



Sulfilimines et sulfoximines énantiomériquement pures : synthèse et applications en catalyse

Thanh Nghi Le

► **To cite this version:**

Thanh Nghi Le. Sulfilimines et sulfoximines énantiomériquement pures : synthèse et applications en catalyse. Chimie organique. Université Paris-Saclay, 2015. Français. <NNT : 2015SACLS185>. <tel-01280545>

HAL Id: tel-01280545

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01280545>

Submitted on 29 Feb 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

NNT : 2015SACLS185

THESE DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY,
préparée à l'Université Paris Sud

ÉCOLE DOCTORALE N°571

Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes

Spécialité de doctorat : Chimie

Par

M. Thanh Nghi LE

Sulfilimines et sulfoximines énantiomériquement pures:
Synthèse et applications en catalyse

Thèse présentée et soutenue à Versailles, le 17 décembre 2015

Composition du Jury :

M. Thierry BRIGAUD, Professeur de l'Université de Cergy-Pontoise, Président du Jury
M. Thierry BILLARD, Directeur de Recherche CNRS, ICBMS, Université Claude Bernard - Lyon I, Rapporteur
M. Louis FENSTERBANK, Professeur de l'Université Pierre et Marie Curie, Rapporteur
M. Giang VO-THANH, Professeur Université Paris Sud, Directeur de thèse
M. Emmanuel MAGNIER, Directeur de Recherche CNRS, ILV, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, Co-Directeur de thèse
M. Patrick DITER, Maître de Conférences, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, Examineur



Titre : Sulfilimines et sulfoximines énantiomériquement pures : Synthèse et applications en catalyse

Mots clés : sulfoximine, sulfilimine, ligand, lithiation, fluor

Résumé : Les sulfoximines sont une famille de composés dont les domaines d'applications sont très variés. Elles sont utilisées comme auxiliaires, ou ligands pour la synthèse asymétrique et répertoriées comme groupements à forts potentiels dans des composés biologiquement actifs. Les sulfoximines fluorées sont bien plus rares et difficiles d'accès, mais de par les propriétés spéciales induites par le fluor, ont récemment attirés l'attention. Elles ont notamment été utilisées avec succès en tant que réactifs de (per)-fluoroalkylation ou comme groupements super-électroattracteurs. Cependant, il n'y a que de rares exemples de sulfoximines fluorées dans des composés bioactifs. De plus, à notre connaissance, les sulfoximines *S*-perfluoroalkylées n'ont encore jamais été utilisées comme ligands de métaux ou organocatalyseurs.

La thèse porte sur le développement de la synthèse et la fonctionnalisation des sulfoximines fluorées pour la préparation de ligands et d'organocatalyseurs, notamment en version énantiopure. Elle est divisée en 3 chapitres.

Le premier chapitre porte sur la synthèse des sulfoximines et des sulfilimines fluorées énantiopures. Sur différentes étapes de la synthèse de ces composés, plusieurs méthodes ont été utilisées, par exemple, la séparation de diastéréoisomères par l'acide camphorsulphonique, l'oxydation asymétrique de Kagan, Modena, Uemura et aussi l'imination oxydante asymétrique. La CFS (Chromatographie par Fluide Supercritique) semi-préparative a permis de séparer les différents énantiomères des sulfilimines fluorées. L'oxydation des sulfilimines a permis d'obtenir les sulfoximines énantiopures avec de bons rendements. Ces sulfilimines et sulfoximines ont des configurations absolues stables, leurs caractéristiques optiques ont été mesurées ainsi que leurs structures ont été déterminées par diffraction des rayons-X.

Le deuxième chapitre est principalement axé sur la *N*-fonctionnalisation des sulfoximines et leurs développements comme ligands et organocatalyseurs pour la catalyse. Nous avons pu montrer que l'utilisation des micro-ondes pour activer le couplage entre les sulfoximines libres et les aromatiques halogénés permettait d'obtenir de bons résultats et même de diminuer le temps de réaction par rapport à la méthode de chauffage conventionnel. Ce développement a également été utilisé pour préparer des ligands/organocatalyseurs chiraux. Ces nouveaux ligands, sulfoximines fluorées chirales, ont été appliqués dans des procédés de catalyse pour la réaction de Friedel-Crafts, de Biginelli et même comme réactif de Shibata asymétrique pour la trifluorométhylation. Nous avons montré également que ces composés peuvent être utilisés comme ligands ou organocatalyseurs chiraux dans la réaction de Mukaiyama ou de cycloaddition de Diels-Alder conduisant aux produits avec de bons rendements.

Le dernier chapitre est basé sur la fonctionnalisation des sulfoximines fluorées par une réaction inédite d'ortholithiation. Dans cette partie, nous démontrons que la fonction sulfoximine fluorée joue le rôle de groupe *ortho*-directeur. Cela nous a permis d'accéder à une grande variété de sulfoximines *ortho*-substituées aux structures totalement nouvelles. Les produits dérivés *ortho* ont été utilisés comme réactifs dans de nombreuses réactions: dans la réaction de Sonogashira, dans la préparation de nouveaux réactif de trifluorométhylation et dans la synthèse d'analogues de composés biologiquement actifs.

Title : Enantiomerically pure Sulfilimines and sulfoximines: Synthese and applications in catalysis

Keywords : sulfoximines, sulfilimines, ligands, lithiation, fluorine

Abstract: Sulfoximines belong to a family of compounds with various application areas. They are used as auxiliaries or ligands for asymmetric synthesis and classified as high potential groups in biologically active compounds. Fluorinated sulfoximines are even more scarce and difficult to access, but special properties induced by fluorine, have attracted particular attention. They have been successfully used as (per)-fluoroalkylating reagent or as super-electron withdrawing groups. However, there are only a few examples of fluorinated sulfoximines in bioactive compounds. To our knowledge, *S*-perfluoroalkylated sulfoximines have never been used as ligands of metals or organocatalysts so far.

The Thesis focuses on the synthesis and functionalization of fluorinated sulfoximines for the preparation of chiral ligands and/or organocatalysts. It is divided into three chapters.

The first chapter deals with the synthesis of enantiomerically pure fluorinated sulfoximines and sulfilimines. During our synthesis, several methods were used, for example, separation of diastereoisomers by using camphor sulphonic acid, and the asymmetric oxidation of Kagan, Modena, Uemura as well as the asymmetric oxidizing imination. The SFC (Supercritical Fluid Chromatography) semi-preparative permits to separate the different enantiomers of fluorinated sulfilimines. Oxidation of sulfilimines led to the formation of enantiopure sulfoximines in good yields. These sulfilimines and sulfoximines are stable retaining their absolute configuration. Optical characteristics were measured and their structures were determined by X-ray diffractions.

The second chapter focuses mainly on the *N*-functionalization of sulfoximines and their developments as organocatalysts and/or ligands for catalysis. Coupling reaction of free sulfoximines with halogenated aromatic under microwave activation led to the formation of products in good yields within short reaction time. This development has also been used to prepare chiral ligands/organocatalysts. These new chiral fluorinated sulfoximines have been applied in catalytic processes for Friedel-Crafts reaction, Biginelli transformation and as Shibata's asymmetric trifluoromethylation reagent. We also showed that these compounds may be used as chiral ligands or organocatalysts in Mukaiyama reaction or in Diels-Alder cycloaddition affording products in good yields.

The last chapter is based on the functionalization of fluorinated sulfoximines by an ortholithiation reaction. In this part, we have demonstrated that the fluorinated sulfoximine function acts as *ortho*-directing group. This allowed us to access a wide variety of new *ortho*-substituted sulfoximine structures. These *ortho*-derivatives were used as reagents in Sonogashira reaction, in the preparation of novel trifluoromethylation reagents and in the synthesis of some biologically active compound analogues.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je remercie très sincèrement les membres de mon jury, mes rapporteurs: le Docteur Thierry Billard et le Professeur Louis Fensterbank, le Professeur Thierry Brigaud d'avoir accepté de présider ce jury. Je les remercie pour leurs remarques et leurs critiques constructives et enrichissantes !

Je voudrais remercier le Ministère de l'Education et de la Formation du Viet Nam pour le financement de thèse. Je souhaite également remercier l'Institut Lavoisier de Versailles (ILV), l'Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (ICMMO) et l'Institut des Matières Médicinales (à Hanoi) pour m'avoir apporté une chance d'effectuer cette thèse en France.

Je tiens à exprimer mes plus vifs remerciements à mes deux directeurs de thèse, le Professeur Giang Vo-Thanh (LCM-ICMMO) et le Docteur Emmanuel Magnier (Fluor-ECHO-ILV) qui m'ont accueilli, encadré et dirigé lors de ce travail. Je les remercie de m'avoir fait confiance et de m'avoir soutenu ! Merci pour leurs patiences et leurs disponibilités pendant tout ce temps, ce qui m'a permis de réaliser mon travail de thèse dans les meilleures conditions possibles. Leurs rigueurs scientifiques et leurs qualités humaines m'ont beaucoup appris et m'ont profondément touché !

Je tiens à remercier chaleureusement à mes deux encadrants, le docteur Bruce Pégot et le docteur Patrick Diter. Merci de m'avoir aidé et soutenu pendant tout ce temps. Merci pour leurs conseils ainsi que l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail. Je sais bien que ce n'est pas facile de travailler avec un étudiant étranger comme moi. Je leur en suis très reconnaissant ! Merci Bruce pour un rappel de café tous les matins et de "Bún Bò" tous les midis. Merci Patrick, merci d'être là, merci de m'avoir supporté ! Merci pour tout le temps qu'il m'a consacré, surtout pendant ces six longs derniers mois de thèse, et de m'encourager non-stop: "On y arrivera ! On y arrivera !" Sa disponibilité et sa gentillesse tout au long de la réalisation de ce travail m'ont beaucoup impressionné !

Je souhaite également adresser mes remerciements au docteur Martial Toffano, au docteur Chloée Bournaud (LCM) d'avoir participé à l'encadrement mon travail, lors des réunions entre les deux équipes, à Emilie (LCM) pour les séparations en SFC et HPLC, au docteur Regis Guillot (ICMMO) pour les diffractions de rayons-X ! Merci Flavien et Estelle pour les analyses de RMN et de masse ! Merci Elsa et Betty de m'avoir encouragé, donné des conseils, et aidé pour les tests d'activité biologique !

La thèse, c'est aussi et surtout un laboratoire où l'on passe beaucoup de bon temps (bien qu'il pleuve au dehors) et où il est important de se sentir bien. J'adresse donc un grand merci à tous les membres dans "la maison fluorée". Merci Tonton Jean-Claude pour les premiers jours au labo. Merci Yohan et Céline pour les travaux précédents ! Merci Kiki-Guillaume, Simone-Cédric, Roux 2-Marion et Roux 1-Seb-Sébastien ! Un grand merci à Seb pour toute son aide au laboratoire, de m'avoir expliqué patiemment des choses compliquées, surtout les belles expressions françaises et des "gros" mots difficiles à comprendre au début. Je n'ai pas oublié de lui garder un petit baume de tigre comme souvenir ! L'équipe Fluor - On est vraiment une équipe sportive : footing, squash, tennis, danse !

J'adresse également ma gratitude aux gens d'ILV, à tous mes amis, les thésards et les stagiaires du laboratoire. Je tiens à les remercier pour leurs bons conseils et leur amitié, leur humour et l'enthousiasme pour m'avoir encouragé et aidé durant ces années. Merci l'équipe de Plaques Préparatives d'ECHO et monsieur le verrier pour éviter le scotch sur le verre !

Je tiens également à remercier mesdames, mesdemoiselles et messieurs, qui participent très souvent aux séminaires du vendredi midi avec les divers sujets de discussion (séries télé, films, sports, famille, politique, TP, TD... comme la vie quotidienne). Merci pour leur bonne humeur et leur sympathie et aussi leur richesse culturelle ! Ces moments m'ont vraiment beaucoup appris sur la culture française.

Finalement, je remercie chaleureusement ma grande famille, maman et papa, mon frère et ma sœur, merci d'être toujours là (au moins par téléphone ou "skype"), pour leur encouragements pendant toutes ces années ! Et en dernier lieu, un immense merci à ma femme, pour m'avoir encouragé et pour sa compagnie. Je tiens à la remercier surtout pour son soutien moral, la compréhension qu'elle m'a témoignée tout le long de ma thèse !!!

SOMMAIRE

ABREVIATIONS.....	V
INTRODUCTION GENERALE.....	3
I. Intérêt du fluor.....	3
1.1. Particularités physiques et chimiques du fluor.....	3
1.2. Développements récents de la chimie organique du fluor.....	3
II. Réactifs de trifluorométhylation.....	5
2.1. Voie radicalaire.....	5
2.2. Voie nucléophile.....	6
2.3. Voie électrophile.....	6
2.3.1. Réactifs à base des sulfoniums.....	7
2.3.2. Réactifs à base de l'iode hypervalent.....	8
2.3.3. Réactifs à base des sulfoximines.....	10
III. Les sulfoximines.....	11
3.1. Sulfoximines non fluorées.....	11
3.2. Sulfoximines perfluorées.....	12
3.2.1. Applications de sulfoximines fluorées.....	12
3.2.2. Synthèse de sulfoximines perfluorées.....	13
CHAPITRE I. PREPARATION DE SULFILIMINES ET SULFOXIMINES ENANTIOPURES.....	19
I. Synthèse de sulfoximines non-fluorées énantiopures.....	19
1.1. Obtention de sulfoximines chirales par dédoublement cinétique.....	19
1.2. Obtention de sulfoximines chirales à partir de sulfoxydes/sulfilimines énantiopures.....	21
II. Synthèse et application de sulfoximines fluorées énantiopures.....	22
2.1. Séparation par dédoublement de sulfoximine trifluorométhylée.....	22
2.2. Préparation de sulfoxydes et de sulfilimines perfluorés énantiopurs.....	22
2.3. Substitution nucléophile sur un sulfinate énantiopur.....	26
2.4. Séparation d'énantiomères par chromatographie supercritique (CFS).....	28
2.4.1. Séparation d'énantiomères perfluorés par CFS.....	28
2.4.2. Synthèse des sulfoximines perfluorées à partir des sulfilimines énantiopures.....	31
2.5. Application: Réactif de Shibata énantiomériquement pur.....	33
2.5.1. Préparation et caractéristiques du réactif.....	33
2.5.2. Essai dans une réaction de trifluorométhylation avec un β -cétoester.....	34
III. Conclusion.....	34
IV. Partie expérimentale – Chapitre I.....	36
4.1. Généralités.....	36
4.2. Synthèse des sulfilimines et sulfoximines fluorées.....	37
4.2.1. Procédure générale pour la préparation des sulfoxydes fluorés.....	37
4.2.2. La préparation de la NH-sulfilimine.....	40
4.2.3. Procédure générale pour la préparation de sulfilimines N-acétylées à partir de sulfoxydes correspondants.....	41
4.2.4. Procédure générale pour la préparation de sulfoximines N-acétylées à partir de sulfilimines correspondantes.....	43

4.2.5.	Procédure générale pour la préparation de sulfoximines-NH à partir de sulfoximines N-acétylées correspondantes	45
4.2.6.	La préparation de la N-méthyle-S-Trifluorométhyle-S-phényle sulfoximine	47
4.2.7.	La préparation de la N,N-Diméthyle-S-Trifluorométhyle-S-phényle sulfoximinium de triflate.....	48
V.	Annexes – Chapitre I.....	49
CHAPITRE II. N-FONCTIONNALISATION DE SULFOXIMINES ET DEVELOPPEMENTS.....		67
I.	N-fonctionnalisation de sulfoximines fluorées.....	67
1.1.	<i>Bibliographie</i>	67
1.1.1.	Réaction de fonctionnalisation de l'atome d'azote des sulfoximines non-fluorées.....	67
1.1.2.	Réaction de fonctionnalisation de l'atome d'azote des sulfoximines perfluorées	69
1.1.3.	Réaction de substitution nucléophile.....	70
1.2.	<i>Optimisation des conditions par micro-ondes</i>	71
1.3.	<i>Généralisation avec des dérivés halogénés aromatiques</i>	71
II.	Sulfoximines fluorées comme ligands ou comme organocatalyseurs	74
2.1.	<i>Préparation de ligands et d'organocatalyseurs</i>	74
2.1.1.	Bis-sulfoximines	74
2.1.2.	Sulfoximine-benzyle-amino	76
2.1.3.	Sulfoximines à base de thiourées	77
2.2.	<i>Quelques applications en catalyse</i>	79
2.2.1.	Réaction de Diels-Alder	79
2.2.2.	Réaction de Mukaiyama.....	80
2.2.3.	Réaction de Biginelli	82
2.2.4.	Réaction de Friedel-Crafts	83
III.	Partie expérimentale – Chapitre II	86
3.1.	<i>Les procédures pour N-fonctionnalisation de sulfoximines fluorées</i>	86
3.1.1.	Mode opératoire pour la réaction de N-substitution nucléophile de sulfoximine.....	86
3.1.2.	Procédure pour la réaction de couplage catalysée par le cuivre et sous la condition d'activation Micro-ondes.....	88
3.2.	<i>Fluorinated sulfoximines as ligands or as organocatalysts in organic synthesis</i>	93
3.2.1.	Procédure générale pour la préparation de ligands bis-sulfoximine.....	93
3.2.2.	Procédure générale pour la préparation de sulfoximines thiourées	95
3.2.3.	Procédure générale pour la préparation de ligands benzyle-amino-sulfoximine	98
3.3.	<i>Procédure générale pour la réaction de cycloaddition d'Hetero-Diels-Alder</i>	99
3.4.	<i>Procédure générale pour la réaction de Mukaiyama - Type d'Aldolisation</i>	101
3.5.	<i>Procédure générale pour la réaction de Biginelli</i>	102
3.6.	<i>Procédure générale pour la réaction d'alkylation de Friedel-Crafts</i>	103
CHAPITRE III. LES SULFOXIMINES DANS LA REACTION D'ORTHOLITHIATION		107
I.	Bibliographie.....	107
1.1.	<i>Réaction d'ortholithiation</i>	107
1.1.1.	Introduction	107
1.1.2.	Mécanisme	108
1.1.3.	Bases	109
1.1.4.	Groupes orthodirecteurs	110
1.2.	<i>Ortholithiation avec des sulfoximines non-fluorées</i>	112
II.	Sulfoximines perfluoroalkylées dans la réaction d'ortholithiation	115
2.1.	<i>Optimisation de la réaction</i>	116

2.1.1.	Nature de la sulfoximine	116
2.1.2.	Influence de la sulfoximine et du nombre d'équivalent de base lithiée	117
2.2.	Généralisation de la méthode.....	120
2.2.1	Electrophiles monofonctionnels	120
2.2.2	Electrophiles bifonctionnels – Réaction de cyclisation	123
III.	Nouveaux développements des sulfoximines ortho-substituées.....	128
3.1.	<i>Sulfoximines ortho-substituées dans la réaction de Sonogashira</i>	<i>128</i>
3.2.	<i>Sulfoximines ortho-substituées dans la synthèse d'analogues de composé bioactif.....</i>	<i>130</i>
3.3.	<i>Nouveaux réactifs de perfluoroalkylation dérivés d'iode hypervalent</i>	<i>132</i>
3.3.1	Réactif de Trifluorométhylation	132
3.3.2	Réactif de Trifluorométhylthiolation.....	133
IV.	Conclusion et Perspectives	134
V.	Partie expérimentale – Chapitre III.....	135
5.1.	<i>La préparation de sulfoximines N-protégées comme des précurseurs</i>	<i>135</i>
5.1.1.	Préparation du S-Trifluorométhyle-S-phényle sulfoximine N-TMS	135
5.1.2.	Préparation du S-Trifluorométhyle-S-phényle sulfoximine N-méthylée.....	136
5.2.	<i>Sulfoximines fluorées comme groupe ortho-directeur dans la réaction d'ortholithiation</i>	<i>137</i>
5.3.1.	Procédure générale pour la réaction d'ortholithiation de sulfoximine.....	137
5.3.2.	La réaction d'ortholithiation dans certains cas particuliers d'électrophile	147
5.3.	<i>L'Application des produits ortho-substitués.....</i>	<i>153</i>
5.3.1.	Dans la réaction de couplage de Sonogashira.....	153
5.3.2.	Dans la synthèse des analogues de composé biologiquement actif	156
5.3.3.	Synthèse d'analogue de réactif de fluoroalkylation électrophile.....	162
	CONCLUSION GENERALE.....	171
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	173

ABREVIATIONS

Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
CFS	Chromatographie par fluide supercritique
CHP	Hydroperoxyde du cumène
CSA	Acide camphorsulfonique
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCM	Dichlorométhane
DMAP	<i>p</i> -Diméthylamino pyridine
DME	Diméthoxyéthane
DMEDA	<i>N,N'</i> -Dimethyldiamino d'éthylène
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
GC	Chromatographie en phase gazeuse
GDM	Groupe ortho-Directeur de Métalation
HMDS	Hexaméthylidisilazane
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
m-CPBA	Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
MO	Micro-ondes
PTC	Catalyse par phase transfert
S _N Ar	Réaction de substitution nucléophile sur aromatique
TBHP	L'Hydroperoxyde du <i>tert</i> -Butyle
TBS	<i>tert</i> -Butylsilyle
TCICA	Acide trichloroisocyanurique
TEA	Triéthyle amine
Tf ₂ O	Anhydride triflique

TfOH	Acide triflique
THF	Tétrahydrofurane
TLC	Chromatographie sur couche mince
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tétraméthyl d'éthylènediamine
TMSCl	Chlorure de triméthylsilyle
Ts	<i>p</i> -Toluène sulfonyle ou <i>p</i> -Tosyle
UV	Ultra-violet

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

I. Intérêt du fluor

1.1. Particularités physiques et chimiques du fluor

Le fluor présente le paradoxe d'être le treizième élément le plus répandu dans la croûte terrestre, loin devant tous les autres halogènes et de n'être présent que dans fort peu de molécules organiques.¹ Il existe principalement sous trois formes minérales: la fluorite ou fluorospar (CaF_2), la cryolite (Na_3AlF_6) et l'apatite ($\text{Ca}_5(\text{F,Cl})(\text{PO}_4)_3$). Le fluor moléculaire (F_2) a été isolé pour la première fois en 1886 lors de l'électrolyse d'un mélange HF-KF par Henri Moissan (prix Nobel de Chimie en 1906²). Au niveau des caractéristiques physiques, il possède la plus forte électronégativité de la classification périodique ($\chi = 4.0$ selon l'échelle de Pauling), et une taille relativement réduite (rayon de van der Waals : $r = 1,47$ Å soit entre un atome d'hydrogène et d'oxygène).³ Ces caractéristiques font de cet atome un élément à part dont les applications sont multiples et sans cesse réinventées.⁴

1.2. Développements récents de la chimie organique du fluor

Le développement de la chimie organique du fluor est une conséquence directe du projet Manhattan (1941-1954) qui a impliqué la recherche de procédés pour la production d'HF et d' UF_6 . Elle est réellement née au début des années 1950 avec le développement des premières molécules fluorées ayant une activité biologique.

Le développement de l'acétate de 9- α -fluorohydrocortisone (anti-inflammatoire 11 fois plus actif que son homologue non fluoré) et celui du 5-fluorouracil (anti-cancérogène) illustrent les effets biologiques résultant de l'introduction d'atomes de fluor dans les médicaments. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces effets:⁵ modification de la lipophilie et de la stabilité métabolique, ou encore des interactions plus fortes avec les récepteurs biologiques.⁶

¹ D. O'Hagan, D. B. Harper, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127.

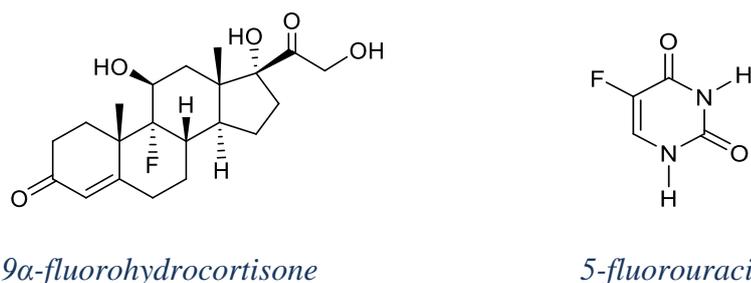
² M. Leblanc, *L'Actualité Chimique*, **2006**, *301-302*, 27.

³ (a) D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308. (b) A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441.

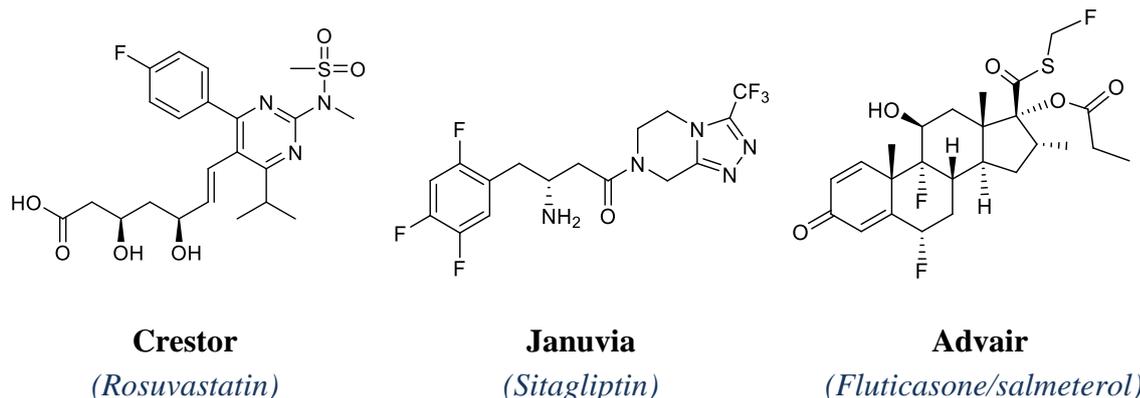
⁴ W. R. Dolbier Jr. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 157.

⁵ (a) R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow, *Organofluorine Chemistry, Principles and commercial Applications*, New York **1994**. (b) L. Hunter, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1.

⁶ (a) R. E. Banks, *J. Fluorine Chem.* **1998**, *87*, 1. (b) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881.

*9α-fluorohydrocortisone**5-fluorouracil***Figure 1. Deux exemples de composés pharmaceutiques fluorés**

Pour toutes ces raisons, l'atome de fluor est devenu un enjeu important dans les stratégies de développement de composés bioactifs.⁷ Aujourd'hui, environ 30% des produits en agrochimie,⁸ et 25% en pharmaceutiques⁹ contiennent au moins un atome de fluor. En 2015, parmi les dix médicaments les plus vendus, trois sont des molécules fluorées (Figure 2).¹⁰

*Anti hypercholestérolémie**Anti diabète**Traitement de l'asthme***Crestor**
(*Rosuvastatin*)**Januvia**
(*Sitagliptin*)**Advair**
(*Fluticasone/salmeterol*)**Figure 2. Les 3 produits fluorés sur les 10 médicaments les plus vendus (4/2014 - 3/2015)**

Cependant l'intérêt du fluor ne s'est pas limité à ce seul domaine. Son importance s'est également accrue dans la chimie des matériaux.¹¹ Il est employé de façon remarquable en

⁷ (a) J.-P. Bégulé, D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*. Wiley **2008**. (b) I. Ojima, *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, Blackwell: Oxford **2009**. (c) J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432.

⁸ (a) P. Jeschke, *Chem. Bio. Chem.* **2004**, *5*, 570. (b) T. Fujiwara, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 16.

⁹ S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.

¹⁰ https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=List_of_largest_selling_pharmaceutical_products&redirect=no.

¹¹ P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry*. Wiley-VCH: Weinheim **2004**.

électronique dans les matériaux semi-conducteurs,¹² les batteries au lithium,¹³ les cellules solaires,¹⁴ ou encore les cristaux liquides.¹⁵

L'importance pris par cet atome a poussé les chimistes à créer de nouveaux réactifs de fluoration ou de perfluoroalkylation. L'intérêt s'est porté peu à peu vers des groupements plus élaborés comme CF₃ qui est actuellement l'un des plus utilisés,¹⁶ puis vers d'autres motifs plus originaux comme OCF₃, SCF₃ et SF₅.¹⁷

II. Réactifs de trifluorométhylation

Ils sont classés en trois catégories : radicalaire, nucléophile et électrophile.¹⁸ Ces trois voies d'approche sont très développées et leur présentation exhaustive serait trop longue et hors sujet. Elles sont brièvement évoquées dans la suite.

2.1. Voie radicalaire

La voie radicalaire est la plus ancienne, avec des sources du radical CF₃ très variées (CF₃SO₂Cl, CF₃SO₂Na, CF₃SO₂SPh, Xanthate, CF₃I, CF₃COOAg, Bi(CF₃)₃...) et avec des initiations par voie chimique, électrochimique ou par photolyse.¹⁹ Par exemple, en utilisant un catalyseur photo-redox, MacMillan a obtenu des résultats très élégants dans la perspective de synthèse rapide de dérivés pharmaceutiques fluorés (Schéma 1).

¹² T. Nakajima, *Fluorine-carbon and fluoride-carbon materials*, Marcel Dekker, Inc. **1995**.

¹³ D. P. Curran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1174.

¹⁴ T. Nakajima, H. Groult, *Fluorinated Materials for Energy Conversion*. Elsevier **2005**.

¹⁵ M. Bremer, P. Kirsch, M. Klasen-Memmer, K. Tarumi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8880.

¹⁶ (a) H. Yale, *J. Med. Pharm. Chem.* **1959**, *1*, 121. (b) C. Hansch, A. Leo, *Substitution Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*. Wiley **1979**. (c) J. Nie, H.-C. Guo, D. Cahard, J.-A. Ma, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 455. (d) O. A. Tomashenko, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475. (e) W. Zhu, J. Wang, S. Wang, Z. Gu, J. L. Acena, K. Izawa, H. Liu, V. A. Soloshonok, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 37.

¹⁷ (a) B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3. (b) R. Islam, J. W. Lynch, *Br. J. Pharmacol.* **2012**, *165*, 2707. (c) X.-H. Xu, K. Matsuzaki, N. Shibata, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 731.

¹⁸ (a) M. A. McClinton, D. A. McClinton, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6555. (b) J.-A. Ma, D. Cahard, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 975. (c) H. Steiner, *Chimica Oggi - Chemistry Today*, **2015**, *33*, 26.

¹⁹ (a) R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2856. (b) D. A. Nagib, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, *480*, 224. (c) A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8950. (d) C. Ni, M. Hu, J. Hu, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 765.

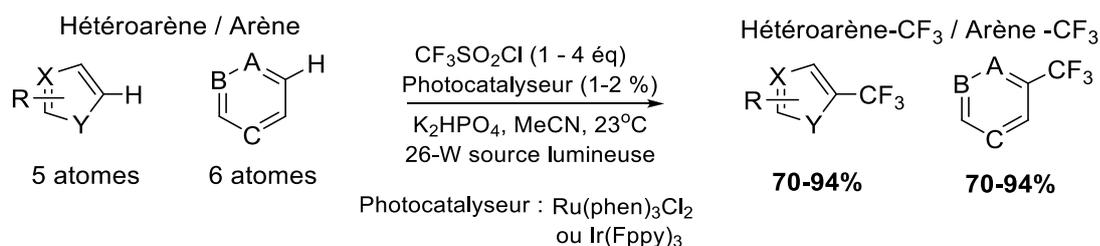


Schéma 1. Trifluorométhylation catalysée par photocatalyse radicalaire

2.2. Voie nucléophile

Il est difficile de générer l'anion trifluorométhylé en raison de l'élimination rapide d'un ion fluorure conduisant à un carbène. Il est donc nécessaire de le masquer pour éviter ce problème, comme dans le réactif de Ruppert-Prakash (CF_3SiMe_3),²⁰ ou ceux de Langlois.²¹ Plus récemment, d'autres réactifs ont été développés comme les complexes à base de cuivre CuCF_3 ,²² dont un exemple d'utilisation est présenté sur le schéma 2.²³

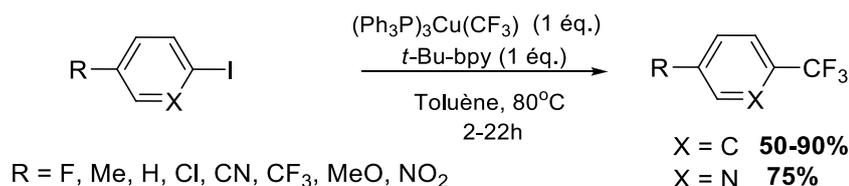


Schéma 2. Exemples de trifluorométhylation par voie nucléophile

2.3. Voie électrophile

Il est également extrêmement difficile de générer un cation trifluorométhylé sans passer par un précurseur qui délivre *in situ* ce groupement. Les précurseurs sont principalement au nombre de trois : les sulfoniums, les dérivés de l'iode hypervalent et les sulfoximines perfluorées.²⁴

²⁰ (a) G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 757. (b) R. P. Singh, J. M. Shreeve, *Tetrahedron* **2000**, 56, 7613. (c) W. B. Motherwell, L. J. Storey, *Synlett.* **2002**, 4, 646. (d) B. R. Langlois, T. Billard, *Synthesis* **2003**, 185.

²¹ (a) B. R. Langlois, T. Billard, S. Roussel, *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 173. (b) S. Roussel, T. Billard, B. R. Langlois, L. Saint-James, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 939.

²² A. Lishchynskiy, Z. Mazloomi, V. V. Grushin, *Synlett.* **2015**, 26, 45.

²³ O. A. Tomashenko, E. C. Escudero-Adán, M. M. Belmonte, V. V. Grushin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7655.

²⁴ N. Shibata, A. Matsnev, D. Cahard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**. DOI:10.3762/bjoc.6.65.

2.3.1. Réactifs à base des sulfoniums

Les premiers sels de sulfonium trifluorométhylé ont été synthétisés par le groupe de Yagupolskii en 1984 à partir des sulfoxydes perfluorés correspondants (Schéma 3).²⁵ Le groupe de Shreeve et notre groupe ont proposé plus tard des synthèses plus courtes et pratiques de ces diarylsulfoniums **3**.²⁶

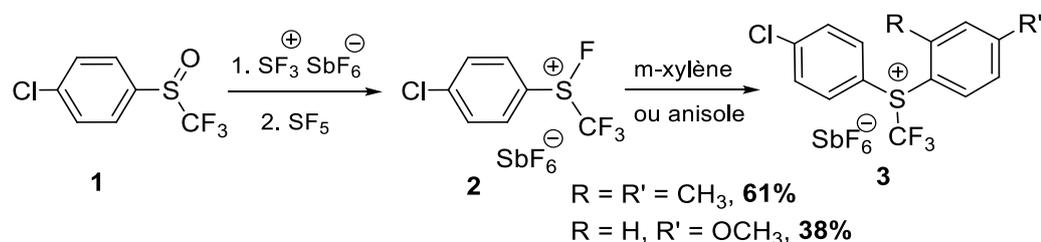


Schéma 3. Le premier réactif de trifluorométhylation électrophile (Yagupolskii 1984)

Ils ont ensuite connu de grands développements notamment dans les années 1990 lorsque Umemoto *et al.*²⁷ ont préparé avec succès des sulfoniums cycliques de trifluorométhylation (Schéma 4), puis leur analogues de sélénium ou encore de tellure.

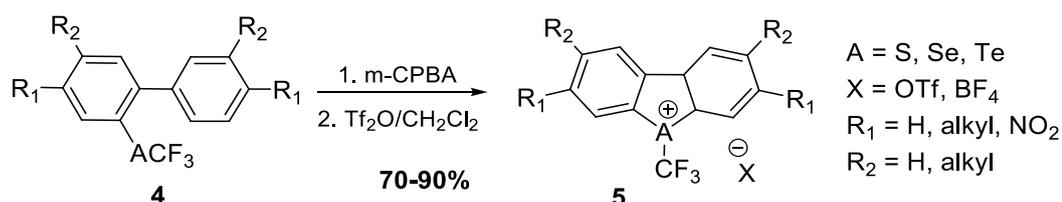


Schéma 4. Les sulfoniums cycliques pour trifluorométhylation électrophile (Umemoto 1990)

Par la suite de nouveaux sulfoniums trifluorométhylés cycliques furent décrits par Shibata²⁸ (Schéma 5).

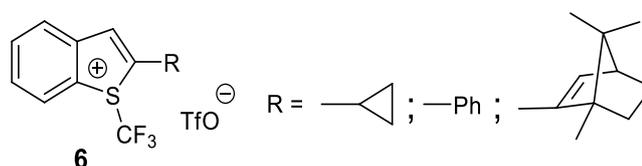


Schéma 5. Les sulfoniums cycliques pour la trifluorométhylation électrophile (Shibata 2010)

²⁵ L.M. Yagupolskii, N. V. Kondratenko, G. N. Timofeeva, *J. Org. Chem. USSR* **1984**, 20, 103.

²⁶ (a) J. J. Yang, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2656. (b) E. Magnier, J.-C. Blazejewski, M. Tordeux, C. Wakselman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1279.

²⁷ (a) T. Umemoto, S. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3579. (b) T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2156. (c) T. Umemoto, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1757.

²⁸ A. Mastnev, S. Noritake, Y. Nomura, E. Tokunaga, S. Nakamura, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 572.

Notre groupe²⁹ a également travaillé à l'amélioration et à la simplification de la synthèse des sulfoniums cycliques trifluorométhylés (Schéma 6). L'activation du triflate de potassium par l'anhydride triflique permet alors de réaliser la réaction de cyclisation avec un biphényl en une seule étape.

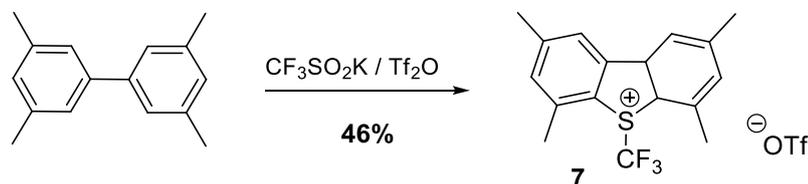


Schéma 6. Synthèse du réactif de type Umemoto en une étape et sans solvant (Magnier2009)

2.3.2. Réactifs à base de l'iode hypervalent

Le premier réactif de trifluorométhylation à base d'iode hypervalent a été découvert par Togni *et al.* en 2006.³⁰ Désormais ils se déclinent sous plusieurs formes, tout d'abord dérivée de l'acide 2-iodobenzoïque puis du 2-(2-iodophenyl)propan-2-ol, c'est-à-dire deux produits aromatiques *ortho*-iodé (Figure 3). Leurs potentiels en tant que réactif de trifluorométhylation électrophile permet de les utiliser avec une multitude de nucléophiles.³¹

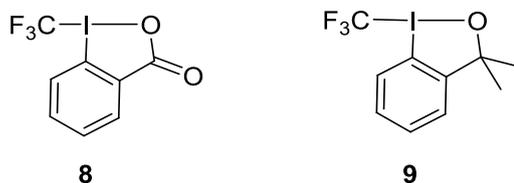


Figure 3. Les deux réactifs de trifluorométhylation de Togni (2006)

La synthèse des réactifs de Togni **8** et **9** est décrite par le schéma 7. Ils sont préparés selon une stratégie commune à partir de l'acide benzoïque *ortho*-iodé.³²

²⁹ Y. Macé, B. Raymondeau, C. Pradet, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1390.

³⁰ P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579.

³¹ (a) A. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4986. (b) P. Eisenberger, I. Kieltsch, N. Armanino, A. Togni, *Chem. Commun.* **2008**, 1575. (c) I. Kieltsch, P. Eisenberger, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 754. (d) K. Stanek, R. Koller, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7678. (e) V. Matoušek, E. Pietrasiak, L. Sigrist, B. Czarniecki, A. Togni, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3087.

³² V. Matoušek, E. Pietrasiak, R. Schwenk, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6763.

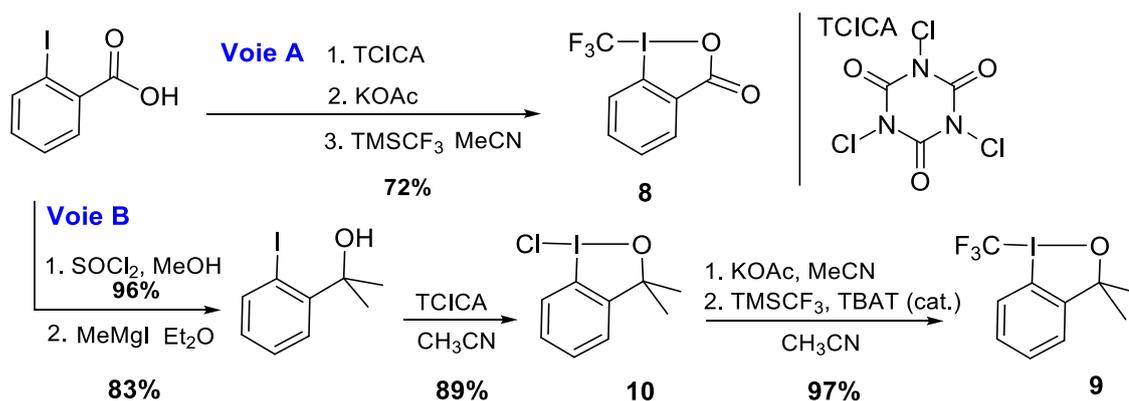


Schéma 7. Synthèses de deux réactifs de Togni

Ces dérivés perfluorés de l'iode hypervalent font l'objet constant de nouveaux développements. Ainsi, nous pouvons citer deux innovations importantes qui conduisent aux réactifs de difluorométhylation **11** et de trifluorométhylthiolation **12** (Schéma 8).³³

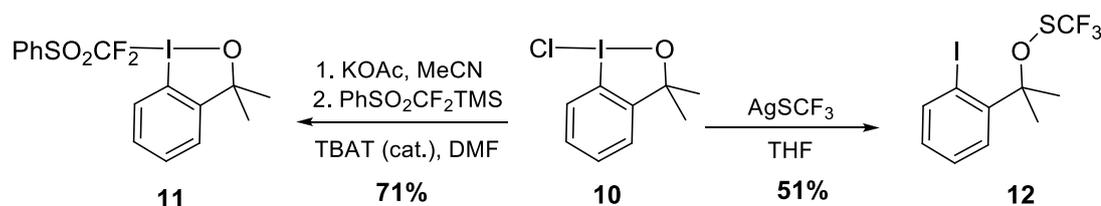
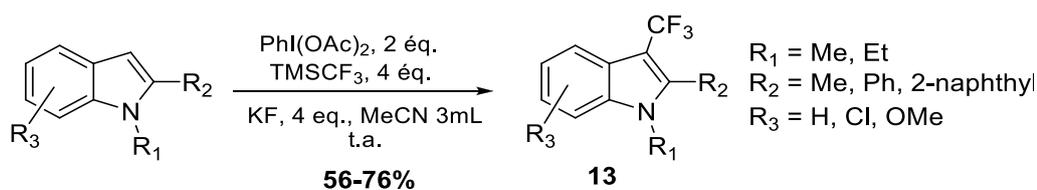


Schéma 8. Réactifs de difluorométhylation et de trifluorométhylthiolation

Ces réactifs peuvent également comme dans le cas du composé **9** être préparés *in situ* pour réagir avec des dérivés de l'indole (Schéma 9).³⁴

Schéma 9. Réactif de trifluorométhylation à base de l'iode hypervalent formé *in situ*

³³ (a) G. C. Geary, E. G. Hope, K. Singh, A. M. Stuart, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 9263. (b) X. Shao, X. Wang, T. Yang, L. Lu, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3457. (c) W. Zhang, J. Zhu, J. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5006.

³⁴ C. Xu, J. Liu, W. Ming, Y. Liu, J. Liu, M. Wang, Q. Liu, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 9104.

2.3.3. Réactifs à base des sulfoximines

L'idée d'utiliser des sulfoximines comme réactifs de trifluorométhylation électrophile a été développée initialement par Adachi et Ishihara,³⁵ puis rapidement reprise par le groupe de Shibata.³⁶

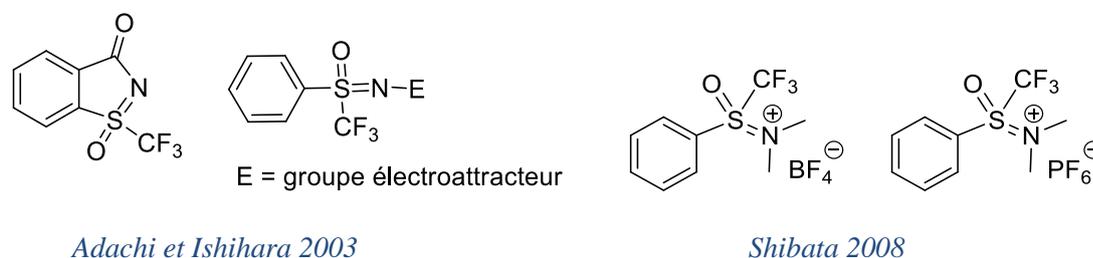


Figure 4. Les réactifs de trifluorométhylation à partir de sulfoximine

La polyvalence de ces réactifs a permis également de modifier le substituant perfluoré par un groupement CF_2H comme dans le réactif de Hu et d'Olah ou CFH_2 pour le réactif de Shibata et plus récemment par des groupements CF_2Br , CFCl_2 et CFHCl par notre équipe (Figure 5).³⁷

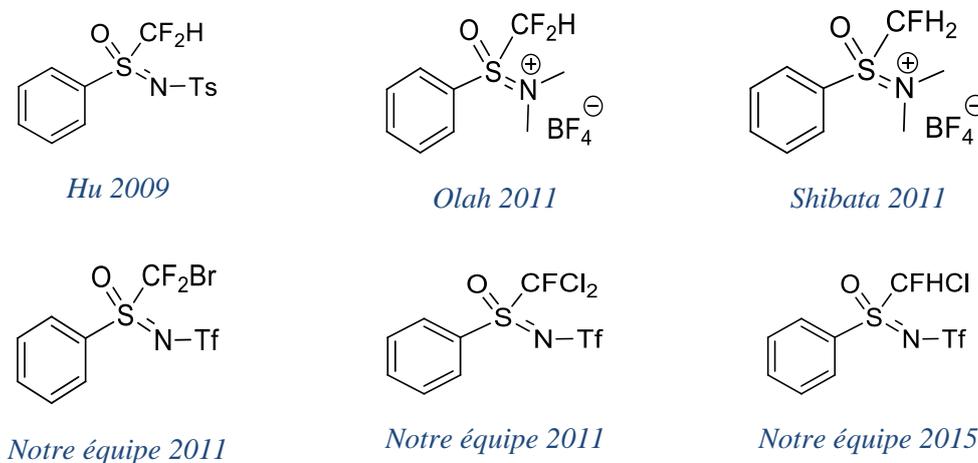


Figure 5. Les réactifs de mono- et difluorométhylation à partir de sulfoximine

Il est à noter que de légères modifications de la structure des sulfoximines monofluorées permettent de les transformer en réactifs de monofluorocyclopropanation³⁸ **14** ou de

³⁵ K. Adachi, S. Ishihara, *Japanese patent*, **2003**, 20030388769.

³⁶ S. Noritake, N. Shibata, S. Nakamura, T. Toru, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3465.

³⁷ (a) W. Zang, F. Wang, J. Hu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2109. (b) G. K. S. Prakash, Z. Zhang, F. Wang, C. Ni, G. A. Olah, *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 792. (c) B. Pégot, C. Urban, A. Bourne, T. N. Le, S. Bouvet, J. Marrot, P. Diter, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3069.

³⁸ X. Shen, W. Zhang, L. Zhang, T. Luo, X. Wan, Y. Gu, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6966.

monofluorométhylation **14** et **15** (Figure 6).³⁹ La modification du substituant présent sur l'atome d'azote en passant d'un groupement tosylate à un *tert*-Butylsilyl (TBS) conduit également à des réactifs de mono- et de difluorométhylation nucléophile⁴⁰ **16** et **17**.

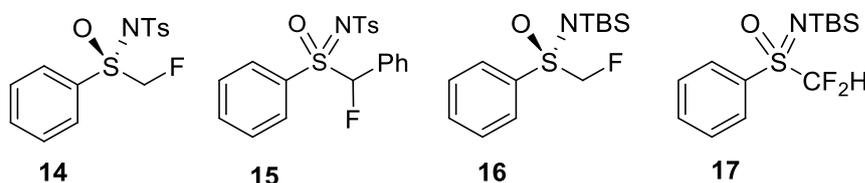


Figure 6. Les réactifs de mono- et difluorométhylation de Hu

Cependant, les propriétés des sulfoximines ne s'arrêtent pas à ces quelques exemples. Ce groupement original a également été utilisé pour d'autres applications.

III. Les sulfoximines

3.1. Sulfoximines non fluorées



Figure 7. La Méthionine sulfoximine et la Buthionine sulfoximine

La méthionine sulfoximine (MSO)⁴¹ et la buthionine sulfoximine (BSO),⁴² possèdent des activités biologiques. Ces deux produits ont ouvert la voie au développement de ces composés en chimie pharmaceutique⁴³ comme en agrochimie.⁴⁴ La chiralité de ce

³⁹ (a) X. Shen, M. Zhou, C. Ni, W. Zhang, J. Hu, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 117. (b) W. Zhang, W. Huang, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9858.

⁴⁰ (a) X. Shen, W. Zhang, C. Ni, Y. Gu, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16999. (b) X. Shen, W. Miao, C. Ni, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 775. (c) X. Shen, Q. Liu, T. Luo, J. Hu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6795.

⁴¹ H. H. Bailey, *Chem.-Biol. Interact.* **1998**, *239*, 111.

⁴² (a) G. K. Balendiran, R. Dabur, D. Fraser, *Cell. Biochem. Funct.* **2004**, *22*, 343. (b) A. Ongaro, A. Pellati, M. De Mattei, F. De Terlizzi, C. R. Rossi, L. G. Campana, *Anti-Cancer Drugs* **2015**, *26*, 284.

⁴³ U. Lücking, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9399.

⁴⁴ (a) Y. Zhu, M. R. Loso, G. B. Watson, T. C. Sparks, R. B. Rogers, J. X. Huang, B. C. Gerwick, J. M. Babcock, D. Kelley, V. B. Hegde, B. M. Nugent, J. M. Renga, I. Denholm, K. Gorman, G. J. DeBoer, J. Hasler, T. Meade, J. D. Thomas, *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 2950. (b) A. Jeanguenat, *Pest. Manag. Sci.* **2013**, *69*, 7.

groupement fonctionnel original en ont également fait un synthon ou un auxiliaire très prisé en synthèse asymétrique.⁴⁵

3.2. Sulfoximines perfluorées

3.2.1. Applications de sulfoximines fluorées

L'apport du fluor a tout d'abord été utilisé pour exalter les effets électroniques de ce groupement permettant de les classer parmi les super électroattracteurs.⁴⁶ Cette propriété a trouvé des applications en chimie des matériaux, comme dans la synthèse de cristaux liquides **18** et **19** (Figure 5).⁴⁷

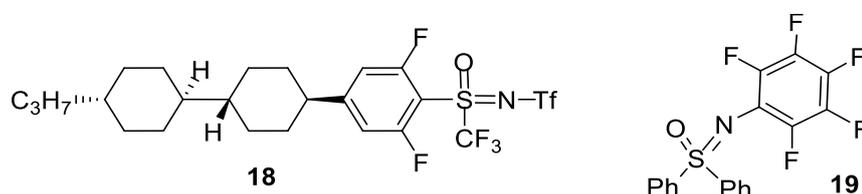


Figure 8. Deux sulfoximines utilisées en synthèse de cristaux liquides

Plus récemment, des chromophores⁴⁸ exploitant cette propriété ont été préparés par notre équipe en collaboration avec le groupe du Dr. Blanchard-Desce. La présence de la fonction sulfoximine perfluorée permet d'obtenir à la fois un effet bathochrome et des composés fluorescents **20** qui absorbent dans le proche UV et émettent dans le visible (Schéma 10).

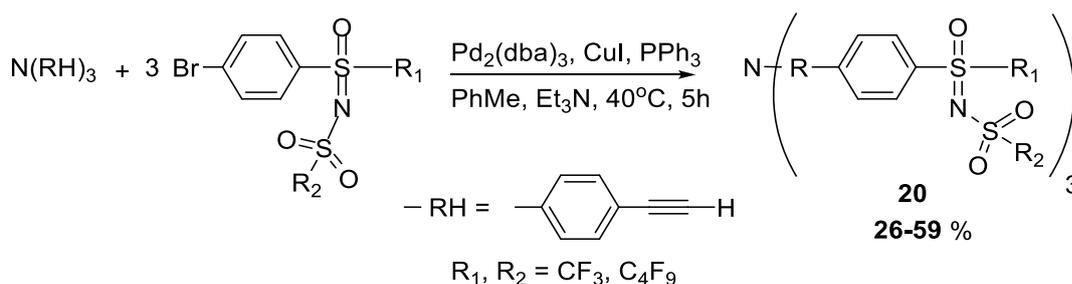


Schéma 10. Préparation de chromophores contenant des groupes sulfoximines fluorées

⁴⁵ (a) M. Frings, I. Thomé, C. Bolm, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1443. (b) J. Sedelmeier, T. Hammerer, C. Bolm, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 917. (c) V. Spohr, J. P. Kaiser, M. Reggelin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 500.

⁴⁶ F. Terrier, E. Magnier, E. Kizilian, C. Wakselman, E. Buncel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5563.

⁴⁷ P. Kirsch, M. Lenges, D. Kühne, K.-P. Wanczek, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 797.

⁴⁸ (a) Y. Macé, C. Urban, C. Pradet, J. Marrot, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 3150. (b) C. Rouxel, C. Le Droumaguet, Y. Macé, S. Clift, O. Mongin, E. Magnier, M. Blanchard-Desce, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12487.

