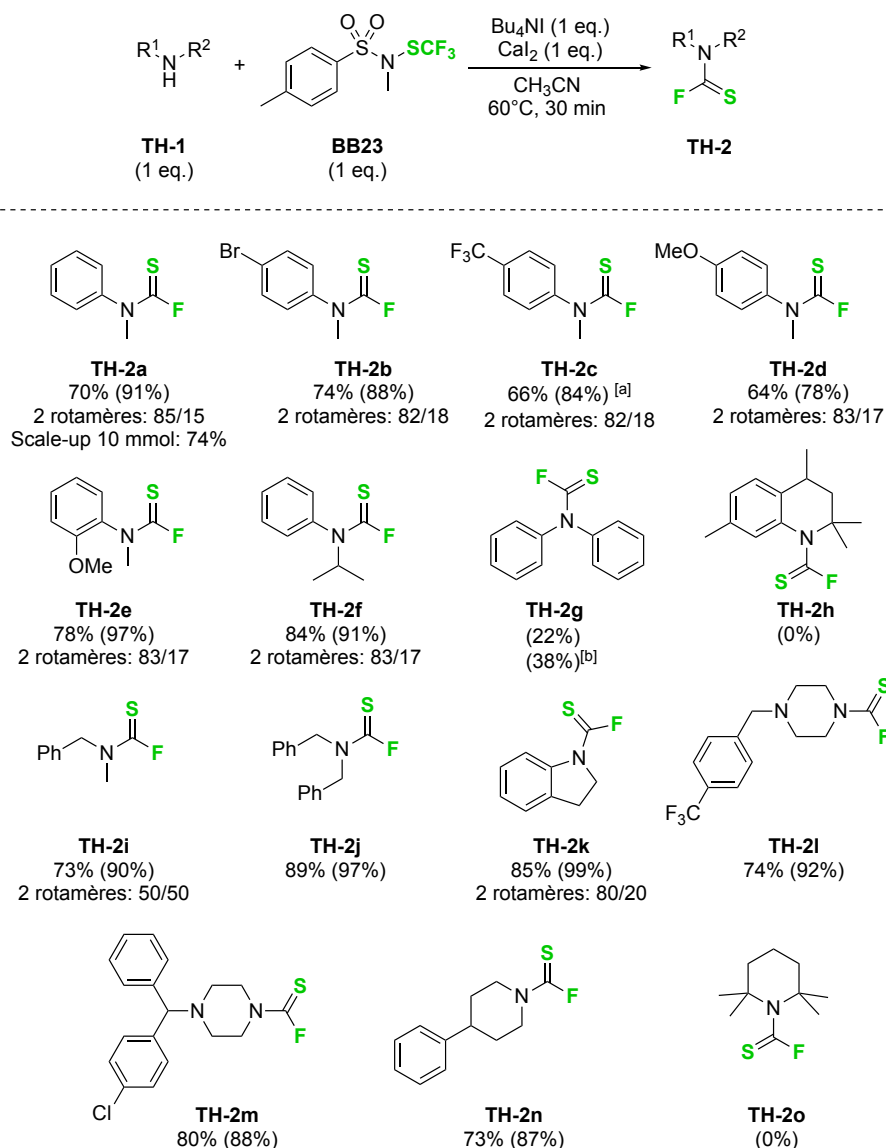


Entrée	MI (eq.)	Rendement TH-2I [a]	Rendement TH-3I [a]
1	LiI (2)	68%	9%
2	NaI (2)	74%	0%
3	KI (2)	10%	74%
4	RbI (2)	7%	71%
5	CsI (2)	8%	78%
6	MgI <sub>2</sub> (1)	81%	0%
7	BaI <sub>2</sub> (1)	70%	8%
8	ClSiMe <sub>3</sub> (1)	30%	18%

[a] : Rendements déterminés avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

### **b. Exemplification**

Les conditions optimales définies précédemment (**Tableau 3**, entrée 4) ont pu être appliquées pour synthétiser différents fluorures de thiocarbamoyle à partir d'une variété d'amines secondaires (**Schéma 25**).



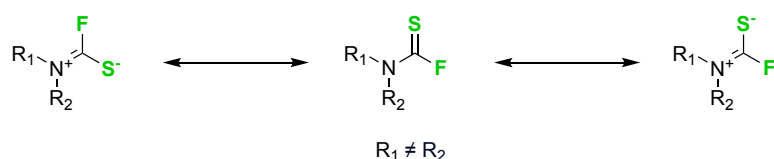
[a] 1 h  
[b] 24 h

**Schéma 25** : Exemplification de la synthèse de fluorures de thiocarbamoyle avec BB23 et  $\text{CaI}_2$ . Rendements isolés (entre parenthèses rendements dosés déterminés par RMN  $^{19}\text{F}$  avec  $\text{PhCF}_3$  comme étalon interne).

Les conditions optimales permettent d'obtenir avec d'excellents rendements les fluorures de thiocarbamoyle issus d'anilines quel que soit la nature électronique et la position des substituants sur le site aromatique (**TH-2a** à **TH-2f**). Pour une aniline fortement désactivée par un groupement électroattracteur, la durée de la réaction doit néanmoins être augmentée pour que le rendement soit bon (**TH-2c**). Cependant, la diphenylamine, qui est très faiblement nucléophile, est convertie en produit souhaité avec un faible rendement, même après une journée de réaction (**TH-2g**). L'encombrement stérique de l'amine de départ a aussi un impact sur le rendement. Le fluorure de thiocarbamoyle formé à partir de la *N*-isopropylaniline est obtenu avec un très bon rendement (**TH-2f**), mais les produits souhaités n'ont pas pu être

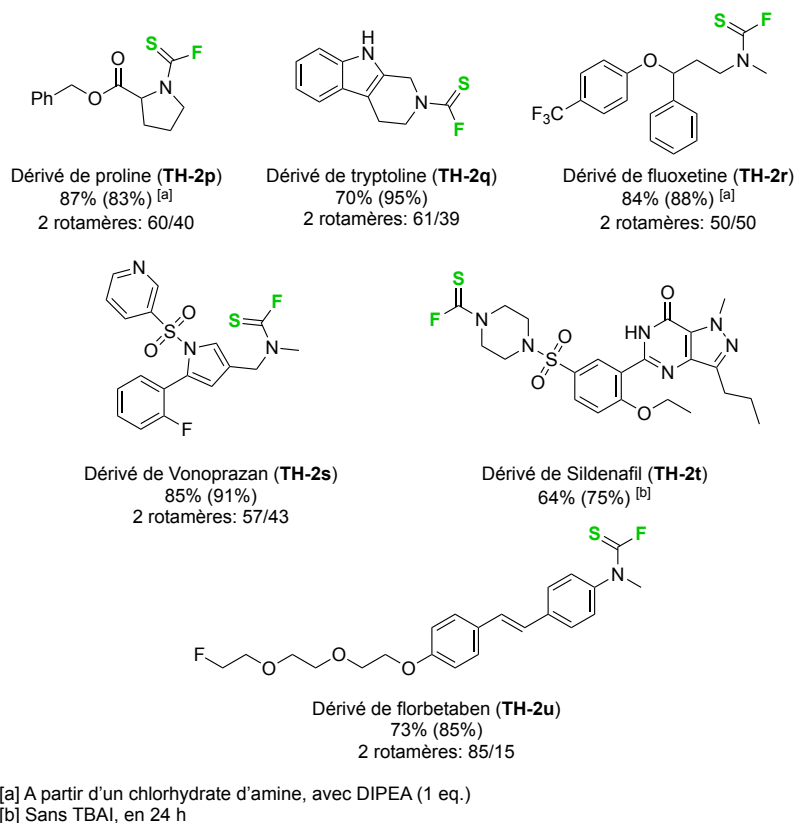
obtenus avec des amines encore plus encombrées (**TH-2h**, **TH-2o**). Nous avons pu fonctionnaliser efficacement des benzylamines avec nos conditions (**TH-2i** et **TH-2j**). Les amines cycliques telles que l'indoline (**TH-2k**), des pipérazines (**TH-2l** et **TH-2m**) et une pipéridine (**TH-2n**) fonctionnent aussi très bien et les fluorures de thiocarbamoyle sont obtenus avec d'excellents rendements. Nos conditions peuvent être montées en échelle jusqu'à 10 mmol sans chute de rendement (**TH-2a**).

A noter que, lorsque l'amine de départ n'est pas symétrique, les fluorures de thiocarbamoyle obtenus peuvent être observés sous formes de deux rotamères, dont les proportions sont généralement autour de 80/20 (**Schéma 26**).



*Schéma 26 : Formes limites de résonance pour les fluorures de thiocarbamoyle*

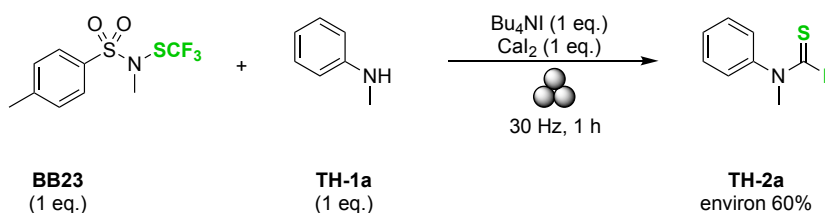
Les précédents résultats obtenus (**Schéma 25**) ont démontré l'efficacité de nos conditions sur une variété de substrats. Afin de valider le potentiel d'utilisation de nos conditions, des composés bioactifs et plus complexes ont également été fonctionnalisés (**Figure 4**).



**Figure 4** : Fluorures de thiocarbamoyle de dérivés complexes. . Rendements isolés (entre parenthèses rendements dosés déterminés par RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne)

Nos conditions semblent être compatibles avec des substrats possédant un motif NH libre moins nucléophile qu'une amine (**TH-2q** et **TH-2t**). Pour éviter des problèmes de purification, le dérivé de Sildénafil (principe actif du Viagra<sup>®</sup>) **TH-2t** est obtenu sans ajout de **TBAI**, mais en une journée. Des amines sous forme de chlorhydrates peuvent aussi être fonctionnalisées avec notre méthode, mais un équivalent de base (**DIPEA**) doit néanmoins être ajouté (**TH-2p** et **TH-2r**). L'ajout de base permet notamment d'améliorer la solubilité des substrats dans l'acétonitrile, mais **TH-2p** a néanmoins pu être obtenu avec un rendement correct sans ajout de **DIPEA** (75%).

Les conditions mises en place ont aussi pu être adaptées en mécanochemie. Le produit **TH-2a** a pu être obtenu avec un rendement correct, sans solvant, mais cette méthode donne tout de même de moins bons résultats et la réaction dure plus longtemps (**Schéma 27**).



**Schéma 27** : Synthèse d'un fluorure de thiocarbamoyle en mécanochemie

### III. Mécanisme de la réaction

Nous avons décidé d'examiner le rôle des différents paramètres des conditions optimales afin d'avoir une meilleure compréhension du mécanisme de la réaction et de confirmer nos hypothèses.

#### a. Rôle du calcium

Nous avons supposé que le calcium pût jouer le rôle d'un acide de Lewis et chélater l'amine pour éviter la formation du sous-produit de transamination **TH-3I** (cf. Chapitre 2:II.a). Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons cherché à observer la formation d'un complexe entre  $\text{CaI}_2$  et une amine. La formation de ce complexe a pu être mise en évidence en RMN  $^1\text{H}$  grâce au déblindage des déplacements chimiques (**Figure 5**).

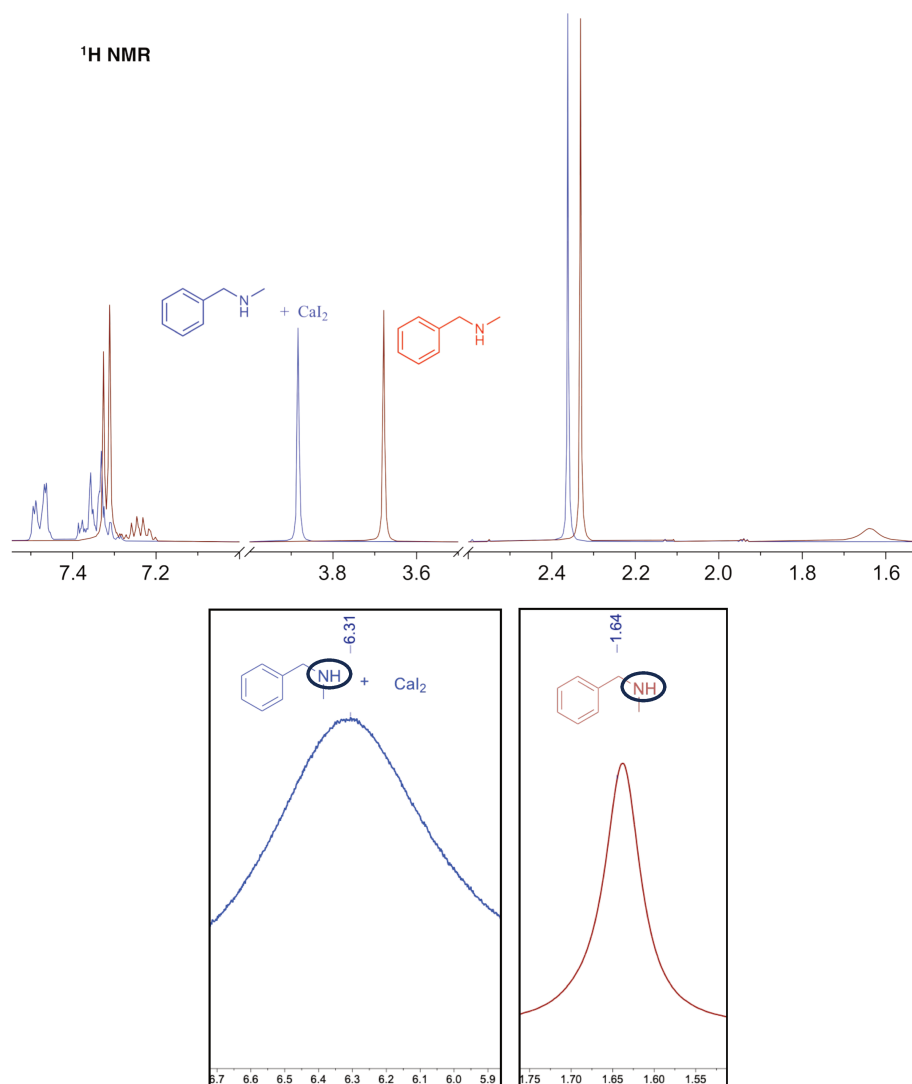
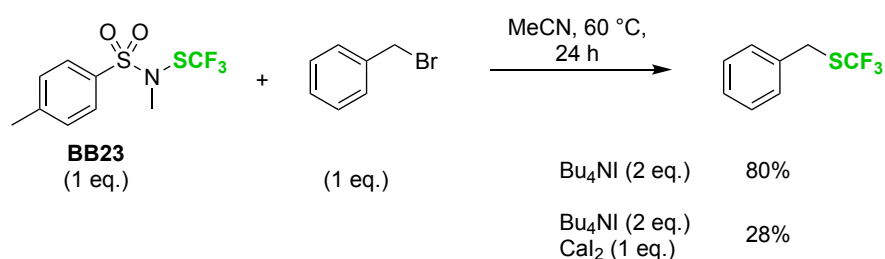


Figure 5 : Formation du complexe calcium-amine en RMN  $^1\text{H}$

L'autre rôle supposé du calcium est de participer à la dégradation de l'anion trifluorométhanthiolate en difluorothiophosgène, grâce à son caractère très fluorophile qui permettrait de déplacer l'équilibre vers la formation de  $S=CF_2$ . Pour confirmer cette hypothèse, nous avons réalisé la trifluorométhylthiolation du bromure de benzyle avec **BB23** comme précédemment décrit dans la littérature.<sup>[32]</sup> Avec les conditions standards de la littérature, le produit de substitution nucléophile du Br par  $CF_3S^-$  ( $BnSCF_3$ ) est obtenu avec un bon rendement. En revanche, l'ajout d'un équivalent de  $CaI_2$  réduit sévèrement le rendement (**Schéma 28**). Cela suggère donc qu'une quantité importante de  $CF_3S^-$  a été dégradée en difluorothiophosgène.



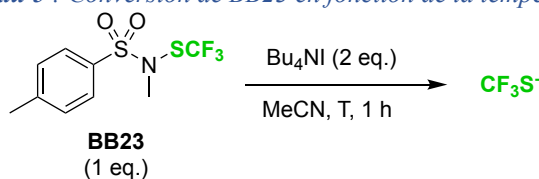
*Schéma 28 : Trifluorométhylthiolation avec et sans calcium*

En résumé, le calcium assure donc deux rôles dans nos conditions réactionnelles : il chélate l'amine pour éviter la formation de sous-produits de transamination et permet de favoriser la dégradation de  $CF_3S^-$  en difluorothiophosgène.

### **b. Rôle de la température**

Nous avons observé pendant l'optimisation que l'augmentation de la température permettait d'améliorer le rendement (**Tableau 2**, entrées 1 et 2). Lors des réactions précédentes à plus basse température, tout le **BB23** n'était pas converti. Cela laisse penser que l'effet principal de la température serait de favoriser l'attaque du **BB23** par les ions iodures pour former l'anion trifluorométhanthiolate. Afin de confirmer cette hypothèse, la conversion de **BB23** en présence d'ions iodures en fonction de la température a été étudiée par RMN <sup>19</sup>F (**Tableau 5**). Il apparaît clairement que la conversion est plus importante à 60 °C qu'à température ambiante.

Tableau 5 : Conversion de BB23 en fonction de la température



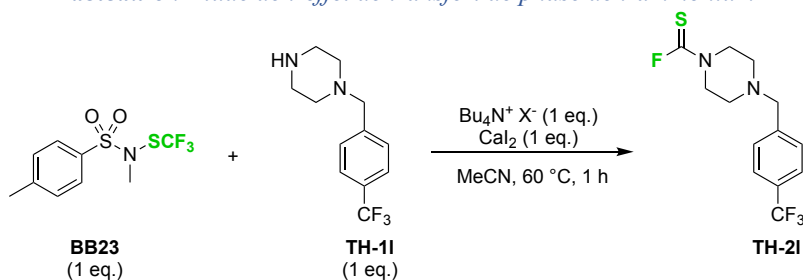
Entrée	Température (°C)	Conversion BB23 <sup>[a]</sup>
1	20	18%
2	60	75%

[a] : Conversion déterminée avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

### c. Rôle de l'ammonium

Le rôle de l'ammonium a été également examiné. Nous avons observé que, bien qu'un équivalent de CaI<sub>2</sub> soit suffisant pour former CF<sub>3</sub>S<sup>-</sup> quantitativement, la réaction avec le calcium seul est lente et que l'ajout d'un équivalent de TBAI permet d'accélérer la réaction (Tableau 3, entrée 3 vs. entrée 10). Nous avons donc d'abord considéré que la cation ammonium de la TBAI pouvait jouer le rôle de catalyseur par transfert de phase, en rendant les anions iodures du calcium plus disponibles pour l'attaque de BB23. Cependant, lorsque Bu<sub>4</sub>NI est remplacé par Bu<sub>4</sub>NOTf, TH-2I est obtenu avec un plus faible rendement (Tableau 6, entrée 2), similaire au rendement obtenu avec CaI<sub>2</sub> seul (Tableau 6, entrée 3). Il ne semble donc pas y avoir d'effet de transfert de phase de l'ammonium.

Tableau 6 : Étude de l'effet de transfert de phase de l'ammonium

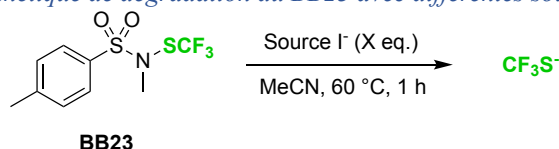


Entrée	Ammonium (eq.)	Rendement <sup>[a]</sup>
1	Bu <sub>4</sub> NI (1)	99%
2	Bu <sub>4</sub> NOTf (1)	57%
3	-	59%

[a] : Rendements déterminés avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

Une autre explication possible de l'accélération de la cinétique observée lorsqu'un équivalent de **TBAI** est ajouté serait que le **BB23** est dégradé plus rapidement en  $\text{CF}_3\text{S}^-$  par **TBAI** que par le  $\text{CaI}_2$ . Néanmoins, les tests de dégradation du **BB23** par **TBAI** et  $\text{CaI}_2$  ne montrent pas de réelles différences expliquant l'effet cinétique observé par l'ajout de **TBAI** (Tableau 7).

Tableau 7 : Cinétique de dégradation du **BB23** avec différentes sources d'iodures



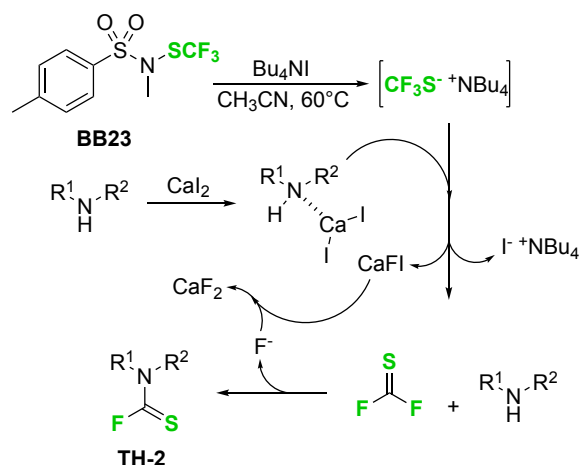
Entrée	Source I <sup>-</sup> (eq.)	Conversion de <b>BB23</b> [a]
1	Bu <sub>4</sub> NI (2)	75%
2	CaI <sub>2</sub>	83%

[a] : Conversions déterminées avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

Le rôle de Bu<sub>4</sub>NI pourrait alors être de former intermédiairement une espèce  $\text{CF}_3\text{SNBu}_4$  en réagissant avec **BB23**, qui serait plus dissociée qu'un sel de calcium. Cette dissociation favoriserait alors la dégradation de  $\text{CF}_3\text{S}^-$  en difluorothiophosgène et améliorerait donc la réactivité.

#### d. Mécanisme

A partir des investigations sur le rôle des différents paramètres de la réaction, le mécanisme suivant peut être proposé (Schéma 29). Le **BB23** va d'abord être attaqué par Bu<sub>4</sub>NI pour former, *via* passage par  $\text{CF}_3\text{SI}$ , l'espèce  $\text{CF}_3\text{SNBu}_4$ . Parallèlement, l'amine est chélatée par le calcium pour diminuer sa nucléophilie et donc éviter la réaction directe sur **BB23** ou  $\text{CF}_3\text{SI}$ . L'espèce intermédiaire  $\text{CF}_3\text{SNBu}_4$  est dégradée en difluorothiophosgène avec assistance du calcium, conduisant à libérer l'amine qui peut alors réagir avec le difluorothiophosgène pour former le fluorure de thiocarbamoyle attendu.



*Schéma 29 : Mécanisme de la formation de fluorures de thiocarbamoyle avec BB23 et CaI<sub>2</sub>*

#### IV. Études de stabilité des fluorures de thiocarbamoyle

Avec nos conditions simples et efficaces de synthèse de fluorures de thiocarbamoyle en mains, nous nous sommes ensuite penchés sur la stabilité de ces composés, qui est méconnue dans la littérature. **TH-2a**, dont la synthèse a pu être montée en échelle jusqu'à 10 mmol, a été choisi comme substrat modèle.

##### a. Étude de stabilité en milieux organiques et aqueux

La stabilité de **TH-2a** dans différents milieux organiques et aqueux a été examinée (**Figure 6**). Les fluorures de thiocarbamoyle sont stables en milieu organique (DSMO, MeCN) mais aussi dans l'eau. La stabilité des produits est aussi excellente dans des milieux plus « physiologiques » comme dans une solution saline ou dans une solution de PBS (polyphosphate buffer solution, pH 7,4). Comme observé dans la littérature pour les fluorures de carbamoyle,<sup>[36]</sup> les fluorures de thiocarbamoyle supportent une large gamme de pH différents, sans aucune dégradation dans une solution de HCl 1M, ni dans des solutions tampons à pH 4 et 7. Une légère dégradation de **TH-2a** dans une solution tampon à pH 10 est observé, mais il reste toujours 80% du produit après une journée. Néanmoins, la dégradation de **TH-2a** est complète dans une solution de NaOH 1M après environ une quinzaine d'heures.

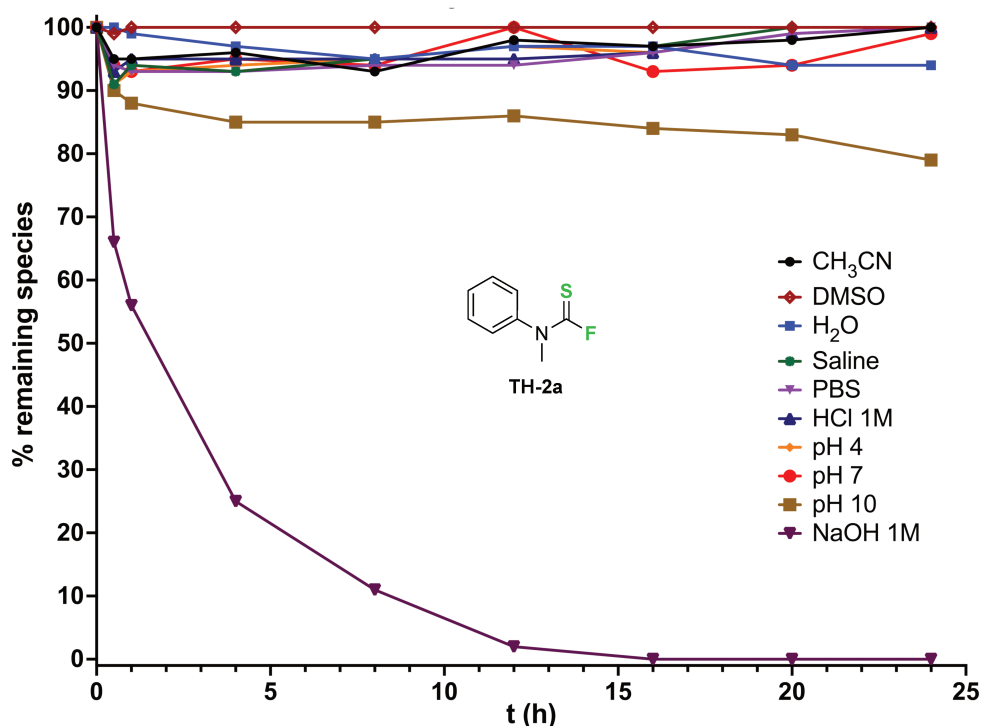


Figure 6 : Étude de stabilité de TH-2a dans différents milieux organiques et aqueux (T=22 °C)

En milieu basique, l'hydrolyse de **TH-2a** est sensiblement plus lente que celle de son analogue oxygéné (fluorure de carbamoyl), qui se dégrade notamment instantanément dans une solution de NaOH 1M (Figure 7). L'amine de départ **TH-1a** a pu être récupérée après dégradation en milieu basique.

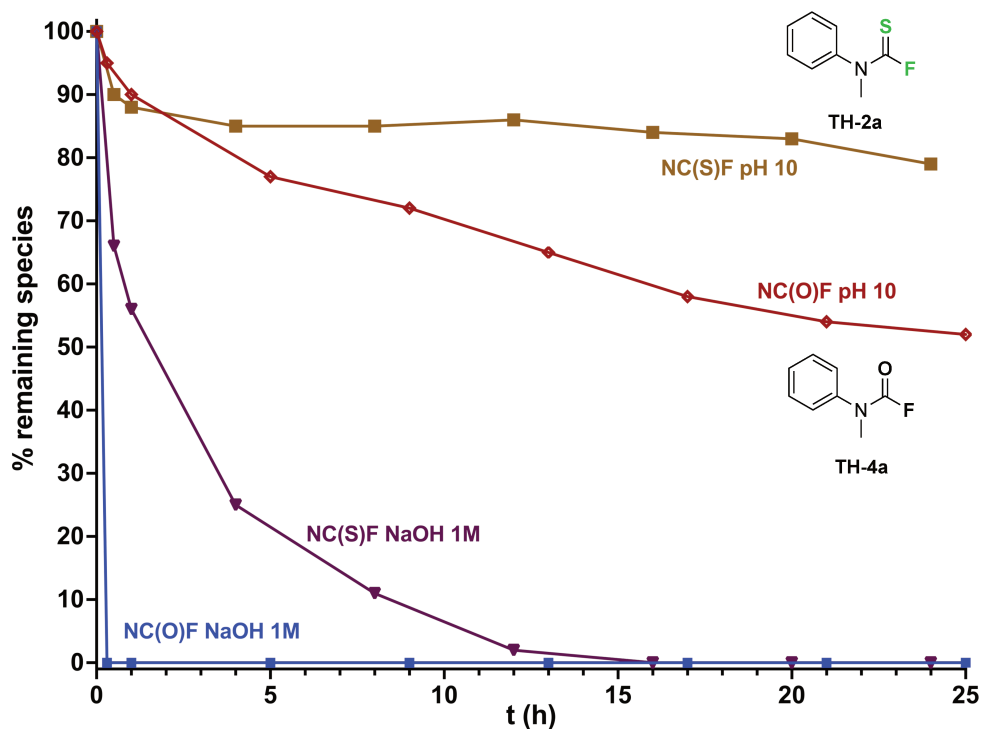
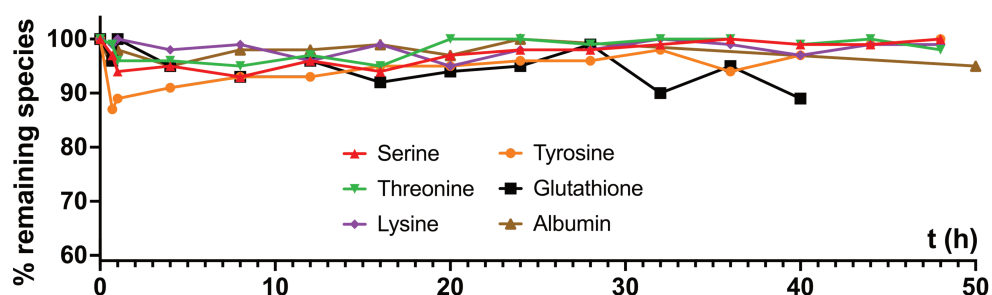


Figure 7 : Comparaison de stabilité en milieu basique entre fluorures de carbamoyl et thiocarbamoyl

***b. Étude de stabilité en présence d'acides aminés nucléophiles***

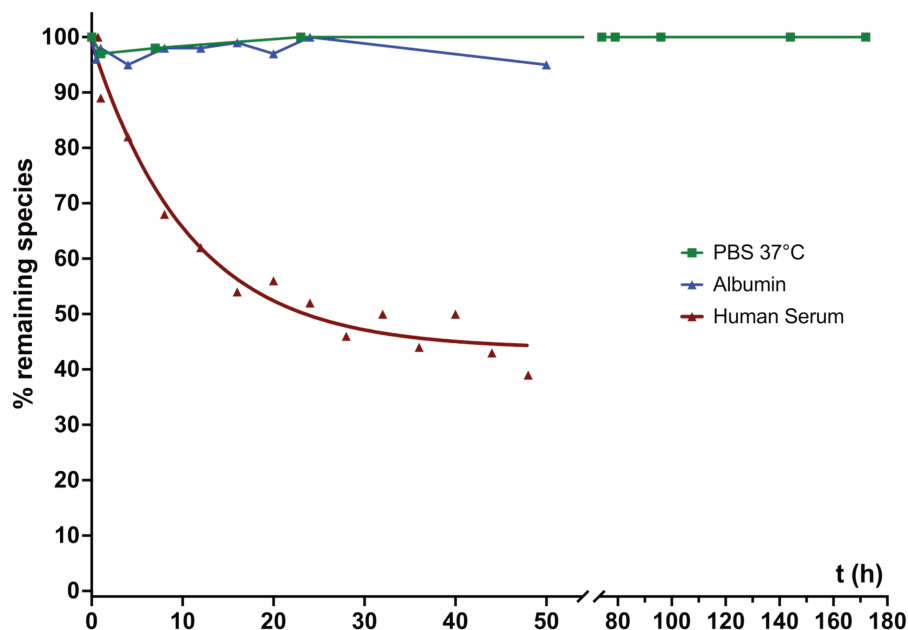
Pour déterminer si les fluorures de thiocarbamoyle sont compatibles avec des environnements plus proches des conditions physiologiques, la stabilité de **TH-2a** a été testée en présence de différents acides aminés nucléophiles. Aucune dégradation notable n'est observée dans ces conditions, même en présence de glutathion (**Figure 8**).



*Figure 8 : Stabilité de TH-2a en présence de différents acides aminés nucléophiles (T=22 °C)*

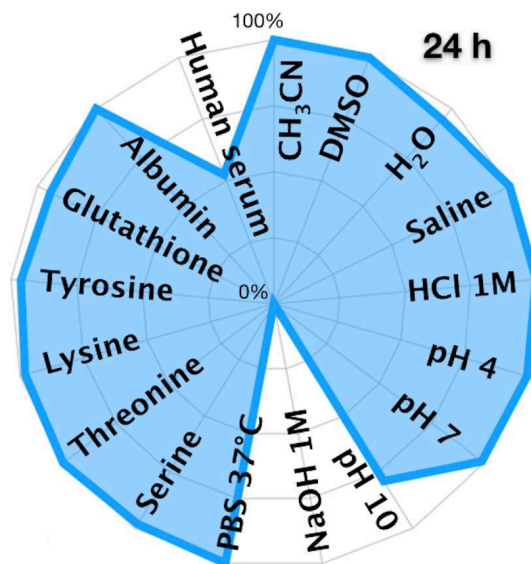
***c. Étude de stabilité en milieux « physiologiques »***

Afin de confirmer cette compatibilité « physiologique » observée, d'autres tests de stabilité ont été effectués en présence d'albumine ou de sérum humain et une incubation dans le PBS à 37 °C a également été réalisée (**Figure 9**). **TH-2a** fait preuve d'une bonne stabilité dans l'albumine, et l'incubation dans le PBS à 37 °C n'a pas dégradé le fluorure de thiocarbamoyle. Une stabilité correcte est constatée avec le sérum humain, avec environ 50% de produit restant après deux jours et avec une demi-vie  $T_{1/2} = 7,5$  h ( $k_{el} = 0,09$  h<sup>-1</sup>).



*Figure 9 : Stabilité de TH-2a en présence d'albumine et de sérum humain (T=22 °C) et par incubation dans le PBS à 37 °C*

Les fluorures de thiocarbamoyle montrent donc une stabilité remarquable dans une variété de conditions, y compris des conditions mimant un milieu physiologique, ce qui ouvre la voie à leur potentielle utilisation dans le domaine des sciences du vivant (**Figure 10**).



*Figure 10 : Résumé de la stabilité des fluorures de thiocarbamoyle dans différents milieux*

## V. Rotamères et barrière d'énergie

Comme mentionné plus haut (Chapitre 2:II.b), deux rotamères peuvent être observés pour les fluorures de thiocarbamoyle qui ne sont pas symétriques, ce qui avait déjà été observé pour les fluorures de carbamoyle.<sup>[36]</sup> Afin de compléter notre étude des propriétés des fluorures de thiocarbamoyle et de la comparaison avec leurs analogues en série oxygénée, les températures de coalescence ont été déterminées en RMN <sup>19</sup>F pour des substrats aliphatiques et aromatiques (**Figure 11**).

Tout d'abord, nous pouvons observer que les températures de coalescence sont plus élevées en série aliphatique qu'aromatique (**TH-4a** vs. **TH-4i** et **TH-2a** vs. **TH-2i**). En comparant **TH-4a** avec **TH-2a** et **TH-4i** avec **TH-2i**, nous pouvons aussi constater que la température de coalescence est plus élevée en série soufre qu'en série oxygène. La température de coalescence n'a pas pu être atteinte pour **TH-2i** car elle était supérieure à la limite de température de la sonde RMN (**Figure 11**).

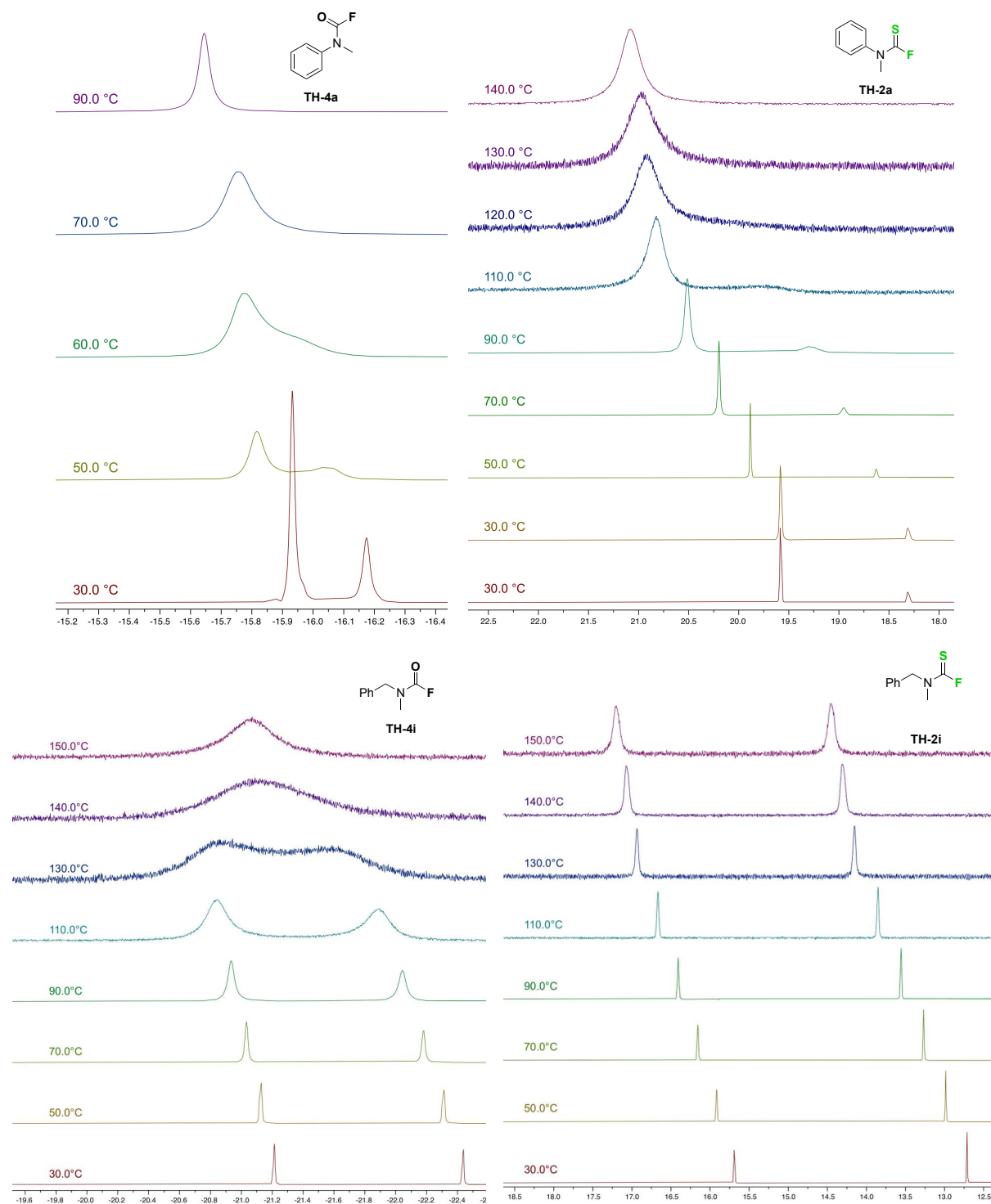
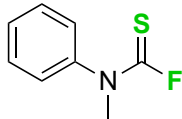
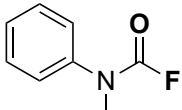


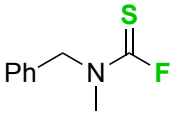
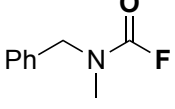
Figure 11 : Températures de coalescence mesurées en RMN  $^{19}\text{F}$  à différentes températures

A partir des températures de coalescence obtenues en RMN  $^{19}\text{F}$ , les énergies libres d'activation pour la coalescence ont pu être calculées à partir d'équations décrites dans la littérature.<sup>[37]</sup> Nous observons donc que les barrières d'énergie sont plus élevées en série aliphatique qu'aromatique. Par rapport à l'influence du soufre ou de l'oxygène, les barrières d'énergie sont

systématiquement plus hautes en série soufre qu'en série oxygène (**Figure 12**). Cette même observation avait déjà été faite dans la littérature pour les thioformamides et les amides.<sup>[38]</sup>

	 <b>TH-2a</b>	 <b>TH-4a</b>
Rotamères	85/25	70/30
T <sub>coalescence</sub>	120 °C	70 °C
ΔG <sup>#</sup>	81,60 ± 3,25 kJ.mol <sup>-1</sup>	76,22 ± 1,71 kJ.mol <sup>-1</sup>

	 <b>TH-2i</b>	 <b>TH-4i</b>
Rotamères	50/50	60/40
T <sub>coalescence</sub>	> 150 °C [a]	140 °C
ΔG <sup>#</sup>	>90,48 ± 3,25 kJ.mol <sup>-1</sup>	88,06 ± 0,37 kJ.mol <sup>-1</sup>

**Figure 12** : Températures de coalescence et énergies libres d'activation pour les fluorures de thiocarbamoyle et de carbamoyle (valeurs moyennes ± déviation standard, voir Partie Expérimentale et réf.[37a] pour plus de détails) ; [a] coalescence non atteinte

## VI. Conclusion

Au cours de ce projet, une nouvelle voie de synthèse sans métaux des fluorures de thiocarbamoyle a été mise au point en utilisant le réactif **BB23** développé par notre laboratoire comme précurseur de difluorothiophosgène. Les produits souhaités **TH-2** ont pu être obtenus avec d'excellents rendements (75-99%), démontrant ainsi la versatilité réactive du **BB23**. Le rôle clé du calcium dans la réaction, à la fois pour la chélation de l'amine et pour la dégradation du trifluorométhanthiolate, a aussi été mis en évidence. Une fois nos conditions développées, les propriétés des fluorures de thiocarbamoyle, peu décrites dans la littérature, ont été étudiées. Les produits ont démontré une remarquable stabilité dans une variété de milieux différents, y compris des milieux mimant les conditions physiologiques, ce qui laisse entrevoir la possibilité de leur utilisation dans les sciences du vivant. Enfin, une étude des barrières d'énergie entre les deux rotamères des fluorures de thiocarbamoyle et de carbamoyle a aussi été réalisée. Ces

travaux ont fait l'objet d'une publication dans un numéro thématique « Fluorine Chemistry » de *Advanced Synthesis and Catalysis*.<sup>[39]</sup>

## **Chapitre 3: Vers la synthèse des fluorures de séléno-carbamoyle avec BG13**

<b>I. Objectif du projet.....</b>	<b>149</b>
<b>II. Optimisation.....</b>	<b>151</b>
<b>III. Conclusion .....</b>	<b>153</b>

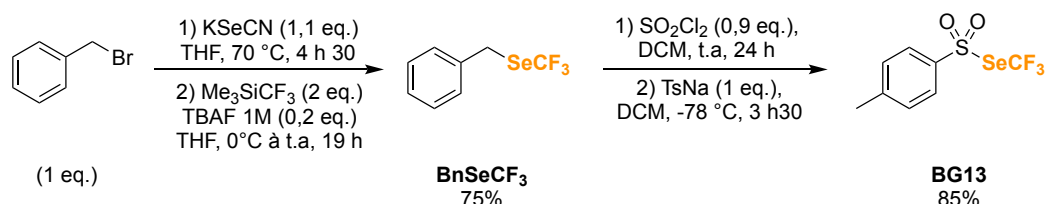


## I. Objectif du projet

Comme nous l'avons vu (Chapitre 1:II), une voie de synthèse des fluorures de sélénocarbamoyle a été décrite dans la littérature à partir du sel  $[\text{Me}_4\text{N}][\text{SeCF}_3]$  en générant *in situ* le difluorosélénophosgène.

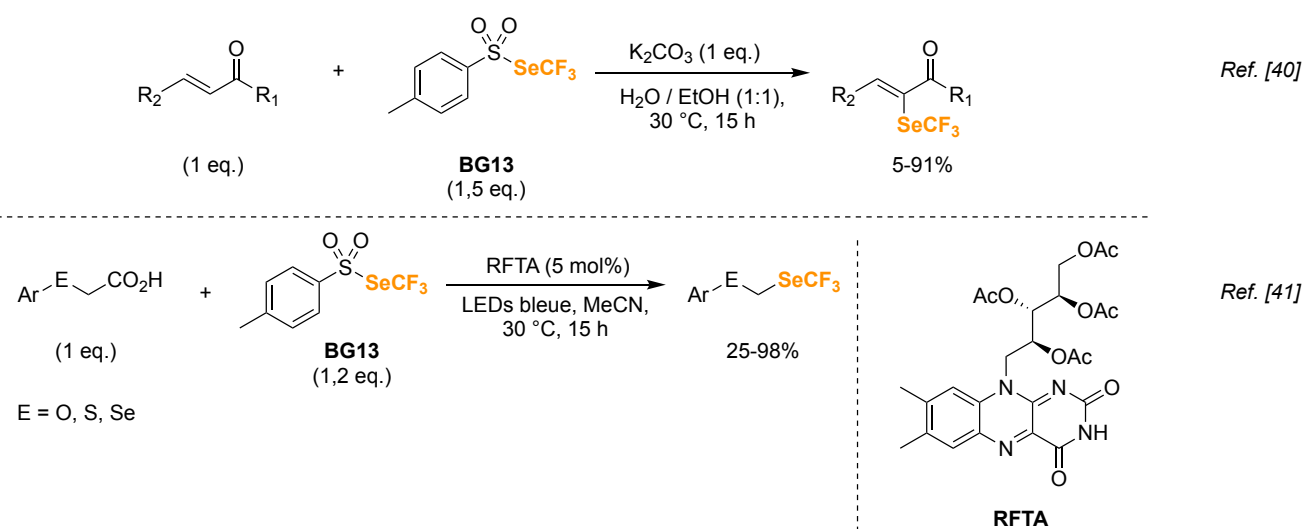
Par analogie avec la synthèse des fluorures de thiocarbamoyle développée au cours de cette thèse, l'objectif de ce projet est de développer une nouvelle voie de synthèse des fluorures de sélénocarbamoyle en utilisant le réactif **BG13**, développé par notre laboratoire, dans le but d'étoffer sa réactivité.

Le **BG13** peut être facilement obtenu en deux étapes de synthèse avec un très bon rendement global (**Schéma 30**).



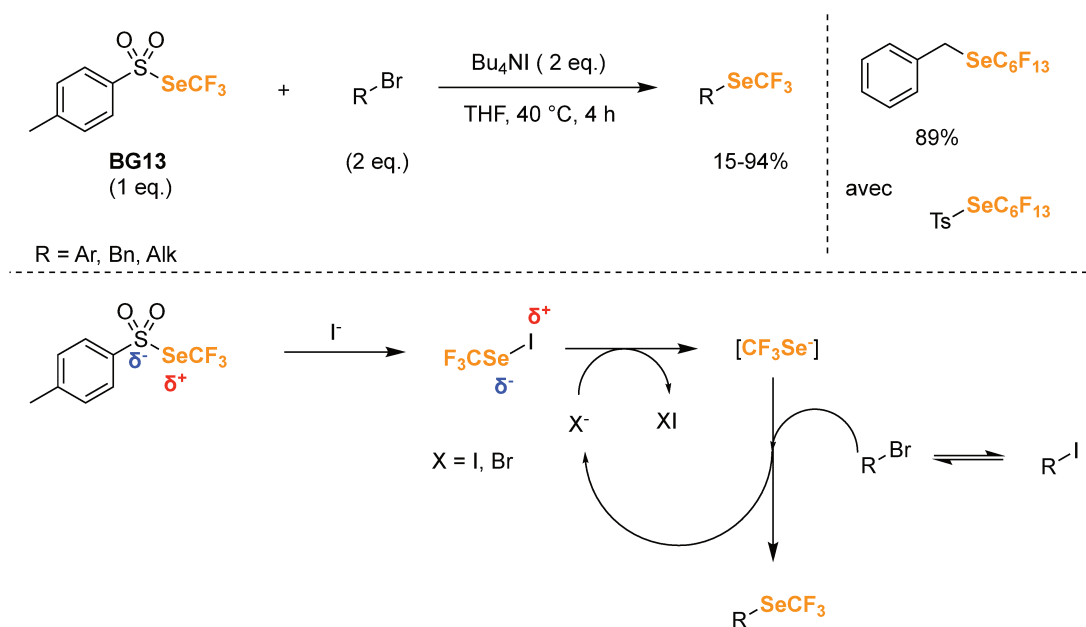
*Schéma 30 : Synthèse du réactif BG13*

Le **BG13** est un réactif qui a déjà été engagé dans de nombreuses réactions différentes,<sup>[31a, 31b]</sup> avec une réactivité électrophile comme pour la synthèse de composés  $\alpha$ -trifluorométhylsélénones par une réaction de type Baylis-Hillman,<sup>[40]</sup> mais aussi radicalaire comme pour la synthèse (trifluorométhylsélényl)méthylchalcogényle par décarboxylation oxydante en conditions photoredox (**Schéma 31**).<sup>[41]</sup>



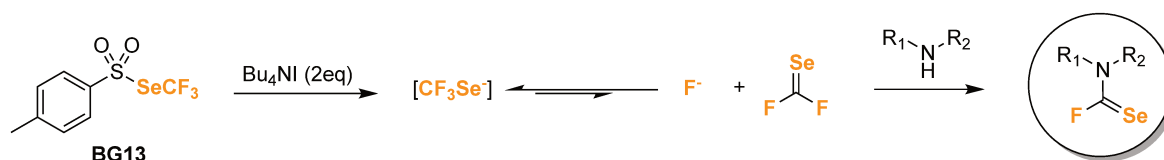
*Schéma 31 : Exemples de réactivité électrophile et radicalaire du BG13*

Le **BG13** peut aussi faire preuve d'une réactivité nucléophile et il est possible de générer l'anion trifluorométhanesélenolate à partir de ce réactif. Similairement à ce qui a été décrit avec **BB23**,<sup>[32]</sup> l'anion  $\text{CF}_3\text{Se}^-$  peut être généré par l'ajout de deux équivalents de **TBAI**, avec la formation potentielle d'une espèce intermédiaire  $\text{CF}_3\text{SeI}$  disposant d'une charge  $\delta^-$  sur le sélénium. Cette réactivité a été appliquée pour réaliser la trifluorométhylsélénoylation nucléophile sans métaux et dans des conditions douces de dérivés bromés (**Schéma 32**).<sup>[42]</sup> A partir des analogues en série  $\text{R}_F$  du **BG13**, la perfluoroalkylsélénoylation nucléophile de certains substrats a aussi pu être réalisée. D'autres méthodes de génération de l'anion trifluorométhanesélenolate à partir de **BG13** ont aussi été décrites, en utilisant du fer,<sup>[43]</sup> de la **TDAE**,<sup>[44]</sup> ou encore en conditions électrochimiques.<sup>[45]</sup>



*Schéma 32 : Trifluorométhylsélénoylation nucléophile avec BG13*

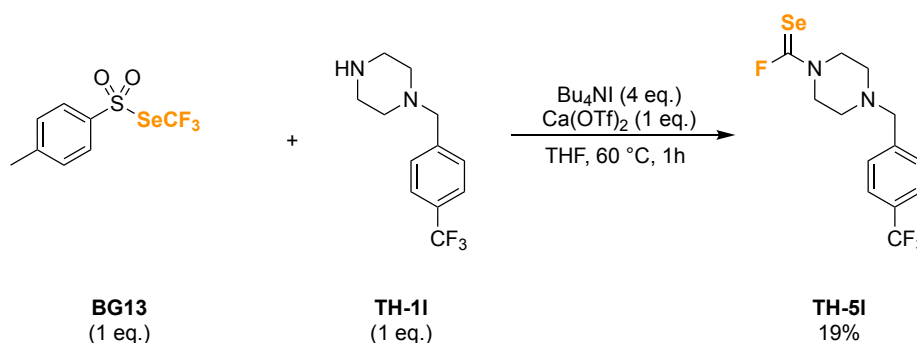
A partir de l'anion  $\text{CF}_3\text{Se}^-$  généré par le **BG13**, nous pouvons envisager de produire le difluorosélenophosgène *in situ* et de pouvoir ensuite former des fluorures de sélénocarbamoyles par réaction avec une amine (**Schéma 33**).



*Schéma 33 : Voie de synthèse envisagée des fluorures de sélénocarbamoyles à partir de BG13*

## II. Optimisation

Pour débiter cette optimisation, nous avons d'abord appliqué les conditions optimales obtenues pour la synthèse des fluorures de thiocarbamoyle dans le THF avec  $\text{Ca}(\text{OTf})_2$  (**Tableau 2**, entrée 4). Dans ces conditions, un nouveau signal est observé vers 23 ppm en RMN  $^{19}\text{F}$ , ce qui correspond à la zone de déplacements chimiques des fluorures de sélénocarbamoyle dans la littérature.<sup>[28]</sup> Le produit souhaité **TH-5I** serait donc obtenu mais avec un faible rendement (**Schéma 34**). D'un point de vue expérimental, le **BG13** et l'amine **TH-1I** sont d'abord solubilisés ensemble dans le THF avant l'ajout de la **TBAI** et du calcium. Nous avons observé pendant cette manipulation l'apparition d'un précipité blanc qui se forme peu de temps après la mise en contact de **BG13** avec l'amine. Cette formation suggère qu'une réaction secondaire non désirée a lieu entre l'amine et le **BG13**, ce qui pourrait aussi expliquer le faible rendement de **TH-5I** observé. En revanche, il n'a pas été possible de déterminer la nature exacte de ce précipité.



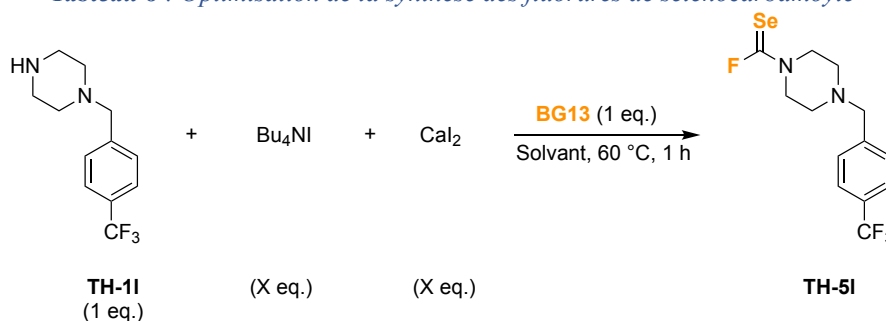
*Schéma 34 : Premier test de synthèse d'un fluorure de sélénocarbamoyle avec **BG13** et  $\text{Ca}(\text{OTf})_2$*

Afin d'essayer d'éviter ce problème de réaction secondaire, l'ordre d'ajout des réactifs est modifié. L'amine de départ est d'abord solubilisée avec la **TBAI** et le calcium, et le **BG13** est ajouté en dernier dans le milieu réactionnel. La source de calcium choisie est le  $\text{CaI}_2$ , qui donnait de très bons résultats avec les fluorures de thiocarbamoyle (**Tableau 8**).

Le changement d'ordre d'ajout des réactifs et de la source de calcium permet d'améliorer le rendement de formation de **TH-5I** (**Tableau 8**, entrée 1). La présence de calcium est nécessaire et le rendement chute en l'absence de  $\text{CaI}_2$  (**Tableau 8**, entrée 2), malgré la quantité suffisante d'anions iodures dans le milieu pour activer le **BG13**. Un signal pouvant correspondre à une amine *N*-trifluorométhylsélénée est observé en RMN  $^{19}\text{F}$  à  $\delta = -37.44$  ppm, ce qui suggère que l'amine **TH-1I** peut aussi réagir sur l'intermédiaire  $\text{CF}_3\text{SeI}$  pour former ce sous-produit. La réduction de la quantité de **TBAI** à un équivalent réduit le rendement, bien que le **BG13** soit

toujours entièrement consommé à la fin de la réaction (**Tableau 8**, entrée 3). Le THF est remplacé par l'acétonitrile, solvant choisi pour la synthèse des fluorures de thiocarbamoyle, mais le rendement de formation de **TH-5I** chute dans ce nouveau solvant (**Tableau 8**, entrées 4 et 5).

**Tableau 8** : Optimisation de la synthèse des fluorures de sélénocarbamoyle

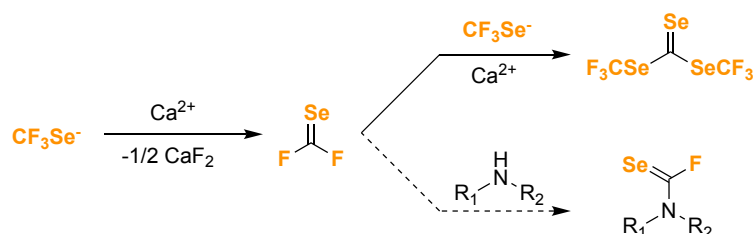


Entrée	Solvant	Bu <sub>4</sub> NI (eq.)	CaI <sub>2</sub> (eq.)	Rendement <sup>[a]</sup>
1	THF	4	1	43%
2	THF	4	-	14%
3	THF	1	1	25%
4	MeCN	4	1	21%
5	MeCN	1	1	21%

[a] : Rendements déterminés avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

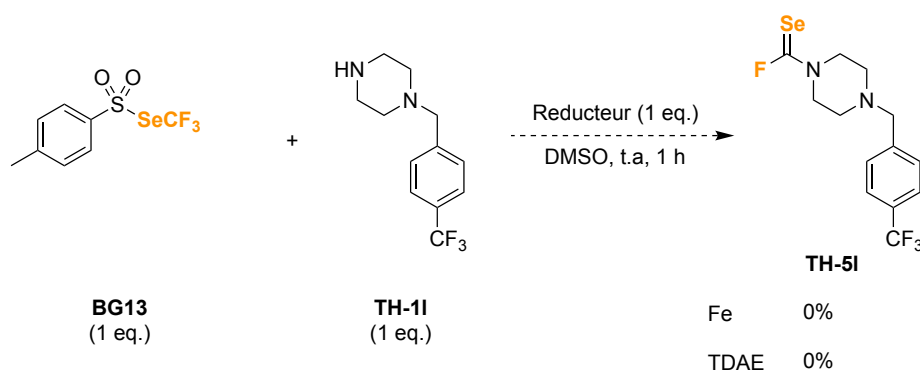
La formation du fluorure de sélénocarbamoyle reste difficile par cette méthode avec **TBAI** et du calcium. Plusieurs hypothèses peuvent être proposées pour expliquer ce faible rendement. Dans un premier temps, l'anion CF<sub>3</sub>Se<sup>-</sup> étant relativement stable, moins de difluorosélénophosgène sera généré *in situ*. Des conditions plus dures pourraient donc être nécessaires. Par ailleurs, l'anion trifluorométhanesélénolate a aussi rapidement tendance à dimériser en diséléniure (CF<sub>3</sub>SeSeCF<sub>3</sub>) lorsqu'il est généré, ce qui pourrait expliquer les faibles rendements observés. De plus, le fluorure de sélénocarbamoyle formé pourrait aussi réagir à son tour avec l'amine de départ pour former une sélénourée. Cette hypothèse est supportée par la présence de trois signaux CF<sub>3</sub> distincts en RMN <sup>19</sup>F (pour **TH-5I**, **TH-1I** et la potentielle sélénourée). Enfin, Zhang a développé en 2020 la déhydroxytrifluorométhylsélénoylation d'alcools avec [Me<sub>4</sub>N][SeCF<sub>3</sub>] et CaCl<sub>2</sub>. Il décrit dans le mécanisme de cette réaction la formation d'un intermédiaire clé bis(trifluorométhyl)carbonotrisélénoate, issu de l'attaque de

l'anion  $\text{CF}_3\text{Se}^-$  sur le difluorosélénophosgène qui est activé par  $\text{Ca}^{2+}$  qui joue le rôle d'acide de Lewis.<sup>[46]</sup> Un fois formé, cet intermédiaire peut réagir à son tour avec un nucléophile comme une amine, mais le fluorure de sélénocarbamoyle ne peut plus être obtenu. La compétition entre l'attaque du difluorosélénophosgène par l'amine **TH-1** et par le  $\text{CF}_3\text{Se}^-$  peut aussi raisonnablement expliquer les faibles rendements observés (**Schéma 35**).



*Schéma 35 : Compétition dans l'attaque du difluorosélénophosgène*

Des réducteurs connus dans la littérature comme pouvant générer l'anion  $\text{CF}_3\text{Se}^-$  à partir de **BG13** sont aussi testés,<sup>[43-44]</sup> mais le produit souhaité n'est pas obtenu lors de tests préliminaires (**Schéma 36**).



*Schéma 36 : Test de synthèse avec d'autres réducteurs de BG13*

### III. Conclusion

Ce projet n'a pas permis de mettre au point des conditions satisfaisantes de synthèse des fluorures de sélénocarbamoyle. Alors que dans la littérature, ces produits sont obtenus dans des conditions douces à partir de  $[\text{Me}_4\text{N}][\text{SeCF}_3]$ ,<sup>[28]</sup> le produit souhaité est difficilement obtenu à partir de **BG13** et dans des conditions plus dures. Le cation tétraméthylammonium semble jouer un rôle important dans la réaction décrite par Zhang dans la littérature. Néanmoins, d'autres pistes peuvent être explorées en utilisant d'autres réducteurs du **BG13** pour générer l'anion trifluorométhanesélenolate (Fe, **TDAE**...), en travaillant avec d'autres solvants que ceux déjà essayés par exemple. Les conditions avec **TBAI** pourraient aussi être retravaillées en essayant de favoriser la dégradation de  $\text{CF}_3\text{Se}^-$ , par exemple en ajoutant un ammonium protique.



## **Partie expérimentale**

<b>General information .....</b>	<b>157</b>
<b>Preparation and characterization of starting materials.....</b>	<b>157</b>
<b>Experimental procedures .....</b>	<b>159</b>
<b>Products characterization .....</b>	<b>160</b>
<b>Stability studies of thiocarbamoyl fluorides.....</b>	<b>172</b>
<b>Coalescence study .....</b>	<b>176</b>



## General information

See supporting information of Part 1

$^{43}\text{Ca}$  NMR spectra were recorded on a Bruker AV500 spectrometer at 34 MHz. Chemical shifts for  $^{43}\text{Ca}$  NMR were recorded from  $\text{CaCl}_2$ .

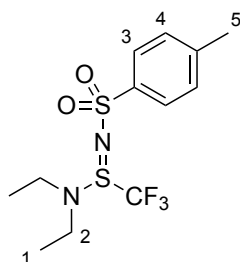
Variable temperature  $^{19}\text{F}$  NMR experiments were recorded on a Bruker AV500 spectrometer.

The mecanochemistry experiment was performed on a Retsch MM400 mixer mill.

## Preparation and characterization of starting materials

### Synthesis of Pre-BB23H

In a 250 mL four-necked round-bottom flask mounted with a magnetic stirrer, a thermometer and a pressure-equalized addition funnel, was charged with anhydrous ethyl acetate (40 mL), anhydrous dichloromethane (80 mL) and **diisopropylethylamine** (7 mL, 40.2 mmol, 1 eq.). The flask was evacuated and refilled with nitrogen three times. The reaction mixture was cooled down to  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  and **DAST** (5.9 mL, 44.7 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise under stirring. Ten minutes after the end of the addition, **TMSCF<sub>3</sub>** (5.9 mL, 40 mmol, 1 eq.) was added dropwise (the temperature was kept below  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ ). The reaction mixture was stirred at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  for 1 hour, then solid tosylamide (6.87 g, 40.1 mmol, 1 eq.) was quickly added to the flask. The mixture was stirred at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  for 1 hour and was then allowed to warm to room temperature. The reaction was then stirred at room temperature over the week-end. The conversion was checked by TLC. After the end of the reaction, the mixture was washed with water and brine. The organic layer was then dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated over vacuum. The crude residue was purified by flash chromatography (Cyclohexane/Ethyl acetate 8/2 to 75/25) to afford the desired compound **Pre-BB23H** as a brown oil (11.28 g, 32.9 mmol, 82%).



