

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Laboratoire d'Innovation Moléculaire et Applications – UMR CNRS 7042

THÈSE

présentée par :

Jérémy SAITER

soutenue le : **18 juin 2021**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Chimie

Développement de nouvelles méthodes d'insertion du groupement trifluorométhyléther

THÈSE dirigée par :

Dr Frédéric R. Leroux
Dr Gilles Hanquet

Directeur de Recherche CNRS, Université de Strasbourg
Directeur de Recherche CNRS, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Dr Thierry Billard
Pr Thierry Lequeux

Directeur de Recherche CNRS, Université de Lyon
Professeur, Université de Caen

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Pr Carmen Carreño
Dr Christophe Meyer

Professeure, Universidad Autonoma de Madrid
Directeur de Recherche, CNRS, École Supérieure de Physique et de
Chimie Industrielle de la ville de Paris

Dr Nicolas Blanchard

Directeur de Recherche CNRS, Université de Strasbourg

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été menés au sein du Laboratoire d'Innovation Moléculaire et Application (LIMA, UMR 7042) à l'Université de Strasbourg entre janvier 2018 et avril 2021. Je tiens à remercier le Centre National de la Recherche Scientifique ainsi que l'Agence Nationale de la Recherche pour avoir fourni le financement nécessaire à la réalisation de cette étude. De même, je remercie l'Université de Haute-Alsace et l'École Doctorale des Sciences Chimiques de l'Université de Strasbourg (ED 222) pour avoir fourni un cadre propice au déroulement de cette thèse.

Je remercie également vivement les membres du jury, **Thierry Billard** et **Thierry Lequeux**, en leur qualité de rapporteur, ainsi que **Carmen Carreño**, **Nicolas Blanchard** et **Christophe Meyer**, en leur qualité d'examineur, pour avoir accepté de lire ce manuscrit et de juger le travail accompli pendant ces trois années.

Je tiens à remercier très sincèrement **Frédéric Leroux** et à lui exprimer toute ma reconnaissance pour m'avoir accueilli dans son équipe et permis de réaliser ma thèse. Malgré des périodes très compliquées, je sais que vous veillez à ce que nous puissions ne manquer de rien et travailler dans les meilleures conditions. Je vous remercie pour m'avoir permis de grandir et vous souhaite le meilleur.

De la même manière, je remercie **Gilles Hanquet** pour m'avoir permis d'avancer. Vos conseils et votre grande culture chimique auront été un atout précieux tout au long de cette thèse. Je regrette néanmoins ne pas vous avoir vu effectuer de saut périlleux, katana en mains, pour débiter un bambou plus vite que votre ombre, comme le raconte la légende.

Armen Panossian, que l'on m'a présenté comme l'homme le plus gentil du monde, je souhaite sincèrement te remercier. Cette description, très proche de la vérité, n'est néanmoins pas la seule qualité pour laquelle nous avons la chance de travailler à tes côtés. Ton oreille toujours attentive, ton dévouement et tes conseils plus qu'avisés m'auront été d'une grande aide pendant ces trois années. Je te souhaite tout le bonheur possible, à toi et ta famille.

Morgan Donnard, bien que je ne te vouvoie pas, tu as tout mon respect et toute ma reconnaissance. Tes histoires, tes encouragements et tes conseils auront clairement rythmé toute cette thèse. Je te remercie très sincèrement d'avoir été si présent pour moi. Travailler avec toi aura été un vrai bonheur. Je pars l'esprit tranquille sachant qu'il y aura toujours un rockeur au labo et espère, comme beaucoup, pouvoir un jour te raconter la soirée où moi aussi j'ai vu un nain faire du trapèze.

Je souhaite également remercier les membres du projet ANR DEFIS, **Vincent Bizet**, **Vincent Debrauwer** et **Gauthier Lefebvre** pour leur aide et la bonne ambiance dans laquelle nous avons échangé. Je souhaite de même renouveler mes

remerciements à **Nicolas Blanchard** et à **Christophe Meyer** pour leurs conseils et la bienveillance dont ils ont fait preuve à chacun de nos échanges.

Cette thèse a été pour moi l'occasion rencontrer énormément de personnes dont certaines resteront pour moi représentatives de cette période. Je mesure ma chance d'avoir pu croiser leur chemin.

Thomas, Guérin, je n'aurais pas pu avoir de meilleur premier contact avec l'équipe que toi. Et quelle chance d'avoir partagé un projet, tout aussi bancal qu'il fût, avec toi. Ton impressionnante énergie n'est surpassée que par ta gentillesse et ta bienveillance et je suis bien heureux d'avoir pu en être témoin. Le sol tremblant sous tes exploits d'air-haltérophilie, ton engouement à l'idée que je me mette au sport, tes aveux quant à l'absence de Zélie, ne sont qu'une infime partie des souvenirs que je garde. Ton absence répétée aux soirées reste regrettable mais il y avait les courses à faire.

Jordan. Un modèle pour tous. Je t'avoue être attristé à l'idée que tu ne te rendes pas compte de toutes les qualités que tu possèdes. Saches que tu es le seul à ne pas les voir. J'ai en effet pu voir, comme tout le monde, que tu t'intéresses à tous ceux qui t'entourent et avec quelle bienveillance tu t'adresses à eux. À cela se rajoute évidemment ton optimisme et tes énormes connaissances. Crois-moi, nous sommes tous chanceux de t'avoir côtoyé. D'autant que tes goûts musicaux, simplement parfaits, ton attrait pour les jeux de sociétés et tes skills de rider viennent parfaire le tout. Je suis réellement pressé d'assister à la remise de ton prix Nobel.

Lucas. Je te l'ai déjà dit plusieurs fois, je m'estime bien chanceux d'avoir croisé ton chemin. Parce que derrière le déguisement de clown sale, on peut trouver quelqu'un de sensible sur qui on peut compter et en qui on peut avoir confiance. Ton exaspération si prononcée à l'idée que je donne 40 euros à une inconnue n'est qu'une preuve parmi tant d'autres. Je te remercie pour tous les fous rires que tu m'as offerts ainsi que pour m'avoir fait découvrir l'incroyable monde de l'ornithologie nocturne. J'espère évidemment te revoir, en France, en Suède ou ailleurs pour une de ces soirées pleines de rebondissements dont tu as le secret.

Guillaume, dernière surprise en date. Malgré l'accent parisien que tu prends tard le soir, je dois dire que je ne suis pas déçu. Je suis bien chanceux d'avoir pu profiter de ta gentillesse et de ta générosité. Sans évidemment oublier ta, maintenant célèbre, sensibilité et ta capacité de catalyseur. J'espère pouvoir à nouveau observer ta non-résistance à l'alcool et refaire des après-midi jeux tous ensemble. Merci frérot.

Pierre. Quelle aventure. Notre tumultueuse relation a eu ses hauts et ses bas mais elle se termine bien. Tes goûts musicaux douteux et ton chafouinisme ne me manqueront pas mais les longues soirées à écouter des musiques hautement philosophiques seront difficilement oubliables. Il y a de l'ambiance dans notre labo,

ça c'est sûr. Je te souhaite le meilleur et suis sûr que tu réussiras un jour à comprendre que non je ne regarde pas la champions league et oui j'aime bien la vodka. Une pensée émue pour Croquette et ses petites pattounettes. **Stéphane**, l'esprit du R4 est entre tes mains. Fait résonner l'hymne du chafouin quand quelqu'un le mérite et n'oublie pas les Disney du vendredi. Je vous présente encore une fois, à toi et à Amélia, mes excuses pour mon comportement, désastreux, lors de votre pendaison de crémaillère.

Chloé, ou la douceur dans un monde de blagues douteuses. Heureusement que tu étais là pour éviter que ça ne devienne la fête de la saucisse. Ta grande gentillesse, ton impressionnante qualité d'écoute, ta générosité et ton petit grain de folie de toi une personne que l'on peut s'estimer chanceux de pouvoir côtoyer. J'espère que nous aurons à nouveau le plaisir de passer des après-midi jeux tous ensemble. **Julien**. Derrière tes blagues plus que limites se trouve une très grande sympathie et une grande générosité. Ta bienveillance et tes conseils ont marqué ma première année. J'espère te revoir un jour, autour d'un verre de (bon) vin et te souhaite sincèrement le meilleur. **David**. Merci à toi pour ton calme, ton franc parlé et ta maturité alors même que tu étais l'un des plus jeunes. Les moments passé avec toi ont toujours été sympathiques et je m'excuse de t'avoir tant cassé les oreilles pendant ton séjour au R4. **Maria**, la reine des zouaves et des gendarmes. Cette soirée passée en ta compagnie et celle de plusieurs parties intimes souriantes restera à tout jamais dans ma mémoire. Tes expressions méritent la postérité, tout comme toi pour ta sympathie, ton entrain et ta folie.

Laura. Merci pour ta compagnie dans ce monde trop viril qu'est la salle de sport. Ta qualité de femme moderne, exemplifiée par ta théorie des trois hommes, n'est pas la seule raison à la sympathie que je te porte. Ta gentillesse, tes capacités en bitchage et ton goût pour les sorties resteront dans ma mémoire. **Augustin**. Petit stagiaire devenu grand doctorant. Ton parlé parfois métaphysique, ton fabuleux accent anglais et tes connaissances variées n'enlèvent rien à ta sympathie et à ta générosité. Ta compagnie au début de mon exil aura été précieuse. J'espère te retrouver un jour dans une soirée épique en compagnie de certains énergumènes.

Clotilde, le roc. Ton calme n'a d'égal que ta résistance à l'alcool. J'espère que tu ne perdras pas cet entrain à la fête et te remercie pour être toujours de la partie quand il s'agit d'aller boire un coup. **Amélia**. Je te remercie d'avoir répondu présente à chacune de mes sollicitations pendant les derniers instants de ma thèse. Ta très grande gentillesse et tes capacités te mèneront là où tu le souhaites, j'en suis sûr.

Anais. J'espère qu'Yvad ne te manquera pas trop. Je te souhaite toute la réussite que tu mérites. De même, **Florian**, dernier né de la famille COHA. Je te souhaite de réussir tout ce que tu entreprends.

I would like to thanks both **Alberto**, the first one for enduring me as best as he could when we were exiled to the R4 and the second one for his infinite quietness and

kindness as well as for joining the craziest parties, as well as **Nadiia**, for her kindness, calmness, patience and teaching me some stupid stuff in Ukrainian. **Anthony**, le papa. Merci pour ta bienveillance, ton impressionnante culture chimique et ta (trop ?) grande gentillesse. Je regrette que tu sois parti si tôt et j'espère pouvoir à nouveau faire la fête avec toi jusqu'au bout de la nuit.

Gaspard. Si les souvenirs que tu as de moi du lycée sont, à l'image de tes qualités de peintre, inexistantes, j'espère t'avoir cette fois laissé une bonne impression. Pour ma part, tu as changé l'image que j'avais de toi, un gars plutôt mou avec le regard dans le vide, car tu t'es finalement montré plein de sympathie, de fun et de confiance, le tout saupoudré d'un je ne sais quoi qui pique le nez. J'espère avoir la chance de te retrouver dans des soirées épiques et te remercie pour les mémorables moments auxquels j'ai pu assister grâce à toi. **Barnab**... C'est fini! Jamais. Tu resteras toujours Barnab, digne héritier de ses parents adoptifs, disponible pour sortir en toute occasion, prêt à claquer n'importe qui un soir un peu trop arrosé et très fier de sa mention très bien. J'ai toujours pour projet de faire un son électro avec des samples de ta voix. Merci pour ta ponctualité infaillible et tes connaissances en informatique. Je suis sûr que tes connaissances en chimie t'emmèneront là où tu le souhaites. Fais quand même attention aux feux rouges et dommage pour la petite. **Paul**, ton rire raisonnera évidemment encore longtemps dans ma tête, de même que le dépit que j'ai pu te faire éprouver avec les plus limites de mes blagues.

De même, je remercie **Johanna, Soufyan, Ivana, Matúš, Racha, Maxime, Daniel, Lucas, Aabid** (toujours bien entouré), **Percia, Quentin** et **Alalleh** (tout laboratoire a besoin de ses légendes) ainsi que **Ryutaro, Matéo** et **Thérèse**. Je n'oublie pas non plus les stagiaires que j'ai pu croiser, **Thibault, Jean, Baptiste, Pedro, Yvad** et **Nicolas**.

Je remercie également **Françoise, Joanna** et **Sabine** pour leur disponibilité et la bonne ambiance qu'elles participent à instaurer au R2N2. Je souhaite également remercier **Nicolas Kern** pour ses connaissances et sa passion débordantes pour la chimie. De même, je remercie **Maëva** ainsi que les étudiants de l'équipe SYBIO, **Damien Tardieu, Marine** et **Yan** pour la colocation estivale qui s'est passé dans la bonne humeur. 谢谢Je remercie également **Damien Hazelard** pour avoir fait la course avec moi les soirs de ma première année.

Je remercie également les « +1 ». **Zélie, Richard** et **Vincent** avec qui j'ai surtout parlé autour d'une table à l'apéro. **Yolaine**, comme Guillaume, surprise des derniers instants, je te souhaite toute la réussite que tu mérites et espère partager avec vous des après-midi jeux et des apéros pendant longtemps. J'aurais également voulu remercier **Fanny**, pour m'avoir enfin donné les cinquante euros promis. Mais hélas non. À la place, je te remercie pour tous les bons moments que nous avons passés tous les quatre, chez vous, chez nous, à Strasbourg ou ailleurs.

J'adresse également mes remerciements à **Virginie** et **Maxime** qui assurent le bon fonctionnement du laboratoire ainsi qu'à **Sandrine** pour son efficacité et pour son aide précieuse lors de mes déboires administratifs. De même, je remercie très chaleureusement **Didier**. J'ai adoré te charrier dès que je le pouvais. Ta bonne humeur et ta générosité te caractérisent. Tu vises toujours dans le mille ! Je remercie aussi **Emeric** pour l'aide apportée avec mes rendements RMN mais aussi pour les soins prodigués à la précieuse machine lors de ses nombreux arrêts. De même, je remercie **Mathieu** pour les semaines passées à s'occuper des machines d'analyses ainsi que pour sa sympathie débordante. Je remercie également **Alexandre**, pour sa sympathie et ses fines blagues à mon encontre. J'espère ne pas avoir été un mauvais doctorant à vos yeux. De même, je remercie le service de spectrométrie de masse de l'Université de Strasbourg. Je remercie chaleureusement **Mourad Elhabiri** pour son aide et sa gentillesse lors de la mesure de pK_a .

I would like to thank **Alexandra Elbakyan** very much for allowing everyone to freely access scientific knowledge despite arbitrary and immoral barriers.

Je n'oublie évidemment pas **Pauline Poutrel**, sans qui je n'aurais jamais vécu cette expérience. Je n'oublie pas non plus le repas au restaurant que je t'ai promis.

Je remercie également la famille Martin pour être si compréhensive et accueillante malgré mes mauvaises blagues.

Je souhaite aussi remercier ceux que j'ai la chance de pouvoir appeler mes amis à commencer par **Lucie**, **Camille** et **Olivier** que je vois bien trop peu souvent mais sur qui je peux compter. **Elysa**, je te remercie de me supporter depuis presque dix ans. Je sais que tu n'hésiterais pas à mordre des postérieurs pour moi et j'en ferais tout autant. Ta force m'inspire et j'espère ne jamais perdre ton amitié, si précieuse à mes yeux. Merci également aux Marine's, **Kévin** et **Florian**. Malgré des conversations très peu philosophiques, je ne doute pas de votre soutien. Votre présence à mes côtés représente beaucoup. Vous ne vous rendez pas compte.

Je remercie évidemment toute ma famille, mes oncles, tantes, cousins et cousines. Je sais que je ne suis pas toujours présent mais je n'ai aucun doute quant à votre soutien. Merci spécialement à mes deux grand-mères pour leur affection inconditionnelle ainsi qu'à mon oncle, **Jean-Marc**, pour avoir participé à développer mon attrait pour les sciences. Je n'oublierai jamais ce stage de troisième. Je remercie aussi **Romain** pour me pousser à être toujours meilleur. Je remercie également spécialement **Stéphane**, pour être le support qu'il est, toujours présent et prêt à aider. Je remercie infiniment ma mère qui a toujours fait tout son possible pour que je puisse réussir et pour mon bonheur en général. Vous avez ma plus grande reconnaissance. Mes victoires sont les vôtres.

Enfin, je remercie **Coleen** pour sa présence à mes côtés dans cette aventure et les prochaines. Ton soutien et tes encouragements ont participé à son aboutissement. Merci de me supporter, moi et mes lubies, de m'aider à avancer et de m'aimer autant. Tu brilleras toujours à mes yeux

Sommaire

<u>Abréviations</u>	1
<u>Introduction</u>	5
<u>Chapitre 1</u>	97
Trifluorométhoxylation de type Pummerer	
<u>Chapitre 2</u>	167
Trifluorométhoxylation via génération in situ de fluorophosgène	
<u>Conclusion</u>	193
<u>Partie Expérimentale</u>	203

Abréviations

- Abréviations -

18-C-6 :	éther 18-couronne-6	<i>m</i> -CPBA :	acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
Ac :	acétyle	Me :	méthyle
acac :	acétylacétonate	MS :	spectrométrie de masse
anh. :	anhydre	NFP :	<i>N</i> -formylpipéridine
Ar :	aryle	NFSI :	<i>N</i> -fluorobenzènesulfonimide
Bn :	benzyle	NIS :	<i>N</i> -iodosuccinimide
Boc :	<i>tert</i> -butoxycarbonyle	NMP :	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone
bpy :	bypyridine	Ph :	phényle
Bu :	butyle	ppm :	partie(s) par million
calcd :	calculé	Pr :	propyle
cat. :	catalytique	py :	pyridine
DAST :	trifluorure de (diéthylamino)sulfure	RMN/NMR :	spectroscopie par résonnance magnétique nucléaire
DCM :	dichlorométhane	Ser :	sérine
DEL :	diode électroluminescente	S _N 2 :	substitution nucléophile d'ordre 2
DFIT :	difluoroiodotoluène	t. a. :	température ambiante
DMA :	<i>N,N</i> -diméthylacétamide	TBAT :	difluorotriphénylsilicate de tetrabutylammonium
DMAP :	4-(diméthylamino)pyridine	TCCA :	acide trichloroisocyanurique
DME :	diméthoxyéthane	Tf :	trifluorométhanesulfonyle
DMF :	<i>N,N</i> -diméthylformamide	TFA :	acide trifluoroacétique
DMPU :	<i>N,N'</i> -diméthylpropylène urée	TFAA :	anhydride trifluoroacétique
DMSO :	diméthylsulfoxyde	TFDA :	fluorosulfonyldifluoroacétate de triméthylsilyle
DNTB :	2,4-dinitro(trifluorométhoxy)benzène	TFMS :	<i>p</i> -tolylsulfonate de trifluorométhyle
e.e. :	excès énantiomérique	TFMT :	trifluorométhanesulfonate de trifluorométhyle
EI :	impact électronique	THF :	tétrahydrofurane
équiv./eq. :	équivalent(s)	TLC :	chromatographie sur couche mince
ESI :	ionisation par électronébuliseur	TMABr :	bromure de tétraméthylammonium
Et :	éthyle	TMAF :	fluorure de tétraméthylammonium
<i>et al.</i> :	<i>et alii</i>	TMEDA :	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
FDA :	5'-fluoro-5'-desoxyadénosine	TMS :	triméthylsilyle
GC :	chromatographie en phase gazeuse	TOF :	spectrométrie à temps de vol
GFE :	groupe fluoré émergent	tol :	toluène
Gln :	glutamine	Ts :	<i>para</i> -toluènesulfonyle
HFIP :	hexafluoroisopropanol	Val :	valine
HMDS :	bis(triméthylsilyl)amine	VIH :	virus de l'immunodéficience humaine
HPLC :	chromatographie en phase liquide à haute performance		
HRMS :	spectrométrie de masse haute résolution		
IR :	infrarouge		
LDA :	diisopropylamidure de lithium		
Lys :	lysine		
M :	molaire (mol.L ⁻¹)		

Introduction

<u>1. Le fluor</u>	<u>9</u>
1.1. Propriétés physicochimiques	9
1.2. Occurrence naturelle	9
1.3. Histoire	10
1.4. Introduction de liaisons C-F	13
1.5. Le fluor en chimie médicinale	15
<u>2. Les groupements fluorés émergents</u>	<u>19</u>
2.1. Le groupement trifluorométhanesulfanyle SCF_3	20
2.2. Le groupement difluorométhylether OCHF_2	25
2.3. Le groupement pentafluorosulfanyle SF_5	29
2.4. Le groupement difluorométhyle CHF_2	32
2.5. Le groupement <i>N</i> -trifluorométhyle NCF_3	42
<u>3. Trifluorométhoxylation</u>	<u>49</u>
3.1. Le groupement trifluorométhoxy	49
3.1.1. Propriétés	49
3.1.2. Applications industrielles	50
3.2. Trifluorométhoxylation : état de l'art	51
3.2.1. Trifluorométhoxylation indirecte	52
3.2.2. Trifluorométhoxylation directe	54
3.2.2.1. Trifluorométhoxylation directe nucléophile	54
3.2.2.1. Trifluorométhoxylation directe électrophile	72
3.2.2.2. Trifluorométhoxylation radicalaire	73
<u>4. Bibliographie</u>	<u>77</u>

- Introduction -

1. Le fluor

1.1. Propriétés physicochimiques

Treizième élément le plus abondant dans la croûte terrestre, le fluor a une place particulière dans l'esprit des chimistes. Petit (son rayon covalent est de 64 pm) et léger (masse atomique standard de 18.99), c'est le premier halogène (groupe 17). Il est le plus électronégatif entre tous les éléments ($\chi=3.98$ sur l'échelle de Pauling) et il réagit par conséquent avec la plupart d'entre eux. De configuration électronique $1s^2 2s^2 2p^5$, il ne possède qu'un isotope stable ^{19}F (ce qui en fait un élément monoisotopique) mais possède néanmoins 18 isotopes dont le moins instable et le plus utilisé est le ^{18}F ($t_{1/2} \approx 2$ h). Son affinité électronique est elle aussi très élevée ($328 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) du fait de la stabilisation énergétique lorsqu'il atteint la configuration du néon. De même, son énergie de première ionisation est très élevée ($1681 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, la 3^{ème} la plus élevée). Son caractère faiblement polarisable le rend peu enclin à effectuer des interactions intermoléculaires, ce pourquoi il est souvent utilisé en chimie des matériaux. Il est trouvé à l'état naturel sous forme de gaz diatomique F_2 , jaune pâle très toxique, corrosif et réactif, dont la liaison F-F est faible ($D_{298}^0(\text{F}-\text{F}) = 37.90 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). Son point de fusion ($-219 \text{ }^\circ\text{C}$) est nettement inférieur à celui du dichlore ($-100 \text{ }^\circ\text{C}$) de même que son point d'ébullition ($-188 \text{ }^\circ\text{C}$ contre $-35 \text{ }^\circ\text{C}$ pour le dichlore).^[1,2]

18.998403 u 17.4228 eV 3.98	9 -1
F	
Fluor	
[He] 2s ² 2p ⁵	

1.2. Occurrence naturelle

À l'état naturel, le fluor est très répandu dans la croûte terrestre, principalement sous la forme de fluorite^[3] (ou fluorine ou fluorspar, CaF_2) (Figure 1),

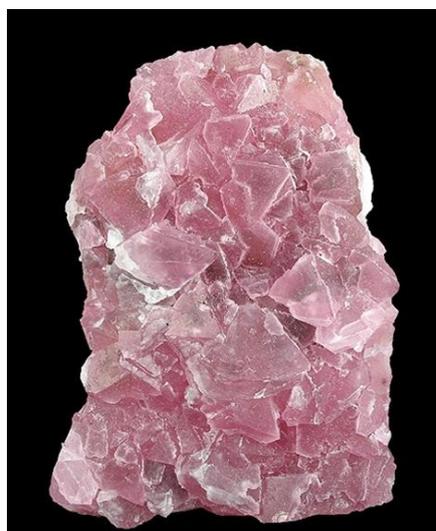


Figure 1 CaF_2 /Fluorite (rose)
principale source minérale de fluor

de fluorapatite ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)\text{F}$) et de cryolite (Na_3AlF_6). La présence de fluor dans l'atmosphère est principalement due au relargage de fluorure d'hydrogène par les volcans, qui consomment ces minéraux. De même, des produits fluorés simples comme l'hexafluoropropène ou le trifluorochlorométhane mais aussi des aromatiques fluorés, ont été retrouvés dans les gaz issus d'éruptions volcaniques.^[4] La faible solubilité du fluor minéral entraîne une faible présence du fluor dans les océans. En effet, seulement 1.3 ppm de fluor serait présent dans la mer contre environ 19000 ppm de chlore.^[5]

De même, contrairement aux autres halogènes, le fluor est peu présent dans le monde vivant. Sa haute énergie d'hydratation (117 kcal.mol⁻¹ contre 84 kcal.mol⁻¹ pour le chlore) entraîne une diminution de sa nucléophilie lorsqu'il est solvaté dans l'eau et empêche donc sa biodisponibilité. Le produit naturel fluoré le plus commun est l'acide fluoroacétique. Il a été isolé par Marais en 1943 à partir d'une plante toxique d'Afrique du Sud *Dichapetalum cymosum*. Il a par la suite été identifié dans de nombreux mécanismes biologiques. Sa propre biosynthèse a pu être élucidée lors de l'étude de la bactérie *Streptomyces cattleya* menant à la découverte de la première fluorinase, catalysant la fixation de l'anion fluorure sur la S-adenosylmethionine pour donner le 5'-fluoro-5'-désoxyadénosine (FDA), précurseur biosynthétique du fluoroacétate (Figure 2).^[5-8]

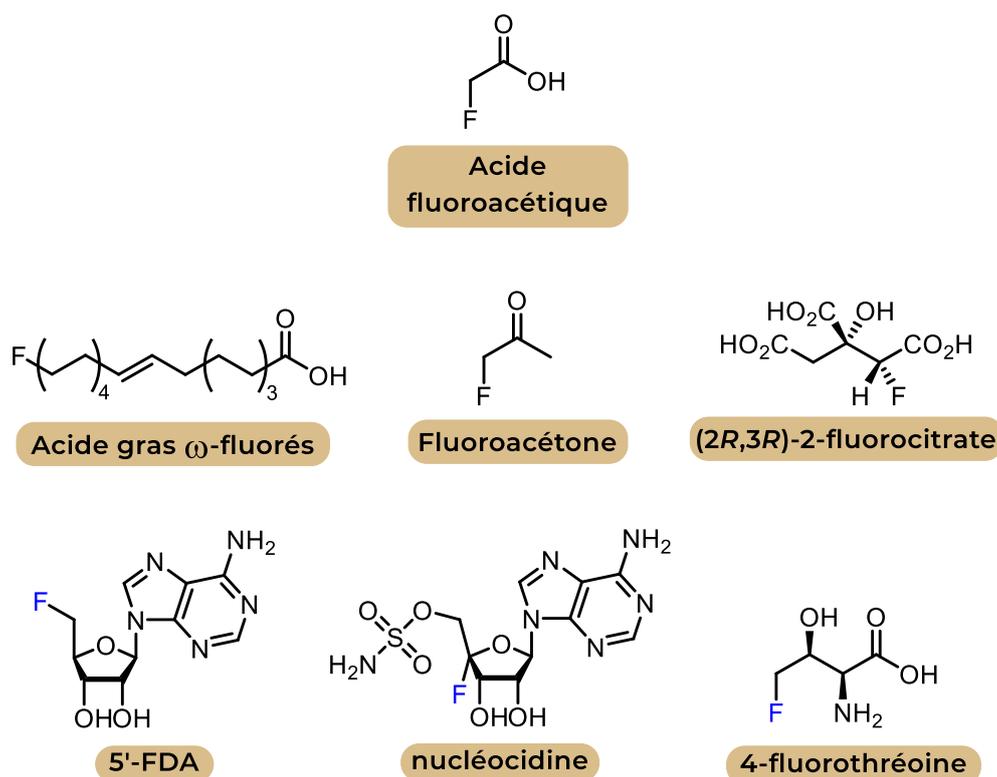


Figure 2 Exemples de molécules fluorées naturelles

1.3. Histoire

Au XVI^{ème} siècle, le physicien allemand Georgius Agricola publie « *De re metallica* » où il décrit comment préparer des métaux à partir de minerais. Il y fait

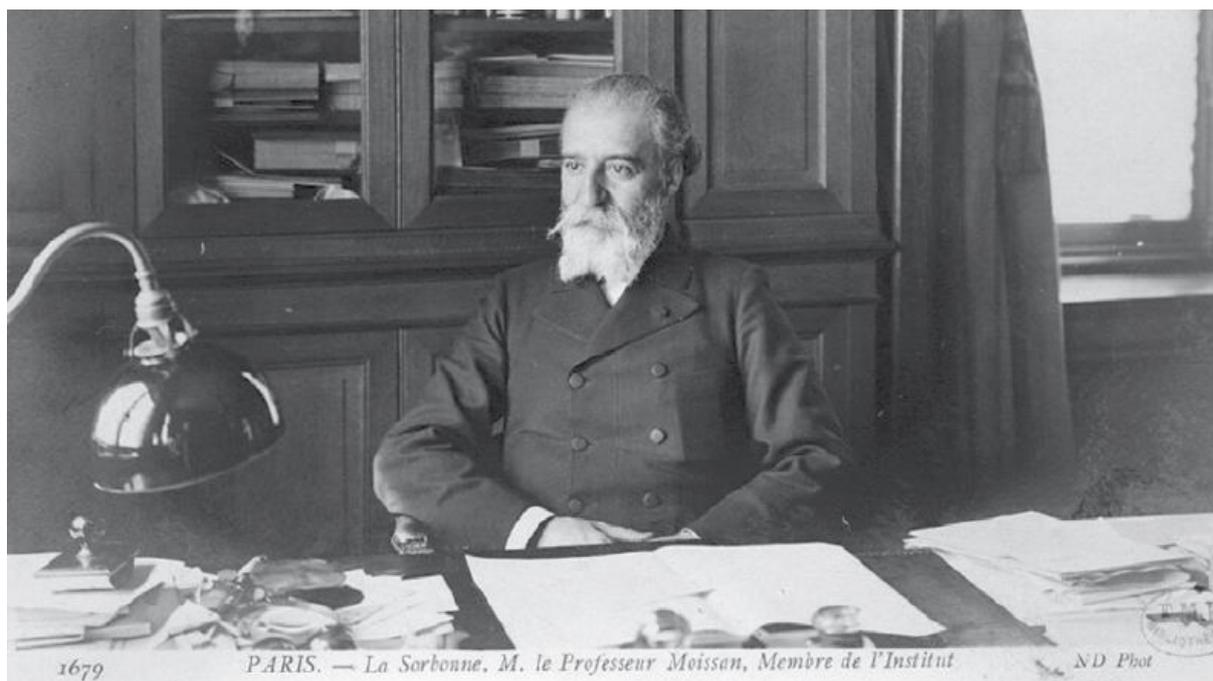


Figure 3 Henry Moissan à son bureau de l'institut de la Sorbonne

mention du « Flußspat » ou fluorspar comme d'un solide pouvant devenir liquide sous l'effet de la chaleur. Une fois liquide, il permet de faciliter la fusion des minerais. En 1725, John George Weygand publie une méthode de gravure sur verre consistant à mettre du fluorspar en présence d'acide, ce qui génère des fumées toxiques qui peuvent attaquer le verre. Inspiré par l'étude chimique réalisée par Andreas Marggraf en 1768, le suédois Carl Wilhelm Scheele se lance en 1771 dans l'étude du fluorspar et observe lui aussi les fumées issues de la réaction avec de l'acide. La réaction entre l'eau et ces fumées entraîne une acidification du liquide. Il nomme le liquide « Flußspatsäure » signifiant acide de fluorspar ou acide fluorique. Après la découverte du chlore et de l'acide chlorhydrique, il est envisagé que l'acide fluorique soit une combinaison d'hydrogène et d'un autre élément. Cet élément est alors nommé fluor. De nombreuses avancées sont faites pendant le siècle suivant ainsi que de nombreux nouveaux minéraux composés de cet élément découverts, mais sans jamais réussir à l'isoler. Après plus de cent ans de tentatives infructueuses et parfois désastreuses, pour isoler et donc démontrer l'existence de ce nouvel élément, le chimiste français Henri Moissan y parvient finalement en 1886 par électrolyse d'un mélange de bifluorure de potassium et de fluorure d'hydrogène liquéfié dans une cellule de platine et d'iridium placée à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Il reçoit le prix Nobel de chimie 1906 pour « l'étude et l'isolation du fluor élémentaire et pour l'adoption par la communauté scientifique, du four électrique portant son nom. »^[1,9-11]

Dans les années 1890, Frédéric Swarts effectue la fluoration de différents polychlorures et polybromures en utilisant le trifluorure d'antimoine comme réactif. Ce réactif, que l'on nommera parfois plus tard « réactif de Swarts », a notamment permis l'obtention de composés tri- et difluorométhylés.^[12] En 1927, le chimiste allemand Günther Schiemann améliore la réaction mise au point par

Günther Balz. Cette nouvelle méthode permet la fluoration d'aromatiques à partir du tétrafluoroborate de diazonium correspondant sans fluorure d'hydrogène, principale limite de la méthode précédente.^[1]

Les décennies suivantes voient l'expansion de la chimie du fluor, notamment grâce à la découverte des propriétés réfrigérantes des aliphatiques fluorés par Midgley et Henne ce qui lance l'industrie des composés organofluorés, pierre angulaire de l'industrie du fluor moderne.^[1,13,14] Les travaux de Joseph Simmons sont aussi à citer. En effet, ceux-ci ont permis la préparation de nombreux perfluoroalkyles de manière douce et non explosive comme c'était le cas jusqu'ici, ainsi que l'expansion de cette chimie.^[1,15] C'est aussi durant cette période que le polytétrafluoroéthylène est accidentellement découvert par un chimiste de Du Pont.^[1,11,14]

La seconde guerre mondiale accélère l'application de la chimie du fluor notamment dans la mise au point de gaz fluorés toxiques.^[15] Le principal champ d'application de la chimie du fluor pendant la guerre reste cependant la chimie nucléaire. En effet, celui-ci est présent à de nombreux niveaux de la recherche scientifique de l'époque. L'enrichissement de l'uranium par la méthode de diffusion gazeuse nécessite l'utilisation d'UF₆. Le développement de polymères fluorés, résistant aux matériaux radioactifs, est également une branche du projet Manhattan.

Après la guerre, le levé des scellés gouvernementaux permet la diffusion et le partage des données acquises pendant cette période, entraînant à nouveau un fort développement de la chimie du fluor. La médecine profite pleinement de cet essor. Une révolution a lieu dans le domaine des anesthésiants avec la mise au point de composés plus sûrs et plus sains que ceux utilisés jusque-là (dioxyde de carbone ou chloroforme par exemple).^[16-20] A noter qu'aujourd'hui encore ces composés sont parmi les plus utilisés dans le monde. La propriété du fluor à créer une liaison forte avec le carbone pousse aussi les chimistes à l'incorporer à des molécules d'intérêts pharmaceutiques et agrochimiques les rendant plus efficaces.^[21] La diversification des méthodes de fluoration a aussi permis l'insertion de ¹⁸F, isotope le moins instable du fluor, découvert en 1937. Le développement des cyclotrons, dans les années 1970, rend sa préparation plus accessible et permet le développement de la tomographie par émission de positons (PET).^[22-24]

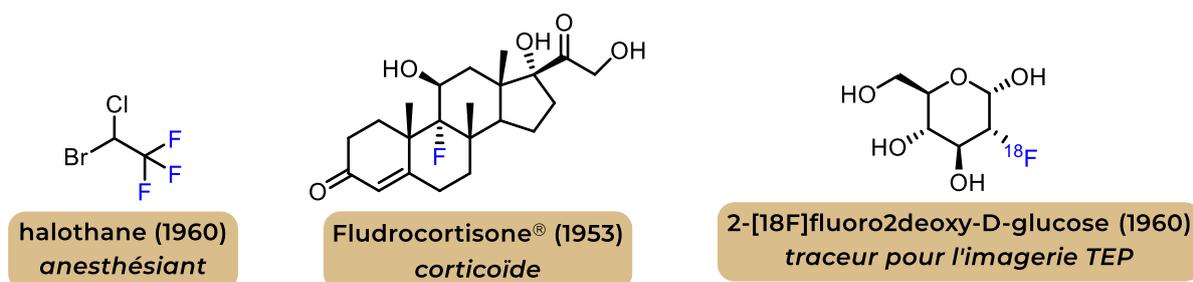


Figure 4 Exemples de molécules fluorées d'intérêts découvert après-guerre

1.4.Introduction de liaisons C–F

Du fait de sa forte électronégativité, le fluor forme avec le carbone une liaison courte (1.3 Å)^[2] et fortement polarisée ($\mu=1.4$ D) à tel point que le caractère covalent de la liaison s'en retrouve diminué. C'est ainsi la plus forte liaison possible entre un carbone et un élément ($E_{F-C}=440$ kJ.mol⁻¹)^[25]. Il est toujours électro-attracteur par induction (de même pour les groupes perfluoroalkylés) mais électro-donneur par mésomérie (Figure 5). Les paires non liantes du fluor restent soumises à sa forte électronégativité et prennent peu part à la mésomérie et très peu à des liaisons hydrogène.^[11,25,26]

Les propriétés électroniques de cet atome vont donc avoir des effets sur son environnement, notamment sur les sites réactifs. Par exemple, son caractère mésomère donneur stabilise les carbocations en α (effet « push ») alors que les carbanions sont déstabilisés par la répulsion électronique des paires non liantes du fluor. À l'inverse, un carbocation en β d'un atome de fluor sera déstabilisé par son effet inductif attracteur (effet « pull ») alors qu'un carbanion sera stabilisé par celui-ci ainsi que par le phénomène d'hyperconjugaison négative (Figure 6).^[1]

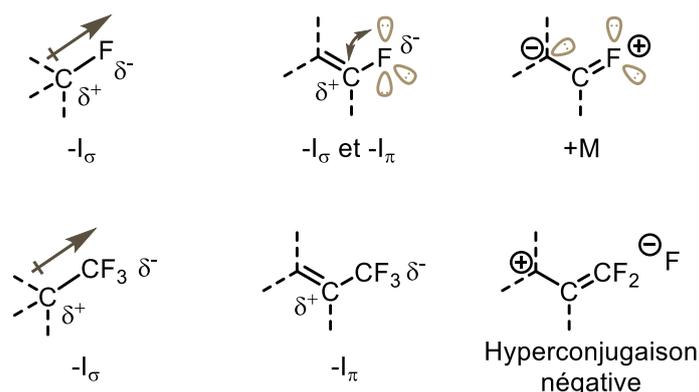


Figure 5 Effets électroniques du fluor et d'un groupe perfluoroalkylé

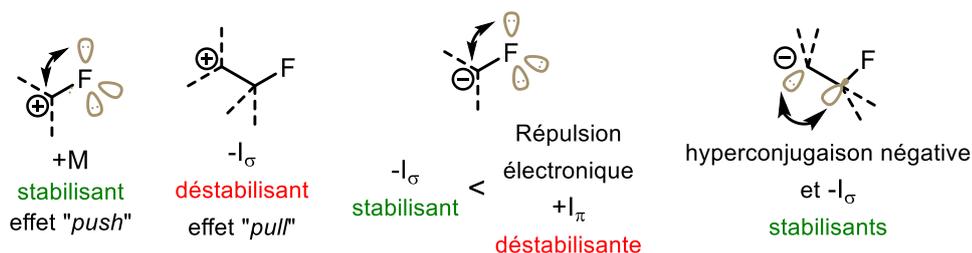


Figure 6 Effets électroniques du fluor sur des espèces chargées

Cette liaison fortement polarisée va donner lieu à des interactions au propriétés intéressantes (Figure 7). Par exemple, dans le cas d' α -fluorocarbonyles, la liaison C–F va se positionner de manière à opposer son moment dipolaire à celui de la double liaison C=O, l'effet étant d'autant plus prononcé que le moment dipolaire du motif carbonyle est intense. La capacité des fluorures de vinyles à mimer les fonctions amides est aussi issue de la polarisation de la liaison C–F. En effet, bien que plus faible, le moment dipolaire de la liaison C–F de ces premiers est

orienté dans la même direction que celui d'un amide. Dans le cas d'un 1,3-difluoroalcane, la répulsion électronique entre les deux atomes de fluor électro-négatifs pousse la molécule à se tordre pour éviter la conformation où les moments dipolaires des deux liaisons C-F sont parallèles.^[1],27]

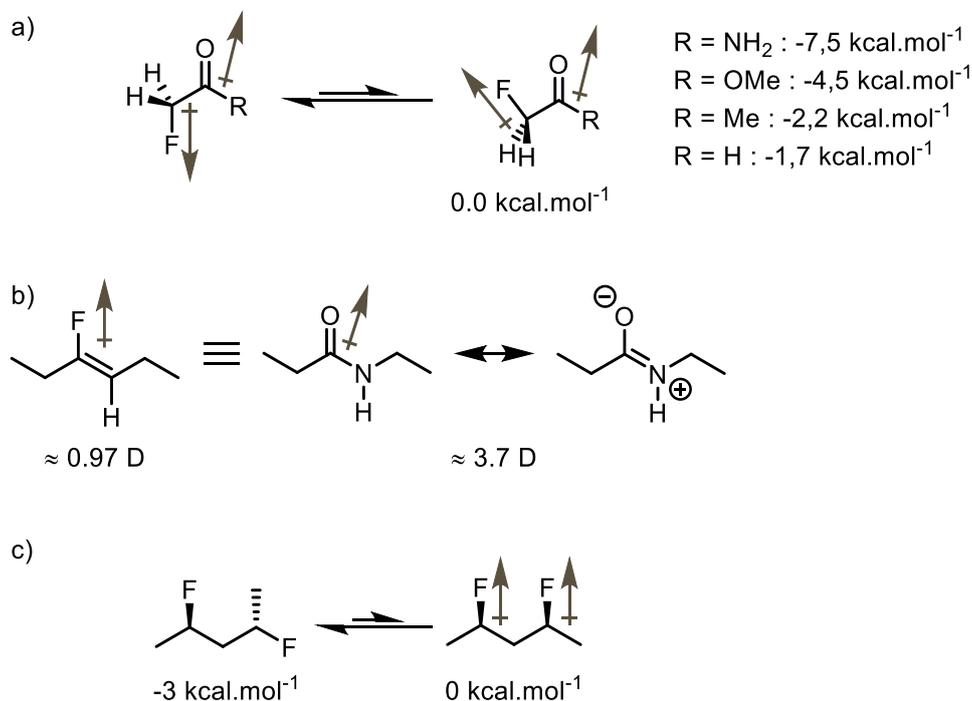


Figure 7 a) Opposition entre les moments dipolaires des liaisons C-F et C=O
 b) Analogie entre les moments dipolaires des amides et des fluorovinyles
 c) Opposition entre les moments dipolaires de deux liaisons C-F en 1,3

Dans le cas de molécules fluorées et chargées, l'impact de l'électro-négativité du fluor est encore plus important. Par exemple, le conformère *gauche* est fortement favorisé dans des structures telles que le 2-fluoroethylammonium ou le 2-fluoroethanol protoné. En effet, les charges positives des atomes d'azote et d'oxygène se placent préférentiellement proches de l'atome électro-négatif de fluor (Figure 8).^[27]

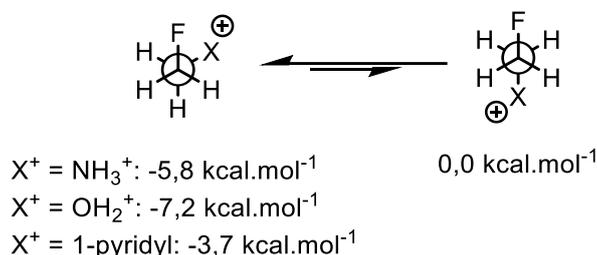


Figure 8 Interactions charge-dipôle entre la liaison C-F et des espèces cationiques

Néanmoins, la polarisation de la liaison seule ne permet pas d'expliquer tous les phénomènes observés. Le 1,2-difluoroéthane en est un bon exemple. Il a été démontré que le conformère *gauche* est étonnamment plus bas en énergie que la conformation ayant les deux fluors en *anti*. Dans la conformation favorisée, les liaisons C-H adjacentes aux liaisons C-F sont alignées avec les orbitales antiliantes σ^* pauvres de chaque liaisons C-F et leur cèdent ainsi de la densité électronique.

Cette *hyperconjugaison* n'est observée pour aucun autre atome d'halogène. Dans ce cas, les liaisons C-F sont plus longues que la normale et ont un caractère covalent moins prononcé. Néanmoins, l'atome de fluor étant maintenant plus électro-négatif, il est d'autant plus attiré par l'atome de carbone, maintenant davantage électro-positif. La structure s'en trouve stabilisée et donc plus basse en énergie. Dans le cas de la conformation *anti*, les orbitales antiliantes σ_{C-F}^* sont alignées avec les liaisons σ_{C-F} polarisées et donc moins enclines à partager leurs électrons. Evidemment, ce phénomène est aussi présent dans d'autres types de structures. Par exemple, dans les structures de type F-C-C-X, il est d'autant plus fort que l'atome X est électro-négatif. De plus, les paires non liantes et les système π , comme nous venons de le voir avec les liaisons σ , peuvent aussi donner lieu à ce genre d'observations (Figure 9).^[25,27]

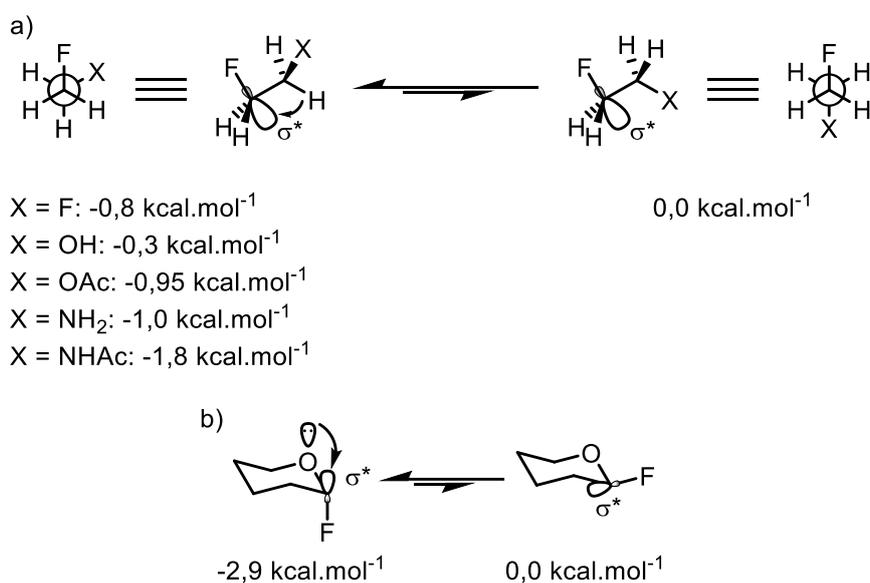


Figure 9 Effets d'hyperconjugaison a) avec des liaisons C-X b) avec une paire non-liante

1.5. Le fluor en chimie médicinale

De par ses propriétés intrinsèques comme celles de la liaison C-F, l'insertion d'un atome de fluor ou d'un groupement fluoré peut drastiquement modifier les propriétés d'une molécule dans son ensemble. La chimie médicinale a su tirer profit des propriétés très particulières de cet atome pour l'utiliser comme réponse à diverses problématiques.

Du fait du fort caractère électro-attracteur du fluor, la basicité des amines se retrouve fortement diminuée par l'insertion de cet atome. Ainsi sa présence peut modifier les propriétés pharmacocinétiques de molécules thérapeutiques. Cela a notamment été utile dans le cas d'indoles utilisés comme traitement contre la migraine où la diminution de la basicité de la fonction amine a permis d'augmenter sa biodisponibilité (Figure 10).

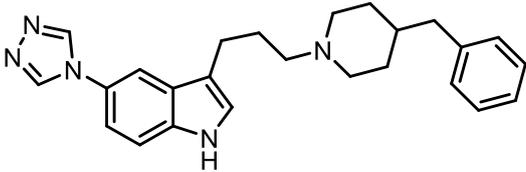
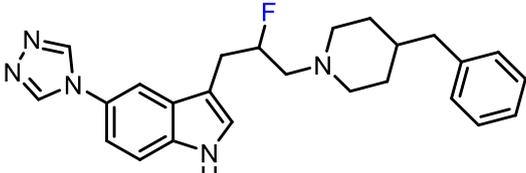
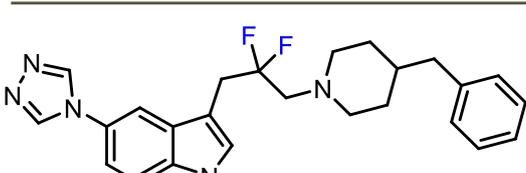
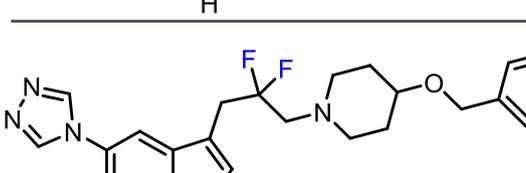
	pKa	Biodisponibilité
	9,7	Faible
	8,7	Bonne
	6,7	
	5,9	Bonne

Figure 10 Comparaison du pKa et de la biodisponibilité d'une série d'indoles

L'insertion d'un atome de fluor permet également de faire varier la lipophilie de la molécule, paramètre essentiel des composés thérapeutiques. En effet, la forte électronégativité du fluor polarise la liaison C-F aliphatique la rendant plus hydrophile tandis que, la délocalisation engendrée par l'effet mésomère donneur du fluor rend la liaison moins polarisée. Cette propriété a été utilisé dans le développement d'inhibiteurs des récepteurs de leucotriène qui diminue la bronchoconstriction des personnes souffrant d'asthme. Leur efficacité est notamment augmentée lorsqu'ils présentent des substituants amides lipophiles. Augmenter la longueur de la chaîne de l'amide permet d'augmenter sa lipophilie mais diminue l'affinité au récepteur. La solution proposée a donc été d'insérer des atomes de fluor, ce qui a permis de multiplier en moyenne par dix son efficacité (Figure 11).^[28]

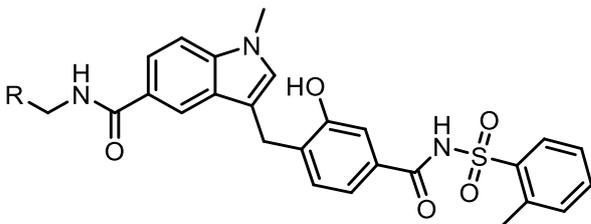
R=	Log P
	
CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)	5,85
CF ₃ CH ₂ CH(CH ₃)	6,18
(CH ₃ CH ₂) ₂ CHCH ₂	6,29
CF ₃ CH ₂ CH(CH ₃ CH ₂)CH ₂	6,45
CF ₃ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂	6,30
CF ₃ CH(CH ₃)CH ₂	5,89

Figure 11 Étude de la lipophilie en fonction de la fluoration de la fonction amide

La métabolisation d'un composé peut aussi être impactée par la présence d'atomes de fluor. En effet celui-ci est utilisé pour protéger des positions « fragiles » en l'insérant aux dites positions. Cette protection peut également s'étendre aux positions adjacentes (Figure 12).^[1,28]

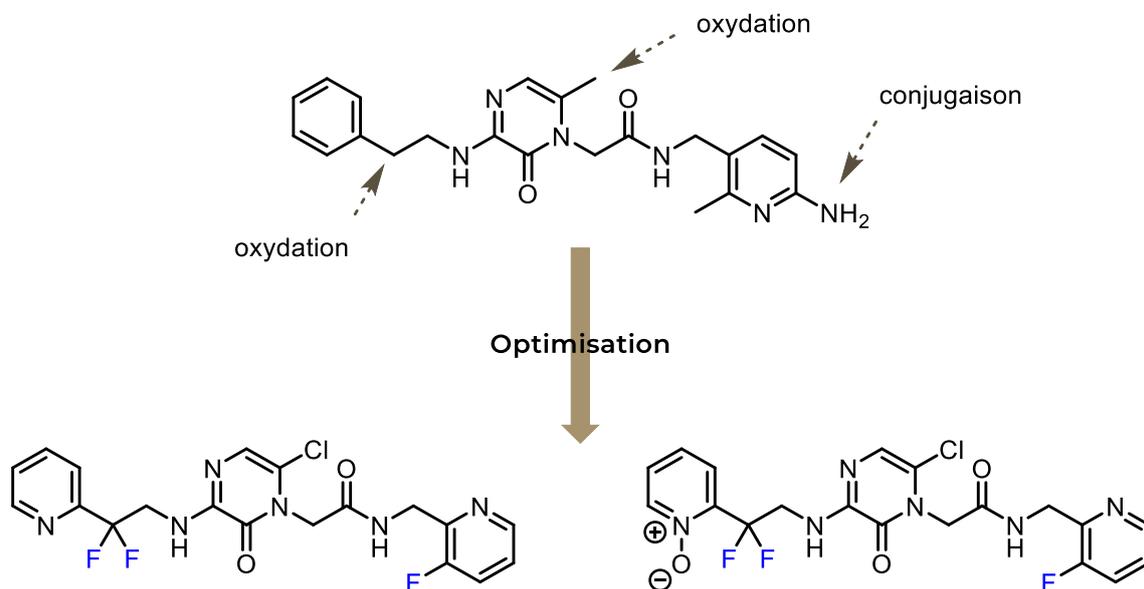


Figure 12 Optimisation d'un inhibiteur de la thrombine / Protection par fluoration de certaines positions

L'insertion d'un atome de fluor a aussi permis de trouver une solution au très médiatisé scandale du thalidomide. L'énantiomère *R* possède des effets thérapeutiques et l'énantiomère *S* entraîne les effets secondaires néfastes. En milieu biologique, le thalidomide racémise rapidement à cause de la présence d'un hydrogène acide sur le centre stéréogène. Cette racémisation rendait la réalisation de test biologique de chaque énantiomère compliquée. Il a donc été montré que le remplacement de cet hydrogène par un atome de fluor empêchait cette racémisation (Figure 13).^[28]

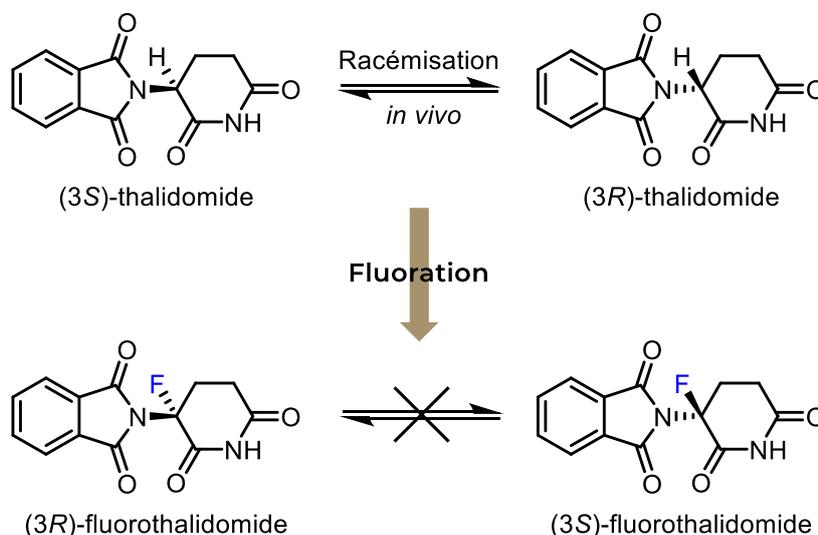


Figure 13 Suppression de l'épimérisation du thalidomide par fluoration

Le métabolisme peut également être à l'origine de l'hydrolyse des molécules thérapeutiques ce qui peut limiter leur efficacité. Dans le cas de la Prostacycline (PGI_2), candidat médicament contre les maladies vasculaires, ce problème a pu être contourné grâce à l'insertion d'un ou deux atomes de fluor. L'analogue fluoré 7-F- PGI_2 possède une demi-vie d'un mois contre dix minutes pour le produit non fluoré. Aussi, l'analogue difluoré AFP-07 possède lui une demi vie de quatre-vingt-dix jours (Figure 14).^[28]

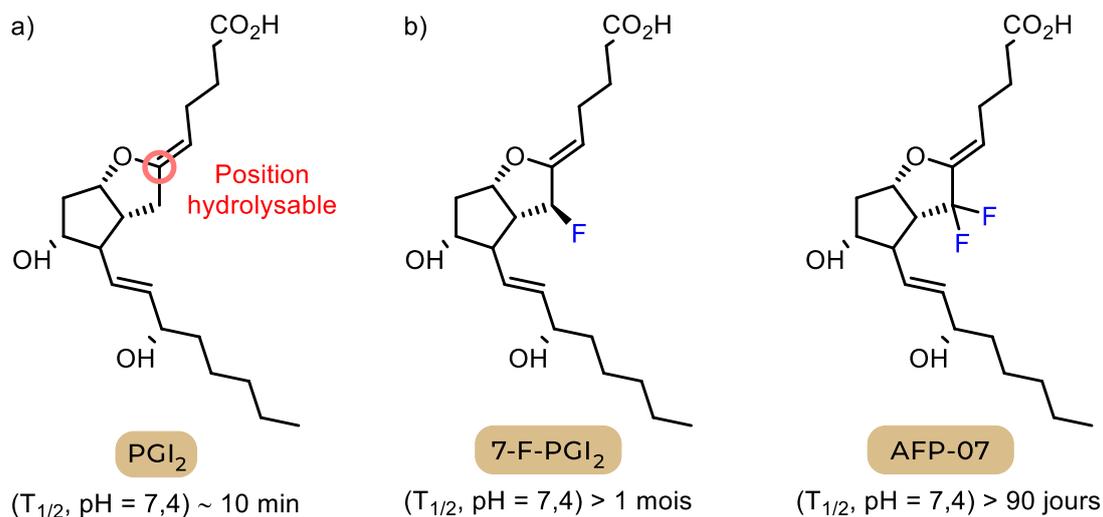


Figure 14 a) Prostacycline b) Analogues fluorés

La forte polarisation de la liaison C-F de même que le fait que le fluor possède trois paires non liantes suggère que le fluor serait un bon accepteur de liaisons hydrogène. Ce phénomène a néanmoins été la source de nombreux débats. En effet, dans un premier temps, seules certaines structures cristallographiques montraient de faibles interactions entre une liaison C-F et un hydrogène acide. De plus, celles-ci apparaissaient souvent avec d'autres interactions électrostatiques dues à la polarisation des liaisons $\delta^+\text{C}-\delta^-\text{F}$ et $\delta^+\text{H}-\delta^-\text{X}$.^[29] Néanmoins, plusieurs cas mettent maintenant en évidence ces interactions.^[30] L'étude d'inhibiteurs de phosphoinositide 3-kinase- α fournit un exemple d'observation de liaison hydrogène avec un groupement fluoré (Figure 15).^[31]

Grâce à ses propriétés exceptionnelles et aux effets qu'il induit au sein des molécules, le fluor ou certains groupes fluorés peuvent remplacer d'autres groupes fonctionnels au sein de molécules d'intérêt (Figure 16). Cette bioisostérie a principalement deux buts : 1) En chimie médicinale, pour des questions d'affinité à la cible ou de géométrie par exemple et 2) pour contourner les brevets de synthèse.^[31,32]

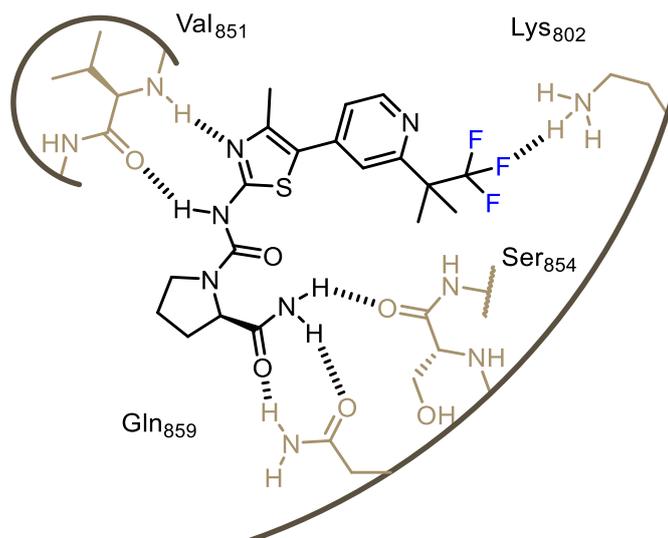


Figure 15 Interactions inhibiteur/enzyme PI3K α

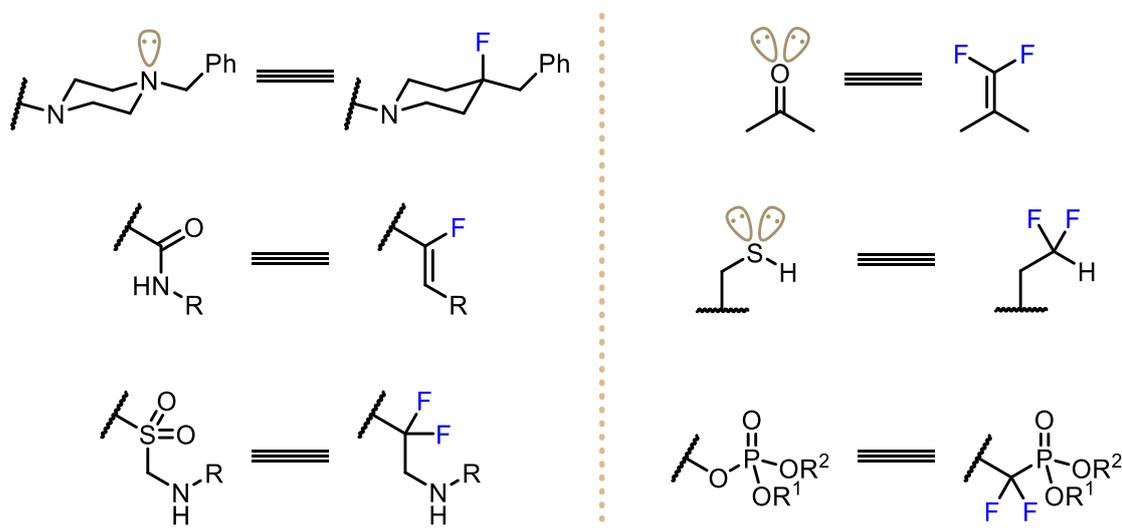


Figure 16 Exemples de bioisostérie de l'atome de fluor et de groupements fluorés

2. Les groupements fluorés émergents

La chimie du fluor est un intense champ de recherche et de nombreuses méthodes de fluoration sont maintenant disponibles. En découle la forte présence de l'atome de fluor sur des molécules organiques utilisées aujourd'hui dans de nombreux domaines. Néanmoins, l'atome est le plus souvent présent sous la forme de groupement trifluorométhyle ou de simple atome de fluor, en particulier sur les cycles aromatiques. Depuis une dizaine d'années, les chimistes se sont mis en quête de méthodes pour introduire de nouveaux motifs fluorés. L'insertion de ces groupements fluorés émergents (GFE) au sein d'une molécule pourrait impacter ses propriétés physicochimiques, ou encore permettre de découvrir de nouveaux mécanismes d'action ainsi que de contourner certains brevets. Parmi ces groupes,

nous pouvons notamment citer $-\text{SCF}_3$, SF_5 , CHF_2 , OCHF_2 , NCF_3 ou encore OCF_3 . Ces groupements vont hériter leurs propriétés de l'atome de fluor.

2.1. Le groupement trifluorométhanesulfanyle SCF_3

Le groupement trifluorométhanesulfanyle est le plus lipophile des GFE ($\pi(\text{SCF}_3)=1.44$). L'étude de ce groupe est dense et il est présent sur plusieurs molécules d'intérêt pharmaceutique et agrochimique comme notamment l'insecticide Fipronil. Le groupement trifluorométhylthioéther est principalement utilisé pour modifier la lipophilie et/ou la stabilité des molécules ou de leurs métabolites (Figure 17).

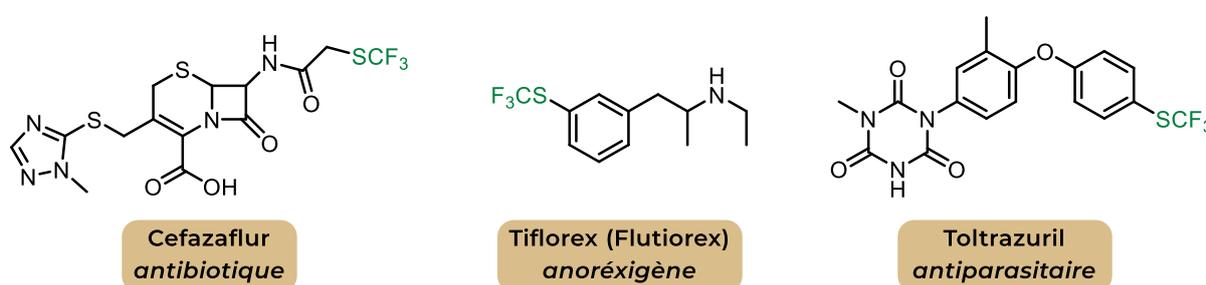


Figure 17 Exemples de molécules d'intérêt pharmaceutique ou agrochimique présentant une fonction trifluorométhylthioéther

Il existe de nombreuses méthodes d'introduction de ce groupe. Une des voies les plus empruntées par l'industrie est d'effectuer l'échange d'halogènes à partir d'un thioéther trihalogéné. Cette fluoration peut être réalisée à l'aide de SbF_3 , de $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$, de pyridine-HF ou d'autres réactif de fluoration.^[33-36] Le trihalothioéther, quant à lui, peut être préparé de manière photochimique ou en milieu basique en présence de thiols^[37,38] ou de thiocyanates^[39] (Figure 18).

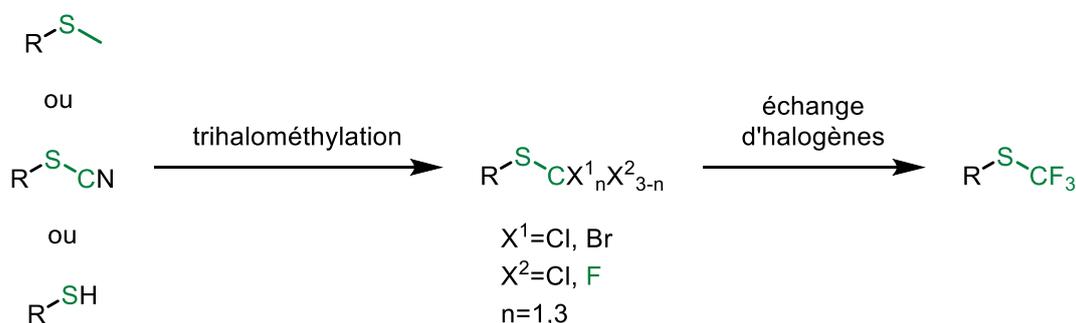


Figure 18 Introduction du groupement trifluorométhanesulfanyle par échange d'halogènes

Une autre méthode d'accès au groupement trifluorométhanesulfanyle consiste à trifluorométhyliser un atome de soufre. Cette méthode a été intensément étudiée et un grand nombre de techniques existent.^[40] La trifluorométhylation peut

mettre en jeu un radical $\bullet\text{CF}_3$, un groupe CF_3 électrophile ou nucléophile. La trifluorométhylation radicalaire a d'abord été réalisée en employant le iodotrifluorométhane sous activation photochimique, ce qui a permis de trifluorométhylthioler divers disulfures^[36] puis divers thiols.^[41,42] Des thiolates ont ensuite été utilisés pour activer le précurseur radicalaire.^[43,44] La stratégie s'est ensuite développée, notamment par la possibilité d'utiliser le bromotrifluorométhane comme précurseur,^[45] ou encore le sulfinate de trifluorométhyle ainsi que des trifluorothioacétates.^[46,47]

La mise au point de réactifs stables de trifluorométhylation générant l'anion CF_3^- a permis le développement de méthodes de trifluorométhylation nucléophile de composés soufrés. Le bromo ou iodotrifluorométhane peut également permettre la trifluorométhylation de thiocyanates ou de disulfures.^[48,49] Le fameux réactif de Ruppert-Prakash est aussi utilisé pour la trifluorométhylation de toutes sortes de produits soufrés. En particulier, la réaction avec les thiocyanates permet l'utilisation catalytique de fluorure car l'anion cyanure généré peut à son tour désilyler le trifluorométhyltriméthylsilane^[50]. Le fluoroforme peut aussi être engagé dans divers procédés de trifluorométhylation: par déprotonation,^[51,52] par formation, en présence de formamides, d'hémiamines trifluorométhylés capables de générer l'anion trifluorométhyle en présence de base.^[53] De plus, CuCF_3 peut également être formé à partir du fluoroforme et permettre la trifluorométhylation d'isocyanates.^[54] Les trifluorométhanesulfinamides, facilement synthétisables à partir du réactif de Langlois, ainsi que les aryl trifluorométhylsulfones peuvent également générer l'anion CF_3^- lorsque attaqués par un alcoolate et ainsi réaliser la trifluorométhylation de disulfures.^[55,56] D'autres composés sont plus rarement utilisés comme le trifluoroacétate qui génère CF_3^- par décarboxylation ou encore les sels d'amidinium de l'hydrate d'hexafluoroacétone et le trifluorométhylphosphonate de diéthyle.^[57-59]

Enfin, il est possible d'utiliser un équivalent de « $^+\text{CF}_3$ » pour préparer des thioéthers trifluorométhylés par trifluorométhylation. Les sels d'aryl trifluorométhylsulfonium comme les réactifs d'Umemoto peuvent être utilisés dans ce but.^[60] Cependant, bien que certains soient commerciaux, d'autres sont eux-mêmes synthétisés à partir de trifluorométhylthioéthers. Les réactifs de Togni, composés d'un atome d'iode hypervalent sont davantage utilisés. La plupart des thiols peuvent en effet être trifluorométhylés grâce à eux ce qui donne accès à une grande librairie de trifluorométhylthioéthers.^[61]

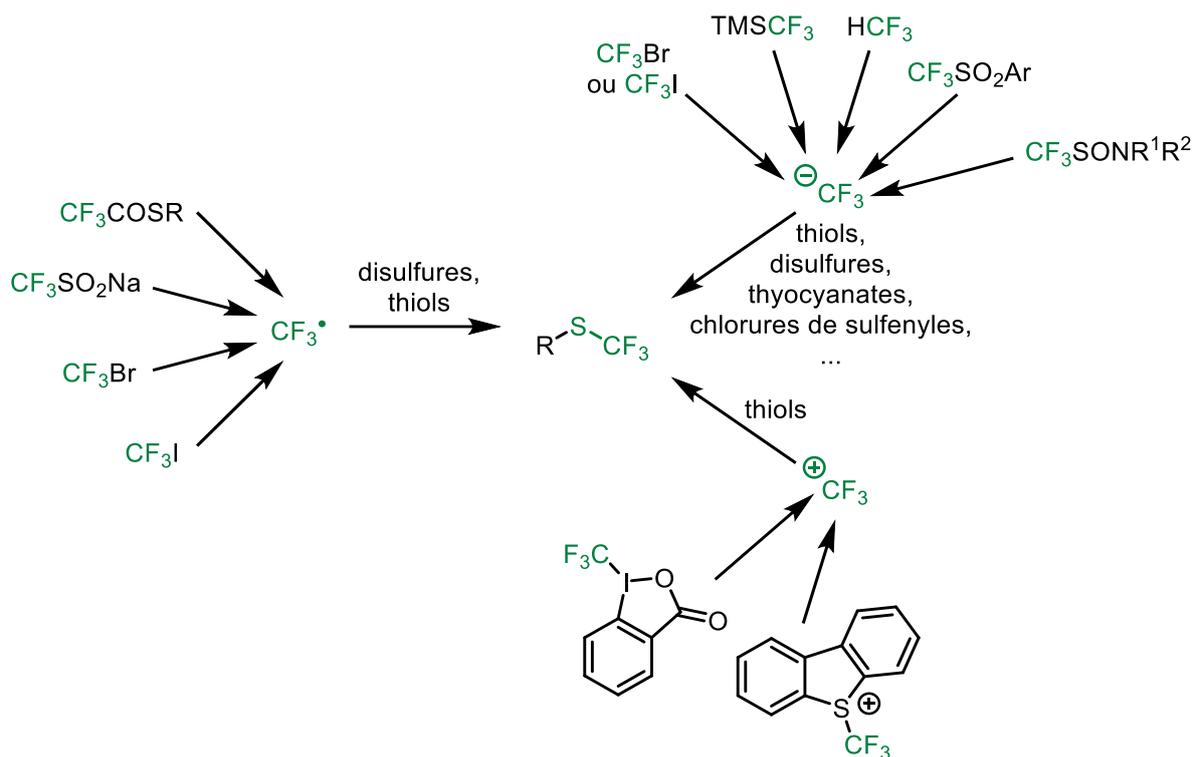


Figure 19 Introduction du groupement trifluorométhanesulfanyle par trifluorométhylation de composés soufrés

La dernière méthode et sans doute la plus étudiée est la trifluorométhylthiolation directe ou l'introduction du groupe SCF_3 en une unique étape. Comme pour la trifluorométhylation, des méthodes nucléophiles, électrophiles et radicalaires existent.

La trifluorométhylthiolation nucléophile directe, donc l'utilisation de l'anion SCF_3^- est largement utilisée. La principale limitation de cette méthode est la faible stabilité de l'anion. En effet, la décomposition du trifluorométhylthiolate aboutit à la formation de difluorothiophosgène gazeux et d'un fluorure. Néanmoins, de nombreuses méthodes utilisent cet anion, notamment sous la forme de sels métalliques, les plus utilisés étant les sels d'argent,^[36,62-64] de cuivre^[65-72] et de césium mais aussi d'ammoniums quaternaires.^[73,74] L'utilisation de ces composés a permis l'obtention de nombreux thioéthers trifluorométhylés à partir d'une large diversité de substrats. Ils ont aussi été largement employés dans des réactions catalysées au palladium,^[75-77] au cuivre,^[78,79] au nickel^[80] ou au ruthénium.^[81] L'utilisation du réactif de Ruppert-Prakash et de soufre élémentaire a permis la trifluorométhylthiolation d'alcynes terminaux. Engagé sous catalyse au cuivre, ce système a également permis l'obtention de trifluorométhylthioéthers à partir de bromures allyliques, de chlorures propargyliques^[82] ainsi que d' α -bromocétones et d'acides boroniques aryliques. Nous pouvons de même citer la trifluorométhylthiolation de carbonates de Morita-Bayllis-Hillman où le thioéther allylique primaire a pu être obtenu grâce à ce système.^[83] L'anion trifluorométhylthiolate a aussi pu être généré à partir du bis(trifluorométhyl)disulfure et du O-octadécyl-S-trifluorométhane-thiocarbonate

par addition d'un nucléophile azoté, ce qui a permis l'introduction du groupement sur différents substrats.^[83-86]

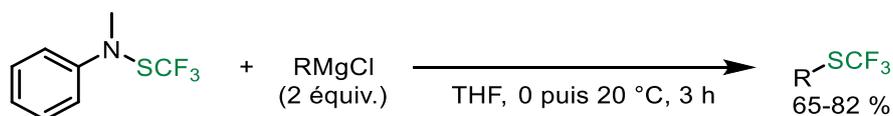


Figure 20 Exemple d'utilisation du réactif de Billard de première génération / Trifluorométhylthiolation de réactifs de Grignard

À l'opposé de la trifluorométhylthiolation nucléophile directe, il est possible d'utiliser des réactifs présentant ou générant un groupement SCF₃ électroattracteur. Le chlorure de trifluorométhanésulfényle a par exemple longtemps rempli ce rôle.^[87-94] De même, le bis(trifluorométhyl)disulfure a été utilisé pour la trifluorométhylthiolation de plusieurs aromatiques et hétéroaromatiques^[95,96] Cependant, ces composés sont toxiques et ClSCF₃ est gazeux alors que le disulfure possède un bas point d'ébullition (34 °C). Pour contourner les limitations de ces composés, plusieurs réactifs de trifluorométhylthiolation électrophile ont vu le jour. Les réactifs de Billard sont composés d'un motif trifluorométhanésulfenamide. Synthétisés à partir du réactif de Ruppert-Prakash et de diéthylaminotrifluorosulfurane (DAST), ces réactifs ont permis l'obtention d'un grand nombre de produits trifluorométhylthiolés et sont utilisés dans de nombreux procédés et réactions. A ce jour, deux générations de réactifs ont vu le jour (Figure 20).^[97-105] Il est aussi possible de réaliser la trifluorométhylthiolation de nombreux substrats en utilisant le *N*-trifluorométhylthiophthalimide (réactif de Munavalli)^[68,106-109] ou un dérivé, le *N*-trifluorométhylthiosuccinimide.^[110-113] Ces composés peuvent maintenant être synthétisés à partir de trifluorométhylthiolate mais l'étaient auparavant à partir de ClSCF₃. Il est notamment possible de former *in-situ* le *N*-trifluorothiosuccinimide à partir d'AgSCF₃ et de *N*-chlorosuccinimide. De même, l'utilisation d'un mélange d'AgSCF₃ et d'acide trichloroisocyanurique permet la trifluorométhylthiolation de différents substrats.^[114,115] L'équipe de Shen a également mis au point des réactifs de trifluorométhylthiolation. Dans un premier temps décrit comme l'analogue « SCF₃ » du réactif de Togni, le premier réactif de Shen est un trifluorométhylsulfénate. De même que les réactifs précédents, celui-ci intervient dans un grand nombre de procédés.^[116-118] Le second réactif de Shen consiste en une *N*-trifluorométhylthiosaccharine. Ce composé très réactif est aussi largement employé et possède un champ d'application similaire aux réactifs de Billard.^[117,119,120] La même équipe a également développé le *N*-trifluorométhylthio-dibenzènesulfonimide. Ce réactif permet notamment la trifluorométhylthiolation d'(hétéro)arènes et d'alcènes. De plus, Il a également été engagé dans des trifluorométhylthiolations en α de cétones α-β insaturées ainsi que dans des formoxy-, acétoxy-, et hydroxy trifluorométhylthiolations d'alcènes.^[121,122] Le réactif de Shibata est composé d'un ylure d'iodonium hypervalent et d'un motif SO₂CF₃.

Ce réactif est principalement utilisé sous catalyse au cuivre et permet la trifluorométhylthiolation d'une quantité plus restreinte de substrats via la formation d'un thioperoxoate.^[123-127] Récemment, le groupe de Procter a tiré avantage de son expérience dans les réactions de Pummerer pour mettre au point une trifluorométhylthiolation par réaction de Pummerer interrompue. L'utilisation d'un sulfoxyde S-trifluorométhylé en présence d'anhydride triflique et de diéthylamine permet la trifluorométhylthiolation d'(hétéro)arènes (Figure 21).^[128]

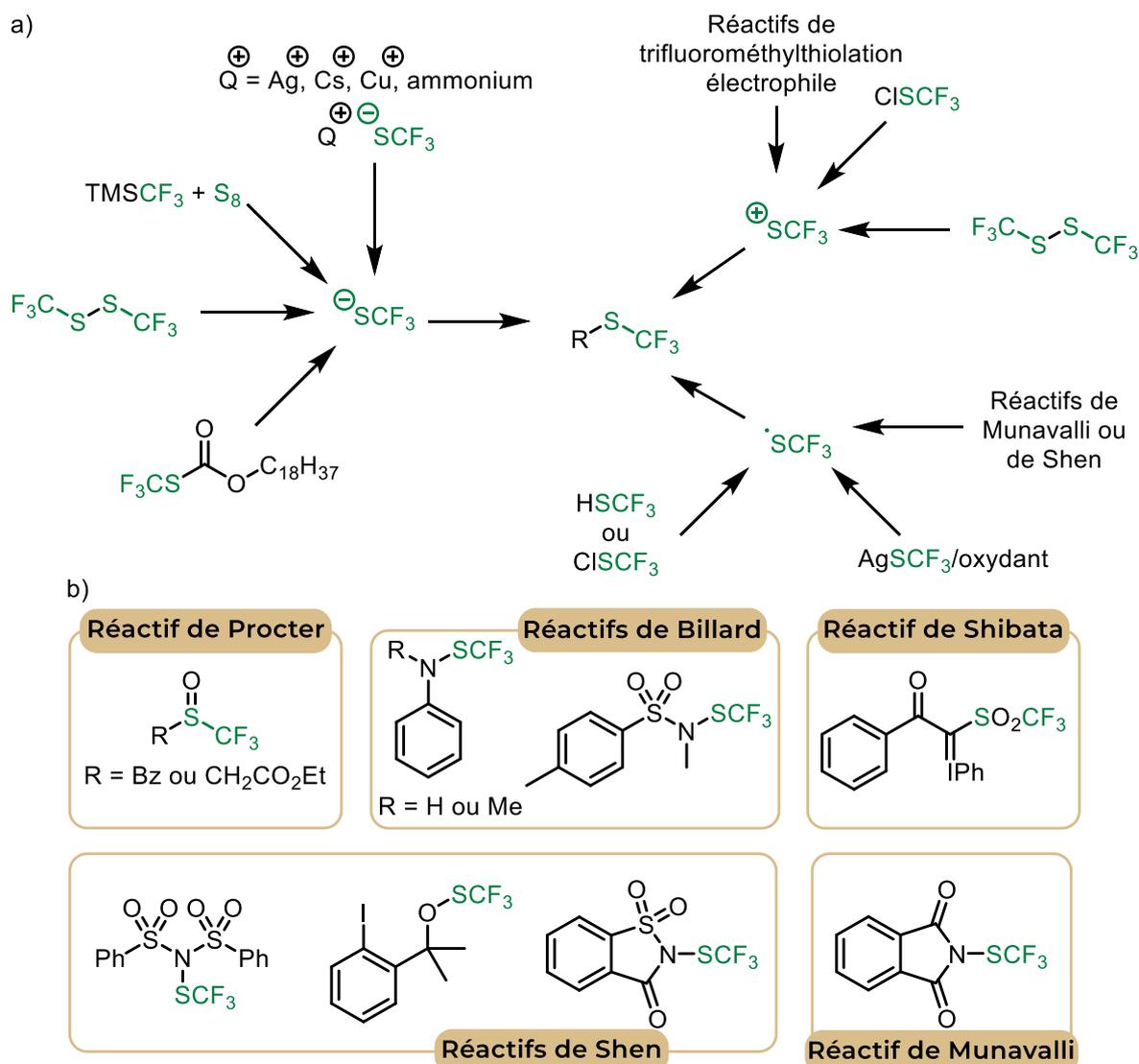


Figure 21 Introduction du groupement trifluorométhansulfanyle par trifluorométhylthiolation directe. b) Différents réactifs de trifluorométhylthiolation électrophile

Enfin, il est possible de réaliser une trifluorométhylthiolation radicalaire directe. Cette stratégie est bien moins étudiée que les précédentes. Néanmoins, nous pouvons donner comme exemple l'utilisation de trifluorométhanthiol et de chlorure de trifluorométhanesulfényle. Cependant, l'utilisation de tel réactifs mène le plus souvent à une faible régiosélectivité.^[129-132] Il est de plus possible, en oxydant l'anion trifluorométhylthiolate, d'accéder au radical correspondant. Cette stratégie

a notamment été utilisée pour la trifluorométhylthiolation d'alcènes et de positions benzyliques sous catalyse au cuivre par un mélange $\text{AgSCF}_3/\text{oxydant}$.^[133,134] Ce système a également été employé dans des réactions non catalysées.^[135,136] Enfin, certains réactifs de trifluorométhylthiolation électrophile comme les réactifs de Munavalli et de Shen peuvent également être utilisés dans des systèmes radicalaires.^[137,138]

2.2. Le groupement difluorométhylether OCHF_2

Moins étudiée que le groupe SCF_3 , l'introduction du groupement difluorométhylether OCHF_2 n'en reste pas moins largement documentée.^[139-142] Le groupement difluorométhylether est très largement utilisé en pharmacochimie ainsi qu'en agrochimie, principalement car, contrairement à son homologues non fluoré OCH_3 ou encore à OCF_3 , celui-ci est anisotropique. Deux conformations du difluorométhylether sont possibles. L'une possède chaque atome de fluor en position anti périplanaire d'une orbitale non-liante de l'atome d'oxygène. La seconde conformation ne possède qu'un atome de fluor dans cette position et le second en position antipériplanaire de la liaison C-O externe au groupe OCHF_2 (Figure 22 a)).^[143]

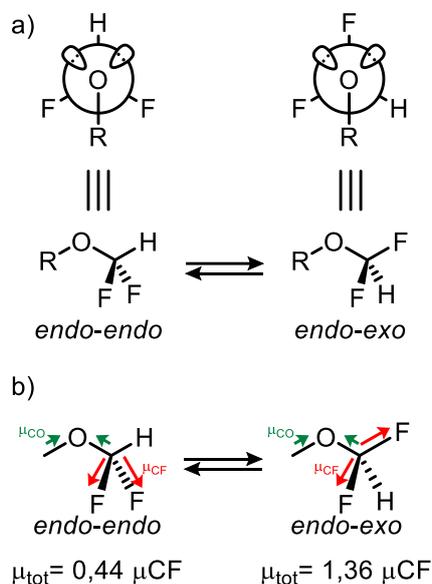


Figure 22 a) Les deux conformations possibles du groupement difluorométhylether b) Analyse des moments dipolaires des conformations *endo-endo* et *endo-exo* du difluorométhylether

De cette caractéristique découlent plusieurs propriétés intéressantes pour le design de molécules d'intérêt. Par exemple, la lipophilie de ce motif varie d'une conformation à l'autre. En effet, dans la conformation *endo-exo*, le moment dipolaire de la liaison C-O externe s'additionne à celui de la liaison C-F en *anti* augmentant ainsi le moment dipolaire du motif et donc sa polarité. À l'inverse, la conformation *endo-endo* voit une quasi-annulation des moments dipolaires des

liaisons C-F, C-O et C-H entraînant une diminution du moment dipolaire total du motif et donc une plus grande lipophilie (Figure 22 b)). Cette lipophilie « dynamique » permet au groupe difluorométhoxy de moduler sa polarité en fonction de son environnement par une simple rotation C-O interne au groupe.

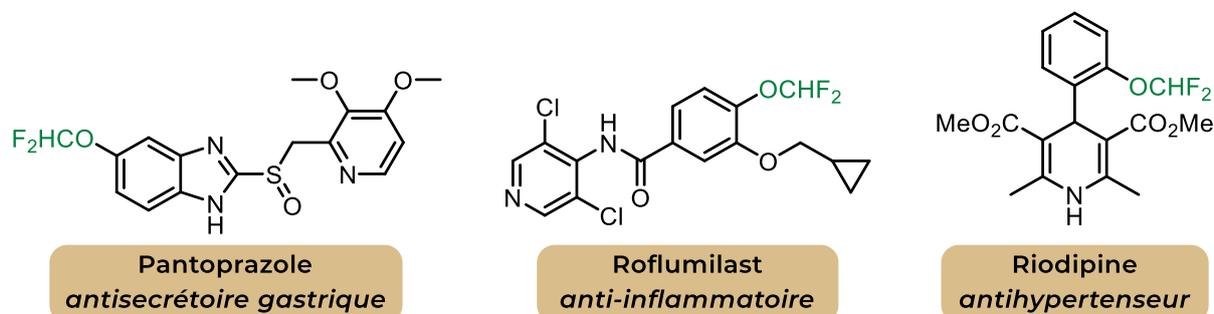


Figure 23 Exemples de molécules d'intérêt pharmaceutique présentant une fonction difluorométhyléther

Son introduction est le plus souvent réalisée à l'aide du difluorocarbène qui permet la difluorométhylation de fonctions hydroxy. De nombreux précurseurs de difluorocarbène ont été développés au cours des années. Sous activation nucléophile, ceux-ci génèrent un anion halodifluorométhane XF_2C^- menant au difluorocarbène. Celui-ci peut alors subir l'attaque nucléophile d'un atome d'oxygène pour fournir après protonation le difluorométhyléther. Néanmoins, les premiers réactifs utilisés étaient souvent nocifs pour l'environnement (ODS, ozone-depleting-substances) comme HCF_2Cl et HCF_2Br ou pour la santé comme Me_3SnCF_3 et CF_3HgI . Un effort a donc été fait pour mettre au point des réactifs plus sains. Parmi ces réactifs nous pouvons citer la 2-chloro-2,2-difluoroacétophénone qui, utilisée avec une source d'hydroxyde, permet la difluorométhylation de divers phénols.^[144] La chlorodifluorométhyl phényl sulfone peut également être utilisée et présente l'avantage de générer le difluorocarbène après rupture de la liaison $\text{SO}_2\text{-CF}_2\text{Cl}$. Cette rupture est plus lente que celle de la liaison $\text{CO-CF}_2\text{Cl}$ et permet de mieux contrôler la génération du carbène et donc de réduire les quantités de réactif.^[145] Le chlorodifluoroacétate de sodium et l'ester méthylique correspondant ont aussi été employés comme sources de difluorocarbène dans la difluorométhylation de phénols sous conditions basiques.^[146,147] Néanmoins, comme les réactifs précédents, leur utilisation nécessite une température relativement haute. Le bromodifluorométhylphosphonate de diéthyle, décrit comme source de difluorocarbène fonctionnant à basse température, présente une solution à ce problème. En effet, celui-ci a permis la difluorométhylation de phénols à température ambiante et inférieure.^[148] Utilisé sous conditions basiques, le triflate de difluorométhyle, facilement synthétisable à partir de TMSCF_3 et d'acide triflique, a permis la difluorométhylation de nombreux phénols et thiophénols ainsi que d'un d'énols en quelques minutes. L'obtention, dans un premier temps, de triflates aromatiques a pu être ensuite bloquée en utilisant le

perfluorobutanesulfonate de difluorométhyle. De plus, une procédure en un pot a été développée avec ce réactif à partir d'acides boroniques. Il a également été engagé dans des réactions de couplages avec des halogénures et dans une C-H difluorométhoxylation en un pot (via l'acide boronique) catalysée à l'iridium.^[149] Nous pouvons aussi citer la difluorométhylation d'hydroxy-pyridines, -pyrazoles et -quinoléïnes réalisée à l'aide de triflate de difluorométhyle, ce qui a permis la préparation d'analogues difluorométhylés de molécules d'intérêt agrochimique.^[150] La difluorométhylation de phénols mais aussi d'alcools primaires et secondaires a été réalisée à l'aide de (bromodifluorométhyl)triméthylsilane (Figure 24).^[151] Le chlorure de tributyl(difluorométhyl)ammonium peut également être utilisé, en faible excès, pour la difluorométhylation de phénols.^[152] La déprotonation du fluoroforme permet aussi l'obtention de difluorométhoxyarènes. Cependant, l'utilisation d'une base forte et d'un fort excès de fluoroforme limite son application.^[153] La difluorométhylation d'énols issus de diones est également réalisable en employant des sels de (bromodifluorométhyl)sulfonium.^[154] L'utilisation de fluorosulfonyldifluoroacétate de triméthylsilyle (TFDA) permet aussi l'obtention de difluorométhyl éthers. Catalysée par un carbène N-hétérocyclique, la réaction avec les cétones permet d'obtenir le difluorométhyl éther d'énol correspondant. À noter que lorsque la réaction est catalysée par le fluorure de sodium, la cyclopropanation de l'éther d'énol a lieu. Ce réactif a également été employé dans la synthèses de difluorométhyl imidates à partir d'amides.^[155-157]

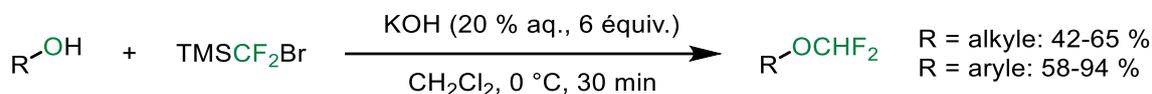


Figure 24 Exemple de O-difluorométhylation par TMSCF₂Br

La difluorométhylation d'alcools légers peut être réalisée grâce au chlorodifluorométhane mais celui-ci faisant partie des ODS, on lui préférera l'utilisation d'acide difluoro(fluorosulfonyl)acétique.^[158-160]

Des méthodes photocatalytiques de difluorométhylation de phénols ont également été décrites. Par exemple, l'utilisation de l'acide bromodifluoroacétique sous photocatalyse à l'iridium permet l'obtention de phénols O-difluorométhylés via la génération du difluorocarbène par transfert monoélectronique avec le catalyseur.^[161]

Des procédures ne faisant pas appel au difluorocarbène sont également décrites. Par exemple, la fluoration d'un thiochloroformate obtenu par réaction entre un alcool et le thiophosgène permet l'obtention d'un chlorodifluorométhyléther. Après abstraction radicalaire de l'atome de chlore, un difluorométhyléther est obtenu.^[162] De même, Il est possible de former des dichlorométhyléthers à partir d'alcools par chloration, à l'aide de PCl₅ et du formate correspondant. Le difluorométhyléther est alors obtenu après échange Cl/F.^[163] Cependant, bien que ces méthodes aient été employées pour la difluorométhylation

de nombreux alcools, les réactifs utilisés sont moins sûrs que lors de l'utilisation du difluorocarbène.