Ensuite comme dans le cas de leurs homologues non fluorés, plusieurs sulfoximines perfluorées ont montré des applications biologiques intéressantes comme le composé **21** (Figure 9) aux propriétés anticancéreuses.⁴⁹

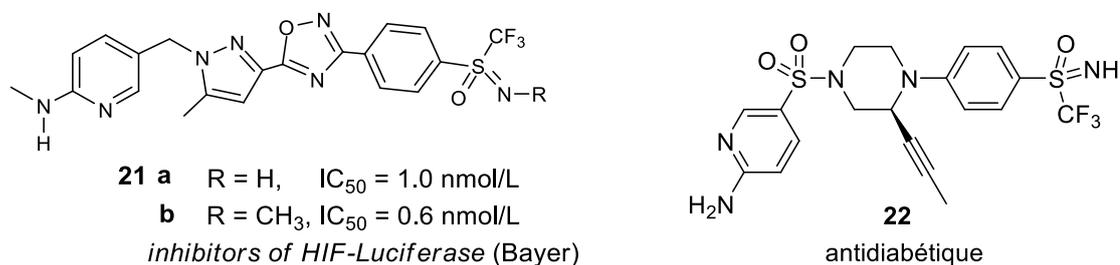


Figure 9. Sulfoximines trifluorométhylées biologiquement actives

Plus récemment en 2014, Nishimura⁵⁰ a développé une sulfoximine trifluorométhylée **22** aux propriétés antidiabétiques en employant notre stratégie de synthèse.

La principale limitation au développement des sulfoximines perfluoroalkylées provenait des difficultés posées par leur préparation. Nous allons maintenant présenter l'évolution de ces méthodes et les améliorations apportées par notre groupe pour lever le verrou de leur synthèse.

3.2.2. Synthèse de sulfoximines perfluorées

a) Synthèse de Yagupolskii : Premières sulfoximines perfluorées

En 1984, Yagupolskii *et al.* ont proposé la première synthèse de sulfoximines *S*-trifluorométhylées par réaction d'imination oxydative du sulfoxyde perfluoré correspondant en série aromatique⁵¹ en employant l'azoture de sodium dans l'oléum à haute température (Schéma 11). Notre équipe a proposé en 2003, une adaptation de la précédente méthodologie afin de l'étendre à la préparation de *S*-alkyle-*S*-perfluoroalkyle-sulfoximines.⁵²

⁴⁹ M. Haerter, H. Beck, P. Ellinghaus, K. Berhoerster, S. Greschat, K.-H. Thierauch, F. Suessmeier, *German Patent, WO 2010054764*, **2010**.

⁵⁰ N. Nishimura, M. H. Norman, L. Liu, K. C. Yang, K. S. Ashton, M. D. Bartberger, S. Chmait, J. Chen, R. Cupples, C. Fotsch, J. Helmering, S. R. Jordan, R. K. Kunz, L. D. Pennington, S. F. Poon, A. Siegmund, G. Sivits, D. J. Lloyd, C. Hale, D. J. St. Jean, Jr. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3094.

⁵¹ (a) N.V. Kondratenko, O.A. Radchenko, L.M. Yagupol'skii, *Zh. Org. Khim.* **1984**, *20*, 2250. (b) L. M. Yagupol'skii, *J. Fluorine Chem.* **1987**, *36*, 1.

⁵² E. Magnier, C. Wakselman, *Synthesis* **2003**, *4*, 565.

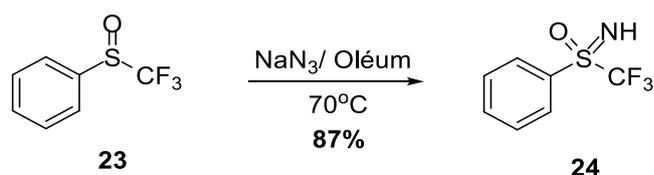


Schéma 11. Première sulfoximine perfluorée

b) Synthèse de Bolm : Par l'intermédiaire d'un fluorure

En 2011, Bolm et son équipe ont présenté une nouvelle voie d'accès aux sulfoximines perfluorées (Schéma 12).⁵³ Les deux étapes-clés sont deux substitutions nucléophiles successives tout d'abord d'un chlorure en fluorure de sulfoximine puis de ce dernier par un groupement trifluorométhyle à l'aide du réactif de Ruppert-Prakash.

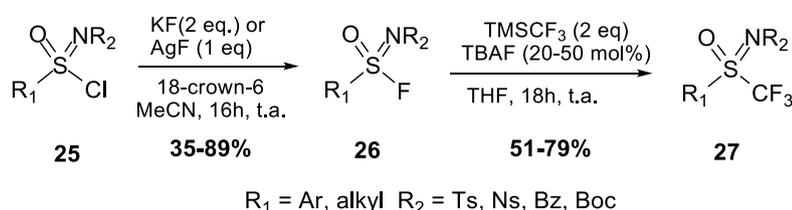


Schéma 12. La préparation des sulfoximines par un échange de groupement

Ces synthèses présentent l'inconvénient, pour la première d'utiliser des conditions opératoires drastiques, et pour la seconde d'être limitée à la synthèse de sulfoximines trifluorométhylées.

c) Développements du laboratoire sur la synthèse de sulfoximines perfluorées

Pour obtenir une plus grande variation dans la structure des sulfoximines, une stratégie originale a été développée au sein de notre équipe.⁵⁴ Nous avons publié la transformation de sulfoxydes perfluoroalkylées **28**, activés par l'anhydride triflique, en sulfilimines par un mécanisme de type Ritter. L'oxydation des sulfilimines **29** par le permanganate de potassium, suivie d'une hydrolyse acide conduit à la sulfoximine attendue **30** avec des rendements globaux de 49 à 94% (Schéma 13).

⁵³ R. Kowalczyk, A. J. F. Edmunds, R. G. Hall, C. Bolm, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 768.

⁵⁴ (a) Y. Macé, C. Urban, C. Pradet, J. Marrot, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3150.
 (b) C. Urban, Y. Macé, F. Cadoret, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2805.

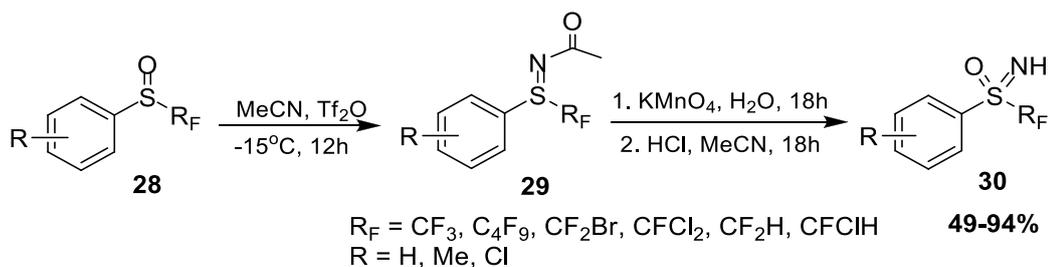


Schéma 13. Sulfoximines perfluorées à partir des sulfoxydes correspondants

Les dernières améliorations apportées par notre groupe dans la synthèse de sulfoximines perfluorées ont porté sur la variation du groupement perfluoré pour développer de nouveaux réactifs de perfluoroalkylation. Comme nous venons de le montrer, il serait réducteur de limiter les propriétés des sulfoximines à cette seule application. Nous nous sommes alors intéressés au cours de ce travail de thèse à apporter une plus grande variation fonctionnelle à ces molécules.

Le début de ce manuscrit présente le premier défi que nous avons relevé. Les sulfoximines possèdent un centre stéréogène avec un atome de soufre tétraédrique porteur de quatre substituants différents. Or jusqu'à présent, aucune sulfoximine perfluorée chirale n'a encore été décrite. Devant l'importance de leurs homologues alkylées en synthèse asymétrique, il nous a paru judicieux d'isoler ce composé sous une forme énantiomériquement pure.

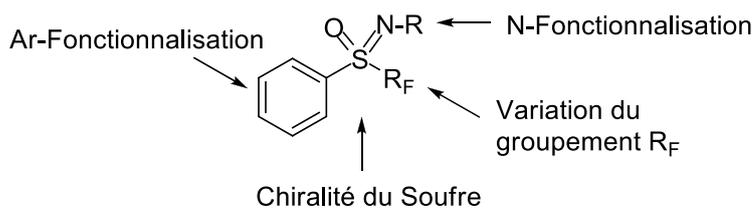


Figure 10. Les variations structurales possibles d'une sulfoximine

Dans un second temps, nos efforts se sont portés sur la *N*-fonctionnalisation de nos sulfoximines. Ceci dans le but d'étendre les applications à des composés polyfonctionnels. Nous avons étudié la possibilité de générer des ligands et de les employer en catalyse.

Dans une troisième partie, nous nous sommes intéressés à la modification du dernier groupe présent sur nos substrats : le noyau aromatique. Notre stratégie s'est alors portée sur l'utilisation des effets électroniques et complexant des sulfoximines pour réaliser des

réactions d'ortholithiation. Nous avons alors étendu l'utilisation des produits formés pour préparer des analogues de composés aux propriétés biologiques intéressantes.

**CHAPITRE I. PREPARATION DE SULFILIMINES ET
SULFOXIMINES ENANTIOPURES**

CHAPITRE I. PREPARATION DE SULFILIMINES ET SULFOXIMINES ENANTIOPURES

I. Synthèse de sulfoximines non-fluorées énantiopures

Les sulfoximines asymétriques ont été décrites par Trost⁵⁵ comme « des caméléons chimiques pour la synthèse asymétrique », mettant l'accent sur l'énorme potentiel de ces composés en catalyse énantiosélective. Pourtant lorsque nous avons débuté ce projet, aucune sulfoximine perfluorée optiquement active n'avait encore été décrite. Nous avons décidé de relever ce défi pour étudier l'influence du fluor sur l'activité catalytique de ces produits originaux. Nous avons recherché dans la littérature les méthodes décrites pour obtenir des sulfoximines énantiopures qui sont compatibles avec notre stratégie de synthèse pour les adapter à notre problématique.

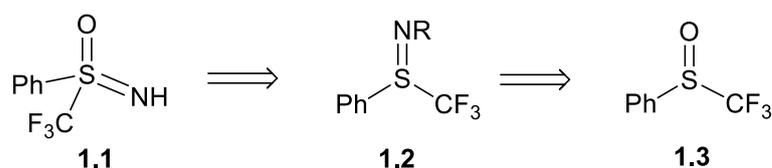


Schéma 1. 1. Stratégie de synthèse des sulfoximines à partir des sulfoxydes

Le centre stéréogène est présent dès le départ lors de la formation du sulfoxyde. Aussi nous avons donc le choix de préparer ces composés perfluorés sous forme chirale par synthèse asymétrique, ou alors de réaliser des dédoublements cinétiques des mélanges racémiques des produits obtenus. Nous nous contenterons de présenter dans cette partie, les méthodes d'obtention des sulfoximines *S*-alkylées chirales qui sont compatibles avec notre stratégie (Schéma 1.1). Puis nous détaillerons les résultats de nos travaux de synthèse asymétrique des produits perfluorés énantiomériquement purs.

1.1. Obtention de sulfoximines chirales par dédoublement cinétique

La préparation de sulfoximines énantiomériquement pures par dédoublement consiste à séparer les deux énantiomères en les associant à une molécule chirale. Cette méthode a été appliquée avec succès en série non fluorée à la formation de sels diastéréoisomères

⁵⁵ B. M. Trost, R. T. Matsuoka, *Synlett* **1992**, 27.

par Gais *et al.* (Schéma 1.2).⁵⁶ Ils ont associé la *S*-méthyle-*S*-phényle sulfoximine avec 0,6 éq. d'acide (+)-Camphorsulfonique (CSA) et séparé 80% de l'énantiomère (*S*)-(+)-**1.4** par cristallisation. Cette méthode présente généralement l'inconvénient de perdre 50% du substrat, mais dans ce cas, le traitement des « eaux mères » avec 0,1 éq. de CSA permet d'éliminer les restes de (*S*)-(+)-sulfoximine **1.4** pour récupérer 74% de son antipode (*R*)-(-)-**1.4** avec un excès énantiomérique pratiquement total.

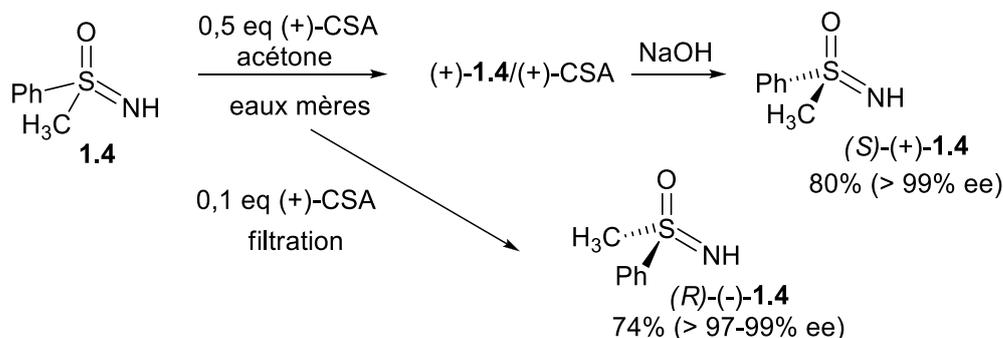


Schéma 1. 2. Dédoublage racémique de la *S*-méthyle-*S*-phényle sulfoximine

Les sulfoximines chirales peuvent également être obtenues par dédoublement cinétique d'un mélange racémique en transformant préférentiellement l'un des énantiomères d'un précurseur. Cette méthode a été appliquée récemment avec succès par Bolm *et al.*⁵⁷ lors de la réaction d'imination oxydante du sulfoxyde **1.5** sous forme racémique (Schéma 1.3). La sulfoximine chirale (*R*)-**1.6** a été isolée avec 88% d'excès énantiomérique pour un rendement de 37%. L'e.e. du (*S*)-**1.5** sulfoxyde n'ayant pas réagi n'est pas détaillé.

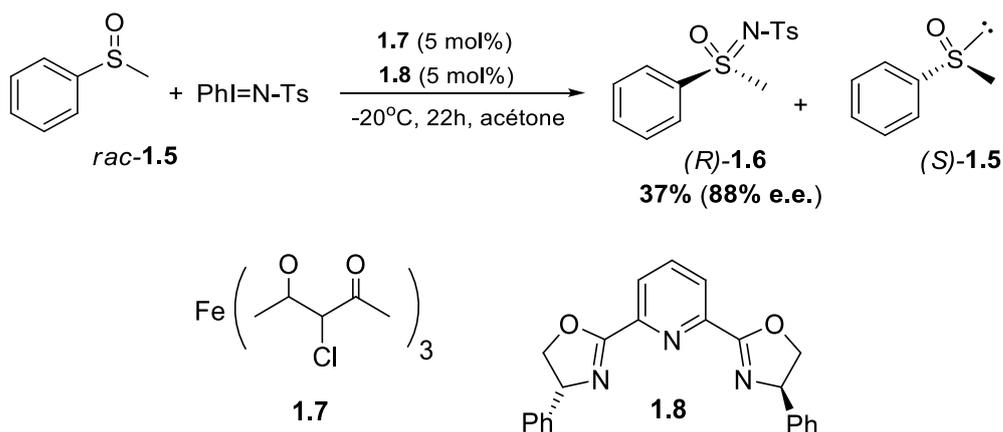


Schéma 1. 3. Sulfoximine énantiosélective à partir du sulfoxyde racémique

⁵⁶ J. Brandt, H.-J. Gais, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 909.

⁵⁷ J. Wang, M. Frings, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 966.

1.2. Obtention de sulfoximines chirales à partir de sulfoxydes/sulfilimines énantiopures

Plusieurs synthèses asymétriques des précurseurs chiraux des sulfoximines ont également été décrites. Par exemple, pour citer deux cas récents, premièrement à partir du sulfoxyde **1.9** énantiomériquement pur, Bolm *et al.*⁵⁸ ont réalisé une imination oxydante catalysée par un complexe du rhodium sans perte d'énantiosélectivité (Schéma 1.4).

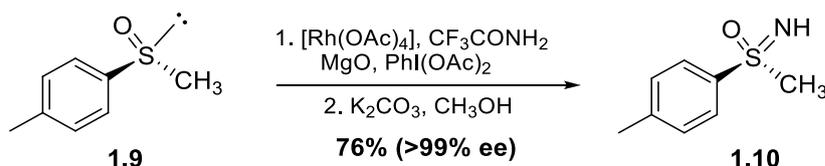


Schéma 1. 4. Sulfoximine énantiopure par oxydation du sulfoxyde correspondant

Le second exemple décrit l'utilisation de la sulfilimine **1.11** porteuse d'une copule chirale.⁵⁹ Après séparation des deux diastéréoisomères, ils ont été oxydés par l'acide méta-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) avec un rendement de 91% pour un e.d. de 71%. Après hydrolyse de l'auxiliaire chirale, la sulfoximine attendue **1.13** a été isolée avec un rendement de 41% et avec le même excès énantiomérique de 71% (Schéma 1.5).

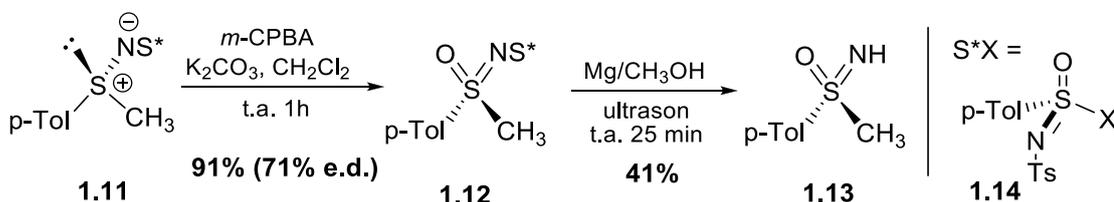


Schéma 1. 5. Sulfoximine énantiopure par oxydation de la sulfilimine correspondante

Ces deux exemples illustrent les différentes options qui s'offrent à nous si la séparation des énantiomères de notre sulfoximines perfluorées n'est pas réalisable: développer une synthèse asymétrique de sulfoxydes perfluorés ou alors réaliser un dédoublement cinétique des sulfilimines intermédiaires par oxydation.

⁵⁸ (a) Y. Tamura, J. Minamikawa, K. Sumoto, S. Fujii, M. Ikeda, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1239. (b) C. R. Johnson, R. A. Kirchhoff, H. G. Corkins, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2458. (c) H. Okamura, C. Bolm, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1305.

⁵⁹ F. Collet, R.H. Dodd, P. Dauban, *Org. Lett.* **2008**, 10, 5473.

II. Synthèse et application de sulfoximines fluorées énantiopures

Dans la suite de cette partie nous présenterons successivement les différents essais que nous avons effectués pour préparer des sulfoximines perfluorées chirales puis de ses deux précurseurs.

2.1. Séparation par dédoublement de sulfoximine trifluorométhylée

Pour notre première tentative, nous avons tenté de faire un dédoublement racémique en associant la *S*-Trifluorométhyle-*S*-phényle-*NH* sulfoximine **1.1** avec l'acide (+)-CSA selon le protocole décrit par Gais.⁵⁶ Malgré de nombreuses tentatives, nous n'avons jamais réussi à obtenir la moindre cristallisation des sels diastéréoisomères.

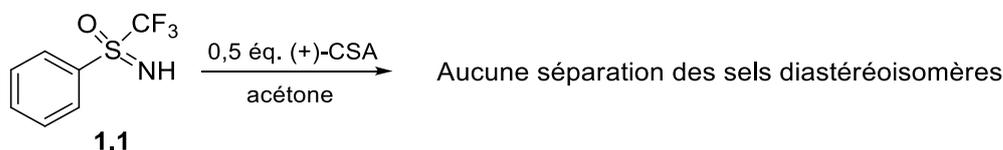


Schéma 1. 6. Dédoublement racémique de la *S*-Trifluorométhyle-*S*-phényle sulfoximine

Nous pouvons faire deux hypothèses pour expliquer cet échec. Premièrement, l'atome d'azote n'est peut-être pas assez basique pour réagir avec l'acide camphorsulfonique. Sans réaction acide-base, la formation de complexes diastéréoisomères n'est pas possible et la séparation des énantiomères ne se fait pas. Ou alors si le complexe se forme, nous n'avons pas trouvé les conditions optimales pour effectuer la cristallisation. Néanmoins, la première hypothèse semble la plus probable. En effet, nous avons essayé d'étudier par RMN du ¹⁹F la protonation des sulfoximines par ajout de quantités croissantes d'acides forts (HCl, H₂SO₄). Il semble que cette protonation n'ait pas lieu.

Nous avons alors abandonné cette méthode pour nous intéresser à la synthèse asymétrique des précurseurs de nos sulfoximines.

2.2. Préparation de sulfoxydes et de sulfilimines perfluorés énantiopurs

Comme pour les sulfoximines, aucun sulfoxyde perfluoré optiquement actif n'a encore été décrit dans la littérature. Nous nous sommes alors intéressés aux nombreuses stratégies possibles pour obtenir ces composés sous une forme énantiomériquement pure. Nous ne détaillerons pas ici l'ensemble des méthodes permettant de résoudre ce

problème, mais uniquement les principales que nous avons jugées les plus compatibles avec la synthèse de molécules perfluorées. Ces stratégies sont au nombre de trois :

- Le dédoublement de sulfoxydes racémiques⁶⁰ qui ne sera pas détaillé ici.
- L'oxydation asymétrique de thioéthers
- Par substitution nucléophile sur des groupements sulfinyles chiraux portant un ou plusieurs groupes partants.

L'oxydation asymétrique d'un thioéther est une méthode très employée pour obtenir des sulfoxydes avec de forts excès énantiomériques.⁶¹ L'utilisation des oxydants chiraux comme les oxaziridines de Davis⁶² peuvent conduire à de très bons excès énantiomériques. Mais les plus grands développements ont été faits en associant des peracides avec des complexes chiraux de titanes. Cette méthode fut à l'origine inspirée par le système de Sharpless développé pour l'époxydation des alcools allyliques,⁶³ qui est pourtant inefficace dans le cas de l'oxydation des thioéthers. Quelques modifications ont été apportées pour obtenir de bonnes énantiosélectivités sur ces substrats, rendant au passage ces nouveaux systèmes spécifiques aux sulfures. Le premier complexe a été développé par Kagan *et al.*⁶⁴ en associant le tétraisopropylate de titane et le diéthyltartrate comme ligand chiral avec un équivalent d'eau. Utilisé en quantité stœchiométrique avec un excès d'hydroperoxyde du cumène, il permet d'obtenir des énantiosélectivités pratiquement totales (Schéma 1.7).

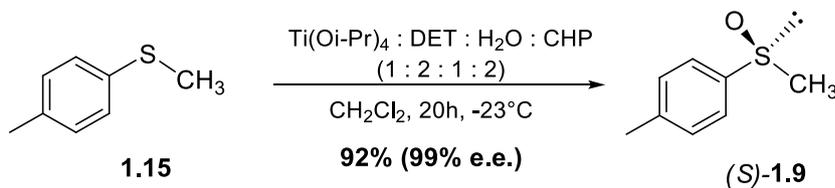


Schéma 1. 7. Oxydation asymétrique de Kagan du S-méthyle-S-(p-méthyle)phényle sulfure

⁶⁰ (a) K. Ogura, T. Uchida, M. Nogushi, A. Maruta, K. Ogata, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3331. (b) F.Toda, K. Mori, J. Okada, A. Itoh, K. Bamine, K. Fuji, *Chem. Lett.* **1988**, 131.

⁶¹ E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 4303.

⁶² F. A. Davis, M. C. Weismiller, C. K. Murphy, R. T. Reddy, B. C. Chen, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7274.

⁶³ T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5976.

⁶⁴ (a) P. Pitchen, E. Dunach, M. N. Deshmukh, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 8188. (b) P. Pitchen, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1049. (c) J.-L. Brunel, P. Diter, M. Duetsch, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8086.

Parallèlement à ces travaux, Modena *et al.*⁶⁵ sont arrivés à des résultats très proches en développant un système similaire en associant le tétraisopropylate de titane avec le diéthyltartrate en plus large excès (4 équivalents) en condition anhydre (Schéma 1.8).

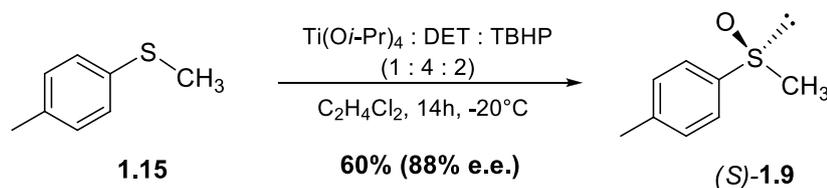


Schéma 1. 8. Oxydation asymétrique de Modena du sulfure 1.15

Nous avons testé successivement ces deux dernières méthodes. Tout d'abord avec le système développé par Kagan, en présence d'un équivalent d'eau, (Schéma 1.8) à -23°C aucune oxydation ne se produit quel que soit l'oxydant utilisé (hydroperoxyde du cumène ou de *tert*-butyle). L'utilisation du système de Modena avec 4 équivalents de diéthyltartrate comme auxiliaire chiral, ne donne pas plus satisfaction. Nous n'avons observé la formation de sulfoxyde qu'en remontant la température à 20°C en obtenant 13% de conversion mais aucune énantiosélectivité n'a pu être observée. Il est à noter que tous les excès énantiomériques ont été mesurés par HPLC sur colonne chirale.

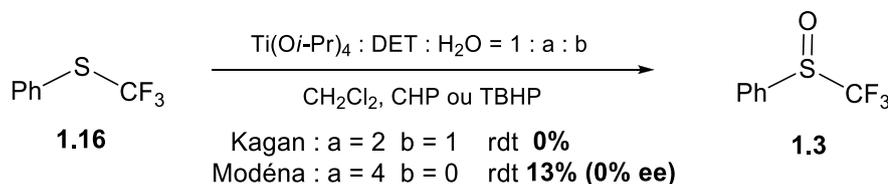


Schéma 1. 9. Oxydation asymétrique du S-Trifluorométhyle-S-phényle sulfure

L'ensemble de ces complexes du titane était connu pour donner d'excellentes énantiosélectivités lors de l'oxydation de thioéthers d'aryle et de méthyle riches en électrons. Dans notre cas la présence du groupement trifluorométhyle appauvrit trop l'atome de soufre qui ne s'oxyde pas dans ces conditions, rendant ces systèmes totalement inefficaces. Nous avons observé lors de nos synthèses racémiques de sulfoximines que les sulfilimines perfluorées étaient plus faciles à oxyder que les thioéthers correspondants. En effet, dans ce cas le permanganate de potassium est efficace alors qu'il ne parvient pas à oxyder les thioéthers perfluorés. Nous avons donc essayé de réaliser un dédoublement cinétique de la sulfilimine *N*-acétylée **1.17** par

⁶⁵ (a) F. D. Furia, G. Modena, R. Seraglia, *Synthesis* **1984**, 325. (b) F. Di Furia, G. Licini, G. Modena, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2575.

l'oxydation asymétrique.⁶⁶ Cette étape consiste à oxyder préférentiellement l'un des deux énantiomères de notre précurseur en contrôlant la conversion. L'expérience a été tentée tout d'abord avec le système de Kagan précédemment décrit (Schéma 1. 10). De nouveau, il s'est révélé totalement inefficace avec un substrat fluoré et aucune conversion en sulfoximine n'a été observée. Le complexe de Modena est également complètement inefficace dans ce cas et ce quelle que soit la température.

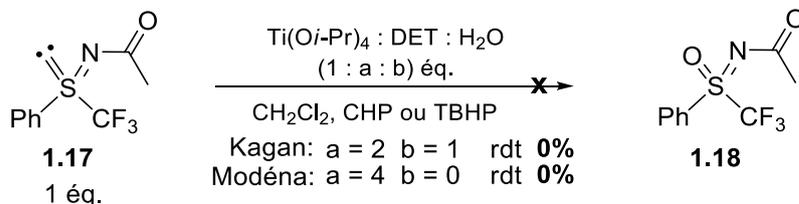


Schéma 1.10. Dédoublement cinétique de la sulfilimine 1.17 par les systèmes de Kagan et de Modena

Uemura avait apporté une amélioration au système d'oxydation asymétrique des thioéthers en sulfoxydes en remplaçant le ligand chiral. L'utilisation du binaphtol couplé au titane donne de faibles énantiosélectivités (54%) mais permet surtout de réaliser un dédoublement cinétique lors de la suroxydation préférentiellement l'un des énantiomères du sulfoxyde en sulfone. L'e.e. dépend alors de la conversion. Uemura a isolé le méthyle *para*-tolyle sulfoxyde après cette étape de suroxydation partielle avec un e.e. de 96% et un rendement de 24%.⁶⁷ L'oxydation préférentielle de l'un des énantiomères de la sulfilimine **1.17** avec ce système catalytique n'est pas plus efficace puisque aucune trace de sulfoximine n'a été observée (Schéma 1.11).

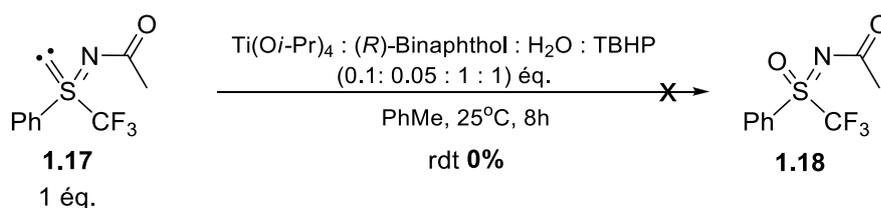


Schéma 1.11. Dédoublement cinétique de la sulfilimine 1.17 par le système d'Uemura

Devant l'impossibilité d'employer l'oxydation asymétrique, nous avons changé de stratégie en nous tournant vers une autre façon d'obtenir des sulfoxydes chiraux.

⁶⁶ F. Faigl, E. Fogassy, M. Nogradi, E. Palovics, J. Schindler, *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, *19*, 519.

⁶⁷ (a) N. Komatsu, M. Hashizume, T. Sugita, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4529. (b) N. Komatsu, M. Hashizume, T. Sugita, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7624.

2.3. Substitution nucléophile sur un sulfinat énantio pur

Les réactions de substitution nucléophile sur un centre sulfinyle chiral comptent parmi les synthèses asymétriques les plus efficaces pour obtenir des sulfoxydes avec de forts e.e. La méthode la plus employée utilise le *S*-*p*-tolylsulfinat de menthyle d'Andersen **1.19**.⁶⁸ Le déplacement par un magnésien du groupe menthyle se fait selon un mécanisme S_N2 avec une inversion totale de la configuration (Schéma 1.12).

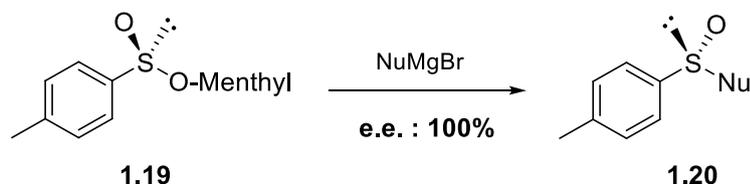


Schéma 1. 12. Réaction de substitution nucléophile sur le sulfinat d'Andersen

D'autres dérivés similaires sont également utilisés comme le (*R*)-(+)-alkyle ou aryle sulfinat de diacétone-D-glucose,⁶⁹ les *N*-sulfinyloxazolidinones,⁷⁰ ou le dioxathiolane oxyde cyclique dérivé du lactate d'éthyle⁷¹ avec le même succès. Nous nous sommes alors tournés vers les réactions de substitution nucléophile en utilisant le sulfinat d'Andersen. Pour déplacer le groupement menthyle, nous avons utilisé le réactif de Ruppert-Prakash.⁷² Une étape d'activation est nécessaire pour générer le nucléophile fluoré en utilisant un anion fluorure.

Nous avons initié cette réaction en utilisant tout d'abord du fluorure de césium avec CF₃SiMe₃ ou son homologue C₂F₅SiMe₃, générant les sulfoxydes attendus avec 52 et 54% de rendement. Cependant, aucune énantiosélectivité n'a été observée (Schéma 1.13).

⁶⁸ (a) H. Gilman, J. Robinson, N. J. Beaber, *J. Am. Chem. Soc.* **1926**, *48*, 2715. (b) K. K. Andersen *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 93. (c) K. K. Andersen, W. Gaffield, N. E. Papanikolaous, J. W. Foley, R. I. Perkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5637.

⁶⁹ F. Alcudia, I. Fernandez, N. Khair, J. M. Llera, *Phosphorus, Sulfur & Silicon*, **1993**, *74*, 393.

⁷⁰ D. A. Evans, M. M. Faul, L. Colombo, J. J. Bisaha, J. Clardy, D. Cherry, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5977.

⁷¹ H. B. Kagan, F. Rebiere, *Synlett*, **1990**, 643.

⁷² G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757.

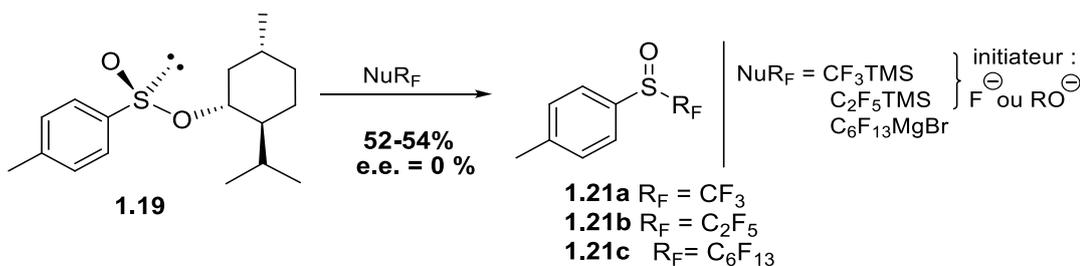


Schéma 1.13. Réaction de substitution nucléophile avec des réactifs perfluorés

Pour comprendre la perte de la chiralité, nous avons étudié les conditions d'isomérisation des sulfonates. Il est connu qu'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique permet d'obtenir un équilibre entre les deux diastéréoisomères du réactif d'Andersen par addition-élimination du chlorure sur l'atome de soufre (Schéma 1.14).⁷³ L'anion fluorure doit permettre le même équilibre qui provoque une racémisation du sulfinate et par conséquent du sulfoxyde attendu.

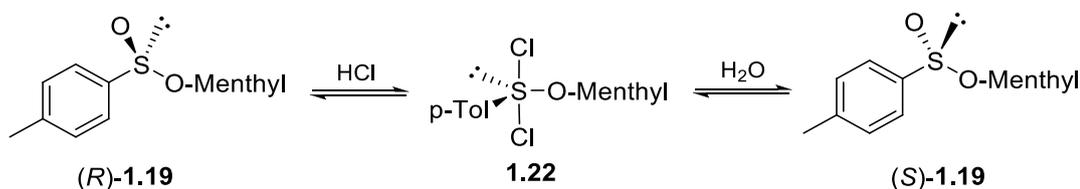


Schéma 1.14. Racémisation du sulfinate d'Andersen

Pour tenter de pallier cet inconvénient, nous avons remplacé l'initiateur par l'alcoolate du menthol. Mais si les rendements restent inchangés, nous n'avons pas eu plus de succès avec l'excès énantiomérique. Pour ne plus utiliser d'initiateur anionique, nous avons changé de nucléophile. La racémisation de sulfoxydes chiraux a déjà été décrite dans le cas d'utilisation d'anions lithiés,^{73,74} notre choix s'est donc porté sur l'utilisation d'un magnésien perfluoré. Le sulfoxyde a bien été formé avec un rendement de 52% mais toujours sous forme racémique.

La synthèse asymétrique de sulfoxydes perfluorés reste donc un challenge non résolu. C'est la première fois qu'une perte de la chiralité d'un centre chiral soufré est observée lors de l'utilisation de réactifs fluorés. Il est difficile d'être catégorique sur le mécanisme de racémisation : lors de l'addition du nucléophile sur le sulfinate ou par addition élimination sur le sulfoxyde. Nous avons donc abandonné cette méthode pour tenter de séparer nos énantiomères en appliquant une autre stratégie.

⁷³ G. Solladié, *Synthesis* **1981**, 185.

⁷⁴ (a) N. Furukawa, S. Ogawa, K. Matsumura, H. Fujihara, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6341. (b) L. Girodier, C. Maignan, F. Rouessac, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 857.

2.4. Séparation d'énantiomères par chromatographie supercritique (CFS)

Tous les excès énantiomériques des expériences précédentes ont été mesurés par HPLC sur colonne chirale. Il est donc possible de réaliser des associations diastéréoisomères avec la phase stationnaire pour séparer les énantiomères de nos sulfoxydes,⁷⁵ sulfilimines⁷⁶ et sulfoximines⁷⁷ perfluorés. La séparation des signaux pour chaque énantiomère de nos trois produits prouve qu'il n'y a pas d'interconversion entre eux. L'absence de racémique labile n'explique donc pas les mauvais résultats obtenus dans les synthèses précédentes. Notre nouvelle stratégie consiste maintenant à passer de la séparation analytique à la chromatographie préparative.

2.4.1. Séparation d'énantiomères perfluorés par CFS

a) Introduction générale sur la CFS

La chromatographie en phase supercritique (CFS)⁷⁸ est une méthode de séparation (analytique et préparative) qui fonctionne comme tous les autres systèmes de chromatographie. Les produits sont séparés en passant sur une phase stationnaire et sont entraînés par une phase mobile particulière : un fluide super critique, le dioxyde de carbone. Les autres parties de l'appareillage (pompe, four, colonne et détecteur) sont semblables à ceux des systèmes HPLC classiques (Figure 1.1).

- L'avantage de la CFS

Cette technique présente de nombreux avantages. Par exemple, l'analyse est généralement cinq fois plus rapide ce qui permet d'utiliser des colonnes beaucoup plus grandes pour obtenir une meilleure résolution de la séparation par rapport à une HPLC classique. De plus en comparaison avec la GC, la gamme de produits que l'on peut analyser est beaucoup plus vaste, allant des composés non-volatils, polaires, de grande masse molaire à ceux instables thermiquement.

⁷⁵ Séparation du sulfoxydeperfluoré : Colonne IB, Solvant : Hex/*i*PrOH 9/1, 0.70 mL/min, $\lambda = 254\text{nm}$, 20°C. $T_{R1} = 6,80$ et $T_{R2} = 7,13$ min.

⁷⁶ Séparation de la sulfilimineperfluorée : Colonne IB, Solvant : Hex/*i*PrOH 3/1, 0.70 mL/min, $\lambda = 254\text{nm}$, 20°C. $T_{R1} = 7,30$ et $T_{R2} = 10,05$ min.

⁷⁷ Séparation de la sulfoximineperfluorée : Colonne OJ-H. Solvant : Hex/*i*PrOH 3/1, 0.70 mL/min, $\lambda = 254\text{nm}$, 20°C. $T_{R1} = 14,67$ et $T_{R2} = 18,47$ min.

⁷⁸ (a) K. L. Williams, L. S. Sander, *J. Chromatogr. A.* **1997**, 785, 149. (b) W. Ren-Qi, O. Teng-Teng, T. Weihua, Ng. Siu-Choon, *Trends in Analytical Chemistry* **2012**, 37, 83.

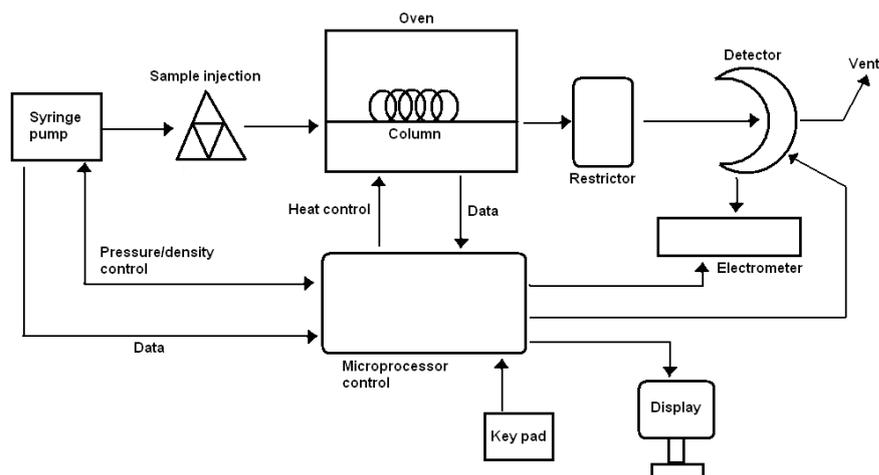


Figure 1. 1. Schéma général d'un appareil utilisant CFS⁷⁹

Le choix du détecteur avec la CFS est très vaste également. Il y a une bonne compatibilité avec les détecteurs de différentes sensibilités des autres techniques chromatographiques, comme le détecteur à ionisation de flamme employé classiquement en GC, ou encore les spectromètres de masse (MS ou FTIR).

Le dioxyde de carbone comme fluide supercritique apporte de nombreux avantages. Il possède un point critique facilement accessible (31,1°C à 74 bars) contrairement à l'eau (374,15°C à 221,2 bars). Dans ces conditions il a une grande diffusivité (proche des gaz), une plus faible viscosité et c'est un bon solvant pour de nombreux composés non ou peu polaires et dissout facilement les composés plus polaires grâce à l'ajout de co-solvant comme le méthanol. C'est donc une meilleure phase mobile que les gaz des GC et que les solvants classiques d'HPLC. Il est sans odeur, non toxique, facilement disponible, totalement recyclable et surtout moins cher par rapport aux autres phases mobiles chromatographiques

- Applications

La CFS permet de combiner les avantages de la GC et de l'HPLC. C'est pourquoi elle a trouvé de nombreuses applications dans plusieurs domaines : séparation de produits naturels, bioactifs, pétroliers ou encore de macromolécules (polymères). De plus, cette technique permet une récupération des solutés par simple détente de la phase mobile, les seules traces de solvants résiduels provenant des additifs polaires éventuellement ajoutés. Elle est donc parfaitement adaptée à la chromatographie préparative.

⁷⁹ D. A. Skoog, J. J. Leary, *Principles of Instrumental Analysis*, Saunders College Publishing, Philadelphia 1992.

b) Séparation des sulfilimines fluorées par CFS

L'étape suivante fut donc d'adapter les résultats obtenus en HPLC à la CFS. Généralement, la proximité des deux techniques permet de transposer assez facilement les résultats de l'une à l'autre. Cependant comme en HPLC, le changement de la phase mobile peut ruiner la séparation envisagée et les phases stationnaires doivent être adaptées. La colonne chirale Chiralpak IA dont nous disposons s'est révélée inutilisable pour la séparation des deux énantiomères de notre sulfoximine fluorée **1.1**. Nous avons repris notre stratégie précédente en essayant de séparer les précurseurs de cette molécule. De nouveau, ce fut un échec avec le sulfoxyde **1.3**, mais pas avec la sulfilimine **1.23**. Pour notre plus grand plaisir, nous avons réussi la séparation des deux énantiomères de la *S*-Trifluorométhyle-*S*-phényle sulfilimine en utilisant 5% de méthanol comme le co-solvant avec du dioxyde de carbone (Schéma 1.15).⁸⁰

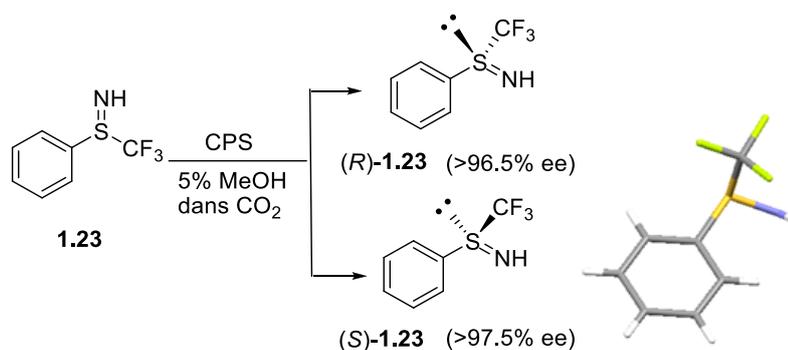


Schéma 1. 15. Séparation de deux énantiomères de la sulfilimine trifluorométhylée par CFS

Cette procédure a permis de séparer pour la première fois environ 350 mg des deux énantiomères d'une sulfoximine perfluorée ($T_{R1} = 20.77$ min et $T_{R2} = 22.55$ min). Aucune analogie avec des produits similaires n'était possible pour en déduire la configuration absolue des deux antipodes. Mais la cristallisation de l'un d'entre eux nous a permis d'obtenir une structure par diffractions aux rayons-X et ainsi d'avoir une attribution sans ambiguïté des énantiomères *R* et *S*.

Nous avons ensuite étendu notre protocole de séparation par CFS à d'autres composés fluoroalkylés similaires. Les énantiomères de sulfilimine *N*-acétylée

⁸⁰ Les conditions de séparation préparative: Colonne IA SemiPrep 250*20 mm; Solvent: 5% MeOH comme co-solvant avec CO₂ supercritique; Température de la colonne: 30°C; Pression : 100bars; Débit : 10mL/min.

dichlorofluorométhylée **1.24** et de sulfilimine *N*-acétylée bromodifluorométhylée **1.25** ont été séparés avec le même succès (Schéma 1.16).

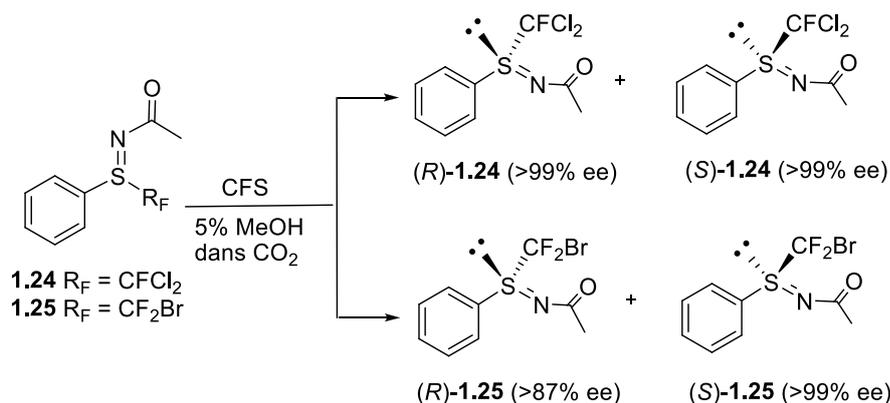


Schéma 1.16. Séparation des énantiomères des sulfilimines **1.24** et **1.25** par CFS

2.4.2. Synthèse des sulfoximines perfluorées à partir des sulfilimines énantiopures

Les deux énantiomères de nos sulfilimines trifluorométhylées (*R*)-**1.23** et (*S*)-**1.23** ont été oxydés par le permanganate de potassium pour conduire aux sulfoximines énantiopures attendues (Schéma 1.17). La pureté énantiomérique a été confirmée par HPLC sur colonne chirale et la configuration absolue a été attribuée une fois que la structure du produit (*R*)-(+)-**1.1** fut établie par une analyse par diffraction aux rayons-X (schéma 1.17). La réaction d'oxydation se produit donc bien avec une rétention de la configuration relative.

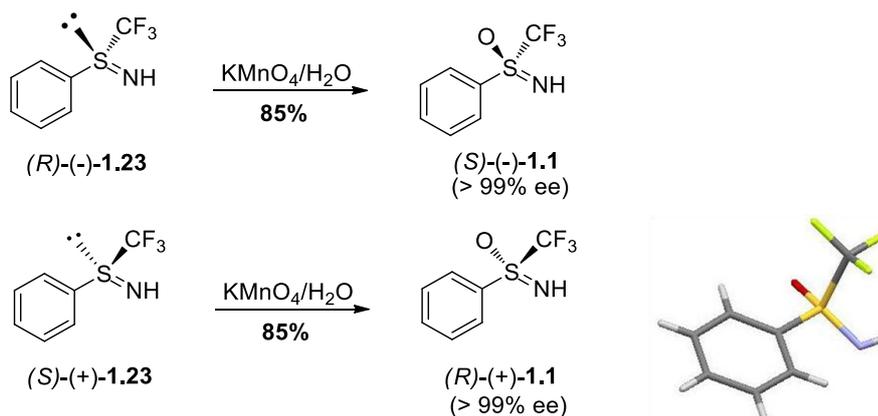
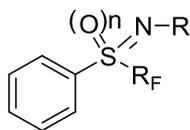


Schéma 1.17. Sulfoximines **1.1** énantiopures par oxydation des sulfilimines **1.23**

La stabilité des énantiomères (*S*)-(-)-**1.1** et (*R*)-(+)-**1.1** a été vérifiée au cours du temps. Après deux mois de stockage à température ambiante, aucune altération de l'e.e. n'a pu

Tableau 1. 1. $[\alpha]_D$ des sulfilimines et sulfoximines perfluorées énantiomériquement pures



Ent.	Produit	R _F	R	n	[α] _D ^{20a}	Configuration
1	(S)-(+)- 1.23	CF ₃	H	0	+ 68.4	(S) ^b
2	(R)-(-)- 1.23	CF ₃	H	0	- 68.2	(R) ^b
3	(S)-(+)- 1.24	CFCl ₂	Ac	0	+ 45.0	(S) ^c
4	(R)-(-)- 1.24	CFCl ₂	Ac	0	- 44.9	(R) ^c
5	(S)-(+)- 1.25	CF ₂ Br	Ac	0	+ 22.7	(S) ^c
6	(R)-(-)- 1.25	CF ₂ Br	Ac	0	- 23.0	(R) ^c
7	(R)-(+)- 1.1	CF ₃	H	1	+16.6	(R) ^b
8	(S)-(-)- 1.1	CF ₃	H	1	- 16.3	(S) ^b
9	(R)-(+)- 1.28	CFCl ₂	H	1	+ 4.6	(R) ^c
10	(S)-(-)- 1.28	CFCl ₂	H	1	- 4.78	(S) ^c
11	(R)-(+)- 1.29	CF ₂ Br	H	1	+ 3.94	(R) ^c
12	(S)-(-)- 1.29	CF ₂ Br	H	1	- 3.80	(S) ^c

a) [α]_D²⁰ mesurés dans l'acétone (Concentrations : entre 1.10⁻² to 4.10⁻² g/mL)

b) Configurations absolues déterminées par analyse aux rayon-X

c) Configurations absolues déduites par analogie du signe [α]_D²⁰

être mise en évidence. Nous avons alors oxydé l'ensemble de nos sulfilimines perfluorées énantiopures **1.24** et **1.25** pour conduire aux sulfoximines correspondantes **1.26** et **1.27**, respectivement (Schéma 1.18).

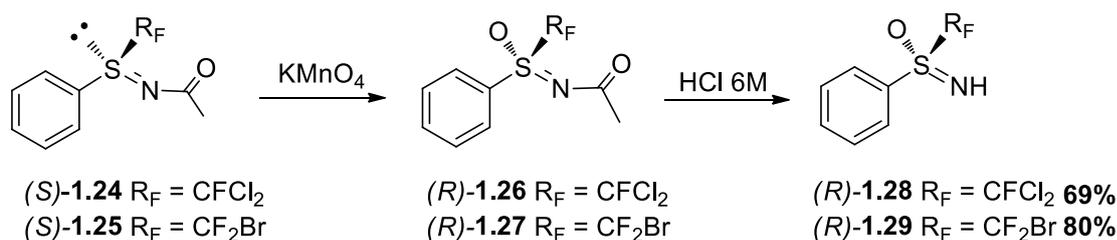


Schéma 1. 18. Préparation de sulfoximines fluorées énantiopures 1.28 et 1.29

Dans le tableau 1, nous avons regroupé l'ensemble des composés énantiomériquement purs que nous avons obtenus. Tous les pouvoirs rotatoires ont été mesurés dans des conditions opératoires similaires avec le même solvant : l'acétone. Ainsi d'après les configurations absolues confirmées par les analyses aux rayons-X, des sulfilimines (*S*)-(+)-**1.23** et (*R*)-(-)-**1.23** (entrées 1 et 2) et des sulfoximines (*R*)-(+)-**1.1** et (*S*)-(-)-**1.1** (entrées 7 et 8) couplées aux signes des pouvoirs rotatoires, nous avons par analogie, attribué celle des autres composés (entrées 3 à 7 et 9 à 12). Le faible pouvoir rotatoire observé pour les sulfoximines **1.28** et **1.29** (entrées 9 à 12) n'est pas due à une racémisation lors de l'oxydation des sulfilimines correspondantes. En effet, il est conforme aux données de la littérature pour les sulfoximines en série non fluorée.⁸¹ De plus, leur pureté énantiomérique a été confirmée par des analyses HPLC.

2.5. Application: Réactif de Shibata énantiomériquement pur

2.5.1. Préparation et caractéristiques du réactif

L'obtention de sulfoximines perfluorées optiquement pures nous a encouragés à tester leurs propriétés en synthèse asymétrique. Nous avons préparé un agent de trifluorométhylation électrophile : le réactif de Shibata énantiomériquement pur. Le protocole de synthèse décrit pour la version racémique⁸² a été repris avec la sulfilimine chirale (*S*)-(-)-**1.1** (schéma 1.19). L'atome d'azote subit successivement une double méthylation pour conduire au produit (*S*)-(-)-**1.31** avec un rendement global de 85% et une énantiosélectivité totale puisqu'aucune réaction n'a été effectuée sur l'atome de soufre porteur de la chiralité. Par analogie avec les sulfoximines précédentes, le pouvoir rotatoire négatif confirme la rétention de la configuration du centre asymétrique.

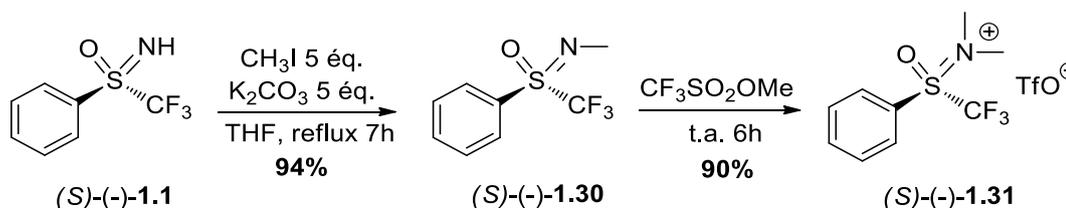


Schéma 1. 19. Préparation du réactif énantiopur de Shibata

⁸¹ C. R. Johnson, R. A. Kirchhoff, H. G. Corkins, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2458

⁸² S. Noritake, N. Shibata, S. Nakamura, T. Toru, M. Shiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3465.

2.5.2. Essai dans une réaction de trifluorométhylation avec un β -cétoester.

L'efficacité de ce premier réactif de trifluorométhylation énantiomériquement pur a été évaluée dans une réaction type. Nous l'avons fait réagir avec un β -cétoester dans des conditions standard décrites par Shibata (Schéma 1.20). La déprotonation par la base DBU entre les deux fonctions carbonylées génère un anion nucléophile qui additionne le groupement de trifluorométhyle.