Brown oil

Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/Ethyl acetate 80/20 to 75/25

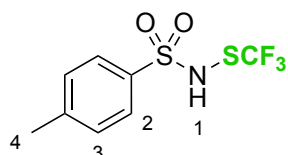
$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.69 (s).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (m, 2H<sub>3 or 4</sub>), 7.25 (m, 2H<sub>3 or 4</sub>), 3.35 (m, 4H<sub>2</sub>), 2.40 (s, 3H<sub>5</sub>), 1.18 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$  Hz, 6H<sub>1</sub>).

The spectroscopic data is in accordance with the literature.<sup>[30]</sup>

### **Synthesis of BB23H**

In a 250 mL three-necked round-bottom flask mounted with a thermometer and an addition funnel, was charged **Pre-BB23H** (11.17 g, 32.6 mmol, 1 eq.) with anhydrous dichloromethane (65 mL). The reaction mixture was cooled down to 0 °C. **Sulfuric acid 95%** (6 mL, 107 mmol, 3.3 eq.) was added dropwise (the temperature was kept below 10 °C). After the end of the addition, the reaction mixture was stirred for 2 hours at room temperature. The conversion was checked by  $^{19}\text{F}$  NMR. The reaction mixture was washed with water (until a weakly-acidic pH was reached). The layers were separated and the aqueous layer was extracted two times with dichloromethane. The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under vacuum. The solid crude residue was then triturated with pentane in a flask for 2 hours, and the resulting suspension was filtered and rinsed with pentane to afford **BB23H** (8.1 g, 29.9 mmol, 92%) as a brown solid.



Brown solid

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -51.41 (s).

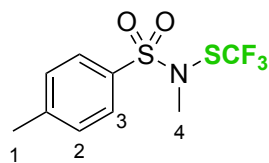
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$  Hz, 2H<sub>2 or 3</sub>), 7.35 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$  Hz, 2H<sub>2 or 3</sub>), 6.15 (bs, 1H<sub>1</sub>), 2.46 (s, 3H<sub>4</sub>).

The spectroscopic data is in accordance with the literature.<sup>[30]</sup>

### **Synthesis of BB23**

In a 250 mL three-necked round-bottom flask mounted with a thermometer and an addition funnel, was charged **BB23H** (8.1 g, 29.9 mmol, 1 eq.) and anhydrous dichloromethane (60 mL). The reaction mixture was cooled down to 0 °C and **diisopropylethylamine** (5.8 mL, 33.3 mmol, 1.1 eq.) was added. After 5 minutes of stirring, **methyl triflate** (3.6 mL, 31.8 mmol, 1.05 eq.) was added dropwise (the temperature was kept between 0 and 5 °C). The reaction mixture

was then stirred at 0 °C for 30 minutes. The conversion was checked by  $^{19}\text{F}$  NMR. The reaction mixture was washed with water and brine, and then dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated. The crude residue was purified by flash chromatography (Cyclohexane/Ethyl acetate 95/5) to afford **BB23** (7.6 g, 26.6 mmol, 89%) as a slightly yellow solid.



Slightly yellow solid

Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/Ethyl acetate 95/5

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -50.23 (s).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (m,  $2\text{H}_{2\text{ or }3}$ ), 7.36 (m,  $2\text{H}_{2\text{ or }3}$ ), 3.33 (s,  $3\text{H}_4$ ), 2.46 (s,  $3\text{H}_1$ ).

The spectroscopic data is in accordance with the literature.<sup>[30]</sup>

### Synthesis of **BG13**

**BG13** was prepared following a protocol described in the literature.<sup>[47]</sup> For a detailed experimental procedure, see the supporting information of Part 4.

## Experimental procedures

### Procedure A : Synthesis of thiocarbamoyl fluorides **TH-2**

In a 10 mL vial, **BB23** (145 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) is dissolved in anhydrous acetonitrile (1 mL) and **TH-1** (0.5 mmol, 1 equiv.) is added. **Tetrabutylammonium iodide** (188 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) and **calcium iodide** (149 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) are added together to the reaction mixture. The reaction is stirred at 60°C for 30 minutes. The yield is determined by  $^{19}\text{F}$  NMR using  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotoluene as an internal standard. After completion of the reaction, the reaction mixture is transferred to a separatory funnel and water (10 mL) and dichloromethane (10 mL) are added (if traces of **BB23** remains, 2 or 3 small spatulas of tetrabutylammonium iodide can be added into the mix of DCM/water and stirred to quench it). The aqueous layer is extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The organic layers are combined and dried using  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under vacuum. The crude obtained is purified using flash chromatography to afford the desired compounds **TH-2**.

**Procedure B: Synthesis of selenocarbamoyl fluorides TH-5**

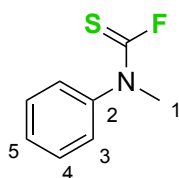
In a 10 mL vial, **TH-1** (0.25 mmol, 1 equiv.) is dissolved in anhydrous THF (1 mL). **TBAI** (373 mg, 1 mmol, 4 equiv.) and **calcium iodide** (77 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) are added. Under stirring, **BG13** (76 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) is added last. The reaction mixture is stirred at 60 °C for 1 hour. The yield is determined by  $^{19}\text{F}$  NMR using  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotoluene as an internal standard. After completion of the reaction, the reaction mixture is transferred to a separatory funnel and water (10 mL) and dichloromethane (10 mL) are added. The aqueous layer is extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The organic layers are combined and dried using  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under vacuum. The crude obtained is purified using flash chromatography to afford the desired compound **TH-5**.

**Procedure C: Synthesis of thiocarbamoyl fluoride TH-2a with mecanochemistry**

In a 5 mL stainless steel reaction jar equipped with two 7 mm balls, **BB23** (77 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), **TBAI** (105 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), **CaI<sub>2</sub>** (83 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) and **TH-1a** (30  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmol, 1 equiv.) are added. The jar is closed and added to the Retsch MM400 mixer mill. After 1 h of grinding (30 Hz), the jar is opened and the reaction mixture is dissolved in diethylether. 10 mL of water are added and the aqueous layer is extracted three times using diethylether. The combined organic phases are dried with  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under vacuum to afford **TH-2a** as a crude compound. The yield of the reaction is determined using  $\text{PhCF}_3$  as an internal standard

**Products characterization**

**N-(fluoromethanethiyl)-N-methylaniline (TH-2a)**



Procedure A

Two rotamers (85/15)

Orange oil, 79 mg, 92% yield

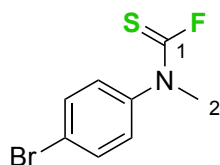
Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/Ethyl acetate 100/0 to 95/5

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.70 (s, 0.85F), 20.15 (s, 0.15F).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 – 7.32 (massif,  $3\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.24-7.18 (massif,  $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 3.66 (s,  $2.55\text{H}_1$ ), 3.50 (d,  $^4J_{\text{H-F}} = 2.5$  Hz,  $0.45\text{H}_1$ ).

The spectroscopic data is in accordance with the literature.<sup>[16c]</sup>

**4-bromo-N-(fluoromethanethioyl)-N-methylaniline (TH-2b)**



Procedure A

Two rotamers (82/18)

Orange oil, 94.7 mg, 74%

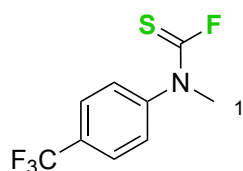
Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/Ethyl acetate 100/0 to 95/5

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.26 (s, 0.82F), 20.89 (s, 0.18F).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57 (m,  $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.24 (m,  $0.36\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.10 (m,  $1.64\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 3.63 (s,  $2.46\text{H}_2$ ), 3.48 (d,  $^4J_{\text{H-F}} = 2.5$  Hz,  $0.54\text{H}_2$ ).

The spectroscopic data is in accordance with the literature.<sup>[17]</sup>

**N-(fluoromethanethioyl)-N-methyl-4-(trifluoromethyl)aniline (TH-2c)**



Procedure A with 1 h of reaction time

Two rotamers (82/18)

Light yellow oil, 77 mg, 66%

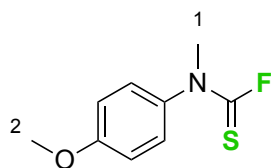
Eluent for flash chromatography: Cy/EtOAc 100/0 to 97/3

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.48 (s, 0.82F), 21.40 (s, 0.18F), -62.75 (s, 3F).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$  Hz,  $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.51 (m,  $0.36\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.36 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$  Hz,  $1.64\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 3.67 (s,  $2.46\text{H}_1$ ), 3.51 (s,  $0.54\text{H}_1$ ).

The spectroscopic data is in accordance with the literature.<sup>[17]</sup>

**N-(fluoromethanethioyl)-4-methoxy-N-methylaniline (TH-2d)**



**Procedure A**

Two rotamers (83/17)

Yellow-green oil, 64 mg, 64%

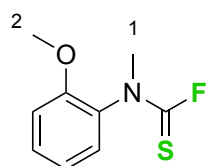
Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/Ethyl acetate 100/0 to 97/3

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.24 (s, 0.83F), 19.83 (q,  $^4J_{\text{H-F}} = 2.8$  Hz, 0.17F).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 (m, 0.34 $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.43 (m, 1.66 $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.25 (m, 2 $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.12 (m, 3 $\text{H}_2$ ), 3.92 (s, 2.49 $\text{H}_1$ ), 3.76 (d,  $^4J_{\text{H-F}} = 2.8$  Hz, 0.51 $\text{H}_1$ ).

The spectroscopic data is in accordance with the literature. <sup>[17]</sup>

**N-(fluoromethanethioyl)-2-methoxy-N-methylaniline (TH-2e)**



**Procedure A**

Two rotamers (83/17)

Yellow oil, 79 mg, 78%

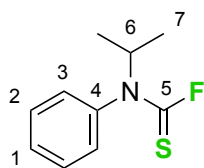
Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/Ethyl acetate 100/0 to 97/3

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.75 (s, 0.83F), 17.69 (d,  $^4J_{\text{H-F}} = 2.7$  Hz, 0.17F).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (m, 1 $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.14 (m, 1 $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.00 (m, 2 $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 3.89 (s, 0.51 $\text{H}_2$ ), 3.86 (s, 2.49 $\text{H}_2$ ), 3.56 (s, 2.49 $\text{H}_1$ ), 3.40 (d,  $^4J_{\text{H-F}} = 2.7$  Hz, 0.51 $\text{H}_1$ ).

The spectroscopic data is in accordance with the literature. <sup>[17]</sup>

**N-(fluoromethanethioyl)-N-(propan-2-yl)aniline (TH-2f)**



Procedure A

Two rotamers (83/17)

Light-yellow solid, 84mg, 84%

m.p.=70°C

Eluent for flash chromatography: 100% Pentane to Pentane/Diethyl ether 95/5

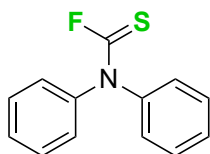
$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28.74 (s, 0.83F), 16.60 (s, 0.17F).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 – 7.38 (massif, 3H<sub>Ar</sub>), 7.20 (dd,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.3$ ,  $^4J_{\text{H-H}} = 1.9$  Hz, 0.33H<sub>3</sub>), 7.08 (m, 1.66H<sub>3</sub>), 5.18 (heptd,  $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$  Hz,  $^4J_{\text{H-F}} = 4.0$  Hz, 0.83H<sub>6</sub>), 4.72 (hept,  $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$  Hz, 0.17H<sub>6</sub>), 1.21 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$  Hz, 1.02H<sub>7</sub>), 1.18 (dd,  $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$  Hz,  $^5J_{\text{H-F}} = 1.2$  Hz, 4.98H<sub>7</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  182.74 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 324.7$  Hz, C<sub>q5</sub>), 180.65 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 318.7$  Hz, C<sub>q5</sub>), 139.52 (C<sub>q4</sub>), 135.62 (C<sub>q4</sub>), 129.70 (C<sub>Ar</sub>), 129.37 (C<sub>Ar</sub>), 129.19 (C<sub>Ar</sub>), 129.00 (C<sub>Ar</sub>), 128.42 (d,  $J_{\text{C-F}} = 1.7$  Hz, C<sub>Ar</sub>), 127.90 (C<sub>Ar</sub>), 55.94 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 8.3$  Hz, C<sub>6</sub>), 53.82 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 4.1$  Hz, C<sub>6</sub>), 21.49 (C<sub>7</sub>), 19.99 (C<sub>7</sub>).

HRMS: Calc [ $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FNS}$ ]:198.0747, measured: 198.0746

**(diphenylamino)methanecarbothioyl fluoride (TH-2g)**



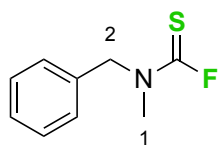
Procedure A with 24 h of reaction time

We were unable to separate compound **TH-2g** from the starting amine. Nevertheless, the compound was identified by  $^{19}\text{F}$  NMR and mass spectrometry.

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.34 (s).

MS (ESI): Calc. for [ $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FNS}$ ]: 232.3, measured: 232.0

**Benzyl(fluoromethanethioyl)methylamine (TH-2i)**



Procedure A

Two rotamers (50/50)

Yellow oil, 67 mg, 73%

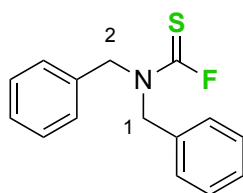
Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/Ethyl acetate 100/0 to 97/3

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.32 (q,  $^4J_{\text{H-F}} = 2.4$  Hz, 0.5F), 13.35 (s, 0.5F).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 – 7.29 (massif,  $4\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.22 (m,  $1\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.00 (s,  $1\text{H}_2$ ), 4.69 (s,  $1\text{H}_2$ ), 3.28 (s,  $1.5\text{H}_1$ ), 3.07 (d,  $^4J_{\text{H-F}} = 2.4$  Hz,  $1.5\text{H}_1$ ).

The spectroscopic data is in accordance with the literature. <sup>[17]</sup>

**Dibenzyl(fluoromethanethioyl)amine (TH-2j)**



Procedure A

Light-yellow oil, 120 mg, 89%

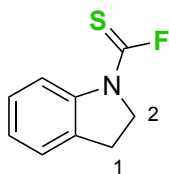
Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/Ethyl acetate 100/0 to 97/3

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.50 (s, 1F).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 – 7.29 (massif,  $8\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.23 – 7.16 (massif,  $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.95 (s,  $2\text{H}_{1 \text{ or } 2}$ ), 4.58 (s,  $2\text{H}_{1 \text{ or } 2}$ ).

The spectroscopic data is in accordance with the literature. <sup>[6]</sup>

**2,3-dihydro-1H-indole-1-carbothieryl fluoride (TH-2k)**



**Procedure A**

Two rotamers (80/20)

Brownish solid, 76 mg, 85%

m.p=57 °C

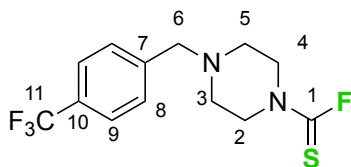
Eluent for flash chromatography: Cy/EtOAc 100/0 to 97/3

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 39.22 (t, *J*<sub>H-F</sub> = 2.3 Hz, 0.2F), 16.13 (d, *J*<sub>H-F</sub> = 3.9 Hz, 0.8F).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H-H</sub> = 8.2 Hz, 0.2H<sub>Ar</sub>), 7.56 (m, 0.8H<sub>Ar</sub>), 7.37 – 7.23 (massif, 2.2H<sub>Ar</sub>), 7.19 (m, 0.8H<sub>Ar</sub>), 4.36 (m, 2H<sub>2</sub>), 3.23 (m, 2H<sub>1</sub>).

The spectroscopic data is in accordance with the literature. [17]

**4-/[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]piperazine-1-carbothieryl fluoride (TH-2l)**



**Procedure A**

Yellow oil, 115 mg, 74%

Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/Ethyl acetate 8/2

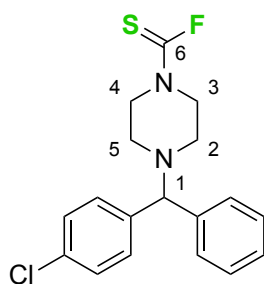
<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.03(s, 1F), -62.29 (s, 3F).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H-H</sub> = 8.0 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 7.44 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H-H</sub> = 8.0 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 3.98 (m, 2H<sub>2 or 4</sub>), 3.72 (m, 2H<sub>2 or 4</sub>), 3.59 (s, 2H<sub>6</sub>), 2.58 (m, 2H<sub>3 or 5</sub>), 2.48 (m, 2H<sub>3 or 5</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.99 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 320.0 Hz, Cq<sub>1</sub>), 141.57 (q, <sup>5</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 1.4 Hz, Cq<sub>7</sub>), 129.89 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 32.2 Hz, Cq<sub>10</sub>), 129.20 (C<sub>8</sub>), 125.43 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.8 Hz, C<sub>9</sub>), 124.20 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 272.0 Hz, Cq<sub>11</sub>), 61.78 (C<sub>6</sub>), 52.04 (C<sub>3 or 5</sub>), 51.66 (C<sub>3 or 5</sub>), 50.57 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 6.2 Hz, C<sub>2 or 4</sub>), 46.63 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 5.8 Hz, C<sub>2 or 4</sub>).

HRMS (ESI): Calc. for [C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S] : 307.0887, measured 307.0882

**4-((4-chlorophenyl)(phenyl)methyl)piperazine-1-carbothioyl fluoride (TH-2m)**



Procedure A

Yellowish-white solid, 140 mg, 80%

m.p=146 °C

Eluent for flash chromatography: Cy/EtOAc 100/0 to 97/3

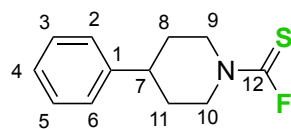
<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.97 (s, 1F).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 – 7.21 (massif, 9H<sub>Ar</sub>), 4.27 (s, 1H<sub>1</sub>), 3.97 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 5.1 Hz, 2H<sub>3 or 4</sub>), 3.71 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 5.1 Hz, 2H<sub>3 or 4</sub>), 2.50 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 5.1 Hz, 2H<sub>2 or 5</sub>), 2.42 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 5.1 Hz, 2H<sub>2 or 5</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.90 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 320.0 Hz, C<sub>q6</sub>), 141.04 (C<sub>qAr</sub>), 140.29 (C<sub>qAr</sub>), 133.09 (C<sub>qAr</sub>), 129.09 (C<sub>Ar</sub>), 128.99 (C<sub>Ar</sub>), 128.94 (C<sub>Ar</sub>), 127.74 (C<sub>Ar</sub>), 127.70 (C<sub>Ar</sub>), 74.79 (C<sub>1</sub>), 50.91 (C<sub>2 or 5</sub>), 50.66 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 6.2 Hz, C<sub>3 or 4</sub>), 50.49 (C<sub>2 or 5</sub>), 46.74 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 5.5 Hz, C<sub>3 or 4</sub>).

HRMS (ESI): Calc. for [C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>2</sub>S] : 349.0936, measured: 349.0941

**4-phenylpiperidine-1-carbothioyl fluoride (TH-2n)**



Procedure A

Off-white solid, 83 mg, 73%

m.p=88 °C

Eluent for flash chromatography: Cy/EtOAc 100/0 to 97/3

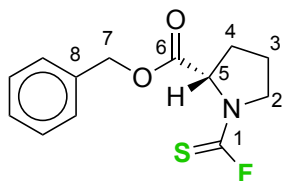
<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.06 (m, 1F).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (m, 2H<sub>3 & 5</sub>), 7.28 – 7.14 (massif, 3H<sub>2,6 & 4</sub>), 4.90 (m, 1H<sub>9 or 10</sub>), 4.52 (m, 1H<sub>9 or 10</sub>), 3.27 (m 1H<sub>9 or 10</sub>), 3.11 (m, 1H<sub>9 or 10</sub>), 2.80 (tt, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 12.1, 3.8 Hz, 1H<sub>7</sub>), 2.05 – 1.66 (massif, 4H<sub>8 & 11</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.98 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 319.6$  Hz,  $\text{C}_{\text{q}12}$ ), 144.00 ( $\text{C}_{\text{q}1}$ ), 128.81 ( $\text{C}_3$  & 5), 126.95 ( $\text{C}_4$ ), 126.73 ( $\text{C}_2$  & 6), 51.76 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 6.6$  Hz,  $\text{C}_9$  or 10), 47.31 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 6.6$  Hz,  $\text{C}_9$  or 10), 41.96 ( $\text{C}_7$ ), 33.07 ( $\text{C}_8$  or 11), 32.05 ( $\text{C}_8$  or 11).

HRMS (APCI): Calc. for  $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FNS}]$  : 224.0904, measured : 224.0899

**benzyl 1-(carbonofluoridothiyl)pyrrolidine-2-carboxylate (TH-2p)**



Procedure A with 1 equiv. of DIPEA (from hydrochloride salt)

Two rotamers (60/40)

Yellow oil, 120 mg, 87%

Eluent for flash chromatography: Cy/EtOAc 100/0 to 90/10

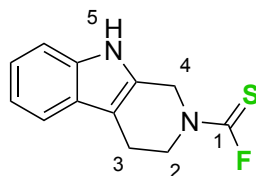
$^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.93 (s, 0.4F), 20.12 (s, 0.6F).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 – 7.31 (massif, 5 $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.20 (m, 2 $\text{H}_7$ ), 4.69 (m, 1 $\text{H}_5$ ), 3.85 (m, 1 $\text{H}_2$ ), 3.71 (m, 1 $\text{H}_2$ ), 2.34 (m, 1 $\text{H}_3$  or 4), 2.22 – 1.94 (massif, 3 $\text{H}_3$  or 4).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.99 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 323.5$  Hz,  $\text{C}_{\text{q}1}$ ), 178.85 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 322.6$  Hz,  $\text{C}_{\text{q}1}$ ), 169.65 (d,  $J_{\text{C-F}} = 1.2$  Hz,  $\text{C}_{\text{q}6}$ ), 169.50 ( $\text{C}_{\text{q}6}$ ), 135.27 ( $\text{C}_{\text{q}8}$ ), 135.02 ( $\text{C}_{\text{q}8}$ ), 128.80 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.73 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.71 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.58 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.36 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.28 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 67.76 ( $\text{C}_7$ ), 67.46 ( $\text{C}_7$ ), 64.72 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 4.7$  Hz,  $\text{C}_5$ ), 61.36 ( $\text{C}_5$ ), 53.06 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 6.3$  Hz,  $\text{C}_2$ ), 49.58 ( $\text{C}_2$ ), 30.90 ( $\text{C}_3$  or 4), 29.78 ( $\text{C}_3$  or 4), 24.31 ( $\text{C}_3$  or 4), 23.11 ( $\text{C}_3$  or 4).

HRMS (ESI): Calc. for  $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FNO}_2\text{S}]$ : 268.0802, measured: 268.0797

**1H,2H,3H,4H,9H-pyridof[3,4-b]indole-2-carbothiyl fluoride (TH-2q)**



Procedure A

Two rotamers (61/39)

Off-white solid, 84 mg, 70%

m.p=147 °C

Eluent for flash chromatography: Cy/EtOAc 100/0 to 90/10

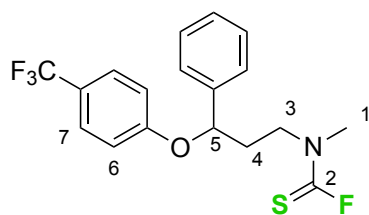
$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  17.08 (s, 0.39F), 10.94 (s, 0.61F).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  10.99 (s, 0.61H<sub>5</sub>), 10.93 (s, 0.39H<sub>5</sub>), 7.43 (m, 1H<sub>Ar</sub>), 7.36 (m, 1H<sub>Ar</sub>), 7.09 (m, 1H<sub>Ar</sub>), 7.01 (m, 1H<sub>Ar</sub>), 5.14 (s, 1.22H<sub>4</sub>), 4.99 (s, 0.78H<sub>4</sub>), 4.27 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 5.7$  Hz, 0.78H<sub>2</sub>), 4.06 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 5.8$  Hz, 1.22H<sub>2</sub>), 2.87 (m, 2H<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  179.61 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 317.6$  Hz, C<sub>q1</sub>), 136.19 (C<sub>qAr</sub>), 136.12 (C<sub>qAr</sub>), 128.66 (C<sub>qAr</sub>), 128.47 (C<sub>qAr</sub>), 126.05 (C<sub>qAr</sub>), 126.03 (C<sub>qAr</sub>), 121.31 (C<sub>Ar</sub>), 118.85 (C<sub>Ar</sub>), 117.81 (C<sub>Ar</sub>), 117.76 (C<sub>Ar</sub>), 111.29 (C<sub>Ar</sub>), 111.25 (C<sub>Ar</sub>), 106.58 (C<sub>qAr</sub>), 106.27 (C<sub>qAr</sub>), 49.34 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 6.2$  Hz, C<sub>2</sub>), 48.81 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 6.0$  Hz, C<sub>4</sub>), 45.39 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 5.1$  Hz, C<sub>2</sub>), 44.54 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 7.8$  Hz, C<sub>4</sub>), 20.96 (C<sub>3</sub>), 19.45 (C<sub>3</sub>).

HRMS (APCI): Calc. for [C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>2</sub>S] : 235.0700, measured: 235.0703

**(fluoromethanethioyl)(methyl){3-phenyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]propyl}amine (TH-2r)**



Procedure A with 1 equiv. of DIPEA (from hydrochloride salt)

Two rotamers (50/50)

Yellow oil, 156 mg, 84%

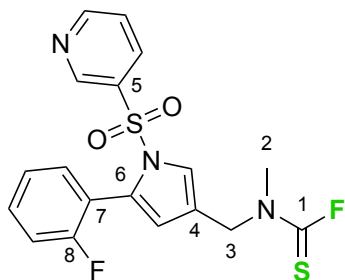
Eluent for flash chromatography: Cy/EtOAc 100/0 to 85/15

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  17.84 (q,  $^4J_{\text{H-F}} = 2.3$  Hz, 0.5F), 13.85 (s, 0.5F), -61.65 (s, 1.5F), -61.68 (s, 1.5F).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.45 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.8$  Hz, 2H<sub>6</sub>), 7.42 – 7.27 (massif, 5H<sub>Ar</sub>), 6.91 (m, 2H<sub>7</sub>), 5.28 (dd,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ , 5.2 Hz, 0.5H<sub>5</sub>), 5.21 (dd,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.8$ , 3.9 Hz, 0.5H<sub>5</sub>), 3.94 (m, 1H<sub>3</sub>), 3.74 (m, 1H<sub>3</sub>), 3.32 (s, 1.5H<sub>1</sub>), 3.14 (d,  $^4J_{\text{H-F}} = 2.3$  Hz, 1.5H<sub>1</sub>), 2.29 (m, 2H<sub>4</sub>).

The spectroscopic data is in accordance with the literature. <sup>[16c]</sup>

**(fluoromethanethiyl){[5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridine-3-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylamine (TH-2s)**



Procedure A

Two rotamers (56/44)

Thick orange oil, 175 mg, 85%

Eluent for flash chromatography: Pentane to Pentane/Et<sub>2</sub>O 1/9

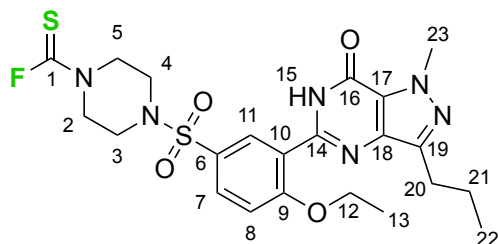
<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 17.22 (s, 0.56F), 13.89 (s, 0.44F), -110.91 (m, 1F).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (m, 1H<sub>Ar</sub>), 8.56 (m, 1H<sub>Ar</sub>), 7.67 (m, 1H<sub>Ar</sub>), 7.52 (m, 0.56H<sub>Ar</sub>), 7.46 – 7.30 (massif, 2.44H<sub>Ar</sub>), 7.16 – 7.06 (massif, 2H<sub>Ar</sub>), 7.00 (m, 1H<sub>Ar</sub>), 6.35 (d, *J* = 1.9 Hz, 0.56H<sub>Ar</sub>), 6.19 (d, *J* = 1.9 Hz, 0.44H<sub>Ar</sub>), 4.77 (s, 1.12H<sub>3</sub>), 4.50 (s, 0.88H<sub>3</sub>), 3.28 (s, 1.32H<sub>2</sub>), 3.10 (s, 1.68H<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.15 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 321.2 Hz, C<sub>q1</sub>), 181.10 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 320.2 Hz, C<sub>q1</sub>), 160.73 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 249.3 Hz, C<sub>q8</sub>), 160.71 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 249.5 Hz, C<sub>q8</sub>), 154.61 (C<sub>Ar</sub>), 154.54 (C<sub>Ar</sub>), 147.96 (C<sub>Ar</sub>), 147.91 (C<sub>Ar</sub>), 134.86 (C<sub>Ar</sub>), 134.83 (C<sub>q6</sub>), 134.75 (C<sub>q6</sub>), 133.26 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 1.7 Hz, C<sub>Ar</sub>), 133.20 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 1.8 Hz, C<sub>Ar</sub>), 131.75 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 8.3 Hz, C<sub>Ar</sub>), 131.64 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 8.3 Hz, C<sub>Ar</sub>), 129.71 (C<sub>Ar</sub>), 129.54 (C<sub>q5</sub>), 123.76 (C<sub>Ar</sub>), 123.74 (C<sub>Ar</sub>), 123.64 (C<sub>Ar</sub>), 123.60 (C<sub>Ar</sub>), 123.57 (C<sub>Ar</sub>), 122.75 (C<sub>Ar</sub>), 122.14 (C<sub>Ar</sub>), 121.23 (C<sub>q4</sub>), 120.99 (C<sub>q4</sub>), 118.43 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 15.4 Hz, C<sub>q7</sub>), 118.23 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 15.4 Hz, C<sub>q7</sub>), 117.48 (C<sub>Ar</sub>), 116.87 (C<sub>Ar</sub>), 115.60 (C<sub>Ar</sub>), 115.58 (C<sub>Ar</sub>), 115.38 (C<sub>Ar</sub>), 115.36 (C<sub>Ar</sub>), 51.54 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 5.6 Hz, C<sub>3</sub>), 47.60 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 6.3 Hz, C<sub>3</sub>), 41.07 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 6.2 Hz, C<sub>2</sub>), 36.00 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 6.4 Hz, C<sub>2</sub>).

HRMS (ESI): Calc. for [C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]: 408.0647, measured: 408.0647

**4-(4-ethoxy-3-{1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H,6H,7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl}benzenesulfonyl)piperazine-1-carbothioyl fluoride (TH-2t)**



Procedure A, without Bu<sub>4</sub>NI, in 24 h

Light-yellow solid, 167 mg, 64%

m.p.=244 °C

Eluent for flash chromatography: Cy/EtOAc 100/0 to 50/50 to 0/100

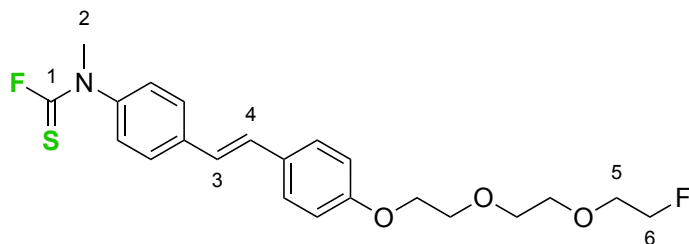
<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.49 (s, 1F).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.80 (s, 1H<sub>15</sub>), 8.77 (d, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 2.5 Hz, 1H<sub>11</sub>), 7.80 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.8, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 2.5 Hz, 1H<sub>5</sub>), 7.16 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.8 Hz, 1H<sub>8</sub>), 4.37 (q, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.0 Hz, 2H<sub>12</sub>), 4.26 (s, 3H<sub>23</sub>), 4.09 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 5.1 Hz, 2H<sub>2 or 5</sub>), 3.83 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 5.1 Hz, 2H<sub>2 or 5</sub>), 3.21 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 5.1 Hz, 2H<sub>3 or 4</sub>), 3.14 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 5.1 Hz, 2H<sub>3 or 4</sub>), 2.91 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.5 Hz, 2H<sub>20</sub>), 1.84 (m, 2H<sub>21</sub>), 1.64 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.0 Hz, 3H<sub>13</sub>), 1.02 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.3 Hz, 3H<sub>22</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180.02 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 321.6 Hz, C<sub>q1</sub>), 159.86 (C<sub>q9</sub>), 153.66 (C<sub>q6 or 14 or 16</sub>), 147.02 (C<sub>q19</sub>), 146.27 (C<sub>q10</sub>), 138.32 (C<sub>q18</sub>), 131.55 (C<sub>7</sub>), 131.06 (C<sub>11</sub>), 128.24 (C<sub>q6 or 14 or 16</sub>), 124.55 (C<sub>q17</sub>), 121.60 (C<sub>q6 or 14 or 16</sub>), 113.52 (C<sub>8</sub>), 66.31 (C<sub>12</sub>), 49.80 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 5.9 Hz, C<sub>2 or 5</sub>), 46.01 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 5.6 Hz, C<sub>2 or 5</sub>), 45.48 (C<sub>3 or 4</sub>), 44.99 (C<sub>3 or 4</sub>), 38.34 (C<sub>23</sub>), 27.79 (C<sub>20</sub>), 22.34 (C<sub>21</sub>), 14.60 (C<sub>13</sub>), 14.14 (C<sub>22</sub>).

HRMS (ESI): Calc. for [C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]: 523.1592, measured: 523.1589

**4-[1(E)-2-(4-{2-[2-(2-fluoroethoxy)ethoxy]ethoxy}phenyl)ethenyl)-N-(fluoromethanethioyl)-N-methylaniline (TH-2u)**



Procedure A

Two rotamers (84/16)

Light orange solid, 156 mg, 73%

m.p.=79 °C

Eluent for flash chromatography: Pentane to Pentane/EtOAc 7/3

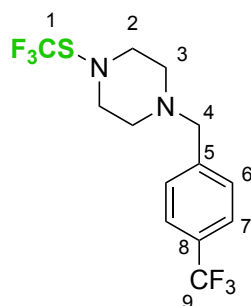
$^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.29 (s, 0.84F), 20.36 (s, 0.16F), -222.40 – -223.00 (m, 1F).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (m, 2 $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.43 (m, 2 $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.29 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$  Hz, 0.28 $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.15 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$  Hz, 1.72 $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.05 (m, 1 $\text{H}_{3 \text{ or } 4}$ ), 6.97 – 6.88 (massif, 3 $\text{H}_{\text{Ar}}$ , 3 or 4), 4.55 (m, 2 $\text{H}_6$ ), 4.13 (m, 2 $\text{H}_{\text{Alk}}$ ), 3.85 (m, 2 $\text{H}_{\text{Alk}}$ ), 3.78 – 3.68 (massif, 6 $\text{H}_{\text{Alk and } 5}$ ), 3.63 (s, 2.52 $\text{H}_2$ ), 3.46 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 2.3$  Hz, 0.48 $\text{H}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  182.23 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 324.8$  Hz,  $\text{C}_{\text{q1}}$ ), 180.55 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 319.3$  Hz,  $\text{C}_{\text{q1}}$ ), 158.97 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 158.92 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 142.69 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 139.63 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 138.13 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 138.04 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 129.98 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.90 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.86 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 129.76 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 128.01 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.50 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.19 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 126.17 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 125.22 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 125.09 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 124.96 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 114.99 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 83.23 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 168.9$  Hz,  $\text{C}_6$ ), 70.93 ( $\text{C}_{\text{Alk}}$ ), 70.90 ( $\text{C}_{\text{Alk}}$ ), 70.52 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 19.6$  Hz,  $\text{C}_5$ ), 69.83 ( $\text{C}_{\text{Alk}}$ ), 67.58 ( $\text{C}_{\text{Alk}}$ ), 44.86 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 7.1$  Hz,  $\text{C}_2$ ), 40.90 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 4.3$  Hz,  $\text{C}_2$ ).

HRMS (ESI): Calc. for  $[\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}]$ : 422.1596, measured: 422.1599

**{[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}-4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]piperazine (TH-3I)**



Colorless oil, side-product

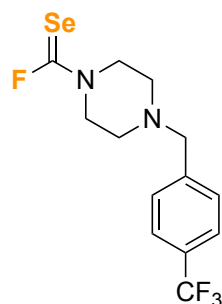
Eluent for flash chromatography: Pentane/Et<sub>2</sub>O 9/1

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -46.22 (SCF<sub>3</sub>), -62.44 (CF<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.57 (m, 2H<sub>7</sub>), 7.44 (m, 2H<sub>6</sub>), 3.54 (s, 2H<sub>4</sub>), 3.27 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.9 Hz, 4H<sub>2 or 3</sub>), 2.46 (m, 4H<sub>2 or 3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  142.33 (q, <sup>5</sup>J<sub>C-F</sub> = 1.4 Hz, C<sub>q5</sub>), 131.54 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 323.6 Hz, C<sub>q1</sub>), 129.66 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32.3 Hz, C<sub>q8</sub>), 129.26 (C<sub>6</sub>), 125.40 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3.8 Hz, C<sub>7</sub>), 124.36 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 271.9 Hz, C<sub>q9</sub>), 62.31 (C<sub>4</sub>), 57.12 (C<sub>2 or 3</sub>), 54.09 (C<sub>2 or 3</sub>).

**fluoro(4-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}piperazin-1-yl)methaneselone (TH-5I)**



Procedure B

NMR yield: 43%

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  23.72 (s, 1F), -62.73 (s, 3F).

**Stability studies of thiocarbamoyl fluorides**

**General protocol**

Stock solution of TH-2a (20 mmol.L<sup>-1</sup>) in deuterated acetonitrile was prepared. In an NMR tube, 0.25 mL of the stock solution with 0.25 mL of respective aqueous solutions and an internal

standard were mixed. The final concentration of the analyte is 10 mmol.L<sup>-1</sup>. Remaining of the starting material was determined based on <sup>19</sup>F NMR analysis at 25°C.

### Stability in aqueous solutions

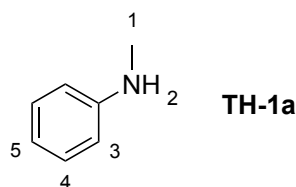
#### **In aqueous buffers:**

Following general stability protocol, commercially available pH 4.00 (Sigma-Aldrich, B5020), pH 7.00 (Sigma-Aldrich, B4770), and pH 10.00 (Sigma-Aldrich, B4895) buffers were tested. The percentage of remaining compound **TH-2a** was monitored by <sup>19</sup>F NMR in the following 24h.

#### **In strong basic solution**

Following general stability protocol, **TH-2a** was mixed with basic sodium hydroxide solution with concentration of 1 mol.L<sup>-1</sup> (initial pH 14). The percentage of remaining compound **TH-2a** was monitored by <sup>19</sup>F NMR in the following 24h.

Product **TH-2a** was completely hydrolyzed during the experiment and **TH-1a** (N-Methylaniline) was then recovered.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20 (m, 2H<sub>3 or 4</sub>), 6.72 (tt, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.1 Hz, 1H<sub>5</sub>), 6.63 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.1 Hz, 2H<sub>3 or 4</sub>), 3.58 (bs, 1H<sub>2</sub>), 2.84 (s, 3H<sub>1</sub>).

The spectroscopic data match with the commercially available reference compound.

#### **In strong acidic solution**

Following general stability protocol, **TH-2a** was mixed with hydrochloric acid solution with concentration of 1 mol.L<sup>-1</sup> (initial pH 1). The percentage of remaining compound **TH-2a** was monitored by <sup>19</sup>F NMR in the following 24h.

### **In PBS at 37°C**

Following general stability protocol, **TH-2a** was incubated in phosphate-buffered saline (PBS, pH  $\approx$  7.0) at 37 °C. The percentage of remaining compound **TH-2a** was monitored by  $^{19}\text{F}$  NMR in the following 5 days

### **Stability against nucleophilic amino acids in aqueous buffer**

#### **Serine**

Stock solution **Aq<sub>Ser</sub>** was prepared by dissolving *L*-serine (Sigma-Aldrich, CAS 56-45-1, 20,6 mg, 0.196 mmol) in pH7.00 buffer (10 mL,  $C_{\text{Ser}} \approx 20 \text{ mmol.L}^{-1}$ ). Following the general stability protocol, **TH-2a** was incubated with **Aq<sub>Ser</sub>** at room temperature. The percentage of remaining compound **TH-2a** was monitored by  $^{19}\text{F}$  NMR in the following 48 h at 25°C.

#### **With Threonine.**

Stock solution **Aq<sub>Thr</sub>** was prepared by dissolving *L*-threonine (Sigma-Aldrich, CAS 72-19-5, 24,3 mg, 0.204 mmol) in pH 7.00 buffer (10 mL,  $C_{\text{Thr}} \approx 20 \text{ mmol.L}^{-1}$ ). Following the general stability protocol, **TH-2a** was incubated with **Aq<sub>Thr</sub>** at room temperature. The percentage of remaining compound **TH-2a** was monitored by  $^{19}\text{F}$  NMR in the following 48 h at 25°C.

#### **With Lysine.**

Stock solution **Aq<sub>Lys</sub>** was prepared by dissolving *L*-lysine monohydrochloride (Sigma-Aldrich, CAS 657-27-2, 36.3 mg, 0.199 mmol) in pH 7.00 buffer (10 mL,  $C_{\text{Lys}} \approx 20 \text{ mmol.L}^{-1}$ ). Following the general stability protocol, **TH-2a** was incubated with **Aq<sub>Lys</sub>** at room temperature. The percentage of remaining compound **TH-2a** was monitored by  $^{19}\text{F}$  NMR in the following 48 h at 25°C.

### **With Tyrosine.**

Stock solution  $Aq_{Tyr}$  was prepared by dissolving *L*-lysine monohydrochloride (Sigma-Aldrich, CAS 60-18-4, 36.1 mg, 0.199 mmol) in pH 7.00 buffer (10 mL,  $C_{Tyr} \approx 20 \text{ mmol.L}^{-1}$ ). Following the general stability protocol, **TH-2a** was incubated with  $Aq_{Tyr}$  at room temperature. The percentage of remaining compound **TH-2a** was monitored by  $^{19}\text{F}$  NMR in the following 48 h at 25°C.

### **With Glutathione (Cysteine).**

Stock solution  $Aq_{GSH}$  was prepared by dissolving glutathione (GSH reduced form, Sigma-Aldrich, CAS 70-18-8, 62.4 mg, 0.203 mmol) in PBS (10 mL,  $C_{GSH} \approx 20 \text{ mmol.L}^{-1}$ ). The PBS solution (0.25 mL) was mixed with 0.25 mL of 20 mmol.L<sup>-1</sup> DMSO-d<sub>6</sub> solution of **TH-2a**. The percentage of remaining compound **TH-2a** was monitored by  $^{19}\text{F}$  NMR in the following 48 h at 25°C.

### **Stability against bovine serum albumine**

Following the general stability protocol, **TH-2a** was incubated with the albumin solution (7.5% in DPBS, Sigma-Aldrich, CAS 9048-46-8). The percentage of remaining compound **TH-2a** was monitored by  $^{19}\text{F}$  NMR in the following 48 h at 28°C.

### **Stability against human serum**

Following the general stability protocol, a solution of **TH-2a** in DMSO-d<sub>6</sub> was incubated with the human serum (Sigma-Aldrich P2918). The percentage of remaining **TH-2a** was monitored by  $^{19}\text{F}$  NMR in the following 48 h at 28°C.

## Coalescence study

### Free energies of activation calculation

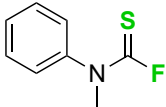
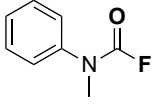

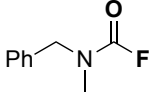
Free energies of activation at the coalescence point were calculated by using the Eqs. (1) and (2).<sup>[37]</sup>

$$\Delta G_A^\# = 4.57 \times T_c \left\{ 10.62 + \log \left[ \frac{X}{2\pi} (1 - \Delta P) \right] + \log \left( \frac{T_c}{\Delta\delta_{AB}} \right) \right\} \text{ (kcal/mol)} \quad (\text{Eq. 1})$$

$$\Delta G_B^\# = 4.57 \times T_c \left\{ 10.62 + \log \left[ \frac{X}{2\pi} (1 + \Delta P) \right] + \log \left( \frac{T_c}{\Delta\delta_{AB}} \right) \right\} \text{ (kcal/mol)} \quad (\text{Eq. 2})$$

$\Delta P$  is determined by difference between proportions of 2 rotamers. The values of  $\log \left[ \frac{X}{2\pi} (1 \pm \Delta P) \right]$  could be extrapolated directly from Figure 2 in the reference.<sup>[37a]</sup>  $\Delta\delta_{AB}$  is the difference between chemical shift of 2 rotamers (in Hz).

The calculated values obtained using this method are given in the following table.

	 TH-2a	 TH-4a	 TH-2i	 TH-4i
$T_c$ (°C)	120	70	> 150	140
$\Delta\delta_{AB}$ (Hz)	479.02	91.33	479.02	459.82
$\log \left[ \frac{X}{2\pi} (1 - \Delta P) \right]$	0.019	0.24	0.61	0.54
$\log \left[ \frac{X}{2\pi} (1 + \Delta P) \right]$	0.631	0.61	0.63	0.61
$\Delta G_A^\#$ (kJ/mol) (major isomer to minor)	79.30	75.00	90.40	87.80
$\Delta G_B^\#$ (kJ/mol) (minor isomer to major)	83.90	77.43	90.56	88.32
$\Delta G^\#$ (kJ/mol) (mean $\pm$ SD)	$81.60 \pm 3.25$	$76.22 \pm 1.71$	$> 90.48 \pm 0.11$	$88.06 \pm 0.37$

## Références bibliographiques

- [1] L. Liu, Y. C. Gu, C. P. Zhang, *Chem. Rec.* **2023**, e202300071.
- [2] N. N. Yarovenko, A. S. Vasil'eva, *J. Gen. Chem. USSR* **1959**, *29*, 3754-3757.
- [3] L. D. Scheel, W. C. Lane, W. E. Coleman, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* **1968**, *29*, 41-48.
- [4] F. S. Fawcett, C. W. Tullock, D. D. Coffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4275-4285.
- [5] T. Kitazume, S. Sasaki, N. Ishikawa, *J. Fluorine Chem.* **1978**, *12*, 193-202.
- [6] W. Tyrra, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 189-194.
- [7] Y. Hagooley, J. Gateno, A. Hagooley, S. Rozen, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8578-8582.
- [8] W. J. Middleton, E. G. Howard, W. H. Sharkey, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2589-2590.
- [9] S. Sharma, *Sulfur Rep.* **1986**, *5*, 1-87.
- [10] J. F. Harris, Jr., *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2063-2074.
- [11] W. Tyrra, D. Naumann, B. Hoge, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *119*, 101-107.
- [12] T. Scattolin, K. Deckers, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 221-224.
- [13] a) K. Sztanke, K. Pasternak, A. Sidor-Wójtowicz, J. Truchlińska, K. Józwiak, *Biorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3635-3642; b) M. C. Maillard, M. E. Perlman, O. Amitay, D. Baxter, D. Berlove, S. Connaughton, J. B. Fischer, J. Q. Guo, L.-Y. Hu, R. N. McBurney, P. I. Nagy, K. Subbarao, E. A. Yost, L. Zhang, G. J. Durant, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3048-3061.
- [14] T. Scattolin, A. Klein, F. Schoenebeck, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1831-1833.
- [15] T. Scattolin, M. Pu, F. Schoenebeck, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 567-571.
- [16] a) Y. Y. Liao, J. C. Deng, Y. P. Ke, X. L. Zhong, L. Xu, R. Y. Tang, W. Zheng, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6073-6076; b) S. Liang, J. Wei, L. Jiang, J. Liu, Y. Mumtaz, W. Yi, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 8536-8539; c) J. Wei, S. Liang, L. Jiang, W. Yi, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 12374-12381.
- [17] L. Zhen, H. Fan, X. Wang, L. Jiang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2106-2110.
- [18] a) W. Xu, F. Liu, J. Li, M. Li, J. Xie, C. Zhu, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 12443-12451; b) B. K. Behera, S. Shit, S. Biswas, A. K. Saikia, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 9259-9269.
- [19] a) J. Zheng, J. H. Lin, L. Y. Yu, Y. Wei, X. Zheng, J. C. Xiao, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6150-6153; b) J. Zheng, J. H. Lin, X. Y. Deng, J. C. Xiao, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 532-535.
- [20] J. Zheng, R. Cheng, J.-H. Lin, D.-H. Yu, L. Ma, L. Jia, L. Zhang, L. Wang, J.-C. Xiao, S. H. Liang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3196-3200.
- [21] J. Yu, J. H. Lin, J. C. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16669-16673.
- [22] K. Onida, L. Vanoye, A. Tlili, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6106-6109.
- [23] a) R. O. Beauchamp, J. S. Bus, J. A. Popp, C. J. Boreiko, L. Goldberg, M. J. McKenna, *CRC Crit. Rev. Toxicol.* **1983**, *11*, 169-278; b) P. B. Zmolek, H. Sohn, P. K. Gantzel, W. C. Trogler, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1199-1207.
- [24] I. M. Smallwood, in *Handbook of Organic Solvent Properties* (Ed.: I. M. Smallwood), Butterworth-Heinemann, Oxford, **1996**, pp. 261-263.
- [25] P. A. Messina, K. C. Mange, W. J. Middleton, *J. Fluorine Chem.* **1989**, *42*, 137-143.
- [26] A. Taponard, T. Jarrosson, L. Khrouz, M. Medebielle, J. Broggi, A. Tlili, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202204623.
- [27] a) A. Haas, *J. Fluorine Chem.* **1986**, *32*, 415-439; b) E. Block, S. J. Booker, S. Flores-Penalba, G. N. George, S. Gundala, B. J. Landgraf, J. Liu, S. N. Lodge, M. J. Pushie, S. Rozovsky, A. Vattekkatte, R. Yaghi, H. Zeng, *Chembiochem* **2016**, *17*, 1738-1751.
- [28] L. Liu, L.-Y. Ran, Y. Gu, C.-P. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 5736-5743.
- [29] W. Tyrra, D. Naumann, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 183-187.
- [30] Q. Glenadel, S. Alazet, F. Baert, T. Billard, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 960-964.

- [31] a) F. Toulgoat, F. Liger, T. Billard, in *Organofluorine Chemistry* (Eds: K. Szabó, N. Selander), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2021**, pp. 49-97; b) T. Billard, *C. R. Chim.* **2024**, *27*, 217-226; c) S. Alazet, L. Zimmer, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8589-8593; d) Q. Glenadel, S. Alazet, A. Tlili, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14694-14698.
- [32] Q. Glenadel, M. Bordy, S. Alazet, A. Tlili, T. Billard, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 428-433.
- [33] R. Minkwitz, R. Lekies, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1985**, *527*, 161-168.
- [34] *CRC Handbook of Chemistry and Physics, 85th Edition* (Ed.: D. R. Lide), CRC Press, Boca Raton, **2004**.
- [35] C. Patel, E. André-Joyaux, J. A. Leitch, X. M. de Irujo-Labalde, F. Ibba, J. Struijs, M. A. Ellwanger, R. Paton, D. L. Browne, G. Pupo, S. Aldridge, M. A. Hayward, V. Gouverneur, *Science* **2023**, *381*, 302-306.
- [36] C. Bonnefoy, E. Chefdeville, C. Tourvieille, A. Panossian, G. Hanquet, F. Leroux, F. Toulgoat, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202201589.
- [37] a) H. Shanan-Atidi, K. H. Bar-Eli, *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 961-963; b) C. B. de Koning, W. A. L. van Otterlo, J. P. Michael, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8337-8345.
- [38] K. B. Wiberg, P. R. Rablen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2201-2209.
- [39] C. Delobel, E. Chefdeville, F. Toulgoat, T. Billard, *Adv. Synth. Catal.* **2024**, *366*, 3474-3480.
- [40] K. Grollier, A. Taponard, C. Ghiazza, E. Magnier, T. Billard, *Helv. Chim. Acta* **2020**, *103*.
- [41] K. Grollier, A. De Zordo-Banliat, F. Bourdreux, B. Pegot, G. Dagousset, E. Magnier, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 6028-6033.
- [42] K. Grollier, A. Taponard, A. De Zordo-Banliat, E. Magnier, T. Billard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 3032-3037.
- [43] K. Grollier, E. Chefdeville, A. De Zordo-Banliat, B. Pegot, G. Dagousset, E. Magnier, T. Billard, *Tetrahedron* **2021**, *100*.
- [44] C. Ghiazza, A. Kataria, A. Tlili, F. Toulgoat, T. Billard, *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 675-678.
- [45] K. Grollier, C. Ghiazza, A. Tlili, T. Billard, M. Médebielle, J. C. Vantourout, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 2022.
- [46] S. Wu, T. H. Jiang, C. P. Zhang, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6016-6020.
- [47] K. Grollier, *Étude de la versatilité réactive des perfluoroalkyltoluènesélénosulfonates et optimisation de leur synthèse*, Thèse, Université de Lyon, **2022**, <https://theses.hal.science/tel-03954349>

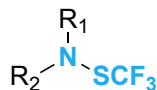
***Partie III : Association de N,  
S et CF<sub>3</sub> – nouvelle voie  
d'accès aux  
trifluorométhanesulfénamides***

## Sommaire de la Partie III

<b>Introduction.....</b>	<b>181</b>
<b>Chapitre 1: État de l'art de la synthèse des trifluorométhanesulfénamides ..</b>	<b>183</b>
<b>Chapitre 2: Synthèse de trifluorométhanesulfénamides à partir du réactif BB23 .....</b>	<b>197</b>
<b>Chapitre 3: Exploration de la transformation des trifluorométhanesulfénamides en composés S(IV) azotés .....</b>	<b>209</b>
<b>Partie expérimentale.....</b>	<b>233</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>247</b>

## Introduction

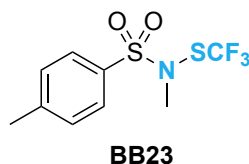
Cette partie décrit l'association entre un atome d'azote, de soufre et le groupement CF<sub>3</sub> dans le but de développer une nouvelle voie d'accès aux trifluorométhanesulfénamides (**Figure 1**) et d'étudier leur réactivité.



Trifluorométhanesulfénamide

*Figure 1 : Le motif trifluorométhanesulfénamide*

Différentes voies de synthèse de ces composés sont relatées dans la littérature,<sup>[1]</sup> notamment à partir du réactif **BB23** (**Figure 2**) développé par notre laboratoire. Néanmoins, les conditions précédemment décrites utilisant **BB23** sont assez dures.



**BB23**

*Figure 2 : Le réactif BB23*

Les travaux sur la synthèse des fluorures de thiocarbamoyle décrits à la Partie II nous ont permis de découvrir par sérendipité une nouvelle piste pour la synthèse des trifluorométhanesulfénamides à partir de **BB23**, mais dans des conditions préliminaires beaucoup plus douces. Nous avons voulu continuer à développer cette méthode afin de démontrer la versatilité du **BB23** et décrire une nouvelle voie d'accès vers un motif d'intérêt en chimie organique.

Après l'obtention des trifluorométhanesulfénamides, leur réactivité a été étudiée avec, comme objectif, leur conversion en composés de soufre (IV) azotés portant un groupement CF<sub>3</sub>.



## Chapitre 1: État de l'art de la synthèse des trifluorométhanesulfénamides

<b>I. Propriétés et applications du motif CF<sub>3</sub>S-N.....</b>	<b>185</b>
<b>II. Voies d'accès aux trifluorométhanesulfénamides .....</b>	<b>186</b>
<i>a. Avec le chlorure de trifluorométhylsulfényl : CF<sub>3</sub>SCI.....</i>	<i>186</i>
<i>b. Avec le bis(trifluorométhyl)disulfure : CF<sub>3</sub>SSCF<sub>3</sub>.....</i>	<i>188</i>
<i>c. Avec le trifluorométhanethiolate d'argent : AgSCF<sub>3</sub>.....</i>	<i>188</i>
<i>d. Avec des réactifs d'iode hypervalent .....</i>	<i>190</i>
<i>e. A partir de DAST et du réactif de Ruppert-Prakash.....</i>	<i>192</i>
<i>f. A partir de réactif N-SCF<sub>3</sub> .....</i>	<i>193</i>



## I. Propriétés et applications du motif CF<sub>3</sub>S-N

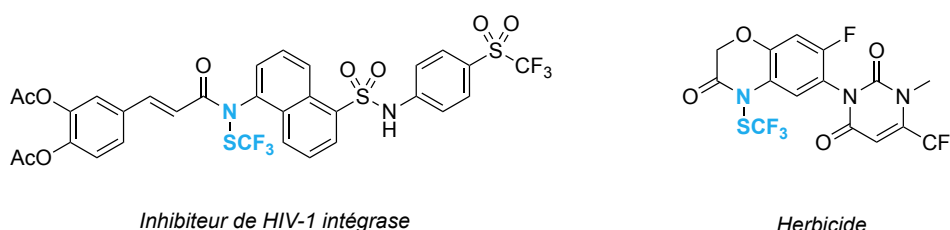
Le motif CF<sub>3</sub>S-N fait partie des groupements fluorés émergents combinant fluor et hétéroatome, qui sont des motifs faisant l'objet de nombreuses attentions à l'heure actuelle pour leurs propriétés particulières.<sup>[2]</sup>

Une des propriétés notables du motif CF<sub>3</sub>S-N, comme d'autres motifs combinant fluor et hétéroatome, est de moduler la lipophilie de la molécule sur laquelle il est greffé. En effet, il possède un paramètre de lipophilie de Hansch-Leo  $\pi$  de 1.50,<sup>[3]</sup> faisant de lui un des motifs trifluorométhylés le plus lipophile (**Tableau 1**).<sup>[3-4]</sup> Cette modulation de la lipophilie est particulièrement intéressante dans le domaine pharmaceutique, car elle permet aux molécules bioactives de pénétrer plus facilement les barrières biologiques et donc d'atteindre plus facilement leur cible.<sup>[5]</sup>

*Tableau 1 : Paramètre de Hansch-Leo  $\pi$  pour différents groupements fluorés*

Motif	$\pi$
CF <sub>3</sub>	0,88
CF <sub>3</sub> O	1,04
CF <sub>3</sub> S	1,44
<b>CF<sub>3</sub>SN</b>	<b>1,50</b>
CF <sub>3</sub> Se	1,61

Notamment grâce à cette modulation de la lipophilie, le motif CF<sub>3</sub>S-N peut avoir des applications dans le domaine pharmaceutique et agrochimique<sup>[6]</sup> et se retrouve dans différentes molécules bioactives (**Figure 3**).<sup>[7]</sup>



*Figure 3 : Différentes molécules bioactives présentant le motif N-SCF<sub>3</sub>*

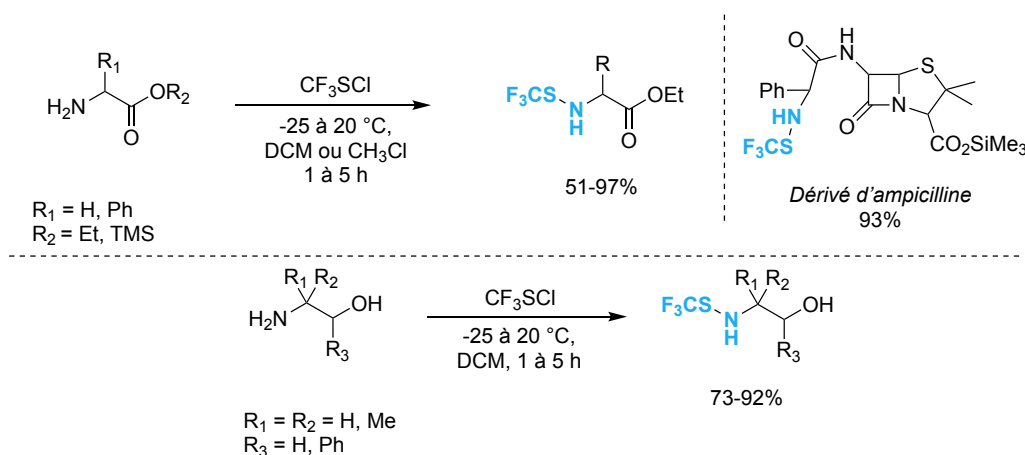
## II. Voies d'accès aux trifluorométhanesulfénamides

Au vu du potentiel des trifluorométhanesulfénamides évoqué plus haut, différentes méthodes ont été mises au point pour synthétiser ces composés.

### a. Avec le chlorure de trifluorométhylsulfényl : CF<sub>3</sub>SCI

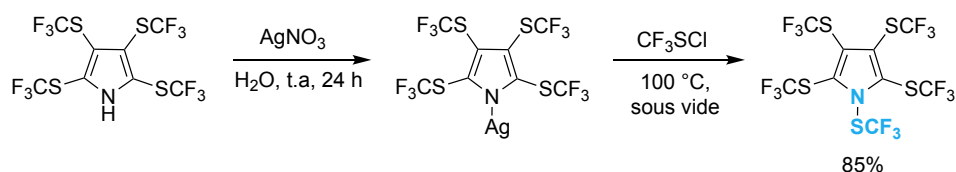
Le chlorure de trifluorométhylsulfényl (CF<sub>3</sub>SCI) est un gaz (T<sub>eb</sub> = -4 °C)<sup>[8]</sup> extrêmement toxique et corrosif,<sup>[9]</sup> ce qui rend sa manipulation au laboratoire très dangereuse. Néanmoins, il a été utilisé pour préparer des trifluorométhanesulfénamides.

