

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Laboratoire d'Innovation Moléculaire et Applications – UMR CNRS 7042

THÈSE

présentée par :

Jordan BERREUR

soutenue le : **24 novembre 2020**

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

Discipline/ Spécialité : **Chimie**

Accès à des acides de Lewis par *Umpolung* de bases de Lewis chirales : applications en synthèse asymétrique

THÈSE DIRIGÉE PAR :

Dr Frédéric R. LEROUX

Directeur de Recherche CNRS, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Dr Antoine BACEIREDO
Pr Guillaume BERIONNI

Directeur de Recherche CNRS, Université Paul Sabatier, Toulouse
Professeur, Université de Namur

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Dr Géraldine MASSON
Dr Damien BONNE
Dr Armen PANOSIAN

Directeur de Recherche CNRS, Université Paris-Saclay
Maître de Conférences, Université Aix-Marseille
Chargé de Recherche CNRS, Université de Strasbourg

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	7
ABRÉVIATIONS	13
CHAPITRE 1	17
Catalyse par les acides de Lewis	
CHAPITRE 2	85
<i>Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)</i>	
CHAPITRE 3	157
<i>Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le phosphore(III)</i>	
CHAPITRE 4	185
Stabilité des cations fluoro-onium et mécanismes de catalyse alternatifs	
CHAPITRE 5	203
Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile	
CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES	249
EXPERIMENTAL PART	259
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	339

REMERCIEMENTS

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été conduits au sein du Laboratoire de Chimie Moléculaire (LCM, UMR 7509) puis du Laboratoire d'Innovation Moléculaire et Applications (LIMA, UMR 7042) à l'Université de Strasbourg entre octobre 2017 et septembre 2020. Je tiens à remercier le Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, ainsi que l'École Doctorale des Sciences Chimiques de l'Université de Strasbourg (ED 222) pour m'avoir accordé la bourse dont j'ai bénéficié durant ces trois ans.

Je tiens à remercier [Antoine Baceiredo](#) et [Guillaume Berionni](#) en leur qualité de rapporteurs, ainsi que [Géraldine Masson](#) et [Damien Bonne](#) en leur qualité d'examinateurs, pour avoir accepté de lire et juger mon travail de thèse. C'est un honneur de pouvoir vous compter comme membres de mon Jury.

Je tiens à exprimer ma sincère reconnaissance envers [Frédéric Leroux](#) pour m'avoir offert l'opportunité d'intégrer son équipe dès mon stage de Master puis de poursuivre mes travaux en doctorat. Cette expérience m'a fait grandir scientifiquement et humainement. Je te suis reconnaissant pour l'autonomie et la confiance que tu m'as accordées dès le début, mais aussi pour ta franchise, ta rigueur et ton expertise. Merci pour ton aide, tes conseils et ton soutien permanent, et enfin merci d'avoir toujours veillé au maintien d'une atmosphère de travail exceptionnelle au sein de notre équipe.

Je tiens à te remercier profondément [Armen Panossian](#) pour m'avoir offert la chance travailler avec toi sur un sujet aussi passionnant, vaste, mais aussi risqué. J'ai appris tant de choses à tes côtés. Merci infiniment pour ton dévouement, ta disponibilité, ton implication, mais surtout pour ta patience, ta gentillesse, ton aide et ta réserve infinie de conseils précieux. Merci pour ces discussions de haut vol de 20 minutes qui se transforment systématiquement en 2 heures. Tu es vraiment un atout et un modèle pour ceux qui ont la chance de travailler avec toi. J'espère avoir été un doctorant à la hauteur de tes espérances malgré les difficultés, et je te souhaite de pouvoir porter un maximum de tes idées et projets fous à leur terme.

[Morgan Donnard](#), je tiens à te remercier vivement pour ta gentillesse, ta disponibilité, ton enthousiasme permanent, mais aussi pour tes connaissances, ta culture people et tes anecdotes que tu partages sans compter. Merci d'avoir amorcé un rapprochement entre nos thématiques de recherche pour en faire une force commune.

Merci à tous les trois pour votre aide et votre soutien incroyables, qui m'ont permis d'aller poursuivre mon aventure en Angleterre auprès de personnes que je n'aurais jamais espéré côtoyer. J'espère suivre vos traces et continuer de travailler avec vous dans le futur.

Merci [Gilles Hanquet](#) pour l'intérêt inattendu que tu as porté à mes travaux de thèse dès le début et pour tes suggestions pertinentes. Je suis profondément reconnaissant envers [Jean-Philippe Goddard](#), qui a toujours été très attentionné envers moi et sans l'aide de qui je n'aurais

Remerciements

probablement pas pu intégrer cette équipe pour y effectuer mon stage de Master puis ma thèse de doctorat.

Je tiens à remercier vivement [Julien Bortoluzzi](#) pour m'avoir accueilli et pris sous son aile dès mon arrivée dans l'équipe pour mon stage de Master. Tu m'as appris les ficelles de ce métier et tu as particulièrement contribué à aiguiser mon sens de l'esthétique, de la critique, mais aussi à développer ma culture people de la chimie. Merci également d'avoir été là à chaque étape importante. Je te dois beaucoup.

[Augustin Manel](#), ce trublion latinophone ! Merci d'avoir été mon compagnon de galère. Ramer en équipe ne nous a pas vraiment aidé, mais tu ne baisses jamais les bras, tu gardes le sourire et le mot juste malgré vents et marées (et tsunamis ?). *Flectuat nec mergitur*. Le vent finira par tourner pour toi et pour toute cette petite team de Frustrés de la Paire. Merci pour tes remarques, expressions et réflexions d'un autre univers qui me feront toujours autant rire.

[Alberto Diez Varga](#), thank you very much for your kindness, your constant and refreshing optimism, and for your incredible efficiency. ¡Te deseo todo el éxito que te mereces!

À [Thomas Guérin](#), pour ta détermination infinie, pour ta curiosité, pour ta gentillesse, pour ton soutien, pour être aussi rêveur et friand de la chimie au tableau que moi, pour ChemByDesign, pour la bouffe, pour être « perdu sans Zélie », pour être la personne qui soulève les plus grosses barres invisibles que ce monde ait connu, et pour tellement d'autres choses mais surtout pour ton amitié, merci. Большое спасибо (мотор пюре)!

[Chloé Batisse](#), la Duchesse, l'atout charme ! Merci pour ton calme, pour être toujours à l'écoute, mais surtout pour ta bonne humeur permanente et ta générosité sans pareille.

[Laura Santos](#) (Laûra Säntouch !), merci pour ta gentillesse et ton dévouement. Merci pour les goûters clandestins, pour la troisième place et pour l'ambiance chaude au labo. Je te souhaite beaucoup de succès dans tout ce que tu entreprendras, même si ça inclut un passage par la télé-réalité.

Merci à toi [Clotilde Plaçais](#) d'être la nouvelle force tranquille du bureau 2. Prends bien soin de Laura et d'Augustin, ils ont besoin de quelqu'un comme toi pour garder l'équilibre.

Merci également aux plus anciens, [Bruno Commare](#) et [Fallia Aribi](#) pour leur accueil chaleureux à mon arrivée dans l'éminemment supérieur Bureau 2.

Un grand merci [Jérémy Saiter](#), compagnon dernier des rockeurs, pour ton enthousiasme, ton énergie, ta détermination et ton sens de l'organisation malheureusement pas reconnu à sa juste valeur. Merci pour tous ces moments passés, finalement surtout en dehors du labo, et merci pour ton patriotisme exaspérant mais tellement drôle. *Viriliter et Sapienter*.

[Pierre Hansjacob](#), merci pour ta gentillesse et ta persévérance, pour m'avoir toujours encouragé et soutenu, mais aussi pour être particulièrement enthousiaste pour ma chimie et bientôt *notre*

Remerciements

chimie. Merci enfin d'être toujours le plus fou sans jamais boire une goutte. In der Kürze liegt die Würze.

Merci Amélia Messara ! Tu marches à grands pas vers un avenir radieux en imposant ton style et en tirant tout le monde vers le haut avec toi. Puisses-tu ne jamais t'arrêter ! Merci Maria F. Cespedes Davila pour ta joie de vivre, ton rire communicatif et ta générosité. David Augros, mon Mestre ! Un grand merci pour ta persévérance qui fut source d'inspiration. Merci également Stéphane Gollié pour ton franc-parler. J'espère que tu trouveras ce manuscrit à la hauteur.

Merci Anthony Fernandes pour ton aide et pour avoir été une source d'inspiration, un modèle, en étant pourtant resté à peine trois mois parmi nous.

Guillaume Masson, merci pour ta sympathie et ton accent parisien. Anaïs Loison (Regio Power !), je te souhaite bon courage et beaucoup de succès pour ton projet. Merci également à Ivana Kovačević, Nadiia Pikun, Ryutaro Morioka, Marie-Charlotte Belhomme et Alberto Gomez-Herrera.

Disons-le : mais que serait notre équipe COHA sans nos copains zouaves de l'équipe SynCat ?

Un grand merci Paul Massé pour être un vecteur de bonne humeur avec une énergie et un rire on ne peut plus contagieux. Merci également pour tes connaissances, ta détermination, mais aussi pour les gossip, la bouffe et tes passages spontanés à la maison.

Merci Gaspard Hédouin pour tes connaissances en chimie, pour ton aide et pour les fous rires. Merci également d'être constamment dans l'exagération, d'être une mère indigne, mais aussi d'être un peu un artiste.

Nicolas Jacob, merci pour ton intelligence et ta curiosité. Merci aussi de m'encourager en permanence. Ta détermination te mènera très haut : continue comme ça, tu le mérites !

Ce bon vieux Lucas Guillemard ! Merci de m'avoir fait rire à en pleurer et d'avoir apporté tant de bonne humeur, de drame, de coups de sang... bref, merci d'avoir chaque jour apporté autant de vie au labo comme en dehors.

Merci Johanna Frey pour ta sympathie et ta bonne humeur constante. Merci Racha Abdine pour ta gentillesse infinie. Je te souhaite le meilleur. Merci Soufyan Jerhaoui pour tes compétences et pour ta sympathie. Merci également aux autres membres de SynCat passés et présents que j'ai pu côtoyer : Percia Arockiam, Quentin Dherbassy, Matúš Hlaváč, Matteo Lanzi, Alaleh Malekafzali, Aabid Mohd, Rajesh Nomula, Lucie Schiavo, Francesco Scorzelli (never forget!), Ayyoub Selka, Peter Šramel, Joanna Wencel-Delord et Françoise Colobert.

Merci à tous pour l'atmosphère de travail exceptionnelle à laquelle vous contribuez chaque jour. Faites-en sorte que cela ne se perde jamais.

Remerciements

Je tiens à remercier Sabine Choppin et Damien Hazelard de m'avoir offert l'opportunité de participer en tant que moniteur aux TP de chimie organique de l'ECPM. De même, je remercie Caroline Bertagnolli, Dominique Trebouet et Marion Pollet-Villard pour m'avoir fait confiance et m'avoir accueilli en tant que moniteur à l'IUT Louis Pasteur. Ces missions ont été très formatrices pour moi et j'espère pouvoir continuer à faire de l'enseignement dans le futur.

Merci à Emeric Wasielewski pour son aide (quand est-ce qu'on fait de la RMN du ^{129}Xe ?). Merci à Matthieu Chessé pour sa contribution. Merci à Lydia Karmazin et Corinne Bailly du service de radiocristallographie de la Fédération de Chimie Le Bel ainsi qu'à l'ensemble des membres du service commun de spectrométrie de masse. Un grand merci à Michel Ringenbach et Patrick Guterl pour leur patience et leur aide lors de mon entrée dans le monde encore bien mystérieux de Linux, du centre HPC, et à terme, de la DFT.

Un grand merci à toi Didier Boettger pour ta présence, ton dévouement et ton aide au quotidien. Merci également à Arlette Klein pour sa gentillesse. Merci Sandrine Krauth pour tes compétences et ton dévouement incroyables. Merci également à Virginie Maurin, Maxime Muller, mais aussi Karima Benchabane pour leur aide et leur patience.

Merci aussi aux autres membres de l'UMR 7042 ou anciennement UMR 7509 que j'ai pu côtoyer pendant ces dernières années, en particulier Nicolas Kern, Pauline Poutrel, Stefania Gambaro, Antonio Macchia, Maëva Pichon, Maciek Malinowski, Marine Desnoyers, Damien Tardieu, Maxime Donzel, Nathan Trometer, Ahmed Ait Khouya et Franck Ulm.

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

À Jérôme, Adèle, Sandrine, Audrey, Christina, Zak, les Gauthier et tous les autres Regio, je vous dédie ce travail. Par votre amitié et par les aventures qu'on a traversées ensemble, vous êtes les personnes qui ont le plus contribué à faire de la chimie bien plus qu'un métier pour moi. Merci beaucoup. Die Pinguine sind ausgeflogen !

Merci à Romain, Éric et Mathieu pour leur bienveillance malgré le temps qui sépare chacune de nos répèt'.

Merci infiniment à ma mère, mon père, Carmen, Ralf, Théo et Romane, mais aussi marraine, parrain et les B. Merci également à Claudine et Christian. Je ne serais jamais arrivé jusque-là sans votre soutien inconditionnel à tous.

Je tiens à te remercier Fanny pour tout l'amour et le soutien que tu m'apportes jour après jour. Merci d'avoir toujours cru en moi et d'être fière de moi. Tu es la meilleure chose qui me soit arrivée. Merci de partager ma vie.

Merci à tous d'avoir fait de ces trois ans une période exceptionnelle pour moi.

ABRÉVIATIONS

Abréviations

Ac	acétyle	ee	excès énantiomérique
AIBN	azobis(isobutyronitrile)	EI	impact électronique
AN	<i>acceptor number</i>	EPC	cation phosphonium électrophile
aq.	aqueux	équiv./eq.	équivalent(s)
(Het)Ar	(hétéro)aryle	ESI	ionisation par électronébuliseur
Ar ^F	polyfluoroaryle	Et	éthyle
Bn	benzyle	<i>et al.</i>	<i>et alii</i>
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle	EWG	groupement électroattracteur
BP	Becke Perdew	Fc	ferrocényle
BTFM	3,5-bis(trifluorométhyl)phényle	FIA	affinité pour les ions fluorure
Bu	butyle	FLP	paire(s) de Lewis frustrée(s)
ca.	<i>circa</i>	GC	chromatographie en phase gazeuse
calcd	calculé	GEI	indice d'électrophilie globale
cat.	catalytique	GP	procédure générale
CCDC	<i>Cambridge Crystallographic Data Center</i>	Hex	hexane
CCM/TLC	chromatographie sur couche mince	HF	Hartree Fock
COHA	Chimie Organique et Hétérochimie Appliquées	HMDS	hexaméthyldisilazane
conv.	conversion	HOMO	orbitale moléculaire haute occupée
COSMO	<i>conductor-like screening model</i>	HPLC	chromatographie en phase liquide à haute performance
Cp	cyclopentadiényle	HRMS	spectrométrie de masse haute résolution
Cp*	pentaméthylcyclopentadiényle	HSAB	<i>Hard and Soft Acids and Bases</i>
CPCM	<i>conductor-like polarizable continuum model</i>	IR	infrarouge
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane	LA	acide de Lewis
DAST	diéthylaminotrifluorure de soufre	LB	base de Lewis
DBDMH	1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne	LDA	diisopropylamidure de lithium
DCM	dichlorométhane	LRMS	spectrométrie de masse basse résolution
DMF	diméthylformamide	LUMO	orbitale moléculaire basse vacante
dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène	M	molaire (mol/L)
dppp	1,3-bis(diphénylphosphino)propane	<i>m/z</i>	ratio masse sur charge
e.d.	excès diastéréoisomérique	<i>m</i> -CPBA	acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque

Abréviations

Me	méthyle	Ts	tosyle (<i>para</i> -toluènesulfonyle)
Mes	mésityle (2,4,6-triméthylphényle)	TZVP	<i>Triple Zeta Valence Polarization</i>
MP	Møller Plesset	Xyl	3,5-diméthylphényle
MS	spectrométrie de masse		
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide		
n.d.	non déterminé		
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzènesulfonimide		
Nu	nucléophile		
Ph	phényle		
Pin	pinacol		
ppm	partie(s) par million		
Pr	propyle		
PTFE	polytétrafluoroéthylène		
r.d.	ratio diastéréoisomérique		
r.e.	ratio énantiomérique		
RMN/NMR	résonnance magnétique nucléaire		
S _E Ar	substitution électrophile aromatique		
S _N 2	substitution nucléophile d'ordre 2		
t.a.	température ambiante		
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle		
Tf	trifluorométhanesulfonyle		
TFA	acide trifluoroacétique		
TFPAA	acide trifluoroperacétique		
THF	tétrahydrofurane		
TIPS	triisopropylsilyle		
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine		
TMS	triméthylsilyle		
Tol	tolyle/toluène		
t _r	temps de rétention		

CHAPITRE 1

Catalyse par les acides de
Lewis

Sommaire

I - NOTION D'ACIDITÉ DE LEWIS ET MÉTHODES DE QUANTIFICATION	21
1 - NOTIONS D'ACIDITÉ ET DE BASICITÉ.....	21
A - D'ARRHENIUS À LEWIS : ÉVOLUTION DE LA THÉORIE DE L'ACIDITÉ	21
B - DISTINCTION ACIDITÉ/ÉLECTROPHILIE ET BASICITÉ/NUCLÉOPHILIE	22
2 - MÉTHODE DE QUANTIFICATION DE L'ACIDITÉ DE LEWIS	23
A - MÉTHODES EXPÉRIMENTALES	24
B - MÉTHODES COMPUTATIONNELLES	29
II - CATALYSE PAR LES ACIDES DE LEWIS « TRADITIONNELS »	33
1 - CONCEPTS DE L'UTILISATION D'ACIDES EN CATALYSE	33
2 - DE NOUVELLES APPLICATIONS : LES PAIRES DE LEWIS FRUSTRÉES.....	35
3 - ACIDES DE LEWIS DU GROUPE 14.....	38
A - CARBONE.....	38
B - SILICIUM.....	40
C - GERMANIUM	42
III - COMPOSÉS NON MÉTALLIQUES DU GROUPE 15 ACIDES DE LEWIS	43
1 - CATIONS PHOSPHONIUM ÉLECTROPHILES ACHIRaux	43
A - DÉCOUVERTE DES PROPRIÉTÉS ACIDES DE LEWIS DES COMPOSÉS DU PHOSPHORE.....	43
B - CATIONS PHOSPHONIUM ÉLECTROPHILES : STRATÉGIE D' <i>Umpolung</i>	47
C - VERS DES EPCs STABLES À L'AIR	53
2 - CATALYSE ASYMÉTRIQUE PAR DES COMPOSÉS ACIDES DE LEWIS DU PHOSPHORE.....	56
A - CATIONS PHOSPHONIUM EN CATALYSE À TRANSFERT DE PHASE	56
B - CATIONS PHOSPHÉNIUM.....	58
C - CATIONS FLUOROPHOSPHONIUM CHIRaux	59
3 - AUTRES ACIDES DE LEWIS DU GROUPE 15.....	64
A - AZOTE	64
B - ARSENIC ET ANTIMOINE	65
IV - COMPOSÉS NON MÉTALLIQUES DES GROUPES 16 ET 17 ACIDES DE LEWIS.....	69
1 - COMPOSÉS DU SOUFRE	69
A - FLUORATION OXYDANTE DU SOUFRE(IV) PAR RUPPERT ET JANZEN.....	69
B - STRATÉGIE D' <i>Umpolung</i> APPLIQUÉE À DES SULFOXYDES : LES CATIONS FLUOROSULFOXONIUM	73
2 - AUTRES ACIDES NON MÉTALLIQUES DU GROUPE 16 : SÉLÉNIUM ET TELLURE	75

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

V- INTÉRÊTS ET DESCRIPTION DU PROJET 78

1 - UN ACCÈS ENCORE LIMITÉ À DES ACIDES DE LEWIS CHIRaux NON MÉTALLIQUES POUR LA CATALYSE ASYMÉTRIQUE	78
2 - ACCÉDER À DES ACIDES DE LEWIS CHIRaux ÉNANTIOPURS À PARTIR DE BASES DE LEWIS ?	79
3 - TRANSFORMER DES SULFOXYDES CHIRaux EN ACIDES DE LEWIS.....	80
4 - CONSIDÉRATIONS STÉRÉOCHIMIQUES	81

I - Notion d'acidité de Lewis et méthodes de quantification

1 - Notions d'acidité et de basicité

A - D'Arrhenius à Lewis : évolution de la théorie de l'acidité

En 1884, Svante A. Arrhenius publie sa thèse de doctorat qui traite notamment de la conductivité des électrolytes en solution aqueuse.^[1] De ce contexte relativement restreint ont été formulées les définitions suivantes : un acide est un composé de l'hydrogène qui donne des ions hydrogène en solution aqueuse, tandis qu'une base est un composé hydroxylé qui donne des ions hydroxydes en solution aqueuse.^[2] Cette théorie de l'acidité faisant intervenir des composés de l'hydrogène s'aligne sur les formulations antérieures de Humphry Davy puis de Justus von Liebig. Elle finira par s'imposer dans la communauté scientifique de l'époque, pour finir de supplanter la théorie d'Antoine Lavoisier, selon laquelle les acides sont des composés de l'oxygène. Les travaux d'Arrhenius lui valurent de recevoir le Prix Nobel de chimie en 1903.

En 1923, Thomas Lowry^[3] et Joannes Brønsted^[4] énoncent de façon indépendante une nouvelle théorie des réactions acide/base découlant des travaux d'Arrhenius. Ces réactions ne sont alors plus limitées aux solutions aqueuses et incluent même les réactions en phase gazeuse. Un acide dit de Brønsted (HA) est une espèce pouvant céder un ou plusieurs protons H⁺. Une base de Brønsted (B) est une espèce pouvant capter un ou plusieurs protons (**Schéma 1**).



Schéma 1 Réaction acide/base selon la théorie de Brønsted/Lowry

En 1916, Gilbert N. Lewis formule sa théorie de la structure électronique des atomes et des molécules.^[5] Il y énonce les principes de valence et de paires d'électrons liantes et non liantes. La même année que Lowry et Brønsted, Lewis publie une autre théorie des acides et des bases, découlant de son modèle électronique.^[6] Une base selon Lewis est un composé possédant une paire non liante d'électrons et pouvant la mettre à disposition pour former une nouvelle liaison chimique. Un acide est alors le partenaire déficitaire en électrons pouvant accepter cette paire non liante (**Schéma 2**). Le produit de réaction entre un acide et une base de Lewis est nommé adduit ou complexe de coordination, et la nouvelle liaison chimique formée est une liaison covalente de coordination ou liaison dative. La liaison covalente de coordination formée stabilise le système acide/base puisqu'elle permet à l'acide de Lewis de compléter sa couche électronique de valence.

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

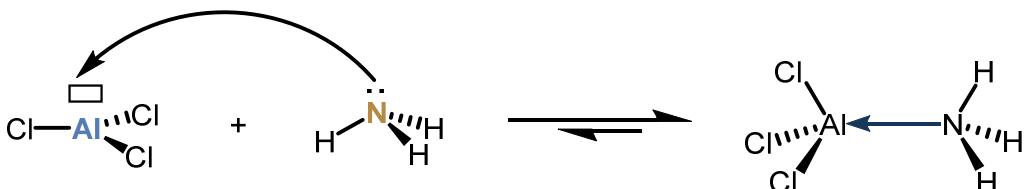


Schéma 2 Réaction acide/base au sens de Lewis entre l'ammoniac NH_3 et le chlorure d'aluminium AlCl_3

Cette nouvelle théorie de l'acidité et de la basicité généralise complètement ces concepts en allant au-delà des limitations des théories de Brønsted et Lowry. En effet, les équilibres acido-basiques ne se limitent plus à un échange de protons (H^+ est également un acide au sens de Lewis), mais concernent aussi de nombreux autres éléments du tableau périodique.

B - Distinction acidité/électrophilie et basicité/nucléophilie

Les notions d'acidité et de basicité sont intrinsèquement liées à notre compréhension moderne des mécanismes chimiques en termes orbitalaires. L'orbitale moléculaire haute occupée (HOMO, *highest occupied molecular orbital*) de la base de Lewis interagit avec l'orbitale moléculaire basse vacante (LUMO, *lowest unoccupied molecular orbital*) de l'acide de Lewis pour former une liaison covalente de coordination. La formation de cette liaison est théoriquement réversible et est donc soumise à un équilibre chimique, favorisant tantôt la formation ou la réaction inverse de dissociation de l'adduit de Lewis. L'acidité et la basicité représentent finalement une mesure de la position de cet équilibre et sont en ce sens des notions thermodynamiques.^[7]

L'état d'équilibre d'une certaine réaction chimique peut être caractérisé par une constante d'équilibre K , qui ne dépend que de la température :

$$K = e^{\left(\frac{-\Delta G^0}{RT}\right)}$$

R est la constante des gaz parfaits, T la température et ΔG^0 l'énergie de Gibbs standard.

Dans le cas où l'acide de Lewis considéré est le proton H^+ (acidité de Brønsted) ces équilibres chimiques ont été largement étudiés et sont aujourd'hui très bien décrits, notamment en solution aqueuse.^[8]

L'interaction de l'orbitale moléculaire HOMO d'un donneur d'électrons avec la LUMO d'un accepteur n'est pas nécessairement un processus évident et immédiat, qui ne dépend que de la différence d'énergie entre ces orbitales. La compréhension des mécanismes chimiques nécessite également d'étudier la capacité d'un donneur et d'un accepteur d'électrons à interagir pour

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

former une nouvelle liaison. Cette capacité d'interaction dépend principalement de facteurs stériques et/ou géométriques, mais peut aussi dépendre de facteurs environnementaux, comme la miscibilité de chaque composé dans une même phase liquide. La notion d'électrophilie (ou à l'inverse de nucléophilie), qui est liée à la vitesse de la réaction entre le donneur et l'accepteur, est une mesure de cette capacité d'interaction. L'électrophilie ou la nucléophilie sont des notions cinétiques.^[7]

La vitesse d'une certaine réaction chimique peut être caractérisée par une constante de vitesse k , qui ne dépend également que de la température :

$$k = \frac{k_B T}{h} \times e^{\left(\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}\right)}$$

k_B est la constante de Boltzmann, T la température, h la constante de Planck, R la constante des gaz parfaits et ΔG^\ddagger l'énergie standard d'activation de Gibbs.

Les notions d'acidité et d'électrophilie (ou respectivement de basicité et de nucléophilie) sont liées, puisque leur origine est commune : la LUMO qui rend un composé acide est aussi celle qui le rend électrophile. Tous les électrophiles sont acides au sens de Lewis, et un électrophile fort est généralement un bon acide de Lewis. Ces tendances parallèles peuvent entraîner une certaine confusion entre ces deux notions, qui n'ont pourtant pas vocation à expliquer les mêmes phénomènes.^[9,10]

2 - Méthode de quantification de l'acidité de Lewis

Afin de pouvoir quantifier la capacité d'un composé à se comporter comme un acide de Lewis ou un électrophile et de pouvoir le comparer à d'autres espèces présentant un comportement similaire, il convient d'étudier leur interaction avec une même base de Lewis ou un même nucléophile.

Différentes tentatives de classement des électrophiles et nucléophiles, en fonction de leur réactivité, ont été rapportées, les plus célèbres étant vraisemblablement (du moins actuellement, en raison de leur apparente simplicité) les échelles dites de Mayr.^[11] Les cinétiques de réaction entre différentes classes de nucléophiles et d'électrophiles ont été étudiées. Les résultats obtenus ont permis de classer les nucléophiles et électrophiles étudiés en fonction de leur réactivité, indépendamment de la nature du partenaire de réaction et même du milieu réactionnel dans certains cas.^[12]

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

Dans le cas des acides de Brønsted, il est communément admis que pour décrire de façon quantitative les équilibres en jeu, les mesures de pH et l'échelle de pKa sont des indicateurs valides. Toutefois, changer le solvant d'étude peut suffire à provoquer des changements drastiques dans le classement des acides et des bases selon leur « force ».^[8] Une méthode de classement absolue de l'acidité de Brønsted a néanmoins été publiée par Krossing *et al.* en 2010.^[13,14]

Il est possible de déterminer les constantes d'équilibre pour la formation d'adduits de Lewis entre différents acides et différentes bases de Lewis par diverses méthodes expérimentales.^[7,15,16] Toutefois, les résultats obtenus au sein d'une certaine classe d'acides (ou de bases) de Lewis ne permettent pas de dégager une tendance absolue et/ou un classement de la « force » de ces entités par rapport à l'ensemble des acides (ou des bases respectivement) de Lewis. Plusieurs méthodes expérimentales, notamment basées sur l'analyse par RMN, ainsi que des méthodes computationnelles *ab initio*, ont été proposées dans ce but. Le point commun de quasiment toutes ces méthodes est de reposer sur l'interaction de l'acide de Lewis étudié avec une base de Lewis, qui diffère selon les méthodes. Dans tous ces cas, ceci implique qu'il y ait une interaction suffisamment forte entre l'acide et la base de Lewis pour être observable : le terme cinétique n'est généralement pas négligeable et les échelles présentées ci-après ne donnent pas un classement rigoureux de l'acidité de Lewis, au sens thermodynamique. Entre autres, des contraintes stériques et/ou géométriques peuvent empêcher la formation d'adduits de Lewis et rendre la mesure impossible.

Malgré cette contrainte, les chimistes de synthèse ont besoin de pouvoir déterminer et classifier l'acidité de Lewis/l'électrophilie de différents composés, afin de rationaliser les réactivités observées et éventuellement prédire l'efficacité de leurs catalyseurs pour de nouvelles applications.

A - Méthodes expérimentales

Parmi les méthodes expérimentales de quantification de l'acidité de Lewis, les méthodes utilisant la spectroscopie RMN sont les plus répandues. Les méthodes les plus couramment employées sont les méthodes de Gutmann-Beckett et de Childs.

a - Méthode de Gutmann-Beckett

L'échelle dite de Gutmann-Beckett est une méthode empirique qui permet de classer les acides de Lewis selon un « *acceptor number* » *AN* dérivé du déplacement chimique en RMN ^{31}P de

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

l'oxyde de triéthylphosphine.^[17,18] L'interaction de cette base de Lewis relativement peu encombrée avec différents acides de Lewis a pour effet de déblinder plus ou moins l'atome de phosphore (**Schéma 3**).

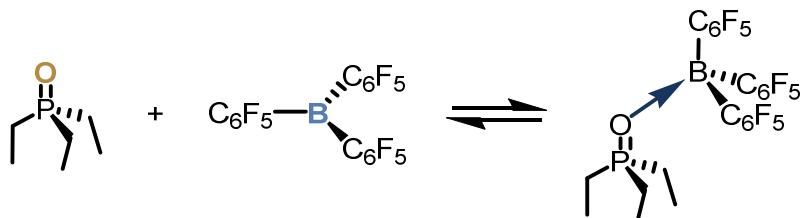


Schéma 3 Équilibre chimique nécessaire à la quantification de l'acidité de Lewis selon la méthode de Gutmann-Beckett dans le cas de $B(C_6F_5)_3$

La valeur AN peut alors être déduite du déplacement chimique observé en RMN ^{31}P . Un acide de Lewis fort possède un AN fort et inversement. Gutmann a arbitrairement défini les valeurs $AN = 0$ pour l'hexane et $AN = 100$ pour $SbCl_5$.^[17]

$$AN = (\delta^{31}P_{\text{Acide de Lewis}} - \delta^{31}P_{\text{Hexane}}) \times \frac{100}{(\delta^{31}P_{SbCl_5} - \delta^{31}P_{\text{Hexane}})}$$

$$AN = (\delta^{31}P_{\text{Acide de Lewis}} - 41.0) \times \frac{100}{(86.1 - 41.0)}$$

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

Il est possible de donner une échelle de l'acidité relative de différents acides de Lewis selon cette méthode (**Figure 1**).^[17,19-23]

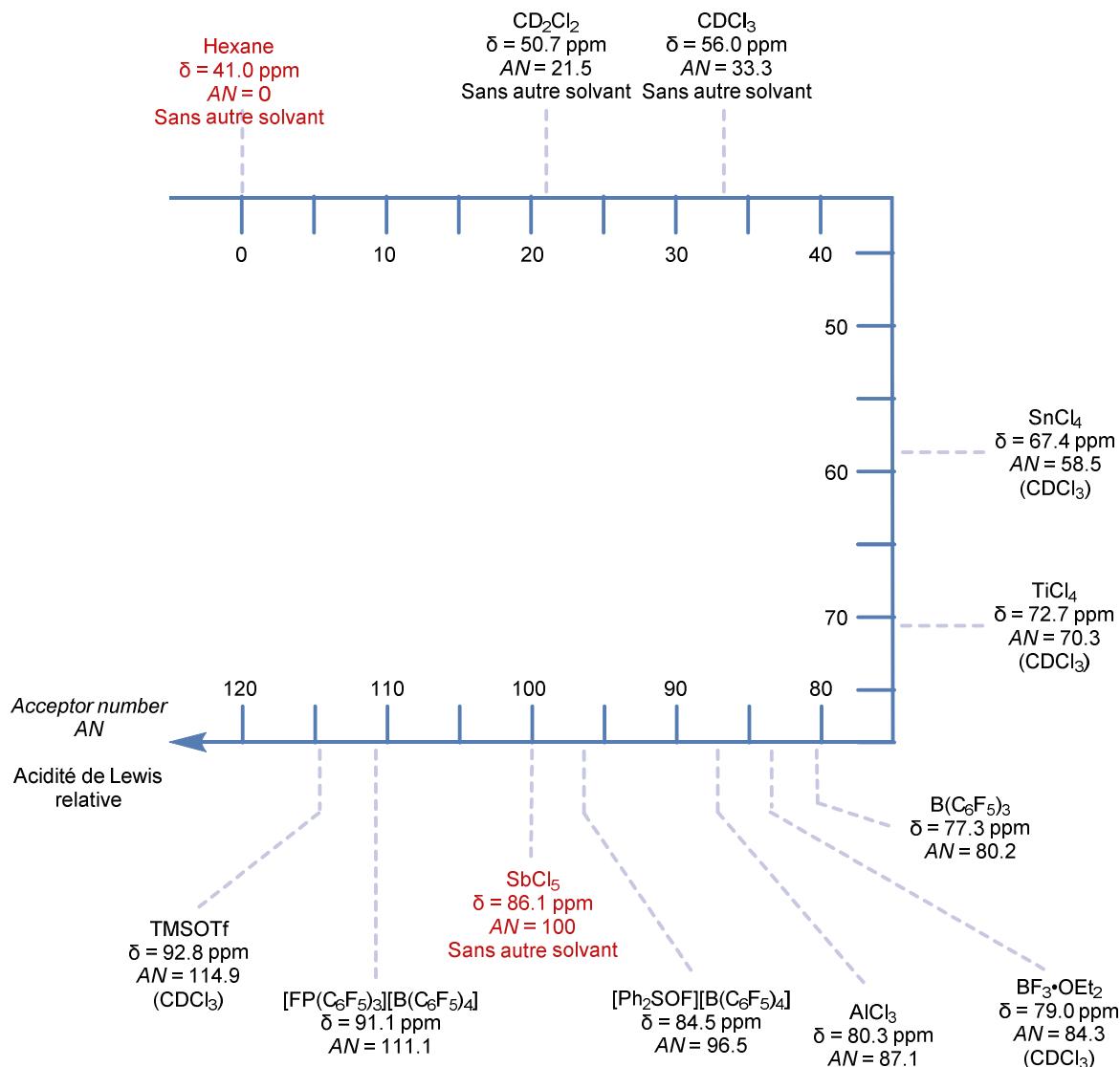


Figure 1 Échelle des acidités relatives de différents acides de Lewis, rapportée à leur « acceptor number »

La valeur δ de déplacement chimique du phosphore de l'oxyde de triphénylphosphine en RMN ³¹P est donnée. Le solvant RMN de référence est le CD_2Cl_2 sauf mention contraire. La validité de cette échelle sera discutée par la suite.