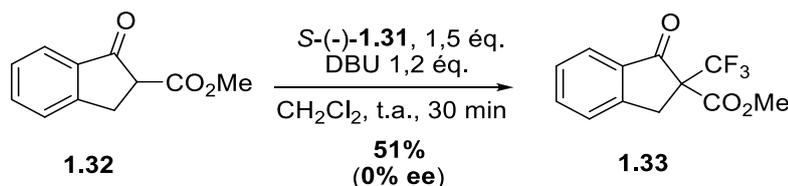


Schéma 1. 20. Application du réactif de trifluorométhylation asymétrique

Ce résultat préliminaire nous a conduits à la formation du dérivé trifluorométhylé **1.33** avec le même rendement que dans les conditions classiques mais sans aucune induction asymétrique. Le produit a été isolé sous forme racémique. D'autres essais mériteraient d'être menés afin de tirer des conclusions définitives. Néanmoins, ce premier résultat semble contredire le mécanisme concerté proposé par Shibata (schéma 1.21)

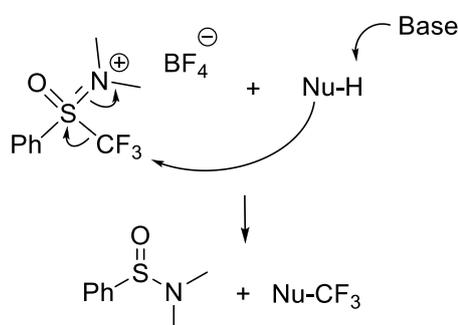


Schéma 1. 21. Mécanisme de la réaction de trifluorométhylation par le réactif de Shibata

III. Conclusion

Par les méthodes de dédoublement cinétique ou de synthèse asymétrique que nous avons testées, il n'a pas été possible d'isoler ni les sulfoximines ni ses précurseurs optiquement purs. Par contre, trois couples d'énantiomères de sulfilimines perfluorées racémiques ont été séparés avec succès par CFS. Après avoir caractérisé deux d'entre eux grâce à une analyse par diffraction des rayons X, nous avons pu déterminer avec précision leur configuration absolue. Ces sulfilimines ont été oxydées dans un processus

avec haut rendement et la préservation totale de la configuration du centre stéréogène. Tous ces composés ont montré une bonne stabilité énantiomérique pendant tout le temps de cette étude. Nous avons pu, par analogie d'après les pouvoirs rotatoires, attribuer l'ensemble des configurations absolues de l'ensemble de nos substrats. Enfin, une première synthèse asymétrique du réactif de Shibata a été réalisée. Les applications sur l'utilisation des sulfoximines chirales en tant que ligands pour la catalyse sont développées dans le chapitre suivant.

IV. Partie expérimentale – Chapitre I

4.1. Généralités

Each reaction was carried out under argon atmosphere and in a freshly distilled solvent, unless otherwise notes. All chemicals were purchased from commercial sources (Sigma Aldrich, ABCR or Alfa Aesar) and used without further purification. Organic solvents were purchased from Sigma Aldrich and Carlo Erba companies. Reactions were monitored by thin-layer chromatography on silica gel $^{60}\text{F}_{254}$, or by ^{19}F NMR spectroscopy. Unless otherwise notes, yields of reactions are refer to materials purified by column chromatography. NMR spectra were collected on a Bruker AC-200 or AC-300 spectrometer. Reported coupling constants and chemicals shifts were based on a first order analysis. Internal reference was the residual peak of CHCl_3 (7.27 ppm) or CH_3CN (central pick at 1.95 ppm) for ^1H (200 MHz or 300 MHz) NMR spectra, central peak of CDCl_3 (77.0 ppm) or two pick of CD_3CN (118.1 ppm and central pick at 1.3 ppm) for ^{13}C (75 or 50 MHz) NMR spectra, and CFCl_3 (0 ppm) as internal reference for ^{19}F (188 MHz) NMR spectra. High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Mass Spectrometer XEVO-QTOF in “Institut Lavoisier de Versailles - Université de Versailles Saint Quentin-en-Yvelines”. X-ray diffraction data were recorded by diffractometer Kappa-APEX II Bruker in “Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d’Orsay (ICMMO) - Université Paris Sud.”

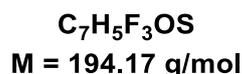
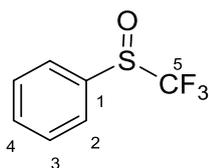
4.2. Synthèse des sulfilimines et sulfoximines fluorées

4.2.1. Procédure générale pour la préparation des sulfoxydes fluorés

a) La préparation du *S*-Phényle-*S*-trifluorométhyle sulfoxyde

Procédure 1: Under argon, a round bottom flask was charged with sodium trifluoromethane sulfinatate (1 g, 6.4 mmol) and trifluoromethane sulfonic acid (3.3 mL, 38 mmol). After stirring for 5 min., benzene (0.55 mL, 6 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 18h. After consumption of the starting material, the resulting mixture was hydrolyzed with ice-water, and extracted with dichloromethane (3x25 ml). The organic phases were washed with 5% NaHCO₃ solution until pH 7-8, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel using a pentane/diethyl ether = 9/1 to give 0.62 g of colorless viscous oil.

S-Phenyl-*S*-trifluoromethyl sulfoxide (1.3)



Yield: 50% (colorless viscous liquid).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -75.1 (s, CF₃).

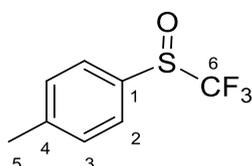
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.80-7.76 (m, 2H, H₂), 7.70-7.54 (m, 3H, H_{3,4})

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 135.6 (C₁), 133.6 (C₄), 129.6 (C₃), 125.9 (C₂), 124.7 (q, *J* = 334.8, C₅).

b) La préparation du S-Trifluorométhyle-S-phényle sulfoxyde par la procédure d'Andersen

Procedure 2: In a Schlenk tube under argon, filled with *S*-menthyl-*p*-tolylsulfinate (201 mg, 0.68mmol, 1 equiv.) and CF_3SiMe_3 (200 μL , 1.36 mmol, 2 equiv.) in THF (5 mL) was added CsF (70 mg, 0.46 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux then hydrolysed with water (10 mL). The resulting mixture was extracted with dichloromethane (3x20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (pentane/diethyl ether = 9/1) to give a colorless oil.

S-(4-Methyl)phenyl-S-trifluoromethyl sulfoxide (1.21a)



$\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_3\text{OS}$
M = 208.20 g/mol

Yield: 54% (0.2 g).

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -75.4 (s, CF_3).

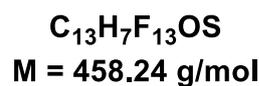
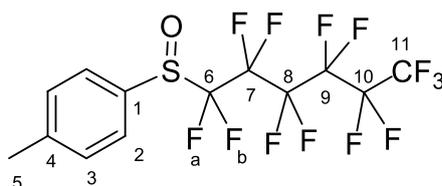
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_2), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H_3), 2.44 (s, 3H, H_5).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 144.7 (C_1), 132.3 (C_4), 130.3 (C_3), 126.0 (C_2), 124.7 (q, J = 335 Hz, C_6), 21.6 (C_5).

c) La préparation du *S*-Tridecafluorohexyle-*S*-phényle sulfoxyde par la procédure d'Andersen

Procedure 3: In a Schlenk tube under argon at -30°C was filled with CH_3MgBr (0.5 mL, 1.5 mmol) 3 M in diethyl ether. $\text{C}_6\text{F}_{13}\text{I}$ (0.67 g, 1.5 mmol) in 2 mL of anhydrous diethyl ether was added dropwise. Then *S*-menthyl-*p*-tolylsulfinate (0.3 g, 1 mmol) in 5 mL of ether was added. After 3h the reaction mixture was stirred at room temperature then hydrolysed with water (10 mL). The resulting mixture was extracted with dichloromethane (3x20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (pentane/diethyl ether = 95/5) to give the perfluorinated sulfoxide as white crystal.

***S*-(4-Methyl)phenyl-*S*-tridecafluorohexyl sulfoxide (1.21c)**



Yield: 52% (0.22 g).

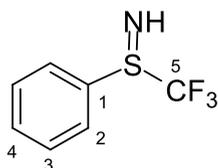
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -81.2 (s, 3F, C_{11}), -111.5 (d, AB syst., $J = 144$ Hz, 1F_b, C_6), -123.0 (d, AB syst., $J = 196$ Hz, 1F_a, C_6), -120.0 (s, 2F, C_7), -122.5 (s, 2F, C_{10}), -122.9 (s, 2F, C_8), 126.6 (s, 2F, C_9).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_2), 7.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_3), 2.48 (s, CH_3).

4.2.2. La préparation de la *NH*-sulfilimine

Procedure 4: Trifluoromethanesulfonic anhydride (2.0 mL, 11.6 mmol) was added to a precooled (-15 °C) mixture of phenyl trifluoromethyl sulfoxide **1.3** (1.5 g, 7.7 mmol) and CH₃CN (0.6 mL, 11.6 mmol). The reaction mixture was stirred for one day at -15 °C, diluted with CH₂Cl₂ (5 mL) then hydrolyzed by slow addition of *n*-propylamine (9.5 mL, 11.6 mmol, 15 equiv.). The reaction was stirred for one day at room temperature, then water (10 mL) was added and the crude mixture extracted with CH₂Cl₂ (3x20 mL). The combined organic layers were washed with water (3x20 mL), dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane /diethyl ether = 4/6) to give a white solid.

S-Phenyl-*S*-trifluoromethyl-*NH*-sulfilimine (**1.23**)



C₇H₆F₃NS
M = 193.19 g/mol

Yield: 91% (1.35 g). **Mp:** 48-50 °C.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -74.4 (s, CF₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.86 (s, br, 1H, H_N), 7.53-7.66 (m, 3H, H_{3,4}), 7.73-7.78 (m, 2H, H₂).

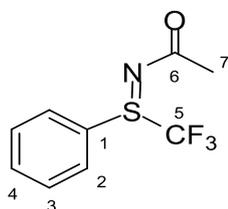
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 125.9 (C₂), 128.3 (q, *J* = 337 Hz, C₅), 129.5 (C₃), 132.5 (C₄), 135.2 (C₁).

Analysis: Calculated for C₇H₆F₃NS: C (43.52), H (3.13), N (7.25). Found: C (43.71), H (3.12), N (7.21).

4.2.3. Procédure générale pour la préparation de sulfilimines *N*-acétylées à partir de sulfoxydes correspondants

Procedure 5: Trifluoromethanesulfonic anhydride (1.3 mL, 7.5 mmol) was added under argon to a pre-cooled (-15°C) mixture of sulfoxide **1.3** (970 mg, 5 mmol) and CH₃CN (0.4 mL, 7.5 mmol). The reaction mixture was stirred for 24 h at -15°C, after the addition CH₂Cl₂ (5 mL) the solution was then hydrolyzed with water (5 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3x15 mL), dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (ether/pentane = 7/3) to give final product.

S-Phenyl-S-trifluoromethyl-N-acetyl sulfilimine (1.2a) *



C₉H₈F₃NOS
M = 235.23 g/mol

Yield: 75% (0.88 g).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -64.7 (s, CF₃).

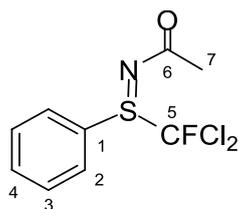
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.22 (s, 3H, H₇), 7.57-7.72 (m, 3H, H_{3,4}), 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 24.0 (C₇), 124.2 (q, *J* = 324 Hz, C₅), 127.3 (C₁), 128.7 (C₄), 130.2 (C₂), 134.3 (C₃), 183.7 (C₆).

MS pos. ESI *m/z*: 189 [MNa⁺-CF₃], 258 [MNa⁺], 493 [2MNa⁺].

Analysis: Calculated for C₉H₈F₃NOS: C (45.95), H (3.43), N (5.95). Found: C (45.54), H (3.53), N (5.89).

* The compound **1.2a** is one of the intermediates for the preparation of the compound **1.1**

S-Phenyl-S-dichlorofluoromethyl-N-acetyl sulfilimine (1.24)

C₉H₈Cl₂FNOS
M = 268.14 g/mol

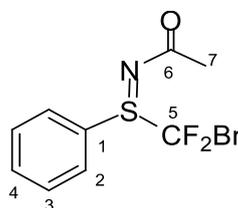
Yield: 73% (0.98 g). **Mp:** 84-86 °C.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -54.3 (d, *J* = 1.4 Hz, CFCl₂).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.23 (s, 3H, H₆), 7.53-7.74 (m, 3H, H_{3,4}), 7.94-8.00 (m, 2H, H₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 25.2 (C₇), 124.9 (d, *J* = 340 Hz, C₅), 129.1 (C₁), 129.5 (C₂), 129.8 (C₃), 134.4 (C₄), 183.6 (C₆).

Analysis: Calculated for C₉H₈Cl₂FNOS: C (40.31), H (3.01), N (5.22). Found: C (39.92), H (2.94), N (5.02).

S-Phenyl-S-bromodifluoromethyl-N-acetyl sulfilimine (1.25)

C₉H₈BrF₂NOS
M = 296.13 g/mol

Yield: 81% (1.2 g). **Mp:** 56-58 °C.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -46.1 and -47.1 (AB syst., *J* = 135 Hz, CF₂Br).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.21 (s, 3H, H₆), 7.55-7.61 (m, 2H, H₃), 7.68 (tt, *J* = 7.5 Hz; *J* = 1.6 Hz, 1H, H₄), 7.87-7.91 (m, 2H, H₂).

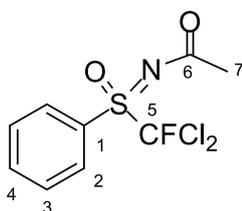
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 24.6 (C₇), 123.4 (dd, *J* = 352 Hz, *J* = 348 Hz, C₅), 128.0 (C₁), 129.2 (C₂), 129.7 (C₃), 134.2 (C₄), 183.3 (C₆).

Analysis: Calculated for C₉H₈BrF₂NOS: C (36.50), H (2.72), N (4.73). Found: C (36.02), H (2.93), N (4.56).

4.2.4. Procédure générale pour la préparation de sulfoximines *N*-acétylées à partir de sulfilimines correspondantes

Procedure 6: A mixture of *N*-acetyl phenyl sulfilimine (0.33 mmol) and potassium permanganate (54 mg, 0.33 mmol) in water (0.5 mL) and acetonitrile (1.5 mL) was stirred at room temperature overnight. The mixture was cleared with a solution of Na₂S₂O₄ 10% under stirring during 15 minutes and extracted with CH₂Cl₂ (3x5 mL). The organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative plate (ether/pentane = 3/7) to give desired product.*

S-Phenyl-*S*-dichlorofluoromethyl-*N*-acetyl sulfoximine (1.26)



C₉H₈Cl₂FNO₂S
M = 284.13 g/mol

Yield: 69% (64.8 mg). **Mp:** 80-82°C.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -60.5 (s, CFC12).

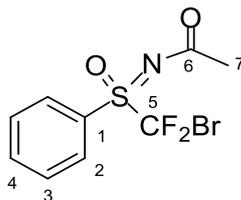
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.27 (s, 3H, H₆), 7.64 (td, *J* = 8 Hz, *J* = 1.6 Hz, 2H, H₃), 7.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H₄), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 27.2 (C₇), 123.4 (d, *J* = 338 Hz, C₅), 129.6 (C₂), 130.0 (C₁), 131.1 (C₃), 135.8 (C₄), 177.7 (C₆).

MS pos. ESI, for ³⁵Cl *m/z*: 284 [MH⁺].

HRMS: Calculated for [MH⁺] = 283.9715. Found = 283.9703 (δ = 4.2 ppm).

*The procedure 6 is applied to oxidation of sulfilimines **1.2a**, **1.24** and **1.25** into corresponding sulfoximines. This procedure was also used to oxidize *NH*-sulfilimine **1.23** into *NH*-sulfoximine **1.1** in 85% yield.

S-Phenyl-S-trifluoromethyl-N-acetyl sulfoximine (1.27)

C₉H₈BrF₂NO₂S
M = 312.13 g/mol

Yield: 80% (82.4 mg) as white solid. Mp: 76-78°C.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -56.7 and -54.9 (AB syst., *J* = 141 Hz, CF₂Br).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.28 (s, 3H, H₇), 7.67 (td, *J* = 8.8 Hz, *J* = 1.4 Hz, 2H, H₃), 7.82 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₄), 8.05 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, H₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 27.0 (C₇), 121.1 (dd, *J* = 351 Hz, *J* = 347 Hz, C₅), 129.7 (C₁), 129.9 (C₂), 130.6 (C₃), 135.9 (C₄), 178.0 (d, *J* = 1.1 Hz, C₆).

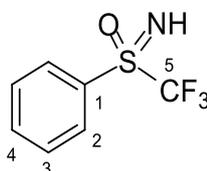
MS pos. ESI for ⁷⁹Br *m/z*: 334 [MNa⁺].

HRMS: Calculated for [MNa⁺] = 333.9325. Found = 333.9334 (δ = 2.7 ppm).

4.2.5. Procédure générale pour la préparation de sulfoximines-NH à partir de sulfoximines N-acétylées correspondantes

Procedure 7: A solution of HCl 6M (1.60 mL, 2 equiv.) was added to *N*-acetyl sulfoximine (5 mmol) diluted in CH₃CN (5.0 mL). The reaction was stirred at room temperature during 18 hours and then water (50 mL) was added. The crude mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x50 mL) and washed with a solution of NaHCO₃ 10%. The organic layer was dried with MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (pentane/ diethyl ether = 7/3) to give desired free sulfoximine.

S-Phenyl-S-trifluoromethyl-NH-sulfoximine (1.1)



C₇H₆F₃NOS
M = 209.19 g/mol

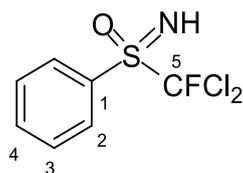
Yield: 92 % (0.90 g). **Mp:** 89-90°C.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -79.3 (s, CF₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.62 (s, br, 1H, H_N), 7.61-7.69 (m, 2H, H₃), 7.75-7.83 (m, 1H, H₄), 8.16 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 120.9 (q, *J* = 332 Hz, C₅), 129.5 (C₂), 130.6 (C₃), 131.6 (C₁), 135.5 (C₄).

MS pos. ESI *m/z*: 210 [MH⁺], 232 [MNa⁺], 441 [2MNa⁺].

S-Phenyl-S-dichlorofluoromethyl-NH-sulfoximine (1.28)

C₇H₆Cl₂FNOS
M = 242.1 g/mol

Yield: 71 % (0.86 g).

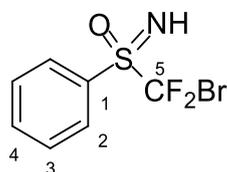
¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -59.4 (s, CFCl₂).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.73 (s, br, 1H, H_N), 7.61 (tt, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.8 Hz, 2H, H₃), 7.76 (tt, *J* = 7.3 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₄), 8.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 124.4 (d, *J* = 342 Hz, C₅), 129.0 (C₂), 130.1 (C₁), 131.4 (C₃), 135.1 (C₄).

MS pos. ESI, for ³⁵Cl *m/z*: 242 [MH⁺].

HRMS: Calculated for [MH⁺] = 241.9609. Found = 241.9605 (δ = -1.7 ppm).

S-Phenyl-S-bromodifluoromethyl-NH-sulfoximine (1.29)

C₇H₆BrF₂NOS
M = 270.09 g/mol

Yield: 90% (1.21 g).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -56.6 and -55.3 (AB syst., *J* = 135 Hz, CF₂Br).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.69 (s, br, 1H, H_N), 7.67 (td, *J* = 8.8 Hz, *J* = 1.4 Hz, 2H, H₃), 7.82 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₄), 8.15 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 0.5 Hz, 2H, H₂).

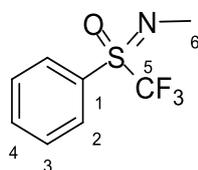
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 124.1 (dd, *J* = 352 Hz, *J* = 352 Hz, C₅), 129.3 (C₂), 129.9 (C₁), 131.0 (C₃), 135.2 (C₄).

MS pos. ESI for ⁷⁹Br *m/z*: 270 [MH⁺].

HRMS: Calculated for [MH⁺] = 269.9400. Found = 269.9405 (δ = 1.9 ppm).

4.2.6. La préparation de la *N*-méthyle-*S*-Trifluorométhyle-*S*-phényle sulfoximine

Procedure 8:⁸³ To a stirred suspension of sulfoximine **1.1** (0.5 g, 2.39 mmol, 1 equiv.) and K₂CO₃ (1.7 g, 12 mmol, 5 equiv.) in THF (8 ml) was added CH₃I (0.75 ml, 12 mmol, 5 equiv.). Then reaction mixture was heated to reflux for 7 h. After cooled to room temperature, it was filtered with Celite to remove K₂CO₃. Filtrate was evaporated, and the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate = 8/2) to give the final product (0.53 g) as a colorless oil.

***S*-Phenyl-*S*-trifluoromethyl-*N*-methyl sulfoximine (1.30)**

C₈H₈F₃NOS
M = 223.22 g/mol

Yield: 94%.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -72.1 (s, CF₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₂), 7.72 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₄), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₃), 3.10-3.07 (m, 3H, H₆).

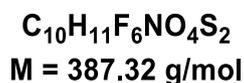
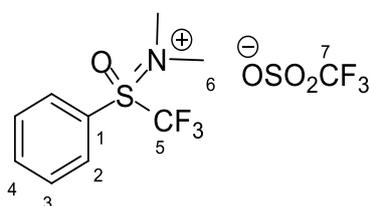
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 134.6, 131.9, 129.8, 129.0, 121.5 (q, *J* = 338 Hz, C₅), 29.4.

⁸³ N. V. Kondratenko, O. A. Radchenko, L. M. Yagupol'skii, *Zh. Org. Khim.* **1984**, 20, 2250.

4.2.7. La préparation de la *N,N*-Diméthyle-*S*-Trifluorométhyle-*S*-phényle sulfoximinium de triflate

Procedure 9:⁸⁴ The mixture of *N*-methylsulfoximine **1.30** (0.50 g, 2.24 mmol) and methyl trifluoromethan sulfonate (0.253 ml, 2.24 mmol) was stirred at room temperature for 6 h. The mixture was then dissolved into water, and washed with diethyl ether (3x10 mL). The aqueous layer was evaporated in vacuum to give final product as colorless viscous liquid.

S-Phenyl-*S*-trifluoromethyl-*N,N*-dimethyl sulfoximinium triflate (**1.31**)



Yield: 90 % (0.78 g).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -63.5 (s, SO₂CF₃), -78.3 (s, SCF₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₂), 8.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₄), 8.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₃), 3.49 (s, 6H, H₆).

¹³C NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 140.69, 132.25, 131.11, 120.37 (q, *J* = 319 Hz, C₇), 120.08 (q, *J* = 332 Hz, C₅), 40.48-40.46 (2C, C₆).

⁸⁴ S. Noritake, N. Shibata, S. Nakamura, T. Toru, M. Shiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3465.

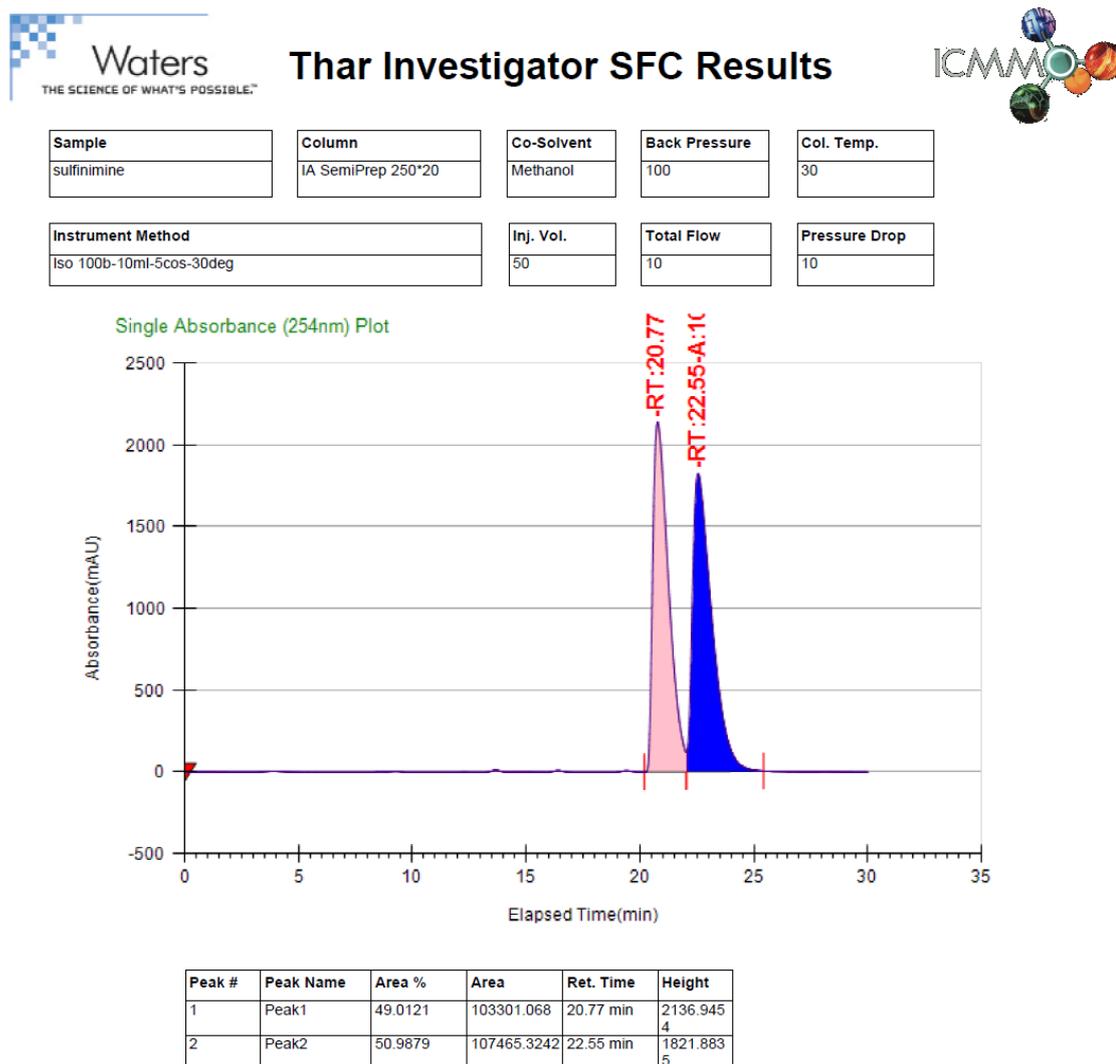
V. Annexes – Chapitre I

5.1. Les conditions et chromatogrammes d'analyse et de séparation des sulfilimines par CFS

5.1.1. Avec la S-Phényl-S-trifluorométhyle-NH sulfilimine

CFS Préparative : Iso 100b-10ml-5cos-30deg. Colonne : IA Semi-préparative 250*20 mm; Débit total : 10mL/min; Back Pressure 100 Bar; Co-solvant: 5% MeOH; Température de la colonne: 30°C.

Pic 1 : $T_{R1} = 20.77$ min et Pic 2 : $T_{R1} = 22.55$ min.



5.1.2. Avec la *S*-Phényle-*S*-bromodifluorométhyle-*N*-acétyle sulfilimine

CFS Analytique : Iso 100b-10ml-5cos-30deg. Colonne : IA Analytique 250*4.6 mm;
Débit total : 4mL/min; Black Pressure : 100 Bar; Co-solvant: 5% MeOH; Température
de la colonne: 30°C.

Pic 1 : $T_{RI} = 3.32$ min et Pic : $T_{RI} = 3.81$ min.

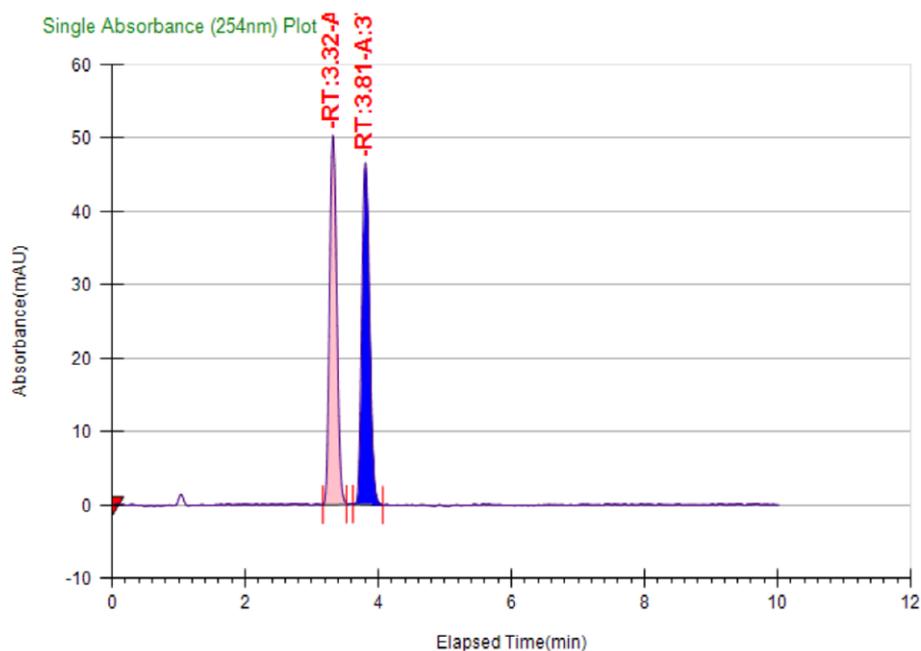


Thar Investigator SFC Results



Sample	Column	Co-Solvent	Back Pressure	Col. Temp.
Vers-sulfilimineNAc-CF2Br	IA 250*4.6	Methanol	100	29.9

Instrument Method	Inj. Vol.	Total Flow	Pressure Drop
Iso100B-4ml-5cos-30deg	10	4	28

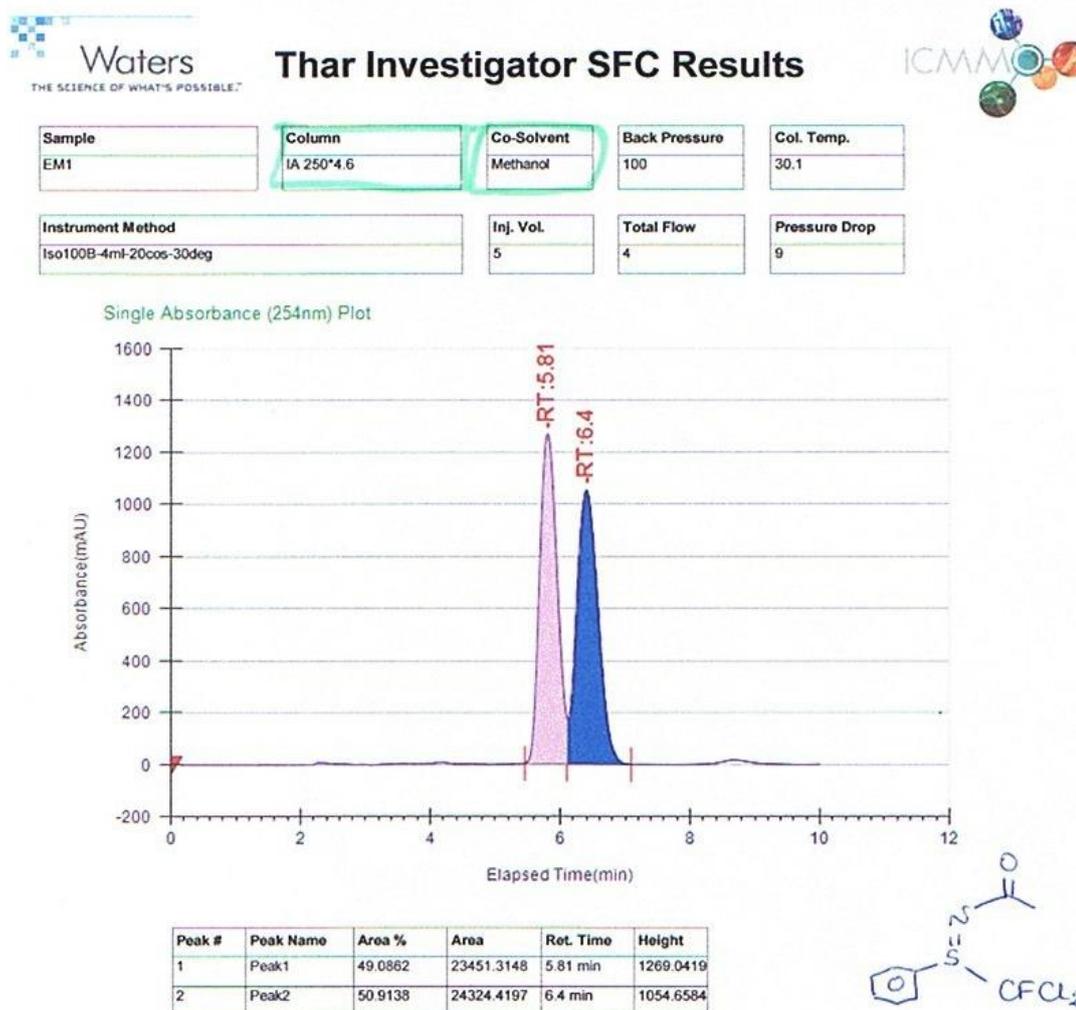


Peak #	Peak Name	Area %	Area	Ret. Time	Height
1	Peak1	49.8281	372.5593	3.32 min	50.3422
2	Peak2	50.1719	375.13	3.81 min	46.5872

5.1.3. Avec la *S*-Phényle-*S*-fluorodichlorométhyle-*N*-acétyle sulfilimine

CFS Analytique : Iso 100b-4ml-20cos-30deg. Colonne : IA Analytique 250*4.6 mm;
 Débit total : 4mL/min; Black Pressure : 100 Bar; Co-solvant: 20% MeOH; Température
 de la colonne: 30°C.

Pic 1 : $T_{RI} = 5.81$ min et Pic 2 $T_{RI} = 6.40$ min.



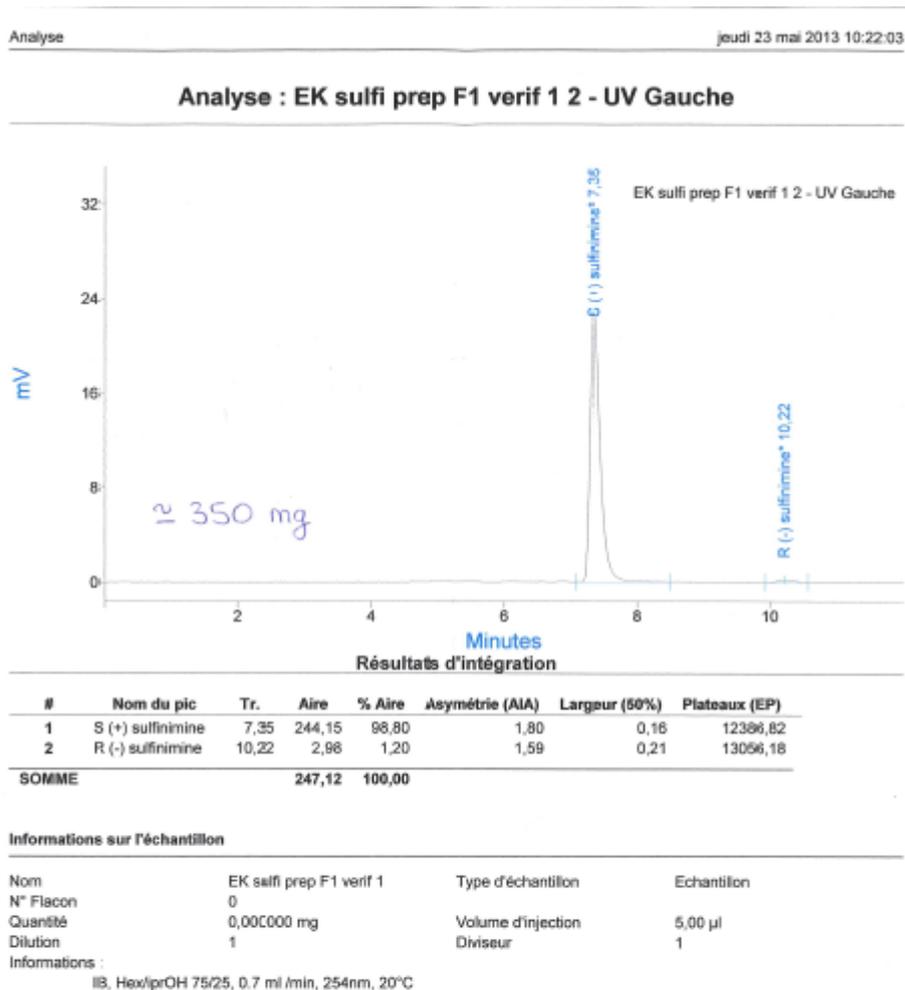
5.2. L'analyse HPLC ou CFS de sulfilimines et sulfoximines énantiopures

5.2.1. L'Analyse des sulfilimines énantiopures

a) S-Phényle-S-trifluorométhyle-NH sulfilimine

HPLC Analytique: Colonne : IB; Débit total: 0.7 mL/min; Solvant: Hexane/*i*-PrOH 75/25; $\lambda = 254$ nm; Température de la colonne: 20°C.

Fraction 1 : $T_{R1} = 7.36$ min



Fraction 2 : $T_{R2} = 10.10$ min.

Analysis

mardi 19 février 2014 14:57:51

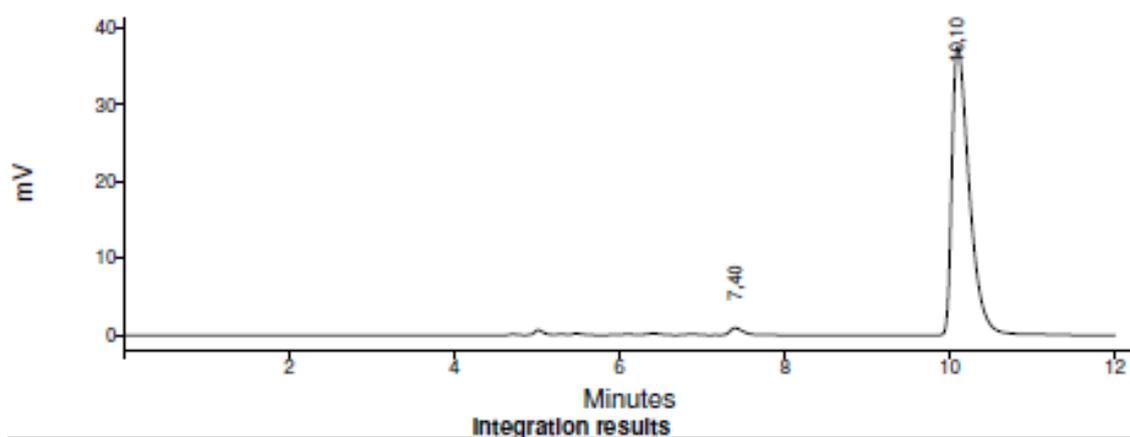
Analysis : EK sulfi prep F2 verif 1**Sample Information**

Name	EK sulfi prep F2 verif 1	Sample type	Sample
Vial #	0		
Amount	0,000000 mg	Injected volume	5,00 μ l
Dilution	1	Division factor	1

(* - original value has been modified)

Information :

IB, Hex/IpOH 75/25, 0.7 ml/min, 254nm, 20°C

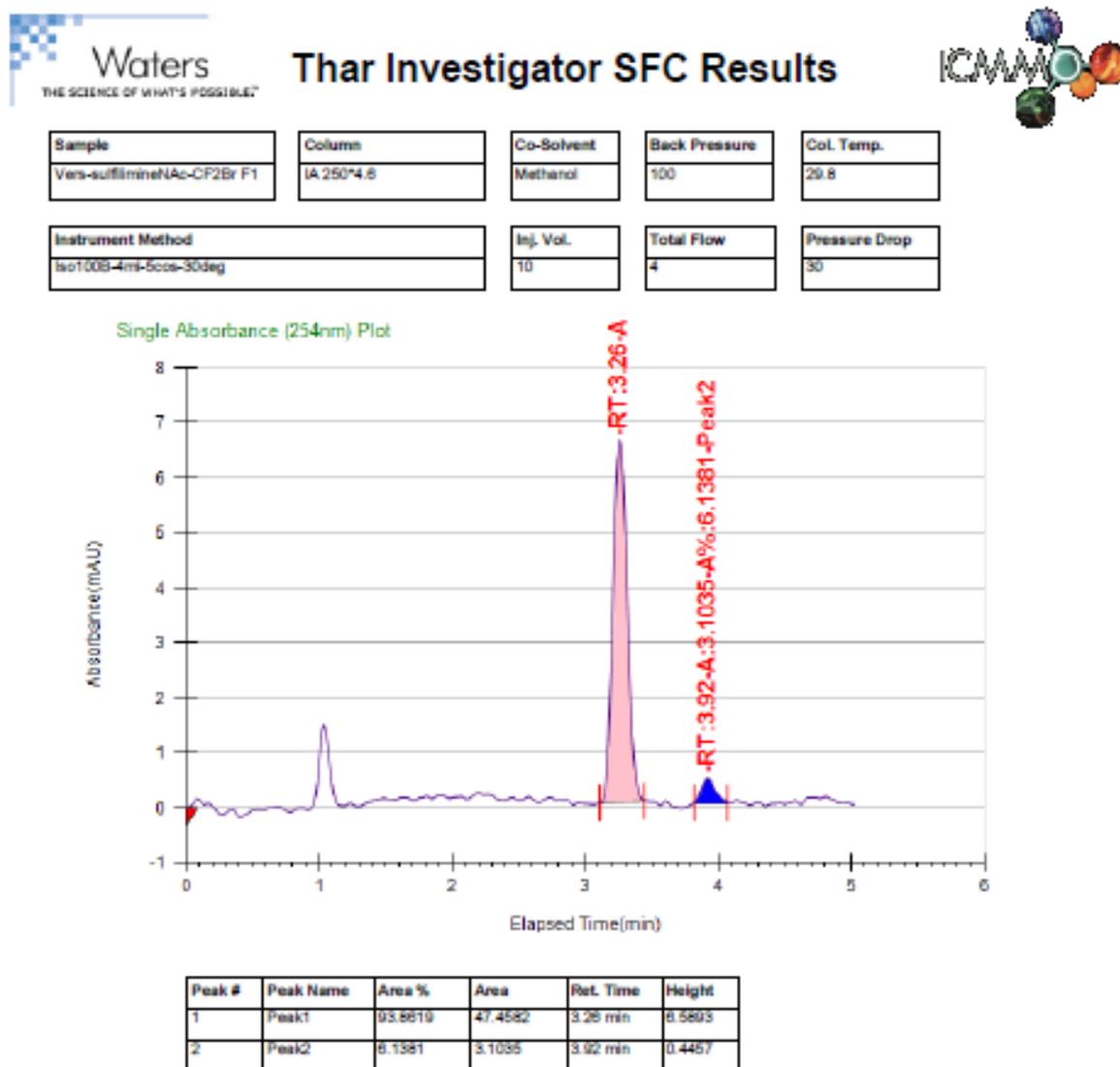


#	Peak name	Rt.	Area	% Area
1		7,40	9,29	1,68
2		10,10	542,46	98,32
SUM			551,75	100,00

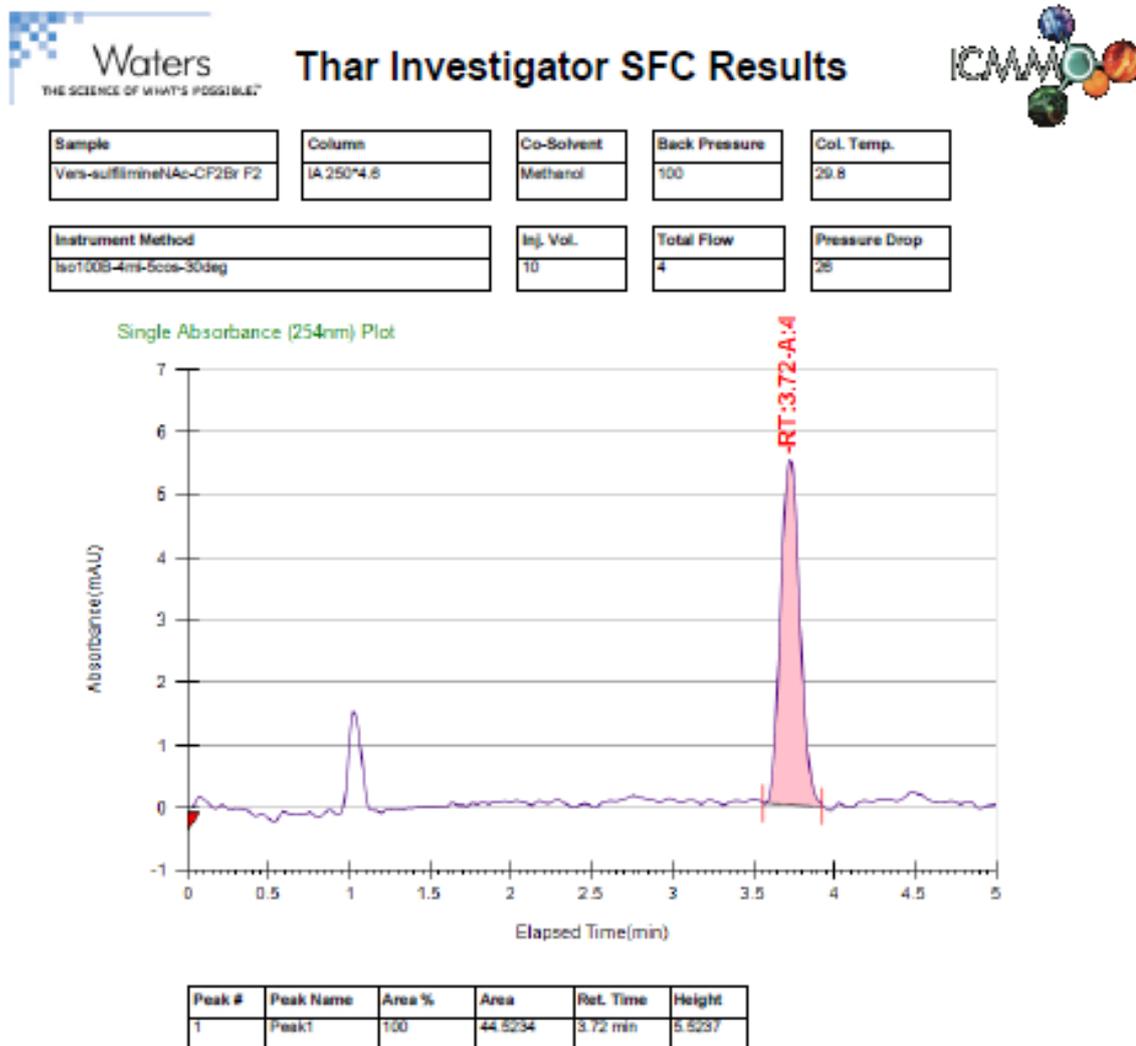
b) *S*-Phényl-*S*-difluorobromométhyl-*N*-acétyl-sulfilimine

CFS Analytique: Iso 100b-4ml-3cos-30deg. Colonne: IA 250*4.6 mm ; Débit total : 4mL/min; Back Pressure : 100 Bar; Co-solvant: 3% Méthanol; Température de la colonne: 30°C.

Fraction 1 : $T_{R1} = 3.26$ min



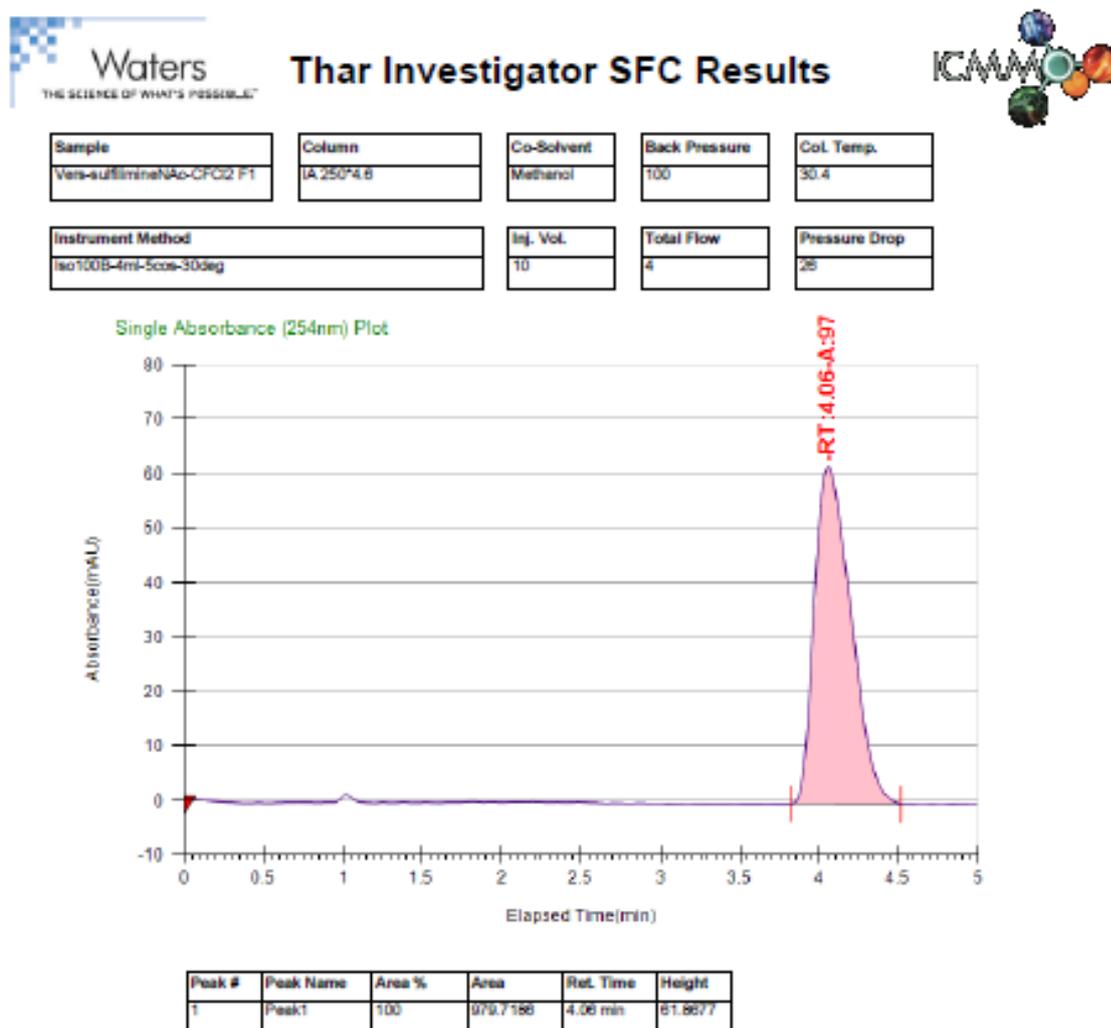
Fraction 2 : $T_{R1} = 3.72$ min.



c) L'analyse de la S-Phényle-S-fluorodichlorométhyle-N-acétyle sulfilimine

CFS Analytique: Iso 100b-4ml-5cos-30deg. Colonne : IA 250*4.6 mm; Débit total : 4mL/min; Back Pressure : 100 Bar; Co-solvant: 5% MeOH; Température de la colonne: 30°C.

Fraction 1 : $T_{R1} = 4.06$ min.



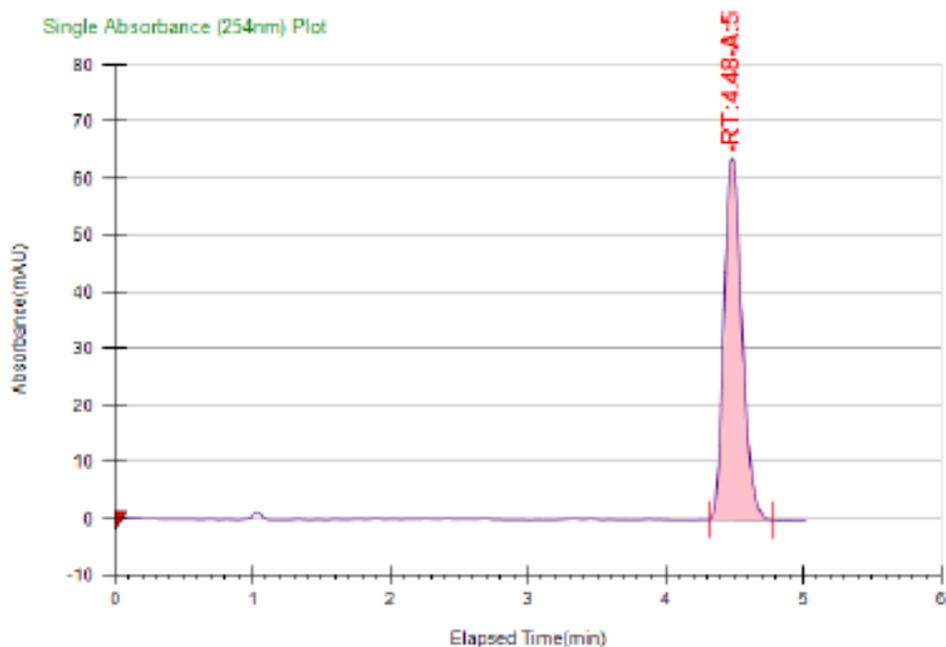
Fraction 2 : $T_{R1} = 4.48$ min.



Thar Investigator SFC Results



Sample	Column	Co-Solvent	Back Pressure	Col. Temp.
Vers-sulfilimineNAc-CFC12 F2	IA 250*4.6	Methanol	100	30.3
Instrument Method	Inj. Vol.	Total Flow	Pressure Drop	
Iso100B-4ml-5cos-30deg	10	4	27	



Peak #	Peak Name	Area %	Area	Ret. Time	Height
1	Peak1	100	567.415	4.48 min	65.856

5.2.2. L'Analyse des sulfoximines énantiopures

a) *S*-Phényl-*S*-trifluorométhyl-*N*-*H*-sulfoximine

HPLC Analytique : Colonne: OJ-H; Solvant: *n*-Hex/*i*-PrOH (75/25) ; Débit total: 0.7 mL/min, $\lambda = 254$ nm; Température de la colonne : 20°C.