La première utilisation de CF<sub>3</sub>SCI pour la synthèse de trifluorométhanesulfénamides est décrite par Haas en 1978. Il réalise la *N*-trifluorométhylthiolation d'esters d'acides aminés ainsi que d'amino-alcools, et il a également pu fonctionnaliser des dérivés de la pénicilline avec cette méthode. La réaction débute à basse température afin que CF<sub>3</sub>SCI soit introduit sous forme liquide (**Schéma 1**).<sup>[10]</sup>



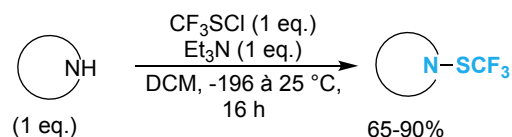
**Schéma 1** : Fonctionnalisation d'amines avec CF<sub>3</sub>SCI

Quelques années plus tard, en 1983, le groupe de Haas a de nouveau employé CF<sub>3</sub>SCI pour fonctionnaliser cette fois-ci l'azote d'un dérivé de pyrrole tétra-substitué par des groupements SCF<sub>3</sub> (**Schéma 2**).<sup>[11]</sup>



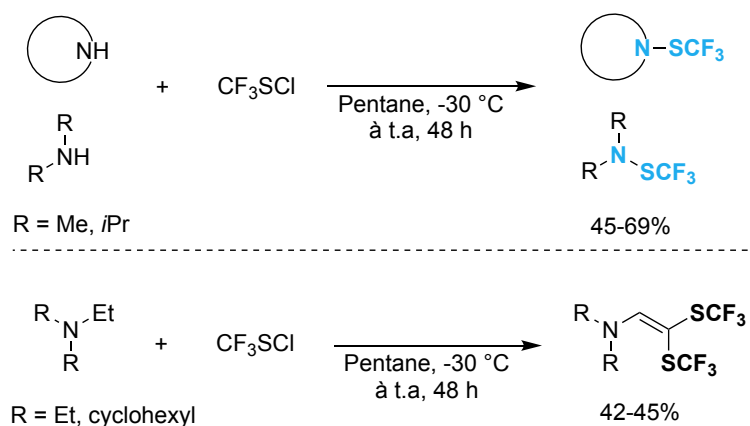
**Schéma 2** : Fonctionnalisation d'un dérivé de pyrroles avec CF<sub>3</sub>SCI

Peu après Haas, le groupe de Shreeve obtient toute une série de trifluorométhanésulfénamides issus de la *N*-trifluorométhylthiolation d'amines hétérocycliques en présence de triéthylamine (**Schéma 3**).<sup>[12]</sup>



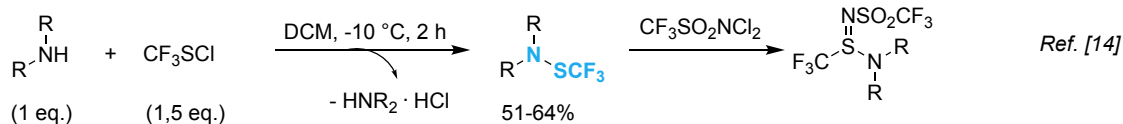
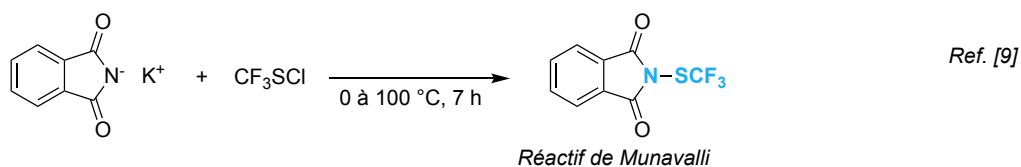
**Schéma 3** : Fonctionnalisation d'amines hétérocycliques avec CF<sub>3</sub>SCI

C'est en 1995 que Kolasa et Lieb décrivent une méthode plus générale de trifluorométhylthiolation de la liaison N-H utilisant CF<sub>3</sub>SCI pour obtenir des trifluorométhanésulfénamides. Leur méthode permet de fonctionnaliser des amines secondaires cycliques et acycliques dans le pentane avec des rendements corrects. La fonctionnalisation d'amines tertiaires substituées par un groupement éthyle a aussi été tentée, et a abouti à la formation d'une énamine substituée par deux groupements CF<sub>3</sub>S en position β (**Schéma 4**).<sup>[13]</sup>



**Schéma 4** : Synthèse de trifluorométhanésulfénamides et d'énamines bis-trifluorométhylthiolées avec CF<sub>3</sub>SCI

L'utilisation de CF<sub>3</sub>SCI pour obtenir des trifluorométhanésulfénamides a notamment été appliquée par le groupe de Munavalli en 2000 pour la synthèse du *N*-(trifluorométhylthio)phtalimide, qui est un réactif de trifluorométhylthiolation stable et facile à utiliser.<sup>[9]</sup> En 2006, le groupe de Yagupolskii a aussi employé une méthode similaire pour synthétiser une série d'amines N-SCF<sub>3</sub> qui sont ensuite engagées pour la synthèse de dérivés N'-(trifluorométhylsulfonyl)trifluorométhanésulfinimidamides [CF<sub>3</sub>S(=NSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)NR<sub>2</sub>] en réagissant avec CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NCl<sub>2</sub> (**Schéma 5**).<sup>[14]</sup>



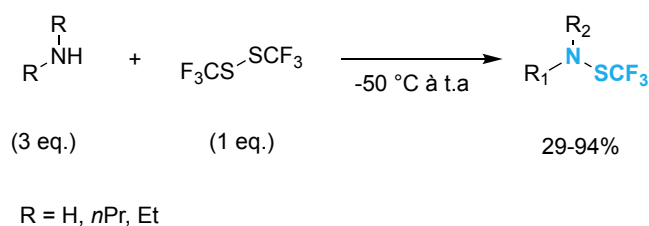
*Schéma 5 : Synthèse du motif N-SCF<sub>3</sub> et utilisation de ces composés*

La toxicité et la dangerosité d'utilisation de ce réactif font qu'il est très peu employé aujourd'hui pour la synthèse de trifluorométhanésulfénamides.<sup>[1]</sup>

### **b. Avec le bis(trifluorométhyl)disulfure : CF<sub>3</sub>SSCF<sub>3</sub>**

Un autre réactif utilisé pour la synthèse du motif N-SCF<sub>3</sub> est le bis(trifluorométhyl)disulfure CF<sub>3</sub>SSCF<sub>3</sub> (**TFD**). Initialement développé comme fumigant pour l'agriculture, ce liquide volatil est très toxique par inhalation et peut notamment causer l'apparition d'œdèmes pulmonaires chez les sujets exposés à des doses importantes de ce composé.<sup>[15]</sup>

La dangerosité de ce réactif limite ses potentielles applications et une seule méthode de synthèse de N-SCF<sub>3</sub> a été décrite avec le **TFD** par Peach en 1967. Seulement trois substrats sont décrits avec cette méthode. Après l'ajout initial des réactifs à une température de -50 °C, le retour à température ambiante doit se faire très progressivement sur une période de plus de vingt heures pour éviter un emballement explosif de la réaction (**Schéma 6**).<sup>[16]</sup>



*Schéma 6 : Utilisation du TFD pour la synthèse du motif N-SCF<sub>3</sub>*

### **c. Avec le trifluorométhanesulfonate d'argent : AgSCF<sub>3</sub>**

Une alternative à ces réactifs gazeux ou volatils est le trifluorométhanesulfonate d'argent, qui est un réactif connu de trifluorométhylthiolation nucléophile en chimie organique. Ce sel est néanmoins assez sensible. Malgré son caractère nucléophile, Shen décrit son utilisation pour la synthèse de son réactif N-trifluorométhylthiosaccharine, qui est un donneur de CF<sub>3</sub>S<sup>+</sup>. La saccharine de départ est d'abord oxydée avec *t*BuOCl avant de pouvoir réagir avec AgSCF<sub>3</sub>

(Schéma 7).<sup>[17]</sup> Carsten Bolm relate par la suite une utilisation pour la trifluorométhylthiolation de liaisons N-H de sulfoximines. Cette méthode débute par le traitement préalable de la sulfoximine N-H libre avec **NBS**, qui permet de réaliser la bromation de l'azote. Ce composé intermédiaire peut ensuite réagir avec le AgSCF<sub>3</sub> pour obtenir une sulfoximine N-trifluorométhylthiolée. Il est cependant nécessaire de purifier au préalable les intermédiaires bromés avant de les engager dans l'étape suivante, mais certains substrats permettent de réaliser les deux étapes en « *one-pot* ». Les rendements observés avec cette méthode varient de modestes à excellents sur une variété de sulfoximines disposant de groupements fonctionnels variés (Schéma 7).<sup>[18]</sup>

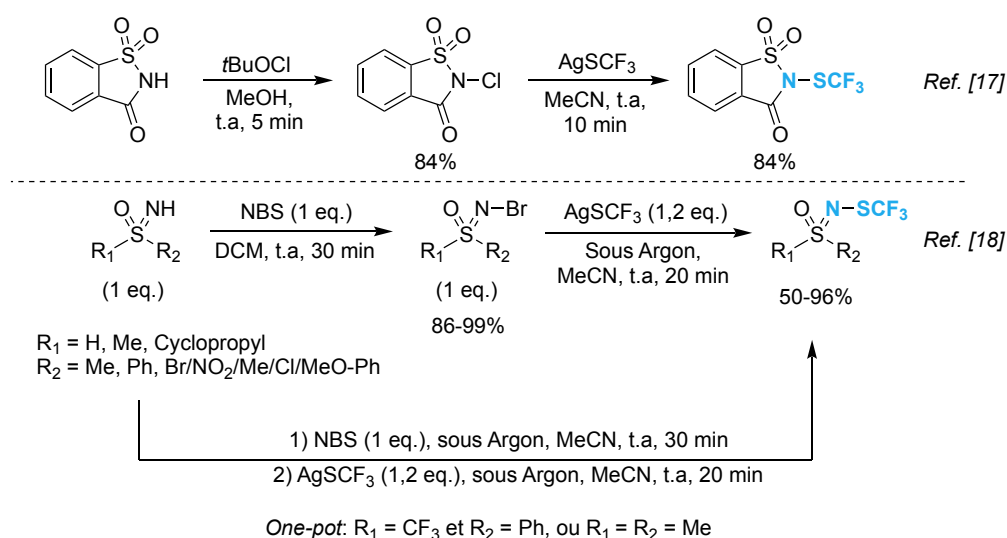
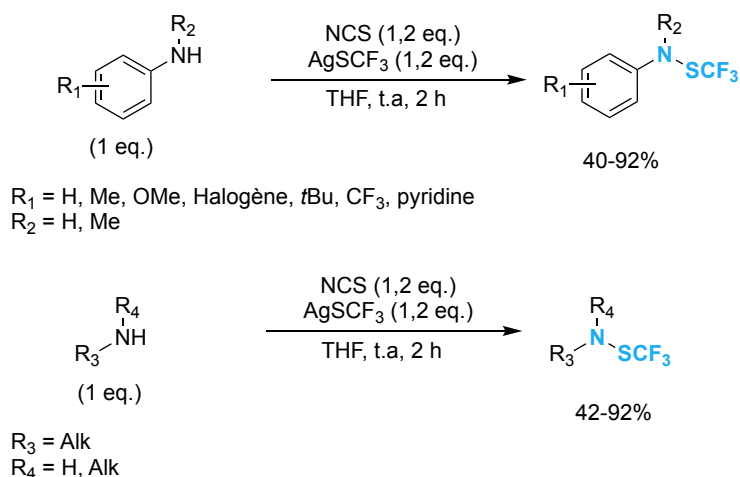


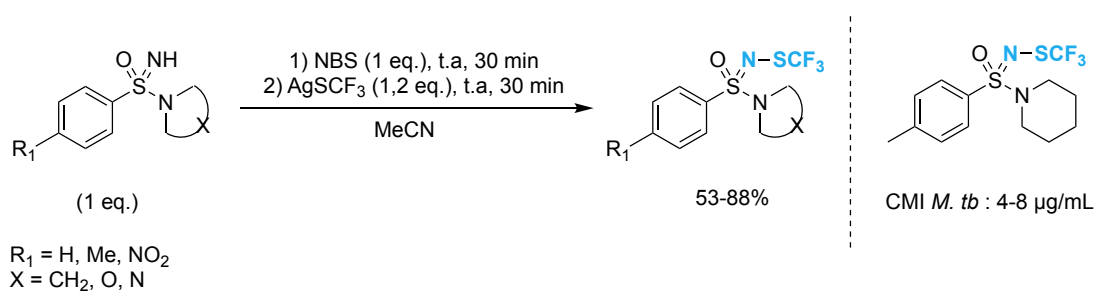
Schéma 7 : N-trifluorométhylthiolation d'amines avec AgSCF<sub>3</sub>

Le groupe de Besset décrit en 2016 une nouvelle méthode de N-trifluorométhylthiolation d'amines en s'inspirant des conditions de Bolm et de Shen. En utilisant le N-chlorosuccinimide (**NCS**) à la place de **NBS**, Besset a pu élargir sa méthode à des amines aromatiques et aliphatiques, là où les conditions de Bolm se limitaient aux sulfoximines N-H libre. Des amines primaires comme secondaires ont pu être fonctionnalisées dans ces conditions, avec des rendements moyens à bons et dans des conditions douces. Contrairement à la méthode de Bolm, les intermédiaires N-Cl ne sont pas isolés, la réaction pouvant se dérouler en « *one-pot* » quel que soit le substrat. (Schéma 8).<sup>[19]</sup>



*Schéma 8 : N-trifluorométhylthiolation d'amines à partir de NCS et de AgSCF<sub>3</sub>*

En 2019, le groupe de Arvidsson a élargi la méthode de Bolm aux sulfonimidamides et les produits *N*-trifluorométhylthiolés sont obtenus avec de très bons rendements en « *two-steps one-pot* ». Les activités anti-microbiennes et cytotoxiques de ces composés ont ensuite été testées et les résultats semblent prometteurs. Particulièrement, les sulfonimidamides *N*-trifluorométhylthiolés font preuve d'une remarquable activité anti-mycobactérienne, notamment face au *Mycobacterium tuberculosis* responsable de la tuberculose. La concentration minimale inhibitrice (CMI) de certains composés est notamment comparable à celle de l'éthambutol (1,9 à 7,5 µg/mL)<sup>[20]</sup>, qui est l'antibiotique privilégié dans le traitement de la tuberculose (Schéma 9).<sup>[21]</sup>

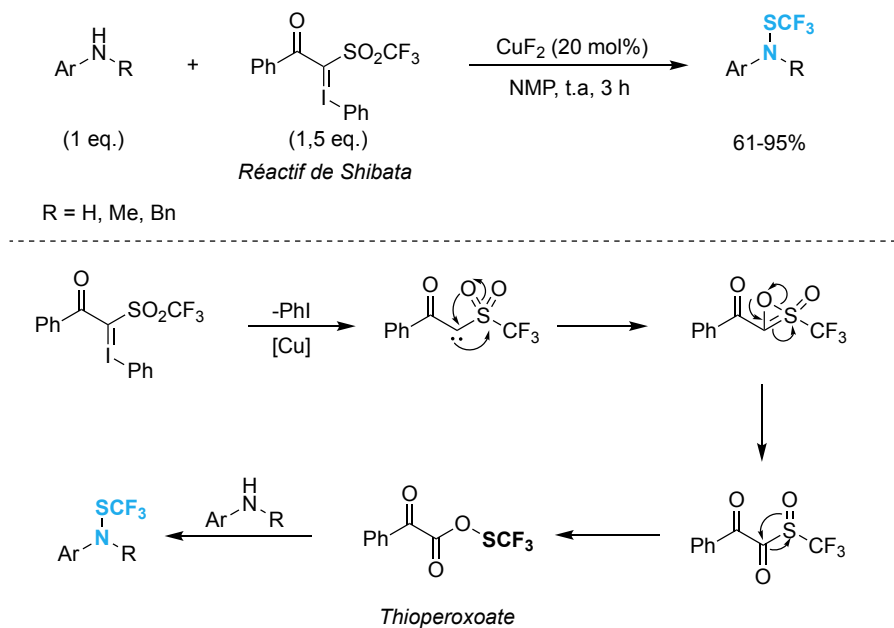


*Schéma 9 : Synthèse de sulfonimidamides N-trifluorométhylthiolés et leur activité contre Mycobacterium tuberculosis*

#### **d. Avec des réactifs d'iode hypervalent**

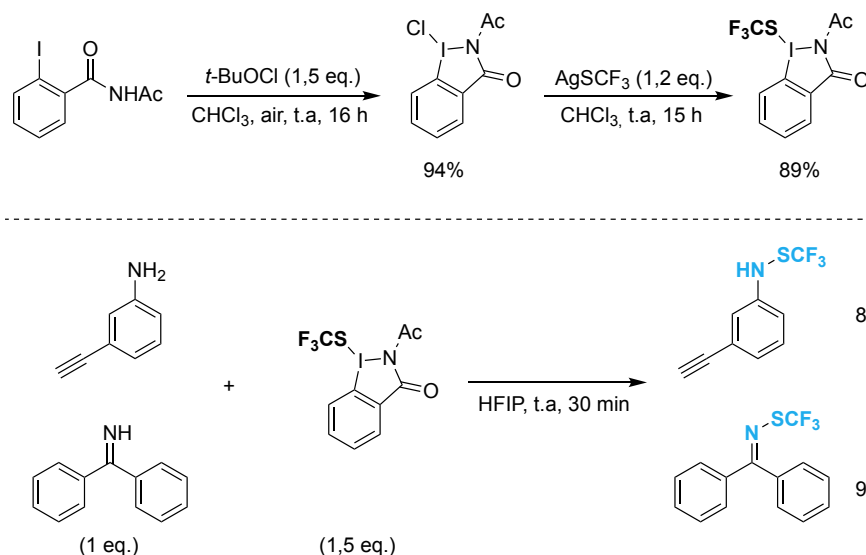
En 2013, le groupe de Shibata a décrit un nouveau réactif de trifluorométhylthiolation électrophile, qui est un ylure d'iode hypervalent, obtenu simplement par réaction de PIDA sur le triflate de phényléthanone.<sup>[22]</sup> Contrairement aux autres méthodes décrites précédemment, ce réactif est un solide stable, ce qui facilite grandement son utilisation. Ce réactif peut réagir avec différents nucléophiles carbonés, comme des énamines et des indoles, pour obtenir différents

produits trifluorométhylthiolés.<sup>[22]</sup> Puis, en 2015, Shibata a décrit l'utilisation de son réactif pour synthétiser différents trifluorométhanesulfénamides aromatiques à partir d'anilines ou d'amines hétéroaromatiques en présence d'une quantité catalytique de CuF<sub>2</sub> dans le NMP. Les produits sont obtenus avec de bons rendements, mais cette méthode ne permet pas de fonctionnaliser efficacement des amines aliphatiques (**Schéma 10**).<sup>[23]</sup> Le mécanisme supposé de la réaction est complexe et passe par la formation d'un carbène puis d'un thioperoxoate, qui est l'espèce réactive clé.<sup>[22]</sup>



**Schéma 10** : Synthèse de trifluorométhanesulfénamides à partir du réactif de Shibata et mécanisme

En 2020, Zhang décrit à son tour un nouveau réactif de trifluorométhylthiolation à base d'iode hypervalent obtenu simplement à partir de l'iodobenzamide acétylé. Ce réactif a pu jouer le rôle de donneur de CF<sub>3</sub>S<sup>+</sup> face à différents nucléophiles (thiols, acides boroniques...). En particulier, deux amines ont pu réagir avec ce réactif dans des conditions très douces pour donner les produits correspondants avec d'excellents rendements (**Schéma 11**).<sup>[24]</sup>



*Schéma 11 : N-trifluorométhylthiolation d'amines à partir du réactif d'iode hypervalent décrit par Zhang*

### **e. A partir de DAST et du réactif de Ruppert-Prakash**

En 2008, le groupe de Billard et Langlois a décrit une méthode, originale et simple à mettre en œuvre, de synthèse de trifluorométhanesulfénamides à partir d'amines primaires, de **DAST** et de réactif de Ruppert, *via* la formation intermédiaire de sulfinamidines (**Schéma 12**).<sup>[25]</sup> Tout d'abord, le **DAST** et le TMSCF<sub>3</sub> vont réagir ensemble en présence de diisopropyléthylamine pour former l'intermédiaire clé **A**. Ensuite, l'attaque de l'amine permet de former un nouvel intermédiaire **B**, qui est en équilibre avec la sulfinamidine. La formation de la sulfinamidine est défavorisée par l'acidité du milieu. L'élimination de HF et du groupement diéthylamine de l'intermédiaire **B** permet d'obtenir le trifluorométhanesulfénamide souhaité. A partir d'une variété d'amines primaires aromatiques ou aliphatiques, les composés N-SCF<sub>3</sub> sont obtenus avec d'excellents rendements dans des conditions douces. Il est aussi possible d'obtenir des amines *N*-perfluoroalkylthiolées en utilisant les analogues en série R<sub>F</sub> du réactif de Ruppert. En revanche, pour certaines amines portant des groupements fortement électroattracteurs, seules les sulfinamidines sont obtenues avec cette méthode, et l'ajout d'acide trifluoroacétique est nécessaire pour procéder au réarrangement et obtenir les trifluorométhanesulfénamides.

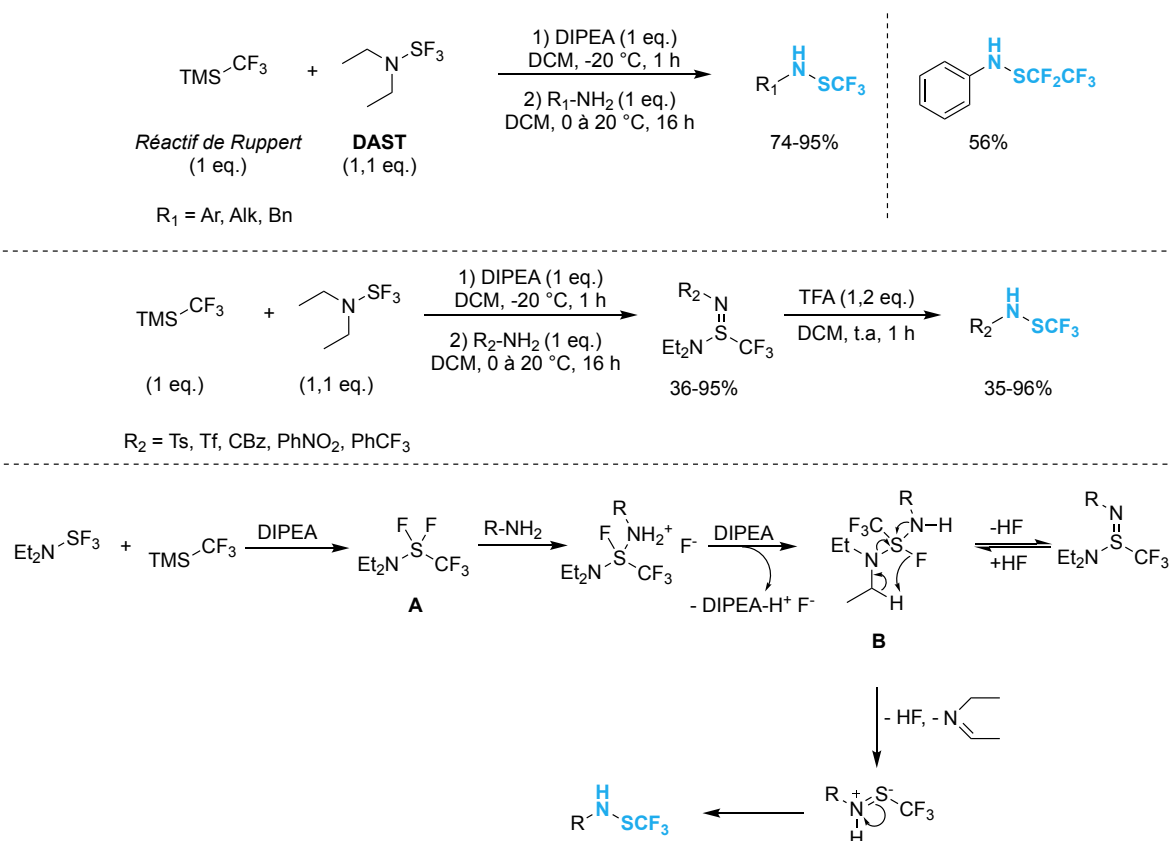


Schéma 12 : Synthèse de N-SCF<sub>3</sub> à partir de DAST et de TMSCF<sub>3</sub> et mécanisme de la réaction

Il est important de noter que les aryltrifluorométhanesulfénamides obtenus par cette méthode peuvent ensuite être utilisés comme réactif de trifluorométhylthiolation électrophile.<sup>[26]</sup>

### f. A partir de réactifs N-SCF<sub>3</sub>

La trifluorométhylthiolation directe d'amines en utilisant différents réactifs N-SCF<sub>3</sub> est une des voies de synthèse de trifluorométhanesulfénamides les plus développées à l'heure actuelle.

En 2013, Billard et son groupe ont repris leurs travaux sur les trifluorométhanesulfénamides,<sup>[25]</sup> et ont étudié la réactivité de certains de ces composés en tant que donneur de CF<sub>3</sub>S<sup>+</sup>. Le **BB13**, obtenu à partir de la *N*-methylaniline, a notamment pu être utilisé pour la synthèse de nouveaux composés N-SCF<sub>3</sub> à partir d'amines aliphatiques secondaires ou cycliques ainsi que d'anilines. Les composés sont synthétisés très simplement en ajoutant le **BB13** dans une solution d'amines préalablement déprotonées, et avec d'excellents rendements même à partir d'amines très encombrées. Les conditions de réaction sont cependant dures car elles nécessitent l'utilisation de *n*-Butyllithium, ce qui n'est pas compatible avec certains groupements fonctionnels. Sur les substrats présentant deux sites nucléophiles (comme un amino-alcool), seul le site le plus nucléophile va réagir et être trifluorométhylthiolé. Des substrats plus complexes comme une

imine N-H ou un dérivé de l'imipramine (antidépresseur tricyclique) peuvent être fonctionnalisés par cette méthode. Des produits perfluoroalkthiolés peuvent aussi être obtenus en utilisant les analogues en série R<sub>F</sub> du **BB13** (Schéma 13).<sup>[3]</sup>

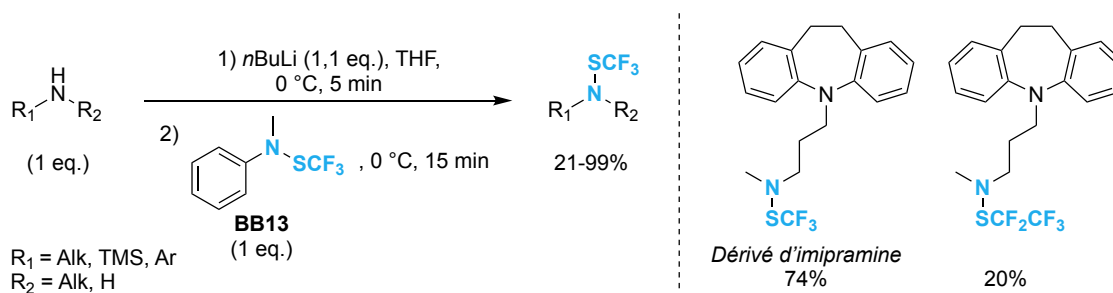


Schéma 13 : Synthèse de trifluorométhanesulfénamides à partir de BB13

Deux ans plus tard, le groupe de Billard a décrit la réactivité de leur nouveau réactif N-SCF<sub>3</sub>, le **BB23** (obtenu avec la même méthode que le **BB13** à partir de la tosylamine). Dans des conditions identiques à celle décrites précédemment, le **BB23** permet aussi de réaliser la *N*-trifluorométhylthiolation d'amines. Ce composé étant plus électrophile, il permet notamment de fonctionnaliser des substrats plus difficiles comme la dibenzylamine ou le benzylcarbamate efficacement, ce que ne permettait pas le **BB13** (Schéma 14).<sup>[27]</sup>

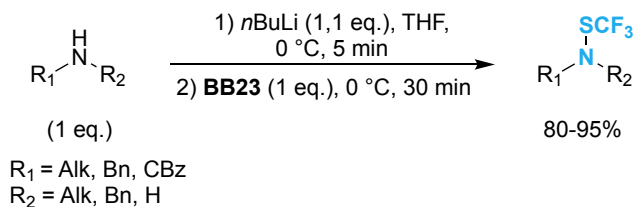
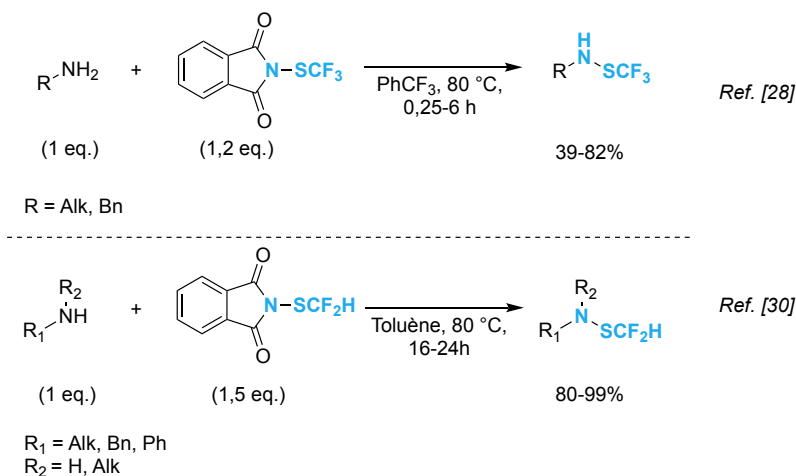


Schéma 14 : Synthèse de trifluorométhanesulfénamides à partir de BB23

En parallèle du groupe de Billard, de nombreux autres réactifs N-SCF<sub>3</sub> permettant de réaliser la *N*-trifluorométhylthiolation des amines ont été développés. Ces réactifs sont tous des donneurs de CF<sub>3</sub>S électrophile sur lesquels les amines vont pouvoir réagir pour former les produits souhaités.

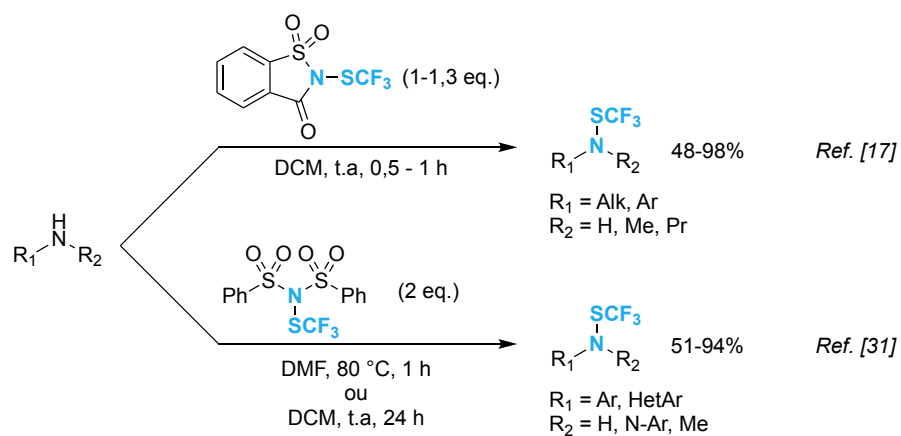
Rueping et Pluta ont décrit une nouvelle voie de synthèse des trifluorométhanesulfénamides en utilisant le réactif commercial *N*-(trifluorométhylthio)phtalimide (PhtSCF<sub>3</sub>),<sup>[28]</sup> décrit pour la première fois par Munavalli en 2000.<sup>[9]</sup> Les conditions mises au point sont assez dures, la température de la réaction étant élevée (80 °C), pour contrebalancer le caractère pas assez électrophile de ce réactif.<sup>[29]</sup> Cette méthode permet de fonctionnaliser uniquement des amines aliphatiques primaires, sans bis-fonctionnalisation observée avec une diamine primaire et secondaire par exemple. Plus tard, Qilong Shen a développé un analogue du PhtSCF<sub>3</sub> en série

SCF<sub>2</sub>H et a pu fonctionnaliser toute une série d'amines aliphatiques et aussi aromatiques avec des très bons rendements (**Schéma 15**).<sup>[30]</sup>



*Schéma 15 : Synthèse d'amines N-SCF<sub>3</sub> et N-SCF<sub>2</sub>H à partir des phthalimides correspondant*

Le groupe de Shen a aussi développé plusieurs réactifs de trifluorométhylthiolation stables qui ont été utilisés pour synthétiser des amines N-SCF<sub>3</sub>.<sup>[17, 31]</sup> Il décrit d'abord en 2014 la *N*-trifluorométhylthiosaccharine, obtenue simplement à partir de la saccharine commerciale traitée avec *t*BuOCl puis par AgSCF<sub>3</sub>. Shen a fait réagir ce réactif avec une variété de nucléophiles différents parmi lesquels des thiols, des alcools, mais aussi des amines, primaires ou secondaires, aliphatiques ou aromatiques. Les trifluorométhanesulfénamides sont obtenus dans des conditions douces avec des très bons rendements. Il est notamment possible de synthétiser le **BB13** décrit par Billard en utilisant cette saccharine trifluorométhylthiolée (**Schéma 16**).<sup>[17]</sup> Deux ans plus tard, Shen décrit la *N*-trifluorométhylthio-dibenzènesulfonimide et son utilisation comme réactif donneur de CF<sub>3</sub>S<sup>+</sup>. Ce réactif, obtenu de manière similaire à la saccharine, est encore plus électrophile et permet de *N*-trifluorométhylthioler des amines très désactivées ainsi que des indazoles avec des bons rendements (**Schéma 16**).<sup>[31]</sup>



*Schéma 16 : Synthèses de trifluorométhanesulfénamides à partir des réactifs de Shen*

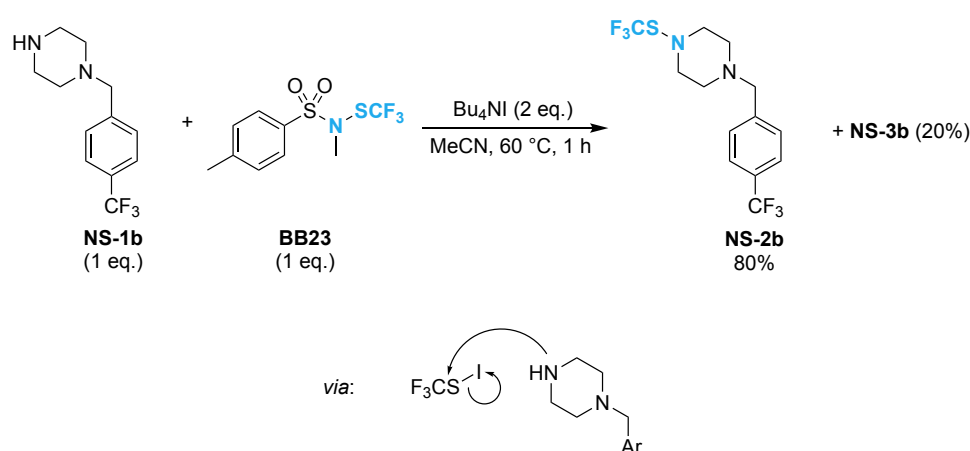
## **Chapitre 2: Synthèse de trifluorométhanesulfénamides à partir du réactif BB23**

<b>I. Objectif du projet.....</b>	<b>199</b>
<b>II. Optimisation et synthèse des trifluorométhanesulfénamides .....</b>	<b>199</b>
<i>a. Optimisation.....</i>	<i>199</i>
<i>b. Exemplification de la réaction .....</i>	<i>203</i>
<i>c. Mécanisme de la réaction.....</i>	<i>206</i>
<b>III. Comparaison du paramètre A des composés N-SCF<sub>3</sub> et des amines ...</b>	<b>207</b>
<b>IV. Conclusion .....</b>	<b>208</b>



## I. Objectif du projet

Au cours du projet de développement d'une nouvelle voie de synthèse des fluorures de thiocarbamoyle décrite en Partie II, nous avons observé la formation très majoritaire du sous-produit de transamination **NS-2b**, au lieu du thiocarbamoyle souhaité **NS-3b**, lorsque le **BB23** réagissait avec la **TBAI**. Des investigations supplémentaires nous avaient permis de conclure que l'amine départ **NS-1b** était suffisamment nucléophile pour attaquer l'espèce intermédiaire CF<sub>3</sub>SI au niveau de l'atome de soufre (en compétition avec l'attaque de l'anion iodure au niveau de l'iode) pour former l'amine *N*-trifluorométhylthiolée (**Schéma 17**).<sup>[32]</sup>



**Schéma 17** : Observation de la formation d'un trifluorométhanesulfénamide à partir de **BB23**

A l'inverse de ce qui a précédemment été décrit dans la littérature (*cf.* Chapitre 1:II.f),<sup>[27]</sup> il ne semble donc pas nécessaire de préalablement déprotoner les amines avec le *n*BuLi pour synthétiser des trifluorométhanesulfénamides à partir de **BB23**.

Afin de continuer à démontrer la versatilité réactive du **BB23**, nous avons voulu développer les conditions préliminaires découvertes dans la Partie II dans l'optique de mettre au point une nouvelle voie de synthèse plus douce des trifluorométhanesulfénamides avec **BB23**.

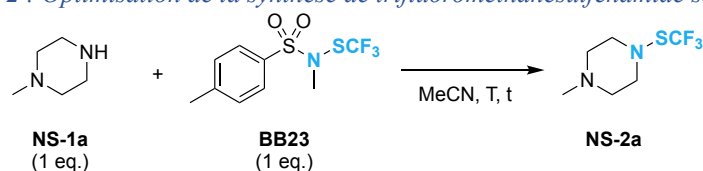
## II. Optimisation et synthèse des trifluorométhanesulfénamides

### a. Optimisation

Pour commencer l'optimisation des conditions réactionnelles, nous avons d'abord voulu vérifier si l'ajout de **TBAI** était nécessaire à la formation du produit *N*-SCF<sub>3</sub> souhaité. La *N*-méthylpipérazine **NS-1a** a été choisie comme substrat modèle (**Tableau 2**).

Nous observons que le trifluorométhanesulfénamides **NS-2a** se forme bien à température ambiante en mélangeant l'amine **NS-1a** avec **BB23**, mais le rendement reste médiocre car très peu de **BB23** a réagi (**Tableau 2**, entrée 1). L'allongement de la durée de la réaction permet de former **NS-2a** en plus grande quantité (**Tableau 2**, entrée 2), tout comme l'augmentation de la température de réaction jusqu'à 60 °C (**Tableau 2**, entrée 3).

**Tableau 2** : Optimisation de la synthèse de trifluorométhanesulfénamide sans TBAI



Entrée	Température (°C)	Durée de la réaction (h)	Rendement <sup>[a]</sup>
1	20	1	33%
2	20	16	54%
3	60	16	62%

[a] : Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

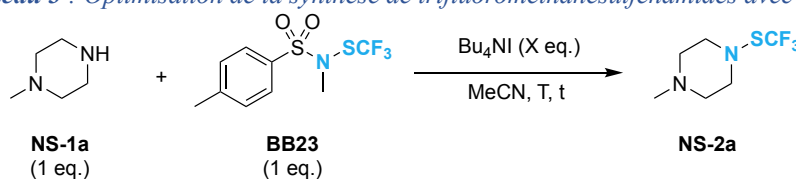
L'ajout de **TBAI** pour former le produit **NS-2a** n'est donc pas nécessaire, mais le rendement reste moyen et nécessite un chauffage prolongé du milieu réactionnel. Dans l'optique de développer les conditions les plus douces possibles, nous avons donc poursuivi l'optimisation des conditions réactionnelles avec **TBAI** à partir des résultats obtenus précédemment à la Partie II. (**Tableau 3**).

L'ajout d'un équivalent de **TBAI** à 60 °C permet d'obtenir le produit **NS-2a** avec un bon rendement (**Tableau 3**, entrée 1). Néanmoins, la formation d'un sous-produit fluorure de thiocarbamoyle **NS-3a** est observé (environ 6%). Afin d'éviter la formation de ce sous-produit et de développer des conditions plus douces, la température est réduite. Le rendement de formation de **NS-2a** n'est pas impacté et le sous-produit **NS-3a** n'est plus observé (**Tableau 3**, entrée 2). En revanche, le réactif **BB23** n'est pas entièrement consommé dans ces conditions (environ 10% restant).

D'après les observations de la Partie II, l'attaque de l'espèce CF<sub>3</sub>SI sur le soufre par l'amine **NS-2a** pourrait donc régénérer un ion iodure dans le milieu (*cf.* **Schéma 17**). Ainsi, il ne serait donc pas nécessaire d'introduire une quantité stœchiométrique de **TBAI**, une quantité

catalytique pourrait suffire. La réduction de la quantité de **TBAI** dans le milieu permettrait d'éviter la formation de l'anion CF<sub>3</sub>S<sup>-</sup> (issu de l'attaque de l'iodure sur l'iode de CF<sub>3</sub>SI) et donc d'améliorer le rendement. Nous avons pu confirmer cette hypothèse en observant que **NS-2a** est bien formé avec 0,1 équivalent de **TBAI**, et avec un rendement nettement supérieur qu'en l'absence complète de **TBAI** (**Tableau 3** – entrée 3 vs. **Tableau 2** – entrée 1). Néanmoins, la cinétique de la réaction est plus lente avec une quantité catalytique de **TBAI**, car le **BB23** n'est pas entièrement consommé après une heure. L'augmentation de la durée de la réaction jusqu'à une nuit permet de consommer entièrement **BB23** et finalement d'obtenir **NS-2a** avec un excellent rendement (**Tableau 3**, entrées 3 à 5). La quantité introduite de **TBAI** peut encore être réduite jusqu'à 0,05 équivalent, mais la réaction est alors encore plus lente (**Tableau 3**, entrées 6 à 8). Enfin, en présence d'une quantité catalytique de **TBAI**, soumettre le milieu réactionnel à une heure de chauffage à 60 °C aboutit à de moins bons résultats qu'une réaction effectuée à température ambiante pendant la nuit (**Tableau 3**, entrées 9 et 10 vs. entrées 5 et 8). Les conditions plus douces à température ambiante seront donc privilégiées.

**Tableau 3** : Optimisation de la synthèse de trifluorométhanesulfénamides avec **TBAI**

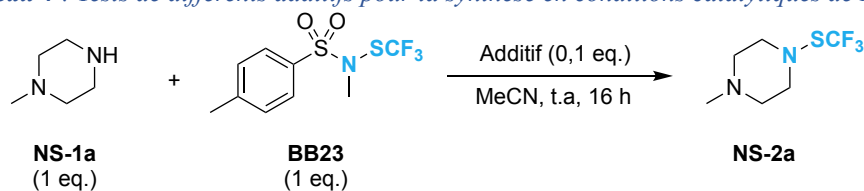


Entrée	TBAI (eq.)	Température (°C)	Durée de la réaction (h)	Rendement <sup>[a]</sup>
1	1	60	1	72%
2	1	20	1	75%
3	0,1	20	1	67%
4	0,1	20	4	82%
<b>5</b>	<b>0,1</b>	<b>20</b>	<b>16</b>	<b>90%</b>
6	0,05	20	1	54%
7	0,05	20	4	68%
8	0,05	20	16	80%
9	0,1	60	1	80%
10	0,05	60	1	76%

[a] : Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

D'autres additifs pouvant servir d'alternatives à la **TBAI** ont aussi été testés dans les conditions catalytiques idéales définies précédemment (**Tableau 3**, entrée 5). L'utilisation de Bu<sub>4</sub>NCl et de Bu<sub>4</sub>NBr permet bien d'obtenir **NS-2a**, mais avec des rendements légèrement moins bons qu'avec **TBAI**. Avec Bu<sub>4</sub>NCl, il est notamment observé que le **BB23** n'est pas entièrement consommé après une nuit (**Tableau 4**, entrées 1 et 2). Les ions chlorures et bromures ont donc une réactivité similaire à celle des ions iodures envers le **BB23**. L'ajout d'une quantité catalytique de sels alcalins iodés pour activer le **BB23** fonctionne aussi, bien que les rendements soient légèrement inférieurs au rendement optimal (**Tableau 4**, entrées 3 et 4). Une moins bonne solubilité de ces sels dans le solvant de la réaction peut expliquer les baisses de rendement observées.

**Tableau 4** : Tests de différents additifs pour la synthèse en conditions catalytiques de **NS-2a**



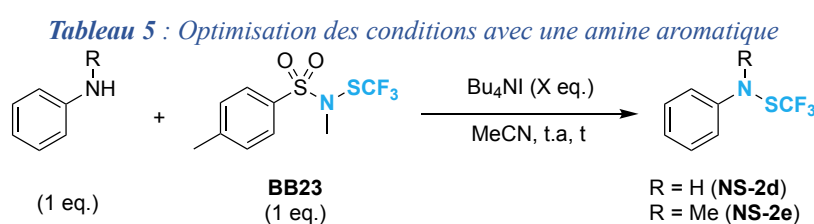
Entrée	Additif (eq.)	Rendement <sup>[a]</sup>
1	Bu <sub>4</sub> NCl (0,1 eq.)	78%
2	Bu <sub>4</sub> NBr (0,1 eq.)	88%
3	KI (0,1 eq.)	76%
4	CsI (0,1 eq.)	84%

[a] : Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

Les conditions réactionnelles ont été optimisées à partir de la pipérazine **NS-1a** qui est une amine aliphatique plutôt nucléophile, avec un paramètre *N* de Mayr de 17,22.<sup>[33]</sup> L'efficacité de ces conditions à partir d'une amine aromatique comme l'aniline **NS-1d**, qui est moins nucléophile (*N*=12,64),<sup>[33]</sup> a donc été vérifiée (**Tableau 5**).

L'application des conditions optimales sur l'aniline permet de former le produit souhaité **NS-2d**, mais avec un rendement très moyen (**Tableau 5**, entrée 1). La plus faible nucléophilie de l'aniline n'est apparemment pas suffisante pour que l'attaque de l'amine sur le soufre de l'espèce CF<sub>3</sub>SI soit prédominante par rapport à l'attaque d'un anion iodure sur l'iode, et nous observons donc une chute importante du rendement lorsque la quantité d'iodures dans le milieu

est augmentée (**Tableau 5**, entrée 2). L'attaque d'un iodure sur CF<sub>3</sub>SI formerait donc l'anion CF<sub>3</sub>S<sup>-</sup>, qui forme un équilibre avec le difluorothiophosgène, et qui pourrait alors réagir avec l'aniline pour former un fluorure de thiocarbamoyle. Ce sous-produit n'est pas observé avec l'aniline car c'est une amine primaire et que le fluorure de thiocarbamoyle formé n'est pas stable. La réactivité de l'amine secondaire *N*-Me-aniline **NS-1e** a donc été testée par la suite. Le trifluorométhanesulfénamide souhaité **NS-2e** est là aussi obtenu avec un faible rendement (**Tableau 5**, entrées 3 et 4). La formation d'un fluorure de thiocarbamoyle en proportion supérieure au produit souhaité (**Tableau 5**, entrée 4) et la faible conversion du **BB23** permettent d'expliquer les mauvais rendements observés.



Entrée	R	Bu <sub>4</sub> NI (eq.)	Durée de la réaction (h)	Rendement <sup>[a]</sup>
1	H ( <b>NS-2d</b> )	0,1	16	43%
2	H ( <b>NS-2d</b> )	1	16	25%
3	Me ( <b>NS-2e</b> )	0,1	16	17%
4	Me ( <b>NS-2e</b> )	1	16	17% <sup>[b]</sup>

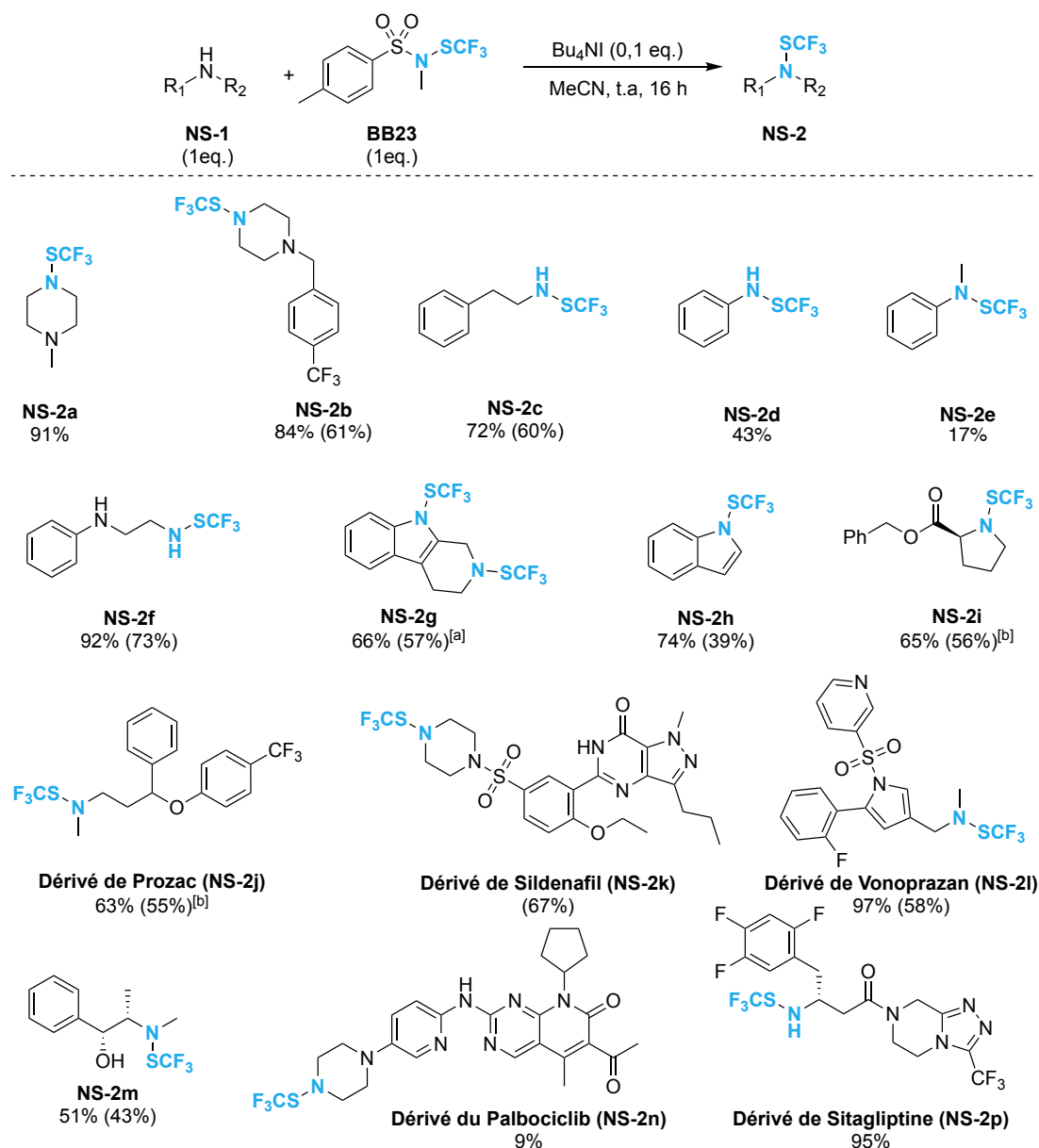
[a] : Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

[b] : 34% de fluorure de thiocarbamoyle **NS-3e** formé

Les conditions douces développées avec **TBAI** ne semblent donc pas adaptées à la fonctionnalisation d'amines aromatiques.

### **b. Exemplification de la réaction**

Les conditions optimales définies précédemment (**Tableau 3**, entrée 5) ont été appliquées à une variété d'amines aliphatiques pour les fonctionnaliser et obtenir différents trifluorométhanesulfénamides (**Schéma 18**).



[a]: Avec **BB23** (2 eq.) et Bu<sub>4</sub>NI (0,2 eq.)

[b]: A partir d'un chlorhydrate, avec **DIPEA** (1 eq.)

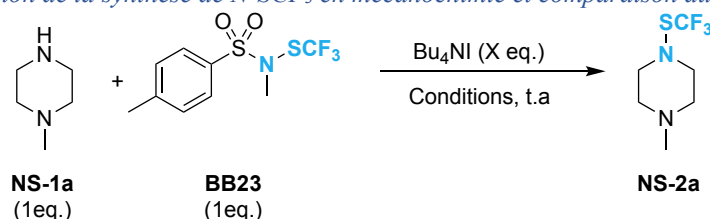
**Schéma 18** : Exemplification de la synthèse de N-SCF<sub>3</sub> dans des conditions douces à partir BB23 et de TBAI ; Rendements dosés en RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne (entre parenthèses, rendements isolés)

Des amines aliphatiques primaires et secondaires ont pu être fonctionnalisées avec succès en appliquant les conditions que nous avons développées (**NS-2a** à **NS-2c** et **NS-2i**). Comme nous l'avons vu, la faible nucléophilie des anilines est responsable des mauvais rendements obtenus lorsque nos conditions sont appliquées sur ces substrats (**NS-2d** et **NS-2e**). Cette différence importante de réactivité peut cependant être exploitée et favorise la chimiosélectivité de la réaction, comme le démontre le composé **NS-2f** dont seul l'amine aliphatique est fonctionnalisée. Étonnamment, la réaction avec la tryptoline **NS-1g** aboutit à la formation d'un mélange de produits mono- et bis-fonctionnalisés avec un ratio de 58 : 42. L'utilisation de deux

équivalents de **BB23** permet de former le produit bis-fonctionnalisé **NS-2g** avec un bon rendement. A l'inverse des anilines, l'azote aromatique est donc capable d'être fonctionnalisé dans ces conditions et ce phénomène est confirmé par la fonctionnalisation de l'indole pour obtenir **NS-2h** avec un très bon rendement. Des chlorures d'ammonium quaternaires peuvent aussi réagir avec cette méthode mais il est alors nécessaire d'ajouter un équivalent de **DIPEA** dans le milieu réactionnel (**NS-2i** et **NS-2j**). Des substrats plus complexes ont aussi pu être fonctionnalisés, comme par exemple le Prozac (anti-dépresseur, **NS-2j**), le Sildenafil (principe actif du Viagra<sup>®</sup>, **NS-2k**), le Vonoprazan (traitement de l'ulcère gastro-duodénal, **NS-2l**) ou encore la Sitagliptine (antidiabétique, **NS-2p**). Enfin, l'éphédrine, qui est un amino-alcool, a pu réagir de manière chimiosélective et être synthétisé avec un bon rendement (**NS-2m**).

En revanche, le dérivé du Palbociclib **NS-2n** (traitement du cancer du sein) est obtenu avec un très faible rendement, à cause de problèmes de solubilité du substrat de départ dans le solvant de réaction (acétonitrile). Le remplacement du solvant de la réaction (acétonitrile) par le dichlorométhane ou l'acétone, dans le but de favoriser la solubilité, ne permet pas non plus d'améliorer le rendement. Pour pallier ce problème, nous avons examiné la possibilité d'obtenir les trifluorométhanesulfénamides à partir de **BB23** sans solvant en mécanochemie. Dans un premier temps, nous avons vérifié que notre substrat modèle, la *N*-méthylpiperazine **NS-1a** pouvait être converti de manière efficace dans des conditions de mécanochemie (**Tableau 6**).

**Tableau 6** : Optimisation de la synthèse de *N*-SCF<sub>3</sub> en mécanochemie et comparaison aux conditions classiques

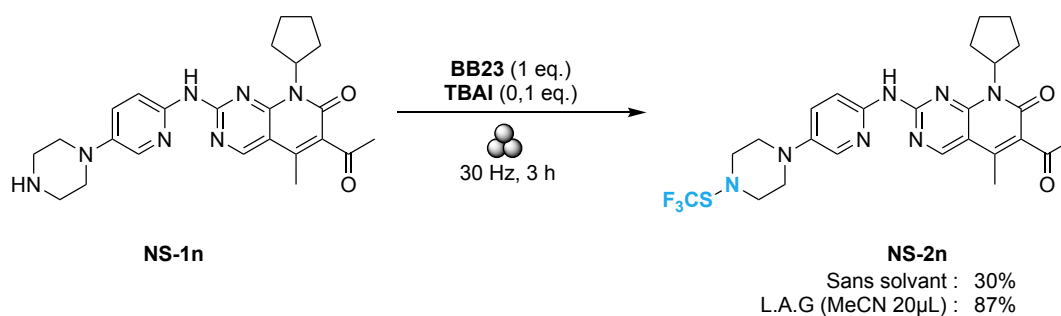


Entrée	Conditions	Bu <sub>4</sub> NI (eq.)	Rendement <sup>[a]</sup>
1	Mécanochemie 30 Hz, 3h	-	71%
2	<b>Mécanochemie</b> <b>30 Hz, 3h</b>	<b>0,1</b>	<b>89%</b>
3	MeCN, 16 h	-	54%
4	MeCN, 16 h	0,1	90%

[a] : Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

Le composé **NS-2a** est obtenu avec un bon rendement en mécano chimie sans **TBAI** (Tableau 6, entrée 1). L'ajout d'un équivalent de **TBAI** permet d'améliorer le rendement (Tableau 6, entrée 2). Nous pouvons constater que les conditions mécano chimiques permettent d'obtenir le produit souhaité avec un rendement identique, voire meilleur à celui des conditions classiques, et avec une durée de réaction plus courte (Tableau 6 entrée 1 vs. entrée 3 et entrée 2 vs. entrée 4).

A partir des conditions de mécano chimie mises au point, **NS-2n** a pu être obtenu mais le rendement reste faible (Schéma 19). A l'inverse de l'amine **NS-1a** qui a été le substrat modèle, **NS-1n** est un solide, et donc le contact entre les trois réactifs au sein du réacteur mécano chimique peut être difficile. Par conséquent, l'ajout de quelques microlitres de solvant pour assurer un bon contact entre tous les réactifs, procédure connue dans la littérature sous le nom de *liquid-assisted grinding* (L.A.G),<sup>[34]</sup> devrait permettre d'améliorer la réactivité. En effet, nous constatons bien dans notre cas que le L.A.G nous permet finalement d'obtenir **NS-2n** avec un excellent rendement (Schéma 19).

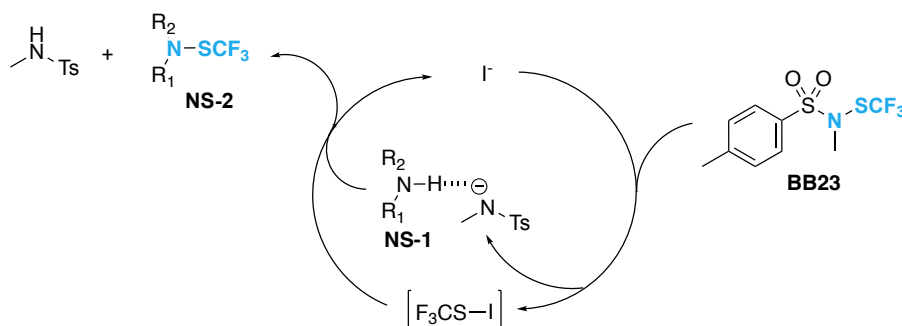


*Schéma 19 : Synthèse du composé NS-2n en mécano chimie*

### c. Mécanisme de la réaction

Comme nous l'avons vu précédemment (*cf.* Chapitre 2:II.a), une quantité catalytique de **TBAI** suffit à améliorer grandement la réactivité observée, ce qui indique que les ions iodures sont régénérés pendant la réaction. Parallèlement, nous avons aussi observé que, malgré une nucléophilie plus faible que les aliphatiques, les azotes hétéroaromatiques d'indoles peuvent être fonctionnalisés par notre méthode (**NS-2g** et **NS-2h**), contrairement aux azotes des anilines. Cette observation pourrait s'expliquer par l'acidité plus élevée des N-H hétéroaromatiques ( $pK_a$  (DMSO)  $\approx 21$  pour l'indole vs. 31 pour l'aniline),<sup>[35]</sup> qui pourraient alors interagir avec l'anion sulfonamide qui est libéré lors de la formation de CF<sub>3</sub>SI, favorisant ainsi la réactivité de l'atome d'azote.

Ces observations nous permettent donc de proposer le mécanisme suivant (**Schéma 20**). Le réactif **BB23** réagit d'abord avec un anion iodure issu du **TBAI** pour former l'espèce intermédiaire CF<sub>3</sub>SI ainsi qu'un anion sulfonamide. L'amine **NS-1**, potentiellement activée par l'anion sulfonamide pour les N-H hétéroaromatiques, peut alors réagir sur CF<sub>3</sub>SI pour former le produit souhaité **NS-2** et régénérer par la même occasion un anion iodure qui pourra continuer à réagir.



*Schéma 20 : Mécanisme proposé de la formation de trifluorométhanesulfénamides avec BB23*

### III. Comparaison du paramètre A des composés N-SCF<sub>3</sub> et des amines

Nous avons donc mis au point des conditions douces et efficaces de synthèse des trifluorométhanesulfénamides à partir du **BB23**. Par la suite, nous avons souhaité étoffer les connaissances des propriétés de ce motif N-SCF<sub>3</sub> qui restent relativement peu décrites dans la littérature, exceptée la lipophilie de ce groupement qui a déjà été mesurée (*cf.* Chapitre 1:I).<sup>[3]</sup>

Nous nous sommes donc penchés sur l'évolution du caractère donneur de liaison H entre le proton de l'azote d'une amine et celui d'un trifluorométhanesulfénamide. Ce caractère donneur de liaison H peut être représenté par le paramètre *A*, défini par Abraham en 2006.<sup>[36]</sup> La différence de déplacements chimiques en RMN <sup>1</sup>H dans le DMSO deutéré et le chloroforme deutéré de l'hydrogène protique permet de calculer ce paramètre.

Le paramètre *A* de deux amines et de leur analogue N-SCF<sub>3</sub> a été calculé après des mesures de déplacements chimiques en RMN <sup>1</sup>H (**Tableau 7**). La substitution du groupement méthyle de la *N*-méthyltosylamine par SCF<sub>3</sub> entraîne une augmentation du caractère donneur de liaison H qui est reflétée par une augmentation de la valeur du paramètre *A* (0,41 à 0,63). Un effet similaire et encore plus intense est observé avec la benzylamine et son analogue N-SCF<sub>3</sub>. La construction du motif N-SCF<sub>3</sub> sur une molécule pourrait donc être un moyen intéressant de

moduler différentes propriétés de la molécule, comme sa lipophilie ou son caractère donneur de liaison H.

*Tableau 7 : Calcul du paramètre A pour différentes amines et leur analogue N-SCF<sub>3</sub>*

Substrat	$\delta_{\text{DMSO}}$ (ppm)	$\delta_{\text{chloroforme}}$ (ppm)	Paramètre A
TsN(Me)H	7,36	4,35	0,41
TsN(SCF <sub>3</sub> )H ( <b>BB23H</b> )	10,87	6,19	0,63
Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	1,31	1,17	0,03
Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH-SCF <sub>3</sub> ( <b>NS-2c</b> )	5,38	2,86	0,34

#### **IV. Conclusion**

Au cours de ce projet, une nouvelle voie d'accès aux trifluorométhanésulfénamides à partir de **BB23** et d'une quantité catalytique de **TBAI** a été mise au point. Les conditions de réaction, plus douces que celle précédemment décrites dans la littérature avec **BB23**,<sup>[27]</sup> nous permettent une fois de plus d'illustrer la versatilité de ce réactif. Les composés **NS-2** ont pu être obtenus avec des rendements variant de corrects à excellents (51-97%) à partir d'une variété d'amines aliphatiques mais aussi hétéroaromatiques. Néanmoins, ces conditions sont finalement peu adaptées à la fonctionnalisation d'anilines. Cette méthode est donc complémentaire à celle précédemment développée au laboratoire. Le répertoire des propriétés du motif N-SCF<sub>3</sub> a été étoffé par la mesure des paramètres A de différents produits N-trifluorométhylthiolés, qui se sont révélés plus élevés que les paramètres A d'amines correspondantes hydrogénées ou méthylées. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication dans une édition spéciale du *Journal of Fluorine Chemistry* à l'occasion de la tenue du 23<sup>ème</sup> Congrès Internationale de Chimie du Fluor (ISCF).<sup>[4d]</sup>

## **Chapitre 3: Exploration de la transformation des trifluorométhanesulfénamides en composés S(IV) azotés**

<b>I. Introduction .....</b>	<b>211</b>
<b>II. État de l'art de la synthèse de composés S(IV) azotés en série CF<sub>3</sub> .....</b>	<b>211</b>
<i>a. Voies de synthèse des sulfinamidines-CF<sub>3</sub>.....</i>	<i>211</i>
<i>b. Voies de synthèse des sulfilimines-CF<sub>3</sub>.....</i>	<i>212</i>
<b>III. État de l'art de la transformation des sulfénamides en composés de Soufre (IV) azotés .....</b>	<b>215</b>
<i>a. Synthèse des sulfinamidines à partir de sulfénamides .....</i>	<i>216</i>
<i>b. Synthèse des sulfilimines à partir de sulfénamides.....</i>	<i>217</i>
<i>c. Synthèse des esters de sulfinamide à partir de sulfénamides.....</i>	<i>221</i>
<b>IV. Tentatives de formations de composés S(IV) azotés en série CF<sub>3</sub> à partir des trifluorométhanesulfénamides .....</b>	<b>224</b>
<i>a. Tentatives de formation de sulfinamidines-CF<sub>3</sub> .....</i>	<i>224</i>
<i>b. Tentatives de formation d'esters de sulfinamide CF<sub>3</sub>.....</i>	<i>225</i>
<i>c. Tentatives de formation de sulfilimines CF<sub>3</sub>.....</i>	<i>226</i>
<b>V. Vers la synthèse de sélénimines-CF<sub>3</sub> .....</b>	<b>227</b>
<b>VI. Conclusion.....</b>	<b>230</b>

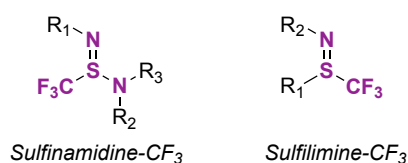


## I. Introduction

A partir du réactif **BB23**, une nouvelle voie simple en conditions douces de synthèse des trifluorométhanésulfénamides a été décrite.<sup>[4d]</sup> Les analogues non fluorés de ces composés, les sulfénamides, sont amplement décrits dans la littérature et leur réactivité est bien connue, notamment leur transformation en des composés de soufre (IV) azotés.<sup>[37]</sup> Par analogie, nous nous sommes donc intéressés à la réactivité des trifluorométhanésulfénamides pour la synthèse de composés S(IV) azotés en série CF<sub>3</sub>.