L'avantage de la méthode de Gutmann-Beckett – qui a certainement contribué à sa popularité – est sa mise en œuvre relativement simple, requérant des techniques analytiques qui sont à la disposition de la plupart des chimistes de synthèse.

Il est toutefois nécessaire de préciser que les résultats obtenus pour un même acide de Lewis dépendent plus ou moins fortement du solvant, ainsi que de la concentration et du ratio molaire des analytes (Et_3PO et acide de Lewis).^[21,24]

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

Dans certains cas, une réaction de type métathèse de ligands a été observée à la place d'une simple coordination formant l'adduit de Lewis. C'est, entre autres, le cas du cation fluorophosphonium $\text{FP}(\text{C}_6\text{F}_5)_3^+$: l'oxyde de phosphine correspondant est obtenu en même temps que le cation fluorophosphonium de la triéthylphosphine FPEt_3^+ .^[22,25] Une valeur cohérente de déplacement chimique ne peut être alors que difficilement relevée. Cette observation a été attribuée à une trop grande acidité de Lewis, qui conduit à l'échange fluor/oxygène sous contrôle thermodynamique (**Schéma 4**).

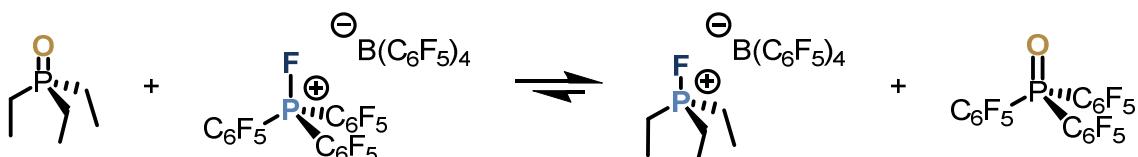


Schéma 4 Réaction d'échange fluor/oxygène rendant difficile la mesure de l'acidité de Lewis selon Gutmann-Beckett

À l'inverse, il a aussi été montré qu'une trop faible acidité de Lewis ne conduisait pas à la formation d'adduits de Lewis. Aucun changement significatif du signal de Et_3PO (par rapport à son déplacement chimique attendu dans le CD_2Cl_2) n'était alors observé en RMN ^{31}P .^[26]

b - Méthode de Childs

La méthode dite de Childs repose sur la spectroscopie RMN ^1H . L'acide de Lewis choisi est coordonné à basse température par le crotonaldéhyde. Cette interaction a pour effet de déblinder significativement le signal correspondant au proton H3 et de façon proportionnelle à l'électrophilie de l'acide de Lewis (**Schéma 5**).^[27]



Schéma 5 Équilibre chimique nécessaire à la quantification de l'acidité de Lewis selon la méthode de Childs dans le cas de $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$

Cette méthodologie a été utilisée pour placer différents acides de Lewis, dont des perfluoroarylboranes, sur une échelle d'acidité prenant arbitrairement BBr_3 comme référence.^[28]

Il a été montré que la méthode de Childs n'est pas compatible avec certains acides de Lewis, qui conduiraient à la dégradation du crotonaldéhyde sous forme d'un mélange complexe, contenant vraisemblablement des polymères non identifiés.^[26,29]

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

c - Comparaison des méthodes et conclusion

Britovsek *et al.* ont classé par acidité de Lewis croissante une série de boranes et d'esters boroniques. Leurs résultats ont montré que la tendance trouvée par le test de Childs était l'inverse de celle trouvée pour les mêmes acides selon la méthode de Gutmann-Beckett (**Figure 2**).^[30]

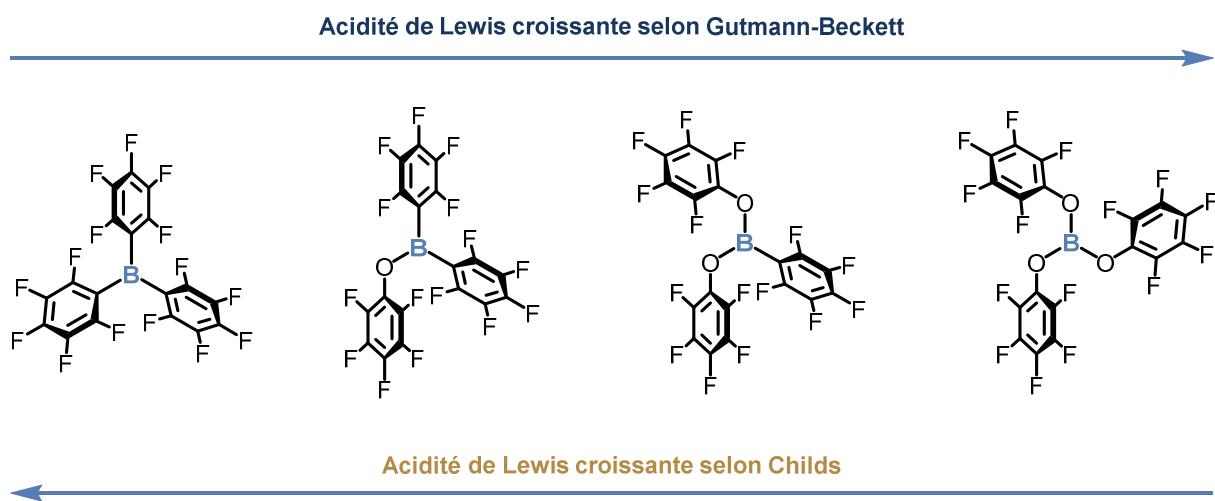


Figure 2 Inversion de la tendance observée pour le classement par acidité de Lewis croissante de composés borés selon les méthodes de Gutmann-Beckett et de Childs

L'explication avancée par les auteurs tient dans la théorie HSAB (*Hard and Soft Acids and Bases*, « acides et bases durs et mous ») de Pearson.^[31] Le borane $B(C_6F_5)_3$ serait un acide plutôt « mou » par rapport au triarylborate $B(OC_6F_5)_3$ qui serait plutôt « dur ». L'interaction de ce dernier avec la base de Lewis « dure » Et_3PO serait donc plus forte qu'avec le crotonaldéhyde « mou ». Le déplacement chimique en RMN ^{31}P de Et_3PO serait plus fortement affecté pour cette raison, donnant l'ester boronique $B(OC_6F_5)_3$ comme étant l'acide de Lewis le plus fort selon la méthode de Gutmann-Beckett. Le raisonnement inverse tient également et expliquerait alors la tendance opposée donnée par la méthode de Childs.

La contrainte stérique peut avoir une forte influence sur les résultats donnés. En effet, dans la série $B(C_6F_5)_{3-n}(C_6Cl_5)_n$, les méthodes de Gutmann-Beckett et de Childs donnent une acidité décroissante lorsque n augmente.^[32] Ceci entre en contradiction avec les résultats des études électrochimiques et *ab initio* décrites dans le même article. Il y est démontré que les groupements perchlorophényles sont plus attracteurs que les groupements perfluorophényles, tout en étant plus encombrants, et menant ainsi à de plus faibles coordinations de Et_3PO ou du crotonaldéhyde.

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

Les méthodes de Gutmann-Beckett et de Childs donnent un classement souvent plutôt qualitatif que quantitatif de l'acidité de Lewis. Il est en effet important de constater que les tendances observées dans les deux échelles peuvent mener à des conclusions contradictoires. Un classement de l'acidité de Lewis par l'une de ces techniques ne peut être valable que pour des composés structurellement proches et pourra être renversé en considérant une autre base de Lewis ou d'autres conditions réactionnelles (solvant, concentration etc.). De ce fait, l'échelle de Gutmann-Beckett donnée en **Figure 1** ne peut être considérée comme généralement valable et ne possède qu'une valeur démonstrative.

Plusieurs autres méthodes expérimentales visant à quantifier l'acidité de Lewis ont été décrites, mais sont restées moins « populaires ». Sans pouvoir donner une liste exhaustive de celles-ci, on trouve parmi elles d'autres méthodes reposant sur la RMN ^2H ^[33], ^{19}F ^[26], ^{23}Na ^[34] ou ^{31}P ^[26,35]. L'étude par spectroscopie infrarouge des modes d'elongation de la triple liaison C-N de l'acétonitrile coordiné à différents acides de Lewis donne généralement une bonne corrélation entre les fréquences observées et la tendance attendue pour l'acidité de Lewis.^[36-38] La réactivité chimique a également permis à certains chercheurs de classifier différents acides de Lewis.^[39,40] Récemment, Caputo *et al.* ont utilisé des techniques de spectroscopie de fluorescence pour quantifier l'acidité de Lewis de nombreux composés, métalliques ou non.^[41]

B - Méthodes computationnelles

En utilisant des méthodes *ab initio* de simulation informatique, il est possible de quantifier l'acidité de Lewis avant même que la synthèse des acides considérés ne soit entreprise ou du moins terminée. Les méthodes présentées ci-après ont l'avantage d'être compatibles avec une grande variété d'acides de Lewis, ce qui n'est pas forcément le cas des méthodes empiriques présentées plus tôt.

Les types de calculs les plus couramment employés sont l'affinité pour les ions fluorure (*F/A*) et l'indice d'électrophilie globale (*GEI*). D'autres méthodes ont aussi été proposées, telles que les affinités pour les ions iodure^[42], les ions hydrure ou les anions méthyle.^[43]

a - Affinité pour les ions fluorure (*F/A*)

Christe *et al.* ont proposé l'anion fluorure comme base de Lewis idéale pour quantifier l'acidité de Lewis par des méthodes *ab initio*.^[44] En effet, cet anion possède une forte basicité de Lewis tout en s'affranchissant fortement des effets d'encombrement stérique. Il peut ainsi former des adduits avec de très nombreux acides de Lewis, si ce n'est avec tous.

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

L'affinité d'un acide de Lewis (LA) pour l'ion fluorure (*FIA, fluoride ion affinity*) est définie comme étant le négatif de l'enthalpie de la réaction de formation de l'adduit de Lewis entre ces deux entités (1), soit $FIA = -\Delta H_1$. Il est cependant assez difficile d'obtenir des résultats fiables pour l'enthalpie de formation de l'ion fluorure F^- « nu ».^[45] La solution est alors de passer par le procédé pseudo-isodesmique suivant :



L'égalité suivante peut donc être déduite : $\Delta H_1 = \Delta H_2 + \Delta H_3$.

L'enthalpie de réaction de la réaction d'échange de fluorure entre l'acide de Lewis étudié et l'anion trifluorométhanolate (2) peut être calculée. Les enthalpies de formation de chacune des entités peuvent être calculées par des méthodes *ab initio*. L'enthalpie de réaction de formation de l'anion trifluorométhanolate CF_3O^- à partir de difluorophosgène COF_2 (3) a été déterminée expérimentalement. Sa valeur est de -49.9 kcal/mol.^[44,46] Finalement, la valeur de ΔH_1 correspond à la somme de ΔH_2 et ΔH_3 . Notons que d'autres systèmes d'ancrage peuvent être utilisés à la place du couple F_2CO/F_3CO^- .^[43,47]

Le calcul de la *FIA* d'un acide de Lewis est devenu un outil très populaire, dont les résultats sont généralement considérés comme fiables et reflétant bien les tendances attendues.^[48] Cette méthode a toutefois l'inconvénient d'être relativement demandeuse en ressources de calcul, puisqu'elle nécessite d'optimiser la géométrie et de déterminer les énergies à la fois de l'acide de Lewis étudié, mais aussi de son adduit avec l'ion fluorure.

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

b - Indice d'électrophilie globale (GEI)

L'indice d'électrophilie globale (*GEI, global electrophilicity index*) a été introduit par Parr *et al.* comme classement quantitatif de la réactivité de différents électrophiles.^[49,50] Le *GEI*, noté ω est défini comme suit :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} = \frac{\chi^2}{2\eta}$$

μ est le potentiel chimique, et η est la dureté chimique telle que définie par Parr *et al.* dans le cadre de la théorie HSAB.^[51]

La valeur χ correspond à l'électronégativité selon la définition de Mulliken^[52] :

$$\chi = \frac{I + A}{2}$$

I est l'énergie d'ionisation et A l'affinité électronique.

Les grandeurs μ et η peuvent également être exprimées selon I et A^[53] :

$$\mu = -\chi = \frac{-(I + A)}{2} \quad \eta = I - A$$

Le théorème de Koopmans lie l'énergie d'ionisation et l'affinité électronique aux énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO. Ceci donne finalement les égalités suivantes^[54] :

$$I = E_{HOMO} \quad A = E_{LUMO}$$

Le *GEI* peut alors être calculé uniquement à partir des énergies des orbitales frontières du composé pauvre en électrons considéré :

$$\omega = \frac{\left(\frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2}\right)^2}{2(E_{HOMO} - E_{LUMO})}$$

Stephan *et al.* ont récemment montré que les valeurs de *GEI* sont bien corrélées avec les valeurs de *FIA* pour plus d'une trentaine d'acides de Lewis des groupes 13 à 16.^[42,55] Ces travaux démontrent que cette méthode est prometteuse pour la quantification de l'acidité de Lewis. Ceci est d'ailleurs appuyé par le fait que cette méthode ne tient compte d'aucune interaction avec une quelconque base de Lewis, et lui permet donc de s'affranchir totalement de facteurs cinétiques, tels que l'encombrement stérique.

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

Pour une méthode de calcul donnée, la base (*basis set*) et les effets de dispersion n'ont que peu d'influence sur les résultats obtenus. Sans modifier les tendances observées, la prise en compte de la solvatation a toutefois un effet drastique sur les valeurs de *GEI*. Cet effet est bien plus marqué pour les acides de Lewis cationiques que les acides électriquement neutres. Cette diminution de l'acidité de Lewis calculée lors de la prise en compte des effets de solvatation est également observée de manière générale pour les calculs de *FIA*.^[48]

II - Catalyse par les acides de Lewis « traditionnels »

1 - Concepts de l'utilisation d'acides en catalyse

En formant un complexe de coordination avec une base de Lewis (LB), un acide de Lewis (LA) accepte et diminue la densité électronique de celle-ci. La base de Lewis voit alors son électronégativité augmenter, ce qui active les groupements adjacents en les rendant plus réactifs, notamment vis-à-vis de nucléophiles (Nu). Si la formation du complexe de coordination LB \rightarrow LA est réversible, même après addition d'un nucléophile sur le substrat, alors l'acide de Lewis est « libéré » et peut en théorie réagir avec une nouvelle base de Lewis pour répéter ce cycle. Ceci est le principe général de la catalyse par des acides de Lewis (**Schéma 6**).

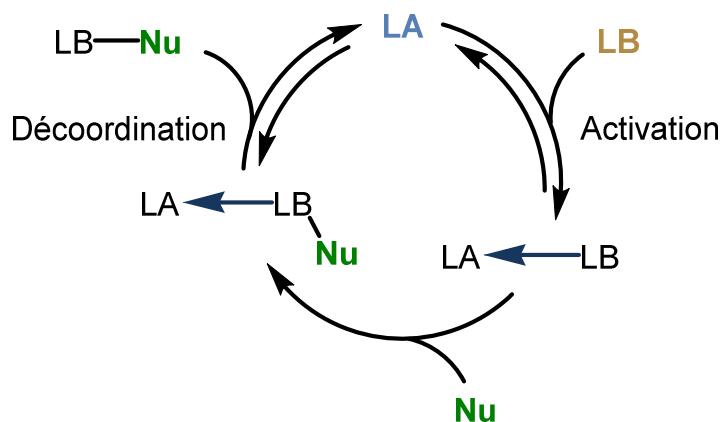


Schéma 6 Principe général de la catalyse acide de Lewis

La catalyse par les acides de Lewis est la force motrice d'une part très importante des transformations étudiées en chimie organique. Spécifiquement, les réactions de formation de liaisons carbone-carbone catalysées par des acides de Lewis font partie des procédés les plus importants en synthèse organique moderne.^[56,57] Les alkylations de Friedel-Crafts, les aldolisations de Mukaiyama ou encore les cycloadditions de Diels-Alder en sont des exemples classiques (**Schéma 7**). Le rôle du catalyseur acide de Lewis est, comme tout catalyseur, d'augmenter la cinétique de la réaction, mais il peut également augmenter significativement la régiosélectivité et/ou la stéréosélectivité, et en particulier l'énanthiosélectivité dans le cas d'un catalyseur chiral énantiocoïnrichi.

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

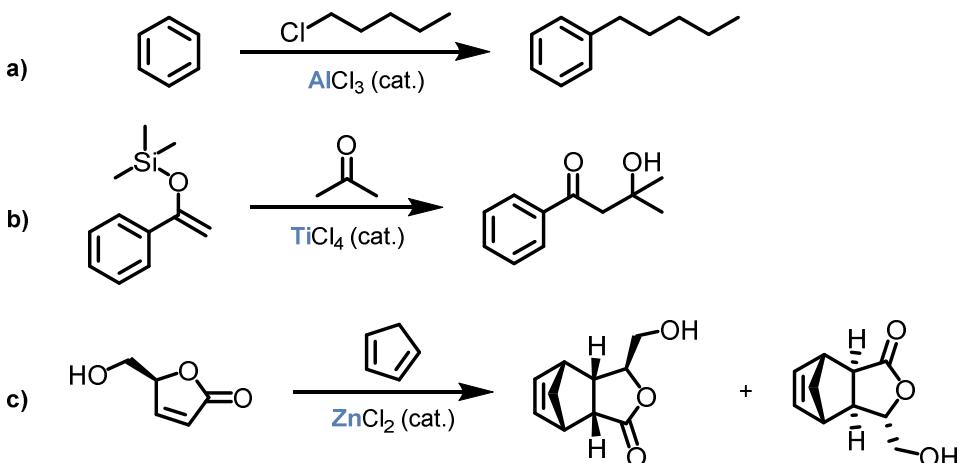


Schéma 7 Exemples de réactions formant des liaisons carbone-carbone classiquement catalysées par des acides de Lewis. **a)** Alkylation de Friedel-Crafts **b)** Aldolisation de Mukaiyama **c)** Cycloaddition de Diels-Alder

Des acides de Lewis, et donc de potentiels catalyseurs, peuvent être formés à partir d'un grand nombre d'éléments chimiques à travers l'ensemble du tableau périodique. Les acides de Lewis les plus couramment employés, notamment en catalyse asymétrique, sont des espèces métalliques, et plus spécifiquement des métaux de transition possédant des ligands chiraux, ou des composés du bore.^[56,57] Dans le cas des acides de Lewis métalliques notamment, il est aisément possible de moduler les propriétés électroniques et donc la réactivité de l'acide par le choix de ses ligands. L'avantage de telles espèces provient de l'arrangement spatial rigide et par conséquent bien défini des ligands autour de l'atome métallique central, qui offre de multiples sites de coordination. Après coordination avec une base de Lewis, les métaux de transition offrent par ailleurs la possibilité d'accéder à des structures de géométries variées (tétraédrique, plan carré, octaédrique etc.), là où les éléments du bloc p classiquement utilisés en catalyse acide de Lewis (B, Al) ne peuvent accéder qu'à des structures tétraédriques.

La thématique de la catalyse, même asymétrique, par des acides de Lewis est extrêmement vaste et fait régulièrement l'objet de revues de la littérature plus ou moins spécifiques sous forme de d'articles ou de livres.^[56-59]

Une revue de la littérature récente au sujet de la catalyse acide de Lewis par des espèces métalliques ou basées sur le bore ne sera pas incluse dans ce manuscrit. Pourtant, ces composés sont incontestablement à l'origine du formidable essor de la catalyse par des acides de Lewis. Cela est notamment vrai pour la catalyse asymétrique, pour laquelle ces acides tiennent encore une place prépondérante et contribuent à un progrès continu du domaine.

[...] It is my belief that continuing progress in this field of "Chiral Lewis Acid Catalysis" will be rewarded with the Nobel Prize in Chemistry in the near future."

Prof. Koichi Mikami, 2018.^[57]

2 - De nouvelles applications : les paires de Lewis frustrées

Les paires de Lewis frustrées (*frustrated Lewis pairs*, FLP) sont le résultat de la combinaison d'un acide et d'une base de Lewis suffisamment encombrés stériquement pour que la formation d'un complexe de coordination entre les deux espèces soit inhibée. Le terme de « frustration » fait référence à l'impossibilité cinétique pour les deux entités de former un adduit de Lewis, pourtant thermodynamiquement favorisé. L'acide et la base de Lewis conservent leurs propriétés respectives.

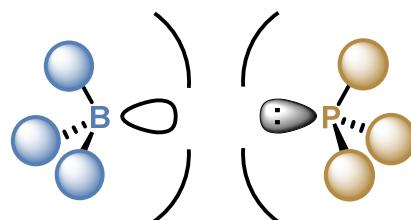


Figure 3 Schéma d'une paire de Lewis frustrée P/B hypothétique

Des systèmes de ce type avaient déjà été étudiés au milieu du XXe siècle par Brown^[60,61], Wittig^[62,63] ou Tochtermann^[64], mais ce n'est qu'au début du XXIe siècle que l'intérêt pour ces espèces a connu un formidable essor. En 2006, Stephan *et al.* publient leurs travaux sur l'activation réversible du dihydrogène H₂ par un composé non métallique comportant un groupement acide de Lewis et un groupement basique de Lewis suffisamment contraints et encombrés pour freiner leur neutralisation intra- et intermoléculaire (**Schéma 8**).^[65]

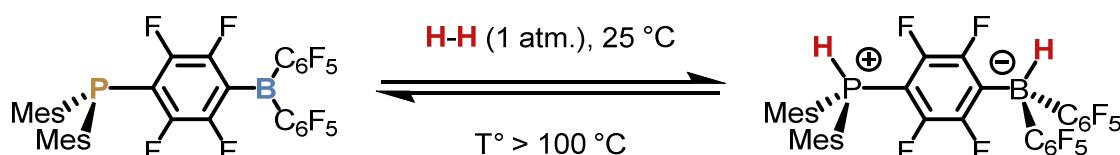


Schéma 8 Activation réversible du dihydrogène H₂ par une paire de Lewis frustrée

Jusqu'à la parution de cet exemple, l'activation réversible du dihydrogène était un type de réactivité exclusivement connu pour des métaux de transition. Cette découverte a été à l'origine de nombreux travaux de recherche sur la conception et la synthèse de nouvelles paires de Lewis frustrées, mais aussi sur leurs applications, notamment en catalyse.^[66,67]

Les FLP sont capables d'activer un grand nombre de liaisons chimiques et de petites molécules (H₂, CO₂, SO₂, NO etc.), alors que ce type de réactivité était traditionnellement associé à l'utilisation de métaux de transition.^[68,69] Elles possèdent un potentiel exceptionnel en tant que

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

catalyseurs non métalliques, notamment pour des réactions de réductions. Une des applications les plus notables des FLP est leur capacité à catalyser des réactions de réduction asymétriques, et notamment des réactions d'hydrogénéation.^[70-72]

Dans le mécanisme de réduction (hydrogénéation ou hydrosilylation) asymétrique de composés carbonylés (imines, aldéhydes etc.) par les FLP, il est communément admis que le transfert de l'hydrure depuis l'acide de Lewis (généralement un borane chiral) est l'étape stéréodéterminante, c'est-à-dire l'étape où a lieu le transfert de chiralité du catalyseur vers le substrat, pour former un produit stéréoenrichi.^[73,74] Jusqu'à la récente parution d'un contre-exemple où seule la base de Lewis employée est chirale^[75], l'utilisation d'un acide de Lewis chiral stéréoenrichi et de forte acidité était primordiale pour obtenir de bons excès énantiomériques en catalyse asymétrique par les FLP (**Schéma 9**).

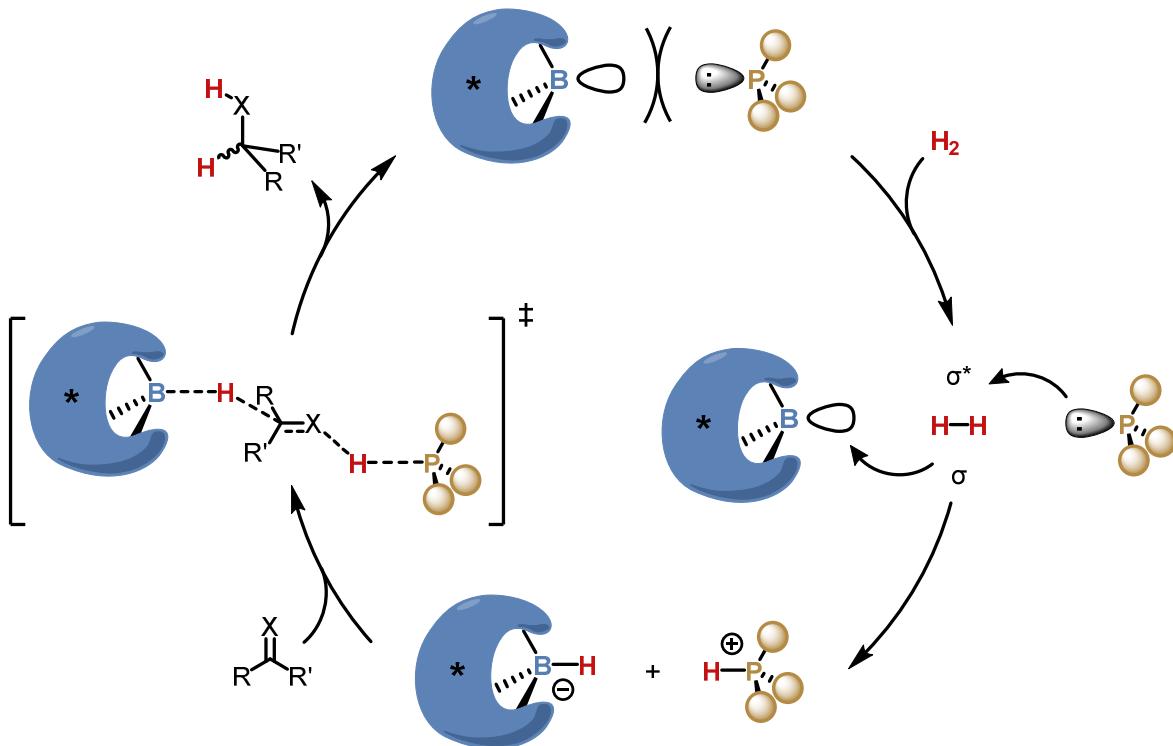


Schéma 9 Mécanisme classique d'hydrogénéation asymétrique de dérivés carbonylés, catalysée par les paires de Lewis frustrées, dans le cas d'une paire P/B

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

À l'heure actuelle, un nombre encore limité de structures de boranes chiraux énantiopurs suffisamment forts pour être actifs en catalyse FLP ont été décrites (**Figure 4**).^[76,77]

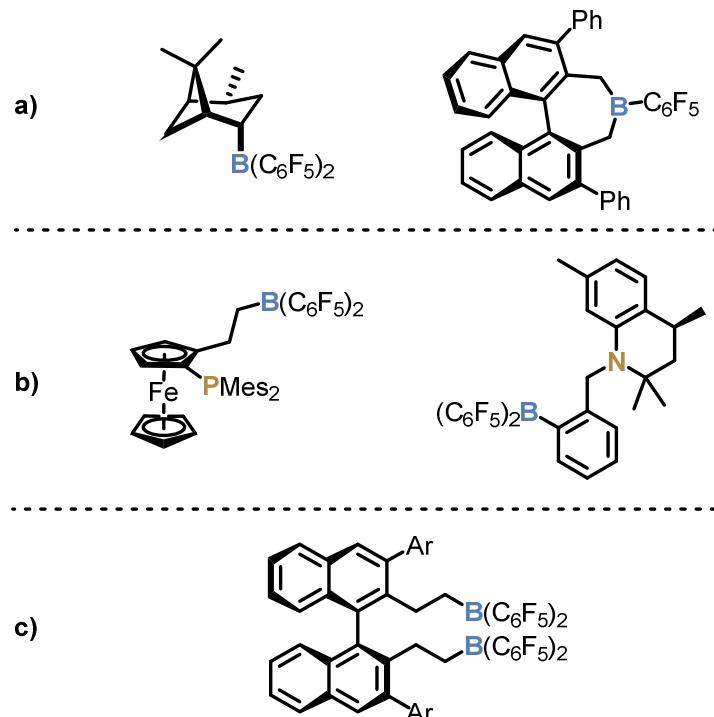


Figure 4 Exemples sélectionnés de boranes chiraux utilisés en catalyse FLP asymétrique. **a)** Boranes chiraux simples **b)** FLP chirales intramoléculaires **c)** Diborane généré *in situ* par hydroboration de la di-oléfine correspondante

L'accès à ces composés est limité par des synthèses peu efficaces et par leur intolérance vis-à-vis de l'humidité. De manière générale, les meilleurs résultats obtenus en catalyse FLP asymétrique ont été obtenus par Du *et al.* avec des boranes chiraux générés *in situ* et jamais isolés (**Figure 4 c)**).^[71]

Les systèmes FLP sont traditionnellement composés d'un acide et d'une base de Lewis non métalliques qui ne peuvent former un complexe de coordination thermodynamiquement stable pour des raisons cinétiques. Cette définition « classique » n'est toutefois plus exacte, puisqu'il existe aujourd'hui des systèmes FLP (semi)-métalliques et/ou des systèmes où la formation réversible d'un adduit de Lewis est tolérée.^[78] Ceci dit, l'avènement des paires de Lewis frustrées depuis 2006 reste intimement lié à leur caractère non métallique et à leur potentiel en tant qu'organocatalyseurs.

Les bases de Lewis non métalliques sont très courantes, stables et de structures très diverses. Au contraire, les acides de Lewis non métalliques sont quasiment exclusivement basés sur le bore. L'avènement des paires de Lewis frustrées a manifestement (ré)généré un intérêt pour les acides de Lewis non métalliques, tout en sortant du cadre classique des acides de Lewis borés. Actuellement, de nombreux chercheurs continuent de découvrir de nouvelles structures d'acides

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

de Lewis au travers de l'ensemble des éléments non métalliques du bloc p du tableau périodique et d'explorer leur réactivité. La présentation de ces acides moins conventionnels et de leurs applications en catalyse, notamment asymétrique, feront l'objet du reste de ce chapitre. Un intérêt particulier sera accordé aux acides de Lewis dérivés d'éléments des groupes 15 et 16 (phosphore et soufre notamment), dont les composés sont généralement considérés comme des bases de Lewis, mais dont la réactivité peut être renversée.