Il est également possible de réaliser la difluorométhylation électrophile d'atomes d'oxygène pour obtenir des difluorométhyléthers. L'utilisation d'un sel de sulfoximinium a par exemple permis à Prakash de préparer certains produits difluorométhoxylés.^[164] Les difluorométhyl sulfoniums sont aussi très utilisés dans des réactions de difluorométhylations électrophiles d'oxygènes. Plusieurs groupes ont engagé ce type de réactif dans la O-difluorométhylation d'alcools ou de dicétones. Cependant, leurs mécanismes d'action restent pour la plupart incertains et le passage par le difluorocarbène est également envisagé.^[165-167]

Une intéressante difluorométhylation directe radicalaire est décrite par Ngai en 2019. En effet l'utilisation de *N*-oxyde de benzotriazole O-difluorométhylé en conditions photocatalytiques permet la génération du radical $\text{HCF}_2\text{O}^\bullet$. Cette stratégie a permis la difluorométhylation d'un grand nombre d'(hétéro)aromatiques ainsi que de molécules d'intérêt pharmaceutique (Figure 25).^[142]

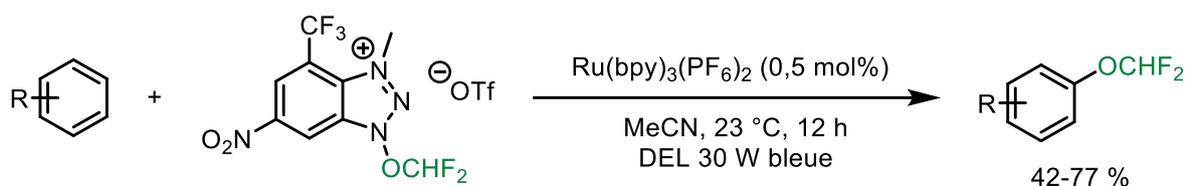


Figure 25 Exemple de difluorométhylation radicalaire par Ngai

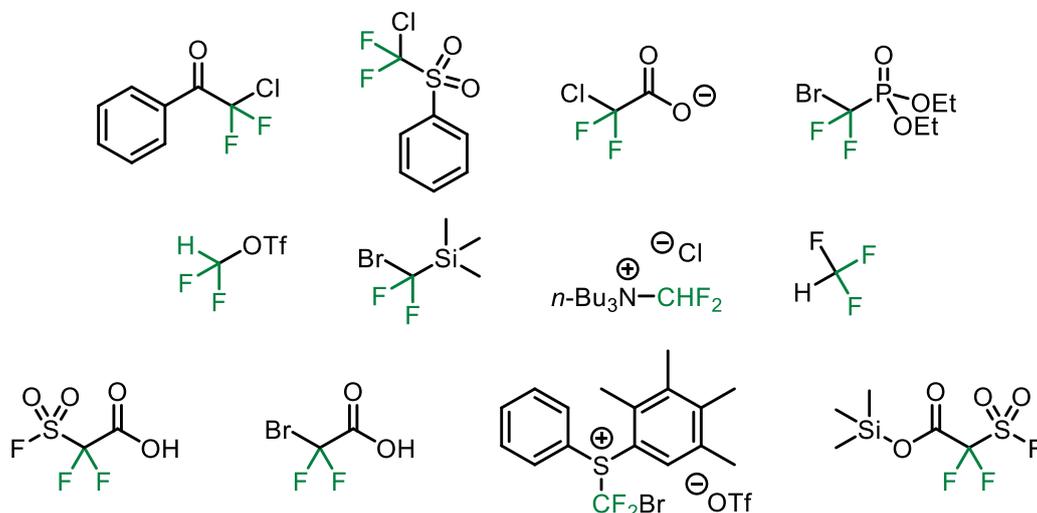


Figure 26 a) Différentes sources de difluorocarbène utilisées pour la préparation de difluorométhyléthers

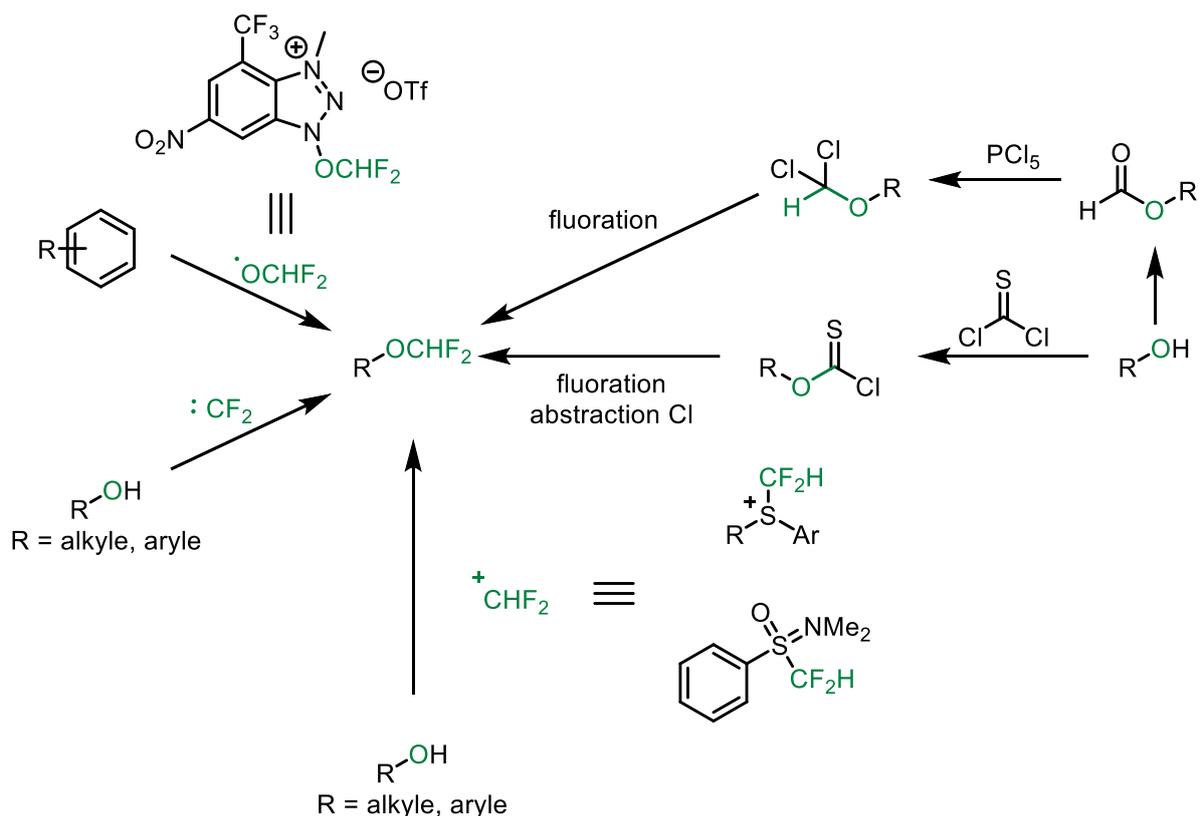
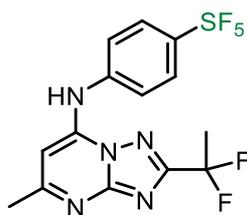


Figure 27 Les principales voies d'introduction du groupement difluorométhyléther

2.3. Le groupement pentafluorosulfanyle SF₅

Moins étudié que les groupes précédents,^[168] le groupement pentafluorosulfanyle est souvent comparé au groupe trifluorométhyle et est ainsi décrit comme « super-trifluorométhyle ». En effet, ce groupe est très électrophile (3,65) et possède une bonne résistance thermique et chimique ainsi qu'une importante lipophilie ($\pi(\text{SF}_5)=1.23$).^[169,170] Sa structure octaédrique autour de l'atome de soufre, dont les fluors adoptent une géométrie pyramidale à base carrée procure au groupe SF₅ une barrière de rotation réduite. Sa densité électronique est également à mettre en lien avec celle du groupe CF₃ en cela qu'elles sont toutes deux pyramidales mais de sens opposés. Le groupement pentafluorosulfanyle possède en outre une grande stabilité thermique, chimique et hydrolytique.^[168,171] Cette grande stabilité est notamment utilisée pour la mise au point d'un traitement contre la malaria actuellement en phase II de développement. En effet, les traitements contre la malaria nécessitent souvent une forte posologie. Dans le cas du DSM-265, la présence du groupe SF₅ offre une haute stabilité métabolique et permet ainsi de diminuer la lourdeur du traitement (Figure 28).^[171]



DSM-265
antimalaria (phase II)

Figure 28 Structure du DSM-265, traitement anti-malaria présentant un groupe SF₅

Historiquement, les premières méthodes d'accès à des molécules pentafluorosulfanylées consistent à fluorer les thiols, disulfures ou thioéthers correspondants. Cependant, ces méthodes permettent uniquement l'obtention de perfluoroalcane pentafluorosulfanylés. Cette stratégie a été employée pour la préparation de CF₃SF₅ à partir de disulfure de carbone à l'aide de fluor élémentaire puis ensuite pour la préparation de molécules plus grandes.^[172,173]

L'obtention de molécules *N*-pentafluorosulfanylées a pu être également achevée par cette méthode partant de *N*-difluoro-λ⁴-sulfanylidènes de perfluoroalkylamines.^[174,175] L'utilisation de fluorure d'hydrogène sous conditions électrochimiques, comme décrit par Simmons en 1949,^[168] a permis en outre l'obtention de plusieurs perfluoroalcane pentafluorosulfanylés à partir de thiols,^[176-179] de thioéthers^[180-184] et de disulfures^[185] mais aussi l'obtention d'alcane pentafluorosulfanylés partiellement fluorés (Figure 29).^[176]

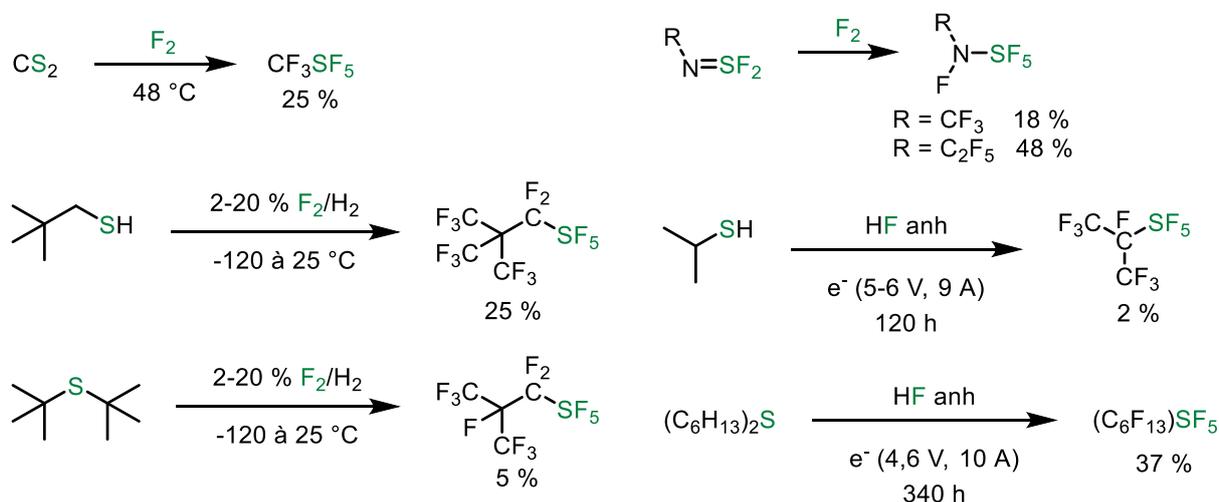


Figure 29 Méthodes initiales de préparation de molécules pentafluorosulfanylées

En 1961, la préparation de plusieurs pentafluorosulfanylalcanes β-chlorés est décrite par Case qui réalise l'addition de SF₅Cl sur différents alcènes sous conditions thermiques.^[186] L'addition de l'analogie bromé, SF₅Br, sur des oléfines fluorées est utilisée pour la synthèse de fluoropolymères présentant un groupe SF₅.^[187] Il a ensuite été montré que la réaction entre ce composé et le 1,2-difluoroéthylène suivait un mécanisme radicalaire.^[188] SF₅Br est également engagé dans des

réactions avec des dérivés du (trifluoroéthényl)benzène.^[189] La débromation est ensuite effectuée à l'aide de AgBF_4 pour fournir différents perfluoroéthylbenzènes pentafluorosulfanylés.^[190] L'analogie avec la iodation n'étant pas possible du fait de l'absence de SF_5I , l'accès à des iodoperfluoroalcanes pentafluorosulfanylés est rendu possible par l'utilisation de $(\text{SF}_5)_2$ et de 1,2-diodo-2,2,2-tetrafluoroéthane.^[191] Différents esters et acides pentafluorosulfanylés ont également pu être obtenus par réaction entre SF_5Cl ou SF_5Br avec des esters vinyliques ou allyliques et des acrylates sous conditions thermiques ou photochimiques.^[192,193] Cependant, la difficultés de mise en œuvre de ces réactions (hautes températures, autoclaves,...) limite jusqu'alors les applications en synthèse. L'accès à des composés pentafluorosulfanylés β -chlorés sous des conditions douces est permis par l'utilisation de triéthylborane comme initiateur. En effet, les réactions avec des alcènes ou des alcynes permettent l'obtention de très bons rendements à température ambiante.^[194] Cette stratégie a par la suite été largement appliquée pour la synthèse de différents produits présentant le groupe SF_5 .^[195,196] De plus, l'utilisation d'une solution de SF_5Br dans CCl_3F permet non seulement une mise en œuvre plus simple de la réaction mais également d'augmenter les rendements en produit désiré (Figure 30).^[197] L'utilisation de SF_5Cl entraîne cependant de plus faible rendements. L'addition de dernier sur des cétènes permet l'obtention de chlorures de pentafluorosulfanylacétyles.^[198] Ces derniers peuvent ensuite être engagés dans une réaction d'hydrolyse puis de déshydratation pour fournir des cétènes pentafluorosulfanylés.^[199]

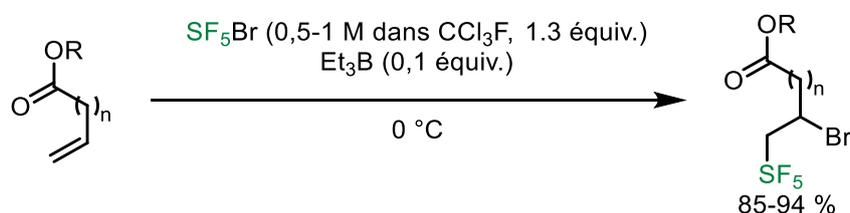


Figure 30 Exemple de pentafluorosulfanylation catalysée par Et_3B

La première méthode efficace menant à des arènes pentafluorosulfanylés est développée par Sheppard en 1960. En effet, l'utilisation d' AgF_2 et de disulfure de diphenyle dans le Fréon® R-113 permet d'obtenir le trifluorosulfanylbenzène puis le pentafluorosulfanylbenzène après augmentation de la température jusqu'à 130°C .^[200] L'emploi de difluorure de xénon au lieu du difluorure d'argent permet d'augmenter significativement le rendement de cette réaction.^[201] La réaction est ensuite étendue à d'autres arènes. De même, l'obtention de bis-pentafluorosulfanylnitrobenzène est rendue possible par l'utilisation de bis-chlorures de sulfonyles comme substrats.^[202] La diversification des méthodes continue ensuite avec l'utilisation de fluor élémentaire lors de l'utilisation de thiols et de méthyl thioéthers aromatiques.^[203] L'utilisation d' AgF_2 dans le Fréon® à haute température permet pour la première fois l'obtention d'aromatiques pentafluorosulfanylés *ortho*-substitués à partir de disulfures de diaryles *ortho*-

substitués.^[204] De même, d'autres aromatiques substitués en *ortho* ont pu être obtenus en utilisant du fluor élémentaire.^[205] Il est également possible d'obtenir des benzènes-SF₅ à partir de cyclohexène ou de cyclohexadiène. En effet, après réaction avec SF₅Cl ou SF₅Br, une aromatisation par élimination de chlore ou d'ester permet l'obtention des produits désirés avec des rendements supérieurs à ceux obtenus jusque-là.^[206,207] Une avancée importante est publiée par Umemoto en 2012. En présence de Cl₂ et d'une source de fluorure, des thiols et disulfures aromatiques sont transformés en chlorotetrafluorosulfanyles. C'est derniers, en présence d'une source de fluorure (ZnF₂, HF, SbF₅,...) sont à leur tour transformés en pentafluorosulfanyles (Figure 31).^[208]

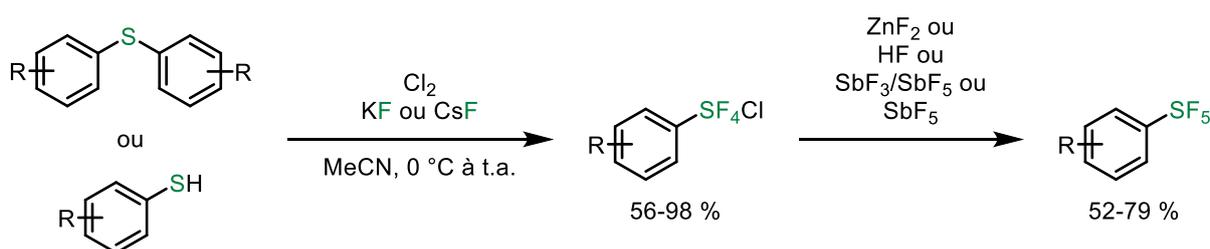


Figure 31 Exemple de pentafluorosulfanylation d'aryles par Umemoto

En 1964, Hoover et Coffman présentent l'addition de SF₅Cl sur l'acétylène sous conditions thermiques, leur permettant d'obtenir l'éthylène pentafluorosulfanylé β-chloré.^[209] La réaction entre SF₅Br et le propyne ou le trifluoropropyne permet la formation de l'alcène pentafluorosulfanylé correspondant à température ambiante dans le premier cas et à 100 °C dans le second qui fournit un mélange d'isomères E/Z.^[210] Le traitement des alcènes obtenus par KOH permet l'élimination de l'halogène et l'obtention d'alcynes pentafluorosulfanylés.^[211] Des approches similaires, employant le triéthylborane comme catalyseur et LiOH pour l'élimination, ont également été décrites.^[212,213] L'addition de (F₅S)₂ ou d'hypofluorite de pentafluorure de soufre sur du fluorure d'oxalyle sous irradiations permet l'obtention de fluorure d'acyle-SF₅. De même, l'utilisation peroxyde de bis(pentafluorosulfure) sur le fluorure d'acide peroxydicarbonique permet l'obtention de peroxyfluoroformate de pentafluorosulfure.^[214]

2.4. Le groupement difluorométhyle CHF₂

Le groupement difluorométhyle est lui aussi largement étudié.^[215-217] L'intérêt que suscite ce groupe est notamment dû à sa forte propension à participer à des liaisons hydrogène. En effet la présence de deux fluors électroattracteurs adjacents à l'hydrogène rend le groupe apte à participer à ce genre de liaisons comme donneur de liaisons-H dont la force, bien que relativement faible, dépend fortement des fonctionnalités adjacentes.^[218,219] Cela peut par exemple impacter la

conformation de certaines molécules. Ainsi, de ce point de vue, le groupement CHF_2 peut être considéré comme un bioisostère des groupes OH, SH. Cependant, ce groupe peut également être engagé dans de telles liaisons comme accepteur de liaisons hydrogène, bien que très faible, grâce à la présence des deux fluorures géminaux.^[220-223]

L'introduction d'un groupe CHF_2 fait également varier la polarité de la molécule. Lorsqu'on l'introduit sur un alcane, le groupe va engendrer une hausse de la polarité. Comme dans le cas des difluorométhyléthers, plusieurs conformations existent pour les difluorométhyl sulfoxydes et sulfones selon les positions des atomes de fluorures relativement aux atomes d'oxygènes. Ainsi, dans le cas des sulfones par exemple, bien que le composé soufré fluoré soit toujours moins polaire que son analogue non-fluoré, la conformation *trans-gauche* reste plus polaire que la conformation *trans-trans* (Figure 32).^[218]

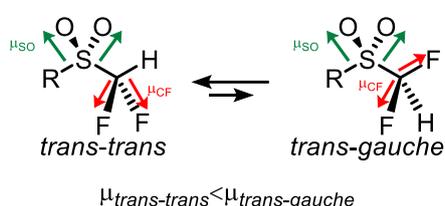


Figure 32 Les conformations possibles d'une sulfone difluorométhylée

Enfin, il a été montré que l'insertion d'un groupe CHF_2 sur des composés alkyles, aryles et alcanols entraînait une baisse de la lipophilie alors qu'une hausse est observée pour les sulfoxydes et les sulfones.^[215]

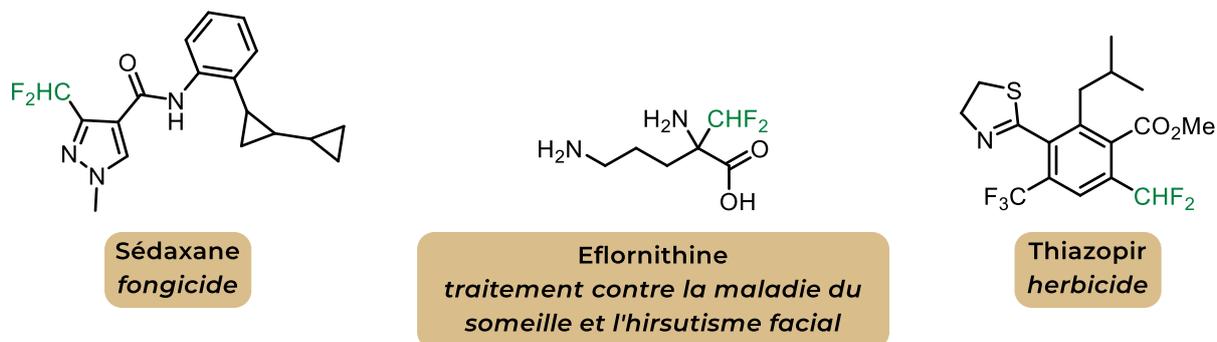


Figure 33 Exemples de molécules d'intérêt pharmaceutique et agrochimique présentant une fonction difluorométhyle

Historiquement, le groupement difluorométhyle a d'abord été préparé par difluoruration d'aldéhydes à l'aide de SF_4 , de DAST ou d'autres réactifs de fluoruration.^[224] Cependant, la dureté des conditions employées ainsi que la volatilité ou la toxicité des réactifs de fluoruration limitent l'application en synthèse.

- Introduction -

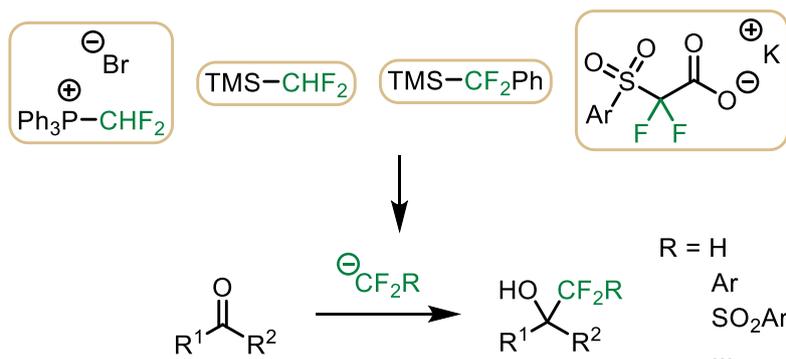


Figure 34 Exemples de difluorométhylation de composés carbonylés

Néanmoins, l'obtention d'alcools difluorométhylés à partir de composés carbonylés est possible en utilisant des réactifs de difluorométhylation nucléophiles. Par exemple, l'utilisation de $[\text{Ph}_3\text{PCHF}_2]^+\text{Br}^-$ a permis la difluorométhylation d'aldéhydes (hétéro)aromatiques. En effet, l'attaque du carbonate de césium sur l'atome de phosphore génère l'anion difluorométhyle qui va s'additionner sur le carbone du motif carbonyle.^[225] A noter que la possible réaction de Wittig est quasiment totalement inhibée lors de cette procédure. L'emploi de TMSCHF_2 peut également être cité pour l'obtention de difluorométhyl alcools aliphatiques.^[226,227] Les études mécanistiques ont montré que lorsqu'engagé avec une source de fluorure comme CsF , TMSCHF_2 permet la génération d'un intermédiaire de type bis(difluorométhyl)triméthylsilicate. De même, TMSCF_3 peut être utilisé pour difluorométhyler des aldéhydes. en présence de LiI et de PPh_3 .^[228] TMSCF_2SPh a été employé pour introduire le groupe CF_2SPh sur des dérivés de l'isatine en présence de TBAT par attaque nucléophile sur un composé carbonylé. Le motif difluorométhyle est ensuite obtenu par action de Bu_3SnH .^[229] La préparation d'alcools difluorométhylés est également décrite en employant le (phénylsulfonyl)difluorométhylacétate de potassium. Après avoir obtenu le produit (phénylsulfonyl)difluorométhylé, la rupture de la liaison $\text{F}_2\text{C}-\text{SO}_2\text{Ph}$ est réalisée par simple chauffage à $80\text{ }^\circ\text{C}$. Néanmoins peu de substrats sont décrits pour cette deuxième étape et les rendements ne dépassent pas 42% .^[230] La transformation d'amides de Weinreb en cétones difluorométhylées via les cétones (phénylsulfanyl)difluorométhylées peut être réalisée en utilisant TMSCF_2SPh en présence de fluorures. La réduction du thioéther est ensuite réalisée à l'aide de nickel de Raney permettant d'obtenir de bons rendements globaux.^[231]

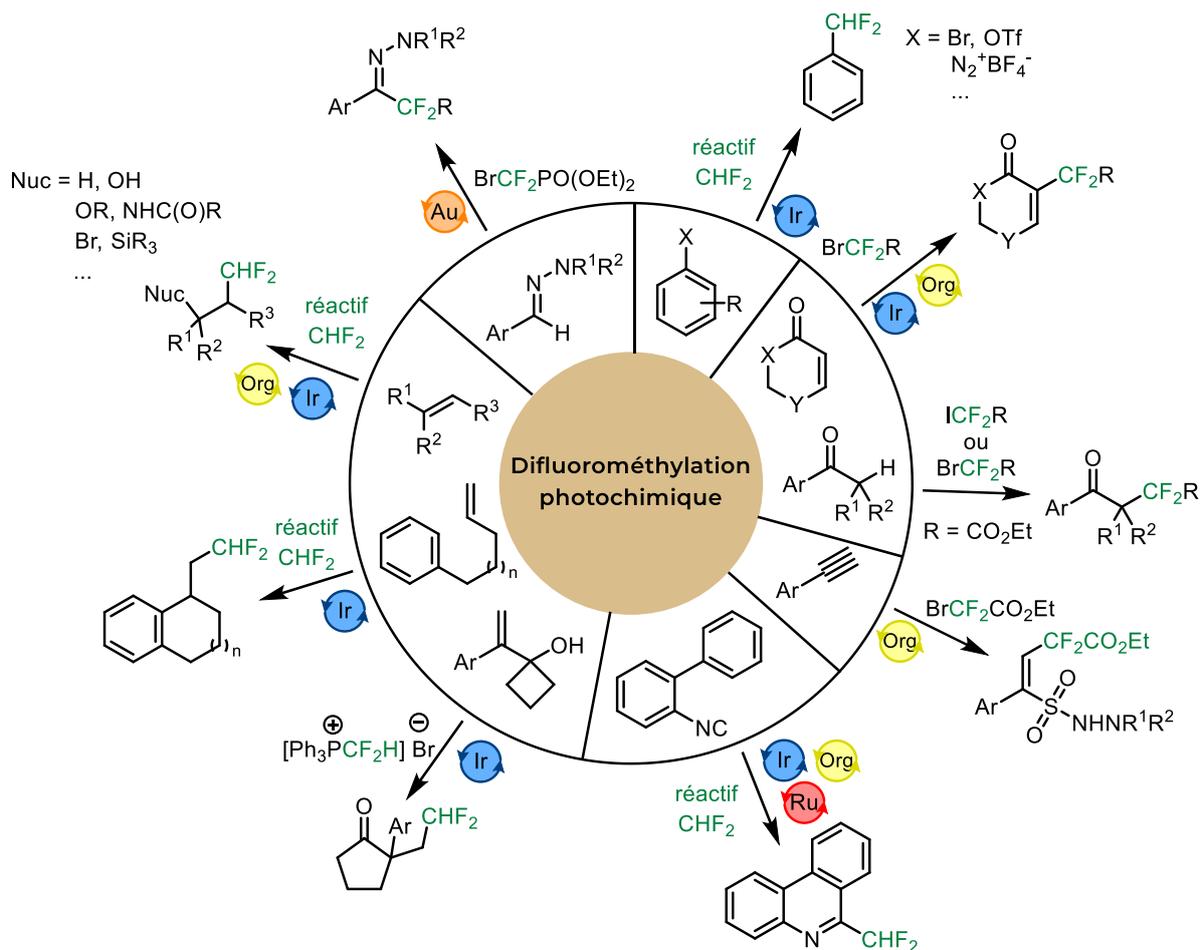


Figure 35 Exemples de réactions de difluorométhylation photochimiques

De nombreuses méthodes d'insertion photochimique de difluorométhyle ont également vu le jour (Figure 35). Nous pouvons par exemple citer la difluorométhylation d'alcènes par $[\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{Br}]^+\text{Br}^-$ en présence d'un photocatalyseur à l'iridium. Cette méthode, a permis l'obtention de plusieurs alcanes difluorométhylés et il a été montré que la réaction passait par la génération du difluorocarbène.^[232] Une réaction d'hydroxydifluorométhylation d'alcènes a également été décrite. En présence d'un photocatalyseur à l'iridium, la *N*-tosyl-*S*-difluorométhyl-*S*-phénylsulfoximine (réactif de Hu) permet la préparation de différents alcools β -difluorométhylés à partir des styrènes correspondants et d'eau comme source de OH.^[233] De même, l'utilisation de difluorométhylsulfonium en présence d'un photocatalyseur dans l'acétonitrile permet la préparation d'amides β -difluorométhylés à partir d'alcènes.^[234,235] La stratégie a ensuite été appliquée à l'oxydifluorométhylation d'alcènes en utilisant $[\text{Ph}_3\text{PCHF}_2]^+\text{Br}^-$ comme réactif de difluorométhylation^[236] puis dans un second temps à la bromodifluorométhylation avec CuBr_2 .^[237] L'iododifluorométhylation existe, elle, depuis plus longtemps.^[238] Une réaction de silyldifluorométhylation d'alcènes pauvres en électrons en présence de TMSCF_2Br ou TMSCF_2I a également été décrite.^[239] Plusieurs réactions de difluorométhylation/cyclisation ont été rapportées.^[240-244] On peut notamment citer la préparation de tétralines difluorométhylées grâce à l'emploi de $\text{HCF}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ en

présence d'un photocatalyseur à l'iridium. L'addition du radical $\text{HF}_2\text{C}^\bullet$ sur l'alcène terminal d'un substrat de type 5-phényl-1-pentène suivie de l'addition du radical obtenu sur l'aromatique mène à l'obtention de tétralines avec des rendements allant jusqu'à 98 %.^[240] L'expansion de cycle par difluorométhylation est également à citer. En effet, l'emploi de $[\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{H}]^+\text{Br}^-$ sous photocatalyse et en présence de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ permet l'obtention de cyclopenténones difluorométhylées à partir de 1-(1-arylvinyl)cyclobutanols.^[245] La difluorométhylation photocatalysée d'isonitriles menant à l'obtention de phénantridines difluorométhylées est largement étudiée. Différents réactifs de difluorométhylation peuvent être utilisés avec différents photocatalyseurs, métalliques ou non.^[246-249] Une réaction de difluoroalkylation multi-composants photocatalysée est également décrite et permet l'obtention d'alcènes difluoroalkylés et aminosulfonylés à partir des alcynes correspondants. Cette méthode emploie le perchlorate de 9-mésityl-10-méthyl acridinium comme photocatalyseur et $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ comme réactif de difluoroalkylation.^[250] Il est donc potentiellement possible d'obtenir l'analogue difluorométhylé par désalkoxycarbonylation de l'ester. De même, la difluoroalkylation d'uraciles, de pyridinones ou de coumarines en présence du bromodifluoroalcane correspondant est décrite sous conditions photocatalytiques.^[251] De plus, des coumarines ont aussi été engagées dans une difluorométhylation ne faisant pas appel à un métal de transition.^[252] Nous pouvons aussi citer la phosphonyldifluorométhylation d'hydrazones photocatalysée à l'or. En effet, en présence de diéthyl(bromodifluorométhyl)posphonate, d'un photocatalyseur à l'or et d'une base sous irradiation UVA, différentes hydrazones sont difluorométhylées avec des rendements convenables.^[253] De même, il est possible de difluoroalkyler des carbones tertiaires en α de cétones. L'utilisation de $\text{XCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ($\text{X}=\text{Br}, \text{I}$) sous irradiation permet la génération du radical $^\bullet\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ qui s'additionne sur l'énol. Un atome d'halogène est alors capté par le radical ainsi formé puis éliminé pour former la cétone.^[254] La difluorométhylation de sels d'aryl diazoniums a également été décrite et permet l'obtention d'arènes difluorométhylés.^[255] Une réaction de difluorométhylation de bromures d'(hétéro)aryles métallophotocatalysée est également décrite et emploie un catalyseur au nickel et un photocatalyseur à l'iridium.^[256]

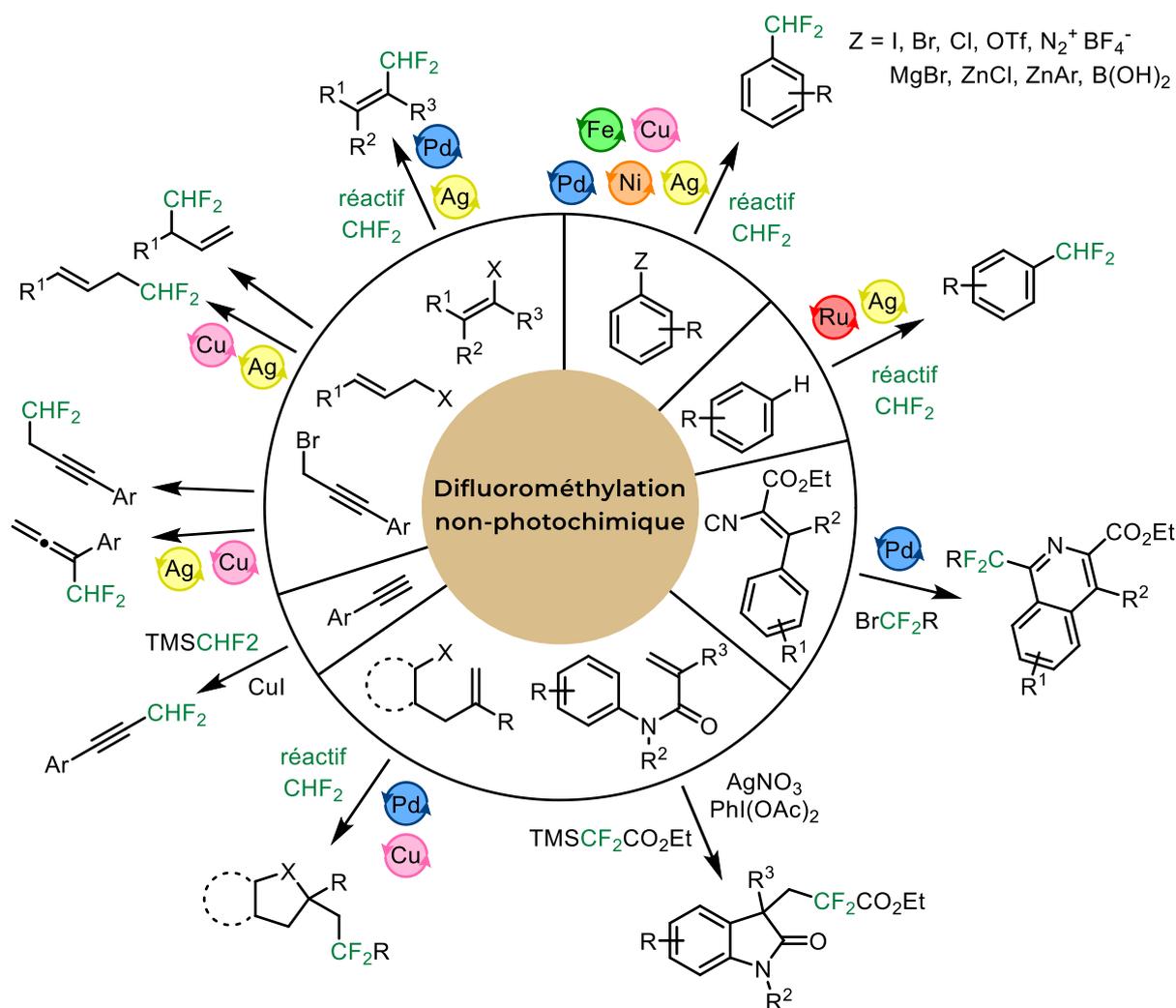


Figure 36 Exemples de réactions de difluorométhylation non photocatalysées

Bien entendu, de nombreuses voies d'accès au groupement difluorométhyle ont aussi été développées sans promotion par la lumière (Figure 36). Ainsi, de nombreuses méthodes métallocatalysées permettent d'obtenir des arènes difluorométhylés.^[257-259] Par exemple, la difluorométhylation d'halogénures et de triflates d'aryles peut être effectuée dans le DMSO sous catalyse au nickel en utilisant $(\text{DMPU})_2\text{Zn}(\text{CF}_2\text{H})_2$ comme réactif de difluorométhylation. Ce dernier est préparé à partir de iododifluorométhane et de diéthylzinc.^[260] Néanmoins, la quantité importante de catalyseur employé (15 mol%) reste un frein à son utilisation. Une méthode faisant appel à un catalyseur au palladium et à $(\text{TMEDA})\text{Zn}(\text{CF}_2\text{H})_2$ comme réactif de difluorométhylation permet de diminuer la charge en catalyseur à 5 mol%.^[261] Nous pouvons aussi citer l'utilisation du complexe $\text{IPrCu}(\text{I})\text{CHF}_2$ (IPr =1,3-diisopropylphénylimidazol-2-ylidène) pour la difluorométhylation d'iodures d'aryles. Ce complexe est le premier complexe $\text{Cu}(\text{I})\text{CHF}_2$ isolé.^[262] Des acides boroniques (hétéro)aromatiques ont également été engagés dans des difluorométhylations catalysées par différents métaux et en présence de différents réactifs de difluorométhylation.^[263-267] De plus, une (phénylesulfonyl)difluorométhylation d'acides boroniques catalysée au cuivre a

également été décrite. Des aromatiques difluorométhylés peuvent ensuite être obtenus par désulfonylation.^[268] Une difluorométhylation de chlorures, bromures, iodures et triflates d'hétéroaryles a été réalisée par catalyse duale Pd/Ag. L'utilisation d'un complexe d'argent difluorométhylé présentant un squelette 1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazolin-2-ylidène (SIPr) permet l'obtention d'hétéroaryles difluorométhylés avec de très bon rendements.^[269-271] Il est à noter que ce système a également permis la difluorométhylation de bromures, triflates ou tosylates vinyliques.^[272] Le complexe d'argent utilisé a également été engagé dans une réaction de difluorométhylation de chlorures et bromures allyliques et propargyliques en présence d'un catalyseur au cuivre.^[273] La difluorométhylation de réactifs de Grignard, d'organozinciques et de diaryl zincs sous catalyse au nickel ou au fer permet également l'obtention d'arènes difluorométhylés.^[274-277] Leur préparation peut aussi être réalisée par une réaction de Sandmeyer. La réaction procède par la formation *in situ* d'un complexe de cuivre difluorométhylé à partir de thiocyanate de cuivre et de TMSCHF₂.^[278] Des réactions de C-H difluorométhylation ont de plus été développées. Différents (hétéro)arènes et bi-aryles ont ainsi pu être difluorométhylés par des réactions catalysées au ruthénium ou médiées à l'argent.^[279-282] La mono- ou bis- difluorométhylation d'hétérocycles azotés est également décrite sous catalyse à l'argent à l'aide d'acide difluoroacétique.^[283] De même, la difluorométhylation d'alcynes terminaux peut être réalisée par médiation au cuivre en employant TMSCHF₂ en milieux basique. Cette réaction, passant par la mise en place d'un équilibre CuCHF₂/Cu(CHF₂)₂⁻ a notamment permis la fonctionnalisation tardive de molécules d'intérêt.^[284] La préparation d'indoloazépinones difluorométhylées est possible par une réaction de difluorométhylation engendrant une cascade radicalaire. En effet, sous catalyse au cuivre, l'addition de EtO₂CCF₂[•] sur l'alcyne d'un indole substitué par un amide propargylique, puis du radical vinylique ainsi obtenu sur l'indole, permet l'obtention de produits difluorométhylés intéressants.^[285] De même, la synthèse d'oxindoles difluorométhylés peut être réalisée par une cascade promue à l'argent. L'emploi de TMSCF₂CO₂Et, d'AgNO₃ et de PhI(OAc)₂ permet la génération du radical EtO₂CCF₂[•] puis sa stabilisation. L'attaque du radical sur la double liaison d'un *N*-arylacrylamide suivie par la cyclisation sur l'aromatique permet l'obtention des produits difluorométhylés avec des rendements de bons à très bons.^[286] La préparation de dihydrofuranes et d'indolines difluorométhylées à partir d'oléfines homobenzyls est décrite sous catalyse au palladium. L'emploi de ICF₂CO₂Et permet la génération du radical EtO₂CCF₂[•] qui s'additionne sur l'acène.^[287] Il est également possible de préparer des pyrrolidines difluorométhylées sous catalyse au cuivre.^[288] La préparation de phénanthridines difluorométhylées est également possible sans photocatalyse. En effet, l'addition de l'anion difluorométhyle, généré à partir de TMSCHF₂ et de *t*-BuOK en position 2 d'une phénanthridine en présence d'un oxydant et de AgOAc permet l'obtention du produit difluorométhylé avec un bon rendement.^[289] L'addition d'un radical difluoroalkyle sur des substrats de type

isocynoéthénylbenzène sous catalyse au palladium et en milieu basique permet l'obtention d'isoquinoléines difluoroalkylées.^[290] Il est également possible de difluorométyler des hydrazones issues d'aldéhydes à l'aide de composés présentant un iode hypervalent.^[291,292] Sous catalyse au cuivre, des carbonates allyliques ainsi que des acides carboxyliques ont également été substitués par un groupe CHF₂.^[293,294]

Différentes réactions de C-difluorométylation de squelettes carbonylés (β-cétoesters, malonates, oxindoles ou benzofuranes) ont aussi été présentées. La présence d'une base métallique permet la génération de l'énolate dont le carbone nucléophile sera difluorométylé, ainsi que l'inhibition de la O-difluorométylation par chélation du métal. Les mécanismes proposés suggèrent l'intervention de difluorocarbène.^[295-298]

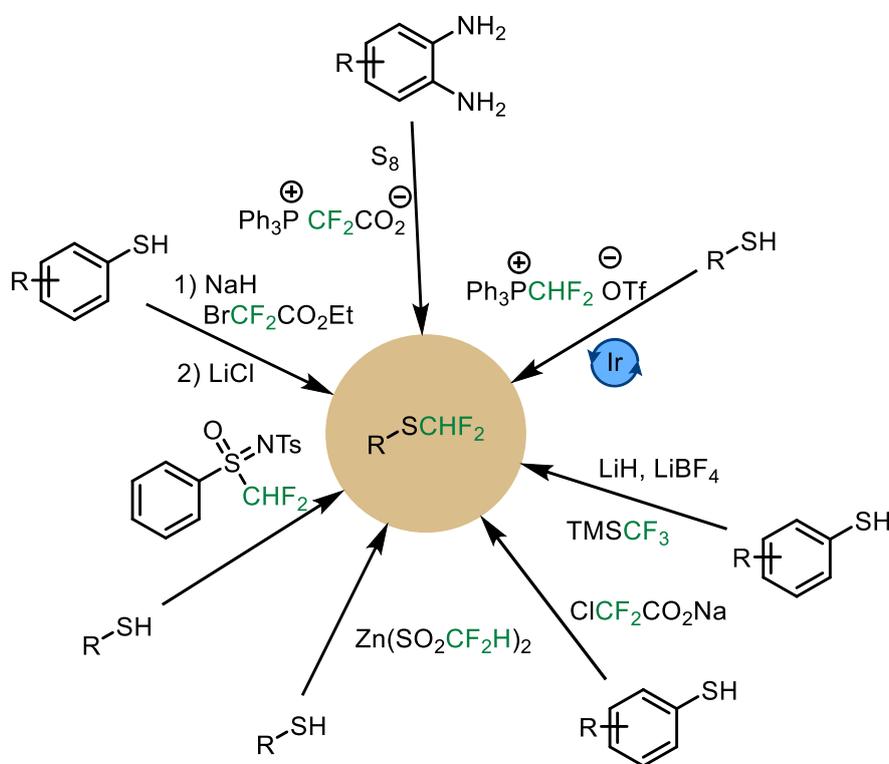


Figure 37 Exemples de préparation de composés difluorométhylsulfanylés

De la même manière qu'il est possible de difluorométyler un atome d'oxygène, la difluorométylation d'atomes de soufre permet d'obtenir des composés présentant un thioéther difluorométylé (Figure 37). La préparation de tels composés nécessite dans un premier temps l'emploi du réactif de Hu (N-tosyl-S-difluorométyl-S-phénylsulfoximine) en présence d'un thiolate.^[299] Une difluorométylation de thiols, faisant appel à Zn(SO₂CF₂H)₂ est ensuite présentée.^[300] L'obtention d'aryl difluorométylsulfanes est également possible à partir des thiophénols correspondants en employant le chlorodifluoroacétate de sodium en conditions basiques.^[301] Aussi, de nombreux difluorométylthioéthers peuvent être obtenus à partir des thiols correspondants en utilisant le système

LiH/LiBF₄ en présence de TMSF₃. L'attaque du thiolate sur l'atome de silicium mène à un intermédiaire silylé pentavalent.^[302] De plus, une méthode photocatalysée employant BrCF₂CO₂H permet également la difluorométhylation de thiols.^[216] Une autre méthode photocatalysée employant le triflate de difluorométhyltriphenylphosphonium en milieu basique est décrite. Cette réaction permet l'accès à des alcanes, arènes et hétéroarènes difluorométhylsulfanylés à partir de thiols avec de bons rendements.^[303] L'accès à des thioéthers difluorométhylés est également possible par décarboxylation de phénylthiodifluoroacétate d'éthyle eux même obtenus par réaction substitution de l'atome de brome du bromodifluoroacétate d'éthyle par un thiolate.^[304,305] De nombreuses autres méthodes sont disponibles pour accéder à des difluorométhylthioéthers. Celles-ci peuvent être radicalaires ou non, photocatalysées ou catalysées par des métaux et permettent d'accéder à une grande variété de squelettes difluorométhylsulfanylés.^[161,306-309] Comme pour la trifluorométhylsulfanylation, l'emploi de soufre élémentaire peut mener à des produits S-difluorométhylés. Par exemple des benzimidazoles difluorométhylthiolés ont pu être obtenus à partir de o-phénylènediamines en utilisant Ph₃PCF₂CO₂ comme source de difluorocarbène.^[306]

Étant donné la facile génération de radicaux difluorométhylés, il n'est pas surprenant d'apprendre l'existence de méthodes de difluorométhylation électrochimiques. En effet, il a été démontré que l'électrolyse était plus efficace que l'utilisation de peroxydes pour générer des radicaux à partir de sulfinates de zinc. Cette stratégie a notamment été utilisée pour la synthèse d'hétérocycles difluorométhylés en employant Zn(SO₂CF₂)₂ comme précurseur radicalaire.^[310] La difluorométhylation d'acrylamides a également été étudiée et selon les conditions, l'obtention des produits d'hydroxydifluorométhylation ou des difluorométhylacrylamides issus de la réaction C-H peuvent être obtenus.^[311] De plus, de même que sous photocatalyse, plusieurs réactions de difluorométhylation/cyclisation sous conditions électrochimiques ont été décrites.^[312,313]

- Introduction -

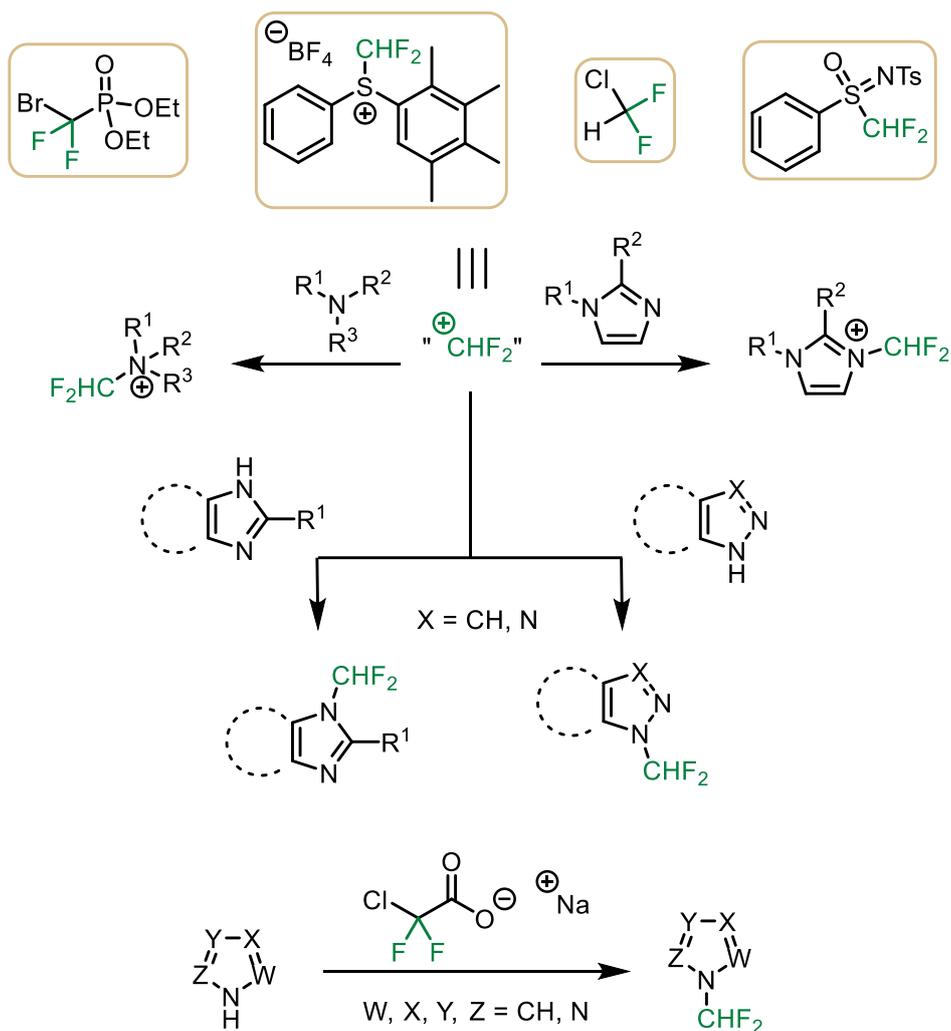


Figure 38 Exemples de préparation de composés *N*-difluorométhylés

La difluorométhylation d'atomes d'azote est également étudiée (Figure 38). En effet, que ce soient des ammoniums ou des amines *N*-difluorométhylées, plusieurs méthodes sont possibles pour la synthèse de produits *N*-CHF₂. Par exemple, de nombreux bromures d'ammoniums *N*-difluorométhylés ont été obtenus en utilisant des réactifs de difluorométhylation électrophile comme le tétrafluoroborate de *S*-(difluorométhyl)diarylsulfonium ou encore le tétrafluoroborate de *N,N*-diméthyl-*S*-difluorométhyl-*S*-phénylsulfoximinium.^[164,314] Il est également possible d'utiliser des sources de difluorocarbène pour obtenir ce type de produits.^[315,316] La préparation de cycles azotés *N*-difluorométhylés a aussi été présentée. Par exemple, l'emploi de BrCF₂PO(OEt)₂ a permis l'obtention d'imidazoles et de pyrazoles *N*-difluorométhylés.^[317] Aussi, des pyrazoles, triazoles et tétrazoles *N*-CHF₂ ont pu être obtenus en utilisant le chlorodifluorométhane ou le chlorodifluoroacétate de sodium.^[318]

- Introduction -

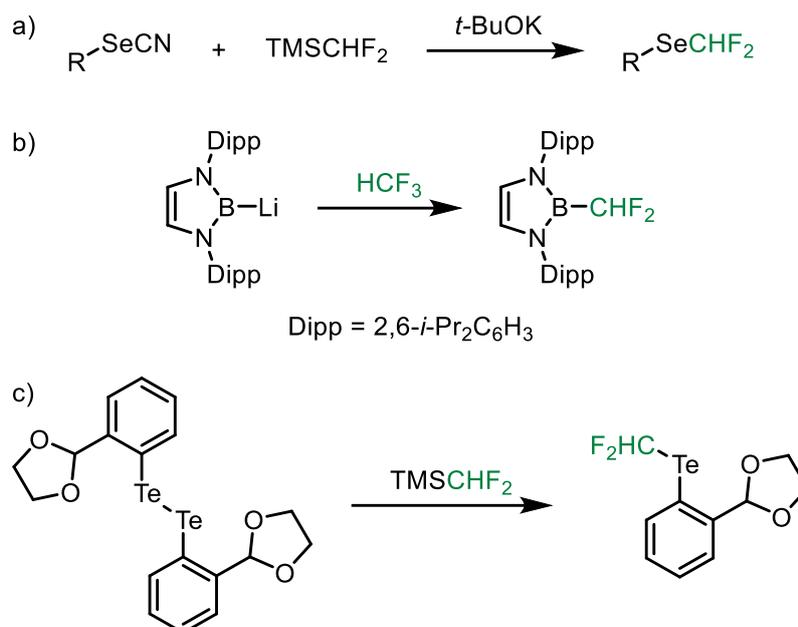


Figure 39 Exemples de préparations de a) difluorométhylsélénioéthers b) difluorométhylborane c) difluorométhyltellurane

De même, la difluorométhylation d'atomes de sélénium a également été présentée. Par exemple, en employant TMSCHF_2 en milieu basique, la difluorométhylation de sélénocyanates permet d'obtenir des rendements de 13 à 94 %.^[319] Nous pouvons aussi citer la difluorométhylation de boranes. En effet, en utilisant HCF_3 , il est possible d'obtenir des complexes de borane *B*-difluorométhylés stables à l'air.^[320] La préparation d'un tellurane difluorométhylé est également décrite. Cette réaction fait appel à TMSCHF_2 et CsF . Le produit obtenu peut potentiellement être utilisé comme source de CHF_2 électrophile ou radicalaire (Figure 39).^[321]

2.5. Le groupement *N*-trifluorométhyle NCF_3

Ce groupement étant sans doute l'un des groupes les moins étudiés, peu de propriétés des trifluorométhylamines ou des trifluorométhylamides sont connues. Ainsi, contrairement à la plupart des autres groupements fluorés émergents, il existe peu de données concernant les propriétés pharmacologiques ou agrochimiques du groupement *N*-trifluorométhyle. Ainsi, il a donné lieu à très peu d'applications. À notre connaissance, les seules utilisations de ce groupe sont rapportées dans un brevet présentant la préparation de fongicides^[322] ainsi que dans une étude de l'activité anti-VIH de sulfonamides *N*-trifluorométhoxylés.^[323] Un lactame NCF_3 a également été rapporté dans un brevet présentant son utilisation comme additif d'électrolyte de batteries.^[324]

Plusieurs méthodes peuvent néanmoins être envisagées pour préparer des composés présentant ce groupe.^[325]

La première stratégie pour obtenir cette fonction est similaire au cas d'autres groupements fluorés émergents. L'échange d'un atome de fluor avec un autre halogène peut en effet mener à l'obtention de *N*-trifluorométhylamines (Figure 40). Nous pouvons notamment citer la fluoration de dichloroimines à l'aide de HF permettant la formation d'anilines *N*-trifluorométhylées, où un produit de dimérisation est cependant observé.^[326] Il est également possible d'observer des hétérocycles *N*-trifluorométhylés. Par exemple, la fluoration de *N*-trichlorométhylbenzimidazoles ou benzotriazoles formés par chloration des dithiocarbamates correspondants mène à l'obtention des hétérocycles *N*-trifluorométhylés. Il est également possible d'effectuer une bromodifluorométhylation suivie d'un échange brome/fluor pour obtenir ce genre de produits.^[327]

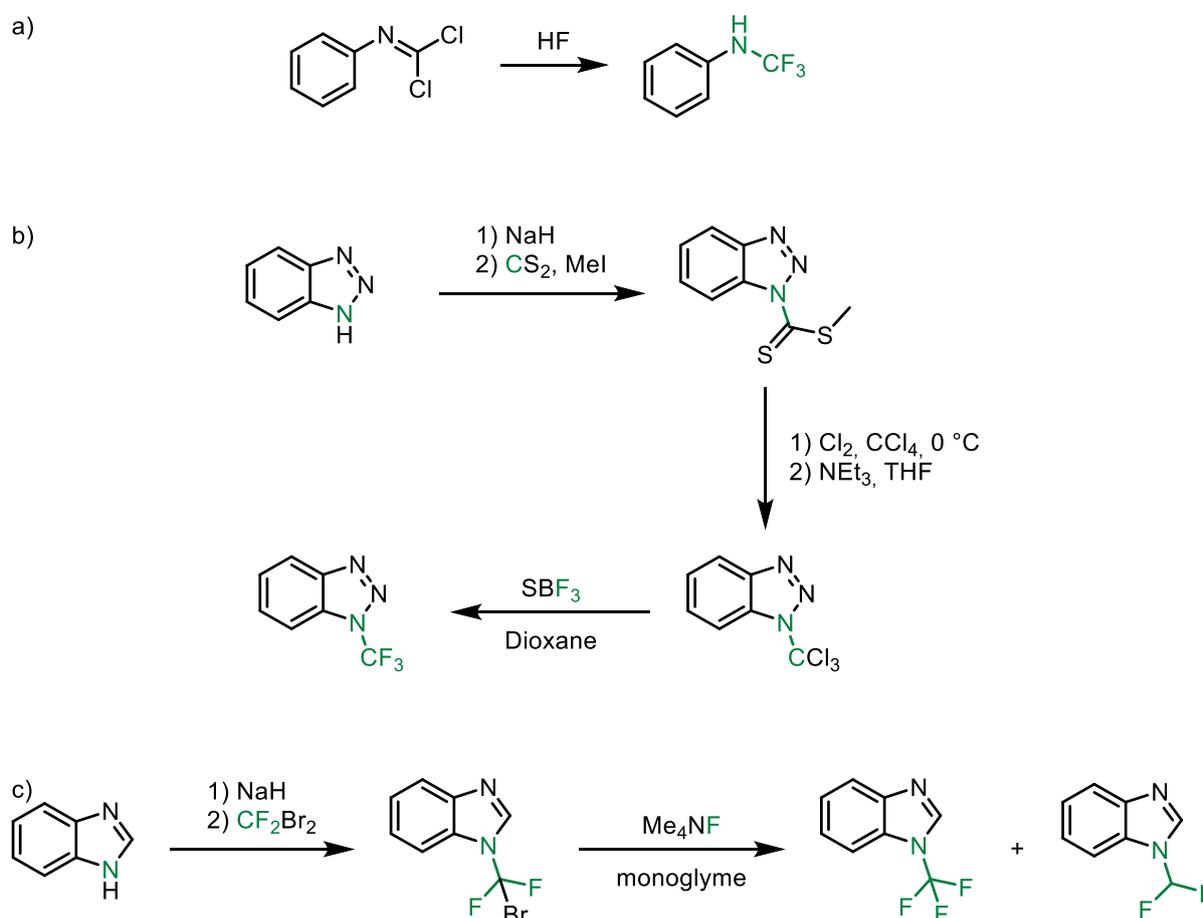


Figure 40 Introduction du groupe N-CF₃ par échange d'halogènes

La fluoration de *N*-dialkylformamides à l'aide de SF₄ et de KF permet l'obtention d'amines secondaires *N*-trifluorométhylés.^[328]

Une stratégie très utilisée pour la préparation de trifluorométhylamines est la désulfurisation/fluoruration de *N*-thiocarbonyles (Figure 41). La fluoruration de disulfure de dithiocarbamoyles par des réactifs de fluoruration comme SF₄, le DAST, le Deoxofluor[®], AgF ou encore des amines secondaires trifluorométhylsulfanylés, en

est un premier exemple.^[325,329-331] De la même manière, l'utilisation de fluorophosgène a aussi été rapportée pour la synthèse de $N\text{-CF}_3$ diméthylamines.^[332] De même, la désulfuration/fluoration de dithiocarbamates a été largement étudiée. En effet, la réaction entre une amine et le disulfure de carbone en milieu basique suivie de l'ajout de iodure de méthyle permet d'obtenir facilement des dithiocarbamates. Comme pour les disulfures de dithiocarbamoyles, Le DAST a également permis la fluoration du dérivé méthylidithiocarbamate de la N -méthylaniline menant à la N -méthyl- N -trifluorométhylaniline.^[333] L'utilisation de différents réactifs de fluoration a mené à la mise au point d'un grand nombre de méthodes. Nous pouvons par exemple citer la formation de méthyl(2-pyridyl)(trifluorométhyl)amine à l'aide de trifluorure de thiophénol ou de chlorotétrafluorure de thiophénol.^[334] L'emploi de dihydrogénotrifluorure de tétrabutylammonium permet d'utiliser des conditions plus douces et d'éviter la synthèse des réactifs précédents.^[335-337] La fluoration des deux types de substrats précédents est réalisée via la formation des fluorothiocabamoyles intermédiaires correspondant. Une autre stratégie consiste ainsi à directement préparer ces fluorothiocabamoyles. Cette stratégie a notamment été employée en réalisant la synthèse *in situ* de fluorures de thiocabamoyles par réaction entre des amines secondaires et $\text{Me}_4\text{N}^+\text{SCF}_3^-$. Ceux-ci sont ensuite fluorés grâce au fluorure d'argent permettant d'obtenir des amines trifluorométhylées par une procédure monotopie.^[338] Une alternative est l'utilisation de soufre élémentaire en présence de $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{CO}_2^-$ qui mène à l'obtention de fluorures de thiocabamoyles à partir d'amines secondaires. Des amines trifluorométhylées ont ensuite été obtenues par fluoration avec le fluorure d'argent.^[306] Une autre méthode de préparation de fluorures de thiocabamoyles recourt à la réduction du réactif de Langlois ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$) par PPh_3 . L'équilibre entre le sel de trifluorométhylthiolate obtenu et le fluorothiophosgène permet l'obtention de fluorothiocabamates par attaque d'une amine secondaire. La fluoration par AgF permet d'obtenir le motif $N\text{-CF}_3$.^[339] De même, l'emploi du disulfure de carbone en présence de DAST peut mener à des fluorures de thiocabamoyles à partir d'amines secondaires. L'attaque de l'amine sur CS_2 génère l'anion dithiocarbamate qui substitue un atome de fluor du DAST. Le fluorure ainsi généré attaque à son tour le carbone du dithiocarbamate pour donner le fluorures de thiocabamoyles.^[340]

- Introduction -

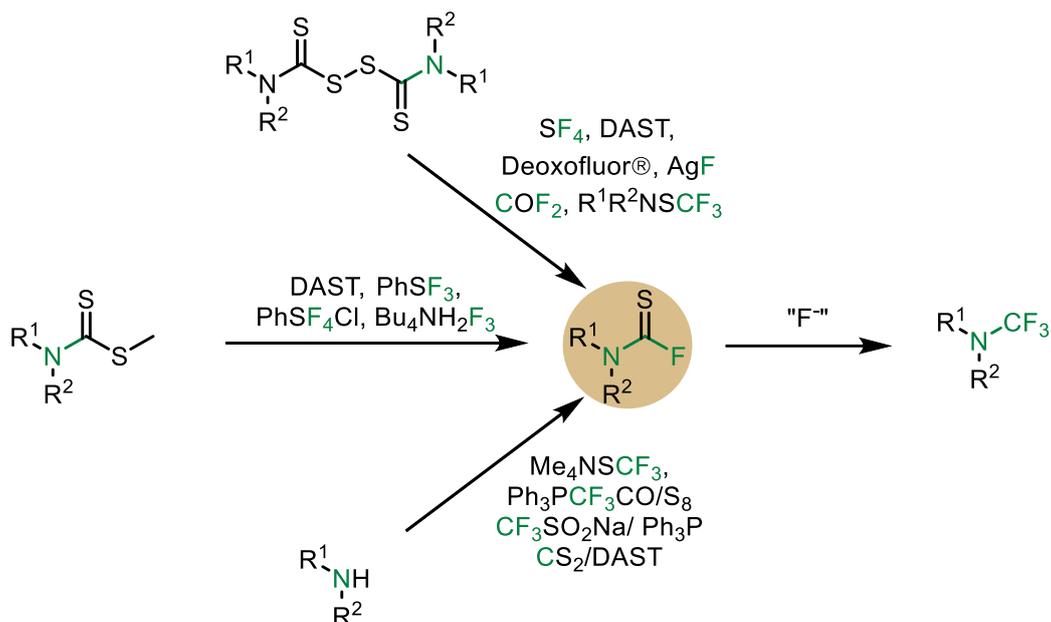


Figure 41 Introduction du groupement N-CF₃ par désulfuration/fluorination

Il est également possible d'obtenir des composés présentant un groupe NCF₃ par voie radicalaire (Figure 42). Le premier exemple est issu de l'étude de la cycloaddition d'azotures sur des composés nitroso. Ainsi, l'attaque du radical •CF₃ issu de CF₃SO₂Na sur le 2-méthyle-2-nitrosopropane mène au *tert*-butyl trifluorométhyl nitroxyde.^[341] Cette stratégie est par la suite reprise pour la préparation de N-CF₃-hydroxylamines à partir de nitrosoarènes. Cependant, le radical •CF₃ est ici généré grâce à la présence de Cu(ClO₄)₂, d'hydroperoxyde de *tert*-butyle et de CF₃SO₂Na. Il est de plus montré que la N-CF₃-amine peut être obtenue par réduction sur Pd/C.^[342] Un mécanisme radicalaire a aussi été confirmé lors de la trifluorométhylation de sulfoxymines par le réactif de Ruppert-Prakash en présence de Ag₂CO₃ et de phénantroline. Cette stratégie permet l'obtention de sulfoxymines N-trifluorométhylées, symétriques ou non, avec de bon rendements.^[343]

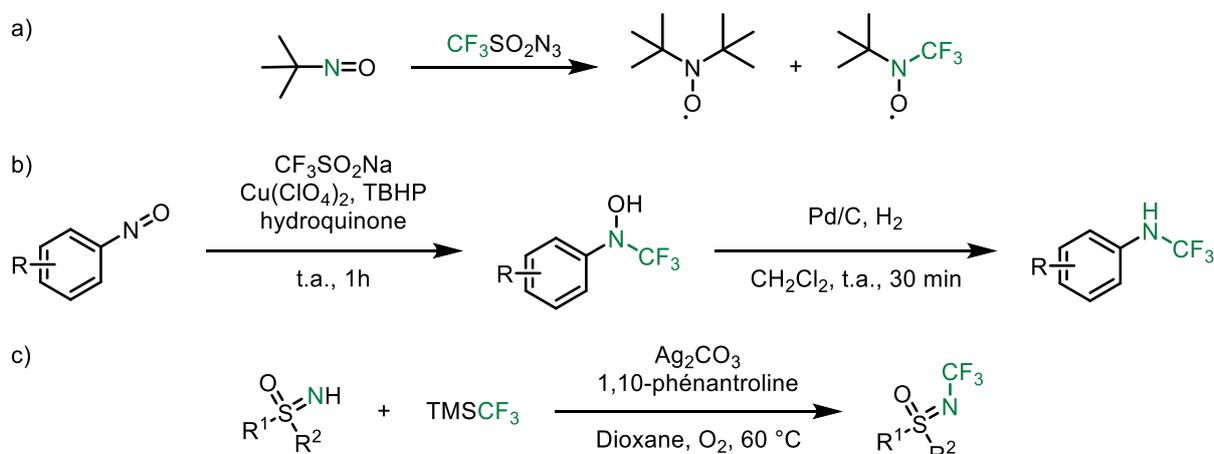


Figure 42 Construction radicalaire du groupement N-CF₃

Une autre voie largement empruntée pour accéder à des composés $N\text{-CF}_3$ est de réaliser une trifluorométhylation électrophile (Figure 43 et Figure 44). Par exemple, des amines trifluorométhylées ont pu être obtenues par réaction entre CF_2Br_2 , le tetrakis(diméthylamino)éthylène et des amines secondaires *via* la fluoration des amines bromodifluorométhylées intermédiaires.^[344] La N -trifluorométhylation de benzimidazoles est également réalisée grâce à CF_2Br_2 . Dans un premier temps, l'hétérocycle est déprotoné puis additionné sur CF_2Br_2 . L'amine $N\text{-CF}_3$ est obtenue après fluoration de du groupe $N\text{-CF}_2\text{Br}$.^[327] Des procédés similaires ont ensuite été développés pour les imidazoles et les pyrazoles.^[345,346] Comme pour le groupe SCF_3 , la mise au point de nouveaux réactifs de trifluorométhylation électrophile a permis la multiplication des procédés. Le réactif d'Umemoto (l'hexafluoroantimonate de 2-*t*-butyl-*O*-(trifluorométhyl)dibenzofuranium) a permis la N -trifluorométhylation à basse température de plusieurs amines et hétérocycles azotés.^[347] L'utilisation du réactif de Togni, à base d'iode hypervalent, dans l'acétonitrile a permis la mise au point d'une réaction de N -trifluorométhylation de type Ritter sur différents azoles.^[348] Ce réactif a également permis la N -trifluorométhylation directe d'azoles. Lors de cette réaction, les hétérocycles sont d'abord silylés puis fluorés par le réactif de trifluorométhylation en présence de HNTf_2 et LiNTf_2 .^[349] Le TMSCF_3 a également été utilisé avec $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ en présence de KF pour former *in situ* un réactif possédant un atome d'iode hypervalent trifluorométhylé. Cette stratégie a été employée pour la trifluorométhylation de kétimines Cette réaction a également été réalisée avec le réactif de Togni sous catalyse au cuivre.^[350] La N -trifluorométhylation de l'azodicarboxylate de di-*tert*-butyle a également été réalisée à l'aide de TMSCF_3 en présence de AcONa . Cependant, le produit $N\text{-CF}_3$ n'a été obtenu qu'avec ce substrat.^[351] De même, le réactif de Ruppert-Prakash a été engagé en présence de CsF dans la trifluorométhylation de l'azoture de *p*-toluènesulfonyle menant à l'obtention d'azidotrifluorométhane. Ce produit a ensuite permis la synthèse de triazoles N -trifluorométhylés par cyclisation avec des alcynes sous catalyse au cuivre. Une version en un pot a également été développée.^[352]

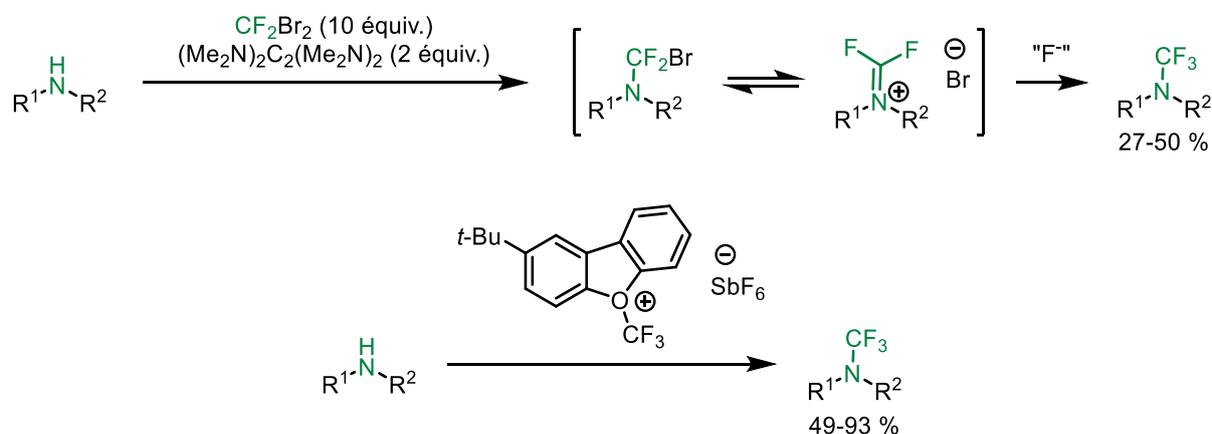


Figure 43 Construction électrophile du groupement $N\text{-CF}_3$

- Introduction -

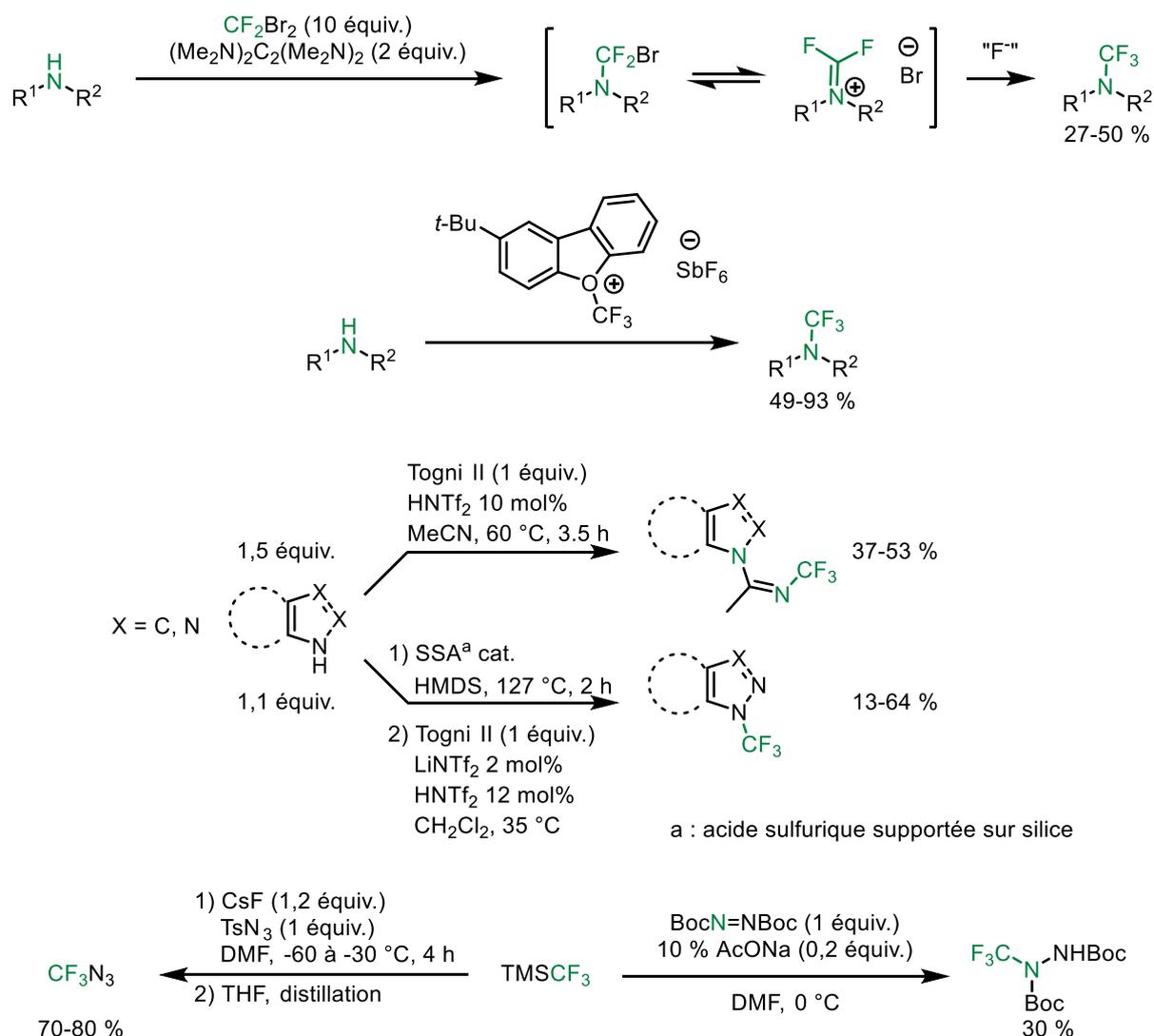


Figure 44 Construction \u00e9lectrophile du groupement N-CF₃

La pr\u00e9paration d'amides N-CF₃ a \u00e9galement \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9e (Figure 45). Par exemple, Le trifluorure de brome a \u00e9t\u00e9 employ\u00e9 comme r\u00e9actif de fluoration de *N*-acyl dithiocarbamates form\u00e9s \u00e0 partir des isothiocyanates correspondants. Des produits secondaires issus de la difluoruration du motif carbonyle de l'amide et de la bromation \u00e9lectrophile de l'aromatique ont \u00e9t\u00e9 observ\u00e9s. Une simple hydrolyse du premier permet de r\u00e9obtenir le produit d\u00e9sir\u00e9.^[353] Aussi, il a \u00e9t\u00e9 montr\u00e9 que l'utilisation du complexe pyridine•BrF₃ peut emp\u00eacher la bromation de l'aromatique.^[354] Plus r\u00e9cemment, il a \u00e9t\u00e9 d\u00e9montr\u00e9 que l'addition de deux fluorures sur un groupe isothiocyanate m\u00e8ne \u00e0 la g\u00e9n\u00e9ration d'une imine difluorom\u00e9thyl\u00e9e et que l'attaque d'un troisi\u00e8me fluorure fournit un interm\u00e9diaire amidure N-CF₃. En pr\u00e9sence de triphosg\u00e8ne et de fluorure, un fluorocarbamate peut \u00eatre g\u00e9n\u00e9r\u00e9. L'amide N-CF₃ est alors obtenu par attaque nucl\u00e9ophile d'un r\u00e9actif de Grignard.^[355] Une strat\u00e9gie proche a aussi \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9e et emploie du trifluorom\u00e9thanolate d'argent. La complexation de l'isothiocyanate et de ce sel d\u00e9stabilise ce dernier et m\u00e8ne \u00e0 la g\u00e9n\u00e9ration d'Ag₂S, de fluorophosg\u00e8ne et de fluorure. L'attaque des

fluorures sur l'isothiocyanate entraine sa désulfuration et l'obtention de l'imine difluorométhylée intermédiaire puis de l'amidure. Enfin celui-ci réagit avec le fluorophosgène pour donner le fluorocarbamate.^[356]

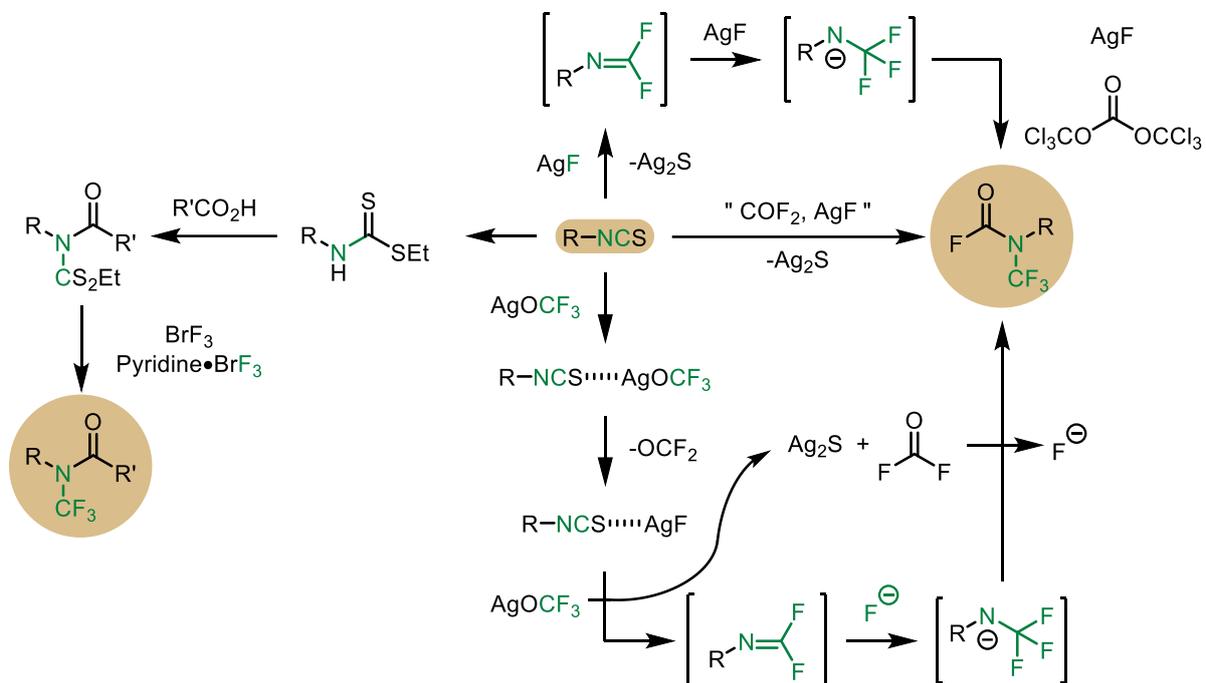


Figure 45 Préparation d'amides N-trifluorométhylés

3. Trifluorométhoxylation

3.1. Le groupement trifluorométhoxy

3.1.1. Propriétés

Comme les autres groupements fluorés émergents, les propriétés du groupement trifluorométhoxy découlent de celles de l'atome de fluor, notamment son importante lipophilie ($\pi(\text{OCF}_3)=1.04$).^[357] Ce groupement possède aussi des propriétés électroniques particulières. En effet, parfois nommé « super- » ou « pseudo-halogène », il est légèrement plus électro-attracteur que le fluor par induction ($\chi(\text{OCF}_3)=3,7$, $\sigma_I(\text{OCF}_3)= +0,50$ à $+0,55$ et $\chi(\text{F})=3,98$, $\sigma_I(\text{F})= +0,51$ à $+0,54$) et légèrement moins électro-donneur par mésomérie ($\sigma_R(\text{OCF}_3)= -0,13$ à $-0,18$ et $\sigma_R(\text{F})= -0,32$ à $-0,40$). (Tableau 1)^[358-361]

Tableau 1 Comparaison des propriétés de quelques atomes et groupes

	Electronégativité de Pauling (χ)	Paramètre d'hydrophobie de Hansch (π)	Paramètres de Taft	
			σ_I	σ_R
H	2,1	0,00		
OCF_3	3,7	1,04	+0,50 à +0,55	-0,13 à -0,18
F	3,98	0,14	+0,51 à +0,54	-0,32 à - 0,40
Cl	3,0	0,71	+0,47	-0,25
CF_3	3,5	0,88	+0,39	+0,12
SCF_3		1,44	+0,31 à +0,40	+0,14 à +0,22
OCH_3	2,7	-0,02	0,21	-0,47

La présence d'atomes de fluor électro-attracteurs sur le même carbone qu'un atome d'oxygène électro-donneur donne lieu à un phénomène d'hyperconjugaison au sein du groupe. En effet, on observe une donation de l'orbitale non-liante de l'oxygène vers l'orbitale anti-liante σ_{CF}^* qui peut être formalisée par un équilibre entre la forme covalente et les formes ioniques (Figure 46 a)). Ce phénomène est aussi à l'origine de la conformation adoptée par les trifluorométhoxybenzènes. En effet, dans ce cas, les paires non-liantes de l'atome d'oxygène ne sont pas conjuguées avec le cycle aromatique. Ainsi, le trifluorométhoxy adopte la conformation idéale pour limiter les répulsions électroniques c'est-à-dire la conformation où le plan $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-C}$ est orthogonal au plan de l'aromatique (Figure 46 b)). La répulsion électronique du nuage π de l'arène par les doublets non-liants des fluors du trifluorométhyléther donne au groupement

OCF₃ son caractère *para*- orienteur, ainsi que *ortho*- orienteur dans une plus faible mesure, lors de substitutions électrophiles aromatiques.

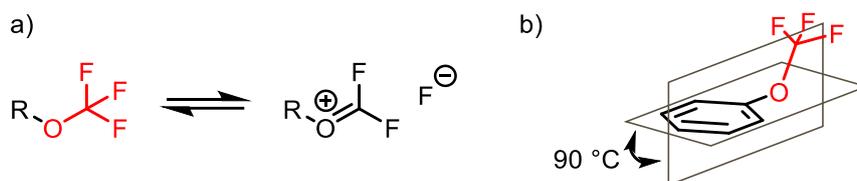


Figure 46 a) Équilibre anomérique b) conformation particulière des trifluorométhoxybenzènes

3.1.2.Applications industrielles

Le premier traitement contre la sclérose latérale amyotrophique, riluzole, développé par Rhône-Poulenc dans les années 1980 et commercialisé par Sanofi sous le nom Rilutek[®], présente un squelette benzothiazolique portant un groupement OCF₃. Cette molécule présenterait également des propriétés anxiolitiques.^[362,363] En 2000, le prétomanide est identifié comme traitement contre la tuberculose résistante.^[364] Cette molécule présente elle aussi un groupement trifluorométhoxy sur un aromatique. En 2019, il devient le troisième traitement anti-tuberculose à recevoir l'approbation de la *Food and Drugs Administration* (FDA), en combinaison avec deux autres molécules. Il permet ainsi de diminuer la lourdeur des traitements utilisés jusque-là et qui nécessitaient la prise de plusieurs dizaines de gélules par jour (Figure 47).