## II. État de l'art de la synthèse de composés S(IV) azotés en série CF<sub>3</sub>

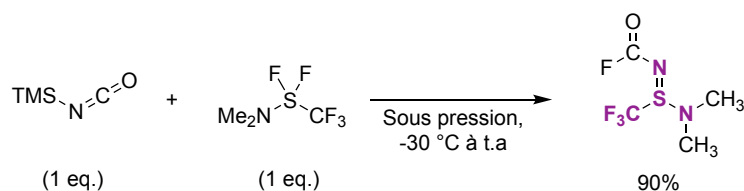
Les composés de soufre (IV) azotés sont des motifs dont la synthèse et les propriétés sont bien connues dans la littérature.<sup>[37]</sup> En revanche, peu de méthodes sont relatées pour obtenir ces motifs en série CF<sub>3</sub>. Quelques méthodes, souffrant parfois de défauts notables, existent pour la synthèse des sulfinamidines-CF<sub>3</sub> et des sulfilimines-CF<sub>3</sub> (**Figure 4**).



*Figure 4 : Motifs S(IV) azotés en série CF<sub>3</sub>*

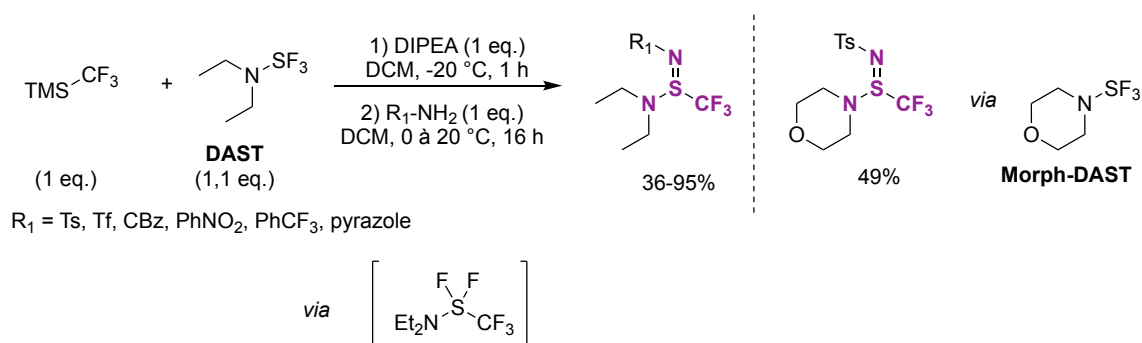
### a. Voies de synthèse des sulfinamidines-CF<sub>3</sub>

La première méthode permettant de synthétiser le motif sulfinamidine-CF<sub>3</sub> a été décrite en 1991 par Sheldrick. En faisant réagir l'isocyanate de triméthylsilyle avec (Me<sub>2</sub>N)SF<sub>2</sub>(CF<sub>3</sub>), il obtient le produit souhaité avec un bon rendement (**Schéma 21**).<sup>[38]</sup> Néanmoins, les conditions de synthèse sont difficiles à mettre en œuvre et nécessitent de travailler sous pression à -30 °C. De plus, le composé (Me<sub>2</sub>N)SF<sub>2</sub>(CF<sub>3</sub>) n'est pas commercial et doit être fabriqué par condensation de CF<sub>3</sub>SF<sub>3</sub> avec (TMS)NMe<sub>2</sub> à -196 °C.<sup>[39]</sup> Enfin, cette réaction est très limitée en terme de variété de substrats de départ.



*Schéma 21 : Première synthèse du motif sulfinamidine-CF<sub>3</sub>*

Plus tard, en 2008, le groupe de Billard relate une méthode novatrice de synthèse des sulfinamidines-CF<sub>3</sub> à partir de **DAST**, du réactif de Ruppert-Prakash Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> et d'une variété d'amines différentes, comme des anilines pauvres en électrons, des carbamates ou encore des pyrazoles. En plus d'utiliser des réactifs commerciaux, ces conditions permettent donc de varier le groupement issu de l'amine, mais aussi de faire varier légèrement le second groupement azoté greffé sur l'atome de soufre, en utilisant un analogue du **DAST** comme le **Morph-DAST** (**Schéma 22**).<sup>[25]</sup> La réaction passe par la formation d'un intermédiaire clé Et<sub>2</sub>NSF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> qui va pouvoir réagir en présence d'amines (*cf.* Chapitre 1:II.e-**Schéma 12** pour le mécanisme).



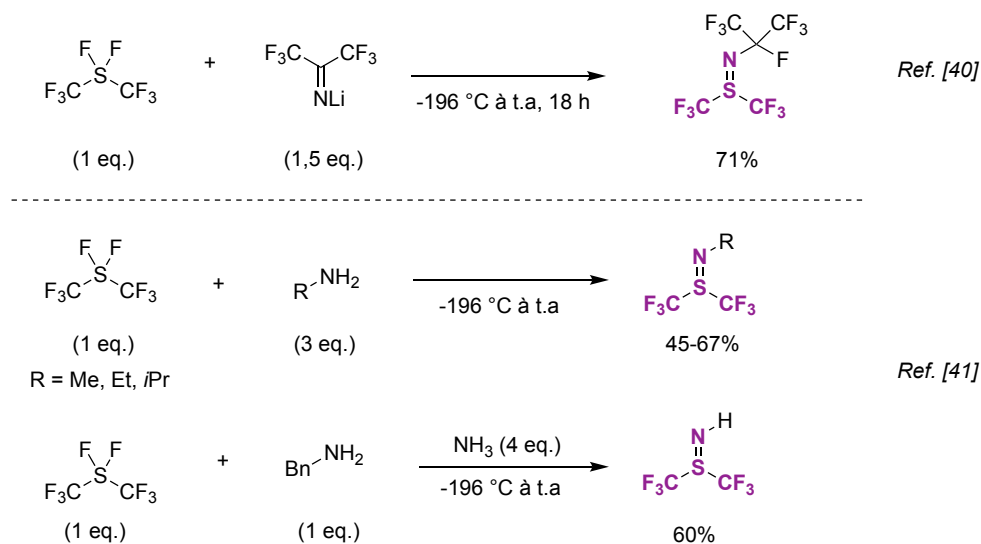
*Schéma 22 : Synthèse de sulfinamidine-CF<sub>3</sub> à partir du DAST et du réactif de Ruppert-Prakash*

Les conditions développées par Billard constitue donc une grande avancée dans la synthèse des sulfinamidines-CF<sub>3</sub>. Néanmoins, il existe peu de dérivés de **DAST** commerciaux, ce qui limite les possibilités de remplacement du groupement N(Me)<sub>2</sub> par un autre motif.

### **b. Voies de synthèse des sulfilimines-CF<sub>3</sub>**

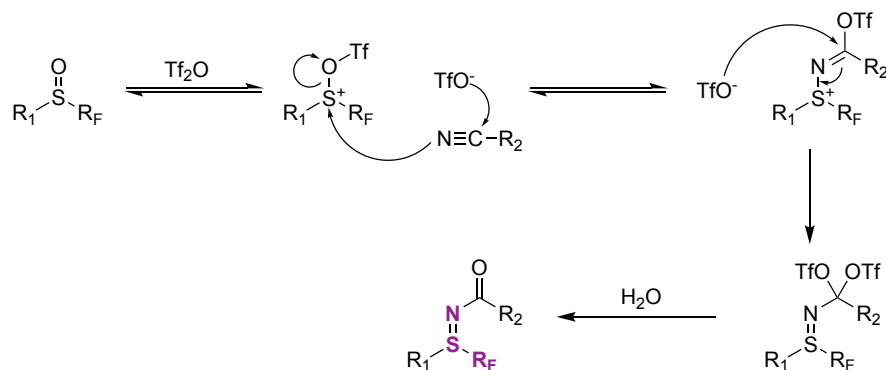
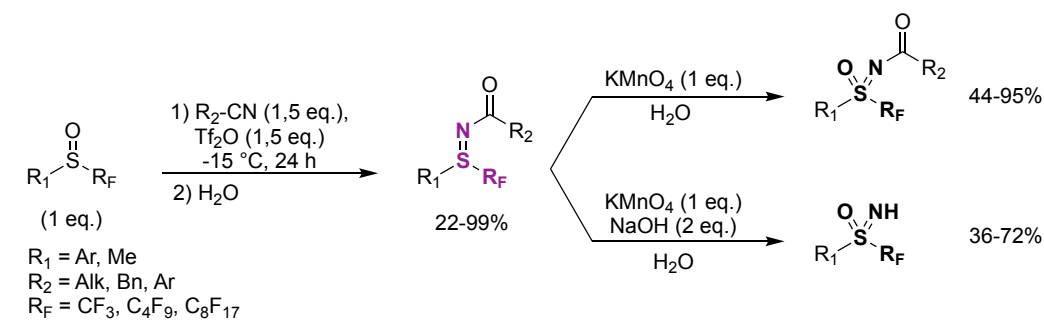
La première méthode permettant l'accès à une sulfilimine-CF<sub>3</sub> a été relatée par Shreeve en 1972. Elle décrit l'obtention d'une sulfilimine bis-trifluorométhylée avec un très bon rendement en faisant réagir le difluorure de bis(trifluorométhyl)sulfure (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SF<sub>2</sub> avec le sel hexafluoroisopropylideneiminolithium (**Schéma 23**).<sup>[40]</sup> Plus tard, en 1976, Shreeve développe une nouvelle voie de synthèse vers ces composés par réaction entre (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SF<sub>2</sub> et des amines, permettant ainsi d'obtenir des sulfilimines avec des substituants plus variés sur l'atome d'azote. De plus, cette méthode permet aussi d'accéder à la sulfilimine bis-trifluorométhylé N-H libre

par ajout d'ammoniac dans la réaction (**Schéma 23**).<sup>[41]</sup> Ces deux méthodes développées par Shreeve souffrent néanmoins de limitations importantes à cause de conditions de réaction difficiles à mettre en place (manipulation de gaz, très basse température).



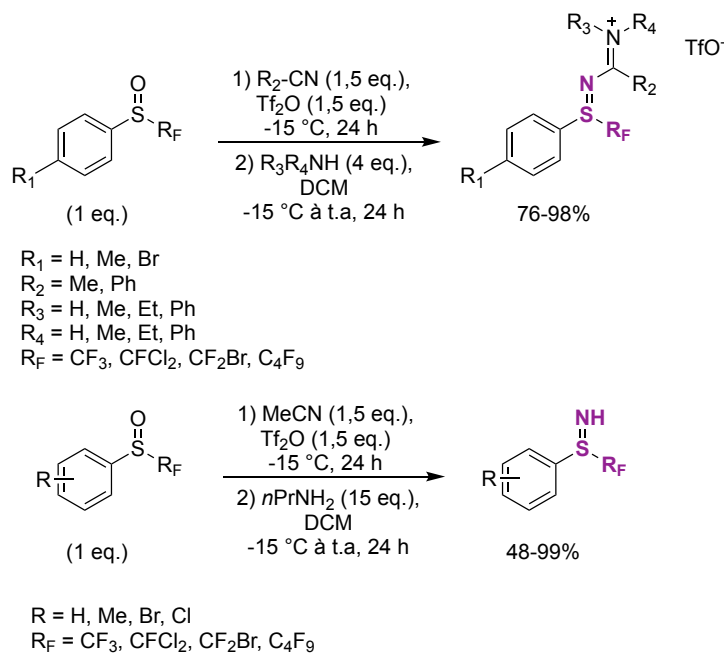
**Schéma 23** : Synthèse de sulfilimines bis-CF<sub>3</sub> à partir de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SF<sub>2</sub>

Plus tard, en 2009, le groupe de Magnier a décrit une méthode d'accès novatrice aux sulfilimines perfluoroalkylés à partir des sulfoxydes perfluoroalkylés correspondants et de nitriles (**Schéma 24**).<sup>[42]</sup> Cette méthode permet d'obtenir une variété de sulfilimines en jouant sur la nature des substituants des réactifs de départ. Ces substrats de départ sont tous facilement accessibles car commerciaux, comme les nitriles, ou pouvant être préparés simplement à partir de thiols pour les sulfoxydes perfluoroalkylés.<sup>[43]</sup> La réaction se déroule selon un mécanisme de type Ritter, avec une activation du sulfoxyde par l'anhydride triflique, suivie par l'attaque du nitrile puis du triflate pour former un intermédiaire acétal. Cet acétal est ensuite converti en carbonyle pour obtenir la sulfilimine souhaitée par ajout d'eau lors de l'étape de traitement. A partir de ces produits formés, Magnier a aussi développé des conditions permettant de les convertir en sulfoximines perfluoroalkylées, pouvant parfois présenter un motif NH libre selon les conditions d'oxydation. Enfin, l'ajout d'un dinitrile à la place d'un simple nitrile permet d'obtenir des bis-sulfilimines perfluoroalkylées symétriques ou dissymétriques.<sup>[44]</sup>



*Schéma 24 : Synthèse de sulfilimines perfluoroalkylthiolées à partir de sulfoxydes- $\text{R}_\text{F}$  et de nitriles*

Magnier et son groupe ont par la suite poursuivi le développement des conditions qu'ils avaient mises au point. En ajoutant une amine secondaire dans le milieu réactionnel selon une procédure « *two-steps one-pot* », ils ont pu synthétiser des sels de sulfino-iminium perfluoroalkylés. Encore plus intéressant, l'ajout d'un large excès d'amine primaire à la place de l'amine secondaire permet d'accéder aux sulfilimines N-H libre perfluoroalkylés, dans des conditions bien plus simples que celles précédemment décrites par Shreeve et avec plus de variété dans les substituants (Schéma 25).<sup>[45]</sup>

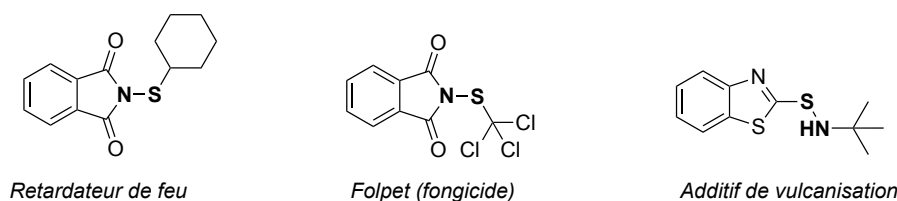


*Schéma 25 : Synthèse de sulfino-iminium et de sulfilimines N-H libre perfluoroalkylées*

Les conditions décrites par Magnier et son groupe permettent donc d'obtenir efficacement des sulfilimines perfluoroalkylées avec une bonne variabilité des groupements pouvant être greffés sur ce motif.

### III. État de l'art de la transformation des sulfénamides en composés de Soufre (IV) azotés

Les sulfénamides sont des composés présentant un atome de soufre (II) formant une liaison avec un atome de carbone et avec un atome d'azote. Cette combinaison unique confère à ces composés une réactivité particulière et ils trouvent donc des applications dans des domaines très variés (**Figure 5**).<sup>[37, 46]</sup> Du fait de ces nombreuses applications, de nombreuses voies de synthèses de ces composés sont décrites et une revue vient récemment d'être publiée sur ces sujets.<sup>[37]</sup>



*Figure 5 : Applications des sulfénamides*

Les sulfénamides, qui sont des composés de soufre (II), peuvent être formellement oxydés en de nombreux composés différents disposant d'un atome de soufre (IV), comme les

sulfinamidines, les sulfilimines ou encore les esters de sulfinamidates (**Figure 6**). La synthèse de ces différents motifs S(IV) à partir des sulfénamides est déjà bien décrite dans la littérature.<sup>[37]</sup> Néanmoins, comme nous l'avons vu précédemment, l'obtention de ces motifs en série fluorée (avec R<sub>1</sub> = CF<sub>3</sub> ou R<sub>F</sub>) est peu développée.

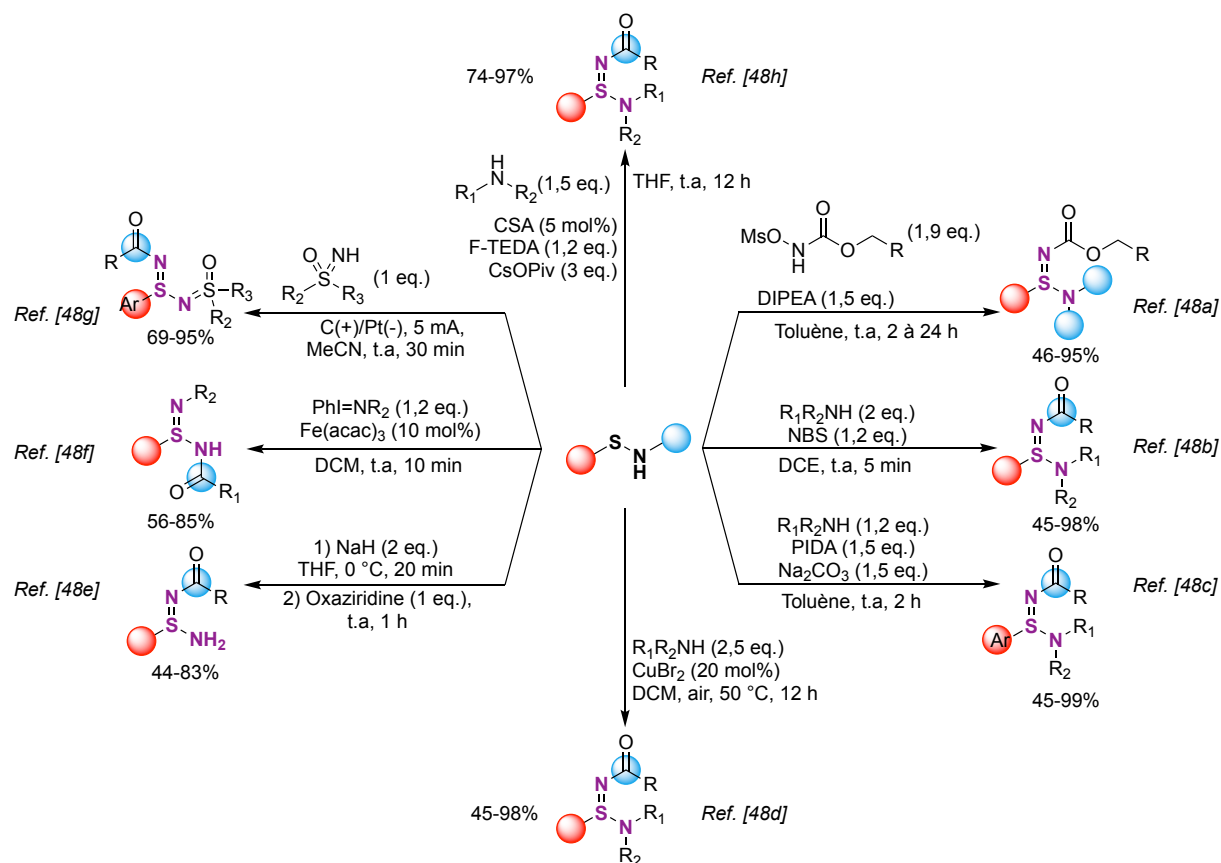


**Figure 6** : Différents motifs S(IV) obtenus à partir des sulfénamides S(II)

### **a. Synthèse des sulfinamidines à partir de sulfénamides**

Les sulfinamidines sont une famille de molécules présentant des applications dans des domaines très variés en tant qu'intermédiaire clé de synthèse ou bien comme additif de batteries au lithium.<sup>[47]</sup> Malgré ces applications prometteuses, la synthèse de ce motif à partir de sulfénamides est devenue seulement récemment un domaine de recherche très actif (**Schéma 26**).<sup>[48]</sup>

En 2020, le groupe de Luisi décrit en premier une voie de synthèse vers ces composés à partir de sulfonyloxycarbamates qui sont des réactifs azotés électrophiles. Ces réactifs sont d'abord attaqués par l'atome de soufre du sulfénamide, avant que la double liaison se forme en présence de **DIPEA**.<sup>[48a]</sup> Plus tard, le groupe de Li relate une nouvelle voie de synthèse en présence de **NBS**, qui oxyde l'atome de soufre du sulfénamide, qui peut alors être attaqué par une amine pour aboutir à la sulfinamidine.<sup>[48b]</sup> En parallèle, deux autres méthodes similaires avec d'autres oxydants, le **PIDA** et le CuBr<sub>2</sub>, ont été développées par Lu.<sup>[48c, 48d]</sup> Le groupe de Saito a mis au point des conditions de synthèse novatrices des sulfinamidines à partir d'oxaziridines N-H. De plus, en partant d'une oxaziridine énantio pure obtenue à partir du camphre, ce groupe a pu obtenir les sulfinamidines de manière énantiosélective, avec généralement de bons excès énantiomériques.<sup>[48e]</sup> Ensuite, à partir d'iminoiodinanes qui sont des donneurs de nitrènes, le groupe de Yang décrit une synthèse catalysée au fer (III) des sulfinamidines dans des conditions très douces et rapides.<sup>[48f]</sup> Dans le but de limiter l'utilisation d'additifs complexes et toxiques, Nandi et ses collègues ont récemment publié en 2025 une nouvelle méthode plus verte de synthèse des sulfinamidines à partir de sulfoximines en conditions électrochimiques.<sup>[48g]</sup> Enfin, le groupe de Yu a mis au point une méthode d'accès aux sulfinamidines par fluoration électrophile des sulfénamides, catalysée par un acide de Brønsted.<sup>[48h]</sup>



*Schéma 26 : Voies de synthèses de sulfinamidines à partir de sulfénamides*

Ces méthodes partagent toutes la nécessité pour le soufre d'être suffisamment riche en électrons, afin de pouvoir être oxydé ou bien attaquer un électrophile.

### **b. Synthèse des sulfilimines à partir des sulfénamides**

Les sulfilimines sont des composés trouvant des applications dans de nombreux domaines différents. La découverte de ce motif dans le collagène IV humain a notamment ouvert de nombreuses opportunités d'applications des sulfilimines dans le domaine de la chimie médicinale.<sup>[49]</sup> Les sulfilimines sont aussi des précurseurs importants pour la synthèse de sulfoximines qui sont des motifs présents dans de nombreuses molécules bioactives médicinales ou agrochimiques et qui peuvent aussi jouer le rôle de ligand pour la catalyse asymétrique.<sup>[50]</sup> Les sulfilimines peuvent aussi jouer le rôle d'additifs chiraux pour la synthèse énantiosélective de différents composés par exemple.<sup>[51]</sup>

Une des grandes voies d'obtention de ces produits dans la littérature utilise des composés diazo pour transformer le sulfénamide de départ en sulfilimines (**Schéma 27**).<sup>[52]</sup> Le groupe d'Ellman a ainsi décrit deux méthodes énantiosélectives de synthèse des sulfilimines catalysées au rhodium, qu'ils oxydent ensuite pour obtenir des sulfoximines chiraux avec de bons ratios

énantiomériques.<sup>[52a, 52b]</sup> En parallèle, Wu et ses collègues ont relaté deux méthodes plus vertes en remplaçant la catalyse au rhodium d'Ellman par une catalyse au phthalocyanine de fer (III), qui est un métal moins cher et bien plus abondant. Ils ont aussi pu générer *in situ* le composé diazo à partir d'une trisylhydrazone dans une de leurs méthodes.<sup>[52c, 52d]</sup> Similairement, Zhang a développé des conditions en catalyse au cuivre, permettant de former les sulfilimines à partir de diazo générés *in situ* par des sulfonylhydrazones.<sup>[52e]</sup> Enfin, une méthode énantiosélective de couplage croisé carbone-soufre pallado-catalysée, permettant d'obtenir les sulfilimines avec d'excellents excès énantiomériques, a été publiée par Zhang en 2024.<sup>[52f]</sup>

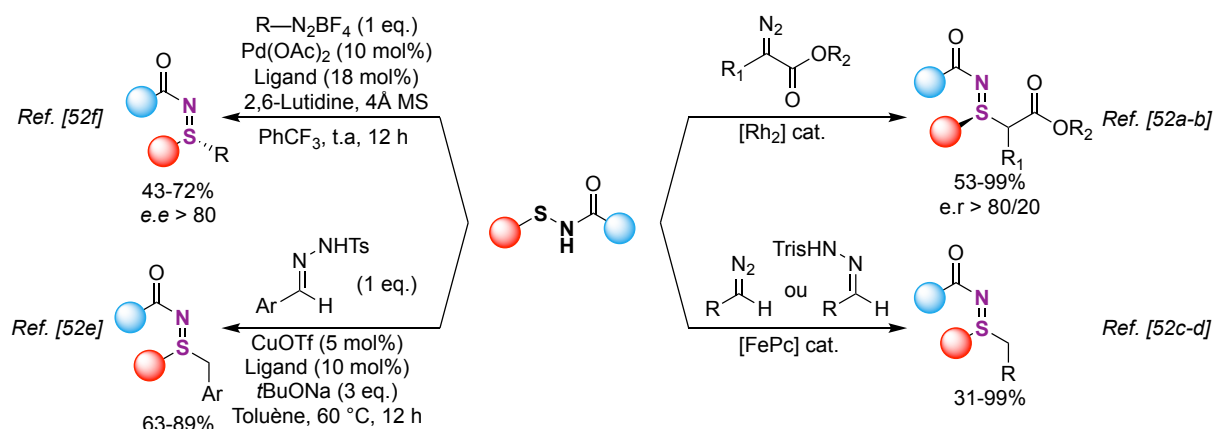


Schéma 27 : Synthèse de sulfilimines à partir de composés diazo

Toute une panoplie de voies de synthèses a aussi été publiée dans la littérature, décrivant l'arylation de sulfilimines (Schéma 28).<sup>[53]</sup> Tout d'abord, trois méthodes décrivent l'arylation de sulfénamides à partir d'acides boroniques en catalyse au cuivre (II), selon un couplage de type Chan-Lam. La présence d'un carbonyle sur l'atome d'azote du sulfénamide permet d'éviter l'interaction du cuivre (II) avec celui-ci au profit du soufre. Une méthode énantiosélective a aussi pu être mise au point en utilisant un ligand chiral.<sup>[53a-c]</sup> Deux autres méthodes de couplage de type Ullmann ont aussi été relatées dans la littérature pour réaliser l'arylation de sulfénamides à partir d'iodures d'aryles et de CuI.<sup>[53d, 53e]</sup> Afin d'éviter l'utilisation de métaux, des réactifs d'iode hypervalent peuvent être employés pour réaliser l'arylation des sulfénamides, assistés par une base. Les réactifs d'iode hypervalent peuvent être facilement obtenus par réaction entre des dérivés iodés et des acides boroniques aromatiques.<sup>[53f-h]</sup> Des arynes peuvent également être générés *in situ* à partir de précurseurs et de TBAF pour aryle les sulfénamides. Des S-vinyles sulfilimines ont aussi pu être obtenues à partir de précurseurs de cyclohexyne. L'ajout d'une source d'halogène comme CCl<sub>4</sub> dans le milieu permet aussi de bifonctionnaliser l'aryne.<sup>[53i-k]</sup> Enfin, des composés très électrophiles

comme des sels de thianthrénum ou de benzothiophène peuvent aussi être utilisés pour aryleer les sulfénamides dans des conditions photochimiques.<sup>[53l, 53m]</sup>

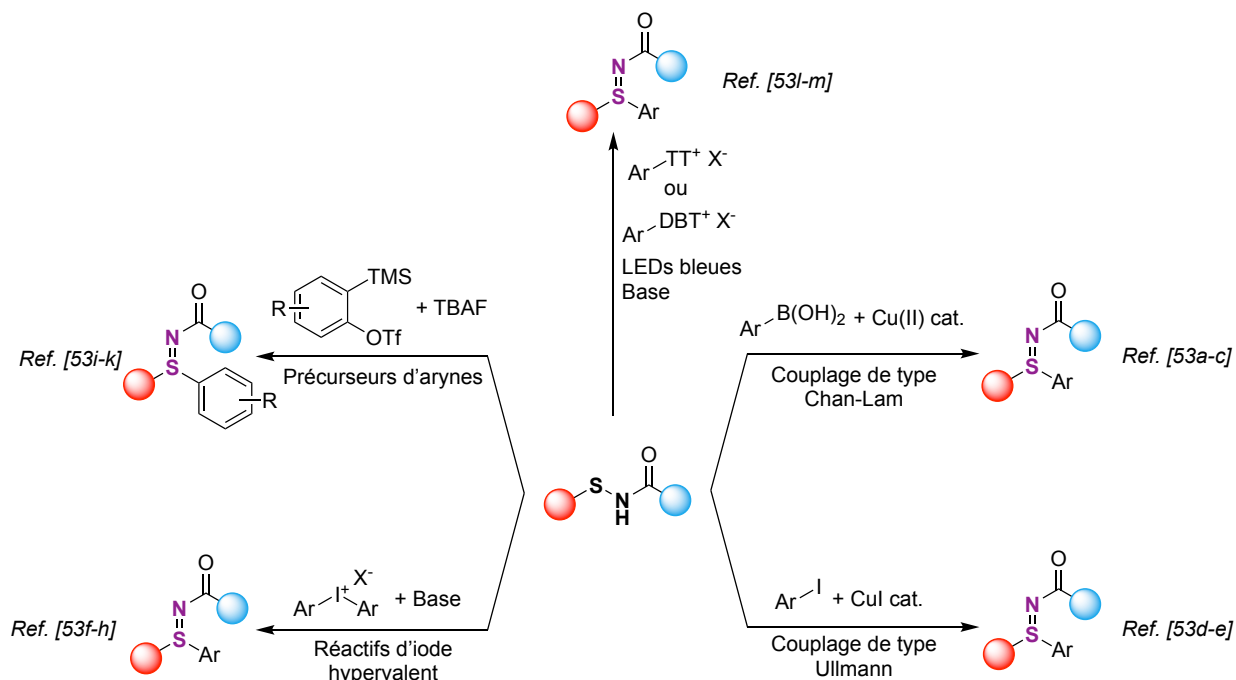


Schéma 28 : Différentes méthodes de formation de sulfilimines par arylation de sulfénamides

L'utilisation d'halogénures d'alkyles pour transformer les sulfénamides en sulfilimines a aussi été décrite (Schéma 29).<sup>[54]</sup> Les groupes de Li, de Lu et d'Ellman ont développé des méthodes similaires de S-alkylation de sulfénamides en milieu basique (avec NaOH, KOH ou *t*BuONa). Des dérivés de molécules bioactives ont pu être efficacement fonctionnalisés avec ces méthodes (comme le Levetiracetam).<sup>[54a-c]</sup> En utilisant des systèmes biphasiques et des catalyseurs par transfert de phase (CTP) chiraux, les groupes de Zhang et d'Ellman ont mis au point des méthodes d'alkylation énantiosélectives des sulfénamides. Les produits chiraux obtenus peuvent ensuite facilement être convertis en sulfoximines chirales, qui sont des motifs très importants en chimie médicinale.<sup>[54d, 54e]</sup> Enfin, le groupe de Wang a décrit la synthèse de sulfilimines par décarboxylation radicalaire d'esters de *N*-hydroxyphthalimide, dans des conditions de catalyse triple cuivre/photoredox/base de Brønsted. Plus tard, le même groupe a décrit une réaction similaire mais à partir de dérivés iodés en réalisant l'abstraction radicalaire (XAT) de l'iode pour générer un radical alkyl, pouvant ensuite s'additionner sur le cuivre et finalement former le produit souhaité.<sup>[53m, 54f]</sup>

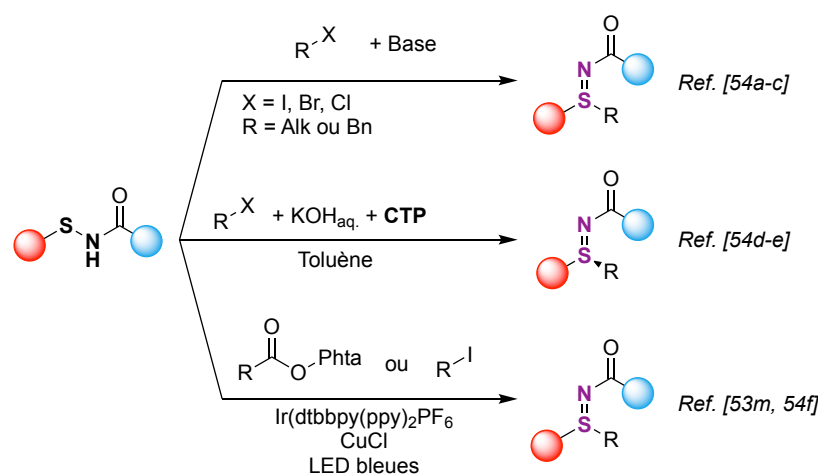
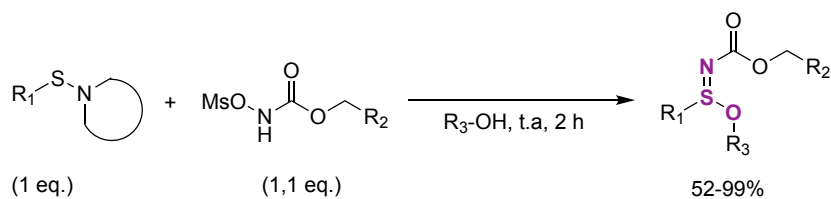


Schéma 29 : Alkylation de sulfénamides en sulfilimines

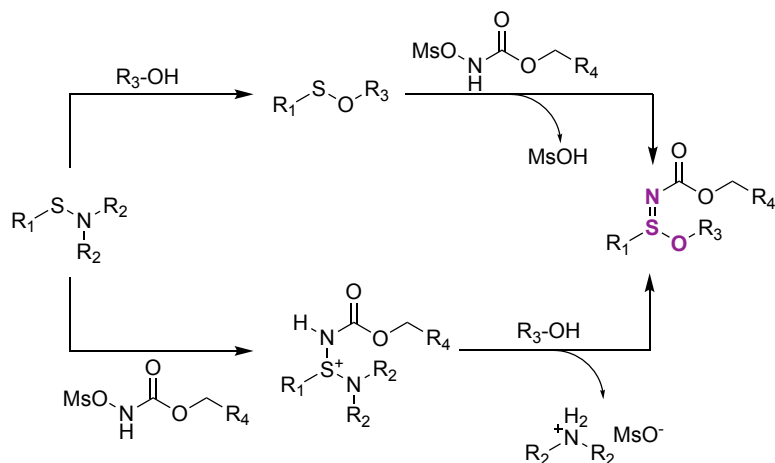
Tout comme pour les sulfénamides, la synthèse des sulfilimines à partir de sulfénamides nécessite généralement que l'atome de soufre soit suffisamment riche en électrons pour attaquer un électrophile ou subir une oxydation.

Enfin, une méthode de synthèse novatrice de sulfilimines trideutérométhylées a été décrite dans la littérature (Schéma 30).<sup>[55]</sup> En faisant réagir un amide (ou un sulfonamide), un aryne (généralisé *in situ* à partir de F<sup>-</sup> et d'un précurseur de Kobayashi) et un sulfonothionate deutéré, un sulfénamide S-CD<sub>3</sub> est formé *in situ*. Dans la suite du mécanisme proposé par les auteurs, cet intermédiaire clé peut réagir avec un autre équivalent d'aryne, pour finalement obtenir la sulfilimine souhaitée. Cette réaction donne de bons résultats avec une variété d'amides substitués par différents groupements. Différents précurseurs d'arynes peuvent être aussi utilisés comme substrats de départ afin de varier le substituant du cycle aromatique.



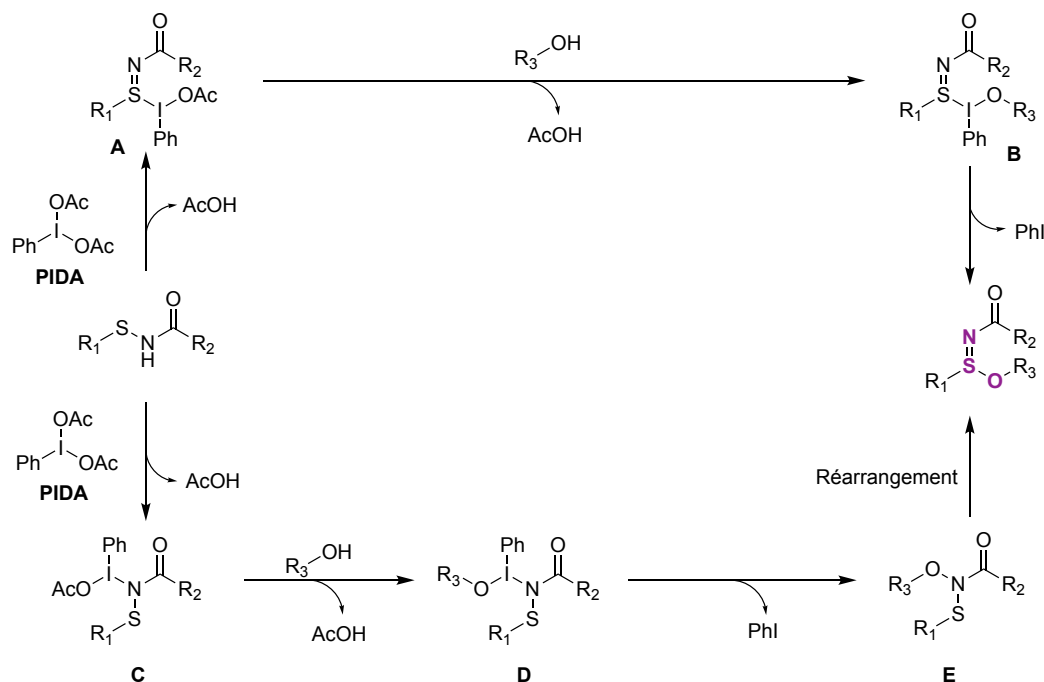
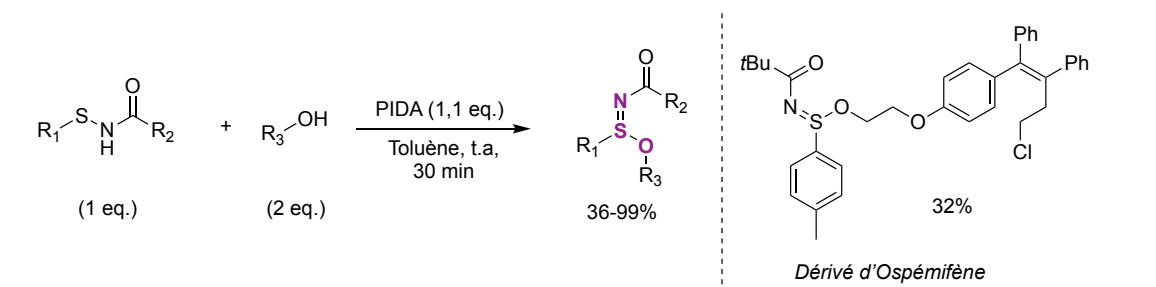


R<sub>1</sub> = Ar, Alk  
 R<sub>2</sub> = Ph, *i*-Pr  
 R<sub>3</sub> = Me, Et, *i*-Pr, *n*-Bu



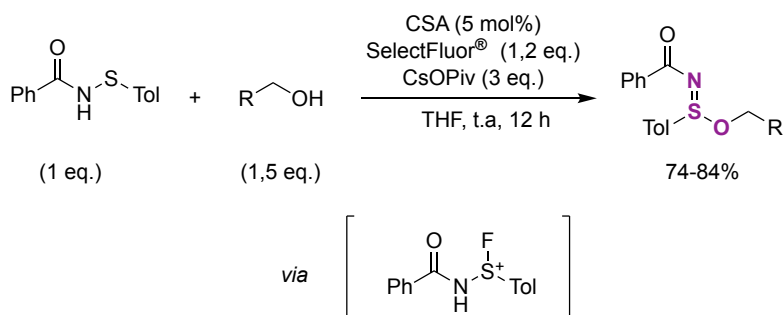
*Schéma 31 : Synthèse d'esters de sulfinamidate à partir de sulfonyloxycarbamates*

Le groupe de Luisi a ensuite relaté une nouvelle voie de synthèse des esters de sulfinimidate en présence de **PIDA**, qui est là aussi similaire à leur méthode de synthèse des sulfinamidines (**Schéma 32**).<sup>[56]</sup> Cette méthode nécessite seulement l'ajout de deux équivalents d'alcools au lieu du très large excès de la méthode de Luisi, ce qui permet donc de faire réagir une plus large palette d'alcools aliphatiques primaires et secondaires, ainsi que des molécules bioactives comme l'Ospemifène. Deux voies de réaction différentes sont proposées par les auteurs selon que le **PIDA** réagit sur l'atome de soufre ou d'azote du sulfénamide de départ (intermédiaire **A** ou **C**). L'intermédiaire **A**, issu de l'addition du **PIDA** sur l'atome de soufre, est converti en **B** par substitution d'un acétate par l'alcool, puis une élimination réductrice permet d'obtenir le produit souhaité. L'intermédiaire **B**, issu de l'addition du **PIDA** sur l'atome d'azote, est converti en **D** puis en **E** de la même manière. L'intermédiaire **E** doit subir une dernière étape de réarrangement avant de former l'ester de sulfinamidate.



*Schéma 32 : Synthèse d'esters de sulfonamide à partir de PIDA*

Enfin, le groupe de Yu, qui avait décrit une voie d'accès aux sulfonamides par fluoration électrophile du soufre au SelectFluor<sup>®</sup>, a adapté ses conditions pour la synthèse d'esters de sulfonamide. La réaction fonctionne très bien à partir d'alcools aliphatiques primaires, mais aucun produit n'est obtenu à partir d'alcools secondaires (**Schéma 33**).<sup>[48h]</sup>



*Schéma 33 : Synthèse d'ester de sulfonamide par fluoration électrophile au SelectFluor<sup>®</sup>*

## IV. Tentatives de formations de composés S(IV) azotés en série CF<sub>3</sub> à partir des trifluorométhanésulfénamides

Comme nous l'avons vu précédemment, les composés S (IV) azotés présentent des propriétés variées et potentiellement très intéressantes. Par conséquent, la synthèse de ces composés a été particulièrement étudiée, notamment à partir de sulfénamides, et de nombreuses conditions différentes ont été mises au point.<sup>[37]</sup> En revanche, peu de méthodes sont relatées pour obtenir des composés S(IV) azotés en série CF<sub>3</sub>, et les propriétés de ces motifs sont donc peu connues.

Dans le but d'étoffer la réactivité des trifluorométhanésulfénamides, molécules dont nous avons décrit une nouvelle voie de synthèse en conditions douces à partir de **BB23** (*cf.* Chapitre 2:),<sup>[4d]</sup> nous avons voulu explorer leur transformation en composés de soufre (IV) azotés CF<sub>3</sub>, en nous inspirant des méthodes décrites dans la littérature, pour obtenir les différents composés S(IV) azotés à partir de sulfénamides. Le développement d'une voie de synthèse vers ces composés permettrait aussi d'étudier leurs propriétés.

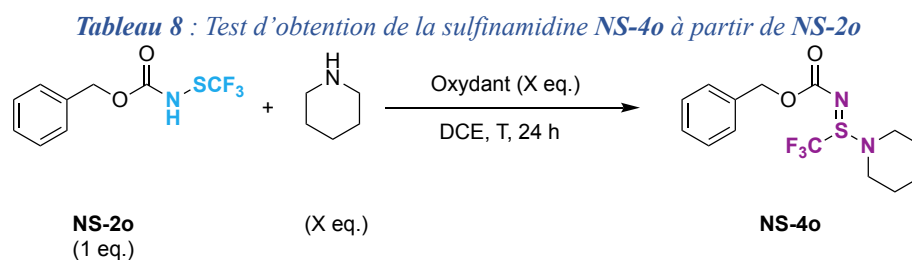
Le substrat modèle choisi pour l'exploration de cette réactivité est le trifluorométhanésulfénamide **NS-2o**, qui peut être facilement obtenu à partir du carbamate de benzyle selon la méthode décrite par Billard en 2008.<sup>[25]</sup>

### a. Tentatives de formation de sulfinamidines-CF<sub>3</sub>

A partir de certaines conditions de la littérature,<sup>[48b, 48c]</sup> nous avons tenté d'obtenir la sulfinamidine-CF<sub>3</sub> **NS-4o** à partir du trifluorométhanésulfénamide **NS-2o** et de la pipéridine (**Tableau 8**).

En présence de deux équivalents de **NBS** en tant qu'oxydant, des traces d'un nouveau signal en RMN <sup>19</sup>F (-67,52 ppm) pouvant correspondre à **NS-4o** sont observées (**Tableau 8**, entrée 1). Le changement d'oxydants pour le **NIS** ou le SelectFluor<sup>®</sup> ne permet pas d'obtenir le produit (**Tableau 8**, entrées 2 et 3). Avec **NBS**, l'augmentation de la quantité de pipéridine jusqu'à deux équivalents permet d'améliorer le rendement de **NS-4o** jusqu'à 16% (**Tableau 8**, entrée 4). Aucune dégradation du rendement n'est constatée en réduisant la quantité de **NBS** (**Tableau 8**, entrée 5) ou bien en augmentant la température jusqu'à 60 °C (**Tableau 8**, entrée 6). En revanche, une quantité trop importante de **NBS** nuit à la formation du produit et aucun signal n'est alors observé en RMN <sup>19</sup>F (**Tableau 8**, entrée 7). Le remplacement du **NBS** par d'autres

oxydants ne permet pas non plus d'obtenir le produit (**Tableau 8**, entrées 8 et 9). A chaque fois, le produit de départ **NS-2o** n'est pas ou très peu consommé.



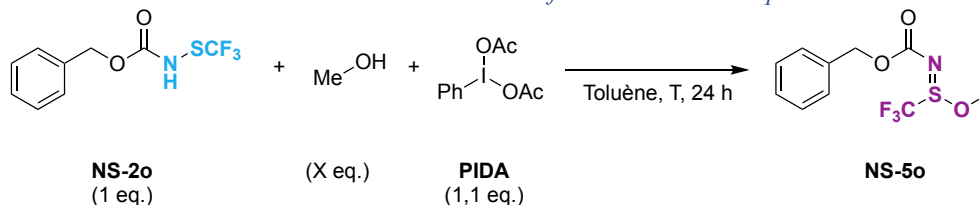
Entrée	Pipéridine (eq.)	Oxydant (eq.)	Température (°C)	Rendement <sup>[a]</sup>
1	1	NBS (2)	20	3%
2	1	NIS (2)	20	0%
3	1	SelectFluor (2)	20	0%
<b>4</b>	<b>2</b>	<b>NBS (2)</b>	<b>20</b>	<b>16%</b>
5	2	NBS (1)	20	15%
6	2	NBS (2)	60	12%
7	2	NBS (4)	60	0%
8	2	PIDA (2)	60	0%
9	2	NIS (2)	60	0%

[a] : Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

Le produit **NS-4o** n'a donc pas pu être obtenu avec un rendement satisfaisant. Dans les conditions essayées, l'atome de soufre du trifluorométhanesulfénamide doit attaquer un électrophile comme **NBS** ou un autre réactif du même genre. Cette attaque est très difficile car le soufre est lui-même rendu très électrophile par la présence du groupement CF<sub>3</sub>, ce qui explique le manque de réactivité observé. Cette explication est aussi supportée par la faible consommation du produit de départ **NS-2o**, quelles que soient les conditions.

### ***b. Tentatives de formation d'esters de sulfinamide CF<sub>3</sub>***

A partir de conditions de la littérature,<sup>[56]</sup> nous avons tenté d'obtenir l'ester de sulfinamide **NS-5o** à partir du trifluorométhanesulfénamide **NS-2o** et de méthanol (**Tableau 9**).

**Tableau 9** : Tests d'obtention de l'ester de sulfinamide **NS-5o** à partir de **NS-2o**

Entrée	MeOH (eq.)	Température (°C)	Rendement <sup>[a]</sup>
1	2	60	0%
2	2	60	0% <sup>[b]</sup>
3	Solvant	20	0%

[a] : Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

[b] : Avec PIFA (1,1 eq.)

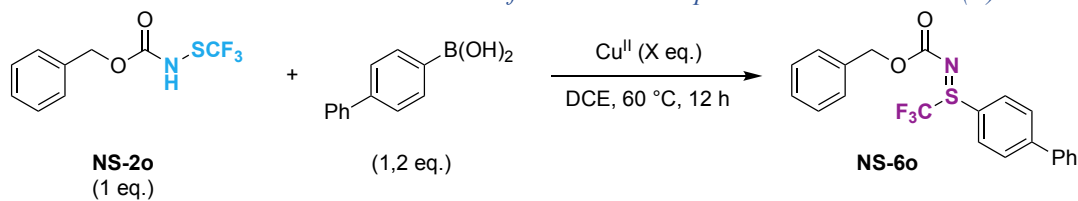
En présence de **PIDA** et de méthanol, le substrat de départ **NS-2o** est entièrement consommé et de nombreux nouveaux signaux sont observés en RMN <sup>19</sup>F (**Tableau 9**, entrée 1). Le remplacement du **PIDA** par son analogue trifluoroacétylé **PIFA** ne permet pas non plus de conclure quant à l'obtention **NS-5o** (**Tableau 9**, entrée 2). Enfin, l'utilisation directe du méthanol comme solvant à la place du toluène n'est pas non plus concluante. (**Tableau 9**, entrée 3).

Le produit **NS-5o** n'a donc pas pu être formé. Néanmoins, le produit de départ **NS-2o** est bien entièrement consommé, ce qui peut laisser penser qu'une réaction secondaire inconnue se produit ou bien que l'ester de sulfinamide formé n'est pas stable.

### c. Tentatives de formation de sulfilimines CF<sub>3</sub>

A partir de méthodes décrites dans la littérature,<sup>[53a, 53b]</sup> l'arylation de trifluorométhanesulfénamides en sulfilimines-CF<sub>3</sub> **NS-6o** selon une réactivité de type Chan-Lam est investiguée (**Tableau 10**).

L'utilisation d'une quantité catalytique d'acétate de cuivre (II) et d'un acide boronique ne permet pas de réaliser l'arylation de **NS-2o** en **NS-6o** (**Tableau 10**, entrée 1). L'augmentation de la quantité d'acétate de cuivre (II) à un équivalent n'a pas non plus d'impact (**Tableau 10**, entrée 2). Enfin, le remplacement de la source de cuivre par le triflate de cuivre (II) ne donne pas non plus les résultats attendus (**Tableau 10**, entrée 3). Dans chacune de ces conditions, aucune conversion du produit de départ **NS-2o** n'est observée.

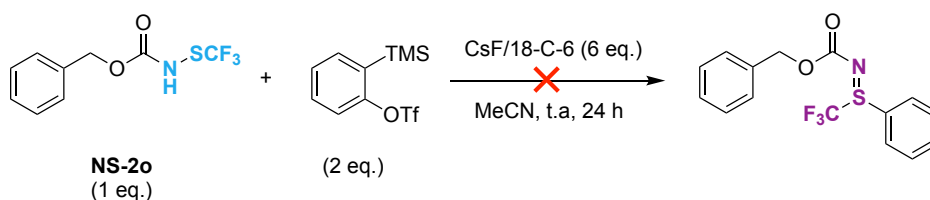
**Tableau 10** : Tests d'obtention de la sulfilimine **NS-6o** à partir de **NS-2o** et de Cu(II)

Entrée	Cu <sup>II</sup> (eq.)	Rendement <sup>[a]</sup>
1	Cu(OAc) <sub>2</sub> (0,1)	0%
2	Cu(OAc) <sub>2</sub> (1)	0%
3	Cu(OTf) <sub>2</sub> (0,2)	0%

[a] : Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

La sulfilimine-CF<sub>3</sub> **NS-6o** n'a ainsi pas été obtenue. Comme il a été observé pour les essais de synthèse de sulfinamide-CF<sub>3</sub> (*cf.* **Tableau 8**), aucune consommation du produit de départ n'est observée. L'atome de soufre du produit de départ ne semble donc pas assez riche en électrons, à cause de la présence du groupement CF<sub>3</sub>. Ainsi, l'atome de soufre ne peut donc pas se coordonner sur le cuivre (II) et la réaction de couplage ne se produit alors pas.

Enfin, nous avons testé l'arylation de **NS-2o** par une aryne générée *in situ*, mais la sulfilimine souhaitée n'a pas été observée, bien que **NS-2o** soit entièrement consommé (**Schéma 34**).

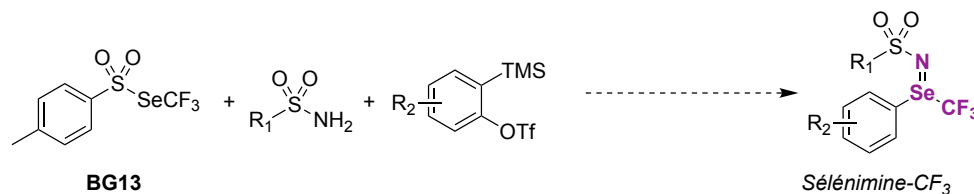
**Schéma 34** : Test d'arylation d'un sulfénamide avec un aryne

Dans la littérature, l'utilisation de composés tels que des réactifs d'iode hypervalent <sup>[53f-h, 57]</sup> ou encore des sels de thiantrénium <sup>[53l, 53m]</sup> pour l'arylation de sulfénamides est relatée. Ces composés, qui sont très électrophiles, pourraient éventuellement permettre de surmonter la faible nucléophilie de l'atome de soufre du trifluorométhanesulfénamide et le faire réagir.

## V. Vers la synthèse de sélénimines-CF<sub>3</sub>

Après les échecs de développement de voies de synthèse de composés S(IV) azotés, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'un motif Se(IV) azoté.

La synthèse de sulfilimines trideutérométhylées a été décrite en utilisant des sulfonothionates comme donneur du groupement CD<sub>3</sub>S<sup>+</sup> (cf. **Schéma 30**).<sup>[55]</sup> Par analogie avec ces conditions, l'utilisation du réactif **BG13**, donneur de CF<sub>3</sub>Se<sup>+</sup>, en remplacement du sulfonothionate devrait permettre d'obtenir une sélénimine-CF<sub>3</sub>, c'est-à-dire un motif de sélénium (IV) azoté (**Schéma 35**).



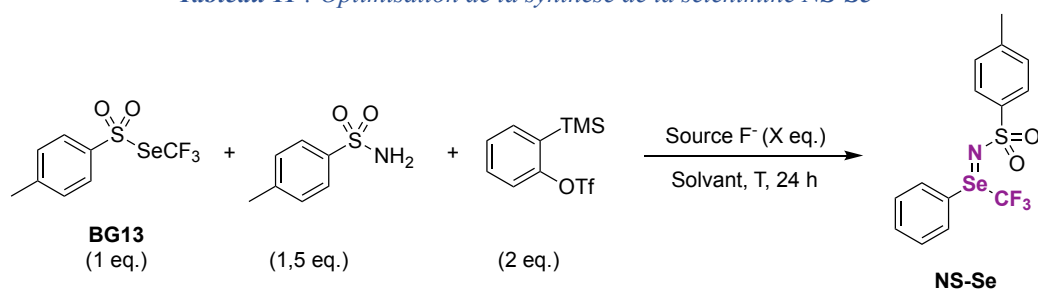
*Schéma 35 : Concept de synthèse de sélénimines-CF<sub>3</sub> à partir de **BG13** par analogie avec la littérature*

A partir des conditions de la littérature,<sup>[55]</sup> la tosylamide a été choisie comme substrat modèle et le triflate de triméthylsilylphényle comme précurseur d'aryne (**Tableau 11**).

Tout d'abord, dans l'acétonitrile, un faible rendement du produit **NS-Se** a été obtenu en ajoutant du **TBAF** hydrate (solide) comme source de fluorures pour former l'aryne (**Tableau 11**, entrée 1). D'autres sources d'ions F<sup>-</sup> sont testées, et l'utilisation d'une solution de **TBAF** 1M dans le THF permet d'améliorer le rendement (**Tableau 11**, entrées 2 et 3). Suspectant un effet du solvant, l'acétonitrile est remplacé par le THF. Le **TBAF** hydrate solide permet dans ce solvant d'obtenir **NS-Se** avec un bon rendement, bien meilleur que dans l'acétonitrile (**Tableau 11**, entrée 1 vs. entrée 4). Cependant, l'utilisation de **TBAF** 1M diminue le rendement de formation par rapport à l'utilisation directe de **TBAF** hydrate solide, probablement à cause d'une dilution trop importante du milieu réactionnel (**Tableau 11**, entrée 4 vs. entrée 5). Avec le **TBAF** hydrate solide, l'augmentation de la température n'a aucun impact notable sur le rendement (**Tableau 11**, entrée 6). En revanche, l'augmentation du nombre d'équivalents de **BG13** ou de précurseurs d'arynes conduit à une chute du rendement (**Tableau 11**, entrées 7 et 8).

Les conditions douces de l'entrée 4 sont ensuite testées dans différents solvants. Peu d'évolutions du rendement sont observées dans le dioxane ou l'*ortho*-xylène, mais la formation de **NS-Se** diminue dans le dichlorométhane (**Tableau 11**, entrées 9 à 11). Le toluène conduit cependant à une légère amélioration (**Tableau 11**, entrée 12) et ce solvant est donc choisi pour la poursuite de l'optimisation.

Tableau 11 : Optimisation de la synthèse de la sélénimine NS-Se



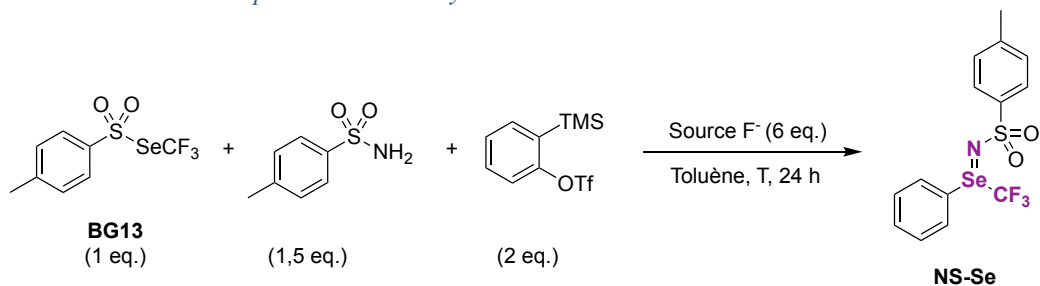
Entrée	Solvant	Source F <sup>-</sup> (6 eq.)	Température (°C)	Rendement <sup>[a]</sup>
1	MeCN	TBAF hydrate solide	20	8%
2	MeCN	TBAF 1M THF	20	40%
3	MeCN	CsF	20	30%
4	THF	TBAF hydrate solide	20	47%
5	THF	TBAF 1M THF	20	32%
6	THF	TBAF hydrate solide	60	50%
7	THF	TBAF hydrate solide	20	18% <sup>[b]</sup>
8	THF	TBAF hydrate solide	20	13% <sup>[c]</sup>
9	DCM	TBAF hydrate solide	20	28%
10	<i>o</i> -xylène	TBAF hydrate solide	20	43%
11	Dioxane	TBAF hydrate solide	20	48%
<b>12</b>	<b>Toluène</b>	<b>TBAF hydrate solide</b>	<b>20</b>	<b>55%</b>

[a] : Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

[b] : Avec 4 équivalents de précurseurs d'arynes

[c] : Avec 2 équivalents de **BG13**

L'utilisation du **TBAF** hydrate solide comme source d'anions fluorures dans le toluène permet donc d'obtenir efficacement **NS-Se** (**Tableau 12**, entrée 1). Nous observons en revanche que l'augmentation de la température a un effet néfaste sur le rendement (**Tableau 12**, entrées 2 et 3). Le remplacement du **TBAF** hydrate solide comme source de F<sup>-</sup> conduit aussi à une chute du rendement, notamment avec CsF qui est insoluble dans le toluène (**Tableau 12**, entrée 4 et 5). Enfin, nous constatons que les conditions semblent dépendre fortement du substrat de départ, car le remplacement de la tosylamide par le benzamide entraîne aussi une chute du rendement.

**Tableau 12** : Optimisation de la synthèse de la sélénimine **NS-Se** dans le toluène

Entrée	Source F <sup>-</sup> (6 eq.)	Température (°C)	Rendement <sup>[a]</sup>
1	TBAF hydrate solide	20	55%
2	TBAF hydrate solide	80	44%
3	TBAF hydrate solide	100	39%
4	TBAF 1M THF	20	45%
5	CsF	20	0%
6	TBAF hydrate solide	20	20% <sup>[b]</sup>

[a] : Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

[b] : Avec benzamide (1,5 eq.) au lieu de la tosylamide

Ainsi, les conditions décrites dans l'entrée 1 du **Tableau 12** permettent d'obtenir la sélénimine **NS-Se** avec un rendement correct. Cependant, si le produit a pu être isolé, il reste contaminé à l'issue de la purification. Des tests supplémentaires pourraient être réalisés afin d'améliorer le rendement de la réaction et la purification, et d'autres substrats (amides, précurseurs d'arynes) pourraient être essayés.

## VI. Conclusion

Au cours de ce projet, nous nous sommes intéressés à la réactivité des trifluorométhanesulfénamides, dont nous avons décrit une nouvelle voie de synthèse au Chapitre 2. Dans la littérature, les sulfénamides, analogues non fluorés des N-SCF<sub>3</sub>, sont régulièrement utilisés pour la synthèse de composés de soufre (IV) azotés.<sup>[37]</sup> Ces motifs S(IV) azotés ne sont en revanche que peu décrits en série CF<sub>3</sub>. Ainsi, de nombreux tests de synthèse de ces composés S(IV) azotés CF<sub>3</sub> ont été réalisés, en s'inspirant de certaines conditions déjà développées pour l'obtention du motif S(IV) azoté non fluoré. Ces tests n'ont pas été concluants et seulement la sulfinamidine **NS-4o** a pu être obtenue avec un très faible rendement. Les conditions que nous avons expérimentées, par analogie avec celles de la littérature, nécessitent

que l'atome de soufre du sulfénamide de départ soit riche en électrons, afin qu'il soit oxydé ou qu'il subisse une attaque électrophile. La présence du groupement CF<sub>3</sub> sur le soufre du trifluorométhanesulfénamide nuit donc fortement à la réactivité, ce qui explique les résultats observés.

En revanche, nous avons pu préparer avec un rendement modeste la sélénimine CF<sub>3</sub> à partir du réactif **BG13** en nous inspirant de conditions de la littérature. Ces travaux préliminaires pourraient conduire à la mise au point d'une méthode novatrice de formation d'un motif Se(IV) azoté en série CF<sub>3</sub>, qui n'a jusqu'à présent jamais été décrit.



## **Partie expérimentale**

<b>General information .....</b>	<b>235</b>
<b>Preparation and characterization of starting materials.....</b>	<b>235</b>
<b>Experimental procedures .....</b>	<b>237</b>
<b>A parameter calculation .....</b>	<b>238</b>
<b>Products characterization .....</b>	<b>239</b>



## **General information**

See supporting information of Part 1.

The mecanochemistry experiments were performed on a Retsch MM400 mixer mill.

## **Preparation and characterization of starting materials**

### **Synthesis of BB23 reagent**

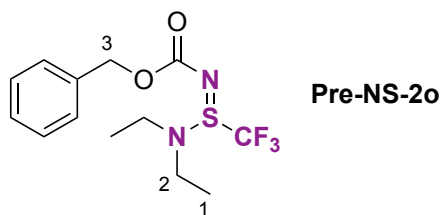
**BB23** was prepared following a procedure described in the literature.<sup>[58]</sup> For a detailed experimental procedure, see the supporting information of Part 2.