Les éléments des groupes 15, 16 et 17 de basse valence appauvris en électrons peuvent interagir avec des bases de Lewis en formant des adduits non covalents. Ces interactions dites « secondaires » sont connues sous les noms de liaisons pnictogènes^[79], chalcogènes^[80] et halogènes^[81,82] respectivement. Les recherches dans ces domaines sont en pleine expansion depuis plusieurs années et des applications en catalyse, parfois asymétrique, commencent à émerger.^[83] Une revue détaillée de la littérature concernant ce mode d'activation et ses applications catalytiques ne fera pas partie de ce manuscrit.

3 - Acides de Lewis du groupe 14

A - Carbone

Les ions carbénium sont les représentants les plus communs des cations centrés sur le carbone (l'emploi du terme « carbocation » leur est quasiment exclusivement réservé).^[84] Ils sont trivalents, isoélectroniques des boranes et de structure tridimensionnelle trigonale plane. Ils possèdent une orbitale atomique p vacante de basse énergie qui leur confère une grande acidité de Lewis. De nombreux ions carbénium sont suffisamment stables pour être isolés et utilisés en tant que catalyseurs acides de Lewis.^[59,85] Ces cations carbonés sont généralement tertiaires et stabilisés par délocalisation électronique, notamment en présence de groupements mésomères donneurs (**Figure 5**).

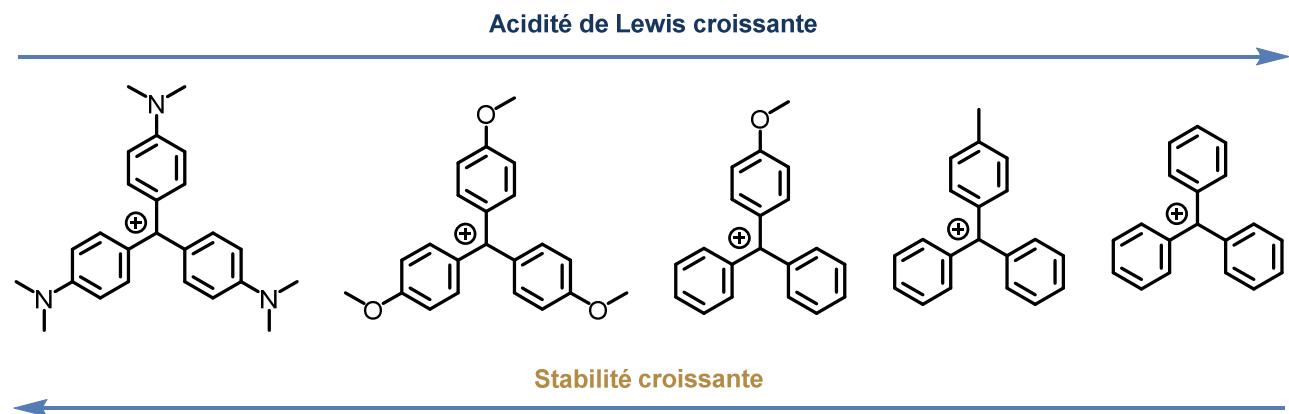


Figure 5 Classement de différents cations tritylium en fonction de leur acidité de Lewis et de leur stabilité thermodynamique

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

Comme pour les boranes, la géométrie trigonale plane des ions carbénium rend difficile l'accès à de tels composés pour la catalyse asymétrique. La relativement faible stabilité de ces cations rend pratiquement obligatoire leur stabilisation par au moins deux groupements aryles adjacents. Par ailleurs, la présence de protons en α du centre cationique ou en positions *ortho* et *para* des groupements aryles est source d'instabilité.^[85]

Des exemples de catalyse asymétrique employant des ions carbénium chiraux existent néanmoins. Kagan *et al.* ont décrit pour la première fois la préparation de cations carbénium portés par un squelette ferrocényle à chiralité planaire et leur emploi en tant que catalyseurs pour des cycloadditions de Diels-Alder.^[86,87] Dans tous les cas, les réactions étaient très efficaces en termes de conversion, mais aucune énantiomérité n'a pu être obtenue. La dégradation de ces cations et le relargage d'acides de Brønsted – également actifs en catalyse – sont vraisemblablement à l'origine de ces résultats.^[88]

La première preuve de concept a été rapportée en 1997 par le groupe de Chen.^[89] Le cation dibenzosuberylium chiral décrit peut catalyser des réactions de condensation aldoliques de Mukaiyama (**Schéma 10**). Les rendements et les excès énantiomériques obtenus sont très variables et dépendent fortement du contre-ion ou de substituants relativement éloignés du centre carbocationique réactif.

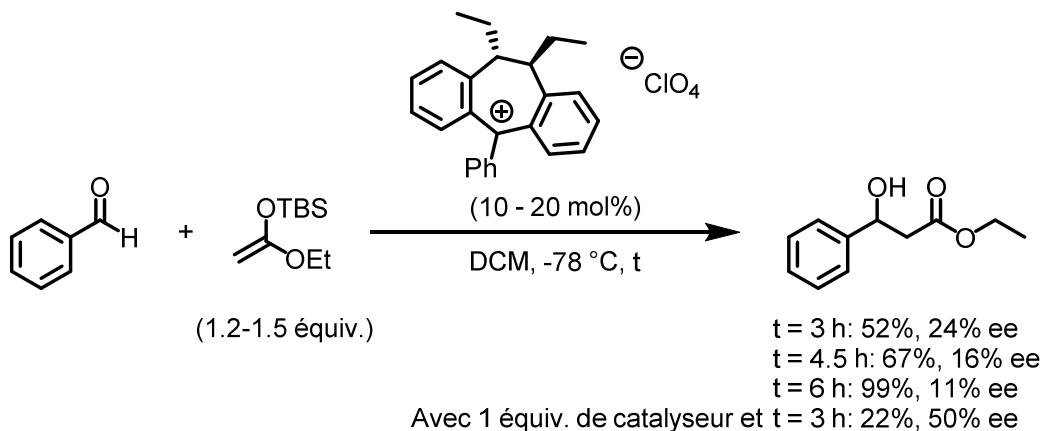


Schéma 10 Premier exemple de condensation aldolique de Mukaiyama catalysée par un cation carbénium chiral

Le temps de réaction joue également fortement sur les résultats obtenus par les auteurs, puisque de moins bons excès énantiomériques sont obtenus à mesure que la réaction avance. Ceci les conduit à conclure qu'un mécanisme de catalyse par un cation silylium achiral entre progressivement en jeu et vient concurrencer et surpasser l'action du cation carbénium chiral.

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

Pettus *et al.* ont décrit l'emploi de cations dibenzosubberylium chiraux similaires (en quantités stoechiométriques) pour des réactions d'abstraction d'hydrure oxydantes, et ont obtenu des excès énantiomériques allant de 43% à 53% (**Schéma 11**).^[90]

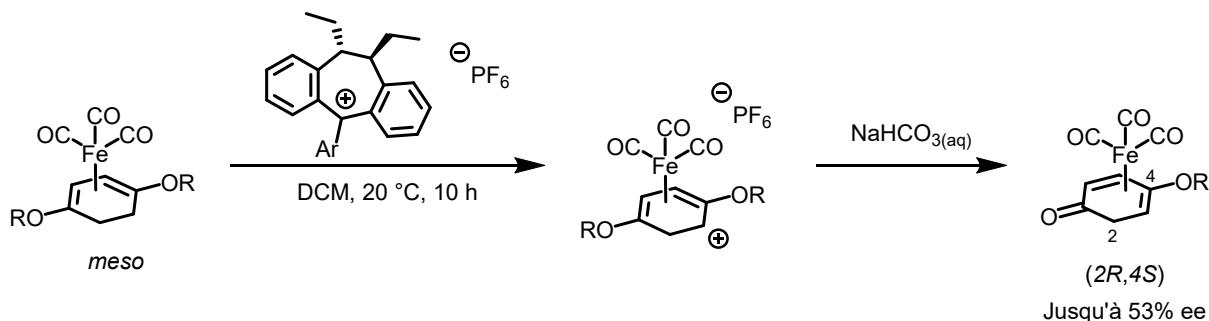


Schéma 11 Abstraction d'hydrure oxydante énantiomérisante par un cation carbénium chiral

Récemment, différents chercheurs ont étudié le potentiel en catalyse de cations tritylium achiraux appairés avec des anions chiraux. Ceci constitue une nouvelle approche prometteuse dans le domaine de la catalyse asymétrique par des cations carbonés.^[91-95]

B - Silicium

Le silicium est adjacent au carbone dans le groupe 14 du tableau périodique des éléments. Il est plus électropositif (électronégativité $\chi = 1.90$ sur l'échelle de Pauling) que le carbone ($\chi = 2.55$) et plus électronégatif que le germanium ($\chi = 2.01$). Notamment lorsqu'associés à des groupements électroattracteurs, les composés du silicium tétravalents sont capables de se coordiner à des bases de Lewis en étendant leur sphère de coordination pour former des complexes hypercoordinés.^[96,97]

Les cations silylium sont les analogues des cations carbénium présentés plus tôt (*vide supra*). Ils sont trivalents et de structure tridimensionnelle trigonale plane. La préparation de cations silylium en phase condensée (liquide ou solide) a été soumise à controverses^[98] et a longtemps été un défi pour les chimistes de synthèse.^[99,100] Les cations silylium sont extrêmement acides de Lewis^[101] du fait de leur orbitale atomique 3p vacante, qui ne peut être que faiblement stabilisée par (hyper)conjugaison avec les groupements organiques adjacents. Ces cations sont en conséquence communément trouvés sous une forme stabilisée par des donneurs électroniques neutres ou anioniques, de manière intra- ou intermoléculaire.^[100] Seuls trois cations silylium non stabilisés sont connus à l'heure actuelle (**Figure 6**).^[102-105]

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

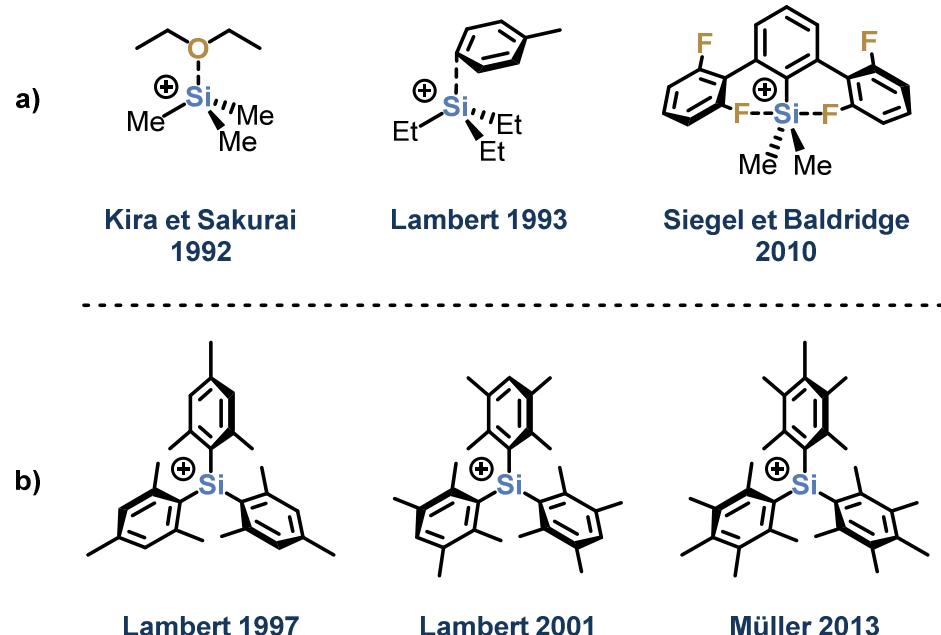


Figure 6 a) Structures sélectionnées de cations silylium stabilisés par des bases de Lewis¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ **b)** Structures des cations silylium « libres » connus

De nombreuses études ont été menées concernant l'activité catalytique des sels de silylium, notamment pour des réactions d'hydrodéfluoruration de fluoroalcanes, d'hydrosilylation, de condensation aldolique de Mukaiyama ou encore d'allylation de Hosomi-Sakurai.^[100] Dans tous ces cas, le cation silylium introduit ne joue pas un rôle de catalyseur, mais plutôt d'initiateur. Ce cation est en effet consommé de manière irréversible, mais génère par sa réaction un nouveau cation silylium (qui peut être identique au premier !) qui va pouvoir initier un nouveau « cycle catalytique » et ainsi propager la réaction. Il existe toutefois des cas où les cations silylium peuvent être employés comme « vrais » catalyseurs, notamment pour des cycloadditions de Diels-Alder. Dans ce dernier cas, il est envisageable d'introduire un cation silylium chiral afin d'induire de l'énanthiosélectivité.^[109-113]

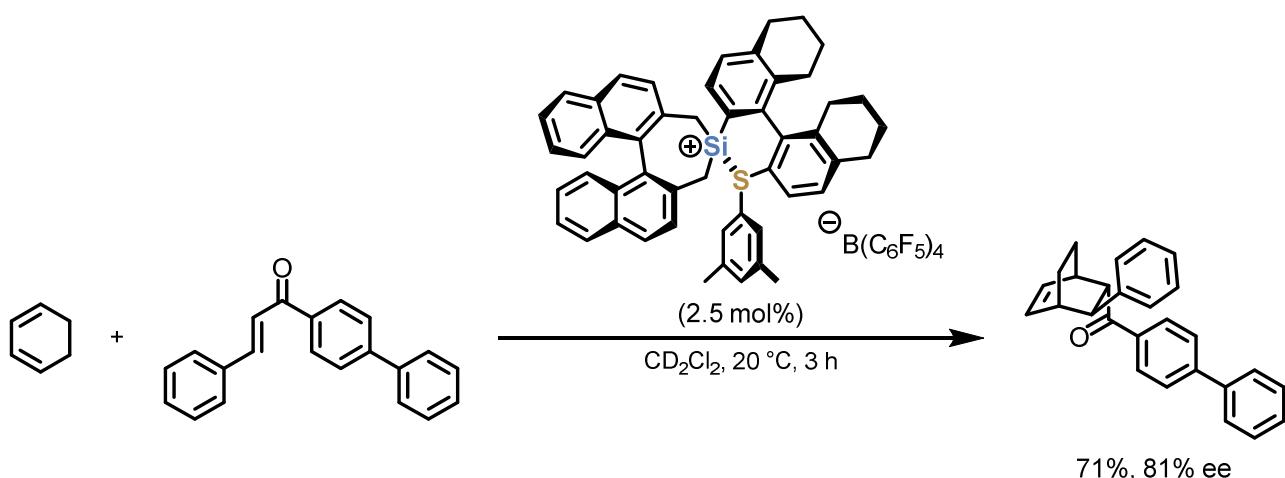


Schéma 12 Cycloaddition de Diels-Alder énanthiosélective catalysée par un sel de silylium chiral

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

Les cycloadditions de Diels-Alder sont les seules applications connues actuellement pour les cations silylium en catalyse asymétrique. De bons excès énantiomériques peuvent être obtenus (jusqu'à 81%), mais concernent une classe de substrats particulière. La synthèse des sels de silylium est complexe et ils ne peuvent être manipulés qu'en conditions parfaitement anhydres. Ces aspects freinent vraisemblablement le développement de la catalyse asymétrique par ce type d'espèces.

Les groupes d'Oestreich, Landais et Müller ont décrit la synthèse de cations silylium stabilisés de manière intramoléculaire par des bases de Lewis, dont l'atome de silicium possède une chiralité centrale contrôlée (**Figure 7**).^[114-117] Ces composés n'ont pas été employés en catalyse asymétrique, ou alors sans succès.

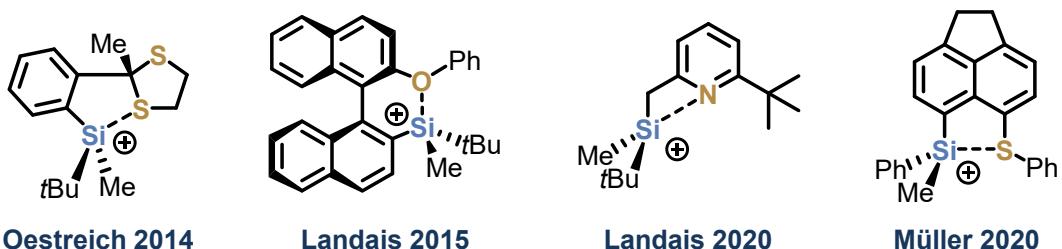


Figure 7 Structures sélectionnées de cations silylium possédant une chiralité centrale contrôlée sur l'atome de silicium

Comme dans le cas des cations tritylium (*vide supra*), la stratégie consistant à employer des cations silylium achiraux appairés avec des anions chiraux énantioenrichis pour la catalyse asymétrique a été étudiée. Les travaux de List *et al.* utilisant des anions imidodiphosphorimidate (IDPi) en sont des exemples représentatifs.^[118]

C - Germanium

Des acides de Lewis basés sur le germanium ont déjà été décrits. Leur réactivité est globalement similaire à celle des acides de Lewis silylés, et leur utilisation en catalyse, notamment pour l'activation de liaisons C-F commence à émerger.^[119-121]

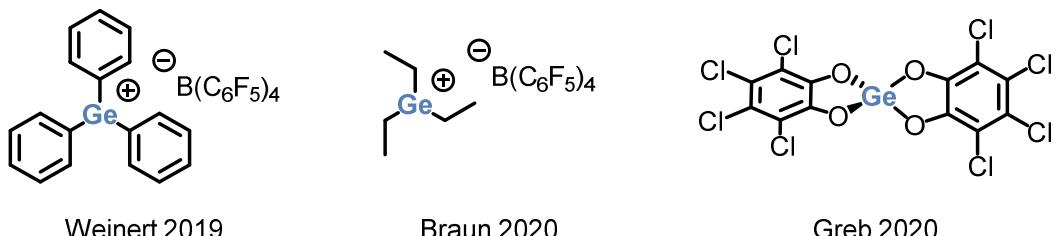


Figure 8 Structures sélectionnées d'acides de Lewis basés sur le germanium utilisés en catalyse

III - Composés non métalliques du groupe 15

acides de Lewis

1 - Cations phosphonium électrophiles achiraux

A - Découverte des propriétés acides de Lewis des composés du phosphore

Les composés du phosphore à l'état d'oxydation +III (phosphines) sont courants et possèdent un doublet non liant d'électrons. De fait, ces espèces sont généralement considérées comme des bases de Lewis. À l'état d'oxydation +V, les composés tétracoordinés (cations phosphonium) ou pentacoordinés (phosphoranes) sont en revanche reconnus pour leurs propriétés acides de Lewis.

Dans les années 1950, les composés pentacoordinés du phosphore(V) ont été identifiés comme pouvant se coordiner à des bases de Lewis, telles que la pyridine.^[122] Dès lors, les produits de coordination entre PF_5 et PCl_5 et un grand nombre de bases de Lewis ont été étudiés en détail.^[123] Mises à part ces études sur la coordination des phosphoranes, une importance limitée a été accordée à la réactivité du phosphore(V) en tant qu'acide de Lewis au XXe siècle, malgré certains travaux précurseurs.^[123,124]

Les cations phosphonium sont électroniquement saturés puisqu'ils possèdent 8 électrons de valence malgré leur charge positive. Pour pouvoir agir en tant qu'acides de Lewis, ces espèces doivent pouvoir entrer en interaction avec un donneur d'électrons, *via* leur orbitale moléculaire basse vacante σ^* antiliante, qui doit être suffisamment basse en énergie. Cette interaction $n \rightarrow \sigma^*$ nécessite que le phosphore étende sa sphère de coordination et entre dans un état hypervalent.^[96,125] La géométrie autour du phosphore est alors bipyramide trigonale. La nouvelle liaison hypervalente à 3 centres et 4 électrons est stabilisée par la présence de ligands électroattracteurs (EWG, *electron withdrawing group*) en position apicale (axiale) (**Schéma 13**).^[125,126] Les phosphoranes peuvent réagir de manière analogue pour former des composés du phosphore hexavalents, de géométrie octaédrique.^[123]

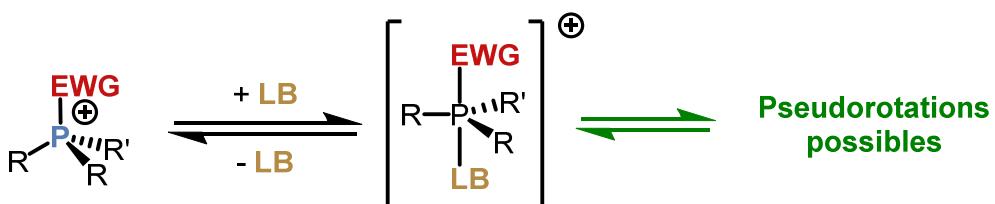


Schéma 13 Interaction réversible d'un cation phosphonium avec une base de Lewis pour former un composé hypervalent de géométrie bipyramide trigonale

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

Les ylures de phosphonium sont des exemples typiques d'applications du phosphore(V) en tant qu'acide de Lewis. Dans la réaction d'oléfination de Wittig^[127], le carbone en position α de l'ylure joue un rôle de base de Lewis/nucléophile, tandis que le centre phosphonium agit comme un acide de Lewis/électrophile (**Schéma 14**).

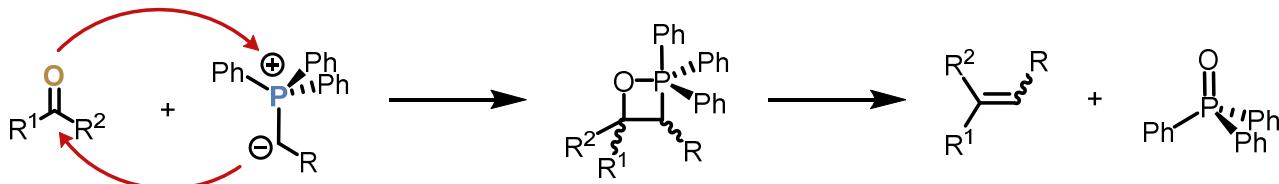


Schéma 14 Mécanisme simplifié de la réaction d'oléfination de Wittig

En 1989, Mukaiyama *et al.* ont rapporté pour la première fois l'utilisation de sels de phosphonium en catalyse acide de Lewis. Ce groupe a utilisé des dications diphosphonium pour catalyser des réactions de condensation aldolique d'éthers d'énol (silylés ou non) sur des composés carbonylés ou des imines (**Schéma 15**).^[128,129] Ce dernier exemple est intéressant puisqu'il démontre l'intérêt du cation phosphonium : celui-ci n'est en effet pas neutralisé par l'amine produite au cours de la réaction, contrairement à d'autres acides de Lewis plus communs comme TiCl_4 ou SnCl_4 . Ce type de condensations employant des éthers d'énol silylés comme nucléophiles sont aujourd'hui connues sous le nom d'« additions aldoliques de Mukaiyama » et sont classiquement catalysées par des acides de Lewis.

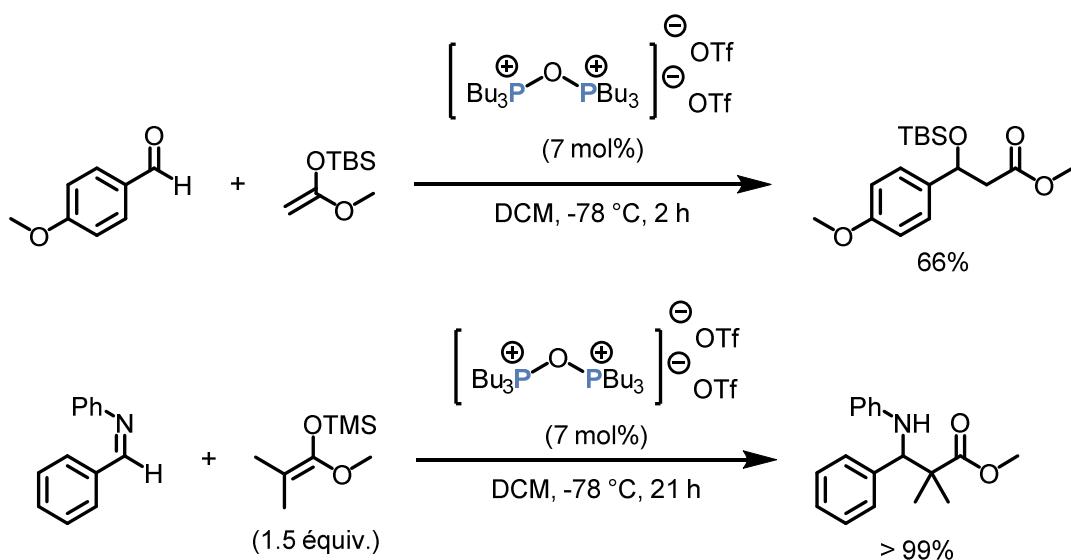


Schéma 15 Condensations aldoliques de Mukaiyama catalysées par un sel de diphosphonium

En étudiant l'influence du contre-ion sur la performance d'un cation phosphonium donné pour des réactions de Wittig, le groupe de Hon a découvert que le sel $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{COCH}_3][\text{Br}]$ pouvait servir de catalyseur pour des réactions de protection/déprotection d'alcools^[130,131] ou pour la cyclotrimérisation d'aldéhydes.^[132] Le catalyseur est suffisamment sélectif pour protéger des

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

alcools tertiaires qui subissent une déshydratation quasi-complète en présence de catalyseurs acides de Brønsted tels que l'acide *para*-toluènesulfonique. Étonnamment, ces réactions peuvent aussi être catalysées par des cations sulfonium de façon très efficace.^[131] Le rôle véritablement joué par ce sel de phosphonium n'a pas été déterminé, et les auteurs suggèrent qu'un mécanisme de catalyse acide de Brønsted puisse éventuellement être à l'œuvre.

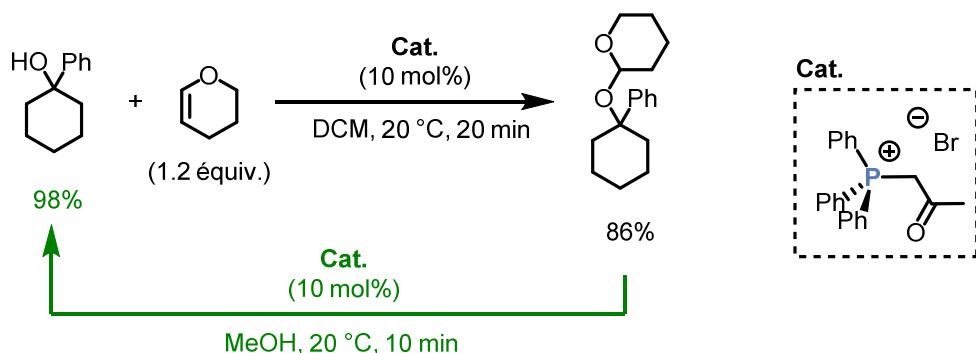


Schéma 16 Exemple d'application du sel de phosphonium $[Ph_3PCH_2COCH_3][Br]$ pour la protection d'un alcool tertiaire par le dihydropyranane et sa déprotection par méthanolysé (en vert)

Pour les sels de phosphonium possédant au moins un groupement alkyle, la possibilité que ceux-ci puissent relarguer des protons H^+ et donc agir comme des acides de Brønsted ne peut effectivement pas être exclue.^[59] Des sels de ce type ont été utilisés pour la silylcyanation d'aldéhydes et de cétones,^[133,134] pour catalyser des réactions de type Morita-Baylis-Hillman^[135], pour la *N,N*-diméthylation d'anilines primaires,^[136] ou plus récemment pour des réactions de type Friedel-Crafts.^[137]

Un peu moins de 20 ans séparent les travaux pionniers de Mukaiyama de ceux de Terada *et al.* qui s'intéressent à nouveau à l'application des sels de phosphonium non alkylés en tant qu'acides de Lewis. Ce groupe a préparé différents sels de phosphonium et démontré leur caractère acide de Lewis en observant leur coordination avec le DMF. Ces sels ont ensuite été employés pour catalyser des cycloadditions de Diels-Alder.^[138]

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

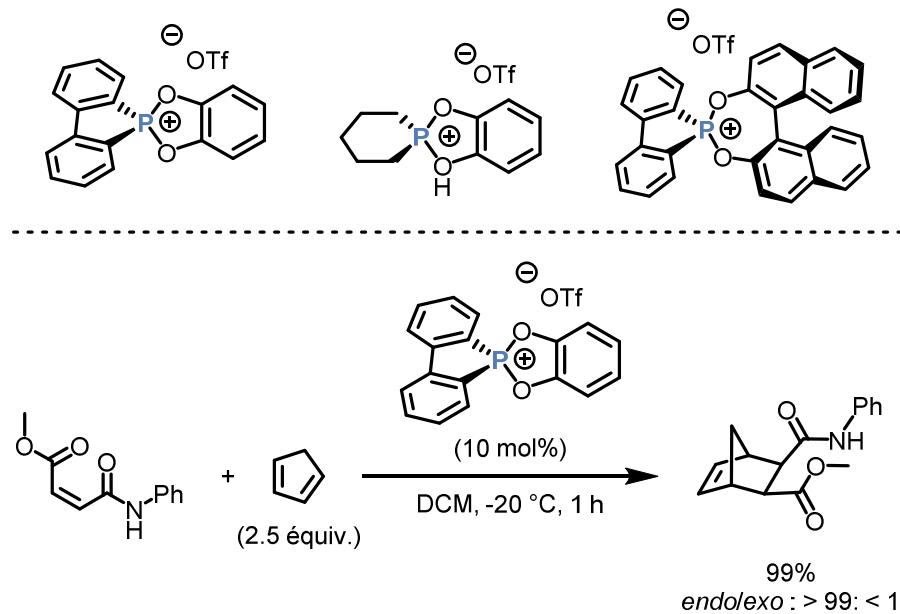


Schéma 17 Structures de sels de phosphonium développés par Terada et al. et exemple d'application d'un de ces sels pour des cycloadditions de Diels-Alder

Gabbaï *et al.* ont rapporté un exemple de composé comportant un cation phosphonium et un borane. Les propriétés acides de Lewis de ces deux groupements ont été utilisées de manière coopérative pour complexer des ions fluorure (**Figure 9**).^[139]

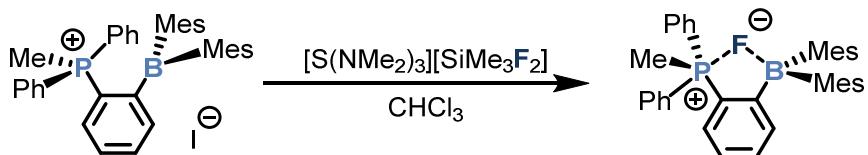


Figure 9 Synthèse et structure d'un complexe entre un ion fluorure et un composé comportant un groupement borane et un groupement phosphonium tous deux acides de Lewis

Récemment, Chitnis *et al.* ont préparé le phosphorane $\text{P}(\text{OC}_6\text{F}_5)_5$ et étudié expérimentalement son acidité de Lewis par complexation avec des anions (fluorure F^- ou pentafluorophénolate $\text{F}_5\text{C}_6\text{O}^-$).^[140] La FIA calculée pour cet acide de Lewis est de 497 kJ/mol en phase gaz et de 354 kJ/mol lorsque la solvatation par le DCM est prise en compte (COSMO). Ces travaux démontrent que la prise en compte des effets de solvatation pour la détermination de l'acidité de Lewis peut être importante même pour des acides de Lewis neutres.

Au-delà des exemples présentés, il est à noter que les sels de phosphonium peuvent également être employés en tant que liquides ioniques possédant une activité catalytique en tant qu'acides de Lewis.^[141,142] La principale application des sels de phosphonium se trouve dans leur emploi en tant que catalyseurs à transfert de phase (*vide infra*).^[125]

B - Cations phosphonium électrophiles : stratégie d'*Umpolung*

a - Cations fluorophosphonium

Dans les années 1960 et 1970, différents groupes se sont intéressés aux propriétés des composés organiques comportant une ou plusieurs liaisons P-F. Des études antérieures sur la synthèse de sels de chlorophosphonium^[143] ainsi que sur les propriétés des organofluorophosphoranes^[144] ont conduit Seel et Bassler à décrire la préparation des premiers sels de trialkylfluorophosphonium.^[145] Ces travaux sont restés largement observatoires, et il n'est pas fait mention d'une quelconque application de ces espèces.

Au début des années 2010, le groupe de Douglas W. Stephan reprend les méthodologies de ces travaux pour accéder à des cations fluorophosphonium fortement acides de Lewis, à partir de phosphines pauvres en électrons (**Figure 10**).^[19,146]

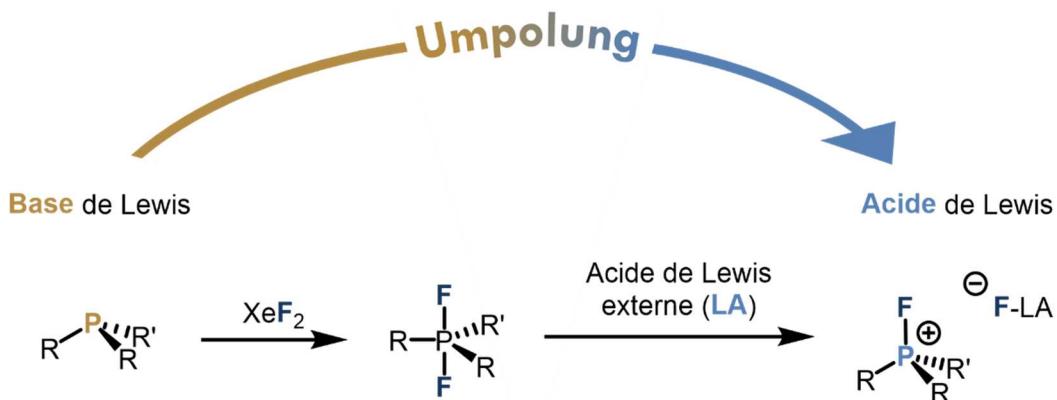


Figure 10 Méthodologie d'*Umpolung* pour la préparation de sels de fluorophosphonium à partir de phosphines

Ce renversement de la réactivité des phosphines sera plus tard nommé « *Umpolung* » (inversion des pôles).^[147] Cette terminologie sera reprise tout au long de ce manuscrit et concernera en particulier la stratégie décrite à la **Figure 10**.