Fraction 1 : $T_{R1} = 15.02$ min

Analysis

mardi 18 février 2014 15:04:21

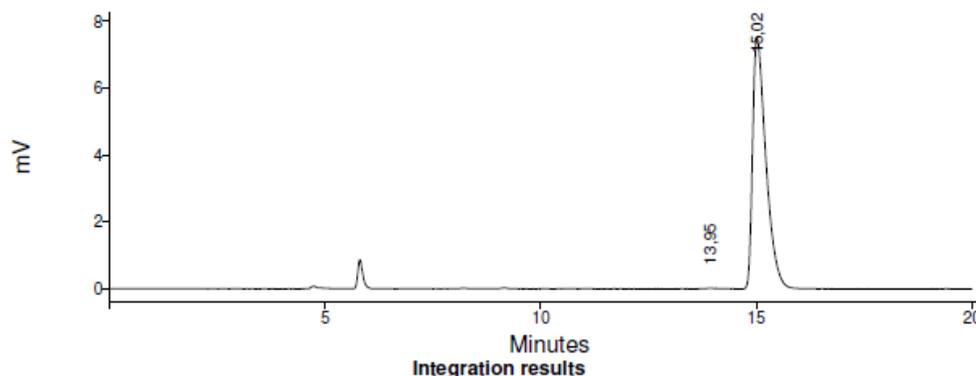
Analysis : Nghi sulfoximine F1

Sample information

Name	Nghi sulfoximine F1	Sample type	Sample
Vial #	1		
Amount	0,000000 mg	Injected volume	5,00 μ l
Dilution	1	Division factor	1

(* = original value has been modified)

Information :

OJ-H *n*-Hex/*i*-PrOH (75/25), 0.7 ml/min, 254nm, 20°C

Integration results

#	Peak name	Rt.	Area	% Area
1		13,95	0,60	0,37
2		15,02	161,22	99,63
SUM			161,82	100,00

Fraction 2: $T_{R2} = 18.15$ min.

Analysis

mardi 18 février 2014 15:01:25

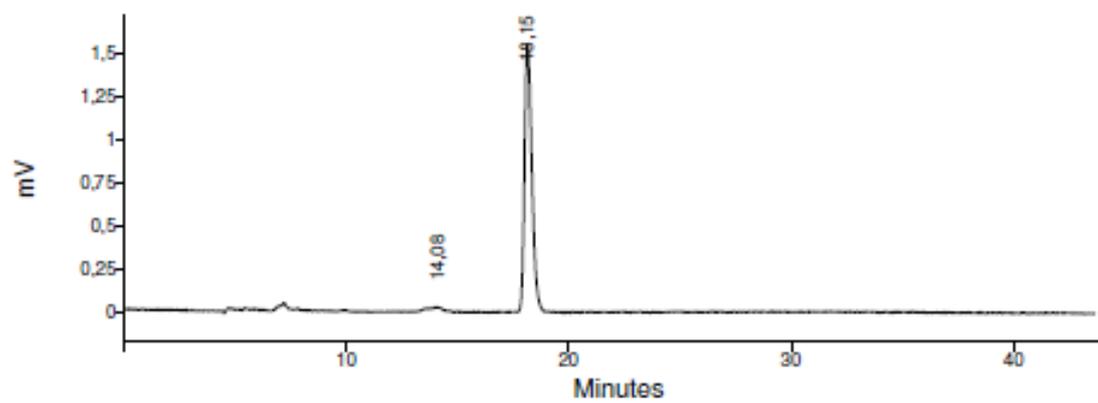
Analysis : EK sulfinimine oxydée**Sample Information**

Name	EK sulfinimine oxydée	Sample type	Sample
Vial #	0		
Amount	0,000000 mg	Injected volume	5,00 µl
Dilution	1	Division factor	1

(* - original value has been modified)

Information :

OJ-H, hex/PrOH 75/25, 0.7/min, 254nm, 20°C

**Integration results**

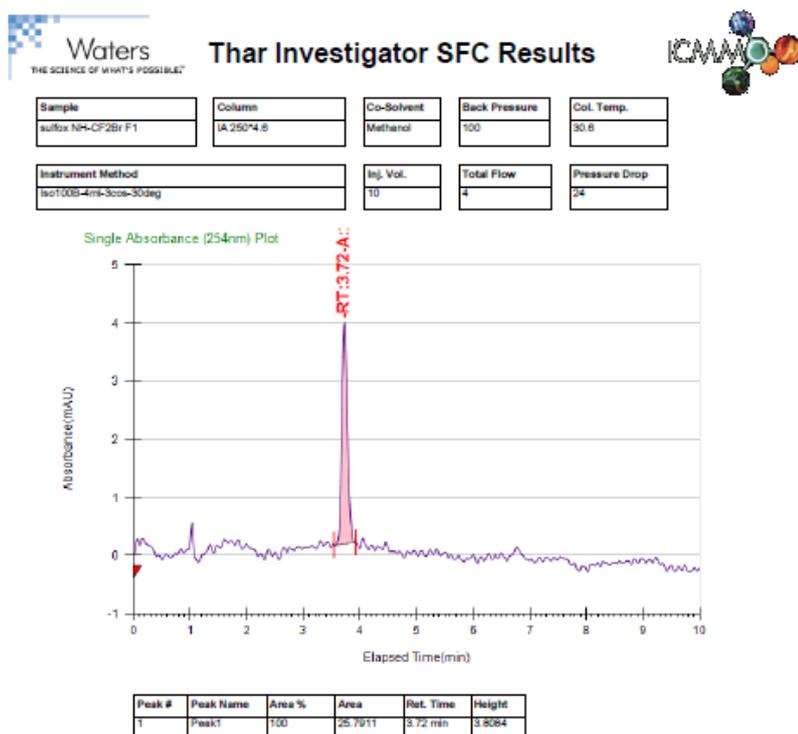
#	Peak name	Rt.	Area	% Area
1		14,08	1,42	3,75
2		18,15	36,46	96,25
SUM			37,88	100,00

b) *S*-Phényl-*S*-Difluorobromométhyl-*N*-acétyl-sulfoximine

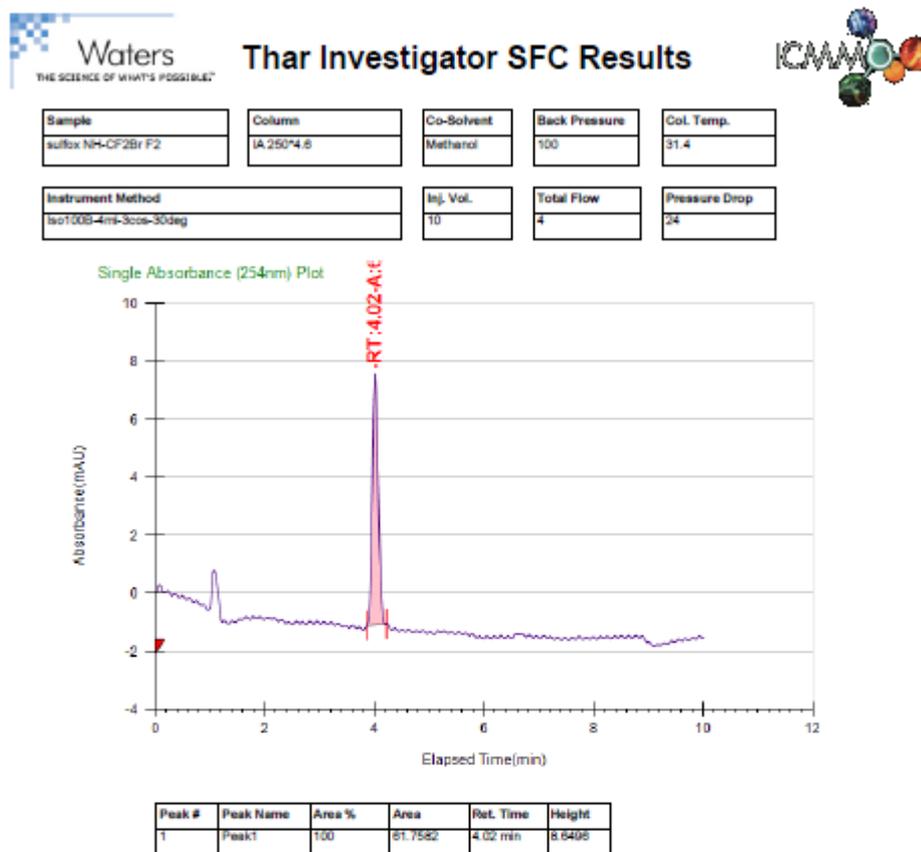
CFS Analytique: Iso 100b-4ml-3cos-30deg.

Colonne : IA 250*4.6 mm; Débit total : 4mL/min; Black Pressure : 100 Bar; Co-solvant: 3% MeOH; Température de la colonne: 30°C.

Fraction 1 : $T_{R1} = 3.72$ min



Fraction 2 : $T_{R2} = 4.02$ min.

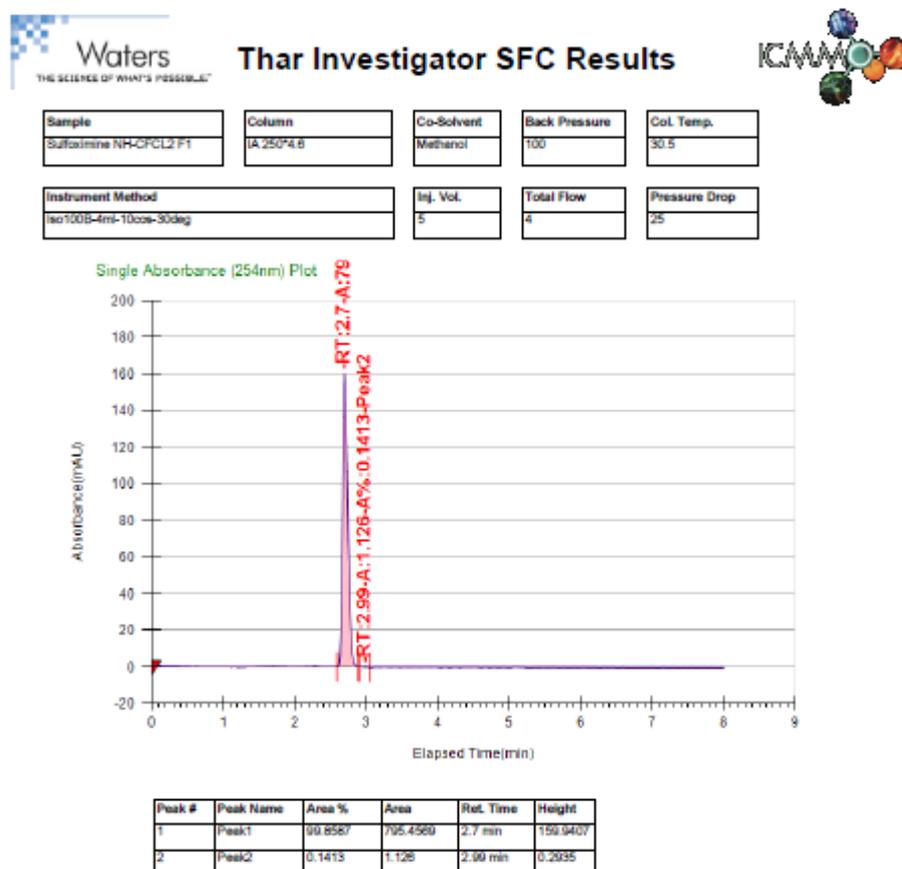


c) *S*-Phényl-*S*-fluorodichlorométhyl-*N*-acétyl-sulfoximine

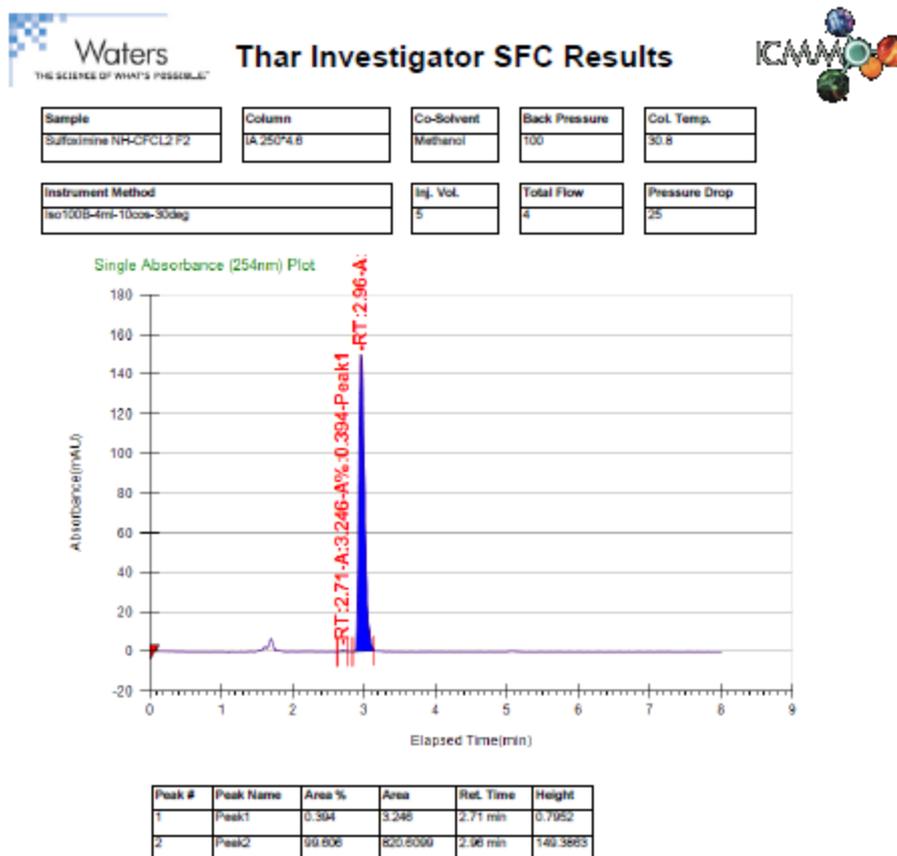
CFS Analytique: Iso 100b-4ml-10cos-30deg.

Colonne : IA 250*4.6 mm; Débit total : 4mL/min; Back Pressure : 100 Bar; Co-solvant: 10% Méthanol; Température de la colonne: 30°C.

Fraction 1 : $T_{R1} = 2.70$ min.



Fraction 2 : $T_{R2} = 2.96$ min.



CHAPITRE II
N-FONCTIONNALISATION DE SULFOXIMINES ET
DEVELOPPEMENTS POUR LA CATALYSE

CHAPITRE II. N-FONCTIONNALISATION DE SULFOXIMINES ET DEVELOPPEMENTS POUR LA CATALYSE

I. N-fonctionnalisation de sulfoximines fluorées

1.1. Bibliographie

Les sulfoximines chirales non fluorées sont connues pour leurs propriétés comme inducteurs de chiralité, par exemple comme ligands dans des réactions métallo-catalysées⁸⁵ ou en organocatalyse.⁸⁶ Par exemple, dans cette réaction d'aldolisation de Mukaiyama (Schéma 2.1), l'association d'un ligand amino-sulfoximine chirale avec un complexe de triflate de cuivre permet d'obtenir de bons rendements avec des énantiosélectivités de 89 à 98%.⁸⁷

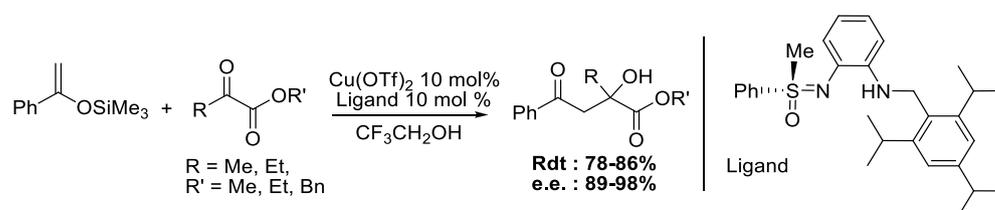


Schéma 2. 1. Réaction de Mukaiyama catalysée par Cu(OTf)₂/benzyle-amino-sulfoximine

Or les sulfoximines perfluorées n'avaient jusqu'à présent jamais été employées dans ce type de réaction. Les forts excès énantiomériques obtenus ainsi que leur efficacité dans l'activation de complexes métalliques en série alkylée nous a incités à développer ce type de ligands en série perfluorée pour étudier l'influence du fluor sur l'activité catalytique. Nous avons tout d'abord étudié comment introduire de nouveaux groupements sur l'atome d'azote de nos sulfoximines pour créer des ligands bidentés.

1.1.1. Réaction de fonctionnalisation de l'atome d'azote des sulfoximines non-fluorées

Dans la littérature, cette fonctionnalisation des sulfoximines est bien connue en série non fluorée. De nombreuses réactions ont été décrites premièrement dans le but d'ajouter un

⁸⁵ (a) C. Bolm, O. Simic, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3830. (b) C. Bolm, M. Martin, O. Simic, M. Verrucci, *Org. Lett.* **2003**, 5, 427. (c) P. Rémy, M. Langner, C. Bolm, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1209.

⁸⁶ M. Frings, I. Thomé, C. Bolm, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1443.

⁸⁷ M. Langner, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5984.

groupe protecteur sur l'atome d'azote (TMS, Boc, Ts...), ou pour créer de nouveaux composés⁸⁸ avec les réactions de nitration,⁸⁹ de cyanation⁹⁰ ou de phosphorylation⁹¹ par exemple. Mais nous avons été plus intéressés par les réactions d'alkylation et d'arylation qui ont toutes deux permis la préparation de nombreux ligands. La première méthode a été développée initialement par Johnson *et. al.*⁹² pour introduire des groupements alkyles ou benzyles par une réaction de substitution nucléophile. Une étape de déprotonation de l'atome d'azote par une base en présence d'un catalyseur de transfert de phase est nécessaire pour obtenir de bons rendements (Schéma 2.2).

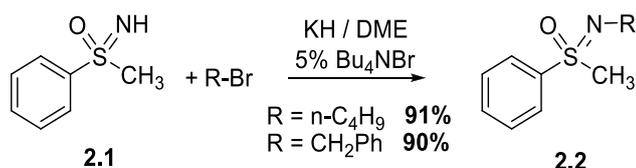


Schéma 2. 2. Réaction de N-alkylation par substitution nucléophile

Cette méthode a été abondamment employée pour la préparation de ligands pour la catalyse⁹³ (Figure 2.1).

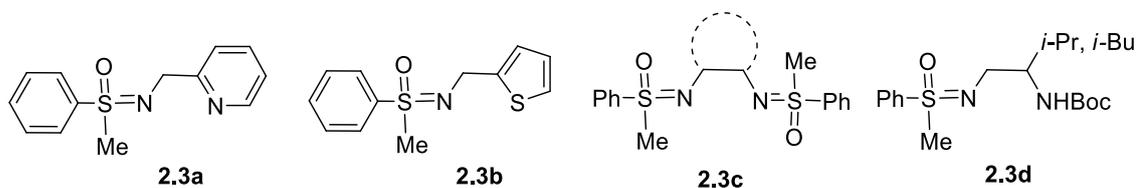


Figure 2. 1. Exemple de ligands à base de sulfoximines

La seconde méthode de préparation de ligands est obtenue par un processus d'arylation. Ces réactions ont été réalisées par des couplages catalytiques métallo-catalysés en présence de complexes de palladium⁹⁴ ou de fer⁹⁵ avec des halogénures d'aryle. Nous

⁸⁸ M. Reggelin, C. Zur, *Synthesis* **2000**, 1, 1.

⁸⁹ R. Mutti, P. Winternitz, *Synthesis* **1986**, 5, 426.

⁹⁰ (a) O. G. Mancheno, O. Bistri, C. Bolm, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3809. (b) A. Pandey, C. Bolm, *Synthesis* **2010**, 17, 2922.

⁹¹ T. C. Kinahan, H. Tye, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1255.

⁹² C. R. Johnson, C. W. Schroeck, J. R. Shanklin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 58, 1922.

⁹³ (a) C. Bolm, D. Kaufmann, M. Zehnder, M. Neuburger, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3985. (b) C. Bolm, F. Bienewald, K. Harms, *Synlett* **1996**, 775. (c) F. Lemasson, H.-J. Gais, J. Runsink, G. Raabe, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2157.

⁹⁴ (a) C. Bolm, O. Simic, M. Martin, *Synlett* **2001**, 12, 1878. (b) M. Harmata, S. K. Ghosh, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3321.

⁹⁵ A. Correa, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 391

nous sommes plus particulièrement intéressés à une troisième catalyse qui utilise du cuivre⁹⁶ (Schéma 2.3).

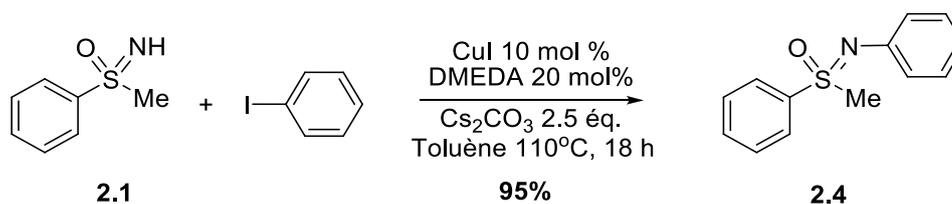


Schéma 2. 3.N-fonctionnalisation par couplage au cuivre

Nous montrerons un peu plus loin que cette méthode qui donne de bons résultats avec les sulfoximines méthylées a déjà été utilisée précédemment au laboratoire en série fluorée.

1.1.2. Réaction de fonctionnalisation de l'atome d'azote des sulfoximines perfluorées

Concernant les sulfoximines perfluorées, si elles n'ont jamais été employées comme ligands, quelques réactions de fonctionnalisation de leur atome d'azote ont toute de même été décrites. Par exemple, nous pouvons citer les synthèses des réactifs de perfluoroalkylation électrophile. L'activation de la sulfoximine trifluorométhylée **2.5** par l'anhydride triflique en présence de pyridine, conduit à la formation du triflate azoté **2.6** (Schéma 2.4).⁹⁷ De même, le réactif de Shibata est obtenu suite à deux méthylations successives de l'atome d'azote. (Schéma 1.19, chapitre I)

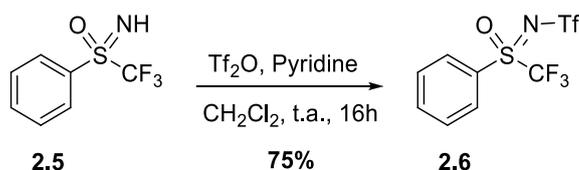


Schéma 2. 4. Formation du sulfoximine N-triflate 2.6

D'autres travaux précédemment réalisés au laboratoire avaient également confirmé la possibilité d'ajouter un nouveau groupement fonctionnel avec l'atome d'azote. Tout d'abord, la réaction d'acylation de la sulfoximine **2.5** a été réalisée à température

⁹⁶ (a) C. Bolm, O. Simic, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3830. (b) C. Bolm, M. Verrucci, O. Simic, P. G. Cozzi, G. Raabe, H. Okamura, *Chem. Commun.* **2003**, 2826. (c) J. Sedelmeier, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6904. (d) S.-M. Lua, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1101.

⁹⁷ C. Urban, F. Cadoret, J.-C. Blazewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4862.

ambiante sur divers chlorure d'acide en présence de triéthylamine avec des rendements de 49 à 100% (Schéma 2.5).⁹⁸

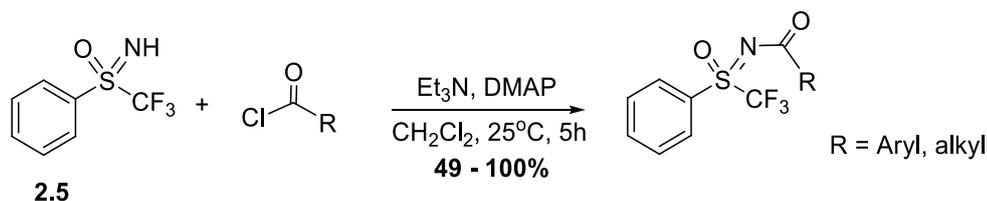


Schéma 2. 5. N-acylation de sulfoximines perfluorées

Ensuite, toujours au laboratoire Yohan Macé⁹⁹ a montré qu'il était possible de réaliser une réaction de couplage au cuivre entre nos sulfoximines perfluorées et des halogénures aromatiques. Cette réaction conduit à des résultats modestes avec 10% de catalyseur (52%). Cependant, les rendements sont bien meilleurs avec une quantité sub-stœchiométrique de cuivre(I) (0,5 éq.) au reflux du toluène (Schéma 2.6).

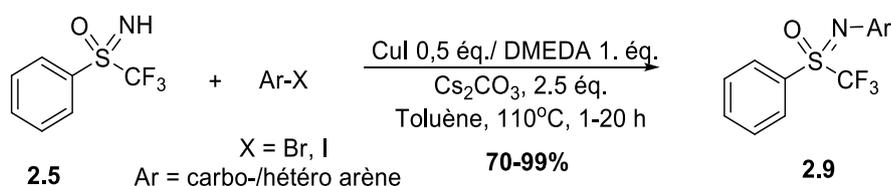


Schéma 2. 6. Réaction de couplage des sulfoximines perfluorées catalysée par le cuivre

Ces quelques exemples montrent qu'il est possible de fonctionnaliser l'atome d'azote de nos substrats, souvent à condition d'adapter les méthodes décrites. Nous avons donc repris les travaux précédents pour les appliquer à la synthèse de ligands perfluorés.

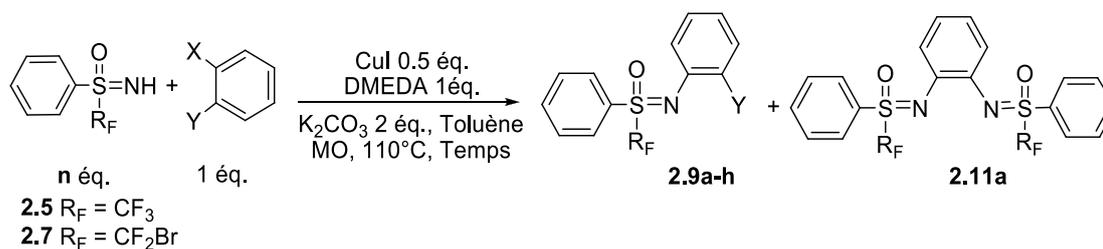
1.1.3. Réaction de substitution nucléophile

Pour réaliser l'alkylation de l'atome d'azote de la sulfoximine perfluorée, la procédure n'est pas aussi simple qu'en série non fluorée. La fonction sulfanyle n'est pas assez nucléophile pour réagir directement avec un halogénure d'alkyle et l'utilisation de base forte comme *t*-BuOK pour déprotonner l'atome d'azote conduit uniquement à la dégradation de la sulfoximine **2.5**. Nous avons adapté la procédure de Johnson⁹ à notre substrat. L'utilisation d'hydruure de sodium dans le DME en présence de bromure de

⁹⁸ Y. Macé, C. Urban, S. Bouvet, B. Pégot, C. Bournaud, M. Toffano, G. Vo-Thanh, P. Diter, E. Magnier, *Synthesis***2013**, 11, 1505.

⁹⁹ Y. Macé, B. Pégot, R. Guillot, C. Bournaud, M. Toffano, G. Vo-Thanh, E. Magnier, *Tetrahedron***2011**, 67, 7575.

Tableau 2. 1. Synthèse de sulfoximines arylées mono- et difonctionnalisées (2.9 et 2.11) par le couplage entre des sulfoximines perfluorées et des halogénures d'aryle



Entrée	R_F	X	Y	n	Temps (min)	Rdt. (%) ^a	
						2.9a-h	2.11a
1	CF ₃	I	H	1	15	91 (a)	/
2	CF ₃	Br	H	1	90	92 (a)	/
3	CF ₃	Br	NO ₂	1	45	81 (b)	/
4	CF ₃	I	F	1	60	90 (c)	/
5	CF ₃	I	NH ₂	1	60	86 (d)	/
6 ^b	CF ₂ Br	I	H	1	60	76 (e)	/
7 ^c	CF ₂ Br	I	H	1	240	77 (f)	/
8	CF ₃	Br	Br	1	90	92 (g)	5
9	CF ₃	I	I	1	90	90 (h)	6
10	CF ₃	I	I	2	90	82 (h)	13
11	CF ₃	I	I	5	90	56 (h)	27
12 ^d	CF ₃	Br	Br	5	150	6 (g)	68
13 ^d	CF ₃	I	I	5	150	5 (h)	71

a) rendements isolés.

b) isolé 76% de **2.9e** (CF₂Br est réduit en CF₂H) et 21% de **2.9f** (rétention de CF₂Br).

c) à 100°C; isolé 77% de **2.9f**(CF₂Br) et 18% de **2.9e** (CF₂H).

d) à 125°C; avec 4 équivalents de base.

Pour l'ensemble de nos substrats (entrées 1 à 9), nous avons obtenu d'excellents rendements compris entre 76% et 92%. Nous avons confirmé qu'avec les bromures d'aryle, la réaction demande juste plus de temps pour conserver la même efficacité. Par

exemple, lors du remplacement de l'iodobenzène par du bromobenzène (entrées 1 et 2), le temps de réaction passe de 15 min à 90 min pour obtenir un rendement similaire de l'ordre de 90%.

Nous avons alors utilisé des dérivés aromatiques *ortho*-substitués pour augmenter la diversité fonctionnelle de nos substrats (entrées de 3 à 5). Les couplages conduisent alors à des produits originaux avec des rendements de 81 à 90%. La modification du groupement fluoré a donné des résultats plus surprenants. Dans les mêmes conditions de couplage, la réaction avec la *S*-phényle-*S*-bromodifluoro-*NH* sulfoximine **2.7** conduit à deux produits (entrée 6). Nous avons isolé 21% du produit attendu **2.9f** et 76% d'un second composé d'arylation **2.9e** avec la perte de l'atome de brome sur le groupement fluoré. Fort heureusement, une légère diminution de la température de 110°C à 100°C avec une augmentation du temps de réaction (240 min.) permet de remédier à cet inconvénient (entrée 7). La réaction donne alors une sélectivité opposée : 77% de *S*-Phényle-*S*-bromodifluoro-*N*-phényle sulfoximine **2.9f** avec 18 % seulement de produit de réduction **2.9e**. Dans le cas de l'utilisation de l'*ortho*-diiodobenzène ou de l'*ortho*-dibromobenzène, avec un équivalent de sulfoximine **2.5**, nous avons isolé les produits mono-fonctionnalisés **2.9g** et **2.9h** dans les deux cas avec environ 90% de rendement en augmentant légèrement le temps de réaction à 90 min. (entrées 8 et 9). De faibles quantités de produit bis-fonctionnalisé **2.11a** (respectivement 5 et 6%) ont également été obtenues. Les bis-sulfoximines sont des substrats importants en série non fluorée comme ligands en catalyse.¹⁰⁰ Nous avons donc tenté de favoriser la réaction de double couplage en augmentant la proportion de sulfoximine **2.5** dans le milieu réactionnel. Le passage de 2 à 5 équivalents de sulfoximine **2.5** (entrées 10 et 11) ne s'accompagne que d'une augmentation de 13 à 27% du rendement de produit de bis-couplage **2.11a**. Nous avons donc également modifié la température d'activation sous micro-onde de 110 à 125°C et doublé le temps de réaction pour obtenir enfin un rendement acceptable d'environ 70% (entrées 12 et 13).

¹⁰⁰ C. Bolm, O. Simic, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3830.

II. Sulfoximines fluorées comme ligands ou comme organocatalyseurs

2.1. Préparation de ligands et d'organocatalyseurs

2.1.1. Bis-sulfoximines

Jusqu'à présent, les bis-sulfoximines n'avaient jamais été produites même en série non fluorée par une réaction de couplage au cuivre. Bolm *et al.*¹⁶ les avaient préparées par la méthode de Buchwald-Hartwig, en utilisant une catalyse au palladium (Schéma 2.9). Bien que nous ayons obtenu un rendement similaire avec une catalyse au cuivre plus simple, ce résultat ne nous a pas satisfaits. En effet, l'utilisation d'un large excès de sulfoximines perfluorées avec des conditions plus dures n'est pas une stratégie acceptable. Pour confirmer cela, il ne nous a pas été possible de généraliser cette synthèse avec d'autres sulfoximines porteuses d'un groupement CF₂Br ou CFCl₂. L'activation micro-ondes à 125°C abouti cette fois à la dégradation des substrats de départ.

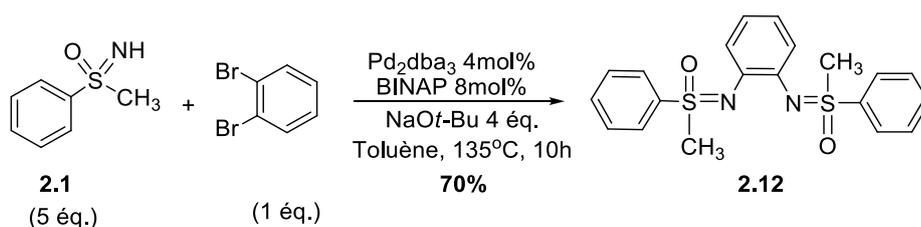


Schéma 2. 9. Bis-couplage au palladium en série non-fluorée

Nous avons donc décidé de procéder différemment : puisque les réactions de mono couplage donnent des rendements de l'ordre de 90% avec les diiodo- et dibromobenzène, nous avons réalisé notre nouvelle synthèse en procédant en deux étapes. Le produit ortho iodé **2.9h** est engagé dans une seconde réaction de couplage en augmentant légèrement la température d'activation (Schéma 2.10). Nous avons alors isolé 76% de bis-produit **2.11a** soit un rendement global de 70% sur les deux étapes, c'est-à-dire le même qu'avec la méthode précédente, mais cette fois sans employer plus de deux équivalents de sulfoximine **2.5** de départ. De plus, cette stratégie permet une plus grande diversité structurale. L'utilisation d'un second substrat différent du premier lors de la seconde étape permet d'obtenir des bis-sulfoximines dissymétriques. Ainsi, avec l'addition de la *S*-nonafluorobutyle sulfoximine **2.8** (R_F = C₄F₉) lors de la seconde étape, nous avons isolé une autre produit de bis couplage, la sulfoximine *S*-trifluorométhylée-*S'*-nonafluorobutylée **2.11b**, avec le rendement de 81%.

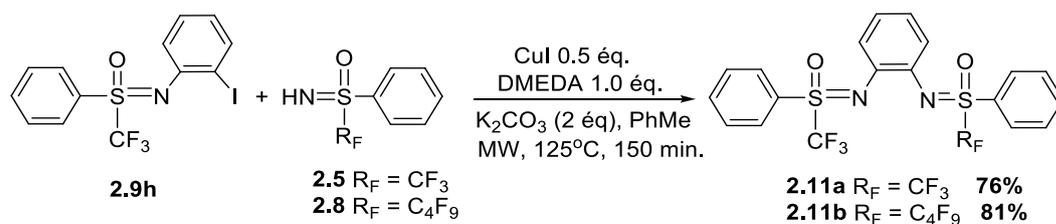
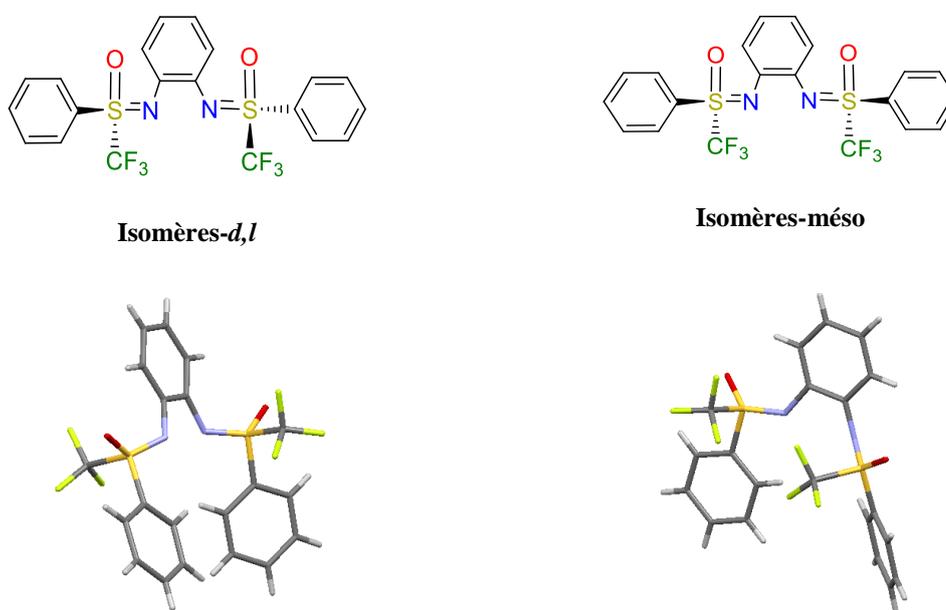


Schéma 2. 10. Synthèse des bis-sulfoximines en deux étapes

Il est à noter que deux diastéréoisomères ont été obtenus lors de ces deux synthèses. Nous avons réussi à les séparer dans les deux cas par chromatographie sur plaque préparative avec un mélange pentane/éther de diéthyle comme éluant. La structure des deux diastéréoisomères, *d,l*- et *méso*- de la sulfoximine **2.11a** a été confirmée par diffraction des rayons-X après la cristallisation des échantillons (Figure 2.2).

Figure 2. 2. Diffraction aux rayons-X des deux diastéréoisomères de la bis-sulfoximine **2.11a**

Pour la suite, nous nous sommes efforcés de poursuivre l'augmentation de la diversité fonctionnelle de nos sulfoximines en utilisant nos produits de couplage pour produire de nouveaux ligands.

2.1.2. Sulfoximine-benzyle-amino

Nous n'avons pas réussi à faire une réaction de couplage de Buchwald-Hartwig¹⁰¹ entre des amines avec les sulfoximines trifluorométhylées **2.9g** ou **2.9h** (Schéma 2.11). Quelle que soit la nature de l'amine (diméthylamine, méthylbenzylamine, toluidine), de la base (*t*-BuONa, Cs₂CO₃, K₂CO₃) et des ligands (TMEDA, DMEDA, XANTPHOS, BINAP, DPPF), nous n'avons isolé que les produits de départ et 10 à 20% de produit de réduction **2.9a**.

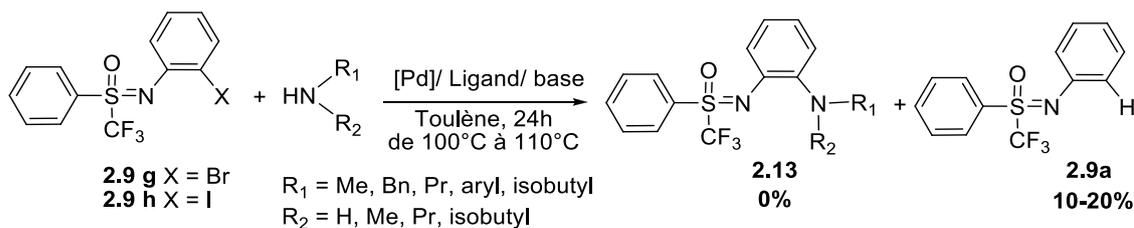


Schéma 2. 11. Couplage de Buchwald-Hartwig entre des amines et les sulfoximines **2.9g-h**

Le remplacement du catalyseur au palladium par du cuivre ne permet pas non plus de faire cette réaction.

Les fluorures sont de bons groupes d'activation dans la réaction de substitution nucléophile aromatique. Pourtant, même avec l'utilisation d'une sulfoximine trifluorométhylée comme groupe électroattracteur pour activer la réaction, les amines employées n'arrivent pas à substituer l'atome de fluor et nous n'avons récupéré que les produits de départ (Schéma 2.12).

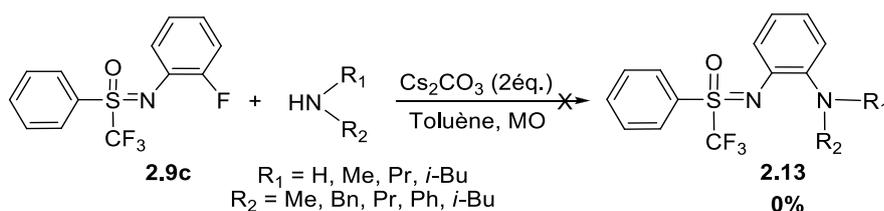


Schéma 2. 12. Réaction de substitution nucléophile aromatique sur la sulfoximine **2.9c**

Nous avons alors employé une troisième stratégie. Le couplage de la sulfoximine **2.5** avec l'*ortho*-iodoaniline (Tableau 2.1 entrée 5) conduit au produit **2.9d** qui possède donc déjà le groupement amine. Une simple réaction de condensation avec le benzaldéhyde, suivie d'une réduction de l'imine *in situ* conduit cette fois à la sulfoximine benzyle-

¹⁰¹(a) B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15914. (b) G. D. Vo, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11049. (c) G.-D. Roiban, G. R. Mehler, T. Manfred, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2070.

amino **2.13** avec un rendement pratiquement quantitatif (Schéma 2.13). Ce produit est un analogue fluoré d'un ligand bidenté développé par Bolm *et al.* pour la catalyse.¹⁰²

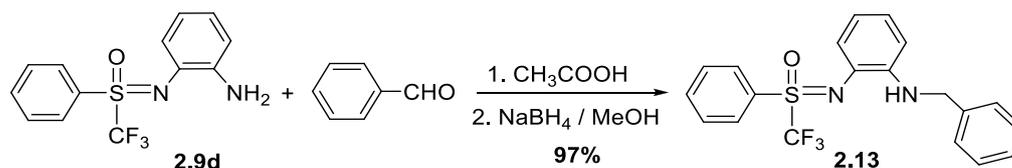


Schéma 2. 13. Synthèse de la sulfoximine benzyle-amino **2.13** par amination réductrice

2.1.3. Sulfoximines à base de thiourées

Les urées et les thiourées sont des composés fréquemment employés en synthèse et particulièrement en organocatalyse.¹⁰³ Dans un premier temps, nous avons préparé des analogues de thiourées en condensant la sulfoximine trifluorométhylée **2.5** avec l'isothiocyanate de phényle. Nos tentatives d'optimisation de cette synthèse sont regroupées dans le tableau 2.2. Nous obtenons bien le produit **2.14a** attendu mais avec un rendement faible. Une version non-fluorée de cette synthèse a déjà été décrite mais sans observer de problème de réactivité.¹⁰⁴ Dans notre cas, la nucléophilie de l'atome d'azote de la fonction sulfanyle est abaissée par la présence du groupement trifluorométhyle. L'utilisation d'excès de base (entrées 1 à 3) ou d'une activation à plus forte température (entrées 4 à 6) ne permet pas d'obtenir un rendement supérieur à 32%.

Par contre, avec l'isothiocyanate de phényle bis-trifluorométhylé beaucoup plus électrophile, la réaction donne cette fois le produit attendu avec le rendement de 73% à température ambiante (Schéma 2.14). Cette même réaction de condensation fonctionne beaucoup mieux avec les anilines orthosubstituées par une sulfoximine **2.9d**.

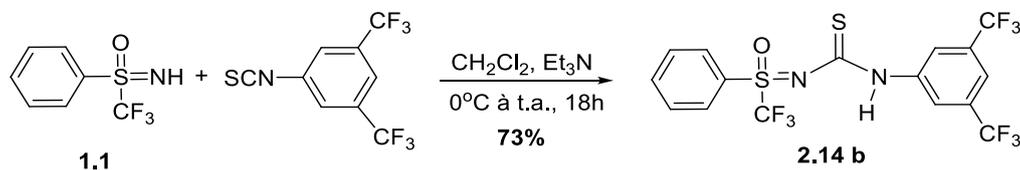


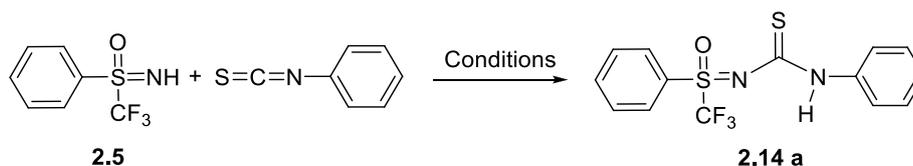
Schéma 2. 14. Addition de la sulfoximine **1.1** avec l'isothiocyanate bis-trifluorométhylé

¹⁰² M. Frings, C. Bolm, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4085.

¹⁰³ (a) Y.-B. Huang, W.-B. Yi, C. Cai, *Top. Curr. Chem.* **2012**, 308, 191. (b) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713.

¹⁰⁴ M. Frings, I. Thomé, C. Bolm, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1443.

Tableau 2. 2. Optimisation de l'addition d'isothiocyanate sur la sulfoximine 2.5



Entrée	Conditions	Base (éq.)	Solvant	Rdt. (%), 2.14a
1	0-25°C, puis 40°C, 24h	Et ₃ N (1)	DCM	22
2	0-25°C, puis 40°C, 24h	Et ₃ N (2)	DCM	24
3	0-25°C, puis 40°C, 24h	Et ₃ N (3)	DCM	27
4	68°C, 24h (48h)	Et ₃ N (2)	THF	12 (20)
5	100°C, 3h	-	-	18 ^a
6	150°C, 1.5h	-	DMSO	32 ^a

^a La réaction est réalisée sous activation micro-ondes

Le groupement trifluorométhylé électroattracteur est alors suffisamment éloigné pour ne pas gêner la nucléophilie de l'amine et les thiourées **2.15a-b** sont isolées avec des rendements pratiquement quantitatifs cette fois (Schéma 2.15). Il est à noter que nous avons également réalisé la synthèse du ligand **2.15b** en série asymétrique à partir de la sulfoximine chirale (*R*)-(+)-**1.1**. La réaction de couplage avec l'*ortho*-iodoaniline **2.9d** suivie de la condensation sur l'isothiocyanate conduit aux mêmes résultats sans observer la moindre racémisation.¹⁰⁵

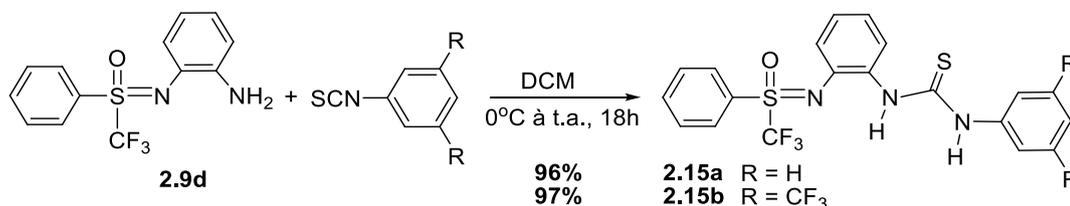


Schéma 2. 15. Synthèse de sulfoximines thiourées trifluorométhylées

¹⁰⁵ (a) T. N. Le, E. Kolodziej, P. Diter, B. Pégot, C. Bournaud, M. Toffano, R. Guilot, G. Vo-Thanh, E. Magnier, *Chimia* **2014**, 68, 410. (b) T. N. Le, P. Diter, B. Pégot, C. Bournaud, M. Toffano, R. Guilot, G. Vo-Thanh, Y. Yagupolskii, E. Magnier, *J. Fluorine Chem.* **2015**, 179, 179.

L'ensemble des bis-sulfoximines, des sulfoximines aminées et des thiourées dont nous venons de décrire la synthèse, ont déjà été utilisées en série non fluorée comme ligands dans des réactions catalytiques. Pour évaluer le potentiel de nos substrats perfluorés, nous les avons tout d'abord comparés à leur homologue dans des réactions modèles, puis nous avons cherché des applications plus originales.

2.2. Quelques applications en catalyse

2.2.1. Réaction de Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder est une méthode qui conduit à la formation de carbocycles ou d'hétérocycles¹⁰⁶ avec de bonnes chimio- et régiosélectivités.¹⁰⁷ Cette réaction peut être catalysée par des acides de Lewis chiraux ou avec des complexes métalliques associés à des ligands chiraux dans sa version asymétrique.¹⁰⁸ Une réaction d'Hétéro-Diels-Alder entre le 1,3-cyclohexadiène et un α -cétoester catalysée par un complexe de cuivre associé à la bis-sulfoximine **2.17** a été décrite par Bolm *et al.*¹⁰⁹ Nous avons comparé ses résultats avec notre système catalytique avec la bis-sulfoximine **2.11a** en série racémique (Tableau 2.3).

Bolm *et al.* ont réalisé cette réaction catalysée par du triflate de cuivre associé avec la bis-sulfoximine méthylée **2.17**. Ils obtiennent les produits **2.16a** et **2.16b** attendus avec une diastéréosélectivité endo/exo de 99/1 et des conversions mesurées par chromatographie en phase gazeuse de 62 et 95% (entrées 1 et 3), ce qui ne facilite pas la comparaison avec nos résultats.

Nous avons reproduit les conditions expérimentales décrites par le groupe de Bolm avec notre bis-sulfoximine trifluorométhylée **2.11a**. Nous obtenons alors des rendements isolés de 51 et 55% (entrées 2 et 4). Si les résultats sont assez proches, ces transformations ont été obtenues en 48h au lieu de 8h pour la réaction modèle. Lors de la formation de catalyseur, l'association entre le triflate de cuivre et notre bis-sulfoximine s'est révélée

¹⁰⁶ (a) S. J. Danishefsky, M. P. DeNinno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, 26, 15. (b) K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3558.

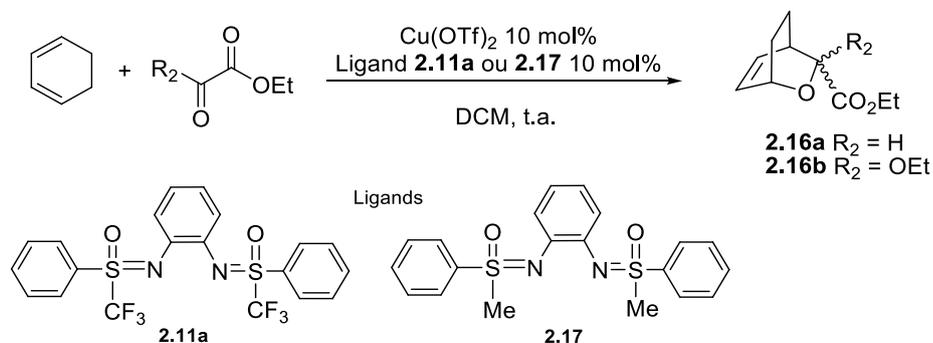
¹⁰⁷ (a) O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98. (b) M. A. McCarrick, Y. Wu, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1499. (c) X. Jiang, R. Wang, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5515.

¹⁰⁸ (a) H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1007. (b) K. A. Jørgensen, M. Johannsen, S. Yao, H. Audrain, J. Thorhauge, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 605. (c) P. Merino, E. Marqués-López, T. Tejero, R. P. Herrera, *Synthesis* **2010**, 1.

¹⁰⁹ C. Bolm, O. Simic, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 830.

beaucoup moins soluble, diminuant ainsi la charge catalytique et rendant le système moins efficace.

Tableau 2. 3. Réaction de Diels-Alder catalysée par le système cuivre/bis-sulfoximines



Entrée	Ligand	R ₂	Produit	Rdt.(%)
1	2.17 (CH ₃)	H	2.16a	62 ^a
2	2.11a (CF ₃)		2.16a	51 ^b
3	2.17 (CH ₃)	OEt	2.16b	95 ^a
4	2.11a (CF ₃)		2.16b	55 ^b

- a) Rendement mesuré par chromatographie en phase gazeuse
 b) Rendement isolé

2.2.2. Réaction de Mukaiyama

La réaction de Mukaiyama¹¹⁰ est une aldolisation entre un éther d'énol silylé et un composé carbonyle, catalysée par un acide de Lewis (Schéma 2.16).

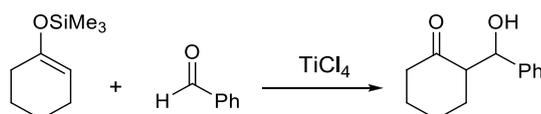


Schéma 2. 16. Un exemple de la réaction de Mukaiyama

¹¹⁰ T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, 1011.

Cette réaction est un outil important pour la construction de molécules chirales à partir de dérivés carbonyles.¹¹¹ Elle peut être également catalysée par des acides de Lewis chiraux¹¹² ou par des complexes métalliques avec des ligands chiraux. Par exemple, l'association de la benzyle-amino-sulfoximine méthylée **2.18** avec du triflate de cuivre permet d'obtenir des produits attendus avec de bons rendements.¹¹³ Nous avons reproduit cette réaction avec l'amino-sulfoximine trifluorométhylée **2.13** pour comparer l'activation obtenue par rapport à son équivalent méthylé (Schéma 2.17).

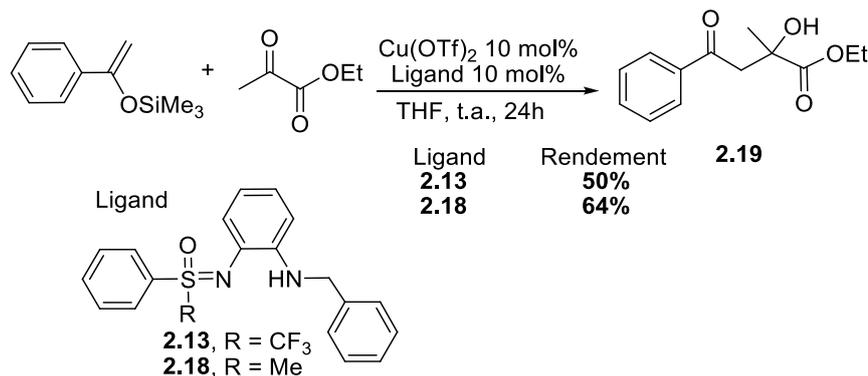


Schéma 2. 17. Benzyle-amino-sulfoximine comme ligand dans la réaction de Mukaiyama

Encore une fois notre ligand donne, en version racémique, des résultats proches avec un rendement de 50% contre 64% pour le ligand sulfoximine méthylée. Ces quelques exemples réalisés en présence de métaux montrent que nos substrats peuvent être impliqués dans des processus catalytiques. L'apport du fluor dans ces ligands ne semble pas modifier radicalement la réactivité dans nos réactions modèles.