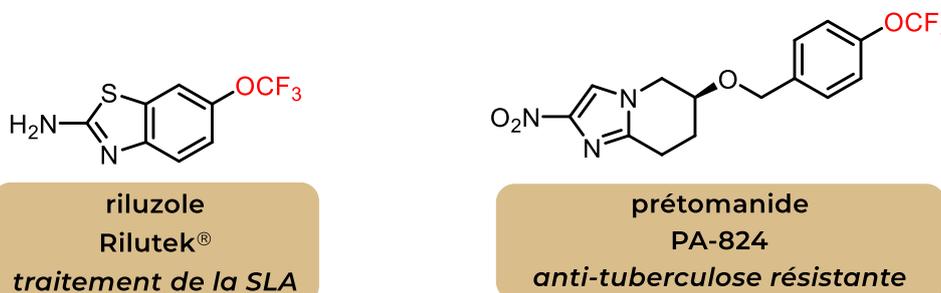


Figure 47 Deux molécules d'intérêt thérapeutique présentant un groupement OCF₃

Le groupement trifluorométhoxy est aussi présent sur des molécules d'intérêt agrochimique. L'indoxacarbe, développé par DuPont, est un pesticide utilisé entre autres contre les puces. Bayer développe en 2003 le flucarbazone en remplaçant l'ester de méthyle du Primisulfuron[®] par un groupe OCF₃ ce qui lui confère une plus grande stabilité. Le flurprimidole, présent dans différents herbicides, présente lui aussi un groupement trifluorométhoxy (Figure 48).^[363]

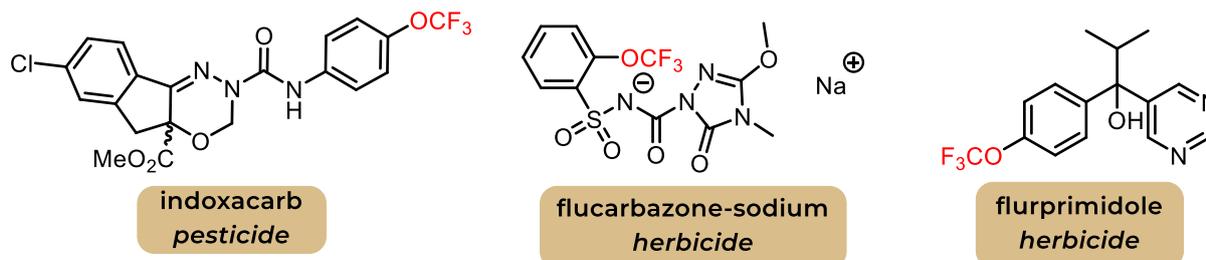


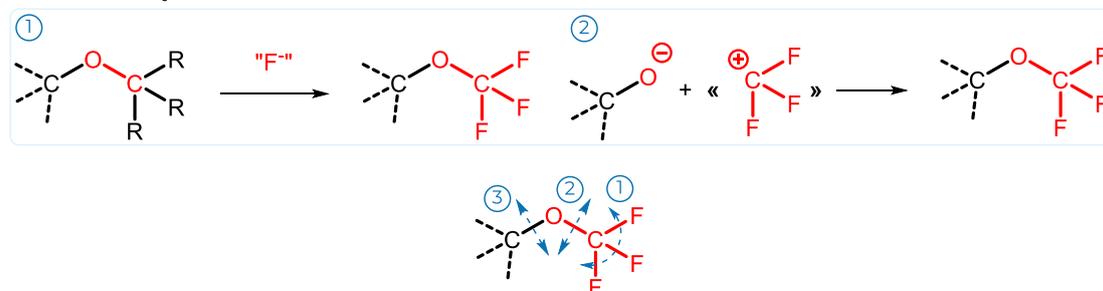
Figure 48 Molécules d'intérêt agrochimique présentant un groupement OCF₃

Ainsi, bien que présents dans de nombreuses molécules, le groupe trifluorométhoxy est le plus souvent situé sur des cycles aromatiques. Cela est principalement dû au manque de méthodes d'introduction fiables et non dangereuses en série aliphatique.

3.2. Trifluorométhoxylation : état de l'art

Contrairement à d'autres groupements fluorés, comme CF₃, l'insertion d'un OCF₃ reste encore un défi de synthèse. Différentes stratégies sont envisageables quant à l'introduction de ce groupement. Historiquement, la première approche fut de fluorer une liaison oxygène-carbone déjà présente. On peut aussi imaginer, comme il a été notamment étudié dans la fin des années 90, trifluorométhyliser une fonction hydroxy. Enfin, la méthode la plus moderne est de directement introduire le groupement OCF₃ par différentes méthodes de trifluorométhoxylation directe (Figure 49).^[357,365-368]

Trifluorométhoxylation indirecte



Trifluorométhoxylation directe

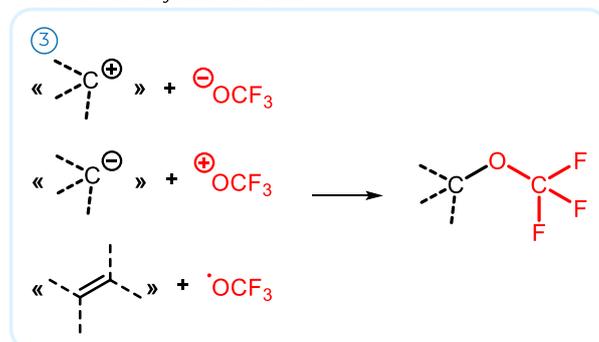


Figure 49 Les différentes méthodes de trifluorométhoxylation

3.2.1. Trifluorométhoxylation indirecte

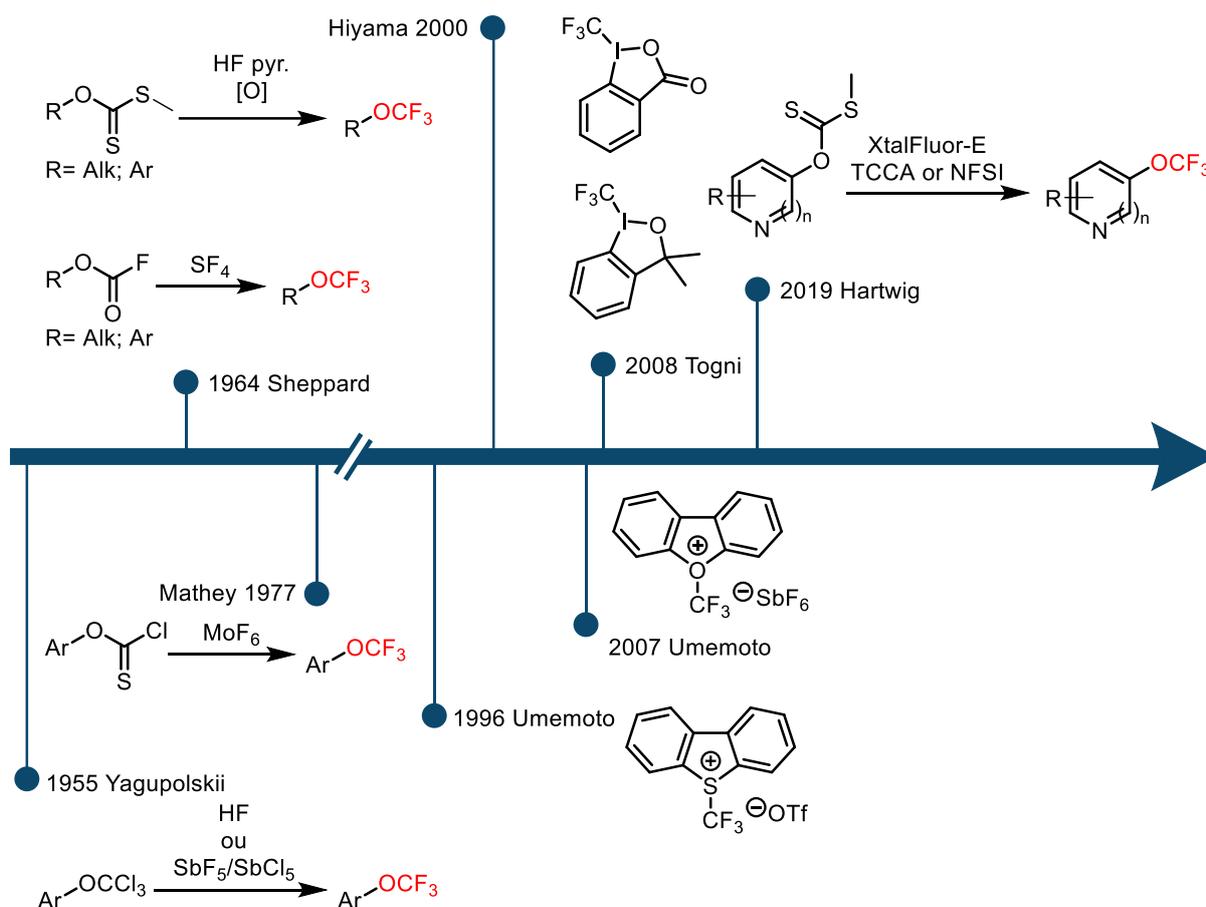


Figure 50 Trifluorométhoxylation indirecte : dates importantes

En 1955 L. Yagupolskii présente la première synthèse de trifluorométhoxyarènes à partir de trichlorométhoxyarènes en présence de fluorure d'hydrogène ou de pentachlorure d'antimoine et de trifluorure d'antimoine.^[369] Cette méthode souffre néanmoins de certaines limitations, notamment l'impossibilité de synthétiser des trifluorométhyléthers d'alkyles. Une dizaine d'années plus tard, W. Sheppard décrit la préparation de trifluorométhyléthers d'aryles^[370] et d'alkyles^[371] par réaction du fluorofomate correspondant et de tétrafluorure de soufre. Pour éviter l'utilisation de SF_4 toxique, F. Mathey publie en 1973 la méthode d'accès à des trifluorométhoxyarènes en mettant des chlorothioformates en présence d'hexafluorure de molybdène.^[372] Plus récemment, le groupe d'Hiyama a mis au point une méthode de fluoration-desulfuration oxydante de dithiocarbonates menant à des alkyles et à des aryles trifluorométhoxylés.^[373] En 2010, notre équipe effectue la préparation de trifluorométhoxypyridines, impossible par les méthodes précédentes. Cette méthode repose sur la réaction du trifluorure d'antimoine sur une pyridine trichlorométhylée issue du chlorothionoformiate correspondant.^[374] Cette méthode est ensuite étendue à la préparation de pyrazoles et de quinoléïnes trifluorométhoxylés.^[150] Hartwig étend la trifluorométhoxylation à une large gamme

de pyridines et hétérocycles grâce à une variante de la méthode d'Hiyama. Ici, un mélange d'acide trichloroisocyanurique (TCCA) ou de *N*-fluorobenzènesulfonimide (NFSI) et de XtaFluor-E® est utilisé pour la trifluorométhylation d'(hétéro)aromatiques (Figure 50).^[375]

La trifluorométhylation de groupements hydroxy est une autre voie largement étudiée pour la synthèse de composés trifluorométhoxylés. T. Umemoto a présenté en 1996 la préparation de plusieurs sels de (trifluorométhyl)dibenzosulfoniums pouvant être utilisés comme réactifs de trifluorométhylation.^[376] Néanmoins, l'utilisation de ce réactif entraîne préférentiellement la *C*-trifluorométhylation et non la *O*-trifluorométhylation. Celle-ci a pu être majoritairement accomplie en utilisant des sels de *O*-(trifluorométhyl)dibenzofuranium où l'atome d'oxygène est supposé augmenter l'électrophilie du groupe CF₃, permettant la trifluorométhylation de phénols, d'alcools aliphatiques ainsi que d'acides sulfoniques.^[347] Des réactifs à base d'iode hypervalent, dont la préparation est plus aisée que ceux décrits par T. Umemoto, ont été présentés par A. Togni. Malgré les faibles rendements de *O*-trifluorométhylation de phénols^[377], ces composés ont entre autre permis la trifluorométhylation d'alcools aliphatiques, en utilisant Zn(NTf₂)₂,^[378] de phénols *N*-hétéroaromatiques,^[379] de sulfonates^[380] ou encore d'hydroxylamines protégées^[381]. En 2015, Qing présente la trifluorométhylation oxydante d'alcools primaires, secondaires et tertiaires médiée à l'argent en présence de TMSF₃ et de Selectfluor®. Cette méthode, passant par un complexe de type FAg(III)OCF₃, permet d'obtenir des rendements entre 31 % et 92 % (Figure 51).^[382]

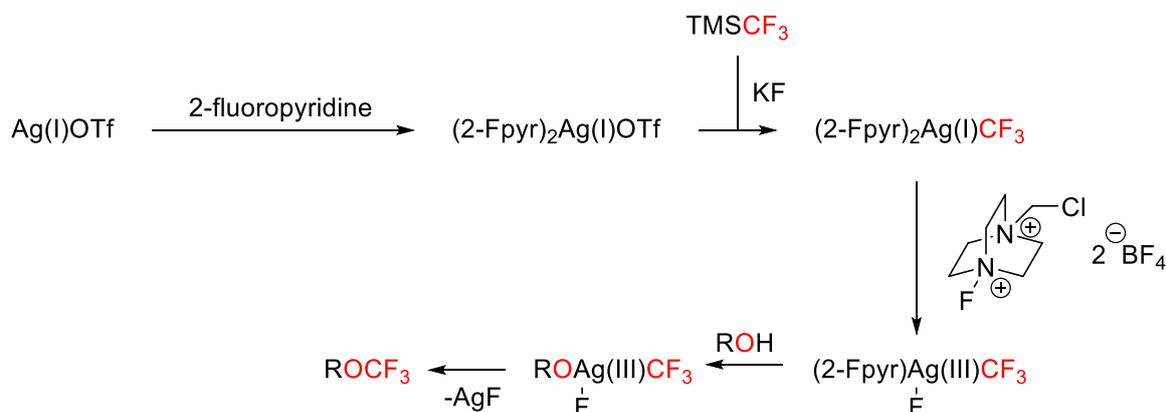


Figure 51 Trifluorométhylation d'alcools par Qing

3.2.2. Trifluorométhoxylation directe

3.2.2.1. Trifluorométhoxylation directe nucléophile

L'anion trifluorométhanolate

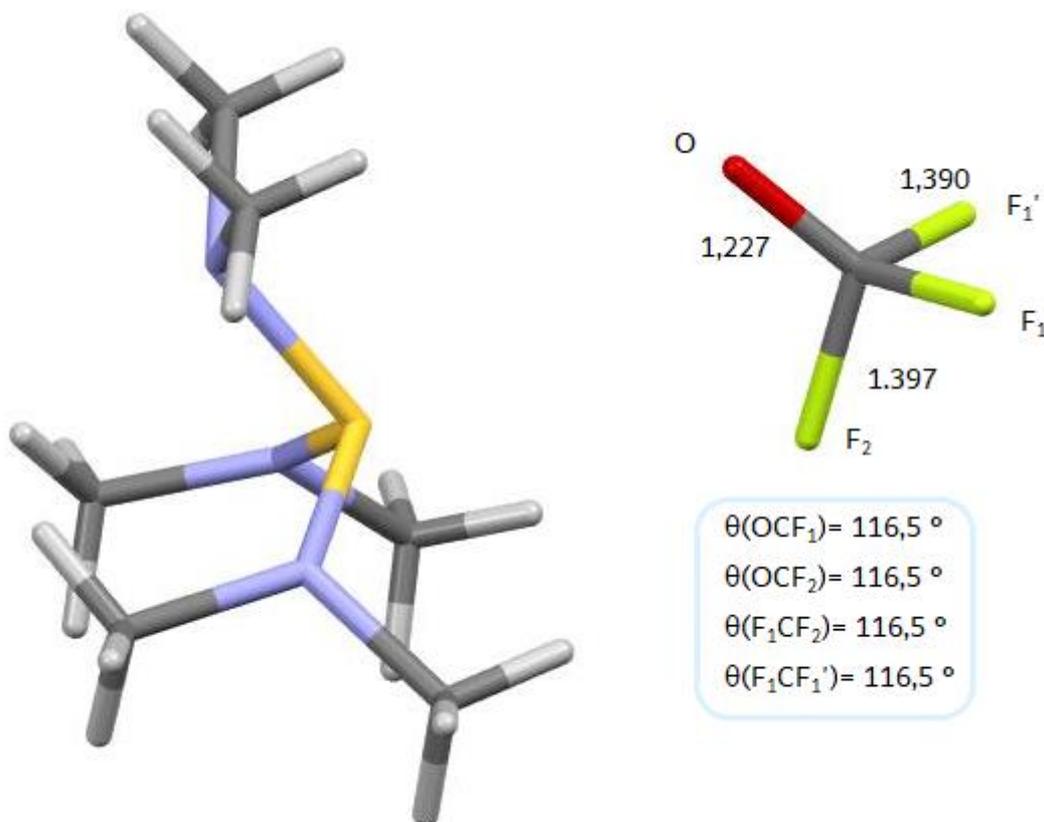


Figure 52 Structure cristallographique du trifluorométhanolate de tris(diméthylamino)sulfonium (TAS•OCF₃)

Les conséquences de l'hyperconjugaison de l'orbitale non liante de l'oxygène et de l'orbitale antiliante σ_{CF}^* au sein de l'anion trifluorométhanolate sont déterminantes quant à sa réactivité. Ce phénomène a été perçu pour la première fois par Dixon lors de l'étude par rayons X de la structure cristalline du trifluorométhanolate de tris(diméthylamino)sulfonium (TAS•OCF₃) (Figure 52).^[383] Celle-ci montre en effet une élongation des liaisons C-F (1390 Å – 1397 Å) par rapport à la normale (1.36 Å)^[384], ainsi qu'une contraction de la liaison C-O (1.227 Å) habituellement d'environ 1.42 Å^[384]. Celle-ci approche la longueur d'une liaison C-O double (1.171 Å). De plus, les angles $\theta(\text{OCF}_3)$ sont plus proches de 120°, valeur pour un carbone sp^2 , que de 109°, valeur pour un carbone sp^3 .

De cette hyperconjugaison découlent les deux principales caractéristiques de l'anion. Premièrement, l'atome d'oxygène étant fortement électropositif, le trifluorométhanolate est très peu nucléophile. Cela explique aussi l'instabilité de cet anion qui, en équilibre avec le fluorophosgène et un anion fluorure, se décompose rapidement à température ambiante. Cependant, sa stabilisation est partiellement

possible. En effet, la charge négative de l'anion étant partagée entre l'atome d'oxygène et les atomes électronégatifs de fluor, la polarisation de l'anion, due à la présence d'un contre-ion au niveau de l'atome d'oxygène, influe sur sa stabilité. Ainsi, il a été démontré que l'utilisation de contre-ions ne permettant que peu cette polarisation, c'est-à-dire avec une grande répartition de charges, serait à même de stabiliser l'anion.^[383,385-388] Ainsi, la trifluorométhoxylation nucléophile va le plus souvent consister à générer l'anion à partir de réactifs spécialement conçus et de le stabiliser avec un contre-ion adapté.

Etat de l'art

En 1977 et 1978, Shreeve présente la synthèse et l'utilisation d'un sulfurane et de l'oxide correspondant pour des réactions de trifluorométhoxylation (Figure 53). Néanmoins, ces réactifs permettant uniquement la trifluorométhoxylation de phénols, leur intérêt reste très limité. En effet lorsqu'ils sont engagés avec des alcools secondaires ou tertiaires, seuls les produits de déshydratation sont obtenus, de même que l'éther symétrique dans le cas de l'utilisation d'un alcool primaire.^[389,390]

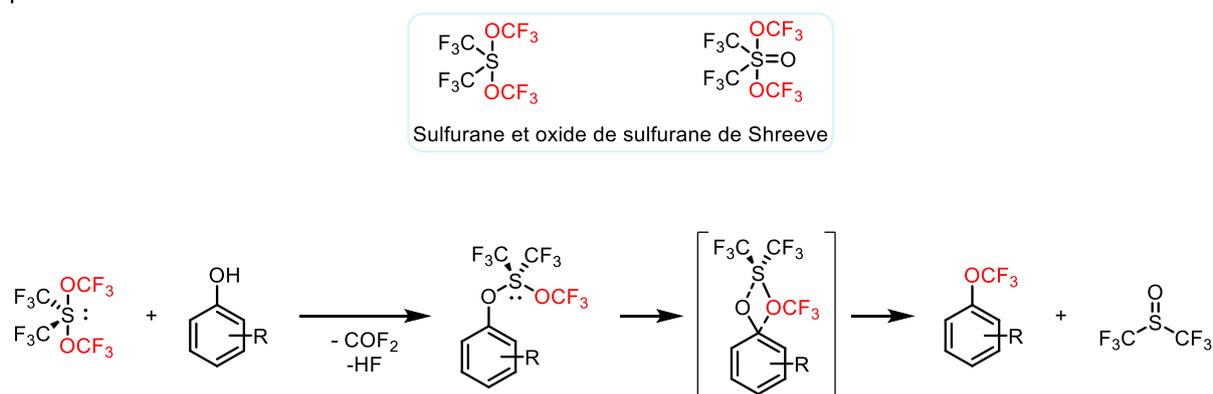


Figure 53 Trifluorométhoxylation de phénols à l'aide du sulfurane de Shreeve

En 1985, se basant sur les résultats de Dixon^[383] et de Middleton, Trainor montre que le complexe $(\text{TAS}\bullet\text{OCF}_3)$ est assez nucléophile pour préparer des dérivés de sucres trifluorométhoxylés à partir de bromures ou de triflates correspondants. Néanmoins, l'obtention de produits monofluorés, l'atome de fluor venant de la décomposition de l'anion, et la nécessité de réaliser la réaction avec les triflates à reflux reflètent les caractéristiques spécifiques du trifluorométhanolate (Figure 54).

- Introduction -

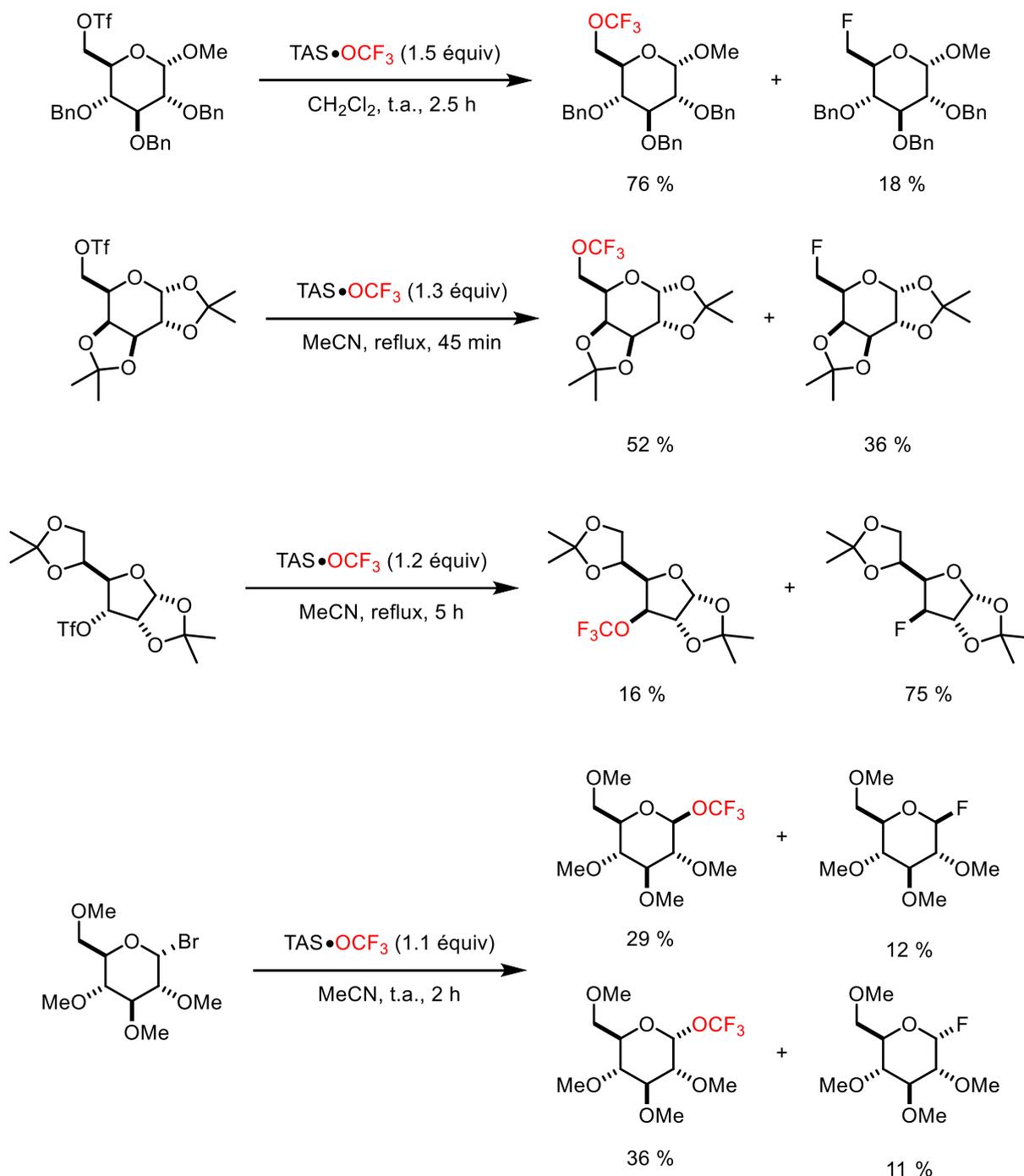


Figure 54 Résultats de l'étude de Trainor

Plus de vingt ans plus tard, Kolomeitsev présente la préparation de nouveaux sels de trifluorométhanolate ainsi que leur réactivité envers des triflates, des halogénures et des arynes. Dans un premier temps, ces sels sont préparés par réaction de leur analogue fluoré et du triflate de trifluorométhyle (TFMT).^[391] Ce dernier, liquide à bas point d'ébullition ($\approx 20\text{ }^\circ\text{C}$) dont la première synthèse pratique date de 1976, permet en effet l'obtention de fluoro(trifluorométhyl)sulfone et de l'anion trifluorométhanolate lorsque mis en présence de fluorure (Figure 55).^[392]

Peu après, le groupe de Langlois utilise directement le TFMT comme réactif de trifluorométhoxylation et compare les résultats selon l'utilisation de fluorure

d'argent ou de fluorure de triphényldifluorosilicate de tétrabutylammonium (TBAT) comme source de fluorure (Figure 56 a)). Cependant, l'utilisation de TFMT rend nécessaire la réalisation de la réaction en tube scellé pour contrebalancer la décomposition de l'anion trifluorométhanolate en fluorophosgène.^[396]

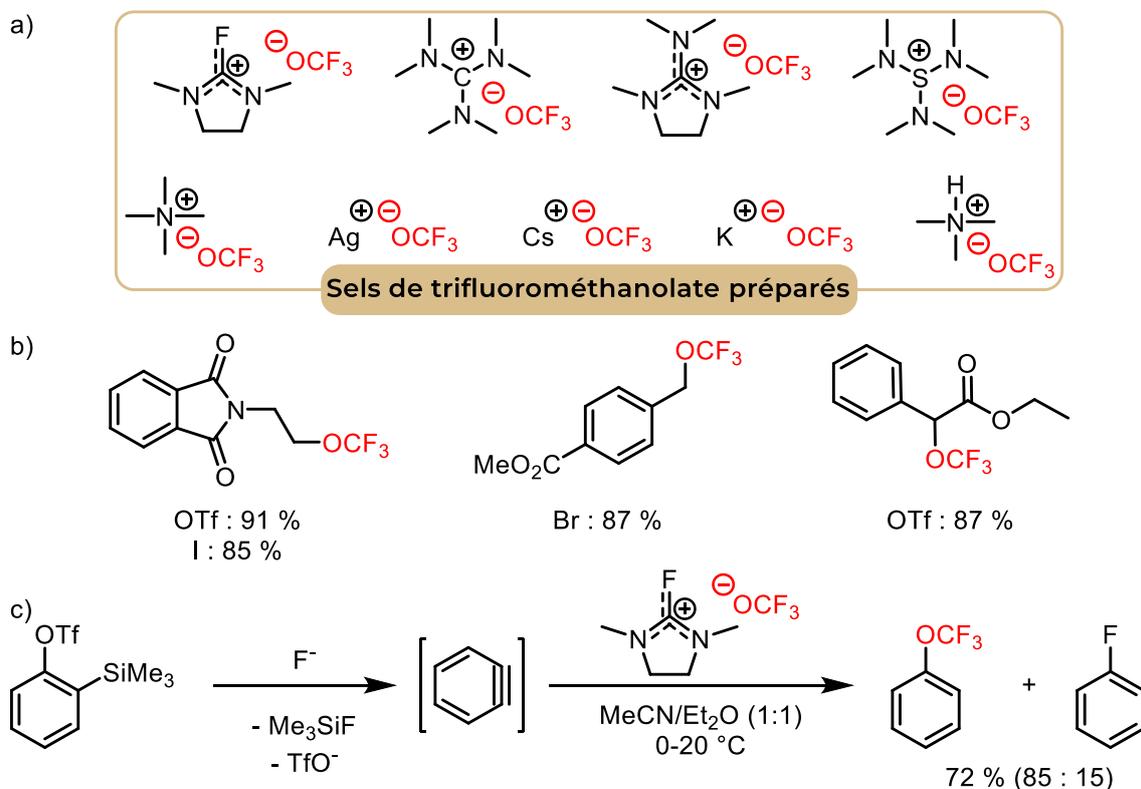


Figure 55 a) Sels de trifluorométhanolate préparés par Kolomeitsev. b) Exemples de molécules synthétisées. c) Schéma de trifluorométhoxylation d'arynes.

La même année, une alternative au TFMT est présentée par Langlois. Le 2,4-dinitro(trifluorométhoxy)benzène (DNTB), liquide à température ambiante, peut subir une substitution nucléophile aromatique par le fluorure de triphényldifluorosilicate de tétrabutylammonium (TBAT) permettant la trifluorométhoxylation de divers halogénures (Figure 56 b)). Néanmoins, sa faible efficacité limite son application en synthèse. Il est cependant à noter que ce réactif a aussi été utilisé sous irradiation micro-ondes où de meilleurs résultats ont pu être obtenus.^[393]

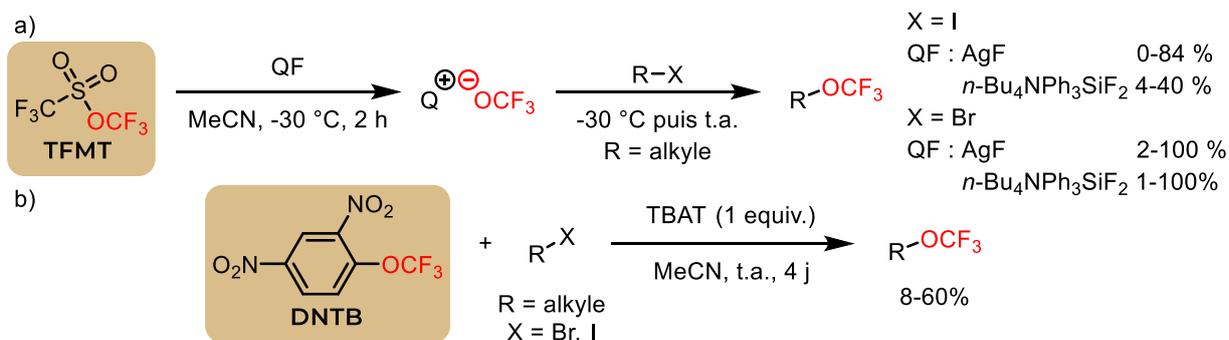


Figure 56 a) Utilisation du TFMT comme réactif de trifluorométhoxylation. b) Utilisation du 2,4-dinitro(trifluorométhoxy)benzène comme réactif de trifluorométhoxylation

En 2011, Ritter présente la première réaction de trifluorométhoxylation médiée par un métal. En présence de TAS•OCF₃, d'hexafluorophosphate d'argent et de Selectfluor®, il effectue la préparation de trifluorométhoxyarènes à partir d'arylstannanes. De plus, avec la même méthode il parvient à réaliser la trifluorométhoxylation d'acides boroniques, en un pot (Figure 57).^[394]

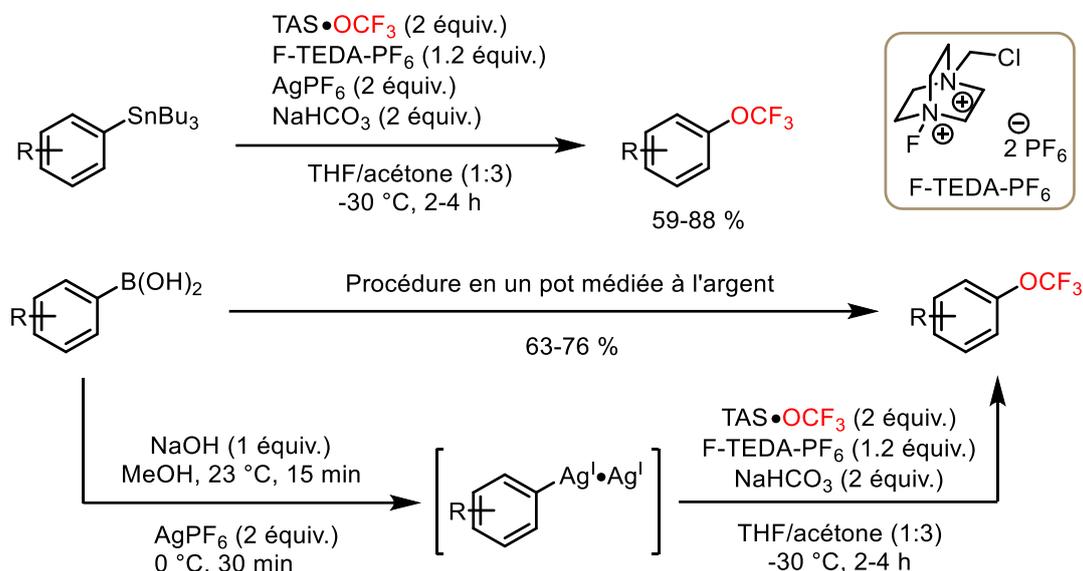


Figure 57 Trifluorométhoxylation d'arylstannanes et d'acides boroniques par Ritter

En 2014, Ngai décrit une réaction de trifluorométhoxylation d'anilines puis plus tard de *N*-hétérocycles par migration du groupe OCF₃.^[395-397] Dans un premier temps, une hydroxylamine protégée est trifluorométhylée par le réactif de Togni puis plus tard en utilisant une quantité catalytique de ruthénium et un excès de iodotrifluorométhane. La *N*-aryl-*N*-(trifluorométhoxy)amine obtenue se décompose à 80 °C dans le nitrométhane pour aboutir à l'aniline trifluorométhoxylée en position 2. Une importante étude mécanistique a permis de proposer un mécanisme passant par la rupture hétérolytique de la liaison N-O pour donner une paire d'ions intimes (Figure 58).^[398]

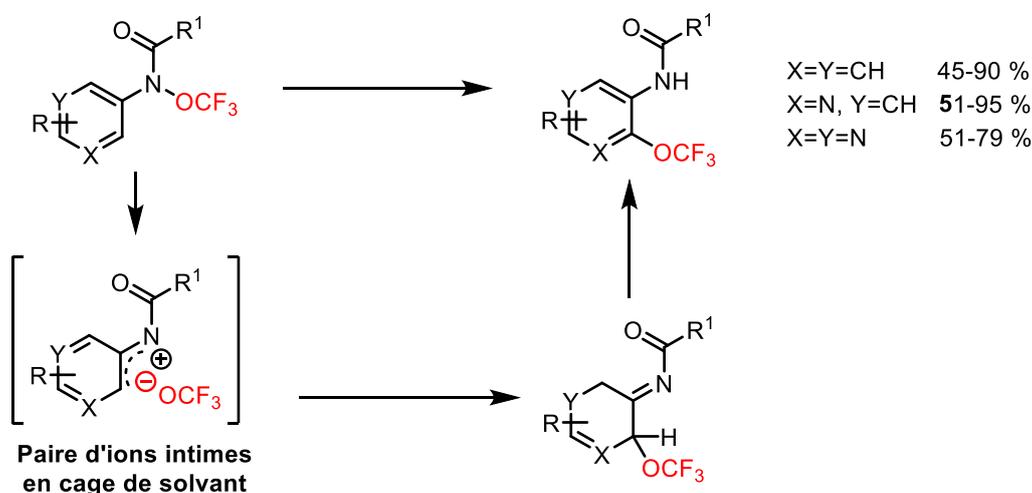


Figure 58 Trifluorométhoxylation par migration du groupe OCF₃ par Ngai

L'année suivante, Weng décrit la préparation, l'utilisation et l'étude théorique du complexe (Aryl-BIAN)Ag(OCF₃)•THF.^[399] Des rendements satisfaisants à très bons sont obtenus pour les trifluorométhoxylations de bromures de benzyles réalisée avec ce complexe (Figure 59). Néanmoins, son intérêt synthétique est limité par sa relative stabilité et par sa synthèse à partir du TFMT.^[400]

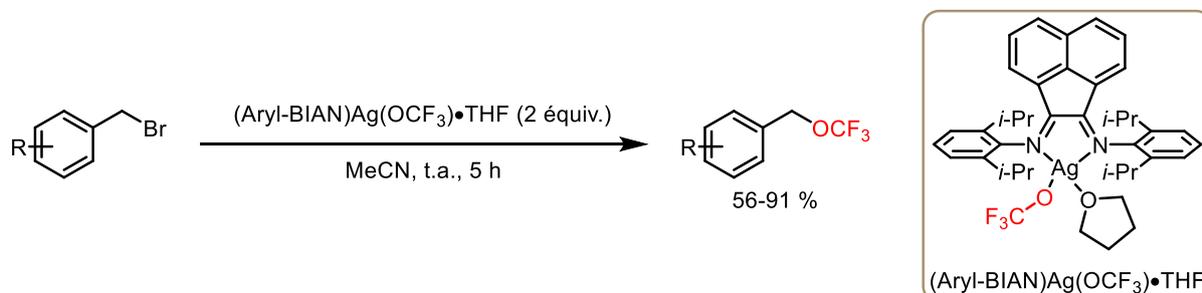


Figure 59 Utilisation du complexe (Aryl-BIAN)Ag(OCF₃)•THF par Weng pour la trifluorométhoxylation de bromures benzyles

La même année, Liu présente une réaction d'aminotrifluorométhoxylation intramoléculaire d'alcènes donnant accès à des pipéridines trifluorométhoxylées avec de bons rendements.^[401] Il souligne l'implication d'un complexe Pd^{IV}OCF₃, plus stable, facilitant l'étape d'élimination réductrice et limitant ainsi la β-élimination de fluorure. En 2019, il décrit une version énantiosélective de cette réaction où l'utilisation d'un ligand Pyox encombré est nécessaire au succès de la réaction (Figure 60).^[402] De plus contrairement à la première version de la réaction où AgOCF₃ était utilisé, c'est ici le CsOCF₃ qui a été choisi. À noter que les sels de trifluorométhanolate sont ici aussi préparés à partir du TFMT.

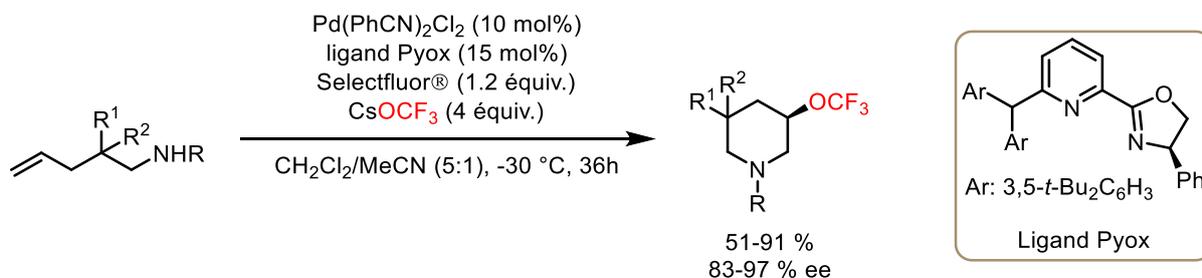


Figure 60 Préparation de pipéridines par aminotrifluorométhoxylation sélective de Liu

En 2016, Zhang publie une méthode de trifluorométhoxylation d'α-diazo esters par l'AgOCF₃ généré *in-situ* à partir de TFMT. Cette méthode permet la synthèse d'esters (E)-α,β-insaturés α ou γ-trifluorométhoxylés (Figure 61).^[403]

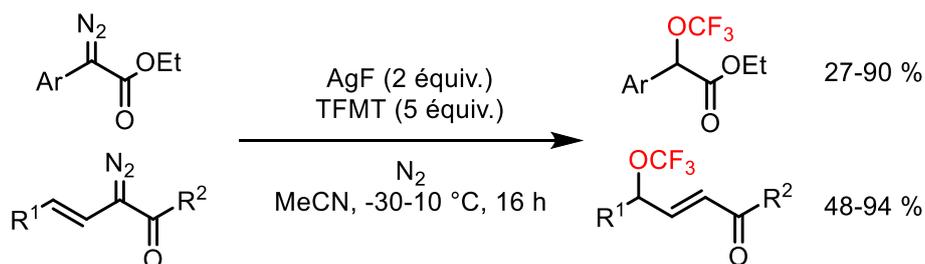


Figure 61 Trifluorométhoxylation d'α-diazo esters par Zhang

Tang présente en 2017, la première utilisation d'acides arènesulfoniques *O*-trifluorométhylés (TFMS) selon la méthode décrite par Togni, comme réactifs de trifluorométhoxylation.^[404] Engagé avec un alcène en présence de fluorure d'argent, d'une source de brome électrophile et d'un ligand chiral, le *p*-fluorobenzènesulfonate de trifluorométhyle (*p*F-TFMS) permet une réaction de bromotrifluorométhoxylation. Par cette méthode, un grand nombre d'alcènes cycliques, acycliques, activés ou non et plus ou moins complexes ont pu être trifluorométhoxylés avec des rendements satisfaisants à excellents et des excès énantiomériques allant jusqu'à 84%. La sélectivité de la réaction est expliquée grâce à la représentation de l'état de transition où un empilement π avec la quinoléine du catalyseur place le substrat dans une poche chirale. L'amine tertiaire du catalyseur active le DBDMH et dirige le brome vers la double liaison. Enfin, un atome d'azote de la quinoléine coordine l'argent et le rapproche de la double liaison. En 2020, ce procédé a été étendu à la iodotrifluorométhoxylation non asymétrique d'alcènes, NIS étant la source de iodure. Cependant, malgré l'utilisation du même ligand chiral, les auteurs n'ont pas ici observé d'énantiosélectivité. (Figure 62 et Figure 63).^[405]

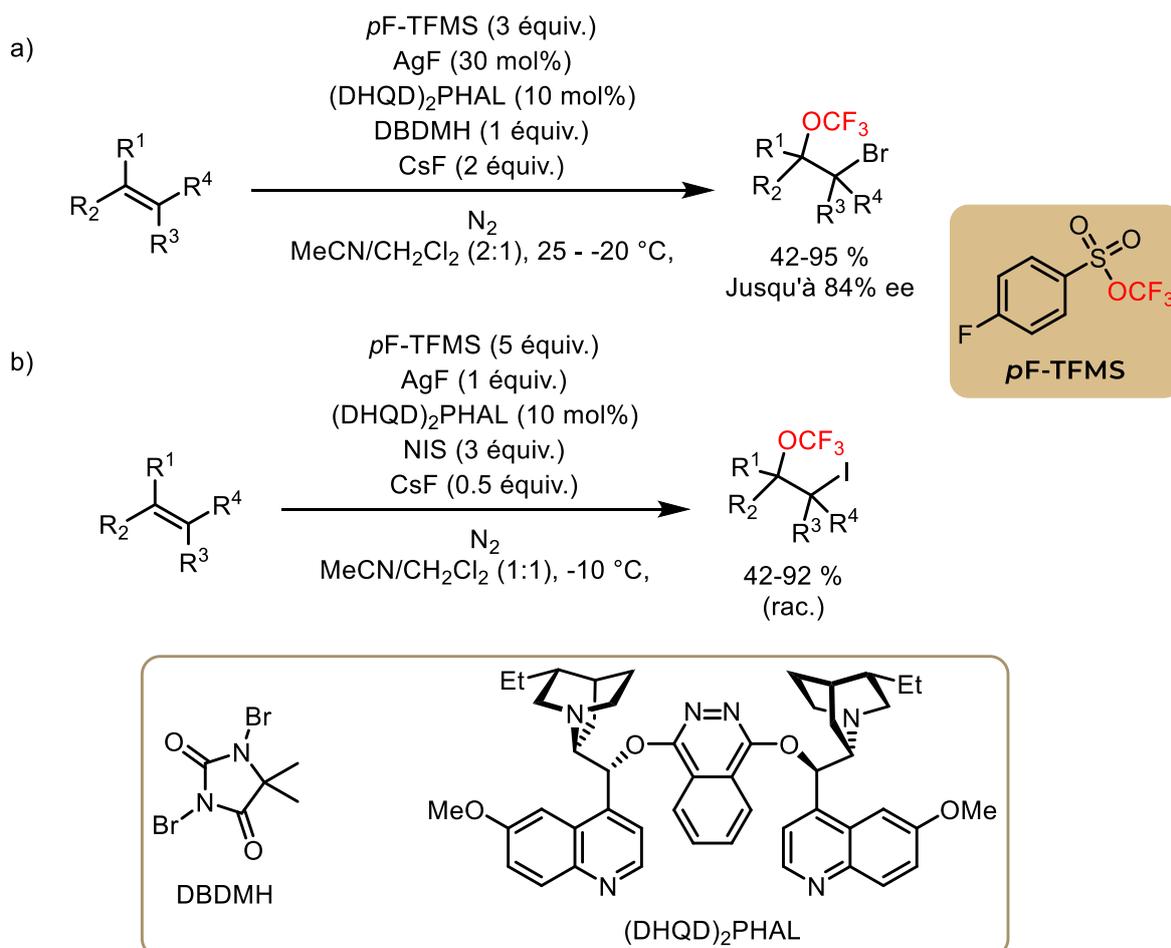


Figure 62 a) Bromotrifluorométhoxylation b) Iodotrifluorométhoxylation

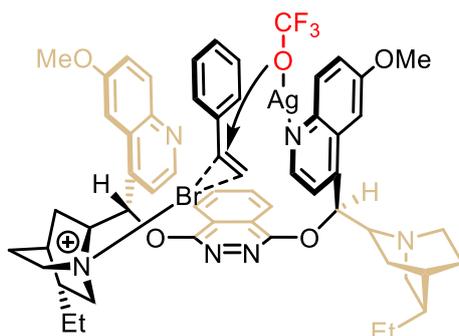


Figure 63 État de transition proposé par les auteurs pour la bromotrifluorométhoxylation de Tang

La première réaction de trifluorométhoxylation de liaisons C-H allyliques catalysée au palladium est décrite la même année par Liu.^[406] La présence d'un sel de trifluorométhanolate moins soluble (CsOCF_3 , préparé à partir du TFMT) permet la génération lente de AgOCF_3 et limite sa décomposition (Figure 64).

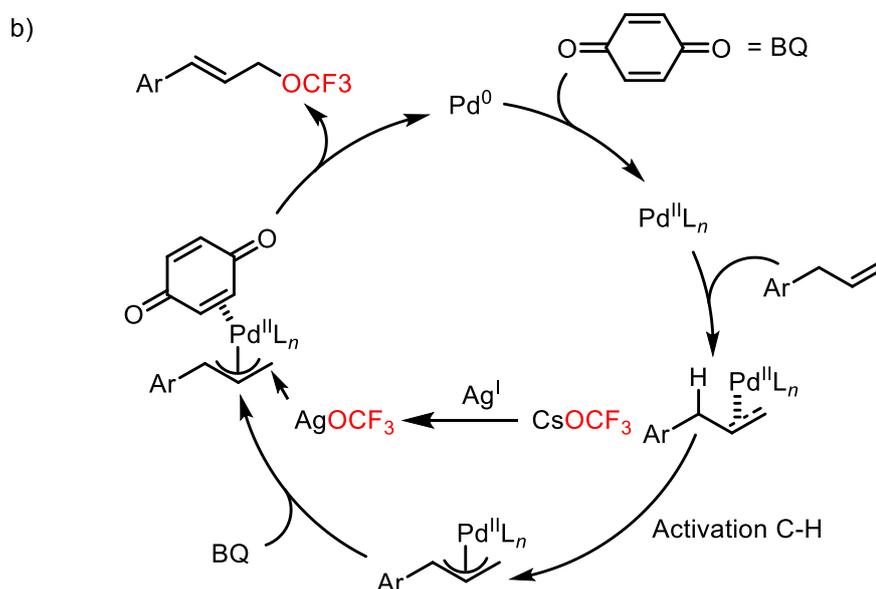
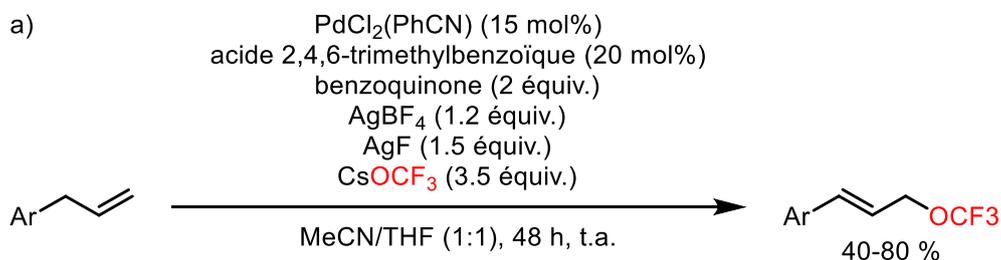


Figure 64 a) Trifluorométhoxylation de liaisons C-H allyliques par Liu b) Mécanisme proposé par les auteurs

En 2018, le groupe de Tang présente une nouvelle méthode innovante de trifluorométhoxylation.^[407] Par réaction avec le fluorophosgène issu de la décomposition de l'anion OCF_3^- , une fonction hydroxy peut être convertie en fluorofomate qui peut servir de groupe partant lors d'une réaction de $\text{S}_{\text{N}}2$ avec un

second équivalent d'anion OCF_3^- . Cette méthode permet la trifluorométhoxylation d'un grand nombre d'alcools primaires et secondaires (Figure 65).

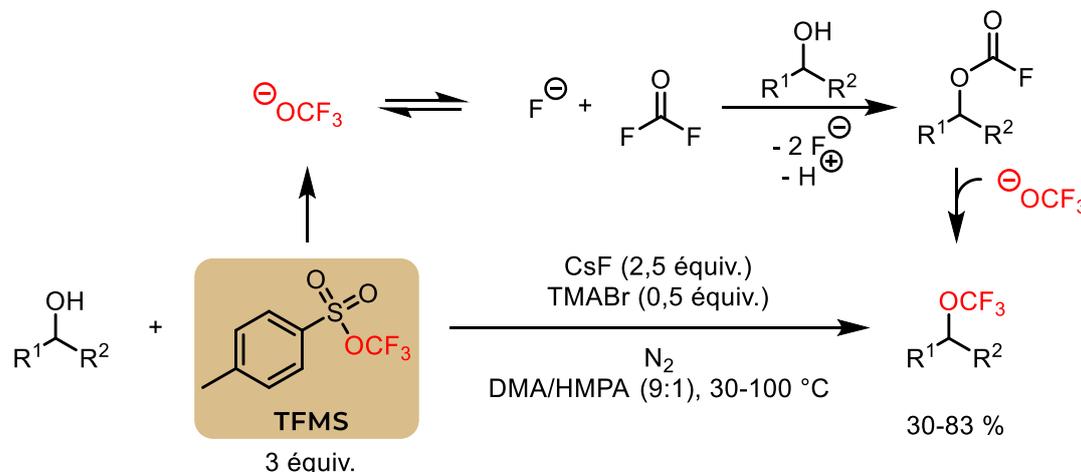


Figure 65 Déshydroxytrifluorométhoxylation d'alcools par Tang

Le groupe de Liu publie ensuite un procédé de ditrifluorométhoxylation d'alcènes non-activés passant à nouveau par un complexe de palladium à haute valence^[408]. Après une première étape de trifluorométhoxypalladation, le centre métallique est oxydé par un dérivé du SelectFluor® pour en permettre une seconde (Figure 66). À noter que comme dans sa précédente étude, le sel de trifluorométhanolate est préparé à partir du TFMT.

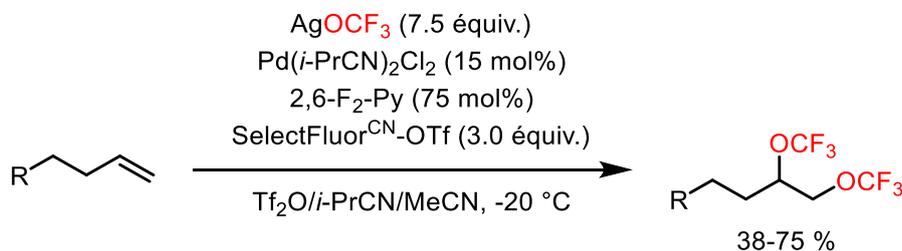


Figure 66 Ditrifluorométhoxylation d'alcènes par Liu

C'est à nouveau le groupe de Tang qui décrit l'étude suivante, présentant le premier exemple de trifluorométhoxylation photocatalysée.^[409] L'azidotrifluorométhoxylation de styrènes a été achevée grâce à un photocatalyseur au ruthénium, une source de N_3^\bullet , et la combinaison AgF/TFMS (Figure 67 et Figure 68).

- Introduction -

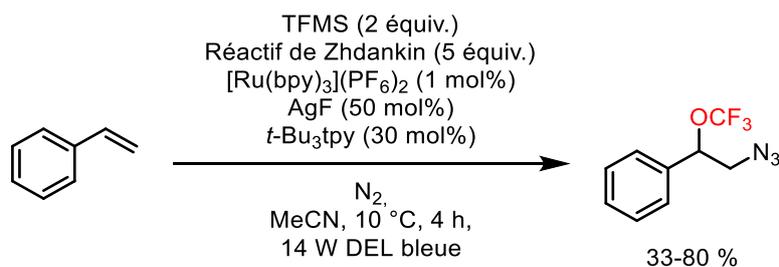


Figure 67 Azidotrifluorométhoxylation d'alcènes par Tang

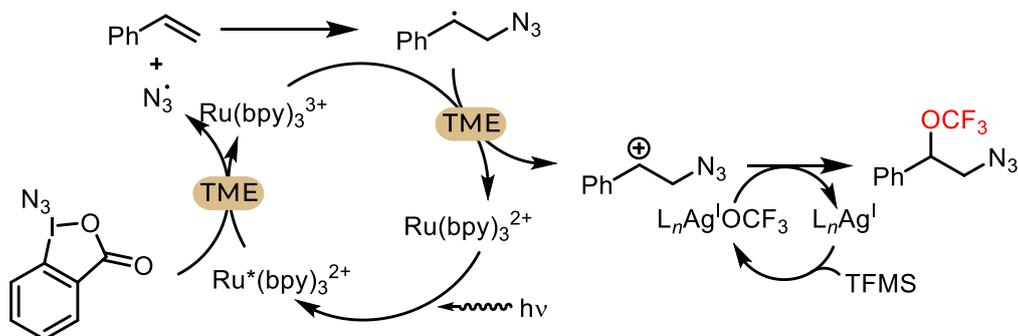
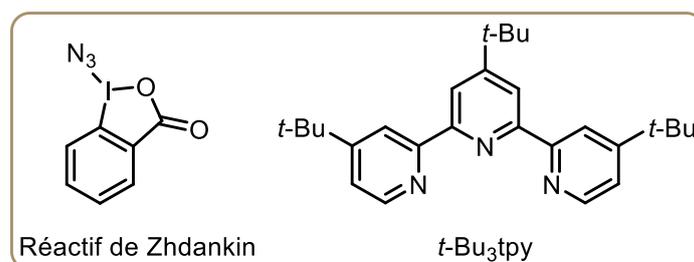


Figure 68 Mécanisme proposé pour l'azidotrifluorométhoxylation d'alcènes de Tang

À son tour, le groupe de Hu publie la méthode de préparation d'un nouveau réactif de trifluorométhoxylation, le benzoate de trifluorométhyle (TFBz).^[410] Il prouve d'abord la réactivité en réalisant l'halogénotrifluorométhoxylation d'arynes puis réalise la substitution nucléophile d'halogénures et de triflates, la bromotrifluorométhoxylation de styrène de Tang^[404] et la trifluorométhoxylation d'arylstannanes de Ritter.^[394] La synthèse du TFBz repose sur la génération du trifluorométhanolate par l'attaque d'un fluorure sur le fluorophosgène issu de la réaction entre du fluorure de potassium et du triphosgène. Le trifluorométhanolate peut ensuite substituer l'atome de brome du bromure de benzoyle pour donner le produit souhaité (Figure 69 et Figure 70).

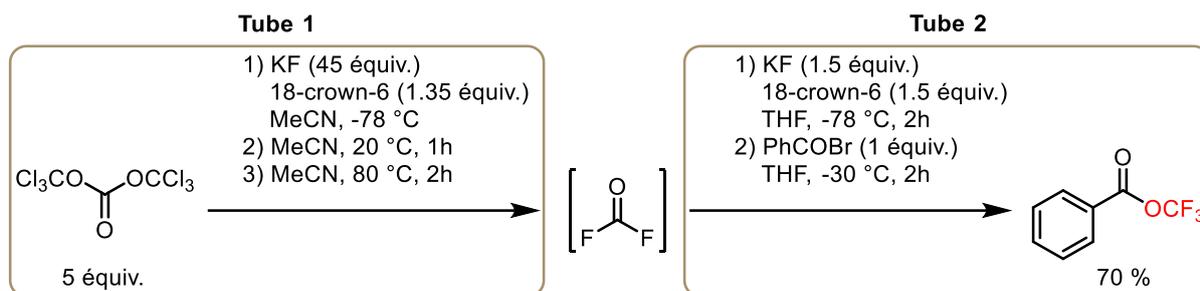
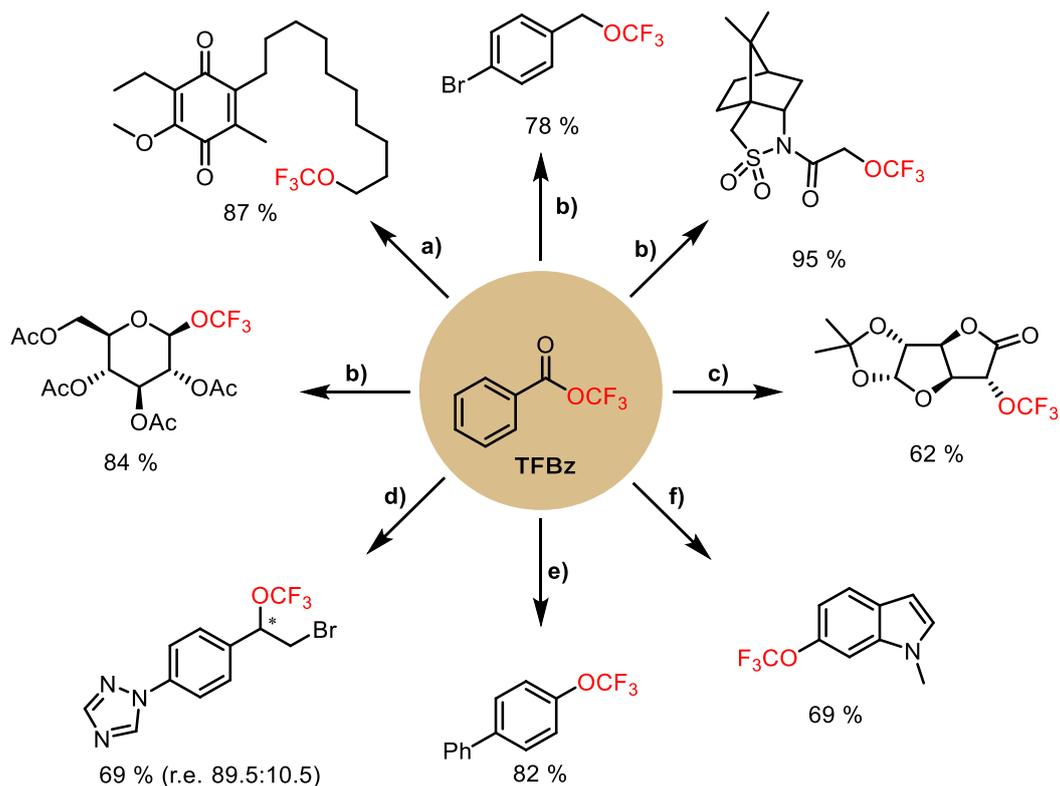


Figure 69 Préparation du benzoate de trifluorométhyle par Hu



- a)** R-I, AgF, MeCN, t.a. **b)** R-Br, AgF, MeCN, t.a. **c)** (i) KF/*cis*-DCy-18-C-6, AcOEt, t.a. (ii) R-OTf, -30 °C - t.a. **d)** alcène, AgF (cat.), (DHQD)₂PHAL (cat.), DBDMH, CsF, MeCN/CH₂Cl₂, t.a. - -20 °C **e)** (i) KF/*cis*-DCy-18-C-6, THF, rt, (ii) Ar-SnBu₃, AgPF₆, F-TDAE-PF₆, NaHCO₃, acetone/THF, -30 °C **f)** substrat, KF/*cis*-DCy-18-C-6, EtOAc/MeCN, rt

Figure 70 Utilisation du benzoate de trifluorométhyle par Hu

Toujours la même année, Hartwig présente une nouvelle méthode d'accès à des hétéromarènes trifluorométhoxylés.^[411] L'originalité de cette réaction réside non seulement dans le fait de ne nécessiter aucun métal mais aussi dans l'activation du TFMT par le substrat lui-même. Partant d'un *N*-oxyde de quinoléine, l'activation du TFMT se fait par attaque de l'atome de soufre par l'atome d'oxygène du *N*-oxyde, générant l'anion OCF₃⁻ et le triflate correspondant. Le produit final est obtenu après attaque du trifluorométhanolate en position 2 et réaromatisation (Figure 71).

- Introduction -

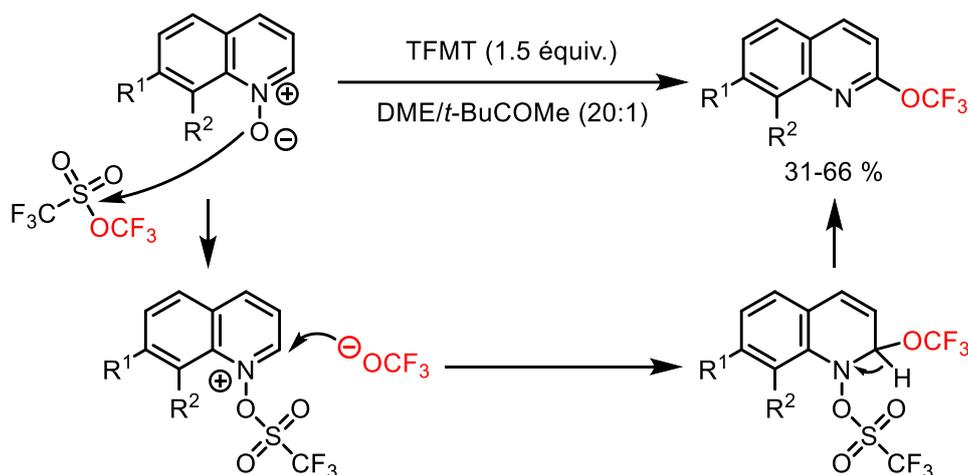


Figure 71 Trifluorométhoxylation d'hétéroaromatiques par Hartwig

Une seconde méthode de déshydroxytrifluorométhoxylation est publiée par le groupe de Gu (Figure 72).^[412] Cette méthode, plus rapide que celle de Tang^[407], nécessite néanmoins la préparation d'AgOCF₃ à partir de TFMT.

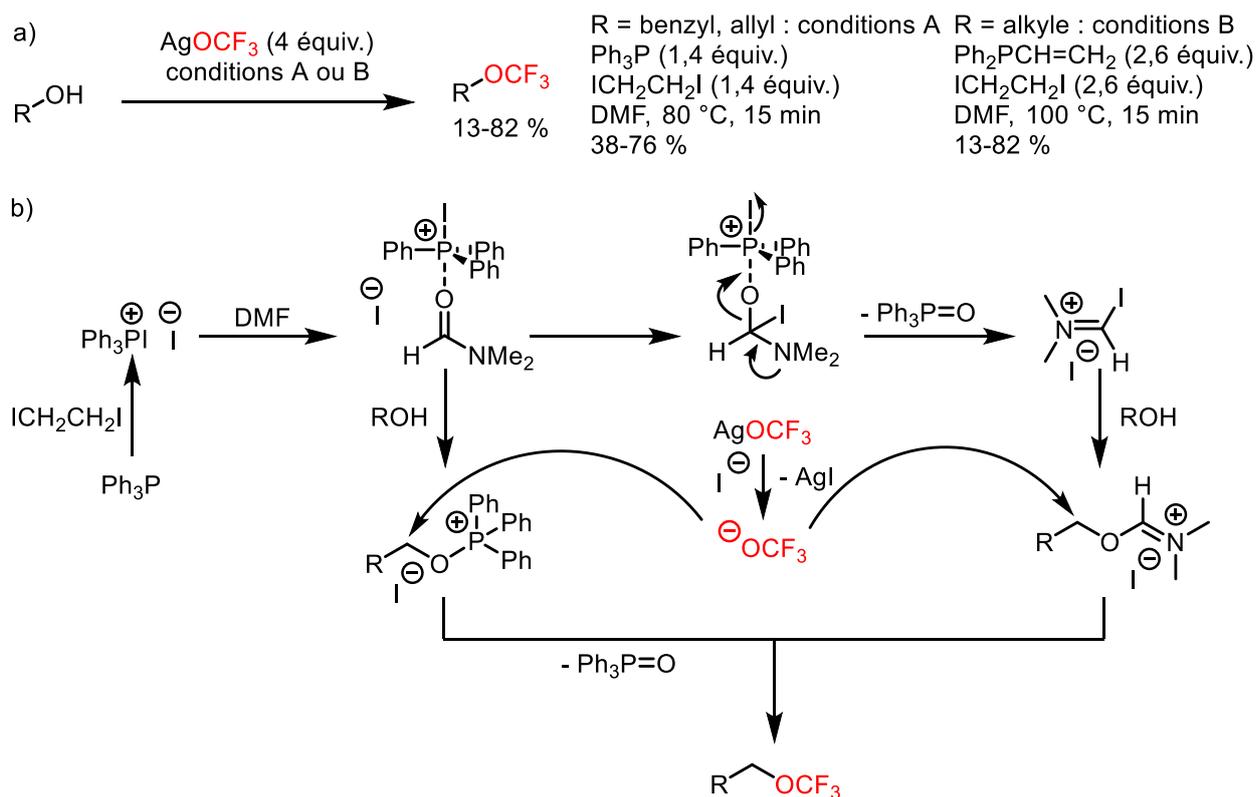


Figure 72 a) Déshydroxytrifluorométhoxylation d'alcools par Gu. B) mécanisme de déshydroxytrifluorométhoxylation d'alcools aliphatiques

À nouveau, Tang utilise le *p*F-TFMS pour réaliser une réaction de trifluorométhoxylation oxydante promue à l'argent (Figure 73).^[413] Différents types de conditions sont utilisés pour obtenir des produit trifluorométhoxylés en position benzylique avec des rendement de 21 à 81%. Une analyse mécanistique permet de mettre au jour l'intervention d'un radical benzylique vraisemblablement oxydé par

un complexe $\text{F}Ag^{\text{II}}\text{OCF}_3$. Au cours de cette étude, lors de leurs essais de ditrifluorométhoxylation benzylique, les auteurs observent pour la première fois la formation de trifluorométhyléthers α -fluorobenzyles.

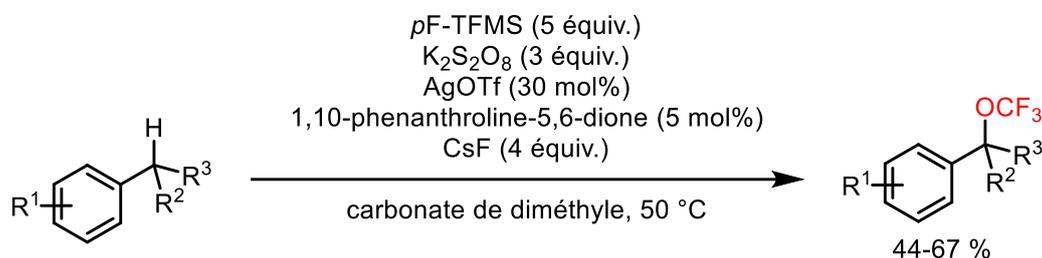


Figure 73 Exemples de trifluorométhoxylation promues à l'argent par Tang

Le mois suivant, diverses fonctionnalisations d'alkylsilanes médiées par l'argent, dont la trifluorométhoxylation, sont présentées par le même groupe (Figure 74).^[414] Avec le TFMS comme réactif de trifluorométhoxylation, cette méthode leur permet d'obtenir différents produits trifluorométhoxylés avec des rendements allant de 9 % avec un alkylsilane secondaire jusqu'à 66 % avec un primaire. Les auteurs proposent un mécanisme passant par un intermédiaire radicalaire, précisant que les études réalisées ne permettent pas d'exclure l'intervention d'un intermédiaire cationique.

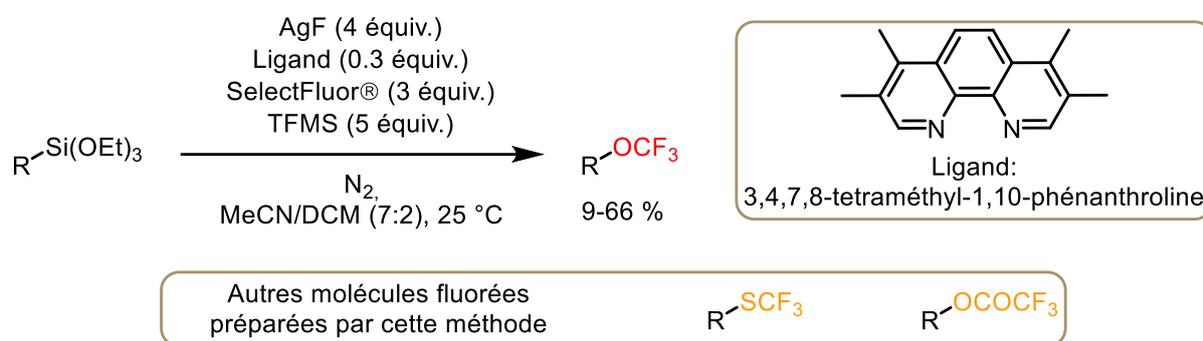


Figure 74 Trifluorométhoxylation d'alkylsilanes par Tang

L'ouverture d'époxydes par réaction de trifluorométhoxylation catalysée au cobalt est présentée le mois suivant, par le groupe de Tang.^[415] En effet, l'utilisation de complexes de type SalenCoX permet l'activation de l'époxyde ainsi que l'activation du TFMS tout en se passant de fluorure (Figure 75). Lors de leur étude, sachant que les excellents excès énantiomériques observés ne résultent que de la rétention de chiralité du substrat, les auteurs ont réalisé les expériences préliminaires à une version énantiosélective de la réaction mais ont finalement conclu que le ligand utilisé ne le permettait pas.

En 2019, Tang utilise une seconde fois la photocatalyse pour décrire la trifluorométhoxylation de sels de diazoniums d'aryles promue au cuivre.^[416] La génération d'un radical aryle puis du complexe à haute valence aryl- $\text{Cu}^{\text{III}}\text{-OCF}_3$,

permet d'obtenir après élimination réductrice des trifluorométhoxyarènes avec des rendements allant de 27 % à 81 % (Figure 76).

Quelque mois plus tard, Shen présente la préparation du complexe $[\text{Ag}(\text{bpy})(\text{PPh}t\text{Bu}_2)(\text{OCF}_3)]$ stable plusieurs mois sous forme solide et 2 jours en solution à température ambiante.^[417] Il l'utilise pour la trifluorométhoxylation de nosylates d'alkyles, ce qui lui permet d'obtenir des rendements allant de 45 % à 91 % avec une bonne stéréorétention. Les études mécanistiques semblent montrer que l'espèce trifluorométhoxylante serait un complexe dimérique d'argent ponté par la bipyridine (Figure 77).

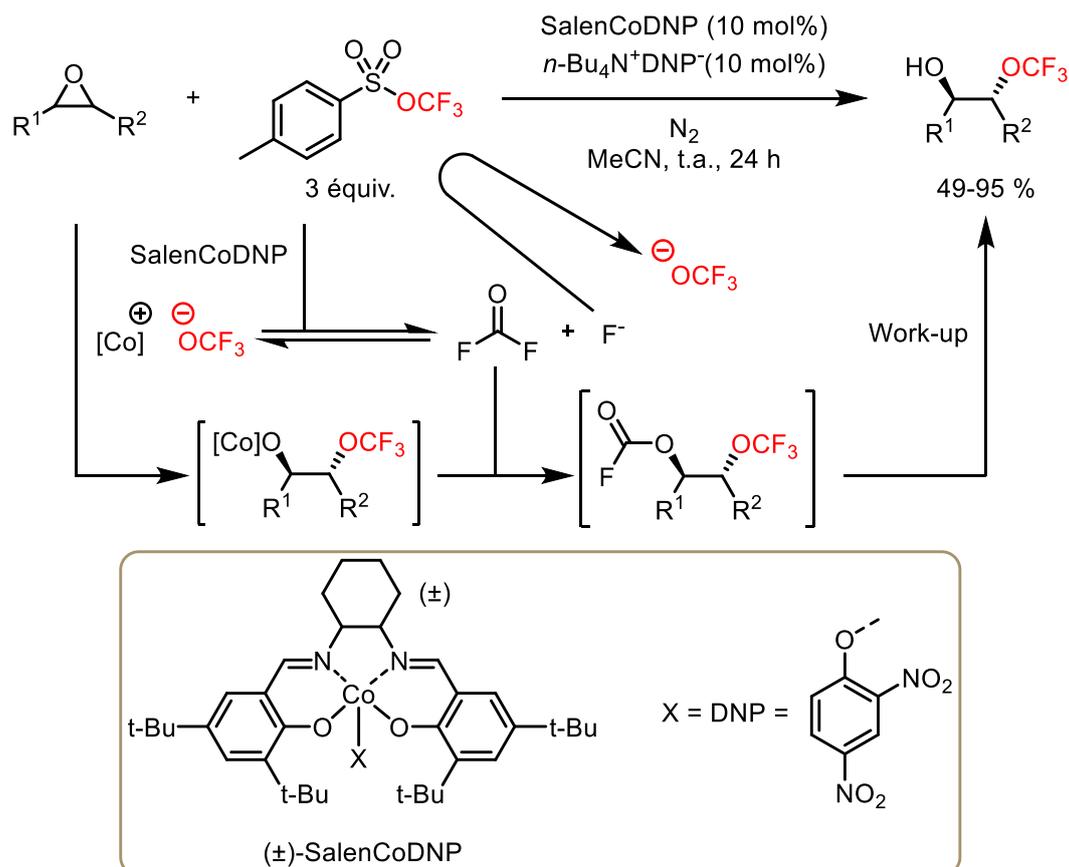


Figure 75 Ouverture d'époxydes par réaction de trifluorométhoxylation catalysée au cobalt par Tang

Similairement à la méthode développée par Hu avec le TFBz, Zhu présente en 2019 la iodotrifluorométhoxylation d'arynes en utilisant le TFMS comme réactif de trifluorométhoxylation et l'iodure de perfluorobutyle comme source d'iode électrophile (Figure 78).^[418]

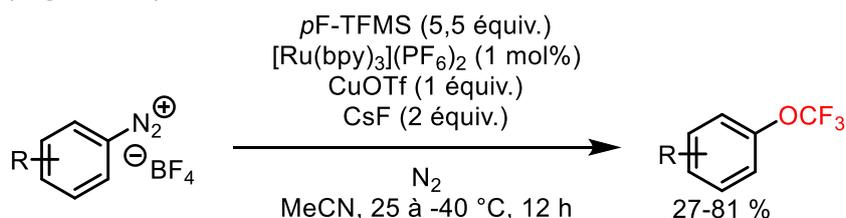


Figure 76 Trifluorométhoxylation photocatalysée de sels de diazoniums promue au cuivre par Tang

En complément de ses travaux sur la trifluorométhoxylation photocatalysée d'arènediazonioms médiée au cuivre, Tang publie en 2019 une trifluorométhoxylation de type Sandmeyer. Cette réaction, médiée à l'argent, permet l'obtention de divers (hétéro)aromatiques substitués par un groupement OCF_3 . À noter à nouveau que AgOCF_3 , dont 5 équivalents sont utilisés ici, est préparé à partir de TFMT (Figure 79).^[419]

Xiao décrit fin 2019 une méthode très intéressante de trifluorométhoxylation à partir du difluorocarbène.^[420] En effet, l'oxydation de ce carbène permet la formation de fluorophosgène qui peut ensuite aboutir à l'anion OCF_3^- après attaque par un fluorure (Figure 80). Cette méthode a été utilisée pour la préparation de divers produits trifluorométhoxylés. De plus, l'utilisation de $\text{DMSO-}^{18}\text{O}$ marqué a permis de prouver le mécanisme réactionnel mais aussi de préparer une librairie de produits ^{18}O -trifluorométhoxylés.

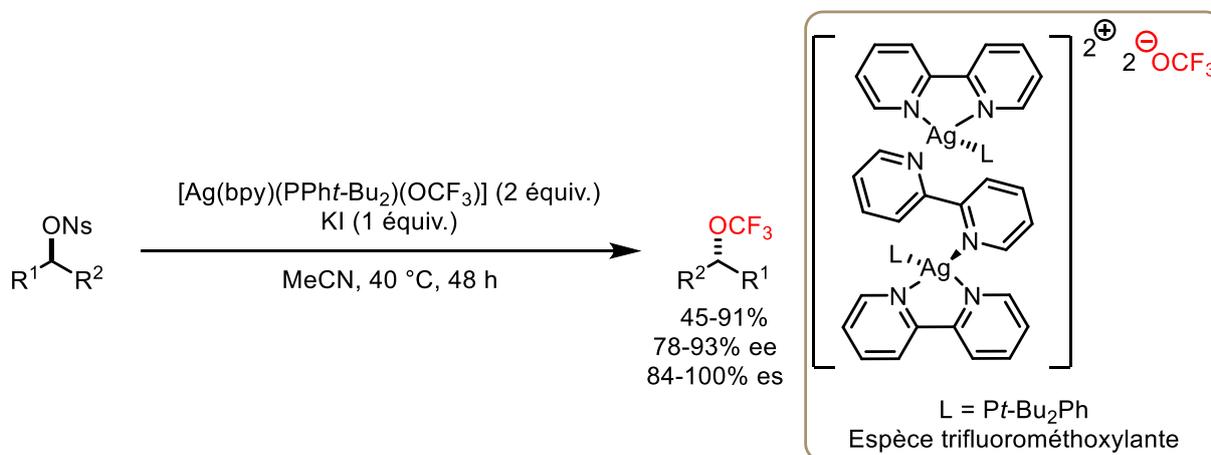


Figure 77 Trifluorom\u00e9thoxylation d'alkyles nosylates avec le complexe $[\text{Ag}(\text{bpy})(\text{PPh}t\text{Bu}_2)(\text{OCF}_3)]$ par Shen

Schoenebeck d\u00e9crit d\u00e9but 2020 une m\u00e9thode d'acc\u00e8s \u00e0 des carbamoyles *N*-trifluorom\u00e9thyl\u00e9s.^[356] Lors de cette \u00e9tude, elle pr\u00e9sente la rapide et facile pr\u00e9paration d'une solution stock de trifluorom\u00e9thanolate d'argent dans l'ac\u00e9tonitrile par r\u00e9action entre l' AgF et le triphosg\u00e8ne. Elle prouve alors la r\u00e9activit\u00e9 de son sel en y soumettant des bromures benzyliques ainsi que des iodures d'alkyles menant ainsi aux produits trifluorom\u00e9thoxyl\u00e9s correspondants. Elle r\u00e9alise ensuite la d\u00e9hydroxytrifluorom\u00e9thoxylation de Gu ^[412] puis la trifluorom\u00e9thoxylation d' α -diazo esters de Zhang (Figure 81).^[403] Apr\u00e8s avoir ainsi prouv\u00e9 l'efficacit\u00e9 de son sel, elle s'attaque \u00e0 la pr\u00e9paration de fluorures de *N*- CF_3 carbamoyles, principal projet de sa publication.

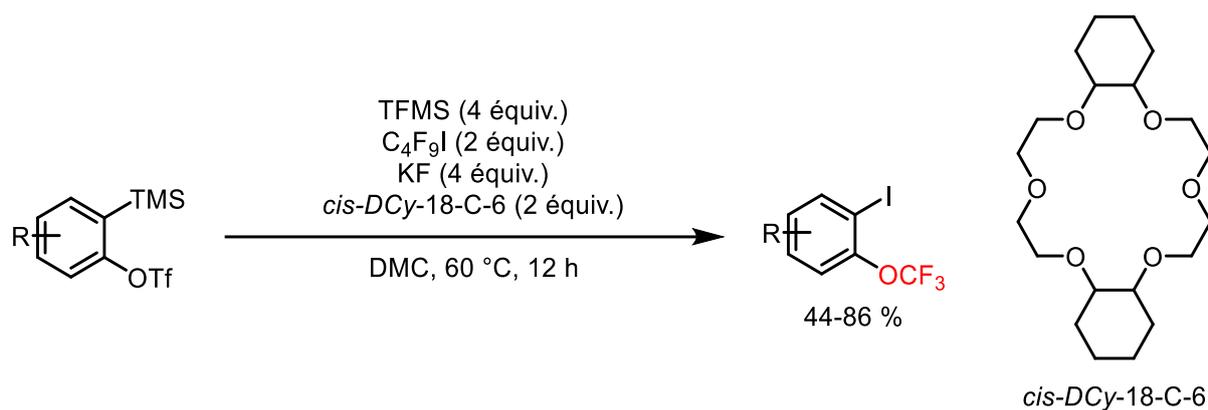


Figure 78 Trifluorométhoxylation d'arynes par Zhu

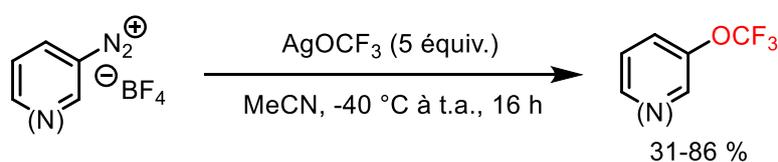


Figure 79 Trifluorométhoxylation de sels de diazoniums médiée à l'argent par Z-Y. Tang

Peu après, Tang publie une avancée importante: la préparation et l'utilisation de la (*E*)-*O*-trifluorométhyl-4-*tert*-butyl-benzaldoxime (TFBO), utilisée comme nouveau réactif de trifluorométhoxylation. L'intérêt de ce réactif, issu de la réaction entre le benzaldéhyde et le *N*-trifluorométhoxyphthalimide, est que son utilisation ne requiert pas la présence de fluorure d'argent comme souvent. En effet, la simple présence d'une base de Brønsted permet la libération du trifluorométhanolate. Pour des questions de stabilisation de l'anion, le carbonate de césium a été choisi comme base (Figure 82). Grâce à ce réactif, Tang effectue la trifluorométhoxylation de différents halogénures, y compris des chlorures, qu'il transforme *in-situ* en iodures correspondants en ajoutant de l'iodure de tétrabutylammonium dans le milieu.^[421]

- Introduction -

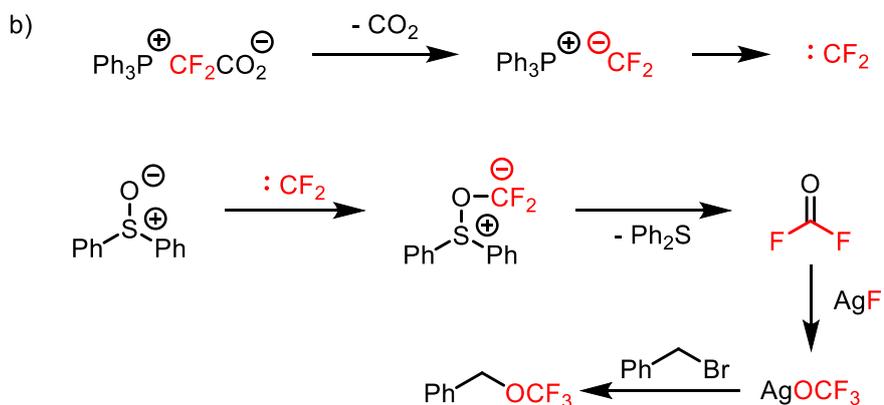
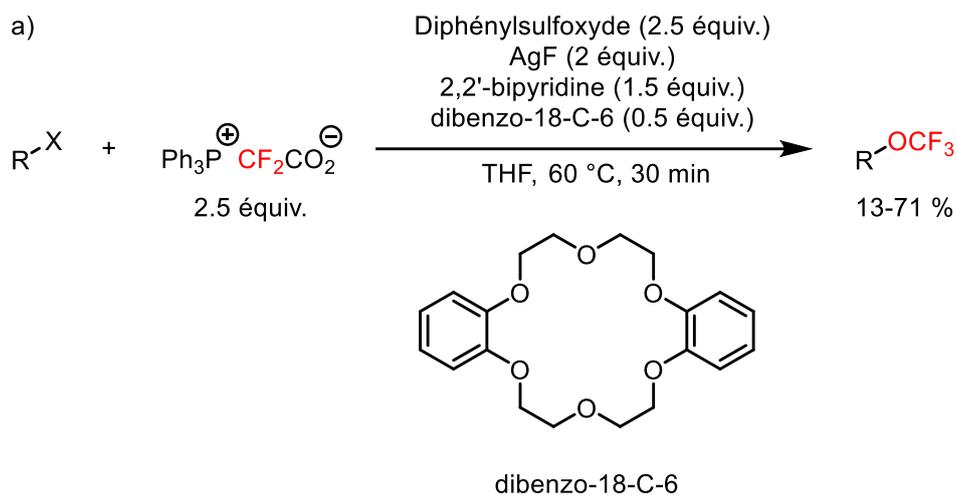


Figure 80 a) Trifluorométhoxylation par oxydation du difluorocarbène par Xiao b) Mécanisme de la réaction

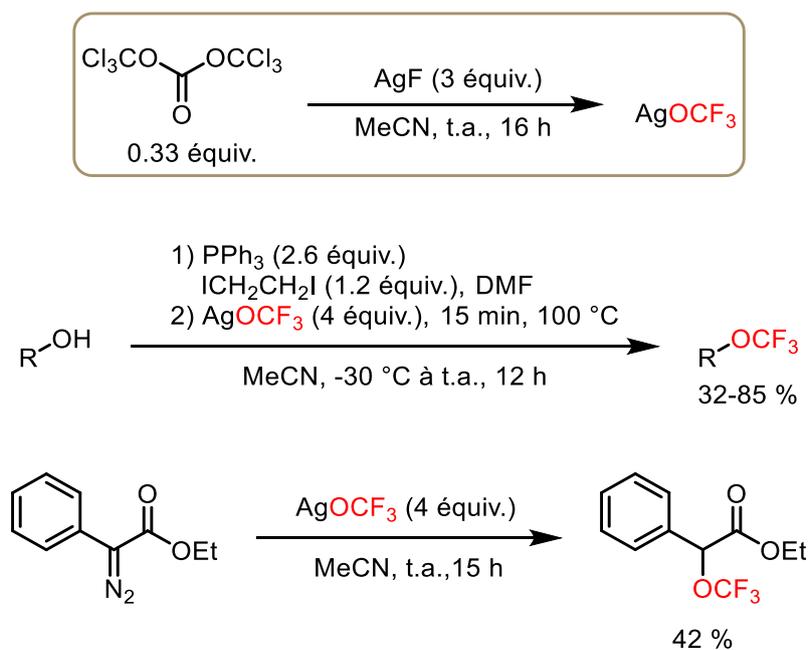


Figure 81 a) Génération et utilisation d'une solution d'AgOCF₃ par Schoenebeck

Le même mois, Britton et Friesen étendent leurs travaux sur la perfluoroalkylation à l'aide de sels d'ammoniums quaternaires à la trifluorométhoxylation.^[422,423] Ils préparent ainsi différents trifluorométhanolates d'ammoniums par méthylation de l'amine tertiaire correspondante par le trifluorométhyléther de méthyle. Certains de ces sels, stables plus d'un an sous forme solide et sous argon, sont ensuite engagés dans la trifluorométhoxylation de bromures de benzyles, de iodures d'alkyles, d'un α -diazo ester et d'un dérivé bromé de sucre (Figure 83). Cette méthode a donc l'intérêt de présenter une source stable de OCF_3^- . Néanmoins, sa synthèse fait appel au trifluorométhyléther de méthyle gazeux et son utilisation nécessite tout de même la présence de sels d'argent pour faciliter le déplacement de l'halogénure.

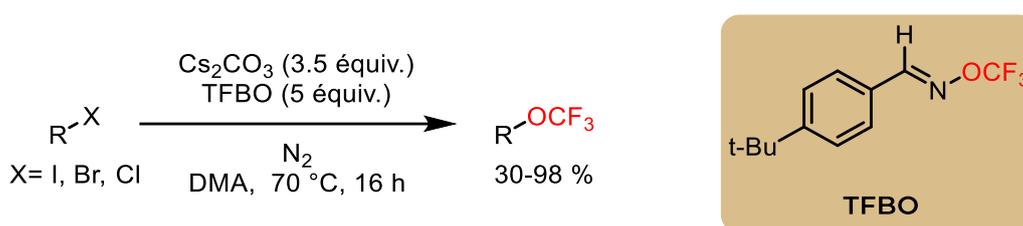


Figure 82 Trifluorométhoxylation sans argent par Tang

Liu présente en 2020 une nouvelle méthode d'aminotrifluorométhoxylation, cette fois pour la préparation de pyrrolidines (Figure 84).^[424] La cyclisation 5-exo est ici favorisée par l'utilisation de groupements protecteurs présentant une fonction carbonyle et plus particulièrement par le groupement *t*-butoxycarbonyle. De plus, un exemple de réaction énantiosélective est aussi présenté, faisant à nouveau appel à un ligand de type Pyox.