### **Synthesis of BG13 reagent**

**BG13** was prepared following a procedure described in the supporting information of Part 4.

### **Synthesis of the Pre-NS-2o compound from NS-1o and DAST**

**Pre-NS-2o** is synthesized according to a procedure described in the literature.<sup>[25]</sup> In a 250 mL four-necked round-bottom flask mounted with a magnetic stirrer, a thermometer and a pressure-equalized addition funnel, is charged with anhydrous dichloromethane (60 mL) and **diisopropylethylamine** (5.3 mL, 30 mmol, 1 eq.). The flask is evacuated and refilled with nitrogen three times. The reaction mixture is cooled down to -20 °C and **DAST** (4.4 mL, 33.3 mmol, 1.1 eq.) is added dropwise under stirring. Ten minutes after the end of the addition, **TMSCF<sub>3</sub>** (4.4 mL, 30 mmol, 1 eq.) is added dropwise (the temperature was kept below -10 °C). The reaction mixture is stirred at -20 °C for 1 hour, then benzyl carbamate **NS-1o** (6.87 g, 40.1 mmol, 1 eq.) is quickly added to the flask. The mixture is stirred at -20 °C for 1 hour and was then allowed to warm to room temperature. The reaction is then stirred at room temperature over the week-end. The conversion was checked by TLC. After the end of the reaction, the mixture is washed with water and brine. The organic layer is then dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated over vacuum. The crude residue is purified by flash chromatography (Cyclohexane/Ethyl acetate 7/3) to afford the desired compound **Pre-NS-2o** as a yellow oil (6.9 g, 21.6 mmol, 72%).



Yellow oil

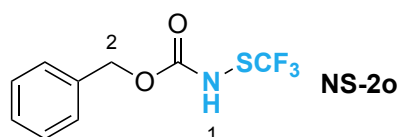
<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -68.64 (s).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 – 7.27 (massif, 5H<sub>Ar</sub>), 5.14 (d, AB system, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 12 Hz, 2H<sub>3</sub>), 3.35 (m, 4H<sub>2</sub>), 1.20 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.2 Hz, 6H<sub>1</sub>).

The spectroscopic data is in accordance with the literature.<sup>[25]</sup>

### Synthesis of NS-2o

**NS-2o** is synthesized according to a procedure described in the literature.<sup>[25]</sup> In a 100 mL flask, **Pre-NS-2o** (6.9 g, 21 mmol, 1 eq.) is dissolved in anhydrous dichloromethane (40 mL). Under stirring, **trifluoroacetic acid** (5.5 mL, 74 mmol, 3.5 eq.) is added the mixture is stirred at 50 °C for 24 hours. The conversion was checked by <sup>19</sup>F NMR with α,α,α-trifluorotoluene as an internal standard. After cooling down to room temperature, the reaction mixture is washed with water (4x50 mL) until the pH is around 7. Then, the organic phase is dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. **NS-2o** is obtained pure after the work-up as light-brown solid, no further purification is required (4.7 g, 18.9 mmol, 89%).



Light-brown solid

m.p = 73 °C

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -52.86 (s).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42-7.35 (massif, 5H<sub>Ar</sub>), 5.89 (bs, 1H<sub>1</sub>), 5.23 (s, 2H<sub>2</sub>).

The spectroscopic data is in accordance with the literature.<sup>[25]</sup>

## **Experimental procedures**

### **Procedure A : Synthesis of trifluoromethanesulfenamides NS-2 from free amines**

In a 10 mL vial, **BB23** (145 mg, 0.5 mmol, 1 eq.) is dissolved in anhydrous acetonitrile (1 mL) and **NS-1** (0.5 mmol, 1 eq.) is added. **Tetrabutylammonium iodide** (18.5 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq.) is added and the reaction mixture is stirred at room temperature for 16 hours. The yield is determined by <sup>19</sup>F NMR using  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotoluene as an internal standard. After completion of the reaction, the reaction mixture is transferred to a separatory funnel and water (10 mL) and dichloromethane (10 mL) are added. The aqueous layer is extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The organic layers are combined and dried using MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The crude obtained is purified using flash chromatography to afford the desired compound **NS-2**.

### **Procedure B: Synthesis of trifluoromethanesulfenamides NS-2 from hydrochloride salts**

In a 10 mL vial, **BB23** (145 mg, 0.5 mmol, 1 eq.) is dissolved in anhydrous acetonitrile (1 mL) and the **amine 1** (0.5 mmol, 1 eq.) is added. **DIPEA** (0.5 mmol, 90  $\mu$ L, 1 eq.) is added. **Tetrabutylammonium iodide** (18.5 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq.) is added and the reaction mixture is stirred at room temperature for 16 hours. The yield is determined by <sup>19</sup>F NMR using  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotoluene as an internal standard. After completion of the reaction, the reaction mixture is transferred to a separatory funnel and water (10 mL) and dichloromethane (10 mL) are added. The aqueous layer is extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The organic layers are combined and dried using MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The crude obtained is purified using flash chromatography to afford the desired compound **NS-2**.

### **Procedure C: Synthesis of the Palbociclib derivative NS-2n in mechanochemistry**

In a 5 mL stainless steel reaction jar equipped with two 7 mm balls, **BB23** (72 mg, 0.25 mmol, 1 eq.) and **tetrabutylammonium iodide** (9 mg, 0.025 mmol, 0.1 eq.) and the Palbociclib **NS-1n** (113 mg, 0.25 mmol, 1 eq.) are added. Anhydrous acetonitrile (20  $\mu$ L, L.A.G: 0,1  $\mu$ L<sub>solvent</sub>/mg<sub>reagent</sub>)<sup>[34]</sup> is added. The jar is closed and added to the Retsch MM400 mixer mill. After 4 h of grinding (30 Hz), the jar is opened and the reaction mixture is recovered with dichloromethane. The organic phase is concentrated under vacuum. The yield of the reaction is determined using  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotoluene as an internal standard. The crude obtained is purified using flash chromatography to afford the Palbociclib derivative **NS-2n**

**Procedure D: Synthesis of selenimine NS-Se**

In a 10 mL vial, **tosylamide** (50 mg, 0.3 mmol, 1.5 eq.) is dissolved in toluene (2 mL). **TBAF** hydrate (335 mg, 1.2 mmol, 6 eq.) is added and the vial is evacuated and backfilled with nitrogen three times. **BG13** (64 mg, 0.2 mmol, 1 eq.) and the aryne precursor **2-(trimethylsilyl)phenyl trifluoromethanesulfonate** (100  $\mu$ L, 0.4 mmol, 2 eq.) are added and the reaction is stirred at room temperature for 24 hours. The yield is determined by <sup>19</sup>F NMR using  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotoluene as an internal standard. After the completion of the reaction, the mixture is transferred to a separatory funnel and water (10 mL is added). The aqueous phase is extracted with diethylether (3x10 mL). The combined organic phases are dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The crude is purified using flash chromatography to afford NS-Se.

**A parameter calculation**

The *A* parameter was calculated using the following equation, described in the literature:<sup>[36]</sup>

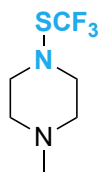
$$A = 0.0065 + 0.133\Delta\delta$$

With  $\Delta\delta$  : the difference between the chemical shifts (ppm) in DMSO-*d*<sub>6</sub> and the chemical shifts in CDCl<sub>3</sub> for the N-H proton.

Substrate	$\delta_{\text{DMSO}}$ (ppm)	$\delta_{\text{chloroforme}}$ (ppm)	Paramètre <i>A</i>
TsN(Me)H	7.36	4.35	0.41
TsN(SCF <sub>3</sub> )H ( <b>BB23H</b> )	10.87	6.19	0.63
Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	1.31	1.17	0.03
Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH-SCF <sub>3</sub> ( <b>NS-2c</b> )	5.38	2.86	0.34

## Products characterization

### 1-methyl-4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]piperazine (NS-2a)



#### Procedure A

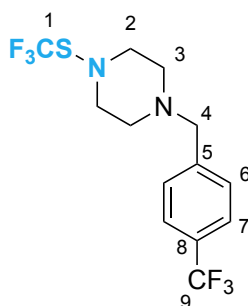
Too volatile to be isolated, 91% (NMR yield)

NMR spectrum of the crude mixture was realized

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -46.76 (s).

The spectroscopic data is in accordance with the literature data.<sup>[59]</sup>

### {[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}-4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]piperazine (NS-2b)



#### Procedure A

Colorless oil, 93 mg, 61%

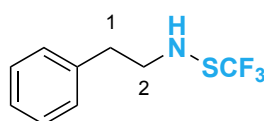
Eluent for flash chromatography: Pentane/Et<sub>2</sub>O 9/1

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -46.22 (SCF<sub>3</sub>), -62.44 (CF<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 (m, 2H<sub>7</sub>), 7.44 (m, 2H<sub>6</sub>), 3.54 (s, 2H<sub>4</sub>), 3.27 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.9 Hz, 4H<sub>2 or 3</sub>), 2.46 (m, 4H<sub>2 or 3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.33 (q, <sup>5</sup>J<sub>C-F</sub> = 1.4 Hz, Cq<sub>5</sub>), 131.54 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 323.6 Hz, Cq<sub>1</sub>), 129.66 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32.3 Hz, Cq<sub>8</sub>), 129.26 (C<sub>6</sub>), 125.40 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3.8 Hz, C<sub>7</sub>), 124.36 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 271.9 Hz, Cq<sub>9</sub>), 62.31 (C<sub>4</sub>), 57.12 (C<sub>2 or 3</sub>), 54.09 (C<sub>2 or 3</sub>).

### (2-phenylethyl)[(trifluoromethyl)sulfonyl]amine (2c)



#### Procedure A

Colorless oil, 63 mg, 60%

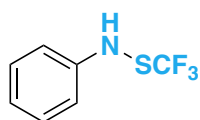
Eluent for flash chromatography: Pentane to Pentane/Et<sub>2</sub>O 9/1

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -52.43 (s).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 7.27 (m, 1H<sub>Ar</sub>), 7.21 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 3.36 (m, 2H<sub>2</sub>), 2.93 – 2.81 (massif, 3H<sub>1</sub> and N-H).

The spectroscopic data is in accordance with the literature.<sup>[17]</sup>

### *N*-[(trifluoromethyl)sulfanyl]aniline (NS-2d)



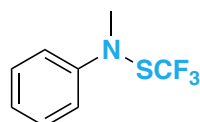
Procedure A

NMR yield: 43%, not isolated

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -53.30 (s).

The spectroscopic data is in accordance with literature data.<sup>[58]</sup>

### *N*-methyl-*N*-[(trifluoromethyl)sulfanyl]aniline (NS-2e)



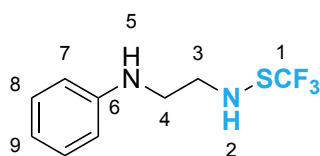
Procedure A

NMR yield: 17%, not isolated

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -50.77 (s).

The spectroscopic data are in accordance with the literature.<sup>[58]</sup>

### *N*-(2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]amino)ethyl)aniline (NS-2f)



Procedure A

Colorless oil, 87 mg, 73%

Eluent for flash chromatography: Pentane/Diethylether 9/1

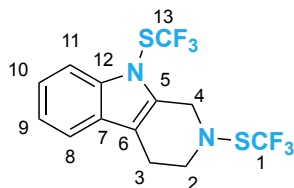
<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -52.32 (s).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23 (m, 2H<sub>7 or 8</sub>), 6.78 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.5 Hz, 1H<sub>9</sub>), 6.66 (m, 2H<sub>7 or 8</sub>), 3.78 (bs, 1H<sub>5</sub>), 3.37 – 3.26 (massif, 4H<sub>3 and 4</sub>), 3.12 (bs, 1H<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.89 (Cq<sub>6</sub>), 130.49 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 317.5 Hz, Cq<sub>1</sub>), 129.47 (C<sub>7 or 8</sub>), 118.07 (C<sub>9</sub>), 113.18 (C<sub>7 or 8</sub>), 52.45 (C<sub>3 or 4</sub>), 43.55 (C<sub>3 or 4</sub>).

HRMS (ESI): Calc. for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S: 237.0668, measured: 237.0668

**2,9-bis[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1H,2H,3H,4H,9H-pyrido[3,4-b]indole (NS-2g)**



Procedure A (with 2 equivalents of **BB23** and 0.2 eq. of **TBAI**)

White solid, 110 mg, 57%

m.p.=77 °C

Eluent for flash chromatography: Pentane 100%, then Pentane/Et<sub>2</sub>O 9/1 to 8/2

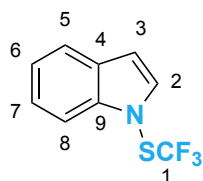
<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -48.61 (s, SCF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), -50.49 (s, SCF<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.1 Hz, 1H<sub>11 or 8</sub>), 7.47 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.7 Hz, 1H<sub>11 or 8</sub>), 7.34 (m, 1H<sub>9 or 10</sub>), 7.26 (m, 1H<sub>9 or 10</sub>), 4.49 (m, 2H<sub>4</sub>), 3.60 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 5.7 Hz, 2H<sub>2</sub>), 2.85 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 5.7 Hz, 2H<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.21 (Cq<sub>6, 7 or 12</sub>), 135.57 (Cq<sub>5</sub>), 131.32 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 321.6 Hz, Cq<sub>1</sub>), 128.73 (Cq<sub>6, 7 or 12</sub>), 128.50 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 317.2 Hz, Cq<sub>13</sub>), 123.91 (C<sub>9 or 10</sub>), 122.59 (C<sub>9 or 10</sub>), 118.66 (C<sub>8 or 11</sub>), 113.71 (Cq<sub>6, 7 or 12</sub>), 111.05 (C<sub>8 or 11</sub>), 55.50 (C<sub>2</sub>), 53.33 (C<sub>4</sub>), 22.25 (C<sub>3</sub>).

HRMS (ESI): Calc. for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> : 373.0262, measured 373.0265

**1-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1H-indole (NS-2h)**



Procedure A

Colorless oil, 42mg, 39%

Eluent for flash chromatography: Pentane

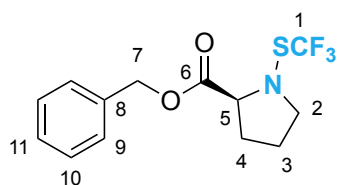
<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -50.89 (s).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (m, 2H<sub>5 and 8</sub>), 7.39 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.2 Hz, 1H<sub>6 or 7</sub>), 7.27 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.3, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.8, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.0 Hz, 1H<sub>6 or 7</sub>), 7.18 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 3.4 Hz, 1H<sub>2</sub>), 6.72 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 3.4, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 0.9 Hz, 1H<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.78 (C<sub>q3</sub>), 134.46 (C<sub>2</sub>), 129.77 (C<sub>q4</sub>), 128.73 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 316.7 Hz, C<sub>q1</sub>), 124.04 (C<sub>6 or 7</sub>), 122.33 (C<sub>6 or 7</sub>), 121.46 (C<sub>5 or 8</sub>), 111.17 (C<sub>5 or 8</sub>), 107.84 (C<sub>3</sub>)

HRMS (APCI): Calc. for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>NS: 218.0246, measured: 218.0247

**benzyl (2S)-1-(trifluoromethyl)sulfanylpyrrolidine-2-carboxylate (NS-2i)**



**Procedure B**

Yellow oil, 84mg, 56%

Eluent for flash chromatography: Pentane/Diethylether 8/2

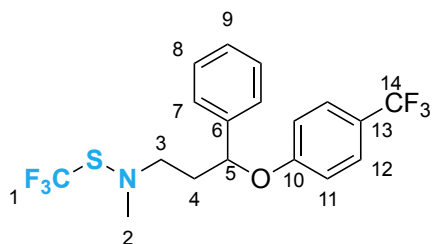
<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -50.71 (s).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 – 7.36 (massif, 5H<sub>Ar</sub>), 5.21 (AB system, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 12.3 Hz, 1H<sub>7</sub>), 5.21 (AB system, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 12.3 Hz, 1H<sub>7</sub>), 4.08 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.7, 3.5 Hz, 1H<sub>5</sub>), 3.49 (m, 1H<sub>2</sub>), 3.39 (m, 1H<sub>2</sub>), 2.27 (m, 1H<sub>4</sub>), 2.10 – 1.82 (massif, 3H<sub>3 and 4</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.14 (C<sub>q3</sub>), 135.67 (C<sub>q10</sub>), 131.04 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 320.2 Hz, C<sub>q1</sub>), 128.73 (C<sub>Ar</sub>), 128.50 (C<sub>Ar</sub>), 128.27 (C<sub>Ar</sub>), 67.28 (C<sub>5</sub>), 67.01 (C<sub>7</sub>), 56.99 (C<sub>2</sub>), 31.35 (C<sub>4</sub>), 25.09 (C<sub>3</sub>).

HRMS (ESI) : Calc. for [M+H]<sup>+</sup>: C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S: 306.0770, measured: 306.0761

**methyl({3-phenyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]propyl})[(trifluoromethyl)sulfonyl]amine (NS-2j)**



**Procedure B**

Colorless oil, 115mg, 55%

Eluent for flash chromatography: Pentane/Diethylether 6/4

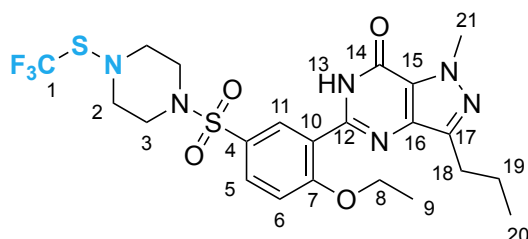
<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -46.85 (bs, 3F, SCF<sub>3</sub>), -61.57 (s, 3F, CF<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (m, 2H<sub>12</sub>), 7.40 – 7.32 (massif, 4H<sub>7 and 8</sub>), 7.30 (m, 1H<sub>9</sub>), 6.91 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.4 Hz, 2H<sub>11</sub>), 5.22 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.6, 4.6 Hz, 1H<sub>5</sub>), 3.23 (m, 2H<sub>3</sub>), 2.99 (q, <sup>5</sup>J<sub>H-F</sub> = 1.2 Hz, 3H<sub>2</sub>), 2.28 (ddt, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 14.6, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.6, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.2 Hz, 1H<sub>4</sub>), 2.18 (dtd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 14.6, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.3, 4.6 Hz, 1H<sub>4</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.64 (C<sub>q10</sub>), 140.82 (C<sub>q6</sub>), 131.72 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 324.3 Hz, C<sub>q1</sub>), 129.04 (C<sub>7 or 8</sub>), 128.16 (C<sub>9</sub>), 126.94 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3.8 Hz, C<sub>12</sub>), 125.89 (C<sub>7 or 8</sub>), 124.52 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 271.1 Hz, C<sub>14</sub>), 123.11 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32.6 Hz, C<sub>13</sub>), 115.90 (C<sub>11</sub>), 77.62 (C<sub>5</sub>), 56.26 (C<sub>3</sub>), 48.03 (C<sub>2</sub>), 37.18 (C<sub>4</sub>).

HRMS (APCI): Calc. for [M+H]<sup>+</sup>: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>NOS: 410.1008, measured: 410.1008

**5-[2-ethoxy-5-({4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]piperazin-1-yl}sulfonyl)phenyl]-1-methyl-3-propyl-1H,6H,7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (NS-2k)**



**Procedure A**

White solid, 188 mg, 67%

m.p.=220 °C

Eluent for flash chromatography: Pentane/Diethylether 5/5

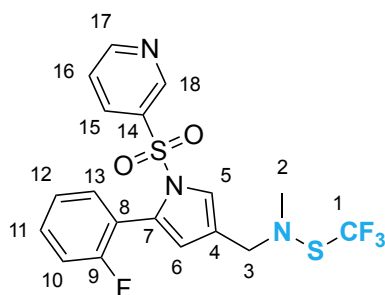
<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -46.89 (s).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.87 (s, 1H<sub>13</sub>), 8.69 (d, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 2.4 Hz, 1H<sub>11</sub>), 7.75 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.8, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 2.4 Hz, 1H<sub>5</sub>), 7.12 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.8 Hz, 1H<sub>6</sub>), 4.34 (q, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.0 Hz, 2H<sub>8</sub>), 4.22 (s, 3H<sub>21</sub>), 3.29 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.8 Hz, 4H<sub>2 or 3</sub>), 3.07 (bs, 4H<sub>2 or 3</sub>), 2.88 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.5 Hz, 2H<sub>18</sub>), 1.82 (sext, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.4 Hz, 2H<sub>19</sub>), 1.60 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.0 Hz, 3H<sub>9</sub>), 0.99 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.4 Hz, 3H<sub>20</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.58(Cq<sub>14</sub>), 153.68 (Cq<sub>Ar</sub>), 146.94 (Cq<sub>Ar</sub>), 146.45 (Cq<sub>Ar</sub>), 138.34 (Cq<sub>Ar</sub>), 131.57 (C<sub>5</sub>), 130.97 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 322.4 Hz, Cq<sub>1</sub>), 130.96 (C<sub>11</sub>), 128.83 (Cq<sub>Ar</sub>), 124.49 (Cq<sub>Ar</sub>), 121.36 (Cq<sub>Ar</sub>), 113.26 (C<sub>6</sub>), 66.15 (C<sub>8</sub>), 56.21 (C<sub>2 or 3</sub>), 46.91 (C<sub>2 or 3</sub>), 38.24 (C<sub>21</sub>), 27.75 (C<sub>18</sub>), 22.26 (C<sub>19</sub>), 14.55 (C<sub>9</sub>), 14.07 (C<sub>20</sub>).

HRMS (ESI): Calc. for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: 561.1560, measured: 561.1560

**{[5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridine-3-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}(methyl)(trifluoromethyl)sulfanylamine (NS-21)}**



**Procedure A**

Colorless oil, 128 mg, 58%

Eluent for flash chromatography: Pentane/Diethylether 5/5

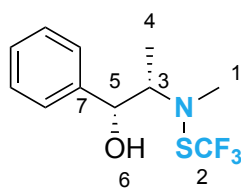
<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -47.36 (s, 3F, SCF<sub>3</sub>), -111.36 (m, 1F).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (dd, J<sub>H-H</sub> = 4.9 Hz, J<sub>H-H</sub> = 1.6 Hz, 1H<sub>Ar</sub>), 8.59 (dd, J<sub>H-H</sub> = 2.4 Hz, J<sub>H-H</sub> = 0.8 Hz, 1H<sub>Ar</sub>), 7.68 (ddd, J<sub>H-H</sub> = 8.2 Hz, J<sub>H-H</sub> = 2.5 Hz, J<sub>H-H</sub> = 1.6 Hz, 1H<sub>Ar</sub>), 7.44 – 7.36 (massif, 1H<sub>5</sub> + 1H<sub>11 or 13</sub>), 7.32 (ddd, J<sub>H-H</sub> = 8.1 Hz, J<sub>H-H</sub> = 4.8 Hz, J<sub>H-H</sub> = 0.9 Hz, 1H<sub>Ar</sub>), 7.21 – 7.10 (massif, 1H<sub>12</sub> + 1H<sub>Ar</sub>), 7.03 (ddd, J = 9.5 Hz, J = 8.3, J = 1.1 Hz, 1H<sub>10</sub>), 6.24 (d, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.8 Hz, 1H<sub>6</sub>), 4.07 (s, 2H<sub>3</sub>), 2.91 (s, 3H<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.75 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 249.3 Hz, Cq<sub>9</sub>), 154.32 (C<sub>Ar</sub>), 147.91 (C<sub>Ar</sub>), 135.09 (Cq<sub>14</sub>), 134.67 (C<sub>Ar</sub>), 133.24 (d, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 1.8 Hz, C<sub>12</sub>), 131.59 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 323.4 Hz, Cq<sub>1</sub>), 131.36 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 8.2 Hz, C<sub>11 or 13</sub>), 129.44 (Cq<sub>7</sub>), 124.90 (Cq<sub>4</sub>), 123.55 (C<sub>Ar</sub>), 123.50 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3.8 Hz, C<sub>11 or 13</sub>), 122.63 (C<sub>5</sub>), 118.86 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 15.1 Hz, Cq<sub>8</sub>), 118.17 (C<sub>6</sub>), 115.47 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 21.9 Hz, C<sub>10</sub>), 57.26 (C<sub>3</sub>), 46.48 (C<sub>8</sub>).

HRMS (ESI): Calc. for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 446.0615, measured: 446.0615

**(1R,2S)-2-{methyl[(trifluoromethyl)sulfanyl]amino}-1-phenylpropan-1-ol (NS-2m)**



Procedure A

Colorless oil, 57 mg, 43%,

Eluent for flash chromatography: Pentane/Diethylether 9/1

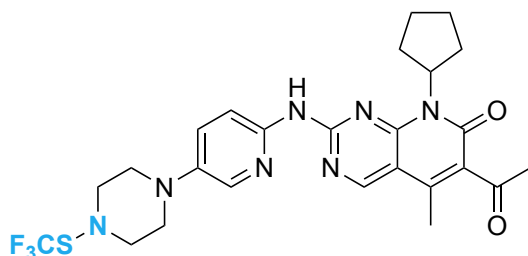
<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -51.17 (s).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 – 7.24 (massif, 5H<sub>Ar</sub>), 4.82 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 5.4 Hz, 1H<sub>5</sub>), 3.34 (m, 1H<sub>3</sub>), 2.93 (q, <sup>5</sup>J<sub>H-F</sub> = 0.9 Hz, 3H<sub>1</sub>), 2.01 (bs, 1H<sub>6</sub>), 1.22 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.8 Hz, 3H<sub>4</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.11 (Cq<sub>7</sub>), 131.00 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 321.6 Hz, Cq<sub>2</sub>), 128.56 (C<sub>Ar</sub>), 127.93 (C<sub>Ar</sub>), 126.26 (C<sub>Ar</sub>), 75.85 (C<sub>5</sub>), 69.61 (C<sub>3</sub>), 44.91 (C<sub>1</sub>), 13.40 (C<sub>4</sub>).

HRMS (ESI): Calc. for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NOS: 266.0821, measured: 266.0829

**6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-[(5-{4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]piperazin-1-yl}pyridin-2-yl)amino]-7H,8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (NS-2n)**



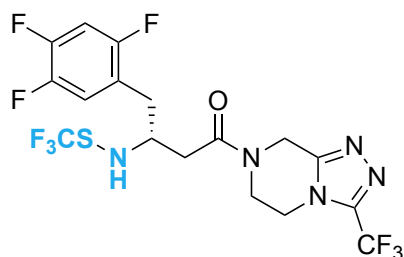
Procedure C

NMR yield: 87%

The product was not obtained pure after flash chromatography

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -46.14 (s).

**(3R)-1-[3-(trifluoromethyl)-5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-3-[(trifluoromethyl)sulfonylamino]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-one (NS-2p)**



Procedure A

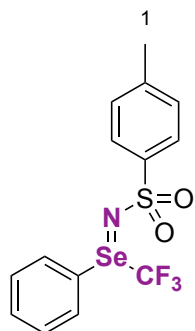
NMR yield: 95%

The product was not obtained pure after flash chromatography

Two rotamers: 70/30

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -53.28 (s, 0.9F, SCF<sub>3</sub>), -53.63 (s, 2.1F, SCF<sub>3</sub>), -63.04 (s, 0.9F, CF<sub>3</sub>), -63.21 (s, 2.1F, CF<sub>3</sub>), -119.16 (m, 1F), -135.13 (m, 1F), -142.64 (m, 1F).

**4-methyl-N-[(Z)-phenyl(trifluoromethyl)-λ<sub>4</sub>-selanylidene]benzene-1-sulfonamide (NS-Se)**



Procedure D

NMR yield: 55%

The product was not obtained pure after flash chromatography

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -35.46 (s).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97 – 7.80 (massif, 3H<sub>Ar</sub>), 7.61 – 7.38 (massif, 3H<sub>Ar</sub>), 7.32 – 7.21 (massif, 3H<sub>Ar</sub>), 2.38 (s, 3H<sub>1</sub>).

HRMS (APCI): Calc. for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>SSe: 395.9779, measured: 395.9775

## Références bibliographiques

- [1] X. Guo-Liang, J. Shang-Hua, S. Xiangdong, F. Behmagham, *J. Fluorine Chem.* **2020**, 235, 109524.
- [2] *Emerging Fluorinated Motifs: Synthesis, Properties and Applications* (Eds: D. Cahard, J. A. Ma), Wiley, Weinheim, Germany, **2020**.
- [3] S. Alazet, K. Ollivier, T. Billard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2354-2357.
- [4] a) A. Leo, C. Hansch, D. Elkins, *Chem. Rev.* **1971**, 71, 525-616; b) C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, K. H. Kim, D. Nikaitani, E. J. Lien, *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 1207-1216; c) K. Grollier, A. De Zordo-Banliat, F. Bourdreux, B. Pegot, G. Dagousset, E. Magnier, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 6028-6033; d) C. Delobel, F. Toulgoat, T. Billard, *J. Fluorine Chem.* **2024**, 279, 110353.
- [5] a) C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Del. Rev.* **2001**, 46, 3-26; b) Z. Wang, H. R. Felstead, R. I. Troup, B. Linclau, P. T. F. Williamson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202301077; c) J. A. Arnott, S. L. Planey, *Expert Opin. Drug Discovery* **2012**, 7, 863-875.
- [6] a) P. Davies, J. B. Doherty, P. E. Finke, J. L. Humes, E. S. Leudke, M. Maccoss, R. A. Mumford, S. K. Shah (Merck and Co., Inc.), GB2266527, **1993** [*Chem. Abstr.* 121:9147]; b) C. P. Dorn, P. E. Finke, M. Maccoss, J. B. Doherty, S. K. Shah, W. K. Hagmann (Merck and Co., Inc.), EP481671, **1992** [*Chem. Abstr.* 117:131048]; c) R. A. Firestone, P. L. Barker, J. M. Pisano, B. M. Ashe, M. E. Dahlgren, *Tetrahedron* **1990**, 46, 2255-2262; d) K. K. Sahu, V. Ravichandran, V. K. Mourya, R. K. Agrawal, *Med. Chem. Res.* **2007**, 15, 418-430.
- [7] a) M. Nakayama, M. Yamada (Takeda Chemical Industries, Ltd.), WO2002054867, **2002** [*Chem. Abstr.* 137:89802]; b) O. Schallner, H.-G. Schwarz, D. Hoischen, K.-H. Linker, M. W. Drewes, P. Dahmen, D. Feucht, R. Pontzen (Bayer Aktiengesellschaft), WO2002006277, **2002** [*Chem. Abstr.* 136:118455]; c) T. Tabuchi, T. Yamamoto, M. Nakayama (Takeda Chemical Industries, Ltd.), WO2000065913, **2000** [*Chem. Abstr.* 133:350233]
- [8] C. W. Tullock, D. D. Coffman, *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 2016-2019.
- [9] S. Munavalli, D. K. Rohrbaugh, D. I. Rossman, F. J. Berg, G. W. Wagner, H. D. Durst, *Synth. Commun.* **2000**, 30, 2847-2854.
- [10] A. Haas, D. Kortmann, R. Hoffman, W. Vömel, *J. Fluorine Chem.* **1978**, 11, 337-363.
- [11] D. M. Ceacareanu, M. R. C. Gerstenberger, A. Haas, *Chem. Ber.* **1983**, 116, 3325-3331.
- [12] O. D. Gupta, W. A. Kamil, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **1985**, 24, 2126-2129.
- [13] A. Kolasa, M. Lieb, *J. Fluorine Chem.* **1995**, 70, 45-47.
- [14] L. M. Yagupol'skii, A. V. Bezdudnyi, Y. L. Yagupol'skii, *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, 42, 1275-1279.
- [15] a) D. Koziakov, M. Majek, A. Jacobi von Wangelin, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 6722-6725; b) D. H. Moore, H. G. Wall, *Drug Chem. Toxicol.* **1991**, 14, 343-352.
- [16] M. E. Peach, *Can. J. Chem.* **1967**, 45, 429-432.
- [17] C. Xu, B. Ma, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9316-9320.
- [18] C. Bohnen, C. Bolm, *Org. Lett.* **2015**, 17, 3011-3013.
- [19] H.-Y. Xiong, X. Pannecoucke, T. Besset, *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 620-624.
- [20] L. B. Heifets, M. D. Iseman, P. J. Lindholm-Levy, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1986**, 30, 927-932.
- [21] N. Thota, P. Makam, K. K. Rajbongshi, S. Nagiah, N. S. Abdul, A. A. Chuturgoon, A. Kaushik, G. Lamichhane, A. M. Somboro, H. G. Kruger, T. Govender, T. Naicker, P. I. Arvidsson, *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, 10, 1457-1461.

- [22] Y. D. Yang, A. Azuma, E. Tokunaga, M. Yamasaki, M. Shiro, N. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8782-8785.
- [23] Z. Huang, Y. D. Yang, E. Tokunaga, N. Shibata, *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 525-527.
- [24] X. G. Yang, K. Zheng, C. Zhang, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2026-2031.
- [25] A. Ferry, T. Billard, B. R. Langlois, E. Bacqué, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9362-9365.
- [26] T. Billard, *C. R. Chim.* **2024**, *27*, 217-226.
- [27] Q. Glenadel, S. Alazet, T. Billard, *J. Fluorine Chem.* **2015**, *179*, 89-95.
- [28] R. Pluta, M. Rueping, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 17315-17318.
- [29] M. Li, J. Guo, X. S. Xue, J. P. Cheng, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 264-267.
- [30] D. Zhu, Y. Gu, L. Lu, Q. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10547-10553.
- [31] P. Zhang, M. Li, X. S. Xue, C. Xu, Q. Zhao, Y. Liu, H. Wang, Y. Guo, L. Lu, Q. Shen, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7486-7509.
- [32] C. Delobel, E. Chefdeville, F. Toulgoat, T. Billard, *Adv. Synth. Catal.* **2024**, *366*, 3474-3480.
- [33] a) F. Brotzel, Y. C. Chu, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3679-3688; b) H. Mayr, T. Bug, M. F. Gotta, N. Hering, B. Irrgang, B. Janker, B. Kempf, R. Loos, A. R. Ofial, G. Remennikov, H. Schimmel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9500-9512.
- [34] P. Ying, J. Yu, W. Su, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1246-1271.
- [35] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463.
- [36] M. H. Abraham, R. J. Abraham, J. Byrne, L. Griffiths, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3389-3394.
- [37] V. R. Padma Priya, S. Sugapriya, G. Chandra Nandi, *Eur. J. Org. Chem.* **2025**, *28*, e202500026.
- [38] M. Erhart, R. Mews, F. Pauer, D. Stalke, G. M. Sheldrick, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2411-2416.
- [39] G. H. Sprenger, A. H. Cowley, *J. Fluorine Chem.* **1976**, *7*, 333-346.
- [40] R. F. Swindell, J. M. Shreeve, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5713-5718.
- [41] S. D. Morse, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 33-35.
- [42] Y. Macé, C. Urban, C. Pradet, J. Marrot, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3150-3153.
- [43] E. Magnier, M. Tordeux, R. Goumont, K. Magder, C. Wakselman, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *124*, 55-59.
- [44] B. Pégot, C. Urban, P. Diter, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 7800-7808.
- [45] C. Urban, Y. Macé, F. Cadoret, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2805-2814.
- [46] a) I. H. K. Samarasinghe, S. Walpalage, D. G. Edirisinghe, S. M. Egodage, *Prog. Rubber, Plast. Recycl. Technol.* **2020**, *37*, 190-202; b) A. Mountassir, T. Tirri, P. Sund, C.-E. Wilén, *Polym. Degrad. Stab.* **2021**, 188.
- [47] a) I. V. Koval, E. M. Shembel, O. V. Chervakov, T. G. Oleinik, N. I. Globa, *Russ. J. Appl. Chem.* **2003**, *76*, 1611-1614; b) W. E. Diederich, M. Haake, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3817-3830.
- [48] a) M. Andresini, M. Spennacchio, G. Romanazzi, F. Ciriaco, G. Clarkson, L. Degennaro, R. Luisi, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7129-7134; b) G. F. Yang, H. S. Huang, X. K. Nie, S. Q. Zhang, X. Cui, Z. Tang, G. X. Li, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 4581-4591; c) G. Huang, J. Ye, M. A. Bashir, Y. Chen, W. Chen, X. Lu, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 11728-11734; d) G. Huang, J. Ye, M. Tan, Y. Chen, X. Lu, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 16116-16121; e) M. Fimm, F. Saito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202408380; f) Z. K. Zhang, Y. Yuan, H. Peng, Y. Han, J. Zhang, J. Yang, *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 17609-17614; g) V. R. P. Priya, S. Sugapriya, M. A. A. Haritha, K. Natarajan, K. Ramesh, N. G. Chandra, *ACS*

- Sustainable Chem. Eng.* **2025**, *13*, 1196-1202; h) M. Li, J. Wang, X. Ou, J. Yu, *Org. Biomol. Chem.* **2025**, *23*, 3171-3176.
- [49] a) G. Bhave, C. F. Cummings, R. M. Vanacore, C. Kumagai-Cresse, I. A. Ero-Tolliver, M. Rafi, J.-S. Kang, V. Pedchenko, L. I. Fessler, J. H. Fessler, B. G. Hudson, *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 784-790; b) R. Vanacore, A.-J. L. Ham, M. Voehler, C. R. Sanders, T. P. Conrads, T. D. Veenstra, K. B. Sharpless, P. E. Dawson, B. G. Hudson, *Science* **2009**, *325*, 1230-1234; c) N. S. Greenwood, Z. W. Boyer, J. A. Ellman, C. Gnam, *J. Med. Chem.* **2025**, *68*, 4079-4100.
- [50] a) M. Andresini, A. Tota, L. Degennaro, J. A. Bull, R. Luisi, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 17293-17321; b) F. Collet, R. H. Dodd, P. Dauban, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5473-5476; c) H. Okamura, C. Bolm, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 482-487.
- [51] a) S. Raghavan, C. N. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1585-1588; b) J. L. García Ruano, C. Alemparte, F. R. Clemente, L. González Gutiérrez, R. Gordillo, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2919-2925.
- [52] a) S. Patel, N. S. Greenwood, B. Q. Mercado, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2024**, *26*, 6295-6300; b) N. S. Greenwood, A. T. Champlin, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 17808-17814; c) X. Wu, M. Chen, S. Zheng, F.-S. He, J. Wu, *J. Fluorine Chem.* **2024**, *273*; d) X. Wu, M. Chen, F.-S. He, J. Wu, *Green Chem.* **2023**, *25*, 9092-9096; e) Y. Han, Y. Yuan, S. Qi, Z. K. Zhang, X. Kong, J. Yang, J. Zhang, *Org. Lett.* **2024**, *26*, 3906-3910; f) Y. Yuan, Y. Han, Z. K. Zhang, S. Sun, K. Wu, J. Yang, J. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202409541.
- [53] a) Q. Liang, L. A. Wells, K. Han, S. Chen, M. C. Kozlowski, T. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 6310-6318; b) N. S. Greenwood, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 2830-2834; c) Q. Liang, X. Zhang, M. E. Rotella, Z. Xu, M. C. Kozlowski, T. Jia, *Nat. Catal.* **2024**, *7*, 1010-1020; d) X. Wu, J. Zheng, F. S. He, J. Wu, *Org. Lett.* **2024**, *26*, 8200-8205; e) N. S. Greenwood, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 4759-4764; f) G. Huang, X. Lu, F. Liang, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 3179-3183; g) Q. Zhou, J. Li, T. Wang, X. Yang, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 4335-4339; h) X. Wu, Y. Li, M. Chen, F. S. He, J. Wu, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 9352-9359; i) V. R. Padma Priya, A. H. Mercy, K. Natarajan, S. Ravindra, G. C. Nandi, *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 9043-9050; j) X. Wu, M. Chen, F. S. He, J. Wu, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 5157-5161; k) Y. Guo, Z. Zhuang, X. Feng, Q. Ma, N. Li, C. Jin, H. Yoshida, J. Tan, *Org. Lett.* **2023**; l) X. Zhuang, H. Li, Z. Feng, H. Wang, *Org. Lett.* **2025**, *27*, 4886-4892; m) M. Zhang, Y. Tan, H. Yang, X. Fu, Y. Liu, Z. Wang, Q. Wang, *ACS Catal.* **2025**, *15*, 4007-4016.
- [54] a) A. T. Champlin, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 7607-7614; b) G. Huang, X. Lu, K. Yang, X. Xu, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 3173-3178; c) Y. Chen, D. M. Fang, H. S. Huang, X. K. Nie, S. Q. Zhang, X. Cui, Z. Tang, G. X. Li, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 2134-2138; d) F. Wang, W. Xiang, Y. Xie, L. Huai, L. Zhang, X. Zhang, *Sci. Adv.* **2024**, *10*, eadq2768; e) A. T. Champlin, N. Y. Kwon, J. A. Ellman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202408820; f) M. Zhang, L. Liu, Y. Tan, Y. Jing, Y. Liu, Z. Wang, Q. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202318344.
- [55] Y. Luo, X. He, Y. Jiang, J. Li, L. Wu, Z. Cai, L. He, *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 11766-11776.
- [56] X. Lu, G. Huang, J. Ye, M. A. Bashir, J. Su, K. Yang, F. Liang, X. Xu, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 2151-2156.
- [57] X. B. Wu, Y. Shen, H. J. Jiang, L. Z. Gong, *Org. Lett.* **2025**, *27*, 2845-2851.
- [58] Q. Glenadel, S. Alazet, F. Baert, T. Billard, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 960-964.
- [59] S. Miraghaee, T. Umemoto, G. B. Hammond, *Org. Lett.* **2024**, *26*, 6459-6464.



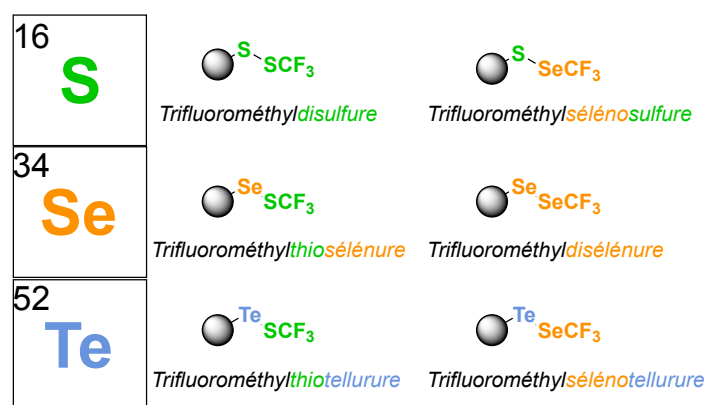
***Partie IV : Nouvelles  
voies d'accès aux  
motifs chalcogène-  
chalcogène-CF<sub>3</sub>***

## Sommaire de la Partie IV

<b>Sommaire de la Partie IV .....</b>	<b>252</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>253</b>
<b>Chapitre 1: État de l'art de la synthèse des motifs chalcogène-chalcogène-CF<sub>3</sub> .....</b>	<b>255</b>
<b>Chapitre 2: Synthèse du motif S-S-CF<sub>3</sub> à partir de l'anion trifluorométhanthiolate .....</b>	<b>269</b>
<b>Chapitre 3: Synthèse des motifs S-Se-CF<sub>3</sub> et S-Se-R<sub>F</sub>.....</b>	<b>275</b>
<b>Chapitre 4: Synthèse du trifluorométhylthiosélénure de benzyle BnSeSCF<sub>3</sub>.</b>	<b>289</b>
<b>Chapitre 5: Synthèse des motifs Se-Se-CF<sub>3</sub> et Se-Se-R<sub>F</sub>.....</b>	<b>295</b>
<b>Chapitre 6: Extension aux motifs Te-SCF<sub>3</sub> et Te-SeCF<sub>3</sub>.....</b>	<b>303</b>
<b>Conclusion de la Partie IV .....</b>	<b>308</b>
<b>Partie expérimentale.....</b>	<b>311</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>339</b>

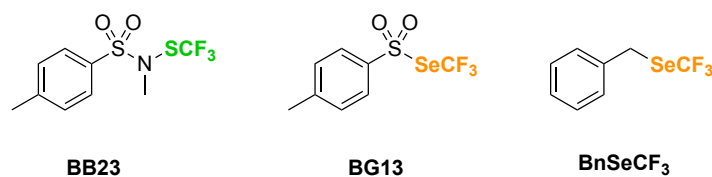
## Introduction

Cette partie décrit l'association entre deux atomes de la famille des chalcogènes (S, Se ou Te) et le groupement CF<sub>3</sub> pour former une nouvelle famille de composés fluorés (**Figure 1**). Le développement de nouvelles voies d'accès vers ces groupements fluorés, dont certains sont peu voire pas décrits, s'inscrit dans la dynamique de recherche de nouveaux motifs fluorés émergents combinant fluor et hétéroatomes, motifs qui attirent particulièrement l'attention due à leurs propriétés.<sup>[1]</sup>



*Figure 1 : Différents motifs chalcogène-chalcogène-CF<sub>3</sub>*

Afin d'accéder à ces groupements fluorés, nous utiliserons la palette de réactifs de trifluorométhylchalcogénéation développée par notre laboratoire, et qui font preuve d'une réactivité très variée (**Figure 2**).<sup>[2]</sup>



*Figure 2 : Les différents réactifs de trifluorométhylchalcogénéation du laboratoire*



## Chapitre 1: État de l'art de la synthèse des motifs chalcogène-chalcogène-CF<sub>3</sub>

<b>I. Voies de synthèse du motif S-S-CF<sub>3</sub> .....</b>	<b>257</b>
<i>a. A partir du chlorure de trifluorométhylsulfényl : CF<sub>3</sub>SCL.....</i>	<i>257</i>
<i>b. A partir du bis(trifluorométhyl)disulfure : CF<sub>3</sub>SSCF<sub>3</sub>.....</i>	<i>258</i>
<i>c. A partir de réactifs de trifluorométhylthiolation électrophile .....</i>	<i>259</i>
<i>d. A partir de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl et CF<sub>3</sub>SOCl.....</i>	<i>261</i>
<i>e. A partir d'autres méthodes .....</i>	<i>263</i>
<b>II. Voies de synthèse du motif Se-S-CF<sub>3</sub>.....</b>	<b>264</b>
<i>a. A partir de CF<sub>3</sub>SCL.....</i>	<i>264</i>
<i>b. A partir de réactifs de trifluorométhylthiolation électrophile .....</i>	<i>265</i>
<i>c. A partir de réactifs de trifluorométhylthiolation nucléophile.....</i>	<i>265</i>
<b>III. Voies de synthèse des motifs S-Se-CF<sub>3</sub> et Se-Se-CF<sub>3</sub> .....</b>	<b>266</b>
<i>a. Synthèse du motif S-Se-CF<sub>3</sub>.....</i>	<i>267</i>
<i>b. Synthèse du motif Se-Se-CF<sub>3</sub>.....</i>	<i>267</i>



## I. Voies de synthèse du motif S-S-CF<sub>3</sub>

Les composés trifluorométhyldisulfures S-S-CF<sub>3</sub> sont déjà largement décrits dans la littérature, à partir d'une variété de réactifs différents.

### a. A partir du chlorure de trifluorométhylsulfényl : CF<sub>3</sub>SCI

Le chlorure de trifluorométhylsulfényl CF<sub>3</sub>SCI est un gaz (T<sub>eb</sub> = -4 °C)<sup>[3]</sup> présentant une toxicité sévère.<sup>[4]</sup> Malgré ces obstacles à son utilisation, ce réactif est souvent décrit dans la littérature pour synthétiser le motif S-S-CF<sub>3</sub> (Schéma 1).<sup>[5]</sup>

La première synthèse d'un trifluorométhyldisulfure a été décrite en 1964 par Sheppard. En faisant réagir le thiophénol avec CF<sub>3</sub>SCI en présence de pyridine pour piéger l'acide chlorhydrique formé *in situ*, il obtient le disulfure trifluorométhylé avec un bon rendement.<sup>[5a]</sup> Peu après, le groupe de Peach développe une méthode similaire, et fait aussi réagir un thiol aliphatique, le *n*-propanethiol. L'acide chlorhydrique formé est retiré du milieu par distillation basse pression.<sup>[5b]</sup> Le groupe de Grobe décrit également des conditions proches de celles de Sheppard et il peut ainsi fonctionnaliser le méthane-thiol.<sup>[5c]</sup> Plus tard, Rossman et ses collègues mettent au point la fonctionnalisation du iodo-perfluoro-*t*-butane en présence de fluorure d'argent et de soufre élémentaire, et le produit est obtenu avec un excellent rendement.<sup>[5d]</sup> Enfin, en faisant réagir le 1,3-dithiane avec CF<sub>3</sub>SCI, le groupe de Munavalli obtient un mélange complexe de composés, dont des trifluorométhyldisulfures qu'ils identifient en spectrométrie de masse.<sup>[5e]</sup>

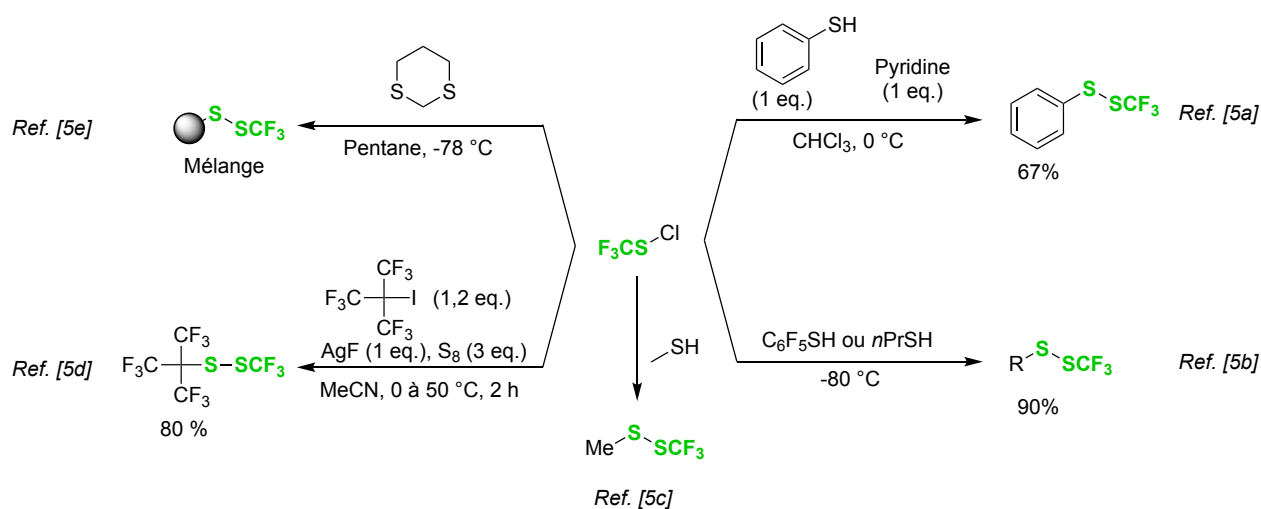
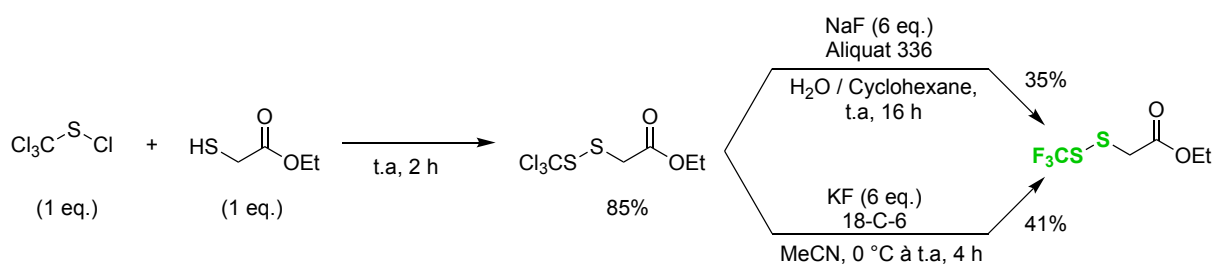


Schéma 1 : Voies de synthèse du motifs S-S-CF<sub>3</sub> à partir de CF<sub>3</sub>SCI

Ces voies de synthèse, en plus de nécessiter l'utilisation d'un gaz toxique, sont sévèrement limitées en termes de substrats pouvant être fonctionnalisés.

Comme alternative à l'utilisation de ce gaz toxique, le groupe de DeMarinis décrit la réaction de son analogue chloré et liquide à température ambiante, le chlorure de trichlorométhylsulfényl (CCl<sub>3</sub>SCl), avec un thiol pour former le motif S-S-CCl<sub>3</sub>. Les atomes de chlore peuvent par la suite être échangés par des atomes de fluor en présence d'ions fluorures, pour aboutir à la formation du groupement S-S-CF<sub>3</sub> désiré (**Schéma 2**).<sup>[6]</sup>

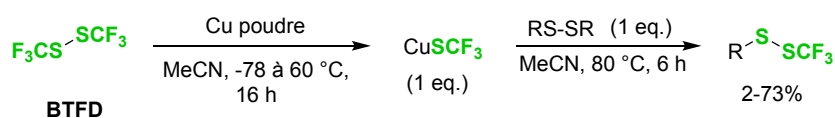


*Schéma 2 : Synthèse du motif S-S-CF<sub>3</sub> à partir de CCl<sub>3</sub>SCl*

### **b. A partir du bis(trifluorométhyl)disulfure : CF<sub>3</sub>SSCF<sub>3</sub>**

Le bis(trifluorométhyl)disulfure (**BTFD**) est un liquide volatil qui a été utilisé comme fumigant dans l'agriculture. Ce composé est aussi très toxique,<sup>[7]</sup> notamment au niveau des voies respiratoires, mais il a néanmoins été utilisé pour la synthèse de trifluorométhyldisulfures.

A partir du **BTFD**, le groupe de Munavalli a décrit la synthèse du trifluorométhylthiolate de cuivre. Ensuite, en faisant réagir ce sel métallique sur différents disulfures, une variété de composés comportant le motif S-S-CF<sub>3</sub> est obtenue. Cette réaction fonctionne bien avec le diphenyldisulfure mais les résultats sont mauvais à partir de disulfures aliphatiques (**Schéma 3**).<sup>[8]</sup>



*Schéma 3 : Synthèse du motif S-S-CF<sub>3</sub> à partir du CuSCF<sub>3</sub>*

Plus tard, le même groupe relate la réactivité d'organomagnésiens sur le **BTFD** ainsi que sur le (CF<sub>3</sub>S)S(SCF<sub>3</sub>). Cette réaction radicalaire aboutit à la formation d'un mélange complexe de différents produits, et certains trifluorométhyldisulfures sont observés (**Schéma 4**).<sup>[9]</sup>

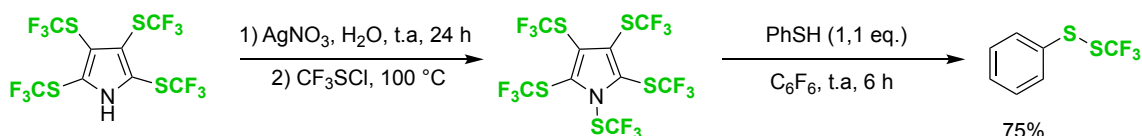
Schéma 4 : Synthèse du motif S-S-CF<sub>3</sub> à partir de réactifs de Grignard

Comme démontré par ces exemples, l'utilisation du **BTFD** pour la synthèse du motif S-S-CF<sub>3</sub> reste très limitée et donne globalement de mauvais résultats.

### c. A partir de réactifs de trifluorométhylthiolation électrophile

Le motif SCF<sub>3</sub> étant un motif d'intérêt en chimie organique,<sup>[1]</sup> de nombreux réactifs de trifluorométhylthiolation ont été développés.<sup>[10]</sup> Parmi eux, toute une panoplie de réactifs de trifluorométhylthiolation électrophile disposant du motif N-SCF<sub>3</sub> a été mise au point, et ils ont pu être employés pour synthétiser le motif S-S-CF<sub>3</sub> à partir de thiols.

Le premier exemple d'utilisation d'un réactif N-SCF<sub>3</sub> pour la synthèse du motif S-S-CF<sub>3</sub> a été relaté par Haas et son groupe. Ils décrivent la synthèse d'un pyrrole penta-trifluorométhylthiolé, qui peut ensuite réagir simplement avec le thiophénol avec un très bon rendement. Néanmoins, le pyrrole doit être synthétisé à partir du gaz toxique CF<sub>3</sub>SCl (**Schéma 5**).<sup>[11]</sup>

Schéma 5 : Synthèse de S-S-CF<sub>3</sub> à partir de pyrrole penta-SCF<sub>3</sub>

Plus récemment, de nombreux réactifs électrophiles de trifluorométhylthiolation possédant un motif N-SCF<sub>3</sub> ont été utilisés pour former le motif S-S-CF<sub>3</sub> à partir de thiols (**Schéma 6**).<sup>[12]</sup>

En 2014, le groupe de Shen décrit un nouveau réactif de trifluorométhylthiolation électrophile, la *N*-trifluorométhylthiosaccharine. Avec ce réactif, Shen et ses collègues ont fonctionnalisé avec succès, et dans des conditions très douces, de nombreux composés différents, dont des thiols.<sup>[12a]</sup> En parallèle, Rueping relate l'utilisation du Phtalimide-SCF<sub>3</sub> pour la fonctionnalisation de thiols pour former le motif S-S-CF<sub>3</sub>. Les conditions sont néanmoins plus dures (chauffage à 80 °C), car ce réactif est moins électrophile que la saccharine de Shen.<sup>[12b]</sup> Plus tard, le **BB13H** et le **BB23** ont à leur tour été utilisés pour fonctionnaliser des thiols, respectivement par le groupe de Dolenc<sup>[12c]</sup> et de Billard.<sup>[12d]</sup> Ces réactifs doivent cependant être activés dans des conditions acides (catalytiques avec le **BB23**) pour que le produit S-S-CF<sub>3</sub>

se forme. Enfin, à partir de son nouveau réactif Dibenzènesulfonimide-N-SCF<sub>3</sub>, Shen développe des conditions de réaction similaires à celles de la saccharine pour fonctionnaliser des thiols.<sup>[12e]</sup> Tous ces réactifs étant stables et simples à synthétiser, ils constituent une excellente alternative aux réactifs précédemment décrits pour obtenir les trifluorométhyldisulfures.

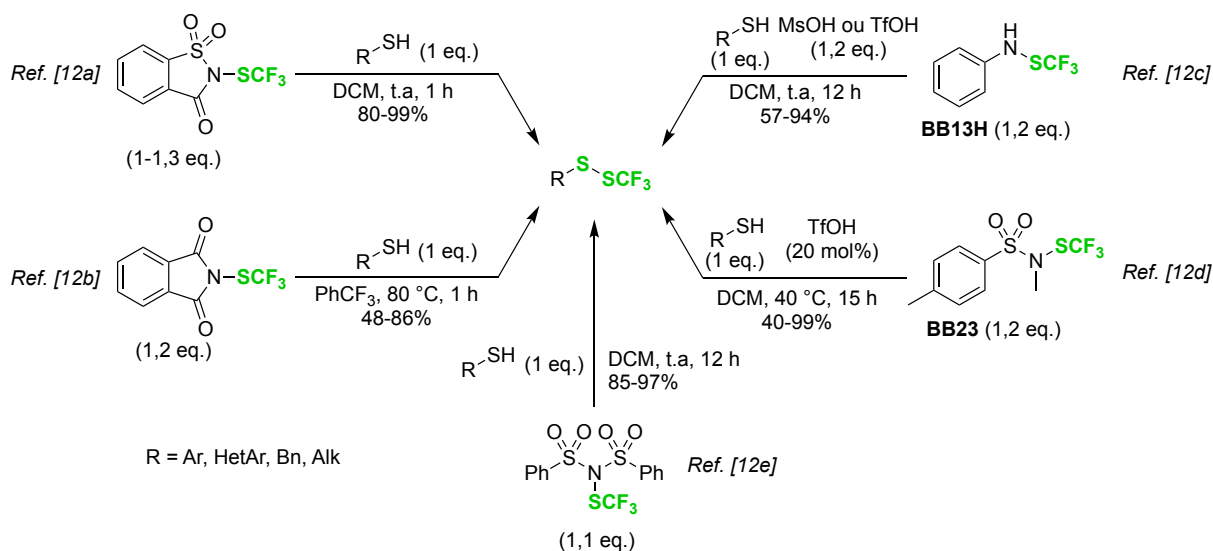


Schéma 6 : Voies de synthèse du motif S-S-CF<sub>3</sub> à partir de réactifs électrophiles N-SCF<sub>3</sub>

Comme alternative aux réactifs N-SCF<sub>3</sub>, un autre réactif de trifluorométhylthiolation électrophile a été développé par Zhang en 2020 avec un iode hypervalent. Son groupe a montré que ce réactif réagit très efficacement avec un thiol aromatique ou différentes molécules intéressantes biologiquement, comme des dipeptides contenant une cystéine ou le thioglucose. (Schéma 7).<sup>[13]</sup>

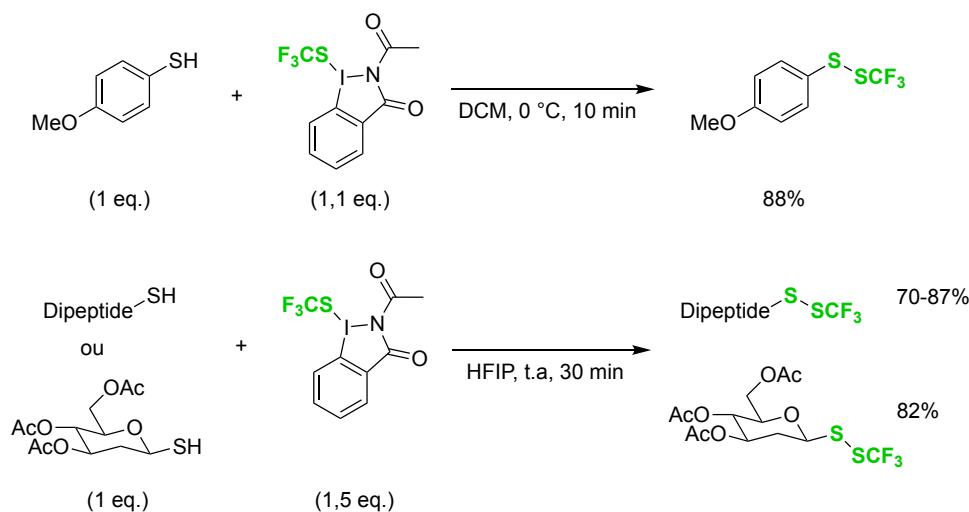
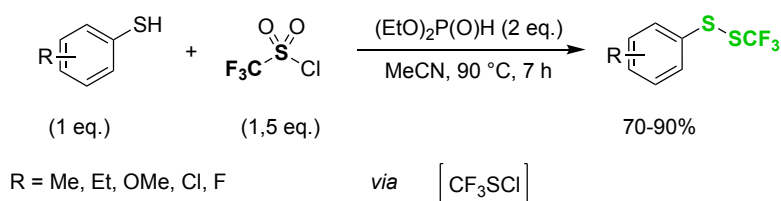


Schéma 7 : Synthèse du motif S-S-CF<sub>3</sub> à partir d'un réactif d'iode hypervalent

***d. A partir de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl et CF<sub>3</sub>SOCl***

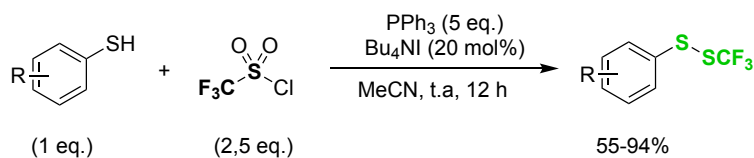
Le principal problème lié à l'utilisation des réactifs de trifluorométhylthiolation précédemment décrit est leur synthèse, qui se fait en plusieurs étapes et peut parfois être difficile. Face à cela, le chlorure de triflyl CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl constitue une alternative intéressante. En effet, ce liquide est commercial et son utilisation en tant que réactif de trifluorométhylthiolation électrophile pour la synthèse du motif S-S-CF<sub>3</sub> a été décrite.