Typiquement, une triarylphosphine est traitée par le difluorure de xénon. La phosphine est oxydée et doublement fluorée, ce qui conduit au difluorophosphorane en libérant du xénon élémentaire comme seul sous-produit théorique de la réaction. Il existe un grand nombre d'autres méthodes permettant d'accéder à ces difluorophosphoranes R_3PF_2 . Les deux voies possibles sont la fluoration oxydante de phosphines (utilisant des réactifs tels que F_2 , COF_2 , IF_5 , MoF_6 etc.) ou la réaction d'oxydes ou de sulfures de phosphines avec SF_4 ou SbF_3 .^[148] Toutefois, XeF_2 présente l'avantage d'être un solide disponible commercialement, relativement stable et facile à employer, par rapport aux autres réactifs pouvant être utilisés.^[149,150]

Le difluorophosphorane est alors mis en réaction avec un acide de Lewis fort qui procède à l'abstraction d'un ion fluorure (**Figure 10**). Un sel de fluorophosphonium est alors obtenu. La

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

forte acidité de Lewis de ces espèces est attribuée à leur orbitale antiliante σ^* , basse en énergie et orientée à l'opposé du ligand fluoré.^[126] Cette séquence réactionnelle représente formellement une *Umpolung* des bases de Lewis que sont les phosphines, qui sont transformées en forts acides de Lewis.

Stephan *et al.* réalisent d'abord l'*Umpolung* d'une phosphine sans l'utilisation d'un acide de Lewis externe. C'est en fait un amidure de lithium qui vient substituer un des deux atomes de fluor du difluorophosphorane. Un amidophosphorane est ainsi obtenu. Le caractère acide de Lewis de l'atome de phosphore est avéré par sa capacité à piéger le CO₂, de concert avec l'amidure basique (**Schéma 18**).^[146]

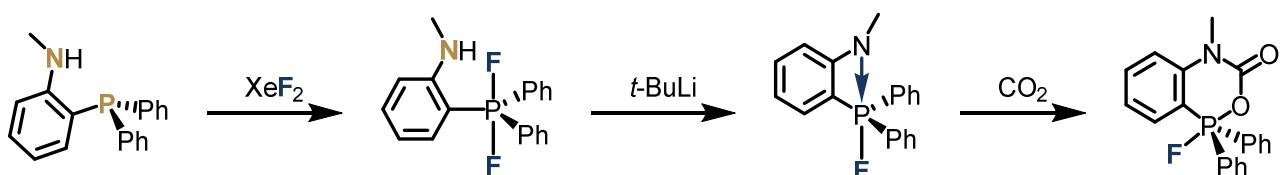


Schéma 18 Préparation d'un amidophosphorane par *Umpolung* d'une phosphine et piégeage du CO₂

Stephan *et al.* décrivent plus tard la préparation et l'étude de l'acidité de Lewis de sels de fluorophosphonium par la méthodologie donnée en **Figure 10**.^[151] Ils décrivent ensuite la préparation du sel [PF(C₆F₅)₃][B(C₆F₅)₄] par *Umpolung* de la tris(pentafluorophényl)phosphine P(C₆F₅)₃. L'intérêt de ce composé est démontré par sa capacité à catalyser l'hydrodéfluoruration catalytique de fluoroalcanes^[19] puis l'hydrosilylation catalytique d'oléfines.^[152]

Ces premiers travaux conduiront le groupe à poursuivre leurs investigations de la réactivité de ce type d'espèces en les utilisant pour l'hydrogénéation par transfert d'oléfines.^[153] La notion de « cations phosphonium électrophiles » (*electrophilic phosphonium cations*, EPCs) est introduite en même temps, et est depuis lors utilisée pour regrouper tous les dérivés de cations phosphonium suffisamment électrophiles pour être utilisés en catalyse acide de Lewis.

Une liste des articles de Stephan *et al.* décrivant la synthèse de nouveaux sels de fluorophosphonium ainsi que la structure de ces derniers est donnée (**Figure 11**). La plupart de ces sels ont été utilisés comme catalyseurs acides de Lewis pour diverses réactions (*vide infra*). Certaines structures d'EPCs présentées ne sont plus uniquement des cations fluorophosphonium issus de l'*Umpolung* de « simples » triarylphosphines, mais des cations dont les structures sont plus complexes et ont un effet direct sur l'acidité de Lewis du composé.^[124,147] De manière intuitive, une phosphine possédant des substituants perfluorés comme C₆F₅ possède une forte acidité de Lewis. De même, les espèces di- ou tricationiques ou en tandem avec un borane ont généralement une forte acidité de Lewis.

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

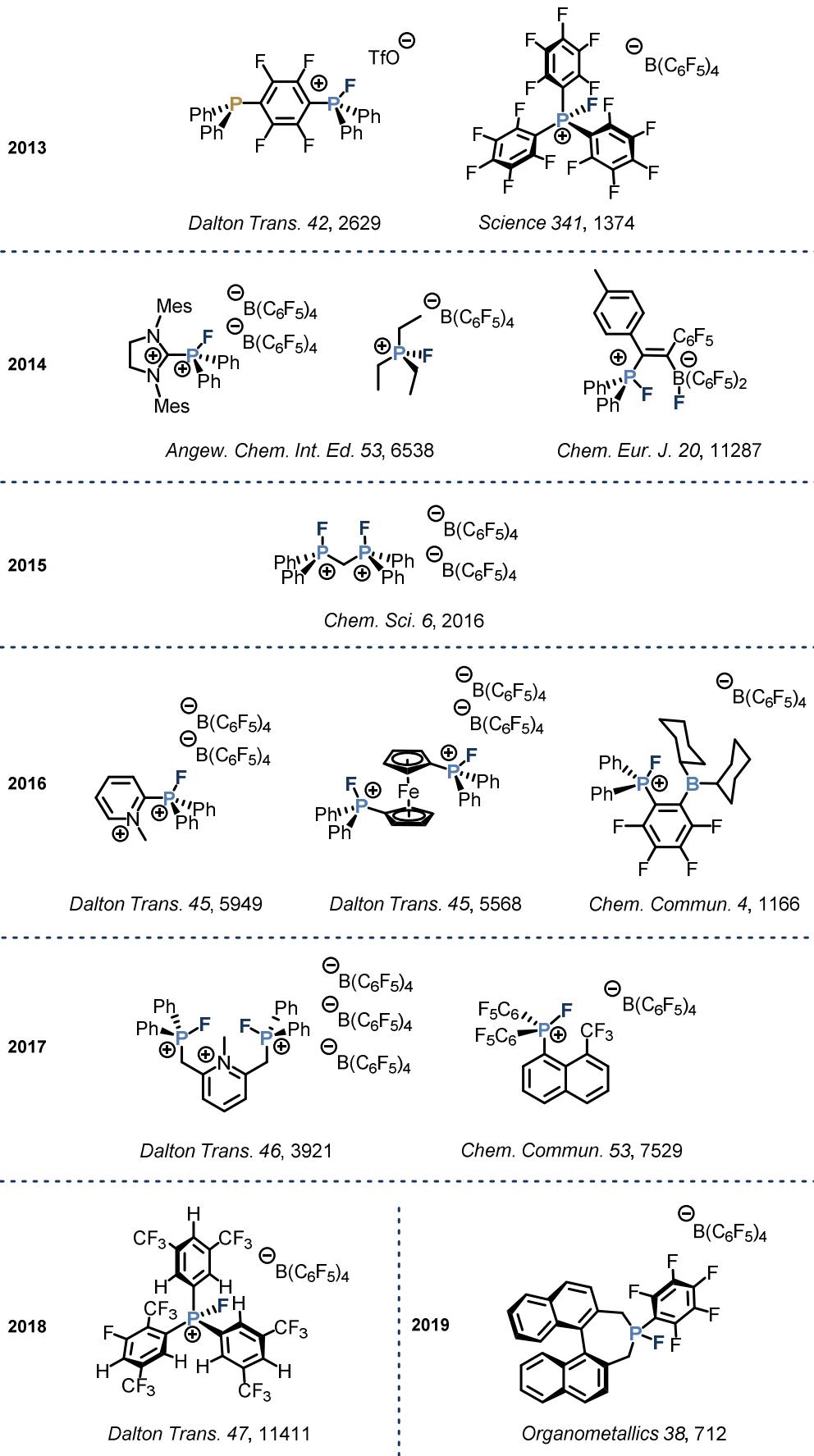


Figure 11 Structures importantes de sels de fluorophosphonium décrits par Stephan et al.

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

D'autres groupes se sont depuis intéressés à la préparation de sels de fluorophosphonium, sans en décrire pour l'instant les possibles applications.^[154,155] En 2019 de manière notable, Beckmann *et al.* ont décrit pour la première fois la préparation de cations difluorophosphonium $R_2PF_2^+$ en appliquant la même méthodologie d'*Umpolung* à une fluorophosphine R_2PF . Par protonation ou silylation de la même fluorophosphine, les cations R_2PF-H^+ et $R_2PF-SiEt_3^+$ ont pu être préparés (**Figure 12**). Ces composés n'ont pas été utilisés en catalyse.^[156]

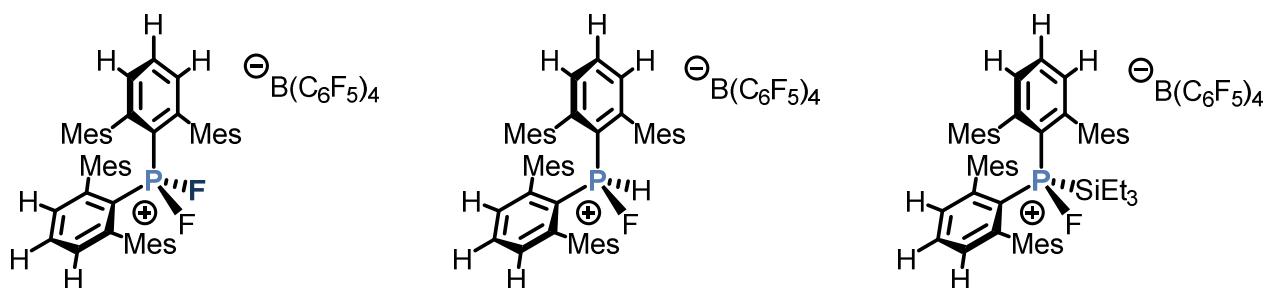


Figure 12 Structure des sel $[R_2PF_2][B(C_6F_5)_4]$, $[R_2PFH][B(C_6F_5)_4]$ et $[R_2PFSiEt_3][B(C_6F_5)_4]$ ($R = 2,6\text{-Mes}_2C_6H_3$) préparés par Beckmann *et al.*

Très récemment, Togni *et al.* ont décrit une nouvelle méthode d'accès à des difluorophosphoranes. Ce groupe a pu préparer de nouveaux cations fluorophosphonium et difluorophosphonium à partir des produits obtenus.^[157] Leur stratégie ne consiste cette fois plus en la fluoration *oxydante* de phosphines, mais en la fluoration *désoxygénante* d'oxydes de phosphine (**Schéma 19**). Cette méthodologie possède l'avantage de se passer du réactif XeF_2 , coûteux et fortement oxydant, puisqu'elle n'utilise que du chlorure d'oxalyle ($COCl)_2$ et du fluorure de potassium KF . Par ailleurs, les oxydes de phosphine sont généralement bien plus stables et faciles à manipuler que les phosphines. Pour l'heure, ces composés n'ont pas non plus été employés en catalyse.

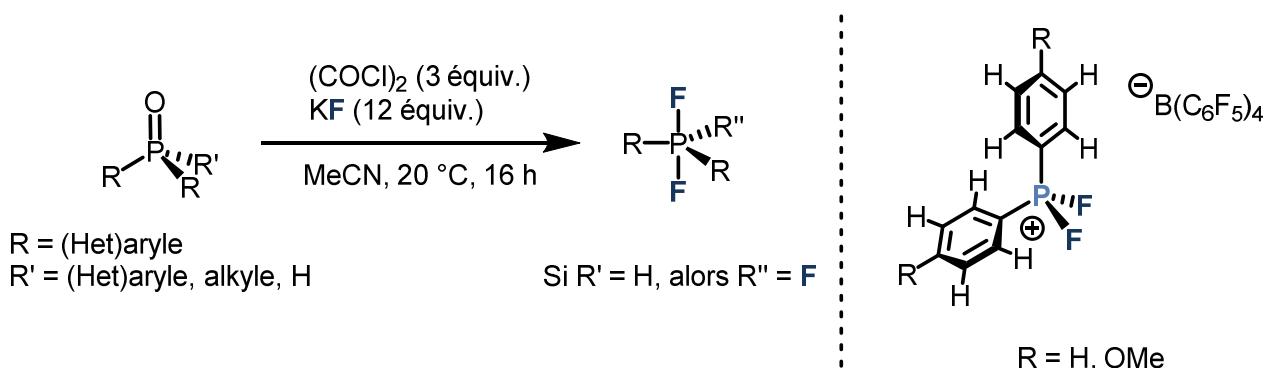


Schéma 19 Stratégie d'accès à des difluorophosphoranes décrite par Togni *et al.* Structure des sels de difluorophosphonium obtenus après abstraction de fluorure à l'aide de $[Et_3Si^+C_7H_8][B(C_6F_5)_4]$ sur des trifluorophosphoranes

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

Dans la plupart des cas, les sels de fluorophosphonium ont été utilisés en catalyse acide de Lewis (**Figure 13**). D'autres acides de Lewis du bloc p, tels que des composés de l'aluminium, du silicium ou du bore (entre autres) ont déjà été utilisés pour certaines de ces réactions. Toutefois, ces EPCs s'en distinguent du fait que leur acidité de Lewis est tirée de leur orbitale antiliante σ^* basse en énergie et non d'une orbitale p vacante.^[124,147,158,159]

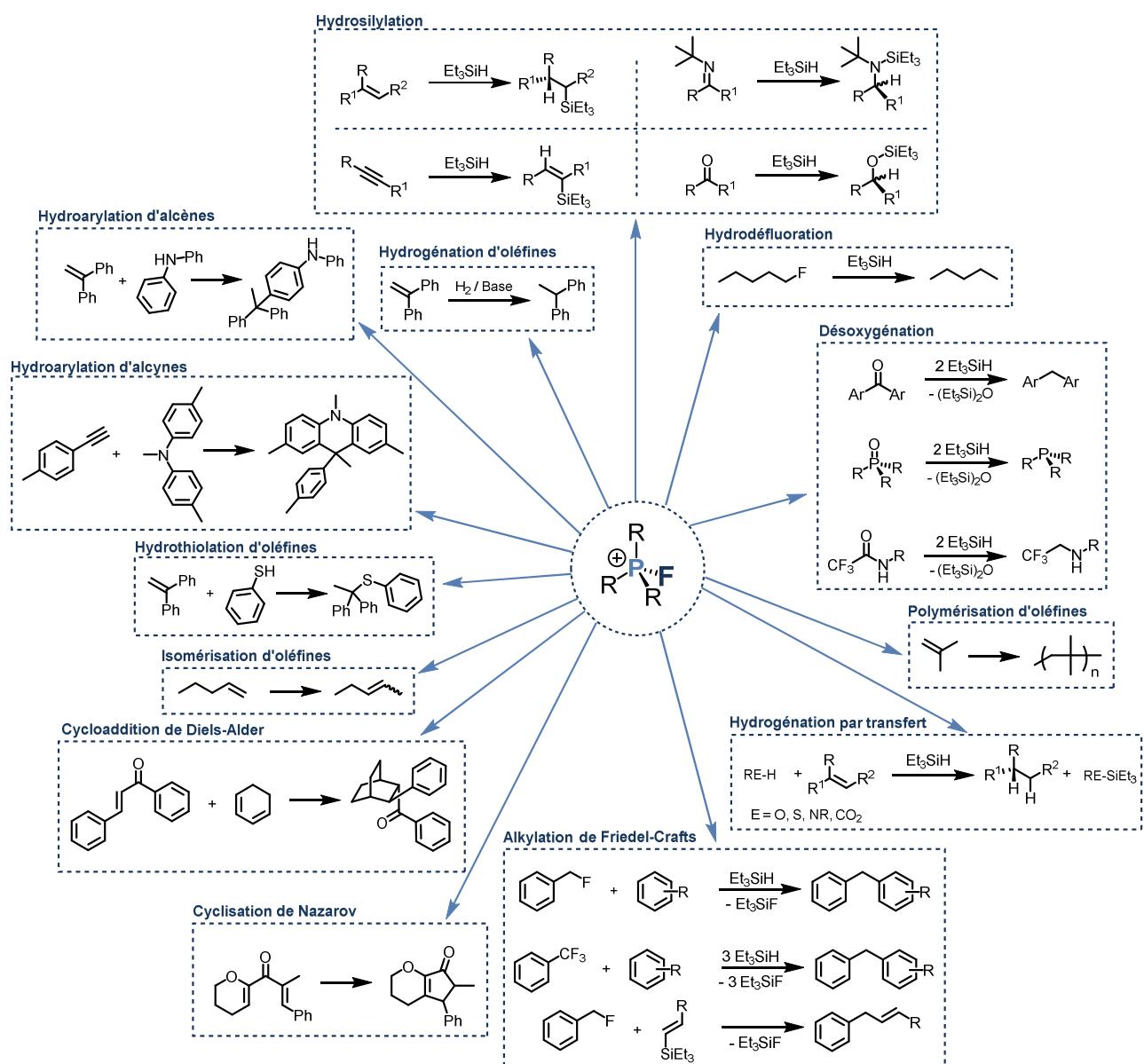


Figure 13 Applications catalytiques possibles des cations fluorophosphonium

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

b - Émergence d'autres types de cations phosphonium fortement acides de Lewis

Si de nombreux cations fluorophosphonium ont été préparés et utilisés en catalyse, la présence du ligand fluoré autour du phosphore n'est pas une condition strictement nécessaire pour créer de puissants EPCs.

Le sel de chlorophosphonium présenté ci-dessous, de structure similaire à un sel de fluorophosphonium déjà connu^[29], permet de catalyser la désoxygénation de la benzophénone de façon quantitative (**Schéma 20**).^[160]

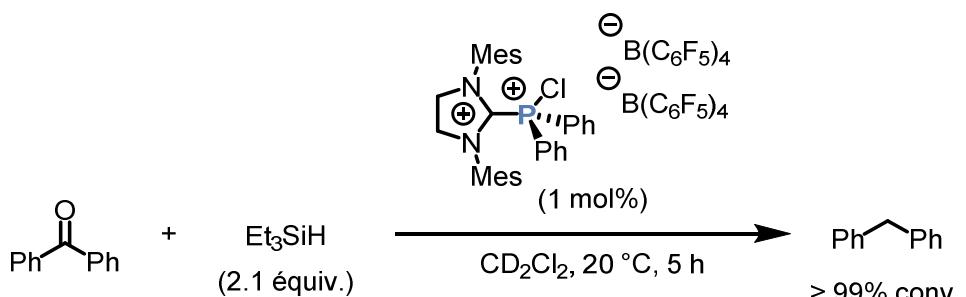


Schéma 20 Désoxygénation catalytique de la benzophénone par un sel de chlorophosphonium

La conversion désigne ici la conversion du substrat vers le produit de désoxygénation désiré

L'augmentation de l'acidité de Lewis, par l'augmentation du nombre n d'atomes de fluor du cation bromophosphonium $[\text{BrP}(\text{C}_6\text{F}_5\text{H}_{5-n})_3]^+$ permet de stabiliser des réseaux d'anions polybromures de tailles croissantes, et allant jusqu'à $[\text{Br}_{20}]^-$. Ces anions ont ainsi été caractérisés par diffractométrie de rayons X (**Figure 14**).^[161]

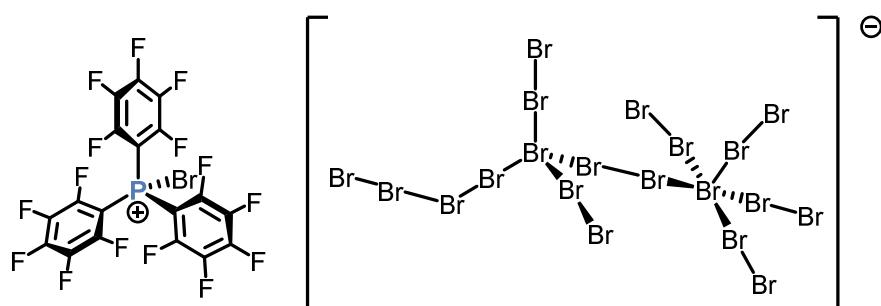


Figure 14 Structure du sel $[(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PBr}][\text{Br}_{20}]$ composé d'un cation bromophosphonium et d'un réseau d'anions éicosabromure

Stephan *et al.* ont récemment rapporté la synthèse d'un sel du dication $[\text{Cp}^*\text{P}]^{2+}$ qui a pu être caractérisé par diffractométrie de rayons X sous forme d'un complexe avec le toluène.^[162] Ce cation très réactif peut notamment abstraire un ion chlorure de Et_3SiCl ou un ion fluorure de

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

l'anion SbF_6^- (**Schéma 21**). Ce dernier exemple confirme le caractère superacide de Lewis de ce cation.

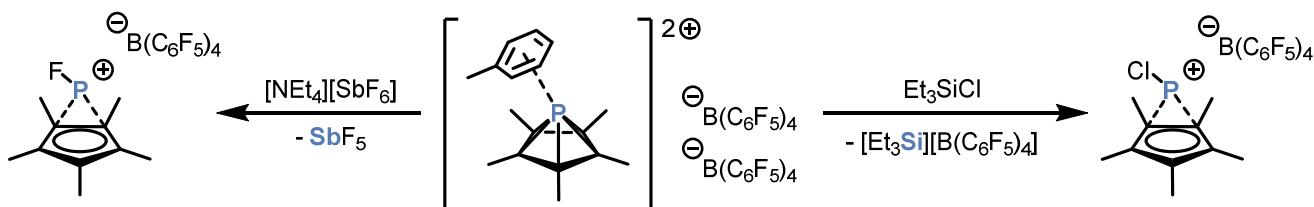
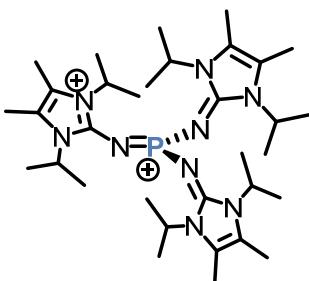
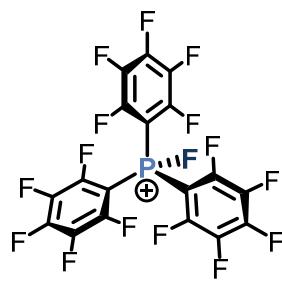


Schéma 21 Structure et réactions séLECTIONNÉES pour le dication $[\text{Cp}^*\text{P}]^{2+}$

En 2019, Dielmann *et al.* ont décrit la préparation d'un dication dérivé du phosphore(V) coordonné par trois ligands imine *N*-hétérocycliques. Cette espèce est capable d'activer des liaisons C-F, d'abstraire un ion fluorure de l'anion SbF_6^- , et présente une acidité de Lewis considérablement supérieure à celle de $[\text{PF}(\text{C}_6\text{F}_5)_3][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ (**Figure 15**).^[163]



Gutmann-Beckett AN = 117
FIA en phase gaz = 904
FIA dans le DCM (CPCM) = 318



Gutmann-Beckett AN = 111
FIA en phase gaz = 753
FIA dans le DCM (CPCM) = 298

Figure 15 Comparaison des acidités de Lewis décrites pour deux cations phosphonium extrêmement acides de Lewis

C - Vers des EPCs stables à l'air

L'inconvénient majeur des cations fluorophosphonium et des autres EPCs présentés plus tôt est leur complète intolérance vis-à-vis de l'eau et de l'humidité de l'air (**Schéma 22**). Ils ne peuvent être manipulés que sous atmosphère inerte. Par exemple, en solution dans le bromobenzène, le sel $[\text{PF}(\text{C}_6\text{F}_5)_3][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ présente des signes d'hydrolyse après 1 min d'exposition à l'air.^[164] Cette réactivité est propre à ces types de cations phosphonium, puisque nombreux d'autres sont stables et peuvent être utilisés comme organocatalyseurs (éventuellement acides de Lewis), sans qu'une exclusion totale de l'eau ne soit nécessaire.^[125]

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

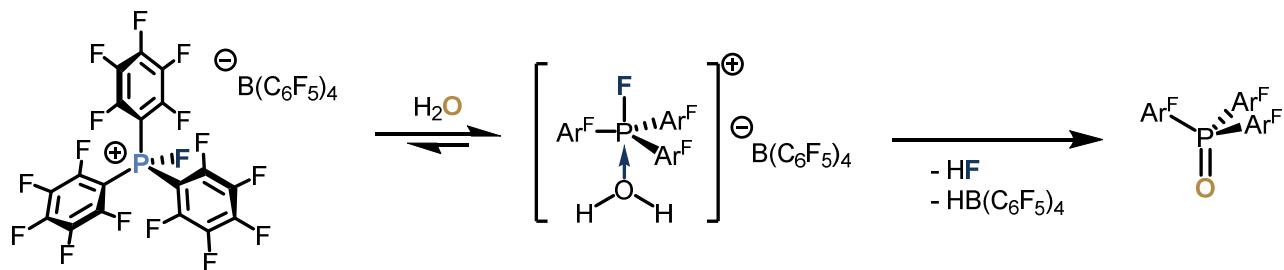


Schéma 22 Réaction de dégradation d'un cation fluorophosphonium en présence d'eau

La « fragilité » des EPCs présentés jusqu'ici provient principalement de la liaison P-X (X = F notamment), qui est facilement hydrolysable. Une molécule d'eau peut aisément s'additionner sur le centre phosphonium électrophile, générant ainsi l'oxyde de phosphine, une molécule de HX et une molécule de HA, où A est l'anion associé au halophosphonium.^[165] L'oxyde de phosphine n'est plus assez électrophile pour être utilisé en catalyse acide de Lewis et est donc indésirable. Il est à noter que les difluorophosphoranes PR_3F_2 sont également extrêmement sensibles à l'hydrolyse. Ceux-ci peuvent relarguer deux équivalents de HF pour un équivalent d'eau et de dihalophosphorane.

Après avoir remarqué que le sel du dication diphosphonium $[(\text{C}_{10}\text{H}_6)(\text{Ph}_2\text{P})_2]^{2+}$ est stable sous forme solide lorsqu'exposé à l'air pendant 24 h^[166], deux approches ont été suivies par Stephan *et al.* pour augmenter la stabilité de leurs EPCs. La première consiste en la « protection » de la liaison P-F par des substituants très encombrants : en remplaçant par exemple les groupements pentafluorophényle C_6F_5 par des groupements perchlorés C_6Cl_5 . Le sel $[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{C}_6\text{Cl}_5)_2\text{F}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ ne montre aucune trace de dégradation après plusieurs jours d'exposition à l'air.^[164] Cette stratégie est inspirée de la remarquable stabilité du tris(pentachlorophényl)borane vis-à-vis de l'eau par rapport à son homologue perfluoré.^[32]

La seconde approche consiste à substituer la fragile liaison P-F par un autre type de liaison, plus stable. Les EPCs de type $[\text{R}_3\text{P}-\text{OAr}]^+$ ne sont toutefois stables que quelques minutes lorsque exposés à l'air (**Figure 16**).^[158,165]

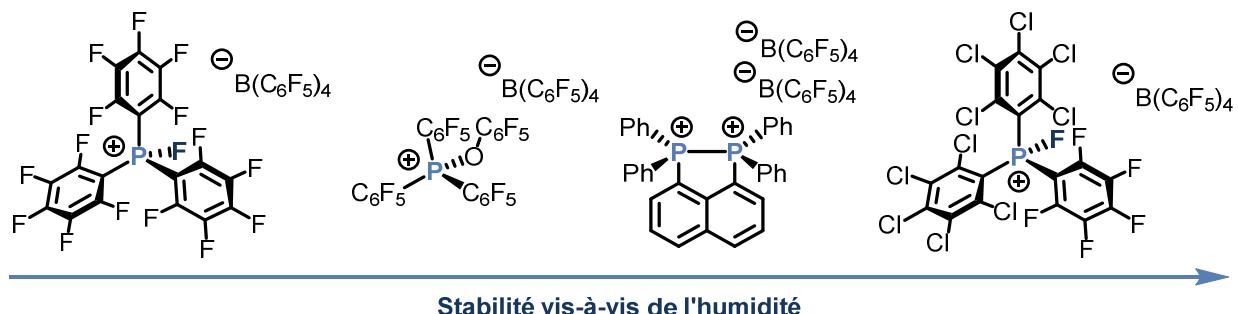


Figure 16 EPCs de stabilité limitée à l'air et à l'eau

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

De manière surprenante, les cations phosphonium substitués par un groupement cyclopropénium encombré ou pyridinium sont indéfiniment stables à l'air (**Figure 17**). Ces composés ont été utilisés comme amorceurs de réactions d'aldolisation de Mukaiyama.^[167]

Remplacer la fragile liaison P-F ou P-OAr de leurs précédentes générations d'EPCs par une liaison P-CF₃ a permis à Stephan *et al.* de préparer des EPCs remarquablement stables à l'air, à l'eau, aux alcools ou encore à l'acide, même chauffés jusqu'à 100 °C (**Figure 17**). Ces composés restent toutefois sensibles à la présence de bases telles que l'aniline.^[168]

Ce même groupe a aussi décrit la préparation et l'utilisation d'un sel de tri-phosphonium tricationique très stable même en présence de base, mais qui est faiblement acide de Lewis. Sa réactivité est liée à son caractère polycationique (**Figure 17**). Cette espèce s'est montrée efficace pour catalyser l'amination réductrice d'aldéhydes en présence de silanes.^[169]

Radosevich *et al.* ont décrit des EPCs dont le centre phosphoré possède un ligand tétradentate de type corrole (dérivé de la corrine). Le phosphore se voit ainsi contraint d'adopter une géométrie bipyramide tétragonale avec un site de coordination resté vacant en position apicale (équivalent à une pyramide à base carrée) (**Figure 17**). Ces composés sont parfaitement stables puisqu'ils peuvent coordiner une molécule d'eau de façon réversible et sans donner l'oxyde de phosphine. En effet, la géométrie imposée par le squelette corrole, en plus de la nécessaire élimination d'un ligand aryle rendent l'hydrolyse et donc la formation de l'oxyde de phosphine peu favorables.^[170]

Des acides de Lewis dicationiques, dont l'atome de phosphore(III) central est coordonné par un ligand *tert*-pyridine ont aussi été décrits (**Figure 17**). Ces acides sont stables à l'air et sont capables d'activer des liaisons C-F.^[171-173] Des dications P(V) homologues ont été préparés par oxydation de ces acides de Lewis à l'aide d'*ortho*-quinones.^[174] Aucune indication sur la stabilité de ces derniers n'a été donnée. L'acidité de Lewis de ces composés ne réside toutefois pas sur l'atome de phosphore central.

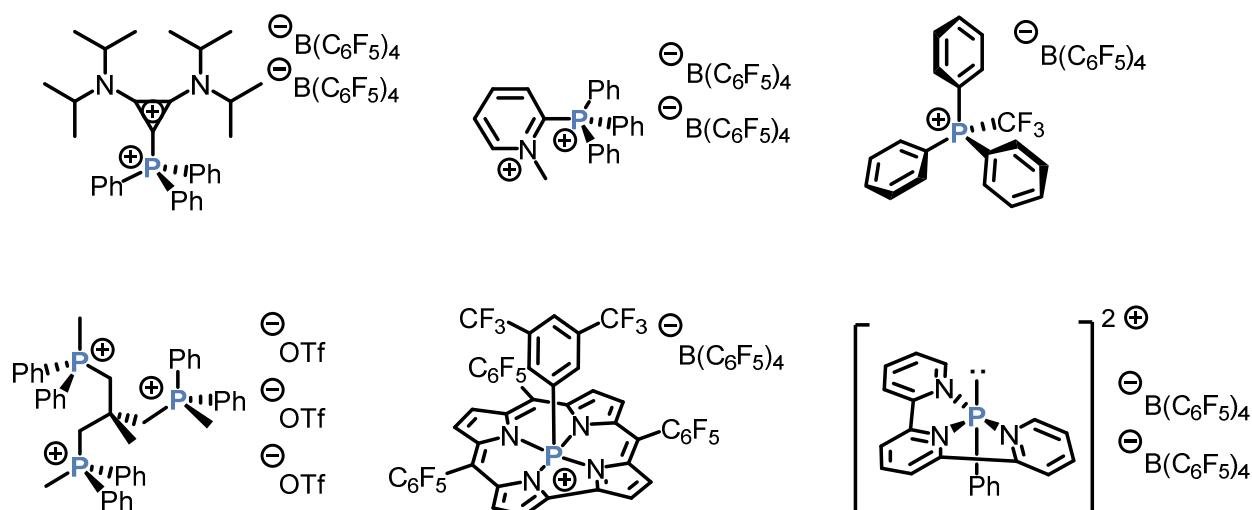


Figure 17 Exemples d'EPCs de plus grande stabilité vis-à-vis de l'air et de l'eau

De manière générale l'augmentation de la stabilité des EPCs vis-à-vis de l'eau ou de l'air est liée à une diminution de leur acidité de Lewis, par rapport aux premiers cations fluorophosphonium plus sensibles. Ces EPCs « stables » ont été utilisés comme acides de Lewis pour catalyser ou amorcer différents types de réactions (hydrodéfluoration, hydrosilylation, hydroarylation, aldolisation de Mukaiyama, etc.), et représentent donc un bon compromis entre réactivité et stabilité.