- Introduction -

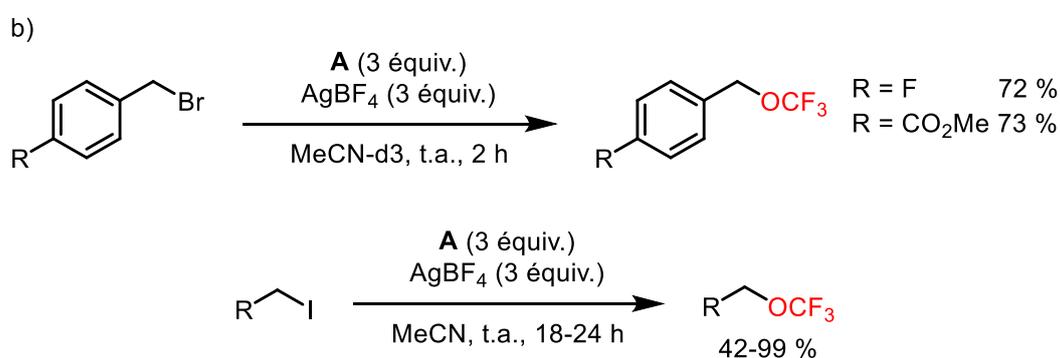
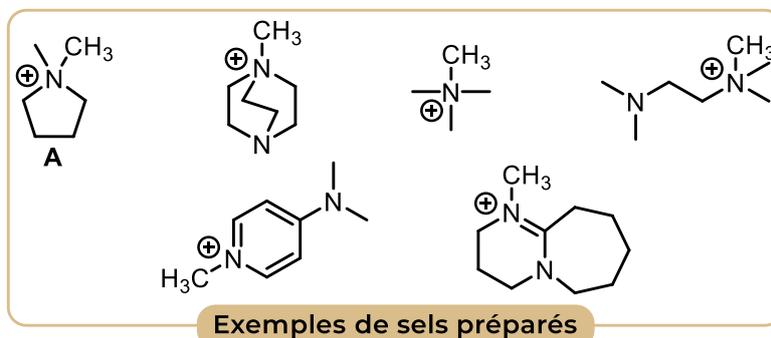
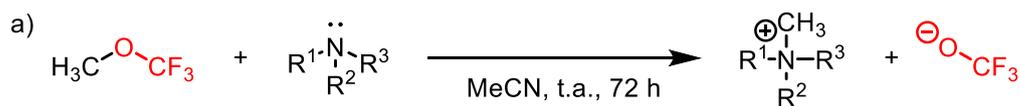


Figure 83 a) Préparation des sels d'ammonium quaternaires b) Exemples de réactions de trifluorométhoxylation effectuées

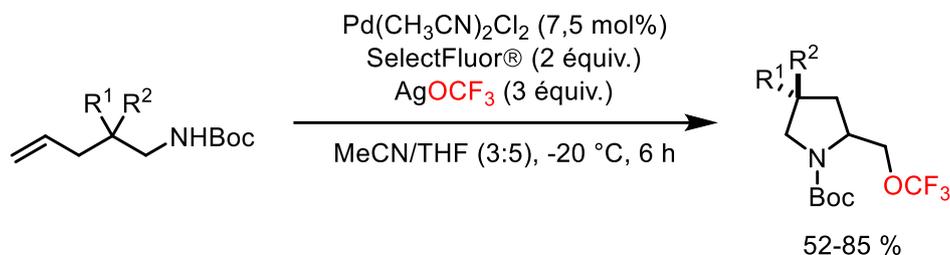


Figure 84 Préparation de pyrrolidines par aminotrifluorométhoxylation par Liu

3.2.2.1. Trifluorométhoxylation directe électrophile

Le seul exemple de trifluorométhoxylation électrophile nous est fourni par Umemoto qui brevète en 2015 l'utilisation de sels de *N*-trifluorométhoxypyridiniums.^[425] Ces sels sont engagés dans la trifluorométhoxylation d'aromatiques électroenrichis pour lesquels néanmoins ne sont obtenus que des rendements de faibles à moyens (Figure 85).

- Introduction -

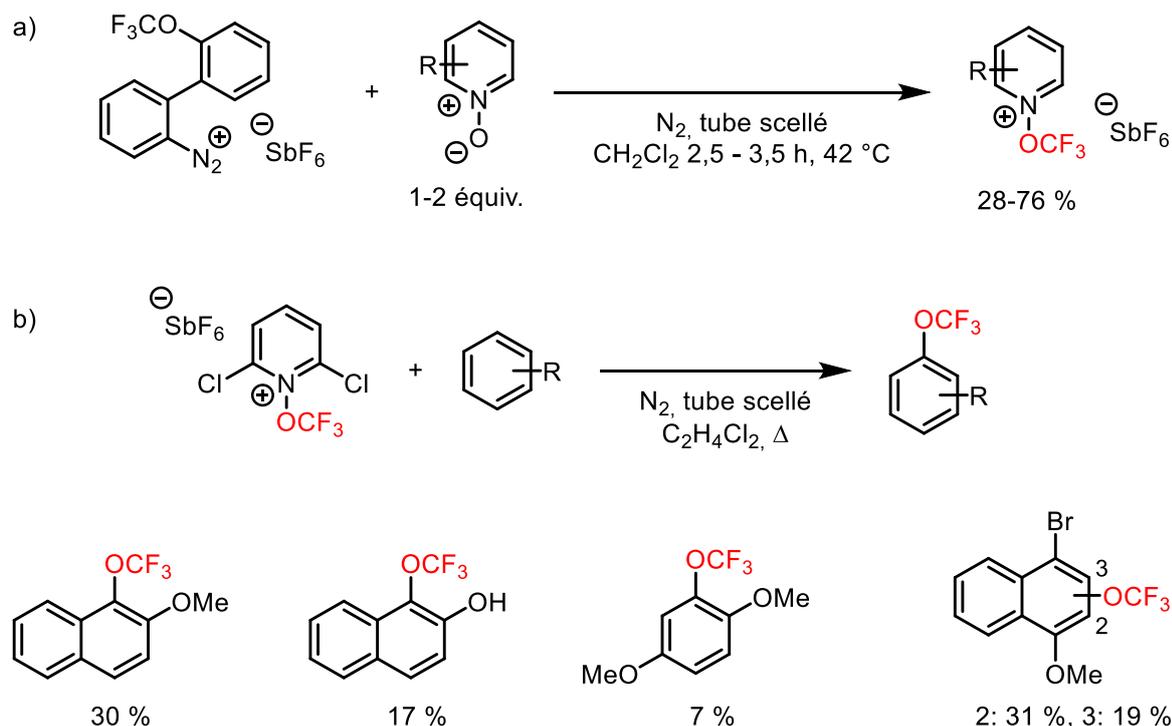


Figure 85 a) Préparation de N-trifluorométhoxy pyridines par Umemoto. b) Trifluorométhoxylation à l'aide de 2,6-dichloro-N-trifluorométhoxy pyridine par Umemoto

3.2.2.2. Trifluorométhoxylation radicalaire

En 1959, Cady publie les premières trifluorométhoxylation radicalaires lors de son étude sur le récemment synthétisé hypofluorite de trifluorométhyle.^[426] En réaction en phase gazeuse avec l'éthylène ou avec le benzène, il permet d'obtenir, sous irradiation UV, les produits trifluorométhoxylés avec de faibles rendements (Figure 86).

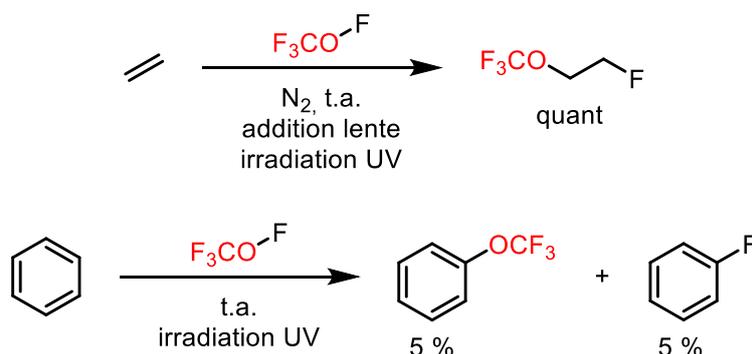


Figure 86 Résultats fondamentaux de Cady

En 2010, Argüello utilise le peroxide de bistrifluorométhyle (BTMP) sous des conditions très dures (200 °C, phase gaz) pour effectuer la trifluorométhoxylation de thiophènes.^[427] Néanmoins, de nombreux produits secondaires (régioisomères, produits de ditrifluorométhoxylation, migration du substituant, dimérisation) sont

formés, ce qui, avec la dureté des conditions employées, limite l'application de la méthode en synthèse (Figure 87).

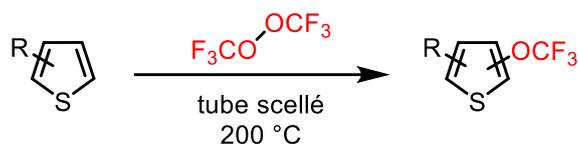


Figure 87 Trifluorométhoxylation de thiophènes par Argüello

En 2012, Navarrini publie ses travaux portant sur la trifluorométhoxylation radicalaire d'aromatiques à l'aide de l'hypofluorite de trifluorométhyle.^[428] Cependant, la réaction radicalaire est en compétition avec la réaction de fluoration électrophile. De plus, lorsque la réaction radicalaire est majoritaire (notamment grâce à l'ajout continu de trifluorovinyléther de trifluorométhyle (PMVE)) la réaction en chaîne se propage difficilement (Figure 88).

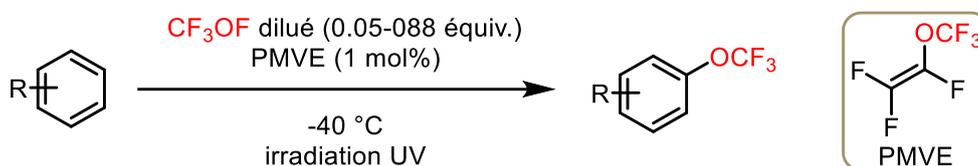


Figure 88 Trifluorométhoxylation d'arènes par Navarrini

Il faudra attendre 2018 pour voir émerger des méthodes fiables et efficaces dans ce domaine. Ngai publie en début d'année l'utilisation de *N*-trifluorométhoxybenzimidazoles pour la trifluorométhoxylation radicalaire photocatalysée d'(hétéro)aromatiques.^[429] Le mécanisme proposé montre l'excitation de ce réactif par irradiation puis la rupture homolytique de la liaison N-O (Figure 89 et Figure 90). La principale limitation de cette méthode réside dans la possible addition du radical centré sur l'atome d'azote sur l'aromatique menant à la l'obtention systématique de 3 à 10 % de produit *N*-arylé.

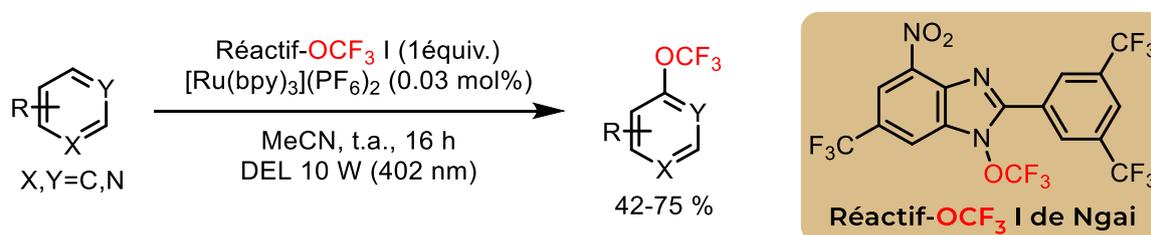


Figure 89 Utilisation du réactif de Ngai de première génération pour la trifluorométhoxylation radicalaire d'arènes.

- Introduction -

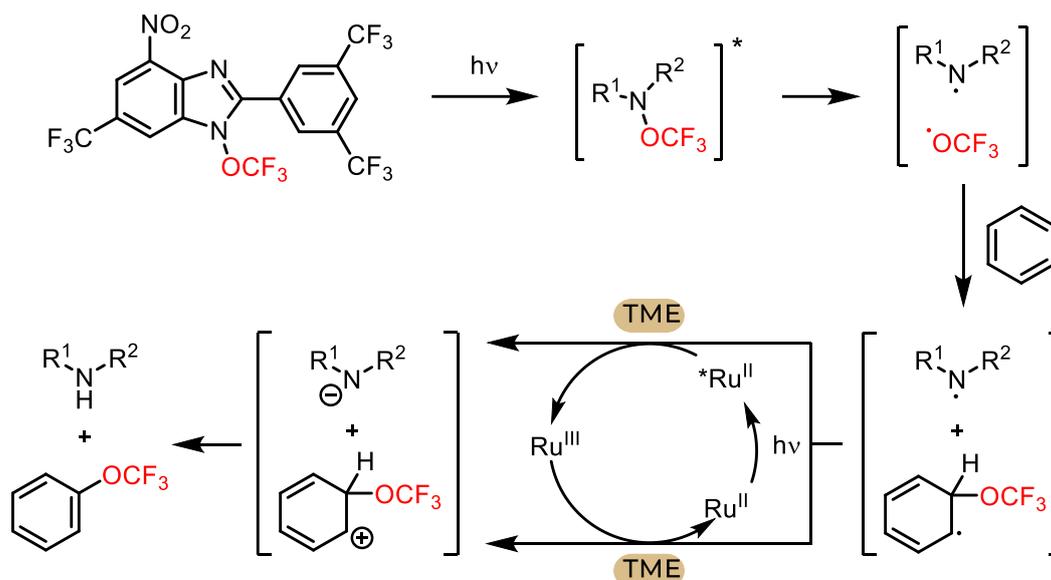


Figure 90 Mécanisme proposé pour la trifluorométhoxylation radicalaire d'arène par Ngai.

En septembre de la même année, Togni propose une méthode similaire de trifluorométhoxylation radicalaire reposant cette fois sur l'utilisation de sels de pyridiniums *N*-trifluorométhoxylés (Figure 91).^[430] La force motrice de cette réaction est la génération d'une pyridine, là où le réactif de Ngai génère un radical aminyle moins stable. Cependant, la possible addition du radical *N*-centré reste encore une importante limitation de cette méthode.

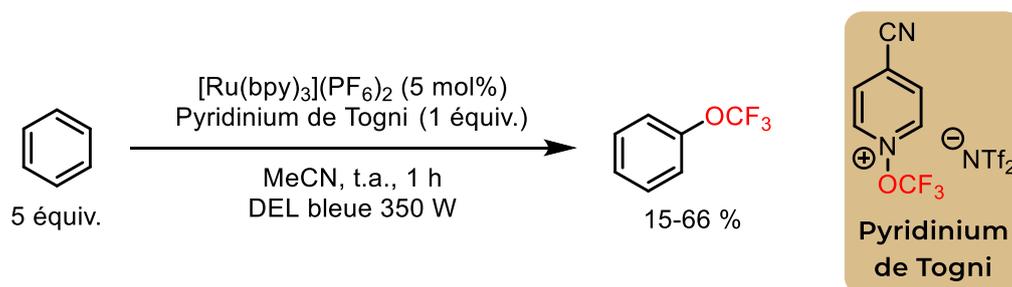


Figure 91 Utilisation d'un sel de pyridinium par Togni pour la trifluorométhoxylation d'arènes

Ngai apporte une solution à ce problème seulement un mois plus tard, en présentant une seconde version de son réactif.^[431] L'utilisation de *N*-trifluorométhoxybenzotriazole cationique permet l'unique génération du radical OCF_3^\bullet . Ce réactif permet l'obtention d'une large gamme de trifluorométhoxyarènes sans aucun sous-produit *N*-arylé (Figure 92).

- Introduction -

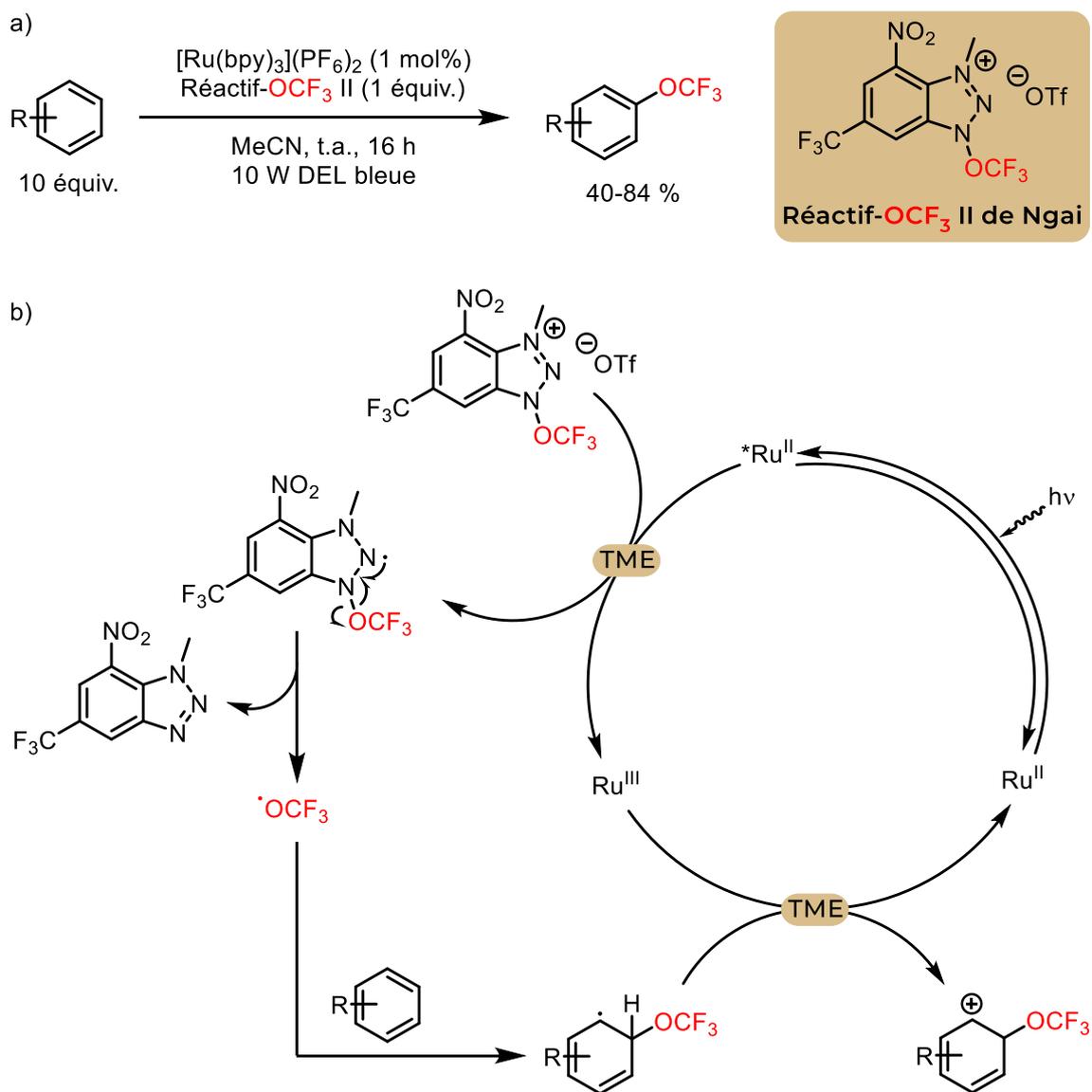


Figure 92 a) Utilisation du réactif de Ngai de deuxième génération pour la trifluorométhoxylation radicalaire d'arènes. b) Mécanisme proposé

4. Bibliographie

- [1] R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow, *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, Plenum Press, **1994**.
- [2] J. A. Dean, N. A. Lange, *Lang's Handbook of Chemistry*, McGraw-Hill, **1999**.
- [3] R. Lavinsky, "Fluorite," can be found under <https://www.mindat.org/photo-270246.html>, **2009**.
- [4] G. W. Gribble, in *Handb. Environ. Chem.*, **2002**, pp. 121–136.
- [5] D. B. Harper, O. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 123–133.
- [6] D. O'Hagan, D. B. Harper, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127–133.
- [7] D. O'Hagan, Schaffrath Christoph, Cobb Steven L., Hamilton John T. G., Murphy Carmac D., *Nature* **2002**, *416*, 279–279.
- [8] C. D. Murphy, C. Schaffrath, D. O'Hagan, *Chemosphere* **2003**, *52*, 455–461.
- [9] P. Meiers, "The discovery of fluoride and fluorine," can be found under <http://www.fluoride-history.com/fluorine.htm>, **2019**.
- [10] J. Flahaut, C. Viel, *J. Fluorine Chem.* **1986**, *33*, 27–43.
- [11] P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2004**.
- [12] F. Swarts, *Bull. l'Académie R. des Sci. des Lettres des B.-art. Belgique* **1898**, 375–420.
- [13] T. Midgley, A. L. Henne, *Ind. Eng. Chem.* **1930**, *22*, 542–545.
- [14] S. A. Larson, *J. Fluorine Chem.* **1986**, *33*, 109–132.
- [15] J. H. Simons, *J. Fluorine Chem.* **1986**, *32*, 7–24.
- [16] J. G. Shukys, (for Air Reduction Company), *Trifluoroethyl Vinyl Ether Compositions and Methods for Preparing and Using the Same*, **1958**, US2830007A.
- [17] C. W. Suckling, J. Raventos, (for Imperial Chemical Industries), *Process for the Preparation of 1,1,1-Trifluoro-2-Bromo-2-Chloroethane*, **1960**, US2921098.
- [18] R. C. Terrell, (for Air Reduction Company), *1,1,2-Trifluoro-2-Chloroethyl-Difluoromethyl Ether as an Anesthetic Agent*, **1969**, US3469011.
- [19] L. S. Croix, (for Air Reduction Company), *Method for Preparing of CF₃CHClOCHF₂*, **1972**, US3637477.
- [20] C. L. Coon, R. L. Simon, (for Baxter Travenol Laboratories), *Method of Synthesizing Fluoromethylhexafluoroisopropyl Ether*, **1981**, US4250334.

- [21] J. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1455–1456.
- [22] A. M. Emram, Ed., *Chemists' Views of Imaging Centers*, Springer US, **1995**.
- [23] D. Petroni, L. Menichetti, M. Poli, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2020**, 323, 1017–1031.
- [24] E. L. Cole, M. N. Stewart, R. Littich, R. Hoareau, P. J. H. Scott, *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, 14, 875–900.
- [25] D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308–319.
- [26] B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.* **2001**, 109, 3–11.
- [27] L. Hunter, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, 1–14.
- [28] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Prog. Med. Chem.* **2008**, 37, 320–330.
- [29] J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, John Wiley & Sons, Ltd, **2007**.
- [30] P. A. Champagne, J. Desroches, J. F. Paquin, *Synthesis* **2015**, 47, 306–322.
- [31] N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2018**, 61, 5822–5880.
- [32] N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 2529–2591.
- [33] W. A. Gregory, *Alpha-Halogenated Alkylsulfonylacetophenones*, **1956**, US 2763692.
- [34] E. A. Nodiff, S. Lipschutz, P. N. Craig, M. Gordon, *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 60–65.
- [35] J. B. Buchanan, W. A. Gregory, *Trifluoromethyl Thio Compounds*, **1962**, US 3061645.
- [36] H. Groult, F. R. Leroux, A. Tressaud, *Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds: Progress in Fluorine Science*, Academic Press, **2016**.
- [37] T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Fluorine Chem.* **1998**, 92, 181–187.
- [38] M. Suda, C. Hino, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1997–2000.
- [39] B. R. Langlois, T. Billard, J. C. Mulatier, C. Yezeguelian, *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 851–856.
- [40] J. A. Ma, D. Cahard, *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 975–996.
- [41] V. Soloshonok, V. Kukhar, Y. Pustovit, V. Nazaretian, *Synlett* **1992**, 657–658.
- [42] N. J. W. Straathof, B. J. P. Tegelbeckers, V. Hessel, X. Wang, T. Noël, *Chem. Sci.* **2014**, 5, 4768–4773.
- [43] V. N. Boiko, G. M. Shchupak, *J. Fluorine Chem.* **1994**, 69, 207–212.
- [44] A. Harsányi, É. Dorkó, Á. Csapó, T. Bakó, C. Peltz, J. Rábai, *J. Fluorine Chem.*

- 2011**, 132, 1241–1246.
- [45] C. Wakselman, M. Tordeux, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4047–4051.
- [46] B. Langlois, D. Montègre, N. Roidot, *J. Fluorine Chem.* **1994**, 68, 63–66.
- [47] T. Billard, N. Roques, B. R. Langlois, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3813–3820.
- [48] M. Tordeux, C. Francese, C. Wakselman, *J. Fluorine Chem.* **1989**, 43, 27–34.
- [49] C. Pooput, M. Medebielle, W. R. Dolbier, *Org. Lett.* **2004**, 6, 301–303.
- [50] T. Billard, S. Large, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 65–68.
- [51] J. Russell, N. Roques, *Tetrahedron* **1998**, 54, 13771–13782.
- [52] S. Large, N. Roques, B. R. Langlois, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8848–8856.
- [53] G. Blond, T. Billard, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2473–2475.
- [54] S. Potash, S. Rozen, *J. Fluorine Chem.* **2014**, 168, 173–176.
- [55] G. K. S. Prakash, J. Hu, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3253–3256.
- [56] D. Inschauspe, J. B. Sortais, T. Billard, B. R. Langlois, *Synlett* **2003**, 233–235.
- [57] B. Quiclet-Sire, R. N. Saicic, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9057–9058.
- [58] M. V. Riofski, A. D. Hart, D. A. Colby, *Org. Lett.* **2013**, 15, 208–211.
- [59] P. Cherkupally, P. Beier, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 252–255.
- [60] T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2156–2164.
- [61] I. Kieltch, P. Eisenberger, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 754–757.
- [62] J. B. Liu, X. H. Xu, Z. H. Chen, F. L. Qing, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 897–900.
- [63] M. Jiang, F. Zhu, H. Xiang, X. Xu, L. Deng, C. Yang, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 6935–6939.
- [64] K. P. Wang, S. Y. Yun, P. Mamidipalli, D. Lee, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 3205–3211.
- [65] L. M. Yagupolskii, N. V. Kondratenko, V. P. Sambur, *Synthesis* **1975**, 721–723.
- [66] D. J. Adams, A. Goddard, J. H. Clark, D. J. Macquarrie, *Chem. Commun.* **2000**, 987–988.
- [67] E. Emer, J. Twilton, M. Tredwell, S. Calderwood, T. L. Collier, B. Liégault, M. Taillefer, V. Gouverneur, *Org. Lett.* **2014**, 16, 6004–6007.
- [68] P. Nikolaienko, R. Pluta, M. Rueping, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 9867–9870.
- [69] Q. Lin, L. Chen, Y. Huang, M. Rong, Y. Yuan, Z. Weng, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 5500–5508.
- [70] J. Tan, G. Zhang, Y. Ou, Y. Yuan, Z. Weng, *Chin. J. Chem.* **2013**, 31, 921–926.

- [71] D. Kong, Z. Jiang, S. Xin, Z. Bai, Y. Yuan, Z. Weng, *Tetrahedron* **2013**, 69, 6046–6050.
- [72] Y. Huang, J. Ding, C. Wu, H. Zheng, Z. Weng, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 2912–2917.
- [73] C. P. Zhang, D. A. Vicic, *Chem. Asian J.* **2012**, 7, 1756–1758.
- [74] G. Yin, I. Kalvet, U. Englert, F. Schoenebeck, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 4164–4172.
- [75] G. Teverovskiy, D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7312–7314.
- [76] W. Yin, Z. Wang, Y. Huang, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 2998–3006.
- [77] G. Yin, I. Kalvet, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 6809–6813.
- [78] J. Xu, X. Mu, P. Chen, J. Ye, G. Liu, *Org. Lett.* **2014**, 16, 3942–3945.
- [79] P. Saravanan, P. Anbarasan, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 3521–3528.
- [80] C. P. Zhang, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 183–185.
- [81] K. Y. Ye, X. Zhang, L. X. Dai, S. L. You, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 12106–12110.
- [82] M. Rong, D. Li, R. Huang, Y. Huang, X. Han, Z. Weng, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5010–5016.
- [83] X. Dai, D. Cahard, *Synlett* **2015**, 26, 40–44.
- [84] A. A. Kolomeitsev, K. Y. Chabanenko, G.-V. Röschenhaler, Y. L. Yagupolskii, *Synthesis* **1994**, 2, 145–146.
- [85] S. G. Li, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2013**, 15, 5898–5901.
- [86] H. Bin Yang, X. Fan, Y. Wei, M. Shi, *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 1088–1093.
- [87] R. Honeker, J. B. Ernst, F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 8047–8051.
- [88] A. Haas, M. Lieb, Y. Zhang, *J. Fluorine Chem.* **1985**, 30, 203–210.
- [89] W. A. Sheppard, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 895–898.
- [90] P. C. Bélanger, J. G. Atkinson, C. S. Rooney, S. F. Britcher, D. C. Remy, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3234–3241.
- [91] S. Andreades, J. F. Harris, W. A. Sheppard, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 898–900.
- [92] A. Kolasa, *J. Fluorine Chem.* **1987**, 36, 29–40.
- [93] W. Zankowska-jasinska, B. Zaleska, *J. Fluorine Chem.* **1984**, 24, 363–368.
- [94] K. Bogdanowicz-Szwed, B. Kawalek, M. Lieb, *J. Fluorine Chem.* **1987**, 35, 317–327.
- [95] L. D. Tran, I. Popov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 18237–18240.

- [96] L. Jiang, J. Qian, W. Yi, G. Lu, C. Cai, W. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14965–14969.
- [97] Q. Glenadel, S. Alazet, T. Billard, *J. Fluorine Chem.* **2015**, *179*, 89–95.
- [98] M. Jereb, D. Dolenc, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 58292–58306.
- [99] A. Ferry, T. Billard, B. R. Langlois, E. Bacqué, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8551–8555.
- [100] A. Ferry, T. Billard, E. Bacqué, B. R. Langlois, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *134*, 160–163.
- [101] S. Alazet, L. Zimmer, T. Billard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10814–10817.
- [102] Q. Glenadel, S. Alazet, A. Tlili, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14694–14698.
- [103] Q. Xiao, H. Zhu, G. Li, Z. Chen, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3809–3815.
- [104] H. Y. Xiong, T. Besset, D. Cahard, X. Pannecoucke, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4204–4212.
- [105] F. Baert, J. Colomb, T. Billard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10382–10385.
- [106] M. Rueping, X. Liu, T. Bootwicha, R. Pluta, C. Merkens, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2508–2511.
- [107] R. Pluta, P. Nikolaienko, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1650–1653.
- [108] K. Kang, C. Xu, Q. Shen, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 294–297.
- [109] T. Bootwicha, X. Liu, R. Pluta, I. Atodiresei, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12856–12859.
- [110] F. Zhou, K. Liao, J. Zhou, J. S. Yu, W. M. Gao, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16255–16258.
- [111] A. Haas, G. Möller, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 1383–1388.
- [112] C. Xu, Q. Shen, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2046–2049.
- [113] S. Q. Zhu, X. H. Xu, F. L. Qing, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 4453–4456.
- [114] H. Xiang, C. Yang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5686–5689.
- [115] X. L. Zhu, J. H. Xu, D. J. Cheng, L. J. Zhao, X. Y. Liu, B. Tan, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2192–2195.
- [116] X. Shao, C. Xu, L. Lu, Q. Shen, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3012–3021.
- [117] X. Shao, C. Xu, L. Lu, Q. Shen, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1227–1236.
- [118] Y. Li, Z. Ye, T. M. Bellman, T. Chi, M. Dai, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2186–2189.
- [119] C. Xu, Q. Shen, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4561–4563.

- [120] C. Xu, B. Ma, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9316–9320.
- [121] 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.
- [122] J. Yoo, H.-J. Ha, B. Kim, C.-W. Cho, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 7077–7085.
- [123] S. Arimori, M. Takada, N. Shibata, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1063–1065.
- [124] Z. Huang, Y. D. Yang, E. Tokunaga, N. Shibata, *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 525–527.
- [125] Y. D. Yang, A. Azuma, E. Tokunaga, M. Yamasaki, M. Shiro, N. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8782–8785.
- [126] Z. Huang, Y. D. Yang, E. Tokunaga, N. Shibata, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1094–1097.
- [127] S. Arimori, M. Takada, N. Shibata, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 19456–19459.
- [128] G. J. P. Perry, D. J. Procter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 15918–15922.
- [129] J. F. Harris, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1340–1346.
- [130] J. F. Harris, F. W. Stacey, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 840–845.
- [131] J. F. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3148–3153.
- [132] J. F. Harris, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 931–935.
- [133] C. Chen, X. H. Xu, B. Yang, F. L. Qing, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3372–3375.
- [134] K. Zhang, J. B. Liu, F. L. Qing, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14157–14160.
- [135] S. Guo, X. Zhang, P. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4065–4069.
- [136] H. Wu, Z. Xiao, J. Wu, Y. Guo, J. C. Xiao, C. Liu, Q. Y. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4070–4074.
- [137] T. Yang, L. Lu, Q. Shen, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5479–5481.
- [138] F. Hu, X. Shao, D. Zhu, L. Lu, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6105–6109.
- [139] B. Manteau, S. Pazenok, J. P. Vors, F. R. Leroux, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 140–158.
- [140] C. Ni, J. Hu, *Synthesis* **2014**, *46*, 842–863.
- [141] J. W. Lee, K. N. Lee, M. Y. Ngai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 11171–11181.
- [142] J. W. Lee, W. Zheng, C. A. Morales-Rivera, P. Liu, M. Y. Ngai, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3217–3222.
- [143] K. Müller, *Chimia* **2014**, *68*, 356–362.
- [144] L. Zhang, J. Zheng, J. Hu, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9845–9848.

- [145] J. Zheng, Y. Li, L. Zhang, J. Hu, G. J. Meuzelaar, H. J. Federsel, *Chem. Commun.* **2007**, 5149–5151.
- [146] P. D. O'Shea, C. Y. Chen, W. Chen, P. Dagneau, L. F. Frey, E. J. J. Grabowski, K. M. Marcantonio, R. A. Reamer, L. Tan, R. D. Tillyer, et al., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3021–3030.
- [147] J. B. Sperry, K. Sutherland, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 721–725.
- [148] Y. Zafrani, G. Sod-Moriah, Y. Segall, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5278–5283.
- [149] P. S. Fier, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2092–2095.
- [150] G. Landelle, E. Schmitt, A. Panossian, J. P. Vors, S. Pazenok, P. Jeschke, O. Gutbrod, F. R. Leroux, *J. Fluorine Chem.* **2017**, *203*, 155–165.
- [151] L. Li, F. Wang, C. Ni, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12390–12394.
- [152] F. Wang, W. Huang, J. Hu, *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 2717–2721.
- [153] C. S. Thomason, W. R. Dolbier, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8904–8908.
- [154] G. Liu, X. Wang, X. H. Xu, X. Lu, E. Tokunaga, S. Tsuzuki, N. Shibata, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1044–1047.
- [155] X. Cai, Y. Zhai, I. Ghiviriga, K. A. Abboud, W. R. Dolbier, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4210–4215.
- [156] K. Fuchibe, Y. Koseki, T. Aono, H. Sasagawa, J. Ichikawa, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *133*, 52–60.
- [157] K. Fuchibe, Y. Koseki, H. Sasagawa, J. Ichikawa, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1189–1191.
- [158] J. Mizukado, Y. Matsukawa, H. D. Quan, M. Tamura, A. Sekiya, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 400–404.
- [159] Q. Y. Chen, S. W. Wu, *J. Fluorine Chem.* **1989**, *44*, 433–440.
- [160] K. Levchenko, O. P. Datsenko, O. Serhiichuk, A. Tolmachev, V. O. Iaroshenko, P. K. Mykhailiuk, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5803–5813.
- [161] J. Yang, M. Jiang, Y. Jin, H. Yang, H. Fu, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2758–2761.
- [162] Y. Hagooly, O. Cohen, S. Rozen, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 392–394.
- [163] W. R. Dolbier, F. Wang, X. Tang, C. S. Thomason, L. Wang, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *160*, 72–76.
- [164] G. K. S. Prakash, Z. Zhang, F. Wang, C. Ni, G. A. Olah, *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 792–798.
- [165] J. Zhu, Y. Liu, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9050–9054.
- [166] C. B. Yue, J. H. Lin, J. Cai, C. P. Zhang, G. Zhao, J. C. Xiao, H. F. Li, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 35705–35708.

- [167] G. K. Liu, X. Li, W. B. Qin, W. F. Lin, L. T. Lin, J. Y. Chen, J. J. Liu, *Chinese Chem. Lett.* **2019**, *30*, 1515–1518.
- [168] P. R. Savoie, J. T. Welch, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1130–1190.
- [169] S. Altomonte, M. Zanda, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *143*, 57–93.
- [170] C. R. Pitts, D. Bornemann, P. Liebing, N. Santschi, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1950–1954.
- [171] G. Haufe, F. R. Leroux, *Fluorine in Life Sciences: Pharmaceuticals, Medicinal Diagnostics, and Agrochemicals*, Academic Press, **2019**.
- [172] G. A. Silvey, G. H. Cady, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3624–3626.
- [173] H. N. Huang, H. Roesky, R. J. Lagow, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 789–794.
- [174] M. Lustig, J. K. Ruff, *Inorg. Chem.* **1965**, *4*, 1444–1446.
- [175] I. Stahl, R. Mews, O. Glemser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 408–409.
- [176] H. Baba, K. Kodaira, S. Nagase, T. Abe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 2809–2810.
- [177] H. Baba, K. Kodaira, S. Nagase, T. Abe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 1891–1892.
- [178] T. Abe, S. Nagase, H. Baba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 3845–3848.
- [179] R. N. Haszeldine, F. Nyman, *J. Chem. Soc.* **1956**, 2684–2689.
- [180] A. F. Clifford, H. K. El-Shamy, H. J. Emeléus, R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2372–2375.
- [181] F. W. Hoffmann, T. C. Simmons, R. B. Beck, H. V. Holler, T. Katz, R. J. Koshar, E. R. Larsen, J. E. Mulvaney, F. E. Rogers, B. Singleton, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3424–3429.
- [182] J. A. Young, R. D. Dresdner, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1021–1022.
- [183] R. D. Dresdner, J. A. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 574–577.
- [184] R. D. Dresdner, T. M. R. Reed, T. E. Taylor, J. A. Young, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1464–1466.
- [185] T. Abe, S. Nagase, K. Kodaira, H. Baba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 1812–1816.
- [186] J. R. Case, N. H. Ray, H. L. Roberts, *J. Chem. Soc.* **1961**, 2066–2070.
- [187] R. J. Terjeson, G. L. Gard, *J. Fluorine Chem.* **1987**, *35*, 653–662.
- [188] A. D. Berry, W. B. Fox, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 365–367.
- [189] R. W. Winter, G. L. Gard, *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 157–159.
- [190] R. W. Winter, R. Dodean, J. A. Smith, R. Anilkumar, D. J. Burton, G. L. Gard, J.

- Fluorine Chem.* **2003**, *122*, 251–253.
- [191] R. J. Terjeson, J. Renn, R. Winter, G. L. Gard, *J. Fluorine Chem.* **1997**, *82*, 73–78.
- [192] R. Winter, G. L. Gard, *J. Fluorine Chem.* **1994**, *66*, 109–116.
- [193] R. Winter, G. L. Gard, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *102*, 79–87.
- [194] S. Aït-Mohand, W. R. Dolbier, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3013–3015.
- [195] W. R. Dolbier, A. Mitani, W. Xu, I. Ghiviriga, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5573–5575.
- [196] W. R. Dolbier, A. Mitani, R. D. Warren, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1325–1326.
- [197] D. S. Lim, S. C. Ngo, S. G. Lal, K. E. Minnich, J. T. Welch, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5662–5663.
- [198] E. F. Wltucki, M. B. Frankel, *J. Chem. Eng. Data* **1979**, *24*, 382–383.
- [199] G. Kleemann, T. Krügerke, K. Seppelt, *J. Fluorine Chem.* **1987**, *35*, 135.
- [200] W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4751–4752.
- [201] X. Ou, A. F. Janzen, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *101*, 279–283.
- [202] W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3064–3072.
- [203] R. D. Bowden, P. J. Comina, M. P. Greenhall, B. M. Kariuki, D. Philp, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3399–3408.
- [204] A. M. Sipyagin, C. P. Bateman, Y. Tan, J. S. Thrasher, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 287–295.
- [205] P. Kirsch, A. Hahn, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3095–3100.
- [206] T. A. Sergeeva, W. R. Dolbier, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2417–2419.
- [207] R. W. Winter, G. L. Gard, *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 549–552.
- [208] T. Umemoto, L. M. Garrick, N. Saito, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 461–471.
- [209] F. W. Hoover, D. D. Coffman, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3567–3570.
- [210] Q. C. Wang, H. F. White, G. L. Gard, *J. Fluorine Chem.* **1979**, *13*, 455–461.
- [211] A. D. Berry, R. A. De Marco, W. B. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 737–738.
- [212] W. R. Dolbier, Z. Zheng, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5626–5628.
- [213] M. V Ponomarenko, N. Kalinovich, Y. A. Serguchev, M. Bremer, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *135*, 68–74.
- [214] R. Czerepinski, G. H. Cady, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3954–3959.
- [215] N. Levi, D. Amir, E. Gershonov, Y. Zafrani, *Synthesis* **2019**, *51*, 4549–4567.
- [216] D. E. Yerien, S. Barata-Vallejo, A. Postigo, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 14676–14701.

- [217] J. Hu, W. Zhang, F. Wang, *Chem. Commun.* **2009**, 7465–7478.
- [218] Y. Zafrani, G. Sod-Moriah, D. Yeffet, A. Berliner, D. Amir, D. Marciano, S. Elias, S. Katalan, N. Ashkenazi, M. Madmon, et al., *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 5628–5637.
- [219] Y. Zafrani, D. Yeffet, G. Sod-Moriah, A. Berliner, D. Amir, D. Marciano, E. Gershonov, S. Saphier, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 797–804.
- [220] C. Dalvit, C. Invernizzi, A. Vulpetti, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 11058–11068.
- [221] C. Dalvit, A. Vulpetti, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 7592–7601.
- [222] G. T. Giuffredi, V. Gouverneur, B. Bernet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10524–10528.
- [223] D. O'Reilly, R. S. Stein, M. B. Patrascu, S. K. Jana, J. Kurian, N. Moitessier, M. J. Damha, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 16432–16439.
- [224] R. D. Chambers, *Fluorine in Organic Chemistry*, Blackwell Publishing Ltd, **2009**.
- [225] Z. Deng, J. H. Lin, J. Cai, J. C. Xiao, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3206–3209.
- [226] Y. Zhao, W. Huang, J. Zheng, J. Hu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5342–5345.
- [227] D. Chen, C. Ni, Y. Zhao, X. Cai, X. Li, P. Xiao, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12632–12636.
- [228] S. Krishnamoorthy, S. Kar, J. Kothandaraman, G. K. S. Prakash, *J. Fluorine Chem.* **2018**, *208*, 10–14.
- [229] S. Keereewan, D. Soorukram, C. Kuhakarn, V. Reutrakul, M. Pohmakotr, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 295–305.
- [230] J. Chen, J. H. Lin, J. C. Xiao, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 4295–4297.
- [231] J. Phetcharawetch, N. M. Betterley, D. Soorukram, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, C. Kuhakarn, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6840–6850.
- [232] Q. Y. Lin, X. H. Xu, K. Zhang, F. L. Qing, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1479–1483.
- [233] Y. Arai, R. Tomita, G. Ando, T. Koike, M. Akita, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1262–1265.
- [234] N. Noto, T. Koike, M. Akita, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 6375–6379.
- [235] N. Noto, Y. Tanaka, T. Koike, M. Akita, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 9408–9419.
- [236] Y. Ran, Q. Y. Lin, X. H. Xu, F. L. Qing, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7001–7007.
- [237] Q. Y. Lin, Y. Ran, X. H. Xu, F. L. Qing, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2419–2422.
- [238] Y. Li, J. Liu, L. Zhang, L. Zhu, J. Hu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5824–5827.
- [239] V. I. Supranovich, V. V. Levin, M. I. Struchkova, A. A. Korlyukov, A. D. Dilman,

- Org. Lett.* **2017**, *19*, 3215–3218.
- [240] Z. Zhang, H. Martinez, W. R. Dolbier, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2589–2598.
- [241] W. Fu, X. Han, M. Zhu, C. Xu, Z. Wang, B. Ji, X. Q. Hao, M. P. Song, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 13413–13416.
- [242] M. Zhu, W. Fun, W. Guo, Y. Tian, Z. Wang, C. Xu, B. Ji, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 1614–1619.
- [243] G. Zou, X. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 8748–8754.
- [244] M. Zhu, W. Fu, Z. Wang, C. Xu, B. Ji, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9057–9060.
- [245] Y. J. Kim, D. Y. Kim, *J. Fluorine Chem.* **2018**, *211*, 119–123.
- [246] J. Rong, L. Deng, P. Tan, C. Ni, Y. Gu, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2743–2747.
- [247] Z. Zhang, X. Tang, W. R. Dolbier, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4401–4403.
- [248] S. Wang, W. L. Jia, L. Wang, Q. Liu, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6817–6821.
- [249] J. Fang, W. G. Shen, G. Z. Ao, F. Liu, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 2049–2053.
- [250] Y. Xiang, Y. Li, Y. Kuang, J. Wu, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 1032–1035.
- [251] C. Y. He, J. Kong, X. Li, X. Li, Q. Yao, F. M. Yuan, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 910–917.
- [252] P. Dai, X. Yu, P. Teng, W. H. Zhang, C. Deng, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6901–6905.
- [253] J. Xie, T. Zhang, F. Chen, N. Mehrkens, F. Rominger, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2934–2938.
- [254] K. Li, J. Chen, C. Yang, K. Zhang, C. Pan, B. Fan, *Org. Lett.* **2020**, 8–12.
- [255] Y. Bin Wu, G. P. Lu, B. J. Zhou, M. J. Bu, L. Wan, C. Cai, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 5965–5968.
- [256] V. Bacauanu, S. Cardinal, M. Yamauchi, M. Kondo, D. F. Fernández, R. Remy, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12543–12548.
- [257] D. M. Ferguson, C. A. Malapit, J. R. Bour, M. S. Sanford, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3735–3740.
- [258] F. Pan, G. B. Boursalian, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 16871–16876.
- [259] C. Xu, W. H. Guo, X. He, Y. L. Guo, X. Y. Zhang, X. Zhang, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1170.
- [260] L. Xu, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2536–2539.
- [261] K. Aikawa, H. Serizawa, K. Ishii, K. Mikami, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3690–3693.
- [262] J. R. Bour, S. K. Kariofillis, M. S. Sanford, *Organometallics* **2017**, *36*, 1220–1223.
- [263] Z. Feng, Q. Q. Min, X. Zhang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 44–47.

- [264] Z. Feng, Q. Q. Min, X. P. Fu, L. An, X. Zhang, *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 918–923.
- [265] K. Hori, H. Motohashi, D. Saito, K. Mikami, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 417–421.
- [266] X. P. Fu, Y. L. Xiao, X. Zhang, *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 143–146.
- [267] J. Sheng, H. Q. Ni, K. J. Bian, Y. Li, Y. N. Wang, X. S. Wang, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 606–610.
- [268] X. Li, J. Zhao, M. Hu, D. Chen, C. Ni, L. Wang, J. Hu, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3657–3660.
- [269] Y. Gu, X. Leng, Q. Shen, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5405.
- [270] C. Lu, Y. Gu, J. Wu, Y. Gu, Q. Shen, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 4848–4852.
- [271] C. Lu, H. Lu, J. Wu, H. C. Shen, T. Hu, Y. Gu, Q. Shen, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1077–1083.
- [272] D. Chang, Y. Gu, Q. Shen, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 6074–6078.
- [273] Y. Gu, C. Lu, Y. Gu, Q. Shen, *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 55–58.
- [274] H. Motohashi, K. Mikami, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5340–5343.
- [275] R. R. Merchant, J. T. Edwards, T. Qin, M. M. Kruszyk, C. Bi, G. Che, D. H. Bao, W. Qiao, L. Sun, M. R. Collins, et al., *Science* **2018**, *360*, 75–80.
- [276] W. Miao, Y. Zhao, C. Ni, B. Gao, W. Zhang, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 880–883.
- [277] L. An, Y. L. Xiao, S. Zhang, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6921–6925.
- [278] C. Matheis, K. Jouvin, L. J. Goossen, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5984–5987.
- [279] Z. Ruan, S. K. Zhang, C. Zhu, P. N. Ruth, D. Stalke, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2045–2049.
- [280] Z. Y. Li, L. Li, Q. L. Li, K. Jing, H. Xu, G. W. Wang, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 3285–3290.
- [281] J. Li, W. Wan, G. Ma, Y. Chen, Q. Hu, K. Kang, H. Jiang, J. Hao, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 4916–4921.
- [282] S. Q. Zhu, Y. L. Liu, H. Li, X. H. Xu, F. L. Qing, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 11613–11617.
- [283] T. T. Tung, S. B. Christensen, J. Nielsen, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 18125–18128.
- [284] S. Q. Zhu, X. H. Xu, F. L. Qing, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1022–1025.
- [285] H. L. Hua, B. S. Zhang, Y. T. He, Y. F. Qiu, J. Y. Hu, Y. C. Yang, Y. M. Liang, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10396–10399.
- [286] X. Wang, W. Wan, Y. Chen, J. Li, H. Jiang, Y. Wang, H. Deng, J. Hao, *Eur. J. Org.*

- Chem.* **2016**, 2016, 3773–3779.
- [287] J. Liao, L. Fan, W. Guo, Z. Zhang, J. Li, C. Zhu, Y. Ren, W. Wu, H. Jiang, *Org. Lett.* **2017**, 19, 1008–1011.
- [288] J. S. Lin, F. L. Wang, X. Y. Dong, W. W. He, Y. Yuan, S. Chen, X. Y. Liu, *Nat. Commun.* **2017**, 8, 14841.
- [289] S. Q. Zhu, X. H. Xu, F. L. Qing, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 11484–11487.
- [290] Y. Liu, K. Zhang, W. Jiang, Y. Yang, Y. Jiang, X. Liu, Y. Xie, J. Wu, J. Cai, X. H. Xu, *Chem. Asian J.* **2017**, 12, 568–576.
- [291] A. Prieto, R. Melot, D. Bouyssi, N. Monteiro, *ACS Catal.* **2016**, 6, 1093–1096.
- [292] X. Xu, F. Liu, *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 2306–2310.
- [293] K. Aikawa, K. Ishii, Y. Endo, K. Mikami, *J. Fluorine Chem.* **2017**, 203, 122–129.
- [294] X. Zeng, W. Yan, S. B. Zacate, T. H. Chao, X. Sun, Z. Cao, K. G. E. Bradford, M. Paeth, S. B. Tyndall, K. Yang, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 11398–11403.
- [295] J. Zhu, H. Zheng, X. S. Xue, Y. Xiao, Y. Liu, Q. Shen, *Chin. J. Chem.* **2018**, 36, 1069–1074.
- [296] J. Wang, E. Tokunaga, N. Shibata, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 8881–8884.
- [297] Q. Xie, Z. Zhu, L. Li, C. Ni, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 6405–6410.
- [298] S. Le Lu, X. Li, W. B. Qin, J. J. Liu, Y. Y. Huang, H. N. C. Wong, G. K. Liu, *Org. Lett.* **2018**, 20, 6925–6929.
- [299] W. Zhang, F. Wang, J. Hu, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2109–2112.
- [300] Y. Fujiwara, J. A. Dixon, R. A. Rodriguez, R. D. Baxter, D. D. Dixon, M. R. Collins, D. G. Blackmond, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 1494–1497.
- [301] V. P. Mehta, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2013**, 15, 5036–5039.
- [302] G. K. S. Prakash, S. Krishnamoorthy, S. Kar, G. A. Olah, *J. Fluorine Chem.* **2015**, 180, 186–191.
- [303] Y. Ran, Q. Y. Lin, X. H. Xu, F. L. Qing, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 7373–7378.
- [304] C. Batische, M. F. Céspedes Dávila, M. Castello, A. Messara, B. Vivet, G. Marciniak, A. Panossian, G. Hanquet, F. R. Leroux, *Tetrahedron* **2019**, 75, 3063–3079.
- [305] C. Batische, A. Panossian, G. Hanquet, F. R. Leroux, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 10423–10426.
- [306] J. Yu, J. H. Lin, J. C. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 16669–16673.
- [307] J. jing Ma, Q. ran Liu, G. ping Lu, W. bin Yi, *J. Fluorine Chem.* **2017**, 193, 113–117.
- [308] N. B. Heine, A. Studer, *Org. Lett.* **2017**, 19, 4150–4153.

- [309] T. Ding, L. Jiang, W. Yi, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 170–173.
- [310] A. G. O'Brien, A. Maruyama, Y. Inokuma, M. Fujita, P. S. Baran, D. G. Blackmond, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11868–11871.
- [311] H. H. Xu, J. Song, H. C. Xu, *ChemSusChem* **2019**, *12*, 3060–3063.
- [312] P. Xiong, H. H. Xu, J. Song, H. C. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2460–2464.
- [313] S. Zhang, L. Li, J. Zhang, J. Zhang, M. Xue, K. Xu, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3181–3185.
- [314] G. K. S. Prakash, C. Weber, S. Chacko, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1863–1866.
- [315] E. Nawrot, A. Jończyk, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10258–10260.
- [316] Y. Zafrani, D. Amir, L. Yehezkel, M. Madmon, S. Saphier, N. Karton-Lifshin, E. Gershonov, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9180–9187.
- [317] T. Mao, L. Zhao, Y. Huang, Y. G. Lou, Q. Yao, X. F. Li, C. Y. He, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2752–2754.
- [318] K. I. Petko., *J. Fluorine Chem.* **2018**, *205*, 5–7.
- [319] T. Dong, J. Nie, C. P. Zhang, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5642–5649.
- [320] S. Ito, N. Kato, K. Mikami, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5546–5548.
- [321] E. Pietrasiak, A. Togni, *Organometallics* **2017**, *36*, 3750–3757.
- [322] G. Vüttner, E. Klauke, L. Oehlmann, H. Kaspers, *Verfahren Zur Herstellung von N-Trifluormethyl-Derivaten von Sechsring-Heterocyclen (Bayer AG)*, **1973**, DT 2218362.
- [323] K. K. Sahu, V. Ravichandran, V. K. Mourya, R. K. Agrawal, *Med. Chem. Res.* **2007**, *15*, 418–430.
- [324] S.-J. Yoon, J.-J. Cho, H.-C. Lee, *Lactam-Based Additive for Electrolyte and Secondary Battery Comprising the Same (LG Chem, LTD)*, **2008**, WO 2008/010665.
- [325] T. Milcent, B. Crousse, *C. R. Chimie* **2018**, *21*, 771–781.
- [326] E. Klauke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 848–848.
- [327] L. M. Yagupolskii, D. V. Fedjuk, K. I. Petko, V. I. Troitskaya, V. I. Rudyk, V. V. Rudyuk, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *106*, 181–187.
- [328] W. Dmowski, M. Kamiński, *J. Fluorine Chem.* **1983**, *23*, 207–218.
- [329] R. J. Harder, W. C. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3422–3424.
- [330] L. N. Markovskij, V. E. Pashinnik, A. V. Kirsanov, *Synthesis* **1973**, 787–789.
- [331] W. Tyrra, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 189–194.
- [332] F. S. Fawcett, C. W. Tullock, D. D. Coffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4275–4285.

- [333] G. S. Lal, E. Lobach, A. Evans, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4830–4832.
- [334] T. Umemoto, R. P. Singh, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *140*, 17–27.
- [335] K. Kanie, K. Mizuno, M. Kuruboshi, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 1973–1991.
- [336] M. Kuroboshi, K. Mizuno, K. Kanie, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 563–566.
- [337] M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4177–4178.
- [338] T. Scattolin, K. Deckers, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 221–224.
- [339] S. Liang, J. Wei, L. Jiang, J. Liu, Y. Mumtaz, W. Yi, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 8536–8539.
- [340] K. Onida, L. Vanoye, A. Tlili, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6106–6109.
- [341] N. Kamigata, O. Kawakita, A. Izuoka, M. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 398–400.
- [342] A. Van der Werf, M. Hribersek, N. Selander, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2374–2377.
- [343] F. Teng, J. Cheng, C. Bolm, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3166–3169.
- [344] G. Pawelke, *J. Fluorine Chem.* **1991**, *52*, 2–5.
- [345] G. Bissky, G. V. Rösenthaller, E. Lork, J. Barten, M. Médebielle, V. Staninets, A. A. Kolomeitsev, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 173–181.
- [346] T. M. Sokolenko, K. I. Petko, L. M. Yagupolskii, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 430–435.
- [347] T. Umemoto, K. Adachi, S. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6905–6917.
- [348] K. Niedermann, N. Früh, E. Vinogradova, M. S. Wiehn, A. Moreno, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1059–1063.
- [349] K. Niedermann, N. Früh, R. Senn, B. Czarniecki, R. Verel, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6511–6515.
- [350] G. Zheng, X. Ma, J. Li, D. Zhu, M. Wang, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8910–8915.
- [351] M. Mamone, E. Morvan, T. Milcent, S. Ongerì, B. Crousse, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1964–1971.
- [352] Z. E. Blastik, S. Voltrová, V. Matoušek, B. Jurásek, D. W. Manley, B. Klepetářová, P. Beier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 346–349.
- [353] Y. Hagooly, J. Gatenyo, A. Hagooly, S. Rozen, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8578–8582.
- [354] Y. Hagooly, S. Rozen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1114–1117.

- [355] T. Scattolin, S. Bouayad-gervais, F. Schoenebeck, *Nature* **2019**, *573*, 102–107.
- [356] A. Turksoy, T. Scattolin, S. Bouayad-Gervais, F. Schoenebeck, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 2183–2186.
- [357] F. R. Leroux, B. Manteau, J. Vors, S. Pazenok, *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*.
- [358] 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.
- [359] 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.
- [360] W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4860–4861.
- [361] W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1314–1318.
- [362] R. G. Miller, J. D. Mitchell, M. Lyon, D. H. Moore, *Cochrane Database Syst. Rev.* **2007**, DOI 10.1002/14651858.CD001447.pub2.
- [363] P. Jeschke, M. Schlosser, F. Leroux, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827–856.
- [364] C. K. Stover, P. Warrener, D. R. VanDevanter, D. R. Sherman, T. M. Arain, M. H. Langhorne, S. W. Anderson, J. A. Towell, Y. Yuan, D. N. McMurray, et al., *Nature* **2000**, *405*, 962–966.
- [365] A. Tlili, F. Toulgoat, T. Billard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11726–11735.
- [366] T. Besset, P. Jubault, X. Pannecoucke, T. Poisson, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1004–1010.
- [367] K. N. Lee, J. W. Lee, M. Y. Ngai, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 7127–7135.
- [368] X. Zhang, P. Tang, *Sci. China Chem.* **2019**, *62*, 525–532.
- [369] L. M. Yagupolskii, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1955**, *105*, 100–102.
- [370] W. A. Sheppard, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1–11.
- [371] P. E. Aldrich, W. A. Sheppard, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 11–15.
- [372] F. Mathey, J. Bensoam, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2253–2256.
- [373] K. Kanie, Y. Tanaka, K. Suzuki, M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 471–484.
- [374] B. Manteau, P. Genix, L. Brelot, J. P. Vors, S. Pazenok, F. Giornal, C. Leuenberger, F. R. Leroux, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6043–6066.
- [375] M. Yoritake, A. T. Londregan, Y. Lian, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15767–15776.
- [376] T. Umemoto, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757–1777.
- [377] K. Stanek, R. Koller, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7678–7685.
- [378] R. Koller, K. Stanek, D. Stolz, R. Aardoom, K. Niedermann, A. Togni, *Angew.*

- Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4332–4336.
- [379] A. Liang, S. Han, Z. Liu, L. Wang, J. Li, D. Zou, Y. Wu, Y. Wu, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5102–5106.
- [380] R. Koller, Q. Huchet, P. Battaglia, J. M. Welch, A. Togni, *Chem. Commun.* **2009**, 5993–5995.
- [381] K. N. Hojczyk, P. Feng, C. Zhan, M. Y. Ngai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14559–14563.
- [382] J. B. Liu, X. H. Xu, F. L. Qing, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5048–5051.
- [383] W. B. Farnham, B. E. Smart, W. J. Middleton, J. C. Calabrese, D. A. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4565–4567.
- [384] W. M. Haynes, D. R. Lide, T. J. Bruno, *CRC Handbook of Chemistry and Physics 97th Edition*, CRC Press, **2016**.
- [385] M. E. Redwood, C. J. Willis, *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 1893–1898.
- [386] O. Marrec, T. Billard, J. Vors, S. Pazenok, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 200–207.
- [387] M. Nishida, A. Vij, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 6085–6092.
- [388] G. L. Trainor, *J. Carbohydr. Chem.* **1985**, *4*, 545–563.
- [389] T. Kitazume, J. M. Shreeve, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4194–4196.
- [390] T. Kitazume, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 2173–2176.
- [391] G. A. Olah, T. Ohyama, *Synthesis* **1976**, *5*, 319–320.
- [392] S. L. Taylor, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4147–4156.
- [393] O. Marrec, T. Billard, J. Vors, S. Pazenok, B. R. Langlois, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2831–2837.
- [394] C. Huang, T. Liang, S. Harada, E. Lee, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13308–13310.
- [395] K. N. Hojczyk, P. Feng, C. Zhan, M. Y. Ngai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14559–14563.
- [396] P. Feng, M. Y. Ngai, *J. Vis. Exp.* **2016**, *2016*, 1–6.
- [397] P. Feng, K. N. Lee, J. W. Lee, C. Zhan, M. Y. Ngai, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 424–429.
- [398] K. N. Lee, Z. Lei, C. A. Morales-Rivera, P. Liu, M. Y. Ngai, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5599–5605.
- [399] S. Chen, Y. Huang, X. Fang, H. Li, Z. Zhang, T. S. A. Hor, Z. Weng, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 19682–19686.
- [400] C. P. Zhang, D. A. Vicic, *Organometallics* **2012**, *31*, 7812–7815.

- [401] C. Chen, P. Chen, G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15648–15651.
- [402] C. Chen, P. Miro, P. Chen, G. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2392–2396.
- [403] G. F. Zha, J. Bin Han, X. Q. Hu, H. L. Qin, W. Y. Fang, C. P. Zhang, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7458–7461.
- [404] S. Guo, F. Cong, R. Guo, L. Wang, P. Tang, *Nat. Chem.* **2017**, 546–551.
- [405] Q. Huang, P. Tang, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 2512–2519.
- [406] X. Qi, P. Chen, G. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9517–9521.
- [407] X. Jiang, Z. Deng, P. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 292–295.
- [408] C. Chen, Y. Luo, L. Fu, P. Chen, Y. Lan, G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1207–1210.
- [409] F. Cong, Y. Wei, P. Tang, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 4473–4476.
- [410] M. Zhou, C. Ni, Y. Zeng, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6801–6805.
- [411] Q. Zhang, J. F. Hartwig, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10124–10127.
- [412] W. Zhang, J. Chen, J. H. Lin, J. C. Xiao, Y. C. Gu, *iScience* **2018**, *5*, 110–117.
- [413] H. Yang, F. Wang, X. Jiang, Y. Zhou, X. Xu, P. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13266–13270.
- [414] F. Wang, P. Xu, F. Cong, P. Tang, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 8836–8841.
- [415] J. Liu, Y. Wei, P. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15194–15199.
- [416] S. Yang, M. Chen, P. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 7840–7844.
- [417] D. Chen, L. Lu, Q. Shen, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1801–1806.
- [418] M. Lei, H. Miao, X. Wang, W. Zhang, C. Zhu, X. Lu, J. Shen, Y. Qin, H. Zhang, S. Sha, et al., *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1389–1392.
- [419] Y. M. Yang, J. F. Yao, W. Yan, Z. Luo, Z. Y. Tang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8003–8007.
- [420] J. Yu, J. H. Lin, D. Yu, R. Du, J. C. Xiao, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 5362.
- [421] Y. Li, Y. Yang, J. Xin, P. Tang, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 755.
- [422] J. J. Newton, B. J. Jelier, M. Meanwell, R. E. Martin, R. Britton, C. M. Friesen, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1785–1790.
- [423] B. J. Jelier, J. L. Howell, C. D. Montgomery, D. B. Leznoff, C. M. Friesen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2945–2949.
- [424] C. Chen, C. Hou, P. Chen, G. Liu, *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 346–350.
- [425] T. Umemoto, Z. Min, J. Hu, *N-Trifluoromethoxy Pyridine Salt Compound and Preparation Method and Use Thereof*, **2015**, CN 105017143 A.

- [426] J. A. C. Allison, G. H. Cady, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1089–1091.
- [427] W. J. Peláez, G. A. Argüello, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5242–5245.
- [428] F. Venturini, W. Navarrini, A. Famulari, M. Sansotera, P. Dardani, V. Tortelli, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *140*, 43–48.
- [429] W. Zheng, C. A. Morales-Rivera, J. W. Lee, P. Liu, M. Y. Ngai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9645–9649.
- [430] B. J. Jelier, P. F. Tripet, E. Pietrasiak, I. Franzoni, G. Jeschke, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13784–13789.
- [431] W. Zheng, J. W. Lee, C. A. Morales-rivera, P. Liu, M. Y. Ngai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 13795–13799.

Chapitre 1

Trifluorométhoxylation de type
Pummerer

_Toc76462185

<u>1. Introduction</u>	<u>101</u>
1.1. La fonction sulfoxyde	101
1.1.1. Propriétés physicochimiques	101
1.1.2. Occurrence naturelle	102
1.1.3. Synthèse	103
Synthèse racémique	103
Synthèse asymétrique	104
Oxydation asymétrique	104
Utilisation de précurseurs soufrés chiraux	109
1.1.4. Utilisation en chimie de synthèse	112
1.1.5. Occurrence en chimie médicinale et en agrochimie	114
1.2. Description du projet	116
<u>2. Résultats préliminaires</u>	<u>118</u>
<u>3. Trifluorométhoxylation de type Pummerer</u>	<u>123</u>
3.1. La réaction de Pummerer	123
3.2. Résultats	127
<u>4. Étude mécanistique</u>	<u>141</u>
<u>5. Oxydation asymétrique d'un thioéther α-trifluorométhoxylé</u>	<u>144</u>
<u>6. Étude du pK_a d'un sulfoxyde α-trifluorométhoxylé</u>	<u>149</u>
<u>7. Fonctionnalisation de sulfoxydes α-trifluorométhoxylés</u>	<u>152</u>
<u>8. Conclusions et perspectives</u>	<u>155</u>
<u>9. Bibliographie</u>	<u>158</u>

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

1. Introduction

1.1. La fonction sulfoxyde

1.1.1. Propriétés physicochimiques

La fonction sulfoxyde, combinaison d'un atome d'oxygène et d'un atome de soufre au degré d'oxydation +4, est une fonction largement utilisée aujourd'hui. La nature de la liaison S-O est à l'origine de nombreux débats. En effet, plusieurs de ses paramètres, comme sa petite taille (1,45 Å en moyenne), indiquent qu'il s'agit d'une double liaison. Néanmoins, sa faible énergie de dissociation ($D^{\circ}_{\text{S-O (sulfoxyde)}} \approx 88 \text{ kcal.mol}^{-1}$, $D^{\circ}_{\text{C-O (carbonyle)}} \approx 175 \text{ kcal.mol}^{-1}$) et son fort moment dipolaire ($\mu_{\text{S-O (sulfoxyde)}} = 2,8\text{--}4,0 \text{ D}$, $\mu_{\text{C-O (carbonyle)}} = 2,4\text{--}2,65 \text{ D}$) indique par exemple, que cette liaison possède un fort caractère semipolaire où les électrons qui y participent sont fournis par l'atome de soufre.^[1-4] De cette ambiguïté découle les deux représentations possibles de cette fonction (Figure 93).



Figure 93 Deux représentations possibles de la fonction sulfoxyde

La présence d'une paire non liante sur l'atome de soufre engendre la géométrie tétraédrique de la fonction et ainsi, si ses substituants sont différents, la chiralité de celle-ci. Cette géométrie est notamment observable dans la structure cristallographique du plus simple des sulfoxydes, le diméthyle sulfoxyde (DMSO)(Figure 94).^[5]

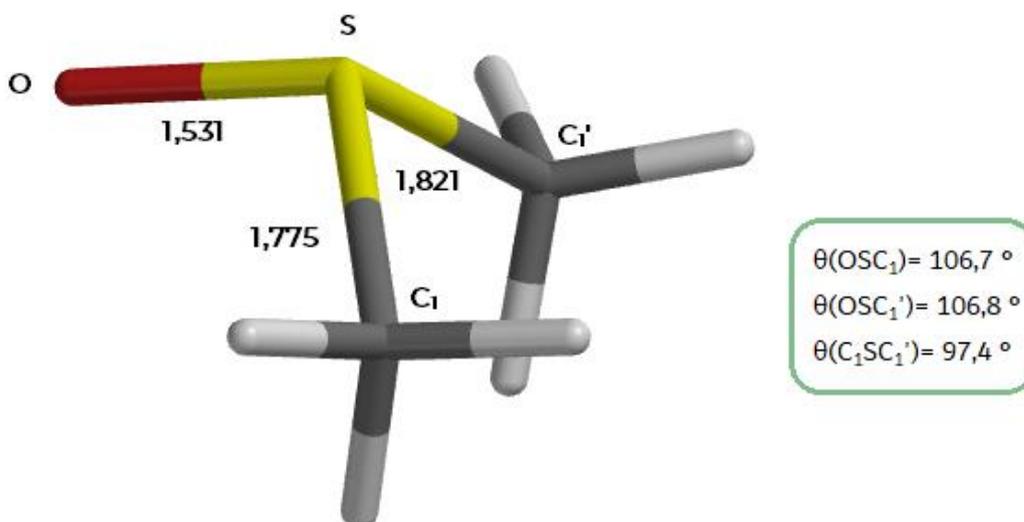


Figure 94 Structure cristallographique du DMSO

La barrière énergétique d'inversion de la configuration d'un sulfoxyde est assez haute ($\Delta G^\ddagger = 27\text{--}46 \text{ kcal.mol}^{-1}$),^[6] supérieure à celle d'une phosphine ($\Delta G^\ddagger = 25\text{--}30$

kcal.mol⁻¹)^[7]. C'est pourquoi son utilisation comme stéréoinducteur a été largement étudiée.

1.1.2. Occurrence naturelle

Bien que le soufre ne soit que le seizième élément le plus abondant dans la croûte terrestre, il est cependant le sixième dans l'océan. En effet, la fusion de minéraux soufrés entraîne la présence de molécules inorganiques soufrées au niveau des cheminées hydrothermales. L'assimilation de ces molécules par des microorganismes et des algues présents dans ces zones mène à la production de molécules organiques.^[8] Des traces de DMSO et d'autres sulfoxydes ont par exemple été observées dans différentes eaux naturelles. Il n'est donc pas surprenant d'observer la présence de sulfoxydes au sein de molécules naturelles du milieu marin. Ainsi le sulfoxyde de la méthionine a pu être découvert dans de nombreuses espèces d'algues et d'éponges marines.^[9] On peut aussi citer la chondrine (ou l'oxyde d'acide 1,4-thiazane-3-carboxylique) qui a été isolé à partir de l'algue *Chodria crassicaulis*.^[10] Naturellement, la volatilité des molécules générées par les organismes marins ainsi que l'évaporation des eaux marines entraîne la présence de molécules soufrées dans l'atmosphère et donc sur terre. Le motif sulfoxyde est par conséquent aussi présent sur des molécules ne venant pas du monde marin. Une structure proche de la chondrine, la cycloallicine, a pu être en effet isolée lors de l'étude du caractère lacrymale de l'oignon.^[11] L'étude de la fermentation du lait par *Aspergillus niger* a permis l'isolation du sulfoxyde de la biotine.^[12] De plus, de nombreux méthyle sulfoxydes isocyanates ont pu être isolés à partir de plantes.^[2,13-17] Plus spécifiquement, chez l'homme, la présence de sulfoxydes est généralement due à la métabolisation de molécules soufrées issue de la nourriture, principalement la méthionine. La présence de molécules soufrées dans l'organisme est d'une grande importance puisqu'elles jouent un rôle central dans les mécanismes naturels d'oxydo-réductions. À travers ces mécanismes, les molécules soufrées sont converties en sulfates, réabsorbés ou finalement éliminées dans les urines.^[18]

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

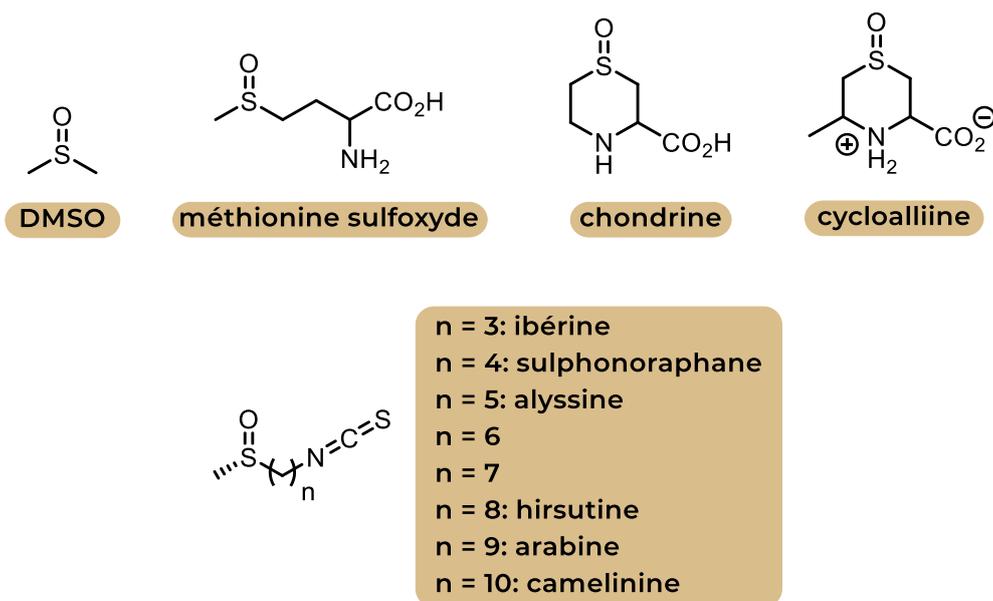


Figure 95 Exemples de produits naturels présentant une fonction sulfoxyde

1.1.3. Synthèse

Synthèse racémique

La plus instinctive des méthodes de préparation de sulfoxydes consiste simplement à oxyder le thioéther correspondant. Réalisée pour la première fois en 1865 avec de l'acide nitrique à froid, cette technique est largement étudiée et il existe aujourd'hui nombre de méthodes pour réaliser l'oxydation de thioéthers en sulfoxydes. Le principal problème posé par cette méthode est la suroxydation possible en sulfone. Néanmoins, il existe aujourd'hui plusieurs procédures limitant leur obtention. On peut notamment donner pour exemple l'utilisation d'acide trifluoroacétique et de peroxyde d'hydrogène, technique largement utilisée aujourd'hui, où l'acide protone l'atome d'oxygène du sulfoxyde, désactivant ainsi l'atome de soufre vis-à-vis de l'oxydant ce qui diminue fortement la suroxydation.^[19-21] On pourrait de même penser que la réduction de sulfones permette l'obtention de sulfoxydes. Néanmoins les liaisons S-O étant forte, la réduction de sulfones nécessite l'emploi de réducteurs puissants. Ainsi, le soufre sera préférentiellement réduit à un degré inférieur à +4 et le sulfoxyde ne pourra être formé que comme sous-produit. Cependant, la préparation de sulfoxydes par réduction est possible lorsque des sulfoximines sont employées. En effet, la liaison S-N est plus faible que la liaison S-O, ce qui permet l'utilisation de conditions de réduction plus douces.^[22,23] L'utilisation de dioxyde de soufre en présence d'acide magique ($\text{FSO}_3\text{H} \cdot \text{SbF}_5$) permet également l'obtention de diarylsulfoxydes à partir des aromatiques correspondants avec de bon rendements.^[24] Il est également possible de préparer des sulfoxydes à partir de sulfinates et de réactifs organométalliques, le plus souvent des réactifs de Grignard. Cette méthode est très

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

utilisée pour la préparation de sulfoxydes optiquement actifs et sera d'avantage discutée dans la suite de ce manuscrit.

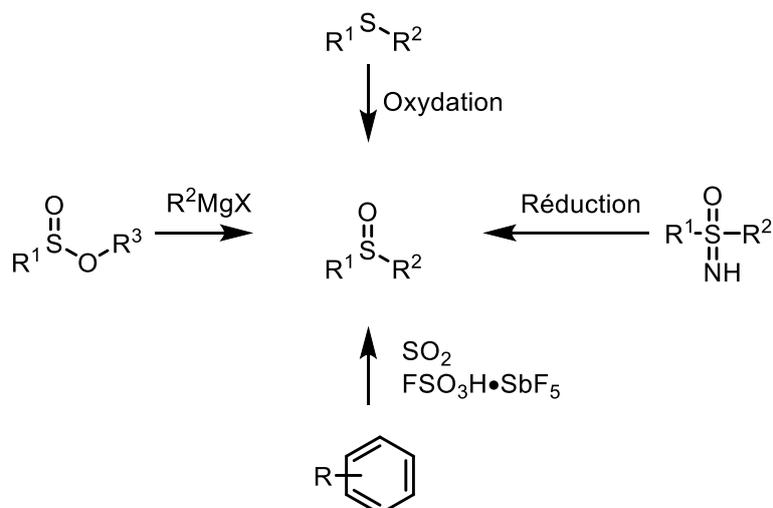


Schéma 1 Exemples de préparations de sulfoxydes

Synthèse asymétrique

Oxydation asymétrique

Du fait de la grande utilisation de la chiralité des sulfoxydes pour l'induction asymétrique en synthèse et, leur obtention stéréosélective est un domaine très étudié.^[25]

Intuitivement, la première des méthodes d'obtention de sulfoxydes énantiopurs est l'oxydation énantiosélective de thioéthers. Kagan et Modena ont été des pionniers dans ce domaine en modifiant les conditions de Sharpless pour l'époxydation asymétrique d'alcools allyliques. Ainsi, en 1984, en utilisant différents mélanges de tétraisopropylate de titane(IV), tartrate de diéthyle ((*R,R*)-DET) et de l'hydroxyde de *t*-butyle (TBHP), les deux groupes parvinrent à obtenir le méthyle *p*-tolyl(méthyl)sulfinyle avec de très bons excès énantiomériques.^[26-29] Ces techniques ont par la suite été souvent modifiées, notamment en utilisant des diols chiraux comme ligands ou en remplaçant le TBHP par de l'hydroperoxyde de cumène (CHP).^[30,31] L'utilisation de sels^[32] ou de bases de Schiff^[33] comme ligands du titane sont aussi des méthodes largement étudiées et utilisées aujourd'hui (Schéma 2)

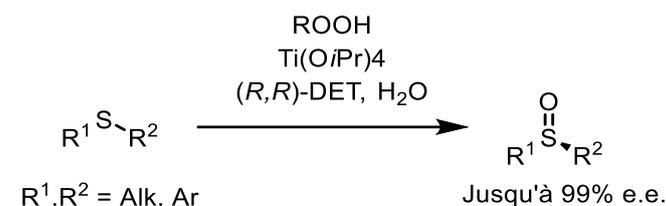


Schéma 2 Oxydation asymétrique de Kagan et Modena

De même, l'emploi de catalyseurs au vanadium est aussi répandu pour la préparation de sulfoxydes énantiopurs. Cette méthode, contrairement à celle de

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

Kagan et Modena, permet l'utilisation d'une quantité substœchiométrique de catalyseur. De plus, bien que les premiers complexes V(salen) de Fujita ne permettaient pas d'obtenir plus de 40 % d'excès énantiomérique,^[34] Bolm obtint en 1995 près de 85 % d'e.e. en utilisant une base de Schiff issu du *t*-leucinol comme ligand chiral et le peroxyde d'hydrogène comme oxydant.^[35] Depuis, différentes bases de Schiff^[36-42], salens^[43] et salans^[44] ont été utilisés comme ligands du vanadium permettant l'obtention de meilleurs excès énantiomériques.(Figure 96)

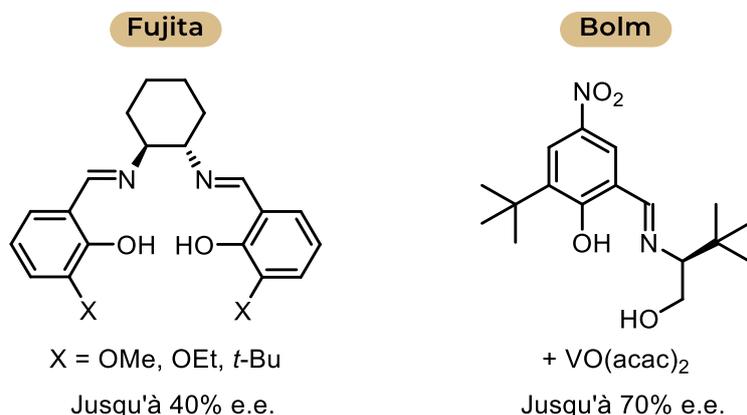


Figure 96 Les salens de Fujita et la base de Schiff de Bolm, ligands du vanadium pour l'oxydation asymétrique de thioéthers

La catalyse au fer permet de réaliser l'oxydation asymétrique de thioéthers selon des conditions plus respectueuses de l'environnement. Fontecave a par exemple utilisé un ligand dérivé du pinène pour former un complexe avec le métal et obtenir jusqu'à 40% d'excès énantiomérique.^[45] Par la suite, comme pour le vanadium, Bolm a utilisé des ligands de type base de Schiff, avec différents additifs, pour atteindre des excès supérieur à 90%.^[46-48] Katsuki et Bryliakov ont ensuite utilisé des salans et des salens comme ligands et ont ainsi pu obtenir des sulfoxydes avec des excès allant respectivement jusqu'à 96% et 84%.^[49,50] Des porphyrines ont également été utilisées comme ligands du fer (Figure 97).^[51-53]

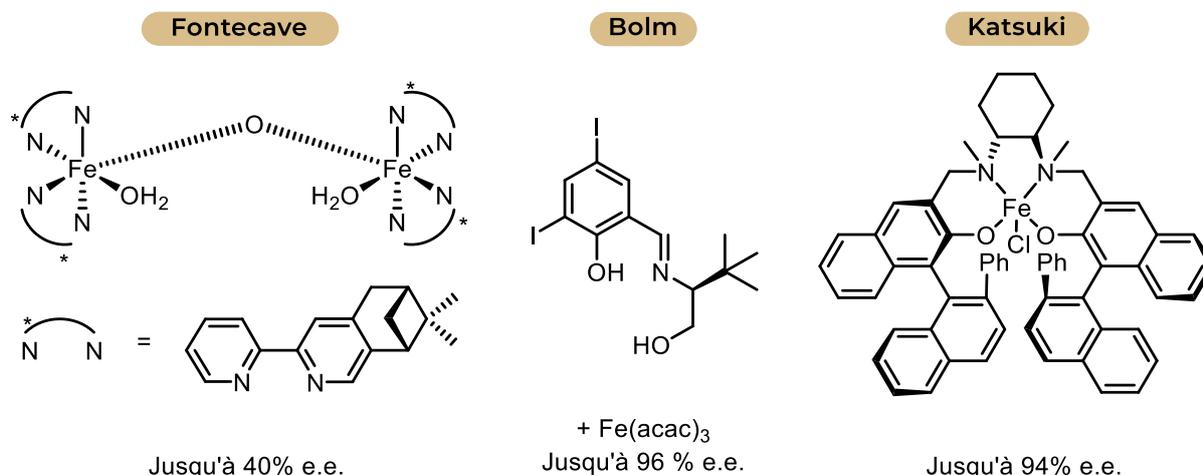


Figure 97 Les ligands du fer utilisés par Fontecave, Bolm et Katsuki pour l'oxydation asymétrique de thioéthers

Jacobsen propose l'utilisation de manganèse combiné à un ligand de type salen pour l'oxydation asymétrique de thioéthers en sulfoxydes. En effet, avec H_2O_2 comme oxydant, des excès énantiomériques allant jusqu'à 68% ont été obtenus.^[54] Par la suite, d'autres ligands de ce type furent utilisés permettant d'obtenir de meilleurs résultats. De plus, une version supportée de ce catalyseurs, dispersée dans un liquide ionique, a été utilisée (Figure 98).^[55-59]

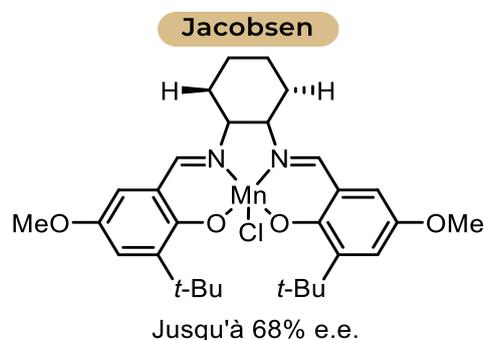


Figure 98 Catalyseur de Jacobsen pour l'oxydation asymétrique de thioéthers

Le molybdène a lui aussi été utilisé, avec des ligands de type bases de Schiff mais aussi avec des cyclodextrines, comme catalyseur pour l'oxydation asymétrique de thioéthers sans jamais cependant permettre de bonne énantiosélectivité. En 2007, Yamamoto obtient néanmoins jusqu'à 99 % d'excès en utilisant des acides bis-hydroxamiques comme ligands.^[60] Il est suivi par Hirao et Choon-Hong qui, en 2016, présentent une oxydation asymétrique employant des sels de bisguanidiniums. Cela leur permet d'observer jusqu'à 96 % d'e.e. (Figure 99).^[61]

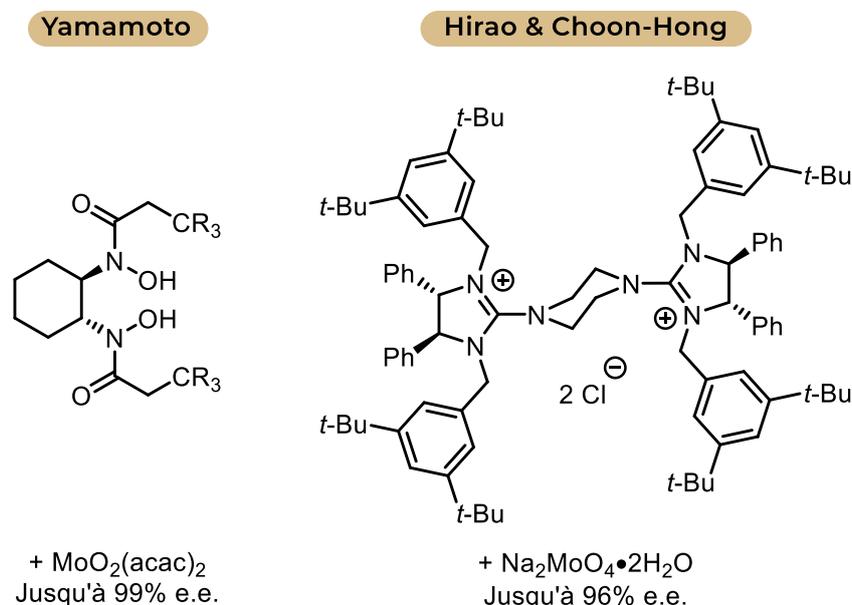
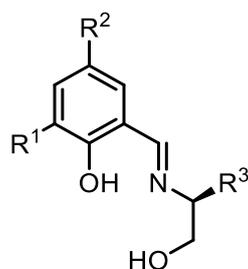


Figure 99 Ligands du molybdène utilisés par Yamamoto, Hirao et Choon-Hong pour l'oxydation asymétrique de thioéthers

Enfin, le cuivre a aussi été utilisé pour l'obtention de sulfoxydes énantioenrichis. D'abord réalisée avec des ligands de types salen, l'oxydation de

thioéthers catalysée au cuivre n'a pas permis une bonne énantiosélectivité.^[62] Néanmoins, par la suite, l'utilisation de bases de Schiff comme ligands par Maguire a permis l'obtention d'excès énantiomérique de 97 % au maximum selon une procédure sûre et économique.^[63,64] À noter que, comme certains des précédents métaux, il a été employé dans des structures de types « MOF » pour la catalyse hétérogène de l'oxydation avec néanmoins de moins bons résultats (Figure 100).^[65]

Maguire

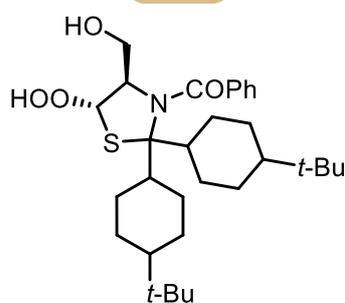


+ Cu(acac)₂
Jusqu'à 97 % e.e.

Figure 100 Bases de Schiff utilisées par Maguire pour l'oxydation asymétrique de thioéthers

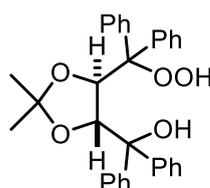
L'utilisation d'oxydants organiques chiraux est une autre méthode d'oxydation asymétrique de thioéthers présentant l'avantage de ne pas nécessiter l'utilisation de métaux. Par exemple, l'utilisation de peroxydes chiraux a permis l'obtention de sulfoxydes énantiomériques avec de bon excès.^[66] Cependant, il est à noter que dans ce cas, l'ajout de titane Ti(O*i*-Pr)₄ augmente la stéréosélectivité de la réaction (Figure 101).^[67-69]

Ando



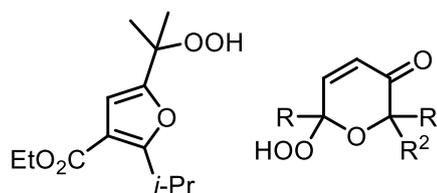
Jusqu'à 80% e.e.

Seebach



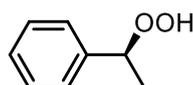
Jusqu'à 86% e.e.

Scettri



+ Ti(O*i*Pr)₄, (*R,R*)-DET
Jusqu'à 99% e.e.

Korb



+ Ti(O*i*Pr)₄
Jusqu'à 80% e.e.