Le groupe de Yi a en premier décrit l'utilisation de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl comme réactif de trifluorométhylthiolation électrophile. En présence de phosphite, qui joue le rôle de réducteur, le CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl est converti en CF<sub>3</sub>SCl, qui est l'espèce réactive clé de la réaction. Ce chlorure de trifluorométhylsulfényl généré *in situ* peut ensuite réagir avec différents thiols aromatiques pour former les produits souhaités avec d'excellents rendements. Les conditions de réaction sont néanmoins assez dures, avec un chauffage à 90 °C pendant plusieurs heures (**Schéma 8**).<sup>[14]</sup>

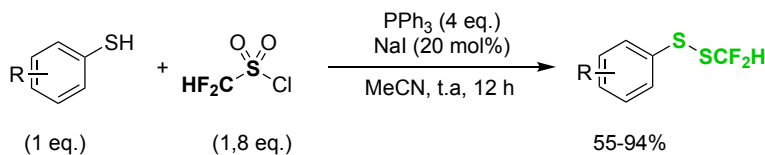


**Schéma 8** : Synthèse de S-S-CF<sub>3</sub> avec CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl et un phosphite

Plus tard, Lu et ses collègues décrivent une méthode similaire mais dans des conditions beaucoup plus douces à température ambiante (**Schéma 9**).<sup>[15]</sup> Cette fois-ci, le CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl est réduit en CF<sub>3</sub>SCl par un iodure de phosphonium, qui est généré *in situ* à partir de triphénylphosphine et de Bu<sub>4</sub>NI. Avec cette méthode, de nombreux thiols aromatiques ont pu être convertis avec succès en dérivés présentant le motif S-S-CF<sub>3</sub>. Les auteurs ont aussi relaté l'utilisation d'un analogue avec le motif HCF<sub>2</sub> (HF<sub>2</sub>CSO<sub>2</sub>Cl), qui est lui aussi commercial. Ce composé réagit de manière identique au CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl et permet donc d'obtenir des dérivés possédant le groupement S-S-CF<sub>2</sub>H.

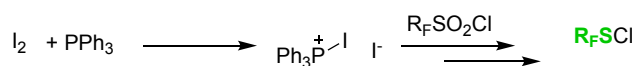
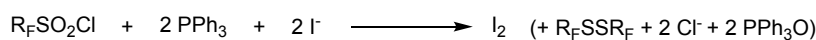


R = Me, Ar, OH, OMe, Hal, NO<sub>2</sub>, AcNH



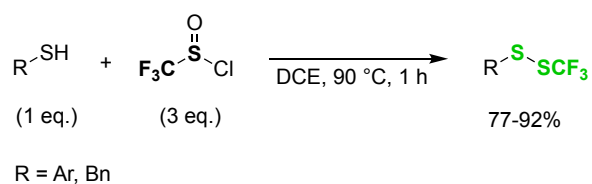
R = Me, Ar, OH, OMe, NO<sub>2</sub>, AcNH

**Mécanisme:**



*Schéma 9 : Synthèse du motif S-S-CR<sub>F</sub> avec R<sub>F</sub>SO<sub>2</sub>Cl et PPh<sub>3</sub>*

Lorsque CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl est réduit avec les méthodes précédentes, la formation intermédiaire de chlorure de trifluorométhylsulfinyl CF<sub>3</sub>SOCl est observée, avant qu'il ne soit complètement réduit en CF<sub>3</sub>SCl. Le groupe de Yi a alors postulé que le CF<sub>3</sub>SOCl pourrait être utilisé comme réactif de trifluorométhylthiolation électrophile, en tirant partie de sa dismutation en CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl et en CF<sub>3</sub>SCl, sans ajouter de réducteurs dans le milieu. Le postulat de Yi s'est avéré et CF<sub>3</sub>SOCl a donc pu être utilisé pour former différents composés S-S-CF<sub>3</sub> à partir de thiols aromatiques et benzyliques et avec de très bons résultats. Le CF<sub>3</sub>SOCl peut être simplement obtenu par réaction entre le réactif de Langlois CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Na et le chlorure de thionyl (**Schéma 10**).<sup>[16]</sup>



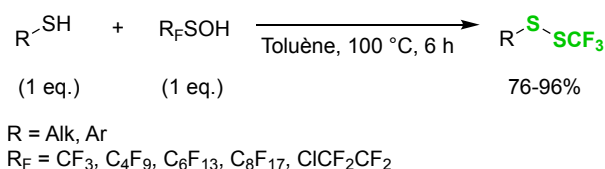
*Schéma 10 : Synthèse de composés S-S-CF<sub>3</sub> par dismutation de CF<sub>3</sub>SOCl*

Le chlorure de triflyl ainsi que le chlorure de trifluorométhylsulfinyl permettent donc de former des trifluorométhyldisulfures avec de bons résultats en formant *in situ* l'espèce réactive CF<sub>3</sub>SCl, ce qui permet donc de s'affranchir de la manipulation de ce gaz toxique.

*e. A partir d'autres méthodes*

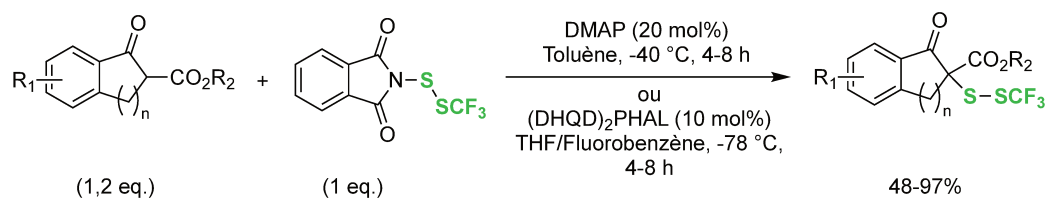
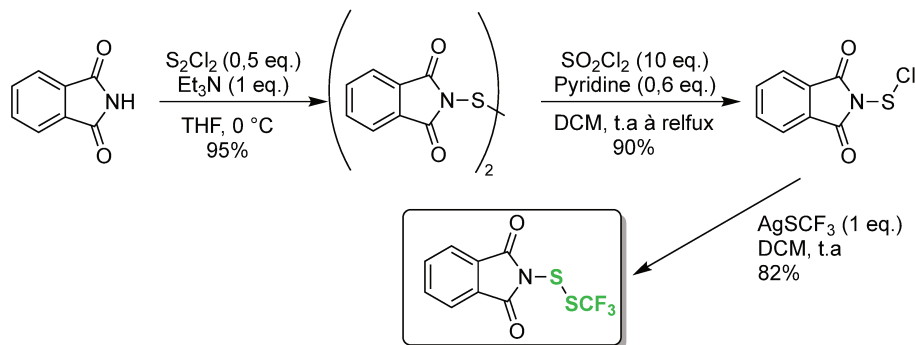
D'autres méthodes alternatives à l'utilisation des différents réactifs cités plus haut ont été décrites dans la littérature.

Récemment, en 2024, le groupe de Liu a développé des conditions de perfluoroalkylthiolation de thiols à partir d'acides perfluoroalkanesulféniques R<sub>F</sub>SOH. Ces composés ne sont pas commerciaux et nécessitent d'être synthétisés en trois étapes à partir des dérivés perfluoroalkylés mono-iodés. Une fois obtenus, ces R<sub>F</sub>SOH réagissent, sans ajout d'additifs, sur une variété de thiols différents, aromatiques et aliphatiques, pour former toute une palette de dérivés S-S-R<sub>F</sub>. Les conditions de réaction sont néanmoins assez dures, le milieu réactionnel étant soumis à un chauffage à 100 °C pendant six heures (**Schéma 11**).<sup>[17]</sup>



*Schéma 11 : Synthèse de dérivés S-S-R<sub>F</sub> à partir d'acides perfluoroalkylsulféniques*

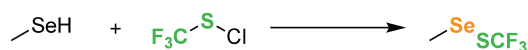
Enfin, en 2021, le groupe de Jiang a décrit la synthèse d'un phtalimide-*N*-dithiotrifluorométhylé qui permet l'introduction directe du motif S-S-CF<sub>3</sub> sur des β-cétoesters. Des dérivés de molécules bioactives, comme l'Indométhacine (anti-inflammatoire) ont pu être fonctionnalisés avec succès à l'aide de cette méthode. L'ajout d'un ligand chiral, le (DHQD)<sub>2</sub>PHAL permet de rendre cette réaction énantiosélective, et les excès énantiomériques sont généralement excellents. Le réactif peut être préparé en trois étapes à partir du phtalimide-NH qui est un composé commercial. Le phtalimide est d'abord converti en disulfure par ajout de S<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, puis ce disulfure est chloré par SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pour obtenir le *N*-(chlorosulfényl)phtalimide. Le réactif peut ensuite être obtenu en utilisant le trifluorométhylthiolate d'argent comme source de l'anion trifluorométhanesulfonate (**Schéma 12**).<sup>[18]</sup>

**Synthèse du réactif:**Schéma 12 : Réactivité du Phthalimide-S-S-CF<sub>3</sub> sur les β-cétoesters**II. Voies de synthèse du motif Se-S-CF<sub>3</sub>**

A l'inverse du motif S-S-CF<sub>3</sub>, peu de méthodes de synthèse ont été décrites pour obtenir des composés trifluorométhylthiosélénures Se-S-CF<sub>3</sub>. Pourtant, le sélénium est un élément qui trouve de nombreuses applications dans différents domaines, comme la synthèse de polymères,<sup>[19]</sup> les matériaux photovoltaïques <sup>[20]</sup> ou encore la chimie médicinale.<sup>[21]</sup> Les trifluorométhylthiosélénures pourraient donc aussi avoir des propriétés intéressantes.

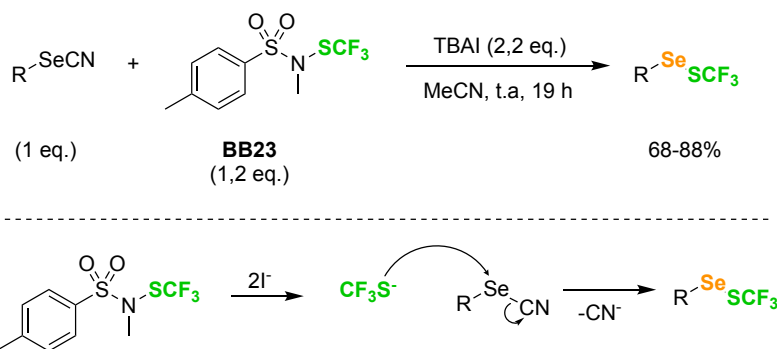
**a. A partir de CF<sub>3</sub>SCI et CF<sub>3</sub>SOCl**

En 1979, le groupe de Grobe décrit la fonctionnalisation du méthanesélanol avec CF<sub>3</sub>SCI, en présence de triméthylamine pour piéger l'acide chlorhydrique formé *in situ* (Schéma 13).<sup>[5c]</sup>

Schéma 13 : Formation de MeSeSCF<sub>3</sub> à partir de CF<sub>3</sub>SCI

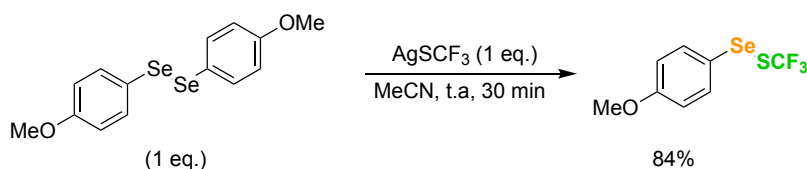
Récemment, le groupe de Yi a développé une méthode permettant de générer *in situ* le CF<sub>3</sub>SCI en tirant partie de la dismutation du chlorure de trifluorométhylsulfényl CF<sub>3</sub>SOCl. Après avoir fonctionnalisé les thiols (Schéma 10), Yi et ses collègues ont étendu cette réaction à la fonctionnalisation du benzènesélanol pour obtenir le dérivé Se-S-CF<sub>3</sub> avec un très bon rendement (Schéma 14).<sup>[16]</sup>





*Schéma 16 : Synthèse du motif Se-S-CF<sub>3</sub> à partir de BB23 et de sélénocyanates*

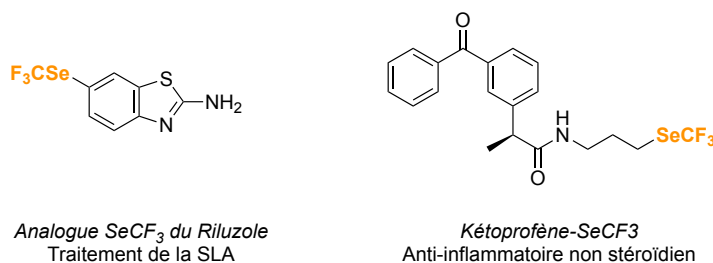
Plus tard, le groupe d'Anbarasan décrit aussi une méthode de formation du motif Se-S-CF<sub>3</sub> par voie nucléophile, en utilisant le trifluorométhanthiolate d'argent comme source de CF<sub>3</sub>S<sup>-</sup> et un diséléniure aromatique comme sélénium électrophile (**Schéma 17**).<sup>[24]</sup>



*Schéma 17 : Synthèse du motif Se-S-CF<sub>3</sub> à partir de AgSCF<sub>3</sub> et d'un diséléniure*

### III. Voies de synthèse des motifs S-Se-CF<sub>3</sub> et Se-Se-CF<sub>3</sub>

Comme mentionné précédemment, les composés séléniés peuvent trouver des applications dans de nombreux domaines. En particulier, le motif SeCF<sub>3</sub> fait désormais l'objet de nombreuses études pour ses applications potentielles en chimie médicinale et en agrochimie. Le motif SeCF<sub>3</sub> est notamment un bioisostère du motif OCF<sub>3</sub> et peut moduler certaines propriétés des molécules sur lesquelles il se trouve, tout en conservant l'activité de la molécule OCF<sub>3</sub>. Récemment, une série d'anti-inflammatoires non stéroïdiens séléniés et trifluorométhylséléniés ont aussi été examinés pour leurs propriétés anti-cancéreuses (**Figure 3**).<sup>[25]</sup>



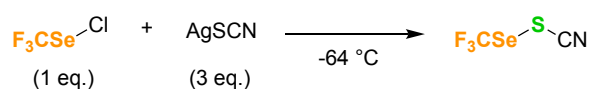
*Figure 3 : Molécules bioactives trifluorométhylséléniées*

Étant donné les propriétés et les applications particulières du groupement SeCF<sub>3</sub>, l'association de ce motif avec un chalcogène (S, Se, Te) pourrait donc mener au développement de nouveaux

groupements fluorés émergents. Pourtant, ces motifs sont très peu décrits dans la littérature et les voies de synthèse existantes sont très limitées et sommaires.

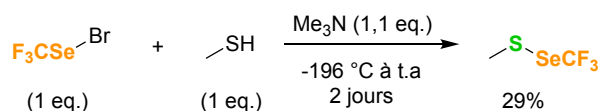
### a. Synthèse du motif S-Se-CF<sub>3</sub>

La première description d'un composé trifluorométhylsélénosulfure a été relatée en 1968 par Welcman et Wulf. En faisant réagir CF<sub>3</sub>SeCl avec du thiocyanate d'argent, ils ont pu obtenir le groupement S-Se-CF<sub>3</sub> (**Schéma 18**).<sup>[26]</sup>



*Schéma 18 : Synthèse de S-Se-CF<sub>3</sub> à partir de CF<sub>3</sub>SeCl*

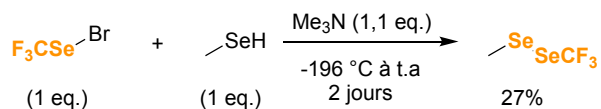
Plus tard, Grobe décrit à son tour une méthode de synthèse à partir de CF<sub>3</sub>SeBr, qu'il fait réagir sur le méthanthiol pour obtenir le produit souhaité (**Schéma 19**).<sup>[5c]</sup>



*Schéma 19 : Synthèse de S-Se-CF<sub>3</sub> à partir de CF<sub>3</sub>SeBr*

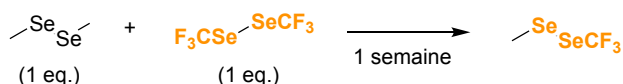
### b. Synthèse du motif Se-Se-CF<sub>3</sub>

Le groupe de Grobe a adapté les conditions précédemment décrites pour former, cette fois-ci, le motif Se-Se-CF<sub>3</sub> en faisant réagir CF<sub>3</sub>SeBr et le méthanesélénol (**Schéma 20**).<sup>[5c]</sup>



*Schéma 20 : Synthèse de Se-Se-CF<sub>3</sub> à partir de CF<sub>3</sub>SeBr*

Plus tard, Gompler et Bollmann ont développé une nouvelle méthode de synthèse de ces composés trifluorométhyldisélénures en mélangeant simplement CF<sub>3</sub>SeSeCF<sub>3</sub> avec un disélénuire aliphatique. La réaction dure cependant une semaine pour obtenir une conversion complète (**Schéma 21**).<sup>[27]</sup>



*Schéma 21 : Synthèse de Se-Se-CF<sub>3</sub> à partir du bis(trifluorométhyl)disélénuire*



## **Chapitre 2: Synthèse du motif S-S-CF<sub>3</sub> à partir de l'anion trifluorométhanthiolate**

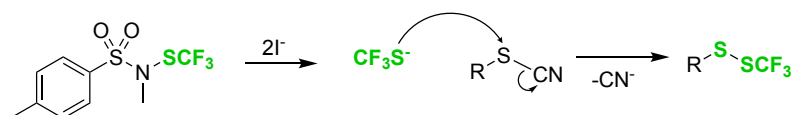
<b>I. Objectif du projet.....</b>	<b>271</b>
<b>II. Résultats et discussion.....</b>	<b>271</b>
<b>III. Conclusion .....</b>	<b>273</b>



## I. Objectif du projet

La synthèse du motif S-S-CF<sub>3</sub> est déjà amplement décrite dans la littérature (*cf.* Chapitre 1:I). C'est un groupement qui peut, entre autres, avoir des applications dans le domaine médical.<sup>[28]</sup> Généralement, les voies de synthèse relatées dans la littérature utilisent un réactif donneur de CF<sub>3</sub>S<sup>+</sup> ainsi qu'un thiol pour former les composés trifluorométhylsulfures. Bien que des dérivés thiolés soient commerciaux, ils ne sont pas pour autant abondants et leur synthèse reste relativement difficile. A l'inverse, les thiocyanates, dont de nombreux dérivés sont commerciaux, peuvent être facilement obtenus à partir, par exemple, de dérivés halogénés et de thiocyanate de potassium, qui est un sel peu coûteux.

Ainsi, nous avons voulu développer une nouvelle voie de synthèse du motif S-S-CF<sub>3</sub> à partir de thiocyanates, en nous inspirant des conditions précédemment décrites dans la littérature pour la réaction entre CF<sub>3</sub>S<sup>-</sup> et des sélénocyanates (*cf.* Chapitre 1:II.c).<sup>[23]</sup> Comme source de l'anion CF<sub>3</sub>S<sup>-</sup>, le choix s'est porté sur le **BB23**, réactif développé par notre laboratoire et faisant preuve d'une grande versatilité.<sup>[2]</sup> L'anion, généré *in situ* à partir de **BB23** et de **TBAI**, pourrait alors réagir avec un thiocyanate en attaquant l'atome de soufre pour former le produit désiré (**Schéma 22**).



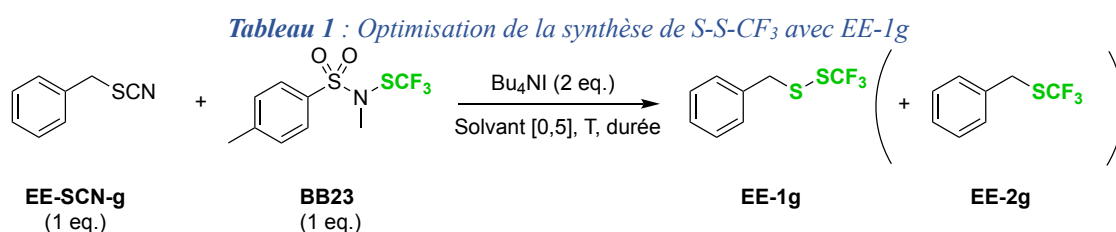
*Schéma 22 : Voie de synthèse envisagée du motif S-S-CF<sub>3</sub> à partir de BB23 et de thiocyanate*

## II. Résultats et discussion

Nous avons débuté l'optimisation en choisissant le benzylthiocyanate **EE-SCN-g** comme substrat modèle (**Tableau 1**).

En imitant les conditions optimales de la littérature pour la réaction de l'anion CF<sub>3</sub>S<sup>-</sup> sur les sélénocyanates,<sup>[23]</sup> le produit souhaité **EE-1g** n'est obtenu qu'avec 3% de rendement (**Tableau 1**, entrée 1). Étonnamment, le produit obtenu en majorité est **EE-2g**, peut-être issu de la substitution nucléophile du thiocyanate **EE-SCN-g** par CF<sub>3</sub>S<sup>-</sup>. On observe aussi que le **BB23** n'est pas entièrement consommé après l'arrêt de la réaction. Par conséquent, la température de la réaction est ensuite augmentée à 80 °C, mais alors seul le sous-produit **EE-2g** est obtenu en grande quantité (**Tableau 1**, entrée 2). Suspectant que le produit **EE-1g** puisse être attaqué par

CF<sub>3</sub>S<sup>-</sup> pour former **EE-2g**, la durée de réaction est diminuée, mais aucune amélioration du rendement de **EE-1g** n'est observée (**Tableau 1**, entrée 3). Diluer le milieu réactionnel ne permet pas non plus d'améliorer le rendement (**Tableau 1** entrée 1 vs. entrée 4). D'autres solvants sont ensuite testés. A température ambiante, le THF permet d'augmenter le rendement de **EE-1g**, mais **EE-2g** est aussi formé en plus grande quantité (**Tableau 1**, entrée 5). L'utilisation de Bu<sub>4</sub>NBr à la place de Bu<sub>4</sub>NI permet de former **EE-1g** avec un faible rendement, mais **EE-2g** n'est pas observé (**Tableau 1**, entrée 6). Le chauffage à reflux dans le THF ne donne pas lieu à la formation de **EE-1g** et seul **EE-2g** est obtenu en grande quantité (**Tableau 1**, entrée 7). Enfin, le remplacement du THF par le dichlorométhane ou le toluène n'améliore pas non plus le rendement de **EE-1g**.



Entrée	Solvant	Température (°C)	Durée (h)	Rendement EE-1g <sup>[a]</sup>	Rendement EE-2g <sup>[a]</sup>
1	MeCN	20	16	3%	25%
2	MeCN	80	16	0%	86%
3	MeCN	80	1h	3%	61%
4	MeCN <sup>[b]</sup>	20	16	7%	22%
<b>5</b>	<b>THF</b>	<b>20</b>	<b>16</b>	<b>22%</b>	<b>42%</b>
6	THF	20	16	15% <sup>[c]</sup>	0%
7	THF	80	16	0%	77%
8	DCM	20	16	4%	14%
9	Toluène	20	16	13%	6%

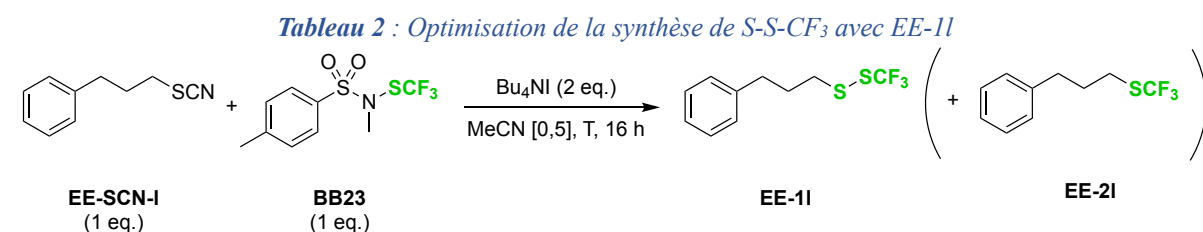
[a] : Rendements dosés déterminés en RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

[b] : Concentration de [0,25]

[c] : Bu<sub>4</sub>NBr (2 eq.) à la place de Bu<sub>4</sub>NI

Suspectant que la position benzylique du groupement thiocyanate, qui est une position activée, puisse favoriser l'attaque de l'anion CF<sub>3</sub>S<sup>-</sup> sur l'atome de carbone et au détriment du soufre, **EE-SCN-g** est remplacé par le thiocyanate **EE-SCN-I** comme substrat modèle (**Tableau 2**).

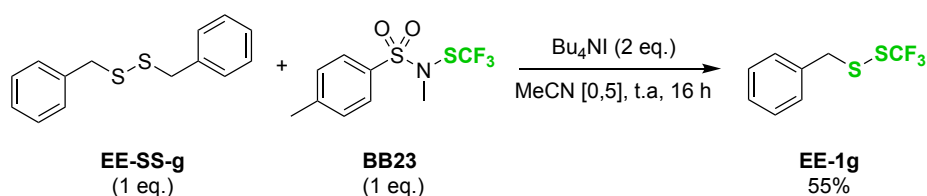
A température ambiante dans l'acétonitrile, le produit souhaité **EE-1I** est formé avec un rendement faible, mais le sous-produit **EE-2I** n'est pas observé (**Tableau 2**, entrée 1). Étant donné qu'une quantité importante de **BB23** est toujours présente en fin de réaction, la température de la réaction est alors augmentée. Néanmoins, à 80 °C, **EE-1I** n'est alors plus formé et le produit de substitution **EE-2I** est quant à lui obtenu (**Tableau 2**, entrée 2).



Entrée	Température (°C)	Rendement EE-1I <sup>[a]</sup>	Rendement EE-2I <sup>[a]</sup>
1	20	16%	0%
2	80	0%	33%

[a] : Rendements dosés déterminés en RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

Face à ce manque de réactivité observée du CF<sub>3</sub>S<sup>-</sup> sur les thiocyanates, la réaction est ensuite essayée sur un disulfure **EE-SS-g**. Les disulfures sont aussi des dérivés commerciaux ou facilement synthétisables à partir du thiol correspondant. Dans des conditions de départ similaires aux précédentes (**Tableau 1**, entrée 5), le produit **EE-1g** est obtenu avec un rendement correct à partir du disulfure **EE-SS-g** (**Schéma 23**).



*Schéma 23 : Synthèse du motif S-S-CF<sub>3</sub> à partir d'un disulfure*

### III. Conclusion

Au cours de ce projet, nous n'avons pas réussi à développer des conditions satisfaisantes permettant la formation des trifluorométhylsulfures à partir de thiocyanates. Contrairement à

leurs analogues séléniés, les thiocyanates ne semblent pas assez électrophiles pour être attaqués sur l'atome de soufre par le CF<sub>3</sub>S<sup>-</sup>, et les sous-produits trifluorométhylthiolés de substitution sont souvent obtenus majoritairement. Malgré ce contretemps, et toujours dans l'optique de développer une nouvelle voie de synthèse des trifluorométhyldisulfures à partir de substrats de départ commerciaux ou facilement accessibles autres que les thiols, la fonctionnalisation d'un disulfure avec CF<sub>3</sub>S<sup>-</sup> a donné des résultats encourageants. Des tests de fonctionnalisation de ces disulfures par voie électrophile, en utilisant les propriétés de donneur de CF<sub>3</sub>S<sup>+</sup> du **BB23**, peuvent être envisagés.

## **Chapitre 3: Synthèse des motifs S-Se-CF<sub>3</sub> et S-Se-R<sub>F</sub>**

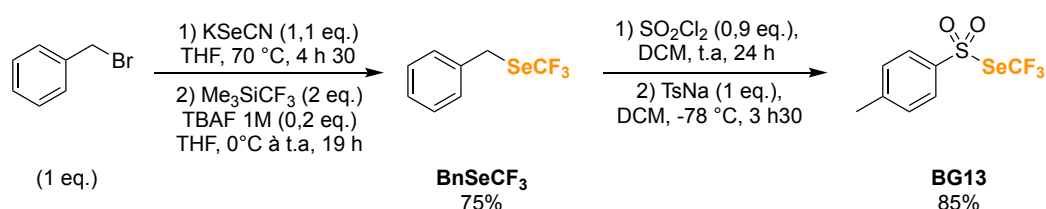
<b>I. Objectif du projet</b> .....	<b>277</b>
<b>II. Voie de synthèse nucléophile du motif S-Se-CF<sub>3</sub></b> .....	<b>278</b>
<b>III. Voie de synthèse électrophile des motifs S-Se-CF<sub>3</sub> et S-Se-R<sub>F</sub></b> .....	<b>280</b>
<i>a. Optimisation</i> .....	280
<i>b. Exemplification de la réaction</i> .....	283
<i>c. Stabilité des composés S-Se-CF<sub>3</sub></i> .....	286
<b>IV. Conclusion</b> .....	<b>287</b>



## I. Objectif du projet

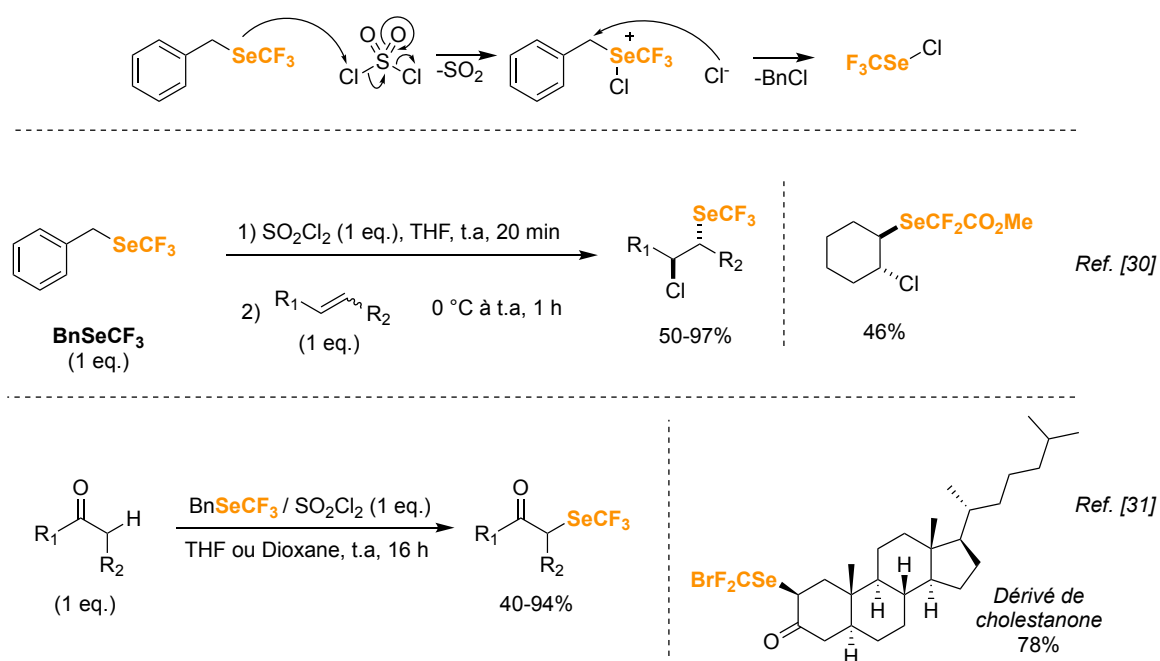
A l'inverse du motif S-S-CF<sub>3</sub>, le motif S-Se-CF<sub>3</sub> est très peu décrit dans la littérature et, à ce jour, seul deux méthodes sont relatées pour l'obtenir (*cf.* Chapitre 1:III.a). Par conséquent, les propriétés des trifluorométhylsélénosulfures sont inconnues. Pourtant, en tant que motif combinant fluor et hétéroatomes, le groupement S-Se-CF<sub>3</sub> pourrait potentiellement s'avérer prometteur dans de nombreuses applications différentes.

Ainsi, nous avons souhaité développer une voie de synthèse du motif S-Se-CF<sub>3</sub> à partir de réactifs simples et stables. Comme réactifs de trifluorométhylsélénoylation, notre laboratoire a développé le **BG13**, donneur à la fois de CF<sub>3</sub>Se<sup>+</sup> ou de CF<sub>3</sub>Se<sup>-</sup> selon les conditions, ainsi que le **BnSeCF<sub>3</sub>**, réactif donneur de CF<sub>3</sub>Se<sup>+</sup>.<sup>[2]</sup> Ces deux réactifs, **BnSeCF<sub>3</sub>** et **BG13**, sont facilement synthétisables en une ou deux étapes et avec de très bons rendements (**Schéma 24**).



*Schéma 24 : Voie de synthèse du BnSeCF<sub>3</sub> et du BG13*

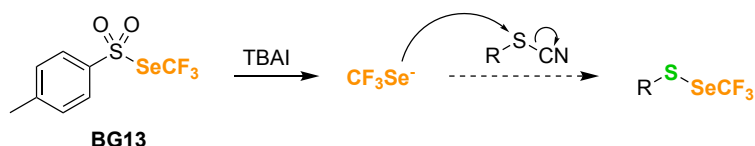
Comme montré dans la synthèse du **BG13** (**Schéma 24**) et par Magnier en 2002, en présence de chlorure de sulfuryl, le **BnSeCF<sub>3</sub>** peut générer CF<sub>3</sub>SeCl qui est une espèce hautement réactive de trifluorométhylsélénoylation électrophile.<sup>[29]</sup> Le **BnSeCF<sub>3</sub>** a donc ainsi pu être employé dans de nombreuses réactions de trifluorométhylsélénoylation électrophile différentes, *via* la formation *in situ* de CF<sub>3</sub>SeCl,<sup>[2]</sup> comme la bifonctionnalisation d'alcènes,<sup>[30]</sup> ou encore la trifluorométhylsélénoylation en  $\alpha$  de composés carbonylés (**Schéma 25**).<sup>[31]</sup> De plus, différents analogues en série R<sub>F</sub> du **BnSeCF<sub>3</sub>** peuvent être facilement synthétisés,<sup>[29a]</sup> et ainsi, il est possible de générer une variété de R<sub>F</sub>SeCl et de les faire réagir pour former des dérivés fluoroalkylsélénés (**Schéma 25**).



*Schéma 25 : Exemples de la réactivité du BnSeCF<sub>3</sub> comme réactif donneur de CF<sub>3</sub>Se<sup>+</sup>*

A partir des réactifs développés par notre laboratoire, deux voies principales s'ouvrent alors à nous pour obtenir le motif S-Se-CF<sub>3</sub> : faire réagir l'anion CF<sub>3</sub>Se<sup>-</sup> sur un réactif soufré électrophile, comme un thiocyanate, ou bien utiliser les propriétés de donneurs de CF<sub>3</sub>Se<sup>+</sup> de nos réactifs pour réagir avec un composé soufré nucléophile, comme un thiol (**Schéma 26**).

#### Voie nucléophile



#### Voie électrophile



*Schéma 26 : Deux voies de synthèses envisagées du motif S-Se-CF<sub>3</sub>*

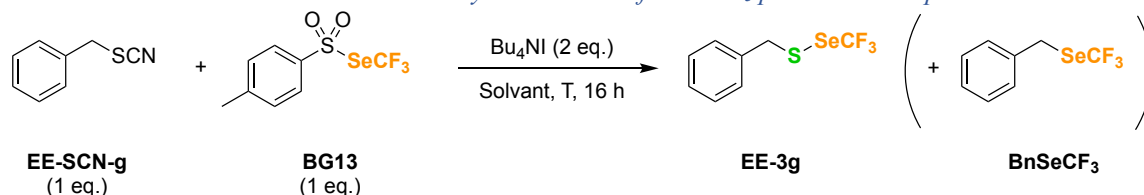
## II. Voie de synthèse nucléophile du motif S-Se-CF<sub>3</sub>

La voie de synthèse nucléophile des trifluorométhylsélénosulfures est tout d'abord examinée. L'optimisation de cette méthode de synthèse a débuté en choisissant le benzylthiocyanate **EE-SCN-g** comme substrat modèle. Le **BG13** peut générer l'anion trifluorométhanésélénolate en

présence de **TBAI** dans le THF (*cf.* Partie 2, Chapitre 3),<sup>[32]</sup> et ces conditions de la littérature constituent le point de départ de l'optimisation (**Tableau 3**).

Le produit souhaité **EE-3g** n'est pas obtenu, mais des traces de **BnSeCF<sub>3</sub>** sont observées comme sous-produit, qui pourrait être formé par substitution du thiocyanate par CF<sub>3</sub>Se<sup>-</sup> (**Tableau 3**, entrée 1). Le produit de départ **BG13** est entièrement consommé à la fin de la réaction, et un signal très majoritaire en RMN <sup>19</sup>F est observé à -37,5 ppm, ce qui est caractéristique du dimère CF<sub>3</sub>SeSeCF<sub>3</sub>. L'anion CF<sub>3</sub>Se<sup>-</sup> étant connu pour dimériser facilement, cette observation du signal du dimère indique que la majorité de l'anion n'a donc pas réagi sur **EE-SCN-g**, et la température de la réaction est donc par la suite augmentée pour pousser la réactivité. Cependant, cette augmentation favorise uniquement la formation du sous-produit **BnSeCF<sub>3</sub>** tandis que le produit **EE-3g** n'est toujours pas observé (**Tableau 3**, entrées 2 et 3). Le remplacement du THF par l'acétonitrile ne permet pas non plus de former le produit **EE-3g** (**Tableau 3**, entrée 4). Suspectant que la position benzylique, qui est une position activée, puisse favoriser la formation du sous-produit **BnSeCF<sub>3</sub>**, **EE-SCN-g** est remplacé par le thiocyanate aliphatique **EE-SCN-I**. Cependant, avec ce substrat de départ, aucune réaction ne se déroule et le produit S-Se-CF<sub>3</sub> comme le sous-produit Se-CF<sub>3</sub> ne sont pas formés, tandis qu'une quantité très importante de dimère CF<sub>3</sub>SeSeCF<sub>3</sub> est observée en RMN <sup>19</sup>F (**Tableau 3**, entrée 5 et 6).

**Tableau 3** : Tentatives de synthèse du motif S-Se-CF<sub>3</sub> par voie nucléophile



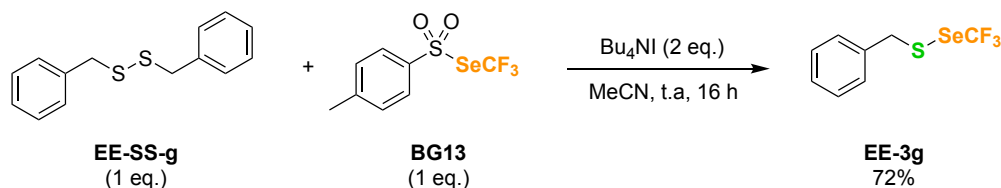
Entrée	Solvant	Température (°C)	Rendement EE-3g <sup>[a]</sup>	Rendement BnSeCF <sub>3</sub> <sup>[a]</sup>
1	THF	20	0%	8%
2	THF	40	0%	23%
3	THF	80	0%	53%
4	MeCN	80	0%	37%
5	MeCN	20	0% <sup>[b]</sup>	0% <sup>[b]</sup>
6	MeCN	80	0% <sup>[b]</sup>	0% <sup>[b]</sup>

[a] : Rendements dosés déterminés en RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

[b] : Avec **EE-SCN-I** (1 eq.) à la place de **EE-SCN-g**

Le trifluorométhylsélénosulfure n'a donc pas pu être obtenu à partir de thiocyanates. L'atome de soufre du thiocyanate ne semble donc pas assez électrophile pour être attaqué et, comme au Chapitre 2 pour le motif S-S-CF<sub>3</sub>, la voie nucléophile sur les thiocyanates n'est pas fructueuse.

Comme alternative aux thiocyanates, la fonctionnalisation du dibenzyldisulfure **EE-SS-g** a été essayée par la voie nucléophile. Le premier test est très concluant et le produit **EE-3g** a été obtenu avec un très bon rendement (**Schéma 27**).



*Schéma 27 : Synthèse du dérivé S-Se-CF<sub>3</sub> **EE-3g** à partir du disulfure **EE-SS-g***

### III. Voie de synthèse électrophile des motifs S-Se-CF<sub>3</sub> et S-Se-R<sub>F</sub>

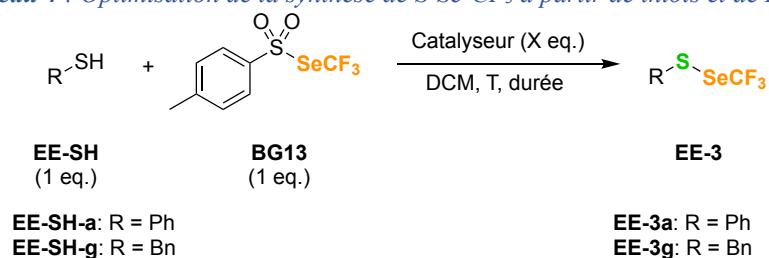
#### a. Optimisation

En parallèle du développement de la voie nucléophile, la voie électrophile de synthèse du motif S-Se-CF<sub>3</sub> a été mise au point. L'optimisation est menée dans le même temps sur le benzylthiol **EE-SH-g** ainsi que sur le thiophénol **EE-SH-a** pour prendre en compte la différence de nucléophilie entre un thiol aromatique et aliphatique. Le **BG13**, réactif de trifluorométhylsélénation électrophile,<sup>[2]</sup> est choisi comme source de CF<sub>3</sub>Se<sup>+</sup> (**Tableau 4**).

En nous inspirant de la trifluorométhylthiolation électrophile de thiols décrite par Billard en 2016 (cf. **Schéma 6**),<sup>[12d]</sup> nous commençons tout d'abord par activer le **BG13** par catalyse acide. À 40 °C et en présence d'une catalyse à l'acide triflique, le benzylthiol **EE-SH-g** et le thiophénol **EE-SH-a** sont fonctionnalisés respectivement en **EE-3g** et **EE-3a** avec de très bons rendements (**Tableau 4**, entrée 1 et 2). Pour les deux produits, la diminution de la température permet d'augmenter le rendement de formation (**Tableau 4**, entrée 3 et 4). Le thiophénol **EE-SH-a** étant relativement acide (pK<sub>a</sub>=10),<sup>[33]</sup> la réaction est tentée avec une catalyse basique pour préformer le thiolate plus nucléophile. Mais le rendement de **EE-3a** chute sévèrement et le **BG13**, qui est plutôt sensible en milieu basique, est entièrement consommé (**Tableau 4**, entrées 5 et 6). Ensuite, nous avons voulu vérifier si la catalyse acide était absolument nécessaire pour que la réaction se produise. Pour le benzylthiol **EE-SH-g**, nous constatons que le rendement de formation de **EE-3g** est identique avec et sans TfOH (**Tableau 4**, entrée 3 vs. entrée 7). En revanche, sans acide, le rendement de **EE-3a** diminue, ce qui peut s'expliquer par

la plus faible nucléophilie du thiophénol **EE-SH-a** par rapport au benzylthiol **EE-SH-g** (**Tableau 4**, entrée 8). Heureusement, une légère augmentation de la température permet à nouveau de former **EE-3a** avec un excellent rendement (**Tableau 4**, entrée 9). Enfin, dans ces conditions, la durée de la réaction est réduite à une heure sans aucun impact négatif sur le rendement (**Tableau 4**, entrées 10 et 11). Ces deux dernières entrées constituent les conditions optimales de synthèse des trifluorométhylsélénosulfures avec **BG13**.

**Tableau 4** : Optimisation de la synthèse de *S*-Se-CF<sub>3</sub> à partir de thiols et de **BG13**



Entrée	R	Catalyseur (eq.)	Température (°C)	Durée (h)	Rendement EE-3 [a]
1	Bn ( <b>EE-SH-g</b> )	TfOH (0,2)	40	16	71%
2	Ph ( <b>EE-SH-a</b> )	TfOH (0,2)	40	16	73%
3	Bn ( <b>EE-SH-g</b> )	TfOH (0,2)	20	16	81%
4	Ph ( <b>EE-SH-a</b> )	TfOH (0,2)	20	16	83%
5 <sup>[b]</sup>	Ph ( <b>EE-SH-a</b> )	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0,2)	20	16	25%
6 <sup>[b]</sup>	Ph ( <b>EE-SH-a</b> )	<i>t</i> BuOK (0,2)	20	16	22%
7	Bn ( <b>EE-SH-g</b> )	-	20	16	85%
8	Ph ( <b>EE-SH-a</b> )	-	20	16	69%
9	Ph ( <b>EE-SH-a</b> )	-	40	16	86%
10	Bn ( <b>EE-SH-g</b> )	-	20	1	87%
11	Ph ( <b>EE-SH-a</b> )	-	40	1	83%

[a] : Rendements dosés déterminés en RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

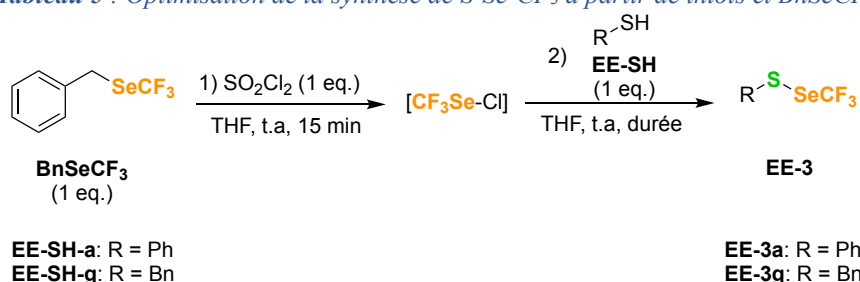
[b] : Dans MeCN

Ainsi, les conditions développées aux entrées 10 et 11 du **Tableau 4** permettent de former efficacement le motif S-Se-CF<sub>3</sub> par voie électrophile à partir du réactif **BG13**. Ce dernier est

par ailleurs synthétisé à partir du **BnSeCF<sub>3</sub>**, qui est capable de générer *in situ* l'espèce électrophile CF<sub>3</sub>SeCl à partir de SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (cf. Chapitre 3:1). Le **BnSeCF<sub>3</sub>** ayant aussi été utilisé comme réactif de trifluorométhylsélénoylation électrophile,<sup>[2]</sup> nous nous sommes également penchés sur son utilisation directe pour la synthèse du motif S-Se-CF<sub>3</sub> (**Tableau 5**).

Nous constatons que les thiols **EE-SH-g** et **EE-SH-a**, aliphatiques et aromatiques, réagissent très bien avec le CF<sub>3</sub>SeCl formé *in situ* et les dérivés S-Se-CF<sub>3</sub> **EE-3g** et **EE-3a** sont formés avec d'excellents rendements (**Tableau 5**, entrées 1 et 2). La durée de la réaction peut aussi être réduite à une heure sans pour autant que le rendement ne diminue (**Tableau 5**, entrées 3 et 4).

**Tableau 5** : Optimisation de la synthèse de S-Se-CF<sub>3</sub> à partir de thiols et BnSeCF<sub>3</sub>



Entrée	R	Durée (h)	Rendement EE-3 <sup>[a]</sup>
1	Bn ( <b>EE-SH-g</b> )	16	77%
2	Ph ( <b>EE-SH-a</b> )	16	79%
3	Bn ( <b>EE-SH-g</b> )	1	82%
4	Ph ( <b>EE-SH-a</b> )	1	76%

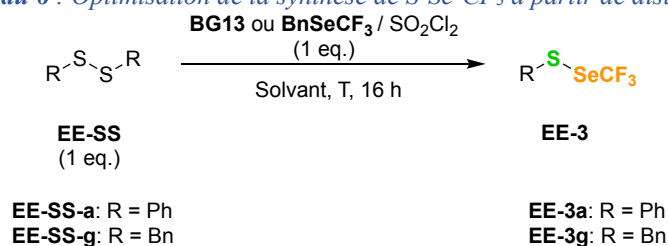
[a] : Rendements dosés déterminés en RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

Les trifluorométhylsélénosulfures peuvent donc aussi être synthétisés à partir de **BnSeCF<sub>3</sub>**, et ce, dans des rendements similaires obtenus avec **BG13**. Les dérivés soufrés sont aussi souvent présents et commerciaux sous la forme de disulfures. Ainsi, afin d'élargir le potentiel d'application de notre méthodologie, nos conditions sont testées sur le dibenzylsulfure **EE-SS-g** et le diphenylsulfure **EE-SS-a** (**Tableau 6**).

A partir du substrat aliphatique dibenzylsulfure **EE-SS-g**, seulement un faible rendement de **EE-3g** est obtenu après réaction avec CF<sub>3</sub>SeCl, qui est pourtant un réactif très électrophile (**Tableau 6**, entrée 1). La volatilité de cette espèce rend délicat le chauffage de la réaction pour améliorer la réactivité, et le **BG13** est donc par la suite testé. A température ambiante, seules des traces de **EE-3g** sont obtenues, ce qui est cohérent avec la plus faible électrophilie de **BG13**

par rapport à CF<sub>3</sub>SeCl (**Tableau 6**, entrée 2). L'augmentation de la température permet finalement d'obtenir **EE-3g** avec un très bon rendement (**Tableau 6**, entrée 3). Enfin, le thiophénol **EE-SS-a**, moins nucléophile car aromatique, peut être lui aussi efficacement converti en **EE-3a** à haute température (**Tableau 6**, entrées 4 et 5). Les rendements, quoique légèrement moins élevés qu'à partir des thiols (**Tableau 4**, entrées 10 et 11), restent très bons. Cette méthode constitue donc une bonne alternative pour former des composés trifluorométhylsélénosulfures S-Se-CF<sub>3</sub> lorsque le thiol de départ n'est pas disponible, bien que les conditions soient plus dures.

**Tableau 6** : Optimisation de la synthèse de S-Se-CF<sub>3</sub> à partir de disulfures

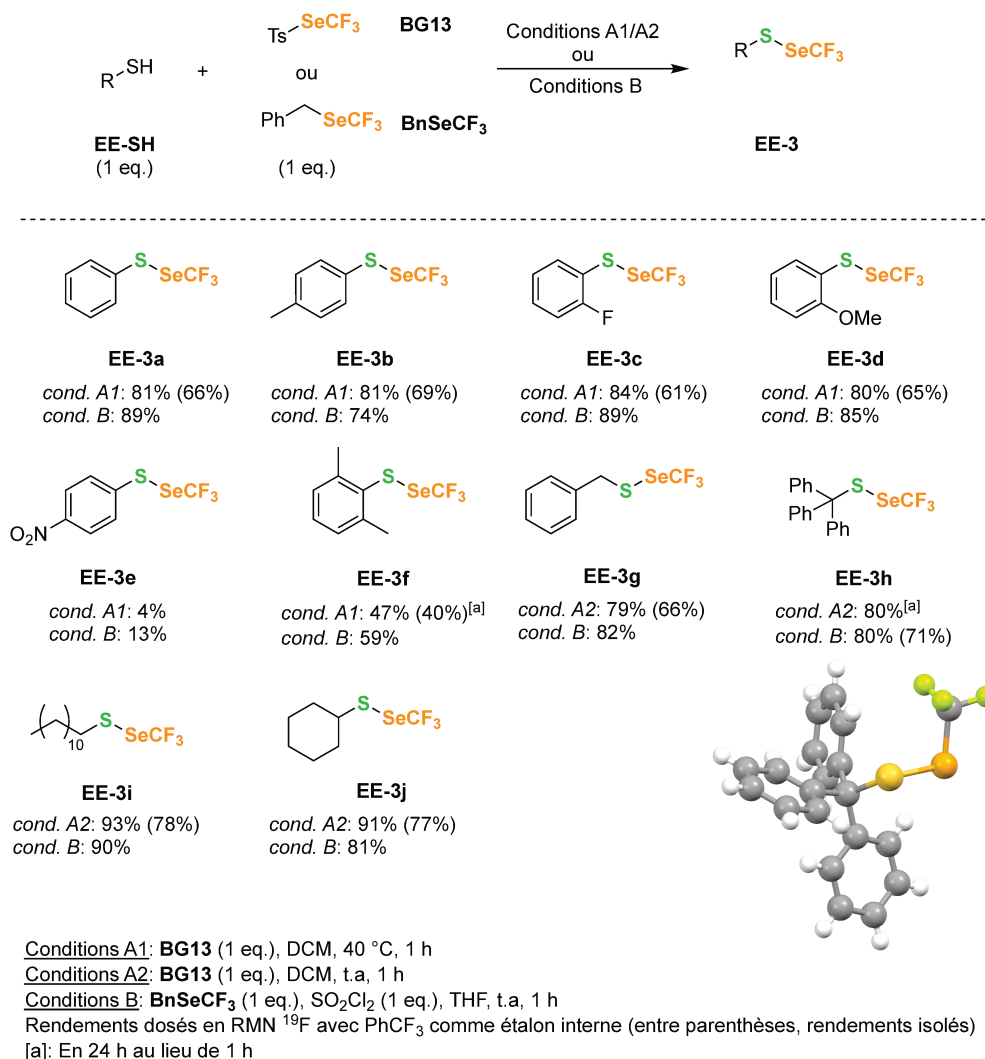


Entrée	R	CF <sub>3</sub> Se	Solvant	Température (°C)	Rendement EE-3 [a]
1	Bn ( <b>EE-SS-g</b> )	CF <sub>3</sub> SeCl	THF	20	26%
2	Bn ( <b>EE-SS-g</b> )	<b>BG13</b>	DCM	20	2%
3	Bn ( <b>EE-SS-g</b> )	<b>BG13</b>	DCE	80	72%
4	Ph ( <b>EE-SS-a</b> )	<b>BG13</b>	DCM	20	0%
5	Ph ( <b>EE-SS-a</b> )	<b>BG13</b>	DCE	80	69%

[a] : Rendements dosés déterminés en RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

### **b. Exemplification de la réaction**

A l'issue de cette optimisation, trois conditions de synthèse des trifluorométhylsélénosulfures ont pu être mises au point. Avec **BG13**, les conditions A1 (à 40 °C pour les thiols **EE-SH** aromatiques) et les conditions A2 (à température ambiante pour les thiols **EE-SH** aliphatiques) sont utilisées, tandis que les conditions B reposent sur l'utilisation de **BnSeCF<sub>3</sub>**. Toutes ces conditions ont pu être appliquées sur un panel de thiols **EE-SH** différents pour synthétiser une variété de trifluorométhylsélénosulfures **EE-3** (**Schéma 28**).

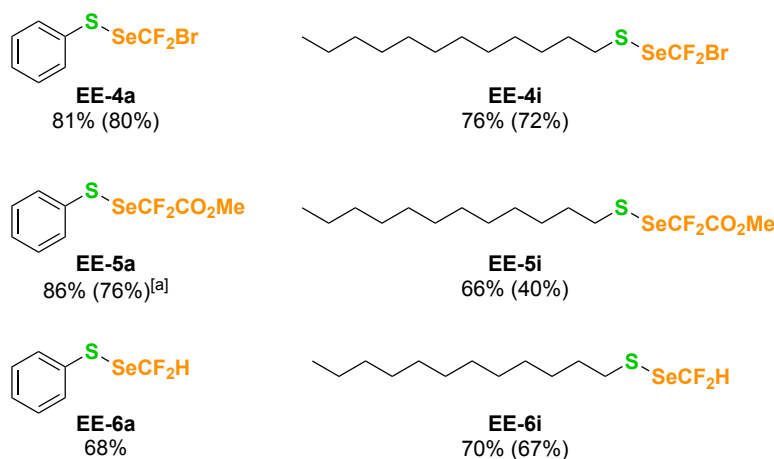
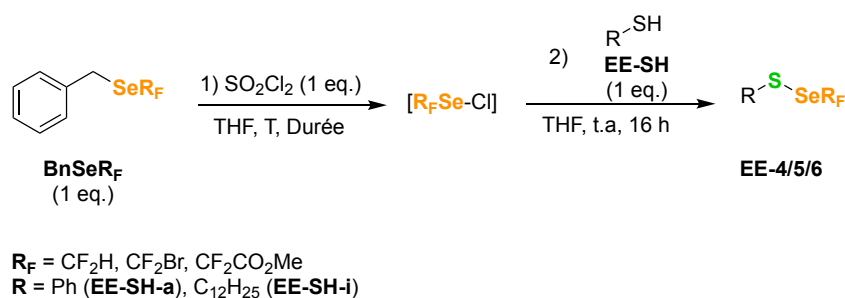


*Schéma 28 : Exemplification de la synthèse de dérivés S-Se-CF<sub>3</sub> à partir de thiols*

Les thiols aromatiques sont généralement fonctionnalisés avec de bons résultats, qu'ils portent des groupements électrodonneurs ou attracteurs sur le cycle (**EE-3a** à **EE-3d**). En revanche, la présence d'un groupement très fortement électro attracteur, comme un nitro, nuit sévèrement à la réactivité et **EE-3e** est obtenu avec un faible rendement. A noter que ce dernier est tout de même légèrement meilleur dans les conditions B (avec **BnSeCF<sub>3</sub>**), car le CF<sub>3</sub>SeCl est plus réactif que **BG13**. On observe aussi que, lorsque le cycle aromatique est fortement encombré, la réaction devient plus difficile, notamment dans les conditions A avec **BG13**, et la durée de la réaction doit alors être augmentée (**EE-3f**). Les thiols aliphatiques primaires comme secondaires sont aussi fonctionnalisés efficacement par les deux méthodes développées (**EE-3g**, **3i** et **3j**). Pour un thiol aliphatique fortement encombré comme le tritylthiol **EE-SH-h**, la durée de la réaction dans les conditions A2 doit être allongée pour obtenir le composé **EE-3h** avec un rendement satisfaisant. La structure de ce composé a d'ailleurs pu être déterminée par diffractométrie aux rayons X, et la liaison soufre-sélénium a bien été mise en évidence.

Généralement, les composés **EE-3** sont isolés et purifiés à partir des conditions A car les conditions B génèrent un équivalent de chlorure de benzyle comme sous-produit, ce qui peut rendre la purification ardue.

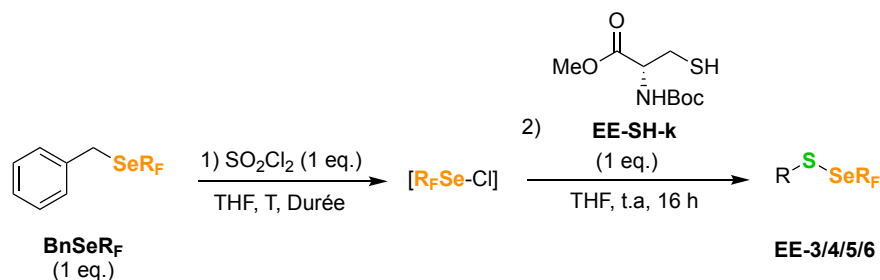
Ainsi, nous avons obtenu de très bons résultats pour la trifluorométhylséléniothiolation des thiols à partir de **BG13** et de **BnSeCF<sub>3</sub>**. Les résultats obtenus avec **BnSeCF<sub>3</sub>** ouvrent la possibilité de l'utilisation de ses analogues fluoroalkylsélénés **BnSeR<sub>F</sub>**, générateurs de R<sub>F</sub>SeCl, pour fonctionnaliser les thiols **EE-SH** en dérivés S-Se-R<sub>F</sub>. La fluoroalkylsélénation des thiols aromatiques **EE-SH-a** et aliphatiques **EE-SH-i** a donc été réalisée (**Schéma 29**). Les motifs SeCF<sub>2</sub>Br (**EE-4a** et **4i**), SeCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me (**EE-5a** et **5i**) ainsi que SeCF<sub>2</sub>H (**EE-6i**) ont donc été introduits avec succès sur les thiols, avec des rendements légèrement moins bons ou similaires à ceux des trifluorométhylsélénosulfures. En revanche, le composé difluorométhylé **EE-6a** a bien été formé mais n'a pas pu être purifié. Certains groupements R<sub>F</sub>, comme CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, permettent d'envisager de post-fonctionnaliser les produits fluoroalkylséléniothiolés obtenus.



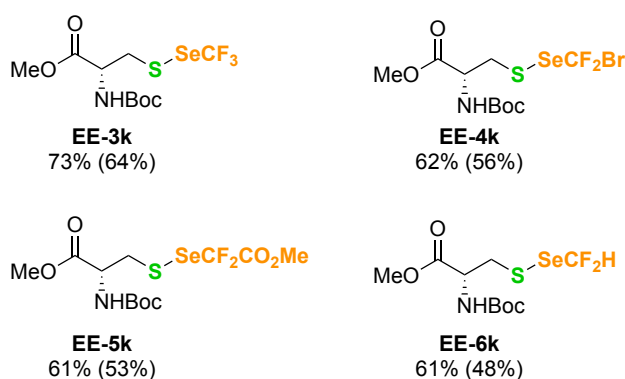
Rendements dosés en RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne (entre parenthèses, rendements isolés)  
 [a]: Dans DCM au lieu de THF

**Schéma 29** : Exemplification de la synthèse de dérivés S-Se-R<sub>F</sub> à partir de thiols (voir Partie expérimentale pour les conditions d'activation des différents BnSeR<sub>F</sub>)

Ces méthodes de fluoroalkylation de thiols avec **BnSeR<sub>F</sub>** ont, par la suite, pu être appliquées au dérivé de la cystéine **EE-SH-k** et ainsi obtenir une nouvelle série d'acides aminés fluorés, pouvant potentiellement trouver une application future dans la chimie des peptides (**Schéma 30**). Les produits ont été obtenus avec de bons rendements pour les différents groupements R<sub>F</sub> introduits.



R<sub>F</sub> = CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>2</sub>Br, CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me



Rendements dosés en RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne (entre parenthèses, rendements isolés)

*Schéma 30 : Synthèse de dérivés de cystéines S-Se-R<sub>F</sub> (voir Partie expérimentale pour les conditions d'activation des différents BnSeR<sub>F</sub>)*

### c. Stabilité des composés S-Se-CF<sub>3</sub>

Au cours de l'optimisation des trifluorométhylsélénosulfures, une sensibilité à la lumière de ces composés a été remarquée, plus particulièrement avec les substrats aromatiques. La dégradation d'un composé aromatique **EE-3a** et aliphatique **EE-3i** sous lumière diffuse a donc été suivie par RMN <sup>19</sup>F afin de pouvoir comparer leur stabilité (**Figure 4**).

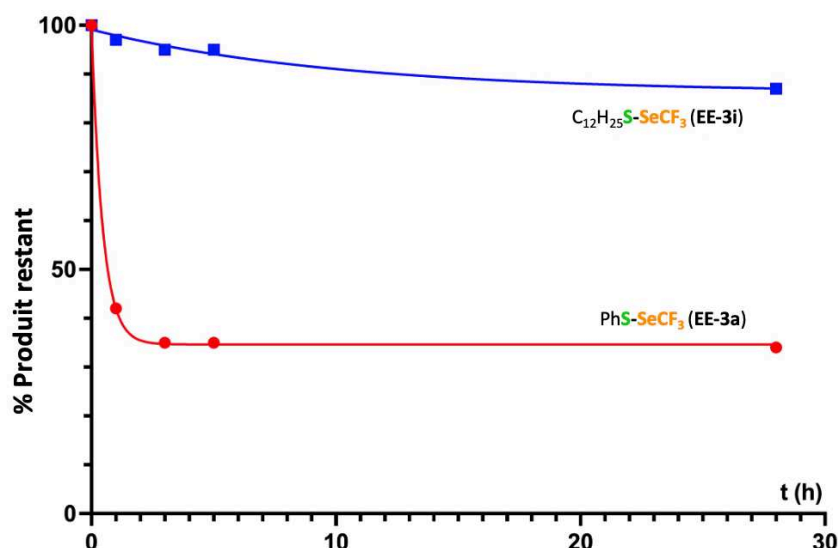


Figure 4 : Suivi de dégradation sous lumière diffuse de **EE-3i** et **EE-3a** en RMN <sup>19</sup>F dans le CDCl<sub>3</sub>

Tandis que le composé aromatique **EE-3a** se dégrade rapidement en quelques heures jusqu'à atteindre un plateau, l'aliphatique **EE-3i** démontre en revanche une stabilité plutôt bonne, avec seulement une faible dégradation du produit sur une journée (**Figure 4**). En lien avec la dégradation, l'apparition du signal caractéristique du dimère CF<sub>3</sub>SeSeCF<sub>3</sub> (-37,5 ppm) est observée en RMN <sup>19</sup>F. Ce phénomène est en accord avec ce qui est décrit dans la littérature pour les disulfures et diséléniures non fluorés (**Schéma 31**). Il a été démontré qu'un processus dynamique d'isomérisation ou de coupures des liaisons S-S, Se-Se et S-Se pouvait avoir lieu lorsque ces produits sont exposés à une irradiation UV ou de lumière visible, et que ces échanges sont contrôlés par la longueur d'onde. Plus particulièrement, les auteurs rapportent que, sous irradiation par lumière visible, les liaisons S-Se effectuent une métathèse pour reformer les liaisons S-S et Se-Se selon un processus équilibré.<sup>[34]</sup>

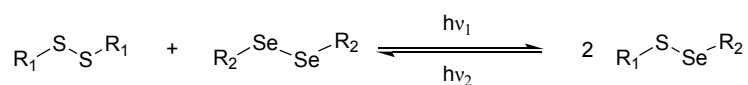


Schéma 31 : Équilibre entre disulfures, diséléniures et sélénosulfures sous irradiation lumineuse

Ainsi, afin d'éviter la dégradation des produits formés, des précautions ont été prises lors de la synthèse et de la purification pour isoler le produit de la lumière (*cf.* Partie expérimentale pour plus de détails).