2 - Catalyse asymétrique par des composés acides de Lewis du phosphore

A - Cations phosphonium en catalyse à transfert de phase

La catalyse à transfert de phase est un des grands piliers de l'organocatalyse, aux côtés de la catalyse par des bases de Lewis.^[175] Le rôle d'un catalyseur à transfert de phase est d'accélérer une réaction chimique entre des réactifs qui ne sont pas solubles dans la même phase, en facilitant leur migration d'une phase à l'autre (**Schéma 23**).^[176] Classiquement, des sels d'ammonium ou de phosphonium quaternaires peuvent être utilisés en tant que catalyseurs à transfert de phase dans un système hétérogène liquide/liquide, pour accélérer des réactions entre des réactifs hydrophiles dissous dans une phase aqueuse (protique polaire) et des réactifs hydrophobes dissous dans une phase organique (aprotique apolaire).

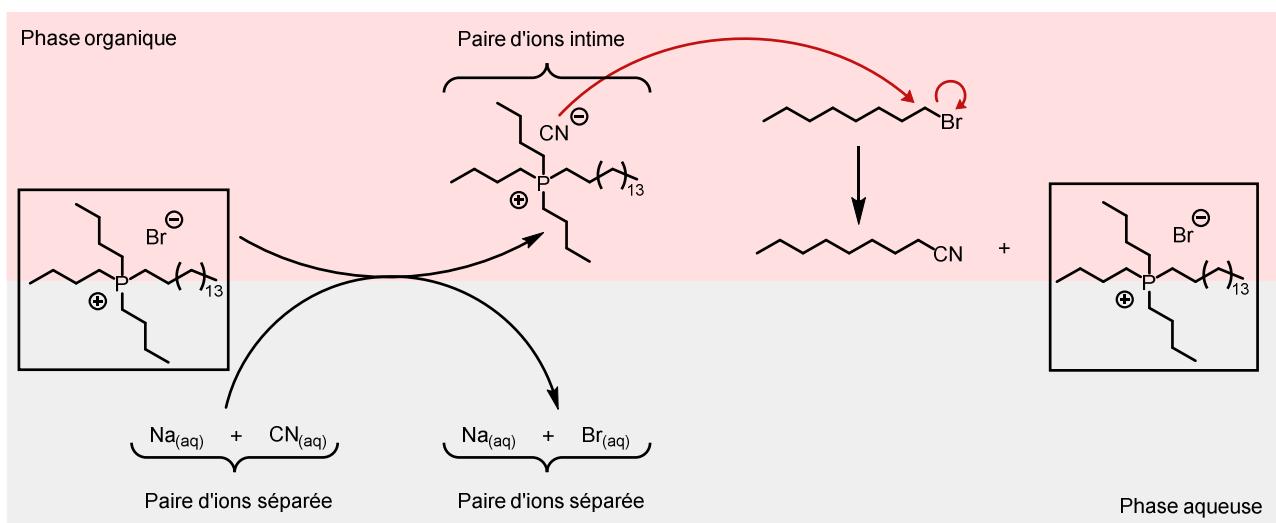


Schéma 23 Principe général de la catalyse à transfert de phase

L'exemple choisi est une réaction de substitution nucléophile entre le bromure d'octyle insoluble en phase aqueuse et le cyanure de sodium insoluble en phase organique. Le sel de phosphonium joue le rôle de catalyseur à transfert de phase pour solubiliser les ions cyanure dans la phase organique et permettre à la réaction d'avoir lieu. À 105 °C, la réaction est complète après 90 min. Aucune réaction n'a lieu en l'absence du catalyseur à transfert de phase.

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

Les cations phosphonium employés ne sont pas particulièrement acides de Lewis. Ils sont plutôt choisis pour leur nature à la fois hydrophile et lipophile. Les sels de phosphonium employés en catalyse à transfert de phase ont une meilleure stabilité thermique que leurs homologues azotés. Ils sont toutefois plus sensibles en milieu basique, puisque le carbone en α du centre phosphonium peut être déprotoné pour former un ylure de phosphore.^[176] Malgré cela, le domaine de la catalyse à transfert de phase fait partie des applications majeures des cations phosphonium et est à ce titre important de mentionner.^[125]

La catalyse à transfert de phase en version asymétrique par des sels de phosphonium existe, mais a été popularisée par des catalyseurs ammonium quaternaire, dérivés de produits naturels, comme la quinine ou autres alcaloïdes issus de plantes du genre *Cinchona* (Figure 18).^[177]

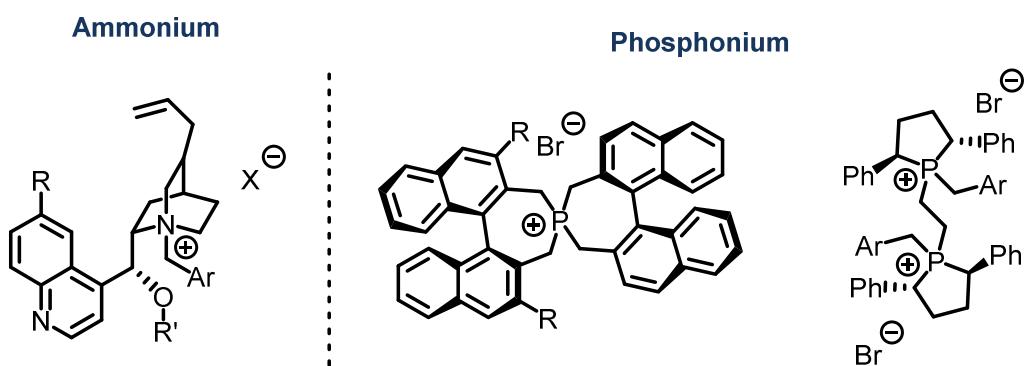


Figure 18 Exemples sélectionnés de catalyseurs à transfert de phase chiraux

Les applications des cations phosphonium en catalyse à transfert de phase asymétrique sont nombreuses.^[177,178] Un exemple classique est la réaction d'addition de Michaeli d'un dérivé 2-oxindole sur des cétones α,β -insaturées, catalysée par un sel de phosphonium basé sur un squelette binaphtyle à chiralité axiale (Schéma 24).^[179]

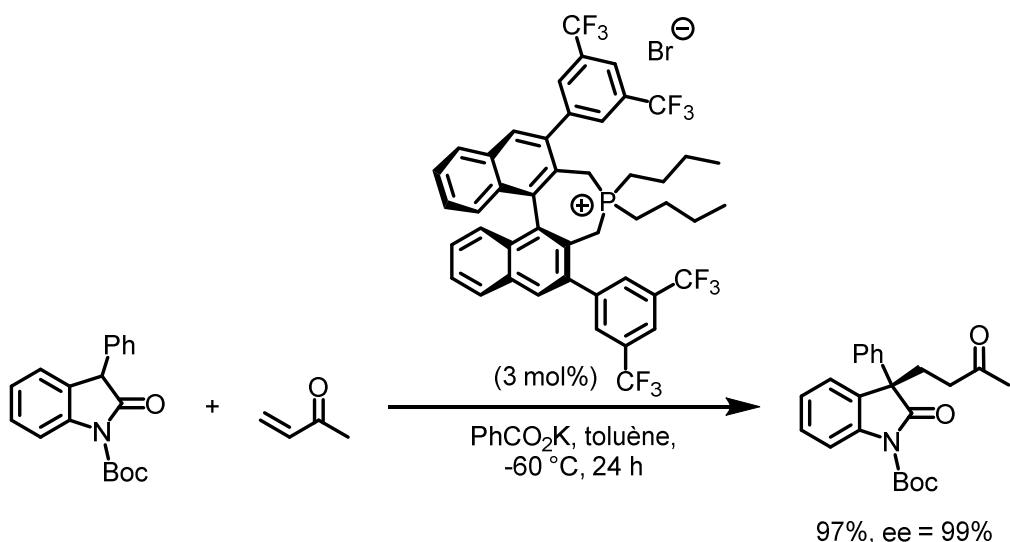


Schéma 24 Exemple de réaction d'addition de Michaeli d'un dérivé 2-oxindole sur la méthylvinylcétone, catalysée par un sel de phosphonium à chiralité axiale en conditions de transfert de phase

La catalyse asymétrique à transfert de phase assurée par des cations phosphonium quaternaires continue de faire régulièrement l'objet de nombreuses publications scientifiques. Des revues de la littérature récente à ce sujet paraissent également assez régulièrement.^[178,180,181]

B - Cations phosphénium

Les composés du phosphore(III) possèdent une paire d'électrons non liante et sont par conséquent généralement considérés comme des bases de Lewis. Les cations phosphénium sont des cations du phosphore(III) divalents, isoélectroniques des carbènes singulets ou des silylènes (**Figure 19**).^[182] Ils possèdent à la fois une lacune électronique et une paire d'électrons non liante. Ces espèces extrêmement réactives doivent généralement être stabilisées par des ligands donneurs pour pouvoir être isolés.

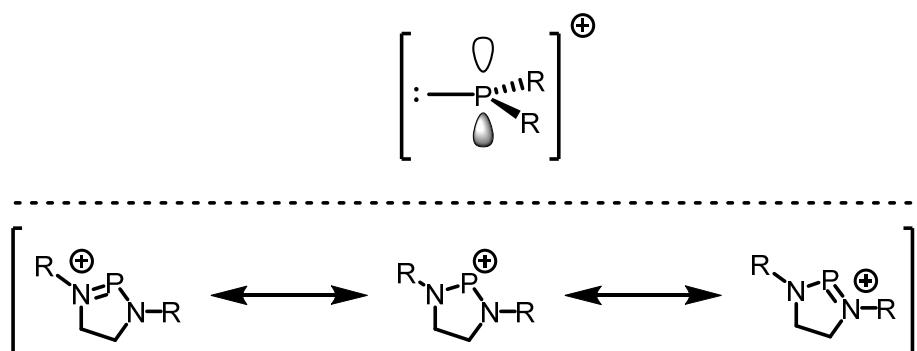


Figure 19 Structure générale des cations phosphénium et formes mésomères limites d'un cation phosphénium N-hétérocyclique stabilisé

Le centre phosphoré des cations phosphénium peut coordiner des bases de Lewis, et ces espèces sont en ce sens des acides de Lewis (**Figure 20**).^[124,183,184] L'affinité pour les ions fluorure (phase gaz) d'une série de cations phosphénium a d'ailleurs été calculée, démontrant la forte acidité de Lewis de ces composés, dépassant même celle de SbF_5 .^[185]

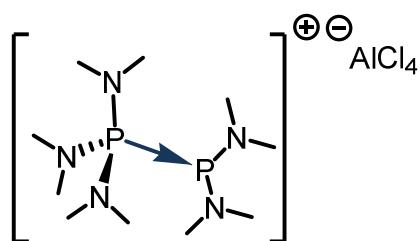


Figure 20 Structure d'un des premiers adduits de Lewis connus pour un cation phosphénium, décrit par Parry et al.

L'utilisation en catalyse de ce type d'espèce est connue depuis peu de temps, et a été décrite pour la première fois pour des réactions d'hydroboration.^[186] Un exemple notable a été

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

récemment rapporté par le groupe d'Alexander Speed, qui démontre pour la première fois l'utilisation de cations phosphénium en catalyse asymétrique.^[187]

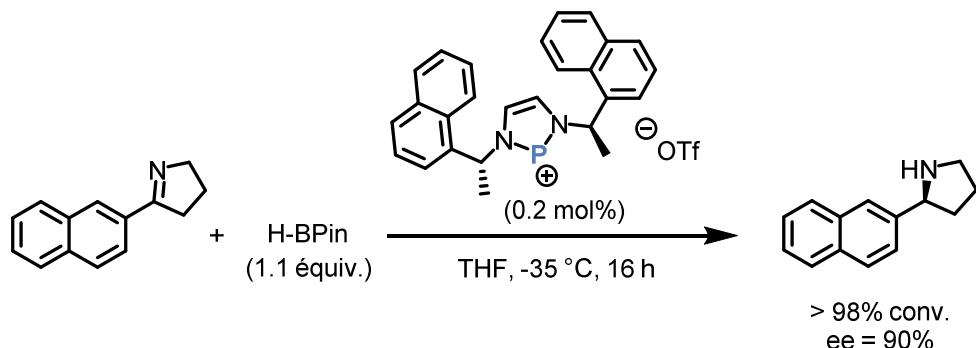


Schéma 25 Hydroboration asymétrique d'une imine endocyclique catalysée par un cation phosphénium chiral

La conversion désigne ici la conversion du substrat vers l'amine désirée

Le mécanisme postulé de ce type de réactions n'implique pas une coordination du cation phosphénium acide de Lewis avec l'imine, comme c'est le cas pour d'autres acides de Lewis.^[188] Le cation phosphénium sert ici à piéger un hydrure après activation du pinacolborane, puis à délivrer énantiométriquement cet hydrure.

C - Cations fluorophosphonium chiraux

Récemment, le groupe de Douglas W. Stephan s'est intéressé à la synthèse de sels de fluorophosphonium mono- ou dicationiques en appliquant leur stratégie d'*Umpolung* au célèbre ligand BINAP en version racémique.^[189] Il leur a également été possible de générer des cations fluorophosphonium énantiopurs par fluororation directe du (*S*)-BINAP par NFSI (**Schéma 26**).

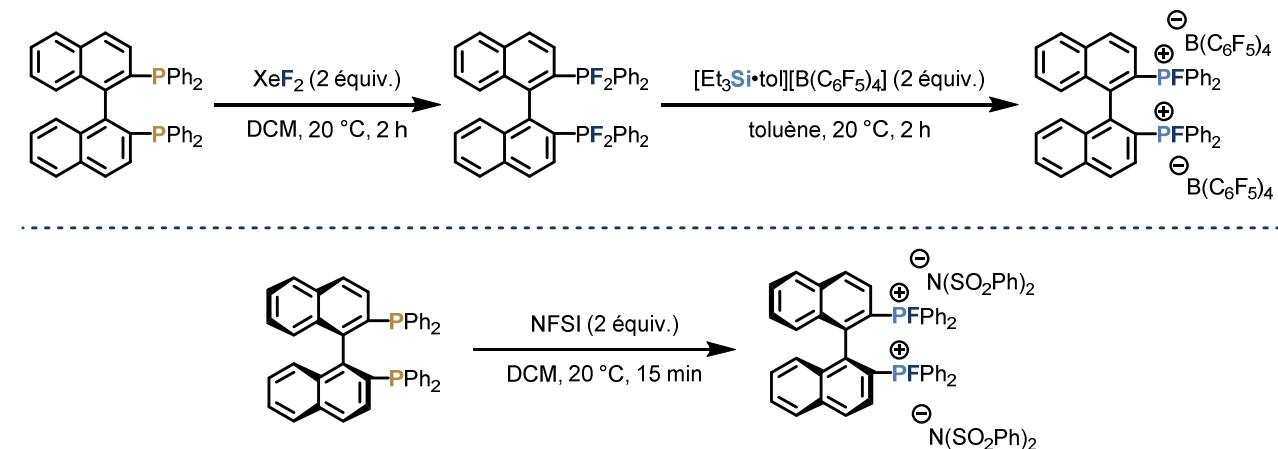


Schéma 26 Synthèse de sels de fluorophosphonium chiraux à partir du BINAP

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

Les travaux de ces chercheurs se sont principalement concentrés sur la synthèse et la caractérisation de ces cations. Leur activité catalytique a toutefois été déterminée dans différentes réactions (**Schéma 27**).

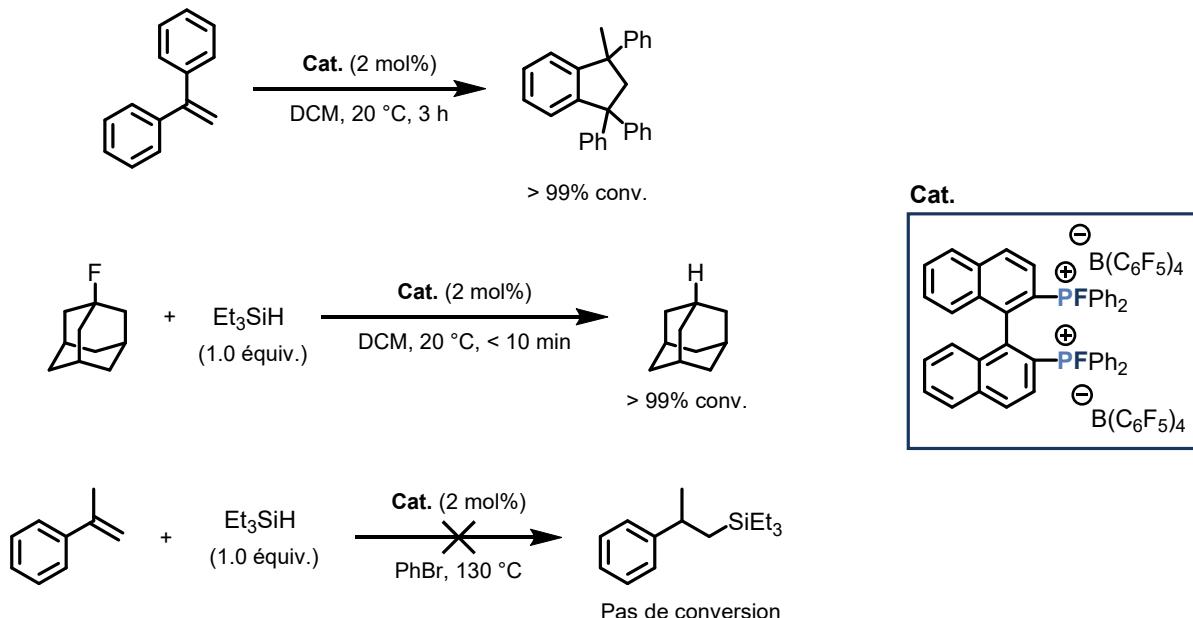


Schéma 27 Activité catalytique du sel dérivé du BINAP racémique

La conversion désigne ici la conversion du substrat de départ

L'activité du catalyseur est très bonne dans le cas de la dimérisation du 1,1-diphénylethylène (réaction d'hydroarylation d'alcène) ainsi que dans le cas de l'hydrodéfluoruration du fluoro-adamantane. Cependant ce catalyseur s'est montré inactif dans le cas de l'hydrosilylation d'un dérivé de styrène prochiral.

Un second type de sel de fluorophosphonium chiral a été décrit dans le même temps, cette fois basé sur un squelette dinaphthophosphole, et uniquement en version racémique.^[189] Toutefois les résultats obtenus pour son activité catalytique sont sensiblement les mêmes que pour le dérivé de BINAP. Aucune autre réaction faisant intervenir des substrats prochiraux n'a été décrite dans ce cas.

Ces études ont été réalisées par un ancien doctorant de D. W. Stephan, et ne semblent pas avoir été poursuivies. Ces résultats n'ont pas encore été publiés dans un journal scientifique soumis à la revue par les pairs.

Récemment, le groupe de Martin Oestreich en collaboration avec D. W. Stephan a décrit la synthèse et l'application de sels de fluorophosphonium basés sur un squelette dinaphthophosphépine (**Figure 21**).^[190,191]

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

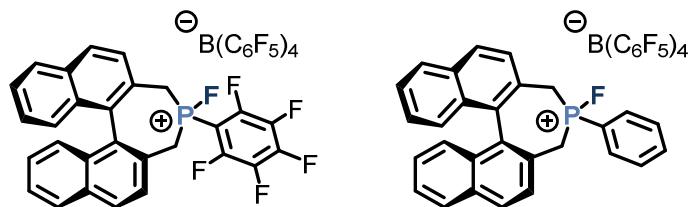


Figure 21 Structure des sels de fluorophosphonium à chiralité axiale décrits par Oestreich, Stephan et al.

Ces sels énantiopurs ont été utilisés pour catalyser des réactions d'hydrosilylation ou de désoxygénéation de cétones prochirales (**Schéma 28**).

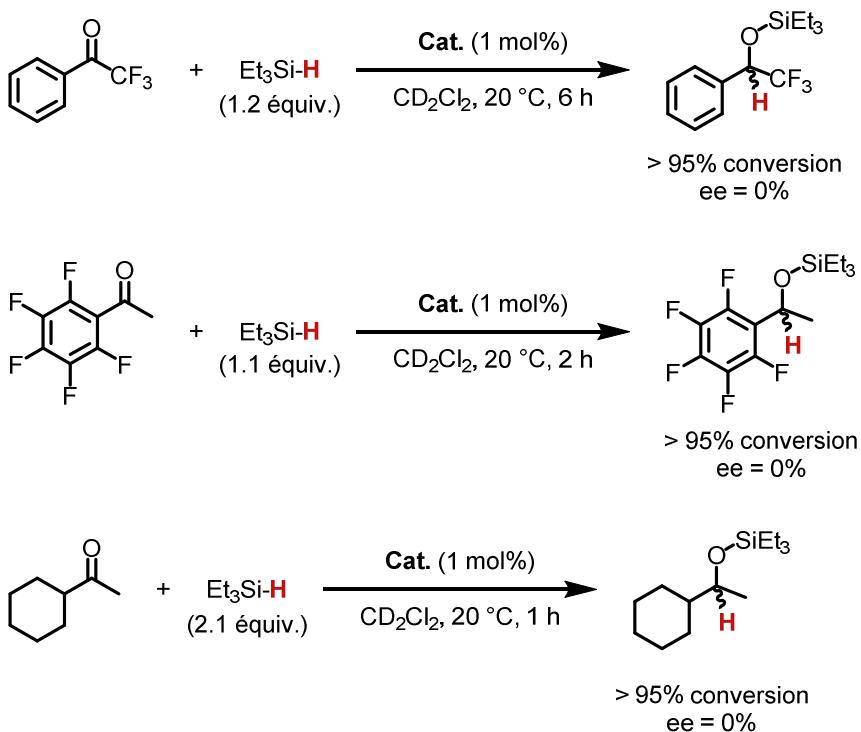


Schéma 28 Exemples sélectionnés de réactions d'hydrosilylation de cétones prochirales, catalysées par un sel de fluorophosphonium à chiralité axiale

La conversion désigne ici la conversion du substrat de départ

Dans l'ensemble des réactions d'hydrosilylation testées, les deux sels de fluorophosphonium employés en tant que catalyseurs ont donné de bonnes conversions des cétones de départ. Toutefois, aucun de ces deux catalyseurs n'a pu induire de l'énantiosélectivité dans l'ensemble des cas testés. Ceci a conduit le groupe de chercheurs à reconsidérer le mécanisme de ces réactions d'hydrosilylation, afin de déterminer le rôle véritablement joué par leurs sels de phosphonium (**Schéma 29**).

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

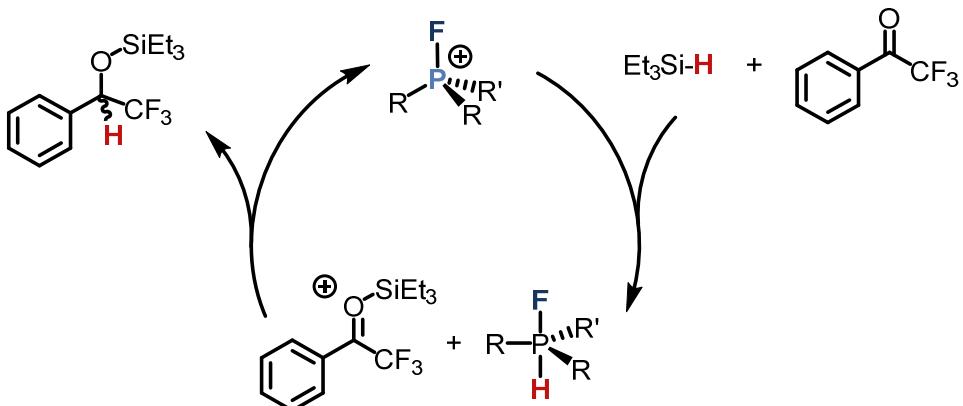


Schéma 29 Mécanisme originellement proposé pour les hydrosilylations de cétones catalysées par des EPCs

Le mécanisme des réactions d'hydrosilylation catalysées par des EPCs a été initialement proposé par Stephan *et al.*^[152,160,192] Ce mécanisme débute par l'abstraction d'un hydrure du silane considéré par le cation phosphonium fortement acide de Lewis, générant un intermédiaire fluoro-hydrurophosphorane R_3PFH . Le groupement silyle se coordine dans le même temps au carbone à réduire. L'intermédiaire fluoro-hydrurophosphorane sert d'agent de transfert de l'hydrure pour réduire la cétone et libérer le cation phosphonium. L'absence totale d'induction stéréochimique observée avec les EPCs chiraux énantioenrichis ne peut être que difficilement concevable si ce mécanisme est effectivement opérant. De plus amples études expérimentales ont permis aux chercheurs de proposer un mécanisme alternatif pour ces réactions d'hydrosilylation (**Schéma 30**).

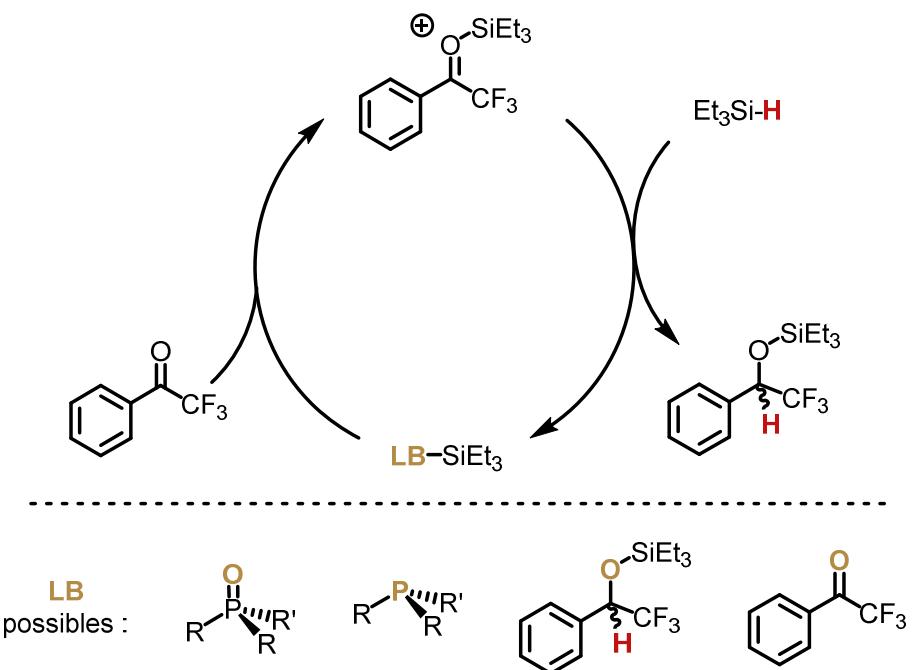


Schéma 30 Nouveau mécanisme proposé pour les réactions d'hydrosilylation de cétones, amorcées par les EPCs selon le mécanisme proposé au **Schéma 29**, mais catalysées par un cation silylium $SiEt_3^+$ stabilisé, transféré d'une base de Lewis (LB) à une autre au cours de la réaction

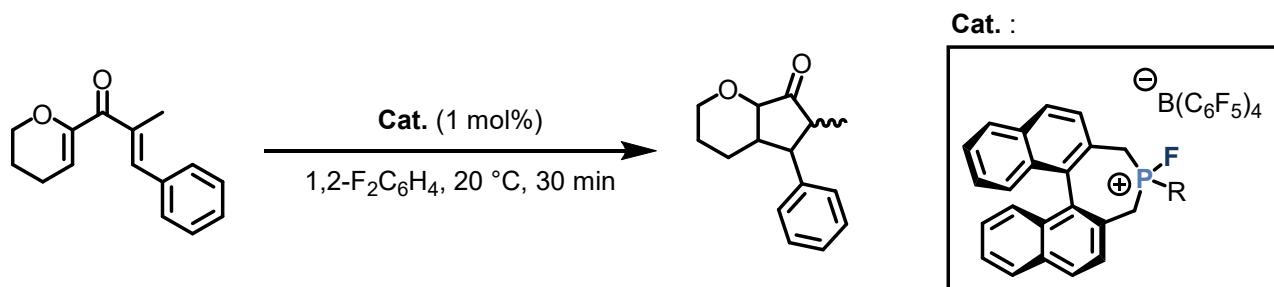
Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

Le mécanisme alternatif proposé débute de la même façon que le mécanisme proposé au **Schéma 29**, c'est-à-dire par la complexation de la cétone considérée par un groupement silyle. L'intermédiaire fluoro-hydrurophosphorane est également formé, et celui-ci peut se décomposer en phosphine PR_3 correspondante et en HF .^[193] L'acide fluorhydrique formé peut d'ailleurs réagir avec le verre borosilicaté contenant le milieu réactionnel et ainsi former de l'eau. Cette eau peut être à l'origine de l'hydrolyse du cation fluorophosphonium et de la formation de l'oxyde de phosphine R_3PO (**Schéma 22**). La cétone activée par un groupement silyle (cation silylcarboxonium) peut être réduite par un silane et fournir le produit désiré d'hydrosilylation. Le reste silylium Et_3Si^+ est immédiatement piégé par une base de Lewis présente dans le milieu, avant d'être transféré sur une nouvelle cétone prête à être réduite. C'est donc à chaque fois un nouveau cation silylium qui assure la continuité du cycle catalytique, en étant en permanence échangé entre plusieurs bases de Lewis (*vide supra*). Plusieurs bases de Lewis peuvent être considérées pour la formation réversible du complexe « LB- SiEt_3 » (**Schéma 30**). La cétone subissant la réduction est un des meilleurs candidats possibles. Toutefois, de bonnes preuves indiquent qu'un cation silyloxyphosphonium $\text{R}_3\text{PO-SiEt}_3^+$ – complexe de coordination entre le silylium et un oxyde de phosphine – pourrait également contribuer efficacement à la réactivité observée.

Plusieurs mécanismes sont donc possibles pour ces réactions d'hydrosilylation et pourraient opérer en même temps. S'il n'est pas encore possible d'exclure totalement la possibilité d'une catalyse par des EPCs, les preuves expérimentales indiquent que ces espèces jouent plutôt un rôle d'amorceur.

Les sels de fluorophosphonium à chiralité axiale décrits par Oestreich *et al.* ont également été employés pour des cyclisations de Nazarov (**Schéma 31**) et pour des cycloadditions de Diels-Alder (aucune information supplémentaire donnée dans ce dernier cas). De bonnes conversions ont été obtenues pour ces réactions, mais tous les produits formés se sont révélés être racémiques.^[191]



Cat. pour $\text{R} = \text{C}_6\text{F}_5$: conv. > 99% ; r.d. = 73:27 ; ee = 0%
Cat. pour $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$: conv. > 99% ; r.d. = 80:20 ; ee = 0%

Schéma 31 Exemples sélectionnés de réactions de cyclisation de Nazarov catalysées par des sels de fluorophosphonium à chiralité axiale

3 - Autres acides de Lewis du groupe 15

A - Azote

De manière encore bien plus prononcée que pour composés du phosphore(III), les composés de l'azote sont majoritairement considérés comme des bases de Lewis. Cette réactivité centrée sur l'atome d'azote est liée à son doublet non liant d'électrons et à sa faible polarisabilité. Plusieurs classes de composés (chloramines, nitrènes, azotures etc.) présentent un centre azoté électrophile, mais leurs réactions avec des nucléophiles/bases de Lewis ne conduisent pas à la formation d'adduits stables.^[194]

En 2017, Gandelmann *et al.* préparent un cation triazolium analogue des carbènes *N*-hétérocycliques et démontrent son caractère acide de Lewis en étudiant les adduits formés par cet acide et différentes bases de Lewis (**Schéma 32**). En 2019, Mehta et Goicoechea utilisent ces mêmes cations en catalyse acide de Lewis.^[195]

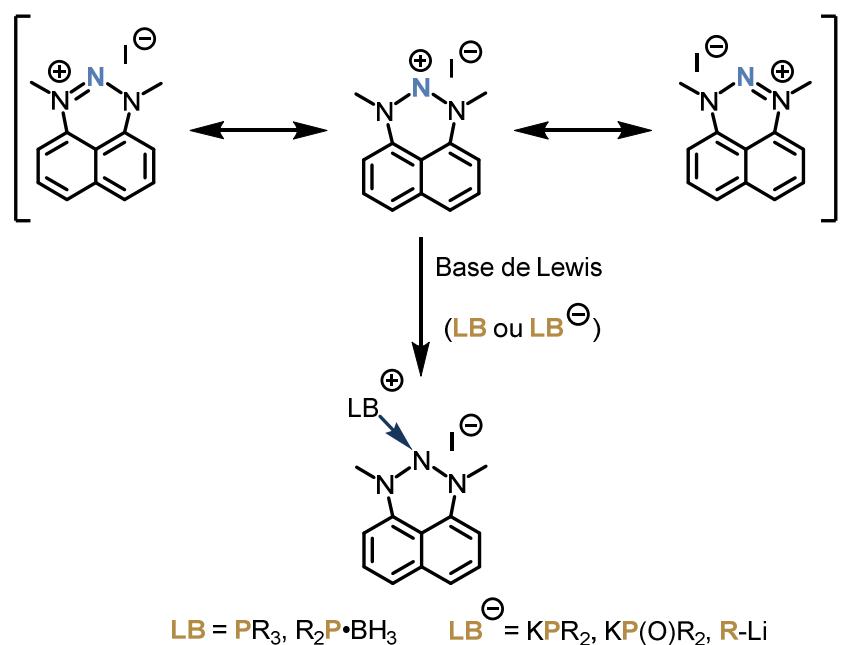


Schéma 32 Structure d'un cation triazolium acide de Lewis et coordination de l'azote central avec différentes bases de Lewis

La forme mésomère limite du cation triazolium où la charge positive repose sur l'atome d'azote central a vraisemblablement une contribution considérable. Cet atome possède alors une orbitale p vacante et peut agir comme un acide de Lewis, malgré la présence d'un doublet non liant également centré sur cet atome d'azote.