Figure 101 Peroxydes chiraux utilisés pour l'oxydation asymétrique de thioéthers

L'oxydation asymétrique de thioéthers par l'emploi d'oxaziridines chirales est une autre méthode très étudiée. Dans ce domaine, on peut citer les travaux initiaux

de Davis qui a développé plusieurs sulfonyloxaziridines issues du camphre ainsi que leur utilisation dans des réactions d'oxydations asymétriques.^[70,71] La facilité de mise en œuvre de cette méthode, ainsi que l'absence de produit de suroxydation, a poussé de nombreux groupes à s'intéresser à cette méthode. Bulman Page a développé une méthode de génération *in-situ* de l'oxaziridine à partir d'une sulfonylimine et de peroxyde d'hydrogène (Figure 102).^[72]

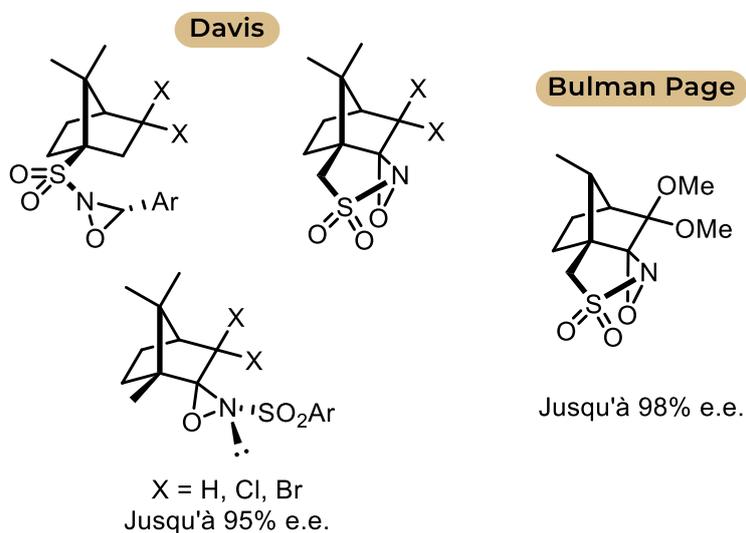


Figure 102 Les sulfonyloxaziridines utilisées par Davis et Bulman Page pour l'oxydation asymétrique de thioéthers

De la même manière, l'utilisation de *N*-phosphinoxaziridines mise au point par Jennings permet l'obtention de 70 % ee maximum sans suroxydation.^[73] Fontecave catalyse le transfert d'oxygène de l'oxaziridine au thioéther avec ZnCl₂.^[74] Bohé utilise lui un sel d'oxaziridinium et obtient jusqu'à plus de 99% d'excès énantiomérique.^[75] Hanquet améliore la méthode de Fontecave en utilisant une oxaziridine portée par un squelette binaphtyle et l'acide méthylsulfonique pour catalyser la réaction ce qui permet de diminuer le temps de la réaction à cinq minutes. Plus tard, l'utilisation d'acide triflique permet d'augmenter grandement les excès obtenus mais également les temps de réactions (Figure 103).^[76]

- Trifluorométhyloxylation de type Pummerer -

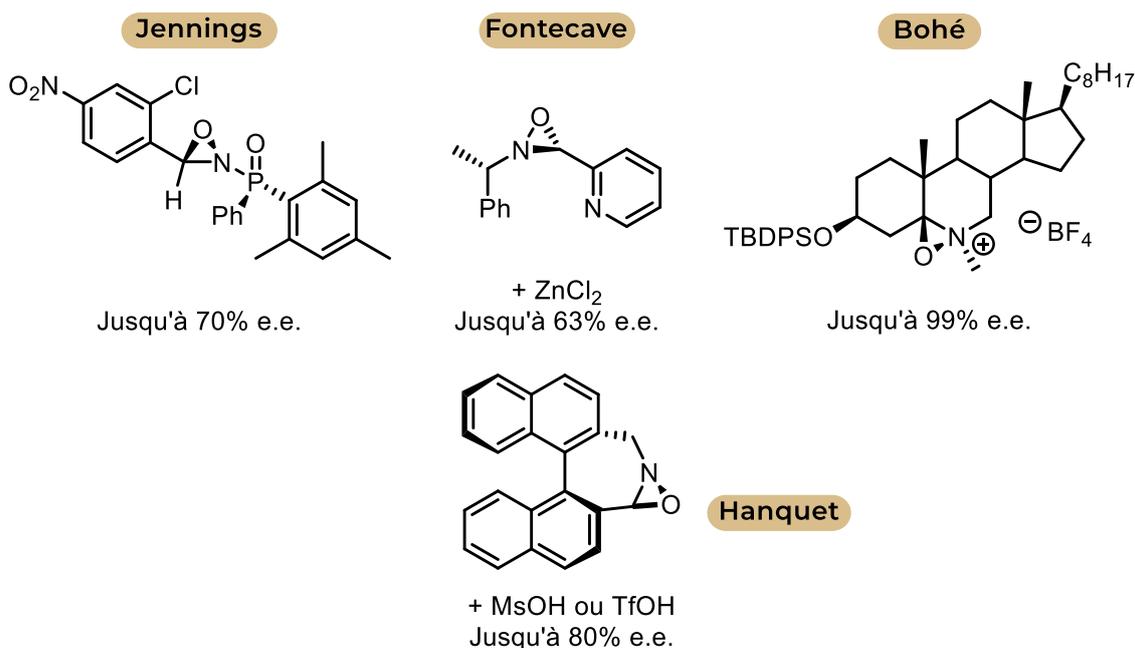


Figure 103 La *N*-phosphinoxaziridine de Jennings, le sel d'oxaziridinium de Bohé ainsi que les oxaziridines de Fontecave et Hanquet utilisés pour l'oxydation asymétrique de thioéthers

Un dernier exemple d'oxydation asymétrique peut être fourni par des composés chiraux possédant un atome d'iode hypervalent. Imamoto a été le premier à utiliser ce type de composés économiques, peu toxiques et facilement accessibles. Dans son cas, l'oxydant est synthétisés à partir du iodosylbenzène mais n'obtient pas plus de 53 % d'excès énantiomérique.^[77] Koser ,lui, utilisa un motif mentholique pour porter l'atome d'iode. Ce type de composés lui permis d'obtenir des sulfoxydes avec des rendements jusqu'à 94 % et des excès énantiomériques jusqu'à 99 % (Figure 104).^[78,79]

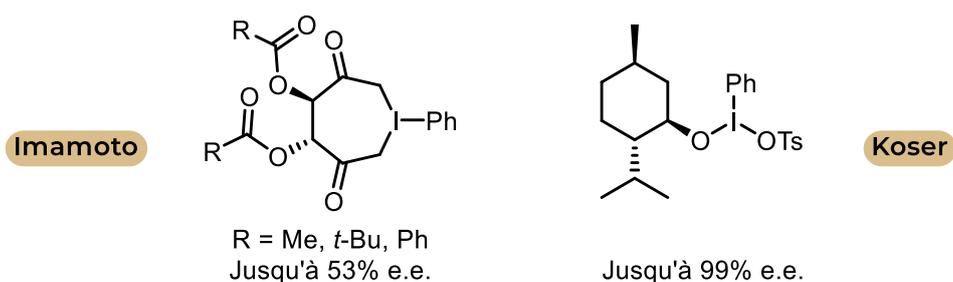


Figure 104 Les composés à un atome d'iode hypervalent utilisés par Imamoto et Koser pour l'oxydation asymétrique de thioéthers

Utilisation de précurseurs soufrés chiraux

L'emploi de sulfinates pour accéder à des sulfoxydes énantiopurs est aussi largement employé de nos jours. Historiquement, cette technique a vu le jour grâce à l'isolement du (*S_s*)-*p*-toluènesulfinat de (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-menthyle (abrégé (*S_s*)-sulfinat de menthyle par la suite) par Andersen en 1962.^[80] En effet, la séparation des deux épimères du soufre obtenus par réaction entre le (-)-menthol et le *p*-tolyl sulfoxyde est relativement aisée puisque le (*S_s*)-sulfinat de menthyle est cristallin contrairement à l'autre diastéréomère huileux. La réaction entre l'épimère cristallin

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

et l'iodure d'éthyle magnésium permet d'obtenir le (+)-éthyle *p*-tolyl sulfoxyde. La dénommée méthode d'Andersen a ensuite été souvent améliorée. En 1980, Mioskowski et Solladié ont augmenté le rendement du (*S_s*)-sulfinatate de menthyle jusqu'à 90 % en réalisant l'épimérisation du second épimères pendant la cristallisation par ajout de HCl.^[81] Cette méthode est très largement utilisée aujourd'hui pour accéder à de nombreux sulfoxydes énantiopurs (Schéma 3).

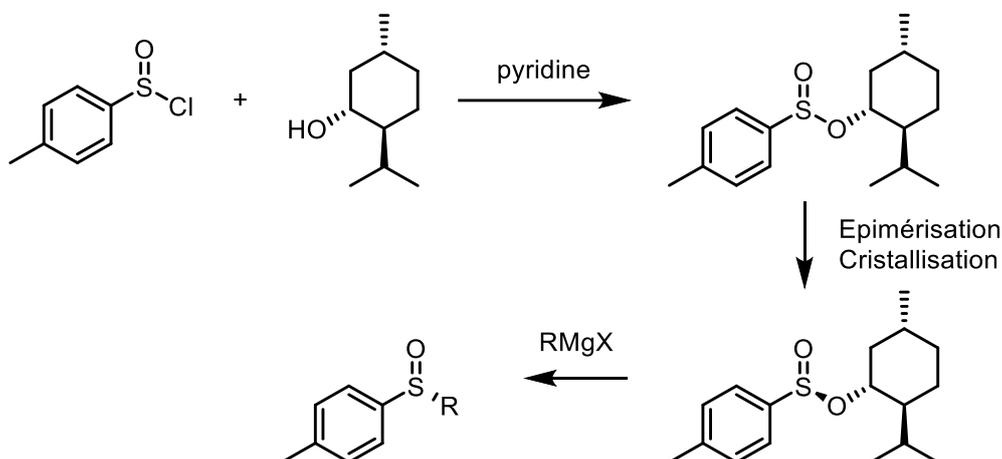


Schéma 3 Méthode d'Andersen pour la préparation de sulfoxydes énantiopurs

Plusieurs méthodes d'accès à des sulfoxydes énantiopures via l'attaque de sulfinate par des organométalliques ont ensuite vu le jour. On peut notamment citer les travaux de Llera, Fernandez et Alcludia où le sulfinate est formé stéréosélectivement à partir de diacétone-D-glucose en fonction de la base utilisée et permet ainsi d'accéder à chacune des deux configurations du sulfoxyde contrairement à la méthode d'Andersen. (Schéma 4).^[82]

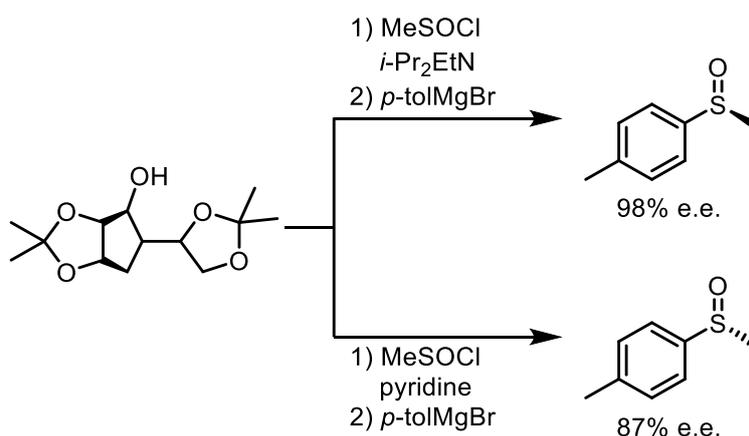


Schéma 4 Méthode de Llera pour la synthèse de sulfoxydes énantiorenrichis

Kagan a montré en 1991, qu'il était possible d'obtenir des sulfinate avec une bonne stéréosélectivité en faisant réagir un réactif de Grignard sur des sulfites cycliques asymétriques. L'attaque d'un second Grignard permet ensuite l'obtention de sulfoxydes énantiopures (Schéma 5).^[83]

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

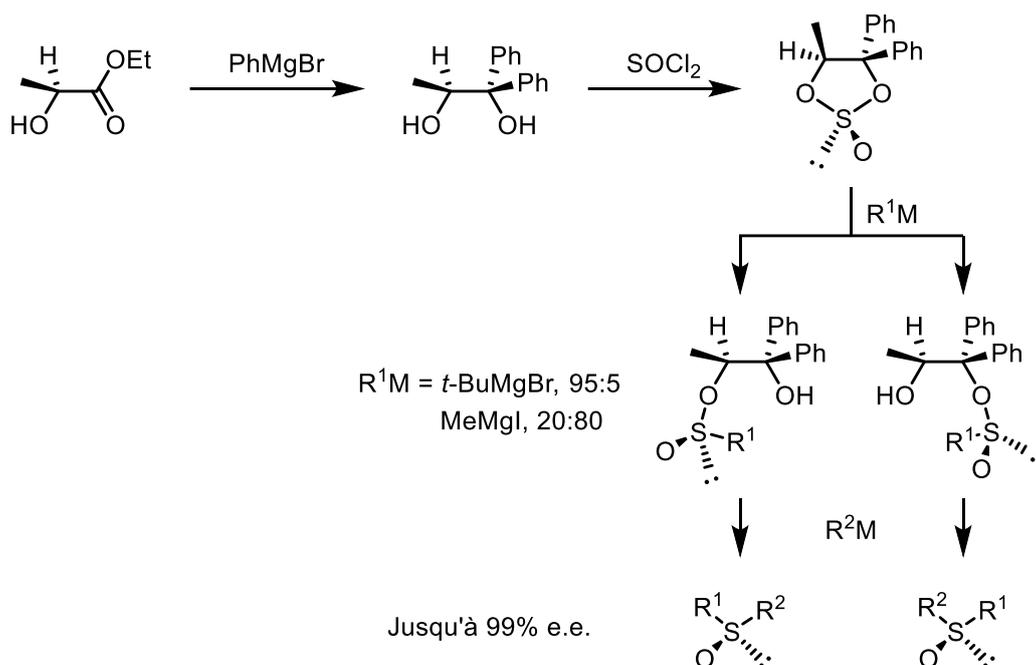


Schéma 5 Méthode de Kagan pour la préparation de sulfoxydes énantiopurs

L'emploi de sulfinamides peut également mener à l'obtention de sulfoxydes énantiopurs de configuration *R* ou *S*. Snyder et Benson reprenant une méthode décrite par Wudl et Lee, préparent des oxydes d'oxazathiazolidines. Après épimérisation du diastéréomère minoritaire, la réaction avec différents réactifs de Grignard permet d'obtenir des sulfinamides avec un excès diastéréomérique allant jusqu'à 99%. Une réaction avec un second organomagnésien permet d'obtenir des sulfoxydes avec des excès pouvant être supérieur à 99 % (Schéma 6).^[84,85] Cette méthode a été reprise par Senanayake qui utilise, lui, des oxydes d'oxazathiazolidines diastéréopurs.^[86]

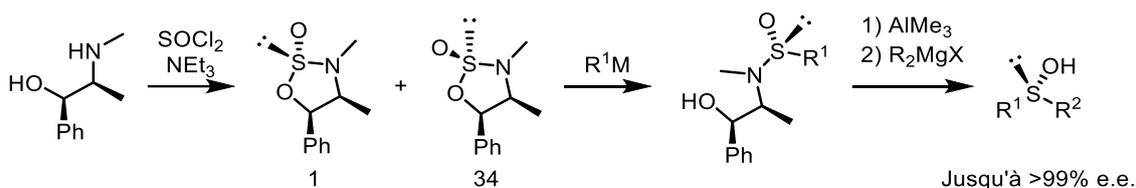


Schéma 6 Utilisation de sulfinamides pour la synthèse asymétrique de sulfoxydes

Il est également possible d'utiliser les copules d'Evans pour la synthèse de sulfoxydes énantiorenrichis. En effet, il est facile de préparer des sulfinyloxazolidinones à partir de celles-ci et d'un chlorure de sulfinyle. Il est ensuite possible d'obtenir des sulfoxydes avec d'excellentes stéréosélectivités par réaction avec un organomagnésien ou en effectuant une réaction de Reformatsky (Schéma 7). Il a de plus été montré que la réactivité des sulfinyloxazolidinones était plus importante que celle du sulfinate de menthyle d'Andersen^[87]

- Trifluorométhylation de type Pummerer -

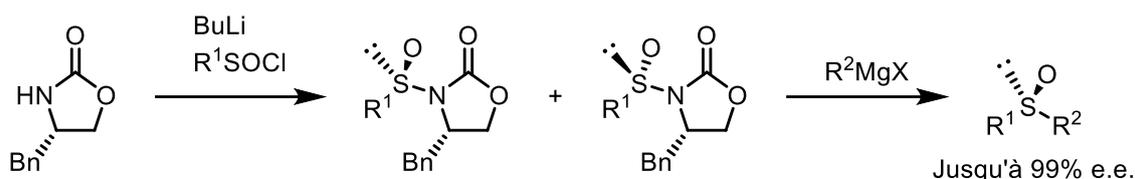


Schéma 7 Utilisation des sulfinyloxazolidinones d'Evans pour la synthèse de sulfoxydes énantiopurs

Enfin, il est possible d'obtenir des sulfoxydes énantiopurs en réalisant une substitution nucléophile sur un thiosulfinate. En effet, Ellman réalise la semi-oxydation asymétrique du disulfure de di-*tert*-butyl par la méthode au vanadium de Bolm pour obtenir l'oxyde correspondant. Il obtient ensuite des sulfoxydes énantiopurs par additions de différents nucléophiles comme des lithiens ou des organomagnésiens (Schéma 8).^[88] Le thiosulfinate peut également être utilisé pour la préparation sulfinamides et sulfinimides.

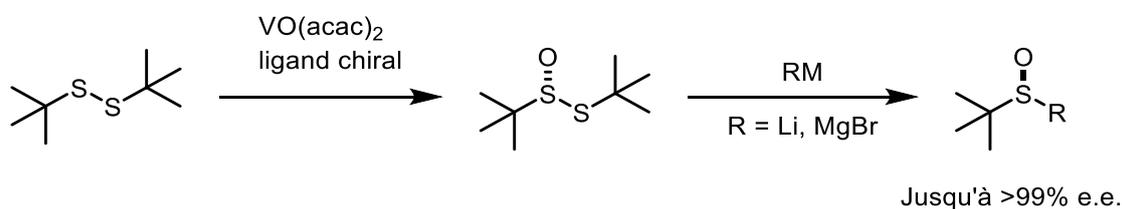


Schéma 8 Méthode d'Ellman pour la synthèse de sulfoxydes énantiopurs

1.1.4. Utilisation en chimie de synthèse

La grande quantité de méthodes de préparation du groupement sulfoxydes a permis son utilisation dans de nombreuses stratégies de synthèse. Dans de très nombreux cas, celui-ci est utilisé comme auxiliaire chiral. Par exemple, l'utilisation d'une base forte permet la déprotonation en α de l'atome de soufre et l'obtention d'un carbanion pouvant réagir sur différents électrophiles. Le produit alors obtenu, si le sulfoxydes utilisé est énantiopur, pourra être engagé dans des réactions stéréosélectives. Une étape de désulfinylation permettant de rompre la liaison C-S donne par la suite accès à des composés énantiorenrichis. Des composés de types alcools,^[89,90] époxydes,^[91,92] lactones,^[93] hydroxyesters^[94] ou buténolides^[95] énantiopurs peuvent par exemples être obtenus *via* la synthèse de β -céto sulfoxydes énantiopurs puis par leur réduction diastéréosélective en présence de DIBAL avec ou sans ZnCl₂ (Schéma 9).^[96]

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

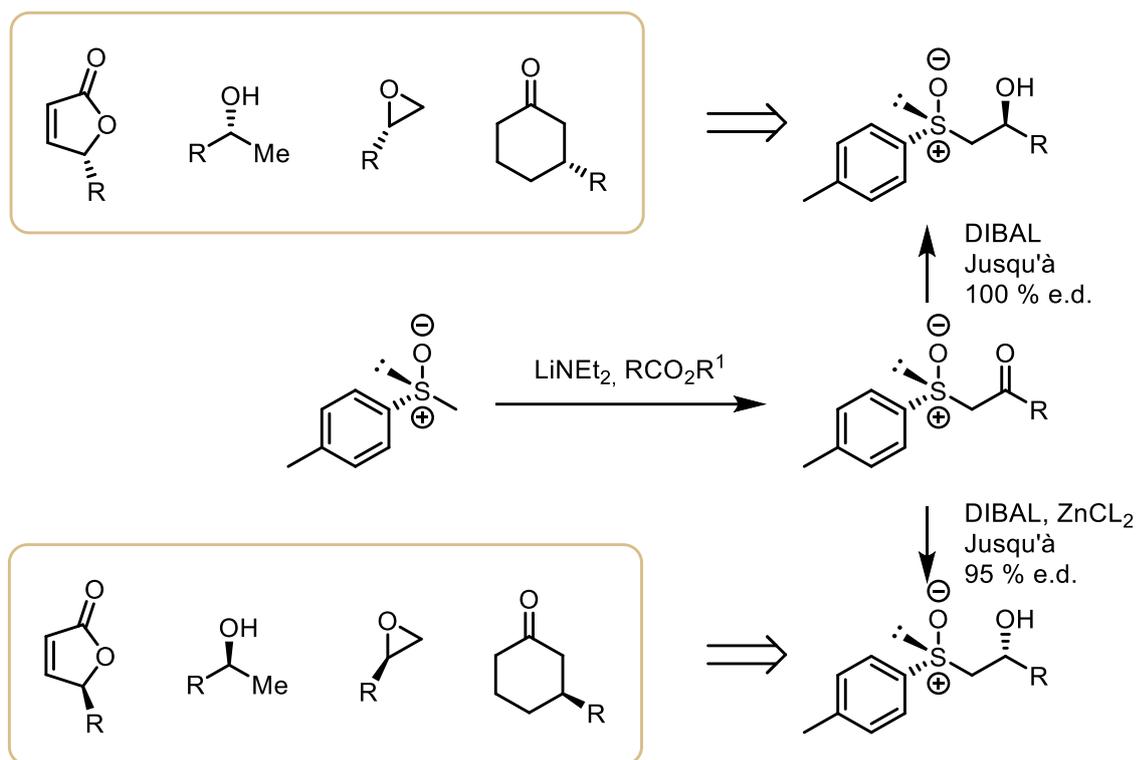


Schéma 9 Exemple d'utilisation d'un sulfoxyde comme auxiliaire chiral pour la synthèse de différents composés énantiopurs

Néanmoins, l'utilisation du groupe sulfoxyde ne se résume pas à son rôle d'inducteur chiral. En effet, il est aussi grandement employé dans des réactions avec des réactifs de Grignard. Lorsqu'un sulfoxyde hétérocyclique est mis en présence d'un réactif de Grignard, un organomagnésien hétérocyclique est obtenu par échange de ligand. Ce composé peut alors être engagé dans des réactions avec des composés carbonylés pour fournir de nouveaux produits hétérocycliques^[97,98] ou encore réagir avec le sulfoxyde hétérocycliques original pour former le produit de couplage (Schéma 10).^[99]

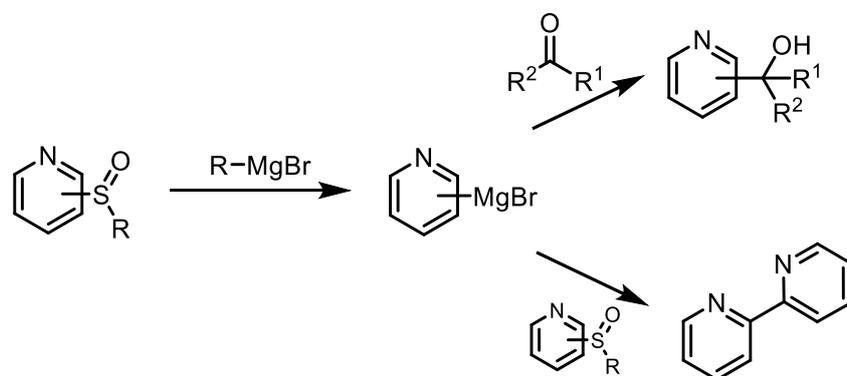


Schéma 10 Exemples de réactions d'un groupement sulfoxyde avec un réactif de Grignard

Dans certains cas, le motif méthyl sulfoxyde peut également être considéré comme un équivalent d'aldéhyde. En effet le passage du premier au second peut être réalisé grâce à une réaction de Pummerer où l'atome de soufre d'un sulfoxyde

est réduit et un carbone en α de celui-ci est oxydé. Il est alors possible d'obtenir l'aldéhyde après hydrolyse. Cette méthode est notamment utilisée en synthèse totale où des sulfoxydes peuvent remplacer des synthons aldéhydes (Schéma 11).^[100,101] La réaction de Pummerer sera discutée plus en détail dans une partie ultérieure.

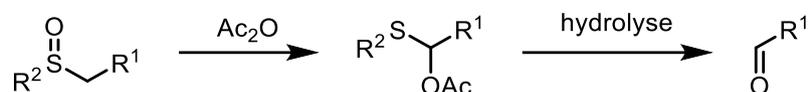


Schéma 11 Passage d'un motif sulfoxyde à un motif aldéhyde par réaction de Pummerer

De plus, il est également possible de réduire le sulfoxyde en thioéther. Cette réaction peut notamment être utile après avoir fonctionnalisé le sulfoxyde ou dans l'optique de réaliser une désulfonylation suite à l'emploi du sulfoxyde comme inducteur chiral. En outre, oxyder un sulfoxyde en sulfone permet d'avoir accès à la chimie de ce groupe. On peut par exemple imaginer réaliser ensuite une réaction de désulfonylation (Schéma 12).

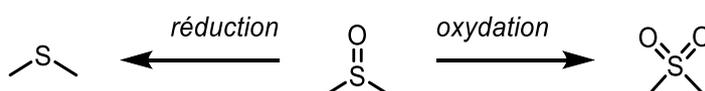


Schéma 12 Réduction du sulfoxyde en thioéther et oxydation en sulfone

Enfin, les sulfoxydes sont capables de coordonner des métaux de transition. Cette coordination peut être réalisée par l'atome de soufre ou par l'atome d'oxygène. De manière générale, la coordination de métaux « mous » est réalisée par l'atome de soufre tandis que les métaux « durs » sont coordonnés par l'oxygène. Par conséquent, différents ligands présentent ce motif. De plus, la préparation aisée de sulfoxydes énantiopurs a permis la mise au point de ligand chiraux. Bien souvent, le motif sulfoxyde est utilisé au sein de ligand bidentate.^[102-109]

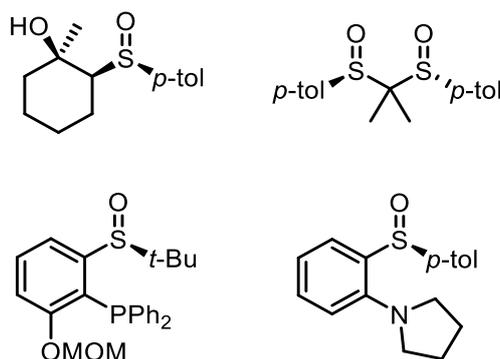


Figure 105 Exemple de ligands présentant le motif sulfoxyde

1.1.5. Occurrence en chimie médicinale et en agrochimie

Le développement de la chimie du motif sulfoxyde est en grande partie due à son utilité en chimie synthétique. Néanmoins, de par les intéressantes propriétés

qu'il exhibe, comme sa polarité, sa chiralité ou sa possible réduction ou oxydation, il est aussi largement présent au sein de molécules d'intérêt pharmaceutique et agrochimique.

On peut par exemple citer le cas du sulindac. Cette molécule présente des propriétés analgésique, anti-inflamatoire et antipyrétique notamment utilisées dans différents cas d'arthrite. De plus, le sulindac a montré une certaine efficacité dans la prévention du cancer coloréctal. *In-vivo*, le sulindac est métabolisé en deux composés correspondants, l'un présentant un groupement thioéther, principale origine de l'activité anti-inflammatoire, et l'autre une fonction sulfone. Ce possible changement d'état d'oxydation du soufre en milieu *in-vivo* est à l'origine de l'utilisation de sulfoxydes comme prodrogues dans de nombreux cas.^[110,111] De plus, la présence d'une fonction sulfoxyde sur la molécule a permis d'atteindre une meilleure solubilité en milieu aqueux que ses deux métabolites et donc une meilleure absorption. A noté que l'activité anti-inflammatoire de la molécule est principalement due à l'inhibition de deux enzymes cyclooxygénases par le métabolite thioéther. Cette activité est renforcée par la capacité du sulindac et de ses métabolites à piéger chacun un type différent d'espèces réactives impliquées dans l'inflammation.^[112]

Dans certains cas, il se peut qu'un seul énantiomère d'une molécule possède un effet thérapeutique. Dans ce contexte, la fonction sulfoxyde présente un intérêt certain. On peut par exemple citer le cas de l'oméprazole. Cet inhibiteur de la pompe à proton a d'abord été mis sur le marché sous la forme de mélange racémique. Il a ensuite été montré que l'action de l'énantiomère (S), dénommé ésoméprazole, était supérieure à celle du mélange racémique et du second énantiomère. Il a ainsi été ensuite commercialisé sous forme énantiopure (Figure 106).^[110,113]

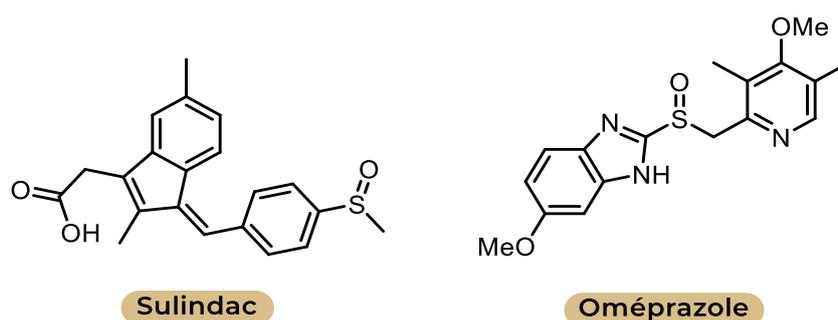


Figure 106 Exemples de molécules d'intérêt pharmaceutique

Dans le domaine agrochimique, nous pouvons citer le fipronil, dont on a beaucoup parlé ces dernières années (Figure 107). Cet insecticide, antagoniste de l'acide aminobutyrique (GABA), possède un groupe trifluorométhyl sulfoxyde et présente un large champ d'action. Il est entre autres à l'origine d'une seconde génération d'antagoniste de GABA avec une affinité renforcée envers les insectes.^[114]

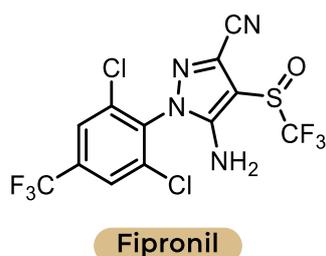


Figure 107 Le fipronil, molécule d'intérêt agrochimique présentant une fonction sulfoxyde.

Il a également été démontré que l'ajout de pipéronyl sulfoxyde (ou *n*-octyl sulfoxyde isosafrole) améliore l'efficacité de certains insecticides comme le pyrethrum ou l'allétrine (Figure 108). En effet, celui-ci peut bloquer la métabolisation de l'insecticide ce qui en améliore l'effet.^[115,116]

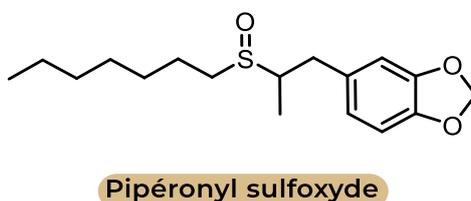


Figure 108 Le pipéronyl sulfoxyde, agent synergétique de certains insecticides

1.2. Description du projet

Comme nous l'avons précédemment exposé, de nombreux groupes se sont récemment intéressés à l'introduction du motif trifluorométhyléther. Cependant, les méthodes de préparation de composés trifluorométhoxylés énantiométriques restent rares. Ce défi constitue le principal but que cette étude se propose d'atteindre. Celle-ci repose sur des recherches antérieures portant sur la préparation d'un sulfoxyde difluorométhylé **A** ainsi que son utilisation dans des réactions de difluorométhylation stéréosélectives, le sulfoxyde étant un auxiliaire de chiralité (Schéma 13). Sa préparation débute par une réaction de Reformatsky permettant l'obtention d'un α -difluoro- β -sulfinylacétate énantiométrique. Ce composé est ensuite engagé dans une désalkoxycarbonylation de Krapcho aboutissant au sulfoxyde difluorométhylé énantiométrique. La déprotonation du carbone difluoré permet ensuite la fonctionnalisation du sulfoxyde conduisant principalement aux hydroxysulfoxydes et cétosulfoxydes correspondants. Enfin, une étape de désulfinylation permet d'obtenir des composés difluorométhylés énantiométriques (Schéma 13).^[117,118]

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

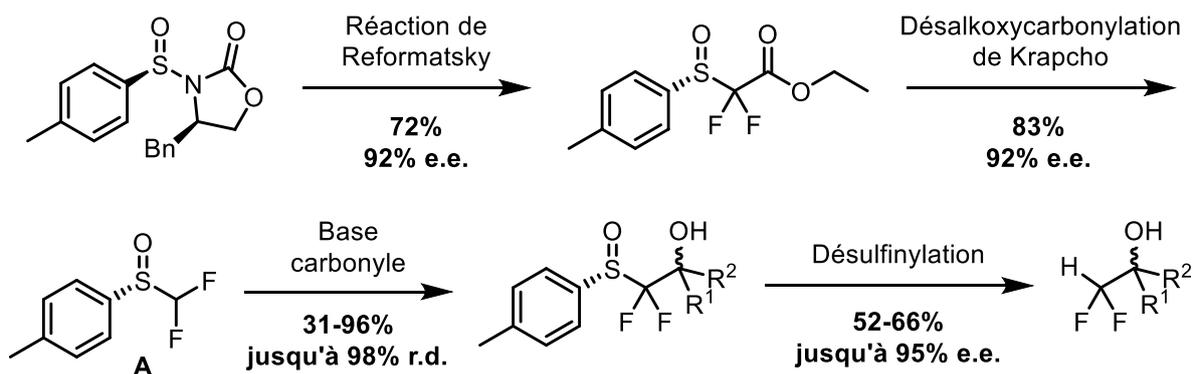


Schéma 13 Méthode employée pour la préparation de composés difluorométhylés énantioenrichis

Ainsi, une stratégie similaire consistant à fonctionnaliser, désulfiner et fonctionnaliser à nouveau des sulfoxydes trifluorométhoxylés énantio purs a été envisagée pour la préparation de composés trifluorométhoxylés énantioenrichis (Schéma 14).

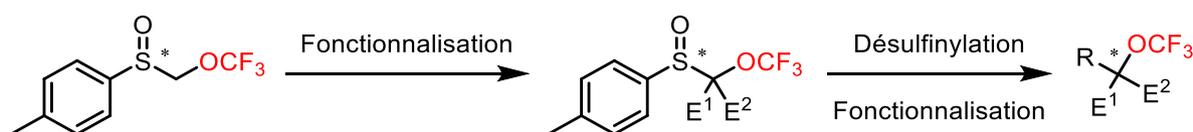


Schéma 14 Stratégie envisagée pour la préparation de composés trifluorométhoxylés énantioenrichis

La première étape de cette stratégie consiste donc à préparer des sulfoxydes trifluorométhoxylés. Aucune méthode n'étant connue à ce moment, nous souhaitons nous inspirer de ce qui avait été rapporté dans la littérature quant à l'insertion de groupements trifluorométhoxy en α de motifs carbonyles. Celle-ci peut en effet être réalisée par trifluorométhoxylation nucléophile sur des composés carbonyles α -halogénés (Schéma 15 a)).^[119-121] Néanmoins, comme nous le verrons par la suite, cette première approche ne s'est pas révélée réalisable et une nouvelle approche, reposant sur une réaction de Pummerer, a dû être imaginée (Schéma 15 b)). Des sulfoxydes trifluorométhoxylés pouvant alors être préparés par cette méthode, nous avons alors pu aborder leur fonctionnalisation. Aussi, la publication d'un processus original de préparation de l'ion trifluorométhanolate, reposant sur la génération de fluorophosgène gazeux,^[122] nous a poussé à développer une nouvelle méthode de trifluorométhoxylation. Cette méthode a été appliquée à la trifluorométhoxylation de composés carbonyles α -halogénés (Schéma 15 c) 1) dans l'optique de réaliser leur addition sur un précurseur de sulfoxyde (Schéma 15 c) 2). Les composés obtenus pourront ensuite mener à des sulfoxydes trifluorométhoxylés (Schéma 15 c)).

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

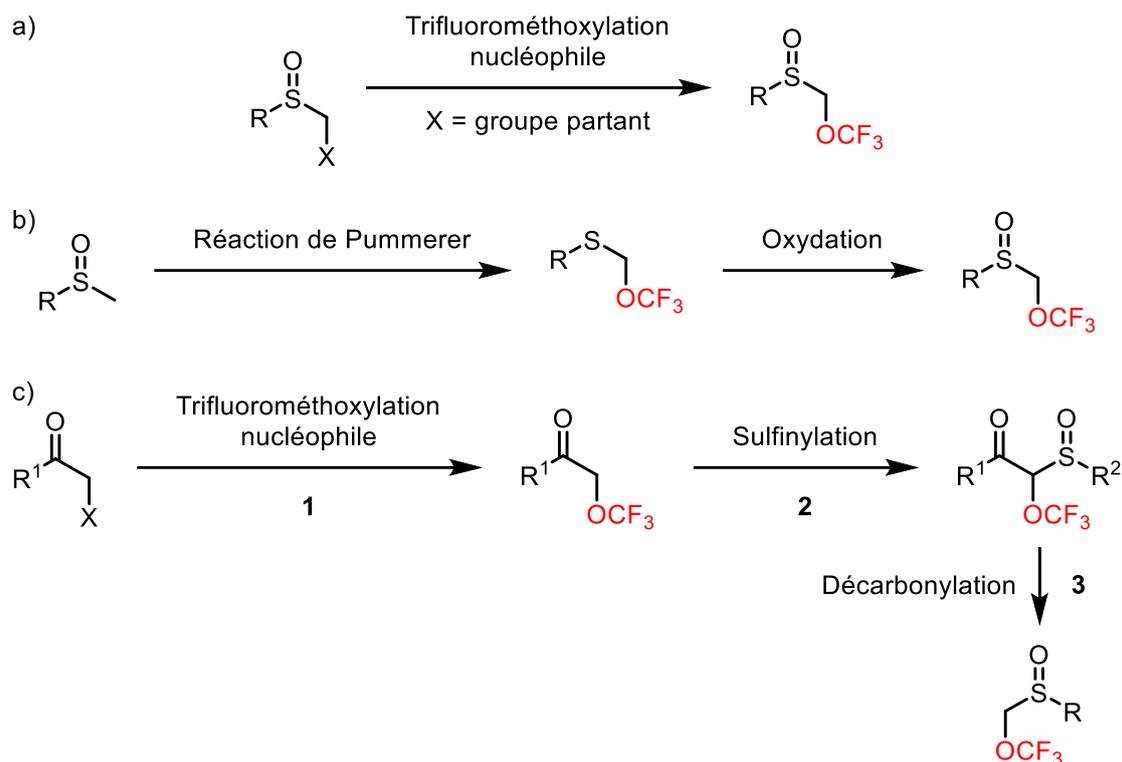


Schéma 15 Les différentes voies d'accès envisagées pour la préparation de sulfoxydes trifluorométhoxylés

2. Résultats préliminaires

La première étape de notre stratégie a donc consisté à préparer des sulfoxydes α -trifluorométhoxylés, d'abord en mélange racémique. Parmi toutes les méthodes de trifluorométhoxylation possibles, la trifluorométhoxylation nucléophile est la plus directe et la plus simple à mettre en œuvre. Ainsi, la méthode envisagée est d'effectuer une trifluorométhoxylation nucléophile sur un sulfoxyde α -halogéné. La littérature ne présentant pas de telles réactions en α de sulfoxydes, nous nous sommes dans un premier temps inspirés des méthodes connues de trifluorométhoxylation d'halogénures d'alkyles et de composés carbonylés α -halogénés. Plus précisément, les méthodes nous semblaient les plus intéressantes, par leurs rendements et leur mise en œuvre, nous semblaient être l'utilisation de trifluorométhanesulfonate de trifluorométhyle (TFMT) et de 2,4-dinitro(trifluorométhoxy)benzène (DNTB). Le *p*-tolylsulfonate de trifluorométhyle (TFMS, **4**), bien que n'ayant pas encore été engagé dans ce genre de réaction, nous a semblé prometteur. En effet, comme montré en introduction de ce manuscrit, ces réactifs peuvent réagir avec un fluorure pour générer l'anion trifluorométhanolate (Schéma 16).^[119-121]

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

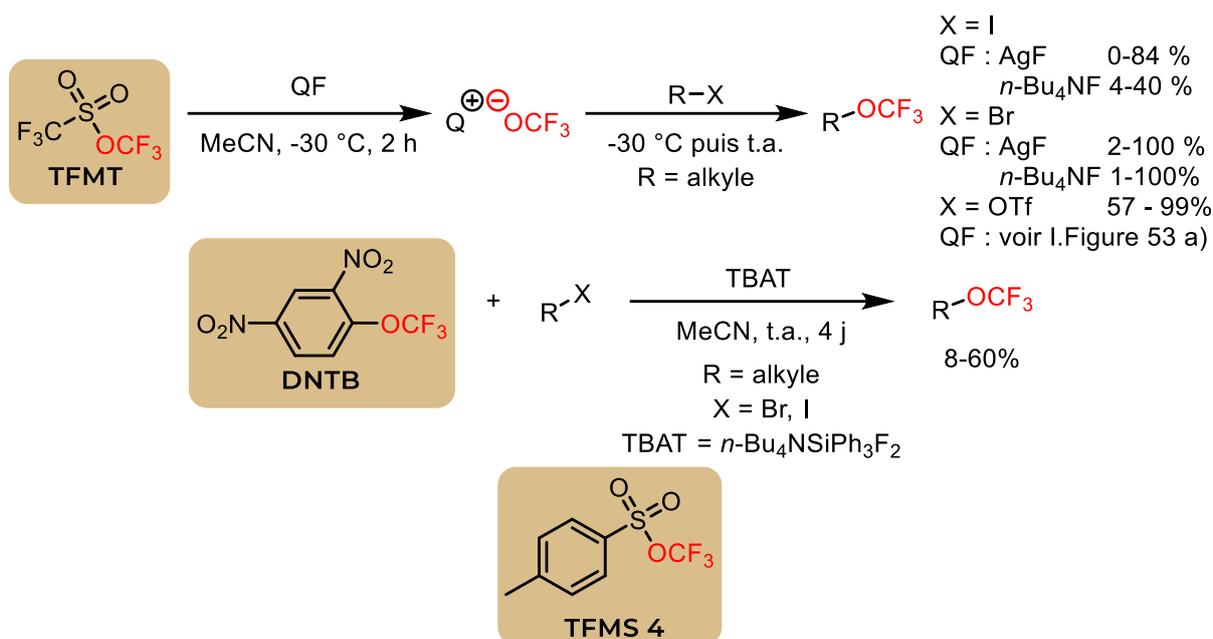


Schéma 16 Structures des principaux réactifs de trifluorométhoxylation utilisés

La première étape a donc été la synthèse de sulfoxydes α -halogénés. Ainsi, après l'oxydation du (4-méthylthio)toluène en méthyl *p*-tolyl sulfoxyde **1a** par catalyse au fer, le bromométhyl *p*-tolyl sulfoxyde **2** a été préparé en utilisant du dibrome et de la pyridine dans l'acétonitrile selon une procédure décrite dans la littérature (Schéma 17).^[123]

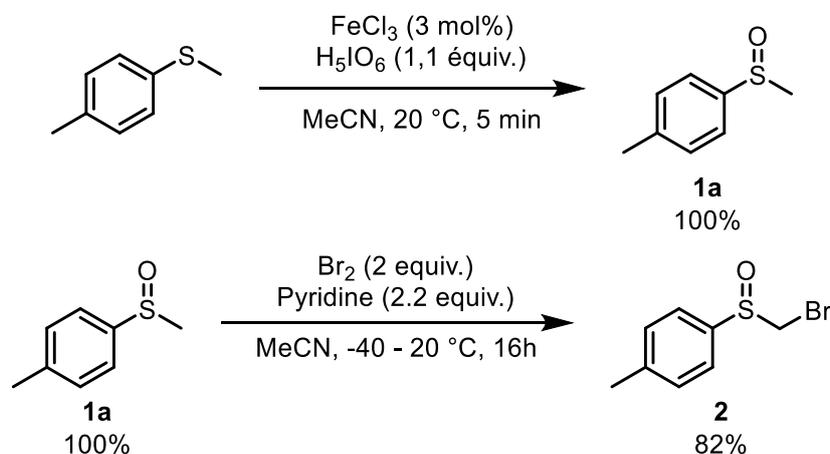


Schéma 17 Préparation du bromométhyl *p*-tolyl sulfoxyde

Nous avons ensuite employé les différents réactifs de trifluorométhoxylation selon plusieurs conditions pour effectuer la substitution nucléophile du dérivé bromé **2**. Le TFMT a été utilisé selon les conditions décrites par Langlois sans donner aucune conversion.^[119] Le TFMS **4** n'ayant pas été utilisé pour la simple substitution d'halogénures, nous l'avons d'abord utilisé avec du fluorure d'argent comme dans le cas du TFMT mais cela nous a mené aux mêmes résultats. Nous avons alors réalisé la réaction en utilisant d'autres fluorures mais toujours sans observer de

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

conversion. Dans chacune des expériences réalisées avec le TFMT et le TFMS **4**, nous avons néanmoins pu observer la formation du fluorure de sulfonyle issu de l'attaque du fluorure sur le sulfonate, preuve de la génération de l'anion trifluorométhanolate. Comme exposé précédemment, le DNTB peut être utilisé sous conditions thermiques ou sous irradiation micro-ondes.^[12] Ces deux lots de conditions furent employés pour la trifluorométhoxylation du sulfoxyde bromé sans, dans aucun cas, ne donner de conversion (Schéma 18).

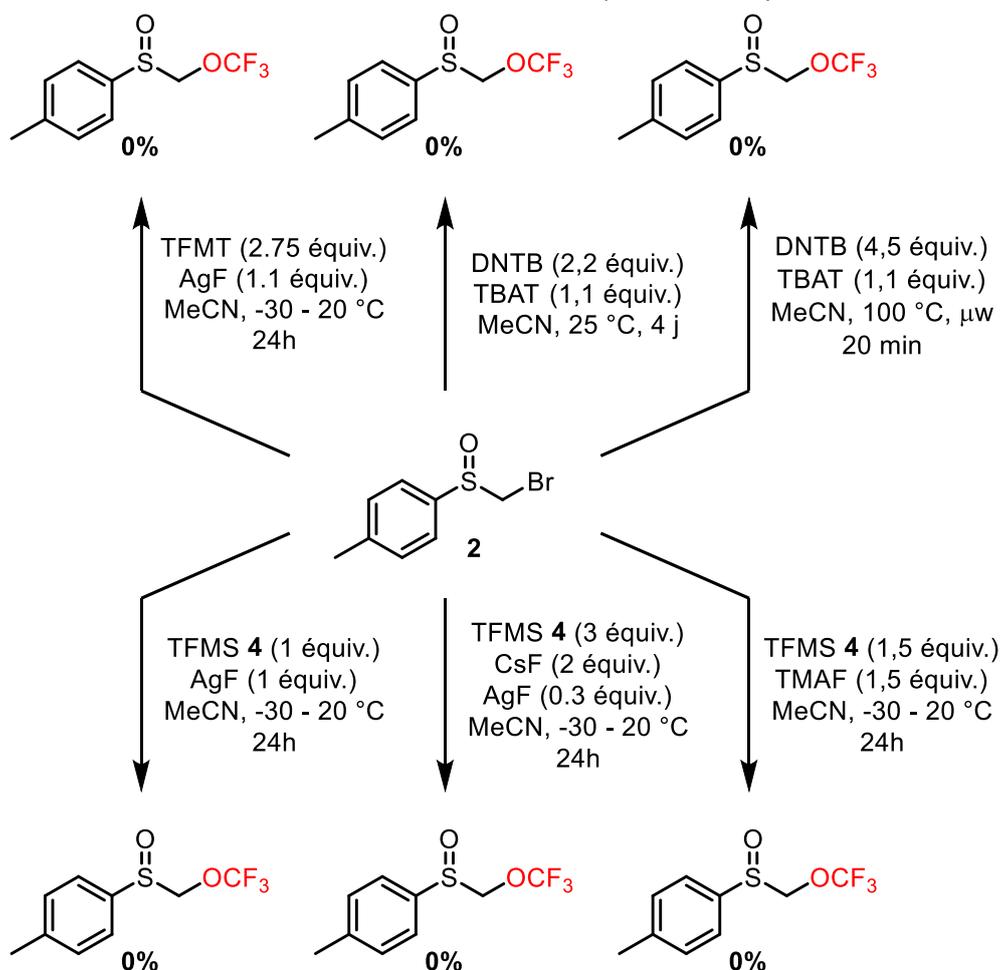


Schéma 18 Tentatives de trifluorométhoxylation nucléophile sur un sulfoxyde α -bromé

Selon la littérature, de meilleurs rendements peuvent être obtenus avec des substrats iodés.^[19] Ainsi, un essai de trifluorométhoxylation au TFMT sur le iodométhyl *p*-tolyl sulfoxyde **5**, obtenu par réaction de Finkelstein sur le sulfoxyde **2**, a été mené mais aucune conversion n'a été observée. La substitution nucléophile sur un sulfoxyde α -halogéné ne permettant pas la trifluorométhoxylation, la réaction a par la suite été réalisée sur la sulfone **6** correspondante malheureusement avec le même résultat (Schéma 19).

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

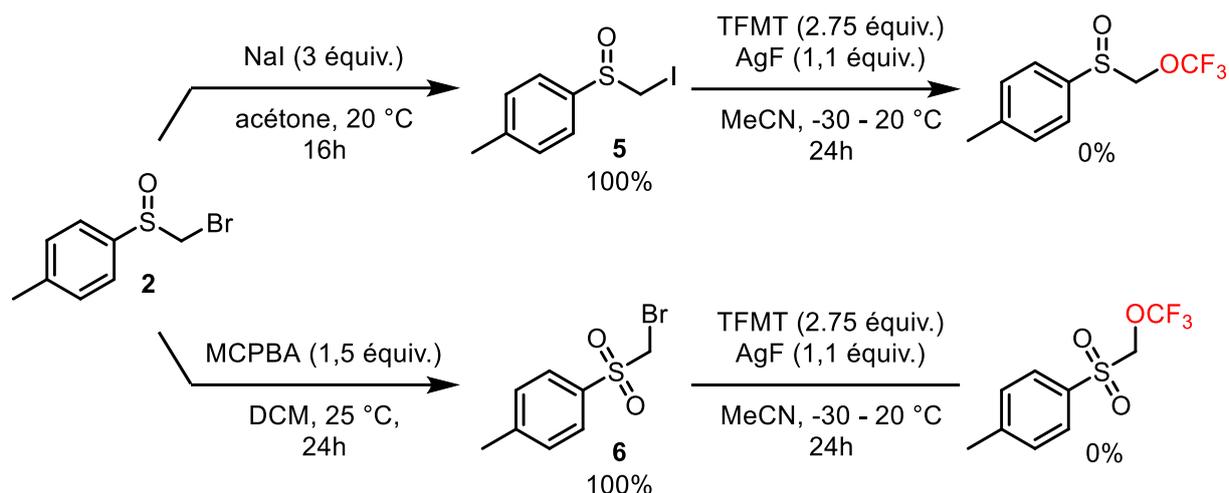


Schéma 19 Tentatives de trifluorométhoxylation d'un sulfoxyde α -iodé et d'une sulfone α -iodée

Nous avons alors envisagé une coordination de l'argent par le motif sulfoxyde. Les conditions réactionnelles ont alors été modifiées pour contrebalancer cette éventualité. Une réaction mettant en jeu le double de la quantité d'ion fluorure utilisée auparavant a été réalisée de même qu'une réaction employant un autre fluorure, le difluorotriphénylsilicate de tetrabutylammonium (TBAT). Néanmoins ces deux réactions ont abouti au même résultat que les précédentes (Schéma 20).

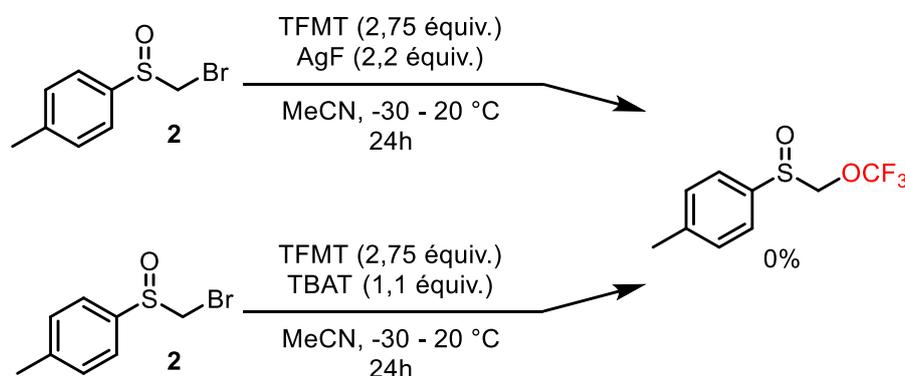


Schéma 20 Tentatives de modification des conditions de trifluorométhoxylation

L'obtention systématique de conversions nulles lors de ces premières expériences met en avant la nette différence de réactivité entre les composés carbonylés α -halogénés et les sulfoxydes α -halogénés. En effet, ces motifs exercent des effets opposés lors de réactions de S_N2 sur l'halogène en position α . Ainsi, si la présence d'un motif carbonyle accélère la réaction, un sulfoxyde, comme une sulfone, la retarde.^[124-129] Bien que des raisons stériques soient parfois évoquées, la cause de cet effet n'est pas clairement établie. Nous pouvons donc penser que la combinaison de celui-ci et de la faible nucléophilie du trifluorométhanolate est à l'origine de l'inertie de nos substrats lors des réactions réalisées.

Ainsi, l' α -sulfinylester α -iodé **8**, présentant un motif carbonyle en position α de l'atome d'iode, a été préparé dans le but de contrebalancer l'incidence de la

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

présence du motif sulfoxyde. Cependant, soumis à des conditions de trifluorométhoxylation ce dernier n'a pas permis non plus d'obtenir le produit désiré (Schéma 21).

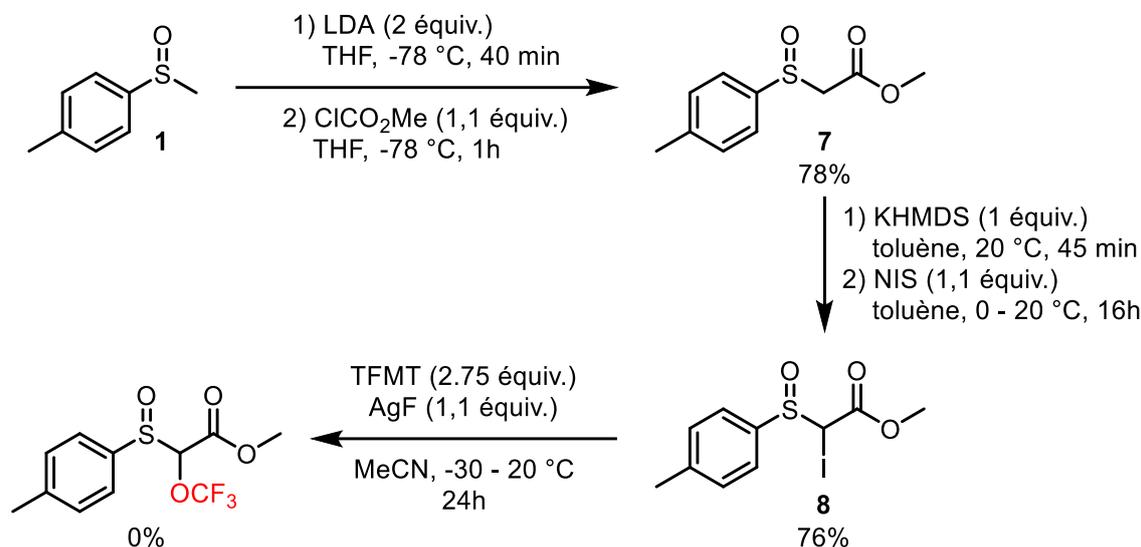
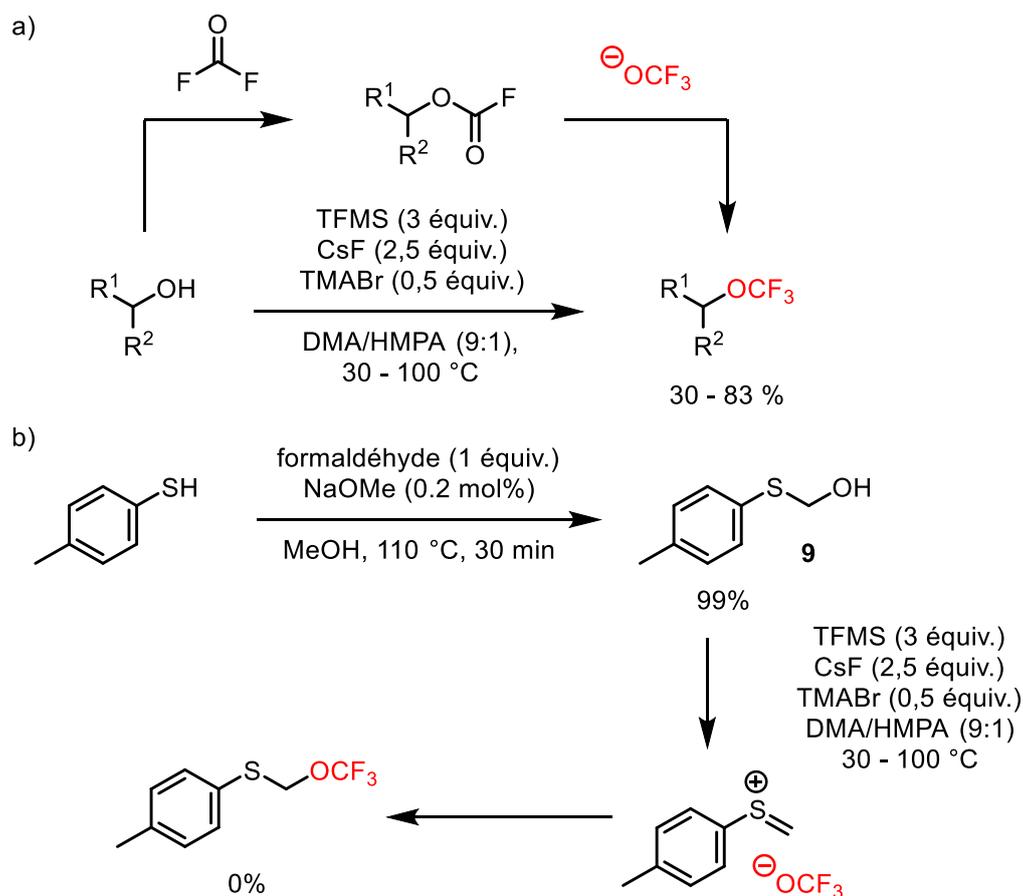


Schéma 21 Tentative de trifluorométhoxylation d'un sulfinylester α -iodé

Ainsi, la trifluorométhoxylation nucléophile par substitution ne semblant pas être réalisable sur des sulfoxydes α -halogénés, nous avons décidé d'envisager des méthodes alternatives pour l'obtention de sulfoxydes trifluorométhoxylés. Nous nous sommes alors intéressés à la réaction de déshydroxytrifluorométhoxylation publiée par Tang à ce moment.^[130] Celle-ci passe par la formation d'un fluoroformate et d'un fluorure par réaction entre un alcool et du fluorophosgène. L'attaque du fluorure sur le fluorophosgène génère alors le trifluorométhanolate. L'anion vient ensuite déplacer le groupement fluoroformate pour donner le composé trifluorométhoxylé. Cependant, dans notre cas, la présence d'un fluoroformate peut mener au thionium par déplacement du fluoroformate par l'un des doublets non-liants de l'atome de soufre.^[131,132] Ce thionium peut néanmoins subir l'attaque du trifluorométhanolate pour donner accès au thioéther α -trifluorométhoxylé. Cette réaction a ainsi été réalisée sur le (*p*-tolylthio)methanol **9** mais n'a pas fourni le produit trifluorométhoxylé désiré. Ainsi, cette stratégie a été abandonnée (Schéma 22).

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -



Nous nous sommes ensuite interrogés sur la possibilité de réaliser la trifluorométhoxylation de sulfoxydes par une réaction de Pummerer. En effet, cette réaction permet la génération d'un intermédiaire thionium, précédemment évoqué, hautement réactif potentiellement capable de piéger l'anion trifluorométhanolate. L'étude de cette réaction est détaillée dans la partie suivante.

3. Trifluorométhoxylation de type Pummerer

3.1. La réaction de Pummerer

La réaction de Pummerer a été largement étudiée et est devenue une réaction emblématique de la chimie des sulfoxydes.^[131,133-137] L'activation d'un sulfoxyde par un anhydride carboxylique, permettant la formation d'un acyloxysulfenium, constitue la plus classique des façons de la réaliser. La présence d'un hydrogène en α de l'atome de soufre permet ensuite l'élimination du groupe acyloxy et la formation d'un sulfonium. Très bon électrophile, le sulfonium peut alors piéger le carboxylate pour former un α -acyloxy thioéther (Schéma 23).

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

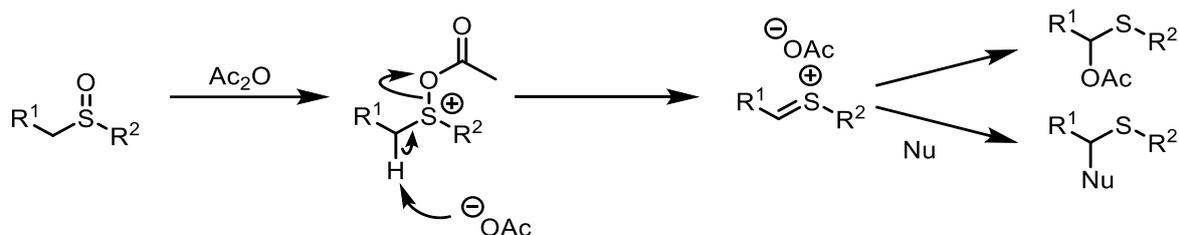


Schéma 23 Mécanisme de la réaction de Pummerer en présence d'anhydride acétique

Néanmoins, il existe beaucoup d'autres façons de générer l'ion sulfonium. Il est par exemple possible d'utiliser des réactifs de silylation^[138] ou de sulfonylation^[139] pour activer le sulfoxyde. L'ion sulfonium peut également être généré à partir de thioéthers oxydés par des réactifs halogénants^[140] ou à atome d'iode hypervalent.^[141] Des thioacétals en présence de $[Me_2SSMe_2]^+BF_4^-$ peuvent également fournir l'intermédiaire thionium^[142] de même que des O,S-acétals^[143] ou de thioéthers α -halogénés en présence d'acide de Brønsted ou de Lewis.^[144] Aussi, de nombreux nucléophiles peuvent être employés, ce qui confère à cette réaction un très vaste champ d'application. Ainsi, son développement a permis la mise au point de plusieurs variantes.

Des réactions de Pummerer vinylique ou additive peuvent par exemple avoir lieu lorsque le substrat possède un sulfoxyde vinylique (ou aromatique dans le cas de la variante vinylique). La réaction de Pummerer vinylique voit le nucléophile attaquer l'un ou l'autre des carbocations allyliques générés au cours de la réaction. Deux produits peuvent donc être obtenus. La réaction de Pummerer additive permet quant à elle l'addition d'un nucléophile sur chacun des carbones de la double liaison (Schéma 24).

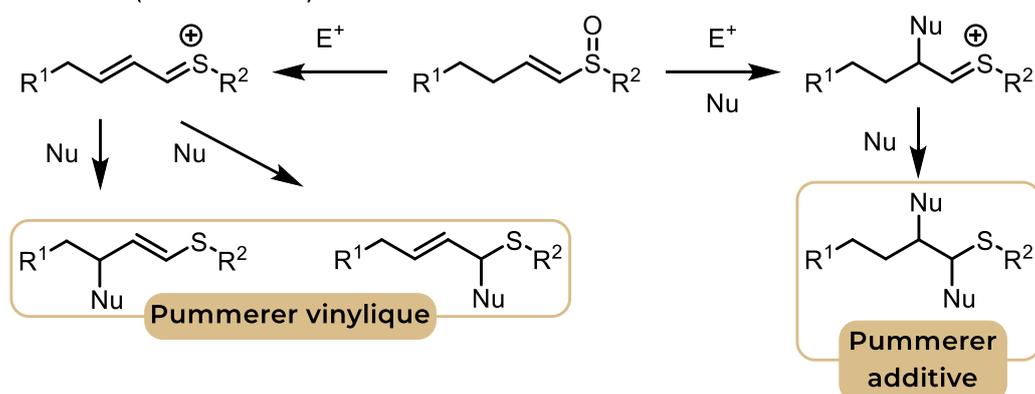


Schéma 24 Les variantes vinylique et additive de la réaction de Pummerer

Un exemple d'utilisation de Pummerer vinylique est par exemple fourni par Padwa lors de la synthèse d'oxindoles à partir d'amido sulfoxyde où le simple traitement du substrat par de l'anhydride trifluoroacétique (TFAA) permet la génération du thionium β - γ insaturé ainsi que la cyclisation par γ -addition de l'aryle (Schéma 25).^[145]

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

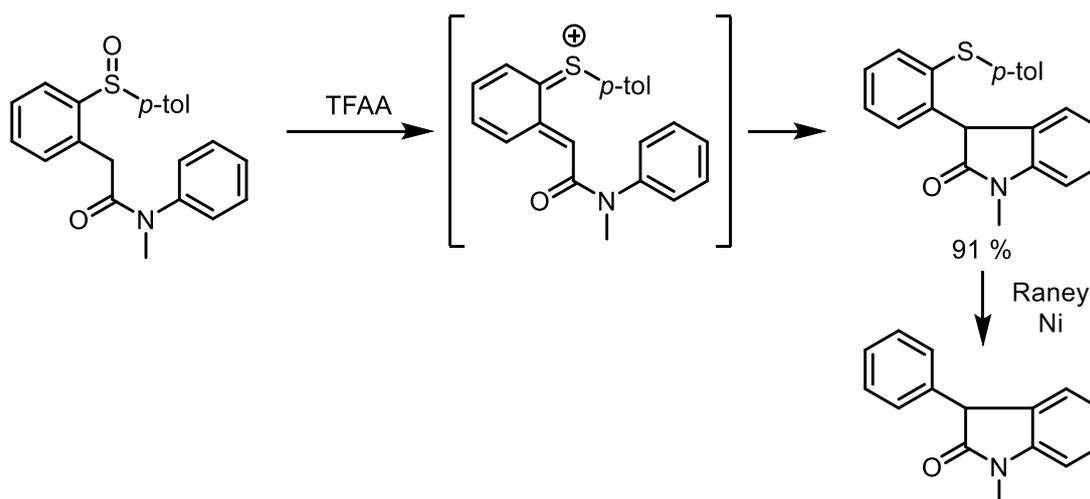


Schéma 25 Préparation d'oxindoles par réaction de Pummerer vinylique

La réaction de Pummerer additive a quant à elle été par exemple utilisée par Uda pour la préparation stéréospécifique de γ -butyrolactones grâce à l'utilisation de dichlorocétène, formé *in situ* (Schéma 26).^[46]

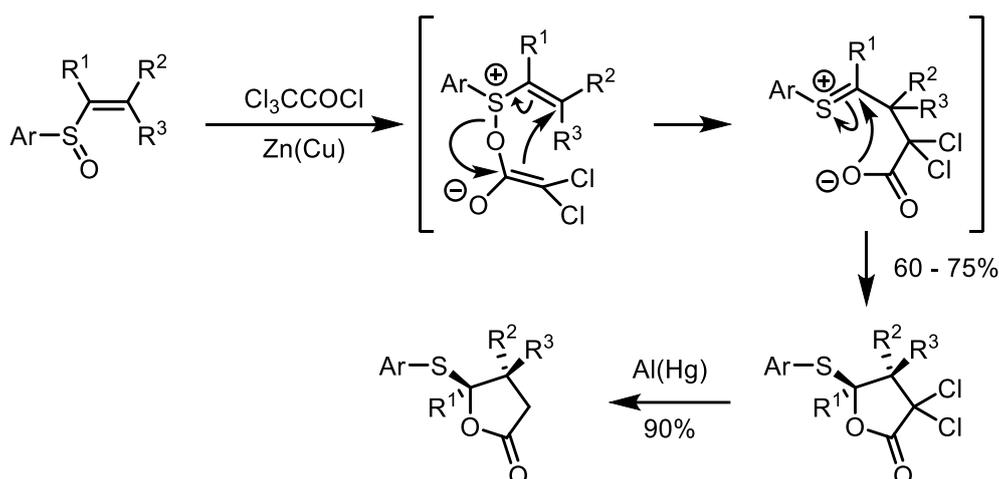


Schéma 26 Préparation de γ -butyrolactone par réaction de Pummerer additive

Selon les conditions, le sulfoxyde activé peut également être attaqué directement sur l'atome de soufre. Ce processus est appelé réaction de Pummerer interrompue. Il a en outre été utilisé par García Ruano pour la préparation énantiosélective d'acides α -hydroxy- β -aminés où, après activation par le TFAA, l'atome de soufre est directement attaqué par l'amine (Schéma 27).^[47]

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

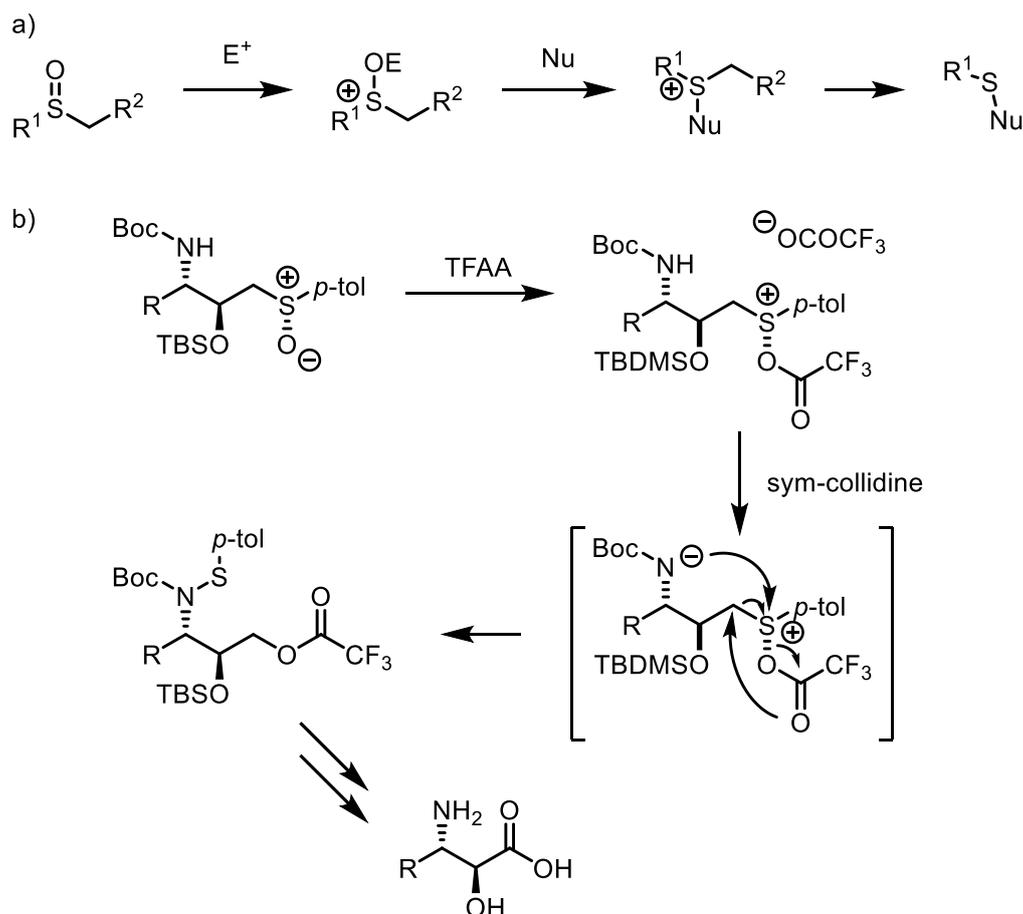


Schéma 27 a) La réaction de Pummerer interrompue b) Utilisation de la réaction de Pummerer interrompue pour la préparation d'acides α -hydroxy- β -aminés

Il est également intéressant de noter que, de la même manière qu'avec les sulfoxydes, il est possible d'effectuer des réactions de sélénio-Pummerer en présence de sélénoxydes. En effet, ce genre de réaction a par exemple été utilisé pour la synthèse de sélénonucléosides (Schéma 28).^[148]



Schéma 28 Réaction de sélénio-Pummerer pour la préparation de sélénonucléosides

Enfin, nous pouvons également citer certains précédents en matière de fluoration initiée par une réaction de Pummerer. Le premier exemple de fluoro-Pummerer, décrit par McCarthy, présente l'utilisation de trifluorure de (diéthylamino)sulfure (DAST) et de ZnI_2 , pour réaliser l'activation du sulfoxyde ainsi que la génération d'un fluorure (Schéma 29).^[149]

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

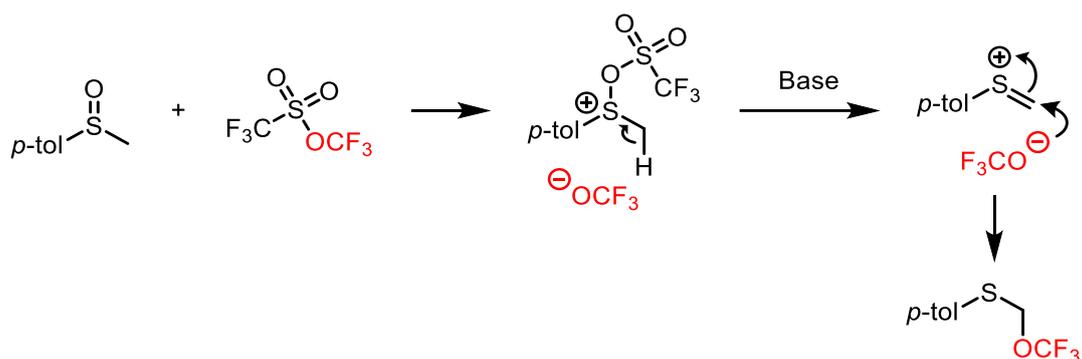


Schéma 31 Réaction de Pummerer envisagée pour effectuer la trifluorométhoxylation de sulfoxydes

Une réaction analogue a en effet été employée par Hartwig pour la trifluorométhoxylation d'oxydes d'hétérocycles azotés.^[153] Cette méthode voit l'attaque de l'atome d'oxygène du *N*-oxyde sur le TFMT générant ainsi le trifluorométhanolate. L'addition de ce dernier en position 2 suivie d'une étape de réaromatisation permet d'obtenir les hétérocycles trifluorométhoxylés (Schéma 32).

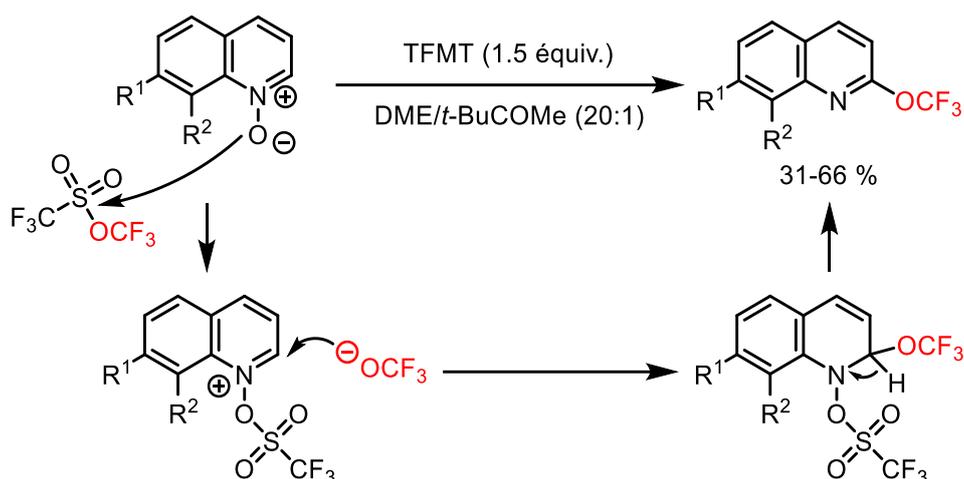
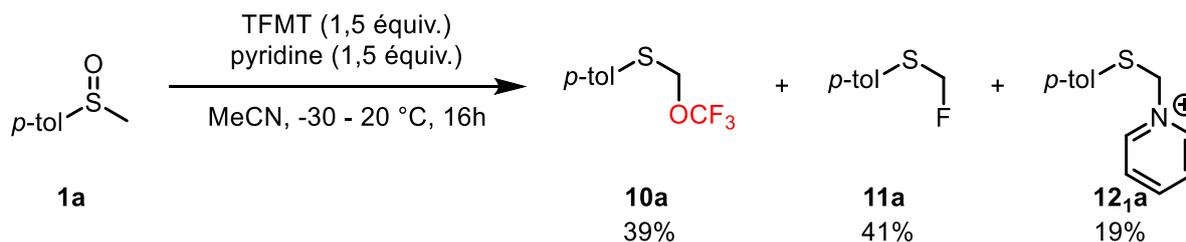


Schéma 32 Trifluorométhoxylation d'hétéroaromatiques par Hartwig

Ainsi, une première réaction test a été réalisée, mettant en jeu le méthyl *p*-tolyl sulfoxyde **1a** en présence d'1,5 équivalents de TFMT et 1,5 équivalents de pyridine dans l'acétonitrile. Nous avons ainsi obtenu 39% du thioéther trifluorométhoxylé **10a** désiré. L'analyse RMN du brut réactionnel nous a également permis d'observer deux sous-produits. Le premier, **11a**, issu de l'addition d'un fluorure sur l'intermédiaire de Pummerer a été obtenu à 41%. Le spectre RMN ¹H du second est cohérent avec le pyridinium résultant de l'attaque de la pyridine sur le thionium. Ce genre de composé a notamment été observé lors de réactions de Pummerer en présence d'anhydride triflique et de 2-halopyridine.^[154] Les composés obtenus lors de cette étude présentent un spectre RMN ¹H comparable au sous-produit observé lors de notre réaction. De plus, le spectre RMN ¹⁹F du brut réactionnel présente un pic correspondant au triflate. Nous basant sur ces

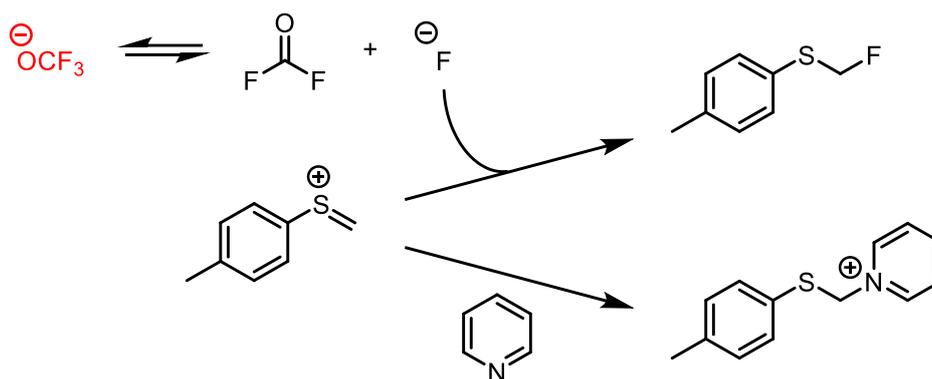
- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

différents points, nous avons présumé que le deuxième sous-produit obtenu était le triflate de pyridinium **12a**. Ainsi, 19% de celui-ci ont été obtenus (Schéma 33).



Sch\u00e9ma 33 R\u00e9action-test de trifluorom\u00e9thoxylation de type Pummerer

Plusieurs remarques ont donc pu \u00eatre faites. Premièrement, il est probable que l'atome de fluor du produit monofluor\u00e9 soit issu de la d\u00e9gradation du trifluorom\u00e9thanolate en fluorophosg\u00e8ne et fluorure. Sa formation pourrait donc \u00eatre diminu\u00e9e en stabilisant l'anion $^-\text{OCF}_3$. Secondement, la formation du produit d'addition de la base sur l'interm\u00e9diaire thionium pourrait probablement \u00eatre \u00e9vit\u00e9e en employant une base moins nucl\u00e9ophile (Sch\u00e9ma 34).



Sch\u00e9ma 34 Hypoth\u00e8ses avanc\u00e9es pour la formation des sous-produits

Enfin, plusieurs tentatives de purification du brut r\u00e9actionnel ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9es. Des rendements diff\u00e9rents ont \u00e9t\u00e9 obtenus mais toujours inf\u00e9rieurs au rendement RMN ^1H calcul\u00e9 \u00e0 partir du fluorobenz\u00e8ne. Nous avons donc d\u00e9cid\u00e9 de r\u00e9aliser des rendements RMN pour la suite de cette \u00e9tude.

Un criblage de solvants a par la suite \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9. La r\u00e9action dans le tolu\u00e8ne nous a fourni une conversion plus faible et seulement 13% de produit trifluorom\u00e9thoxyl\u00e9 (Tableau 2, entr\u00e9e 2). Dans le dim\u00e9thoxy\u00e9thane (DME), la quantit\u00e9 de produit monofluor\u00e9 a augment\u00e9 aux d\u00e9pens du produit trifluorom\u00e9thoxyl\u00e9 (Tableau 2, entr\u00e9e 3). La *N*-m\u00e9thyl-2-pyrrolidone (NMP) nous a permis d'obtenir des r\u00e9sultats int\u00e9ressants. En effet, malgr\u00e9 une conversion plus basse, une faible quantit\u00e9 de produit monofluor\u00e9 a \u00e9t\u00e9 obtenue (13%) pour une quantit\u00e9 similaire de produit d\u00e9sir\u00e9 (36%) (Tableau 2, entr\u00e9e 4). La r\u00e9action r\u00e9alis\u00e9e dans le *N,N*-dim\u00e9thylformamide (DMF) a men\u00e9 \u00e0 une conversion faible et 27% de produit **10a** (Tableau 2, entr\u00e9e 5). Le chloroforme a \u00e9galement \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9 comme solvant mais celui-ci n'a permis l'obtention que d'une faible quantit\u00e9 de produit **10a**

ainsi qu'une importante quantité de produit monofluoré (Tableau 2, entrée 6). Parallèlement à ce criblage, une rapide étude de l'influence de la température sur la réaction dans l'acétonitrile a été menée, démontrant qu'une température plus élevée favorisait la formation du produit monofluoré **11a** en favorisant la dégradation du trifluorométhanolate (Tableau 2, entrée 7) et qu'une température plus basse diminuait la conversion de la réaction (Tableau 2, entrée 8).

Tableau 2 Criblage de solvants

Entrée	Solvant	Température T	Conversion 1a	Rendements RMN ¹ H		
				10a	11a	12a
1	MeCN	20 °C	100%	32%	47%	21%
2	Toluène	20 °C	79%	13%	45%	21%
3	DME	20 °C	100%	26%	54%	20%
4	NMP	20 °C	83%	36%	13%	34%
5	DMF	20 °C	65%	27%	7%	31%
6	Chloroforme	20 °C	81%	6%	63%	12%
7	MeCN	50 °C	100%	5%	57%	38%
8	MeCN	-30 °C	70%	16%	30%	24%

Comme expliqué plus haut, nous pensions que la formation du le produit **12a** était le résultat de la nucléophilie de la pyridine. La réaction a donc ensuite été réalisée en utilisant la base d'Hünig, de nucléophilie moindre que la pyridine. Si cela a permis d'éviter la formation du produit d'addition de la base, la conversion s'est vue fortement diminuée. (Tableau 3, entrée 2). Une réaction avec la même base a donc été réalisée mais en augmentant la température 50 °C. Le produit d'addition de la base n'a toujours pas été obtenu mais, comme avec la pyridine, la quantité de produit monofluoré a augmenté (Tableau 3, entrée 3). Des analogues encombrés de la pyridine ont par la suite été engagés dans la réaction, sans succès. La 2,6-lutidine a permis l'obtention, avec une conversion de 51%, de 12% de produit trifluorométhoxylé et 12% du produit d'addition de la base (Tableau 3, entrée 4). La 2,4,6-collidine a donné des résultats similaires (conversion de 56%, 15% de **10a** et 7% du produit d'addition de la base) (Tableau 3, entrée 5). L'utilisation de 2,6-di-*tert*-butylpyridine, de triéthylamine et de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine n'a pas permis l'obtention de meilleurs résultats mais a empêché la formation du produit **12a** (Tableau 3, entrées 6, 7 et 8).

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

Tableau 3 Criblage de bases

Entrée	Base	T	Conversion 1a	Rendements RMN ¹ H		
				10a	11a	12a
1	Pyridine	20 °C	100%	32%	47%	21%
2	Base de Hünig	20 °C	13%	6%	7%	0%
3	Base de Hünig	50 °C	28%	6%	22%	0%
4	2,6-Lutidine	20 °C	51%	12%	26%	12%
5	2,4,6-Collidine	20 °C	56%	15%	33%	7%
6	2,6-Di- <i>tert</i> -butylpyridine	20 °C	65%	15%	50%	0%
7	NEt ₃	20 °C	42%	12%	31%	0%
8	2,2,6,6-Tétraméthylpipéridine	20 °C	71%	13%	58%	0%

Ainsi, nous pouvons mettre en parallèle les résultats obtenus avec les bases pyridiniques. En effet, moins celles-ci sont nucléophiles, plus la quantité de produit d'addition de la base est faible, allant de 21% pour la pyridine à 0% pour la 2,6-di-*tert*-butylpyridine, appuyant de plus l'hypothèse de la formation du pyridinium **12a** lorsque la base est peu encombrée. Néanmoins, il semble difficile de relier la quantité de produit désiré obtenue pour chacune des bases avec l'une de leurs propriétés.

Le ratio entre les quantités de base et de TFMT a également été étudié. La réaction n'employant qu'un équivalent de pyridine a mené à une légère diminution de la quantité de produit **10a** formé (Tableau 4, entrée 1). Lorsque 2 équivalents ont été employés, seuls 83% de conversion ont été obtenus ainsi que 23% de produit trifluorométhoxylé (Tableau 4, entrée 2). Une réaction mettant en jeu 0.5 équivalent supplémentaire de TFMT a été réalisée mais sans obtenir davantage de produit trifluorométhoxylé que la réaction avec seulement 1,5 équivalent. Nous pouvons cependant observer une diminution de la formation du produit monofluoré (Tableau 4, entrée 3). Enfin, une réaction mettant en jeu 3 équivalents de pyridine et 3 équivalents de TFMT a permis d'obtenir 42% de produit **10a** (Tableau 4, entrée 4). Des deux dernières réactions, nous pouvons penser que l'augmentation de la quantité de TFMT engendre une plus grande pression de fluorophosgène lors de la réaction qui se déroule en tube fermé. Ainsi, la formation de fluorophosgène lors de la dégradation du trifluorométhanolate est défavorisée et moins de fluorures sont donc formés. En outre, l'augmentation de la quantité de trifluorométhanolate en solution permet la formation de plus de produit désiré.

Tableau 4 Étude du ratio pyridine/TFMT

Entrée	Équiv. pyridine	Équiv. TFMT	Conversion 1a	Rendements RMN ¹ H		
				10a	11a	12a
1	1	1,5	100%	26%	51%	23%
2	2	1,5	83%	23%	36%	25%
3	1,5	2	100%	33%	37%	30%
4	3	3	100%	42%	31%	26%

Nous avons donc pu confirmer, lors de l'utilisation de différentes bases, notre hypothèse selon laquelle la formation du produit **12a** résulte de la nucléophilie de la base. Parmi les quelques bases testées, la pyridine, une base relativement nucléophile, permet l'obtention des meilleurs résultats. Nous avons donc réalisé une réaction en employant la 4-(diméthylamino)pyridine (DMAP) comme base. Nous avons ainsi voulu analyser, contrairement au criblage de base précédent, l'impact d'une base de haute nucléophilie sur la réaction. Étonnamment, aucun produit d'addition de la DMAP n'a été observé. De plus, le produit désiré a pu être observé comme le seul produit formé et ce pour la première fois cependant avec une conversion trop faible pour que le résultat soit significatif (Tableau 5, entrée 1). Espérant atteindre une meilleure conversion sans pour autant obtenir de produit d'addition **12a**, 0,5 équivalent de DMAP a été engagé dans une réaction employant par ailleurs 1,5 équivalents de pyridine. Malheureusement, une conversion plus faible que lors de l'utilisation de la pyridine seule a été obtenue (Tableau 5, entrée 2). Pour éviter la formation du produit **12a**, la base de Hünig a ensuite été engagée avec 0,5 équivalent de DMAP mais seuls 3% de produit désiré ont été obtenus (Tableau 5, entrée 3).