## IV. Conclusion

Au cours de ce projet, deux voies de synthèse des trifluorométhylsélénosulfures, très peu décrits dans la littérature, ont été étudiées. Par voie nucléophile avec **BG13**, la réaction de l'anion

trifluorométhanesélénolate sur les thiocyanates n'a pas permis d'obtenir les produits escomptés. En revanche, CF<sub>3</sub>Se<sup>-</sup> réagit efficacement avec le dibenzyldisulfure **EE-SS-g** pour former le dérivé trifluorométhylsélénosulfure. D'autres disulfures pourraient être essayés afin de démontrer la robustesse de cette méthode.

La méthode électrophile d'accès au motif S-Se-CF<sub>3</sub> a donné les meilleurs résultats. A partir des réactifs donneurs de CF<sub>3</sub>Se<sup>+</sup>, **BG13** et **BnSeCF<sub>3</sub>**, une variété de thiols aromatiques et aliphatiques a pu être fonctionnalisée. **BG13** permet aussi de fonctionnaliser, par voie électrophile, les disulfures de manière satisfaisante, bien que les rendements soient légèrement moins bons qu'avec les thiols et les conditions plus dures (chauffage à 80 °C). A l'aide des **BnSeR<sub>F</sub>**, analogues fluoroalkylés du **BnSeCF<sub>3</sub>**, nous avons pu synthétiser différents sélénosulfures fluoroalkylés S-Se-R<sub>F</sub>. L'introduction de certains motifs comme CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me pourrait permettre de post-fonctionnaliser ces dérivés. Par cette méthode, nous avons aussi obtenu de nouveaux acides aminés S-Se-R<sub>F</sub> dérivés de la cystéine avec de bons rendements, et ces produits sont susceptibles de trouver une utilité dans le domaine de la chimie peptidique. Enfin, il a été remarqué que les composés S-Se-CF<sub>3</sub>, plus particulièrement aromatiques, sont singulièrement sensibles à la lumière et se dégradent en formant notamment le dimère CF<sub>3</sub>SeSeCF<sub>3</sub>. Cette sensibilité permet d'envisager l'utilisation de ces trifluorométhylsélénosulfures aromatiques dans de futures réactions sous irradiation lumineuse.

La fluoroalkylsélénolation électrophile des thiols et des disulfures a fait l'objet d'une publication dans un numéro de la collection spéciale « Fluorine Chemistry and its Application » du *European Journal of Organic Chemistry*.<sup>[35]</sup>

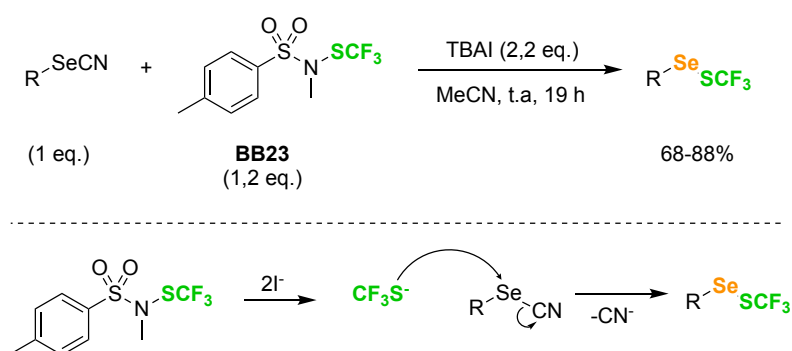
## **Chapitre 4: Synthèse du trifluorométhylthiosélénure de benzyle BnSeSCF<sub>3</sub>**

<b>I. Objectif du projet.....</b>	<b>291</b>
<b>II. Voie de synthèse nucléophile de trifluorométhylthiosélénure de benzyle .....</b>	<b>291</b>
<b>III. Voie de synthèse électrophile de trifluorométhylthiosélénure de benzyle .....</b>	<b>293</b>
<b>IV. Conclusion .....</b>	<b>294</b>



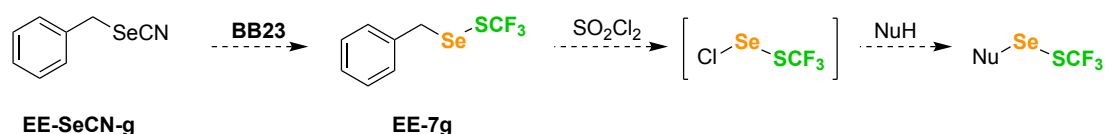
## I. Objectif du projet

Comme nous l'avons vu au Chapitre 1., quelques méthodes de synthèse des trifluorométhylthiosélénures existent dans la littérature. Notre groupe a notamment développé ses propres conditions de synthèse des Se-S-CF<sub>3</sub> par voie nucléophile à partir du réactif **BB23** et de sélénocyanates, qui sont une source très facilement accessible de sélénium électrophile. Différents composés aliphatiques comme aromatiques ont pu être efficacement fonctionnalisés par cette méthode (**Schéma 32**).<sup>[23]</sup>



*Schéma 32 : Synthèse de trifluorométhylthiosélénures à partir de BB23*

En nous inspirant de cette méthode, nous avons voulu synthétiser le trifluorométhylthiosélénure de benzyle **EE-7g**, composé qui n'a jamais été décrit dans la littérature. L'objectif derrière la synthèse de ce composé est d'étudier sa potentielle utilisation en tant que donneur de CF<sub>3</sub>SSe<sup>+</sup> en présence de chlorure de sulfuryl, par analogie avec la réactivité du **BnSeCF<sub>3</sub>**. L'obtention d'une espèce CF<sub>3</sub>SSe-Cl permettrait alors l'introduction directe du motif Se-S-CF<sub>3</sub> par voie électrophile sur une variété de nucléophiles différents, ce qui constituerait une alternative très intéressante aux quelques voies de synthèse des trifluorométhylthiosélénures déjà décrites dans la littérature (**Schéma 33**).



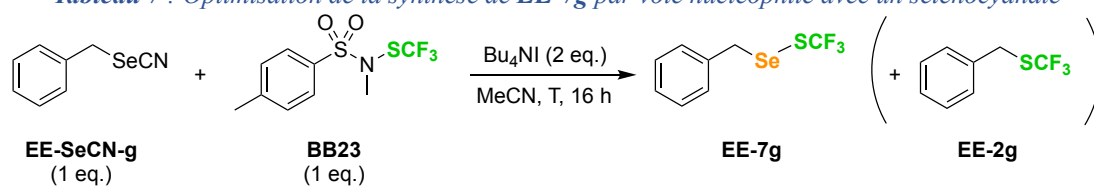
*Schéma 33 : Voie de synthèse et réactivité potentielles de EE-7g*

## II. Voie de synthèse nucléophile de trifluorométhylthiosélénure de benzyle

Nous avons débuté l'optimisation de la synthèse de **EE-7g** par voie nucléophile (**Tableau 7**). En appliquant les conditions développées dans notre équipe,<sup>[23]</sup> le produit souhaité est bien

obtenu, mais le rendement reste moyen (**Tableau 7**, entrée 1). Nous observons aussi la formation en quantité moindre du sous-produit **EE-2g** (-41,9 ppm en RMN <sup>19</sup>F) ainsi qu'un signal pouvant correspondre au bis(trifluorométhyl)disulfure CF<sub>3</sub>SSCF<sub>3</sub> (-46,04 ppm en RMN <sup>19</sup>F). La formation de ce dernier semble indiquer que l'anion trifluorométhanthiolate ne réagit pas complètement avec **EE-SeCN-g**. Ainsi, pour essayer de pousser la réactivité, la température de la réaction est augmentée. Cependant, dans ces conditions, seul **EE-2g** est formé et **EE-7g** n'est pas observé (**Tableau 7**, entrée 2).

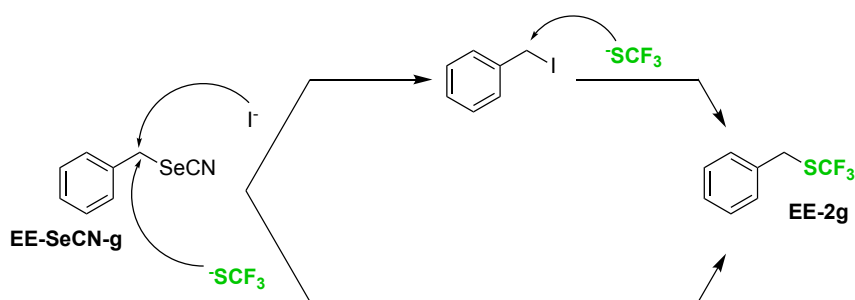
**Tableau 7** : Optimisation de la synthèse de **EE-7g** par voie nucléophile avec un sélénocyanate



Entrée	Température (°C)	Rendement <b>EE-7g</b> <sup>[a]</sup>	Rendement <b>BnSCF<sub>3</sub></b> <sup>[a]</sup>
1	20	45%	22%
2	80	0%	72%

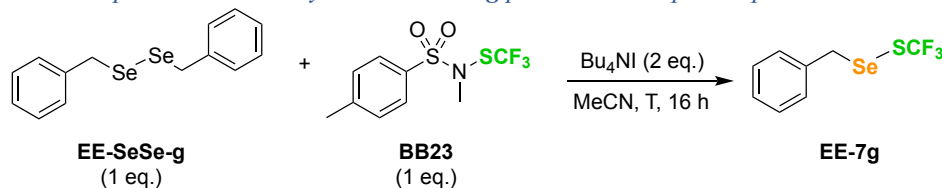
[a] : Rendements dosés déterminés en RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

Ainsi, les conditions précédemment développées, dont nous nous sommes inspirés, sont inefficaces pour synthétiser **EE-7g**. La formation du sous-produit **EE-2g** suggère que l'anion trifluorométhanthiolate peut substituer directement en position benzylique le sélénocyanate **EE-SeCN-g** ou bien l'iodure de benzyle qui pourrait être formé *in situ* (**Schéma 34**).



**Schéma 34** : Voies de formation possibles du sous-produit **EE-2g**

Néanmoins, afin de poursuivre les tests de synthèse en voie nucléophile, et par analogie avec les résultats encourageants obtenus en série S-S-CF<sub>3</sub> et S-Se-CF<sub>3</sub> avec les disulfures (*cf.* Chapitre 2: et Chapitre 3:), le dibenzylséléniure **EE-SeSe-g** est choisi comme substrat de départ en remplacement du sélénocyanate **EE-SeCN-g** (**Tableau 8**).

**Tableau 8** : Optimisation de la synthèse de **EE-7g** par voie nucléophile à partir d'un disélénaire

Entrée	Température (°C)	Rendement <b>EE-7g</b> <sup>[a]</sup>
1	20	58%
2	40	71%

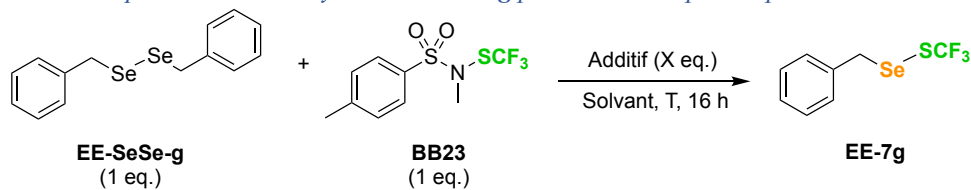
[a] : Rendements dosés déterminés en RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

A partir du disélénaire **EE-SeSe-g** à température ambiante, le trifluorométhylthiosélénaire **EE-7g** est bien obtenu avec un bon rendement (**Tableau 8**, entrée 1). De plus, le sous-produit **EE-2g** n'est pas observé, mais il reste en revanche environ 30% de **BB23**. L'augmentation de la température jusqu'à 40 °C permet finalement de consommer totalement le **BB23** et le rendement de formation de **EE-7g** est amélioré (**Tableau 8**, entrée 2).

Le disélénaire **EE-SeSe-g** est manifestement le meilleur substrat afin de synthétiser **EE-7g** par voie nucléophile. Le **BB23** étant aussi un réactif électrophile donneur de CF<sub>3</sub>S<sup>+</sup>, une potentielle voie de synthèse électrophile de ce trifluorométhylthiosélénaire est aussi étudiée.

### III. Voie de synthèse électrophile de trifluorométhylthiosélénaire de benzyle

Pour la synthèse du trifluorométhylthiosélénaire **EE-7g** par voie électrophile, nous avons commencé par nous inspirer des conditions décrites par notre laboratoire en 2016 pour la trifluorométhylthiolation des thiols avec **BB23** en catalyse acide.<sup>[12d]</sup> Néanmoins, le benzylséléniol n'est pas commercial et nos tentatives de synthèse de ce composé à partir du disélénaire **EE-SeSe-g** n'ont pas été satisfaisantes. En nous basant sur les résultats obtenus au Chapitre 3: sur la fonctionnalisation électrophile de disulfures par CF<sub>3</sub>Se<sup>+</sup>, nous avons choisi d'essayer de fonctionnaliser directement le disélénaire **EE-SeSe-g** avec **BB23** (**Tableau 9**).

Tableau 9 : Optimisation de la synthèse de **EE-7g** par voie électrophile à partir d'un diséléniure

Entrée	Solvant	Additif (eq.)	Température (°C)	Rendement <b>EE-7g</b> <sup>[a]</sup>
1	DCM	TfOH (0,2)	20	31%
2	DCE	TfOH (0,2)	80	56%
3	DCM	-	20	7%

[a] : Rendements dosés déterminés en RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

A température ambiante avec une catalyse acide au TfOH, **EE-7g** est obtenu avec un rendement modeste et une quantité importante de **BB23** est toujours observée en RMN <sup>19</sup>F après la fin de la réaction (Tableau 9, entrée 1). Afin d'essayer de le consommer entièrement, la température est augmentée jusqu'à 80 °C. Le rendement de formation de **EE-7g** est alors sensiblement amélioré, mais il reste environ 40% de **BB23** en fin de réaction (Tableau 9, entrée 2). Enfin, en l'absence de TfOH, seule une quantité très faible de **EE-7g** est formé (Tableau 9, entrée 3).

#### IV. Conclusion

Au cours de ce projet, deux voies de synthèse du trifluorométhylthioséléniure **EE-7g** ont été étudiées. Par voie nucléophile, la synthèse du produit à partir du séléniocyanate **EE-SeCN-g** fournit des résultats médiocres, et une quantité non négligeable de **BnSCF<sub>3</sub>** est formée comme sous-produit. En revanche, le produit souhaité est formé efficacement à partir du dibenzylidiséniure **EE-SeSe-g**.

Comme potentielle alternative à la voie nucléophile, une méthode électrophile de synthèse de **EE-7g** est étudiée à partir de **EE-SeSe-g**. Ce procédé est globalement moins efficace que la voie nucléophile, en plus de nécessiter des conditions de réactions sensiblement plus dures (catalyse acide, température).

La méthode de choix pour obtenir **EE-7g** à partir de **BB23** est la trifluorométhylthiolation nucléophile du benzyldiséniure. Les tests de réactivité en présence de SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sont en cours à l'heure actuelle.

## **Chapitre 5: Synthèse des motifs Se-Se-CF<sub>3</sub> et Se-Se-R<sub>F</sub>**

<b>I. Objectif du projet.....</b>	<b>297</b>
<b>II. Voie nucléophile de synthèse du motif Se-Se-CF<sub>3</sub>.....</b>	<b>297</b>
<b>III. Voie électrophile de synthèse des motifs Se-Se-CF<sub>3</sub> et Se-Se-R<sub>F</sub> .....</b>	<b>298</b>
<i>a. Optimisation de la réaction.....</i>	<i>298</i>
<i>b. Exemplification de la réaction .....</i>	<i>300</i>
<b>IV. Conclusion .....</b>	<b>302</b>

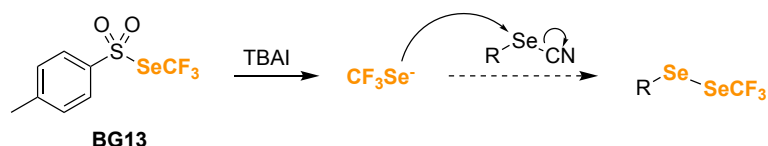


## I. Objectif du projet

Les trifluorométhylsélénures Se-Se-CF<sub>3</sub> sont pratiquement inconnus dans la littérature, les deux voies de synthèse décrites étant très limitées. Pourtant, étant donné les propriétés du groupement SeCF<sub>3</sub>,<sup>[25]</sup> les trifluorométhylsélénures pourraient présenter des propriétés intéressantes.

En nous inspirant des travaux de synthèse des trifluorométhylsélénosulfures (*cf.* Chapitre 3:), nous avons essayé de développer une nouvelle méthode de synthèse des trifluorométhylsélénures à partir des réactifs **BB23** et **BnSeCF<sub>3</sub>**. Similairement au Chapitre 3:, deux méthodes sont envisageables pour atteindre le motif Se-Se-CF<sub>3</sub> : une voie nucléophile impliquant l'attaque de l'anion CF<sub>3</sub>Se<sup>-</sup> sur un sélénocyanate, et une voie électrophile *via* un réactif donneur de CF<sub>3</sub>Se<sup>+</sup> réagissant sur un sélénol ou un disélénure (**Schéma 35**).

### Voie nucléophile



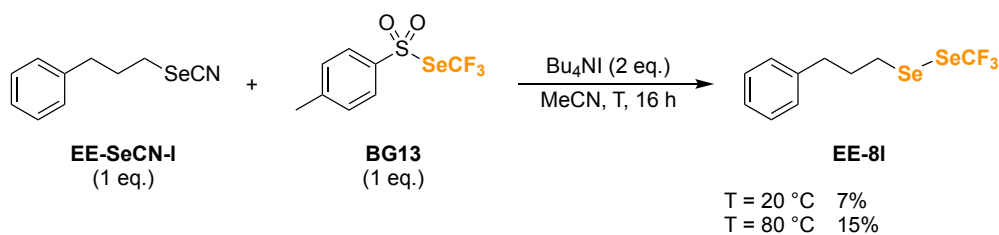
### Voie électrophile



*Schéma 35 : Deux voies de synthèse envisagées de trifluorométhylsélénures*

## II. Voie nucléophile de synthèse du motif Se-Se-CF<sub>3</sub>

L'optimisation de la voie nucléophile des trifluorométhylsélénures débute directement sur le sélénocyanate aliphatique **EE-SeCN-I**, dans le but d'éviter la formation potentielle de **BnSeCF<sub>3</sub>** comme observée au Chapitre 3:II. Cependant, à température ambiante comme à 80 °C, le produit **EE-8I** est obtenu avec un très faible rendement (**Schéma 36**). La formation en quantité importante du dimère CF<sub>3</sub>SeSeCF<sub>3</sub> en RMN <sup>19</sup>F indique que l'anion trifluorométhanesélénolate ne réagit quasiment pas avec le produit de départ **EE-SeCN-I**, et finit par dimériser.



*Schéma 36 : Tests de synthèse d'un trifluorométhylsélénure à partir d'un sélénocyanate*

La réactivité nucléophile semble donc mauvaise sur les sélénocyanates. Étant donné les autres résultats obtenus aux Chapitres précédents pour les fonctionnalisations par voies nucléophiles, l'utilisation d'un disélénure comme produit de départ à la place d'un sélénocyanate pourrait être une alternative pour améliorer le rendement.

### III. Voie électrophile de synthèse des motifs Se-Se-CF<sub>3</sub> et Se-Se-

#### R<sub>F</sub>

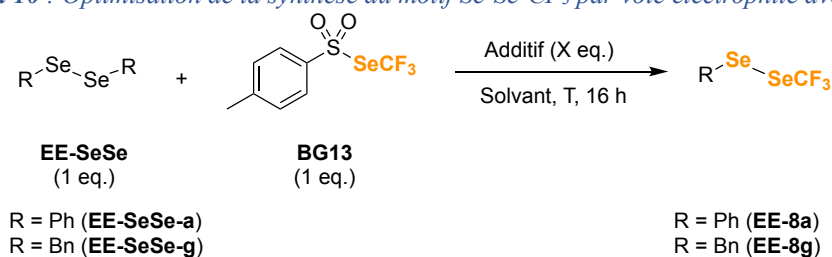
##### a. Optimisation de la réaction

En nous inspirant des conditions électrophiles de synthèse des trifluorométhylsélénosulfures déjà mises au point (*cf.* Chapitre 3:III), le **BG13** est tout d'abord choisi comme source de CF<sub>3</sub>Se<sup>+</sup>. En revanche, il existe très peu de séléniols disponibles commercialement, et l'optimisation débute donc avec le dibenzylsélénure **EE-SeSe-g** et le diphenylsélénure **EE-SeSe-a** comme substrat modèle, afin de pouvoir comparer la réactivité d'un disélénure aliphatique et aromatique (**Tableau 10**).

Dans le dichlorométhane à température ambiante, le produit **EE-8a** est obtenu avec un faible rendement et une quantité non négligeable de **BG13** n'a pas réagi (**Tableau 10**, entrée 1). En revanche, à partir du disélénure aliphatique **EE-SeSe-g**, qui est plus nucléophile, le trifluorométhylsélénure **EE-8g** est synthétisé avec un très bon rendement (**Tableau 10**, entrée 2). Il est intéressant de noter que la réactivité des disélénures est meilleure que celle des disulfures (*cf.* Chapitre 3: **Tableau 6**), grâce à la nucléophilie plus importante de l'atome de sélénium par rapport au soufre. Afin d'obtenir **EE-8a** dans un rendement comparable à celui de **EE-8g**, la température doit être augmentée à 80 °C dans le dichloroéthane (**Tableau 10**, entrée 3). Comme alternative au chauffage, la génération *in situ* d'un séléniol par réduction du disélénure **EE-SeSe-g** par du borohydrure de sodium a été envisagée. Le produit souhaité est malheureusement obtenu avec un faible rendement (**Tableau 10**, entrée 4), probablement en raison d'une réaction secondaire entre le NaBH<sub>4</sub> et le **BG13** (qui est observée lorsque les deux

réactifs sont mélangés ensemble). Nous avons aussi étudié la possibilité d'obtenir **EE-8a** à partir d'un des rares séléniols commercialement disponible, le phénylséléniol **EE-SeH-a**. Avec une catalyse à l'acide trifluorométhanesulfonique, le produit **EE-8a** est bel et bien synthétisé (**Tableau 10**, entrée 5). L'ajout de cet additif s'avère finalement superflu et le rendement est même amélioré en l'absence de TfOH (**Tableau 10**, entrée 6). Ainsi, à partir du phénylséléniol **EE-SeH-a**, le produit **EE-8a** peut être obtenu dans un rendement similaire qu'à partir du diséléniure **EE-SeSe-a** et dans des conditions plus douces (**Tableau 10**, entrée 3 vs. entrée 6).

**Tableau 10** : Optimisation de la synthèse du motif Se-Se-CF<sub>3</sub> par voie électrophile avec BG13



Entrée	R	Solvant	Additif (eq.)	Température (°C)	Rendement EE-8 [a]
1	Ph ( <b>EE-SeSe-a</b> )	DCM	-	20	14%
2	Bn ( <b>EE-SeSe-g</b> )	DCM	-	20	70%
3	Ph ( <b>EE-SeSe-a</b> )	DCE	-	80	77%
4	Ph ( <b>EE-SeSe-a</b> )	MeOH	NaBH <sub>4</sub> (1 eq.)	20	20%
5	Ph ( <b>EE-SeH-a</b> )*	DCM	TfOH (0,2 eq.)	40	66%
6	Ph ( <b>EE-SeH-a</b> )*	DCM	-	40	78%

[a] : Rendements dosés déterminés en RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

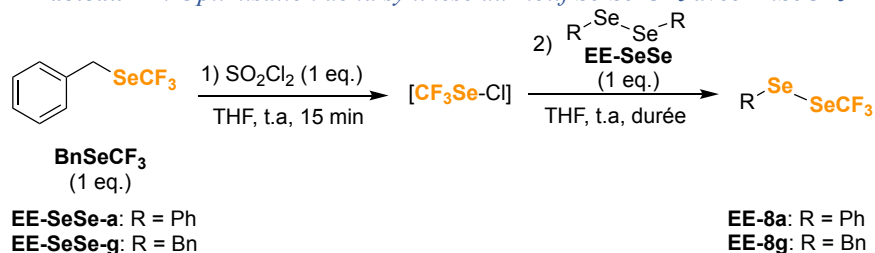
\* : Avec le séléniol **EE-SeH-a**

D'autres conditions de synthèse des trifluorométhylsélénosulfures utilisant le **BnSeCF<sub>3</sub>** ayant été développées, nous avons donc ensuite examiné la possibilité de synthétiser les dérivés Se-Se-CF<sub>3</sub> à partir de ce réactif avec les diséléniures **EE-SeSe-g** et **EE-SeSe-a** (**Tableau 11**).

Le **BnSeCF<sub>3</sub>** permet de convertir efficacement le diséléniure benzylique **EE-SeSe-g** en trifluorométhylséléniure **EE-8g**, et la réaction est par ailleurs rapide (**Tableau 11**, entrées 1 et 2). En revanche, **EE-8a** est formé avec un rendement moindre à partir du diséléniure aromatique **EE-SeSe-a**, même après un week-end de réaction, ce qui est cohérent avec la plus faible nucléophilie d'un diséléniure aromatique par rapport à un aliphatique (**Tableau 11**, entrée 3).

Ainsi, pour pallier ce manque de réactivité, la réaction de trifluorométhylsélénation est essayée sur le phénylsélénol **EE-SeH-a** à la place du diséléniure **EE-SeSe-a**. Le produit **EE-8a** est alors obtenu avec un meilleur rendement et avec une durée de réaction plus courte (**Tableau 11**, entrée 4). Bien que les conditions soient plus douces, le rendement de formation de **EE-8a** est légèrement plus faible à partir de **BnSeCF<sub>3</sub>** qu'à partir de **BG13** (**Tableau 10**, entrée 6 vs. **Tableau 11**, entrée 4).

**Tableau 11** : Optimisation de la synthèse du motif Se-Se-CF<sub>3</sub> avec BnSeCF<sub>3</sub>



Entrée	R	Durée (h)	Rendement EE-8 <sup>[a]</sup>
1	Bn ( <b>EE-SeSe-g</b> )	16	70%
2	Bn ( <b>EE-SeSe-g</b> )	1	69%
3	Ph ( <b>EE-SeSe-a</b> )	64 (week-end)	61%
4	Ph ( <b>EE-SeH-a</b> )*	16	70%

[a] : Rendements dosés déterminés en RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne

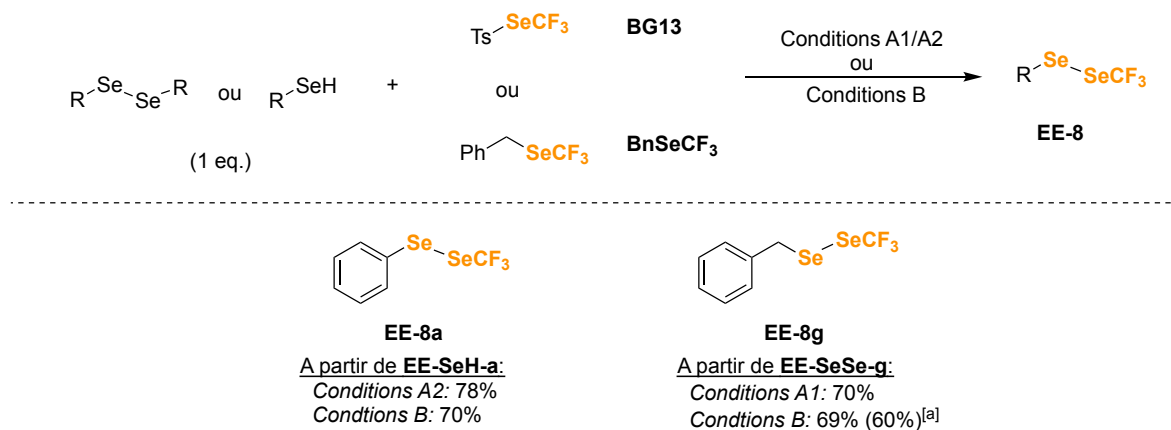
\* : Avec le séléniol **EE-SeH-a**

### **b. Exemple de la réaction**

Très peu de séléniols ou de diséléniures sont disponibles commercialement, ce qui limite l'exemplification. A partir des expériences précédentes, trois conditions optimales ont été mises au point. Tout d'abord, avec **BG13**, les conditions A1 (température ambiante avec un dérivé sélénié aliphatique) et les conditions A2 (à 40 °C avec un séléniol aromatique) sont utilisées. Le **BnSeCF<sub>3</sub>** est la source de sélénium pour les conditions B (à température ambiante). Le **Schéma 37** représente une compilation des meilleures conditions de synthèse des composés modèles de l'optimisation **EE-8a** et **EE-8g**.

Le produit **EE-8a** a pu être obtenu efficacement dans les deux conditions, mais n'a néanmoins pas pu être isolé pur, à cause de sa grande sensibilité à la lumière. Bien que le **BG13** soit moins électrophile que CF<sub>3</sub>SeCl, le rendement de **EE-8a** est légèrement supérieur dans les conditions

A2 que dans les conditions B. Cette différence pourrait s'expliquer par la réaction secondaire entre le sélénol, qui est nucléophile, et le chlorure de benzyle qui est formé comme sous-produit dans les conditions B. Le produit **EE-8g** est, quant à lui, obtenu avec un rendement similaire dans les deux conditions A1 et B et il a pu être isolé.



Conditions A1: **BG13** (1 eq.), DCM, t.a, 16 h

Conditions A2: **BG13** (1 eq.), DCM, 40 °C, 16 h

Conditions B: **BnSeCF<sub>3</sub>** (1 eq.), SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 eq.), THF, t.a, 16 h

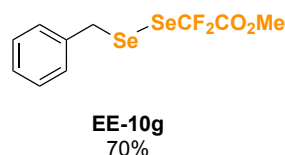
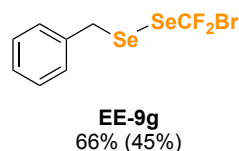
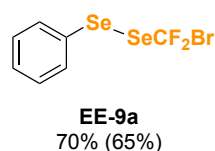
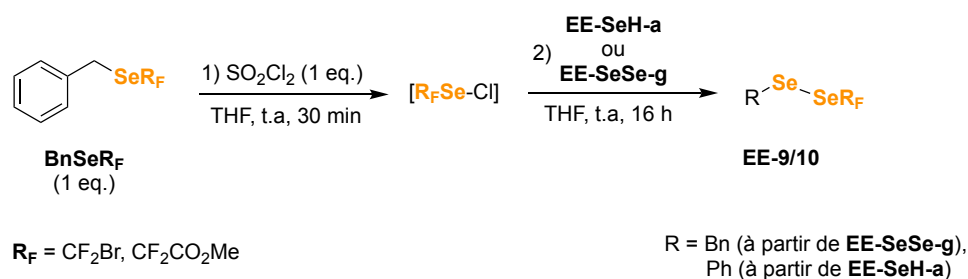
Rendements dosés en RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne (entre parenthèses, rendements isolés)

[a]: En 1 h au lieu de 16 h

*Schéma 37 : Exemplification de la synthèse du motif Se-Se-CF<sub>3</sub>*

Les bons résultats avec **BnSeCF<sub>3</sub>** pour les conditions B nous permettent également d'envisager la synthèse de dérivés portant différents motifs Se-Se-R<sub>F</sub> à partir des analogues **BnSeR<sub>F</sub>**.

Le phénylsélénol **EE-SeH-a** ainsi que le dibenzyldisélénure **EE-SeSe-g** ont donc pu être efficacement fonctionnalisés avec le motif SeCF<sub>2</sub>Br pour obtenir **EE-9a** et **EE-9g** (**Schéma 38**). Avec le groupement SeCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, **EE-10-g** a été obtenu avec un bon rendement mais n'a pas pu être isolé pur (en mélange avec le sous-produit chlorure de benzyle issu de la réaction de **BnSeCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me** avec SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Néanmoins, ce dernier pourrait être engagé dans de nouvelles réactions de post-fonctionnalisation qui conduiraient à des produits dont la purification serait plus facile.



Rendements dosés en RMN <sup>19</sup>F avec PhCF<sub>3</sub> comme étalon interne (entre parenthèses, rendements isolés)

*Schéma 38 : Exemplification de la synthèse des motifs Se-Se-R<sub>F</sub> avec différents BnSeR<sub>F</sub>*

## IV. Conclusion

Au cours de ce projet, nous avons donc pu montrer que la voie électrophile avec **BG13** et **BnSeCF<sub>3</sub>**, à partir de diséléniure ou de séléniols, était la voie d'accès la plus efficace des trifluorométhylséléniures, composés jusqu'alors très peu décrits dans la littérature. De plus, à partir des analogues **BnSeR<sub>F</sub>** du **BnSeCF<sub>3</sub>**, nous avons pu obtenir quelques exemples de dérivés portant le motif Se-Se-R<sub>F</sub>. Le remplacement du groupement CF<sub>3</sub> par un groupement R<sub>F</sub> (comme CF<sub>2</sub>Br par exemple) permet d'envisager la post-fonctionnalisation des composés portant ces motifs.

Ces travaux ont fait l'objet d'une publication dans *European Journal of Organic Chemistry*, en complément de la synthèse des trifluorométhylséléniures décrite au Chapitre 3.<sup>[35]</sup>

## **Chapitre 6: Extension aux motifs Te-SCF<sub>3</sub> et Te-SeCF<sub>3</sub>**

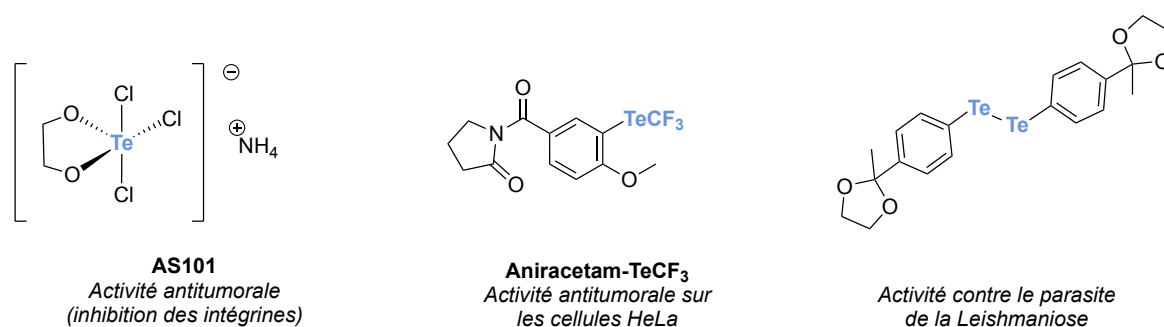
<b>I. Objectif du projet.....</b>	<b>305</b>
<b>II. Voies de synthèse des motifs Te-S-CF<sub>3</sub> et Te-Se-CF<sub>3</sub>.....</b>	<b>306</b>
<i>a. Voie de synthèse du motif Te-S-CF<sub>3</sub>.....</i>	<i>306</i>
<i>b. Voie de synthèse du motif Te-Se-CF<sub>3</sub>.....</i>	<i>306</i>
<b>III. Conclusion .....</b>	<b>307</b>



## I. Objectif du projet

Le tellure (Z=52) est un élément métalloïde qui suit le sélénium dans la famille des chalcogènes. Du latin *tellus* (Terre), le tellure a été découvert en 1782 par le minéralogiste autrichien Franz-Joseph Müller Von Reichenstein et se trouve généralement associé à l'or, comme dans la calavérite (AuTe<sub>2</sub>) à l'état naturel, bien qu'il puisse être également découvert à l'état natif.<sup>[36]</sup> Peu abondant dans la croûte terrestre (en moyenne 1 µg/kg),<sup>[37]</sup> cet élément est notamment employé comme additif en métallurgie pour faciliter l'usinage du cuivre ou de l'acier inoxydable.<sup>[36]</sup> Le tellure peut être toxique, et l'exposition à des composés tellurés entraîne l'apparition de différents symptômes, plus ou moins graves, tels que des troubles de la fonction sudorale, des nausées, des vomissements, des troubles du sommeil, une perte des cheveux, voire un collapsus circulatoire pour les expositions les plus sévères. Un des symptômes le plus perceptible, même en cas de faible exposition (0,01 mg/m<sup>3</sup>), est l'apparition d'une forte odeur d'ail dans l'haleine, la sueur ou encore les urines de la personne exposée.<sup>[36, 38]</sup>

Pourtant, malgré cette toxicité, le tellure suscite récemment un nouvel intérêt dans le domaine de la chimie médicinale, domaine dans lequel ses propriétés antitumorales et son action contre certaines maladies tropicales négligées (telles que la Leishmaniose) attirent l'attention.<sup>[39]</sup> Certains composés trifluorométhyltellurés ont aussi démontré une activité anti-cancéreuse (**Figure 5**).<sup>[40]</sup>



*Figure 5 : Différentes molécules tellurées bioactives*

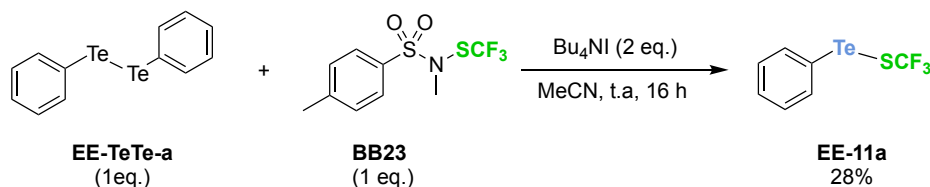
Ainsi, l'association entre le tellure et un groupement chalcogène-CF<sub>3</sub> pourrait être porteuse de nouvelles applications pour les composés tellurés en chimie médicinale, en plus de former un nouveau motif qui n'est quasiment pas décrit dans la littérature. A partir des réactifs de trifluorométhylthiolation et de trifluorométhylsélénolation du laboratoire, nous avons voulu développer des méthodes pour accéder aux trifluorométhylthiotellurures (Te-S-CF<sub>3</sub>) et aux trifluorométhylsélénotellurures (Te-Se-CF<sub>3</sub>).

## II. Voies de synthèse des motifs Te-S-CF<sub>3</sub> et Te-Se-CF<sub>3</sub>

Les composés tellurés sont très peu disponibles commercialement, et le seul substrat que nous avons à disposition est le diphénylditellure **EE-TeTe-a**. Cependant, différentes méthodes de synthèse de ditellures sont décrites dans la littérature, généralement à partir de ditellure de disodium Na<sub>2</sub>Te<sub>2</sub>.<sup>[41]</sup>

### a. Voie de synthèse du motif Te-S-CF<sub>3</sub>

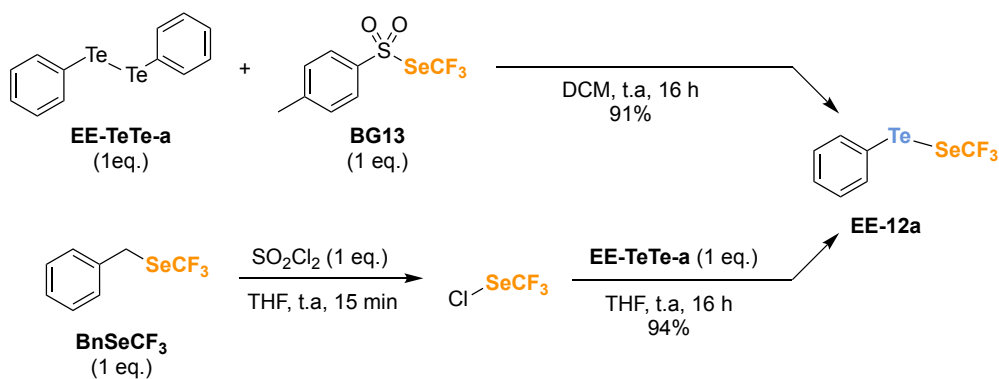
Nous avons tenté de synthétiser le motif Te-S-CF<sub>3</sub> par voie nucléophile, c'est-à-dire par réaction de l'anion trifluorométhanthiolate, généré *in situ* par le **BB23**, sur le ditellure **EE-TeTe-a**. Dans ces conditions, un signal pouvant correspondre au produit souhaité **EE-11a** est obtenu (-37,91 ppm en RMN <sup>19</sup>F) mais avec un faible rendement, bien que le **BB23** soit entièrement consommé (**Schéma 39**). La formation de dimère CF<sub>3</sub>SSCF<sub>3</sub> n'est pas observée, ce qui semble indiquer que l'anion CF<sub>3</sub>S<sup>-</sup> a bien réagi avec une autre espèce que lui-même. Ainsi, il serait peut-être possible que le produit **EE-11a** soit formé, puis dégradé dans ces conditions. Un signal inconnu, large et avec une intégration importante, est par ailleurs observé en RMN <sup>19</sup>F (-66,99 ppm).



*Schéma 39 : Synthèse du trifluorométhylthiotellurure EE-11a par voie nucléophile avec BB23*

### b. Voie de synthèse du motif Te-Se-CF<sub>3</sub>

A partir du ditellure **EE-TeTe-a**, le motif Te-Se-CF<sub>3</sub> a été atteint par voie électrophile, par réaction entre le ditellure et un réactif donneur de CF<sub>3</sub>Se<sup>+</sup>. Aussi bien en utilisant le réactif **BG13** que **BnSeCF<sub>3</sub>**, le trifluorométhylsélénottellurure **EE-12a** se forme avec un excellent rendement et dans des conditions très douces (**Schéma 40**). Le produit est identifié en spectrométrie de masse. En revanche, ce dernier semble particulièrement sensible et se dégrade lors de la purification par chromatographie sur colonne de silice et il n'a donc pas pu être obtenu pur.



*Schéma 40 : Synthèse du trifluorométhylsélénotellurure **EE-12a** par voie électrophile à partir de **BG13** et de **BB23***

### III. Conclusion

Au cours de ce projet, nous avons mené des tests succincts de synthèse des motifs Te-ECF<sub>3</sub> (E = S, Se) à partir du seul ditellurure disponible commercialement.

Le trifluorométhylthiotellurure **EE-11a** a potentiellement été obtenu par voie nucléophile à partir de **BB23**, mais la réaction reste peu efficace. Par analogie avec la fonctionnalisation des disulfures et de disélénures par le réactif **BB23**, qui est réactif de trifluorométhylthiolation électrophile,<sup>[2, 12d]</sup> la fonctionnalisation du ditellurure par voie électrophile peut être envisagée et être une alternative prometteuse pour obtenir **EE-11a** avec un meilleur rendement.

Pour le trifluorométhylsélénotellurure **EE-12a**, il a pu être obtenu très efficacement par voie électrophile à partir de **BG13** et de **BnSeCF<sub>3</sub>**. En revanche, la purification s'est avérée délicate et le produit n'a pas été isolé pur. La mise au point de conditions fiables de purification de ce produit constitue par conséquent l'étape suivante de ce projet. L'utilisation d'un substrat de départ telluré aliphatique pourrait éventuellement conduire à la formation d'un dérivé plus stable et donc plus simple à purifier, comme nous avons pu l'observer en série soufre et sélénium.

## Conclusion de la Partie IV

Tout au long de cette partie, les réactifs de trifluorométhylchalcogénéation du laboratoire (**BB23**, **BG13** et **BnSeCF<sub>3</sub>**) ont été utilisés dans le but d'obtenir de nouvelles voies d'accès vers les motifs E-E-CF<sub>3</sub> (E = S, Se et Te). Différentes méthodes, plus ou moins efficaces, ont ainsi été relatées dans cette partie. Certaines de ces méthodes viennent parfois en complément d'autres précédemment décrites dans la littérature par notre laboratoire. Nous pouvons donc proposer dans le tableau suivant un récapitulatif des différentes conditions d'accès aux motifs E-E-CF<sub>3</sub> à partir des réactifs de notre laboratoire (Tableau 12).

Ainsi, pour préparer les trifluorométhyldisulfures en utilisant le **BB23**, la méthode décrite par notre groupe en 2016 par voie électrophile à partir de thiols reste la plus efficace.<sup>[12d]</sup>

De même, les conditions par voies nucléophiles développées par notre groupe en 2018 pour synthétiser les trifluorométhylthiosélénures à partir du **BG13** et de sélénoyanates donnent les meilleurs résultats.<sup>[23]</sup> Néanmoins, pour le cas de la synthèse du composé benzylique **EE-7g**, la voie nucléophile à partir du disélénure **EE-SeSe-g** est à privilégier et aboutit à un meilleur rendement (*cf.* Chapitre 4).

Pour la synthèse des trifluorométhylsélénosulfures, la voie électrophile permet de fonctionnaliser avec de très bons rendements les thiols et les disulfures, notamment avec différents groupements fluoroalkyles R<sub>F</sub>. Néanmoins, à partir de l'anion trifluorométhanesélénolate, le disulfure **EE-SS-g** est aussi converti avec un très bon rendement (*cf.* Chapitre 3).

La méthode électrophile est à privilégier pour obtenir les fluoroalkyldisélénures, à partir des quelques disélénures et sélénoles commerciaux. Bien que les substrats de départ soient plus facilement accessibles, la fonctionnalisation des sélénoyanates par la voie nucléophile avec CF<sub>3</sub>Se<sup>-</sup> n'aboutit pas à de bons résultats (*cf.* Chapitre 5).

Enfin, pour les motifs tellurés, les expérimentations sont limitées au seul substrat commercial, le diphenylditellurure **EE-TeTe-a**. Néanmoins, nous pouvons déjà observer que la méthode électrophile permet d'obtenir avec un excellent rendement le trifluorométhylsélénotellurure. En série SCF<sub>3</sub>, la voie nucléophile avec l'anion trifluorométhanethiolate est inefficace, et la voie électrophile n'a pas encore été étudiée (*cf.* Chapitre 6).

Tableau 12 : Récapitulatif des méthodes de synthèse des E-E-CF<sub>3</sub> à partir des réactifs du laboratoire

$\begin{array}{l} \text{---E---CF}_3 \\ \text{R---E---} \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{---S---CF}_3 \\ \text{---S---} \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{---Se---CF}_3 \\ \text{---Se---} \end{array}$		
$\text{R---S---}$	<u>CF<sub>3</sub>S<sup>-</sup></u> R-SCN (16-22%) BnSSBn (55%) <i>Chap. 2</i>	<u>R<sub>F</sub>S<sup>+</sup></u> R-SH (40-99%) <i>Ref. [12d]</i>	<u>CF<sub>3</sub>Se<sup>-</sup></u> BnSCN (0%) BnSSBn (72%) <i>Chap. 3</i>	<u>R<sub>F</sub>Se<sup>+</sup></u> R-SH (61-93%) R-SS-R (69-72%) <i>Chap. 3</i>
$\text{R---Se---}$	<u>CF<sub>3</sub>S<sup>-</sup></u> RSeCN (68-88%) <i>Ref. [23]</i> BnSeCN (45%) BnSeSeBn (71%) <i>Chap. 4</i>	<u>CF<sub>3</sub>S<sup>+</sup></u> BnSeSeBn (56%) <i>Chap. 4</i>	<u>CF<sub>3</sub>Se<sup>-</sup></u> R-SeCN (7-15%) <i>Chap. 5</i>	<u>R<sub>F</sub>Se<sup>+</sup></u> RSeSeR (69-77%) PhSeH (78%) <i>Chap. 5.</i>
$\text{R---Te---}$	<u>CF<sub>3</sub>S<sup>-</sup></u> PhTeTePh (28%) <i>Chap. 6</i>			<u>CF<sub>3</sub>Se<sup>+</sup></u> PhTeTePh (94%) <i>Chap. 6</i>



## **Partie expérimentale**

<b>General information .....</b>	<b>313</b>
<b>Preparation and characterization of starting materials.....</b>	<b>313</b>
<b>Experimental procedures .....</b>	<b>318</b>
<b>Products characterization .....</b>	<b>322</b>
<b>Crystallographic data.....</b>	<b>335</b>



## **General information**

See the supporting information of Part 1.

For the light-sensitive trifluoromethylselenosulfide compounds, the NMR samples were prepared in dark tubes and transported in a box to prevent exposure to direct sunlight.

The solvent 2-Methylbutane is chosen to purify the highly volatile fluoroalkylselenosulfides compounds.

NMR spectra were recorded on a Jeol ECZ400 spectrometer at 126 MHz for <sup>125</sup>Te NMR. Chemical shifts for <sup>125</sup>Te NMR spectra are recorded from Me<sub>2</sub>Te.

## **Preparation and characterization of starting materials**

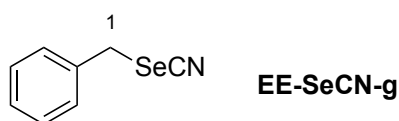
### **Synthesis of BB23**

**BB23** was prepared following a procedure described in the literature.<sup>[42]</sup> For a detailed experimental procedure and characterization, see the experimental part of Part 2.

### **Synthesis of selenocyanate EE-SeCN-g EE-SeCN-l**

The compound **EE-SeCN-g** and **EE-SeCN-l** are prepared using a procedure described in the literature.<sup>[29a]</sup>

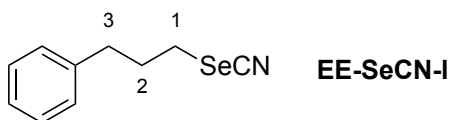
In a SVL round-bottom flask equipped with a magnetic stirrer, **potassium selenocyanate** (1.1 eq.) is added and dissolved in dry THF (1.3 mol/L). Under stirring, **benzyl bromide** or **1-bromo-3phenylpropane** (1 eq.) are added and the reaction mixture is stirred at 70°C during 4h. The stirring is then stopped and the reaction mixture is allowed to come back to room temperature. The mixture is then transferred to a separatory funnel, and water and diethylether are added. The aqueous layer is extracted with diethylether and the organic phase is then dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum to afford benzylselenocyanate **EE-SeCN-g** or **EE-SeCN-l**.



Brownish solid, 14.8 g, 75.5 mmol, 94%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 – 7.33 (massif, 5H<sub>Ar</sub>), 4.31 (s, 2H<sub>1</sub>).

The spectroscopic data are in accordance with the literature.<sup>[29a]</sup>



Yellow liquid, 490 mg, 2.2 mmol, 88%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.22 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 7.19 – 7.09 (massif, 3H<sub>Ar</sub>), 2.94 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.3 Hz, 2H<sub>1</sub>), 2.71 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.3 Hz, 2H<sub>3</sub>), 2.25 – 2.08 (p, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.3 Hz, 2H<sub>2</sub>).

The spectroscopic data are in accordance with the literature.<sup>[43]</sup>

### Synthesis of BnSeCF<sub>3</sub> from benzylselenocyanate EE-SeCN-g

The reagent **BnSeCF<sub>3</sub>** is prepared using a procedure described in the literature.<sup>[29a]</sup>

To a dry round-bottom flask equipped with a magnetic stirrer are added benzylselenocyanate **EE-SeCN-g** (1 g, 5.3 mmol, 1.0 eq.) and dry THF (10 mL). The flask is evacuated and refilled with nitrogen three times, and **TMSCF<sub>3</sub>** (1.6 mL, 10.8 mmol, 2.0 eq.) is added. The reaction mixture is cooled to 0 °C, and **TBAF** in 1 M THF (1.1 mL, 1.1 mmol, 0.2 eq.) is added dropwise. After 10 min at 0 °C under nitrogen, the reaction is allowed to warm to 23 °C and stirred for 15h. The conversion is checked by <sup>19</sup>F NMR with PhCF<sub>3</sub> as internal standard. The reaction mixture is then partitioned between water and pentane, and the aqueous layer is extracted with pentane. The combined organic layers are washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered through a pad of silica (rinsed with pentane), and concentrated to dryness (under moderate vacuum). The crude residue is purified by chromatography (Pentane 100%) to afford the desired product **BnSeCF<sub>3</sub>** as a colorless liquid (955 mg, 4 mmol, 75%).



Colorless liquid

Eluent for flash chromatography: 100% pentane

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -34.51 (s).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 – 7.27 (massif, 5H<sub>Ar</sub>), 4.26 (s, 2H<sub>1</sub>).

The spectroscopic data are in accordance with the literature.<sup>[29a]</sup>

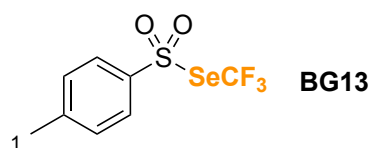
### **One-pot synthesis of BnSeCF<sub>3</sub>**

In a two-necked SVL round bottom flask mounted with an addition funnel and equipped with a magnetic stirrer, **potassium selenocyanate** (6.48 g, 45 mmol, 1.1 eq.) is added and dissolved in dry THF (40 mL). The suspension was stirred at 70°C for 10 minutes, then **benzyl bromide** (6.92 g, 40.4 mmol, 1 eq.) is added and the reaction was stirred at 70°C for 4h30min. The reaction mixture is then cooled down to 0°C and **TMSCF<sub>3</sub>** (11.54 g, 81.2 mmol, 2 eq.) is added, followed by **TBAF** 1M in THF (8 mL, 8 mmol, 0.2 eq.) dropwise. After 10 minutes at 0°C, the mixture is stirred at room temperature for 19h. The conversion was checked by <sup>19</sup>F NMR with PhCF<sub>3</sub> as internal standard. After the end of the reaction, the flask is put in an ice-water bath and 30 mL of water are added by portions. The mixture is then transferred to a separatory funnel and the aqueous phase is extracted with 2x40 mL of pentane. The organic phase is then washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under a moderate vacuum (around 800mbar). The crude residue is purified by flash chromatography (pentane 100%) to afford **BnSeCF<sub>3</sub>** as a colorless liquid (5.1g, 21.4 mmol, 53%).

### **Synthesis of BG13**

In an SVL round-bottom flask equipped with a magnetic stirrer, **BnSeCF<sub>3</sub>** (4.75 g, 19.9 mmol, 1 eq.) was added and dissolved in dry dichloromethane (20 mL). **Sulfuryl chloride** (2.5 g, 18.6 mmol, 0.9 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24h and then cooled down to -78°C with a dry ice-acetone bath. **Sodium *p*-toluenesulfinate** (3.54 g, 19.8 mmol, 1 eq.) was added and the reaction mixture is stirred at -78°C for 3h30 (until the disappearance of the orange color). The conversion was checked by <sup>19</sup>F NMR with PhCF<sub>3</sub> as internal standard. The reaction mixture is then filtered over a pad of silica and rinsed with dichloromethane. The filtrate is concentrated under vacuum and the crude residue is purified

by flash chromatography (Cyclohexane/Ethyl acetate 9/1) to afford **BG13** as a yellow-orange oil (4.16 g, 13.7 mmol, 69%).



Yellow oil

Eluent for flash chromatography: Cyclohexane 100% then Cyclohexane/Ethyl acetate 90/10

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -32.37 (s).

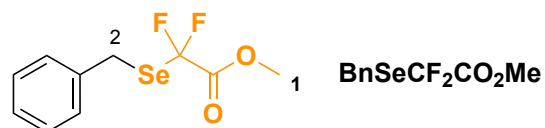
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 7.39 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 2.48 (s, 3H<sub>1</sub>).

The spectroscopic data are in accordance with the literature.<sup>[44]</sup>

### Synthesis of BnSeCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me

The reagent **BnSeCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me** is prepared using a procedure described in the literature.<sup>[29a]</sup>

In a round-bottom flask equipped with a magnetic stirrer, benzylselenocyanate **EE-SeCN-g** (991 mg, 5.1 mmol, 1 eq.) is added. The flask was evacuated and refilled with nitrogen three times before adding dry THF (10 mL) and **TMSCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me** (1.84 g, 10.1 mmol, 2 eq.). The reaction mixture is cooled down to 0°C using an ice-water bath and **TBAF** 1M in THF (1 mL, 1 mmol, 0.2 eq.) is added dropwise. After 10 minutes at 0°C, the reaction mixture is stirred at room temperature for 16h. The conversion was checked by <sup>19</sup>F NMR with PhCF<sub>3</sub> as internal standard. The reaction mixture is partitioned between water and ethyl acetate. The aqueous phase is extracted three times with ethyl acetate, and the organic phase is then washed with water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The crude residue is purified by flash chromatography (Pentane/Diethylether 99/1 then 98/2) to afford **BnSeCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me** as yellow oil (958 mg, 3.4 mmol, 68%).



Yellow oil

Eluent for flash chromatography: Pentane 100%, then Pentane/Diethylether 98/2

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -83.05 (s).

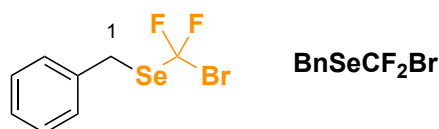
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 – 7.18 (massif, 5H<sub>Ar</sub>), 4.23 (s, 2H<sub>2</sub>), 3.88 (s, 3H<sub>1</sub>).

The spectroscopic data are in accordance with the literature. [29a]

### Synthesis of BnSeCF<sub>2</sub>Br

The reagent **BnSeCF<sub>2</sub>Br** is prepared using a procedure described in the literature. [29a]

In a round-bottom flask equipped with a magnetic stirrer, benzylselenocyanate **EE-SeCN-g** (1.18 g, 6 mmol, 1 eq.) is added. The flask is evacuated and refilled with nitrogen three times before adding dry THF (12 mL) and **TMSCF<sub>2</sub>Br** (2.44 g, 12 mmol, 2 eq.). The reaction mixture is cooled down to 0°C using an ice-water bath and **TBAF** 1M in THF (1.2 mL, 1.2 mmol, 0.2 eq.) is added dropwise. After 10 minutes at 0°C, the reaction mixture is stirred at room temperature for 4h. The conversion is checked by <sup>19</sup>F NMR with PhCF<sub>3</sub> as internal standard. The reaction mixture is partitioned between water and pentane. The aqueous phase is extracted three times with pentane, and the organic phase is then washed with water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under moderate vacuum (800-850 mbar). The crude residue is purified by flash chromatography (Pentane 100%) to afford **BnSeCF<sub>2</sub>Br** (905 mg, 3 mmol, 53%).



Colorless oil

Eluent for flash chromatography: Pentane 100%

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -16.57 (s).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 – 7.28 (massif, 5H<sub>Ar</sub>), 4.31 (s, 2H<sub>1</sub>).

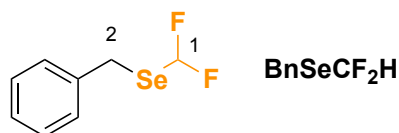
The spectroscopic data are in accordance with the literature. [29a]

### Synthesis of BnSeCF<sub>2</sub>H

The reagent **BnSeCF<sub>2</sub>H** is prepared using a procedure described in the literature. [29a]

In a round-bottom flask equipped with a magnetic stirrer, benzylselenocyanate **EE-SeCN-g** (1.97 g, 10 mmol, 1 eq.) is added. The flask is evacuated and refilled with nitrogen three times before adding dry DMF (20 mL) and **TMSCF<sub>2</sub>H** (2.54 g, 20.5 mmol, 2 eq.). The reaction mixture is cooled down to 0°C using an ice-water bath and **cesium fluoride** (1.56 g, 10 mmol, 1 eq.) is added. After 10 minutes at 0°C, the reaction mixture is stirred at room temperature over the weekend. The conversion is checked by <sup>19</sup>F NMR with PhCF<sub>3</sub> as internal standard. The

reaction mixture is partitioned between water and pentane. The aqueous phase is extracted three times with pentane, and the organic phase is then washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under moderate vacuum (800-850 mbar). The crude residue is purified by flash chromatography (Pentane 100%) to afford **BnSeCF<sub>2</sub>H** as colorless oil (289 mg, 1.3 mmol, 13%).



Colorless oil

Eluent for flash chromatography: Pentane 100%

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -92.99 (d, <sup>2</sup>J<sub>F-H</sub> = 55.1 Hz).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 – 7.46 (massif, 5H<sub>Ar</sub>), 7.26 (t, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 55.1 Hz, 1H<sub>1</sub>), 4.30 (s, 2H<sub>2</sub>).

The spectroscopic data are in accordance with the literature.<sup>[29a]</sup>

## Experimental procedures of E-E-CF<sub>3</sub> derivatives

### Procedure A : Synthesis of benzyl trifluoromethyldisulfide EE-1g

In a 10 mL vial, disulfide **EE-SS-g** (46 mg, 0.19 mmol, 1 eq.) is dissolved in dry acetonitrile (0.5 mL). Then, **BB23** (56 mg, 0.19 mmol, 1 eq.) and **TBAI** (145 mg, 0.38 mmol, 2 eq.) are added. The reaction mixture is stirred at room temperature for 16 hours. The conversion is checked by <sup>19</sup>F NMR using PhCF<sub>3</sub> as an internal standard. Water is added and the aqueous phase is extracted with pentane three times. The organic layers are dried using MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The crude residue is then purified by flash chromatography to afford **EE-1g**.

### Procedure B : Synthesis of trifluoromethylselenosulfides EE-3 using BG13

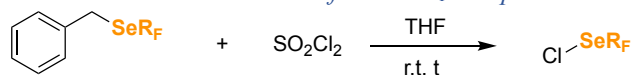
In a 10 mL vial covered with aluminium foil (to protect from the light) in a dimly lit room, thiol **EE-SH** (0.5 mmol, 1 eq.) is added and dissolved in dry dichloromethane (1 mL). **BG13** (151.6 mg, 0.5 mmol, 1 eq.) is added and the reaction mixture is stirred at room temperature for an aliphatic thiol or at 40 °C for an aromatic thiol for 1 h (unless otherwise stated). The conversion is checked by <sup>19</sup>F NMR with PhCF<sub>3</sub> as internal standard. The reaction mixture is concentrated

under moderate vacuum (800 – 850 mbar) in a flask covered with aluminium foil. The crude residue is then purified by flash chromatography covered with aluminium foil to afford compounds **EE-3**

**Procedure C : Synthesis of fluoroalkylselenosulfides EE-3, EE-4, EE-5 and EE-6 using BnSeCF<sub>3</sub> and other BnSeR<sub>F</sub>**

In a 10 mL vial covered with aluminium foil (to protect from the light) in a dimly lit room, **BnSeR<sub>F</sub>** (0.5 mmol, 1 eq.) is dissolved in dry THF (1 mL). **Sulfuryl chloride** (67.5 mg, 0.5 mmol, 1 eq.) is added and the reaction mixture is stirred at room temperature (except for **BnSeCF<sub>2</sub>H** which is stirred at 0 °C) for the required activation time (see **Table 1**). Then, thiols **EE-SH** (0.5 mmol, 1 eq.) is added and the mixture is stirred at room temperature for 1 hour when using **BnSeCF<sub>3</sub>** or 16 hours when using other **BnSeR<sub>F</sub>** (unless otherwise stated). The conversion is checked by <sup>19</sup>F NMR with PhCF<sub>3</sub> as internal standard. Water is added and the aqueous phase is extracted with dichloromethane. The organic phase is dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under moderate vacuum (800 – 850 mbar). The crude residue is then purified by flash chromatography covered with aluminium foil to afford compounds **EE-3**, **EE-4**, **EE-5** and **EE-6**.