Stephan *et al.* se sont inspirés de ces travaux pour préparer des cations indazolium, dont un des atomes d'azote est également capable de former des adduits stables avec des bases de Lewis neutres (PMe_3 , PBu_3 , $i\text{-C}_3\text{H}_7\text{I}$) ou de démontrer une activité en système FLP.^[196] Une seconde génération de cations indazolium a permis à ces chercheurs de renverser le caractère acide de

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

Lewis de l'azote par simple déprotonation d'un groupement adjacent.^[197] La base de Lewis ainsi formée peut réagir avec différents électrophiles/acides de Lewis (MeOTf, GaCl₃, PhNCO).

En 1953, Horner et Stöhr ont décrit la formation d'un adduit de Lewis entre des sels de diazonium aryliques et la triphénylphosphine.^[198] Il est connu que les sels d'aryldiazonium possèdent un caractère électrophile au niveau de l'azote terminal.^[199] Slootweg *et al.* ont tenté d'exploiter cette acidité de Lewis centrée sur l'azote terminal pour former des adduits de Lewis avec des amines, toutefois sans succès.^[200] Stephan *et al.* ont démontré qu'après coordination d'une première phosphine, le second atome d'azote du diazonium (adjacent au cycle aromatique) devient à son tour acide de Lewis. Ces sels de diazophosphonium peuvent former des adduits de Lewis ou des FLP avec des phosphines plus ou moins encombrées (**Schéma 33**) ou réagir avec des donneurs mono-électroniques.^[201]

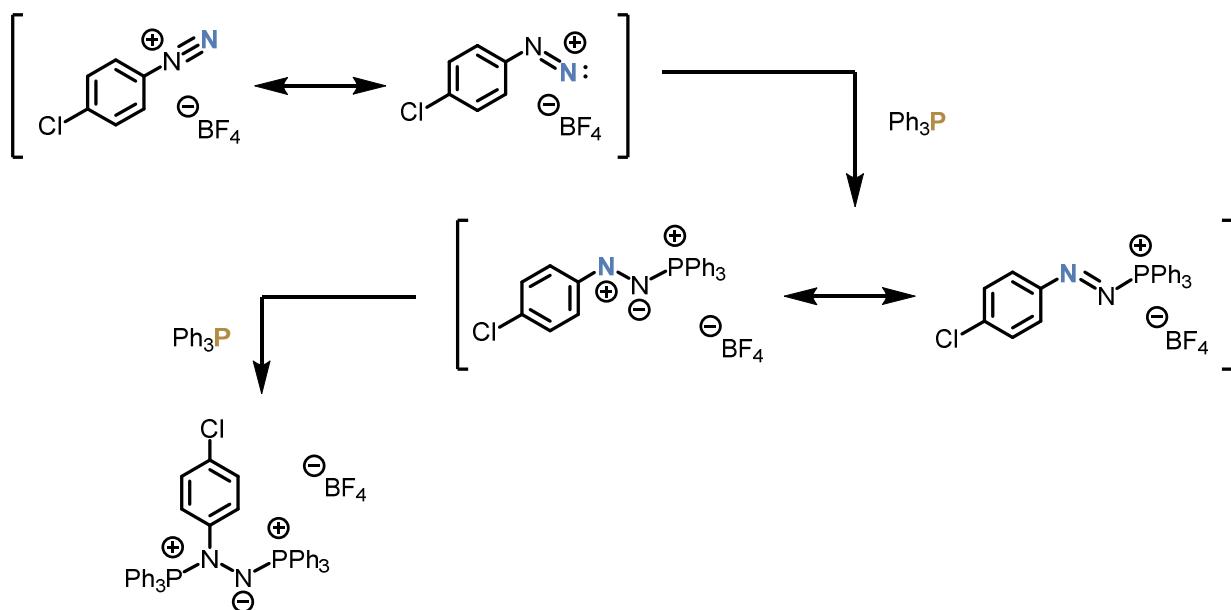


Schéma 33 Réaction d'un sel d'aryldiazonium avec 2 équivalents successifs de triphénylphosphine

B - Arsenic et Antimoine

Les halogénures d'arsenic ou d'antimoine à l'état d'oxydation +V sont largement reconnus comme étant des acides de Lewis.^[48] Notablement, SbF₅ a longtemps été considéré comme étant l'acide de Lewis le plus fort existant en phase condensée.^[202] Tous les composés ayant pu démontrer une acidité de Lewis supérieure ont été nommés « superacides » de Lewis. Les composés de l'arsenic et de l'antimoine sont hautement toxiques. Par ailleurs, les pentahalogénures tels que SbF₅ ou SbCl₅ sont très corrosifs et nécessitent des équipements particuliers. Ils réagissent violemment avec l'eau en relarguant HF ou HCl respectivement. Ces raisons pourraient expliquer pourquoi ces acides de Lewis très forts n'ont globalement été

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

utilisés que pour des applications spécifiques, notamment pour la chimie en milieu superacide de Brønsted.^[202] Si les composés organiques de l'arsenic ou de l'antimoine ont été largement étudiés en chimie de coordination^[79,203], la dernière décennie a vu émerger de nouvelles applications en synthèse organique pour ces acides de Lewis.

Comme pour l'azote ou le phosphore, les composés organiques de l'arsenic(III) ou de l'antimoine(III) possèdent un doublet non liant d'électrons et peuvent donc être considérés comme des bases de Lewis, bien que le caractère donneur diminue en descendant de l'azote vers les éléments plus lourds du groupe 15.^[203] Même à cet état d'oxydation, certains pnictogènes peuvent se comporter comme des acides de Lewis. Ils peuvent en effet interagir avec des bases de Lewis *via* leur « trou σ », à l'origine du mécanisme de liaisons pnictogènes.^[79,204] Gabbaï *et al.* ont d'ailleurs récemment démontré que l'oxydation de ce type de composés (passage à l'état d'oxydation +V) permettait d'augmenter considérablement leur acidité de Lewis en diminuant l'énergie de leur orbitale basse vacante σ^* impliquée dans les liaisons pnictogènes.^[205]

La chimie des composés organiques de l'arsenic acides de Lewis n'a pas connu un développement récent aussi spectaculaire que pour le phosphore ou l'antimoine. Melen *et al.* ont rapporté pour la première fois l'emploi d'un composé de l'As(III) acide de Lewis pour catalyser des réactions d'hydroboration d'aldéhydes.^[206] Jusqu'à récemment, As(TeOF₅)₅ était le seul composé de l'arsenic considéré comme un superacide de Lewis.^[207,208] Stephan *et al.* ont décrit la synthèse du dication [Cp^{*}As]²⁺ superacide de Lewis, dont l'homologue phosphoré^[162], lui aussi superacide, était connu (*vide supra*).^[209]

Les composés organiques de l'antimoine ont reçu plus d'attention de la part des chercheurs. Gabbaï *et al.* ont décrit la préparation et l'étude des propriétés acides de Lewis d'un cation stibonium comportant quatre groupements organiques.^[210] Ce composé est notamment capable d'abstraire un ion fluorure de l'anion SbF₆⁻, démontrant ainsi que son acidité de Lewis est supérieure à celle de SbF₅. Ce sel s'est aussi montré efficace pour amorcer la polymérisation du THF ou des réactions d'hydrodéfluoruration de fluoroalcanes. Le sel [Sb(C₆F₅)₄][B(C₆F₅)₄] a un *acceptor number* de 71.0 selon le test de Gutmann-Beckett, ce qui inférieur à la valeur de 79.8 trouvée pour B(C₆F₅)₃.

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

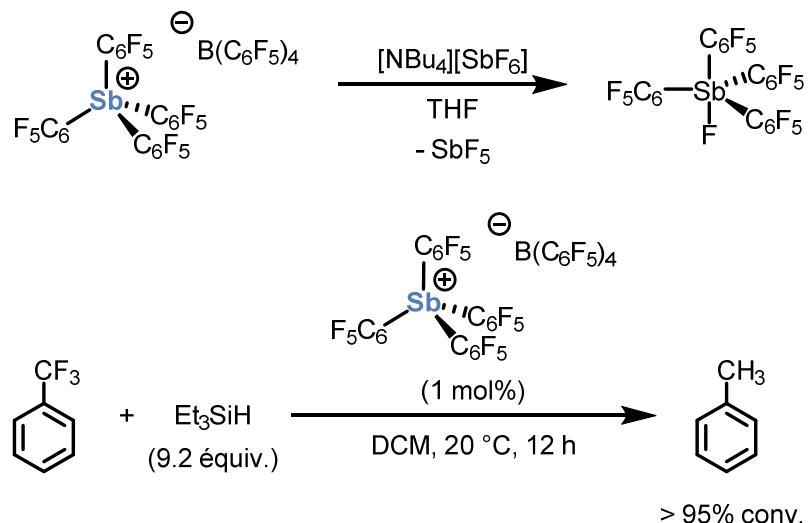


Schéma 34 Réactivité du sel $[Sb(C_6F_5)_4][B(C_6F_5)_4]$ démontrant sa forte acidité de Lewis

Les travaux récents de Gabbaï *et al.* étendent considérablement les structures et les applications des acides de Lewis neutres ou cationiques basés sur l'antimoine(V) : des acides de Lewis du Sb(V) pentavalents ont été utilisés pour la complexation des ions fluorure^[211] ou du formaldéhyde^[212] en solution aqueuse, tandis que des dications distibonium ont pu être employés pour catalyser l'hydrosilylation du benzaldéhyde par un mécanisme de double activation^[213], pour la synthèse d'oxazolidinones par cycloaddition entre des isocyanates et des époxydes^[214], ou encore pour l'hydrogénéation par transfert de quinoléines.^[215] Récemment, des cations stibonium (et bismuthonium R_4Bi^+) se sont montrés efficaces pour transporter des anions hydroxyde, chlorure ou fluorure à travers des membranes artificielles.^[216]

Des cations halostibonium R_3SbX^+ , analogues aux cations halophosphonium décrits notamment par Stephan *et al.* (*vide supra*) ont aussi été rapportés (**Figure 22**).

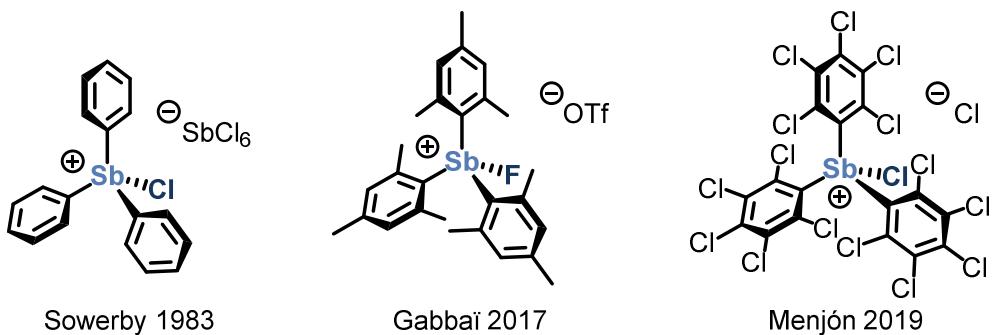


Figure 22 Structure des sels de *halostibonium* décrits

Sowerby *et al.* ont décrit la synthèse du sel de chlorostibonium $[\text{Ph}_3\text{SbCl}][\text{SbCl}_6]$ dès 1983.^[217] En 2017, Gabbaï *et al.* étudient à nouveau ce composé et décrivent en même temps les premiers

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

sels de fluorostibonium, portant des groupements phényles ou mésityles.^[218] L'acidité de Lewis de ces espèces n'a pas été évaluée, mais le sel $[\text{Ph}_3\text{SbCl}][\text{SbCl}_6]$ s'est montré efficace pour catalyser la réaction de dimérisation du 1,1-diphényléthylène.^[218] En 2019, le groupe de Menjón a étudié la réaction de chloration oxydante de la stibine $\text{Sb}(\text{C}_6\text{Cl}_5)_3$ avec Cl_2 et ont pu obtenir le stiborane $(\text{C}_6\text{Cl}_5)_3\text{SbCl}_2$.^[219] La décomposition en phase gazeuse de ce produit lors de son analyse par spectroscopie de masse a permis aux auteurs de détecter le cation $(\text{C}_6\text{Cl}_5)_3\text{SbCl}^+$. Ils n'ont toutefois pas réussi à isoler ou à étudier un de ses sels en phase condensée. L'affinité pour les ions fluorure de ce composé et de certains dérivés a été déterminée par DFT et démontre son caractère superacide de Lewis.

IV - Composés non métalliques des groupes 16 et 17 acides de Lewis

1 - Composés du soufre

Comme les dérivés azotés électrophiles mentionnés plus tôt (chloramines, nitrènes, azotures etc.), de nombreux composés organosoufrés (disulfures, sulfénates, sulfénamides, sulfoxydes, sulfinates, sulfinamides, sulfones etc.) peuvent manifestement être vus comme des acides de Lewis au sens strict du terme. Ils ne sont toutefois généralement pas employés comme tels en catalyse acide de Lewis, ce sont plutôt des agents électrophiles permettant d'attacher un fragment soufré à une molécule.^[220]

Les composés du soufre et plus généralement des éléments du groupe 16 aux états d'oxydation II et IV, sont même plutôt perçus comme étant généralement des bases de Lewis, du fait de la présence d'au moins un doublet non liant d'électrons.^[221]

Il existe toutefois de rares exemples, où un cation sulfonium a été employé de concert avec un autre groupement acide de Lewis, pour la coordination bidentate d'ions fluorure ou cyanure.^[222,223]

A - Fluoration oxydante du soufre(IV) par Ruppert et Janzen

Les premières descriptions d'organodifluorosulfuranes R_2SF_2 datent de la même époque que celles des organodifluorophosphoranes R_3PF_2 . Bien que préparés précédemment par d'autres méthodes, Marko Zupan et Alexander Janzen décrivent quasiment au même moment la formation de difluorosulfuranes par fluororation oxydante de thioéthers à l'aide de XeF_2 .^[224,225] Le groupe d'Antonio Togni a très récemment proposé une nouvelle méthode d'accès à des organodifluorosulfuranes par fluororation oxydante de thioéthers, à l'aide du système acide trichloroisocyanurique/fluorure de potassium.^[226]

La réaction des alkylphénylthioéthers avec XeF_2 donne les α -fluoroalkylphénylthioéthers correspondants. Ceux-ci sont eux-mêmes fluorés une nouvelle fois en présence de XeF_2 . Les réactions d'une tétrahydro-1-thio-4-pyrone ou de la thiocroman-4-one avec XeF_2 donnent les cétones α,β -insaturées correspondantes.^[224] Dans le cas du diphénylthioéther, Zupan observe après hydrolyse la formation du diphénylsulfoxyde et de diphénylsulfone (**Schéma 35**).^[227]

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

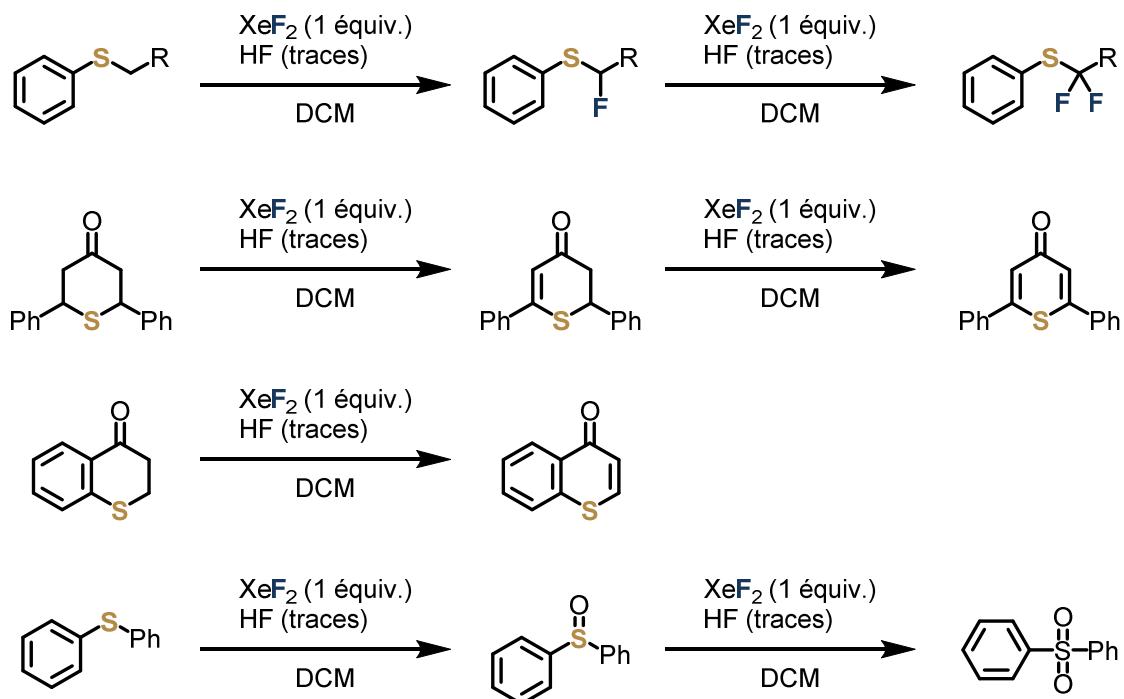


Schéma 35 Oxydation de thioéthers possédant des atomes d'hydrogène en α du soufre par XeF_2

Zupan postule la formation de difluorosulfuranes pour expliquer la formation des produits observés. Cette hypothèse est appuyée par la formation d'un composé fluoré en α du soufre, dans le cas d'une cétone non énolisable (**Schéma 36**).^[227] Une fois formé, le difluorosulfurane subit une élimination de HF, pour conduire transitoirement à un intermédiaire de type Pummerer, piégé par le fluorure libéré. Ce mécanisme ne peut fonctionner dans le cas de Ph_2S , ce qui explique que le difluorosulfurane, alors plus stable, ait pu être observé^[225] et le sulfoxyde correspondant isolé.^[227]

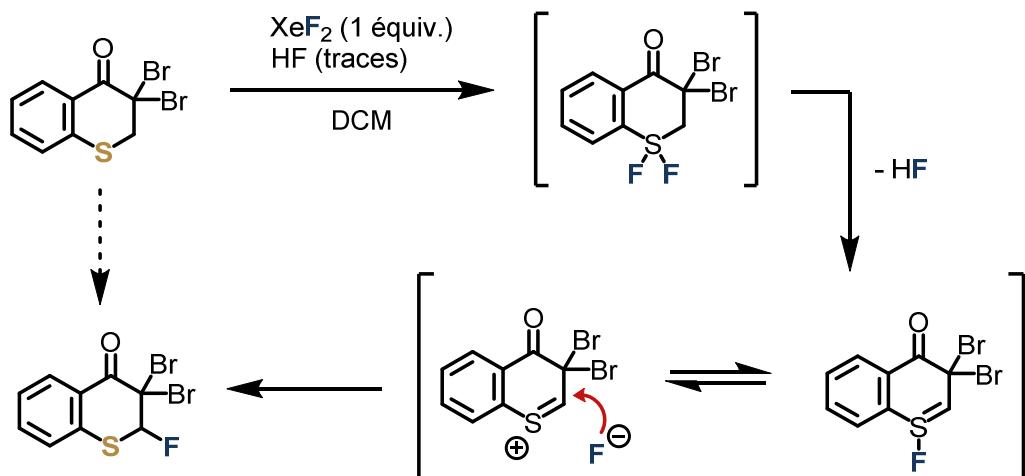


Schéma 36 Oxydation d'une thiochroman-4-one non énolisable par XeF_2 et mécanisme supposé de formation du produit α -fluoré

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

Ces observations ont par la suite conduit Ingo Ruppert à réaliser la fluoruration oxydante de diarylsulfoxydes, mais à l'aide F_2 . Il mentionne qu'aucun dérivé de S(VI) fluoré n'a pu être observé par oxydation avec XeF_2 .^[228] Ses travaux ont mis en lumière la réactivité des oxydes de difluorosulfurane (**Schéma 37**).

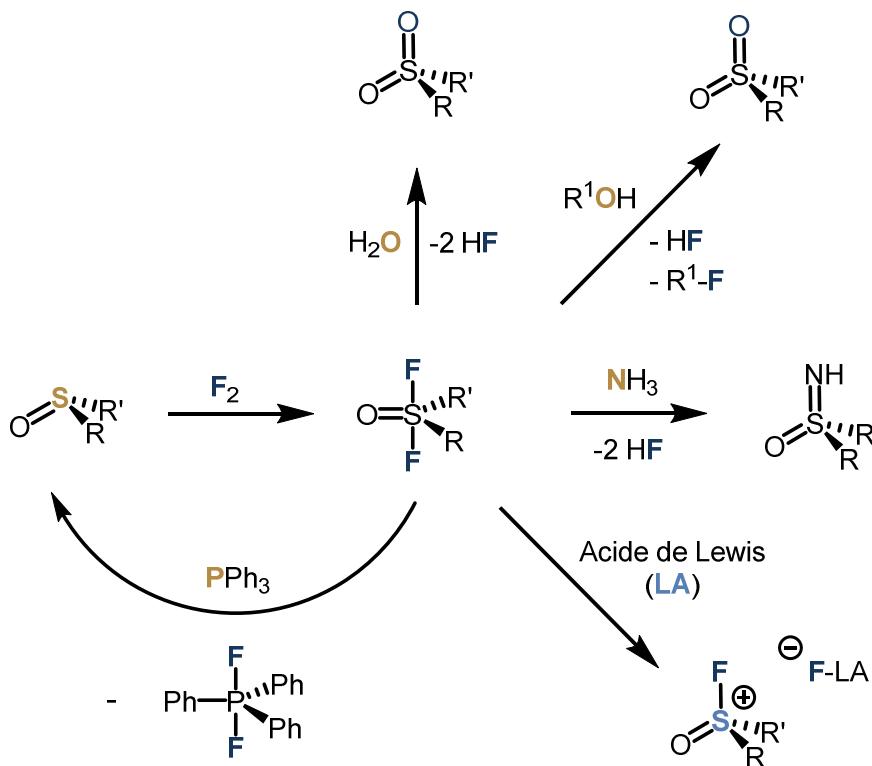


Schéma 37 Synthèse et réactivité des oxydes de difluorosulfurane

Les oxydes de difluorosulfurane sont très acides de Lewis et sont sensibles à l'eau : ils se dégradent en donnant la sulfone correspondante et deux molécules de HF. Ils réagissent avec les alcools aliphatiques, vraisemblablement selon un mécanisme semblable à la réaction d'Arbusov, pour donner la sulfone et le fluorure d'alkyle correspondant. Leur réaction avec des acides de Lewis accepteurs d'ions fluorure tels que BF_3 et PF_5 donne des sels de fluorosulfoxonium. Étonnamment, les oxydes de difluorosulfurane transfèrent leurs deux atomes de fluor à la triphénylphosphine pour donner le triphényldifluorophosphorane Ph_3PF_2 et le sulfoxyde de départ.^[228]

En 1975, Wilson décrit l'oxydation de SO_2 par XeF_2 en présence de fluorure ou de chlorure basique.^[229] Ces travaux précèdent la découverte de Janzen *et al.* qui ont réussi à réaliser la fluoruration oxydante de Ph_2SO à l'aide de XeF_2 en présence d'une quantité catalytique d'ions chlorure et d'isoler l'oxyde de difluorosulfurane correspondant Ph_2SOF_2 ^[230,231], ce que Zupan n'avait pas réussi 20 ans auparavant.^[227]

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

Janzen propose un mécanisme de réaction en chaîne pour l'oxydation des sulfoxydes par XeF_2 en présence de chlorure catalytique (**Schéma 38**).

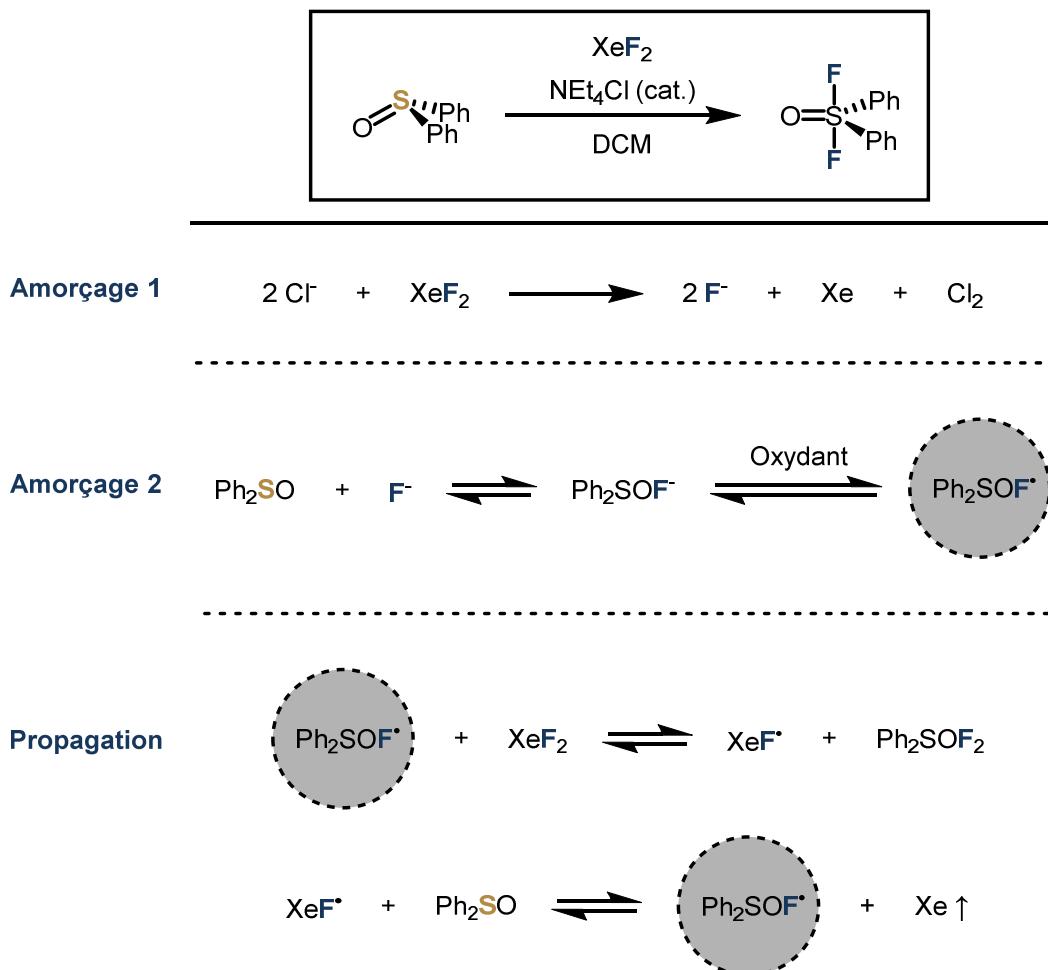


Schéma 38 Mécanisme proposé pour l'oxydation de sulfoxydes par XeF_2 en présence de chlorure catalytique.

Dans un premier temps, une faible quantité de XeF_2 réagit avec les ions chlorure présents dans le milieu. Ceux-ci sont oxydés en chlore élémentaire Cl_2 , relarguant ainsi du xénon et des ions fluorure (**Amorçage 1**). Les ions fluorure peuvent s'additionner sur le sulfoxyde pour produire l'anion Ph_2SOF^- . Ce composé du soufre(IV) est supposé suffisamment stable pour être oxydé en radical S(V) (**Amorçage 2**). La nature de l'oxydant réalisant cette réaction n'est pas connue, mais XeF_2 ou le chlore dégagé précédemment sont des candidats raisonnables. Le radical S(V) $\text{Ph}_2\text{SOF}^\cdot$ réagit avec une nouvelle molécule de XeF_2 pour former l'oxyde de difluorosulfurane ainsi que le radical XeF^\cdot . Ce dernier transfère finalement un radical fluor à une nouvelle molécule de sulfoxyde pour reformer le radical $\text{Ph}_2\text{SOF}^\cdot$, vecteur de propagation.

Le mécanisme proposé n'est validé par aucune étude expérimentale directe, si ce n'est l'observation visuelle de la couleur vert pale du Cl_2 dégagé. Toutefois, une revue approfondie de la littérature et la simulation informatique (HF/3-21G*) de certains intermédiaires permettent à Janzen *et al.* d'étayer leurs hypothèses.^[231]

B - Stratégie d'*Umpolung* appliquée à des sulfoxydes : les cations fluorosulfoxonium

En 1979, Ruppert avait montré que des oxydes de difluorosulfuranes pouvaient réagir avec des acides de Lewis pour donner des cations fluorosulfoxonium (**Schéma 37**).^[228] Dans les années 1990, Janzen *et al.* avaient étudié l'équilibre rapide d'échange d'ions fluorure dans le système $\text{Ph}_2\text{SOF}_2/\text{Ph}_2\text{SOF}^+$.^[230,231] En 2016 et dans un unique article, Stephan *et al.* ont étendu leurs propres travaux sur les acides de Lewis du bloc p (*vide supra*) pour inclure des éléments du groupe 16. Ils s'intéressent alors à la préparation et à la réactivité des cations fluorosulfoxonium (**Figure 23**).^[22]

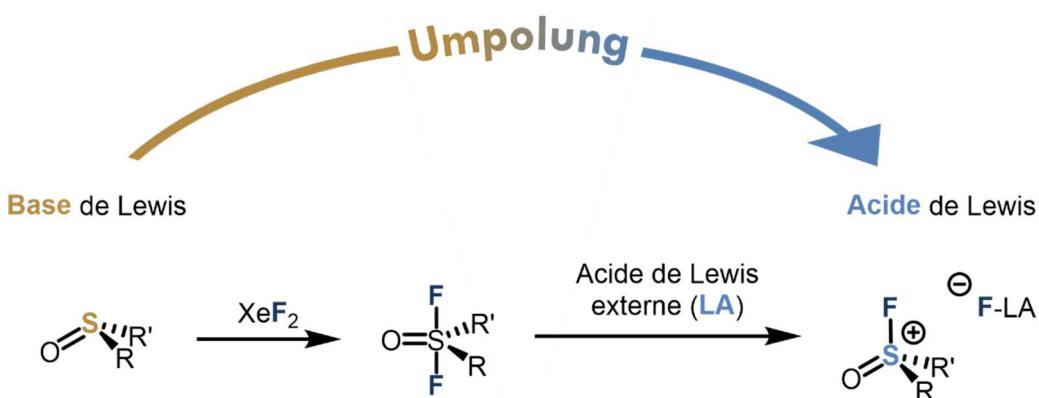


Figure 23 Méthodologie d'*Umpolung* pour la préparation de sels de fluorosulfoxonium à partir de sulfoxydes.

La stratégie employée pour préparer les sels de fluorosulfoxonium est la même que celle décrite par Ruppert en 1976, et ne diffère pas de celle employée pour les cations fluorophosphonium. Cette stratégie représente formellement une *Umpolung* des bases de Lewis que sont les sulfoxydes.

Seuls les cations fluorosulfoxonium générés à partir du diphenylsulfoxyde et de l'oxyde de dibenzothiophène ont été préparés par cette méthode. Leurs sels de BF_4^- et de $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$ ont été décrits (**Figure 24**). Il est à noter que le sel $[(p\text{Tol})\text{PhSOF}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ a également été synthétisé, mais de manière inattendue et inefficace, par une méthodologie différente.