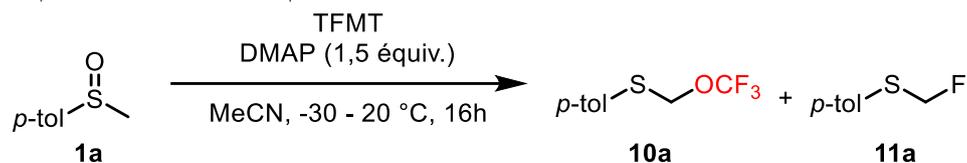
Tableau 5 Combinaison de DMAP et de bases

Entrée	Base	Conversion 1a	Rendements RMN ¹ H		
			10a	11a	12
1	-	6%	6%	0%	0%
2	Pyridine	67%	25%	20%	22%
3	Base de Hünig	3%	3%	0%	0%

Des réactions mettant en jeu la DMAP seule et davantage de TFMT ont ensuite été réalisées. Sans surprise, comme observé avec la pyridine, plus la quantité de TFMT est grande, plus la quantité de produit désiré formé augmente. Nous avons ainsi pu former jusqu'à 74% de produit **10a** en utilisant 10 équivalents de TFMT (Tableau 6).

- Trifluorométhylation de type Pummerer -

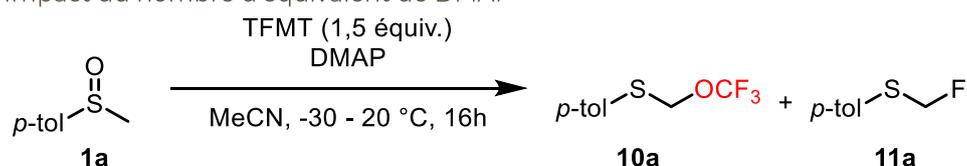
Tableau 6 Impact du nombre d'équivalents de TFMT



Entrée	Équiv. TFMT	Conversion 1a	Rendements RMN ¹ H	
			10a	11a
1	1,5	6%	6%	0%
2	3	25%	18%	7%
3	6	56%	41%	15%
4	10	89%	74%	15%

Cependant, le coût du trifluorométhansulfonate de trifluorométhyle est élevé (ABCR :472,5€ pour 25 g/ Fluorochem :352,9€ pour 25g) et l'utilisation d'une trop grande quantité de ce réactif rend la réaction peu économique et peu adaptable à grande échelle. Ainsi, des réactions variant la quantité de DMAP engagée ont ensuite été réalisées. L'utilisation d'un seul équivalent permet la formation de 14% de produit **10a** (Tableau 7, entrée 2). Lorsque de plus faibles quantités sont utilisées, on observe une augmentation de la conversion, jusqu'à 63% pour 0,25 équivalent de DMAP. Malheureusement, celle-ci est accompagnée d'une augmentation de la proportion de produit monofluoré. Les réactions mettant en jeu d'encore plus faibles quantités de DMAP voient leur conversion diminuer jusqu'à n'observer que des traces de produits lorsque 0,1 équivalent est utilisé (Tableau 7, entrée 6).

Tableau 7 Impact du nombre d'équivalent de DMAP



Entrée	Équiv. DMAP	Conversion 1a	Rendements RMN ¹ H	
			10a	11a
1	1,5	6%	6%	0%
2	1	14%	14%	0%
3	0,5	22%	14%	8%
4	0,25	63%	33%	30%
5	0,2	50%	14%	36%
6	0,1	1%	Traces	

Ayant fait varier indépendamment les quantités de TFMT et de DMAP, des réactions faisant varier à la fois ces deux paramètres ont été réalisées. Lorsque le

sulfoxyde est mis en contact de 2 équivalents de TFMT et de 0.5 équivalents de DMAP, 34 % du produit **10a** sont formés ainsi que 32 % de produit monofluoré (Tableau 8, entrée 1). L'utilisation d'un équivalent de TFMT supplémentaire permet d'augmenter la quantité de produit désiré jusqu'à 41% (Tableau 8, entrée 2). Ces résultats sont à mettre en parallèle de ceux obtenus précédemment, notamment l'expérience utilisant 1.5 équivalents de DMAP et 3 équivalents de TFMT (Tableau 6, entrée 2) ainsi que celle utilisant 0.5 équivalent de DMAP et 1.5 équivalents de TFMT (Tableau 7, entrée 3). Dans le premier cas, diminuer d'un équivalent la quantité de DMAP, permet d'augmenter la quantité de produit trifluorométhoxylé de 33% mais également de tripler la quantité de sous-produit **11a**. Dans le second cas, nous pouvons à nouveau voir que l'augmentation de quantité de TFMT s'accompagne d'une augmentation de la conversion et de la quantité de produit **10a** formé. De même, diminuer de 0,5 le nombre d'équivalent de 4-(diméthylamino)pyridine par rapport à l'entrée 3 du tableau 4 (DMAP : 1,5 équiv/ TFMT : 6 équiv.) augmente de 13% la formation de **10a** (Tableau 8, entrée 3). Enfin, utiliser 0.2 équivalent de DMAP et 2 équivalents de TFMT permet de former 36 % de produit **10a** (Tableau 8, entrée 4) soit plus du double que lorsque 1.5 équivalents de TFMT sont utilisés (Tableau 7, entrée 5). Cependant, aucune expérience ne mettant pas en jeu de trop grandes quantités de TFMT ne permet d'augmenter sensiblement la quantité de thioéther trifluorométhoxylé formée par rapport à la réaction test.

Tableau 8 Modification des quantités de réactifs

Entrée	Équiv. TFMT	Équiv. DMAP	Conversion 1a	Rendements RMN ¹ H	
				10a	11a
1	2	0,5	66%	34%	32%
2	3	0,5	69%	41%	28%
3	6	1	89%	54%	35%
4	2	0,2	79%	37%	42%

De ces études nous avons donc relevé plusieurs points: 1) sans base, la réaction ne semble pas avoir lieu (Tableau 7, entrée 6), 2) nous avons obtenu nos meilleurs résultats lors de l'utilisation de conditions engageant davantage de TFMT et donc trop coûteuses (Tableau 6, entrées 3 et 4, Tableau 8, entrée 3) et 3) le rôle de la base ne se résume pas à la déprotonation en α du sulfoxyde pour former l'intermédiaire (Tableau 3). À partir du premier et du dernier points nous avons émis l'hypothèse d'une activation du TFMT par la pyridine ou la DMAP pour former un *N*-(trifluorométhanesulfonyl)pyridinium dont l'atome de soufre est plus électrophile

que celui du TFMT seul. Aussi, le sulfoxyde ne serait pas assez nucléophile pour attaquer le TFMT mais la formation du *N*-(trifluorométhanesulfonyl)pyridinium, meilleur électrophile, permettrait tout de même à la réaction d'avoir lieu (Schéma 35).

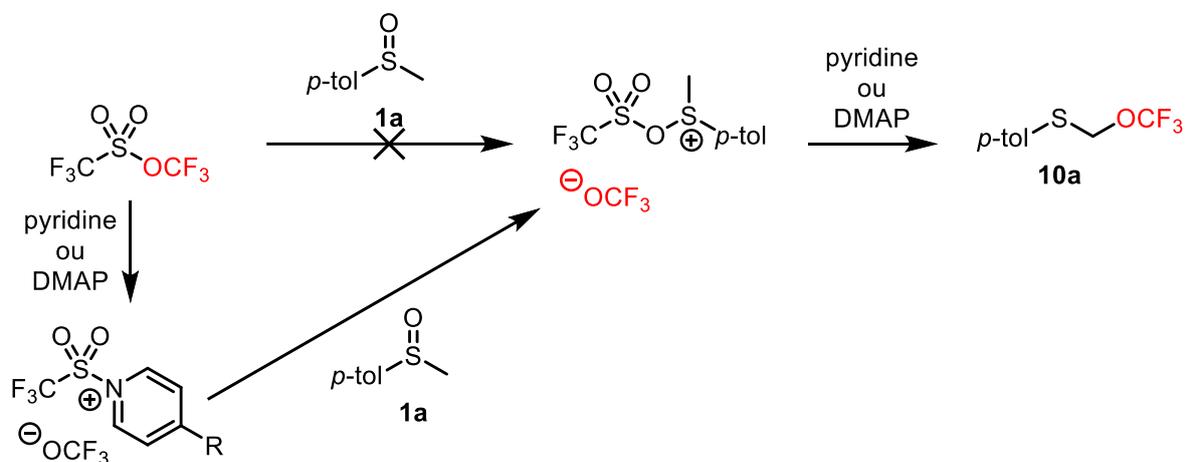


Schéma 35 Hypothèse émise après étude dans l'acétonitrile

Ainsi, comme évoqué plus haut, nous avons parallèlement étudié l'emploi de la NMP comme solvant. Il est intéressant de noter que les points précédemment cités sont en accord avec l'utilisation de ce type de solvant. En effet, les solvants présentant un motif amide, peuvent accentuer la nucléophilie du sulfoxyde par interaction entre l'atome d'oxygène du motif amide et l'atome de soufre du sulfoxyde.^[155] Cela pourrait avoir comme effet de permettre à la réaction d'avoir lieu sans activation du TFMT par une base azotée. Une réaction mettant en contact 1 équivalent de méthyl *p*-tolyl sulfoxyde et 1,5 équivalents de TFMT dans la NMP, sans base, a donc été réalisée. Comme nous l'espérons, la réaction a eu lieu et a conduit à l'obtention de 46% de produit trifluorométhoxylé, 37% de produit monofluoré (Tableau 9, entrée 1). Une réaction dans le DMF a également été menée. Une conversion de 50% et 36% de produit trifluorométhoxylé ont été obtenus (Tableau 9, entrée 2). Dans l'optique d'augmenter la conversion, la pyridine a été utilisée lors d'une réaction dans le DMF. Si la conversion a augmenté, le produit d'addition de la base **12a** a de nouveau été obtenu (Tableau 9, entrée 3). L'ion Ag⁺ pouvant stabiliser le trifluorométhanolate, AgF et Ag₂O ont ensuite été utilisés comme additifs pour diminuer la quantité de **11a** obtenu. En effet, dans le cas d'AgF, il s'agissait d'ajouter l'ion Ag⁺ de même qu'un fluorure pour diminuer la dégradation du trifluorométhanolate. Ag₂O présentait lui l'intérêt de permettre l'introduction d'Ag⁺, supposé minimiser la formation de **11a**, sans introduire d'autre anion nucléophile. Néanmoins, aucune conversion n'a été obtenue lors de ces deux réactions (Tableau 9, entrées 4 et 5). La réaction a ensuite été réalisée dans le *N,N*-diméthylacétamide (DMA) mais bien que la quantité de produit **10a** soit similaire à celle obtenue avec le DMF, davantage de produit monofluoré a également été obtenu (Tableau 9, entrée 6). Aussi, de même qu'avec le DMF, une réaction avec la pyridine a été réalisée. Cependant l'obtention du produit **12a** n'a pas permis d'avoir

de meilleurs résultats (Tableau 9, entrée 7). La *N*-formylpipéridine (NFP) a également été utilisée comme solvant mais n'a fourni aucune conversion (Tableau 9, entrée 8). Ainsi, la NMP semblait présenter les meilleurs résultats parmi ce genre de solvant. Par la suite, une réaction a été réalisée, employant la pyridine comme base. De plus, faisant suite à l'entrée 4 du tableau 1, 0,5 équivalent de DMAP ont également été engagés pour permettre une potentielle préactivation du TFMT. Néanmoins, sans compter l'obtention du produit d'addition de la pyridine, la réaction n'a fourni que peu de produit **10a** (Tableau 9, entrée 9). Dans le but de rendre le milieu basique mais sans conduire à l'obtention du produit **12**, deux réactions en présence de bases peu nucléophiles, dans la NMP, ont été réalisées. Néanmoins, l'utilisation de la base d'Hünig comme celle du 1,8-bis(diméthylamino)naphtalène (éponge à proton), a mené à une très faible conversion (Tableau 9, entrées 10 et 11). Une réaction avec la DMAP seule a également été réalisée dans ce solvant, mais aucune conversion n'a été ici observée (Tableau 9, entrée 11).

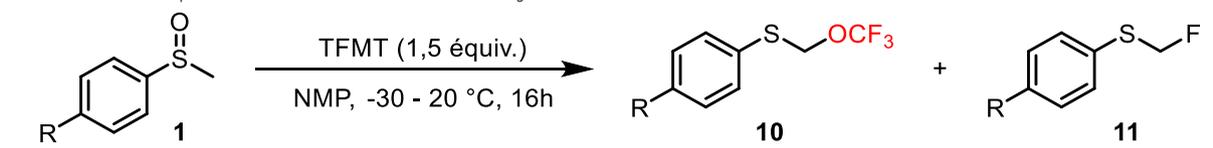
Tableau 9 Étude dans des solvants présentant un motif amide

Entrée	Base	Additif (équiv.)	Solvant	Conversion 1a	Rendements RMN ¹ H	
					10a	11a
1	-	-	NMP	83%	46%	37%
2	-	-	DMF	50%	36%	14%
3	Pyridine	-	DMF	65% ^a	27%	7%
4	-	AgF (1,5)	DMF	0%	Traces	
5	-	Ag ₂ O (1,5)	DMF	0%	Traces	
6	-	-	DMA	73%	38%	35%
7	Pyridine	-	DMA	60% ^b	22%	18%
8	-	-	NFP	0%	0%	0%
9	Pyridine	DMAP (0,5)	NMP	25% ^c	7%	9%
10	Base de Hünig 1,8-	-	NMP	8%	8%	0%
11	Bis(diméthylamino) naphtalène	-	NMP	1%	Traces	
12	DMAP	-	NMP	0%	0%	0%

^a 31% de produit **12a** ont été formés. ^b 20% de produit **12a** ont été formés. ^c 9% de produit **12a** ont été formés

Pour avoir un aperçu de l'impact de la richesse du sulfoxyde sur la réaction, celle-ci a été réalisée sur le 1-(méthylsulfinyl)-4-nitrobenzène et sur le 1-méthoxy-4-(méthylsulfinyl)benzène. Nous avons alors pu observer une quantité de produit trifluorométhoxylé formé moins importante dans le cas du dérivé nitro-, pauvre en électrons (Tableau 10, entrée 2). En effet, dans ce cas, la nucléophilie de l'oxygène du sulfoxyde est moindre ce qui a pour conséquence de diminuer l'attaque sur le TFMT. De plus, 27% d'un produit pouvant correspondre à celui résultant de l'addition de la NMP sur l'intermédiaire thionium ont également été obtenus. Dans le cas du dérivé de l'anisole, 40% du produit trifluorométhoxylé ont été obtenus ainsi que 21% du produit monofluoré (Tableau 10, entrée 3). Ici, la nucléophilie du sulfoxyde est accentuée mais les résultats obtenus restent inférieurs à ceux obtenus avec le substrat modèle (Tableau 10, entrée 1). Pour expliquer ces résultats, nous pouvons avancer l'hypothèse que si le groupement méthoxy- favorise l'attaque nucléophile du sulfoxyde, il défavorise également l'attaque du trifluorométhanolate sur l'intermédiaire de Pummerer.

Tableau 10 Impact de la richesse du sulfoxyde



Entrée	Substrat	R-	Conversion 1	Rendements RMN ¹ H	
				10	11
1	1a	H ₃ C-	83%	46%	37%
2	1b	O ₂ N-	56%	17%	12%
3	1c	MeO-	61%	40%	21%

Aussi, nous nous sommes intéressés à l'utilisation de méthyl 2-pyridyl sulfoxyde. Ce genre de substrat permettrait en effet la réalisation de la réaction dans l'acétonitrile sans présence de base, le substrat endossant ce rôle. De même, dans l'hypothèse d'une pré-activation du TFMT, ils permettraient la mise à proximité du sulfoxyde et du *N*-(trifluorométhanesulfonyl)pyridium et ainsi de favoriser l'attaque du premier sur le second. Comme nous l'avons dit précédemment, la réaction entre le sulfoxyde **1a** et le TFMT n'a pas lieu sans base. Or, dans le cas de la 2-(méthylsulfinyl)pyridine **1d**, une conversion de 33% a été observée ainsi que 11% de produit trifluorométhoxylé (Tableau 11, entrée 1). Cette réaction semble donc confirmer l'hypothèse de l'implication du noyau pyridyl dans le mécanisme de la réaction. De la même façon que lors du criblage de base, la *N,N*-diméthyl-2-(méthylsulfinyl)pyridin-4-amine **1e**, dont la nucléophilie de l'atome d'azote est accrue par rapport au substrat précédent, a été engagée dans la réaction. Une conversion totale a ainsi été obtenue de même que 41% de thioéther trifluorométhoxylé confirmant l'importance de la nucléophilie de l'hétérocycle (Tableau 11, entrée 2).

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

Tableau 11 Réactions de substrats de type méthyl 2-pyridyl sulfoxyde

Entrée	Substrat	R-	Conversion 1	Rendements RMN ¹ H	
				10	11
1	1d	H-	33%	11%	22%
2	1e	Me ₂ N-	100%	41%	59%

Ainsi, comme nous l'avons déjà remarqué, un problème récurrent lors de l'étude cette réaction est l'absence de stabilisation de l'anion ⁻OCF₃. En effet, la dégradation de ce dernier génère l'ion fluorure à l'origine du produit monofluoré, souvent obtenu en quantité importante, et entraîne également l'obtention de plus faibles quantités de produit trifluorométhoxylé. Pour pallier ce problème, le carbonate de césium a été engagé dans la réaction. En effet, ce composé présente un double intérêt. L'anion carbonate pourrait agir comme base de la réaction et le cation Cs⁺ pourrait stabiliser le trifluorométhanolate comme c'est souvent le cas dans la littérature.^[156-160] Lors de cette réaction, aucune conversion n'a été observée (Tableau 12, entrée 1). Le DMF, dans lequel le carbonate de césium est soluble, a alors été utilisé comme solvant, mais a finalement mené au même résultat (Tableau 12, entrée 2).

Tableau 12 Tentative de stabilisation de l'anion trifluorométhanolate par le carbonate de césium

Entrée	Solvant	Conversion 1a	Rendements RMN ¹ H	
			10a	11a
1	MeCN	0%	0%	0%
2	DMF	0%	0%	0%

Ainsi, si l'idée de stabiliser l'anion trifluorométhanolate lors de la réaction ne semble pas réalisable, il subsiste une façon de contourner ce problème. En effet, s'il était possible de générer davantage d'ions ⁻OCF₃, leur stabilisation ne serait plus nécessaire. C'était par exemple le cas lors de la réaction mettant en jeu 10 équivalents de TFMT (Tableau 6, entrée 4). Malheureusement, comme nous l'avons vu, l'utilisation d'une telle quantité de TFMT n'est pas envisageable. Nous avons donc décidé d'utiliser le TFMS, moins coûteux et plus simple d'utilisation. Le TFMT est un liquide dont le point d'ébullition est d'environ 21 °C et le TFMS un solide facilement synthétisable, via l'O-trifluorométhylation de l'acide *p*-toluène-sulfonique par le réactif de Togni. Nous avons donc réalisé la réaction avec 1,5 équivalents de TFMS dans la NMP. Une conversion totale ainsi qu'un rendement de

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

52% ont été obtenus de même que 48% de produit monofluoré (Tableau 13, entrée 1). Par la suite, de plus importantes quantités de TFMS ont été engagées dans la réaction. Nous avons alors pu observer que l'utilisation de 1,5, 3 ou 10 équivalents du réactif de trifluorométhoxylation fournissait des résultats similaires (Tableau 13, entrées 2 et 3). Nous en avons donc conclu que la stabilisation de l'anion était le seul problème de cette réaction.

Tableau 13 Impact de la quantité de TFMS

Entrée	Équiv. TFMS	Conversion 1a	Rendements RMN ¹ H	
			10a	11a
1	1,5	100%	52%	48%
2	3	100%	60%	40%
3	10	100%	58%	42%

Cependant, d'autres conditions développées avec le TFMT trouvent maintenant un intérêt. En effet, l'utilisation de DMAP avec d'importantes quantités de TFMT a fourni de bons rendements (Tableau 6). Maintenant qu'il nous était possible d'utiliser davantage de réactifs de trifluorométhoxylation, ces conditions pouvaient être utilisées sans rendre la réaction trop coûteuse. Ainsi, le sulfoxyde a été mis en présence de 10 équivalents de TFMS et 1,5 équivalents de DMAP dans l'acétonitrile ce qui nous a permis d'obtenir une conversion totale et 99% de thioéther trifluorométhoxylé. Une rapide étude sur la quantité de TFMS dans la réaction ainsi que sur celle de DMAP nous a permis de déterminer que l'utilisation de 7 équivalents de TFMS et de 1,5 équivalents de DMAP étaient les conditions les plus intéressantes. (Tableau 14).

Tableau 14 Effet des quantités de réactifs

Entrée	Équiv. TFMS	Équiv. DMAP	Conversion 1a	Rendements RMN ¹ H	
				10a	11a
1	10	1,5	100%	99%	Traces
2	7	1,5	100%	97%	3%
3	7	1	100%	91%	9%
4	5	1,5	95%	90%	5%
5	5	1	100%	88%	12%
6	3	1,5	28%	28%	0%
7	3	0,5	77%	59%	18%

Malgré la mise en évidence de conditions adéquates pour l'obtention du produit **10a**, un point important est à relever ici. L'utilisation d'une telle quantité de sulfonate engendre la présence d'une grande quantité de fluorure de sulfonyle en fin de réaction. Premièrement, nous pouvons dire que ce produit résulte de l'attaque du fluorure issu de la dégradation du trifluorométhanolate sur le TFMS lui-même. Ainsi, cela confirme la nécessité d'utiliser autant de réactif de trifluorométhoxylation, puisqu'une partie du trifluorométhanolate généré se dégrade et ne participe pas à la réaction. Deuxièmement, la présence d'autant de fluorure de sulfonyle se révèle être un problème étant donné la difficulté de purification du produit.

Néanmoins, l'objectif principal de cette étude étant d'obtenir le sulfoxyde trifluorométhoxylé, l'oxydation du brut réactionnel a été réalisée. Les conditions employées sont les mêmes que celles utilisées pour la préparation du sulfoxyde de départ : FeCl_3 et acide périodique. En effet, lors de l'étude sur la préparation de sulfoxydes α -difluorométhylés, l'oxydation des thioéthers correspondants à l'aide de ces conditions avait permis l'obtention des meilleurs rendements et d'empêcher la suroxydation en sulfone. Des résultats similaires avaient également été obtenus en utilisant un mélange d'acide trifluoroacétique et de peroxyde d'hydrogène.^[17,16] Ainsi, après 25 minutes de réaction, un mélange de 44% de thioéther et 56% de sulfoxyde a été obtenu. Lorsque soumis une seconde fois aux mêmes conditions, le mélange réactionnel a conduit au sulfoxyde trifluorométhoxylé avec 78% de rendement isolé (Schéma 36).

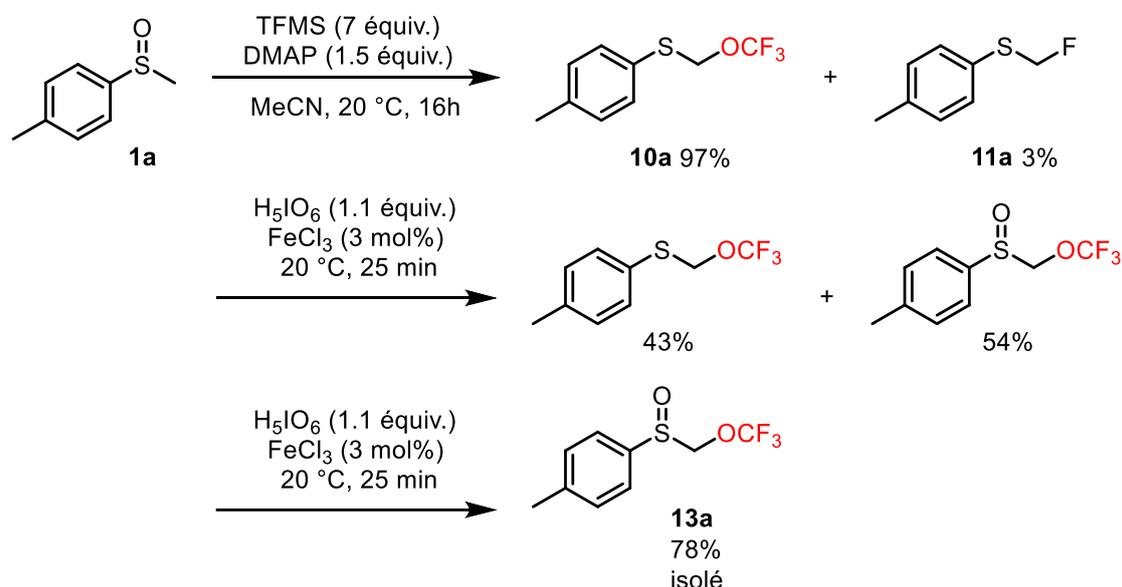


Schéma 36 Oxydation du brut réactionnel de la trifluorométhoxylation de type Pummerer

Aussi, après une rapide analyse des conditions d'oxydation, l'ajout successif de plusieurs équivalents d'acide périodique s'est avéré être la meilleure des alternatives. Ainsi, nous avons pu réaliser la diversification de la réaction. Chacun des sulfoxydes engagés a permis d'obtenir de bons rendements, entre 52% et 79%. Pour expliquer le plus faible résultat obtenu pour le méthyl *o*-tolyl sulfoxyde, nous

pouvons mettre en avant l'encombrement plus important autour du carbone attaqué lors de la réaction de Pummerer (Figure 109).

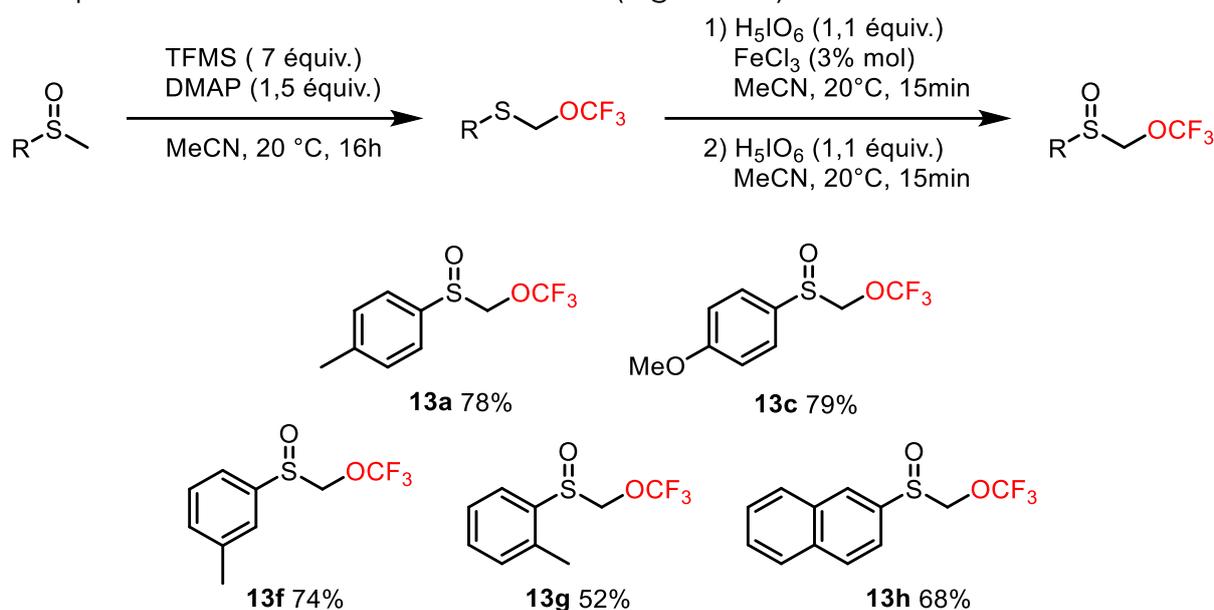


Figure 109 Diversification de la réaction de trifluorométhoxylation de type Pummerer

4. Étude mécanistique

Comme nous l'avons déjà abordé, deux principaux mécanismes peuvent être imaginés en ce qui concerne la réaction de Pummerer. Le premier voit l'activation du sulfoxyde par le TFMS puis la déprotonation de l'intermédiaire **SO-Ts** par la DMAP pour donner l'intermédiaire de Pummerer. L'addition du trifluorométhanolate mène ensuite au thioéther trifluorométhoxylé (Schéma 37). Le second mécanisme possible présente la génération de l'anion ⁻OCF₃ suite à l'attaque de la DMAP sur le TFMS. L'activation du sulfoxyde est alors réalisée par le sulfonylpyridinium **DMAP-Ts** issu de l'attaque de la DMAP sur le TFMS. La suite de la réaction se déroule alors comme dans la précédente hypothèse (Schéma 38).

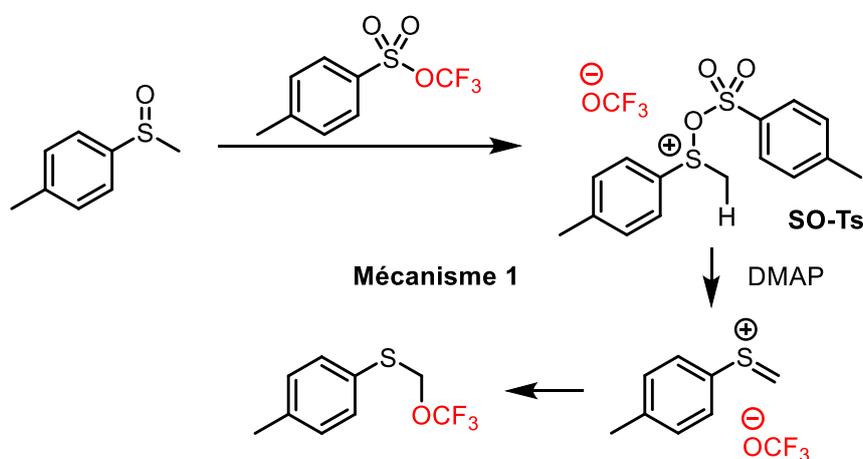


Schéma 37 Premier mécanisme envisagé : activation du sulfoxyde par le TFMS

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

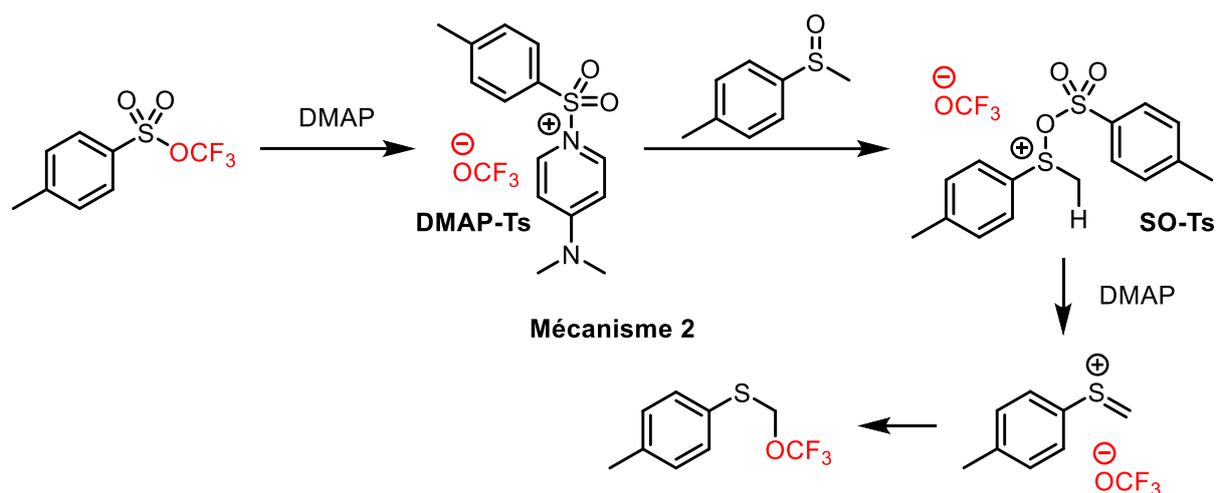


Schéma 38 Second mécanisme envisagé : activation du sulfoxyde par un sulfonylpyridinium

Ainsi, l'observation du pyridinium **DMAP-Ts** permettrait d'avoir un premier indice quant au mécanisme de la réaction. Cependant, celui-ci n'a jamais pu l'être lors des expériences RMN réalisées. En effet, comme lors de la réaction, seul le fluorure de sulfonyle issu du TFMS a été observé lors des expériences mettant ce dernier en présence de DMAP (27,55 ppm en RMN ^{19}F) (**expérience T1**, Schéma 39). Comme déjà expliqué, ce sulfonyle résulte de l'attaque du TFMS par le fluorure issu de la dégradation du trifluorométhanolate. Ainsi, la présence de ce produit, lors de la réaction entre la DMAP et le TFMS, indique la génération de trifluorométhanolate. De même, la présence de l'anion ne peut que résulter de l'attaque de la DMAP sur le TFMS. Et donc de la formation de l'intermédiaire **DMAP-Ts**.

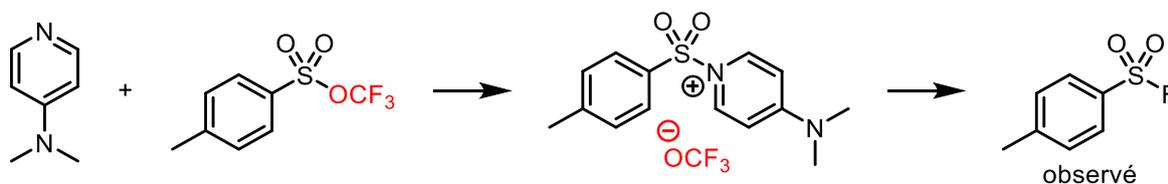


Schéma 39 Expérience T1

Cependant, lors de la réaction du méthyl *p*-tolyl sulfoxyde, la formation de **DMAP-Ts** est en compétition avec celle de **SO-Ts**. Ainsi, une expérience RMN mettant en présence un équivalent de TFMS et un équivalent de méthyl *p*-tolyl sulfoxyde a été réalisée (**expérience T2**, Schéma 40). Cette expérience a vu la disparition du pic du TFMS (-49 ppm) et l'apparition d'un nouveau pic (-54 ppm) en RMN ^{19}F . De même, un déblindage du signal du méthyle non lié à l'aromatique du sulfoxyde a été observé (2,67 ppm vs 2,64 ppm). Enfin, contrairement à la réaction avec la DMAP, le fluorure de sulfonyle n'a pas été formé. De plus, l'ajout d'un équivalent de DMAP au mélange a entraîné la complète formation du fluorure de sulfonyle. Nous pouvons alors émettre l'hypothèse de la formation de l'intermédiaire **SO-Ts** dans un premier temps puis, après l'ajout de DMAP, de l'intermédiaire **DMAP-Ts**.

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

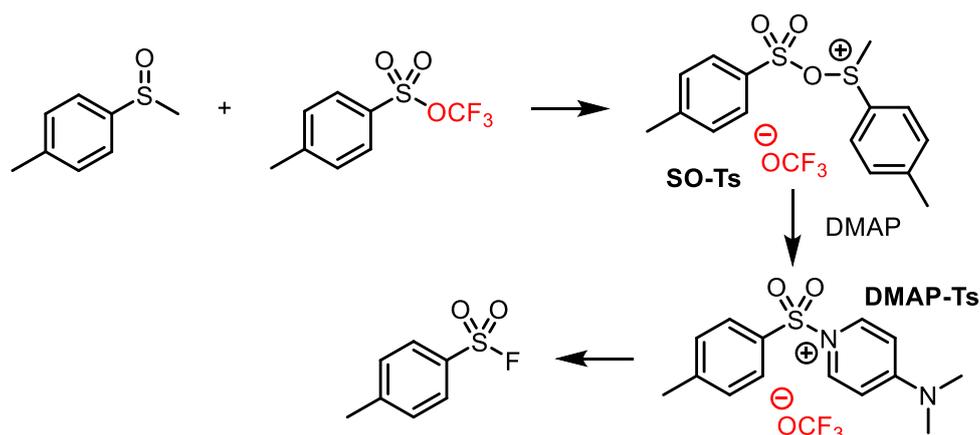


Schéma 40 Expérience T2

Or, l'obtention du thioéther en fin de réaction permet d'affirmer que la formation du thionium a lieu. Nous avons également vu, lors de l'optimisation de la réaction, que celle-ci n'a pas lieu sans base. Ainsi, seule la déprotonation de l'intermédiaire **SO-Ts** par la DMAP peut mener à la formation du thionium. Néanmoins, comme nous l'avons vu grâce à l'expérience T2, la mise en présence de **SO-Ts** et de DMAP entraîne la formation du complexe **DMAP-Ts**. Cependant, la formation de l'intermédiaire **SO-Ts** à partir de l'intermédiaire **DMAP-Ts** n'a pas pu être vérifiée du fait de l'observation du fluorure de sulfonyle et non de l'intermédiaire **DMAP-Ts** lors de nos expériences RMN. Celle-ci reste toutefois très probable étant donnée la formation du produit final. Nous pouvons alors proposer un troisième mécanisme pour la réaction, combinaison des deux mécanismes précédents (Schéma 41).

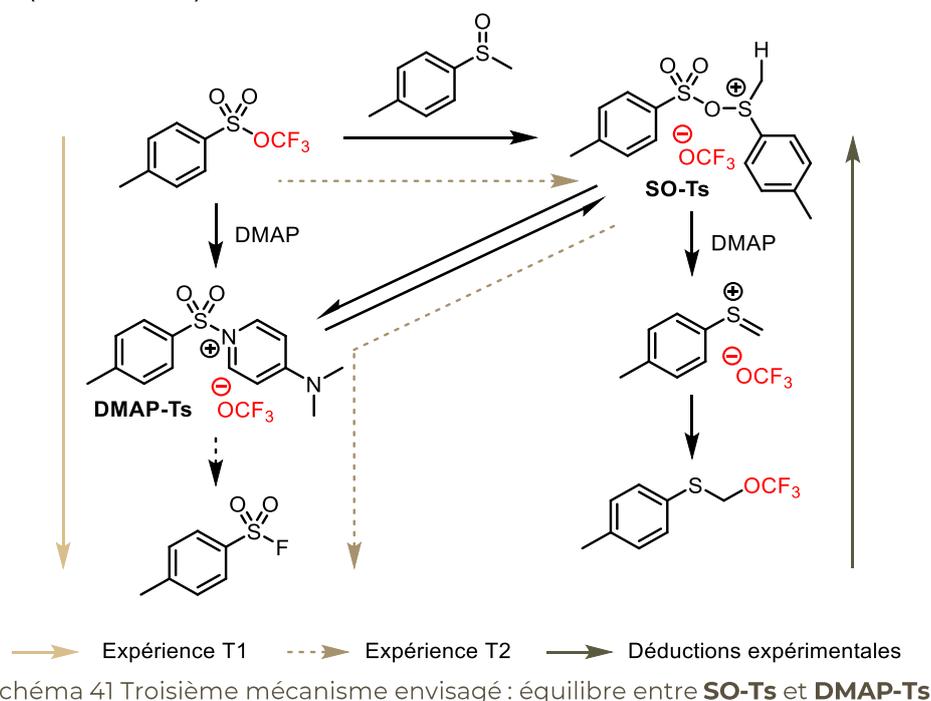


Schéma 41 Troisième mécanisme envisagé : équilibre entre **SO-Ts** et **DMAP-Ts**

En effet, cette dernière proposition est en accord avec les résultats expérimentaux ainsi qu'avec les résultats des expériences RMN menées. La

première étape est l'attaque du TFMS par le sulfoxyde pour donner l'intermédiaire **SO-Ts** ainsi que par la DMAP pour donner l'intermédiaire **DMAP-Ts**. Comme nous l'avons vu, la mise en présence de **SO-Ts** et de DMAP mène à l'obtention de **DMAP-Ts**. Un équilibre entre les deux intermédiaires se forme alors. Enfin la déprotonation de l'intermédiaire **SO-Ts** conduit à la formation du thioéther trifluorométhoxylé. Davantage d'analyses ainsi que l'isolement, ou du moins l'observation, dans les conditions réactionnelles, des intermédiaires **SO-Ts** et **DMAP-Ts** pourront être réalisés pour appuyer cette hypothèse.

5. Oxydation asymétrique d'un thioéther α -trifluorométhoxylé

Après avoir étudié l'obtention de sulfoxydes α -trifluorométhoxylés de façon racémique, nous avons voulu aborder la préparation de tels sulfoxydes de façon énantiosélective. Nous avons ainsi envisagé l'oxydation asymétrique du milieu après la réaction de Pummerer. Comme abordé précédemment, il existe de nombreuses méthodes d'oxydation asymétrique de thioéthers. Forts de notre expérience sur l'oxydation des sulfoxydes α -difluorométhylés,^[17] nous nous sommes principalement intéressés à trois méthodes à commencer par l'oxydation selon les conditions décrites par Kagan et Modena.^[26-29] En effet, celles-ci sont les conditions les plus utilisées pour l'oxydation asymétrique de thioéthers et ont permis l'obtention de 33% de rendement et 24% d'excès énantiomérique dans le cas des thioéthers difluorométhylés.^[17] Ainsi, après avoir éliminé la DMAP du milieu, celle-ci pouvant également être oxydée, le mélange issu de la réaction de Pummerer a été mis en présence de tétraisopropoxyde de titane, de tartrate de diéthyle et d'hydroperoxyde de *tert*-butyle (Schéma 42).

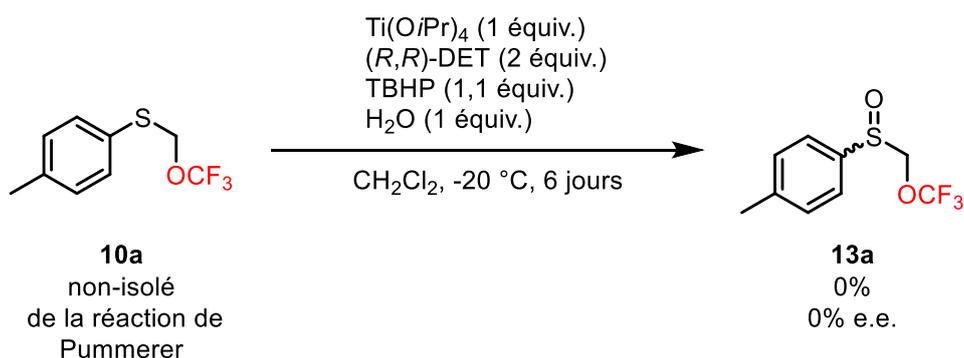


Schéma 42 Oxydation asymétrique du thioéther 10a selon les conditions de Kagan et Modena

Malheureusement, aucune conversion n'a été observée lors de cette réaction. Le fluorure de sulfonyle issu du TFMS, présent en grande quantité, pourrait potentiellement interférer dans la réaction et expliquer ce résultat. Néanmoins, l'analyse des spectres RMN n'a montré l'apparition d'aucun produit pouvant être issu de ce sulfonyle.

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

Les sulfoxydes trifluorométhoxylés racémiques étant obtenus par l'oxydation des thioéthers catalysée au fer, nous avons ensuite souhaité utiliser une méthode d'oxydation asymétrique catalysée par ce métal. Nous avons donc utilisé des conditions similaires à celles décrites par Bolm où une base de Schiff agit comme ligand chiral du fer.^[47] Ces conditions avaient également été testées pour l'oxydation de thioéthers difluorométhylés mais n'avaient pas permis d'obtenir les sulfoxydes désirés. Cependant la raison alors invoquée était la présence des deux atomes de fluor électronégatifs rendant l'atome de soufre moins susceptible d'être oxydé.^[17,161] Convaincus que l'effet exercé par le groupe trifluorométhyl éther était moindre, ces conditions ont tout de même été employées. Ainsi, le brut réactionnel issu de la réaction de Pummerer a été engagé, après élimination de la DMAP, dans la réaction d'oxydation en présence de $\text{Fe}(\text{acac})_3$, de peroxyde d'hydrogène, de la base de Schiff **18** et d'acide 4-méthoxybenzoïque comme ligand (Schéma 43).

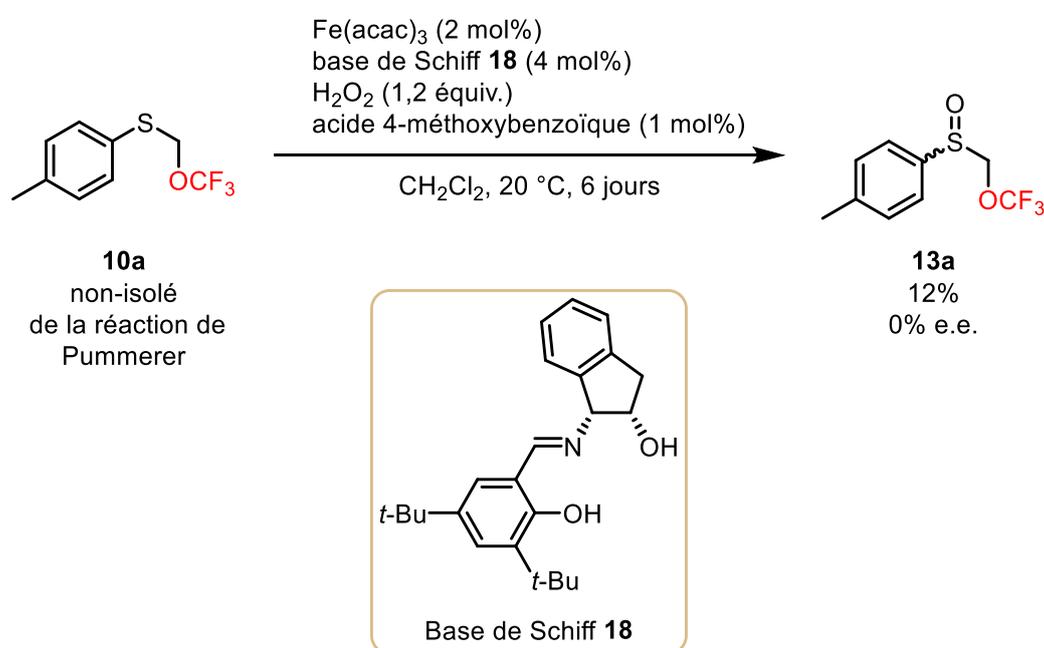


Schéma 43 Oxydation asymétrique du thioéther **10a** à l'aide d'un catalyseur au fer et d'un ligand de type base de Schiff

Néanmoins, bien que meilleur que lors de la réaction catalysée au titane, le rendement obtenu, après six jours de réaction, reste très faible. Une remarque identique quant à la présence de fluorure de sulfonyle peut être faite ici. Il est également intéressant de noter que contrairement à l'oxydation de Kagan et Modena, l'utilisation de conditions faisant appel à la nucléophilie du thioéther comme lors de l'oxydation non asymétrique à l'aide de FeCl_3 et H_5IO_6 a permis l'obtention du sulfoxyde désiré. Il semblerait donc que le thioéther trifluorométhoxylé soit davantage enclin à réaliser ce type de réaction.

Par conséquent, nous avons employé une autre méthode d'oxydation, non catalytique cette fois, où le thioéther agit comme nucléophile. L'utilisation de sulfonyloxaziridines de Davis appartient en effet à ce type de réaction et a de plus

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

permis l'obtention d'un sulfoxyde difluorométhylé, avec une conversion de 5% toutefois.^[70,161] Ainsi, l'obtention d'un rendement supérieur à celui obtenu avec la base de Schiff est envisageable. L'oxydation du mélange issu de la réaction de Pummerer a donc été réalisée avec la sulfonyloxaziridine **19** dans le tétrachlorométhane (Schéma 44).

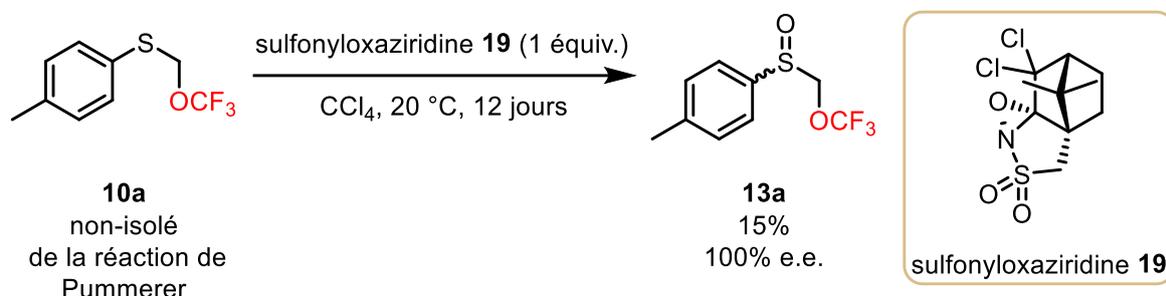


Schéma 44 Oxydation asymétrique du thioéther 10a à l'aide d'une sulfonyloxaziridine de Davis

De même que pour la réaction précédente, malgré un temps de réaction très important, le rendement obtenu est faible. En revanche, l'énantiosélectivité est optimale. Plusieurs points sont ici à prendre en compte. Contrairement aux réactions précédentes, la DMAP n'a pas été éliminée avant la réaction d'oxydation. Cependant, après six jours de réaction, un test au papier amidonné de iodure de potassium a été réalisé et a montré la présence d'oxydant dans le milieu. Ainsi, plus que l'occurrence de réactions parasites, nous pouvons davantage hypothétiser un manque de réactivité du thioéther et de l'oxydant vis-à-vis l'un de l'autre. Néanmoins, l'excès énantiomérique obtenu est, lui, plus que satisfaisant. Ce résultat nous a donc poussé à nous intéresser à l'origine de la sélectivité induite par la sulfonyloxaziridine. Ainsi, pour l'oxydation d'alkyl aryl thioéthers par une 3,3-dihalo(camphorsulfonyl)oxaziridine comme **19**, les états de transitions possibles peuvent être répartis en deux types : *planaire* ou *spiro*. Un état de transition planaire verra l'approche de l'atome de soufre de manière à ce que ses deux doublets non-liants soient dans le plan de l'oxaziridine et un état de transition spiro verra cette approche de manière à ce qu'un seul des doublets non-liants soit dans le plan d'oxaziridine, le second étant dans le plan orthogonal au premier (Figure 110).

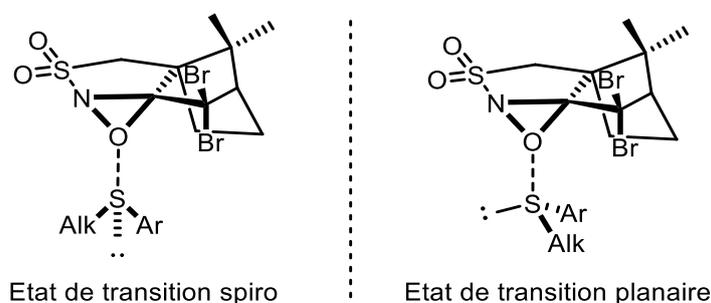


Figure 110 Exemples d'états de transition spiro et planaire

Ainsi, les huit états de transitions envisageables dans le cas de l'oxydation du méthyl phényl thioéther par la (+)-3,3-dibromo(camphorsulfonyl)oxaziridine sont présentés dans la Figure 111. La colonne de gauche présente les états de transition spiro et celle de droite les états de transition planaire. Les quatre états de transitions les plus hauts mènent au sulfoxyde de configuration *S* alors que les quatre autres mènent au sulfoxyde de configuration *R*. Une première réflexion sur l'encombrement stérique au sein des états de transition **R₁**, **R₂**, **S₁** et **S₂**, permet de relever les interactions déstabilisantes entre les substituants de l'atome de soufre et le squelette camphorique. Herrmann, lors de l'étude théorique de la réaction, montre que la différence énergétique entre les états de transitions **R₃**, **R₄**, **S₃** et **S₄** est faible. Cependant les énergies nécessaires pour passer des états de transitions aux sulfoxydes correspondants diffèrent significativement. La différence entre l'énergie nécessaire pour passer de **R₄** au sulfoxyde correspondant et celle pour passer de **S₄** au sulfoxyde de configuration *S* est extrêmement faible. Or, une si faible différence ne mènerait pas à l'obtention préférentielle d'un énantiomère par rapport à un autre. Cette différence énergétique étant bien plus importante dans le cas des états de transitions spiro, il est ainsi supposé qu'il s'agit des états de transitions effectifs.^[70,162]

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

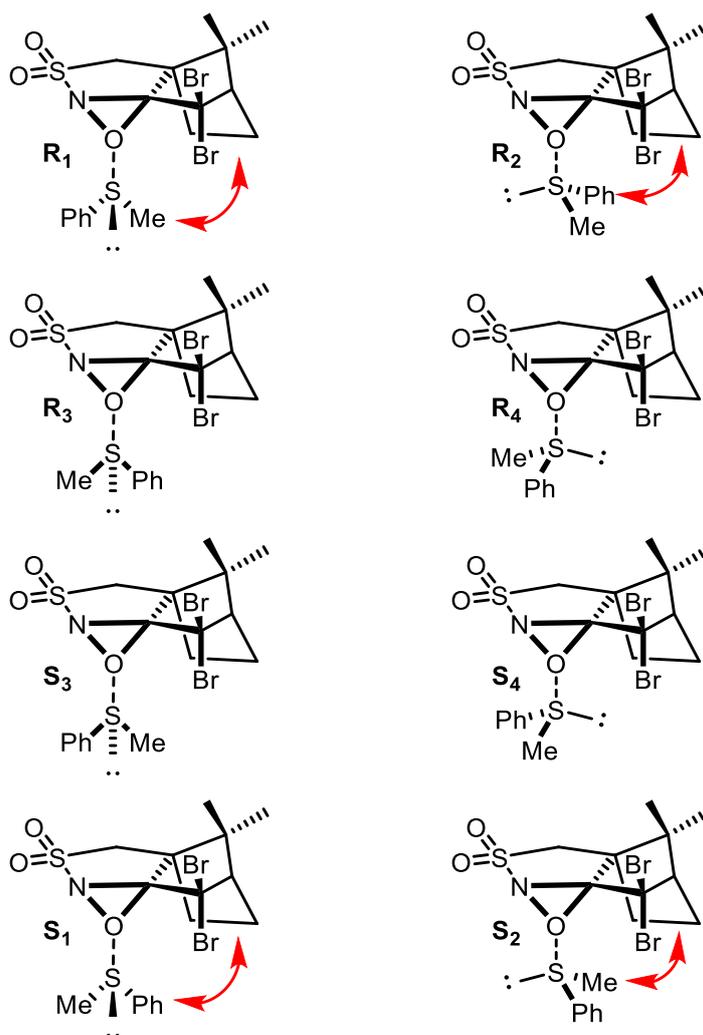


Figure 111 États de transitions envisageables pour l'oxydation de méthyl phényl thioéthers par une (+)-3,3-dibromo(camphorsulfonyl)oxaziridine

L'encombrement stérique n'est néanmoins pas le seul paramètre influençant la stéréosélectivité de la réaction. En effet, la polarité du solvant a également un effet sur celle-ci, les solvants les moins polaires permettant d'atteindre de meilleurs excès énantiomériques et les solvants les plus polaires augmentant la vitesse de réaction.^[62] Cependant, l'obtention de résultats similaires pour l'oxydation du *n*-butyl *p*-tolyl thioéther dans l'acétonitrile ou le chloroforme montre que cet effet reste moins important que celui exercé par l'encombrement stérique. De plus, il est à noter que des excès similaires sont obtenus lorsque les atomes de brome (e.e. 67% dans CCl₄) de l'oxaziridine sont remplacés par des atomes de fluor (e.e. 64% dans CCl₄) mais qu'une stéréosélectivité bien plus faible est obtenue avec des atomes d'hydrogène (e.e. 8% dans CCl₄). Étant donnée la faible différence de taille entre le fluor et l'hydrogène, ces résultats ne peuvent pas être uniquement expliqués par des considérations stériques. Ainsi, ces derniers résultats, de même que la dépendance vis-à-vis de la polarité du solvant, montrent qu'une composante électronique participe à la stéréosélectivité de la réaction ^[70,71]

Ainsi, dans le but d'obtenir une meilleure conversion, la réaction a été réalisée dans l'hexafluoroisopropanol (HFIP). En effet, l'utilisation de ce solvant a permis d'augmenter le rendement obtenu lors de l'oxydation d'un thioéther difluorométhylé à 91% ainsi que l'excès énantiomérique à 26%.^[177] Étonnamment, après une journée de réaction, une complète conversion, non pas en sulfoxyde trifluorométhoxylé mais en produit **20**, a été observée (Schéma 45). Nous avons d'abord envisagé que la dégradation du sulfoxyde **13a** par l'HFIP était à l'origine du produit **20**. Cependant, la mise en présence de ces deux produits n'a pas fourni de produit **20** même après deux jours de réaction. Il serait alors intéressant d'étudier la stabilité du thioéther trifluorométhoxylé **10a** dans l'HFIP.

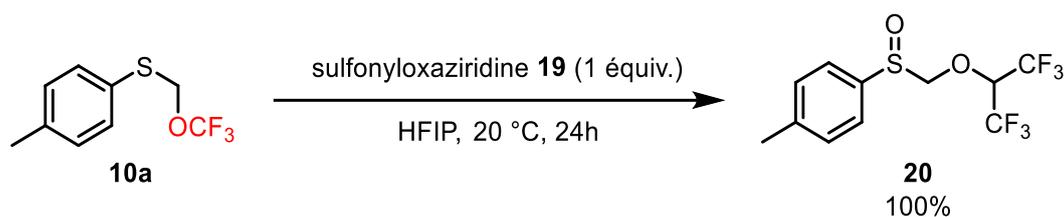


Schéma 45 Obtention du sulfoxyde **20** lors de l'oxydation de **10a** dans l'hexafluoroisopropanol

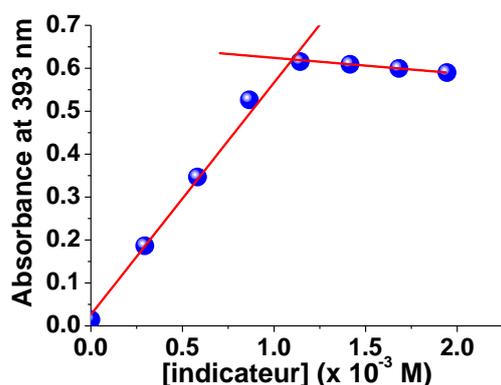
Ainsi, la variation de nombreux paramètres peut encore être envisagée dans le but d'atteindre de meilleurs rendements. Premièrement, l'utilisation d'autres solvants et plus particulièrement de solvants plus polaires, pour lesquels des conversions plus élevées ont été observées, peut être étudiée. Par ailleurs, d'autres sulfonoxaziridines peuvent être envisagées pour l'oxydation asymétrique de thioéthers. Il serait enfin intéressant de résoudre le mécanisme de formation du sulfoxyde **20**. En effet, celui-ci pourrait nous fournir des informations quant à la réactivité du thioéther ou du sulfoxyde trifluorométhoxylé ainsi que du groupe trifluorométhyléther de manière plus générale.

6. Étude du pK_a d'un sulfoxyde α -trifluorométhoxylé

L'obtention de sulfoxydes α -trifluorométhoxylés nous permet ainsi de poursuivre le projet initial et d'examiner la possibilité de leur fonctionnalisation. La valeur du pK_a du sulfoxyde **13a** nous a donc semblée intéressante à évaluer pour déterminer les bases les plus intéressantes à utiliser pour sa fonctionnalisation. Lors de l'étude de la réactivité des sulfoxydes difluorométhylés, une doctorante de notre équipe, Amélia Messara, a utilisé une méthode colorimétrique indirecte de mesure du pK_a développée par Bordwell.^[163,164] Cette méthode repose sur le titrage de l'anion issu d'un indicateur (In⁻) par le sulfoxyde (HA). L'évolution de la concentration de l'indicateur déprotoné, seule espèce absorbante présente, est déterminée par mesure de l'absorbance du milieu. Cette évolution résulte de l'échange de proton entre l'anion de l'indicateur et le sulfoxyde menant à l'obtention de l'indicateur protoné (InH) et du sulfoxyde déprotoné (A⁻).

- Trifluorométhylation de type Pummerer -

La déprotonation de l'indicateur est réalisée par titrage du dimsyl de potassium, obtenu, lui, par déprotonation du DMSO par l'hydrure de potassium, suivi par spectroscopie UV-visible. Plusieurs ajouts d'indicateur sont réalisés jusqu'à complète consommation du dimsyl. L'absorbance du milieu étant mesurée après chaque ajout d'indicateur, la courbe présentant l'absorbance A en fonction de la concentration en indicateur déprotoné $[In^-]$ peut ainsi être tracée (Figure 112). La loi de Beer-Lambert nous permet alors de calculer le coefficient d'extinction molaire (ou absorptivité molaire) ϵ de l'indicateur déprotoné à une longueur d'onde donnée (Équation 1).



$$A = \epsilon \cdot l \cdot [In^-]$$

A : Absorbance du milieu
 ϵ : coefficient d'extinction molaire de In^-
 l : longueur de la cuve
 $[In^-]$: concentration en indicateur déprotoné

Figure 112 Courbe de Beer-Lambert du carbazole déprotoné à 393 nm et 25 °C dans le DMSO

Équation 1 Loi de Beer-Lambert

Le titrage de l'anion issu de l'indicateur est donc ensuite réalisé à l'aide d'une solution de sulfoxyde trifluorométhoxylé. La connaissance de la concentration initiale en indicateur $[InH]_0$ ainsi que la connaissance de la concentration en anion $[In^-]$, par mesure de l'absorbance après chaque ajout de sulfoxyde, permet de déterminer la concentration en indicateur protoné $[InH]$ (Équation 2). Pour que la mesure de pK_a soit fiable, le pK_a de l'indicateur ne doit pas différer de plus de deux unités de celui du sulfoxyde. Si celui-ci est trop élevé, la complète déprotonation du sulfoxyde sera atteinte trop rapidement et trop peu de mesures pourront être réalisées. En outre, si le pK_a de l'indicateur est trop faible, celui-ci ne pourra pas déprotoner le sulfoxyde.

$$[InH] = [InH]_0 - [In^-]$$

Équation 2 Détermination de la concentration en indicateur protoné $[InH]$

De même, la concentration en anion In^- avant l'ajout de sulfoxyde $[\text{In}^-]_0$ étant connue, la concentration en sulfoxyde déprotoné $[\text{A}^-]$ peut également être déterminée (Équation 3).

$$[\text{A}^-] = [\text{In}^-]_0 - [\text{In}^-]$$

Équation 3 Détermination de la concentration en sulfoxyde déprotoné $[\text{A}^-]$

Enfin, la concentration en sulfoxyde non-déprotoné $[\text{AH}]$ peut être déduite de la concentration totale en sulfoxyde introduite $[\text{AH}]_0$ (Équation 4).

$$[\text{AH}] = [\text{AH}]_0 - [\text{A}^-]$$

Équation 4 Détermination de la concentration en sulfoxyde protoné $[\text{AH}]$

Ainsi, il est possible de calculer la constante d'échange à l'équilibre K_{ex} . Aussi, grâce au $\text{p}K_a$ de l'indicateur, il nous est possible de calculer le $\text{p}K_a$ du sulfoxyde (Équation 5 et Équation 6).



$$K_{\text{ex}} = \frac{[\text{InH}] \cdot [\text{A}^-]}{[\text{In}^-] \cdot [\text{AH}]}$$

Équation 5 Calcul de la constante d'échange K_{ex}

$$\text{p}K_a(\text{AH}) = \text{p}K_a(\text{InH}) - \log K_{\text{ex}}$$

Équation 6 Calcul du $\text{p}K_a$ du sulfoxyde **13a**

L'application de cette méthode, en utilisant le carbazole comme indicateur nous a permis d'obtenir une valeur de $\text{p}K_a$ de $20,33 \pm 0,11$ pour le sulfoxyde **13a**. Premièrement, cette valeur pourra être précisée en renouvelant la mesure en utilisant à nouveau le carbazole comme indicateur mais aussi en utilisant d'autres indicateurs et ainsi étudier la concordance des résultats obtenus. Nous pouvons également rappeler que dans le DMSO, le $\text{p}K_a$ du (méthylsulfinyl)benzène est de 33.^[164] Ainsi, comme nous pouvions l'imaginer, l'introduction du groupement fluoré augmente l'acidité des protons voisins (Figure 113).

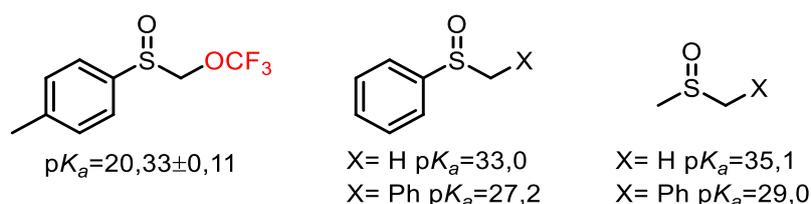


Figure 113 $\text{p}K_a$ du *p*-tolyl((trifluorométhoxy)méthyl)sulfinyle ainsi que d'autres sulfoxydes

7. Fonctionnalisation de sulfoxydes α -trifluorométhoxylés

Tirant avantage de l'étude du pK_a et souhaitant nous inspirer des études réalisées pour la déprotonation de sulfoxydes difluorométhylés, nous avons utilisé le *t*-BuOK, le LDA et le P_4 -*t*-Bu comme bases pour nos premières réactions test, ainsi que le benzaldéhyde comme électrophile.^[117,118,165] Malheureusement, l'hydroxysulfoxyde trifluorométhoxylé désiré n'a pas été observé mais des traces de l'époxyde, vraisemblablement issu de l'élimination du trifluorométhanolate par l'alcoolate formé après addition, ont été obtenues (Schéma 46). Il apparaît ainsi que l'utilisation d'aldéhydes comme électrophiles ne semble pas adaptée au développement de notre réaction.

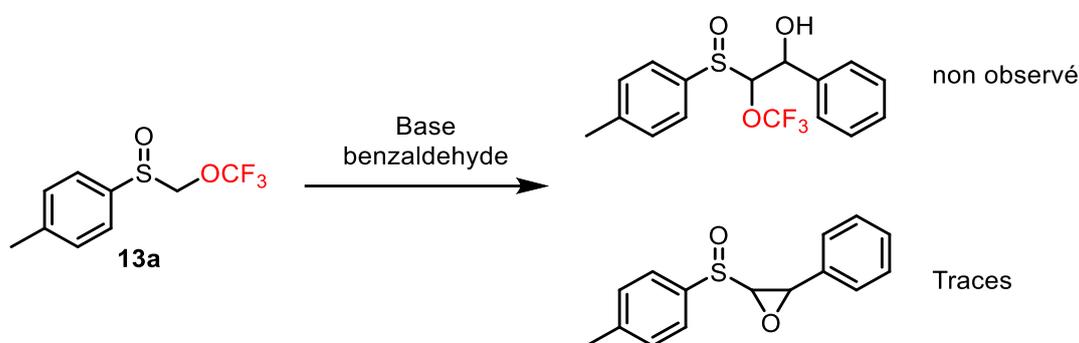
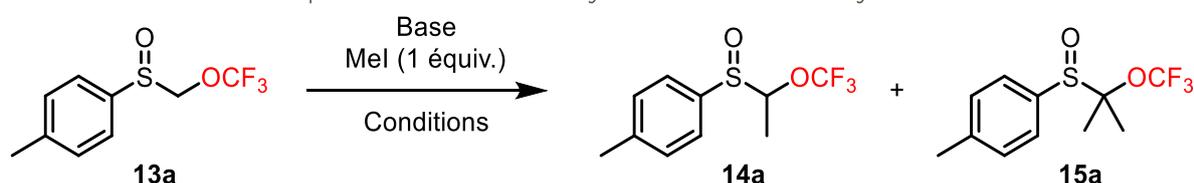


Schéma 46 Réactions test avec le benzaldéhyde comme électrophile

Ainsi, l'utilisation d'iodure de méthyle a été préférée à celle du benzaldéhyde. Deux types de conditions ont été utilisées ici : un piégeage *in situ* et un piégeage séquentiel de l'électrophile. Le piégeage *in situ* comprend la mise en contact du sulfoxyde et de l'iodure de méthyle avant l'ajout de la base. Le piégeage séquentiel comprend lui la déprotonation du sulfoxyde par la base dans un premier temps puis de l'ajout de l'électrophile. Ainsi, l'utilisation d'un équivalent de LiHMDS nous a permis d'obtenir 78% de produit méthylé **14a** pour 22% de sulfoxyde de départ. À noter que des traces de produit diméthylé **15a** ont été observées (Tableau 15, entrée 1). La même réaction avec 1,5 équivalents de LiHMDS nous a fourni une conversion totale mais également une augmentation de la quantité de produit diméthylé (Tableau 15, entrée 2). Une série de réactions utilisant le LDA comme base a ensuite été réalisée en faisant varier le mode de piégeage ainsi que la température. À -100 °C, de très faibles conversions ainsi que des traces de produit **15a** ont été observées pour les deux réactions (Tableau 15, entrées 3 et 4). À -78 °C, de plus grandes conversions ont pu être atteintes, notamment dans le cas d'un ajout séquentiel. Cependant, la quantité de produit diméthylé obtenue est elle aussi plus importante (Tableau 15, entrées 5 et 6). Ces mêmes réactions, effectuées à -30 °C, ont fourni de bonnes conversions (Tableau 15, entrées 7 et 8). Il convient de noter que la quantité de produit diméthylé est moindre dans le cas d'un piégeage *in situ*. Lors de la préparation de composés difluorométhylés par fonctionnalisation de sulfoxydes

difluorométhylés, l'utilisation de la base de Schwesinger ($P_4-t\text{-Bu}$) a permis l'obtention des meilleurs résultats, en termes de conversion mais aussi de diastéréosélectivité.^[117,118] Le caractère non coordinant d'une telle base peut en effet affecter l'activité de l'anion ainsi que la stéréosélectivité de la réaction. Ainsi, la réaction de déprotonation a été réalisée en utilisant $P_4-t\text{-Bu}$, ce qui nous a permis d'obtenir une quantité intéressante de produit méthylé malgré une conversion non totale (Tableau 15, entrée 9). Le temps de la réaction a ensuite été augmenté sans observer d'amélioration (Tableau 15, entrée 10). Une réaction mettant en jeu 1,5 équivalents de $P_4-t\text{-Bu}$ a donc été réalisée et nous a permis d'obtenir une conversion totale sans observer de produit diméthylé. Ainsi, 69% de produit méthylé ont pu être isolés (Tableau 15, entrée 11).

Tableau 15 Étude de la déprotonation d'un sulfoxyde α -trifluorométhoxylé



Entrée	Base	Équiv. Base	Conditions	Ratio RMN ^1H		
				13a	14a (r.d.)	15a
1	LiHMDS	1	<i>in situ</i> / -30 °C / 2h	22%	78% (52/48)	Traces
2	LiHMDS	1,5	<i>in situ</i> / -30 °C / 2h	0%	87% (43/57)	13%
3	LDA	1	<i>in situ</i> / -100 °C / 2h	94%	5%	1%
4	LDA	1	séquentiel / -100 °C / 2h	96%	4%	Traces
5	LDA	1	<i>in situ</i> / -78 °C / 2h	44%	38% (47/53)	18%
6	LDA	1	séquentiel / -78 °C / 2h	5%	68% (52/48)	27%
7	LDA	1	<i>in situ</i> / -30 °C / 2h	11%	83% (37/63)	6%
8	LDA	1	séquentiel / -30 °C / 2h	1%	73% (39/61)	26%
9	$P_4-t\text{-Bu}$	1	<i>in situ</i> / -30 °C / 2h	22%	78% (38/62)	0%
10	$P_4-t\text{-Bu}$	1	<i>in situ</i> / -30 °C / 4h	22%	78% (38/62)	0%
11	$P_4-t\text{-Bu}$	1,5	<i>in situ</i> / -30 °C / 2h	0%	100% (39/61) - 69%-	0%

Le ratio diastéréomérique est également intéressant à observer. En effet, la plupart des expériences ont fourni un ratio proche de 4:6. Il est donc étonnant d'observer une légère inversion pour le piégeage *in situ* en utilisant le LiHMDS (52/48) ainsi que pour le piégeage séquentiel à l'aide du LDA à -78 °C (52/48) (Tableau 15, entrées 1 et 6). Nous avons par la suite voulu faire varier ce ratio en engageant le *o*-tolyl((trifluorométhoxy)méthyl)sulfoxyde, dont l'encombrement autour du carbone est différent de celui de **13a**. Lorsque soumis aux conditions de la réaction, le sulfoxyde **13g** a fourni un ratio **13g/14g** de 8/92 ainsi qu'un ratio diastéréomérique de 16/84 ce qui a permis l'isolement du diastéréomère majoritaire avec 73% de rendement (Schéma 47).

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

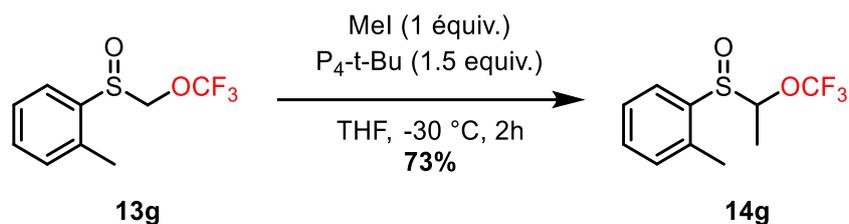
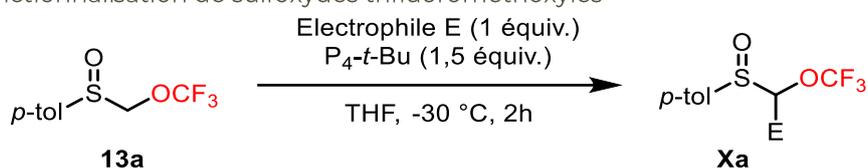


Schéma 47 Méthylation du *o*-tolyl((trifluorométhoxy)méthyl)sulfinyle

Par ailleurs, nous avons souhaité réaliser l'addition du sulfoxyde **13a** sur un iodure benzylique ainsi que sur le chloroformate de méthyle. Dans le premier cas, seules des traces de produits ont été observées (Tableau 16, entrée 1). Dans le second, 16% d'un mélange diastéréomérique 48/52 a été isolé (Tableau 16, entrée 2).

Tableau 16 Fonctionnalisation de sulfoxydes trifluorométhoxylés



Entrée	Électrophile	X	Ratio RMN ¹ H	
			13a	Xa (r. d.)
1		16	99%	Traces
2		17	53%	47% (48/52) -16%-

Ainsi, la déprotonation par la « super-base » ne semble pas convenir au piégeage de n'importe quel électrophile. Néanmoins, le résultat obtenu lors de la réaction avec le chloroformate de méthyle pourra être comparé au résultat obtenu lors de l'utilisation de deux équivalents de base. En effet, le proton en position α du groupement trifluorométhyléther du produit étant probablement plus acide que celui du substrat, l'utilisation d'un équivalent supplémentaire de base pourrait contrebalancer la consommation d'une partie du premier équivalent par le produit. De manière plus générale, on peut penser que, contrairement à l'étude avec l'iodure de méthyle, l'utilisation d'autres types de bases, par exemple lithiées, puisse permettre l'obtention de résultats différents. En effet, on peut supposer que l'obtention du produit difonctionnalisé, ici, diméthylé, qui nous a poussé à utiliser P_4-t-Bu comme base, n'est observée que suite à l'utilisation d'iodure de méthyle comme électrophile. Ainsi, il serait intéressant de réaliser une nouvelle étude de déprotonation des sulfoxydes trifluorométhoxylés avec plusieurs bases en utilisant d'autres électrophiles. Enfin, la fonctionnalisation d'autres sulfoxydes trifluorométhoxylés pourra ensuite être envisagée.

8. Conclusions et perspectives

Nous avons développé une méthode de préparation de sulfoxydes α -trifluorométhoxylés par réaction de Pummerer. Cette méthode a d'abord vu l'emploi de TFMT comme agent de trifluorométhoxylation mais c'est finalement l'utilisation de TFMS qui a permis l'obtention de résultats satisfaisants. Cette réaction donne ainsi accès au thioéther trifluorométhoxylé qui est ensuite oxydé pour fournir le sulfoxyde correspondant (Schéma 48). La trifluorométhoxylation de plusieurs sulfoxydes a ainsi été réalisée fournissant les produits désirés avec de bons rendements.

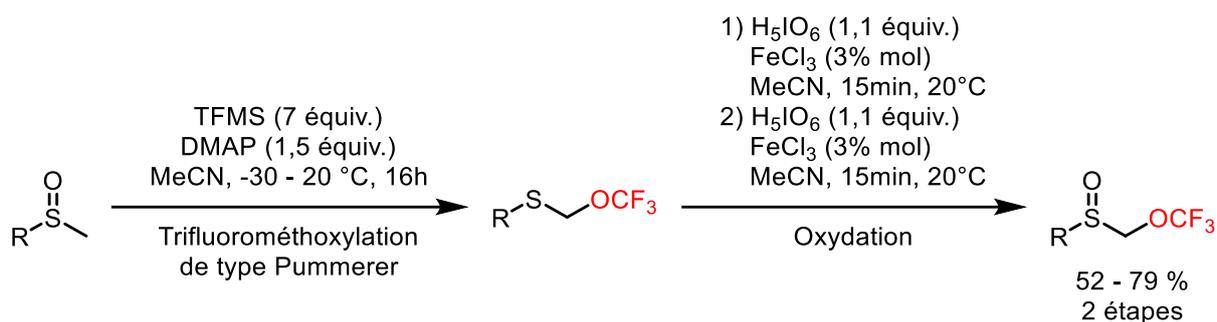


Schéma 48 Réaction de trifluorométhoxylation de type Pummerer

Il serait également intéressant de compléter cette étude par l'utilisation de dialkyl sulfoxydes. En effet, ce genre de substrat complexifie la réaction en augmentant le nombre de produits trifluorométhoxylés potentiels. L'application de cette réaction à des sulfoxydes α - β insaturés pourrait aussi présenter un intérêt. Ceux-ci pourraient ainsi donner lieu à des réactions de Pummerer vinyliques ou additives et donc à la trifluorométhoxylation d'autres positions des substrats (Schéma 49).

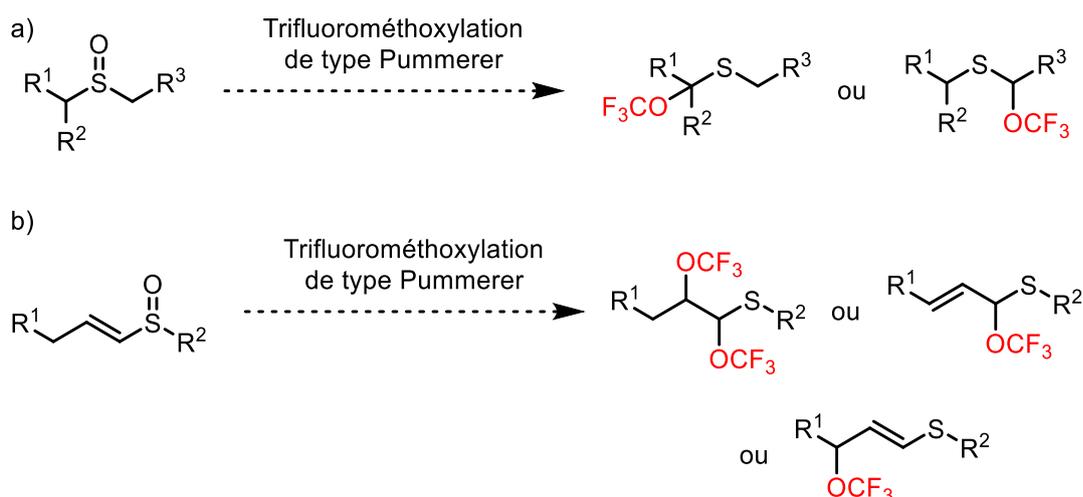


Schéma 49 Trifluorométhoxylation de type Pummerer a) sur des dialkyles sulfoxydes b) sur des sulfoxydes α - β insaturés

Enfin, la réutilisation des substrats pyridyliques en utilisant le TFMS, en plus grande quantité que le TFMT alors utilisé, mènera probablement à l'obtention d'une plus

- Trifluorométhoxylation de type Pummerer -

grande quantité de produit trifluorométhoxylé. Leur oxydation devra ensuite être étudiée pour mener à l'obtention de méthyl 2-pyridyl sulfoxydes α -trifluorométhoxylés.

L'oxydation énantiosélective du thioéther après la réaction de Pummerer a également été abordée. Malgré des résultats peu encourageants lors des premières réactions réalisées, l'utilisation d'une sulfonyloxaziridine de Davis a permis l'obtention du sulfoxyde trifluorométhoxylé énantio pur, en faible quantité toutefois (Schéma 50). Nos tentatives pour augmenter ce rendement, notamment en utilisant un solvant plus polaire n'ont pas permis d'atteindre ce but. Il serait néanmoins intéressant de continuer dans ce sens et d'essayer d'autres solvants polaires. De même, d'autres sulfonyloxaziridines peuvent aussi être envisagées pour réaliser l'oxydation de **10a**. Enfin, si l'utilisation de tels oxydants ne permet pas l'obtention simultanée de bons rendements et de bons excès énantiomériques, de nombreuses autres méthodes restent possibles pour l'oxydation asymétrique du thioéther trifluorométhoxylé.

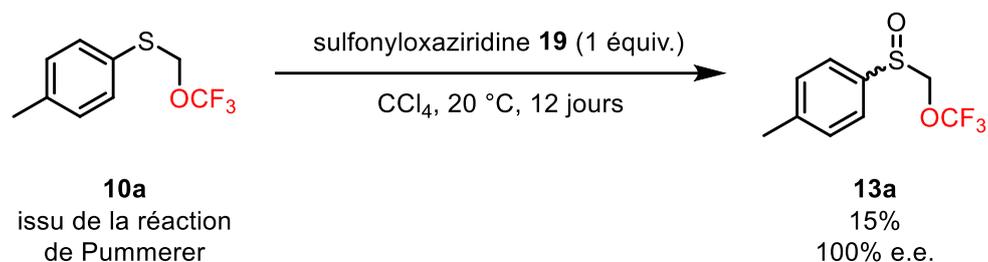


Schéma 50 Oxydation asymétrique du thioéther 10a à l'aide d'une sulfonyloxaziridine de Davis

La fonctionnalisation de sulfoxydes α -trifluorométhoxylés a également été étudiée (Schéma 51). Si la déprotonation faisant intervenir P₄-t-Bu a permis l'obtention de bons résultats lors de la méthylation, notamment avec l'obtention de 73% d'un composé diastéréopur, celle-ci n'a pas permis d'obtenir de tels rendements lors de l'utilisation d'autres électrophiles. Cette étude, qui devra être complétée dans cette optique, permet néanmoins d'ores et déjà d'affirmer la possibilité de fonctionnaliser des sulfoxydes α -trifluorométhoxylés. De plus, l'observation du produit diméthylé dans certains cas, nous permet d'être optimiste quant à la faisabilité d'une seconde fonctionnalisation.

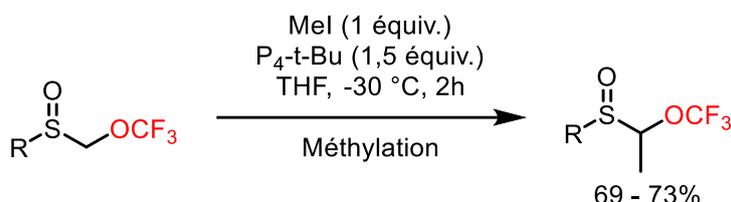


Schéma 51 Fonctionnalisation en position α de sulfoxydes trifluorométhoxylés

Nous avons également souhaité analyser le pK_a du sulfoxyde **13a**. Ainsi, la mise en œuvre d'une technique de mesure colorimétrique indirecte nous a permis d'avancer une valeur de 20,33. Cette étude peut être complétée par l'utilisation

d'autres indicateurs pour affiner cette valeur. Aussi, une étude plus large, sur la variation de la valeur du pK_a en fonction de la variation de la structure du sulfoxyde trifluorométhoxylé, peut être réalisée. Cela fournirait des informations quant au comportement et à la réactivité de ces espèces.

La seconde étape de fonctionnalisation devra en outre être étudiée. Une alternative intéressante à la fonctionnalisation par déprotonation puis addition sur un électrophile peut de plus être imaginée. En effet, la réalisation d'une réaction de Pummerer suivie d'une oxydation peut être envisagée pour la fonctionnalisation de sulfoxydes trifluorométhoxylés. Par ailleurs, la répétition d'une telle séquence pourrait également permettre de réaliser la seconde fonctionnalisation. Cette méthode présente deux intérêts. Premièrement, elle permet d'ajouter des nucléophiles au sulfoxyde trifluorométhoxylé ce qui la rend complémentaire de la méthode de fonctionnalisation par déprotonation. Par ailleurs, la stéréosélectivité de la première séquence n'ayant aucune influence sur la géométrie des composés finaux, une oxydation non-asymétrique peut être employée. En outre, la réalisation d'une oxydation asymétrique lors de la seconde séquence, suivie de la séparation des deux diastéréomères, permettrait d'obtenir séparément et de manière énantiopure les composés désulfinylés finaux. (Schéma 52). Cependant, la dernière étape de désulfinylation des sulfoxydes trifluorométhoxylés difonctionnalisés devra également être à son tour abordée pour compléter la réalisation du projet initial.

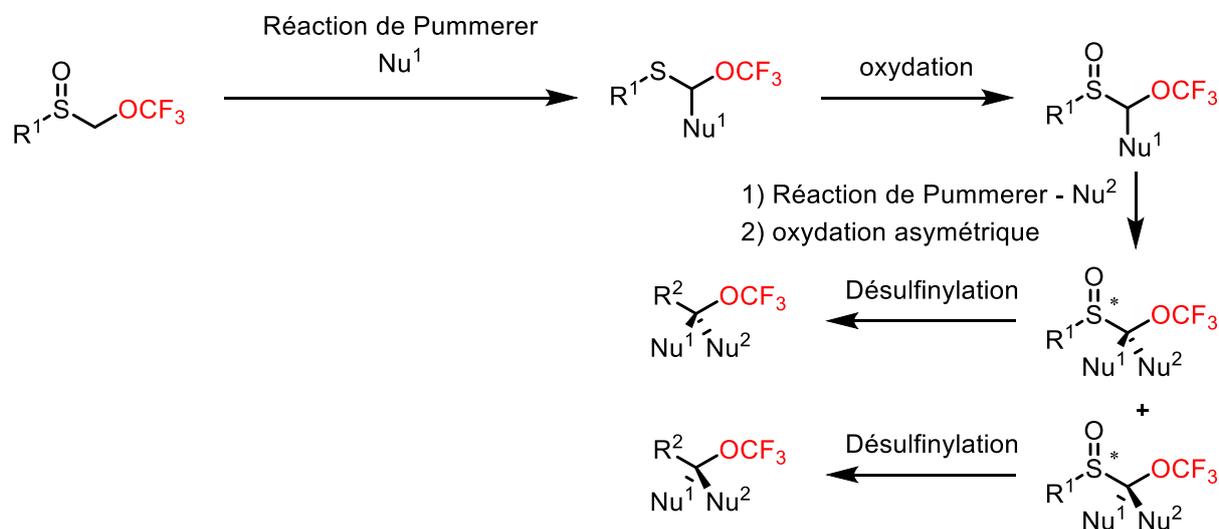


Schéma 52 Réalisation de séquences réaction de Pummerer - oxydation pour la fonctionnalisation de sulfoxydes trifluorométhoxylés

9. Bibliographie

- [1] E. Block, "Organic Chemistry of Sulfur," **1978**.
- [2] S. Oae, *Organic Sulfur Chemistry: Structure and Mechanism*, **2018**.
- [3] J. A. Dean, N. A. Lange, *Lang's Handbook of Chemistry*, McGraw-Hill, **1999**.
- [4] W. M. Haynes, D. R. Lide, T. J. Bruno, *CRC Handbook of Chemistry and Physics 97th Edition*, CRC Press, **2016**.
- [5] R. Thomas, C. B. Shoemaker, K. Eriks, *Acta Crystallogr.* **1966**, 21, 12–20.
- [6] D. R. Rayner, A. J. Gordon, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4854–4860.
- [7] J. Holz, H. Jiao, M. Gandelman, A. Börner, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2984–2994.
- [8] C. Christophersen, U. Anthoni, *Sulfur reports* **1986**, 4, 365–442.
- [9] P. R. Bergquist, W. D. Hartman, *Mar. Biol.* **1969**, 3, 247–268.
- [10] M. Kuriyama, M. Takagi, K. Murata, **n.d.**
- [11] A. I. Virtanen, *Phytochemistry* **1965**, 4, 207–228.
- [12] L. D. Wright, E. L. Cresson, J. Valiant, D. E. Wolf, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4163–4166.
- [13] K. K. Cheung, A. Kjær, G. A. Sim, *Chem. Commun.* **1965**, 100–102.
- [14] A. Kjær, *Acta Chem. Scand.* **1963**, 17, 846–847.
- [15] A. Kjær, *Acta Chem. Scand.* **1956**, 10, 1358–1359.
- [16] A. Kjær, B. Christensen, S. Refn, A. Grönvall, B. Zaar, E. Diczfalusy, *Acta Chem. Scand.* **1958**, 12, 833–838.
- [17] A. Kjær, *Acta Chem. Scand.* **1970**, 24, 3031–3037.
- [18] A. Francioso, A. Baseggio Conrado, L. Mosca, M. Fontana, *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2020**, 2020, DOI 10.1155/2020/8294158.
- [19] C. G. Venier, T. G. Squires, Y. Y. Chen, G. P. Hussmann, J. C. Shei, B. F. Smith, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3773–3774.
- [20] W. Adam, D. Golsch, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 115–119.
- [21] M. Horvat, G. Kodrič, M. Jereb, J. Iskra, *RSC Adv.* **2020**, 10, 34534–34540.
- [22] S. Oae, Y. Tsuchida, N. Furukawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 648–649.
- [23] S. Oae, Y. Tsuchida, N. Furukawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45, 2856–2858.
- [24] K. K. Laali, D. S. Nagvekar, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1867–1874.
- [25] J. Han, V. A. Soloshonok, K. D. Klika, J. Drabowicz, A. Wzorek, *Chem. Soc. Rev.*

2018, DOI 10.1039/c6cs00703a.