Nous nous sommes alors tournés vers l'organocatalyse. De nombreux réactifs dans ce domaine sont associés à des groupements électroattracteurs comme un groupement 3,5-bis-trifluorométhyle-phényle pour faciliter les liaisons hydrogène et donc les interactions avec le substrat.¹¹⁴ Par exemple, les urées et les thiourées sont largement employées en organocatalyse.¹¹⁵ Nous avons donc pensé que le fort effet électroattracteur des

¹¹¹ (a) L. M. Geary, P. G. Hultin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 131. (b) J.-I. Matsuo, M. Murakami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9109.

¹¹² (a) M. T. Reetz, S.-H. Kyung, C. Bolm, T. Zierke, *Chem. Ind.* **1986**, 824. (b) M. T. Reetz, F. Kunisch, P. Heitmann, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4721.

¹¹³ (a) P. Rémy, M. Langner, C. Bolm, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1209. (b) J. Sedelmeier, T. Hammerer, C. Bolm, *Org. Lett.* **2008**, 10, 917. (c) M. Frings, D. Goedert, C. Bolm, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5497.

¹¹⁴ (a) T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 119. (b) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719.

¹¹⁵ (a) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289. (b) Z. Zhang, P. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187. (c) A. A. Rodriguez, H. Y. Yoo, J. W. Ziller, K. J. Shea, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6830. (d) H.

sulfoximines trifluorométhylées de nos thiourées devait être facilement mis à profit dans ce domaine.

2.2.3. Réaction de Biginelli

Pour la première application dans ce domaine, nous avons choisi la réaction de Biginelli.¹¹⁶ Il s'agit d'une réaction multi-composante qui associe l'urée, un aldéhyde et un acétoacétate d'alkyle pour conduire à un dérivé de type dihydropyrimidine. En version asymétrique, ces produits sont recherchés pour leurs propriétés pharmacologiques (facteurs de modulation des canaux du calcium, inhibiteur de mitotique kinesine, produits antiviraux et antibactériens).¹¹⁷ Cette réaction peut être catalysée par un acide de Lewis, de Bronsted,¹¹⁸ ou par des organocatalyseurs.¹¹⁹ Les dérivés d'urée et de thiourée en particulier ont été largement utilisés dans ce type de catalyse.¹²⁰ Suivant la même approche que lors des études catalytiques, nous avons commencé par une comparaison entre les thiourées **2.15a** et **2.15b** avec leurs analogues non-fluorés **2.15c** et **2.15d** dans cette réaction de Biginelli (Figure 2.3 et Schéma 2.18).

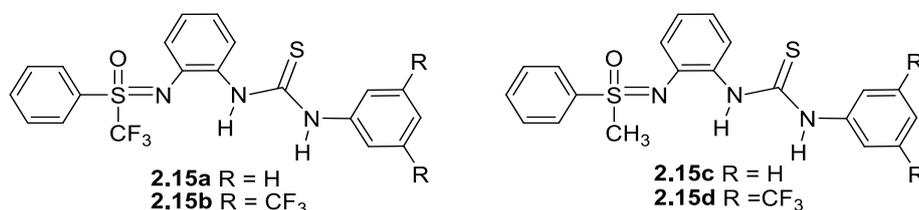


Figure 2. 3. Sulfoximines thiourées utilisées comme organocatalyseurs

Klare, J. M. Neudörfl, B. Goldfuss, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 224. (e) T. J. Auvil, A. G. Schafer, A. E. Mattson, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2633.

¹¹⁶ (a) P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1889**, *19*, 212. (b) C. O. Kappe, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6937.

¹¹⁷ (a) C. O. Kappe, *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043. (b) K. D. Singh, A. K. Singh, S. Singh, *Min. Rev. Med. Chem.* **2009**, *9*, 95.

¹¹⁸ M. A. Kolosov, V. D. Orlov, D. A. Beloborodov, V. V. Dotsenko, *Mol. Divers.* **2009**, *13*, 5.

¹¹⁹ (a) S. Tanaka, K. Nagasawa, *Synlett* **2009**, 667. (b) M. Dai, B. Liang, C. Wang, J. Chen, Z. Yang, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 221. (c) N. J. A. Martin, X. Chen, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13862.

¹²⁰ (a) Y.-B. Huang, W.-B. Yi, C. Cai, *Top. Curr. Chem.* **2012**, *308*, 191. (b) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713. (c) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289. (d) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719. (e) Z. Zhang, P. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187. (f) A.A. Rodriguez, H. Y. Yoo, J. W. Ziller, K. J. Shea, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6830. (g) H. Klare, J. M. Neudörfl, B. Goldfuss, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 224.

Les ligands **2.15c** et **2.15d** ont été développés par Bolm *et al.*¹²¹ dans la réaction de Biginelli pour conduire au produit **2.20** avec respectivement des rendements de 42% et 92%. Cette fois encore, nos dérivés fluorés ont donné des résultats similaires en termes de rendement (respectivement 49% et 65%).

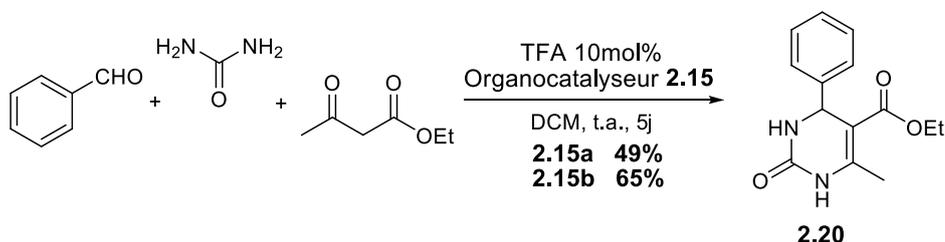


Schéma 2.18. Réaction de Biginelli catalysée par des sulfoximines thiourées **2.15**

Cette première utilisation des sulfoximines perfluorées en organocatalyse montre que le groupement fluoré active bien la thiourée. Encouragés par ces résultats, nous avons tenté une réaction d'organocatalyse où les sulfoximines n'avaient jamais été employées.

2.2.4. Réaction de Friedel-Crafts

La réaction de Friedel-Crafts¹²² est une des plus anciennes réactions décrite dans la littérature. Elle reste à ce jour une des méthodes les plus employées pour sa simplicité et son efficacité dans la préparation de synthons en chimie organique *via* des réactions d'alkylation, d'acylation, d'hydroxyalkylation ou de sulfonylation *etc.*¹²³ La réaction de Friedel-Crafts peut être catalysée par des acides de Lewis,¹²⁴ de Bronsted¹²⁵ ou par des organocatalyseurs,¹²⁶ en série racémique ou asymétrique.¹²⁷ Nous avons choisi de tester l'addition d'un alcène déficient en électron, le nitrostyrène sur l'indole. Cette cible a déjà

¹²¹ M. Frings, I. Thomé, C. Bolm, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1443.

¹²² C. Friedel, J. M. Crafts, *J. Chem. Soc.* **1877**, 32, 725.

¹²³ G. A. Olah, R. Krishnamurty, G. K. S. Prakash: "Friedel-Crafts Alkylation" in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. III (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, 1st ed., **1991**, p.293.

¹²⁴ (a) S. Kobayashi, M. Moriwaki, I. Hachiya, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4183. (b) S. S. So, J. A. Burket, A. E. Mattson, *Org. Lett.* **2011**, 13, 716.

¹²⁵ (a) Y.-X. Jia, J. Zhong, S.-F. Zhu, C.-M. Zhang, Q.-L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5565. (b) M. Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 292. (c) S.-L. You, Q. Cai, M. Zeng, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2190.

¹²⁶ (a) J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1172. (b) L. Hong, L. Wang, C. Chen, B. Zhang, R. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 772. (c) S. Jin, C. Li, Y. Ma, Y. Kann, Y. J. Zhang, W. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4011.

¹²⁷ (a) T. Tsuchimoto, K. Tobita, T. Hiyama, S. Fukuzawa, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6997. (b) S. Gmouh, H. Yang, M. Vaultier, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2219. (c) M. Bandini, A. Melloni, A. Umami-Ronchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 550.

été étudiée en raison des propriétés induites par le groupement nitro associé à un squelette indolique,¹²⁸ et ce type de composé a montré des activités biologiques intéressantes.¹²⁹ Des thiourées ont été utilisées comme organocatalyseurs dans cette réaction première fois par Ricci *et al.*¹³⁰ en 2005 mais à notre connaissance, jamais encore avec une sulfoximine. Nous avons réalisé dans un premier temps la réaction sans catalyseur puis en présence de la thiourée **2.15b** (Schéma 2.19). Le rendement passe alors de 34 à 65%.

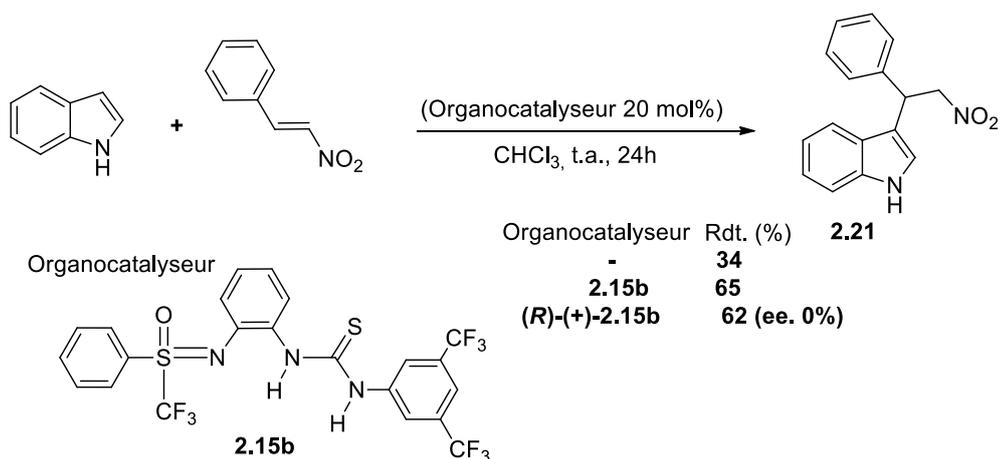


Schéma 2. 19. Réaction de Friedel-Crafts catalysée par la sulfoximine thiourée **2.15b**

Nous avons ainsi montré l'efficacité de notre organocatalyseur. Nous l'avons préparé également cet organocatalyseur sous forme optiquement pure à partir de la sulfoximine *(R)-(+)-2.5*. La réaction avec ce catalyseur donne le même rendement mais aucune induction asymétrique n'a été observée.

Pour conclure, nous avons préparé des sulfoximines *S*-trifluorométhylées *N*-substituées originales. Nous avons incorporé une diversité de fonctions comme un aminobenzyle, des thiourées ou encore des bis-sulfoximines *N*-pontées. Elles ont été obtenues par différentes stratégies allant de la substitution nucléophile, à la réaction de couplage cupro-catalysée, aux post-fonctionnalisations des composés précédents avec d'excellents rendements. Du point de vue de l'efficacité de ces composés en catalyse, nous avons montré que le

¹²⁸ (a) J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4016. (b) W.-J. Li, *Catal. Commun.* **2014**, *52*, 53. (c) M. S. Islam, A. M. A. Al Majid, Z. A. Al-Othman, A. Barakat, *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 245.

¹²⁹ (a) J. P. Yevic, F. D. Zocca, *Curr. Med. Chem.* **1997**, *4*, 295. (b) J. Arendt, S. Deacon, *Melatonin Chromobiol. Int.* **1997**, *14*, 185. (c) H. J. Zhu, B. T. Zhao, G. Y. Zuo, C. U. Pittman Jr., W. M. Ma, X. J. Hao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2613. (d) A. Kleeman, J. Engel, B. Kutscher, D. Reichert, *Pharmaceutical Substances*, Thieme, New York, 4th ed. **2001**.

¹³⁰ (a) R. P. Herrera, V. Sgarzani, L. Bernardi, A. Ricci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576. (b) S. Brandes, M. Bella, A. Kjoersgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1147. (c) M. Ganesh, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16464.

groupement fluoré ne désactive pas l'activité catalytique, cependant il ne semble pas apporter d'avantage supplémentaire. Les résultats obtenus en organocatalyse sont plus intéressants. Le fort effet électroattracteur des sulfoximines perfluorées a cette fois un effet positif sur l'activation des thiourées. Du point de vue de l'énantiosélectivité, le premier exemple que nous avons essayé n'a pas donné les résultats escomptés. La copule chirale devait se trouver trop loin du cycle catalytique pour induire la chiralité. Nous devons donc trouver des exemples différents en rapprochant la partie chirale des interactions avec les substrats.

Nous allons maintenant nous intéresser à la fonctionnalisation du cycle aromatique de notre sulfoximine fluorée **2.5**.

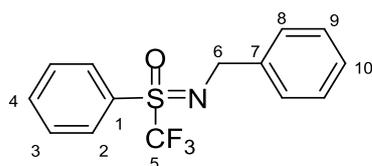
III. Partie expérimentale – Chapitre II

3.1. Les procédures pour N-fonctionnalisation de sulfoximines fluorées

3.1.1. Mode opératoire pour la réaction de N-substitution nucléophile de sulfoximine

Procedure 10: Sulfoximine **2.5** (109 mg, 0.5 mmol), NaH (14.4 mg, 0.6 mmol) and a catalytic amount of Bn₄NBr (8.1 mg, 0.025 mmol) were dissolved in anhydrous DME (5 mL) under argon at room temperature. The nucleophile species (1.1 equiv., 0.55 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred for 16 hours at room temperature. Subsequently water (10 mL) was added and the resulting mixture was extracted with dichloromethane (3x20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (pentane/diethyl ether = 7/3) to give the N-functionalized sulfoximines.

Benzylimino oxophenyl-(trifluoromethyl)-λ⁶-sulfane (**2.10a**)



C₁₄H₁₂F₃NOS
M = 299.31 g/mol

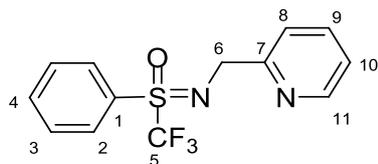
Yield: 90 % (134 mg).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -73.4 (s, CF₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.5 (AB syst., *J* = 14.6 Hz, 2H, H₆), 7.20 (tr, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₁₀), 7.22 (tr, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₉), 7.32 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₈), 7.44 (tr, *J* = 8 Hz, 2H, H₃), 7.6 (tr, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₄), 8.0 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 46.4 (C₆), 121.7 (q, *J* = 338 Hz, C₅), 126.9 (C₁₀), 127.2 (C₈), 128.3 (C₃), 129.2 (C₂), 130.1 (C₄), 132.0 (C₇), 134.9 (C₁).

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 300.0670. Found = 300.0674 (δ = 1.3 ppm).

Oxophenyl-(2-pyridylmethylimino)-(trifluoromethyl)- λ^6 -sulfane (2.10b)

C₁₃H₁₁F₃N₂OS
M = 300.30 g/mol

Yield: 98 % (147mg).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -73.4 (s, CF₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.6 (AB syst., J = 15.8 Hz, 2H, H₆), 7.0 (tr, J = 7 Hz, 1H, H₉), 7.5 (m, 5H, H_{3,8,10}), 8.0 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H₂), 8.4 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H₁₁).

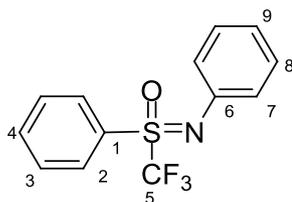
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 48.1 (C₆), 121.05 (C₂), 121.5 (q, J = 336 Hz, C₅), 121.8 (C₃), 129.3 (C₉), 130.1 (C₄), 131.7 (C₈), 135.0 (C₁), 136.6 (C₁₀), 147.7 (C₁₁), 159.5 (C₇).

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 301.0622. Found = 301.0619 (δ = -1.0 ppm).

3.1.2. Procédure pour la réaction de couplage catalysée par le cuivre et sous la condition d'activation Micro-ondes

Procedure 11: Under argon atmosphere, in a dried microwave tube was added *NH*-sulfoximine **2.5** or **2.7** (0.5 mmol), aryl halide (0.55 mmol), CuI (48 mg, 0.25 mmol), DMEDA (54 μ L, 0.5 mmol), K₂CO₃ (172.5 mg, 1.25 mmol) and fresh distilled toluene (3 mL). The reaction was activated by microwave reactor at the given time and temperature. The mixture was then cooled down to room temperature, diluted with water and neutralized with 2M HCl (10 mL) solution in vigorous stirring condition. The reaction mixture was then extracted with DCM (3x10 mL). The combined organic fractions were washed with water, dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The purification was carried out by flash chromatography on silica gel with pentane/diethyl ether eluant to give desired compound.

Oxophenyl phenylimino-(trifluoromethyl)- λ^6 -sulfane (**2.9a**)



C₁₃H₁₀F₃NOS
M = 285.28 g/mol

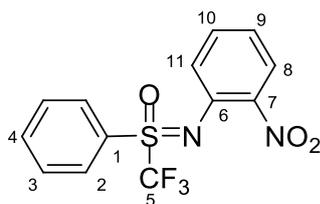
Yield: 91 % (130 mg) as colorless liquid.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -72.59 (s, CF₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{ar}), 7.85-7.77 (m, 1H, H_{ar}), 7.71-7.63 (m, 2H, H_{ar}), 7.35-7.24 (m, 4H, H_{ar}), 7.15-7.06 (m, 1H, H_{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 141.1, 135.4, 131.5, 130.5, 129.1, 123.9, 123.8, 121.4 (q, *J* = 337 Hz, CF₃).

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MNa⁺] = 308.0327. Found = 308.0331 (δ = 1.2 ppm).

(2-nitrophenyl)imino oxophenyl-(trifluoromethyl)- λ^6 -sulfane (2.9b)

C₁₃H₉F₃N₂O₃
M = 330.28 g/mol

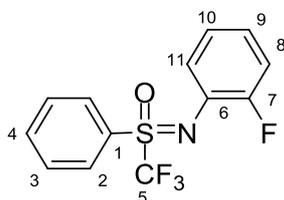
Yield: 81 % (133 mg) as yellow liquid.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -72.9 (s, CF₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.27 (d, J = 6.0 Hz, 2H, H_{ar}), 7.88-7.80 (m, 2H, H_{ar}), 7.74-7.66 (m, 2H, H_{ar}), 7.59 (dd, J = 8.2 and 1.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.47 (dt, J = 7.2 and 1.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.18 (m, 1H, H_{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 144.6 (C₇), 136.0 (C₆), 135.5, 133.2, 130.9 (C₁), 130.7, 130.6, 129.5, 125.3, 125.2, 123.7, 121.3 (q, J = 336 Hz, C₅).

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 331.0362. Found = 331.0362 (δ = 0.0 ppm).

(2-fluorophenyl)imino oxophenyl-(trifluoromethyl)- λ^6 -sulfane(2.9c)

C₁₃H₉F₄NOS
M = 303.28 g/mol

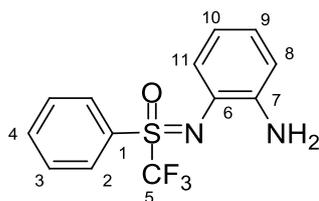
Yield: 90 % (136 mg) as yellow viscous liquid.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -73.6 (d, J = 2.3 Hz, CF₃), -124.5 (m, F).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.26 (d, J = 7.6 Hz, 2H, H_{ar}), 7.83-7.75 (m, 1H, H_{ar}), 7.70-7.61 (m, 2H, H_{ar}), 7.40 (m, 1H, H_{ar}), 7.08 (m, 3H, H_{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 156.4 (d, J = 245 Hz, C₇), 135.6, 131.6 (d, J = 0.5 Hz), 130.6, 129.6, 128.9 (d, J = 12.7 Hz), 125.9, 124.9 (d, J = 7.2 Hz), 124.3 (d, J = 3.9 Hz), 121.3 (q, J = 335 Hz, C₅), 116.1 (d, J = 20 Hz).

HRMS(ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 304.0419. Found = 304.0420 (δ = 0.3 ppm).

2-[[oxophenyl-(trifluoromethyl)- λ^6 -sulfanylidene] amino] aniline (2.9d)

$C_{13}H_{11}F_3N_2OS$
 $M = 300.30 \text{ g/mol}$

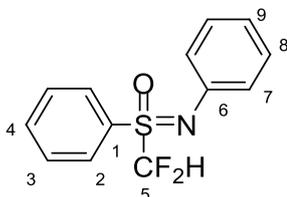
Yield: 86 % (129.5 mg) as dark brown liquid.

^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = -73.2 (s, CF_3).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.20 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H, H_{ar}), 7.82-7.77 (m, 1H, H_{ar}), 7.69-7.64 (m, 2H, H_{ar}), 7.17 (dd, $J = 7.8$ and 0.9 Hz , 1H, H_{ar}), 6.96-6.90 (m, 1H, H_{ar}), 6.78 (dd, $J = 6.6$ and 1.2 Hz , 1H, H_{ar}), 6.67 (m, 1H, H_{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 140.9, 135.5, 131.7, 130.6, 129.7, 127.5, 124.8, 123.4, 121.0 (q, $J = 334.5 \text{ Hz}$, C_5), 118.7, 115.6.

HRMS (ESI-TOF): Calculated for $[MH^+]$ = 301.0622. Found = 301.0624 ($\delta = 0.7 \text{ ppm}$).

Difluoromethyl oxophenyl phenylimino- λ^6 -sulfane (2.9e)

$C_{13}H_{11}F_2NOS$
 $M = 267.29 \text{ g/mol}$

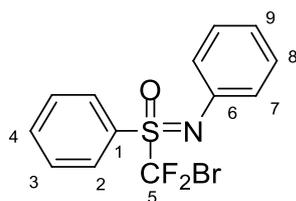
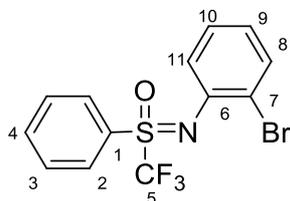
Yield: 77 % (103 mg) as colorless liquid.

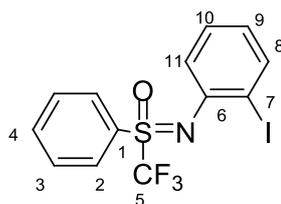
^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = -116.8 and -122.2 (AB syst., $J = 252$ and $J = 55 \text{ Hz}$, CF_2H).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.08 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.79-7.59 (m, 3H), 7.24-7.13 (m, 4H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.35 (t, $J = 54 \text{ Hz}$, H_5).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 142.4, 134.9, 131.6, 131.1, 129.5, 129.3, 123.8, 123.1, 114.70 (q, $J = 192 \text{ Hz}$, C_5).

HRMS (ESI-TOF): Calculated for $[MH^+]$ = 268.0608. Found = 268.0605 ($\delta = -1.1 \text{ ppm}$).

[Bromo(difluoro)methyl] oxophenyl phenylimino- λ^6 -sulfane (2.9f) $C_{13}H_{10}BrF_2NOS$ $M = 346.19 \text{ g/mol}$ **Yield:** 75 % (130 mg) as light brown liquid. **^{19}F NMR** (188 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = -50.2 and -52.5 (AB syst., $J = 140$ and $J = 98.7$ Hz, CF_2Br). **1H NMR** (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.83-7.76 (m, 1H, H_{ar}), 7.70-7.62 (m, 2H, H_{ar}), 7.30-7.28 (m, 2H, H_{ar}), 7.12-7.06 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H, H_{ar}). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 141.4, 135.1, 131.1, 131.0, 129.4, 129.1, 124.2, 123.7, 121.6 (q, $J = 357$ Hz, C_5).**HRMS** (ESI-TOF): Calculated for $[MH^+]$ = 345.9713. Found = 345.9709 ($\delta = -1.2$ ppm).**(2-bromophenyl)imino oxophenyl-(trifluoromethyl)- λ^6 -sulfane (2.9g)** $C_{13}H_9BrF_3NOS$ $M = 364.18 \text{ g/mol}$ **Yield:** 92 % (167.5 mg) as light brown solid. **Mp:** 54-56°C. **^{19}F NMR** (188 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = -72.92 (s, CF_3). **1H NMR** (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.36 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.84-7.77 (m, 1H, H_{ar}), 7.71-7.60 (m, 3H, H_{ar}), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.24 (dt, $J = 7.4$ and 1.6 Hz, 1H, H_{ar}), 6.97 (dt, $J = 7.8$ and 1.4 Hz, 1H, H_{ar}). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 139.9, 135.6, 133.1, 131.3 (d, $J = 1.3$ Hz), 130.7, 129.6, 127.9, 124.9, 124.1 (d, $J = 0.8$ Hz), 119.3, 121.3 (q, $J = 337$ Hz, C_5).**HRMS** (ESI-TOF): Calculated for $[MH^+]$ = 363.9619. Found = 363.9622 ($\delta = 0.8$ ppm).

(2-iodophenyl)imino-oxophenyl-(trifluoromethyl)- λ^6 -sulfane (2.9h)

C₁₃H₉F₃INOS
M = 411.18 g/mol

Yield: 90 % (185 mg) as pale yellow solid. **Mp** = 68-70°C.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -72.7 (s, CF₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.38 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.84 (dd, J = 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.1 and 1.4 Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 6.82 (dt, J = 7.7 and 1.5 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.1, 139.3, 135.6, 131.4, 130.9, 129.6, 129.0, 125.2, 124.0, 122.8, 121.3 (q, J = 339 Hz, C₅), 95.4.

MS pos. ESI: m/z = 434 [MNa⁺].

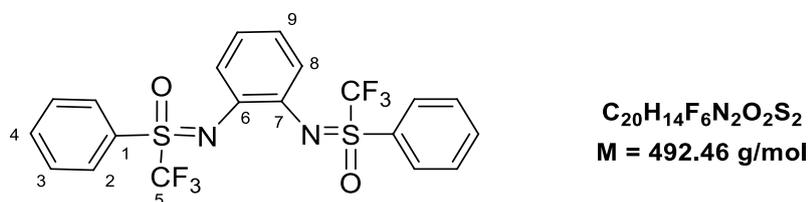
HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MNa⁺] = 433.9294. Found = 433.9293 (δ = 0.2 ppm).

3.2. Fluorinated sulfoximines as ligands or as organocatalysts in organic synthesis

3.2.1. Procédure générale pour la préparation de ligands bis-sulfoximine

Procedure 12: A microwave tube with magnetic stirring bar was charged with sulfoximine halide **2.9g** or **2.9h** (0.5 mmol), *NH*-sulfoximine **2.5** or **2.8** (115 mg, 0.55 mmol), K_2CO_3 (276 mg, 2 mmol), CuI (48 mg, 0.25 mmol), DMEDA (54 μ L, 0.5 mmol) and Toluene (3 mL). After performing by microwave reactor at the given temperature and indicated time, the reaction was diluted with water and neutralized by 2M HCl (10 mL) solution in vigorous stirring condition, then extracted with DCM (3x10 mL). The combined organic phase was washed with water, dried over $MgSO_4$ and removed solvent by reduced pressure. The purification was carried out by flash chromatography on silica gel (pentane/diethyl ether = 9/1) to give desired compound as a white solid. Yield of **2.11a**: 77 % (189 mg, X = Br). 75 % (184 mg, X = I).

Oxo-[2-[[oxophenyl-(trifluoromethyl)- λ^6 -sulfanylidene]amino]phenyl]iminophenyl-(trifluoromethyl)- λ^6 -sulfane(**2.11a**)



Yield: 77 % (189 mg) as a white solid. **Mp:** 108-110°C.

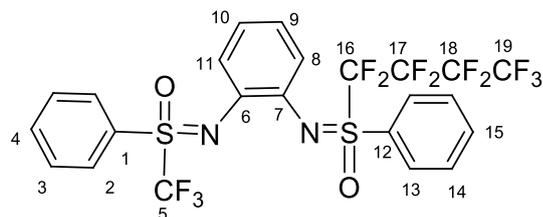
^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = -73.97 (s, CF_3).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 4H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.00-6.98 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 135.4, 135.3, 132.1, 130.7, 129.5, 124.4, 124.3, 121.2 (q, $J = 335$ Hz, C_5).

HRMS (ESI-TOF): Calculated for $[MH^+]$ = 493.0479. Found = 493.0479 ($\delta = 0.0$ ppm).

Nonafluorobutyl-oxo-[2-[[oxo-phenyl-(trifluoromethyl)- λ^6 -sulfanylidene]amino]phenyl]imino-phenyl- λ^6 -sulfane(2.11c)



C₂₃H₁₄F₁₂N₂O₂S₂

M = 642.48 g/mol

Yield of 211c: 82 % (262.5 mg) as white solid. **Mp:** 78-80°C.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -74.3 (s, CF₃, C₅), -81.2 (t, J = 9.6 Hz, CF₃, C₁₉), -108.2 (AB syst., J = 255 and J = 14.7 Hz, CF₂, C₁₆), -120.7 (d, J = 5 Hz, CF₂, C₁₈), -126.4 (m, CF₂, C₁₇).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.29 (t, J = 6 Hz), 7.77 (q, J = 9 Hz, 2H), 7.62 (q, J = 9 Hz, 4H), 7.36 (m, 2H), 6.99 (m, 1H).

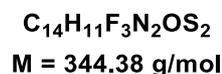
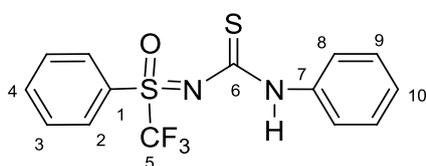
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 135.6, 135.4, 135.3, 135.1, 133.5, 132.4, 130.9, 130.7, 129.5, 129.3, 124.5, 124.4, 124.3, 124.3, 121.2 (q, J = 335 Hz, C₅).

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 643.0383. Found = 643.0380 (δ = -0.5 ppm).

3.2.2. Procédure générale pour la préparation de sulfoximines thiourées

Procedure 13: To a solution of sulfoximine **2.5** or **2.9d** (1 mmol) in dry dichloromethane (5 mL) was drop-wise syringed isothiocyanate (1.2 mmol) at 0°C and allowed to reach temperature ambient. The reaction was stirred for a total of 24 h and controlled by TLC. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained residue was purified by column chromatography with diethyl ether/pentane as eluant to give desire product.

1-[oxophenyl-(trifluoromethyl)-λ⁶-sulfanylidene]-3-phenylthiourea (**2.14a**)*



Yield: 67.5 mg (20 %) as yellow solid. Mp: 140-142°C.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -76.75 and -76.83 (s, CF₃), two isomers.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.96 and 8.57 (s, 1H, H_N), 8.08 and 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 3H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H).

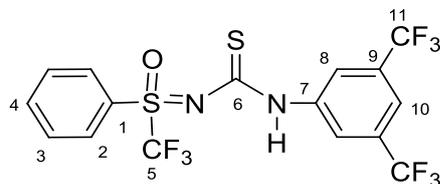
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 180.0 (C₆), 138.2 (C₇), 135.9 (C₈), 130.5 (C₁₀), 130.3 (C₁), 129.0 (C₉), 126.1, 125.5, 123.2, 121.8, 119.8 (q, *J* = 321 Hz, C₅).

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 345.0343. Found 345.0346 (δ = 0.9 ppm).

 * This compound was prepared also by microwaves irradiation procedure

Procedure 14: The *S*-phenyl-*S*-trifluoromethyl-*NH*-sulfoximine (1 equiv., 1 mmol, 209 mg), phenyl isothiocyanate (1.2 mmol, 143 μL) and 3 mL of DMSO were added in a microwave tube. The mixture was activated by microwave irradiation at 150°C in 1.5 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and the crude product was transferred directly to preparative plate. The purification was performed with diethyl ether/ pentane as eluant to give final product. Yield: 32 % (108 mg).

1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-[oxophenyl-(trifluoromethyl)- λ^6 -sulfanylidene] thiourea (2.14b)



C₁₆H₉F₉N₂OS₂
M = 480.37 g/mol

Yield: 73 % (350 mg) as yellow solid. **Mp:** 137-139°C.

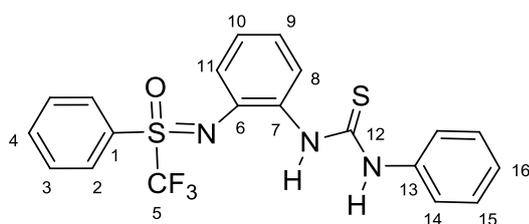
¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -63.05 (s, 6F) and -74.34 (s, CF₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.97 (s, br, 2H), 7.88 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (s, 1H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 184.4 (C₆), 154.9 (C₇), 139.6 (C₁₀), 136.5 (C₁), 132.3 (q, J = 33 Hz, C₁₁), 130.3 (C₄), 130.2 (C₂), 130.1 (C₃), 123.0 (q, J = 271 Hz, C₅), 118.5 (m, C₈), 116.8 (m, C₉).

HRMS(ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 481.0091. Found = 481.0090 (δ = -0.2 ppm)

1-[2-[[oxophenyl-(trifluoromethyl)- λ^6 -sulfanylidene] amino]phenyl]-3-phenyl-thiourea (2.15a)



C₂₀H₁₆F₃N₃OS₂
M = 435.49 g/mol

Yield: 96 % (417.5 mg) as beige solid. **Mp:** 136-138°C.

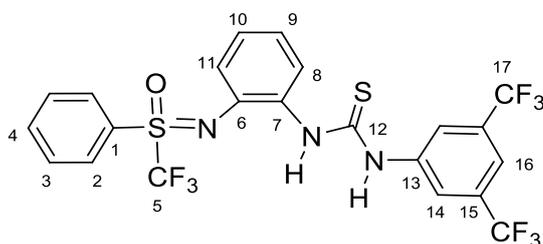
¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -73.43 (s, CF₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.20 (s, 1H, H_N), 7.99 (s, brs, 2H, NH and H_{ar}), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.67 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (m, 5H), 7.13 (m, 1H), 7.04 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 179.0 (C₁₂), 137.0, 135.8, 134.6, 131.4, 130.7, 130.5, 129.9, 129.6, 126.9, 125.3, 125.0, 124.1, 123.4, 121.0 (q, J = 334.7 Hz, CF₃).

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 436.0765. Found = 436.0763 (δ = -0.5 ppm).

1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-[2-[[oxophenyl-(trifluoromethyl)-λ⁶-sulfanylidene] amino]phenyl]thiourea (2.15b)



C₂₂H₁₄F₉N₃OS₂
M = 571.48 g/mol

Yield: 97% (553.8 mg) as beige solid. Mp = 146-148°C.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -63.49 (s, 6F, C₁₇), -72.80 (s, 3F, C₅).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_N), 8.09 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.82 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (dt, *J* = 7.8 and 1.2 Hz, 1H), 7.21 (dt, *J* = 7.8 and 0.9 Hz, 1H).

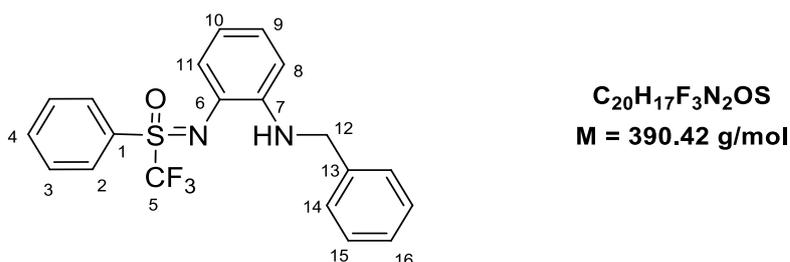
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 180.3, 139.8, 137.5, 136.1, 132.1, 131.7, 130.5, 129.9, 129.6, 129.4, 127.2, 125.1, 124.8, 124.7, 124.6, 124.5, 121.4 (q, *J* = 330 Hz, C₅), 121.1, 119.2 (q, *J* = 3.9 Hz, C₁₅).

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 572.0513. Found = 572.0500 (δ = -2.3 ppm).

3.2.3. Procédure générale pour la préparation de ligands benzyle-amino-sulfoximine

Procedure 15: A round-bottom flask was charged with sulfoximine **2.9d** (300 mg, 1 mmol) in MeOH (10 mL), benzaldehyde (122 μ L, 1.2 mmol) and glacial acetic acid (57 μ L, 1 mmol). After stirring at room temperature for 3 h, NaBH₄ (37 mg, 2.5 mmol) was slowly added in small portions at 0°C and the reaction mixture was additionally stirred for 12 h at room temperature. The reaction mixture was quenched with 10% K₂CO₃ (20 mL) then diluted with CH₂Cl₂. The aqueous layer was extracted with DCM (3x10 mL) and the combined organic extracts were dried over MgSO₄. After removing solvent under reduced pressure, the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel with eluant pentane/diethyl ether = 7/3 to give final product.

N-benzyl-2-[[oxophenyl-(trifluoromethyl- λ^6 -sulfanylidene]amino] aniline (**2.13**)



Yield: 97% (377 mg) as light green solid. **Mp:** 133-135°C.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -73.62.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.18 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H_{ar}), 7.79 (tt, J = 8.7; 2.1 and 1.2 Hz, 1H, H_{ar}), 7.69-7.63 (m, 2H, H_{ar}), 7.47-7.37 (m, 3H, H_{ar}), 7.31 (tt, J = 7.2; 2.7 and 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.23 (dd, J = 7.5 and 1.2 Hz, 1H, H_{ar}), 7.02-6.97 (m, 1H, H_{ar}), 6.69-6.62 (m, 2H, H_{ar}), 4.98 (s, brs, 1H, H_N), 4.49 (s, 2H, H₁₂).

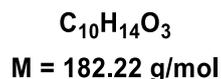
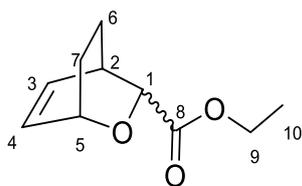
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 141.7, 139.2, 135.5, 134.5, 131.8, 130.6, 129.7, 129.0, 128.6, 127.3, 127.2, 124.9, 122.7, 121.2 (q, J = 334.5 Hz, C₅), 117.7, 111.7, 48.4.

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 391.1092. Found = 391.1092 (δ = 0 ppm).

3.3. Procédure générale pour la réaction de cycloaddition d'Hetero-Diels-Alder

Procédure 16: To a dried Schlenk-tube under argon atmosphere with a magnetic stirring bar was charged with $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (119 mg, 0.033 mmol), the bis-sulfoximine **2.12a** (16.2 mg, 0.033 mmol), MS 4Å and the fresh distilled DCM (3 mL). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, then ethyl glyoxalate (130 μL , 0.66 mmol) or diethyl ketomalonate (100 μL , 0.66 mmol) was added and followed after by the addition of 1,3-cyclohexadiene (125 μL , 1.32 mmol). Stirring condition was continued at room temperature until the reaction was completed (no glyoxalate or ketomalonate could be detected by TLC). The product was isolated by flash chromatography on silica gel with eluant pentane/diethyl ether = 7/3 to give desired compound.

Ethyl 3-oxabicyclo[2.2.2]oct-5-ene-2-carboxylate (**2.16a**)

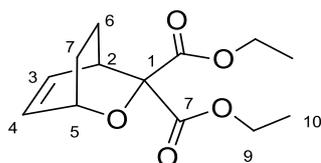


Yield: 51% (62 mg) as colorless liquid.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.57-6.52 (m, 1H), 6.31-6.26 (m, 1H), 4.61-4.58 (m, 1H), 4.32 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 6$ Hz, 2H), 3.12-3.10 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.37 (s, br, 1H), 1.25 (m, 4H) .

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz CDCl_3): δ (ppm) = 172.0 (C_8), 134.5, 130.3, 76.4, 66.2, 60.5, 33.0 (C_{10}), 25.5 (C_9), 20.7, 14.0.

Diethyl 3-oxabicyclo[2.2.2]octane-2,2-dicarboxylate (2.16b)



$C_{13}H_{18}O_5$
 $M = 254.28 \text{ g/mol}$

Yield: 55% (91.5 mg) as a colorless liquid.

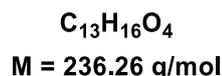
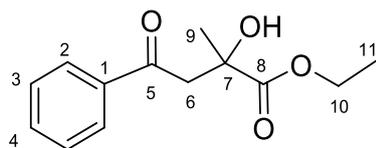
$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.56-6.43 (m, 2H), 4.69-4.66 (m, H), 4.34-4.07 (m, 4H), 3.41-3.39 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.31-1.21 (m, 8H).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 169.5, 168.8, 133.7, 133.4, 82.9, 68.0, 61.9, 61.6, 34.6, 24.5, 17.5, 14.1, 14.0.

3.4. Procédure générale pour la réaction de Mukaiyama - Type d'Aldolisation

Procedure 17: An oven-dried Schlenk tube under argon atmosphere was charged with $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (7.2 mg, 0.02 mmol) and the ligand benzyl-amino sulfoximine **2.13** (7.8 mg, 0.02 mmol). Dried THF (4.0 mL) was added and the green obtained solution was stirred at room temperature for 30 minutes. Subsequently, ethyl pyruvate (22 μL , 0.2 mmol), 2,2,2-trifluoroethanol (18 μL , 0.24 mmol) and 1-phenyl-1-trimethyl siloxyethylene (45 μL , 0.22 mmol) were added and the reaction tube was sealed. After complete consumption of starting material, the solvent was evaporated under reduced pressure to obtain crude product. The purification was performed by flash column chromatography using pentane/diethyl ether = 3/7 as eluant to obtain pure product.

Ethyl 2-hydroxy-2-methyl-4-oxo-4-phenylbutanoate (**2.19**)



Yield: 50% (23.5 mg)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.97-7.92 (m, 2H, H_2), 7.64-7.56 (m, 1H, H_4), 7.51-7.44 (m, 2H, H_3), 4.24 (q, $J = 7$ Hz, 2H, H_{10}), 3.52 (q, $J = 33$ and 18 Hz, 2H, H_6), 1.52 (s, 3H, H_{11}), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_{11}).

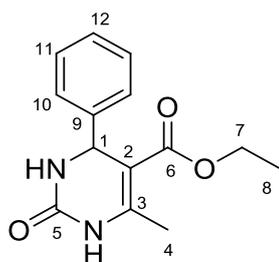
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 198.7, 175.9, 136.3, 133.6, 128.7, 128.1, 72.6, 47.9, 26.4, 14.0.

HRMS (ESI-TOF): Calculated for $[\text{MNa}]^+ = 259.0946$. Found = 259.0946 ($\delta = 0$ ppm).

3.5. Procédure générale pour la réaction de Biginelli

Procedure 18: Urea (15.0 mg, 0.25 mmol), benzaldehyde (38 μ L, 0.38 mmol) and trifluoroacetic acid (1.9 μ L, 0.025 mmol) were dissolved in dried DCM (10 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. To the solution, thiourea sulfoximine **2.15a** (10.9 mg, 0.025 mmol) or **2.15b** (14.3 mg, 0.025 mmol) and ethyl acetoacetate (96 μ L, 0.75 mmol) were then added, and stirring condition was continued at ambient temperature. After 5 days, the solvent was evaporated under reduced pressure and the remaining solid residue was washed with a small amount of cold ethyl acetate to obtain the final products as white solid.

Ethyl 6-methyl-2-oxo-4-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrimidine-5-carboxylate (**2.20**)



$C_{14}H_{16}N_2O_3$
M = 260.29 g/mol

Yield: 49% (32 mg) with catalyst **6a** and 65% (42 mg) with catalyst **6b**.

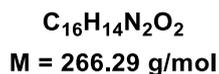
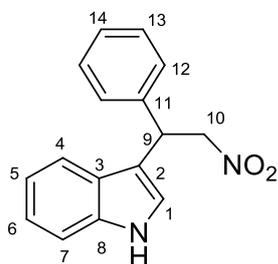
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.89 (s, 1H, H_N), 7.34-7.29 (m, 5H, H_{ar}), 5.66 (s, 1H, H_N), 5.42 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H_1), 4.09 (qd, J = 7.2 and 1.2 Hz, 2H, H_7), 2.36 (s, 3H, H_4), 1.74 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H_8).

^{13}C NMR (75 MHz, $(CD_3)_2SO$): δ (ppm) = 165.3, 152.1, 148.3, 144.8, 128.4, 127.2, 126.2, 99.2, 59.2, 53.9, 17.7, 14.0.

3.6. Procédure générale pour la réaction d'alkylation de Friedel–Crafts

Procedure 19: In a dried Schlenk tube, a solution of *trans*- β -nitrostyrene (15 mg, 0.1 mmol) and sulfoximine catalyst **2.15b** (11.5 mg, 0.02 mmol) in DCM (10 mL) were stirred at room temperature for 30 minutes. Indole (18 mg, 0.15 mmol) was then added in one portion. The reaction mixture was continued to stir for 72 h at room temperature. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel with pentane/diethyl ether = 7/3 as eluant to give final compound as colorless oil.

3-(2-nitro-1-phenylethyl)-1H-indole (2.21)



Yield: 65% (19.5 mg).

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.09 (s, brs, 1H, H_N), 7.49-7.02 (m, 10H), 5.19 (q, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H, H_9), 5.04 (AB system, $J = 14$ and 12.2 Hz , 1H, $\text{H}_{10\text{a}}$), 5.00 (AB system, $J = 15$ and 12.2 Hz , 1H, $\text{H}_{10\text{b}}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 139.1, 136.4, 128.9, 127.7, 127.6, 126.0, 122.6, 121.5, 119.9, 118.9, 114.3, 111.3, 79.5, 41.5

CHAPITRE III
LES SULFOXIMINES DANS LA REACTION
D'ORTHOLITHIATION

CHAPITRE III. LES SULFOXIMINES DANS LA REACTION D'ORTHOLITHIATION

I. Bibliographie

1.1. Réaction d'ortholithiation

1.1.1. Introduction

L'ortholithiation est un outil important en chimie organique pour l'introduction régiosélective d'électrophiles en position ortho d'un groupement directeur. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la déprotonation par une base lithiée de dérivés phényles qui permet d'augmenter le degré de substitution du cycle aromatique (Schéma 3.1).

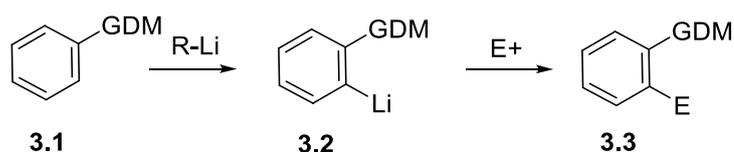


Schéma 3. 1. La réaction d'ortholithiation

Nous présenterons dans un premier temps un rappel bibliographique de cette méthode, puis dans un second temps l'utilisation des sulfoximines perfluoroalkylées comme groupe ortho-directeur de métallation (GDM). Nous donnerons quelques exemples de nouveaux développements dans diverses stratégies de fonctionnalisations ultérieures sur ces synthons comme la préparation d'analogues de produits d'intérêt biologique.

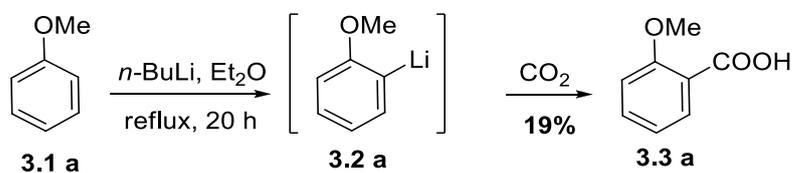


Schéma 3. 2. La première réaction d'ortholithiation avec l'anisole

La première réaction d'ortholithiation a été décrite indépendamment par Gilman¹³¹ et par Wittig¹³² en utilisant du *n*-Buthyllithium (*n*-BuLi) sur les dérivés d'anisole (Schéma 3.2).

¹³¹ H. Gilman, R. L. Bebb, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109.

¹³² G. Wittig, G. Fuhrman, *Chem. Ber.* **1940**, *73*, 1197.

Par la suite, de nombreux travaux ont été rapportés dans la littérature¹³³ sur le développement de nouveaux GDMs compatibles avec des bases lithiées.¹³⁴

1.1.2. Mécanisme

D'un point de vue mécanistique, il s'agit d'une déprotonation en position ortho sur un carbone sp^2 aromatique ou oléfinique. L'anion lithié formé est ensuite piégé par un électrophile pour donner un produit *ortho*-substitué. Il est communément admis que la sélectivité peut être expliquée par l'affinité d'un hétéroatome du GDM avec le cation lithium de la base. Cette complexation impose une proximité avec le proton voisin plus proche qui oriente l'attaque de la base (**3.2b**, Schéma 3.2).

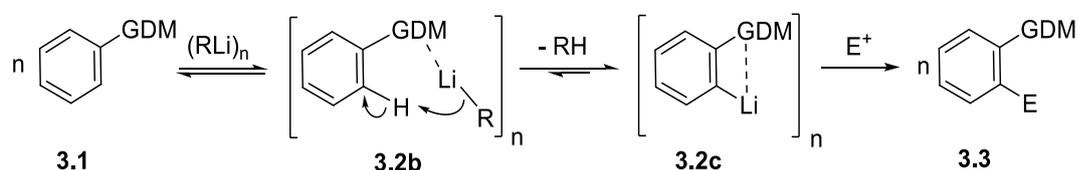


Schéma 3. 3. Mécanisme général d'ortholithiation

Ce mécanisme a fait l'objet de nombreuses investigations depuis sa découverte, en particulier dans le cas de l'anisole. Les études RMN,¹³⁵ thermodynamiques,¹³⁶ cinétiques,¹³⁷ stériques,¹³⁸ cristallographiques¹³⁹ ont mis en évidence l'existence de l'espèce **3.2b** avant qu'elle ne soit piégée par un électrophile. Pour résumer le phénomène, deux étapes sont importantes : la complexation et la déprotonation. Ces deux notions sont dépendantes de la nature du couple organolithien - GDM qui va ainsi contrôler la vitesse et

¹³³ (a) H. W. Gschwend, H. R. Rodriguez, *Org. React.* **1979**, 26, 1. (b) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879. (c) M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2206.

¹³⁴ (a) H. Gilman, J. W. H. Morton, *Org. React.* (N.Y.) **1954**, 8, 258. (b) W. H. Puterbaugh, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 853. (c) D. W. Slocum, D. I. Sugarman, *Adv. Chem. Ser.* **1974**, 130, 227. (d) P. Beak, R. A. Brown, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 34. (e) T. G. Gant, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1994**, 50, 2297. (f) P. Beak, V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 306.

¹³⁵ W. Bauer, P. V. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7191.

¹³⁶ (a) J. D. Roberts, D. Y. Curtin, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 1658. (b) A. A. Morton, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 969. (c) G. W. Mlumpp, M. J. Sinnige, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2247.

¹³⁷ (a) R. R. Fraser, M. Bresse, T. S. Mansour, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7790. (b) D. A. Shirley, J. P. Hendrix, *J. Organomet. Chem.* **1968**, 11, 217.

¹³⁸ (a) H. W. Gschwend, H. R. Rodriguez, *Org. React.* (N.Y.) **1979**, 26, 1. (b) A. I. Shatenshtein, *Tetrahedron* **1962**, 18, 95. (c) D. A. Shirley, T. E. Harmon, C. F. Cheng, *J. Organomet. Chem.* **1974**, 69, 327. (d) D. W. Slocum, B. P. Koonsvitsky, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1675.

¹³⁹ (a) S. Harder, J. Boersma, L. Brandsma, J. A. Kanters, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 339, 7. (b) J. T. B. H. Jastrzetmki, G. Van Koten, M. Konijn, C. H. Stam, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5490. (c) S. Harder, J. Boenma, L. Brandsma, A. Van Heteren, J. A. Kanters, W. Bauer, P. V. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7802.

la régiosélectivité de la réaction. Un bon GDM aura tendance à avoir une bonne coordination avec le lithien et augmentera également l'acidité du proton en position ortho. C'est « l'effet de complexe induit par la proximité » (complex-induced proximity effect - CIPE).^{133c,140} Cependant les mécanismes d'ortholithiation ne peuvent pas toujours être résumés à ce principe décrit dans le Schéma 3.2. Par exemple, avec les fluorobenzènes, la complexation du lithium par cet atome d'halogène est moins forte. L'interaction ArF avec *n*-BuLi n'est pas perceptible par RMN,¹³⁵ et ne peut donc pas former l'intermédiaire **3.2b**. Dans ce cas, seul l'effet électroattracteur du fluor facilite la déprotonation et/ou la stabilité de l'anion aromatique.

1.1.3. Bases

La réaction d'orthométallation a besoin d'une base très forte pour déprotoner à côté du GDM. Il s'agit le plus souvent d'un alkyllithium telle que *t*-, *s*-, et *n*-BuLi. Les bases azotées comme le diisopropylamidure de lithium (LDA), ou le tétraméthylpipéridure de lithium (LiTMP) sont plutôt utilisées dans le cas d'aromatiques déficients en électron. La réaction de déprotonation par une base lithiée est représentée sans doute à tort sur les schémas par l'attaque d'une molécule monomérique. Cependant, la réalité montre que ces espèces existent plutôt sous forme d'agrégats¹⁴¹ et ce d'autant plus que les solvants employés sont peu polaires. La conséquence directe sera la diminution de la vitesse de réaction.¹⁴² L'addition de bases de Lewis a pour effet de modifier la taille de ces espèces polymériques et ainsi de moduler la réactivité des organolithiens. Les solvants polaires comme le THF permettent de désagréger partiellement les oligomères des BuLi en tétramères ou en dimères.¹⁴³ Dans certain cas, des additifs plus complexants sont nécessaires comme TMEDA ou HMPA pour dissocier les agrégats.¹⁴⁴ Par exemple, l'addition du TMEDA conduit à des espèces de la forme (RLi-TMEDA)₂, dont la structure

¹⁴⁰ J. Clayden, "Directed metallation of aromatic compounds". In : *PATAI's Chemistry of Functional Groups* in **2009** by John Wiley & Sons, Ltd. DOI: 10.1002/9780470682531.pat0306

¹⁴¹ H. J. Reich, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7130.

¹⁴² (a) H. L. Lewis, T. L. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4664. (b) G. Fraenkel, M. Henrichs, M. Hewitt, B. M. Su, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 225. (c) D. R. Hay, Z. Song, S. G. Smith, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8145.