*Table 1 : Activation time for BnSeR<sub>F</sub> compounds*



<b>BnSeR<sub>F</sub></b>	<b>Activation time (min)</b>
R <sub>F</sub> = CF <sub>3</sub>	15
R <sub>F</sub> = CF <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	30
R <sub>F</sub> = CF <sub>2</sub> H	45 (0 °C)
R <sub>F</sub> = CF <sub>2</sub> Br	30

**Procedure D : Synthesis of benzyl trifluoromethylthioselenide EE-7g**

In a 10 mL vial, diselenide **EE-SeSe-g** (84 mg, 0.25 mmol, 1 eq.) is dissolved in dry acetonitrile (0.5 mL). Then, **BB23** (79 mg, 0.25 mmol, 1 eq.) and **TBAI** (181 mg, 0.5 mmol, 2 eq.) are added. The reaction mixture is stirred at 40 °C for 16 hours. The conversion is checked by <sup>19</sup>F NMR with PhCF<sub>3</sub> as internal standard.

**Procedure E : Synthesis of trifluoromethyldiselenide EE-8 with BG13**

In a 10 mL vial covered with aluminium foil (to protect from the light) in a dimly lit room, diselenide **EE-SeSe** or selenol **EE-SeH** (0.5 mmol, 1 eq.) is added and dissolved in dry

dichloromethane (1 mL). **BG13** (151.6 mg, 0.5 mmol, 1 eq.) is added and the reaction mixture is stirred at room temperature when using an aliphatic starting material or at 40 °C when using an aromatic starting material for 16 h. The conversion is checked by <sup>19</sup>F NMR with PhCF<sub>3</sub> as internal standard. The reaction mixture is concentrated under moderate vacuum (800 – 850 mbar) in a flask covered with aluminium foil. The crude residue can be purified by flash chromatography covered with aluminium foil to afford compounds **EE-8**

**Procedure F : Synthesis of fluoroalkyldiselenide EE-8 and EE-9 with BnSeCF<sub>3</sub> and BnSeR<sub>F</sub>**

In a 10 mL vial covered with aluminium foil (to protect from the light) in a dimly lit room, **BnSeR<sub>F</sub>** (0.5 mmol, 1 eq.) is dissolved in dry THF (1 mL). **Sulfuryl chloride** (67.5 mg, 0.5 mmol, 1 eq.) is added and the reaction mixture is stirred at room temperature (except for BnSeCF<sub>2</sub>H which is stirred at 0 °C) for the required activation time (see **Table 1**). Then, diselenide **EE-SeSe** or selenols **EE-SeH** (0.5 mmol, 1 eq.) is added and the mixture is stirred at room temperature for 1 hour when using **BnSeCF<sub>3</sub>** or 16 hours when using other **BnSeR<sub>F</sub>**. The conversion is checked by <sup>19</sup>F NMR with PhCF<sub>3</sub> as internal standard. Water is added and the aqueous phase is extracted with dichloromethane. The organic phase is dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under moderate vacuum (800 – 850 mbar). The crude residue is then purified by flash chromatography covered with aluminium foil to afford compounds **EE-8** and **EE-9**.

**Procedure G : Synthesis of trifluoromethylselenotelluride EE-12a using BG13**

In a 10 mL vial covered with aluminium foil (to protect from the light) in a dimly lit room, Diphenyl-ditelluride **EE-TeTe-a** (205 mg, 0.5 mmol, 1 eq.) is added and dissolved in dry dichloromethane (1 mL). **BG13** (152 mg, 0.5 mmol, 1 eq.) is added and the reaction mixture is stirred at room temperature for 16 h. The conversion is checked by <sup>19</sup>F NMR with PhCF<sub>3</sub> as internal standard. The reaction mixture is concentrated under moderate vacuum (800 – 850 mbar) in a flask covered with aluminium foil. Purification of compound **EE-12a** using flash chromatography resulted in degradation, and the compound could not be obtained in a pure form.

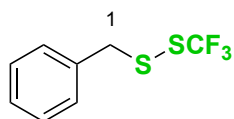
**Procedure H : Synthesis of trifluoromethylselenotelluride EE-12a using BnSeCF<sub>3</sub>**

In a 10 mL vial covered with aluminium foil (to protect from the light) in a dimly lit room, **BnSeCF<sub>3</sub>** (121 mg, 0.5 mmol, 1 eq.) is dissolved in dry THF (1 mL). **Sulfuryl chloride** (68 mg, 0.5 mmol, 1 eq.) is added and the reaction mixture is stirred at room temperature for 15 minutes.

Then, **Diphenylditelluride** (205 mg, 0.5 mmol, 1 eq.) is added and the mixture is stirred at room temperature for 16 hours. The conversion is checked by <sup>19</sup>F NMR with PhCF<sub>3</sub> as internal standard. Water is added and the aqueous phase is extracted with dichloromethane. The organic phase is dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under moderate vacuum (800 – 850 mbar). Purification of compound **EE-12a** using flash chromatography resulted in degradation, and the compound could not be obtained in a pure form.

## Products characterization

### *1-(trifluoromethyl)disulfanylbenzene (EE-1g)*



Procedure A

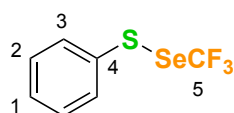
NMR yield: 56%

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -45.87 (s).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 – 7.30 (massif, 5H<sub>Ar</sub>), 4.09 (s, 2H<sub>1</sub>).

The spectroscopic data are in accordance with the literature.<sup>[16]</sup>

### *1-(trifluoromethyl)selanyl)sulfanylbenzene (EE-3a)*



Procedure B

Pale yellow oil, 66%, 82 mg

Eluent for flash chromatography: 100% 2-Methylbutane

<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -39.10 (s, 3F).

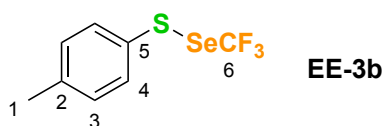
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.9 Hz, 2H<sub>3</sub>), 7.41 – 7.29 (massif, 3H<sub>1</sub> & 2).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.99 (C<sub>q4</sub>), 131.93 (C<sub>3</sub>), 129.47 (C<sub>2</sub>), 129.19 (C<sub>1</sub>), 121.03 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 339.2 Hz, C<sub>q5</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (95 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 691.36 (q, <sup>2</sup>J<sub>Se-F</sub> = 15.0 Hz).

HRMS (EI) : Calc. for [M<sup>+</sup>] C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>SSe: 257.9224, measured: 257.9217

### *1-methyl-4-((trifluoromethyl)selanyl)sulfanylbenzene (EE-3b)*



Procedure B

Yellow oil, 69%, 96 mg

Eluent for flash chromatography: 100% 2-Methylbutane

<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -39.10 (s, 3F).

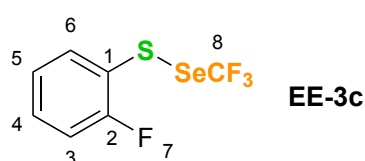
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.0 Hz, 2H<sub>4</sub>), 7.17 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.0 Hz, 2H<sub>3</sub>), 2.38 (s, 3H<sub>1</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.90 (C<sub>5</sub>), 132.75 (C<sub>4</sub>), 131.64 (C<sub>2</sub>), 130.26 (C<sub>3</sub>), 121.12 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 339.1 Hz, Cq<sub>6</sub>), 21.32 (C<sub>7</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (95 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 708.01 (q, <sup>2</sup>J<sub>Se-F</sub> = 16.1 Hz).

HRMS (EI) : Calc. for [M<sup>+</sup>] C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>SSe: 271.9380, measured: 271.9373

**1-fluoro-4-[(trifluoromethyl)selanyl]sulfanyl}benzene (EE-3c)**



**Procedure B**

Pale yellow oil, 61%, 79 mg

Eluent for flash chromatography: 100% 2-Methylbutane

<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -38.99 (d, <sup>6</sup>J<sub>F-F</sub> = 2.8 Hz, 3F<sub>8</sub>), -106.17 (m, 1F<sub>7</sub>).

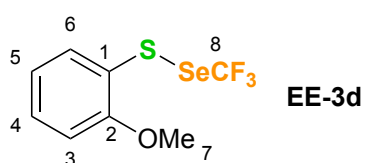
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (td, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.7 Hz, 1H<sub>5</sub>), 7.37 (m, 1H<sub>6</sub>), 7.18 – 7.09 (massif, 2H<sub>3</sub> & 4).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.21 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 249.7 Hz, Cq<sub>2</sub>), 135.38 (C<sub>5</sub>), 132.09 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 8.0 Hz, C<sub>6</sub>), 125.02 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 4.0 Hz, C<sub>4</sub>), 122.10 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 17.5 Hz, Cq<sub>1</sub>), 121.04 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 338.9 Hz, Cq<sub>8</sub>), 116.44 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 22.3 Hz, C<sub>3</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (95 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 699.26 (q, <sup>2</sup>J<sub>Se-F</sub> = 14.1 Hz).

HRMS (EI) : Calc. for [M<sup>+</sup>] C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>F<sub>4</sub>SSe: 275.9130, measured: 275.9125

**1-methoxy-2-[(trifluoromethyl)selanyl]sulfanyl}benzene (EE-3d)**



**Procedure B**

Yellow oil, 65%, 92 mg

Eluent for flash chromatography: 100% 2-Methylbutane

<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -38.84 (s).

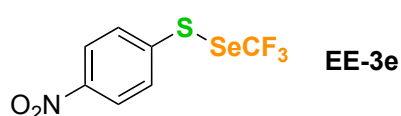
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.7 Hz, 1H<sub>6 or 3</sub>), 7.35 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.7 Hz, 1H<sub>4 or 5</sub>), 6.95 (td, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.2 Hz, 1H<sub>5 or 4</sub>), 6.91 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.2 Hz, 1H<sub>3 or 6</sub>), 3.92 (s, 3H<sub>7</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.93 (C<sub>q2</sub>), 134.21 (C<sub>6 or 3</sub>), 131.31 (C<sub>4 or 5</sub>), 122.41 (C<sub>q1</sub>), 121.24 (C<sub>5 or 4</sub>), 121.16 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 338.9 Hz, C<sub>q8</sub>), 111.40 (C<sub>3 or 6</sub>), 56.06 (C<sub>7</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (95 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 675.11 (q, <sup>2</sup>J<sub>Se-F</sub> = 15.7 Hz).

HRMS (EI) : Calc. for [M<sup>+</sup>] C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>OSSe: 287.9329, measured: 287.9320

**1-nitro-4-((trifluoromethyl)selanyl)sulfonylbenzene (EE-3e)**

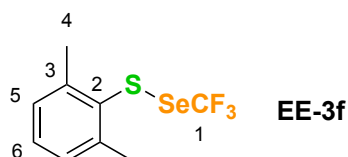


Procedure B

Not isolated

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -38.98 (s).

**1,3-dimethyl-2-((trifluoromethyl)selanyl)sulfonylbenzene (EE-3f)**



Procedure B, reaction time of 24 h instead of 1 h

Yellow oil, 40%, 56 mg

Eluent for flash chromatography: 100% 2-Methylbutane

<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -37.75 (s).

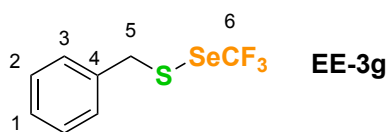
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.18 (m, 1H<sub>6</sub>), 7.13 (m, 2H<sub>5</sub>), 2.55 (s, 6H<sub>4</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.37 (C<sub>q3</sub>), 132.82 (C<sub>q2</sub>), 130.21 (C<sub>6</sub>), 128.82 (C<sub>5</sub>), 121.14 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 339.1 Hz, C<sub>q1</sub>), 22.00 (C<sub>4</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (95 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 691.62 (q, <sup>2</sup>J<sub>Se-F</sub> = 16.9 Hz).

HRMS (EI) : Calc. for [M<sup>+</sup>] C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>SSe: 285.9537, measured:: 285.9531

**{[(trifluoromethyl)selanyl]sulfanyl}methyl}benzene (EE-3g)**



Procedure B

Colorless oil, 66%, 92 mg

Eluent for flash chromatography: Pentane 100%

<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -39.12 (s, 3F).

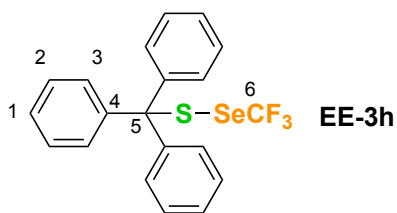
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 – 7.29 (massif, 5H<sub>1 & 2 & 3</sub>), 4.20 (s, 2H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.86 (C<sub>q4</sub>), 129.47 (C<sub>3</sub>), 128.87 (C<sub>2</sub>), 128.14 (C<sub>1</sub>), 120.99 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 339.1 Hz, C<sub>q6</sub>), 43.49 (C<sub>5</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (95 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 610.29 (q, <sup>2</sup>J<sub>Se-F</sub> = 15.2 Hz).

HRMS (EI) : Calc. for [M<sup>+</sup>] C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>SSe: 271.9380, measured: 271.9378

**[diphenyl{[(trifluoromethyl)selanyl]sulfanyl}methyl]benzene (EE-3h)**



Procedure C

Pale yellow crystalline solid, 71% 138 mg

m.p = 109-110°C

Eluent for flash chromatography: Pentane 100%

<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -36.55 (s, 3F).

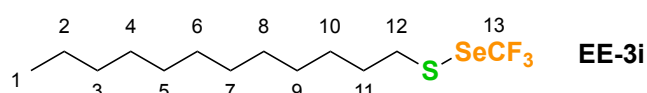
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 – 7.22 (massif, 15H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.69 (C<sub>q4</sub>), 130.20 (C<sub>2</sub>), 128.14 (C<sub>3</sub>), 127.56 (C<sub>1</sub>), 120.04 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 341.0 Hz, C<sub>q6</sub>), 72.10 (C<sub>5</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (95 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 608.67 (q, <sup>2</sup>J<sub>Se-F</sub> = 14.2 Hz)

The crystallographic structure of compound **EE-3h** was determined by X-ray diffraction (see **Figure 6**, page 337).

**1-[(trifluoromethyl)selanyl]sulfanyl}dodecane (EE-3i)**



**Procedure B**

Pale yellow oil, 78%, 137 mg

Eluent for flash chromatography: Pentane 100%

<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -39.49 (s, 3F).

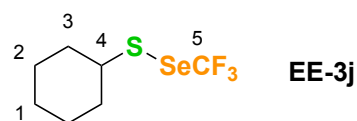
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.97 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.4 Hz, 2H<sub>12</sub>), 1.69 (p, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.4 Hz, 2H<sub>11</sub>), 1.39 (m, 2H<sub>10</sub>), 1.34-1.22 (massif, 16H<sub>H-aliphatic</sub>), 0.88 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.9 Hz, 3H<sub>1</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 120.77 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 339.0 Hz, C<sub>q13</sub>), 39.46 (C<sub>12</sub>), 32.07 (C<sub>3</sub>), 30.24 (C<sub>11</sub>), 29.78 (2C<sub>alk</sub>), 29.71 (C<sub>alk</sub>), 29.60 (C<sub>alk</sub>), 29.50 (C<sub>alk</sub>), 29.25 (C<sub>alk</sub>), 28.38 (C<sub>10</sub>), 22.85 (C<sub>2</sub>), 14.26 (C<sub>1</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (95 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 606.99 (qt, <sup>2</sup>J<sub>Se-F</sub> = 20.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Se-H</sub> = 4.8 Hz).

HRMS (EI) : Calc. for [M<sup>+</sup>] C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>SSe: 350.0789, measured: 350.0772

**[(trifluoromethyl)selanyl]sulfanyl}cyclohexane (EE-3j)**



**Procedure B**

Colorless oil, 77%, 103 mg

Eluent for flash chromatography: 100% 2-Methylbutane

<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -39.53 (s, 3F).

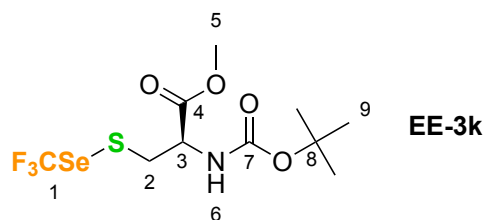
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.92 (m, 1H<sub>4</sub>), 2.06 (m, 2H<sub>3</sub>), 1.81 (m, 2H<sub>2</sub>), 1.63 (m, 1H<sub>1</sub>), 1.42 – 1.28 (massif, 4H<sub>2 & 3</sub>), 1.23 (m, H<sub>1</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 120.47 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 339.2 Hz, C<sub>q5</sub>), 49.45 (C<sub>4</sub>), 33.73 (C<sub>3</sub>), 26.23 (C<sub>2</sub>), 25.50 (C<sub>1</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (95 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 564.32 (m).

HRMS (EI) : Calc. for [M<sup>+</sup>] C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>SSe: 263.9693, measured: 263.9685

**methyl (2R)-2-[(tert-butoxy)carbonylamino]-3-[(trifluoromethyl)selanyl]sulfanyl} propanoate (EE-3k)**



Procedure B

Colorless oil, 132 mg, 64%

Eluent for flash chromatography: Pentane 100% to Pentane/Et<sub>2</sub>O 8/2

<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -39.73 (s)

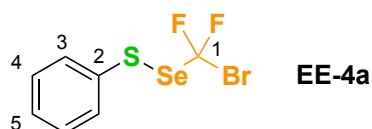
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.31 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.8 Hz, 1H<sub>6</sub>), 4.62 (m, 1H<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H<sub>5</sub>), 3.53 (dd, <sup>1</sup>J<sub>H-H</sub> = 14.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.7 Hz, 1H<sub>2</sub>), 3.34 (dd, <sup>1</sup>J<sub>H-H</sub> = 14.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.3 Hz, 1H<sub>2</sub>), 1.44 (s, 9H<sub>9</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.81 (Cq<sub>4</sub>), 155.13 (Cq<sub>7</sub>), 120.80 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 338.7 Hz, Cq<sub>1</sub>), 80.62 (Cq<sub>8</sub>), 53.54 (C<sub>3</sub>), 52.91 (C<sub>5</sub>), 41.57 (C<sub>2</sub>), 28.38 (C<sub>9</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (95 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 625.46 (q, <sup>2</sup>J<sub>Se-F</sub> = 13.6 Hz).

HRMS (ESI): Calc for [M+Na<sup>+</sup>] C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NNaO<sub>4</sub>SSe: 405.9810, measured: 405.9810

**[(bromodifluoromethyl)selanyl]sulfanyl}benzene (EE-4a)**



Procedure C

Slightly yellow oil, 81%, 76 mg

Eluent for flash chromatography: 100% Pentane

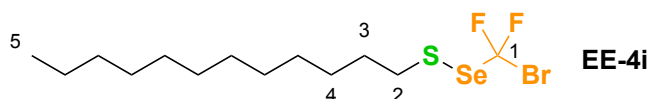
<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -22.75 (s).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 (m, 2H<sub>3 or 4</sub>), 7.42 – 7.29 (massif, 3H<sub>5 and 3 or 4</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.29 (Cq<sub>2</sub>), 131.74 (C<sub>3 or 4</sub>), 129.42 (C<sub>3 or 4</sub>), 129.04 (C<sub>5</sub>), 108.02 (t, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 363.0 Hz, Cq<sub>1</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 808.39 (t, <sup>2</sup>J<sub>Se-F</sub> = 10.9 Hz).

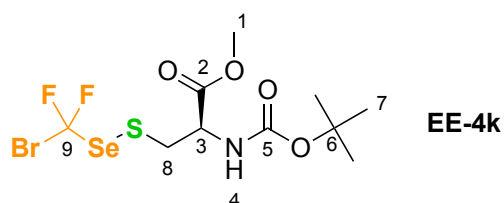
HRMS (EI): Calc. for [M<sup>+</sup>] C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>BrF<sub>2</sub>SSe: 317.8423, measured: 317.8410

**1-*l*-{[(bromodifluoromethyl)selanyl]sulfanyl}dodecane (EE-4i)**

## Procedure C

Colorless oil, 72%, 86 mg

Eluent for flash chromatography: 100% Pentane

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -22.93 (s).<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.05 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.4 Hz, 2H<sub>2</sub>), 1.69 (p, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.4 Hz, 2H<sub>3</sub>), 1.39 (m, 2H<sub>4</sub>), 1.33- 1.24 (massif, 16H<sub>Alk</sub>), 0.89 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.9 Hz, 3H<sub>5</sub>).<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 107.91 (t, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 362.6 Hz, C<sub>q1</sub>), 39.84 (C<sub>2</sub>), 32.08 (C<sub>Alk</sub>), 30.48 (C<sub>3</sub>), 29.79 (2C<sub>Alk</sub>), 29.72 (C<sub>Alk</sub>), 29.61 (C<sub>Alk</sub>), 29.51 (C<sub>Alk</sub>), 29.26 (C<sub>Alk</sub>), 28.41 (C<sub>4</sub>), 22.85 (C<sub>Alk</sub>), 14.28 (C<sub>5</sub>).<sup>77</sup>Se NMR (95 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 740.75 (t, <sup>2</sup>J<sub>Se-F</sub> = 9.9 Hz).HRMS (EI): Calc. for [M<sup>+</sup>] C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>BrF<sub>2</sub>SSe: 409.9988, measured: 409.9971**methyl (2*R*)-3-*l*-{[(bromodifluoromethyl)selanyl]sulfanyl}-2-*l*-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}propanoate (EE-4k)**

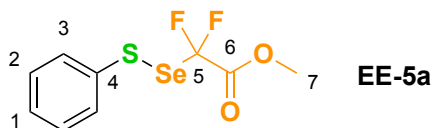
## Procedure C

Colorless oil, 74 mg, 56%

Eluent for flash chromatography: Pentane/Et<sub>2</sub>O 80/20<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -23.51 (AB system, d, <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 116.8 Hz, 1F<sub>9</sub>), -23.84 (AB system, d, <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 116.8 Hz, 1F<sub>9</sub>).<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.32 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.2 Hz, 1H<sub>4</sub>), 4.62 (m, 1H<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H<sub>1</sub>), 3.60 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 14.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.6 Hz, 1H<sub>8</sub>), 3.41 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 14.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.2 Hz, 1H<sub>8</sub>), 1.44 (s, 9H<sub>7</sub>).<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.80 (C<sub>q2</sub>), 155.10 (C<sub>q5</sub>), 107.81 (t, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 362.0 Hz, C<sub>q9</sub>), 80.59 (C<sub>q6</sub>), 53.65 (C<sub>3</sub>), 52.90 (C<sub>1</sub>), 41.72 (C<sub>8</sub>), 28.39 (C<sub>7</sub>).<sup>77</sup>Se NMR (95 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 752.49 (t, <sup>2</sup>J<sub>Se-F</sub> = 9.2 Hz).

HRMS (ESI) : Calc. for [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>BrF<sub>2</sub>NNaO<sub>4</sub>SSe : 465.9009, measured : 465.9008

**methyl 2,2-difluoro-2-[(phenylsulfanyl)selanyl]acetate (EE-5a)**



Procedure C modified: in DCM, with 24 h of activation for BnSeCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me and SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> instead of 30 min

Yellow oil, 76%, 65 mg

Eluent for flash chromatography: 100% Pentane to Pentane/Et<sub>2</sub>O 98/2

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -83.96 (s).

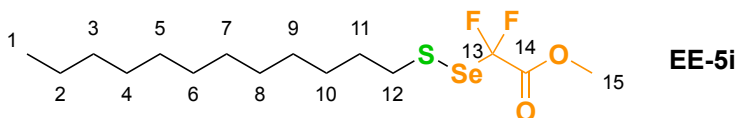
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (m, 2H<sub>3</sub>), 7.36 – 7.27 (massif, 3H<sub>2</sub> & 1), 3.79 (s, 3H<sub>7</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.21 (t, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 29.4 Hz, Cq<sub>6</sub>), 135.00 (Cq<sub>4</sub>), 131.41 (t, J<sub>C-F</sub> = 0,9 Hz, C<sub>3</sub>), 129.33 (C<sub>2</sub>), 128.73 (C<sub>1</sub>), 115.14 (t, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 306.9 Hz, Cq<sub>5</sub>), 53.98 (C<sub>7</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 693.41 (t, <sup>2</sup>J<sub>Se-F</sub> = 39.2 Hz).

HRMS (EI): Calc for [M<sup>+</sup>] C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SSe: 297.9373, measured: 297.9358

**methyl 2-[(dodecylsulfanyl)selanyl]-2,2-difluoroacetate (EE-5i)**



Procedure C

Pale yellow oil, 40%, 45 mg

Eluent for flash chromatography: 100% Pentane to Pentane/Et<sub>2</sub>O 98/2

(further purified by preparative TLC, Eluent: pentane 100%)

<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -83.89 (s).

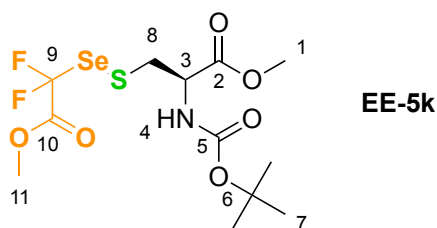
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.93 (s, 3H<sub>15</sub>), 2.92 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.4 Hz, 2H<sub>12</sub>), 1.66 (p, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.3 Hz, 2H<sub>11</sub>), 1.37 (m, 2H<sub>10</sub>), 1.33 – 1.20 (massif, 16H<sub>alk</sub>), 0.88 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.9 Hz, 3H<sub>1</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.47 (t, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 29.5 Hz, Cq<sub>14</sub>), 115.38 (t, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 305.9 Hz, Cq<sub>13</sub>), 53.97 (C<sub>15</sub>), 39.38 (C<sub>12</sub>), 32.06 (C<sub>alk</sub>), 30.32 (C<sub>11</sub>), 29.77 (C<sub>alk</sub>), 29.76 (C<sub>alk</sub>), 29.70 (C<sub>alk</sub>), 29.60 (C<sub>alk</sub>), 29.49 (C<sub>alk</sub>), 29.26 (C<sub>alk</sub>), 28.43 (C<sub>10</sub>), 22.83 (C<sub>2</sub>), 14.26 (C<sub>1</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (95 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 623.91 (t, <sup>2</sup>J<sub>Se-F</sub> = 37.9 Hz).

HRMS (EI): Calc for [M<sup>+</sup>] C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SSe: 390.0938, measured: 390.0925

**methyl (2R)-2-[(tert-butoxy)carbonylamino]-3-[(1,1-difluoro-2-methoxy-2-oxoethyl)selanyl]sulfanylpropanoate (EE-5k)**



Procedure C

Colorless oil, 69 mg, 53%

Eluent for flash chromatography: Pentane/Et<sub>2</sub>O 70/30

<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -84.10 (s).

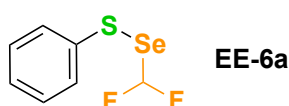
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.35 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.0 Hz, 1H<sub>4</sub>), 4.57 (m, 1H<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3H<sub>11</sub>), 3.75 (s, 3H<sub>1</sub>), 3.44 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 14.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.2 Hz, 1H<sub>8</sub>), 3.29 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 14.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.4 Hz, 1H<sub>8</sub>), 1.42 (s, 9H<sub>7</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.83 (C<sub>q2</sub>), 162.17 (t, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 29.5 Hz, C<sub>q10</sub>), 155.09 (C<sub>q5</sub>), 115.22 (t, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 306.3 Hz, C<sub>q9</sub>), 80.46 (C<sub>q6</sub>), 54.06 (C<sub>11</sub>), 53.54 (C<sub>3</sub>), 52.80 (C<sub>1</sub>), 41.25 (C<sub>8</sub>), 28.34 (C<sub>7</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (95 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 639.64 (t, <sup>2</sup>J<sub>Se-F</sub> = 37.7 Hz).

HRMS (ESI) : Calc. for [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>NNaO<sub>6</sub>SSe : 445.9959, measured : 445.9963

**[(difluoromethyl)selanyl]sulfanylbenzene (EE-6a)**

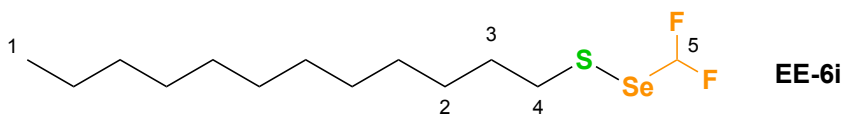


Procedure C

NMR yield: 68%, not isolated in a pure form

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -90.23 (d, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 54.3 Hz).

**1-[(difluoromethyl)selanyl]sulfanyldodecane (EE-6i)**



Procedure C

Colorless oil, 65,1 mg, 67%

Eluent for flash chromatography: Pentane 100%

<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -89.80 (d, <sup>2</sup>J<sub>F-H</sub> = 55.6 Hz).

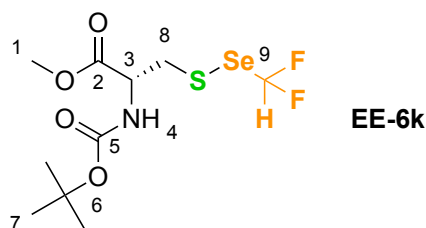
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.11 (t, <sup>1</sup>J<sub>H-F</sub> = 55.5 Hz, 1H<sub>5</sub>), 2.88 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.4 Hz, 2H<sub>4</sub>), 1.67 (p, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.3 Hz, 2H<sub>3</sub>), 1.38 (m, 2H<sub>2</sub>), 1.33 – 1.23 (massif, 16H<sub>H-aliphatic</sub>), 0.88 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.0 Hz, 3H<sub>1</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 118.59 (t, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 294.7 Hz, C<sub>5</sub>), 39.24 (C<sub>12</sub>), 32.07 (C<sub>alk</sub>), 30.40 (C<sub>11</sub>), 29.79 (C<sub>alk</sub>), 29.78 (C<sub>alk</sub>), 29.72 (C<sub>alk</sub>), 29.62 (C<sub>alk</sub>), 29.50 (C<sub>alk</sub>), 29.27 (C<sub>alk</sub>), 28.43 (C<sub>10</sub>), 22.84 (C<sub>alk</sub>), 14.26 (C<sub>1</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (95 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 536.22 (t, <sup>2</sup>J<sub>Se-F</sub> = 47.0 Hz).

HRMS (EI): Calc for [M<sup>+</sup>] C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Se: 332.0883, measured: 332.0867

**Methyl (2R)-2-[(tert-butoxy)carbonylamino]-3-[(difluoromethyl)selanyl]sulfanylpropanoate (EE-6k)**



**Procedure C**

Colorless oil, 46 mg, 48%

Eluent for flash chromatography: Pentane/Et<sub>2</sub>O 80/20

<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -90.51 (d, <sup>2</sup>J<sub>F-H</sub> = 55.3 Hz).

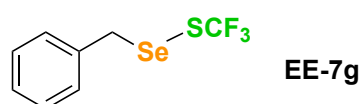
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16 (t, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 55.3 Hz, 1H<sub>9</sub>), 5.31 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.9 Hz, 1H<sub>4</sub>), 4.59 (m, 1H<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H<sub>1</sub>), 3.42 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 14.1, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 5.1 Hz, 1H<sub>8</sub>), 3.27 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 14.1, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.3 Hz, 1H<sub>8</sub>), 1.44 (s, 9H<sub>7</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.00 (C<sub>q2</sub>), 155.12 (C<sub>q5</sub>), 118.08 (t, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 294.7 Hz, C<sub>9</sub>), 80.56 (C<sub>q6</sub>), 53.58 (C<sub>3</sub>), 52.83 (C<sub>1</sub>), 41.51 (C<sub>8</sub>), 28.39 (C<sub>7</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (95 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 558.15 (t, <sup>2</sup>J<sub>Se-F</sub> = 49.0 Hz).

HRMS (ESI) : Calc. for [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>NNaO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Se : 387.9904, measured : 387.9913

**/{(trifluoromethyl)sulfanyl}selenyl}methyl}benzene (EE-7g)**

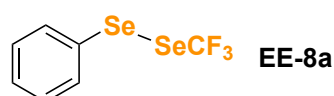


Procedure D

NMR yield: 71%, not isolated

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -43.33 (s).

**/(trifluoromethyl)diselenyl}benzene (EE-8a)**



Procedure E

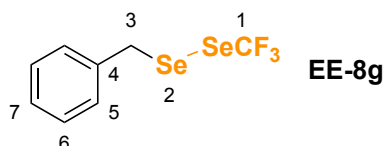
From benzeneselenol **EE-SeH-a**

NMR yield: 78%, not isolated in a pure form

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -37.12 (s).

GC-HRMS (EI) : Calc for [M<sup>+</sup>] C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>Se<sub>2</sub>: 305.8668, measured: 305.8661

**/{(trifluoromethyl)diselenyl}methyl}benzene (EE-8g)**



Procedure F

From dibenzylselenide **EE-SeSe-g**

Pale yellow oil, 98mg, 60%

Eluent for flash chromatography: 2-Methylbutane 100%

<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -37.35 (s).

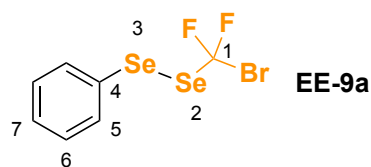
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 – 7.28 (massif, 5H<sub>5, 6 & 7</sub>), 4.37 (s, 2H<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.46 (C<sub>q4</sub>), 129.30 (C<sub>5 or 6</sub>), 128.92 (C<sub>5 or 6</sub>), 127.93 (C<sub>7</sub>), 118.48 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 337.2 Hz, C<sub>q1</sub>), 35.52 (C<sub>3</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (95 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 542.49 (q, <sup>2</sup>J<sub>Se-F</sub> = 19.4 Hz, Se<sub>1</sub>), 406.08 (m, Se<sub>2</sub>).

HRMS (EI) : Calc for [M<sup>+</sup>] C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>Se<sub>2</sub>: 319.8825, measured: 319.8814

**[(bromodifluoromethyl)diselanyl]benzene (EE-9a)**



Procedure F

From benzeneselenol **EE-SeH-a**

Yellow oil, 67 mg, 65%

Eluent for flash chromatography: Pentane 100%

<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -19.97 (s).

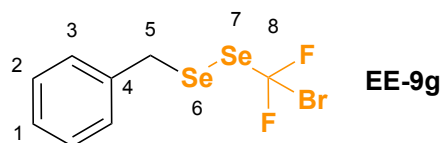
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (m, 2H<sub>5 or 6</sub>), 7.36 – 7.32 (massif, 3H<sub>7 and 5 or 6</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 133.36 (C<sub>5 or 6</sub>), 130.28 (Cq<sub>4</sub>), 129.59 (C<sub>5 or 6</sub>), 129.20 (C<sub>7</sub>), 103.24 (t, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 361.7 Hz, Cq<sub>1</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (95 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 750.75 (t, <sup>2</sup>J<sub>Se-F</sub> = 17.6 Hz, Se<sub>2</sub>), 474.73 (s, Se<sub>3</sub>).

HRMS (EI): Calc. for [M<sup>+</sup>] C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>BrF<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> : 365.7864, measured: 365.7862

**[(bromodifluoromethyl)diselanyl]methyl}benzene (EE-9g)**



Procedure F

From dibenzylselenide **EE-SeSe-g**

Yellow oil, 45%, 51 mg

Eluent for flash chromatography: 100% Pentane

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -19.68 (s).

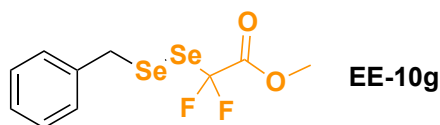
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 – 7.27 (massif, 5H<sub>Ar</sub>), 4.43 (s, 2H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.41 (Cq<sub>4</sub>), 129.28 (C<sub>2 or 3</sub>), 128.93 (C<sub>2 or 3</sub>), 127.91 (C<sub>1</sub>), 103.28 (t, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 361.2 Hz, Cq<sub>8</sub>), 35.89 (C<sub>5</sub>).

<sup>77</sup>Se NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 690.75 (t, <sup>2</sup>J<sub>Se-F</sub> = 16.0 Hz, Se<sub>7</sub>), 452.12 (s, Se<sub>6</sub>).

HRMS (EI): Calc for [M<sup>+</sup>] C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrF<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>: 379.8024, measured: 379,8005

**methyl 2-(benzylselanyl)-2,2-difluoroacetate (EE-10g)**



Procedure F

From dibenzylselenide **EE-SeSe-g**

NMR yield: 70%, not isolated in a pure form

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -81.51 (s).

**[(trifluoromethyl)selanyl]tellanylbenzene (EE-12a)**



Procedure G or H

NMR yield: 94%, the compound starts to decompose during the purification by chromatography

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -33.76 (s).

<sup>125</sup>Te NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 785.46 (s).

GC-HRMS (EI) : Calc for [M<sup>+</sup>] C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>SeTe: 355.8563, measured: 355.8551

## **Crystallographic data**

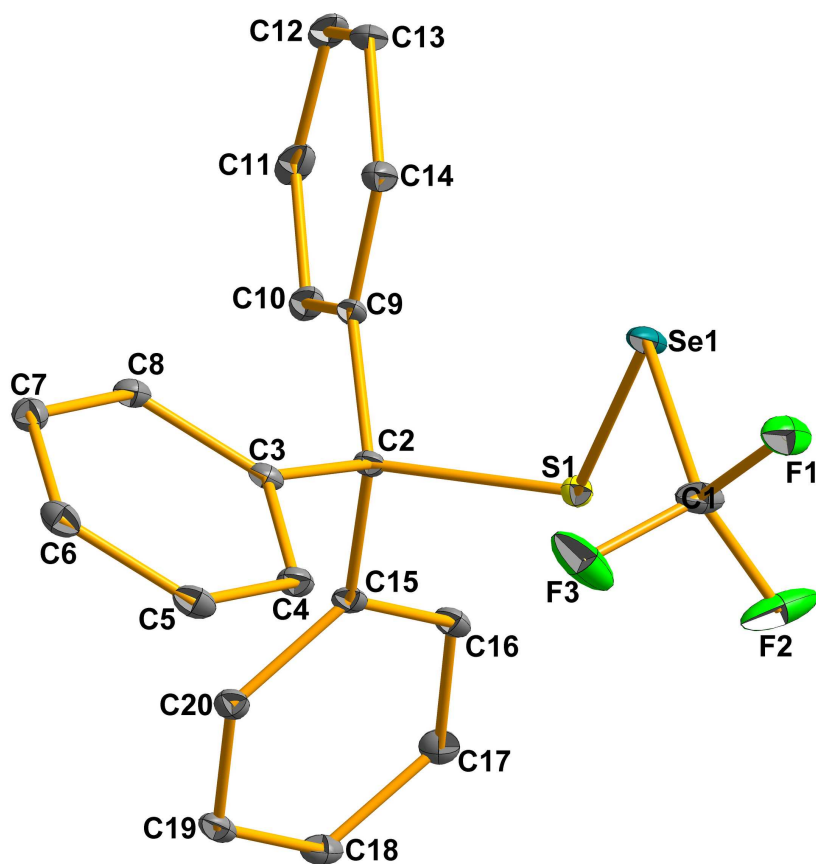
### **[diphenyl(}{(trifluoromethyl)selanyl}sulfanyl)methyl]benzene (EE-3h)**

A suitable crystal of compound **EE-3h** was selected and mounted on a Rigaku-OD Synergy-S single-crystal diffractometer equipped with an Hypix-100 detector. Intensities were collected at 100K with Copper radiation ( $\lambda=1.54184 \text{ \AA}$ ) by means of the CrysAlisPro software.<sup>[45]</sup> Reflection indexing, unit-cell parameters refinement, Lorentz-polarization correction, peak integration and background determination were carried out with the CrysAlisPro software.<sup>[45]</sup> An analytical absorption correction was applied using the modeled faces of the crystal.<sup>[46]</sup> The resulting set of *hkl* was used for structure solution and refinement. The structures were solved with the ShelXT <sup>[47]</sup> structure solution program using the intrinsic phasing solution method and by using Olex2 <sup>[48]</sup> as the graphical interface. The model was refined with version 2018/3 of ShelXL <sup>[49]</sup> using least-squares minimization.

CCDC 2435367 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Date Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)

*Table 2 : Single-crystal X-ray diffraction data collection and model statistics*

<b>Compound</b>	<b>2h</b>
Formula	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> SSe
<i>D</i> <sub>calc.</sub> / g cm <sup>-3</sup>	1.654
$\mu$ /mm <sup>-1</sup>	4.418
Formula Weight	423.34
Colour	colourless
Shape	block-shaped
Size/mm <sup>3</sup>	0.26×0.11×0.11
<i>T</i> /K	100.00(13)
Crystal System	triclinic
Space Group	<i>P</i> -1
<i>a</i> /Å	8.7452(3)
<i>b</i> /Å	9.7418(3)
<i>c</i> /Å	10.5699(4)
$\alpha$ /°	70.990(3)
$\beta$ /°	89.600(3)
$\gamma$ /°	86.590(3)
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	849.80(5)
<i>Z</i>	2
<i>Z'</i>	1
Wavelength/Å	1.54184
Radiation type	Cu K $\alpha$
$\theta$ <sub>min</sub> /°	4.425
$\theta$ <sub>max</sub> /°	79.159
Measured Refl's.	31379
Indep't Refl's	3471
Refl's I $\geq$ 2 $\sigma$ (I)	3370
<i>R</i> <sub>int</sub>	0.0464
Parameters	226
Restraints	0
Largest Peak	0.483
Deepest Hole	-0.592
GooF	1.060
<i>wR</i> <sub>2</sub> (all data)	0.0655
<i>wR</i> <sub>2</sub>	0.0649
<i>R</i> <sub>1</sub> (all data)	0.0260
<i>R</i> <sub>1</sub>	0.0253



*Figure 6* :Molecular view of compound **EE-3h** with displacement ellipsoids plotted at the 30% probability level (hydrogen atoms were omitted for clarity)



## Références bibliographiques

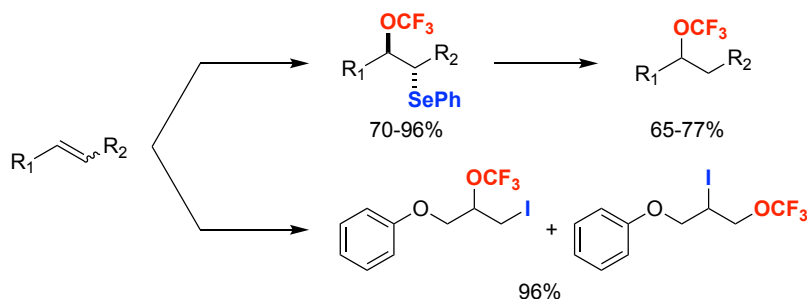
- [1] *Emerging Fluorinated Motifs: Synthesis, Properties and Applications* (Eds: D. Cahard, J. A. Ma), Wiley, Weinheim, Germany, **2020**.
- [2] T. Billard, *C. R. Chim.* **2024**, *27*, 217-226.
- [3] C. W. Tullock, D. D. Coffman, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 2016-2019.
- [4] S. Munavalli, D. K. Rohrbaugh, D. I. Rossman, F. J. Berg, G. W. Wagner, H. D. Durst, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2847-2854.
- [5] a) S. Andreades, J. F. Harris, Jr., W. A. Sheppard, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 898-900; b) M. E. Peach, *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 429-432; c) P. Dehnert, J. Grobe, W. Hildebrandt, D. I. Van, *Z. Naturforsch., B* **1979**, *34*, 1646-1652; d) D. I. Rossman, A. J. Muller, E. O. Lewis, *J. Fluorine Chem.* **1991**, *55*, 221-224; e) S. Munavalli, D. K. Rohrbaugh, L. L. Szafraniec, H. D. Durst, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2006**, *181*, 305-324.
- [6] R. M. DeMarinis, W. M. Bryan, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2024-2025.
- [7] a) D. Koziakov, M. Majek, A. Jacobi von Wangelin, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 6722-6725; b) D. H. Moore, H. G. Wall, *Drug Chem. Toxicol.* **1991**, *14*, 343-352.
- [8] S. Munavalli, D. I. Rossman, D. K. Rohrbaugh, C. P. Ferguson, F. L. Hsu, *Heteroat. Chem.* **2004**, *3*, 189-192.
- [9] a) S. Munavalli, D. I. Rossman, D. K. Rohrbaugh, C. P. Ferguson, *J. Fluorine Chem.* **1993**, *61*, 147-153; b) S. Munavalli, D. I. Rossman, D. K. Rohrbaugh, C. P. Ferguson, L. J. Szafraniec, *J. Fluorine Chem.* **1992**, *59*, 91-99.
- [10] Q. Shen, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 3359-3371.
- [11] D. M. Ceacareanu, M. R. C. Gerstenberger, A. Haas, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 3325-3331.
- [12] a) C. Xu, B. Ma, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9316-9320; b) R. Pluta, M. Rueping, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 17315-17318; c) M. Jereb, D. Dolenc, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 58292-58306; d) Q. Glenadel, T. Billard, *Chin. J. Chem.* **2016**, *34*, 455-458; e) P. Zhang, M. Li, X. S. Xue, C. Xu, Q. Zhao, Y. Liu, H. Wang, Y. Guo, L. Lu, Q. Shen, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7486-7509.
- [13] X. G. Yang, K. Zheng, C. Zhang, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2026-2031.
- [14] L. Jiang, W. Yi, Q. Liu, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3700-3705.
- [15] X. Zhao, T. Li, B. Yang, D. Qiu, K. Lu, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3112-3117.
- [16] L. Jiang, Q. Yan, R. Wang, T. Ding, W. Yi, W. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 18749-18756.
- [17] a) Y.-l. Liu, X.-Y. Geng, M. Jiang, J.-T. Liu, *J. Fluorine Chem.* **2024**, *279*; b) J. H. Xu, M. Jiang, L. P. Song, J. T. Liu, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 1919-1923.
- [18] W.-C. Gao, J. Liu, X. Jiang, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1275-1279.
- [19] Q. Li, Y. Zhang, Z. Chen, X. Pan, Z. Zhang, J. Zhu, X. Zhu, *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 2815-2841.
- [20] B. Fan, F. Lin, X. Wu, Z. Zhu, A. K. Jen, *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 3906-3916.
- [21] a) C. Gallo-Rodriguez, J. B. Rodriguez, *ChemMedChem* **2024**, *19*, e202400063; b) C. Moran-Serradilla, D. Plano, C. Sanmartin, A. K. Sharma, *J. Med. Chem.* **2024**, *67*, 7759-7787; c) A. Kincses, N. Szemerédi, M. Benito-Lama, D. Dozsai, A. Csonka, E. Dominguez-Alvarez, G. Spengler, *ChemMedChem* **2025**, *20*, e202400691.
- [22] Q. Glenadel, M. Bordy, S. Alazet, A. Tlili, T. Billard, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 428-433.
- [23] Q. Glenadel, C. Ayad, M.-A. D'Elia, T. Billard, F. Toulgoat, *J. Fluorine Chem.* **2018**, *210*, 112-116.
- [24] P. Saravanan, P. Anbarasan, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 4639-4642.
- [25] a) C. Ghiazza, T. Billard, C. Dickson, A. Tlili, C. M. Gampe, *ChemMedChem* **2019**, *14*, 1586-1589; b) X. He, M. Zhong, S. Li, X. Li, Y. Li, Z. Li, Y. Gao, F. Ding, D. Wen, Y.

- Lei, Y. Zhang, *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *208*, 112864; c) X. He, Y. Nie, M. Zhong, S. Li, X. Li, Y. Guo, Z. Liu, Y. Gao, F. Ding, D. Wen, Y. Zhang, *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *218*, 113384; d) Z. Z. Han, T. Dong, X. X. Ming, F. Kuang, C. P. Zhang, *ChemMedChem* **2021**, *16*, 3177-3180.
- [26] N. Welcman, M. Wulf, *Isr. J. Chem.* **1968**, *6*, 37-41.
- [27] W. Gombler, G. Bollmann, *J. Fluorine Chem.* **1987**, *37*, 15-20.
- [28] G. B. Varty, C. E. Canal, T. A. Mueller, J. A. Hartsel, R. Tyagi, K. Avery, M. E. Morgan, A. C. Reichelt, P. Pathare, E. Stang, M. G. Palfreyman, A. Nivorozhkin, *J. Med. Chem.* **2024**, *67*, 6144-6188.
- [29] a) Q. Glenadel, E. Ismalaj, T. Billard, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8268-8275; b) E. Magnier, C. Wakselman, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2002**, *67*, 1262-1266.
- [30] C. Ghiazza, Q. Glenadel, A. Tlili, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 3812-3814.
- [31] C. Ghiazza, A. Tlili, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3680-3683.
- [32] K. Grollier, A. Taponard, A. De Zordo-Banliat, E. Magnier, T. Billard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 3032-3037.
- [33] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463.
- [34] F. Fan, S. Ji, C. Sun, C. Liu, Y. Yu, Y. Fu, H. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 16426-16430.
- [35] C. Delobel, O. Barnier, F. Toulgoat, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2025**, *28*, e202500561.
- [36] *CRC Handbook of Chemistry and Physics, 85th Edition* (Ed.: D. R. Lide), CRC Press, Boca Raton, **2004**.
- [37] R. U. Ayres, L. W. Ayres, *A Handbook of Industrial Ecology*, Edward Elgar Publishing, Cheltenham, UK, **2002**.
- [38] R. Müller, W. Zschiesche, H. M. Steffen, K. H. Schaller, *Klin. Wochenschr.* **1989**, *67*, 1152-1155.
- [39] a) A. Henriquez-Figueroa, C. Moran-Serradilla, E. Angulo-Elizari, C. Sanmartin, D. Plano, *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, *246*, 115002; b) A. Silberman, Y. Kalechman, S. Hirsch, Z. Erlich, B. Sredni, A. Albeck, *ChemBioChem* **2016**, *17*, 918-927; c) H. L. Seng, E. R. T. Tiekink, *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, *26*, 655-662; d) B. Sredni, *Semin. Cancer Biol.* **2012**, *22*, 60-69; e) G. M. Frei, M. Kremer, K. M. Hanschmann, S. Krause, M. Albeck, B. Sredni, B. S. Schnierle, *Br. J. Dermatol.* **2008**, *158*, 578-586.
- [40] P.-Y. Guan, F. Li, L. Han, Y. Yu, C.-P. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2025**, *12*, 3579-3586.
- [41] M. D. Milton, S. Khan, J. D. Singh, V. Mishra, B. L. Khandelwal, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 755-758.
- [42] Q. Glenadel, S. Alazet, F. Baert, T. Billard, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 960-964.
- [43] F. Yu, C. Li, C. Wang, H. Zhang, Z.-Y. Cao, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7156-7160.
- [44] Q. Glenadel, C. Ghiazza, A. Tlili, T. Billard, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3414-3420.
- [45] Rigaku Oxford Diffraction, (2019), CrysAlisPro Software system, Version 1.171.40.67a, Rigaku Corporation, Oxford, UK
- [46] R. C. Clark, J. S. Reid, *Acta Crystallogr., Sect. A* **1995**, *51*, 887-897.
- [47] G. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A* **2015**, *71*, 3-8.
- [48] O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339-341.
- [49] G. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. C* **2015**, *71*, 3-8.

## Conclusion générale

Pendant mon doctorat, j'ai été amené à utiliser un panel très varié de réactifs mis au point par notre laboratoire, dans le but de développer de nouvelles voies d'accès vers des composés combinant fluor et hétéroatomes. Ces travaux s'inscrivent plus largement dans la dynamique de recherche de groupements fluorés émergents.

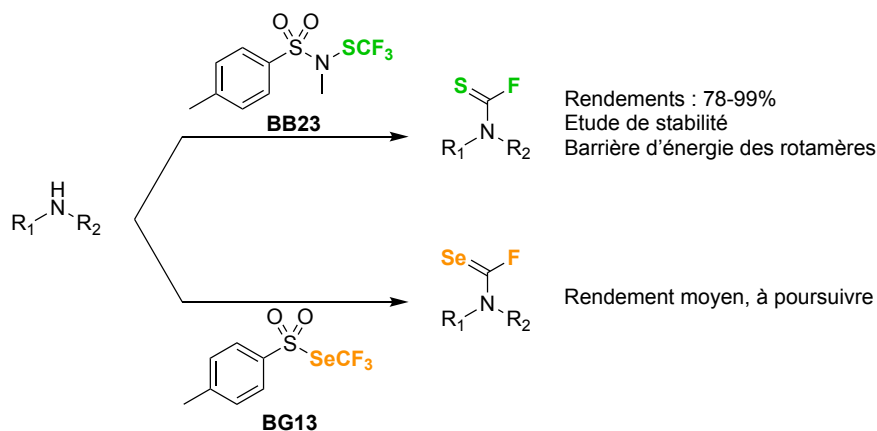
A partir du réactif de trifluorométhoxylation nucléophile **DPPy-OCF<sub>3</sub>** développé par notre équipe, la phénylsélotrifluorométhoxylation d'alcènes a été mise au point. Une variété de substrats, y compris certains alcènes complexes comme un dérivé d'estrone, a pu être fonctionnalisée par cette méthode. L'optimisation a révélé le rôle crucial de la préformation d'une espèce « PhSeOCF<sub>3</sub> » pour le bon fonctionnement de la réaction. Malgré la sensibilité de ces produits en milieu acide, ils ont pu être post-fonctionnalisés avec succès en réduisant la liaison C-Se. Des tests préliminaires ont été menés pour élargir cette méthode à d'autres électrophiles, comme l'iode. Ce projet pourrait être poursuivi en introduisant de nouveaux électrophiles et en étudiant les possibilités de post-fonctionnalisation des produits formés (Schéma 1).



*Schéma 1 : Résumé de la Partie I*

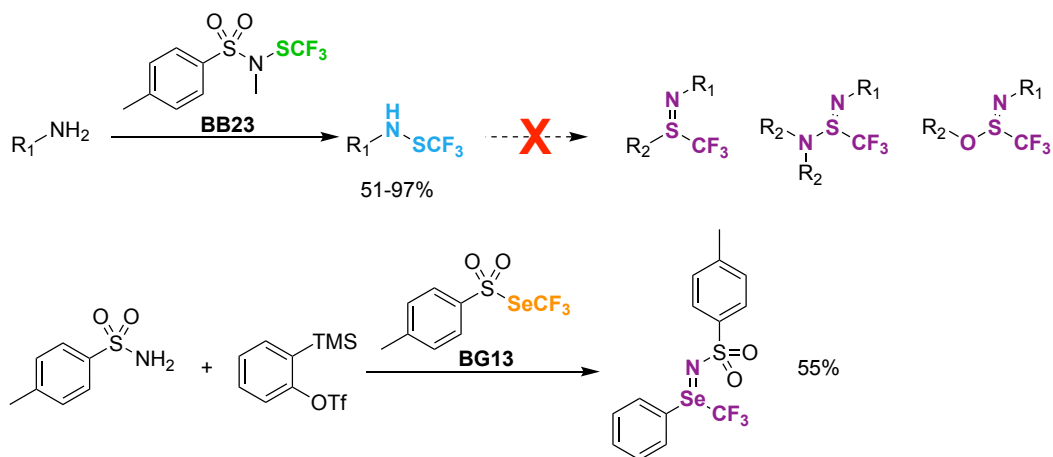
Ensuite, une nouvelle méthode de synthèse des fluorures de thiocarbamoyle a été mise au point avec succès à partir du réactif **BB23**, contribuant ainsi à démontrer la versatilité de ce réactif développé par notre laboratoire. Le rôle fondamental du calcium dans cette méthode a été mis en évidence, et de nombreuses amines ont pu être fonctionnalisées. Ce projet a aussi été l'occasion d'étudier les propriétés de ces produits, comme leur stabilité dans différents milieux. L'étude de ces propriétés pourrait être poursuivie par la mesure de la lipophilie de ce motif. Parallèlement, la synthèse des fluorures de sélénocarbamoyle, composés très peu décrits dans la littérature, a été étudiée en utilisant le réactif **BG13**, mais les résultats obtenus restent moyens.

D'autres tests peuvent être réalisés, notamment en changeant les conditions de génération de l'anion trifluorométhanesélenolate à partir de **BG13** (Schéma 2).



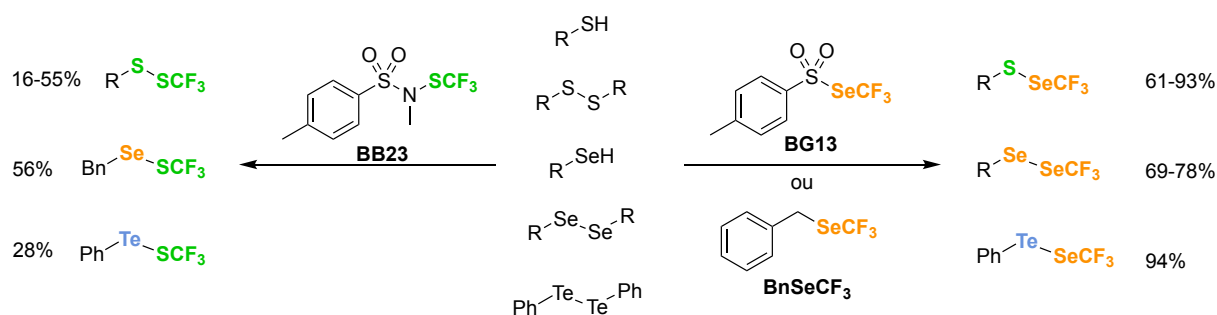
*Schéma 2 : Résumé de la Partie II*

Durant le projet de synthèse des fluorures de thiocarbamoyle, la formation d'un sous-produit identifié comme un trifluorométhanesulfénamide a été observée. A partir de cette observation, des conditions de synthèse douces, avec **BB23** et catalysées par  $\text{Bu}_4\text{NI}$ , des trifluorométhanesulfénamides ont été développées. La réactivité de ces composés a ensuite été étudiée, et différents essais de conversion du motif N- $\text{SCF}_3$  en motif de soufre (IV) azoté et trifluorométhylé ont été menés. Ces tests se sont révélés infructueux, à cause notamment du manque de nucléophilie de l'atome de soufre, qui est fortement désactivé par le groupement  $\text{CF}_3$ . D'autres réactifs, très électrophiles, pourraient potentiellement permettre de débloquent la réactivité des trifluorométhanesulfénamides. En parallèle, la synthèse, d'un nouveau motif sélénimine- $\text{CF}_3$ , à partir de **BG13**, a été étudiée et les résultats préliminaires sont encourageants. La synthèse d'un tel motif n'ayant pas été précédemment décrite, la poursuite de ce projet est pertinente et pourrait mener à une première voie de synthèse des sélénimines- $\text{CF}_3$  (Schéma 3).



*Schéma 3 : Résumé de la Partie III*

Enfin, la dernière partie de cette thèse porte sur la synthèse des motifs combinant chalcogènes et fluor de type E-E-CF<sub>3</sub> (E = S, Se) à partir des réactifs **BB23**, **BG13** et **BnSeCF<sub>3</sub>** (cf. Tableau 12, Partie IV). Certains motifs, comme les trifluorométhylsulfures, sont déjà bien décrits, tandis qu'une première méthode moderne et efficace des trifluorométhylsélénosulfures a été mise au point pendant ce projet, à partir de **BG13** et de **BnSeCF<sub>3</sub>**. En remplaçant le **BnSeCF<sub>3</sub>** par ses analogues fluoroalkylés, différents substrats portant des motifs S-Se-R<sub>F</sub> ont été synthétisés. La sensibilité à la lumière des produits S-Se-CF<sub>3</sub> ouvre la porte à leur potentielle utilisation comme réactif et des tests complémentaires doivent être réalisés. Une extension à des composés tellurés a été réalisée, et la formation d'un trifluorométhylsélénotellure a pu être observée avec un excellent rendement (Schéma 4).



*Schéma 4 : Résumé de la Partie IV*



## **Résumé : Étude de nouvelles voies d'accès vers des composés combinant fluor et hétéroatomes**

La chimie du fluor est un domaine de recherche très dynamique ayant pris beaucoup d'ampleur ces dernières années. Les propriétés uniques de cet atome, comme sa très forte électronégativité ou sa capacité de modulation de la lipophilie, lui permettent de trouver de nombreuses applications dans des domaines très variés, allant des batteries électriques à la chimie médicinale. Ainsi, la recherche de nouveaux groupements fluorés mobilise fortement la communauté scientifique. Et parmi ces nouveaux groupements, ceux associant fluor et hétéroatomes ont émergé, notamment grâce aux nouvelles propriétés qu'ils apportent. C'est dans ce cadre que s'inscrivent les travaux décrits dans ce manuscrit, et qui portent sur le développement de nouvelles voies d'accès vers des motifs émergents combinant du fluor avec différents hétéroatomes (N, O, S, Se). Pour le développement de ces nouvelles méthodes d'accès, nous nous sommes appuyés sur le panel de réactifs de trifluorométhylchalcogénéation mis au point par notre laboratoire au cours des vingt dernières années.

Ce manuscrit relate tout d'abord l'utilisation du 2,4-dinitrotrifluorométhoxybenzène (DNTFB), réactif de trifluorométhoxylation nucléophile, pour fonctionnaliser des alcènes en introduisant simultanément le motif  $\text{OCF}_3$  ainsi qu'un groupement sélénié. Cette méthode simple permet d'avoir accès à de nouveaux composés trifluorométhoxylés.

Ensuite, une nouvelle voie d'accès aux fluorures de thiocarbamoyle (motif combinant fluor, soufre et azote), est décrite en utilisant comme réactif de trifluorométhylthiolation le  $\text{TsN(Me)SCF}_3$  (le BB23). Ce projet est complété par l'étude des propriétés relativement méconnues de ces composés, notamment leur stabilité dans différents milieux.

L'utilisation de BB23 dans le développement d'une nouvelle voie de synthèse des trifluorométhanesulfénamides  $\text{N-SCF}_3$  est par la suite détaillée. La conversion de ces composés en produits trifluorométhylés combinant soufre (IV) et azote (sulfilimines, sulfinamidines, esters de sulfinamide) est aussi étudiée.

Enfin, différentes méthodes permettant la combinaison de deux chalcogènes pour former des motifs de type  $\text{E-E-CF}_3$  ( $\text{E} = \text{S}, \text{Se}$ ) sont finalement présentées. En plus du BB23, les deux réactifs de trifluorométhylsélénoylation du laboratoire, le  $\text{TsSeCF}_3$  et le  $\text{BnSeCF}_3$ , sont utilisés pour obtenir ces motifs.

## **Mots-clés**

Fluor – Hétéroatomes – Méthodologie – Soufre – Sélénium

## **Abstract : Study of new access routes toward compounds combining fluorine with heteroatoms**

Fluorine chemistry is a very dynamic field of research that has grown considerably in recent years. The unique properties of this atom, such as its very high electronegativity and its ability to modulate lipophilicity, mean that it has many applications in a wide variety of fields, from electrical batteries to medicinal chemistry. The search for new fluorinated groups is therefore mobilising the scientific community. Among these new groups, those combining fluorine and heteroatoms have emerged, thanks in particular to the new properties they offer. This forms the basis of the work described in this manuscript, which focuses on developing new access routes to emerging moieties that combine fluorine with various heteroatoms (N, O, S, Se). For the development of these new access methods, we drew on the panel of trifluoromethylchalcogenation reagents developed by our laboratory over the last twenty years.

This manuscript first reports on the use of 2,4-dinitrotrifluoromethoxybenzene (DNTFB), a nucleophilic trifluoromethoxylation reagent, to functionalise alkenes by simultaneously introducing the  $\text{OCF}_3$  moiety and a selenium group. This simple method provides access to new trifluoromethoxylated compounds.

Next, we describe a new approach to the synthesis of thiocarbamoyl fluorides (compounds containing fluorine, sulphur and nitrogen) is described using  $\text{TsN}(\text{Me})\text{SCF}_3$  (BB23) as a trifluoromethylthiolation reagent. This project is complemented by a study of the relatively unknown properties of these compounds, in particular their stability in different media.

The use of BB23 in developing a new synthetic route for N- $\text{SCF}_3$  trifluoromethanesulphenamides is then detailed. The conversion of these compounds into trifluoromethylated products containing sulphur (IV) and nitrogen (sulfilimines, sulfinamidines, sulfinamidate esters) is also examined.

Finally, various methods for combining two chalcogens to form E-E- $\text{CF}_3$  (E = S, Se) motifs are presented. In addition to BB23, the laboratory's two trifluoromethylselenolation reagents,  $\text{TsSeCF}_3$  and  $\text{BnSeCF}_3$ , are used to obtain these motifs.

## **Keywords**

Fluorine – Heteroatoms – Methodology – Sulphur - Selenium



*« Je crois que c'est l'heure d'aller manger... »*

*C.D, vers midi probablement*