- [26] P. Pitchen, E. Dunach, M. N. Deshmukh, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188–8193.
- [27] P. Pitchen, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 2325, 1049–1052.
- [28] F. O. Di Furia, G. Licini, G. Modena, M. Rossi, C. Organica, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6257–6260.
- [29] F. Di Furia, G. Modena, R. Seraglia, *Synthesis* **1984**, *4*, 325–326.
- [30] M. A. M. Capozzi, G. Terraneo, G. Cavallo, C. Cardellicchio, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4810–4816.
- [31] G. Che, J. Xiang, T. Tian, Q. Huang, L. Cun, J. Liao, Q. Wang, J. Zhu, J. Deng, *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23*, 457–460.
- [32] B. Saito, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3873–3876.
- [33] K. P. Bryliakov, E. P. Talsi, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2007**, *264*, 280–287.
- [34] K. Nakajima, M. Kojima, J. Fujita, *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 1483–1486.
- [35] C. Bolm, F. Bienewald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2640–2642.
- [36] T. H. Chuo, R. Boobalan, C. Chen, *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 2174–2180.
- [37] J. Skarzewski, E. Ostrycharz, R. Siedlecka, *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 3457–3461.
- [38] B. Pelotier, M. S. Anson, I. B. Campbell, S. J. F. Macdonald, G. Priem, R. F. W. Jackson, *Synlett* **2002**, 1055–1060.
- [39] P. Kelly, S. E. Lawrence, A. R. Maguire, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4500–4509.
- [40] A. H. Vetter, A. Berkessel, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1741–1744.
- [41] C. Ohta, H. Shimizu, A. Kondo, T. Katsuki, *Synlett* **2002**, 161–163.
- [42] Y. C. Jeong, S. Choi, Y. D. Hwang, K. H. Ahn, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9249–9252.
- [43] S. Barman, S. Patil, J. Desper, C. M. Aikens, C. J. Levy, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 5708–5717.
- [44] J. Sun, C. Zhu, Z. Dai, M. Yang, Y. Pan, H. Hu, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8500–8503.
- [45] Y. Mekmouche, H. Hummel, R. Y. N. Ho, L. Que, V. Schünemann, F. Thomas, A. X. Trautwein, C. Lebrun, K. Gorgy, J. C. Leprêtre, et al., *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1196–1204.
- [46] J. Legros, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5487–5489.
- [47] J. Legros, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4225–4228.

- [48] J. Legros, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1086–1092.
- [49] H. Egami, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8940–8941.
- [50] K. P. Bryliakov, E. P. Talsi, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8045–8050.
- [51] J. T. Groves, P. Viski, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3628–3634.
- [52] Y. Naruta, F. Tani, K. Maruyama, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 533–542.
- [53] Y. Naruta, F. Tani, K. Maruyama, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1378–1380.
- [54] M. Palucki, P. Hanson, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7111–7114.
- [55] T. Nagata, K. Imagawa, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 3241–3246.
- [56] K. Noda, N. Hosoya, K. Yanai, R. Irie, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1994**, *35*, 1887–1890.
- [57] C. Kokubo, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13895–13900.
- [58] K. Noda, N. Hosoya, K. Yanai, R. Irie, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1887–1890.
- [59] Z. Zhang, F. Guan, X. Huang, Y. Wang, Y. Sun, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2012**, *363–364*, 343–353.
- [60] A. U. Barlan, W. Zhang, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6075–6087.
- [61] L. Zong, C. Wang, A. M. P. Moeljadi, X. Ye, R. Ganguly, Y. Li, H. Hirao, C. H. Tan, *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 1–7.
- [62] P. Adão, S. Barroso, F. Avecilla, M. C. Oliveira, J. C. Pessoa, *J. Organomet. Chem.* **2014**, *760*, 212–223.
- [63] G. E. O'Mahony, A. Ford, A. R. Maguire, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3288–3296.
- [64] G. E. O'Mahony, K. S. Eccles, R. E. Morrison, A. Ford, S. E. Lawrence, A. R. Maguire, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10168–10184.
- [65] K. Tanaka, K. Kubo, K. Iida, K. Ichi Otani, T. Murase, D. Yanamoto, M. Shiro, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 1055–1060.
- [66] M. Aoki, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 187–207.
- [67] W. Adam, M. N. Korb, K. J. Roschmann, C. R. Saha-Möller, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3423–3428.
- [68] T. Takata, W. Ando, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1591–1954.
- [69] A. Massa, F. R. Siniscalchi, V. Bugatti, A. Lattanzi, A. Scettri, *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 1277–1283.
- [70] F. A. Davis, R. T. Reddy, W. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1428–1437.

- [71] F. A. Davis, M. C. Weismiller, C. K. Murphy, R. T. Reddy, B. C. Chen, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7274–7285.
- [72] P. C. Bulman Page, J. P. Heer, D. Bethell, E. W. Collington, D. M. Andrews, *Synlett* **1995**, 773–775.
- [73] W. B. Jennings, M. J. Kochanewycz, C. J. Lovely, D. R. Boyd, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2569–2570.
- [74] S. Schoumacker, O. Hamelin, S. Téli, J. Pécaut, M. Fontecave, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 301–308.
- [75] R. E. Del Río, B. Wang, S. Achab, L. Bohé, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2265–2268.
- [76] A. Akhatou, M. Rahimi, K. Cheboub, L. Ghosez, G. Hanquet, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6232–6240.
- [77] T. Imamoto, H. Koto, *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 967–968.
- [78] D. G. Ray, G. F. Koser, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5672–5673.
- [79] S. Ghosh, S. Pradhan, I. Chatterjee, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1244–1262.
- [80] K. K. Andersen, *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 93–95.
- [81] C. Mioskowski, G. Solladié, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 227–236.
- [82] J. M. Llera, I. Fernández, F. Alcudia, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7299–7302.
- [83] F. Rebiere, O. Samuel, L. Ricard, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5991–5999.
- [84] F. Wudl, T. B. K. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6349–6358.
- [85] S. C. Benson, J. K. Snyder, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5885–5888.
- [86] B. Z. Lu, F. Jin, Y. Zhang, X. Wu, S. A. Wald, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1465–1468.
- [87] D. A. Evans, M. M. Faul, L. Colombo, J. J. Bisaha, J. Clardy, D. Cherry, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5977–5985.
- [88] D. A. Cogan, G. Liu, K. Kim, B. J. Backes, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011–8019.
- [89] G. Solladié, C. Greck, G. Demailly, A. Solladié-Cavallo, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5047–5050.
- [90] R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, C. N. R. Centro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 1687–1690.
- [91] M. Botta, R. Saladino, A. Gambacorta, R. Nicoletti, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 2441–444.
- [92] G. Solladié, G. Demailly, C. Greck, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 435–438.

- [93] H. Kosugi, H. Konta, H. Uda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 211–213.
- [94] F. Tamotsu, F. Atsushi, S. Toshio, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1273–1279.
- [95] G. Solladie, C. Frechou, G. Demailly, C. Greck, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1912–1914.
- [96] A. Solladié-Cavallo, J. Suffert, A. Adib, G. Solladié, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6649–6652.
- [97] N. Furukawa, T. Shibutani, K. Matsumura, H. Fujihara, S. Oae, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3899–3902.
- [98] T. Shibutani, H. Fujihara, *Heteroat. Chem.* **1991**, *2*, 521–531.
- [99] S. Oae, T. Kawai, N. Furukawa, *Phosphorous Sulfur Relat. Elem.* **1987**, *34*, 123–132.
- [100] S. Iriuchijima, K. Maniwa, G. ichi Tsuchihashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4280–4283.
- [101] M. Ebine, M. Kanemoto, Y. Manabe, Y. Konno, K. Sakai, N. Matsumori, M. Murata, T. Oishi, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2846–2849.
- [102] B. M. Trost, M. Rao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5026–5043.
- [103] G. Sipos, E. E. Drinkel, R. Dorta, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3834–3860.
- [104] I. Fernández, N. Khair, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651–3705.
- [105] T. Jia, M. Wang, J. Liao, *Top. Curr. Chem.* **2019**, *377*, 1–29.
- [106] M. C. Carreño, J. L. García Ruano, M. C. Maestro, L. M. Martín Cabrejas, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 727–734.
- [107] K. Hiroi, Y. Suzuki, I. Abe, Y. Hasegawa, K. Suzuki, *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 3797–3817.
- [108] N. Khair, I. Fernández, F. Alcudia, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 123–126.
- [109] J. Chen, F. Lang, D. Li, L. Cun, J. Zhu, J. Deng, J. Liao, *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 1953–1956.
- [110] A. S. Surur, L. Schulig, A. Link, *Arch Pharm Chem Life Sci.* **2019**, *352*, 1–11.
- [111] T. Williams, W. Co, M. Duggan, V. A. N. W. E. A. A. Risley, P. Accepted, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1977**, *201*, 8–13.
- [112] E. Fernandes, S. A. Toste, J. L. F. C. Lima, S. Reis, *Free Radic. Biol. Med.* **2003**, *35*, 1008–1017.
- [113] M. Hassan-Alin, T. Andersson, M. Niazi, K. Röhss, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2005**, *60*, 779–784.
- [114] P. Devendar, G. F. Yang, *Top. Curr. Chem.* **2017**, *375*, 1–44.
- [115] J. H. Fales, O. F. Bodenstein, R. H. Nelson, *J. Econ. Entomol.* **1954**, *47*, 27–29.

- [116] D. K. Singh, R. A. Agarwal, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **1983**, *12*, 483–487.
- [117] C. Batische, M. F. Céspedes Dávila, M. Castello, A. Messara, B. Vivet, G. Marciniak, A. Panossian, G. Hanquet, F. R. Leroux, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 3063–3079.
- [118] C. Batische, A. Panossian, G. Hanquet, F. R. Leroux, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10423–10426.
- [119] O. Marrec, T. Billard, J. Vors, S. Pazenok, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 200–207.
- [120] A. A. Kolomeitsev, M. Vorobyev, H. Gillandt, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 449–454.
- [121] O. Marrec, T. Billard, J. Vors, S. Pazenok, B. R. Langlois, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2831–2837.
- [122] M. Zhou, C. Ni, Y. Zeng, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6801–6805.
- [123] E. Leitao, T. Perpetua, *Electrophilic Reagents for Monohalomethylation, Their Preparation and Their Uses*, **2012**, WO 2012/056201 A2.
- [124] M. B. Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, John Wiley & Sons, Ltd, **2020**.
- [125] F. G. Bordwell, W. T. Brannen, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4645–4650.
- [126] M. Hojo, Z. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4496–4497.
- [127] K. Ogura, G. Tsuchihashi, *J. Chem. Soc. D Chem. Commun.* **1970**, 1689–1690.
- [128] M. Cinquini, S. Colonna, D. Landini, A. M. Maia, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1976**, 996–1000.
- [129] T. Numata, S. Oae, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 2794–2796.
- [130] X. Jiang, Z. Deng, P. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 292–295.
- [131] L. H. S. Smith, S. C. Coote, H. E. Sneddon, D. J. Procter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5832–5844.
- [132] D. Gamba-Sánchez, F. Garzón-Posse, in *Mol. Rearrange. Org. Synth.*, **2015**, pp. 661–702.
- [133] S. K. Bur, A. Padwa, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2401–2432.
- [134] E. N. Prilezhaeva, *Russ. Chem. Rev.* **2001**, *70*, 897–920.
- [135] K. S. Feldman, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5003–5034.
- [136] O. de Lucchi, U. Miotti, G. Modena, *Org. React.* **1991**, 157–405.
- [137] S. Akai, Y. Kita, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *274*, 35–76.
- [138] Y. Kita, H. Yasuda, O. Tamura, F. Itoh, Y. Tamura, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4681–4682.

- [139] K. S. Feldman, D. B. Vidulova, A. G. Karatjas, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6429–6440.
- [140] J. D. Kreisberg, P. Magnus, S. Shinde, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7393–7396.
- [141] Y. Tamura, T. Yakura, Y. Shirouchi, J.-I. Haruta, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 1061–1066.
- [142] A. Padwa, A. G. Waterson, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 235–244.
- [143] S. Raghavan, C. N. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1585–1588.
- [144] É. Bozó, T. Gáti, Á. Demeter, J. Kuszmann, *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 1351–1365.
- [145] A. Padwa, J. T. Kuethe, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4256–4268.
- [146] J. P. Marino, R. Fernández de la Pradilla, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5381–5384.
- [147] R. Sánchez-Obregón, F. Salgado, B. Ortiz, E. Díaz, F. Yuste, F. Walls, J. L. García Ruano, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10521–10527.
- [148] K. Jayakanthan, B. D. Johnston, B. M. Pinto, *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 1790–1800.
- [149] J. R. Mccarthy, N. P. Peet, M. E. Letourneau, M. Inbasekaran, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 735–737.
- [150] M. F. Greaney, W. B. Motherwell, D. A. Tocher, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8523–8526.
- [151] W. B. Motherwell, M. F. Greaney, J. J. Edmunds, J. J. Edmunds, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **2002**, *2*, 2816–2826.
- [152] W. B. Motherwell, M. F. Greaney, D. A. Tocher, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **2002**, *2*, 2809–2815.
- [153] Q. Zhang, J. F. Hartwig, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10124–10127.
- [154] G. Hu, J. Xu, P. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4151–4158.
- [155] Y. Nagao, S. Miyamoto, M. Miyamoto, H. Takeshige, K. Hayashi, S. Sano, M. Shiro, K. Yamaguchi, Y. Sei, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9722–9729.
- [156] C. Chen, P. Miro, P. Chen, G. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2392–2396.
- [157] X. Qi, P. Chen, G. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9517–9521.
- [158] S. Guo, F. Cong, R. Guo, L. Wang, P. Tang, *Nat. Chem.* **2017**, 546–551.
- [159] Q. Huang, P. Tang, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 2512–2519.
- [160] M. E. Redwood, C. J. Willis, *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 1893–1898.
- [161] C. Batisse, Nouvelles Voies de Synthèse Énantiosélective Pour l'accès à Des

Composés Difluorométhylés, Université de Strasbourg, **2018**.

- [162] A. Pointner, R. Herrmann, *Zeitschrift fur Naturforsch. - Sect. B J. Chem. Sci.* **1995**, 50, 1396–1403.
- [163] W. S. Matthews, J. E. Bares, J. E. Bartmess, F. J. Cornforth, G. E. Drucker, R. J. McCallum, G. J. McCollum, N. R. Vanier, F. G. Bordwell, Z. Margolin, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 7006–7014.
- [164] A. Messara, N. Vanthuyne, P. Diter, M. Elhabiri, A. Panossian, G. Hanquet, E. Magnier, F. R. Leroux, *Submitted* **2021**.
- [165] L. Zhu, Y. Li, C. Ni, J. Hu, P. Beier, Y. Wang, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 1241–1247.

Chapitre 2

Trifluorométhoxylation *via*
génération in situ de fluorophosgène

1. <u>Introduction</u>	171
2. <u>Résultats</u>	172
2.1. Trifluorométhoxylation d'halogénures d'alkyles	172
2.2. Déshydrotrifluorométhoxylation	186
3. <u>Conclusions et perspectives</u>	189
4. <u>Bibliographie</u>	191

- Trifluorométhoxylation via génération *in situ* de fluorophosgène -

1. Introduction

Comme nous l'avons expliqué précédemment, notre première stratégie consistant à réaliser une trifluorométhoxylation nucléophile sur un sulfoxyde α -halogéné n'a pas fourni les résultats escomptés. Ainsi cette stratégie a été abandonnée au profit de deux autres approches. La première d'entre elles, présentée dans la partie précédente, repose sur une trifluorométhoxylation par réaction de Pummerer. L'alternative proposée à cette méthode est une trifluorométhoxylation « indirecte » passant par la trifluorométhoxylation préalable en α d'un motif carbonyle. Celui-ci pourra ensuite être déprotoné et additionné sur un précurseur de sulfoxyde. Il serait alors possible d'obtenir un sulfoxyde trifluorométhoxylé après une étape de décarboxylation (Schéma 53).

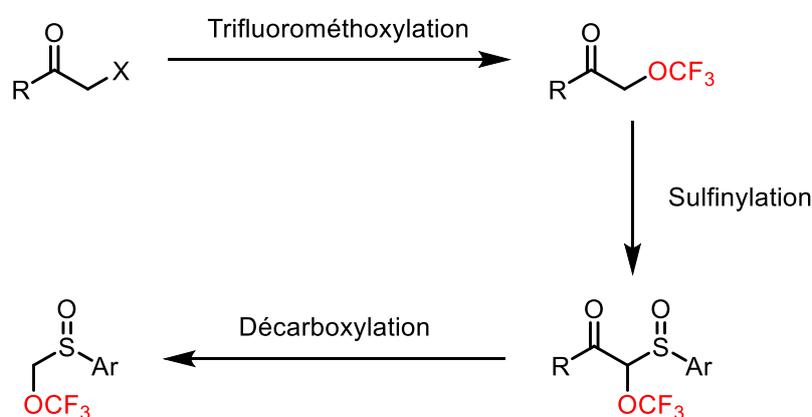


Schéma 53 Stratégie de trifluorométhoxylation indirecte

Pour que cette stratégie soit viable, la première étape de trifluorométhoxylation se doit d'être la plus efficace possible. Or, les rendements obtenus pour la trifluorométhoxylation nucléophile de composés carbonylés α -halogénés présentés dans la littérature, au moment où cette étude a été débutée, étaient insatisfaisants. En effet, l'utilisation de TFMT et de fluorure d'argent était à l'époque la méthode la plus efficace mais le meilleur rendement obtenu pour un carbonyle α -halogéné était de 69% pour l'emploi d' α -iodoacétophénone.^[1]

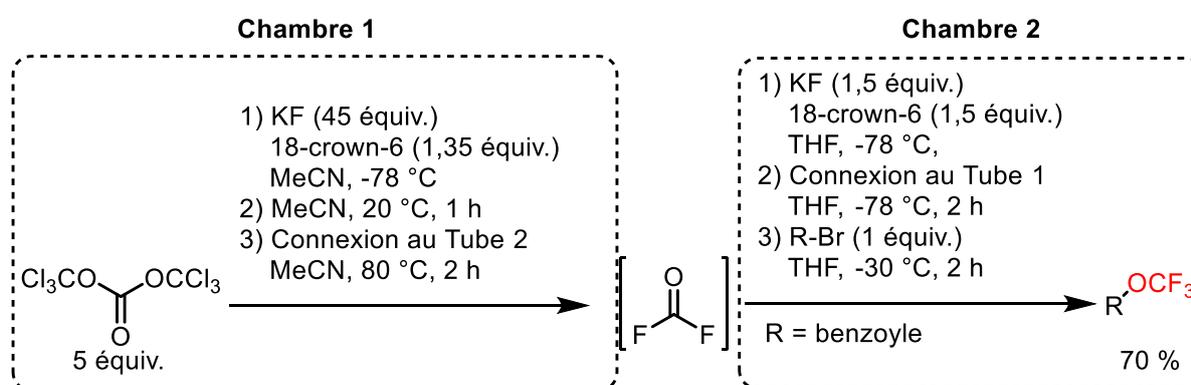


Schéma 54 Préparation du benzoate de trifluorométhyle

Néanmoins, la préparation du benzoate de trifluorométhyle par le groupe de Hu, publiée au début de l'année 2018, nous a semblé intéressante à utiliser.^[2] En effet, comme déjà présenté dans l'introduction générale, celle-ci consiste en la génération de fluorophosgène par réaction entre du fluorure de potassium et du triphosgène dans une première chambre. Ce gaz passe alors dans une seconde chambre où celui-ci réagit à nouveau avec du fluorure de potassium pour générer l'anion trifluorométhanolate. Le bromure de benzoyle est ensuite additionné à la seconde chambre où l'atome de brome est alors substitué par l'anion ${}^{-}\text{OCF}_3$. Le benzoate de trifluorométhyle (TFBz) ainsi obtenu est ensuite utilisé comme réactif de trifluorométhoxylation dans diverses réactions (Schéma 54). Nous nous sommes alors interrogés sur la possibilité de réaliser la trifluorométhoxylation de composés carbonyles α -halogénés, en lieu et place du bromure de benzoyle, en utilisant cette méthode. En effet, celle-ci n'ayant pas été réalisée sur des composés carbonyles α -halogénés des rendements plus élevés que lors de l'utilisation de TFMT pourraient éventuellement être obtenus. De plus, cette méthode offre la possibilité de générer, facilement et à moindre coût, une importante pression de fluorophosgène par rapport au fluorure présent dans la chambre où se trouve le substrat. Ainsi, dans le cas de la dégradation du trifluorométhanolate en fluorophosgène et fluorure, cela pourrait déplacer l'équilibre vers la formation de ${}^{-}\text{OCF}_3$. L'étude de la littérature montre que les réactions de trifluorométhoxylation d'halogénures nécessitent bien souvent l'utilisation de réactifs de trifluorométhoxylation (TFMT, TFMS, DNTB, ...). L'intérêt de cette méthode résiderait dans la génération de l'anion trifluorométhanolate sans recourir à l'utilisation de tels réactifs, dont certains peuvent se révéler coûteux ou fastidieux à préparer et peuvent engendrer la présence de composés supplémentaires en fin de réaction.

2. Résultats

2.1. Trifluorométhoxylation d'halogénures d'alkyles

Ainsi, l' α -iodoacétophénone a été engagée dans le procédé selon les conditions décrites par Hu (Schéma 54). Le montage que nous avons utilisé dans un premier temps consistait alors en deux tubes, clos par des bouchons munis de septums, reliés par une canule (Figure 114).

- Trifluorométhoxylation via génération *in situ* de fluorophosgène -

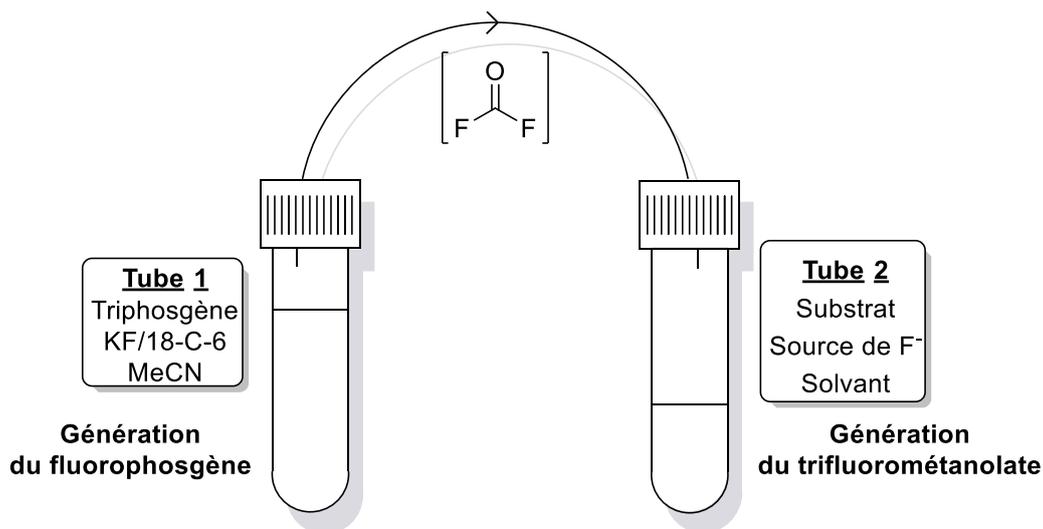


Figure 114 Montage utilisé

Ainsi, en employant les conditions décrites par Hu, aucune conversion n'a été observée, même après 16h de réaction (Tableau 17, entrée 1). Néanmoins, un dégagement gazeux, vraisemblablement du fluorophosgène, était visible dans la première chambre, ce qui nous a poussé à plus particulièrement nous concentrer sur la modification des conditions au sein de la seconde chambre. Par conséquent, le mélange KF/18-C-6 de ce tube a été remplacé par le fluorure d'argent, nous permettant d'obtenir un mélange de 28% d'iodoacétophénone **21a**, 37% de produit trifluorométhoxylé **21b** et de 36% de produit monofluoré **21c** (Tableau 17, entrée 2). Lorsque l'acétonitrile a été utilisé comme solvant avec le mélange KF/18-C-6, aucun produit monofluoré n'a été observé et un ratio de 42/58 entre **21a** et **21b** a été obtenu (Tableau 17, entrée 3). Enfin, l'utilisation de fluorure d'argent dans l'acétonitrile nous a fourni une conversion totale en produit trifluorométhoxylé (Tableau 17, entrée 4).

Tableau 17 Modification des conditions de la publication

Entrée	Source de fluorure	Solvant	Ratio RMN ¹ H		
			21a	21b	21c
1	KF/18-C-6	THF	100%	0%	0%
2	AgF	THF	28%	37%	36%
3	KF/18-C-6	MeCN	42%	58%	0%
4	AgF	MeCN	0%	100%	0%

<chem>Cl3CO-C(=O)-OCCl3</chem> 5 équiv.	→	21a: iodoacétophénone	+	<chem>c1ccc(cc1)C(=O)COC(F)(F)F</chem> 21b	+	<chem>c1ccc(cc1)C(=O)CF</chem> 21c
--	---	-----------------------	---	---	---	---------------------------------------

Tube 1

1) KF (45 équiv.)
18-crown-6 (1,35 équiv.)
MeCN, -78 °C, 1h

2) Connexion au tube 2
MeCN, 50 °C, 2 h

Tube 2

1) Source de fluorure (1,5 équiv.)
Solvant, -25 °C

2) Connexion au tube 1
Solvant -25 °C, 2 h

3) **21a** (1 équiv.)
Solvant, 20 °C, 16 h

- Trifluorométhoxylation via génération *in situ* de fluorophosgène -

Plusieurs remarques ont alors été faites. Premièrement, le protocole précisé dans la publication de Hu comprend la génération du fluorophosgène pendant une heure, suivie par le transfert du gaz pendant deux heures. Enfin, l'électrophile est ajouté et le tube 2 est agité à -25 °C pendant deux heures supplémentaires avant d'être placé à température ambiante pendant seize heures. Néanmoins, La génération d'une surpression de fluorophosgène dans le seul tube 1 avant son transfert nous a paru peu sûre. Ainsi, nous avons préféré permettre le transfert dès l'ajout de triphosgène pour permettre la répartition de la pression dans la totalité du montage. De plus, afin d'éviter que l'acétonitrile de la première chambre ne se condense dans la seconde, la température lors du chauffage n'a pas été élevée au-dessus de 50°C. Ces deux méthodes ont donc été comparées et, permettant d'obtenir des résultats similaires, notre méthode, plus sûre, a été retenue pour la suite de l'étude. Encouragés par les résultats de la trifluorométhoxylation de l'iodoacétophénone, les sulfoxydes α -bromé **2** et α -iodé **5**, de même que le sulfinylester α -iodé **8**, ont été engagés dans ce procédé. Cependant, comme lors des premiers essais de trifluorométhoxylation nucléophile sur des α -halo sulfoxydes à l'aide de réactifs de trifluorométhoxylation communs, la substitution de l'atome d'halogène en position α du sulfoxyde est fortement retardée.^[3-8] Ainsi, les produits trifluorométhoxylés correspondants n'ont jamais été formés et seuls les sulfoxydes de départ ont été récupérés en fin de réaction (Tableau 18).

Tableau 18 Tentatives de trifluorométhoxylation en position α de sulfoxydes via génération *in situ* de fluorophosgène

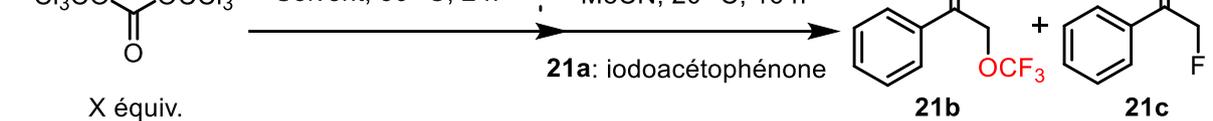
		Tube 1	Tube 2	
		1) KF (45 équiv.) 18-crown-6 (1,35 équiv.) MeCN, -78 °C 2) Connexion au tube 2 MeCN, 50 °C, 2 h	1) AgF (1,5 équiv.) MeCN, -25 °C 2) Connexion au tube 1 MeCN -25 °C, 2 h 3) Substrat (1 équiv.) MeCN, 20 °C, 16 h	
Entrée	Substrat			Conversion
1	 2			0%
2	 5			0%
3	 8			0%

Par ailleurs, les quantités de réactifs utilisées pour la génération du fluorophosgène nous ont paru trop importantes. Notamment, une quantité considérable de fluorure de potassium est utilisée. Celui-ci est d'une qualité particulière appelée « spray-dried » dont le prix est plus élevé et la disponibilité moindre. Aussi, le triphosgène est un précurseur de phosgène, gaz particulièrement toxique. Nous avons donc décidé de réaliser une étude visant à diminuer les quantités de réactifs nécessaires à la réaction pour la rendre plus sûre mais aussi plus économique. Ainsi, lors d'une première réaction mettant en jeu respectivement 3, 32 et 1,35 équivalents de triphosgène, de KF et d'éther couronne, une conversion totale en produit trifluorométhoxylé comme lors de la réaction précédente, a été obtenue (Tableau 19, entrée 2). Intéressés par l'analyse du ratio des quantités de KF et de 18-C-6, nous avons réalisé la réaction en n'employant qu'un équivalent d'éther couronne. Cela correspond à une diminution de la quantité de 18-C-6 proportionnelle à la diminution de la quantité de fluorure de potassium réalisée entre les entrées 1 et 2. Aucune modification notable des résultats n'a alors été observée (Tableau 19, entrée 3). Une réaction en l'absence de 18-C-6 a également été réalisée menant à la formation d'une quantité plus importante de produit monofluoré (Tableau 19, entrée 4). Nous en avons donc conclu que les quantités de KF et d'éther couronne pouvaient être diminuées conjointement en gardant un rapport de 32:1 entre celles-ci. L'utilisation de diglyme comme solvant, dans le but d'observer de la même manière qu'avec 18-C-6, une chélation de l'ion potassium, a également été expérimentée mais la réaction nous a fourni une conversion plus faible de même qu'une importante quantité de produit monofluoré **21c** (Tableau 19, entrée 5). Revenant à l'utilisation d'acétonitrile et d'éther couronne, des réactions employant respectivement 3, 27 et 0,8 équivalents, 2, 18 et 0,6 équivalents ainsi que 2, 12 et 0,36 équivalents de triphosgène de KF et de 18-C-6, ont été réalisées (Tableau 19, entrées 6, 7 et 8). Les deux premières réactions ont fourni des résultats similaires aux précédentes. L'utilisation d'un rapport 1:6 entre les quantités de triphosgène et de KF pour la troisième réaction, théoriquement le rapport minimal pour la conversion totale du triphosgène en fluorophosgène, n'a pas permis l'obtention d'une conversion complète en produit désiré. Ainsi, un rapport d'environ 1/9/0,3 entre les quantités de triphosgène, de KF et d'éther couronne a été déterminé comme optimal. Des réactions employant 1,5 et 1 équivalents de triphosgène ont ensuite été réalisées. La première a mené à la conversion totale de l'iodure de départ mais également à l'augmentation de la quantité de produit monofluoré formé et ainsi à une plus faible quantité de produit trifluorométhoxylé **21b** (Tableau 19, entrée 9). Lors de la seconde expérience, la conversion totale de l'iodure n'a pas été atteinte et une importante formation de produit monofluoré a été observée (Tableau 19, entrée 10).

- Trifluorométhoxylation via génération *in situ* de fluorophosgène -

Tableau 19 Modification des conditions de génération de fluorophosgène

Entrée	X	Y	Z	Solvant	Ratio RMN ¹ H		
					21a	21b	21c
1	5	45	1.35	MeCN	0%	100%	0%
2	3	32	1,35	MeCN	1%	99%	0%
3	3	32	1	MeCN	3%	97%	0%
4	3	32	0	MeCN	0%	76%	24%
5	3	32	0	Diglyme	29%	38%	33%
6	3	27	0.8	MeCN	5%	95%	0%
7	2	18	0.6	MeCN	Traces	99%	Traces
8	2	12	0.36	MeCN	11%	77%	12%
9	1.5	13.5	0.4	MeCN	0%	78%	22%
10	1	9	0.26	MeCN	11%	12%	77%



Toujours dans l'optique de pouvoir diminuer davantage les quantités de réactifs, nous avons alors envisagé de réduire la taille de la verrerie utilisée. En effet, diminuer le volume libre de la réaction permet d'augmenter la pression en fluorophosgène et donc potentiellement d'atteindre de meilleurs résultats. Ainsi, pour nos précédentes réactions, la verrerie utilisée offrait un volume de 50 mL en négligeant le volume de la canule. Une réaction a donc été réalisée dans une verrerie dont le volume total ne représente que 25 mL (Tableau 20, entrée 2). Cette réaction a permis l'obtention de résultats comparables aux réactions menées avec des quantités égales ou supérieures à 2 équivalents de triphosgène et 18 équivalents de fluorure (Tableau 19, entrée 7).

- Trifluorométhoxylation via génération *in situ* de fluorophosgène -

Tableau 20 Variation du volume de la réaction

Entrée	Volume de la verrerie	X	Y	Z	Ratio RMN ¹ H		
					21a	21b	21c
1	50 mL	1,5	13,5	0,4	0%	78%	22%
2	25 mL	1,5	13,5	0,4	0%	98%	2%

<chem>Cl3CO-C(=O)-OCCl3</chem> X équiv.	→	<chem>c1ccc(cc1)C(=O)COC(F)(F)F</chem> + <chem>c1ccc(cc1)C(=O)CF</chem>
		21b 21c

Tube 1	Tube 2	
1) KF (Y équiv.)	1) AgF (1,5 équiv.)	
18-crown-6 (Z équiv.)	MeCN, -25 °C	
Solvent, -78 °C	2) Connexion au tube 1	
	MeCN -25 °C, 2 h	
2) Connexion au tube 2	3) 21a (1 équiv.)	
Solvent, 50 °C, 2 h	MeCN, 20 °C, 16 h	

21a: iodoacétophénone

Cependant, malgré plusieurs essais, ce résultat n'a jamais pu être reproduit. Ainsi, après avoir vérifié la qualité de chacun des réactifs, du substrat et du solvant, nous avons avancé l'hypothèse que malgré la diminution du volume libre de la réaction, les quantités de réactifs employées constituent les quantités limites utilisables ce qui engendre des problèmes de reproductibilité. Nous sommes donc revenus aux précédentes conditions nous fournissant une conversion totale en produit trifluorométhoxylé: 2 équivalents de triphosgène, 18 équivalents de fluorure de potassium et 0,6 équivalent d'éther couronne.

Ces conditions ont ensuite été utilisées pour réaliser un criblage de sources de fluorure dans la seconde chambre. Des réactions mettant en jeu le fluorure de tetrabutylammonium (TBAF) et de tetraméthylammonium (TMAF) ont alors été réalisées mais la formation du produit trifluorométhoxylé n'a été observée dans aucun des cas (Tableau 21, entrées 2 et 3).^[9] Lors de la réaction avec le difluorotriphénylsilicate de tetrabutylammonium (TBAT), seules des traces de produit ont été formées (Tableau 21, entrée 4).^[1,10] Enfin, l'utilisation de fluorure de césium, souvent utilisé pour la génération de ⁻OCF₃ avec des réactifs de trifluorométhoxylation, n'a pas mené à des résultats convenables, que celui-ci soit séché ou non (Tableau 21, entrées 5 et 6).^[9,11] Ainsi, seule l'utilisation d'AgF a permis l'obtention d'une quantité non négligeable de produit **21b**. Bien que la supériorité du sel d'argent soit maintenant reconnue dans ce genre de réactions, l'obtention de si faibles résultats avec les autres sels reste surprenante. De plus, trop peu de précédents de substitutions nucléophiles sur des composés carbonylés α-halogénés par des paires d'ions font intervenir les cations utilisés dans le criblage. Ainsi, il paraît complexe, outre l'effet plus ou moins stabilisant qu'ils exercent sur l'anion ⁻OCF₃, de rationaliser leur influence sur la réaction. En effet, les sels de trifluorométhanolate issus des sources de fluorures utilisées sont décrits comme stables et leur utilisation dans des réactions de trifluorométhoxylation nucléophile a déjà été rapportée.^[1,9,11] Les résultats obtenus avec le fluorure d'argent peuvent en

- Trifluorométhoxylation via génération *in situ* de fluorophosgène -

partie être expliqués par la convergence des propriétés des sels d'Ag⁺, à savoir une bonne stabilisation du trifluorométhanolate, la précipitation d'iodure d'argent lors de la réaction avec l'iodure d'alkyle ainsi que la génération d'AgOCF₃ soluble. Une rapide étude quant à la quantité de fluorure d'argent nous a ensuite montré que les 1,5 équivalents utilisés étaient nécessaires à l'obtention d'une conversion totale (Tableau 21, entrées 1 et 7).

Tableau 21 Criblages de sources de fluorure dans le tube 2

Entrée	Source de fluorure	Ratio RMN ¹ H		
		21a	21b	21c
1	AgF	Traces	99%	Traces
2	TBAF ^a	90%	0%	10%
3	TMAF	74%	0%	26%
4	TBAT	94%	6%	0%
5	CsF	100%	0%	0%
6	CsF (séché)	95%	4%	1%
7	AgF (1 équiv.)	22%	72%	5%

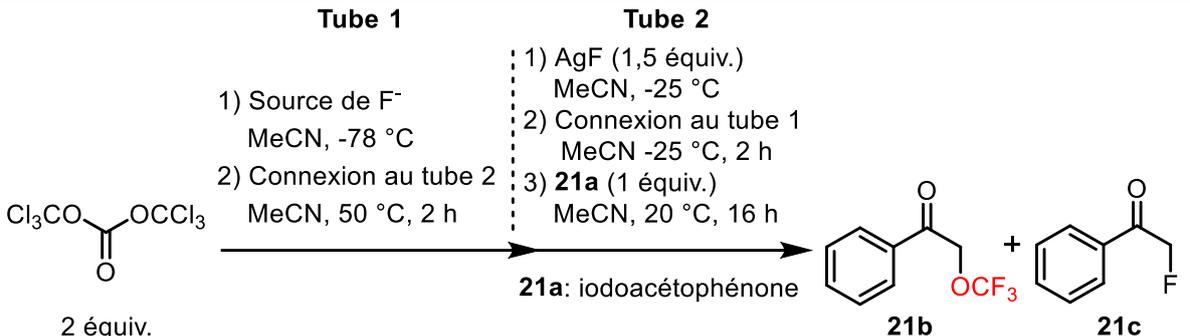
^a solution 1M dans le THF

Alors prêts à examiner le champ d'application de la réaction à d'autres substrats, nous nous sommes heurtés au problème d'approvisionnement du fluorure de potassium « spray-dried ». En effet, nous ne pouvions plus nous fournir de ce réactif comme nous le faisons jusqu'alors. Nous avons alors commandé un lot auprès de Honeywell®, seul autre fournisseur, mais la qualité de celui-ci était bien moindre et les réactions réalisées avec ce dernier menèrent à des rendements diminués. Ainsi, deux alternatives se sont offertes à nous : sécher le KF fourni par Honeywell® ou changer de source de fluorure pour la génération de fluorophosgène. Ces deux options ont été approfondies. Dans un premier temps, le chauffage sous vide à 180 °C pendant 16h du produit commercial, comme indiqué dans la littérature, nous a permis d'obtenir des résultats similaires aux réactions précédentes lors de son utilisation.^[2] Nous avons de plus réalisé la génération du fluorophosgène à l'aide de trihydrofluorure de triéthylamine NEt₃•3HF (TREAT-HF). Les réactions réalisées avec ce composé nous ont également permis d'obtenir des résultats semblables aux premières réactions (Tableau 22).

- Trifluorométhyloxylation via génération *in situ* de fluorophosgène -

Tableau 22 Alternatives au fluorure de potassium "spray-dried" commercial

Entrée	Source de fluorures	Ratio RMN ¹ H		
		21a	21b	21c
1	- KF "spray-dried" commercial (18 équiv.) - 18-C-6 (0,6 équiv.)	Traces	99%	Traces
2	- KF "spray-dried" séché (18 équiv.) - 18-C-6 (0,6 équiv.)	3%	90%	7%
3	- NEt ₃ •3HF (6 équiv.)	8%	92%	0%

Tube 1		Tube 2			
1) Source de F ⁻ MeCN, -78 °C	2) Connexion au tube 2 MeCN, 50 °C, 2 h	1) AgF (1,5 équiv.) MeCN, -25 °C	2) Connexion au tube 1 MeCN -25 °C, 2 h		
2) Connexion au tube 2 MeCN, 50 °C, 2 h	3) 21a (1 équiv.) MeCN, 20 °C, 16 h				

Ces deux alternatives offrent donc une solution au problème d'approvisionnement en fluorure de potassium « spray-dried ». Nous pouvons alors mettre en avant les avantages présentés par la TREAT HF à commencer par une plus grande disponibilité. En outre, dans le cadre de cette réaction, l'utilisation d'un composé liquide facilite la mise en œuvre de la réaction et représente aussi un atout pour la montée en échelle. Cependant, une certaine dégradation des canules utilisées, alors en acier inoxydable, a été observée suite à l'utilisation de NEt₃•3HF. Ces dégradations ont mené à l'apparition de trous dans les canules et donc à des fuites de fluorophosgène diminuant les rendements obtenus. L'hypothèse que nous pouvons avancer pour expliquer cette dégradation, malgré l'absence de détérioration de la verrerie, est la génération de HF lors de l'utilisation de TREAT HF. Le recours à des canules en Teflon® a donc ensuite été envisagé mais celles-ci ne permettaient pas l'herméticité du montage. Par conséquent, nous avons mis au point un montage plus élaboré, hermétique et chimiquement résistant. En effet, celui-ci a vu l'abandon des bouchons à septums au profit d'adaptateurs pour chromatographie, plus étanches et plus résistants ce qui a permis l'utilisation d'un tube en PTFE pour le transfert du gaz du premier au second tube. Un bouchon à septum est néanmoins toujours utilisé pour permettre l'introduction de l'électrophile dans le tube 2 après la génération du trifluorométhanolate d'argent (Figure 115).

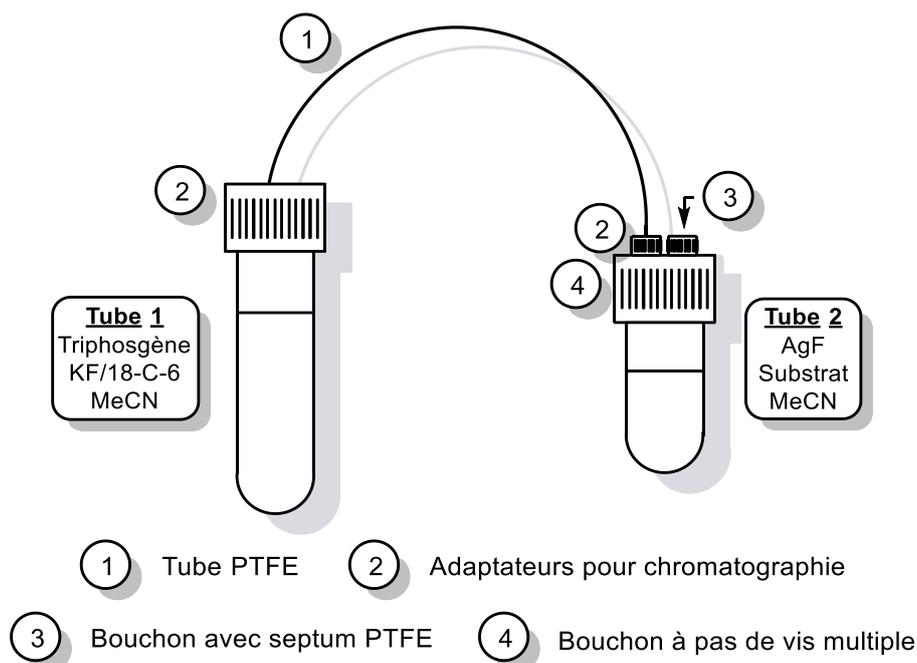


Figure 115 Deuxième montage utilisé

Ce nouveau montage a ensuite été utilisé pour des réactions employant $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$ et du KF « spray-dried » séché. Nous avons été étonnés de voir une différence importante entre les résultats des deux expériences. En effet, si le KF a permis l'obtention d'une très bonne conversion en produit trifluorométhoxylé **21b**, la formation de seulement 33% de produit trifluorométhoxylé a pu être observée lors de la réaction avec la TREAT HF. Malgré les avantages que représente l'utilisation de $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$, le KF a donc été finalement choisi pour la suite de cette étude. À noter que le deuxième montage, plus sûr que le précédent, a également été conservé pour la suite de l'étude.

Nous avons ainsi pu commencer l'étude du champ d'application de la réaction. Les premières réactions réalisées nous ont permis l'isolement de plusieurs produits trifluorométhoxylés avec des rendements supérieurs à 75%. Cependant, lors de la réaction de trifluorométhoxylation de la 3β -iodopregn-5-en-20-one **30a**, la formation d'un produit chloré **30d** a été observée (Figure 116 a)). La réaction a donc été reproduite avec notre substrat modèle, l' α -iodoacétophénone, ce qui a également mené à l'obtention du sous-produit chloré **21d**. Nous avons alors émis l'hypothèse que l'atome de chlore du sous-produit était issu de la dégradation du triphosgène avant sa fluoration. Le phosgène alors généré est transféré dans le second tube et réagit avec le fluorure pour générer un chlorure qui va pouvoir substituer l'atome d'iode du substrat. Pour vérifier cette hypothèse, une réaction entre le triphosgène et l'iodoacétophénone en présence d'AgF a été réalisée nous permettant d'obtenir 17% de produit trifluorométhoxylé **21b**, 35% de produit chloré **21d** et 56% d'iodure de départ **21a** (Figure 116 c)). Il est ici intéressant de mettre cette expérience en parallèle avec l'étude réalisée par Schoenebeck sur la synthèse de produit N- CF_3 .^[12] Lors de cette étude, la préparation d'une solution mère de AgOCF_3

est réalisée par réaction entre le triphosgène et l'AgF. L'élimination par filtration du chlorure d'argent généré au cours de la réaction permet ensuite d'obtenir la solution mère. La principale différence entre notre réaction et cette étude est l'absence de filtration dans notre cas. L'absence de produit chloré dans le cas de la réaction présentée par Schoenebeck semble ainsi prouver que le produit chloré que nous avons obtenu est issu de la réaction entre l'AgCl et le substrat. Ainsi, nous en avons conclu que de l'AgCl était généré lors de notre réaction de contrôle. Nous pouvons également déduire de la présence de produit chloré lors de la réaction de trifluorométhoxylation de **21a** ou **30a** avec la procédure à deux chambres que de l'AgCl a été généré et par conséquent que du phosgène était présent dans le second tube. La dégradation du triphosgène a été attribuée à une montée en température trop rapide après l'ajout de triphosgène. Ainsi, nous effectués une montée en température plus lente du tube 1, ce qui a effectivement permis d'éviter la formation du produit chloré.

- Trifluorométhoxylation via génération *in situ* de fluorophosgène -

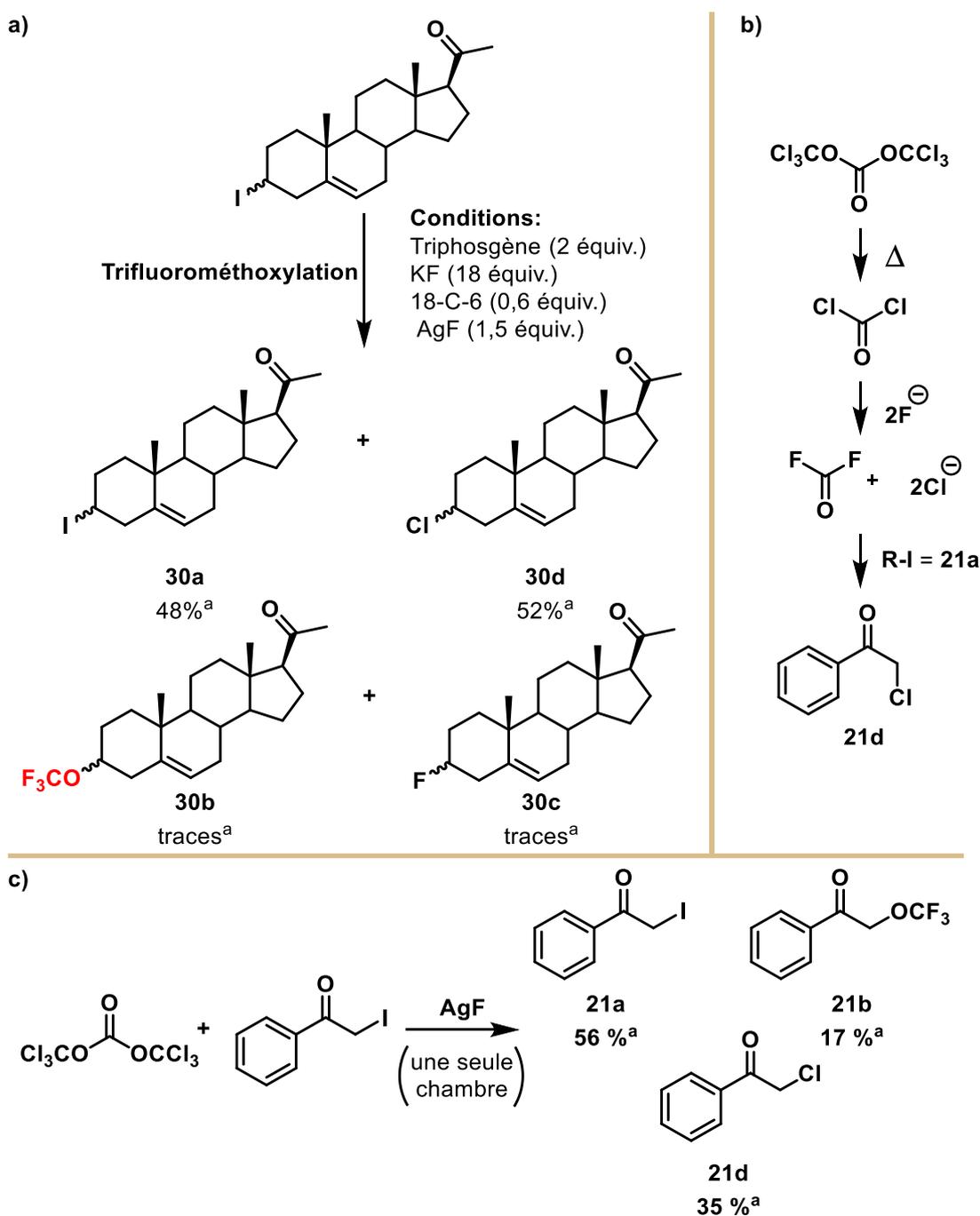


Figure 116 a) Apparition d'un produit chloré b) Hypothèse sur la formation du produit chloré c) Réaction test montrant la formation du produit chloré. ^a ratio RMN ¹H

Malheureusement, les résultats alors obtenus ne correspondaient toujours pas aux résultats optimaux obtenus après optimisation des conditions. En effet, un ratio RMN ¹H en produit **21b** d'environ 92% était attendu mais seuls 70% ont pu être observés. Après vérification du montage, l'un des joints assurant l'étanchéité du montage s'est avéré endommagé, entraînant une perte de pression en fluorophosgène. Un seul de ces joints était alors en notre possession et, la livraison d'une nouvelle pièce étant retardée, nous avons alors envisagé l'utilisation d'un

tube en H, plus simple et n'offrant aucune possibilité de fuite, pour réaliser la réaction (Figure 117).

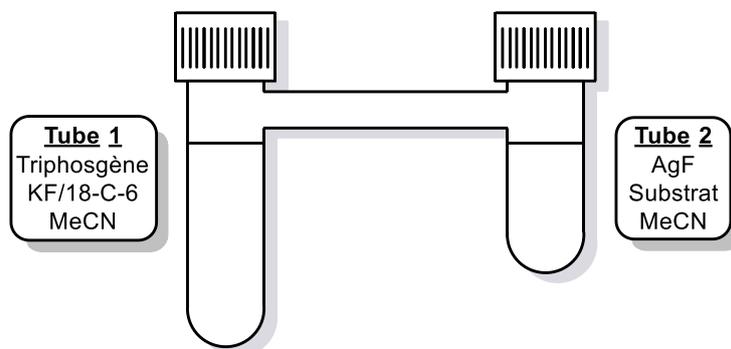


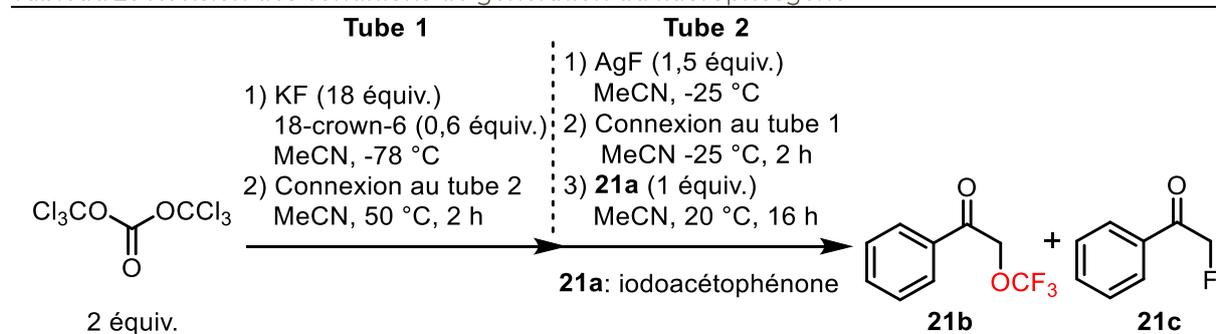
Figure 117 Tube en H

Avec ce troisième montage, la réaction nous a également fourni 70% de produit trifluorométhoxylé (Tableau 23, entrée 1). Nous avons cependant attribué en partie ce résultat à la différence de volume entre les deux montages empêchant une pressurisation suffisante en fluorophosgène. Néanmoins, dans l'hypothèse d'un problème lors de la génération du fluorophosgène, nous avons souhaité utiliser une autre source de fluorure dans le premier tube et avons donc à nouveau réalisé la réaction en utilisant $\text{NEt}_3 \bullet 3\text{HF}$. L'utilisation de 4 équivalents de triphosgène et 12 équivalents de TREAT HF nous a permis d'observer la formation de 27% de produit **21b** (Tableau 23, entrée 2). L'utilisation du double de la quantité de d'AgF a permis à cette valeur d'augmenter jusqu'à 94% (Tableau 23, entrée 3). Dans le but de confirmer que le problème venait de l'AgF, cette même quantité a été engagée dans une réaction où le KF spray-dried a à nouveau été employé pour la génération du fluorophosgène. Cependant, pour générer une quantité de fluorophosgène similaire à la réaction précédente 4 équivalents de triphosgène, 36 équivalents de KF et 1,2 équivalents d'éther ont été engagés dans la réaction. Une conversion totale en produit **21b** a à nouveau été atteinte lors de cette réaction (Tableau 23, entrée 4). Un tel résultat a également été obtenu lors d'une réaction mettant en jeu 3 équivalents de triphosgène, 9 équivalents de $\text{NEt}_3 \bullet 3\text{HF}$ et 3 équivalents de fluorure d'argent (Tableau 23, entrée 5). La nécessité d'augmenter la quantité d'AgF par rapport à nos conditions optimisées nous poussant à suggérer une détérioration de l'AgF utilisé, un nouveau lot a été commandé et une réaction réalisée avec 1,5 équivalents. Cependant, seuls 65% de produit désiré ont été observés (Tableau 23, entrée 6). Cette dernière expérience s'oppose donc à notre hypothèse selon laquelle les résultats étonnamment faibles obtenus seraient le fruit de la dégradation de l'AgF seulement. En effet, si tel était le cas, une conversion complète en produit **21b** aurait dû être obtenue lors de cette dernière expérience impliquant un lot neuf. Cependant, la conversion totale en produit désiré obtenu avec 36 équivalents de KF démontre que l'AgF contribuait à la diminution du

- Trifluorométhoxylation via génération *in situ* de fluorophosgène -

rendement. Ces expériences nous ont donc amenés à conclure que les faibles résultats obtenus étaient conséquence de la dégradation du fluorure d'argent mais également de la variation d'un autre paramètre, encore inconnu.

Tableau 23 Révision des conditions de génération du fluorophosgène



Entrée	Modifications des conditions		Ratio RMN ¹ H		
	Tube 1	Tube 2	21a	21b	21c
1	-	-	30%	70%	0%
2	- Triphosgène 4 équiv. - NEt ₃ •3HF 12 équiv. - 18-C-6 0 équiv.	-	72%	27%	Traces
3	- Triphosgène 4 équiv. - NEt ₃ •3HF 12 équiv. - 18-C-6 0 équiv	- AgF 3 équiv.	6%	94%	0%
4	- Triphosgène 4 équiv. - KF 36 équiv. - 18-C-6 1,2 équiv.	- AgF 3 équiv.	Traces	99%	0%
5	- Triphosgène 3 équiv. - NEt ₃ •3HF 9 équiv. - 18-C-6 0 équiv	- AgF 3 équiv.	Traces	99%	0%
6	- Triphosgène 3 équiv. - NEt ₃ •3HF 9 équiv. - 18-C-6 0 équiv	- AgF 1,5 équiv. (nouveau lot)	31%	65%	4%

Devant l'apparition répétée de problèmes de reproductibilité, dus notamment à la qualité des réactifs ou à l'étanchéité du montage, la mesure de la pression au sein du système au cours de la réaction a été envisagée.

Malheureusement, aucun système valable et facilement mis en place n'a pu être utilisé ou imaginé.

Néanmoins, disposant maintenant d'un système permettant l'obtention d'une conversion totale en produit **21b** à l'aide de $\text{NEt}_3 \bullet 3\text{HF}$, nous avons décidé d'utiliser les conditions employant 3 équivalents de triphosgène et 9 équivalents de TREAT HF dans le premier tube ainsi que 3 équivalents d'AgF dans le second pour réaliser la diversification de la réaction. Ainsi, de bons rendements avec l'ester iodé **22a**, les iodures benzyliques **23a** et **24a** ainsi que l'iodure d'alkyle **25a** ont pu être obtenus, respectivement 94%, 87%, 74% et 99% (Figure 118). À ce stade, comme souvent décrit dans la littérature, nous nous sommes heurtés au problème d'isolement des produits trifluorométhoxylés. En effet, les produits trifluorométhoxylés et fluorés possédant des propriétés physico-chimiques proches, ceux-ci sont difficilement séparables. Aussi, 16% de produit **26b** ont été isolés. A noter que des traces de styrène ont également été observées lors de la réaction. De même, 56% du composé acétylénique **27b** ont pu être isolés, démontrant la tolérance de la procédure envers cette fonctionnalité. Néanmoins, un écart, dû à la volatilité du produit, subsiste entre les rendements RMN et isolés. Nous avons ensuite souhaité étendre ces conditions de trifluorométhoxylation à des iodures d'alkyles secondaires. Ainsi, 27% du produit de trifluorométhoxylation de la 2-iodo-1-phenyl-1-propanone **28a** ont également pu être isolés, de même que 32% du produit **29b** ont pu être observés. Lorsque le dérivé iodé de prégnolone **30a** a été soumis à la réaction de trifluorométhoxylation, seuls 19% de produit désiré ont pu être isolés (Figure 118). Ces réactions mettent en avant la difficulté de trifluorométhoxylation nucléophile sur des carbones secondaires. La bromoacétophénone a également été engagée dans la réaction, mais a conduit à l'obtention d'un rendement RMN de 10% seulement. La différence de résultat entre les composés iodés et bromés vis-à-vis de ce genre de réaction a en effet été déjà observée dans la littérature^[1] et peut notamment être expliquée par la faible nucléophilie du trifluorométhanolate.^[13]

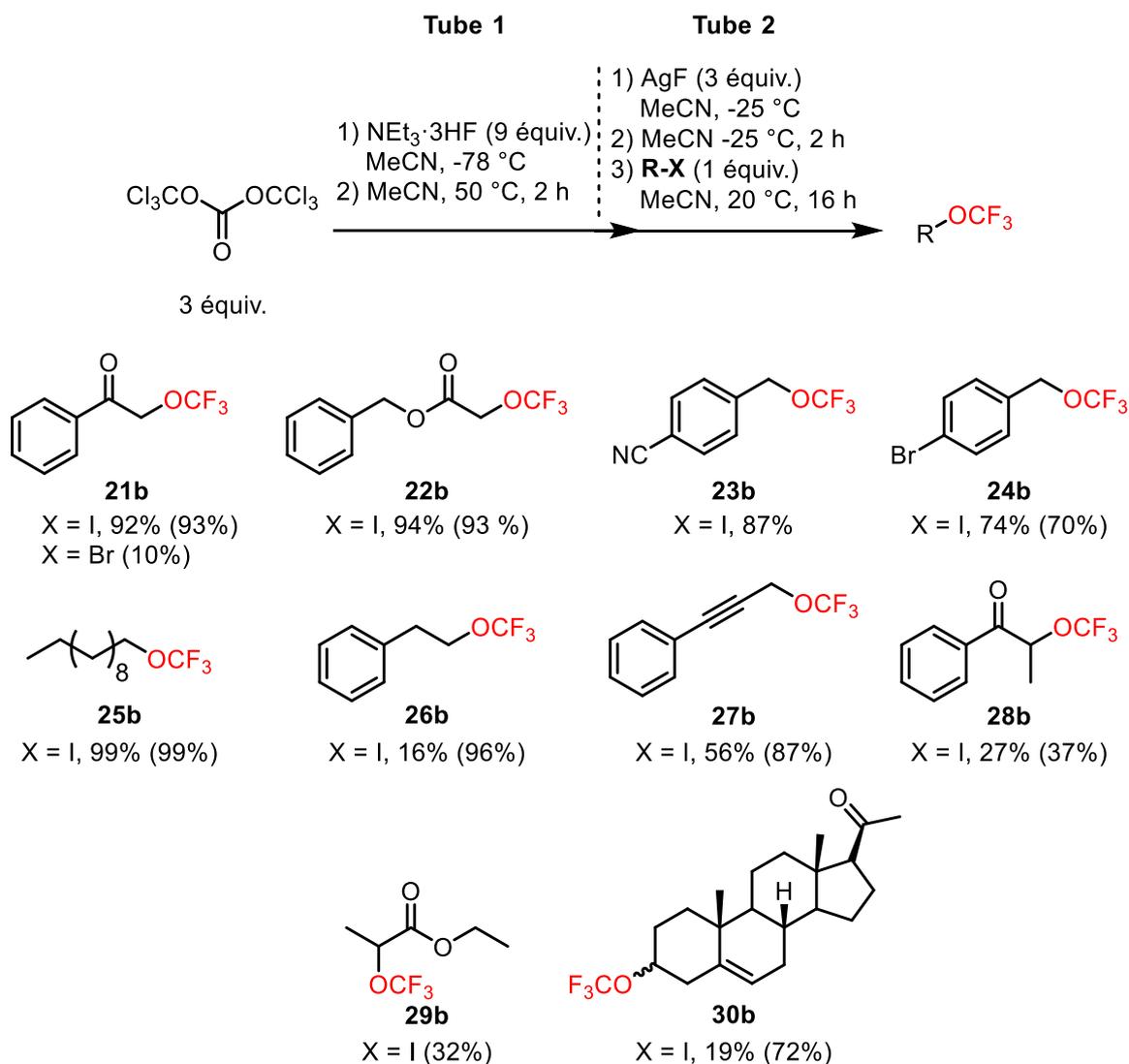


Figure 118 Diversification de la réaction de trifluorométhoxylation d'halogénures d'alkyles par génération *in situ* de fluorophosgène. Rendement RMN ^{19}F entre parenthèses

2.2. Déshydroxtrifluorométhoxylation

Comme présenté dans l'introduction générale, la réaction de déshydroxtrifluorométhoxylation consiste en la substitution d'une fonction hydroxy par un groupe trifluorométhoxy. Deux principaux antécédents sont présents dans la littérature. Le premier exemple, publié par Tang, débute par l'attaque d'un fluorure sur le TFMS, générant ainsi l'anion $\cdot\text{OCF}_3$. La dégradation de cet anion mène à l'obtention de fluorophosgène et d'un fluorure. L'attaque de l'alcool sur le fluorophosgène permet l'obtention d'un intermédiaire fluorofomate **A** substitué ensuite par l'anion trifluorométhanolate (Schéma 55 a)).^[14] La seconde réaction, publiée par Gu, présente deux voies mécanistiques possibles. D'abord, la réaction entre une phosphine (Ph_3P ou $\text{Ph}_2\text{PCH}_2=\text{CH}_2$) et le diiodoéthane mène à la

formation d'un sel de iodophosphonium **B** qui est ensuite coordonné par le solvant DMF. La première voie proposée passe la génération d'un sel de Vilsmeier-Haack **C** qui permet l'activation de l'alcool et sa substitution par le trifluorométhanolate. La seconde voie présentée propose l'échange de ligand entre le DMF et l'alcool dont l'activation permet sa substitution par le trifluorométhanolate (Schéma 55b)).^[15]

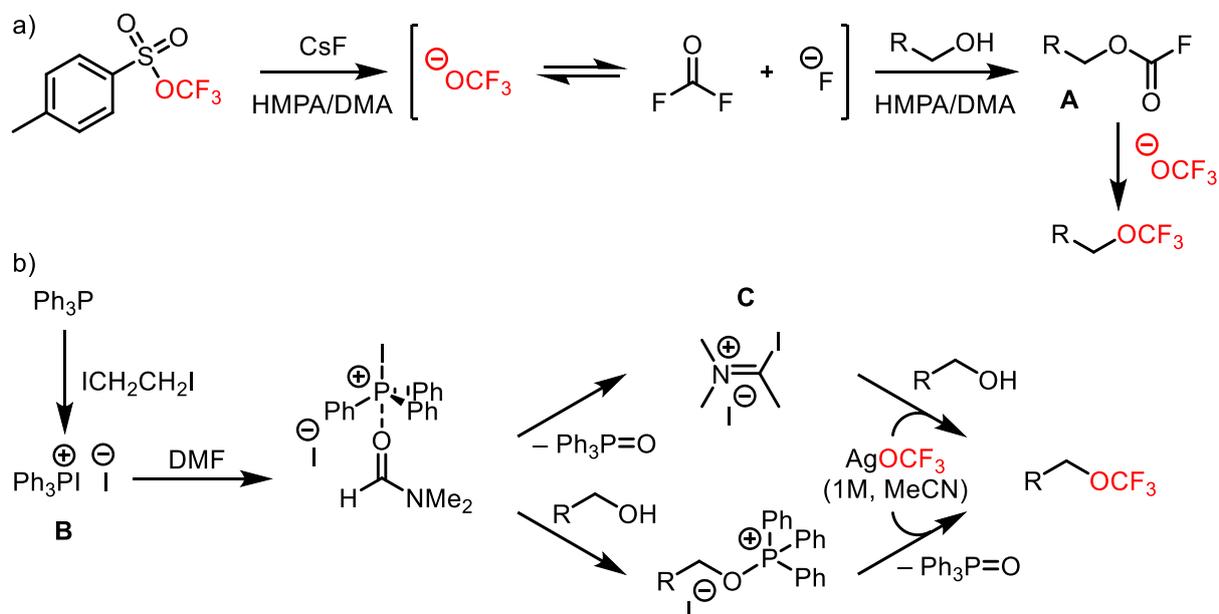


Schéma 55 Déshydroxtrifluorométhoxylation a) de Tang b) de Gu

Aussi, notre méthode consistant en une préparation d'AgOCF₃ via la génération de fluorophosgène, nous nous sommes interrogés sur la possibilité de l'utiliser pour réaliser une réaction de déshydroxtrifluorométhoxylation. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la méthode de Gu car celle-ci nous semblait plus facilement adaptable à notre procédé. En effet, contrairement à la méthode de Tang et pareillement à la nôtre, celle-ci fait intervenir le trifluorométhanolate d'argent dans l'acétonitrile. Nous avons décidé d'utiliser le (4-bromophényl)méthanol comme substrat modèle pour cette étude, celui-ci permettant l'obtention de 76% de produit désiré dans la publication de Gu. Ainsi, nous avons réalisé un mélange de l'alcool, de triphénylphosphine et de diiodoéthane que nous avons, après quelques minutes d'agitation, additionné au tube 2 de notre montage, contenant la solution d'AgOCF₃ généré comme précédemment. Lors de cette réaction, seule la formation du carbonate **31** issu de l'alcool benzylique a été observée (Schéma 56). Plusieurs points sont alors à noter. La réaction réalisée ne diffère de la réaction de la littérature que par le sens d'addition. En effet, la publication présente l'ajout d'une solution d'AgOCF₃ sur le mélange des réactifs alors que notre réaction a vu l'ajout du mélange sur la solution d'AgOCF₃. Aussi, un dégagement gazeux a bien été observé, comme dans la littérature, après ajout du diiodoéthane. Enfin, lors d'un premier essai, nous avons

- Trifluorométhoxylation via génération *in situ* de fluorophosgène -

observé la formation du produit désiré à hauteur de 24%. Cependant, l'observation conjointe de 64% de produit chloré a montré que la génération du fluorophosgène ne se faisait pas correctement lors de cette première réaction. Comme lors de la première observation d'un sous-produit chloré, nous avons suspecté un problème lors de la fluoration du triphosgène. Plus précisément, nous avons envisagé une dégradation de la qualité de la TREAT-HF utilisée. Nous avons donc utilisé un nouveau lot, préalablement contrôlé, lors de notre seconde réaction. Ainsi, il est étonnant de ne pas observer la formation de produit trifluorométhoxylé lors de la réaction avec le lot de $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$ de bonne qualité.

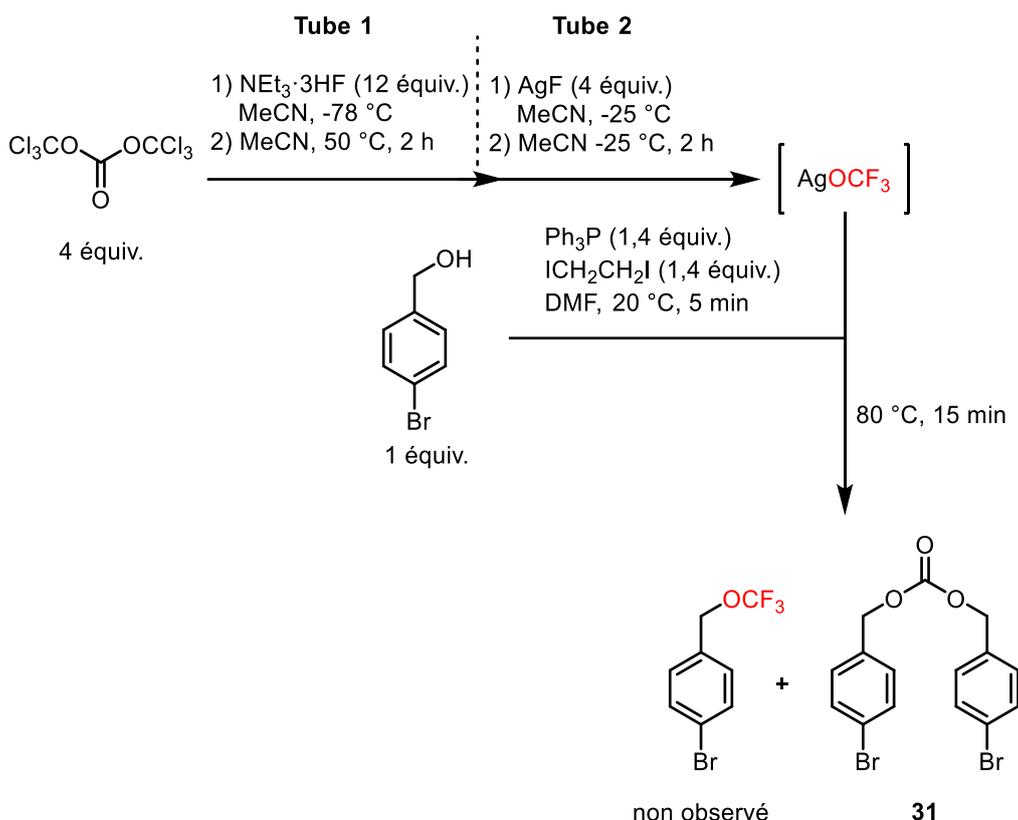


Schéma 56 Essai de déshydroxytrifluorométhoxylation

Une explication possible pour la formation de ce produit repose sur un problème lors de l'activation de l'alcool, notamment à cause du diodoéthane utilisé qui n'était pas neuf. En effet, si l'activation de ce dernier par le sel de Vilsmeier-Haack ou par le complexe de triphénylphosphonium n'a pas lieu, un alcool libre se retrouve alors au contact de trifluorométhanoate d'argent dans le second tube. Ainsi, l'étape de chauffage engendre la dégradation du sel et la génération du fluorophosgène. L'alcool pourrait alors attaquer ce dernier pour fournir le fluorofomate correspondant, lui-même attaqué par un second équivalent de substrat pour fournir le carbonate. Cependant, aucune trace du fluorofomate n'a pu être observée en fin de réaction. Malheureusement, cette réaction n'a pas pu

être davantage étudiée et la raison pour l'obtention du carbonate **31** n'a pas pu être déterminée.

3. Conclusions et perspectives

Ainsi, au travers de cette étude nous avons pu adapter la procédure présentée par Hu et proposer une méthode de trifluorométhoxylation d'halogénures d'alkyles ne nécessitant pas l'utilisation de réactifs de trifluorométhoxylation. De plus, l'utilisation en lieu et place du fluorure de potassium « spray dried », de $\text{NEt}_3 \bullet 3\text{HF}$, et plus particulièrement son hygroscopie moins importante ainsi que sa plus grande disponibilité, permet à notre méthodologie d'être plus aisément mise en œuvre. Par ailleurs, la diminution des quantités de réactifs par rapport aux conditions de Hu diminue le coût de la transformation. Cette nouvelle méthodologie, malgré l'occurrence de plusieurs problèmes de reproductibilité maintenant résolus, nous a permis d'obtenir des composés trifluorométhoxylés avec, dans le cas d'iodures primaires, de très bons rendements.

L'étude de la réaction de déshydrotrifluorométhoxylation devra évidemment être complétée. Cependant, les différents points soulevés lors de l'obtention des résultats préliminaires permettent d'être optimiste quant à la faisabilité de cette réaction. Cette réaction permettrait en effet d'élargir le champ d'application de notre méthode à d'autres motifs que les iodures d'alkyles, qui présentent une stabilité et une disponibilité relativement faibles.

Nous pouvons également envisager d'adapter d'autres réactions à cette méthodologie. En effet, de nombreuses réactions de trifluorométhoxylation reposent sur l'utilisation de trifluorométhanolate d'argent. Par exemple, les réactions de trifluorométhoxylation d' α -diazo esters ou de sels de diazoniums, développées respectivement par Zhang et Tang, ne consistant qu'en l'addition d'un composé sur une suspension d' AgOCF_3 dans l'acétonitrile, semblent réalisables à l'aide de notre méthode.^[16,17] La bromotrifluorométhoxylation d'alcènes de Tang semble également envisageable bien que moins certaine.^[18] En effet, la procédure décrite dans un premier temps l'addition de TFMS au mélange d' AgF , de ligand chiral, de CsF et de la source d'halogène dans un mélange acétonitrile/dichlorométhane. Le milieu est ensuite agité à 25 °C avant d'être refroidi à -20 °C. L'addition du substrat est ensuite réalisée et la réaction est agitée pendant une journée à 20 °C. Selon le mécanisme proposé par les auteurs, le CsF et le TFMS ne sont utiles qu'à la génération d' AgOCF_3 . Ainsi, dans notre cas, on peut imaginer de réaliser en amont le mélange du ligand et de la source d'halogène puis de l'ajouter sur la suspension de trifluorométhanolate d'argent. Le substrat pourrait enfin être à son tour additionné. Cependant, l'impact de la présence de

dichlorométhane comme co-solvant de la réaction représente une inconnue. De même, la réalisation de réactions catalysées par des métaux semble possible par notre méthode dès lors que les complexes utilisés sont solubles dans le solvant de réaction permettant ainsi leur addition sur la suspension d'AgOCF₃. Dans le cas contraire, il est envisageable d'introduire ces complexes dans le tube 2 avec AgF avant la génération de fluorophosgène et d'AgOCF₃ ou encore de changer les ordres d'addition mais de tels changements nécessitent des études plus approfondies.

Enfin, la continuité du projet, c'est-à-dire la déprotonation de composés carbonylés α -trifluorométhoxylés et leur addition sur un précurseur de sulfoxyde pourra éventuellement être abordée. Il faut néanmoins noter que la préparation de sulfoxydes α -trifluorométhoxylés par la réaction de type Pummerer est bien plus aisée et plus directe. C'est pourquoi nous n'avons pas pour l'instant davantage approfondi l'obtention des sulfoxydes α -trifluorométhoxylés via la méthode présentée dans ce chapitre.

4. Bibliographie

- [1] O. Marrec, T. Billard, J. Vors, S. Pazenok, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 200–207.
- [2] M. Zhou, C. Ni, Y. Zeng, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6801–6805.
- [3] M. B. Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, John Wiley & Sons, Ltd, **2020**.
- [4] F. G. Bordwell, W. T. Brannen, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4645–4650.
- [5] M. Hojo, Z. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4496–4497.
- [6] K. Ogura, G. Tsuchihashi, *J. Chem. Soc. D Chem. Commun.* **1970**, 1689–1690.
- [7] M. Cinquini, S. Colonna, D. Landini, A. M. Maia, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1976**, 996–1000.
- [8] T. Numata, S. Oae, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 2794–2796.
- [9] A. A. Kolomeitsev, M. Vorobyev, H. Gillandt, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 449–454.
- [10] O. Marrec, T. Billard, J. Vors, S. Pazenok, B. R. Langlois, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2831–2837.
- [11] M. E. Redwood, C. J. Willis, *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 1893–1898.
- [12] A. Turksoy, T. Scattolin, S. Bouayad-Gervais, F. Schoenebeck, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 2183–2186.
- [13] J. Saiter, T. Guérin, M. Donnard, A. Panossian, G. Hanquet, F. R. Leroux, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *accepted*.
- [14] X. Jiang, Z. Deng, P. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 292–295.
- [15] W. Zhang, J. Chen, J. H. Lin, J. C. Xiao, Y. C. Gu, *iScience* **2018**, *5*, 110–117.
- [16] G. F. Zha, J. Bin Han, X. Q. Hu, H. L. Qin, W. Y. Fang, C. P. Zhang, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7458–7461.
- [17] Y. M. Yang, J. F. Yao, W. Yan, Z. Luo, Z. Y. Tang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8003–8007.
- [18] S. Guo, F. Cong, R. Guo, L. Wang, P. Tang, *Nat. Chem.* **2017**, 546–551.

Conclusion

L'introduction du groupe trifluorométhyl éther a fait l'objet de nombreuses études ces dernières années. Cet engouement a donné naissance à de nombreuses nouvelles méthodes directes ou indirectes d'insertion. Cependant, peu de ces méthodes présentent une préparation aisée de composés dont le groupe OCF_3 est porté par un substrat aliphatique, et le contrôle de la configuration absolue du centre stéréogène portant le OCF_3 reste largement anecdotique. Ainsi, nous inspirant d'une stratégie précédemment adoptée par notre équipe pour la préparation énantiosélective de composés aliphatiques difluorométhylés, nous avons envisagé la préparation de sulfoxydes α -trifluorométhoxylés énantiomériquement purs. La fonctionnalisation diastéréosélective en α du groupement sulfinyle de tels composés, permettrait d'obtenir après désulfinylation un dérivé aliphatique trifluorométhoxylé avec contrôle de la configuration absolue (Schéma 57).

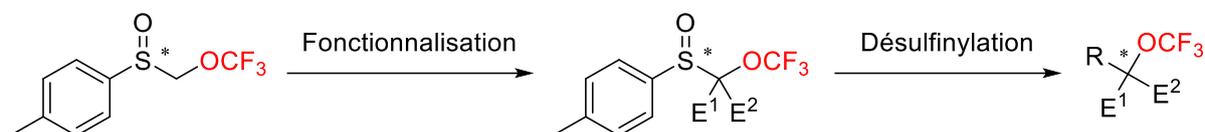


Schéma 57 Stratégie envisagée pour la préparation de composés trifluorométhoxylés énantiométriquement purs

Ainsi, la première méthode envisagée pour la préparation de sulfoxydes α -trifluorométhoxylés a consisté à réaliser la trifluorométhoxylation nucléophile de sulfoxydes α -halogénés. Cependant, contrairement à ce qui est décrit pour d'autres types d'halogénures (halogénures d'alkyles ou cétones α -halogénées), la substitution d'un halogène en α -d'un sulfoxyde par l'anion trifluorométhanolate s'est avérée impossible. Ainsi, malgré tous nos efforts, le produit désiré n'a pas pu être obtenu en suivant cette stratégie. Nous avons donc envisagé deux solutions alternatives.

Dans un premier temps, nous avons imaginé une réaction de trifluorométhoxylation par l'intermédiaire d'une réaction de type Pummerer lors de laquelle l'activation d'un sulfoxyde par un sulfonate de trifluorométhyle permet la génération d'un anion trifluorométhanolate. Après une longue période d'optimisation, un tournant décisif a été atteint lors de l'abandon du trifluorométhanesulfonate de trifluorométhyle (TFMT) pour l'utilisation du *p*-tolylsulfonate de trifluorométhyle (TFMS), plus économique mais surtout plus facile d'utilisation. Une méthode efficace menant à l'obtention de thioéthers trifluorométhoxylés a ainsi été mise au point. Par la suite, l'oxydation du brut réactionnel nous a permis d'obtenir les sulfoxydes correspondants. Ainsi, plusieurs sulfoxydes α -trifluorométhoxylés **13a-h** ont pu être préparés avec de bons rendements (Schéma 58).

- Conclusion -

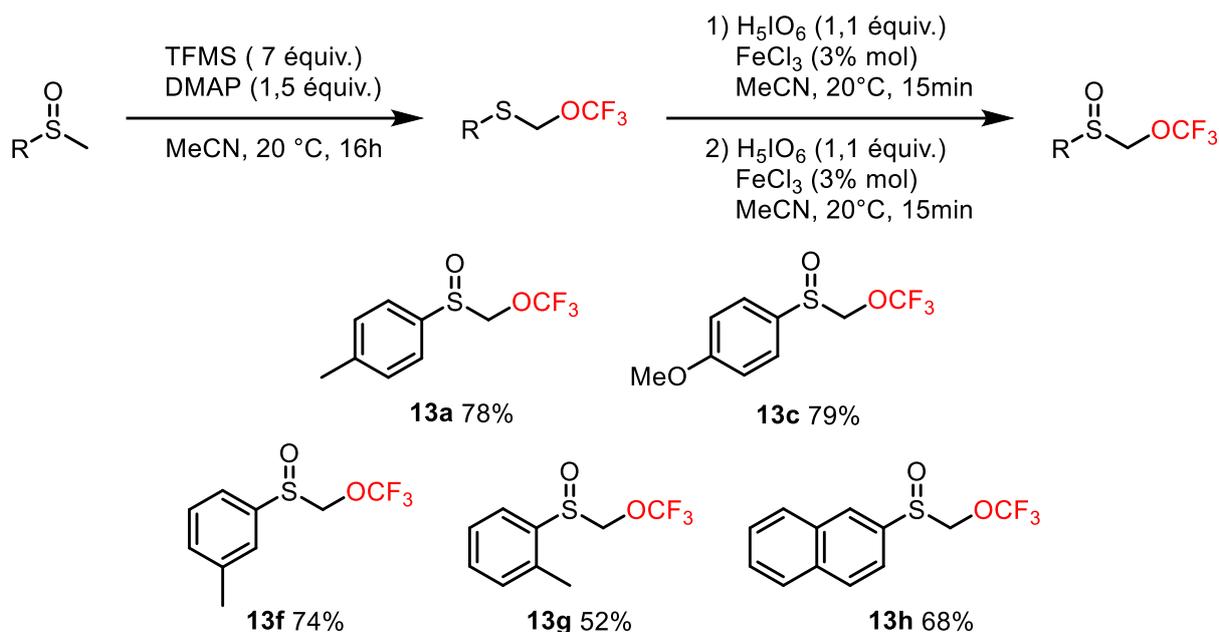


Schéma 58 Diversification de la réaction de trifluorométhoxylation de type Pummerer

Il serait intéressant d'étendre cette diversification à d'autres types de sulfoxydes notamment aux dialkyles sulfoxydes pour lesquels la trifluorométhoxylation pourrait avoir lieu sur l'un ou l'autre des carbones en position α du sulfoxyde. De même, l'utilisation de sulfoxydes α - β insaturés pourrait permettre de réaliser des réactions de Pummerer vinylique ou additive (II.Schéma 33).

L'oxydation asymétrique du thioéther issu de la réaction de Pummerer a également pu être abordée. Ainsi, l'utilisation de la sulfonyloxaziridine de Davis **19** a mené à l'obtention d'une faible quantité de sulfoxyde énantiopur **13a** dont la configuration absolue n'a pas pu être déterminée. Nos tentatives pour augmenter le rendement de cette réaction sont cependant restées infructueuses jusqu'à maintenant (Schéma 59). L'excellente énantiosélectivité observée sur un essai unique reste à être confirmée.

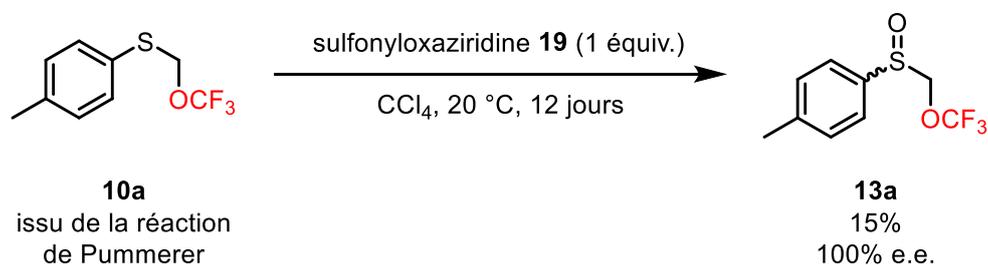


Schéma 59 Oxydation asymétrique du thioéther **10a** à l'aide d'une sulfonyloxaziridine de Davis

Poursuivant le projet initial, la fonctionnalisation de sulfoxydes trifluorométhoxylés a ensuite été abordée. Ainsi la méthylation de sulfoxydes, à l'aide de P_4 -*t*-Bu, a été réalisée avec de bons rendements et a de plus mené à l'obtention diastéréosélective d'un sulfoxyde α -méthylé, α -trifluorométhoxylés **14g**. Cependant, l'utilisation de la super-base de Schwesinger n'a pas permis l'addition

de sulfoxydes trifluorométhoxylés sur des électrophiles plus complexes (Schéma 60). Ce dernier point reste à être étudié.

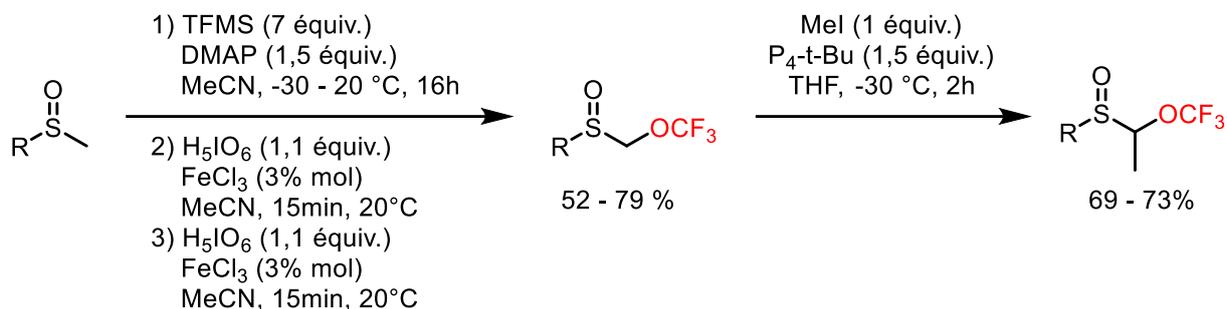


Schéma 60 méthylation de sulfoxydes α -trifluorométhoxylés

Enfin, l'emploi d'une méthode de titrage colorimétrique indirect a permis d'avancer une valeur de 20,33 pour le pK_a du *p*-tolyl((trifluorométhoxy)méthyl)sulfoxyde.

La seconde méthode envisagée pour l'obtention de sulfoxydes trifluorométhoxylés consistait en une stratégie indirecte. L'addition de composés carbonylés α -trifluorométhoxylés sur des précurseurs de sulfoxydes permettrait, après une étape de décarboalkoxylation, l'obtention des produits désirés (Schéma 61).