¹⁴³ (a) P. West, R. Waack, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4395. (b) R. P. Quirck, D. E. Kester, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *72*, C23. (c) J. F. McGarrity, C. A. Ogle, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1805. (d) J. F. McGarrity, C. A. Ogle, Z. Brich, H.-R. Loosli, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1810.

¹⁴⁴ (a) R. R. Dykstra, "HexamethylphosphoricTriamide" *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, **2001** John Wiley & Sons, Ltd. DOI: 10.1002/047084289X.rh020. (b) R. R. Fraser, T. Monsour, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 331.

a été confirmée par diffraction aux rayons-X.¹⁴⁵ De plus, en raison de leur capacité à solvater les cations laissant les anions nus, ils augmentent également la réactivité des bases lithiées. Le renforcement de la basicité peut être illustré par la déprotonation quantitative du benzène en présence du complexe *n*-BuLi-TMEDA alors que le *n*-BuLi seul ne donne aucune réaction.^{145, 146} La modification de la structure des agrégats a été intégrée dans des études mécanistiques. Ainsi, l'utilisation de la méthode RMN HOESY pour détecter l'interaction de Li-anisole, a permis à Bauer et Schleyer¹⁴⁷ d'envisager le mécanisme d'ortholithiation représenté sur le schéma 3.4. Dans le toluène, le *n*-BuLi forme avec l'anisole un tétramère (**3.4**). L'addition de TMEDA casse ce complexe pour donner les formes dimériques **3.5** puis **3.6**. Grâce à cette nouvelle espèce, la vitesse de la réaction est significativement améliorée.^{134a, 145, 146b}

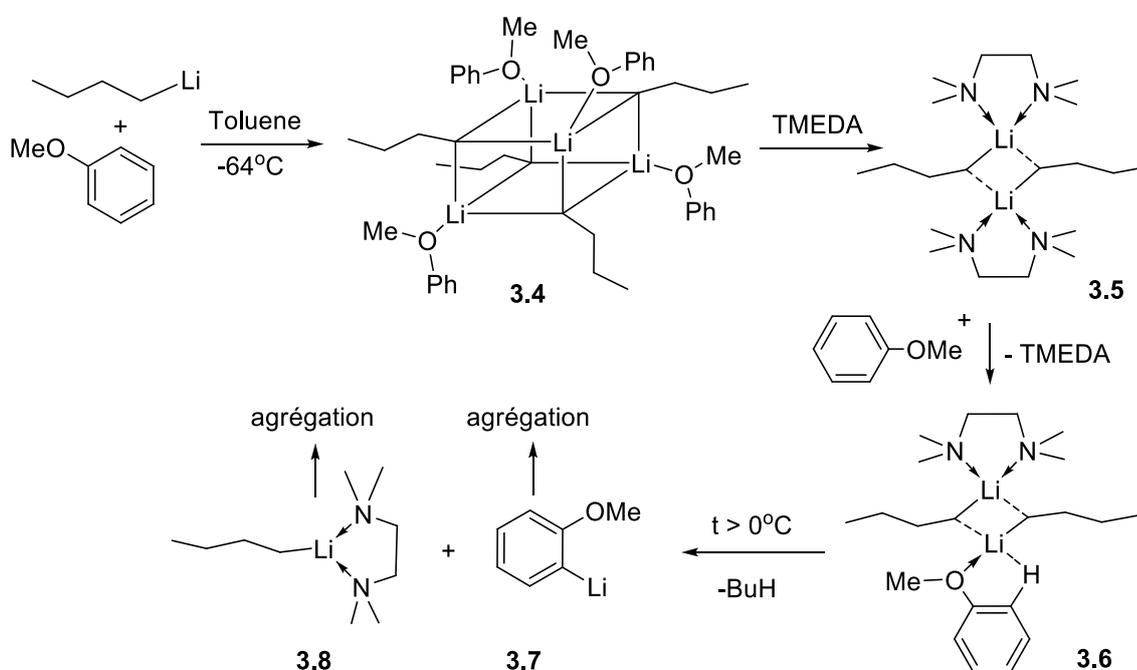


Schéma 3. 4. Le mécanisme d'ortholithiation d'anisole induit par *n*-BuLi/TMEDA

1.1.4. Groupes orthodirecteurs

Pour orienter convenablement l'orthoméallation, une base forte n'est pas suffisante. Il est nécessaire que le GDM ait une bonne affinité pour les alkylolithiens et qu'il soit faiblement

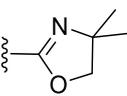
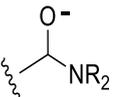
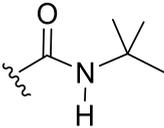
¹⁴⁵ M. D. Rausch, D. J. Ciappenelli, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *10*, 127.

¹⁴⁶ (a) M. D. Rausch, D. J. Ciappenelli, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *10*, 127. (b) A. W. Langer, Jr., *Adv. Chem. Ser.* **1974**, *130*, 1.

¹⁴⁷ W. Bauer, P. V. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7191.

électrophile. La présence d'un ou plusieurs hétéroatomes pour obtenir une bonne coordination est donc primordiale pour la réaction. En se référant à l'atome qui relie directement le GDM au cycle aromatique, soit à base de carbone ou d'hétéroatome, il est possible de donner deux grandes classes de GDMs (Tableau 3.1.).¹⁴⁸

Tableau 3. 1. Les principaux groupements directeurs d'ortho-métallation

GDM à base de carbone		Ref.	GDM à base d'hétéroatome		Ref.
CONHR	Hausser 1964	148a	SO ₂ NR ₂	Hausser 1968	148h-i
	Mayer 1975	148b	OMOM	Christensen 1975	148j
	Gschwend 1975	148c	NHCO <i>t</i> -Bu	Gschwend 1979	148k
CONEt ₂	Beak 1977	148d	NHCOO <i>t</i> -Bu	Muchoswki 1980	148l
	Comins 1982	148e	OCONEt ₂	Snieckus 1983	148m
COOH	Mortier 1994	148f	P(O) <i>t</i> -Bu ₂	Snieckus 1998	148n
	Snieckus 1999	148g	OSO ₂ NR ₂	Snieckus 2003	148o
			OCON(TMS) <i>t</i> Pr	Hoppe 2006	148p

Il existe également plusieurs d'études concernant la comparaison de ces GDMs.¹⁴⁹ Mais les résultats sont parfois contradictoires en raison des différences de conditions opératoires, de

¹⁴⁸ (a) W. H. Puterbaugh, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 853. (b) A. I. Meyers, E. D. Mihelich, *Tetrahedron*. **1975**, 40, 3158. (c) H. W. Gschwend, A. Hamden, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2008. (d) P. Beak, R. A. Brown, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1823. (e) D. L. Comins, J. D. Brown, N. B. Mantlo, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3979. (f) J. Mortier, J. Moyroud, B. Bennetau, P. A. Cain, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4042. (g) C. Metallinos, S. Nerdinger, V. Snieckus, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1183. (h) H. Watanabe, R. L. Gay, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 900. (i) H. Watanabe, R. A. Schwarz, C. R. Hauser, J. Lewis, D. W. Slocum, *Can. J. Chem.* **1969**, 47, 1543. (j) H. Christensen, *Synth. Commun.* **1975**, 5, 65. (k) W. Fuhrer, H. W. Gschwend, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1133. (l) J. M. Muchowski, M. C. Venuti, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4798. (m) M. P. Sibi, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1935. (n) M. Gray, B. J. Chapell, J. Felding, N. J. Taylor, V. Snieckus, *Synlett* **1998**, 422. (o) T. K. Macklin, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2519. (p) M. Kaush, D. Hoppe, *Synthesis* **2006**, 10, 1575 et *Synthesis* **2006**, 10, 1578.

¹⁴⁹ (a) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879. (b) P. Rohonnstad, D. Wensbo, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3137. (c) B. Bennetau, J. Mortier, J. Moyroud, J.-L. Guesnet, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **1995**, 1265. (d) E. Castagnetti, M. Schlosser, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 799.

bases et de substrats employés.¹⁵⁰ Un classement a été proposé qui prend en compte plusieurs paramètres pour établir l'efficacité des GDMs, comme par exemple la température de réaction¹⁴⁰ (Figure 3.1). Par contre, comme nous le verrons dans les parties suivantes, les sulfoximines ont été jusqu'à maintenant fort peu employées comme GDM, aussi nous pouvons nous poser la question de l'efficacité de ce groupement. Le but de ce chapitre a donc été de vérifier la capacité des sulfoximines perfluorées à induire une réaction d'ortholithiation (Schéma 3.1).

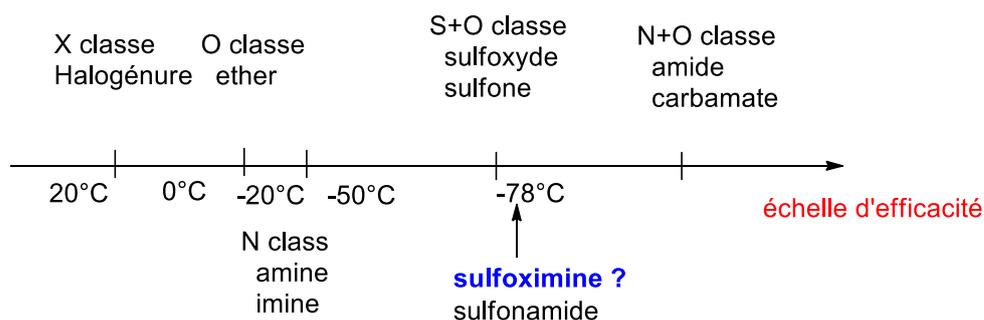


Figure 3. 1.Le classement général de l'efficacité des groupements orthodirecteurs

1.2. Ortholithiation avec des sulfoximines non-fluorées

Quelques exemples ont tout d'abord été décrits sur l'ortholithiation des oléfines induite par des sulfoximines.¹⁵¹ C'est durant ces études préliminaires qu'une ortholithiation sur un groupement phényle a été obtenue accidentellement par Jackson *et al.*^{151b} (Schéma3.5). L'ortholithiation de l'oléfine **3.9** portant un groupement *N*-tosyle-*S*-phényle sulfoximine par le *n*-BuLi dans le THF à -78°C conduit aux produits de substitution de l'alcène **3.10** avec des rendements de 58 à 98%. Un sous-produit d'ortho-substitution sur le cycle aromatique **3.11** a été obtenu de façon minoritaire (<10%). La structure de ce composé,

¹⁵⁰ (a) D. W. Slocum, C. A. Jennings, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3653. (b) A. I. Meyers, K. Lutomski, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4464. (c) M. Iwao, T. Iihama, K. K. Mahalanabis, H. Perrier, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 24. (d) C. Quesnelle, T. Iihama, T. Aubert, H. Perrier, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2625. (e) M. P. Sibi, M. A. J. Miah, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 737. (f) P. Beak, R. A. Brown, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4463. (g) P. Beak, R. A. Brown, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 34. (h) P. Beak, A. Tse, J. Hawkins, C.-W. Chen, S. Mills, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1983.

¹⁵¹ (a) H.-J. Gais, H. Müller, J. Decker, R. Hainz, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7433. (b) R. F. W. Jackson, A. D. Briggs, P. A. Brown, W. Clegg, M. R. J. Elsegood, C. Frampton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 1673. (c) M. Lejkowski, H.-J. Gais, P. Banerjee, C. Vermeeren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15378. (d) H.-J. Gais, C. V. Rao, R. Loo, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6510. (e) M. Vishal, H.-J. Gais, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6187. (f) M. Lejkowski, P. Banerjee, S. Schüller, A. Münch, J. Runsink, C. Vermeeren, H.-J. Gais, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3529. (g) A. Viso, R. Fernandez de la Pradilla, M. Urena, R. H. Bates, M. A. del Aguila, I. Colomer, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 525. (h) M. Lejkowski, P. Banerjee, G. Raabe, J. Runsink, H.-J. Gais, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 529.

confirmée par diffraction aux rayons-X, montre que l'ortholithiation sur le noyau aromatique est possible bien que plus lente.

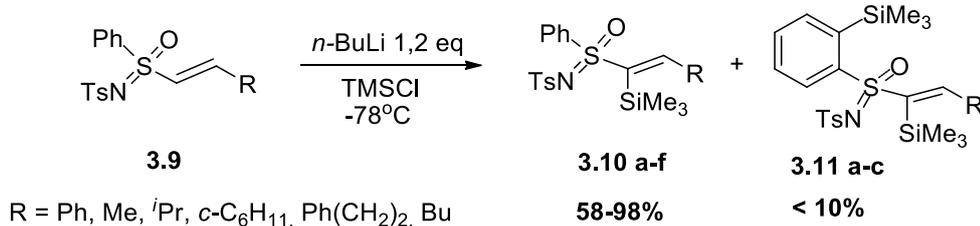


Schéma 3. 5. L'ortholithiation d'oléfine induite par une sulfoximine

Par la suite, les travaux de Levacher *et al.*¹⁵² ont confirmé l'efficacité des sulfoximines comme GDM sur un cycle benzénique (schéma 3.6). Ils ont montré qu'en présence d'un hydrogène sur l'atome d'azote, il faut employer un large excès de *n*-BuLi (3 équ.) pour des rendements relativement modestes (50-55%). Avec des sulfoximines *N*-silylées, il devient possible d'obtenir d'excellents rendements (95%) tout en diminuant fortement les proportions de *n*-BuLi (1,2 équ.).

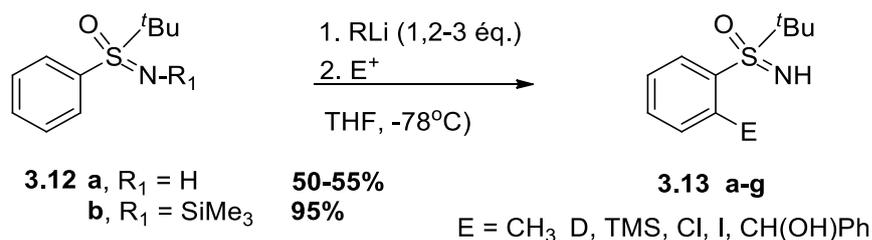


Schéma 3. 6. L'ortholithiation de la sulfoximine non-fluorée

Ces travaux ont été repris par Gaillard *et al.*¹⁵³ en 2005. L'étude a été généralisée avec d'autres sulfoximines *N*-protégées (Schéma 3.7). Cette réaction donne des résultats assez disparates en fonction du groupement présent sur l'atome d'azote et de l'électrophile employé. Les produits d'ortho-substitutions ont été obtenus avec des rendements de 55% à 96% sauf dans le cas des réactions d'halogénéation.

¹⁵² V. Levacher, B. L. Eriksen, M. Begtrup, G. Dupas, G. Quéguiner, J. Duflos, J. Bourguignon, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1665.

¹⁵³ S. Gaillard, C. Papamicaël, G. Dupas, F. Marsais, V. Levacher, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8138.

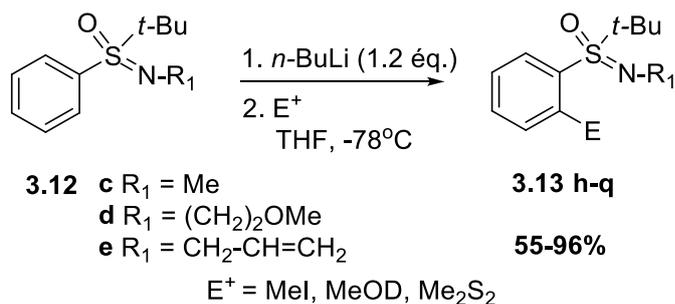


Schéma 3. 7. Ortholithiation de sulfoximines non-fluorées

La difficulté d'insérer un atome d'halogène a été depuis confirmée lors de l'ortholithiation d'une sulfoximine *N*-silylée (Schéma 3.8).¹⁵⁴ La migration du groupement TMS de l'atome d'azote au cycle benzénique a été l'unique réaction obtenue.

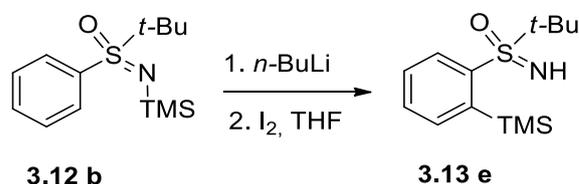


Schéma 3. 8. Ortholithiation avec migration du groupement TMS

Bolm *et al.*¹⁵⁵ ont utilisé une sulfoximine chirale *N*-tosylée comme GDM dans la synthèse diastéréosélective de ferrocène à chiralité plane (Schéma 3.9) sauf dans le cas de l'addition d'aldéhyde où il n'y a aucune diastéréosélectivité.

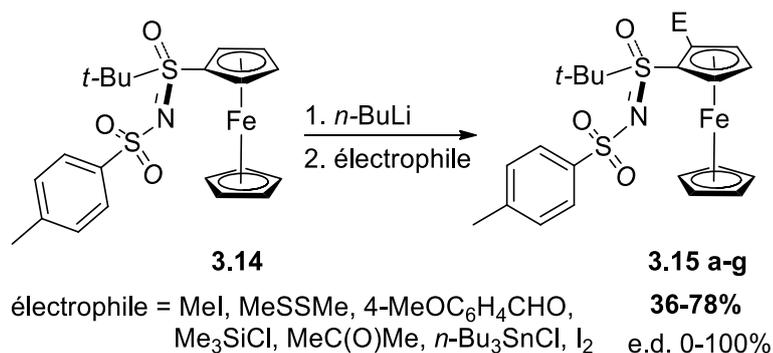


Schéma 3. 9. Ortholithiation du ferrocène sulfoximine 3.14

Le dernier exemple rapporté dans la littérature est une étude de la structure des intermédiaires lithiés.¹⁵⁶ Les sulfoximines *N*-alkylés peuvent induire une double

¹⁵⁴ J. C. Schmidt, G. Adiwidjaja, E. Schaumanna, *Arkivoc* **2012** (iii) 104.

¹⁵⁵ C. Bolm, M. Kesselgruber, K. Muniz, G. Raabe, *Organometallics* **2000**, *19*, 1648.

¹⁵⁶ M. Wessels, V. Mahajan, S. Boßhammer, G. Raabe, H.-J. Gais, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2431.

ortholithiation lorsque la température de réaction est remontée de -78°C à 0°C après l'addition de 2,2 éq. de la base lithiée (Schéma 3.10). Généralement, cette double réactivité n'est décrite dans la littérature que lorsque deux GDMs différents sont impliqués. Cette stratégie avec un unique GDM pour orienter simultanément une double ortholithiation échoue la plupart du temps.¹⁵⁷

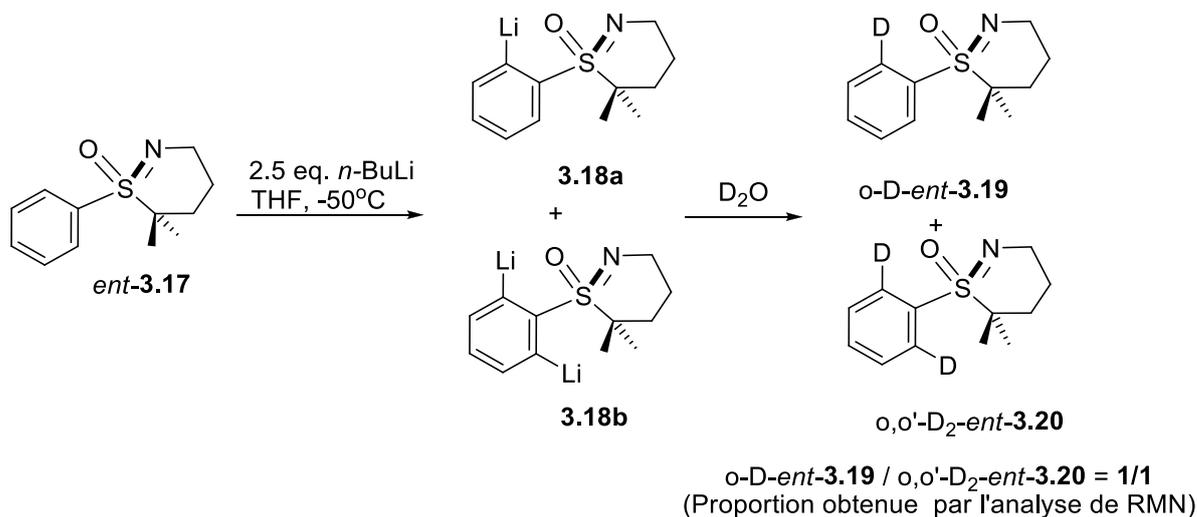


Schéma 3. 10. La sulfoximine cyclique comme double GDM

II. Sulfoximines perfluoroalkylées dans la réaction d'ortholithiation

En dehors de quelques exemples précédents, il n'y a à notre connaissance, aucune autre utilisation de sulfoximines comme GDM. Nous nous sommes alors posés la question de savoir quelle serait l'influence d'un groupement perfluoroalkylé sur cette réaction. Le pouvoir d'électroattracteur des sulfoximines devrait être renforcé, ce qui pourrait faciliter la déprotonation et/ou la stabilisation de l'intermédiaire lithié.

¹⁵⁷ R. J. Mills, R. F. Horvath, M. P. Sibi, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1145.

2.1. Optimisation de la réaction

2.1.1. Nature de la sulfoximine

Pour débiter notre étude, nous nous sommes inspirés des conditions décrites par Levacher *et al.*¹⁵² Nous avons donc préparé plusieurs sulfoximines *S*-trifluorométhylées *N*-protégées **3.22**, **3.23** et **3.24** à partir de *NH*-sulfoximine **3.21**.

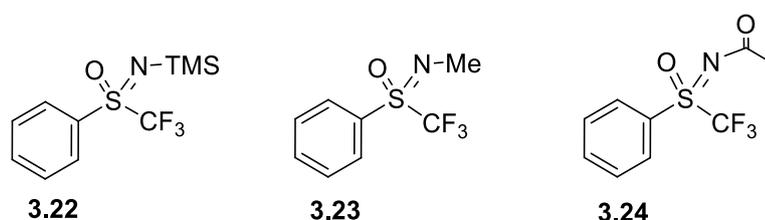


Figure 3. 2. Les sulfoximines fluorées *N*-protégées utilisées dans l'ortholithiation

Pour les deux premiers substrats, nous avons préparé les sulfoximines *N*-silylée **3.22** et *N*-méthylée **3.23** à partir de la sulfoximine **3.21** sans substituant sur l'atome d'azote. Le groupement triméthylsilyle a été introduit classiquement¹⁵⁸ par réaction de la sulfoximine **3.21** avec HMDS au reflux de l'acétonitrile pendant 1h. Ce réactif permet à la fois la déprotonation de l'atome d'azote et l'addition du groupement TMS avec un rendement de 98% (Schéma 3.11).

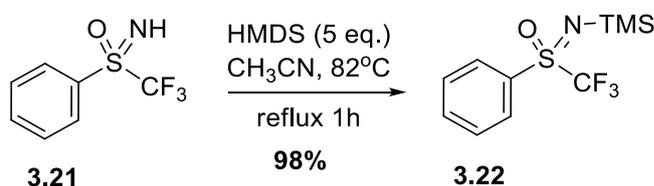
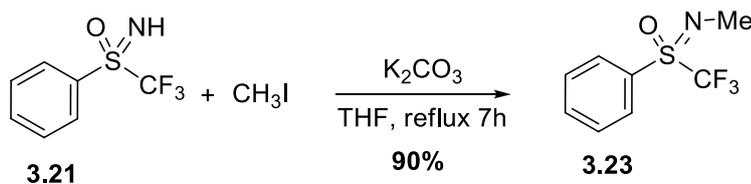


Schéma 3. 11. La préparation de la *N*-TMS sulfoximine

La sulfoximine *N*-méthylée **3.23** a été préparée selon la procédure décrite par Shibata¹⁵⁹ en utilisant l'iodure de méthyle au reflux du THF avec K₂CO₃ comme base. Elle a été isolée avec un rendement de 90%.



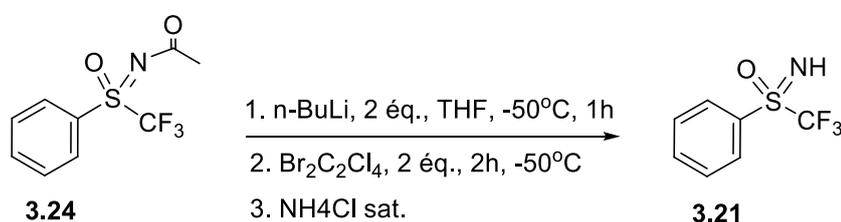
¹⁵⁸ S. H. Langer, S. Connell, I. Wender, *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 50.

¹⁵⁹ S. Noritake, N. Shibata, S. Nakamura, T. Toru, M. Shiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3465.

Schéma 3. 14. Ortholithiation de la *N*-méthyle sulfoximine fluorée

Quel que soit l'électrophile utilisé (MeI, C₂Cl₄Br₂ ou TMSCl), aucune formation d'anion lithié n'a pu être mise en évidence avec 1 ou 2 équivalents de *n*-BuLi. La sulfoximine **3.23** de départ a toujours été récupérée inchangée en fin de réaction. L'ajout d'un troisième équivalent de base entraîne uniquement sa dégradation.

Pour notre troisième tentative, nous avons utilisé la sulfoximine *N*-acétylée **3.24** en reprenant les conditions précédentes (Schéma 3.15). Les résultats ont été similaires à ceux de nos premiers essais avec le substrat *N*-silylé : perte du groupement *N*-acétylé avec 1 ou 2 équivalents de *n*-BuLi à -50°C et aucune ortholithiation n'a été observée.

Schéma 3. 15. Ortholithiation de la *N*-acétylé sulfoximine fluorée

Pour conclure sur cette étude préliminaire, nous pouvons juste constater le manque de réactivité de nos sulfoximines avec 1 ou 2 équivalents de base contrairement à leurs homologues alkylés. Par contre, il est moins étonnant d'observer leur dégradation en présence d'un large excès de base. Ces composés *N*-substitués sont connus pour être des précurseurs de réactifs de trifluorométhylation électrophile et il est connu qu'ils sont instables en milieu basique. Il n'est donc pas surprenant d'observer leur manque de stabilité en présence d'une grande quantité de *n*-BuLi, qui n'est pas dépourvu non plus de propriétés nucléophiles.¹⁶¹

La structure de complexes lithiés de sulfoximines non fluorées a été résolue suite à une analyse des cristaux aux rayons-X par Müller *et al.* en 1997.¹⁶² La *N*-méthyle-*S*-phényle-*S*-éthyle sulfoximine en présence de 2 équivalents de *n*-BuLi dans le TMEDA en présence de Li₂O donne une structure tétramérique dont le monomère présente la structure dilithiée **A** (Figure 3.3). La structure cristalline, en présence d'un solvant complexant, n'est pas forcément identique en solution, mais elle a le mérite de montrer une interaction du cation lithium avec l'atome d'oxygène et une seconde avec l'atome d'azote de la sulfoximine.

¹⁶¹ D. Farah, T. J. Karol, H. G. Kuivila, *Organometallics* **1985**, *4*, 662.

¹⁶² J. F. K. Müller, M. Neuburger, M. Zehnder, *Helvetica Chimica Acta* **1997**, *80*, 2182.

Nous avons donc pensé que l'utilisation d'une « sulfoximine libre » permettrait de former un anion azoté. Ainsi, cela devrait renforcer la complexation avec un cation lithium ce qui permet d'envisager la formation d'une structure **B** similaire à celle mise en évidence par Müller.

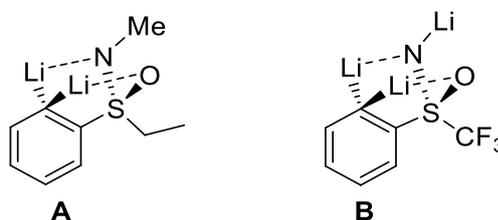
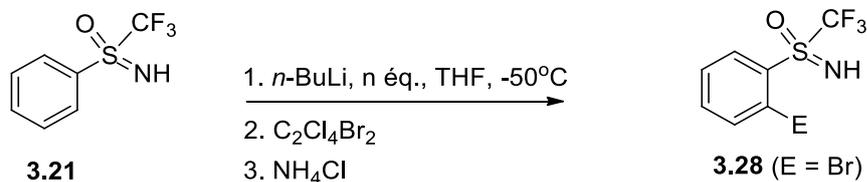


Figure 3.3. Proposition de structure des anions lithiés

Nous avons effectué une nouvelle étude avec la sulfoximine **3.21** (Tableau 3.2). Nos premiers essais de bromation avec 1 équivalent de base n'ont évidemment pas donné d'ortholithiation puisque l'atome d'azote doit le consommer lors de la première déprotonation (entrée 1).

Tableau 3.2. Variation de nombre d'équivalent de *n*-BuLi en utilisant $C_2Cl_4Br_2$



Entrée	n	Conversion de 3.21 (%)	Rdt. (%)
1	1	0	0
2	2	21	14
3	2,5	51	41
4	3	98	95
5	5	99	97

Avec deux équivalents de *n*-BuLi, nous avons observé la formation d'un premier produit d'ortho-substitution qui a été isolé avec un rendement modeste mais encourageant de 14%

(entrée 2). L'analyse du milieu réactionnel par RMN ^{19}F montre également que la conversion est très loin d'être complète (21%). L'augmentation progressive du nombre d'équivalent de base lithiée a permis de trouver les conditions optimales : avec 3 équivalents de *n*-BuLi, la conversion devient totale (entrée 4) et le produit ortho-bromé a été isolé avec un rendement de 95%. L'utilisation d'un plus large excès de base n'améliore que fort peu le rendement de la réaction (97% contre 95% entrées 5 et 4) mais montre que cette sulfoximine **3.21** reste stable dans ces conditions.

Une première analyse de nos résultats montre que l'obligation d'employer 3 équivalents de *n*-BuLi n'est pas due à la présence du groupement trifluorométhyle. Gaillard *et al.*¹⁵³ avaient déjà observé cette nécessité avec leurs *NH*-sulfoximines mais avec une réussite moindre, leurs rendements ne dépassant pas 50%. Nous avons mis en évidence d'autres modifications importantes dans la réactivité des sulfoximines trifluorométhylées. Il a été nécessaire de remonter la température à -50°C et d'augmenter le temps de réaction pendant 1h pour obtenir une conversion totale. Le fort effet électroattracteur des sulfoximines perfluorées devrait stabiliser l'anion lithié sur le cycle aromatique mais ne facilite pas sa formation dans notre cas. Après une première déprotonation de la fonction sulfoximine, une seconde est nécessaire pour former un di-anion, ce qui est toujours moins favorable. Enfin alors que la réaction d'halogénéation semble être problématique avec les sulfoximines non fluorées, cette réaction fonctionne parfaitement dans notre cas. Pour finir cette étude, il ne nous restait qu'à vérifier que ce résultat n'était pas substrat dépendant en généralisant notre étude à d'autres électrophiles.

2.2. Généralisation de la méthode

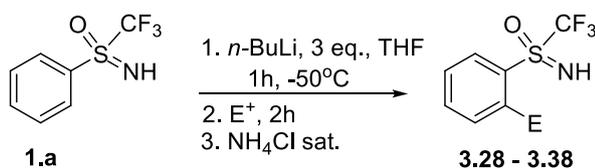
2.2.1 Electrophiles monofonctionnels

Nous avons donc voulu déterminer les limites de notre méthode en employant d'autres électrophiles. Nous avons défini une procédure type : à -50°C dans le THF avec 3 équivalents de *n*-BuLi et 2 à 5 équivalents d'électrophile. L'ensemble de nos résultats sont regroupés dans le Tableau 3.3. D'une manière générale, la sulfoximine **3.21** de départ n'est pas dégradée lorsque les électrophiles ne réagissent pas totalement. Elle est peut donc être recyclée après l'hydrolyse du milieu réactionnel.

a) Réaction d'halogénéation

Pour la réaction de bromation, le 1,2-dibromotétrachloroéthane a donné d'excellents résultats (95%, entrée 1). Mais cette réaction n'est pas limitée à ce seul halogène. Le diiode donne d'aussi bons résultats avec le même rendement de 95% (entrée 2).

Tableau 3. 3. Généralisation aux autres électrophiles



Entrée	E ⁺	E	Rdt. 3 (%) ^a	Produits
1	C ₂ Cl ₄ Br ₂	Br	95	3.28
2	I ₂	I	95	3.30
3	Ph-CHO	CH(OH)-Ph	55 ^c	3.31
4	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	CH ₂ -CH=CH ₂	34	3.32
5	CO ₂	COOH	-	-
6	O ₂	OH	14	3.36
7	B(OMe) ₃ ; H ₂ O ₂ /H ⁺	OH	50	3.36
8	<i>i</i> -PrOBpin	Bpin	78	3.37
9	S ₈	SH	43	3.33
10	PhS-SPh	SPh	85	3.34
11	TsN(Me)-SCF ₃	SCF ₃	75	3.35
12	TsN ₃	N ₃	91	3.38
13	<i>n</i> -Bu ₃ SnCl	SnBu ₃	83	3.39
14	TMSCl	TMS	83	3.29

a) Rendement isolé. b) Isolation de deux diastéréoisomères : e.d. = 24%.

b) Réaction avec des électrophiles carbonés

Avec les électrophiles carbonés, nous avons également observé une bonne réactivité. L'addition du benzaldéhyde conduit à la formation de deux diastéréoisomères de l'alcool benzylique avec un excès diastéréoisomérique de 24% et un rendement global de 55% (entrée 3). Les deux diastéréoisomères ont pu être séparés par chromatographie sur plaque préparative. Le bromure d'allyle s'est révélé légèrement moins efficace avec 34% de produit isolé (entrée 4). Par contre, il n'a pas été possible d'ajouter un groupement acide carboxylique sur notre réactif (entrée 5) quelle que soit la méthode d'introduction du CO₂ (carboglace ou bullage de gaz). Seul un dérivé phénolique, sous-produit de la réaction a été formé avec environ 30% de conversion. Ce produit est dû à la présence de dioxygène qui a réagi à la place du dioxyde de carbone. Nous nous sommes alors intéressés à la synthèse de ces dérivés phénoliques.

c) Addition d'hétéroéléments

L'hydroxylation¹⁶³ directe avec du dioxygène a donné des résultats prometteurs. Nous obtenons une conversion (mesurée par RMN ¹⁹F) identique à celle obtenue lors de la tentative de carboxylation (environ 30%). Le produit s'est révélé volatil ce qui explique le faible rendement isolé de 14% (entrée 6). Ce type de composé¹⁶⁴ n'avait jamais été préparé par ortholithiation d'une sulfoximine. Nous avons modifié notre stratégie pour réaliser une hydroboration oxydante. L'utilisation du triméthoxyborane conduit bien à l'ester boronique ortho-substitué avec un taux de conversion de 75% (mesuré par RMN ¹⁹F). Cependant ce composé¹⁶⁵ se dégrade en milieu acide ou basique lors du traitement et n'a pas pu être isolé. Par contre, l'hydrolyse directe du milieu réactionnel avec de l'eau oxygénée dans l'acide acétique à basse température, conduit bien au dérivé phénolique. Pour les raisons de volatilités citées précédemment, le rendement isolé chute à 50% lors de la purification (entrée 7). Pour éviter la dégradation des esters boroniques, il est possible d'utiliser des esters formés avec un diol encombré.¹⁶⁶ Nous avons fait une réaction de transestérification avec du pinacol sur le triisopropoxyborane. L'isopropoxyborane a été isolé par distillation

¹⁶³ (a) P. Beak, R.A. Brown, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 34. (b) M. Iwao, J. N. Reed, V. Snieckus, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5531. (c) S. Nerdinger, C. Kendall, R. Marchhart, P. Riebel, M. R. Johnson, C.-F. Yin, L. D. Eltisc, V. Snieckus, *Chem. Commun.* **1999**, 2259.

¹⁶⁴ (a) C. Bolm, P. Müller, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1625. (b) P. F. Ranken, B. G. McKinnie, *Synthesis: Communications*, **1984**, 117. (c) J. M. Poirier, C. Vottero, J. L. Mieloszynski, Z. Achour, M. Schneider, D. Paquer, Y. Labat, *Sulfur Letters* **1989**, *10*, 169. (d) H. Zhi, F. Timothy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3353.

¹⁶⁵ D. G. Hall (Ed.) *Boronic Acids*, Wiley-VCH: Weinheim, **2005**, p.14.

¹⁶⁶ (a) R.W. Hoffmann, A. Endesfelder, H.-J. Zeiss, *Carbohydrate Res.* **1983**, *123*, 320. (b) O. Baron, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3133. (c) Q. Lin, D. Meloni, Y. Pan, M. Xia, J. Rodgers, S. Shepard, M. Li, L. Galya, B. Metcalf, T.-Y. Yue, P. Liu, J. Zhou, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1999. (d) A. deMeijere, A. F. Khlebnikov, H. W. Suennemann, D. Frank, K. Rauch, D. S. Yufit, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *17*, 3295.

avec un rendement de 70%. L'ortholithiation avec cet électrophile donne l'ester boronique avec 78% de rendement (entrée 8). L'utilisation du soufre a donné un résultat plus modeste (43%, entrée 9), qui s'explique simplement par sa faible solubilité dans le THF à basse température. Les autres électrophiles soufrés ont donné des résultats remarquables. Nous avons introduit un sulfure de phényle en utilisant un disulfure comme électrophile (85%, entrée 7), ou encore fait une ortho-trifluorométhylthiolation grâce au réactif de Billard¹⁶⁷ (75%, entrée 8). L'introduction d'un azote¹⁶⁸ avec TsN₃ ou d'un dérivé stanylé¹⁶⁹ avec le chlorure de tributylétain ont également donné de bons résultats (respectivement 91 et 93%, entrée 12 et 13). L'introduction du groupement triméthylsilyle se fait également avec 83% de rendement (entrée 14). Il est à noter que dans ce cas particulier nous avons également observé une autre réactivité. C'est la seule fois où une double addition de l'électrophile s'est produite. La silylation de l'anion azoté a été mis en évidence en RMN dans le milieu réactionnel. Cependant lors de l'hydrolyse, l'atome d'azote perd son groupement triméthylsilyle et uniquement la sulfoximine *ortho*-silylée sur le phényle a été isolée (Schéma 3.16). C'est la première fois que nous avons observé la nucléophilie de cet anion azoté. Nous nous sommes donc demandés s'il était possible de réaliser une double addition avec des électrophiles bis-fonctionnels.

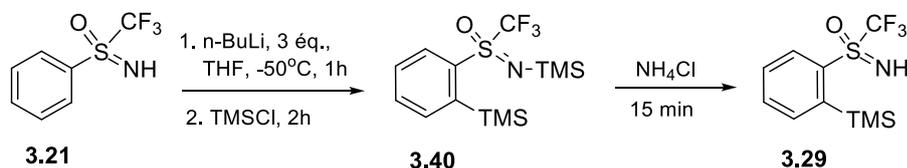


Schéma 3. 16. L'ortholithiation dans le cas du TMSCl comme électrophile

2.2.2 Electrophiles bifonctionnels – Réaction de cyclisation

a) Avec du perfluorobenzène

¹⁶⁷ (a) S. Alazet, L. Zimmer, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8589. (b) A. Ferry, T. Billard, B. R. Langlois, E. Bacque, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9362. (c) F. Toulgoat, S. Alazet, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2415.

¹⁶⁸ (a) J. N. Reed, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3795. (b) M. Enders, C. J. Friedmann, P. N. Plessow, A. Bihlmeier, M. Nieger, W. Klopper, S. Bräse, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4793. (c) S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.

¹⁶⁹ (a) M. A. J. Miah, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5436. (b) D. I. Coppi, A. Salomone, F. M. Perna, Vito Capriati, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7532. (c) J.-C. Cuevas, P. Patil, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5841.

Nous avons pensé que l'utilisation d'électrophiles comme l'hexafluorobenzène devait permettre de faire une double substitution nucléophile aromatique de la part de nos deux anions lithiés. La déprotonation de la sulfoximine **3.21** a été réalisée de manière classique dans le THF à -50°C . Puis, l'addition de l'électrophile a été faite à -30°C pour favoriser la double $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, réputée plus difficile à basse température (Schéma 3.17). Quelques soient les conditions employées, nous obtenons toujours l'addition de l'électrophile sur le cycle aromatique. A -30°C , nous observons uniquement le produit de mono-addition **3.41** (72%). Lorsque la température d'addition est relevée jusqu'à -10°C , 9% de produit de double addition **3.42** est obtenu, mais la conversion globale est moins bonne (52%). Enfin, en laissant remonter la température à 20°C nous avons pu isoler 22% de produit de double $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$. Ces expériences confirment la plus forte réactivité de l'anion phénylique à basse température. Par contre, si celle-ci doit être plus élevée pour permettre à l'anion azoté de réagir, elle ne facilite plus la première addition puisque la conversion globale baisse.

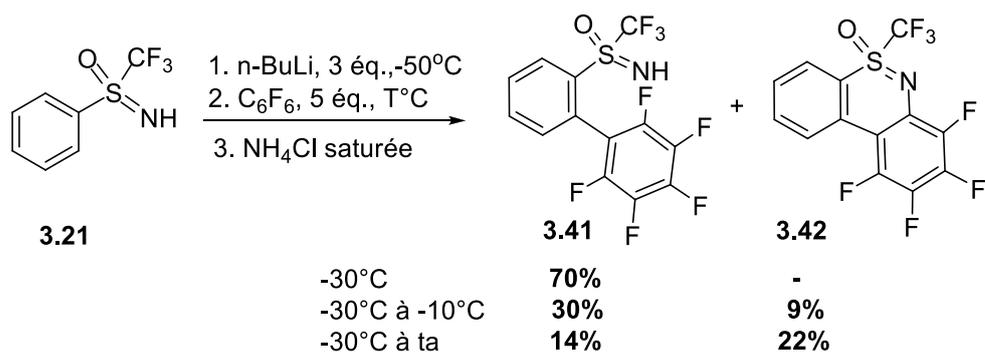
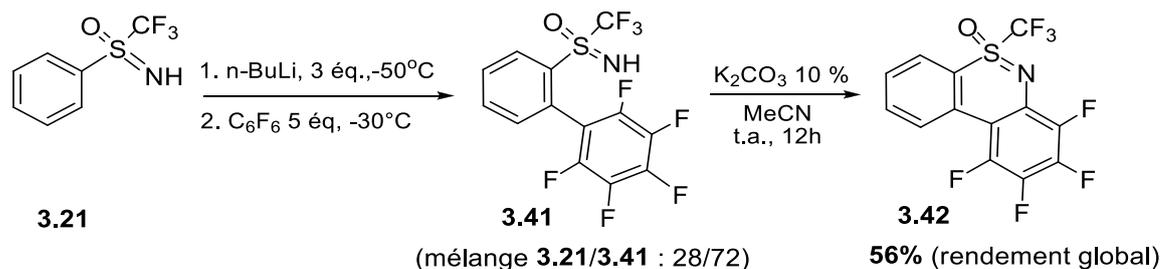


Schéma 3. 17. L'ortholithiation dans le cas du C_6F_6 comme électrophile

Puisque la nucléophilie de l'atome d'azote se révèle à plus haute température, nous avons trouvé qu'il était plus facile de réaliser la seconde $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ lors de l'étape d'hydrolyse directement sur le mélange réactionnel. Il est alors plus simple de privilégier la mono-addition à -30°C pour obtenir un mélange **3.21/3.41** dans des proportions 28/72 (Schéma 3.18). Ensuite, un simple traitement basique avec du carbonate de potassium dans l'acétonitrile a permis d'obtenir le produit cyclique de double addition **3.42** avec cette fois un rendement global de 56%.

Schéma 3. 18. Cyclisation dans le cas du C₆F₆ en 2 étapes

Comme l'amidure de la sulfoximine reste très peu réactif quelles que soient les conditions, il est donc plus facile d'utiliser la nucléophilie de l'atome d'azote après la réaction d'ortholithiation pour faire la seconde addition.

b) Avec de l'isothiocyanate

Avec isothiocyanate de phényle, la réaction d'ortholithiation conduit à l'intermédiaire **3.45** (Schéma 3.19). La seconde addition permet d'éliminer l'atome de soufre sous forme de sel de lithium. Le produit de cyclisation **3.46** a été isolé avec un rendement de 77% sous la forme de cristaux jaunes dont la structure a été confirmée par diffraction aux rayons-X (Figure 3.2).

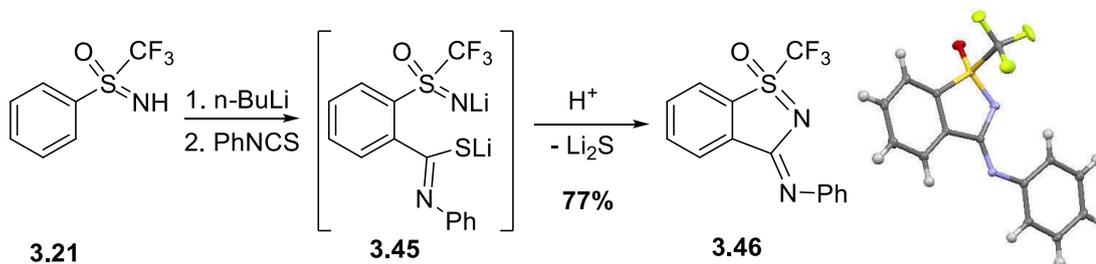


Schéma 3. 19. L'ortholithiation dans le cas du PhNCS comme électrophile

c) Avec du DMF

En utilisant du DMF comme électrophile, nous pensions obtenir la formation de l'aldéhyde **3.47a**. Ce dernier pouvait ensuite réagir avec l'atome d'azote de la sulfoximine pour conduire à la formation d'un produit cyclique **3.47b** (Schéma 3.20). Or suivant les conditions réactionnelles, nous avons isolé deux produits différents.

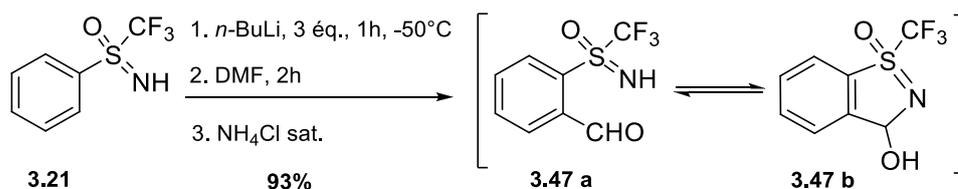


Schéma 3. 20. L'ortholithiation dans le cas du DMF comme électrophile

Pour le premier cas, un produit sous forme solide a été isolé avec 93% de rendement. Les analyses dont l'IR ont prouvé l'absence de groupement carbonyle et la présence d'un groupement hydroxyle (3290 cm^{-1}). Ces résultats sont en accord avec nos hypothèses de formation du produit cyclique **3.47b**. Nous avons voulu vérifier si les deux produits (forme ouverte **3.47a** et cyclique **3.47b**) étaient en équilibre en solution. S'il n'a pas été possible de piéger l'aldéhyde sous forme d'imine en présence de benzylamine, la réduction par le borohydrure de sodium a été plus fructueuse (Schéma 3.21). L'alcool de réduction **3.48a** a été isolé avec un rendement de 88% sous la forme d'un solide blanc.

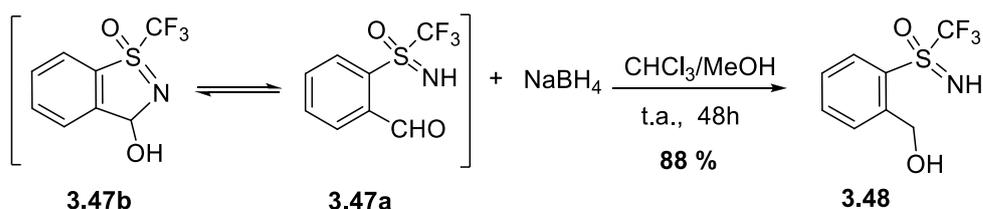


Schéma 3. 21. Réduction du produit d'ortholithiation dans le cas du DMF

Nous proposons donc le mécanisme suivant (Schéma 3.22) :

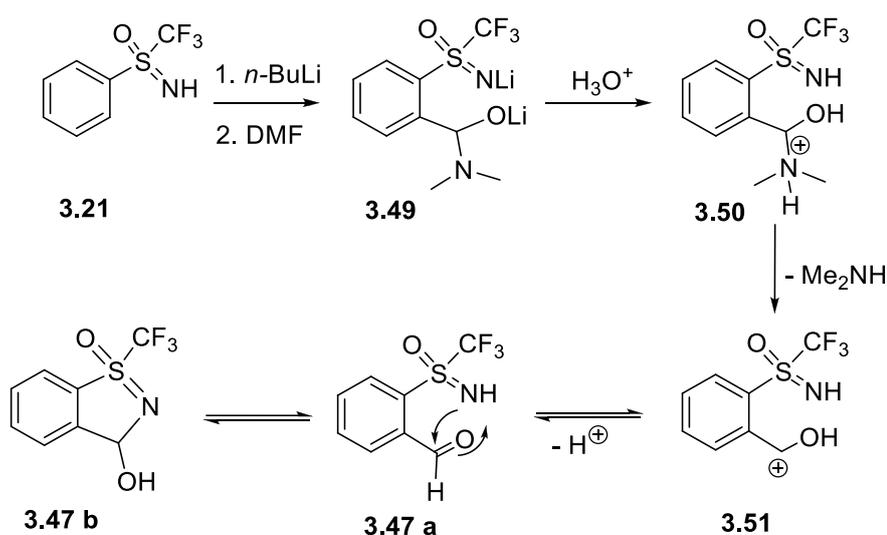


Schéma 3. 22. L'ortholithiation dans le cas du DMF - Proposition mécanistique 1

Après l'addition du DMF sur le cycle aromatique (composé **3.49**), l'hydrolyse acide permet le départ de l'amine (**3.50** à **3.51**) sous forme d'ammonium. Il se forme alors l'aldéhyde **3.47a** qui se cyclise spontanément en **3.47b**.

Pour notre second cas, nous avons réalisé la réaction d'ortholithiation dans les mêmes conditions mais avec un traitement basique. Un autre produit solide totalement différent a été isolé, avec un rendement similaire (92%, Schéma 3.23). Cette fois nous n'éliminons pas la fonction amine, mais le groupe hydroxyle. La structure de **3.52** a été confirmée par diffraction aux rayons-X.

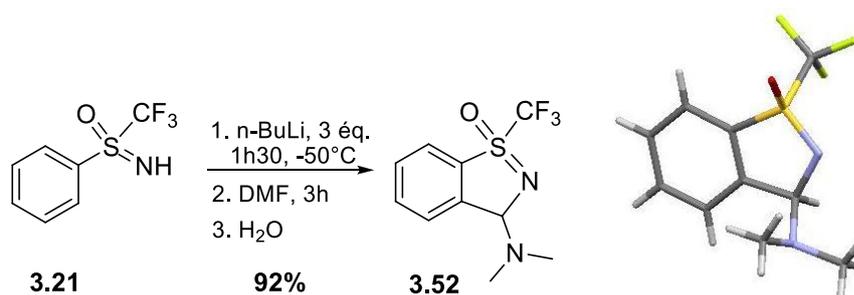


Schéma 3. 23. L'ortholithiation dans le cas du DMF - Traitement par H₂O

Un nouveau mécanisme permet d'expliquer ce résultat (Schéma 3.24). En l'absence de proton dans le milieu réactionnel, l'amine n'est pas un bon groupe partant. Il est tout de même surprenant qu'un groupement hydroxyle soit éliminé si facilement par l'attaque nucléophile de l'atome d'azote de la fonction sulfoximine (**3.53**). L'anion hydroxyle formé permet alors la déprotonation de l'azote et la formation d'une molécule d'eau. Ces deux étapes sont sans doute concertées.

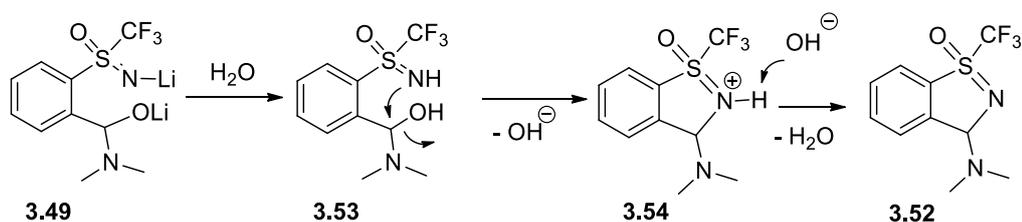


Schéma 3. 24. L'ortholithiation dans le cas de DMF - Proposition mécanistique 2

Par ortholithiation, nous avons montré qu'il était facile de préparer des sulfoximines portant une grande variété de substituants (I, Sn, B, TMS) avec d'excellents rendements. Il est alors possible de poursuivre la fonctionnalisation des sulfoximines en utilisant ces

nouveaux substrats dans des réactions de couplage métallo-catalysées¹⁷⁰ et en synthèse d'analogues de produits biologiquement actifs.

III. Nouveaux développements des sulfoximines *ortho*-substituées

3.1. Sulfoximines *ortho*-substituées dans la réaction de Sonogashira

En synthèse organique, le couplage de Sonogashira est une réaction classique connue pour effectuer un couplage entre un alcyne et un dérivé aromatique halogéné à l'aide d'un métal de transition.¹⁷¹ Pour notre première application, nous avons utilisé le composé *ortho* iodé **3.30** dans une réaction de couplage avec la phényléthine catalysée par un complexe de palladium. Nous avons obtenu le produit attendu avec un rendement de 76% (Schéma 3.25).