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

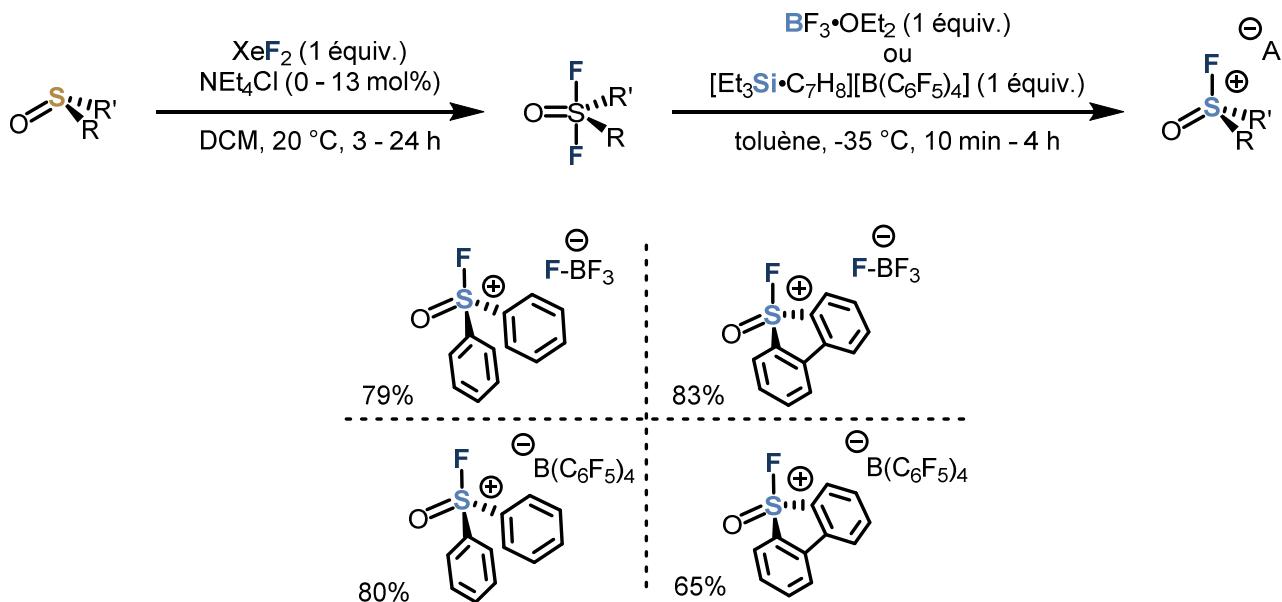


Figure 24 Synthèse et structure des sels de fluorosulfoxonium décrits par Stephan et al.

Le test de Gutmann-Beckett sur $[\text{Ph}_2\text{SOF}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ donne un *acceptor number* de 96.5, ce qui se rapproche des valeurs obtenues pour les sels de fluorophosphonium les plus acides, et surpassé largement les valeurs pour d'autres acides de Lewis classiques tels que $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$. Pour le composé $[\text{C}_{12}\text{H}_8\text{SOF}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$, ce même test ne montre que l'échange fluor/oxygène, suggérant que ce composé est encore plus acide. Le calcul de la *FIA* (non isodesmique) donne à ces composés des valeurs de l'ordre de 600 kJ/mol, ce qui dépasse de très loin la valeur pour SbF_5 et permettrait donc de classer ces composés parmi les superacides de Lewis. Toutefois, il n'est pas rare pour les acides cationiques de dépasser cette limite, sans réellement posséder des caractéristiques de superacides de Lewis.^[48,55] Il est par contre très surprenant de constater que les valeurs de *FIA* en solution (toluène, COSMO) sont supérieures à celles obtenues en phase gazeuse. Par ailleurs, le fait que les cations fluorosulfoxonium puissent être préparés à partir de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, qui est un acide relativement faible, semble contredire les valeurs de *FIA* annoncées.^[48]

Le potentiel des cations fluorosulfoxonium en tant qu'acides de Lewis a été étudié. Ceux-ci sont suffisamment actifs pour être utilisés en catalyse (**Schéma 39**). Seules quatre réactions ont été décrites : le sel $[\text{Ph}_2\text{SOF}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ est capable d'amorcer la polymérisation du THF, ainsi que de catalyser l'hydroarylation et l'hydrothiolation du 1,1-diphénylethylène. L'efficacité en catalyse des trois autres sels préparés n'est pas mentionnée.^[22]

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

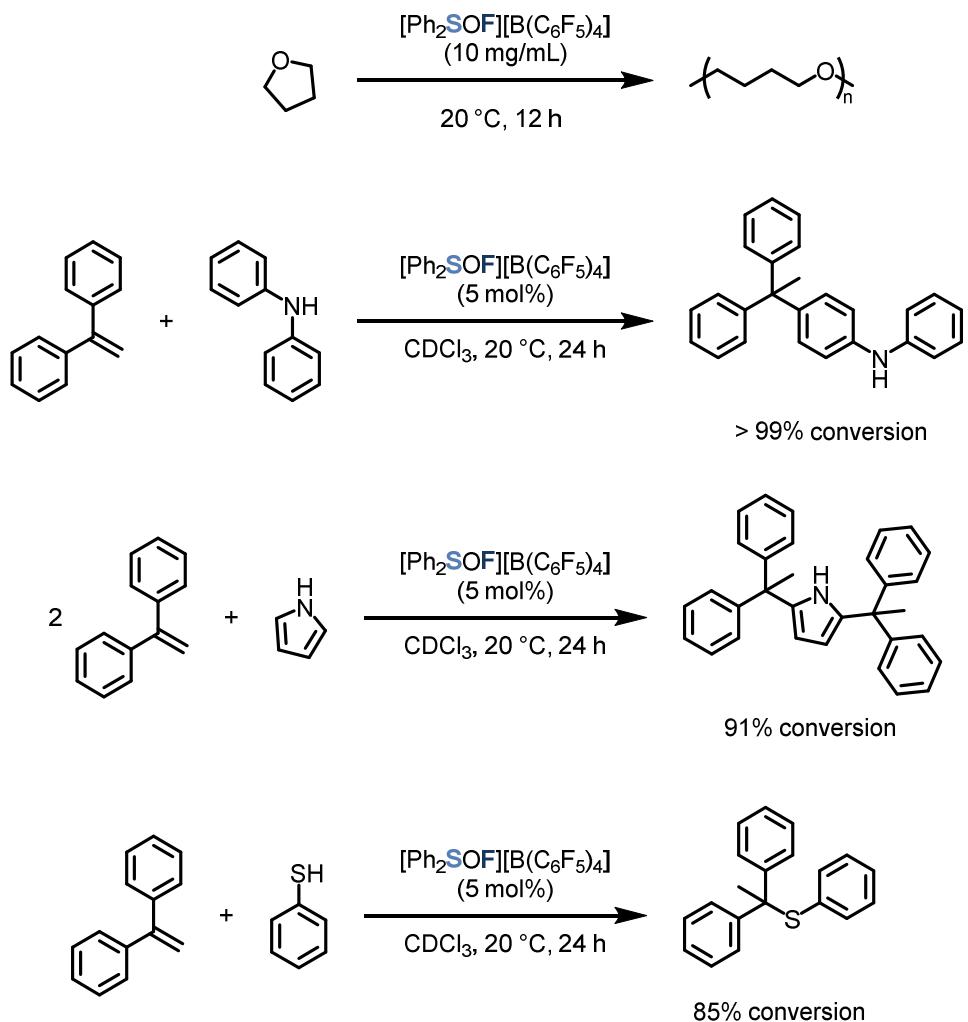


Schéma 39 Liste exhaustive des réactions catalysées par le sel de fluorosulfoxonium [Ph₂SOF][B(C₆F₅)₄]

La conversion désigne ici la conversion du substrat de départ

2 - Autres acides non métalliques du groupe 16 : sélénium et tellure

Tout comme les composés du soufre, les composés du sélénium et du tellure de basse valence sont majoritairement employés pour leur caractère basique selon Lewis, notamment en organocatalyse.^[221]

Des composés du sélénium ou du tellure (en particulier, mais aussi du soufre et de l'oxygène) possédant des groupements électroattracteurs peuvent interagir avec des bases de Lewis en formant des adduits non covalents. Ces interactions relativement faibles, dites « secondaires » et nommées « liaisons chalcogènes » traduisent d'un caractère acide de Lewis pour ces espèces,

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

pourtant souvent électroniquement saturées.^[80] Dans ces composés, la densité électronique autour de l'atome chalcogène n'est pas distribuée de façon isotrope, et résulte en l'apparition d'une zone de faible densité électronique, avec laquelle peuvent réagir des bases de Lewis. Ce domaine de recherche est en pleine expansion depuis plusieurs années, et des applications catalytiques commencent à émerger.^[83] Cette thématique ne sera pas discutée en détail, mais par analogie avec les cations phosphonium et sulfoxonium discutés plus tôt, des exemples de composés cationiques du sélénium(IV) ou du tellure(IV) acides de Lewis ainsi que leurs applications seront mentionnés.^[232]

Le groupe de Lenardão a décrit la préparation de liquides ioniques basés sur des cations chalcogénium acides de Lewis. Ces acides peuvent activer des groupements carbonyles et ainsi catalyser des réactions d'hétéro-Diels-Alder^[233], de thioacétalisation^[234] ou encore des additions de Morita-Baylis-Hillman^[235] en conditions douces, parfois même en l'absence de solvant (**Schéma 40**).

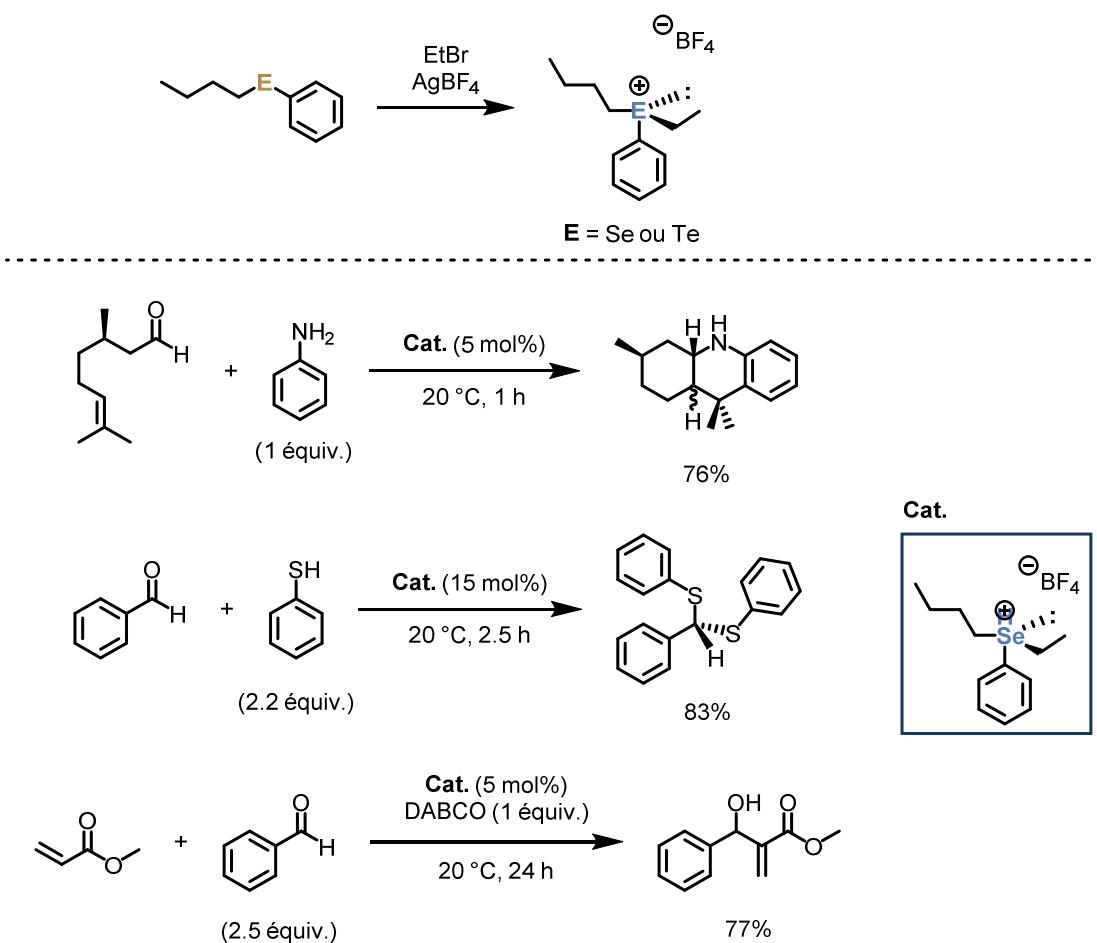


Schéma 40 Préparation et exemples d'applications catalytiques de liquides ioniques basés sur des cations selenonium et telluronium acides de Lewis

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

Dans un exemple récent, Ke et Yeung ont préparé différents sels de sélénonium et ont démontré le caractère acide de Lewis de ces composés en les utilisant comme catalyseurs de bromation aromatique, de bromocyclisations d'alcènes, ou encore d'activation de composés carbonylés (**Schéma 41**).^[236]

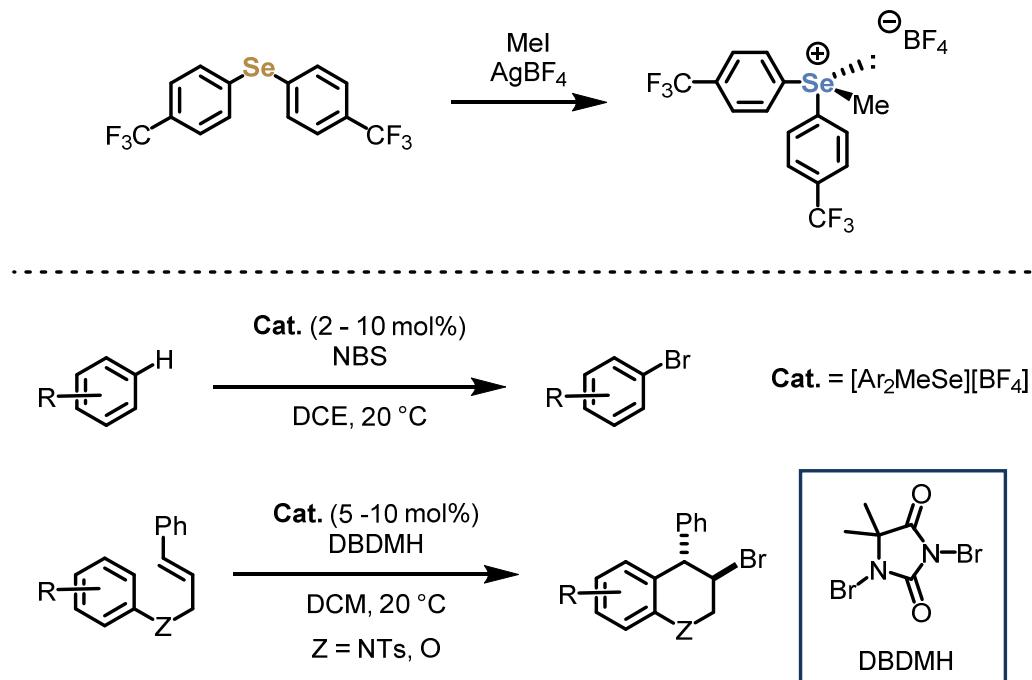


Schéma 41 Préparation et exemples d'applications catalytiques de sels de sélénonium acides de Lewis

Gabbaï *et al.* ont rapporté un exemple de composé comportant un cation telluronium et un borane, deux sites acides de Lewis. Les deux acides peuvent complexer des ions fluorure de manière coopérative.^[237] Ces travaux font notamment suite à l'étude du même groupe exploitant un couple phosphonium/borane ou sulfonium/borane pour la complexation d'ions fluorure et cyanure.^[139,222]

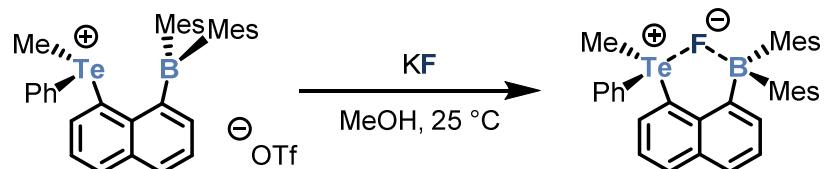


Figure 25 Structure d'un complexe entre un ion fluorure et un composé comportant un groupement borane et un groupement telluronium tous deux acides de Lewis

V - Intérêts et description du projet

1 - Un accès encore limité à des acides de Lewis chiraux non métalliques pour la catalyse asymétrique

Malgré leur position dominante et les résultats spectaculaires qu'ils peuvent produire dans différents domaines dont celui de la catalyse, les métaux de transition possèdent différents inconvénients, dont l'importance pourrait croître dans les prochaines décennies.

- Leur utilisation peut être problématique dans l'industrie pharmaceutique à cause de leur toxicité. La contamination par des métaux est limitée à des taux très faibles dans la formulation des principes actifs^[238], ce qui limite fortement leur utilisation à des stades avancés de synthèse et requiert la mise en place de mesures d'élimination coûteuses et/ou d'étapes de synthèse non catalytiques supplémentaires pouvant produire de nombreux déchets.^[239,240]
- L'élimination des métaux de transition est un processus compliqué, et leur présence à l'état de traces peut conduire à de faux positifs dans la recherche pour de nouvelles réactions ou dans des tests biologiques.^[241]
- Les métaux de transition sont coûteux et leur abondance naturelle est parfois limitée. La demande pour des métaux de transition ne cesse pourtant d'augmenter à cause de leur utilisation dans le développement de nouvelles technologies (notamment les métaux nobles des groupes 9, 10 et 11). De plus, ces ressources fossiles ne sont pas produites dans des pays européens, ce qui en fait une problématique géostratégique importante pour l'Union Européenne, qui les a classées « matières premières critiques » (*critical raw materials*).^[242]

Nous étions originellement intéressés par la catalyse asymétrique par les paires de Lewis frustrées, pour leur potentiel en tant que catalyseurs non métalliques.^[71,77,243] Ce type de catalyse est à l'heure actuelle toujours quasiment limité à des réactions de réductions (hydrogénéation ou hydrosilylation) asymétriques. Pour des raisons mécanistiques (*vide supra*), les systèmes FLP utilisés font couramment appel à une base de Lewis achirale (amine ou phosphine) et un puissant acide de Lewis chiral (souvent un borane R₃B).

La préparation et l'utilisation en catalyse (FLP ou non) d'acides de Lewis chiraux non métalliques de forte acidité est un domaine qui reste relativement peu exploré à l'heure actuelle.^[59] Quelques exemples de telles structures d'acides de Lewis chiraux énantiopurs existent, et sont notamment basées sur le bore ou le silicium. La relative rareté de ces derniers exemples et leur faible diversité structurelle (majoritairement basés sur un squelette binaphthyle à chiralité axiale) démontrent toutefois que l'accès à de tels acides n'est pas aisée : leur synthèse requiert parfois plusieurs étapes assez peu efficaces et/ou reproductibles, et les produits finaux sont difficiles à manipuler

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

car souvent très sensibles aux traces d'eau potentiellement présentes dans l'atmosphère ou dans le solvant utilisé.

2 - Accéder à des acides de Lewis chiraux énantiopurs à partir de bases de Lewis ?

À l'opposé du constat précédent, les bases de Lewis chirales énantiopures non métalliques sont très courantes. Parfois issues directement du fonds chiral (*chiral pool*) ou synthétisées en quelques étapes, elles peuvent généralement être manipulées sans précautions particulières, et nombre d'entre elles sont disponibles commercialement. Il existe une grande diversité structurelle pour les bases de Lewis chirales énantiopures non métalliques. Tous ces avantages combinés expliquent probablement le succès de ces espèces en synthèse organique et en catalyse, puisqu'elles sont intimement liées au formidable essor de l'organocatalyse dans les dernières décennies.^[244-246]

Au vu de la faible diversité structurelle et de la difficulté d'accès à des acides de Lewis chiraux énantiopurs non métalliques et de forte acidité, nous nous sommes particulièrement intéressés aux travaux sur l'*Umpolung* de bases de Lewis par Stephan *et al.* (*vide supra*). En effet, cette méthodologie permet d'accéder à des acides de Lewis non métalliques très forts à partir de bases de Lewis communes, facilement manipulables et disponibles commercialement. Si de nombreuses études impliquant cette méthodologie existent déjà en version achirale ou racémique, seule une étude a été publiée (après le début de nos travaux) impliquant un cation fluorophosphonium chiral énantiopur. Ce dernier a toutefois échoué à démontrer un potentiel de stéréoinduction lors de son emploi en tant que catalyseur (**Schéma 28**).^[190]

L'ensemble de ces constats nous a mené à conduire les recherches présentées dans ce manuscrit. Au regard de la grande variété de structures de bases de Lewis chirales existantes et de la simplicité d'application de la méthodologie d'*Umpolung* à ces dernières, de nombreux acides de Lewis chiraux énantioenrichis pourraient être préparés.

Par rapport aux boranes chiraux, la structure tétraédrique de ces acides leur confère un intérêt supplémentaire, puisque la distance entre leur élément de chiralité et l'orbitale moléculaire LUMO à l'origine de leur acidité de Lewis devrait être plus faible (**Figure 26**). L'induction stéréochimique de ces espèces pourrait donc potentiellement être plus forte que dans le cas des boranes ou d'autres acides de Lewis de géométrie trigonale plane.

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

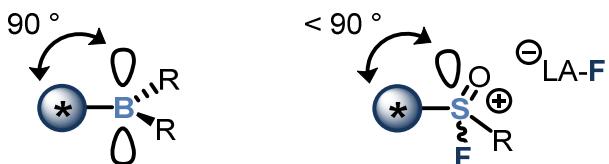


Figure 26 Proximité spatiale de l'élément de chiralité et de l'orbitale basse vacante respectivement dans le cas d'un borane chiral et d'un cation fluorosulfoxonium

L'application de ces espèces en catalyse asymétrique proposerait une alternative supplémentaire et forte à l'utilisation prédominante de métaux de transition ou de boranes chiraux difficiles d'accès.

Le projet de thèse de doctorat présenté dans ce manuscrit consiste donc à préparer et caractériser de nouveaux types de catalyseurs acides de Lewis non métalliques par *Umpolung* de bases de Lewis chirales énantiopures. L'activité catalytique des acides de Lewis chiraux énantioenrichis ainsi préparés pourra alors être évaluée pour des réactions classiques de la catalyse acide de Lewis asymétrique (réactions de Friedel-Crafts, de Diels-Alder etc.). Si ces espèces prouvent leur efficacité en tant que catalyseurs acides de Lewis énantiosélectifs, elles pourraient par la suite être employées en tandem avec des bases de Lewis en catalyse FLP, notamment pour des réactions de réduction de liaisons multiples. Enfin, de nouvelles réactions pourraient également être développées si ces espèces démontrent une réactivité particulièrement originale, que cela soit de manière autonome ou de concours avec une base de Lewis.

3 - Transformer des sulfoxydes chiraux en acides de Lewis

Environ 25 articles faisant référence à la synthèse et l'utilisation de sels de *fluorophosphonium* en catalyse acide de Lewis sont parus depuis 2013. Seul un article datant de 2016 rapporte l'utilisation de sels de *fluorosulfoxonium* en catalyse acide de Lewis. Ces sels, préparés par *Umpolung* de sulfoxydes achiraux, ont démontré leur potentiel en tant que catalyseurs acides de Lewis pour des réactions d'hydroarylation d'alcènes notamment.^[22] Contrairement au cas des cations préparés par *Umpolung* de phosphines, la réactivité des cations fluorosulfoxonium reste très peu connue.

Cette carence de la littérature peut sembler surprenante, puisqu'elle met en lumière une préférence pour l'utilisation de phosphines par rapport à l'utilisation de sulfoxydes. Pourtant, les sulfoxydes sont des bases de Lewis très communes, qui ont l'avantage d'être des réactifs

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

parfaitement stables, puisqu'ils ne s'oxydent pas spontanément à l'air, contrairement à certaines phosphines. Les sulfoxydes peuvent être aisément préparés par diverses méthodes, dont notamment l'oxydation des thioéthers correspondants.^[247] Ils peuvent de même être préparés par réaction de nucléophiles carbonés sur des esters sulfiniques (sulfinates), des sulfinamides ou encore des thiosulfinates^[248], et peuvent également être synthétisés par réaction d'anions sulfénates avec des électrophiles carbonés.^[249] Toutes ces méthodologies sont viables et classiquement utilisées pour la préparation de sulfoxydes chiraux énantiopurs, qui possèdent une très grande stabilité configurationnelle de manière générale (**Schéma 42**).^[250,251]

Possible en version asymétrique

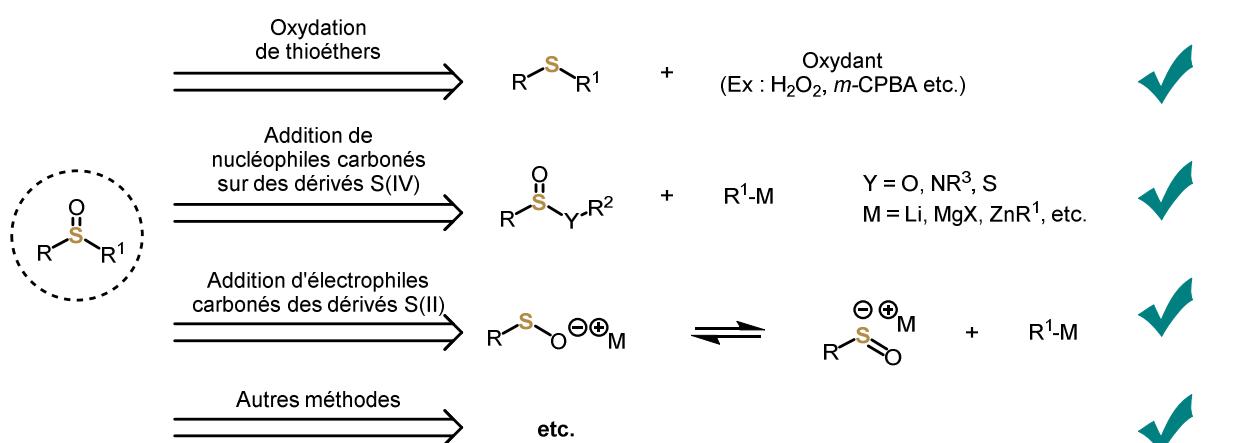


Schéma 42 Méthodologies principales de synthèse des sulfoxydes

Il est finalement légitime de se demander pourquoi les cations fluorosulfoxonium sont jusqu'ici restés si peu « populaires » en comparaison avec leurs homologues phosphorés, alors que les substrats requis sont au moins aussi faciles d'accès et aisés à manipuler que les phosphines. Des éléments de réponses à ce questionnement seront donnés au fil de ce manuscrit. Nous avons choisi de débuter nos travaux par l'étude de sels de fluorosulfoxonium chiraux, afin d'en apprendre un peu plus sur leur réactivité.

4 - Considérations stéréochimiques

Lors de l'oxydation de sulfoxydes (ou de phosphines) par XeF_2 en version asymétrique, il est primordial que l'atome subissant la difluoration ne soit pas le seul élément stéréogène de la molécule. En effet, l'intermédiaire S(VI) (ou P(V)) difluoré possède une géométrie bipyramide trigonale, avec les deux ligands fluorés vraisemblablement en position apicale.^[22,126] Cette géométrie particulière rend l'atome central non stéréogène : l'unique information chirale

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

initialement présente serait perdue. L'étape d'abstraction d'un ion fluorure à l'aide d'un acide de Lewis reformerait un centre stéréogène, mais l'ensemble de la séquence réactionnelle ne pourrait en aucun cas être stéréospécifique.

La seconde étape pourrait toutefois être stéréosélective, si au moins un élément stéréogène (centre, axe, plan, hélice etc.) est présent ailleurs dans la molécule pour conserver une information chirale. Par sa nature et sa stéréochimie, cet élément de chiralité supplémentaire pourrait induire une certaine sélectivité en créant une face préférentielle pour l'abstraction du fluorure par un acide de Lewis (LA).

Cet élément stéréogène « distant » doit être chimiquement et configurationnellement stable dans les conditions réactionnelles appliquées pour réaliser l'*Umpolung* du sulfoxyde (ou de la phosphine). Dans le cas où l'atome de soufre (ou respectivement de phosphore) du substrat de départ est stéréogène, la présence d'un élément de chiralité supplémentaire fait émerger des diastéréoisomères. L'atome central subissant la fluoruration redevient stéréogène à l'issue de la séquence réactionnelle, et l'on obtient alors également un couple (au minimum) de diastéréoisomères (**Figure 27**).

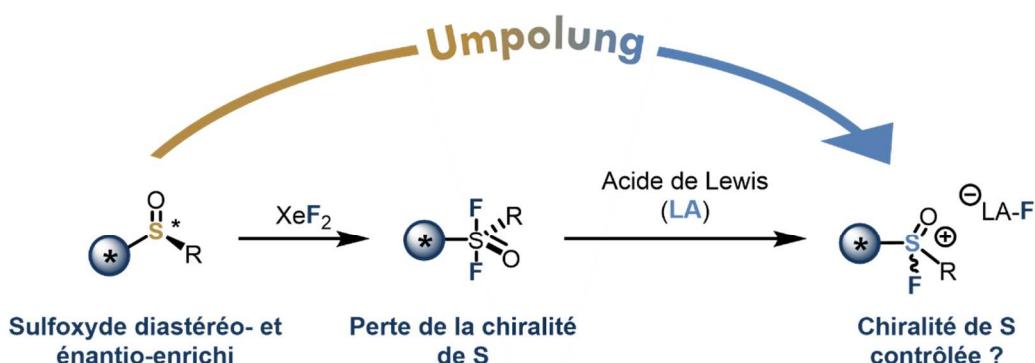


Figure 27 Méthodologie d'*Umpolung* sur des sulfoxides à chiralité centrale sur S et nécessité de la présence d'un second élément stéréogène pour conserver une certaine information chirale

L'équipe du Dr. Leroux possède une expertise dans le contrôle de la chiralité axiale à l'aide de sulfoxides.^[252-254] Nos premiers essais d'*Umpolung* de bases de Lewis chirales se sont ainsi portés sur des biphenylsulfoxides à chiralité axiale. Dans ce cas (mais pas uniquement), la désymétrisation ou déracémisation de l'axe de chiralité sont réalisées par l'introduction d'un sulfoxide énantiopur en tant qu'auxiliaire chirale. Très intéressant sur le plan de la synthèse asymétrique, il existerait donc un « relais de chiralité » entre le soufre et l'élément stéréogène « distant » tout au long de la séquence réactionnelle, jusqu'à l'application des nouveaux acides de Lewis en catalyse (**Figure 28**).