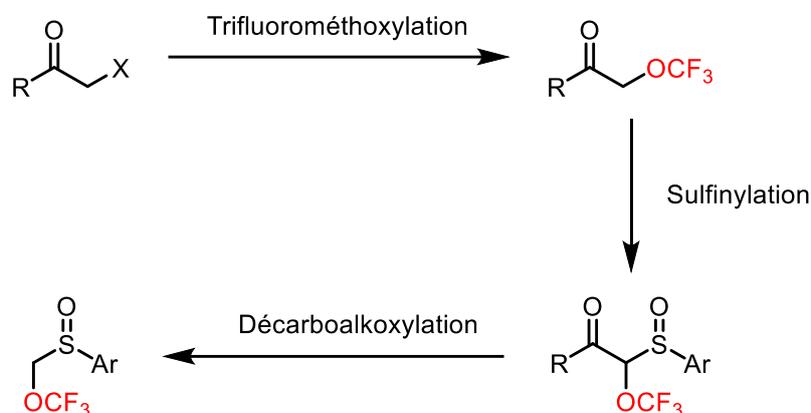


Schéma 61 Stratégie de trifluorométhoxylation indirecte

Cependant, la méthode présentant les meilleurs rendements pour la trifluorométhoxylation en α de motifs carbonylés était à ce moment l'utilisation de TFMT qui ne permettait d'obtenir que 69% de rendement lots de la trifluorométhoxylation de l' α -iodoacétophénone.^[1] Nous nous sommes alors intéressés à la méthode employée par Hu pour la synthèse d'un réactif de trifluorométhoxylation, le TFBz.^[2] Cette méthode consiste à générer, dans une première chambre, du fluorophosgène par réaction entre un fluorure et le triphosgène, puis à le faire réagir, dans une seconde chambre, avec un second fluorure pour fournir le trifluorométhanolate. L'addition du bromure de benzoyle permet ensuite l'obtention du TFBz. Nous interrogeant sur la possibilité d'effectuer

la trifluorométhoxylation nucléophile de composés carbonyles α -halogénés par cette méthode, nous avons modifié les conditions utilisées dans la publication pour atteindre ce but. Plus précisément, la modification des sources de fluorure utilisées de même que l'utilisation d'un autre solvant, nous a permis, après résolution de plusieurs problèmes de reproductibilité, de mettre au point une méthode plus sûre et plus économique. Une réflexion a également été menée à propos du montage de la réaction conduisant à l'utilisation de plusieurs montages durant l'étude. Cette méthode a ensuite été appliquée à plusieurs halogénures pour fournir les composés trifluorométhoxylés correspondants **21b** à **30b** (Schéma 62). Nous avons ainsi pu voir que si la réaction permettait l'obtention de bons résultats avec les iodures primaires, cela était plus compliqué avec des bromures ou des halogénures plus encombrés (Schéma 62).^[3] L'addition de ces composés sur des précurseurs de sulfoxydes n'a pas été ici étudiée, la réaction de Pummerer offrant une méthode plus simple d'accès aux sulfoxydes trifluorométhoxylés. Néanmoins, ce procédé représente une alternative originale aux méthodes de trifluorométhoxylation décrites.

- Conclusion -

dans son ensemble. En effet, seule la fonctionnalisation de sulfoxydes racémiques a été abordée. Ainsi, l'étude de la seconde fonctionnalisation de même que l'emploi de sulfoxydes énantiopurs devra par la suite être envisagée afin d'obtenir des composés présentant un carbone quaternaire trifluorométhoxylé dont la géométrie pourrait être induite par celle du sulfoxyde de départ. Enfin, la désulfinylation de ces composés pourra mener à des structures trifluorométhoxylées complexes de géométrie contrôlée.

5. Bibliographie

- [1] O. Marrec, T. Billard, J. Vors, S. Pazenok, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 200–207.
- [2] M. Zhou, C. Ni, Y. Zeng, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6801–6805.
- [3] J. Saiter, T. Guérin, M. Donnard, A. Panossian, G. Hanquet, F. R. Leroux, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *accepted*.

- Conclusion -

Partie
Expérimentale

1. <u>General considerations–Methods and equipment</u>	207
2. <u>Preparation of α-trifluoromethoxylated sulfoxides</u>	208
2.1. Preliminary results	208
2.2. Pummerer-type trifluoromethoxylation	212
2.2.1. Synthesis of thioethers	212
2.2.2. Synthesis of starting sulfoxides	214
2.2.3. Pummerer type trifluoromethoxylation	217
2.3. General procedure for the functionalization of α -trifluoromethoxylated sulfoxides	219
2.4. Asymmetric oxidation of a α -trifluoromethoxylated thioether	221
2.5. Study of the pK_a of α -trifluoromethoxylated sulfoxide 13a	222
3. <u>Trifluoromethoxylation via <i>in situ</i> generation of fluorophosgene</u>	225
3.1. Trifluoromethoxylation of alkyl halides	225
3.1.1. Synthesis of starting alkyl, benzyl or propargyl iodides	225
3.1.2. Description of the second set-up used	227
3.1.3. General procedure for trifluoromethoxylation via in-situ generation of fluorophosgene	229
3.2. Dehydroxytrifluoromethoxylation	233
4. <u>Bibliography</u>	235

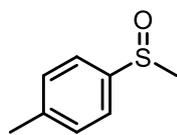
- *Partie expérimentale* -

1. General considerations–Methods and equipment

Starting materials, if commercially available, were purchased from standard suppliers (Sigma-Aldrich, Fluorochem, TCI, ABCR, Acros, Alfa Aesar or Apollo scientific) and used as such, provided that adequate checks by NMR analysis had confirmed the claimed purity. When needed, solvents were purified and dried following standard procedures.^[1] Anhydrous solvents purchased from standard suppliers were used as received. Air- and moisture- sensitive materials were stored and handled under an atmosphere of argon. Reactions were carried out under an atmosphere of argon when needed. Reactions were monitored by using thin-layer chromatography with precoated silica on aluminum foils (0.25 mm, Merck silica-gel (60-F254)). Flash column chromatography was performed on VWR silica gel (40–63 μm) using the indicated solvents, the solvent systems being indicated in v/v. Spectroscopic NMR and MS data were obtained using chromatographically homogeneous samples. ^1H NMR (400 or 500 MHz), ^{19}F NMR (376 or 472 MHz) and ^{13}C NMR (101 or 126 MHz) spectra were recorded in CDCl_3 , unless otherwise noted, on Bruker Avance III HD 400 and 500 MHz instruments respectively. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm) and are referred to partially deuterated chloroform ($\delta[^1\text{H}] = 7.26$ ppm and $\delta[^{13}\text{C}] = 77.16$ ppm). Multiplicities were abbreviated as br s (broad singlet), s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), dd (doublet of doublets), td (triplet of doublets). Coupling constants J were given in Hz. Spectra were processed with the program MestReNova. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded with a TOF mass analyzer under ESI in positive ionization mode detection (measurement accuracy ≤ 15 ppm) by the analytical facility at the Université de Strasbourg. Melting points were measured with a Büchi® Melting point M-560. Chiral HPLC analyses were performed on a Shimadzu Prominence chromatograph. UV-visible absorption spectrophotometric titrations either of the indicators (HIn) or of the sulfoxides (HA) with the deprotonated indicators (In⁻) were conducted on a Varian CARY 50 spectrophotometer fitted with Hellma optical fibres (Hellma, 041.002-UV) and an immersion probe made of quartz suprazil (Hellma, 661.500-QX) of 2 mm pathlength. The spectra were recorded in the scan mode with the following parameters: tank length $l = 2$ mm, Data Interval (1 nm), Average Time (0.2 sec), Scanning Rate (300 nm/min), Spectral Window (300–700 nm).

2. Preparation of α -trifluoromethoxylated sulfoxides

2.1. Preliminary results

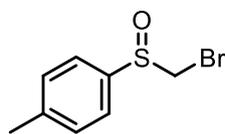


Methyl *p*-tolyl sulfoxide **1a**

To a solution of (4-methylthio)toluene (1 eq., 1.47 mL, 10.9 mmol) and FeCl_3 (3 mol%, 52.8 mg, 0.326 mmol) in anhydrous acetonitrile (13.9 mL) stirred for 5 minutes at room temperature was added H_5IO_6 (1.1 eq., 2.72 g, 11.9 mmol). The yellow solution turned dark orange. After 15 minutes of stirring at room temperature, the reaction that had been monitored by TLC analysis and had become brown was stopped, by cooling the reaction mixture to 0 °C and adding it, at 0 °C, on a saturated solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (highly exothermic). The aqueous phase was extracted with AcOEt (3x15 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified using flash column chromatography (pentane/EtOAc 80:20). Methyl *p*-tolyl sulfoxide was obtained as a white to light yellowish solid (1.57 g, 10.2 mmol, 94 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.41 (s, 3H, Ar- CH_3); 2.70 (s, 3H, S(O) CH_3); 7.32 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, H_{Ar}); 7.53 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 21.5 (Ar- CH_3); 44.1 (S(O) CH_3); 123.6 (2C_{Ar}); 130.1 (2C_{Ar}); 141.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{CH}_3$); 142.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$).

In accordance with previous reports.^[2]



Bromomethyl *p*-tolyl sulfoxide **2**

Methyl *p*-tolyl sulfoxide **1a** (1 eq., 2.24 g, 14.5 mmol) was dissolved in anhydrous pyridine (2.2 eq., 2.6 mL, 31.9 mmol) and dry acetonitrile (9.4 mL). The resulting solution was cooled to -40 °C under argon atmosphere. A solution of bromine (2 eq., 1.49 mL, 29.0 mmol) in acetonitrile (4.71 mL) was added slowly maintaining the same temperature. The reaction mixture was stirred at -40 °C for 1 h and then at room temperature for two days. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in CH_2Cl_2 (2 mL), then an aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20%; 2 mL) at 0 °C was added. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x2 mL) and the combined organic phases were washed with 10% HCl (3 mL) and then with saturated NaHCO_3 (3 mL). The resulting organic phase was dried with anhydrous Na_2SO_4 and concentrated. The crude material was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc 80:20) to afford a dark yellow oil (3.35 g, 14.37 mmol, 97%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.43 (s, 3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$); 4.23 (d, $^2J = 10.1$ Hz, 1H, $\text{S(O)CH}_2\text{Br}$); 4.30 (d, $^2J = 10.1$ Hz, 1H, $\text{S(O)CH}_2\text{Br}$); 7.35 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 2H, H_{Ar}); 7.58 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 2H, H_{Ar}).

In accordance with previous reports.^[3]

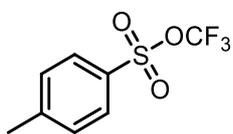


1-Trifluoromethyl-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (Togni's reagent) **3**

Sodium periodate (1.05 eq., 9.04 g, 42.3 mmol) and 2-iodobenzoic acid (1 eq., 10.0 g, 40.3 mmol) were added to a mixture of AcOH (37.5 mL) and water (87.5 mL) and refluxed for 4 hours with vigorous stirring. The reaction mixture was then diluted with 180 mL of cold water, cooled to room temperature, and the crude was collected *via* suction filtration. The crude white solid was washed with cold water and cold acetone and dried to afford a white powder. The powder was suspended in Ac_2O (72 mL) and heated to reflux for 30 minutes. The resulting clear, slightly yellow solution was slowly left to warm up to room temperature and then cooled to 0 °C for 30 minutes. The white suspension was filtered and the filtrate was again cooled to 0 °C for 30 minutes. The suspension was once again filtered and the combined two batches of solid product were washed with pentane and dried in vacuo affording a white powder which was then dissolved in MeCN (197 mL). To the mixture, (trifluoromethyl)trimethylsilane (1.4 eq., 16.9 mL, 113 mmol) and flamed CsF (0.01 eq., 122 mg, 0.806 mmol) were added under argon. The reaction mixture was then stirred vigorously at room temperature for 16 hours. The solvent was removed under reduced pressure, and the mixture was purified by trituration in pentane to quantitatively afford Togni's reagent as a pure white solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.73 - 7.86$ (m, 3H, H_{Ar}), 8.41–8.49 (m, 1H, H_{Ar}). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -33.94$.

In accordance with previous reports.^[4]

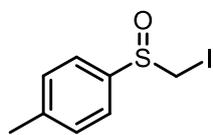


Trifluoromethyl *p*-toluenesulfonate **4**

Togni's reagent **3** (1.1 eq., 3.13 g, 9.90 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (1 eq., 1.71 g, 9.00 mmol) were placed in a Schlenk flask under an atmosphere of argon, then CHCl_3 (45 mL) and *tert*-butanol (10.7 mL) were added. The resulting white suspension was stirred overnight at room temperature. The suspension was concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography (cyclohexane/AcOEt 75:25) to afford trifluoromethyl *p*-toluenesulfonate as a colorless oil (2.07g, 96%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.50 (s, 3H, CH_3), 7.42 (d, 3J = 7.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.90 (d, 3J = 8.5 Hz, 2H, H_{Ar}). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -53.96.

In accordance with previous reports.^[5]

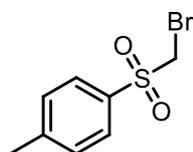


Iodomethyl *p*-tolyl sulfoxide **5**

A solution of NaI (3 eq., 449 mg, 3.00 mmol) in anhydrous acetone (5.5 mL) was added to a solution of bromomethyl *p*-tolyl sulfoxide (1 eq., 233 mg, 1.00 mmol) in acetone (5 mL). The precipitation of sodium bromide was observed instantaneously. The reaction was stirred at room temperature for one week and then filtered through a pad of Celite®. The solvent was removed under reduced pressure before adding DCM to reach a concentration of 0.2M and the resulting mixture was filtered again. The solvent was again removed under reduced pressure. Iodomethyl *p*-tolyl sulfoxide was used without any further purification (280 mg, 1.00 mmol, quantitative).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.43 (s, 3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$), 4.15 (d, 1J = 10.2 Hz, 1H, CH_2), 4.38 (d, 1J = 10.2 Hz, 1H, CH_2), 7.32–7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.50–7.58 (m, 2H, H_{Ar}).

In accordance with previous reports.^[6]

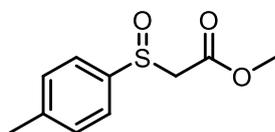


Bromomethyl *p*-tolyl sulfone **6**

To a solution of bromomethyl *p*-tolyl sulfoxide **5** (1 eq., 466 mg, 2.00 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (20 mL) was added *m*-CPBA (78% of active oxygen, 1.5 eq, 1.2 mL, 3.00 mmol) (titrated 78%) portion wise. The solution was stirred at room temperature for 26 hours. The reaction was quenched with a saturated solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic phases were washed with a saturated solution of NaHCO_3 then brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford bromomethyl *p*-tolyl sulfone. The product was used with no further purification (539 mg, 2.16 mmol, quantitative).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.48 (s, 3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$), 4.42 (s, 2H, CH_2), 7.34–7.48 (m, 2H, H_{Ar}), 7.78–7.95 (m, 2H, H_{Ar}).

In accordance with previous reports.^[7]

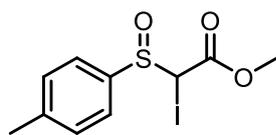


Methyl 2-(*p*-tolylsulfinyl)acetate **7**

LDA was prepared by the addition of *n*-butyllithium (2.01 eq., 1.57 M in hexanes, 12.8 mL, 20.1 mmol) to a solution of diisopropylamine (2.01 eq., 2.84 mL, 20.1 mmol) in THF (46.3 mL) at -78 °C under argon. The solution was stirred for 40 min, then a solution of methyl *p*-tolyl sulfoxide (1 eq., 1.54 g, 10.0 mmol) in THF (30.9 mL) was added dropwise over a period of 10 min. The mixture was stirred for a further 40 min. Methyl chloroformate (1.1 eq., 0.847 mL, 11 mmol) was added dropwise to the reaction mixture, which was stirred at -78 °C for 1 h. The reaction was monitored by TLC and on completion quenched with a saturated solution of NH₄Cl at -78 °C. The reaction was warmed to room temperature and then diluted with water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine and dried over sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by flash column chromatography (EtOAc/hexane 1:1) to afford methyl 2-(*p*-tolylsulfinyl)acetate (1.65 g, 7.77 mmol, 78%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.42 (s, 3H, C_{Ar}-CH₃), 3.64 (d, ¹J = 13.6 Hz, 1H, S(O)-CH₂), 3.71 (s, 3H, CO₂-CH₃), 3.84 (d, ¹J = 13.6 Hz, 1H, S(O)-CH₂), 7.34 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.57 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 21.6 (C_{Ar}-CH₃), 52.9 (CO₂-CH₃), 61.3 (S(O)-CH₂), 124.4 (2C_{Ar}), 130.3 (2C_{Ar}), 139.2 (C_{Ar}-S(O)), 142.8 (C_{Ar}-CH₃), 165.2 (CO₂-CH₃).

In accordance with previous reports.^[8]

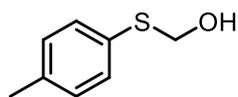


Methyl 2-iodo-2-(*p*-tolylsulfinyl)acetate **8**

To a solution of methyl 2-(*p*-tolylsulfinyl)acetate **7** (1 eq., 1.27 g, 6.00 mmol) in freshly distilled toluene (100 mL) under argon at 0 °C was added KHMDS (1 eq., 0.5 M in toluene, 12 mL, 6.00 mmol). The solution turned light yellow and a suspension was formed. The mixture was stirred for 45 min at room temperature and *N*-iodosuccinimide (1.1 eq., 1.48 g, 6.60 mmol) was added at 0 °C. The mixture was allowed to reach room temperature overnight, quenched with a saturated solution of NH₄Cl and extracted with diethyl ether (3x100 mL). The combined organic layers were washed with water then brine, dried over sodium sulfate and concentrated. Purification by flash column chromatography (pentane/Et₂O 50:50) afforded the desired product as a 1:0.96 mixture of diastereomers (1.55 g, 4.57 mmol, 76%).

Two diastereomers (d₁/d₂) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.42 (s, 3H, C_{Ar}-CH₃, d₁), 2.44 (s, 3H, C_{Ar}-CH₃, d₂), 3.75 (s, 3H, CO₂-CH₃, d₁), 3.84 (s, 3H, CO₂-CH₃, d₂), 5.07 (s, 1H, S(O)-CHI, d₁), 5.10 (s, 1H, S(O)-CHI, d₂), 7.33 (d, ³J = 8 Hz, 2H, H_{Ar}, d₁), 7.34 (d, ³J = 8 Hz, 2H, H_{Ar}, d₂), 7.55 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}, d₁), 7.69 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}, d₂); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 21.4 (Ar-CH₃), 21.5 (Ar-CH₃), 38.0 (CHI, d₂), 49.1 (CHI, d₁), 53.7 (CO₂-CH₃, d₁), 53.9 (CO₂-CH₃, d₂), 124.8 (2C_{Ar}, d₁), 126.3 (2C_{Ar}, d₂), 129.7 (2C_{Ar}), 129.9 (2C_{Ar}), 137.5 (C_{Ar}-CH₃), 138.9 (C_{Ar}-CH₃), 143.0 (C_{Ar}-S(O)), 143.1 (C_{Ar}-S(O)), 165.9 (CO₂-CH₃), 166.1 (CO₂-CH₃).

HR-MS *m/z*: Calcd for C₁₀H₁₁INaO₃S [M+Na]⁺ 360.9368 found 360.9366.



(p-Tolylthio)methanol 9

A mixture of *p*-toluenethiol (1 eq., 6,21 g, 50.0 mmol), formaldehyde (1 eq., 1,50 g, 50.0 mmol) and sodium methoxide (0.2 mol%, 5.88 mg, 0.109 mmol) in methanol (45 mL) was heated at 110 °C for 30 min and cooled down to room temperature. To the crude mixture was added water and the aqueous water was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. (*p*-Tolylthio)methanol was used without further purification. (7.63 g, 49.5 mmol, 99% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.34 (t, ³J = 7.15 Hz, 1H, OH); 2.35 (s, 3H, Ar-CH₃); 4.97 (d, ³J = 7.15 Hz, 2H, CH₂OH); 7.14 (d, ³J = 7.98 Hz, 2H, H_{Ar}); 7.40 (d, ³J = 7.98 Hz, 2H, H_{Ar}); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 21.1 (Ar-CH₃), 68.9 (S(O)CH₃), 128.6 (C_{Ar}-SCH₂OH), 130.0 (2C_{Ar}), 131.5 (2C_{Ar}), 137.5 (C_{Ar}-CH₃).

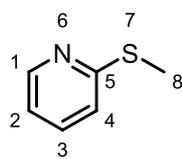
In accordance with previous reports.^[9]

2.2. Pummerer-type trifluoromethoxylation

2.2.1. Synthesis of thioethers

General procedure

A round bottom flask containing the corresponding thiol (1 eq., 9.00 mmol), CH₂Cl₂ (13.5 mL) and K₂CO₃ (3 eq., 3.73 g, 27.0 mmol) was stirred at 0 °C for 5 min. To this mixture, MeI (1 eq., 0.560 mL, 9.00 mmol) was added, followed by NEt₃ (1 eq., 1.25 mL, 9.00 mmol). The reaction was monitored by silica gel TLC. The reaction mixture was dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash column chromatography.^[10]

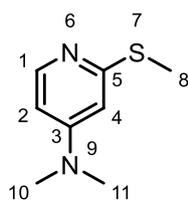


2-(Methylthio)pyridine 10d

Obtained following the general procedure as a colorless oil (918 mg, 7.33 mmol, 82 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.56 (s, 3H, S-CH₃), 6.97 (ddd, ³J = 7.3, 4.9 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, H₂), 7.18 (ddd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, ⁵J = 1.0 Hz, 1H, H₄), 7.48 (ddd, ³J = 8.1, 7.3 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, 1H, H₃), 8.44 (ddd, J = 5.0, 1.9, 1.0 Hz, 1H, H₁).

In accordance with previous reports.^[11]

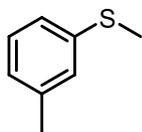


N,N-Dimethyl-2-(methylthio)pyridin-4-amine **Oe**

n-BuLi (2 eq., 1.61 M in hexanes, 2.54 mL, 4.09 mmol) was added dropwise to a solution of 2-dimethylaminoethanol (1 eq., 182 mg, 0.205 mL, 2.05 mmol) in hexane (6.67 mL) at 0 °C. After 30 min of stirring, a solution of 4-dimethylaminopyridine (1 eq., 250 mg, 2.05 mmol) in THF (13.3 mL) was added dropwise. The solution was then stirred for 4h at the same temperature and treated at -78 °C with a solution of dimethyl disulfide (1.1 eq, 0.199 mL, 2.25 mmol) in THF (1.11 mL). The temperature was maintained at -78 °C for 1 h and at 0 °C for 30 min. Hydrolysis was then performed at this temperature with water. The reaction medium was extracted with Et₂O, the organic layer was dried over Na₂SO₄ and the solvent evaporated under reduced pressure to afford *N,N*-dimethyl-2-(methylsulfanyl)pyridin-4-amine as a yellowish oil (336 mg, 2.00 mmol, 98 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.54 (s, 3H, S-CH₃), 2.97 (s, 6H, N(CH₃)₂), 6.28 (dd, ³J = 6.0 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, **H₂**), 6.39 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, **H₄**), 8.08 (d, ³J = 6.0 Hz, 1H, **H₁**).

In accordance with previous reports.^[12]

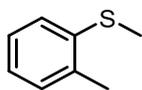


Methyl *m*-tolyl sulfide **Of**

Obtained quantitatively as an oil following the general procedure.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.33 (s, 3H, C_{Ar}-CH₃), 2.48 (s, 3H, S-CH₃), 6.91–6.98 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.03–7.10 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.18 (m, 1H, **H_{Ar}**).

In accordance with previous reports.^[13]

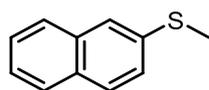


Methyl *o*-tolyl sulfide **Og**

Obtained quantitatively as an oil following the general procedure.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.34 (s, 3H, C_{Ar}-CH₃), 2.47 (s, 3H, S-CH₃), 7.01–7.11 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.11–7.24 (m, 3H, **H_{Ar}**).

In accordance with previous reports.^[13]



2-(Methylthio)naphthalene **Oh**

Obtained quantitatively as a colorless solid following the general procedure.

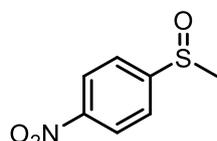
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.59 (s, 3H), 7.33–7.53 (m, 3H), 7.58–7.64 (m, 1H), 7.71–7.77 (m, 2H), 7.76–7.81 (m, 1H).

In accordance with previous reports.^[13]

2.2.2. Synthesis of starting sulfoxides

General procedure

To a solution of FeCl_3 (3 mol%, 48.7 mg, 0.300 mmol) in MeCN (10 mL), was added the corresponding thioether (1 eq, 10.0 mmol). After 5 minutes of stirring at room temperature was added H_5IO_6 (1.1 eq., 2.50 mg, 11.0 mmol). The reaction was monitored by TLC analysis. After completion, the reaction mixture was cooled to 0 °C and added on saturated solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (highly exothermic). The aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.^[2] The crude mixture was purified using flash column chromatography (pentane/EtOAc 8:2).

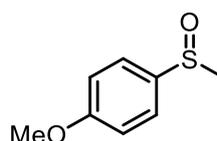


1-(Methylsulfinyl)-4-nitrobenzene **1b**

Obtained quantitatively as a yellowish solid from the general procedure.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.79 (s, 3H, S(O)CH_3), 7.83 (d, 3J = 8.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.38 (d, 3J = 8.8 Hz, 2H, H_{Ar}). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 44.0 (S(O)CH_3), 124.6 (2C_{Ar}), 124.8 (2C_{Ar}), 149.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-NO}_2$), 153.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-S(O)}$).

In accordance with previous reports.^[14]

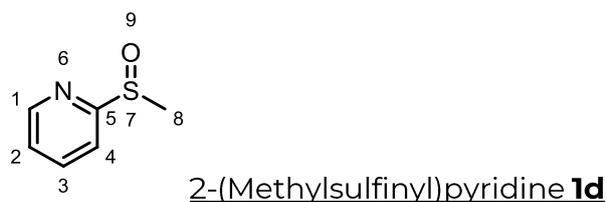


1-Methoxy-4-(methylsulfinyl)benzene **1c**

Obtained quantitatively as a yellowish oil from the general procedure.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.69 (s, 3H, S(O)CH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 7.02 (d, 3J = 8.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.59 (d, 3J = 8.8 Hz, 2H, H_{Ar}). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 44.2 (S(O)CH_3), 55.7 (OCH_3), 115.0 (2C_{Ar}), 125.6 (2C_{Ar}), 136.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-S(O)}$), 162.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OCH}_3$).

In accordance with previous reports.^[14]



A 100 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stir bar, was charged with AcOH (3.37 eq., 0.719 mL, 12.5 mmol) and 2-(methylthio)pyridine (1 eq., 466 mg, 3.72 mmol) and cooled to 0 °C. Subsequently, H₂O₂ (1 eq., 30% w/w in water, 0.38 mL, 3.72 mmol) was added and the reaction mixture stirred overnight at room temperature. After cooling to 0 °C, an aqueous 10 N NaOH solution was added until the resulting mixture turned basic (pH>7). The product was extracted with CH₂Cl₂, the organic phase was dried with NaSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the desired product as a dark yellow oil (406 mg, 2.88 mmol, 77%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.86 (s, 3H, S(O)CH₃), 7.39 (ddd, *J* = 7.5, 4.7, 1.3 Hz, 1H, **H**₂), 7.95 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, **H**₄), 8.04 (dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H, **H**₃), 8.63 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H, **H**₁). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 41.3 (**C**₈), 119.3 (**C**₄), 124.8 (**C**₂), 138.2 (**C**₃), 149.6 (**C**₁), 165.9 (**C**₅).

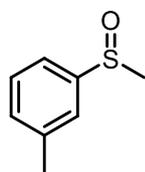
In accordance with previous reports.^[15]



A 100 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stir bar, was charged with AcOH (3.37 eq., 0.402 mL, 7.01 mmol) and *N,N*-dimethyl-2-(methylthio)pyridin-4-amine (1 eq., 350 mg, 2.08 mmol) and cooled to 0 °C. Subsequently, H₂O₂ (1 eq., 30% w/w in water, 0.212 mL, 2.08 mmol) was added and the reaction mixture stirred for 2 days at room temperature. To the reaction mixture was added an additional equivalent of H₂O₂. The reaction mixture was stirred for 2 days at room temperature. After cooling to 0 °C, an aqueous 10 N NaOH solution was added until the resulting mixture turned basic (pH>7). The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic phases were dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography afforded the desired product as a dark yellow oil (252 mg, 1.37 mmol, 66%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.81 (s, 3H, S(O)- CH_3), 3.08 (s, 6H, N(CH_3) $_2$), 6.35–6.53 (m, 1H, H_2), 7.10–7.22 (m, 1H, H_4), 8.03–8.27 (m, 1H, H_1). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 39.48 (N(CH_3) $_2$), 41.42 (S(O)- CH_3), 101.33 (C_4), 106.84 (C_2), 149.62 (C_1), 155.76 (C_3), 166.04 (C_5).

HR-MS m/z : Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaOS}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 205.0563, found 207.0567.

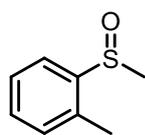


Methyl *m*-tolyl sulfoxide **1f**

Obtained quantitatively, as a yellowish solid, following the general procedure.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.42 (s, 3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$), 2.71 (s, 3H, S(O)- CH_3), 7.27–7.34 (m, 1H, H_{Ar}), 7.36–7.44 (m, 2H, H_{Ar}), 7.45–7.51 (m, 1H, H_{Ar}). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 21.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$), 44.1 (S(O)- CH_3), 120.7 (C_{Ar}), 123.9 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 132.0 (C_{Ar}), 139.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$), 145.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-S(O)}$).

In accordance with previous reports.^[16,17]

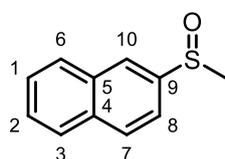


Methyl *o*-tolyl sulfoxide **1g**

Obtained quantitatively, as a yellowish solid, from the general procedure.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.37 (s, 3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$), 2.67 (s, 3H, S(O)- CH_3), 7.19 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.38 (ddd, $^3J = 7.4$, 7.4 Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.44 (dd, $^3J = 7.8$, 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.95 (dd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, H_{Ar}). ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 18.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$), 42.2 (S(O)- CH_3), 123.1 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 130.8 (C_{Ar}), 130.9 (C_{Ar}), 134.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$), 144.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-S(O)}$).

In accordance with previous reports.^[16,17]



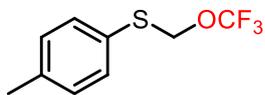
2-(Methylsulfinyl)naphthalene **1h**

Obtained quantitatively, as a white solid, from the general procedure.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.80 (s, 3H, S(O)- CH_3), 7.56–7.66 (m, 3H, $\text{H}_{\text{Ar}1,2,8}$), 7.89–7.97 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}6,3}$), 7.99 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Ar}7}$), 8.20–8.25 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Ar}10}$). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 44.0 (S(O)- CH_3), 119.6 (C_3), 124.2 (C_{10}), 127.5, 127.9, 128.2, 128.7, 129.7 (C_7), 133.1 (C_5), 134.6 (C_4), 142.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-S(O)}$).

In accordance with previous reports.^[18]

2.2.3. Pummerer type trifluoromethoxylation



p-Tolyl (trifluoromethoxy)methyl sulfide **10a**

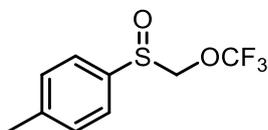
To a solution of trifluoromethyl trifluoromethanesulfonate (1.5 eq., 0.182 mL, 1.50 mmol) and of methyl *p*-tolyl sulfoxide (1 eq., 154 mg, 1 mmol) in dry acetonitrile (2.22 mL) at -30 °C in a sealable tube was added pyridine (1.5 eq., 0.121 mL, 1.50 mmol). The tube was sealed and the solution was stirred for 30 min at -30 °C and overnight at room temperature. The tube was degassed and unsealed. The crude mixture was quenched with brine (5.0 mL) and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x5.0 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and the solvent removed under reduced pressure. The trifluoromethoxylated sulfide was purified by flash column chromatography (pentane/Et₂O 70:30 to 0:100 and then CH₂Cl₂/MeOH 90:10) to afford sulfide **10a** as a dark yellowish oil (35.6 mg, 0.160 mmol, 16%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.35 (s, 3H, C_{Ar}-CH₃), 5.23 (s, 2H, CH₂), 7.03–7.21 (m, 2H, 2H_{Ar}), 7.35–7.48 (m, 2H, 2H_{Ar}). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -59.42.

GC-MS: [M]⁺ 222.100, [M-CH₂OCF₃]⁺ 123.100, [M-CH₃]⁺ 207.000, [M-SCH₂OCF₃]⁺ 91.000

General procedure for the obtention of α-trifluoromethoxylated sulfoxides by Pummerer-type trifluoromethoxylation

To a solution of trifluoromethyl *p*-toluenesulfonate **4** (7 eq., 1.68 g, 7.00 mmol) and of the corresponding sulfoxide (1 eq., 1.00 mmol) in dry acetonitrile (2.22 mL) at -30 °C in a sealable tube was added DMAP (1.5 eq., 183 mg, 1.50 mmol). The tube was sealed and the solution was stirred for 30 min at -30 °C and overnight at room temperature. The tube was degassed and unsealed. To the solution was added FeCl₃ (3 mol%, 5.00 mg, 30.0 μmol). After 5 minutes of stirring at room temperature was added H₅IO₆ (1.1 eq., 251 mg, 1.10 mmol). After another 25 minutes was added another portion of H₅IO₆ (1.1 eq., 251 mg, 1.10 mmol). After 25 min, the reaction was poured onto a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (10 mL) at 0 °C. The aqueous phase was then extracted with EtOAc (3x10 mL) and the combined organic phases were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The desired product was purified by flash column chromatography (pentane/EtOAc 80:20).



p-Tolyl (trifluoromethoxy)methyl sulfoxide **13a**

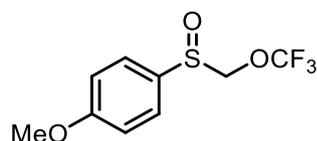
Obtained following the general procedure as a colorless to light yellow solid (93 mg, 0.39 mmol, 78%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.45 (s, 3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$), 4.60 (d, $^1J = 10.3$ Hz, 1H, CH_2), 4.73 (d, $^1J = 10.3$ Hz, 1H, CH_2), 7.39 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 2H, 2H_{Ar}), 7.58 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H, 2H_{Ar}). ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 21.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$), 84.0 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.4$ Hz, CH_2), 121.4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 259.2$ Hz, OCF_3), 124.8 (2C_{Ar}), 130.5 (2C_{Ar}), 136.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$), 143.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-S(O)}$). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -60.56.

HR-MS m/z : Calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{NaO}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 261.0167, found 261.0168.

Chiral HPLC: IC column (*n*-hexane/*i*-PrOH 80/20, flow rate 0.8 mL/min, $\lambda = 206$ nm, $\tau = 11.19$ min and 12.03 min).

mp = 41.1 °C.

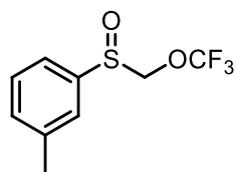


p-((Trifluoromethoxy)methylsulfinyl)anisole **13c**

Obtained following the general procedure as a colorless to light yellow oil (101 mg, 0.4 mmol, 79%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.87 (s, 3H, O-CH_3), 4.57 (d, $^1J = 10.2$ Hz, 1H, CH_2), 4.74 (d, $^1J = 10.2$ Hz, 1H, CH_2), 6.77–7.13 (m, 2H, H_{Ar}), 7.47–7.75 (m, 2H, H_{Ar}). ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 55.8 (O-CH_3), 83.7 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 2.3$ Hz, CH_2), 115.4 (2C_{Ar}), 121.4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 259.1$ Hz, OCF_3), 130.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-S(O)}$), 163.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OCH}_3$). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -60.56.

HR-MS m/z : Calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{NaO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 277.0116, found 277.0124.



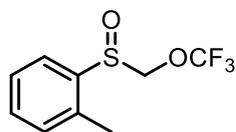
m-Tolyl (trifluoromethoxy)methyl sulfoxide **13f**

Obtained following the general procedure as a colorless to light yellow solid (88 mg, 0.37 mmol, 74%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.45 (s, 3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$), 4.64 (d, $^1J = 10.3$ Hz, 1H, CH_2), 4.73 (d, $^1J = 10.3$ Hz, 1H, CH_2), 7.36–7.42 (m, 1H, H_{Ar}), 7.43–7.49 (m, 2H, H_{Ar}), 7.51–7.54 (m, 1H, H_{Ar}). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 21.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$), 84.3 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.4$ Hz, CH_2), 121.4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 259.2$ Hz, OCF_3), 121.9 (C_{Ar}), 124.9 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 133.3 (C_{Ar}), 139.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-S(O)}$), 140.23 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -60.55.

HR-MS m/z : Calcd for $C_9H_9F_3NaO_2S$ $[M+H]^+$ 239.0348 found 239.0351.

mp = 57.9 °C.



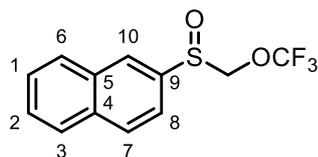
o-Tolyl (trifluoromethoxy)methyl sulfoxide 13g

Obtained following the general procedure as a colorless to light yellow solid (62 mg, 0.26 mmol, 52%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.42 (s, 3H, $C_{Ar}-CH_3$), 4.66 (d, $^1J = 10.6$ Hz, 1H, CH_2), 4.72 (d, $^1J = 10.6$ Hz, 1H, CH_2), 7.24–7.30 (m, 1H, H_{Ar}), 7.39–7.58 (m, 2H, H_{Ar}), 7.85–8.02 (m, 1H, H_{Ar}). ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ 18.2 ($C_{Ar}-CH_3$), 84.0 (q, $^3J_{C-F} = 2.4$ Hz, CH_2), 121.5 (q, $^1J_{C-F} = 259.3$ Hz, OCF_3), 124.6 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 132.1 (C_{Ar}), 135.6 ($C_{Ar}-CH_3$), 137.7 ($C_{Ar}-S(O)$). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.70.

HR-MS m/z : Calcd for $C_9H_9F_3NaO_2S$ $[M+Na]^+$ 261.0167, found 261.0150.

mp = 57.9 °C.



2-((Trifluoromethoxy)methylsulfinyl)naphthalene 13h

Obtained following the general procedure as a colorless to light yellow solid (93 mg, 0.34 mmol, 68%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.74 (d, $^1J = 10.4$ Hz, 1H, CH_2), 4.82 (d, $^1J = 10.4$ Hz, 1H, CH_2), 7.56–7.70 (m, 3H, $H_{Ar1,2,8}$), 7.90–8.00 (m, 2H, $H_{Ar6,3}$), 8.04 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, H_{Ar7}), 8.27 (d, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, H_{Ar10}). ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ 84.0 (q, $^3J_{C-F} = 2.4$ Hz, CH_2), 119.8 (C_8), 121.4 (d, $^1J_{C-F} = 259.4$ Hz, OCF_3), 126.0 (C_{10}), 127.8, 128.3, 128.6, 128.8, 130.1 (C_7), 133.0 (C_5), 135.2 (C_4), 136.6 ($C_{Ar}-S(O)$). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.52.

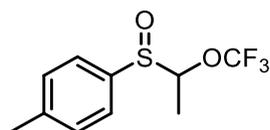
HR-MS m/z : Calcd for $C_{12}H_9F_3NaO_2S$ $[M+Na]^+$ 297.0167, found 297.0179.

mp = 106.0 °C.

2.3. General procedure for the functionalization of α -trifluoromethoxylated sulfoxides

Hexane was removed under vacuum from a commercial solution of P_4-t-Bu (1.5 eq., 0.8 M). The solid obtained was dissolved in freshly distilled THF (0.034 M). The

solution was added at -30 °C under argon to a solution of sulfoxide (1 eq., 1 mmol) and electrophile (1 eq., 1 mmol) in freshly distilled THF. The mixture was stirred at -30 °C for 2 h then quenched with water at this temperature. The aqueous layer was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography.



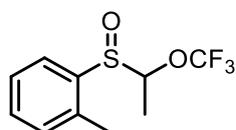
p-Tolyl 1-(trifluoromethoxy)ethyl sulfoxide **14a**

Obtained, as a light yellow solid, from the general procedure using *p*-tolyl (trifluoromethoxy)methyl sulfoxide **13a** and iodomethane as electrophile. Purified by flash column chromatography (pentane/AcOEt 80:20) (173 mg, 0.690 mmol, 69%).

Diastereomer 1: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.49 (d, ³J = 6.4 Hz, 3H, CH₃-CH), 2.42 (s, 3H, C_{Ar}-CH₃), 4.79 (q, ³J = 6.4 Hz, 1H, CH₃-CH), 7.35 (d, ³J = 7.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.47–7.55 (m, 2H, H_{Ar}). ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 11.8 (CH₃-CH), 21.6 (C_{Ar}-CH₃), 91.7 (CH), 121.3 (q, ¹J_{C-F} = 258.4 Hz, OCF₃), 124.7 (2C_{Ar}), 130.3 (2C_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}-CH₃), 142.6 (C_{Ar}-S(O)). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -58.92.

Diastereomer 2: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H, CH₃-CH), 2.44 (s, 3H, C_{Ar}-CH₃), 5.07 (q, ³J = 6.3 Hz, 1H, CH₃-CH), 7.36 (d, ³J = 7.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.50–7.55 (m, 3H, H_{Ar}). ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 12.2 (CH₃-CH), 21.6 (C_{Ar}-CH₃), 86.8 (CH), 121.3 (q, ¹J_{C-F} = 258.9 Hz, OCF₃), 125.9 (2C_{Ar}), 129.9 (2C_{Ar}), 134.2 (C_{Ar}-CH₃), 142.9 (C_{Ar}-S(O)). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -59.01.

HR-MS *m/z*: Calcd for C₁₀H₁₁F₃NaO₂S [M+Na]⁺ 275.0324, found 275.0324.

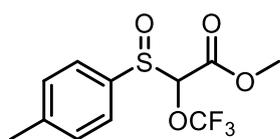


o-Tolyl 1-(trifluoromethoxy)ethyl sulfoxide **14g**

Obtained, as a light yellow solid, from the general procedure using *o*-tolyl (trifluoromethoxy)methyl sulfoxide **13g** and iodomethane as electrophile. Purified by flash column chromatography (pentane/AcOEt 80:20) (37 mg, 0.15 mmol, 73%).

One diastereomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.50 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H, CH₃-CH), 2.42 (s, 3H, C_{Ar}-CH₃), 4.90 (q, ³J = 6.3 Hz, 1H, CH₃-CH), 7.17–7.30 (m, 1H, H_{Ar}), 7.37–7.52 (m, 2H, H_{Ar}), 7.77–7.88 (m, 1H, H_{Ar}). ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 11.0 (CH₃-CH), 18.3 (C_{Ar}-CH₃), 90.0 (CH), 121.4 (q, ¹J_{C-F} = 258.6 Hz, OCF₃), 124.6 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 131.1 (C_{Ar}), 131.7 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}-CH₃), 138.2 (C_{Ar}-S(O)). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -59.16.

HR-MS *m/z*: Calcd for C₁₀H₁₁F₃NaO₂S [M+Na]⁺ 275.0324, found 275.0327.



Methyl 2-trifluoromethoxy-2-(*p*-tolylsulfinyl)acetate **17a**

Obtained, as a light yellow solid, from the general procedure using *p*-tolyl (trifluoromethoxy)methyl sulfoxide **13a** and methyl chloroformate as electrophile. Purified by preparative thin layer chromatography (pentane/AcOEt 95:5) (20.0 mg, 0.067 mmol, 16%).

Two diastereomers: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.44 (s, 3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$), 2.44 (s, 3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$), 3.69 (s, 3H, $\text{CO}_2\text{-CH}_3$), 3.77 (s, 3H, $\text{CO}_2\text{-CH}_3$), 5.26 (s, 1H, S(O)-CHOCF_3), 5.44 (s, 1H, S(O)-CHOCF_3), 7.36 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.37 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.53 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.55 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 21.7 (Ar-CH_3), 53.4 ($\text{CO}_2\text{-CH}_3$), 53.5 ($\text{CO}_2\text{-CH}_3$), 88.4 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.1$ Hz, CH-OCF_3), 88.7 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.1$ Hz, CH-OCF_3), 121.0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 261.1$ Hz), 121.2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 260.8$ Hz), 125.3 (2C_{Ar}), 125.5 (2C_{Ar}), 130.2 (2C_{Ar}), 130.2 (2C_{Ar}), 134.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$), 135.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$), 143.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-S(O)}$), 143.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-S(O)}$), 162.5 ($\text{CO}_2\text{-CH}_3$), 162.5 ($\text{CO}_2\text{-CH}_3$). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -59.65, -59.91.

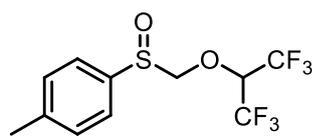
HR-MS m/z : Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 291.0403, found 297.0410.

2.4. Asymmetric oxidation of a α -trifluoromethoxylated thioether

To a solution of trifluoromethyl *p*-toluenesulfonate **4** (7 eq., 841 mg, 3.50 mmol) and of sulfoxide **1a** (1 eq., 77.0 mg, 500 μmol) in dry acetonitrile (1.11 mL) at -30 °C in a sealable tube was added DMAP (1.5 eq., 92.0 mg, 750 μmol). The tube was sealed and the solution was stirred for 30 min at -30 °C and overnight at room temperature. The tube was degassed, unsealed and the mixture poured onto brine. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was diluted in CCl_4 (9.1 mL) and added to a round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar and argon inlet and charged with (-)-[(8,8-dichlorocamphoryl)sulfonyl]oxaziridine (1 eq., 149 mg, 500 μmol) in CCl_4 (18.2 mL). The progress of the reaction was monitored by TLC (pentane/EtOAc 80:20). The solvent was then removed under reduced pressure and sulfoxide **10a** was isolated as a colorless solid by flash column chromatography (pentane/EtOAc 80:20) (16 mg, 0.067 mmol, 15%, 100% e.e.).

Chiral HPLC: IC column (*n*-hexane/*i*-PrOH 80/20, flow rate 0.8 mL/min, $\lambda = 206$ nm, $\tau = 12.03$ min).

$[\alpha]_D^{20} = +161.12$ (CHCl₃, c = 0.6)



(Hexafluoropropan-2-yl)oxymethyl *p*-tolyl sulfoxide **20**

To a solution of trifluoromethyl *p*-toluenesulfonate **4** (7 eq., 841 mg, 3.50 mmol) and of sulfoxide **1a** (1 eq., 77.0 mg, 500 μmol) in dry acetonitrile (1.11 mL) at -30 °C in a sealable tube was added DMAP (1.5 eq., 92.0 mg, 750 μmol). The tube was sealed and the solution was stirred for 30 min at -30 °C and overnight at room temperature. The tube was degassed, unsealed and the mixture poured onto brine. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The mixture was diluted in HFIP (9.10 mL) and added to a round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar and argon inlet and charged with (-)-[(8,8-dichlorocamphoryl)sulfonyl]oxaziridine (1 eq., 149 mg, 500 μmol) in HFIP (18.2 mL). The progress of the reaction was monitored by TLC (pentane/EtOAc 80:20). The solvent was then removed under reduced pressure and sulfoxide **17** was isolated as a yellowish oil by flash column chromatography (pentane/EtOAc 80:20) (105 mg, 330 μmol, 72%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.44 (s, 3H, C_{Ar}-CH₃), 4.55 (d, ¹J = 11.2 Hz, 1H, CH₂), 4.70 (d, ¹J = 11.2 Hz, 1H, CH₂), 5.03 (m, 1H, CH(CF₃)₂), 7.34–7.41 (m, 2H, H_{Ar}), 7.49–7.57 (m, 2H, H_{Ar}). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 21.6 (C_{Ar}-CH₃), 76.3 (dt, ³J_{H-F} = 65.9, 33.0 Hz, OCH(CF₃)₂), 91.8 (CH₂-OCH(CF₃)₂), 124.6 (2C_{Ar}), 130.5 (2C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}-CH₃), 143.0 (C_{Ar}-S(O)). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -73.81–-73.60 (m, 3F), -73.50–-73.32 (m, 3F).

HR-MS *m/z*: Calcd for C₁₁H₁₀F₆NaO₂S [M+Na]⁺ 343.0198, found 343.0212.

GC-MS: [M]⁺ 320.000, [M-O]⁺ 304.000, [M-CH₂OC(CF₃)₂]⁺ 181.000, [M-OC(CF₃)₂]⁺ 153.000, [M-*p*-tolS(O)]⁺ 139.000.

2.5. Study of the p*K*_a of α-trifluoromethoxylated sulfoxide **13a**

Inspired from previous work from Bordwell.^[19,20]

A K-dimsyl solution was prepared as follows: potassium hydride (21 mg, 0.52 mmol, 25-35 w% dispersion in mineral oil) was added to an oven-dried Schlenk tube under argon and washed five times with anhydrous pentane. Anhydrous DMSO (2 mL) was then added under argon and vigorous stirring. The dihydrogen formed by the slightly exothermic reaction was removed under vacuum and the Schlenk flask was flushed with argon when bubbling had ended. The solution was stored in the Schlenk tube under argon and covered with aluminum foil. The concentration of the base solution was 1.11x10⁻¹ M.

To sulfoxide **13a** (22 mg, 0.092 mmol) in an oven-dried flask under argon was added anhydrous DMSO (3 mL) affording a solution of 0.031 M concentration.

To carbazole (25 mg, 0.15 mmol) in an oven-dried flask under argon was added anhydrous DMSO (5 mL) affording a solution of 0.030 M concentration.

The absorption spectra of the protonated and deprotonated carbazole were recorded in DMSO showing 393 nm and 414 nm as the most suitable wavelengths for the pK_a calculation (Figure 119).

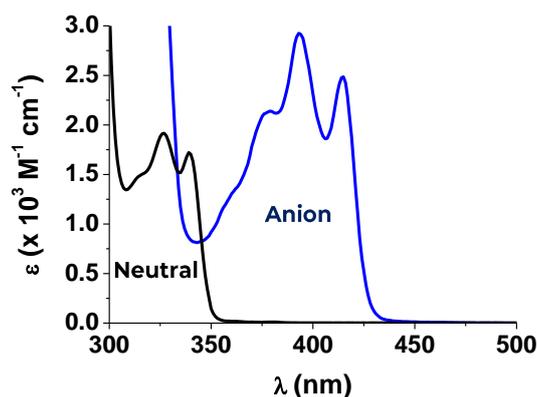


Figure 119 UV-visible electronic absorption spectra of carbazole and its derived anion in DMSO at 20 °C

Into an oven-dried two-necked round-bottom tube equipped with a magnetic stirrer, flushed with argon and filled with 10 mL of anhydrous DMSO was inserted the quartz probe. The second neck of the flask was sealed with a septum cap.

Under argon, 0.1 mL of K-dimsyl base solution was added to the tube. A first absorption spectrum was then recorded. Additions of 0.1 mL of indicator were then realized and after each one, an absorption spectrum was recorded. After seven additions, no evolution of absorption was observed meaning that K-dimsyl base was entirely consumed. The dilution effect was considered in our calculations since the volume increases after each addition (Figure 120).

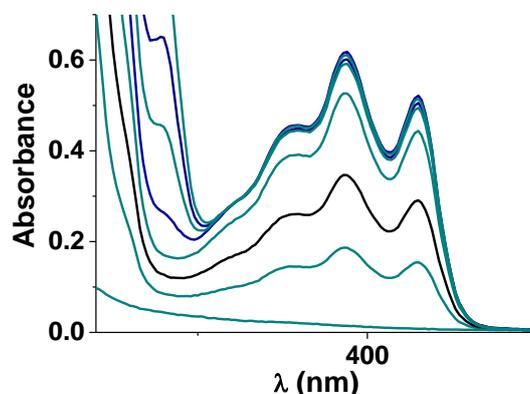


Figure 120 UV-visible absorption spectra of the anion derived from carbazole in DMSO after each addition of the indicator in K-dimsyl solution.

Beer-Lambert plots (at 393 nm and 414 nm), were then realized with the absorption and indicator concentration values. From the slope of the linear curves were determined the molar extinction coefficients at each wavelength. Complete consumption of the K-dimsyl base is indicated by the plateau while the point of intersection allowed us to determine accurately the concentration of K-dimsyl base (Figure 121 a) et b)).

After the complete consumption of the base, ten aliquots of 0.1 mL of sulfoxide solution were added. After each one was recorded an absorption spectrum. A decrease in absorbance resulting from the proton exchange with the deprotonated indicator could be observed (Figure 122).

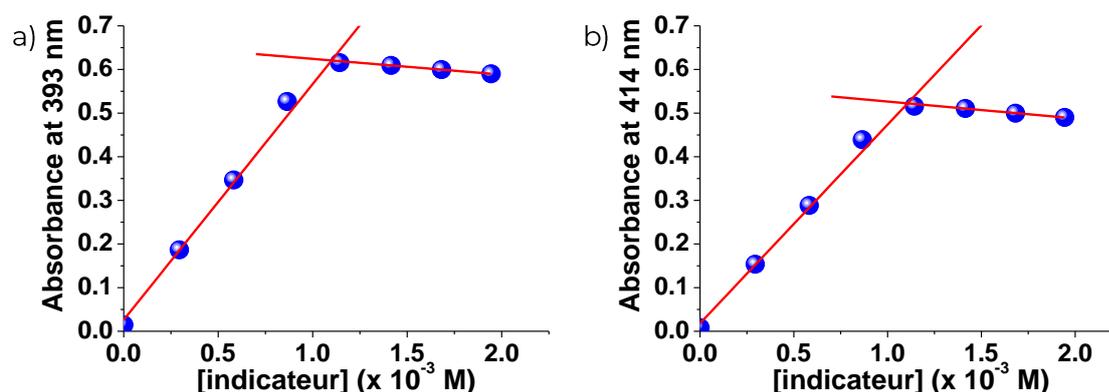


Figure 121 a) Beer-Lambert plot for carbazole at 393 nm in DMSO at 20°C. b) Beer-Lambert plot for carbazole at 414 nm in DMSO at 20°C

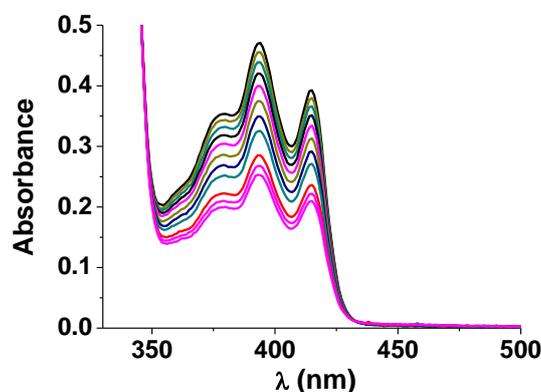


Figure 122 UV-visible absorption spectra of the deprotonated carbazole in DMSO at 20 °C after each addition of sulfoxide **13a**

As previously explained, the concentrations of the different species can be calculated from this change of absorbance, using the following equations (with InH = indicator, In⁻ = deprotonated indicator, AH = sulfoxide **13a**, A⁻ = deprotonated sulfoxide **13a**):

$$[\text{InH}] = [\text{InH}]_0 - [\text{In}^-]$$

$$[\text{A}^-] = [\text{In}^-]_0 - [\text{In}^-]$$

$$[\text{AH}] = [\text{AH}]_0 - [\text{A}^-]$$

The $\text{p}K_{\text{a}}$ value of sulfoxyde **13a** can then be calculated from the equilibrium exchange constant K_{ex} .



$$K_{\text{ex}} = \frac{[\text{InH}] \cdot [\text{A}^-]}{[\text{In}^-] \cdot [\text{AH}]}$$

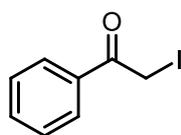
$$\text{p}K_{\text{AH}} = \text{p}K_{\text{InH}} - \log K_{\text{ex}}$$

3. Trifluoromethoxylation via *in situ* generation of fluorophosgene

3.1. Trifluoromethoxylation of alkyl halides

3.1.1. Synthesis of starting alkyl, benzyl or propargyl iodides

All non-commercial iodides used as starting materials were synthesized by a Finkelstein reaction. To a solution of alkyl, benzyl or propargyl bromide in acetone (1 eq., 0.2 M) was added a solution of NaI in acetone (1.1 eq., 0.2M). The reaction was monitored by ^1H NMR. If necessary, more of the NaI solution could be added to obtain a full conversion of the starting material. The mixture was then filtered through a pad of Celite® and the solvent removed under reduced pressure before adding DCM to reach a concentration of 0.2 M and filtered again. The desired iodides obtained were used without further purification.

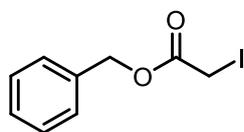


α -Iodoacetophenone **21a**

Obtained quantitatively, as a black oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.37 (s, 2H), 7.49 (dd, $^3J = 8.0, 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 7.60 (dd, $^3J = 8.0, 7.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.99 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, H_{Ar}). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 2.0 (CH_2), 128.9 (2C_{Ar}), 129.1 (2C_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 133.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}(\text{O})$), 193.0 ($\text{C}(\text{O})$).

In accordance with previous reports.^[21]

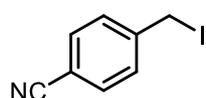


Benzyl 2-iodoacetate **22a**

Obtained quantitatively, as a black oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.74 (s, 2H, CH_2I), 5.18 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$), 7.30–7.45 (m, 5H, H_{Ar}). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ -5.4 (CH_2I), 67.9 ($\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$), 128.4 (2C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.7 (2C_{Ar}), 135.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2$), 168.7 ($\text{C}(\text{O})$).

In accordance with previous reports.^[22]

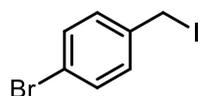


4-(Iodomethyl)benzonitrile **23a**

Obtained quantitatively, as a dark solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.31 (s, 2H, CH_2I), 7.34 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.43 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 3.0 (CH_2I), 111.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CN}$), 118.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CN}$), 129.6 (2C_{Ar}), 132.7 (2C_{Ar}), 144.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2$).

In accordance with previous reports.^[23]

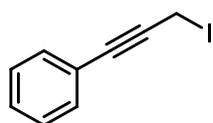


1-Bromo-4-(iodomethyl)benzene **24a**

Obtained quantitatively, as a dark solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.40 (s, 2H, CH_2I), 7.25 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.42 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 4.3 (CH_2I), 121.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Br}$), 130.5 (2C_{Ar}), 132.1 (2C_{Ar}), 138.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2$).

In accordance with previous reports.^[24]

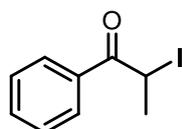


(3-Iodoprop-1-ynyl)benzene **27a**

Obtained quantitatively, as a dark yellow oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.97 (s, 2H, CH_2I), 7.28–7.36 (m, 3H, H_{Ar}), 7.37 – 7.48 (m, 2H, H_{Ar}). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ -17.3 (CH_2I), 85.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}\equiv\text{C}$), 86.4 ($\text{C}\equiv\text{C-CH}_2$), 122.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}\equiv\text{C}$), 128.4 (2C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 131.8 (2C_{Ar}).

In accordance with previous reports.^[25]

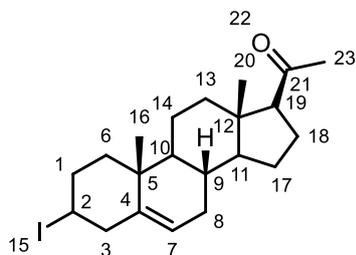


2-Iodo-1-phenyl-1-propanone **28a**

Obtained quantitatively, as a dark yellow oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.08 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 5.50 (q, $^3J = 6.7$ Hz, 1H, CH-I), 7.43–7.52 (m, 2H, 2H_{Ar}), 7.54–7.62 (m, 1H, H_{Ar}), 7.98–8.05 (m, 2H, 2H_{Ar}). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 18.2 (CH_3), 22.1 (CH-I), 128.8 (2C_{Ar}), 128.8 (2C_{Ar}), 133.6 (C_{Ar}), 133.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}(\text{O})$), 194.9 ($\text{C}(\text{O})$).

In accordance with previous reports.^[26]



3 β -Iodopregn-5-en-20-one 30a

To a solution of PPh_3 (1.5 eq., 3.93 g, 15.0 mmol) in dry DCM (40 mL) were added sequentially imidazole (1.5 eq., 1.00 g, 15.0 mmol), iodine (1.5 eq., 3.80 g, 15.0 mmol) and a solution of pregnolone (1 eq., 3.16 g, 10.0 mmol) in dry DCM (10 mL). The mixture was stirred at room temperature under argon for 3 h. The reaction was followed by TLC. When the reaction was complete, the solvent was removed under reduced pressure and the product was purified by flash column chromatography with pentane as eluent to afford the desired product quantitatively as a white solid.^[27]

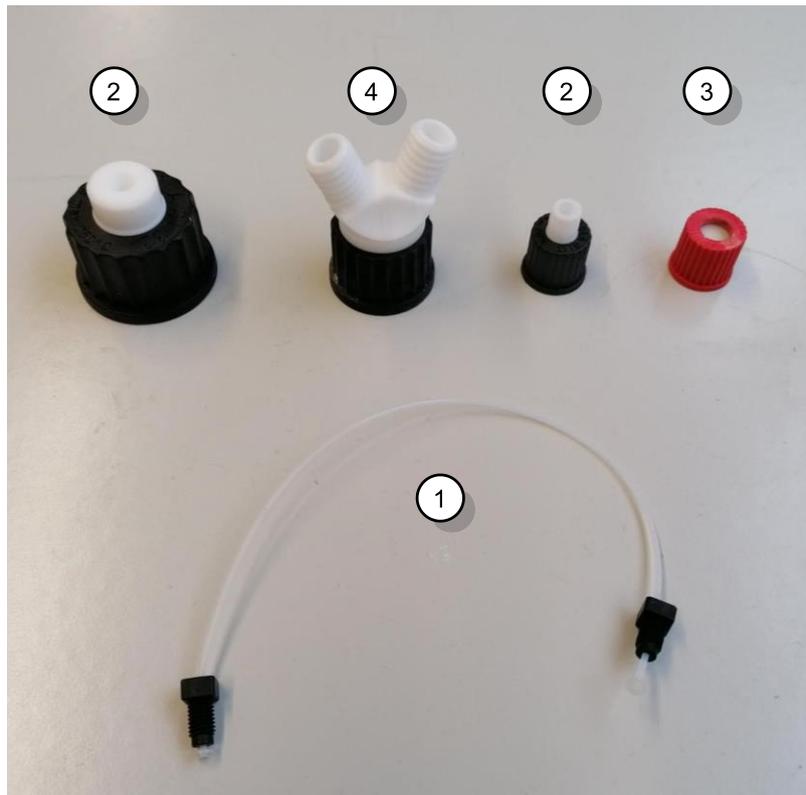
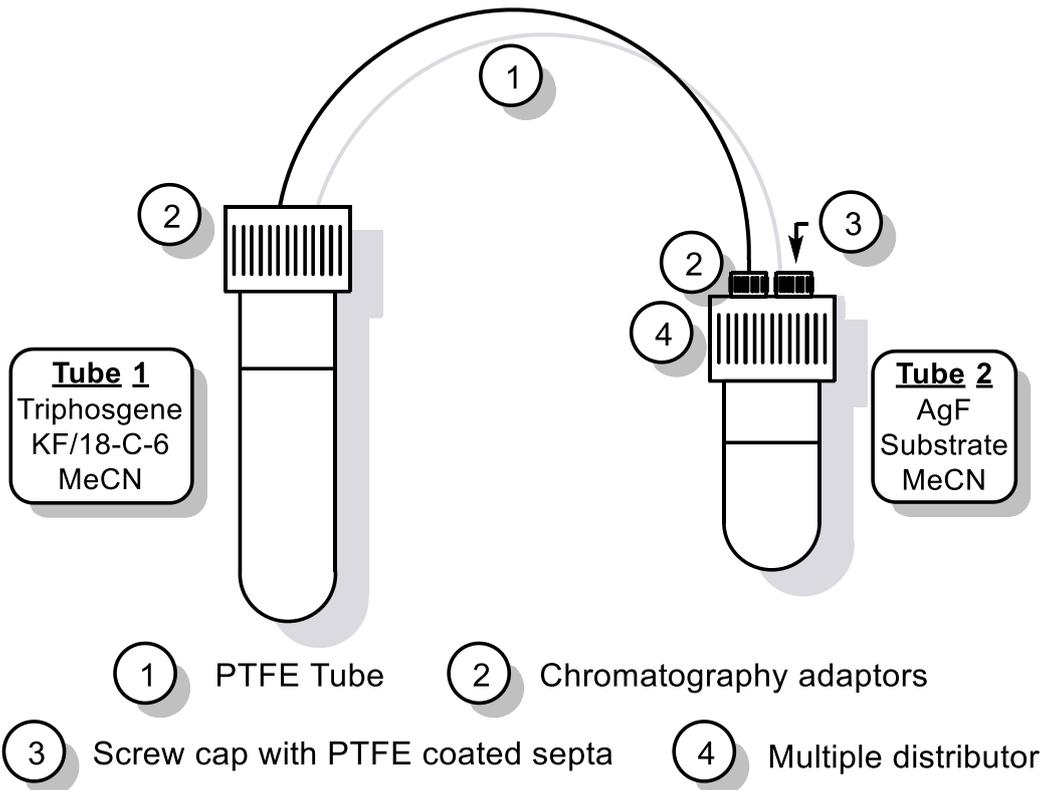
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.63 (s, 3H, H_{16}), 0.91–1.03 (m, 1H), 1.04 (s, H_{20}), 1.08–1.32 (m, 3H), 1.36–1.79 (m, 7H), 1.94–2.08 (m, 2H), 2.12 (s, 3H, H_{23}), 2.11–2.36 (m, 3H), 2.52 (t, $^3J = 8.9$ Hz, 1H), 2.68 (ddd, $^2J = 13.8$, $^3J = 4.5$, 2.2 Hz, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.81–4.21 (m, 1H, H_2), 5.34 (m, 1H, H_7). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 13.3, 19.4, 20.9, 23.0, 24.6, 30.2, 31.7, 31.7, 36.6, 36.7, 38.9, 42.0, 44.1, 46.5, 50.4, 57.0, 63.8, 121.5, 142.9, 209.6.

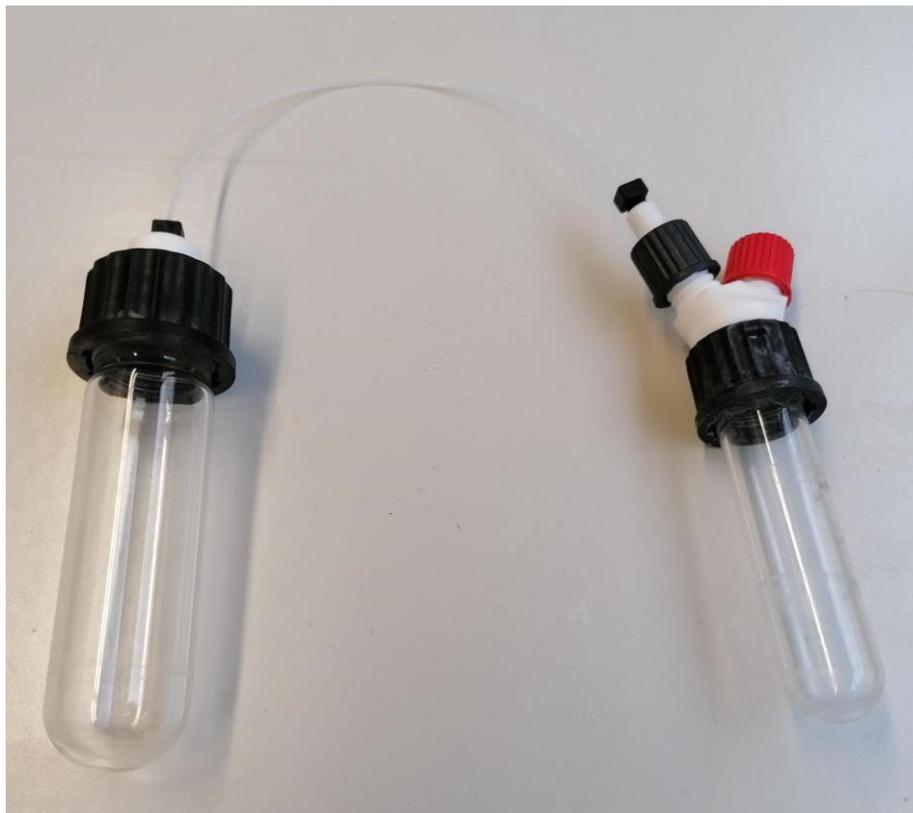
mp = 143 °C

In accordance with previous reports.^[28]

3.1.2. Description of the second set-up used

- Partie expérimentale -

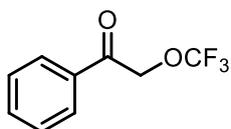
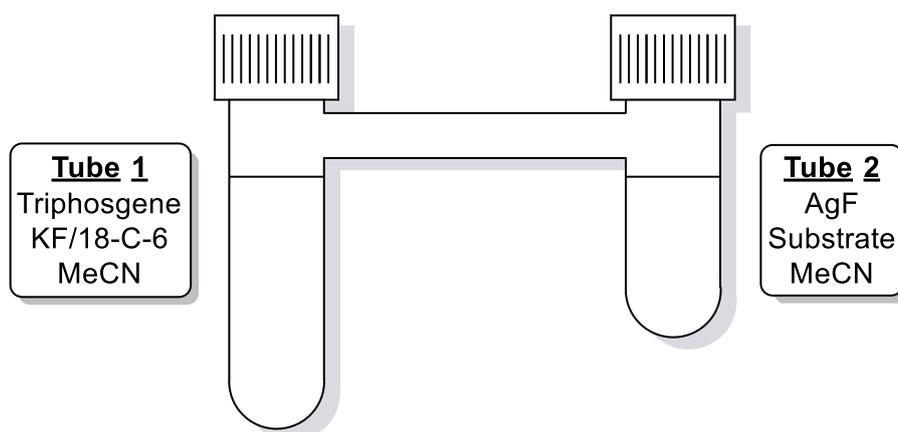




3.1.3. General procedure for trifluoromethoxylation via in-situ generation of fluorophosgene

A H-shaped tube (see figure below) was used for this reaction. In tube 1 was added $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$ (6 eq.) and freshly distilled acetonitrile (20 mL) under argon. In tube 2 was added AgF (3 eq.) and freshly distilled acetonitrile (3.94 mL) under Ar and the tube was covered with aluminum foil to be protected from light. Tube 2 was sealed and tube 1 was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. When the solution in tube 1 was frozen, triphosgene (3 eq.) was added to tube 1, which was then sealed and the cooling bath was removed. Tube 2 was cooled to $-30\text{ }^\circ\text{C}$. Tube 1 was allowed to warm gently to room temperature and was then heated to $50\text{ }^\circ\text{C}$ for 2 h. The substrate **21-30a** (1 eq., 2 mmol) was syringed (using a minimal amount of solvent to solubilize it when it is a solid) into tube 2 through the PTFE coated septum. The mixtures in tubes 1 and 2 were then stirred overnight at room temperature. The reaction mixture in tube 2 was then filtered through Celite® and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude material was then dissolved in the minimal amount of DCM and washed with brine. The aqueous layer was extracted three times with DCM. The combined organic phases were then dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash column chromatography.

- Partie expérimentale -

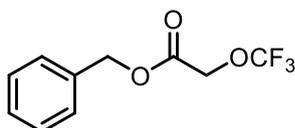


α -Trifluoromethoxyacetophenone **21b**

Obtained from the general procedure as a light yellow oil (375 mg, 1.84 mmol, 92%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.18 (s, 2H, CH_2), 7.56–7.47 (m, 2H, H_{Ar}), 7.68–7.59 (m, 1H, H_{Ar}), 7.94–7.87 (m, 2H, H_{Ar}). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 68.4 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.9$ Hz, CH_2), 120.5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 256.7$ Hz, OCF_3), 128.0 (2 C_{Ar}), 129.2 (2 C_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 134.5 ($\text{C}_{\text{Ar-C(O)}}$), 190.3 (C(O)). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -61.00 (s, 3F).

In accordance with previous reports.^[29]

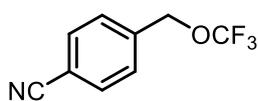


Benzyl 2-(trifluoromethoxy)acetate **22b**

Obtained from the general procedure as a light yellow oil (440 mg, 1.88 mmol, 94%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.52 (s, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-CH}_2}$), 5.25 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-OCF}_3$), 7.30–7.44 (m, 5H, H_{Ar}). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 63.2 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.6$ Hz, CH_2OCF_3), 67.7 ($\text{CH}_2\text{OC(O)}$), 121.6 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 256.9$ Hz, OCF_3), 128.7 (2 C_{Ar}), 128.9 (2 C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 134.8 ($\text{C}_{\text{Ar-CH}_2}$), 166.0 (C(O)). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -61.42 (s, 3F).

In accordance with previous reports.^[29]

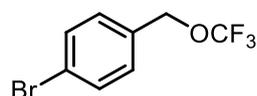


4-((Trifluoromethoxy)methyl)benzonitrile **23b**

Obtained from the general procedure a yellow oil (350 mg, 1.74 mmol, 87%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.05 (s, 2H, CH_2OCF_3), 7.48 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.70 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 67.8 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.6$ Hz, CH_2OCF_3), 112.9 ($\text{C}_{\text{Ar-CN}}$), 118.4 ($\text{C}_{\text{Ar-CN}}$), 121.7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 256.3$ Hz, OCF_3), 128.1 (2C_{Ar}), 132.7 (2C_{Ar}), 139.1 ($\text{C}_{\text{Ar-CH}_2}$). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -60.75 (s, 3F).

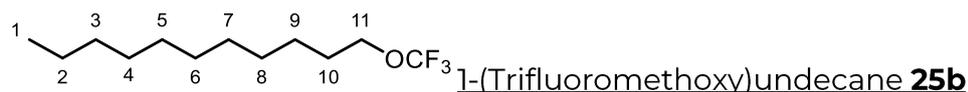
In accordance with previous reports.^[30]



1-Bromo-4-((trifluoromethoxy)methyl)benzene **24b**

Obtained from the general procedure a light yellow oil (376 mg, 1.48 mmol, 74%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.94 (s, 2H, CH_2OCF_3), 7.24 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.53 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H, H_{Ar}). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 68.4 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.5$ Hz, CH_2OCF_3), 121.8 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 255.8$ Hz, OCF_3), 123.2 ($\text{C}_{\text{Ar-Br}}$), 129.7 (2C_{Ar}), 132.1 (2C_{Ar}), 133.0 ($\text{C}_{\text{Ar-CH}_2}$). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -60.45 (s, 3F).

In accordance with previous reports.^[30]



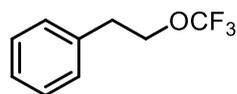
1-(Trifluoromethoxy)undecane **25b**

Obtained from the general procedure a colorless oil (475.81 mg, 1.98 mmol, 99%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.80–1.01 (m, 3H, H_1), 1.20–1.44 (m, 16H, $\text{H}_{2,3,4,5,6,7,8,9}$), 1.68 (p, $^3J = 6.7$ Hz, 2H, H_{10}), 3.95 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H, H_{11}). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 14.25 (C_1), 22.84 (C_2), 25.59 (C_9), 28.87, 29.22, 29.47, 29.60, 29.68, 29.73, 32.06 (C_3), 67.69 (q, $J = 3.2$ Hz, $\text{C}_{11}\text{H}_2\text{OCF}_3$), 121.87 (q, $J = 253.6$ Hz, OCF_3). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -60.64 (s, 3F).

GC-MS: $[\text{M}]^+$ 240.200, $[\text{M-OCF}_3]^+$ 155.100, $[\text{M-CH}_2\text{OCF}_3]^+$ 141.100, $[\text{M-CH}_3\text{CH}_2]^+$ 211.200, $[\text{M-CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2]^+$ 197.100.

IR (neat, cm^{-1}) ν 2925, 2856, 1467, 1408, 1263, 1136, 1219, 1045.

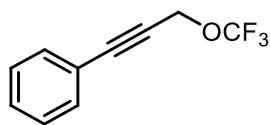


[2-(Trifluoromethoxy)ethyl]benzene **26b**

Obtained from the general procedure as a yellow oil (60.5 mg, 0.320 mmol, 16%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.01 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}_{\text{Ar}}$), 4.16 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2OCF_3), 7.20–7.29 (m, 3H, H_{Ar}), 7.30–7.38 (m, 2H, H_{Ar}). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 35.5 ($\text{CH}_2\text{-C}_{\text{Ar}}$), 68.0 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.0$ Hz, CH_2OCF_3), 121.9 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 254.3$ Hz, OCF_3), 127.2 (C_{Ar}), 128.9 (2C_{Ar}), 129.1 (2C_{Ar}), 136.8 ($\text{C}_{\text{Ar-CH}_2}$). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -60.69 (s, 3F).

In accordance with previous reports.^[31]

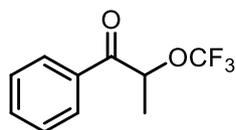


(3-Trifluoromethoxyprop-1-ynyl)benzene 27b

Obtained from the general procedure as a yellow oil (197 mg, 0.980 mmol, 49%). Purified by flash column chromatography (heptane).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.83 (s, 2H, CH₂OCF₃), 7.28–7.43 (m, 3H, H_{Ar}), 7.43–7.52 (m, 2H, H_{Ar}). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 56.1 (q, ³J_{C-F} = 4.5 Hz, CH₂OCF₃), 80.9 (C_{Ar}-C≡C), 88.3 (CH₂-C≡C), 121.7 (C_{Ar}-C≡C), 121.8 (q, ¹J_{C-F} = 257.2 Hz, OCF₃), 128.5 (2C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 132.0 (2C_{Ar}). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -60.69 (s, 3F).

In accordance with previous reports.^[32]

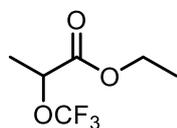


2-Trifluoromethoxy-1-phenyl-1-propanone 28b

Obtained from the general procedure as a yellow oil (218.18 mg, 0.54 mmol, 27%). Purified by flash column chromatography (pentane/EtOAc 10:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.66 (dd, ³J = 6.9, 0.8 Hz, 3H, CH₃), 5.49 (q, ³J = 6.9 Hz, 1H, CHOCF₃), 7.44–7.55 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58–7.67 (m, 1H, H_{Ar}), 7.93–8.02 (m, 2H, H_{Ar}). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 18.8 (CH₃), 75.5 (q, ³J_{C-F} = 2.5 Hz, CHOCF₃), 121.6 (q, ¹J_{C-F} = 256.6 Hz, OCF₃), 128.9 (2C_{Ar}), 129.1 (2C_{Ar}), 133.7 (C_{Ar}), 134.2 (C_{Ar}-C(O)), 195.1 (C(O)). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -58.78 (s, 3F).

In accordance with previous reports.^[33]

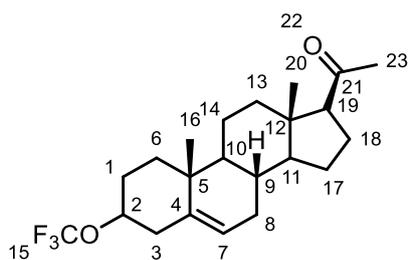


Ethyl 2-(trifluoromethoxy)propanoate 29b

Obtained from the general procedure in mixture with the corresponding iodide (8/2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₃-CH₂), 1.52–1.66 (m, 3H, CH₃-CHOCF₃), 4.25 (qd, ³J = 7.1, 0.8 Hz, 2H, CH₃-CH₂), 4.68 (q, ³J = 6.9 Hz, 1H, CHOCF₃). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -59.65 (s, 3F).

In accordance with previous reports.^[34]



3β-(Trifluoromethoxy)pregn-5-en-20-one **30b**

Obtained from the general procedure as a white solid (148 mg, 0.380 mmol, 19%). Purified by flash column chromatography (pentane/EtOAc 10:0.5).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.64 (s, 3H, H_6), 0.93–1.00 (m, 1H), 1.02 (s, 3H, H_{20}), 1.05–1.35 (m, 3H), 1.37–1.79 (m, 7H), 1.85–2.09 (m, 4H), 2.12 (s, 3H, H_{23}), 2.1–2.26 (m, 1H), 2.36–2.49 (m, 2H), 2.53 (t, $^3J = 8.9$ Hz, 1H, H_{19}), 3.90–4.20 (m, 1H, H_2), 5.27–5.50 (m, 1H, H_7). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 13.3 (C_{20}), 19.3 (C_{16}), 21.1 (C_{14}), 22.9 (C_{18}), 24.6 (C_{17}), 28.7 (C_1), 31.6 (C_{23}), 31.9 ($\text{C}_{8,9}$), 36.5 (C_6), 36.9 (C_5), 38.9 (C_{13}), 39.0 (C_3), 44.1 (C_{12}), 50.0 (C_{10}), 56.9 (C_{11}), 63.8 (C_9), 78.6 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 1.9$ Hz, C_2), 121.7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 254.2$ Hz, OCF_3), 123.1 (C_7), 139.2 (C_4), 209.5 (C_{21}). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -57.54 (s, 3F).

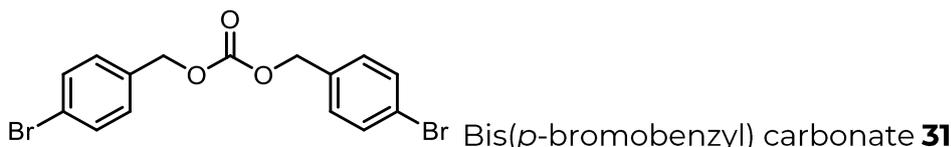
HR-MS m/z : Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385.2352, found 385.2349.

mp = 85–90 °C.

IR (neat, cm^{-1}) ν 2938, 2851, 1701, 1469, 1357, 1274, 1205, 1194, 1128, 1012, 870, 662.

3.2. Dehydroxytrifluoromethoxylation

Inspired by previous work from Gu.^[35]



A H-shaped tube (see figure above) was used for this reaction. In tube 1 was added $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$ (12 eq., 2.93 mL, 18.0 mmol) and freshly distilled acetonitrile (20.0 mL) under argon. In tube 2 was added AgF (4 eq., 761.2 mg, 6.00 mmol) and freshly distilled acetonitrile (3.94 mL) under argon and the tube was covered with aluminum foil to be protected from light. Tube 2 was sealed and tube 1 was cooled to -78 °C. When the solution in tube 1 was frozen, triphosgene (4 eq., 1.78 g, 6 mmol) was added to tube 1, which was then sealed and the cooling bath was removed. Tube 2 was cooled to -30 °C. Tube 1 was allowed to warm gently to room temperature and was then heated to 50 °C for 2 h. To a heart-shaped flask filled with 4-bromobenzyl alcohol (1 eq., 280 mg, 1.50 mmol) and triphenylphosphine (1.4 eq., 551 mg, 2.10 mmol) in DMF (9 mL) was added 1,2-diiodoethane (1.4 eq., 592 mg, 2.10 mmol) under argon. The mixture was then stirred for a few minutes until

- Partie expérimentale -

bubbling ceased. The mixture was added to the suspension of AgF (AgOCF₃) in tube 2 and then heated to 80 °C for 15 min. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered through a plug of silica gel. The solid was washed with EtOAc. The filtrate was concentrated and purified by preparative TLC affording a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.11 (s, 4H, 2CH₂), 7.26–7.23 (m, 4H, H_{Ar}), 7.53–7.45 (m, 4H, H_{Ar}). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 69.1 (2CH₂), 122.89 (2C_{Ar}), 130.1 (4C_{Ar}), 131.9 (4C_{Ar}), 134.2 (2C_{Ar}), 155.0 (CH₂OC(O)OCH₂).

In accordance with previous reports.^[36]

4. Bibliography

- [1] W. L. F. Armarego, C. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals. - 6th Edition*, Elsevier Advanced Technology, **2009**.
- [2] K. S. Soo, K. Nehru, S. S. Kim, D. W. Kim, H. C. Jung, *Synthesis* **2002**, 2484–2486.
- [3] E. Leitaó, T. Perpetua, *Electrophilic Reagents for Monohalomethylation, Their Preparation and Their Uses*, **2012**, WO 2012/056201 A2.
- [4] P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579–2586.
- [5] R. Koller, Q. Huchet, P. Battaglia, J. M. Welch, A. Togni, *Chem. Commun.* **2009**, 5993–5995.
- [6] M. Hojo, R. Masuda, T. Saeki, S. Uyeda, *Synthesis* **1976**, 697–698.
- [7] D. Yi, L. He, Z. Qi, Z. Zhang, M. Li, J. Lu, J. Wei, X. Du, Q. Fu, S. Wei, *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 859–865.
- [8] J. Tang, I. Brackenridge, S. M. Roberts, J. Beecher, A. J. Willetts, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13217–13238.
- [9] L.-L. Gundersen, T. Benneche, *Acta Chem. Scand.* **1991**, *45*, 975–977.
- [10] A. L. M. Porto, F. Cassiola, S. L. P. Dias, I. Joekes, Y. Gushikem, J. A. R. Rodrigues, P. J. S. Moran, G. P. Manfio, A. J. Marsaioli, *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2002**, *19–20*, 327–334.
- [11] M. Shimizu, T. Shimazaki, Y. Kon, T. Konakahara, *Heterocycles* **2010**, *81*, 413–420.
- [12] D. Cuperly, P. Gros, Y. Fort, H. Poincare, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 238–241.
- [13] F. Luo, C. Pan, L. Li, F. Chen, J. Cheng, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5304–5306.
- [14] P. Hanson, R. A. A. J. Hendrickx, J. R. L. Smith, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 745–761.
- [15] A. Rioz-Martínez, G. De Gonzalo, D. E. T. Pazmiño, M. W. Fraaije, V. Gotor, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6409–6416.
- [16] G. W. Buchanan, C. Reyes-Zamora, D. E. Clarke, *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 3895–3904.
- [17] C. M. M. Hendriks, P. Lamers, J. Engel, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3363–3368.
- [18] H. Marom, S. Antonov, Y. Popowski, M. Gozin, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5240–5246.

- [19] W. S. Matthews, J. E. Bares, J. E. Bartmess, F. J. Cornforth, G. E. Drucker, R. J. McCallum, G. J. McCollum, N. R. Vanier, F. G. Bordwell, Z. Margolin, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7006–7014.
- [20] A. Messara, N. Vanthuyne, P. Diter, M. Elhabiri, A. Panossian, G. Hanquet, E. Magnier, F. R. Leroux, *Submitted* **2021**.
- [21] P. Goswami, S. Ali, M. M. Khan, A. T. Khan, *Arkivoc* **2007**, 82–89.
- [22] M. Yasuda, K. Kiyokawa, K. Osaki, A. Baba, *Organometallics* **2009**, *28*, 132–139.
- [23] B. Lecea, J. M. Aizpurua, C. P. Palomo, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4657–4665.
- [24] A. R. Hajipour, A. Zarei, A. E. Ruoho, *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1039–1050.
- [25] S. Jammi, D. Mouysset, D. Siri, M. P. Bertrand, L. Feray, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1589–1603.
- [26] T. J. Donohoe, M. A. Kabeshov, A. H. Rathi, I. E. D. Smith, *Synlett* **2010**, 2956–2958.
- [27] G. L. Lange, C. Gottardo, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1473–1479.
- [28] S. Nagasawa, Y. Sasano, Y. Iwabuchi, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 10276–10279.
- [29] O. Marrec, T. Billard, J. Vors, S. Pazenok, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 200–207.
- [30] H. Yang, F. Wang, X. Jiang, Y. Zhou, X. Xu, P. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13266–13270.
- [31] R. Zriba, E. Magnier, J. C. Blazejewski, *Synlett* **2009**, 1131–1135.
- [32] Y. Li, Y. Yang, J. Xin, P. Tang, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 755.
- [33] H. Kondo, M. Maeno, K. Hirano, N. Shibata, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 5522–5525.
- [34] A. A. Kolomeitsev, M. Vorobyev, H. Gillandt, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 449–454.
- [35] W. Zhang, J. Chen, J. H. Lin, J. C. Xiao, Y. C. Gu, *iScience* **2018**, *5*, 110–117.
- [36] D. C. Waddell, I. Thiel, T. D. Clark, S. T. Marcum, J. Mack, *Green Chem.* **2010**, *12*, 209–21.

Développement de nouvelles méthodes d'insertion du groupement trifluorométhyléther

Résumé

Une réaction de trifluorométhoxylation de type réaction de Pummerer a été développée pour pallier au manque de méthodes simples et stéréosélectives d'insertion du groupe trifluorométhyléther. Celle-ci permet la génération du trifluorométhanolate lors de l'activation d'un sulfoxyde par un arylsulfonate de trifluorométhyle. L'oxydation des thioéthers alors obtenus mène aux sulfoxydes α -trifluorométhoxylés correspondants. Plusieurs sulfoxydes ont ainsi été synthétisés dont un de manière énantiopure. La fonctionnalisation des sulfoxydes racémiques a ensuite été abordée et a mené à la mise au point d'une méthode permettant leur méthylation. Un sulfoxyde α -trifluorométhoxylé α -méthylé diastéréopur a ainsi été préparé. L'insertion de motifs plus complexes ainsi qu'une seconde fonctionnalisation et l'emploi de sulfoxydes α -trifluorométhoxylés énantiopurs pourrait mener par la suite à des composés de configuration contrôlée dont le motif OCF_3 est porté par un carbone quaternaire. Parallèlement, une seconde méthode de trifluorométhoxylation a été développée suite au constat que la plupart des procédés actuels nécessitent l'emploi de réactifs dédiés souvent toxiques, onéreux ou peu pratiques. Cette méthode, ne faisant pas appel à de tels réactifs, repose sur la génération in situ de fluorophosgène à partir de triphosgène puis de l'anion trifluorométhanolate par réaction du fluorophosgène avec un ion fluorure. Plusieurs iodures d'alkyles ont ainsi pu être trifluorométhoxylés.

Mots clés : Chimie du fluor, Groupes fluorés émergents, Sulfoxydes, Réaction de Pummerer

Résumé en anglais

A Pummerer type trifluoromethoxylation reaction, where trifluoromethanolate is generated by activation of a sulfoxide by a trifluoromethyl arylsulfonate, has been developed to fill the gap of easy and stereoselective trifluoromethoxylation methods. The sulfides obtained have been then oxidized to afford the corresponding α -trifluoromethoxylated sulfoxides. Several of these compounds have been prepared including one in an enantiomerically pure form. The functionalization of a racemic trifluoromethoxylated sulfoxide has then been studied leading to a methylation procedure. Further investigation about more complex functionalizations, a second functionalization and functionalization of enantiomerically pure sulfoxides could be realized to afford structures of controlled configuration with a trifluoromethoxylated quaternary carbon. In the meantime, while most of the actual processes require specially designed reagents, a second trifluoromethoxylation reaction has been developed in which the generation of fluorophosgene from triphosgene leads to trifluoromethoxide after reaction with a fluoride ion. Several alkyl iodides have been trifluoromethoxylated using this method.

Keywords : Fluorine chemistry, Emerging fluorinated groups, Sulfoxides, Pummerer reaction