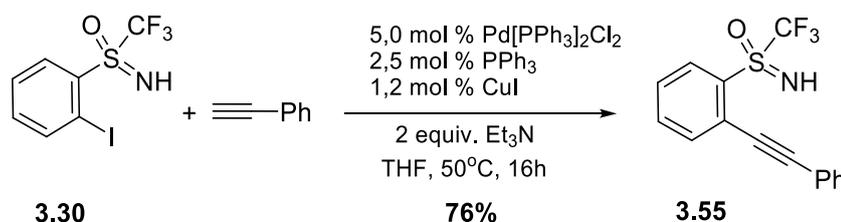
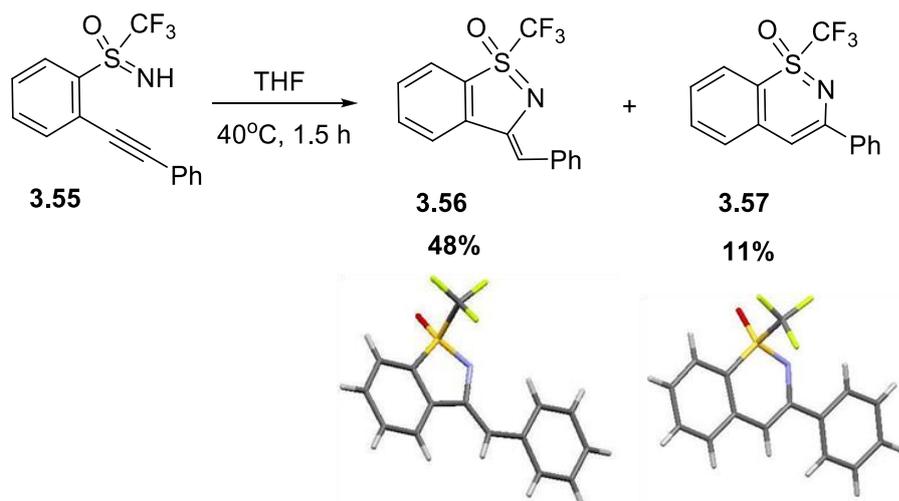


Schéma 3. 25. Couplage de Sonogashira entre la sulfoximine *ortho*-iodée et le phényléthine

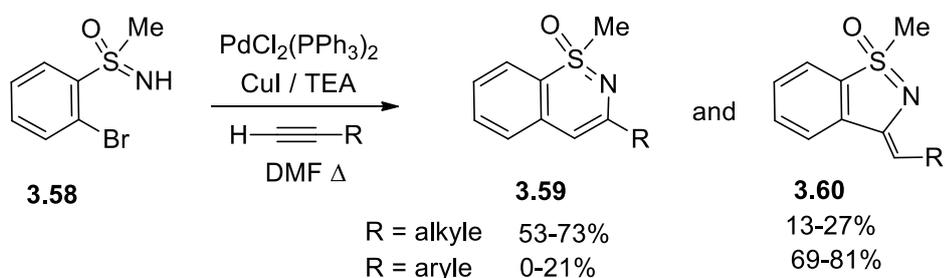
Nous avons eu la surprise d'obtenir très facilement à partir de cet alcyne **3.55**, une réaction de cyclisation par un simple chauffage dans le THF. Deux nouveaux produits ont ainsi pu être isolés avec 48% et 11% de rendement (Schéma 3.26). La résolution de leur structure n'a pas été possible par RMN, mais fort heureusement la cristallisation a permis de lever toute ambiguïté grâce à une étude par diffraction aux rayons-X. Cette seconde étape de cyclisation conduit majoritairement à la formation du benzoisothiazole **3.56** avec une double liaison exclusivement de configuration (*Z*) pour des raisons stériques évidentes.

¹⁷⁰ T.-Y. Luh, M.-K. Leung, K.-T. Wong, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3187.

¹⁷¹(a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467. (b) K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46. (c) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084. (d) M. Schilz, H. Plenio, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2798.

Schéma 3. 26. La cyclisation de la sulfoximine *ortho*-alcynée

Cette méthodologie de Sonogashira cyclisante a déjà été décrite avec la bromosulfoximine¹⁷² **3.58** couplée à un alcyne terminal pour conduire à des 1,2-benzothiazines **3.59** selon une 6-endo-dig « hydroamination » avec des rendements de 53 à 73%. Une quantité substantielle de 1,2-benzisothiazoles **3.60** est également obtenue comme sous-produits ou parfois comme produits majoritaires suivant la nature de l'alcyne employé (Schéma 3.27). Dans le cas particulier du couplage avec des arylarènes, la sélectivité est inversée comme dans notre cas. Les benzisothiazoles **3.60** sont alors obtenus selon une cyclisation 5-exo-dig.

Schéma 3. 27. Cyclisation *in situ* de sulfoximines dans réaction de Sonogashira

Cependant, dans ce cas comme dans les différents exemples de la littérature,¹⁷³ la seconde étape de cyclisation se produit lors du cycle catalytique suite à l'activation de la triple

¹⁷² M. Harmata, K. O. Rayanil, M. G. Gomes, P. Zheng, N. L. Calkins, S.-Y. Kim, Y. Fan, V. Bumbu, D. R. Lee, S. Wacharasindhu, X. Hong, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 143.

¹⁷³ (a) J. S. S. Neto, D. F. Back, G. Zeni, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1583. (b) S. Debnath, S. Mondal, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3940. (c) D. Rambabu, P. V. N. S. Murthy, K. R. S. Prasad, A. Kandale, G. S. Deora, M. V. Basaveswara Rao, M. Pal, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6577. (d) G. Bianchi, M. Chiarini, F. Marinelli, L. Rossi, A. Arcadia, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 136. (e) C. Kanazawa, M. Terada, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*,

liaison par le métal. Dans notre cas, aucune cyclisation n'a eu lieu en présence des catalyseurs. Nous avons isolé l'alcyne intermédiaire qui se cyclise spontanément après l'étape de purification en faveur d'une 5-exo « hydroamination ». Cette réaction montre le potentiel de nos sulfoximines *ortho*-substitués qui n'est pas limité à ces quelques aménagements fonctionnels supplémentaires, il est également possible de trouver des applications biologiques.

3.2. Sulfoximines *ortho*-substituées dans la synthèse d'analogues de composé bioactif

Quelques sulfoximines ont déjà montré des propriétés biologiques intéressantes.¹⁷⁴ Dillard *et al.*¹⁷⁵ ont réalisé une étude comparative entre un produit pharmaceutique le Prazosin développé par Pfizer et son analogue **3.62** avec un groupement sulfoximine (Figure 3.4).

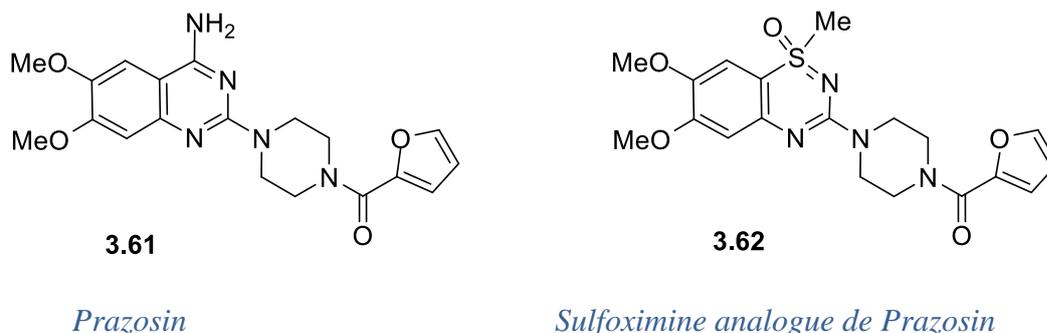


Figure 3. 4. Prazosin et l'analogue sulfoximine

Le Prazosin est employé pour traiter l'hypertension et différents désordres liés à l'anxiété. L'étude a montré que les deux composés sont bio-isostères et que l'analogue porteur d'un groupement sulfoximine avait des effets biologiques plus importants. Ces résultats ne sont pas un cas unique. Plus récemment, Lücking *et al.*¹⁷⁶ ont développé un inhibiteur de pan-CDK à l'échelle nanomolaire, porteur également d'un groupement sulfoximine. Dans ce cas également, le nouveau composé s'est révélé plus efficace que son prédécesseur sans groupe sulfoximine.

1668. (f) G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285. (g) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127.

¹⁷⁴ (a) U. Lücking, *Angew.Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9399. (b) F. W. Goldberg, J. G. Kettle, J. Xiong, D. Lin, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6613. (c) T. C. Sparks, G. B. Watson, M. R. Loso, C. Geng, J. M. Babcock, J. D. Thomas, *Pesticide Biochemistry and Physiology* **2013**, *107*, 1.

¹⁷⁵ R. D. Dillard, T. T. Yen, P. Stark, D. E. Pavey, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 717

¹⁷⁶ U. Lücking, R. Jautelat, M. Krüger, T. Brumby, P. Lienau, M. Schäfer, H. Briem, J. Schulze, A. Hillisch, A. Reichel, A. M. Wengner, G. Siemeister, *Chem. Med. Chem.* **2013**, *8*, 1067.

La synthèse d'analogues du Prazosin porteur d'une fonction sulfoximine perfluoroalkylée a donc été développée. Après une première étape de réduction de l'ortho azoture **3.38** par NaBH_4 en condition de transfert de phase dans un mélange méthanol/toluène. L'amine correspondante a été isolée avec un rendement pratiquement quantitatif (Schéma 3.28). La sulfoximine *ortho*-aminée a ensuite été cyclisée à l'aide du triphosgene (carbonate de trichlorométhyle)¹⁷⁷ pour conduire au dérivé 3-oxo-1,2,4-benzothiadiazine **3.64** avec un rendement de 92%. La fonction carbonyle a été chlorée par un traitement avec POCl_3 au reflux et en présence d'eau.

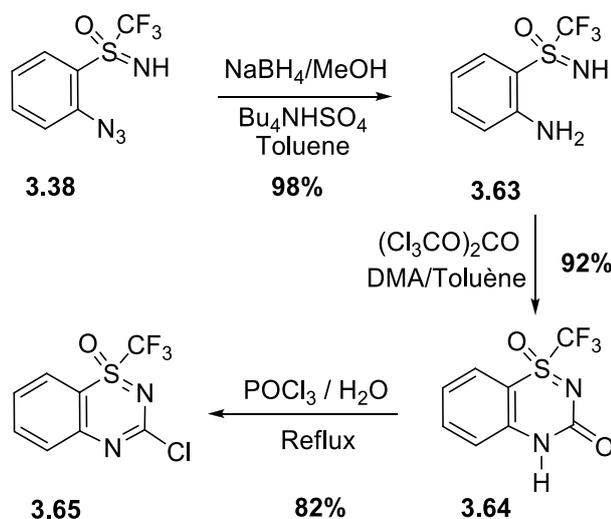
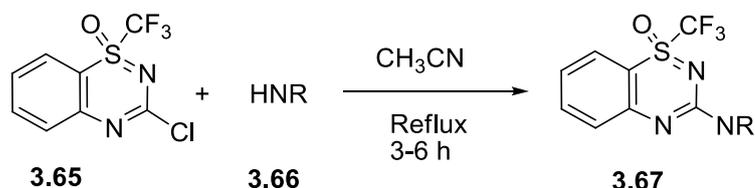


Schéma 3. 28. Synthèse du 3-chloro-1,2,4-benzothiadiazine sulfoximine 3.65

Le chlorure **3.65** obtenu avec 82 % de rendement est le précurseur direct des analogues **3.66** du Prazosin. Un simple couplage avec des amines secondaires au reflux de l'acétonitrile permet de mener à bien cette $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ avec des rendements compris entre 63% et 93% (schéma 3.29).

Nous avons ainsi préparé 3 analogues du Prazosin en 5 étapes avec des rendements pour l'ensemble de la synthèse de 42% à 63% à partir de la sulfoximine perfluorée **3.21**.



¹⁷⁷ H. Eckert, B. Forster, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, 26, 894.

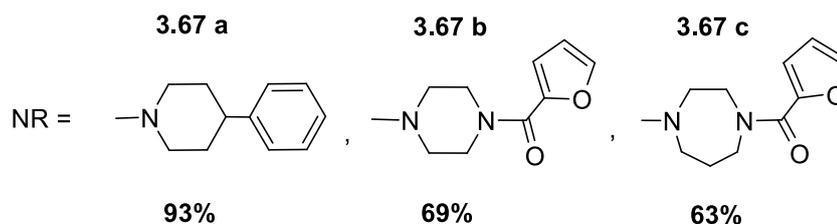


Schéma 3. 29. Synthèse des sulfoximines fluorées analogues du Prazosin

3.3. Nouveaux réactifs de perfluoroalkylation dérivés d'iode hypervalent

3.3.1 Réactif de Trifluorométhylation

Tous les réactifs de Togni décrits dans l'introduction ont comme précurseur l'acide 2-iodo benzoïque. Nous avons eu l'idée de développer une synthèse similaire à partir du *S*-phényl-*S*-trifluorométhyl sulfoximine ortho-iodé **3.30**. La synthèse monotope décrite par Togni a été adaptée avec notre sulfoximine.³² Après la réaction de cyclisation à l'aide du trichlorure de l'acide isocyanurique (TCICA), l'atome de chlore a été successivement remplacé par un groupement acétate, puis par le groupement trifluorométhyle à l'aide du réactif de Ruppert-Prakash (Schéma 3.30).

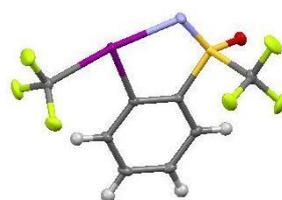
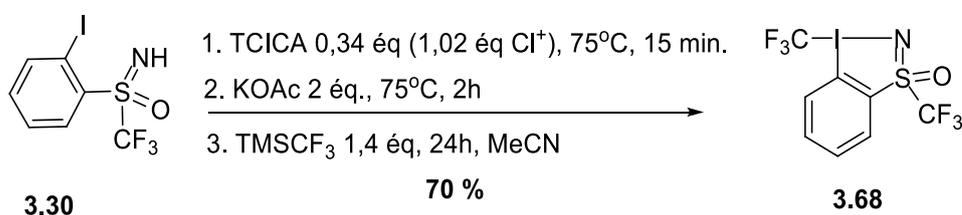


Schéma 3. 30. Réactif de trifluorométhylation à base d'iode hypervalent et de sulfoximine

Le produit **3.68** a été isolé avec un rendement de 70%, c'est-à-dire comparable à celui décrit par Togni lors de la synthèse de son premier réactif. L'analyse RMN n'a pas été suffisante pour confirmer la structure du produit **3.68**. L'absence de données ne nous permet pas de conclure sur la présence du groupement CF₃ sur l'atome d'azote ou d'iode. Une cristallisation suivie d'une analyse par diffraction aux rayons-X ont levé tous les doutes en confirmant la structure attendue. Mixer une sulfoximine perfluorée avec un

dérivé de l'iode hypervalent, soit deux réactifs de perfluoroalkylation électrophile, nous a donné un nouveau produit original dont il nous faut maintenant étudier les propriétés.

3.3.2 Réactif de Trifluorométhylthiolation

Fort de cette première réussite, nous avons poursuivi par la préparation d'un nouveau réactif de trifluorométhylthiolation à l'aide d'un sel d'argent AgSCF_3 **3.69**. Ce sel a été préparé par réaction du fluorure d'argent sur le disulfure de carbone au reflux de l'acétonitrile pendant 18h. Le précipité Ag_2S a été ensuite éliminé par filtration sur célite et l'excès de disulfure de carbone par évaporation sous pression réduite. Les dernières traces de fluorure d'argent ont été éliminées du produit brut par lavage à l'acétonitrile permettant d'isoler AgSCF_3 avec un rendement de 80% (Schéma 3.31).

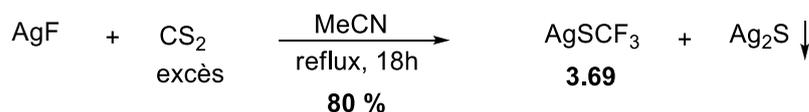


Schéma 3. 31. La préparation d' AgSCF_3

L'utilisation du trichlorure de l'acide isocyanurique comme un oxydant sur la sulfoximine **3.30** donne en 15 minutes le dérivé chloré **3.70** attendu avec un rendement de 88% (Schéma 3.32). Ce produit subit ensuite un échange halogène/groupement perfluoroalkylthiolé avec le sel d'argent **3.69** en moins de 10 minutes pour conduire au nouveau réactif **3.71**.

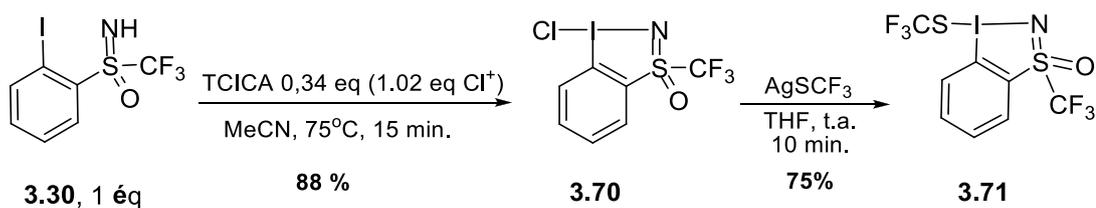


Schéma 3. 32. Réactif de trifluorométhylthiolation à base de sulfoximines

La seule limitation qui est apparue provient de la volatilité de ce nouveau produit. Il a finalement été isolé sous forme d'un liquide incolore et inodore avec 75% de rendement. L'absence de cristaux ne nous permet pas encore de conclure avec certitude de la présence du groupe SCF_3 sur l'atome d'azote ou d'iode comme pour le composé **3.71**.

IV. Conclusion et Perspectives

Dans cette partie, nous avons prouvé l'efficacité des sulfoximines perfluorées en tant que GDM, mais également mis en évidence une différence de réactivité majeure vis-à-vis de leurs homologues non fluorées. En dépit de son fort effet électroattracteur, le fluor désactive ce groupement lorsque l'atome d'azote est protégé, alors que la réaction peut se produire lorsque cette protection n'existe plus. Notre procédure passe par une double déprotonation : tout d'abord de l'atome d'hydrogène présent sur le groupement iminosulfane avant de s'attaquer à l'ortholithiation proprement dite. Cette double opération demande plus d'énergie et la réaction doit donc se produire à plus haute température mais sans que cela ne nuise à l'efficacité de la réaction. Nous avons ainsi pu introduire de nombreux électrophiles sur l'aromatique avec d'excellents rendements. Par la suite, les produits d'orthosubstitutions ont pu être de nouveau fonctionnalisés comme dans l'exemple d'introduction d'un alcyne par une réaction de Sonogashira. De nombreux autres développements devront être testés avec d'autres produits *ortho*-substitués comme des couplages de Stille¹⁷⁸ ou de Suzuki.¹⁷⁹ Nous avons également préparé trois sulfoximines analogues du Prazosin dont les propriétés biologiques sont en cours d'évaluation à l'INRA de Versailles. Il a été également possible de préparer des dérivés de l'iode hypervalent originaux analogues des réactifs de Togni. Les propriétés de ces nouveaux réactifs sont actuellement en cours d'évaluation à Zurich dans le cadre d'une collaboration avec le groupe du Professeur Togni.

¹⁷⁸ (a) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3637. (b) J.-H. Li, Y. Liang, D.-P. Wang, W.-J. Liu, Y.-X. Xie, D.-L. Yin, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 2832. (c) H. Huang, H. Jiang, K. Chen, H. Liu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5599.

¹⁷⁹ (a) N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513. (b) J. Sołoducho, K. Olech, A. Świst, D. Zając, J. Cabaj, *Advances in Chemical Engineering and Science*, **2013**, *3*, 19. (c) S. K. Gurung, S. Thapa, A. Kafle, D. A. Dickie, R. Giri, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1264.

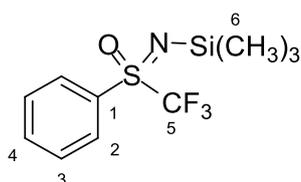
V. Partie expérimentale – Chapitre III

5.1. La préparation de sulfoximines *N*-protégées comme des précurseurs

5.1.1. Préparation du *S*-Trifluorométhyle-*S*-phényle sulfoximine *N*-TMS

Procedure 20: In a 25 ml round bottom flask, *NH*-sulfoximine **3.21**^{*} (209 mg, 1 mmol), HMDS (1.05 mL, 5 mmol) and CH₃CN (10 mL) were added. The reaction mixture was heated to reflux at 85 °C for 1 hour. The mixture was cooled down to room temperature and poured into 20 mg of water. The organic phase was extracted with diethyl ether (3x10 mL) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (pentane/ diethyl ether = 95/5) to give the desired compound as a colorless liquid.

S-Phenyl -*S*-trifluorométhyle-*N*-triméthylsilyl sulfoximine (3.22)



C₁₀H₁₄F₃NOSSi
M = 281 g/mol

Yield: 98% (275 mg).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -80.08 (s, CF₃).

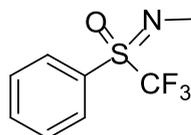
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₂), 7.75-7.67 (m, 1H, H₄), 7.64-7.55 (m, 2H, H₃), 0.27 (s, 9H, H₆).

** For the preparation of sulfoximine 3.21 (or with other number as 1.1), please see Procedure 5 and Procedure 7.*

5.1.2. Préparation du *S*-Trifluorométhyle-*S*-phényle sulfoximine *N*-méthylée

The preparation of *N*-methyl sulfoximine **3.23** and their characteristics were presented in the *Partie expérimentale - Chapitre 1*. For more details, see **Procedure 8**.

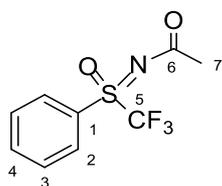
S-Phenyl-*S*-trifluoromethyl-*N*-methyl sulfoximine (**3.23**)



$C_8H_8F_3NOS$
 $M = 223 \text{ g/mol}$

The *S*-phenyl -*S*-trifluoromethyl-*N*-acetyl sulfoximine **3.24** was prepared from *N*-acetyl sulfilimine **1.2a** via the oxidation reaction by $KMnO_4$. See also *Chapitre I – Partie expérimentale*. For more details, see **Procedure 6**.

S-Phenyl-*S*-trifluoromethyl-*N*-acetyl sulfoximine (**3.24**)



$C_9H_8F_3NO_2S$
 $M = 251 \text{ g/mol}$

Yield: 91% (75.4 mg).

^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = -74.9 (s, CF_3).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2.27 (s, 3H, H_6), 7.65-7.73 (m, 2H, H_3), 7.80-7.87 (m, 1H, H_4), 8.06 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H, H_2).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 26.8 (C_6), 120.3 (q, $J = 328 \text{ Hz}$, C_5), 130.1 (C_1), 130.2 (C_2), 130.4 (C_3), 136.2 (C_4), 178.6 (C_6).

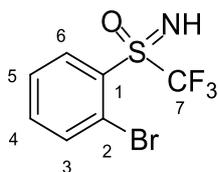
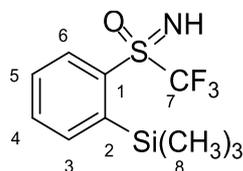
MS pos. ESI m/z : 251 [MNa^+].

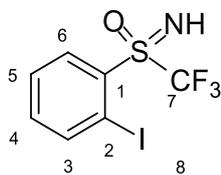
Analysis: Calculated for $C_9H_8F_3NO_2S$: C (43.03), H (3.21), N (5.58). Found C (43.19), H (3.35), N (5.61).

5.2. Sulfoximines fluorées comme groupe ortho-directeur dans la réaction d'ortholithiation

5.3.1. Procédure générale pour la réaction d'ortholithiation de sulfoximine

Procedure 21: A dried Schlenk tube equipped with a magnetic stirring bar and under argon atmosphere, was charged with *NH*-sulfoximine **3.21** (105 mg, 0.5 mmol) and freshly distilled THF (10 mL). The Schlenk tube was then cooled to -50°C and the solution of *n*-BuLi 2.5 M in hexane (600 μL , 1.5 mmol) was slowly added. The reaction temperature was then augmented slowly to -30°C and kept at this temperature for at least 1.5 h. The reaction temperature was then returned to -50°C before addition of electrophile (1-2.5 mmol, 2-5 equiv.). The resulting mixture was continuously stirred for x h. After that, the mixture was quenched by a saturated aqueous solution of NH_4Cl (10 mL) in stirring condition for 15 min. The reaction mixture was then decanted and washed with diethyl ether (3x7 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO_4 . The solvents were removed under reduced pressure to obtain the crude product. Further purifications were performed by flash column or thin layer preparative plate chromatography using petroleum ether/diethyl ether as eluent to give desired compound.

S-(2-Bromo)phenyl-S-trifluoromethyl-NH-sulfoximine (3.28) $C_7H_5BrF_3NOS$ $M = 288 \text{ g/mol}$ **Yield:** 95% (136 mg) as pale yellow solid. ^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = -76.45 (s, 3F, F_{CF_3}). 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.45-8.36 (m, 1H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.65-7.51 (m, 2H), 3.68 (s, br, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 136.9, 136.1, 134.8, 132.0, 128.3, 123.0, 120.9 (q, $J = 329$ Hz).**HRMS** (ESI-TOF): Calculated for $[MH^+]$ = 287.93 06. Found = 287.9302 ($\delta = -1.4$ ppm).**S-(2-Trimethylsilyl)phenyl-S-trifluoromethyl-NH-sulfoximine (3.29)** $C_{10}H_{14}F_3NOSSi$ $M = 281 \text{ g/mol}$ **Yield:** 83 % (116 mg) as colorless liquid ^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = -78.33 (s, CF_3). 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.25 (dd, $J = 7.8$ and 1.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 7.2$ and 1.8 Hz, 1H), 7.75-7.57 (m, 2H), 3.61 (s, br, 1H), 0.44 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 144.4, 137.3, 136.7, 134.0, 132.5, 129.9, 121.1 (q, $J = 332$ Hz), 1.86.**HRMS** (ESI-TOF): Calculated for $[MH^+]$ = 282.0596. Found = 282.0602 ($\delta = 2.1$ ppm).

S-(2-Iodo)phenyl-S-trifluoromethyl-NH-sulfoximine (3.30)

C₇H₅F₃INOS
M = 335 g/mol

Yield: 95% (160 mg) as pale yellow solid.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -76.11 (s, 3F).

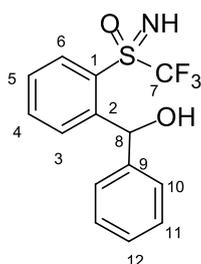
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.45 (dd, *J* = 8.2 and 1.6 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.0 and 1.2 Hz, 1H), 7.67-7.58 (dt, *J* = 7.4 and 0.8 Hz, 1H), 7.38-7.30 (dt, *J* = 7.4 and 1.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 144.6, 135.7, 134.3, 129.5, 129.1, 120.7 (q, *J* = 331 Hz), 94.2.

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 335.9167. Found = 335.9164 (δ = -0.9 ppm).

By using benzaldehyde as an electrophile in ortholithiation, two diastereoisomers **3.31a** and **3.31b** (ratio 1.6/1) were separated by column chromatography on silica gel with the total yield of 55 %.

S-(2-(Hydroxyphenylmethyl)phenyl)-S-trifluoromethyl-NH-sulfoximine (3.31a)



C₁₄H₁₂F₃NO₂S
M = 315 g/mol

Yield: 34% (53 mg) as white solid.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -78.21 (s, CF₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.26 (dd, *J* = 7.6 and 1.8 Hz, 1H), 7.67-7.51 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 5H), 7.17 (dd, *J* = 3.4 and 1.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.29 (s, br, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 147.3, 140.3, 136.1, 132.5, 131.6, 129.6 (d, *J* = 331.5 Hz), 128.5, 128.3, 127.5, 126.7, 121.3 (q, *J* = Hz), 70.2 (q, *J* = 1.5 Hz).

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 316.0619. Found = 316.0612 (δ = -2.2 ppm).

Diastereoisomer Compound (3.31b)

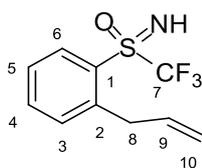
Yield: 21% (33 mg) as white solid.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -78.88 (s, CF₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.30 (dd, *J* = 8.8 and 1.8 Hz, 1H), 7.70 (td, *J* = 7.6 and 1.4 Hz, 1H), 7.58-7.29 (m, 7H), 7.05 (s, 1H), 3.80 (s, br, 1H), 3.08 (s, br, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 147.4, 142.0, 135.9, 132.7, 131.7, 129.6, 128.5, 128.3, 127.5, 121.0 (q, *J* = 330.5 Hz).

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 316.0619. Found = 316.0623 (δ = 1.3 ppm).

S-(2-Allyl)phenyl-S-trifluoromethyl-NH-sulfoximine (3.32)

C₁₀H₁₀F₃NOS
M = 249 g/mol

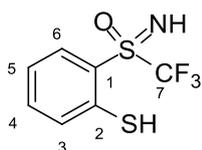
Yield: 30% (37 mg) as colorless liquid.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -78.94 (s, 19.5 %) and -79.08 (s, 80.5 %) of two isomers.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.26 (dd, *J* = 8.1 Hz), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 6.08-5.95 (m, 1H), 5.15-5.07 (m, 2H), 4.08-3.93 (m, 2H), 3.71 (s, br, 1H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.6, 136.6, 135.3, 127.2, 121.1 (q, *J* = 330.7 Hz), 116.9, 40.4, 37.3, 30.3.

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 250.0513. Found = 250.0513 (δ = 0 ppm).

S-(2-Thiol)phenyl-S-trifluoromethyl-NH-sulfoximine (3.33)

C₇H₆F₃NOS₂
M = 241 g/mol

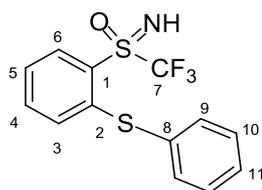
Yield: 40 % (48 mg) as a pale brown solid.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -77.74 (d, *J* = 5.8 Hz).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.20-8.17 (dt, *J* = 7.8 and 1.0 Hz, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.69-7.59 (m, 1H), 7.51-7.43 (td, *J* = 7.6 and 1.2 Hz, 1H), 4.08 (s, br, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 140.9, 135.8, 134.0, 128.8, 127.7, 126.9, 121.2 (q, *J* = 332 Hz).

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 241.9921. Found = 241.9921 (δ = 0 ppm).

S-(2-Phenylthio)phenyl-S-trifluoromethyl-NH-sulfoximine (3.34)

C₁₃H₁₀F₃NOS₂
M = 317 g/mol

Yield: 80 % (127 mg) as light brown solid.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -77.15 (s, CF₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.19 (dd, *J* = 8 and 1.6 Hz, 1H), 7.59-7.27 (m, 7H), 6.97 (dd, *J* = 8 and 1.4 Hz, 1H), 3.78 (s, br, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 145.2, 135.6, 135.0, 133.4, 131.7, 130.1, 129.7, 127.7 (q, *J* = 1.3 Hz), 125.2, 121.4 (q, *J* = 332 Hz).

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 318.0234. Found = 318.0230 (δ = -1.3 ppm).

S-(2-Trifluoromethylthio)phenyl-S-trifluoromethyl-NH-sulfoximine (3.35)

C₈H₅F₆NOS₂
M = 309 g/mol

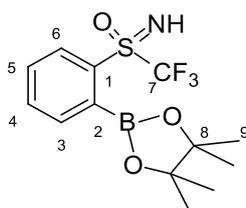
Yield: 75 % (116 mg) as pale brown solid.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -41.10 (s, CF₃, C₈), -76.55 (CF₃, C₇).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.34 (dd, *J* = 8 and 1.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8 and 1.2 Hz, 1H), 7.78 (td, *J* = 8 and 1.6 Hz, 1H), 7.63 (td, *J* = 8 and 1.2 Hz, 1H), 4.04 (s, br, 1H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 135.6, 134.0, 133.7 (q, *J* = 2.25 Hz), 132.58, 131.2 (q, *J* = 2.35 Hz), 129.0 (q, *J* = 308 Hz, C₈), 129.1, 121 (q, *J* = 332 Hz, C₇).

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 309.9795. Found = 309.9798 (δ = 1.0 ppm).

S-(2-Tetramethylborolane)phenyl-S-trifluoromethyl-NH-sulfoximine (3.37)¹⁸⁰

C₁₃H₁₇BF₃NO₃S
M = 335 g/mol

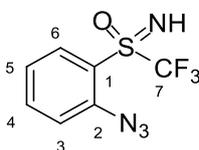
Yield: 78% (130 mg) as colorless liquid.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -78.09 (s, CF₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.10 (d, *J* = 8.1 Hz), 7.73 (td, *J* = 7.2 and 0.9 Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 3.70 (s, br, 1H), 1.39 (s, 12H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 134.3, 133.9, 133.5, 130.2, 129.8, 120.8 (q, *J* = 330 Hz), 84.3, 24.8, 24.6.

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 335.1089. Found = 335.1096 (δ = 0.9 ppm).

S-(2-Azido)phenyl-S-trifluoromethyl-NH-sulfoximine (3.38)

C₇H₅F₃N₄OS
M = 250 g/mol

Yield: 91 % (113 mg) as yellow solid.

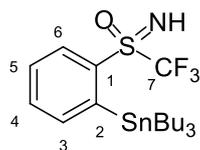
¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -78.159 (s, CF₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.22-8.17 (m, 1H), 7.81-7.72 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 4.12 (s, br, 1H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 141.1, 136.6, 133.3, 125.1, 122.7, 120.8 (q, *J* = 331 Hz), 120.3.

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 251.0214. Found = 251.0211 (δ = -1.2 ppm).

¹⁸⁰ For preparation of *i*-PrOBpin, please see: Q. Lin, D. Meloni, Y. Pan, M. Xia, J. Rodgers, S. Shepard, M. Li, L. Galya, B. Metcalf, T.-Y. Yue, P. Liu, J. Zhou, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1999.

S-(2-Tributylstannyl)phenyl-S-trifluoromethyl-NH-sulfoximine (3.39)**C₁₉H₃₂F₃NOSSn****M = 498 g/mol**

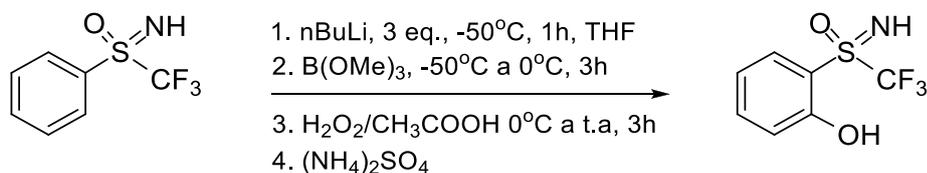
Yield: 83 % (207 mg) as colorless liquid.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -78.39 (s, CF₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.22 (dd, *J* = 7.8 and 1.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 7.2 and 1.6 Hz, 1H), 7.71-7.53 (m, 2H), 3.68 (s, 1H, H_N), 1.56-1.28 (m, 13H), 1.12 (t, *J* = 8.2 Hz, 5H), 0.89 (t, *J* = 1.2 Hz, 9H).

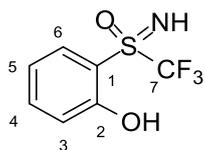
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 148.8, 138.3, 136.3, 133.6, 131.2, 121.1 (q, *J* = 332 Hz, C₇), 28.9, 27.4, 13.6, 12.9.

HRMS (ESI-TOF): Calculated for ¹²⁰Sn [MH⁺-Bu] = 442.0512. Found = 442.0507. (δ = -1.1 ppm).

Preparation of *S*-(2-Hydroxy)phenyl-*S*-trifluoromethyl-*NH*-sulfoximine **3.36**

Procedure 22:¹⁸¹ Under argon atmosphere, a dry Schlenk-tube with a stirring bar was added *NH*-sulfoximine **3.21** (209 mg, 1 mmol), dry THF (10 mL) and the mixture temperature was cooled down at -50°C. *n*-BuLi 2.5 M in hexane (1.2 mL, 3 mmol) was added drop-wise by aid of a syringe over a 10 min. period. The temperature was allowed to increase slowly to -30°C and maintained at this temperature for at least 1.5 h. The mixture was then cannulated into another -50°C flask containing a solution of trimethyl borate (580 μL, 5 mmol) in dry THF (10 mL). After the completion of transfer, the resulting solution was maintained at 0 °C for 1 h. Glacial acetic acid (90 μL) was added followed immediately by the drop-wise addition of 30% H₂O₂ (220 μL). The reaction mixture was allowed to stir overnight at ambient temperature. Diethyl ether (20 mL) and H₂O (10 mL) were added, and the reaction mixture was washed with a 10% (w/v) aqueous solution of Fe(NH₄)₂(SO₄)₂ saturated with (NH₄)₂SO₄ (3x20 mL), then with a saturated brine solution (20 mL). The organic phase was extracted with diethyl ether (3x20 mL). The combined organic phase extracts were dried over MgSO₄. Removal of solvent under reduced pressure afforded a viscous yellow liquid which was purified by flash column chromatography (diethyl ether/pentane 5/95) to give desired compound. Yield: 40% (90 mg) as a colorless liquid.

¹⁸¹ D. L. Ladd, J. Weinstock, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 203

S-(2-Hydroxy)phenyl-S-trifluoromethyl-NH-sulfoximine (3.36)

C₇H₆F₃NO₂S
M = 225 g/mol

Yield: 50 % (112 mg)

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -80.37 (s, 3F).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.31 (s, brs, 1H), 7.76 (dt, *J* = 8 and 0.8 Hz, 1H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 4.21 (s, br, 1H).

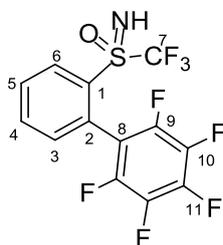
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 158.8, 138.7, 130.4, 120.9 (q, *J* = 329.9 Hz), 120.2, 119.5, 110.9.

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 226.0150. Found = 226.0145 (δ = -2.2 ppm).

5.3.2. La réaction d'ortholithiation dans certains cas particuliers d'électrophile

a) Avec du C_6F_6 comme électrophile

S-(2-Pentafluorophenyl)phenyl-S-trifluoromethyl-NH-sulfoximine (3.41)



$C_{13}H_5F_8NOS$
M = 375 g/mol

Yield: 6 % (12 mg).[70 % (^{19}F RMN)]

^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = -79.03 (s, CF_3), -138.9 (m, 1F, F_{ar}), -139.4 (m, 1F, F_{ar}), -154.1 (t, $J = 21$ Hz, 1F, F_{ar}), -163.4 (m, 2F, F_{ar}).

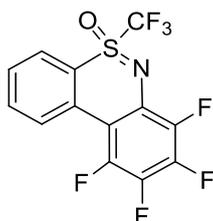
1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.47 (dd, $J = 7.8$ and 1.4 Hz, 1H), 7.94-7.76 (m, 2H, H_{ar}), 7.46 (dd, $J = 7.2$ and 1.6 Hz), 3.58 (s, brs, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 135.5 (C_8), 133.9 ($C_{3,6}$), 131.3 (C_2), 131.2 ($C_{4,5}$), 1128.8 (C_1), 120.7 (q, $J = 330.5$ Hz, C_7).

HRMS (ESI-TOF): Calculated for $[M^+]$ = 376.0042. Found = 376.0048 ($\delta = 1.6$ ppm).

For all the polycyclic compounds, the IUPAC nomenclature was not respected and only the number of the cyclic compounds was given.

Tricyclic sulfoximine (3.42)



C₁₃H₄F₇NOS
M = 355 g/mol

Yield: 56 % (99 mg) as colorless solid.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -78.99 (s, CF₃), -140.33 (m, 1F), -152.40 (td, *J* = 21 and 5.8 Hz, 1F), -152.85 (qd, *J* = 10 and 1.9 Hz, 1F), -165.50 (t, *J* = 21 Hz, 1F).

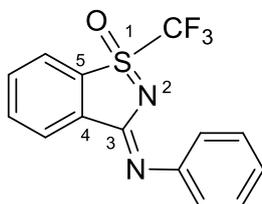
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8 and 1.2 Hz, 1H), 8.04 (td, *J* = 7.2 and 1.6 Hz, 1H); 7.83 (td, *J* = 7.6 and 1 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 147.8-144.4 (dm), 143.5-140.1 (dm), 142.7-139.5 (dm), 138.1-134.8 (dm), 137.2 (d, *J* = 1.9 Hz), 134.0 (m), 130.2, 128.4, 128.1, 127.5 (m), 120.7 (q, *J* = 331.4 Hz), 116.7, 104.4 (dd, *J* = 3.7 and 3.2 Hz).

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 355.9980. Found = 355.9982 (δ = 0.6 ppm).

b) Avec du C_6H_5NCS comme électrophile

Bicyclic sulfoximine (3.46)



C₁₄H₉F₃N₂OS
M = 310 g/mol

Yield: 77 % (119 mg) as yellow solid.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -74.78 (s, 3F).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05-7.95 (m, 2H), 7.83 (td, J = 7.4 and 1 Hz, 1H), 7.51-7.38 (m, 4H), 7.26-7.17 (m, 1H).

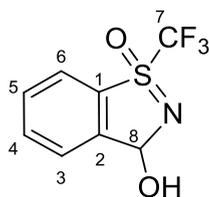
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 151.5, 146.8, 142.3, 136.7, 132.4, 130.5, 128.6, 125.6, 125.5, 124.1, 123.7, 120.6 (q, J = 327 Hz).

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 311.0466. Found = 311.0466 (δ = 0 ppm).

c) Avec du DMF comme électrophile

- Hydrolyse par d'acide

Bicyclic sulfoximine (3.47)



C₈H₆F₃NO₂S
M = 237 g/mol

Yield: 93% (110 mg) as white solid.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -77.00 (25 % F), -77.19 (75 % F) (two diastereoisomers).

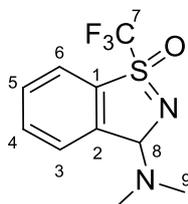
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.92-7.86 (m, 3H), 7.79-7.67 (m, 1H), 6.68 (s, 0.25 H), 6.28 (s, 0.75 H), 3.93 (s, brs, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 150.53, 135.89, 131.09, 126.19, 124.11, 120.8 (q, *J* = 326.9 Hz), 92.35, 90.04, 88.76.

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 238.0150. Found = 238.0149 (δ = -0.4 ppm).

- Hydrolyse par d'eau

Bicyclic sulfoximine (3.52)



C₁₀H₁₁F₃N₂OS
M = 264 g/mol

Yield: 92 % (121 mg) as pale yellow solid.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -73.87 and -77.14 (two isomers, 14 % and 86% respectively).

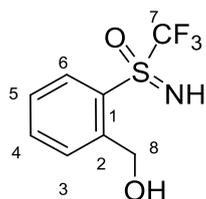
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.87-7.66 (m, 4H), 6.06 and 5.72 (two diastereoisomers, 14 % and 86 % respectively, 1H), 2.28 (6H, H₉).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 150.1, 135.1, 130.8 (m), 130.6, 126.0, 125.6, 123.9, 121.0 (q, *J* = 328.4 Hz), 88.7, 39.8.

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 265.0622. Found = 265.0619 (δ = -1.1 ppm).

- La réaction de réduction de la sulfoximine 3.47

Procedure 23: To the stirred solution of sulfoximine **3.47** (119 mg, 0.5 mmol) in chloroform (5mL) and methanol (5 mL) was added slowly NaBH₄ (5 equiv., in exceed) during a 20 min period at room temperature. The mixture was continuously stirred overnight. Water (10 mL) was added, and the mixture was extracted with diethyl ether (3x15 mL). The combined organic phase was washed with brine (15 mL) and dried over MgSO₄. Solvents were removed under reduced pressure to afford crude product. The purification was performed by preparative plate chromatography using diethyl ether/petroleum ether = 3/7 as eluent to obtain desired compound as white solid.

S-(2-Hydroxymethyl)phenyl-S-trifluoromethyl-NH-sulfoximine (3.48)

C₈H₈F₃NO₂S
M = 239 g/mol

Yield: 88 % (105 mg)

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -78.95 (s, CF₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.22 (dd, *J* = 8.0 and 1.2 Hz, 1H), 7.79 (td, *J* = 7.4 and 1.4 Hz, 1H), 7.69-7.58 (m, 2H), 5.16 (dd, *J* = 12.8 and 4.4 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 12.5 and 10.5 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 10.2 and 4.4 Hz, 1H), 3.99 (s, brs, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.4, 136.4, 133.2, 133.0, 129.6, 121.0 (q, *J* = 331.0 Hz), 63.6.

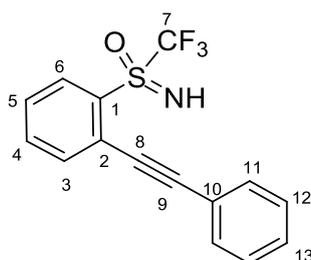
HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 240.0306. Found = 240.0305 (δ = -0.4 ppm).

5.3. L'Application des produits ortho-substitués

5.3.1. Dans la réaction de couplage de Sonogashira

Procedure 24:¹⁸² To the mixture of sulfoximine **3.30** (335 mg, 1.0 mmol) in dry THF (5 mL) were added Pd(PPh₃)₂Cl₂ (35 mg, 0.05 mmol), PPh₃ (6.6 mg, 0.025 mmol), phenylacetylene (153 mg, 1.5 mmol), and TEA (172 μL, 1.5 mmol) After stirring at room temperature for 20 min, CuI (2.4 mg, 0.012 mmol) was then added. The reaction was heated at 50°C and stirred for 16 h. Pentane (10 mL) was added and the resulting solution was filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude product which was purified by column chromatography on silica gel using diethyl ether/pentane = 1/9 as eluent.

S-(2-Phenylethynyl)phenyl-S-trifluoromethyl-NH-sulfoximine (3.55)



C₁₅H₁₀F₃NOS
M = 309 g/mol

Yield: 76% (235 mg).

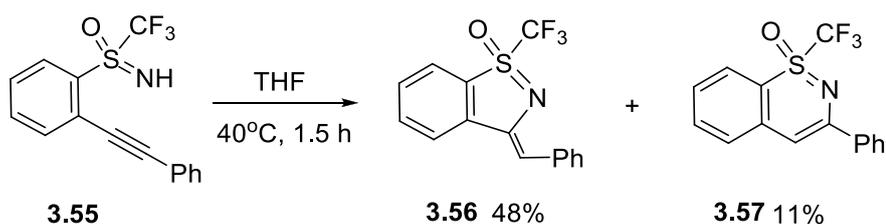
¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -77.64 (CF₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.31 (d, *J* = 8 and 1.2 Hz, 1H), 7.83-7.68 (m, 3H), 7.63-7.54 (m, 4H), 7.44-7.37 (m, 4H), 4.12 (s, brs, 1H).

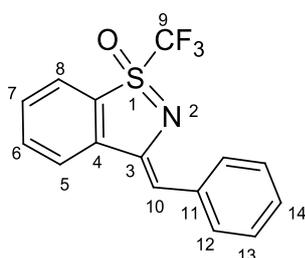
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 135.4, 134.7, 132.5, 131.8, 129.4, 128.6, 128.5, 126.4, 124.9, 122.2, 121.7 (q, *J* = 330.9 Hz), 99.9, 98.9.

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 310.0513. Found = 310.0510 (δ = -1.0 ppm).

¹⁸² S. Thorand, N. Krause, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8551.

Cyclization reaction of *S*-(2-Phenylacetylenyl)phenyl-*S*-trifluoromethyl sulfoximine

Procedure 25: The sulfoximine **3.55** (155 mg, 0.5 mmol) was dissolved in THF (5 mL) and heated to 40°C for 1.5 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and solvent was removed under reduced pressure. The crude product was analyzed by ^{19}F RMN showing 76% conversion of starting material. Separation by column chromatography yielded two cyclic isomers **3.56** and **3.57** in 4.36/1 ratio respectively.

Bicyclic sulfoximine (**3.56**)

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NOS}$
 $M = 309 \text{ g/mol}$

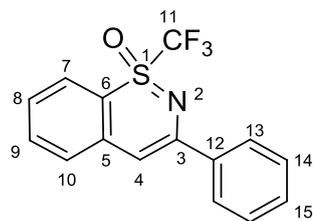
Yield: 48% (74 mg).

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -75.99 (s, CF_3).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.11-7.91 (m, 4H, $\text{H}_{5,8,12}$), 7.82 (dt, $J = 8$ and 2 Hz, 1H, H_6), 7.62 (dt, $J = 7.2$ and 1.0 Hz, 1H, H_7), 7.43 (tt, 2H, H_{13}), 7.29 (tt, 1H, H_{14}), 6.71 (s, 1H, H_{10}).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 145.0, 139.8, 135.1, 135.0, 130.1, 129.4, 128.5, 127.9, 125.6, 124.1, 121.0, 120.7 (q, $J = 329.5$ Hz), 113.2.

HRMS (ESI-TOF): Calculated for $[\text{MH}^+] = 310.0513$. Found = 310.0514 ($\delta = 0.3$ ppm).

Bicyclic sulfoximine (3.57)

C₁₅H₁₀F₃NOS
M = 309 g/mol

Yield: 11% (17 mg).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -80.20 (s, CF₃).

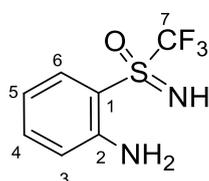
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.99-7.91 (m, 3H, H_{10,13}), 7.76 (dt, J = 7.6 and 1.4 Hz, 1H, H₁₅), 7.55-7.43 (m, 5H, H_{7,8,9,14}), 6.78 (s, 1H, H₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 147.3, 140.9, 136.9, 135.8, 129.6, 128.6, 127.8, 127.7, 126.6, 126.4, 120.6 (q, J = 330.7 Hz), 111.0, 99.98.

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 310.0513. Found = 310.0517 (δ = 1.3 ppm).

5.3.2. Dans la synthèse des analogues de composé biologiquement actif

Procedure 26:¹⁸³ To a stirred solution of ortho-azido sulfoximine **3.38** (1.25g, 5 mmol) and *n*-Bu₄NHSO₄ (171 mg, 0.5 mmol) in toluene (10 mL) was added a solution of NaBH₄ (209 mg, 5.5 mmol) in water (0.5 mL) within 30 min in maintaining temperature under 30°C (exothermic reaction). The reaction mixture was kept at room temperature for 30 min, and the product was extracted with dichloromethane and purified by column chromatography using diethyl ether/petroleum = 3/7 as eluent to afford a yellow liquid.

S-(2-Amino)phenyl-S-trifluoromethyl-NH-sulfoximine (3.63)

C₇H₇F₃N₂OS
M = 224 g/mol

Yield: 98 % (109 mg).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -80.3 (s, 3F).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.80 (dd, *J* = 8.4 and 1.6 Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 1H), 6.84-6.72 (m, 2H), 4.92 (s, brs, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 149.2, 136.9, 132.0, 128.5, 126.9, 121.4 (q, *J* = 331.1 Hz), 117.8, 117.1.

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 225.0309. Found = 225.0305 (δ = -1.8 ppm).

Procedure 27:¹⁸⁴ To the stirring solution of triphosgene (98 mg, 0.33 mmol) and *N,N*-dimethyl aniline (301 mg, 2.2 mmol) in toluene (10 mL) pre-cold with an ice-water bath was added drop-wise over a 5-min period the solution of sulfoximine **3.63** (224 mg, 1 mmol) in toluene (5 mL). The cooling bath was then removed, and the mixture was stirred for 1 h. The mixture was filtered and the filtrate was concentrated at reduced pressure to give a thick solid. The crude product was purified by column

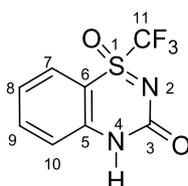
¹⁸³ F. Rolla, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4327

¹⁸⁴ (a) H. Eckert, B. Forster, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 894. (b) R. D. Dillard, T. T. Yen, P. Stark, D. E. Pavey, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 717.

chromatography on silica gel using diethyl ether/petroleum ether = 1/5 as eluent to give white solid product.

Triphosgene = $Cl_3C-O-CO-O-CCl_3$ (*bis-trichloromethylcarbonate*)

1-Oxide-1-trifluoromethyl-3,4-dehydro-3-oxo-benzothiadiazine-1,2,4 (3.64)



C₈H₅F₃N₂O₂S
M = 250 g/mol

Yield: 92 % (230 mg)

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -79.14 (s, 3F)

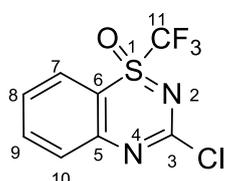
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.31 (s, 1H, H_N), 7.86-7.78 (m, 2H, H_{7,10}), 7.39-7.32 (m, 2H, H_{8,9}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 151.9, 142.5, 139.2, 126.8, 124.4, 123.5, 120.2 (q, *J* = 325.8 Hz), 116.9, 103.9

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 250.0102. Found = 250.0103 (δ = 0.4 ppm)

Procedure 28:¹⁸⁵ A mixture of sulfoximine **3.64** (750 mg, 3 mmol), POCl₃ (7.5 mL) and H₂O (150 μL) was heated in reflux for 1 h. The reaction mixture was poured onto ice (60 g), stirred for 20 min, and extracted with CH₂Cl₂ (3x30 mL) and then washed with 10% K₂CO₃ solution (2x30 mL). After drying over MgSO₄, the CH₂Cl₂ extract was concentrated under reduced pressure to give a tan solid that consisted primarily of desired product. The purification was performed using diethyl ether/petroleum ether = 1/5 as eluent to give a white solid. Yield: 82 % (660 mg).

Bicyclic sulfoximine (3.65)



C₈H₄ClF₃N₂OS
M = 268 g/mol

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -78.34 (s, CF₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.99-7.90 (m, 2H), 7.68-7.59 (m, 2H).

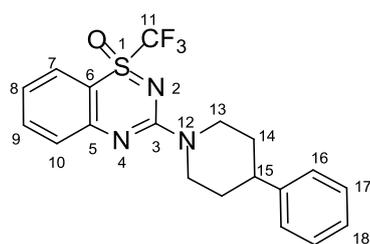
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 153.0, 149.4, 138.9, 128.7, 128.5, 119.9 (q, *J* = 326.7 Hz), 105.1.

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 268.9763. Found = 268.9762 (δ = -0.4 ppm).

¹⁸⁵ R. D. Dillard, T. T. Yen, P. Stark, D. E. Pavey, *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 717

Procedure 29 (For the preparation of **3.67a-c**):¹⁸⁵ The sulfoximine **3.65** (270 mg, 1 mmol) was dissolved in CH₃CN (10 mL), and amine **3.66** (3 mmol) was added. The reaction mixture was heated in reflux for 3-6 h then concentrated under reduced pressure. This crude product was purified by column chromatography on a silica gel using EtOAc/ MeOH/ Et₃N = 7/ 3/ 1 as eluent to give the desired compound.

Polycyclic sulfoximine (3.67a)



C₁₉H₁₈F₃N₃OS
M = 393 g/mol

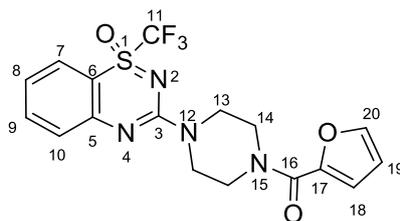
Yield: 93 % (365 mg) (69 % from **3.38**).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -80.22 (s, 3F).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.71-7.59 (m, 2H), 7.38-7.21 (m, 5H), 7.14-7.06 (m, 1H), 4.97 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.01 (tt, *J* = 12.6 and 0.8 Hz, 2H), 2.82 (tt, *J* = 12 and 3.6 Hz, 1H), 1.97 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 1.86-1.61 (m, 2H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 154.4, 153.7, 145.4, 137.6, 128.5, 126.7, 126.5, 126.4, 125.5, 121.9, 120.4 (q, *J* = 327.1 Hz), 100.7, 45.0, 42.9, 33.2, 33.1.

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 394.1201. Found = 394.1199 (δ = -0.5 ppm).

Polycyclic sulfoximine (3.67b)

C₁₇H₁₅F₃N₄O₃S
M = 412 g/mol

Yield: 69 % (284 mg) (51 % from **3.38**).

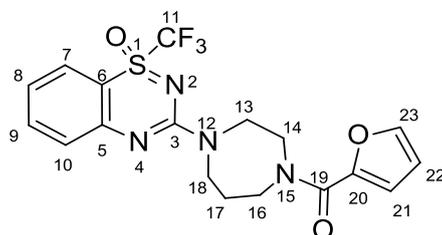
¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -80.02 (s, 3F).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.71-7.64 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.52 (q, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.94-3.91 (m, 8H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 187.4, 159.2, 153.8, 147.7, 143.9, 137.9, 126.6, 125.6, 122.7, 120.4 (q, *J* = 327 Hz), 116.9, 111.5.

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 413.0895. Found = 413.0894 (δ = -0.2 ppm).

Polycyclic sulfoximine (3.67c)



C₁₈H₁₇F₃N₄O₃S
M = 426 g/mol

Yield: 63 % (mg) (46 % from **3.38**).

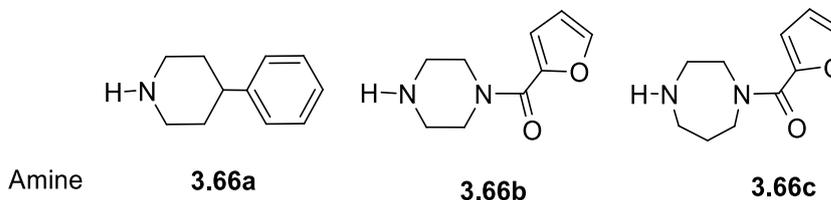
¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -80.33 and -80.44 (two dia-isomers, CF₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.63 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 3.95 (s, brs, 8H), 2.1 (s, brs, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 206.9, 159.8, 154.2, 151.5, 148.2, 143.8, 137.7, 135.7, 128.2, 126.7, 125.4, 122.1, 120.4 (q, *J* = 327.4 Hz), 116.9, 111.3, 100.7, 34.1, 30.9, 30.3.

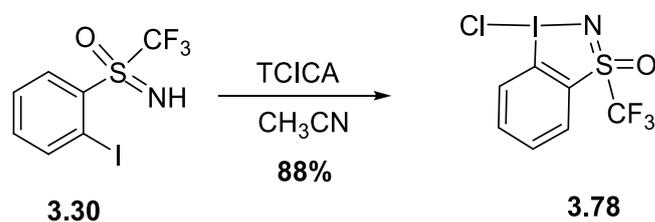
HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 427.1052. Found = 427.1056 (δ = 0.9 ppm).

Note: The amine **3.66a** was purchased from Sigma-Aldrich whereas **3.66b** and **3.66c** were prepared from 2-furoic acid in the reaction with piperazine and homopiperazine, respectively.¹⁸⁶



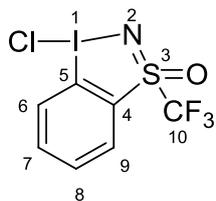
¹⁸⁶ W.-C. Chou, C.-W. Tan, S.-F. Chen, H. Ku, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10015.

5.3.3. Synthèse d'analogie de réactif de fluoroalkylation électrophile

a) La préparation du sulfoximine chlorée **3.78** à base de l'iode hypervalent

Procedure 30:¹⁸⁷ A 100 mL three-necked, round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar, Ar inlet, Dimroth condenser, and dropping funnel with pressure-equalizing side arm was charged under Ar with sulfoximine **3.30** (1.005 g, 3 mmol), and anhydrous CH₃CN (20 mL). The resulting clear solution was stirred and heated to 75 °C in an oil bath. A solution of trichloroisocyanuric acid (0.237 g, 1.02 mmol, 1.02 Cl⁺ equiv.) in anhydrous CH₃CN (3 mL) was added into the stirred solution of sulfoximine **3.30** within 5 min. During the addition, formation of insoluble isocyanuric acid was observed. The resulting suspension was refluxed for further 15 min and then filtered over a sintered-glass funnel covered with a tightly pressed pad of Celite (1 cm thick). The filter cake was then washed with hot CH₃CN (10 mL). The yellow filtrate was concentrated under reduced pressure to dryness. The resulting pale yellow solid was washed with a mixture diethyl ether/petroleum ether = 25/75 (2x3 mL) and dryness under reduced pressure to give final product as nearly pure compound. Yield: 88 % (0.975 g) as a pale yellow solid.

¹⁸⁷ V. Matoušek, E. Pietrasiak, R. Schwenk, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6763.

1-Chloro-4,5-dihydro-4-oxide-4-trifluoromethyl-4,5-benziodisothiazole-1,2,3 (3.78)**C₇H₄ClF₃INOS****M = 369 g/mol**

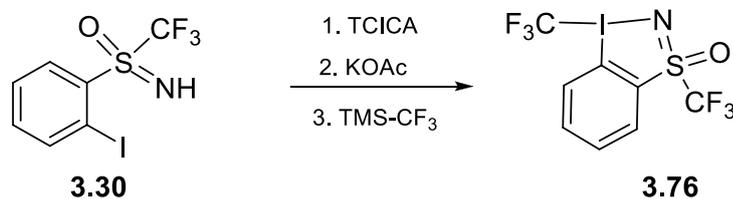
¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -76.89 (s, CF₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (m, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 137.2, 132.4, 131.7, 130.5, 130.0, 1233.4 (q, J = 331.5 Hz, C₁₀), 118.3.

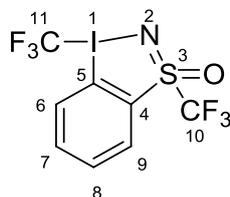
HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 369.8777. Found = 369.8780 (δ = 0.8 ppm).

b) Synthèse mono-tope de sulfoximine trifluorométhylée **3.76** à base de de l'iode hypervalent



Procedure 31:¹⁸⁷ A 100 mL three-necked, round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar, Dimroth water condenser, dropping funnel with pressure-equalizing side arm, and Ar inlet was charged with *S*-(2-iodo)phenyl-*S*-trifluoromethyl sulfoximine **3.30** (1.675 g, 5 mmol) followed by dry CH₃CN (20 mL). The resulting clear solution was stirred and heated to 75 °C. A solution of trichloroisocyanuric acid (0.395 g, 1.7 mmol) in dry CH₃CN (3 mL) was added drop-wise within 5 min. After the addition was complete, the reaction was continued to reflux for 45 min. The reaction mixture was cooled to room temperature and dry potassium acetate (0.98 g, 10 mmol) was added under a countercurrent flow of Ar, and the resulting suspension was again heated to 75 °C for 2 h before cooled to room temperature. Trifluoromethyl trimethylsilane (1.03 mL, 7 mmol) was added at once, and the resulting mixture was vigorously stirred at room temperature for 16 h. After this time, further dry CH₃CN (20 mL) was added, and the resulting suspension was brought to reflux and filtered over a pad of Celite (1 cm thick). The pad of Celite was then washed with a little cold CH₃CN (5 mL). The received brown filtrate was concentrated under reduced pressure to obtain dark brown thick oil. Dry CH₃CN was added (2 mL) to form a solution, then the mixture diethyl ether/pentane =1/3 (3 mL) was then added slowly. The mixture was then kept in the fridge for 16h to form the crystal. The solvent then remove under reduced pressure to obtain an off-white solid. Yield: 70% (1.41 g).

**1-Trifluoromethyl-4,5-dihydro-3-oxide-3-trifluoromethyl-4,5-benziodisothiazole-
1,2,3 (3.76)**



C₈H₄F₆INOS
M = 403 g/mol

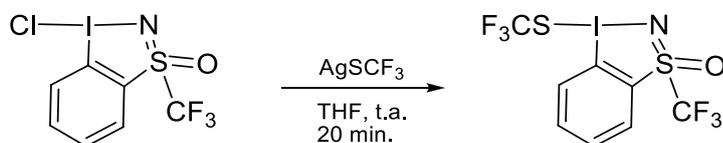
¹⁹F NMR (188 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = -38.6 (s, CF₃, C₁₁), -77.6 (s, CF₃, C₁₀).

¹H NMR (200 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 8.27-8.20 (m, 1H, H₆), 8.12-7.99 (m, 3H).

¹³C NMR (50 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 137.7, 133.6, 132.7 (q, *J* = 1.5 Hz, C₃), 131.3 (q, *J* = 1.0 Hz, C₂), 130.9 (q, *J* = 3.5 Hz, C₆), 123.6 (q, *J* = 334 Hz, C₁₀), 119.5 (q, *J* = 3.5 Hz, C₁), 110.8 (q, *J* = 392.5 Hz, C₁₁).

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 403.9041. Found = 403.9049 (δ = 2.0 ppm).

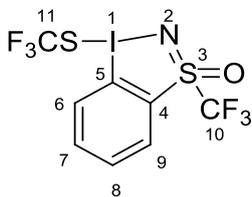
c) Preparation of Trifluoromethylthio iodane sulfoximine from chloroiodane product



Procedure 32:¹⁸⁸ Under argon atmosphere, an oven dried Schlenk tube equipped with a magnetic stirring bar, was charged with AgSCF₃ (20.9 mg, 0.1 mmol) and sulfoximine **3.78** (27 mg, 0.1 mmol). The tube was quickly sealed with a rubber stopper. The freshly distilled THF (5 mL) was added and the reaction mixture was stirred at this room temperature for 20 min. Filtration by a pad of Celite to remove the AgCl precipitate. The pad of Celite was washed with freshly distilled THF (2 mL) to obtain the light yellow filtrate that was concentrated to remove solvent under reduced pressure at 25°C to give pale yellow oil. The residue was purified by plate preparative chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether = 1/9) to give final product as a colorless liquid.

¹⁸⁸ X. Shao, X. Wang, T. Yang, L. Lu, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3457.

1-Trifluoromethylthio-4,5-dihydro-3-oxide-3-trifluoromethyl-4,5-benziodisothiazole-1,2,3 (3.79)



C₈H₄F₆INOS₂
M = 435 g/mol

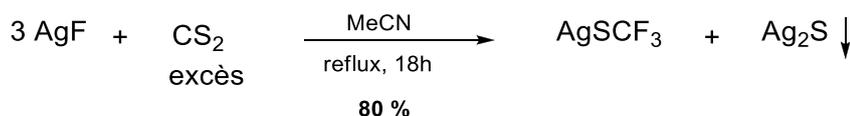
Yield: 19% (8.3 mg).

¹⁹F NMR (188 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = -49.96 (s, 3F, SCF₃), -68.97 (s, 3F, CF₃).

¹H NMR (200 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 8.38 (dd, *J* = 7.8 and 1.2 Hz, 1 H), 8.33 (dd, *J* = 8.2 and 1.6 Hz, 1 H), 7.77 (dt, *J* = 7.0 and 1.2 Hz, 1 H), 7.53 (dt, *J* = 7.6 and 1.6 Hz, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 146.9, 139.0, 136.2, 133.2, 131.5, 129.3, 128.9 (q, *J* = 320 Hz, SCF₃), 122.2 (q, *J* = 331 Hz, CF₃).

HRMS (ESI-TOF): Calculated for [MH⁺] = 434.8683. Found = 434.8688 (δ = 1.1 ppm).

Preparation of AgSCF₃

Procedure 33:¹⁸⁹ To an oven dried 50 ml 3-neck flask equipped with a stir bar was added dry AgF (1.5 g, 0.012 mol). The flask was fitted with glasses stoppers and evacuated then refilled with Ar (this procedure was repeated a total of three times). Under Ar pressure, a reflux condenser was placed. The system was once again evacuated and refilled with Ar (this procedure was also repeated a total of three times). Dry CH₃CN (10 mL) was injected into the flask, followed by 2 mL of CS₂. The flask was then placed into a 80°C pre-heated oil bath with efficient stirring. For several minutes the reaction mixture became brown in color. After 14 h the reaction mixture was black, at which time the flask was removed from the oil bath and the system was allowed to cool to room temperature. The reflux condenser was replaced with a distillation head and excess CS₂ was removed by distillation. The remaining solvent was removed under reduced pressure to produce a black residue, which was then re-dissolved in CH₃CN (10 mL) and filtered through a pad of Celite. The pad of Celite was then washed with pre-cold CH₃CN (5 mL) to obtain a flask with the filtrate. The flask was then wrapped in aluminum foil and the solvent was once again removed under reduced pressure to give the dark green product that was verified by ¹⁹F NMR with trace amount (<1.47%) of AgF. Yield: 80% (0.65 g). This product was directly used for the next transformations.

AgSCF₃ (3.77)

¹⁹F RMN (188 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = -20.84 (s).

¹³C RMN (50 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 133.85 (q, *J* = 302 Hz).

¹⁸⁹ (a) J. H. Clark, C. W. Jones, A. P. Kybett, M. A. McClinton, J. M. Miller, D. Bishop, R. J. Blade, *J. Fluorine Chem.* **1990**, 48, 249. (b) E. V. Vinogradova, P. Müller, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 3125.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Lorsque nous avons débuté ce travail, nous avions trois buts principaux :

- L'obtention de sulfoximines chirales
- La synthèse de ligands à base de sulfoximines perfluorées
- La fonctionnalisation du groupe aromatique des sulfoximines perfluorées.

Notre premier objectif a été atteint : nous avons isolé pour la première fois des sulfoximines chirales perfluorées optiquement pures. Les synthèses asymétriques par oxydation (avec les systèmes de Kagan, Modéna et Uemura), par substitution nucléophile ainsi que les dédoublements cinétiques par oxydation n'ont pas abouties. Fort heureusement la séparation des deux énantiomères de nos sulfoximines perfluorées fut réussie grâce à la chromatographie semi-préparative par CFS (Chromatographie par fluide supercritique). Nous avons alors montré que la synthèse des sulfoximines par oxydation se fait avec rétention de configuration relative. Ces produits chiraux se sont révélés être énantiomériquement stables au cours du temps, tout comme les différentes sulfoximines substituées chirales produites par la suite. Leurs caractéristiques optiques ont été reliées à leurs configurations absolues après résolution de leurs structures par diffraction aux Rayons-X. Nous avons ainsi synthétisé pour la première fois le réactif de Shibata sous forme chirale ainsi qu'un ligand thiourée substitué par une sulfoximine perfluorée qui correspond à notre second objectif.

Le deuxième objectif concernait la *N*-fonctionnalisation de sulfoximines perfluorées pour étudier l'influence de ces substrats en catalyse. Différentes stratégies de synthèse ont été appliquées avec succès pour préparer les ligands. Que ce soit par substitution nucléophile, par couplage au cuivre, ou par post fonctionnalisation ultérieure des sulfoximines *N*-arylées, nous avons augmenté la diversité structurelle de nos substrats. Une optimisation des conditions réactionnelles lors des réactions cupro-catalysées a permis de diminuer les temps de réaction grâce à une activation sous micro-ondes. Nous avons alors étudié l'influence des molécules fluorées en catalyse dans diverses réactions modèles. Nos sulfoximines perfluorées se sont révélées efficaces dans l'activation de complexes, sans en améliorer la réactivité par rapport à leurs homologues alkylés. Les résultats furent plus intéressants en organocatalyse ou l'utilisation de thiourées substituées pas une

sulfoximines permet d'utiliser les effets électroattracteurs de ce groupement fluoré. Elles se sont alors révélées capable de catalyser des réactions comme l'alkylation de Friedel-Crafts sur les indoles. Pour conclure cette partie, nous avons montré que la présence de fluor sur les sulfoximines ne perturbe pas l'activation des catalyseurs métalliques sans apporter d'avantage flagrant dans les réactions que nous avons étudiées.

Enfin au niveau de notre troisième objectif, la fonctionnalisation du groupement aromatique a été effectuée par réaction d'ortholithiation. Le groupement sulfoximine perfluorée s'est révélé être un bon groupe *ortho*-directeur qui ne réagit pas comme ses homologues en série alkylée. Ce type de réaction ne fonctionne dans notre cas que lorsque l'atome d'azote de la fonction sulfanyle n'est pas protégé. Ainsi la réaction nécessite trois équivalents de *n*-BuLi pour former un dianion. Cet intermédiaire réactionnel montre une grande chimiosélectivité au niveau de la nucléophilie : Seul l'anion en position *ortho* sur le noyau aromatique piège toutes sortes d'électrophiles, avec de bons rendements. Nous avons montré que lors de la formation de notre dianion, seul l'anion aromatique présente une bonne nucléophilie. L'anion azoté réagit très peu en raison d'une complexation probable entre plusieurs espèces lithiées. Pour obtenir une double nucléophilie avec des particuliers électrophiles, il est préférable de reprotomer l'atome d'azote. Nous obtenons alors des sulfoximines cycliques originales. Nous avons également utilisé ces produits *ortho*-substitués dans un couplage de Sonogashira ou pour réaliser la synthèse d'analogues d'un produit biologique. Enfin la dernière utilisation de nos substrats *ortho*-substitués fut de synthétiser des agents de perfluoration à base d'iode hypervalent. Nous avons ainsi préparé de nouveaux réactifs trifluorométhylés ou trifluorométhylthiolés. Ces dernières innovations ouvrent de nouvelles perspectives : Premièrement l'utilisation des sulfoximines perfluorées orthosubstituées dans d'autres réactions de couplage (Suzuki, Stille...), ensuite pour l'évaluation des propriétés biologiques de nos substrats, et enfin pour tester la réactivité des sulfoximines à base de l'iode hypervalent.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ¹ D. O'Hagan, D. B. Harper, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127.
- ² M. Leblanc, *L'Actualité Chimique*, **2006**, *301-302*, 27.
- ³ (a) D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308. (b) A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441.
- ⁴ W. R. Dolbier Jr. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 157.
- ⁵ (a) R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow, *Organofluorine Chemistry, Principles and commercial Applications*, New York **1994**. (b) L. Hunter, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1.
- ⁶ (a) R. E. Banks, *J. Fluorine Chem.* **1998**, *87*, 1. (b) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881.
- ⁷ (a) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*. Wiley **2008**. (b) I. Ojima, *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, Blackwell: Oxford **2009**. (c) J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432.
- ⁸ (a) P. Jeschke, *Chem. Bio. Chem.* **2004**, *5*, 570. (b) T. Fujiwara, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 16.
- ⁹ S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.
- ¹⁰ https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=List_of_largest_selling_pharmaceutical_products&redirect=no.
- ¹¹ P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry*. Wiley-VCH: Weinheim **2004**.
- ¹² T. Nakajima, *Fluorine-carbon and fluoride-carbon materials*, Marcel Dekker, Inc. **1995**.
- ¹³ D. P. Curran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1174.
- ¹⁴ T. Nakajima, H. Groult, *Fluorinated Materials for Energy Conversion*. Elsevier **2005**.
- ¹⁵ M. Bremer, P. Kirsch, M. Klasen-Memmer, K. Tarumi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8880.
- ¹⁶ (a) H. Yale, *J. Med. Pharm. Chem.* **1959**, *1*, 121. (b) C. Hansch, A. Leo, *Substitution Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*. Wiley **1979**. (c) J. Nie, H.-C. Guo, D. Cahard, J.-A. Ma, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 455. (d) O. A. Tomashenko, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475. (e) W. Zhu, J. Wang, S. Wanga, Z. Gu, J. L. Acena, K. Izawa, H. Liu, V. A. Soloshonok, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 37.
- ¹⁷ (a) B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3. (b) R. Islam, J. W. Lynch, *Br. J. Pharmacol.* **2012**, *165*, 2707. (c) X.-H. Xu, K. Matsuzaki, N. Shibata, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 731.
- ¹⁸ (a) M. A. McClinton, D. A. McClinton, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6555. (b) J.-A. Ma, D. Cahard, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 975. (c) H. Steiner, *Chimica Oggi - Chemistry Today*, **2015**, *33*, 26.
- ¹⁹ (a) R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2856. (b) D. A. Nagib, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, *480*, 224. (c) A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8950. (d) C. Ni, M. Hu, J. Hu, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 765.
- ²⁰ (a) G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757. (b) R. P. Singh, J. M. Shreeve, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7613. (c) W. B. Motherwell, L. J. Storey, *Synlett.* **2002**, *4*, 646. (d) B. R. Langlois, T. Billard, *Synthesis* **2003**, 185.
- ²¹ (a) B. R. Langlois, T. Billard, S. Roussel, *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 173. (b) S. Roussel, T. Billard, B. R. Langlois, L. Saint-James, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 939.
- ²² A. Lishchynskiy, Z. Mazloomi, V. V. Grushin, *Synlett.* **2015**, *26*, 45.
- ²³ O. A. Tomashenko, E. C. Escudero-Adán, M. M. Belmonte, V. V. Grushin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7655.
- ²⁴ N. Shibata, A. Matsnev, D. Cahard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**. DOI:10.3762/bjoc.6.65.
- ²⁵ L.M. Yagupolskii, N. V. Kondratenko, G. N. Timofeeva, *J. Org. Chem. USSR* **1984**, *20*, 103.
- ²⁶ (a) J. J. Yang, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2656. (b) E. Magnier, J.-C. Blazejewski, M. Tordeux, C. Wakselman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1279.
- ²⁷ (a) T. Umemoto, S. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3579. (b) T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156. (c) T. Umemoto, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757.
- ²⁸ A. Mastnev, S. Noritake, Y. Nomura, E. Tokunaga, S. Nakamura, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 572.
- ²⁹ Y. Macé, B. Raymondeau, C. Pradet, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1390.
- ³⁰ P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579.
- ³¹ (a) A. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4986. (b) P. Eisenberger, I. KIELTSCH, N. Armanino, A. Togni, *Chem. Commun.* **2008**, 1575. (c) I. KIELTSCH, P. Eisenberger, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 754. (d) K. Stanek, R. Koller, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7678. (e) V. Matoušek, E. Pietrasiak, L. Sigrist, B. Czarniecki, A. Togni, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3087.
- ³² V. Matoušek, E. Pietrasiak, R. Schwenk, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6763.
- ³³ (a) G. C. Geary, E. G. Hope, K. Singh, A. M. Stuart, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9263. (b) X. Shao, X. Wang, T. Yang, L. Lu, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3457. (c) W. Zhang, J. Zhu, J. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5006.

- ³⁴ C. Xu, J. Liu, W. Ming, Y. Liu, J. Liu, M. Wang, Q. Liu, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9104.
- ³⁵ K. Adachi, S. Ishihara, *Japanese patent*, **2003**, 20030388769.
- ³⁶ S. Noritake, N. Shibata, S. Nakamura, T. Toru, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3465.
- ³⁷ (a) W. Zang, F. Wang, J. Hu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2109. (b) G. K. S. Prakash, Z. Zhang, F. Wang, C. Ni, G. A. Olah, *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 792. (c) B. Pégot, C. Urban, A. Bourne, T. N. Le, S. Bouvet, J. Marrot, P. Diter, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3069.
- ³⁸ X. Shen, W. Zhang, L. Zhang, T. Luo, X. Wan, Y. Gu, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6966.
- ³⁹ (a) X. Shen, M. Zhou, C. Ni, W. Zhang, J. Hu, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 117. (b) W. Zhang, W. Huang, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9858.
- ⁴⁰ (a) X. Shen, W. Zhang, C. Ni, Y. Gu, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16999. (b) X. Shen, W. Miao, C. Ni, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 775. (c) X. Shen, Q. Liu, T. Luo, J. Hu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6795.
- ⁴¹ H. H. Bailey, *Chem.-Biol. Interact.* **1998**, *239*, 111.
- ⁴² (a) G. K. Balendiran, R. Dabur, D. Fraser, *Cell. Biochem. Funct.* **2004**, *22*, 343. (b) A. Ongaro, A. Pellati, M. De Mattei, F. De Terlizzi, C. R. Rossi, L. G. Campana, *Anti-Cancer Drugs* **2015**, *26*, 284.
- ⁴³ U. Lücking, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9399.
- ⁴⁴ (a) Y. Zhu, M. R. Loso, G. B. Watson, T. C. Sparks, R. B. Rogers, J. X. Huang, B. C. Gerwick, J. M. Babcock, D. Kelley, V. B. Hegde, B. M. Nugent, J. M. Renga, I. Denholm, K. Gorman, G. J. DeBoer, J. Hasler, T. Meade, J. D. Thomas, *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 2950. (b) A. Jeanguenat, *Pest. Manag. Sci.* **2013**, *69*, 7.
- ⁴⁵ (a) M. Frings, I. Thomé, C. Bolm, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1443. (b) J. Sedelmeier, T. Hammerer, C. Bolm, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 917. (c) V. Spohr, J. P. Kaiser, M. Reggelin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 500.
- ⁴⁶ F. Terrier, E. Magnier, E. Kizilian, C. Wakselman, E. Buncel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5563.
- ⁴⁷ P. Kirsch, M. Lenges, D. Kühne, K.-P. Wanczek, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 797.
- ⁴⁸ (a) Y. Macé, C. Urban, C. Pradet, J. Marrot, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 3150. (b) C. Rouxel, C. Le Droumaguet, Y. Macé, S. Clift, O. Mongin, E. Magnier, M. Blanchard-Desce, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12487.
- ⁴⁹ M. Haerter, H. Beck, P. Ellinghaus, K. Berhoerster, S. Greschat, K.-H. Thierauch, F. Suessmeier, *German Patent, WO 2010054764*, **2010**.
- ⁵⁰ N. Nishimura, M. H. Norman, L. Liu, K. C. Yang, K. S. Ashton, M. D. Bartberger, S. Chmait, J. Chen, R. Cupples, C. Fotsch, J. Helmering, S. R. Jordan, R. K. Kunz, L. D. Pennington, S. F. Poon, A. Siegmund, G. Sivits, D. J. Lloyd, C. Hale, D. J. St. Jean, Jr. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3094.
- ⁵¹ (a) N.V. Kondratenko, O.A. Radchenko, L.M. Yagupol'skii, *Zh. Org. Khim.* **1984**, *20*, 2250. (b) L. M. Yagupol'skii, *J. Fluorine Chem.* **1987**, *36*, 1.
- ⁵² E. Magnier, C. Wakselman, *Synthesis* **2003**, *4*, 565.
- ⁵³ R. Kowalczyk, A. J. F. Edmunds, R. G. Hall, C. Bolm, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 768.
- ⁵⁴ (a) Y. Macé, C. Urban, C. Pradet, J. Marrot, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3150. (b) C. Urban, Y. Macé, F. Cadoret, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2805.
- ⁵⁵ B. M. Trost, R. T. Matsuoka, *Synlett* **1992**, 27.
- ⁵⁶ J. Brandt, H.-J. Gais, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 909.
- ⁵⁷ J. Wang, M. Frings, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 966.
- ⁵⁸ (a) Y. Tamura, J. Minamikawa, K. Sumoto, S. Fujii, M. Ikeda, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1239. (b) C. R. Johnson, R. A. Kirchhoff, H. G. Corkins, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2458. (c) H. Okamura, C. Bolm, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1305.
- ⁵⁹ F. Collet, R.H. Dodd, P. Dauban, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5473.
- ⁶⁰ (a) K. Ogura, T. Uchida, M. Nogushi, A. Maruta, K. Ogata, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3331. (b) F. Toda, K. Mori, J. Okada, A. Itoh, K. Bamine, K. Fuji, *Chem. Lett.* **1988**, 131.
- ⁶¹ E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4303.
- ⁶² F. A. Davis, M. C. Weismiller, C. K. Murphy, R. T. Reddy, B. C. Chen, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7274.
- ⁶³ T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5976.
- ⁶⁴ (a) P. Pitchen, E. Dunach, M. N. Deshmukh, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188. (b) P. Pitchen, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1049. (c) J.-L. Brunel, P. Diter, M. Duetsch, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8086.
- ⁶⁵ (a) F. D. Furia, G. Modena, R. Seraglia, *Synthesis* **1984**, 325. (b) F. Di Furia, G. Licini, G. Modena, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2575.
- ⁶⁶ F. Faigl, E. Fogassy, M. Nogradi, E. Palovics, J. Schindler, *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, *19*, 519.
- ⁶⁷ (a) N. Komatsu, M. Hashizume, T. Sugita, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4529. (b) N. Komatsu, M. Hashizume, T. Sugita, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7624.
- ⁶⁸ (a) H. Gilman, J. Robinson, N. J. Beaber, *J. Am. Chem. Soc.* **1926**, *48*, 2715. (b) K. K. Andersen *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 93. (c) K. K. Andersen, W. Gaffield, N. E. Papanikolaous, J. W. Foley, R. I. Perkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5637.

- ⁶⁹ F. Alcudia, I. Fernandez, N. Khiar, J. M. Llera, Phosphorus, *Sulfur & Silicon*, **1993**, *74*, 393.
- ⁷⁰ D. A. Evans, M. M. Faul, L. Colombo, J. J. Bisaha, J. Clardy, D. Cherry, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5977.
- ⁷¹ H. B. Kagan, F. Rebiere, *Synlett* **1990**, 643.
- ⁷² G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757.
- ⁷³ G. Solladié, *Synthesis* **1981**, 185.
- ⁷⁴ (a) N. Furukawa, S. Ogawa, K. Matsumura, H. Fujihara, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6341. (b) L. Girodier, C. Maignan, F. Rouessac, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 857.
- ⁷⁵ Séparation du sulfoxydeperfluoré : Colonne IB, Solvant : Hex/*i*PrOH 9/1, 0.70 mL/min, $\lambda = 254\text{nm}$, 20°C. $T_{R1} = 6,80$ et $T_{R2} = 7,13$ min.
- ⁷⁶ Séparation de la sulfilimineperfluorée : Colonne IB, Solvant : Hex/*i*PrOH 3/1, 0.70 mL/min, $\lambda = 254\text{nm}$, 20°C. $T_{R1} = 7,30$ et $T_{R2} = 10,05$ min.
- ⁷⁷ Séparation de la sulfoximineperfluorée : Colonne OJ-H. Solvant : Hex/*i*PrOH 3/1, 0.70 mL/min, $\lambda = 254\text{nm}$, 20°C. $T_{R1} = 14,67$ et $T_{R2} = 18,47$ min.
- ⁷⁸ (a) K. L. Williams, L. S. Sander, *J. Chromatogr. A.* **1997**, *785*, 149. (b) W. Ren-Qi, O. Teng-Teng, T. Weihua, Ng. Siu-Choon, *Trends in Analytical Chemistry* **2012**, *37*, 83.
- ⁷⁹ D. A. Skoog, J. J. Leary, *Principles of Instrumental Analysis*, Saunders College Publishing, Philadelphia **1992**.
- ⁸⁰ Les conditions de séparation préparative: Colonne IA SemiPrep 250*20 mm; Solvent: 5% MeOH comme co-solvant avec CO₂ supercritique; Température de la colonne: 30°C; Pression : 100bars; Débit : 10mL/min.
- ⁸¹ C. R. Johnson, R. A. Kirchoff, H. G. Corkins, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2458
- ⁸² S. Noritake, N. Shibata, S. Nakamura, T. Toru, M. Shiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3465.
- ⁸³ N. V. Kondratenko, O. A. Radchenko, L. M. Yagupol'skii, *Zh. Org. Khim.* **1984**, *20*, 2250.
- ⁸⁴ S. Noritake, N. Shibata, S. Nakamura, T. Toru, M. Shiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3465.
- ⁸⁵ (a) C. Bolm, O. Simic, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3830. (b) C. Bolm, M. Martin, O. Simic, M. Verrucci, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 427. (c) P. Rémy, M. Langner, C. Bolm, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1209.
- ⁸⁶ M. Frings, I. Thomé, C. Bolm, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1443.
- ⁸⁷ M. Langner, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5984.
- ⁸⁸ M. Reggelin, C. Zur, *Synthesis* **2000**, *1*, 1.
- ⁸⁹ R. Mutti, P. Winternitz, *Synthesis* **1986**, *5*, 426.
- ⁹⁰ (a) O. G. Mancheno, O. Bistri, C. Bolm, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3809. (b) A. Pandey, C. Bolm, *Synthesis* **2010**, *17*, 2922.
- ⁹¹ T. C. Kinahan, H. Tye, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1255.
- ⁹² C. R. Johnson, C. W. Schroeck, J. R. Shanklin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *58*, 1922.
- ⁹³ (a) C. Bolm, D. Kaufmanna, M. Zehnder, M. Neuburger, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3985. (b) C. Bolm, F. Bienewald, K. Harms, *Synlett* **1996**, 775. (c) F. Lemasson, H.-J. Gais, J. Runsink, G. Raabe, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2157.
- ⁹⁴ (a) C. Bolm, O. Simic, M. Martin, *Synlett* **2001**, *12*, 1878. (b) M. Harmata, S. K. Ghosh, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3321.
- ⁹⁵ A. Correa, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 391
- ⁹⁶ (a) C. Bolm, O. Simic, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3830. (b) C. Bolm, M. Verrucci, O. Simic, P. G. Cozzi, G. Raabe, H. Okamura, *Chem. Commun.* **2003**, 2826. (c) J. Sedelmeier, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6904. (d) S.-M. Lua, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1101.
- ⁹⁷ C. Urban, F. Cadoret, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4862.
- ⁹⁸ Y. Macé, C. Urban, S. Bouvet, B. Pégot, C. Bournaud, M. Toffano, G. Vo-Thanh, P. Diter, E. Magnier, *Synthesis* **2013**, *11*, 1505.
- ⁹⁹ Y. Macé, B. Pégot, R. Guillot, C. Bournaud, M. Toffano, G. Vo-Thanh, E. Magnier, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7575.
- ¹⁰⁰ C. Bolm, O. Simic, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3830.
- ¹⁰¹ (a) B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15914. (b) G. D. Vo, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11049. (c) G.-D. Roiban, G. R. Mehler, T. Manfred, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2070.
- ¹⁰² M. Frings, C. Bolm, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4085.
- ¹⁰³ (a) Y.-B. Huang, W.-B. Yi, C. Cai, *Top. Curr. Chem.* **2012**, *308*, 191. (b) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.
- ¹⁰⁴ M. Frings, I. Thomé, C. Bolm, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1443.
- ¹⁰⁵ (a) T. N. Le, E. Kolodziej, P. Diter, B. Pégot, C. Bournaud, M. Toffano, R. Guillot, G. Vo-Thanh, E. Magnier, *Chimia* **2014**, *68*, 410. (b) T. N. Le, P. Diter, B. Pégot, C. Bournaud, M. Toffano, R. Guillot, G. Vo-Thanh, Y. Yagupolskii, E. Magnier, *J. Fluorine Chem.* **2015**, *179*, 179.
- ¹⁰⁶ (a) S. J. Danishefsky, M. P. DeNinno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 15. (b) K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558.

- ¹⁰⁷ (a) O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98. (b) M. A. McCarrick, Y. Wu, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1499. (c) X. Jiang, R. Wang, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5515.
- ¹⁰⁸ (a) H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1007. (b) K. A. Jørgensen, M. Johannsen, S. Yao, H. Audrain, J. Thorhauge, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 605. (c) P. Merino, E. Marqués-López, T. Tejero, R. P. Herrera, *Synthesis* **2010**, 1.
- ¹⁰⁹ C. Bolm, O. Simic, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 830.
- ¹¹⁰ T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, 1011.
- ¹¹¹ (a) L. M. Geary, P. G. Hultin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 131. (b) J.-I. Matsuo, M. Murakami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9109.
- ¹¹² (a) M. T. Reetz, S.-H. Kyung, C. Bolm, T. Zierke, *Chem. Ind.* **1986**, 824. (b) M. T. Reetz, F. Kunisch, P. Heitmann, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4721.
- ¹¹³ (a) P. Rémy, M. Langner, C. Bolm, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1209. (b) J. Sedelmeier, T. Hammerer, C. Bolm, *Org. Lett.* **2008**, 10, 917. (c) M. Frings, D. Goedert, C. Bolm, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5497.
- ¹¹⁴ (a) T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 119. (b) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719.
- ¹¹⁵ (a) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289. (b) Z. Zhang, P. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187. (c) A. A. Rodriguez, H. Y. Yoo, J. W. Ziller, K. J. Shea, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6830. (d) H. Klare, J. M. Neudörfl, B. Goldfuss, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 224. (e) T. J. Auvil, A. G. Schafer, A. E. Mattson, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2633.
- ¹¹⁶ (a) P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1889**, 19, 212. (b) C. O. Kappe, *Tetrahedron* **1993**, 49, 6937.
- ¹¹⁷ (a) C. O. Kappe, *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 1043. (b) K. D. Singh, A. K. Singh, S. Singh, *Min. Rev. Med. Chem.* **2009**, 9, 95.
- ¹¹⁸ M. A. Kolosov, V. D. Orlov, D. A. Beloborodov, V. V. Dotsenko, *Mol. Divers.* **2009**, 13, 5.
- ¹¹⁹ (a) S. Tanaka, K. Nagasawa, *Synlett* **2009**, 667. (b) M. Dai, B. Liang, C. Wang, J. Chen, Z. Yang, *Org. Lett.* **2004**, 6, 221. (c) N. J. A. Martin, X. Chen, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13862.
- ¹²⁰ (a) Y.-B. Huang, W.-B. Yi, C. Cai, *Top. Curr. Chem.* **2012**, 308, 191. (b) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713. (c) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289. (d) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719. (e) Z. Zhang, P. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187. (f) A.A. Rodriguez, H. Y. Yoo, J. W. Ziller, K. J. Shea, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6830. (g) H. Klare, J. M. Neudörfl, B. Goldfuss, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 224.
- ¹²¹ M. Frings, I. Thomé, C. Bolm, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1443.
- ¹²² C. Friedel, J. M. Crafts, *J. Chem. Soc.* **1877**, 32, 725.
- ¹²³ G. A. Olah, R. Krishnamurty, G. K. S. Prakash: "Friedel–Crafts Alkylation" in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. III (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, 1st ed., **1991**, p.293.
- ¹²⁴ (a) S. Kobayashi, M. Moriwaki, I. Hachiya, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4183. (b) S. S. So, J. A. Burket, A. E. Mattson, *Org. Lett.* **2011**, 13, 716.
- ¹²⁵ (a) Y.-X. Jia, J. Zhong, S.-F. Zhu, C.-M. Zhang, Q.-L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5565. (b) M. Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 292. (c) S.-L. You, Q. Cai, M. Zeng, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2190.
- ¹²⁶ (a) J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1172. (b) L. Hong, L. Wang, C. Chen, B. Zhang, R. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 772. (c) S. Jin, C. Li, Y. Ma, Y. Kann, Y. J. Zhang, W. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4011.
- ¹²⁷ (a) T. Tsuchimoto, K. Tobita, T. Hiyama, S. Fukuzawa, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6997. (b) S. Gmouh, H. Yang, M. Vaultier, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2219. (c) M. Bandini, A. Melloni, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 550.
- ¹²⁸ (a) J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4016. (b) W.-J. Li, *Catal. Commun.* **2014**, 52, 53. (c) M. S. Islam, A. M. A. Al Majid, Z. A. Al-Othman, A. Barakat, *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 245.
- ¹²⁹ (a) J. P. Yevic, F. D. Zocca, *Curr. Med. Chem.* **1997**, 4, 295. (b) J. Arendt, S. Deacon, *Melatonin Chromobiol. Int.* **1997**, 14, 185. (c) H. J. Zhu, B. T. Zhao, G. Y. Zuo, C. U. Pittman Jr., W. M. Ma, X. J. Hao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2613. (d) A. Kleeman, J. Engel, B. Kutscher, D. Reichert, *Pharmaceutical Substances*, Thieme, New York, 4th ed. **2001**.
- ¹³⁰ (a) R. P. Herrera, V. Sgarzani, L. Bernardi, A. Ricci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6576. (b) S. Brandes, M. Bella, A. Kjoersgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1147. (c) M. Ganesh, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16464.
- ¹³¹ H. Gilman, R. L. Bebb, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 109.
- ¹³² G. Wittig, G. Fuhrman, *Chem. Ber.* **1940**, 73, 1197.
- ¹³³ (a) H. W. Gschwend, H. R. Rodriguez, *Org. React.* **1979**, 26, 1. (b) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879. (c) M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2206.
- ¹³⁴ (a) H. Gilman, J. W. H. Morton, *Org. React. (N.Y.)* **1954**, 8, 258. (b) W. H. Puterbaugh, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 853. (c) D. W. Slocum, D. I. Sugarman, *Adv. Chem. Ser.* **1974**, 130, 227. (d) P. Beak, R. A. Brown, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 34. (e) T. G. Gant, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1994**, 50, 2297. (f) P. Beak, V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 306.
- ¹³⁵ W. Bauer, P. V. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7191.

- ¹³⁶ (a) J. D. Roberts, D. Y. Curtin, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1658. (b) A. A. Morton, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 969. (c) G. W. Mlumpp, M. J. Sinnige, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2247.
- ¹³⁷ (a) R. R. Fraser, M. Bresse, T. S. Mansour, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7790. (b) D. A. Shirley, J. P. Hendrix, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *11*, 217.
- ¹³⁸ (a) H. W. Gschwend, H. R. Rodriguez, *Org. React.* (N.Y.) **1979**, *26*, 1. (b) A. I. Shatenshtein, *Tetrahedron* **1962**, *18*, 95. (c) D. A. Shirley, T. E. Harmon, C. F. Cheng, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *69*, 327. (d) D. W. Slocum, B. P. Koonsvitsky, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1675.
- ¹³⁹ (a) S. Harder, J. Boersma, L. Brandsma, J. A. Kanters, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *339*, 7. (b) J. T. B. H. Jastrzetzki, G. Van Koten, M. Konijn, C. H. Stam, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5490. (c) S. Harder, J. Boenma, L. Brandsma, A. Van Heteren, J. A. Kanters, W. Bauer, P. V. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7802.
- ¹⁴⁰ J. Clayden, "Directed metallation of aromatic compounds". In : *PATAI's Chemistry of Functional Groups in 2009* by John Wiley & Sons, Ltd. DOI: 10.1002/9780470682531.pat0306
- ¹⁴¹ H. J. Reich, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7130.
- ¹⁴² (a) H. L. Lewis, T. L. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4664. (b) G. Fraenkel, M. Henrichs, M. Hewitt, B. M. Su, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 225. (c) D. R. Hay, Z. Song, S. G. Smith, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8145.
- ¹⁴³ (a) P. West, R. Waack, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4395. (b) R. P. Quirck, D. E. Kester, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *72*, C23. (c) J. F. McGarrity, C. A. Ogle, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1805. (d) J. F. McGarrity, C. A. Ogle, Z. Brich, H.-R. Loosli, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1810.
- ¹⁴⁴ (a) R. R. Dykstra, "HexamethylphosphoricTriamide" *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, **2001** John Wiley & Sons, Ltd. DOI: 10.1002/047084289X.rh020. (b) R. R. Fraser, T. Monsour, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 331.
- ¹⁴⁵ M. D. Rausch, D. J. Ciappenelli, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *10*, 127.
- ¹⁴⁶ (a) Ref. 145. (b) A. W. Langer, Jr., *Adv. Chem. Ser.* **1974**, *130*, 1.
- ¹⁴⁷ W. Bauer, P. V. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7191.
- ¹⁴⁸ (a) W. H. Puterbaugh, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 853. (b) A. I. Meyers, E. D. Mihelich, *Tetrahedron* **1975**, *40*, 3158. (c) H. W. Gschwend, A. Hamden, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2008. (d) P. Beak, R. A. Brown, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1823. (e) D. L. Comins, J. D. Brown, N. B. Mantlo, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3979. (f) J. Mortier, J. Moyroud, B. Bennetau, P. A. Cain, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4042. (g) C. Metallinos, S. Nerdinger, V. Snieckus, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1183. (h) H. Watanabe, R. L. Gay, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 900. (i) H. Watanabe, R. A. Schwarz, C. R. Hauser, J. Lewis, D. W. Slocum, *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 1543. (j) H. Christensen, *Synth. Commun.* **1975**, *5*, 65. (k) W. Fuhrer, H. W. Gschwend, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1133. (l) J. M. Muchowski, M. C. Venuti, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4798. (m) M. P. Sibi, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1935. (n) M. Gray, B. J. Chapell, J. Felding, N. J. Taylor, V. Snieckus, *Synlett* **1998**, 422. (o) T. K. Macklin, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2519. (p) M. Kaush, D. Hoppe, *Synthesis* **2006**, *10*, 1575 et *Synthesis* **2006**, *10*, 1578.
- ¹⁴⁹ (a) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879. (b) P. Rohonnstad, D. Wensbo, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3137. (c) B. Bennetau, J. Mortier, J. Moyroud, J.-L. Guesnet, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 1265. (d) E. Castagnetti, M. Schlosser, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 799.
- ¹⁵⁰ (a) D. W. Slocum, C. A. Jennings, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3653. (b) A. I. Meyers, K. Lutowski, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4464. (c) M. Iwao, T. Iihama, K. K. Mahalanabis, H. Perrier, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 24. (d) C. Quesnelle, T. Iihama, T. Aubert, H. Perrier, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2625. (e) M. P. Sibi, M. A. J. Miah, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 737. (f) P. Beak, R. A. Brown, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4463. (g) P. Beak, R. A. Brown, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 34. (h) P. Beak, A. Tse, J. Hawkins, C.-W. Chen, S. Mills, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1983.
- ¹⁵¹ (a) H. -J. Gais, H. Müller, J. Decker, R. Hainz, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7433. (b) R. F. W. Jackson, A. D. Briggs, P. A. Brown, W. Clegg, M. R. J. Elsegood, C. Frampton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1673. (c) M. Lejkowski, H.-J. Gais, P. Banerjee, C. Vermeeren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15378. (d) H. -J. Gais, C. V. Rao, R. Loo, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6510. (e) M. Vishal, H. -J. Gais, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6187. (f) M. Lejkowski, P. Banerjee, S. Schüller, A. Münch, J. Runsink, C. Vermeeren, H. -J. Gais, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3529. (g) A. Viso, R. Fernandez de la Pradilla, M. Urena, R. H. Bates, M. A. del Aguila, I. Colomer, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 525. (h) M. Lejkowski, P. Banerjee, G. Raabe, J. Runsink, H.-J. Gais, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 529.
- ¹⁵² V. Levacher, B. L. Eriksen, M. Begtrup, G. Dupas, G. Quéguiner, J. Duflos, J. Bourguignon, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1665.
- ¹⁵³ S. Gaillard, C. Papamicaël, G. Dupas, F. Marsais, V. Levacher, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8138.
- ¹⁵⁴ J. C. Schmidt, G. Adiwidjaja, E. Schaumanna, *Arkivoc* **2012** (iii) 104.
- ¹⁵⁵ C. Bolm, M. Kesselgruber, K. Muniz, G. Raabe, *Organometallics* **2000**, *19*, 1648.
- ¹⁵⁶ M. Wessels, V. Mahajan, S. Boßhammer, G. Raabe, H.-J. Gais, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2431.
- ¹⁵⁷ R. J. Mills, R. F. Horvath, M. P. Sibi, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1145.
- ¹⁵⁸ S. H. Langer, S. Connell, I. Wender, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 50.
- ¹⁵⁹ S. Noritake, N. Shibata, S. Nakamura, T. Toru, M. Shiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3465.
- ¹⁶⁰ Y. Macé, C. Urban, C. Pradet, J. Marrot, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3150.

- ¹⁶¹ D. Farah, T. J. Karol, H. G. Kuivila, *Organometallics* **1985**, *4*, 662.
- ¹⁶² J. F. K. Müller, M. Neuburger, M. Zehnder, *Helvetica Chimica Acta* **1997**, *80*, 2182.
- ¹⁶³ (a) P. Beak, R.A. Brown, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 34. (b) M. Iwao, J. N. Reed, V. Snieckus, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5531. (c) S. Nerdinger, C. Kendall, R. Marchhart, P. Riebel, M. R. Johnson, C.-F. Yin, L. D. Eltisc, V. Snieckus, *Chem. Commun.* **1999**, 2259.
- ¹⁶⁴ (a) C. Bolm, P. Müller, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1625. (b) P. F. Ranken, B. G. McKinnie, *Synthesis: Communications*, **1984**, 117. (c) J. M. Poirier, C. Vottero, J. L. Mieloszynski, Z. Achour, M. Schneider, D. Paquer, Y. Labat, *Sulfur Letters* **1989**, *10*, 169. (d) H. Zhi, F. Timothy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3353.
- ¹⁶⁵ D. G. Hall (Ed.) *Boronic Acids*, Wiley-VCH: Weinheim, **2005**, p.14.
- ¹⁶⁶ (a) R.W. Hoffmann, A. Endesfelder, H.-J. Zeiss, *Carbohydrate Res.* **1983**, *123*, 320. (b) O. Baron, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3133. (c) Q. Lin, D. Meloni, Y. Pan, M. Xia, J. Rodgers, S. Shepard, M. Li, L. Galya, B. Metcalf, T.-Y. Yue, P. Liu, J. Zhou, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1999. (d) A. deMeijere, A. F. Khlebnikov, H. W. Suennemann, D. Frank, K. Rauch, D. S. Yufit, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *17*, 3295.
- ¹⁶⁷ (a) S. Alazet, L. Zimmer, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8589. (b) A. Ferry, T. Billard, B. R. Langlois, E. Bacque, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9362. (c) F. Toulgoat, S. Alazet, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2415.
- ¹⁶⁸ (a) J. N. Reed, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3795. (b) M. Enders, C. J. Friedmann, P. N. Plessow, A. Bihlmeier, M. Nieger, W. Klopfer, S. Bräse, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4793. (c) S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.
- ¹⁶⁹ (a) M. A. J. Miah, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5436. (b) D. I. Coppi, A. Salomone, F. M. Perna, Vito Capriati, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7532. (c) J.-C. Cuevas, P. Patil, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5841.
- ¹⁷⁰ T.-Y. Luh, M.-K. Leung, K.-T. Wong, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3187.
- ¹⁷¹ (a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467. (b) K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46. (c) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084. (d) M. Schilz, H. Plenio, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2798.
- ¹⁷² M. Harmata, K. O. Rayanil, M. G. Gomes, P. Zheng, N. L. Calkins, S.-Y. Kim, Y. Fan, V. Bumbu, D. R. Lee, S. Wacharasindhu, X. Hong, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 143.
- ¹⁷³ (a) J. S. S. Neto, D. F. Back, G. Zeni, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1583. (b) S. Debnath, S. Mondal, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3940. (c) D. Rambabu, P. V. N. S. Murthy, K. R. S. Prasad, A. Kandale, G. S. Deora, M. V. Basaveswara Rao, M. Pal, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6577. (d) G. Bianchi, M. Chiarini, F. Marinelli, L. Rossi, A. Arcadia, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 136. (e) C. Kanazawa, M. Terada, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1668. (f) G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285. (g) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127.
- ¹⁷⁴ (a) U. Lücking, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9399. (b) F. W. Goldberg, J. G. Kettle, J. Xiong, D. Lin, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6613. (c) T. C. Sparks, G. B. Watson, M. R. Loso, C. Geng, J. M. Babcock, J. D. Thomas, *Pesticide Biochemistry and Physiology* **2013**, *107*, 1.
- ¹⁷⁵ R. D. Dillard, T. T. Yen, P. Stark, D. E. Pavey, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 717
- ¹⁷⁶ U. Lücking, R. Jautelat, M. Krüger, T. Brumby, P. Lienau, M. Schäfer, H. Briem, J. Schulze, A. Hillisch, A. Reichel, A. M. Wengner, G. Siemeister, *Chem. Med. Chem.* **2013**, *8*, 1067.
- ¹⁷⁷ H. Eckert, B. Forster, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 894.
- ¹⁷⁸ (a) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3637. (b) J.-H. Li, Y. Liang, D.-P. Wang, W.-J. Liu, Y.-X. Xie, D.-L. Yin, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2832. (c) H. Huang, H. Jiang, K. Chen, H. Liu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5599.
- ¹⁷⁹ (a) N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513. (b) J. Sołoducho, K. Olech, A. Świst, D. Zając, J. Cabaj, *Advances in Chemical Engineering and Science*, **2013**, *3*, 19. (c) S. K. Gurung, S. Thapa, A. Kafle, D. A. Dickie, R. Giri, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1264.
- ¹⁸⁰ For preparation of *i*-PrOBpin, please see: Q. Lin, D. Meloni, Y. Pan, M. Xia, J. Rodgers, S. Shepard, M. Li, L. Galya, B. Metcalf, T.-Y. Yue, P. Liu, J. Zhou, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1999.
- ¹⁸¹ D. L. Ladd, J. Weinstock, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 203
- ¹⁸² S. Thorand, N. Krause, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8551.
- ¹⁸³ F. Rolla, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4327
- ¹⁸⁴ (a) H. Eckert, B. Forster, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 894. (b) R. D. Dillard, T. T. Yen, P. Stark, D. E. Pavey, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 717.
- ¹⁸⁵ R. D. Dillard, T. T. Yen, P. Stark, D. E. Pavey, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 717
- ¹⁸⁶ W. -C. Chou, C. -W. Tan, S.-F. Chen, H. Ku, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10015.
- ¹⁸⁷ V. Matoušek, E. Pietrasiak, R. Schwenk, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6763.
- ¹⁸⁸ X. Shao, X. Wang, T. Yang, L. Lu, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3457.
- ¹⁸⁹ (a) J. H. Clark, C. W. Jones, A. P. Kybett, M. A. McClinton, J. M. Miller, D. Bishop, R. J. Blade, *J. Fluorine Chem.* **1990**, *48*, 249. (b) E. V. Vinogradova, P. Müller, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3125.