Chapitre 1

Catalyse par les acides de Lewis

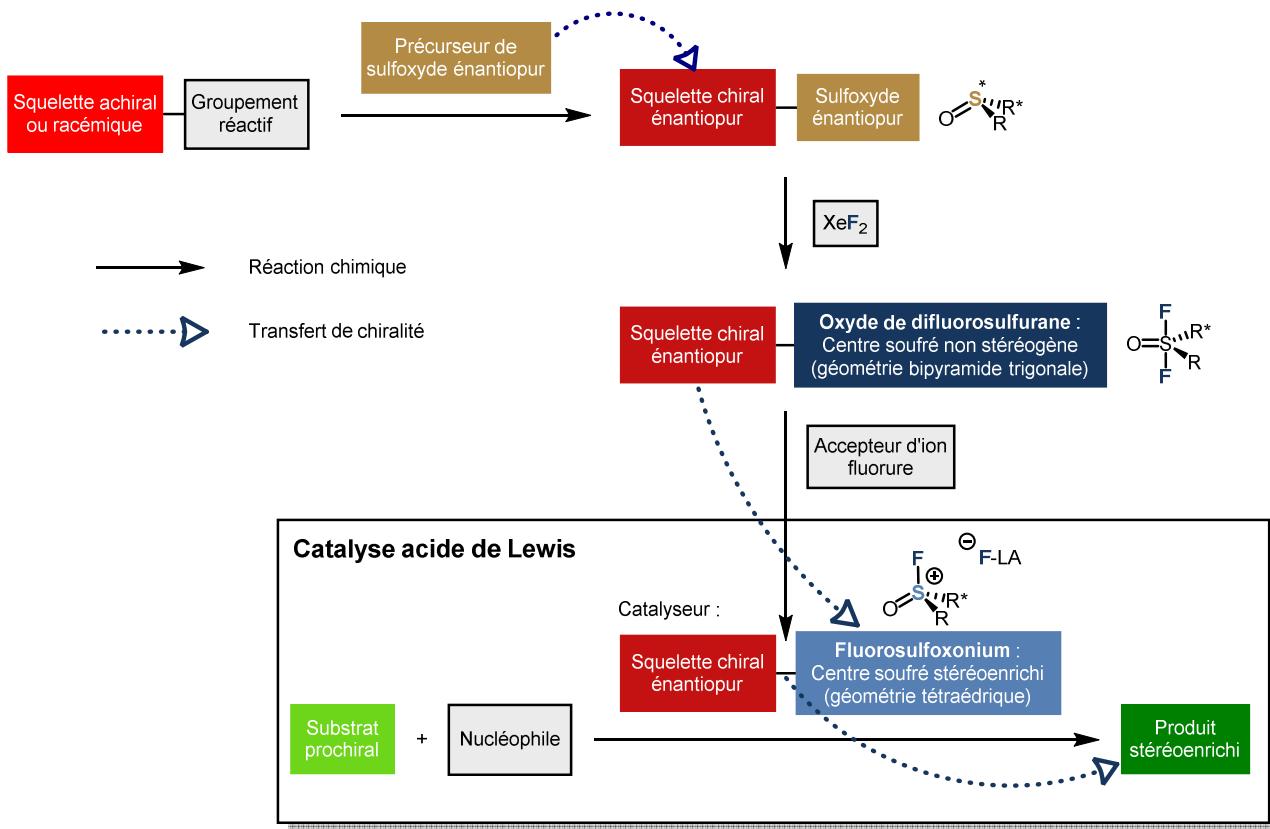


Figure 28 Schéma général du relais de chiralité possible entre le sulfoxyde à chiralité centrale et l'élément stéréogène supplémentaire

CHAPITRE 2

Umpolung de bases de Lewis
chirales basées sur le
soufre(IV)

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

Sommaire

I - <u>UMPOLUNG DE DÉRIVÉS BIPHÉNYLSULFOXYDES À CHIRALITÉ AXIALE</u>	89
1 - SÉLECTION DES SUBSTRATS ET AVANT-PROPOS SUR XEF₂	89
A - NOTES SUR LE FLUORURE DE XÉNON(II)	89
B - CHOIX ET SYNTHÈSE DU PREMIER SULFOXYDE CHIRAL D'INTÉRÊT	90
2 - PRÉPARATION DES SELS DE FLUOROSULFOXONIUM À CHIRALITÉ AXIALE	92
A - ESSAIS PRÉLIMINAIRES SUR DES SULFOXYDES ACHIRAI	92
B - SULFOXYDES À CHIRALITÉ AXIALE	96
3 - HYDROARYLATION « ÉNANTIOSÉLECTIVE » D'ALCÈNES	104
II - <u>FONCTIONNALISATION EN C5 DES BIPHÉNYL-SULFOXYDES À CHIRALITÉ AXIALE</u>	116
1 - ESSAIS PRÉLIMINAIRES DE FONCTIONNALISATION EN POSITION 5	117
2 - FONCTIONNALISATION PAR BROMATION ET COUPLAGE DE SUZUKI-MIYaura	120
A - EXPÉRIENCES DE DEUTÉRATION ET OPTIMISATION DE LA RÉACTION DE BROMATION	120
B - DOUBLE COUPLAGE DE SUZUKI-MIYaura : ACCÈS À DES <i>O,M</i> -QUATERPHÉNYLSULFOXYDES À CHIRALITÉ AXIALE	123
C - FLUORATION OXYDANTE DES SULFOXYDES FONCTIONNALISÉS EN C5	129
D - VERS L'ACCÈS À UN QUATERPHÉNYLBORANE À CHIRALITÉ AXIALE	130
III - <u>AUTRES SULFOXYDES CHIRAI</u>	140
1 - SULFOXYDES PORTÉS PAR UN SQUELETTE BINAPHTYLE À CHIRALITÉ AXIALE	140
A - SYNTHÈSE DU SULFOXYDE ET TENTATIVES DE FLUORATION OXYDANTE	140
B - PERSPECTIVES	142
2 - SULFOXYDES À CHIRALITÉ PLAN	143
A - [2.2]PARACYCLOPHANES	143
B - FERROCÈNE	144
3 - ACIDES DE LEWIS GÉNÉRÉS À PARTIR D'AUTRES COMPOSÉS DU SOUFRE(IV)	147
A - SULFINATES ET SULFITES	147
B - SULFILIMINES	148
IV - <u>CONCLUSION</u>	153

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

I - *Umpolung* de dérivés biphenylsulfoxydes à chiralité axiale

1 - Sélection des substrats et avant-propos sur XeF_2

A - Notes sur le fluorure de xénon(II)

La stratégie initialement suivie consiste à appliquer la méthodologie d'*Umpolung* à des sulfoxydes chiraux. La première étape de cette méthodologie est une réaction de difluoration oxydante du sulfoxyde choisi. Cette étape peut être réalisée à l'aide de fluor élémentaire F_2 , mais l'emploi de XeF_2 , réactif certes peu commun et plus coûteux, est une alternative pratique et plus sûre.

Le fluorure de xénon(II) XeF_2 est un composé stable du xénon.^[149] Dans les conditions standard de température et de pression (298 K, 10^5 Pa), il se présente sous forme de cristaux incolores qui se subliment lentement. Il a été préparé pour la première fois dans les années 1960, par deux groupes indépendants, par réaction entre le xénon élémentaire Xe et le fluor élémentaire F_2 .^[255,256] Cette réaction n'est pas spontanée et nécessite un apport d'énergie considérable, qui peut être apporté sous forme thermique, photochimique, électrique, ou encore par irradiation par des électrons ou des protons de haute énergie.^[149] La molécule de XeF_2 est linéaire et centrosymétrique ($\text{D}_{\infty\text{h}}$). Sa structure tridimensionnelle peut être représentée sous forme d'une bipyramide trigonale, où les atomes de fluor résident sur les positions apicales - les positions équatoriales étant occupées par les trois doublets non liants restants de l'atome de xénon (**Figure 29**).

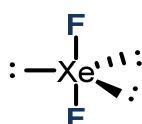


Figure 29 Structure tridimensionnelle du difluorure de xénon

Le difluorure de xénon est un oxydant fort et un agent de fluoruration puissant, qui peut réagir avec un grand nombre de composés métalliques ou non métalliques à travers l'ensemble du tableau périodique des éléments.^[149] XeF_2 est donc très réactif a été exclusivement manipulé en boîte à gants durant cette thèse de doctorat. Il est soluble dans un certain nombre de solvants organiques courants (CH_2Cl_2 , CHCl_3 , MeCN), avec lesquels il peut toutefois réagir. La vitesse de décomposition de XeF_2 dans ces solvants dépend fortement du matériau dans lequel la solution est contenue (verre borosilicaté, Pyrex®, PTFE, etc.).^[150,257]

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

B - Choix et synthèse du premier sulfoxyde chiral d'intérêt

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la préparation de cations fluorosulfoxonium chiraux énantioenrichis pour la catalyse acide de Lewis asymétrique. Afin d'accéder à ce type de composés, le substrat de départ nécessaire est un sulfoxyde devant posséder un certain nombre de caractéristiques.

- L'atome de soufre du sulfoxyde peut être stéréogène (énantiopur ou non) ou non. Il est en revanche nécessaire qu'au moins un élément de chiralité supplémentaire (le plus énantioenrichi possible) soit présent sur la molécule (centre, axe, plan, hélice). Cet élément de chiralité doit être chimiquement et configurationnellement stable dans les conditions appliquées pour la méthodologie d'*Umpolung*, contrairement à l'atome de soufre du sulfoxyde qui sera inévitablement affecté.
- Le sulfoxyde chiral énantioenrichi d'intérêt doit, si possible, être disponible commercialement ou accessible en un nombre restreint d'étapes de synthèse. Par ailleurs il est souhaitable que la structure du sulfoxyde soit hautement modulable, afin de pouvoir varier finement les propriétés stériques et électroniques des acides de Lewis finaux, à souhait.

Les biarylsulfoxydes à chiralité axiale développés par notre équipe nous sont apparus comme remplissant l'ensemble des critères définis ci-dessus.^[252-254] Le squelette biphenyle à chiralité axiale possède une stabilité chimique ainsi qu'une bonne stabilité configurationnelle s'il est suffisamment substitué. Différents substituants peuvent être introduits sélectivement en diverses positions de cette charpente, ce qui la rend hautement modulable.

Notre étude s'est donc portée dans un premier temps sur le biphenylsulfoxyde à chiralité axiale **5a**. Sa synthèse peut être réalisée en 3 étapes à partir du 1-bromo-3-chlorobenzène **1** (**Schéma 43**).^[252]

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

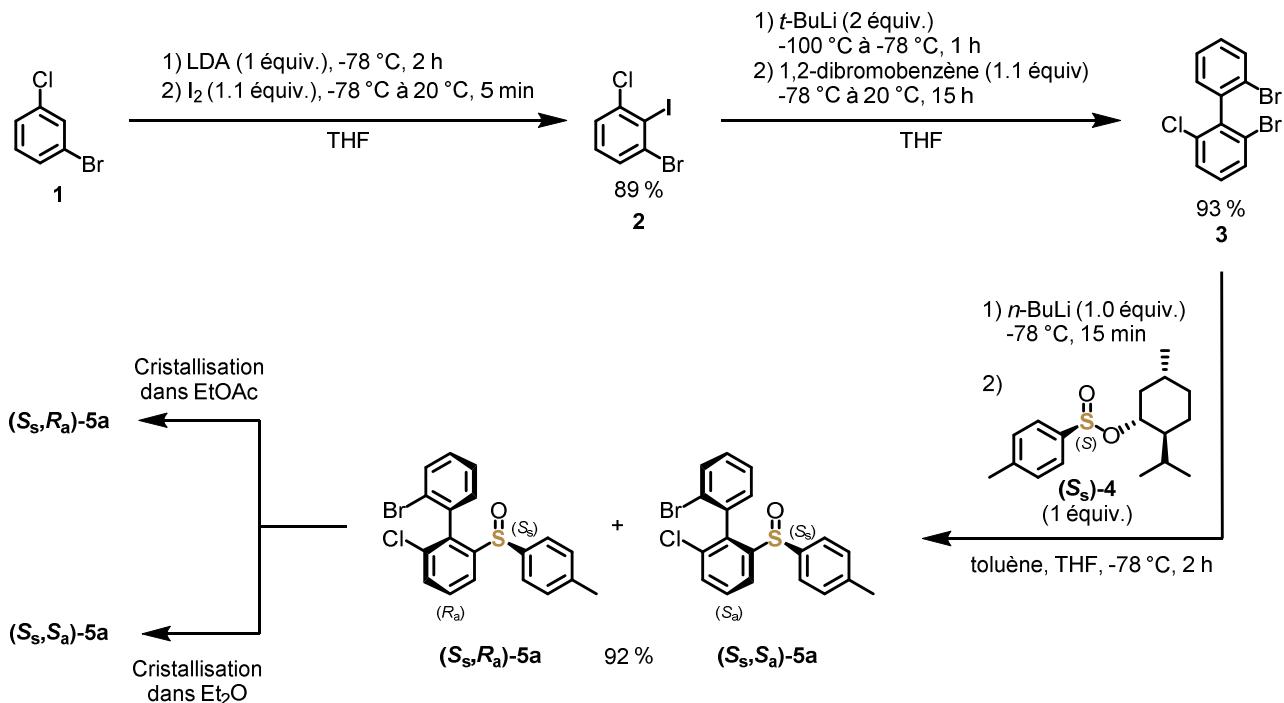


Schéma 43 Voie de synthèse du biphenylsulfoxyde **5a**

À partir du 1-bromo-3-chlorobenzène, la première étape est une lithiation régiosélective en position 2, suivie d'un piégeage par de l'iode élémentaire I₂. L'étape suivante est la construction de la liaison aryle-aryle, réalisée par un couplage ARYNE, développé par Leroux *et al.*^[258,259] Un échange iodé/lithium est réalisé sur le 1-bromo-3-chloro-2-iodobenzène **2**, et l'espèce organolithiée correspondante réagit avec le benzyne généré *in situ* à partir du 1,2-dibromobenzène. Cette réaction suit un mécanisme de réaction en chaîne^[260], et conduit finalement au biphenyle 2,2',6-trifonctionnalisé **3**. Ce composé peut ensuite subir un échange halogène-lithium régiosélectif en position 2^[261-263], et l'intermédiaire organolithié obtenu peut réagir avec un auxiliaire chiral diastéréopur et énantiopur, le (S)-*p*-toluènesulfinate de (-)-menthyle (ou réactif d'Andersen) **(S_s)-4**, pour donner le biphenylsulfoxyde **(S_s)-5a** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères en proportions 1:1. Chacun des deux diastéréoisomères de **(S_s)-5a** peut être cristallisé de façon sélective pour être obtenu sous forme diastéréopure et énantiopure, avec un rendement théorique maximal de 50%.

2 - Préparation des sels de fluorosulfoxonium à chiralité axiale

A - Essais préliminaires sur des sulfoxydes achiraux

Le fluorure de xénon(II) peut potentiellement réagir avec les composés aromatiques, en produisant la fluoration du noyau aromatique.^[264-266] De telles réactions sont indésirables et pourraient se produire dans le cas de l'oxydation par XeF_2 des biphenylsulfoxydes halogénés tels que **5a**. Il a donc été décidé de commencer les tests d'oxydation par XeF_2 sur un sulfoxyde aussi simple que possible, et les premiers essais ont été réalisés en vue de reproduire les résultats de la littérature.^[22,231] Les toutes premières expériences ont été réalisées dans des tubes RMN. Le diphénylsulfoxyde **5b** a été traité par le difluorure de xénon en présence d'un chlorure d'ammonium jouant un rôle de catalyseur (voir **Chapitre 1**).^[230,231]

Dans notre cas, en présence de 5 mol% de NEt_4Cl , la conversion du sulfoxyde de départ en oxyde de difluorosulfurane **6b** avec XeF_2 n'est pas complète après quelques minutes (5-15 min), tandis que Janzen *et al.* annonçaient un temps de réaction inférieur à 5 min. L'analyse du même mélange après 2 h de réaction a toutefois montré la consommation totale du sulfoxyde **5b**, avec apparition d'une faible quantité de sulfone **7b** (**Schéma 44**). Le composé **6b** se caractérise par un signal singulet à environ +100 ppm en RMN ^{19}F (les valeurs +103.2 ppm^[22] ou +99.0 ppm^[231] sont données dans la littérature).

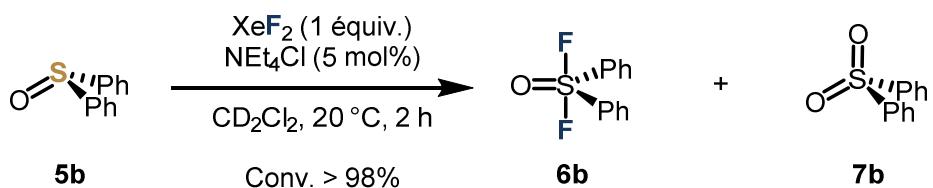


Schéma 44 Synthèse de l'oxyde de difluorosulfurane **6b** dérivé du diphénylsulfoxyde **5b**

Janzen et Stephan ne décrivent pas l'isolation de leurs oxydes de difluorosulfurane **6**. Ils se contentent d'observer leur formation par RMN et/ou les utilisent directement dans une seconde étape réactionnelle. Ce type de composés est difficile à isoler car ils se dégradent lentement au contact du verre, selon un mécanisme décrit par Janzen *et al.* (**Schéma 45**).^[267]

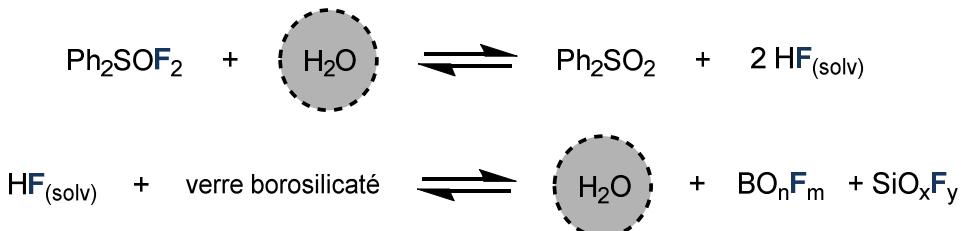


Schéma 45 Dégradation autocatalytique de l'oxyde de difluorosulfurane **6b** au contact du verre borosilicaté

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

Les oxydes de difluorosulfurane sont très oxophiles et sont de bons donneurs d'ions fluorure. Ils réagissent avec des traces d'eau ou d'acide résiduelles adsorbées sur les parois du verre borosilicaté. Cette rapide réaction produit la sulfone correspondante ainsi que deux équivalents d'acide fluorhydrique solvaté. L'acide fluorhydrique produit peut lui-même réagir avec le verre borosilicaté pour donner des composés fluorés du bore et du silicium, tout en relarguant de l'eau. Cette dernière réaction est lente, mais l'eau produite peut hydrolyser un nouvel équivalent d'oxyde de difluorosulfurane, donnant deux nouveaux équivalents de HF. Au cours de certaines expériences menées, des traces de dégradation du verre ont pu être observées en RMN ^{19}F . Celles-ci correspondent à des fluorures de silicium ou de bore^[267], dont la structure précise n'est pas connue, mais dont les déplacements chimiques en RMN sont caractéristiques (environ -140 ppm et environ -150 ppm en RMN ^{19}F respectivement).

Ces réactions d'échange avec le verre, bien que relativement lentes, conduisent à l'élargissement du signal des oxydes de difluorosulfurane en RMN ^{19}F . Cet élargissement peut être tel que le signal se confond avec la ligne de base et ne peut même plus être observé. Utiliser des inserts en téflon (ou autre) pour tube RMN permet d'observer ces signaux avec une meilleure précision.

La séquence réactionnelle d'*Umpolung* continue avec la réaction d'abstraction d'un fluorure par un acide de Lewis externe. L'espèce difluorée **6b** a été directement traitée par le diéthyléthérate de trifluorure de bore $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ à température ambiante, donnant le tétrafluoroborate de fluorosulfoxonium correspondant **8b[BF₄]** (**Schéma 46**). Cette réaction est apparemment très rapide^[267], mais parmi toutes les expériences tentées, un minimum d'une heure s'est écoulé à chaque fois entre le moment de l'addition de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ et l'analyse RMN. À température ambiante, cette réaction se caractérise toutefois par un changement de couleur immédiat, le milieu réactionnel passant de l'incolore au marron foncé en quelques secondes. Les analyses RMN confirment systématiquement la consommation complète de **6b**, pour former le sel de fluorosulfoxonium **8b[BF₄]** quantitativement. Ce composé se caractérise par un signal singulet à environ +31 ppm en RMN ^{19}F (les valeurs +30.9 ppm^[22] ou +29.5 ppm^[231] sont données dans la littérature).

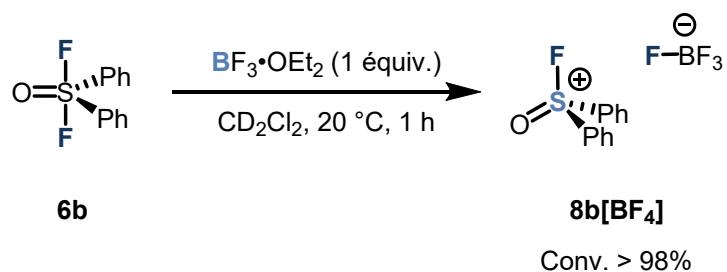


Schéma 46 Synthèse du sel de fluorosulfoxonium **8b[BF₄]** à partir de **6b**

Bien qu'il ait été relativement aisé d'observer la formation des espèces **6b** et **8b[BF₄]**, l'obtention de produits parfaitement propres (c'est-à-dire exempts d'impuretés, dont notamment des traces

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

de sulfone) s'est révélée être compliquée, malgré différentes tentatives de lavage ou de cristallisation.

À la suite de ces observations préliminaires, la démarche suivie a été de préparer un sel de fluorosulfoxonium à partir d'un sulfoxyde porté par un squelette biphenyle achiral, mais toutefois proche du squelette cible à chiralité axiale (sulfoxyde **5a**). Le sulfoxyde **5c** a ainsi été préparé et soumis à la méthodologie d'*Umpolung*. Ceci nous a notamment permis d'observer l'influence de l'encombrement stérique autour du soufre, sur le déroulement de la séquence réactionnelle. Dans les meilleures conditions mises en œuvre, le sulfoxyde **5c** a été converti à plus de 95% par XeF_2 après 3 h de réaction en l'oxyde de difluorosulfurane **6c** correspondant (**Schéma 47**).

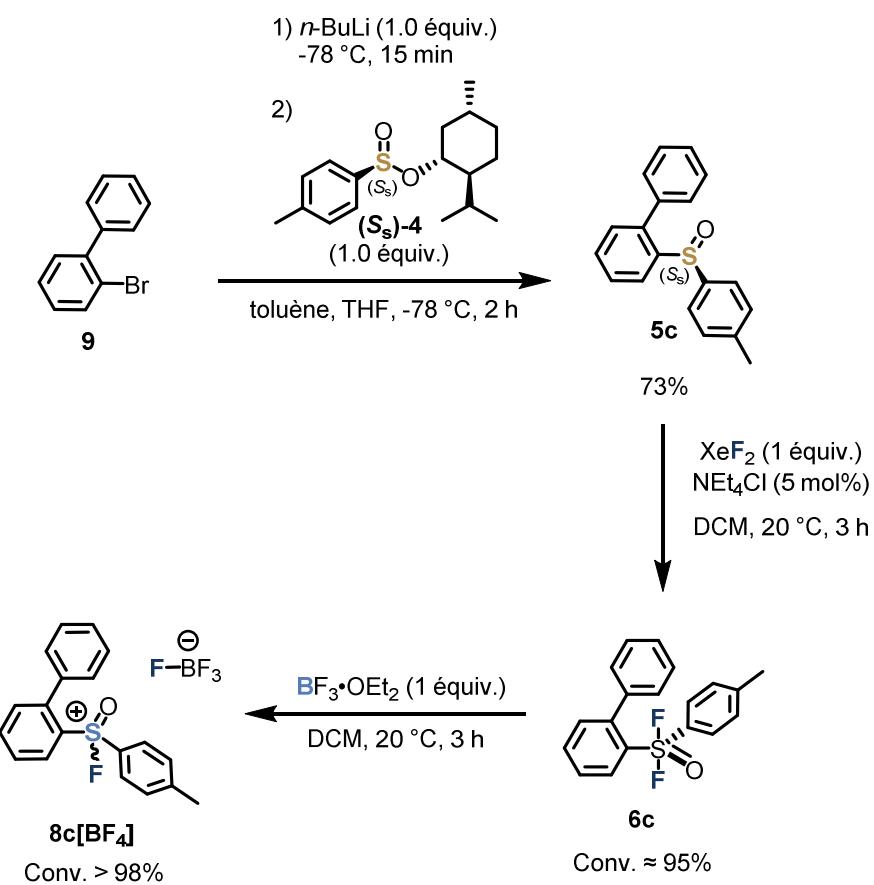


Schéma 47 Voie de synthèse du sel de fluorosulfoxonium **8c** $[\text{BF}_4^-]$

Contrairement au cas de **5b**, un temps de réaction de moins de deux heures n'a pas suffi à obtenir une conversion satisfaisante. L'espèce **6c** présente un signal singulet à environ +100 ppm en RMN ^{19}F , comme dans le cas de **6b**. L'abstraction de fluorure par $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ donne le sel de fluorosulfoxonium **8c** $[\text{BF}_4^-]$ de manière quantitative. Cette espèce présente un signal singulet à environ +29 ppm en RMN ^{19}F , proche du signal observé pour **8b** $[\text{BF}_4^-]$.

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

Notre objectif était d'obtenir et d'isoler des espèces de pureté acceptable, utilisables en tant que catalyseurs. Ainsi, dans un souci d'optimisation de la synthèse de **8b[BF₄]** dans un premier temps, nous avons choisi de ne pas suivre le protocole de Stephan *et al.* qui nous a paru relativement contraignant, et avec lequel nous n'avons pas réussi à obtenir des résultats satisfaisants (**Schéma 48**). En effet, la séquence est réalisée dans un pilulier en téflon, et le passage de **5b** à **6b** est conduit sans chlorure d'ammonium. Il nécessite donc 24 h pour aboutir. À la suite de cela, le dichlorométhane servant de solvant est remplacé par du toluène, ce qui ne nous a pas semblé pertinent au vu de nos premiers essais concluants (**Schéma 46**). Enfin, l'addition de BF₃•OEt₂ est réalisée à -35 °C, température atteinte par cette équipe - *a priori* - après avoir placé le milieu réactionnel suffisamment longtemps dans le congélateur de leur boîte à gants.

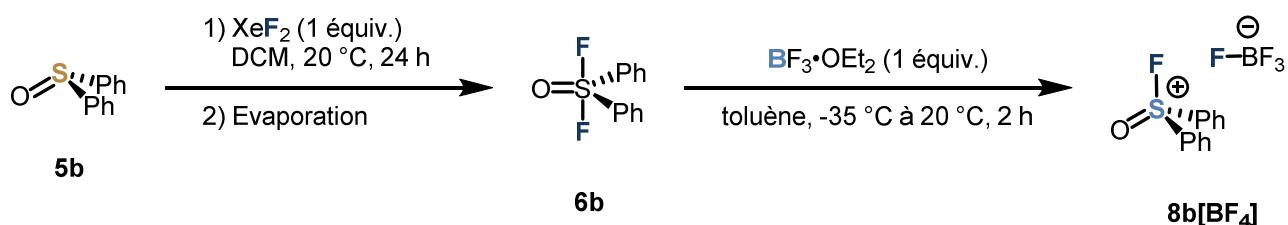


Schéma 48 Protocole de Stephan *et al.* pour la préparation du composé **8b[BF₄]** à partir de **5b**

Les conditions réactionnelles que nous avons retenues après optimisation sont donc les suivantes (**Schéma 49**) :

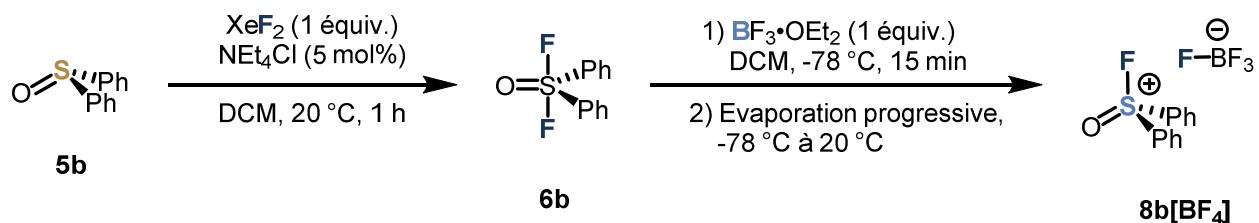


Schéma 49 Protocole retenu pour la préparation du composé **8b[BF₄]** à partir de **5b**

La séquence est réalisée dans un tube pour réacteur microondes préséché. Il est vrai que le risque de dégrader l'intermédiaire **6b** en sulfone est plus fort dans de la verrerie que dans un pilulier en téflon. Cependant, l'expérience nous a montré que la formation de la sulfone est pratiquement inévitable dans tous les cas, et que l'utilisation de verrerie flambée sous vide ne présente généralement pas de différence significative, au vu du relativement faible temps « d'existence » de l'intermédiaire **6b**. Une quantité catalytique de NEt₄Cl est en effet utilisée pour donner le produit **6b** en une heure. Ce dernier n'est pas isolé, et l'addition de BF₃•OEt₂ est conduite directement dans le même pot à -78 °C. C'est une température bien plus classique en synthèse, et elle permet d'évaporer proprement l'ensemble des composés volatiles présents par

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

une remontée progressive en température. Cette méthodologie nous a permis d'isoler le composé **8b[BF₄]** avec 98% de rendement et avec une pureté > 95% d'après les analyses RMN.

B - Sulfoxydes à chiralité axiale

a - Émergence de diastéréoisomères et origine de la diastéréosélectivité

Les premières expériences de fluoruration du sulfoxyde **5a** ont été réalisées avec 5 mol% de catalyseur NEt₄Cl. Dans ce cas, la conversion du sulfoxyde est incomplète même après 24 h. Ajouter BF₃•OEt₂ à température ambiante a tout de même permis d'observer la formation du sel de fluorosulfoxonium **8a[BF₄]** (**Schéma 50**).

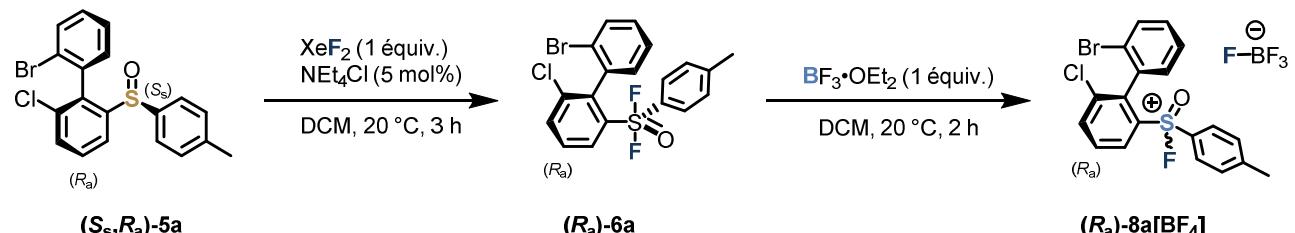


Schéma 50 Synthèse du sel de fluorosulfoxonium **8a[BF₄]**

Deux signaux singulets ont alors été observés en RMN ¹⁹F autour de +30 ppm, zone de déplacement chimique typique de ces espèces (29.75 ppm et 27.15 ppm respectivement). Ces deux signaux n'ont pas la même intensité, et leur intégration donne un ratio de 42:58. Ce rapport peut être retrouvé en RMN ¹H, où des paires de signaux sont également observées, par exemple dans la zone correspondant au groupement méthyle du *p*-tolyle (**Figure 30**).

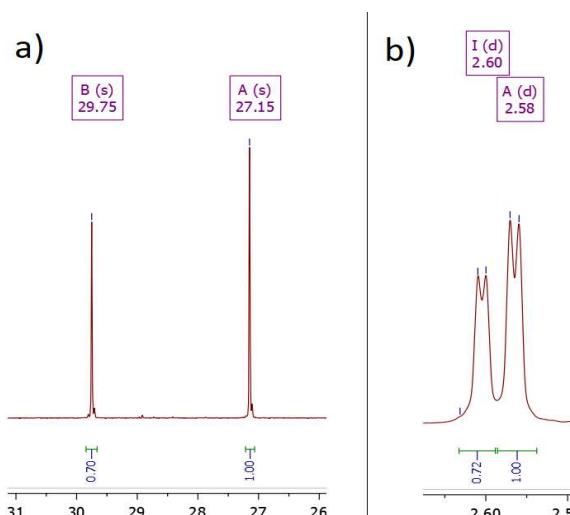


Figure 30 Signaux correspondants aux deux diastéréoisomères du sel de fluorosulfoxonium **8a[BF₄]** en a) RMN ¹⁹F (*F-SO₂⁺*) et b) RMN ¹H (*p*-tolyle)

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

Ces résultats suggèrent l'existence de deux diastéréoisomères du cation **8a**, et que l'enrichissement stéréoisomérique du centre soufré a été érodé. En effet, il est invraisemblable que ce soit l'axe de chiralité qui ait subit une épimérisation dans les conditions réactionnelles mises en œuvre (25 °C maximum). Le fait que le rapport diastéréoisomérique obtenu soit différent de 1:1 permet de poser différentes hypothèses sur l'origine de la sélectivité :

- 1) Si l'intermédiaire **6a** possède – comme escompté – un atome de soufre non stéréogène, alors ses deux atomes de fluor sont diastéréotopes, et la réaction avec $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ est (faiblement) diastéréosélective. La sélectivité est uniquement dictée par la chiralité de l'axe biphenylique.
- 2) Si l'intermédiaire **6a** possède – même transitoirement – un atome de soufre stéréogène (c'est-à-dire que ses deux atomes de fluor ne sont pas en position apicale), alors la réaction avec $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ est (faiblement) diastéréosélective. La sélectivité est dictée par au moins l'un de ses deux éléments de chiralité (axe biphenylique et/ou centre soufré).
- 3) Il y a interconversion (suffisamment rapide) entre les deux épimères du centre soufré de **8a**, et le rapport diastéréoisomérique observé correspond au point d'équilibre. La position de cet équilibre est dictée par la chiralité de l'axe biphenylique, qui donne une énergie différente aux deux diastéréoisomères.

Les trois hypothèses données pourraient être vraies en même temps : elles ne s'excluent pas mutuellement. Afin de tester la validité du scénario comprenant ensemble les hypothèses 1 et 2, c'est-à-dire de déterminer l'influence de la charpente sur la diastéréosélectivité observée pour le passage de **6a** à **8a**, nous avons choisi d'étudier l'influence de la nature de l'acide de Lewis et de la température sur cette réaction.

$\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ étant une relativement petite molécule, il est possible d'imaginer que sa taille soit à l'origine de l'obtention d'un mélange proche de 1:1 après abstraction du fluorure. Utiliser un acide de Lewis plus volumineux pourrait permettre de discriminer plus fortement l'abstraction d'un fluor par rapport à l'autre (**Schéma 51**). Abaisser la température est une autre stratégie classique en synthèse asymétrique pour privilégier la formation d'un stéréoisomère par rapport à un autre sous contrôle cinétique.

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

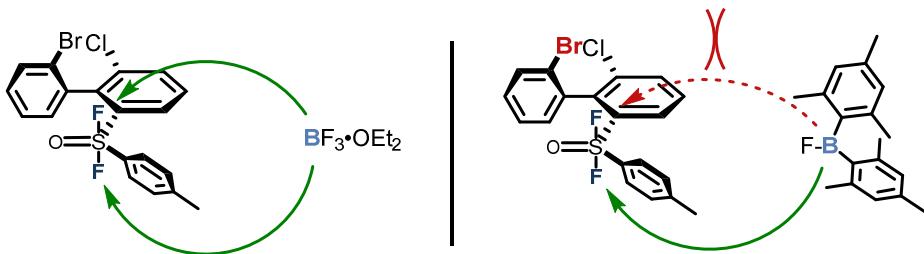
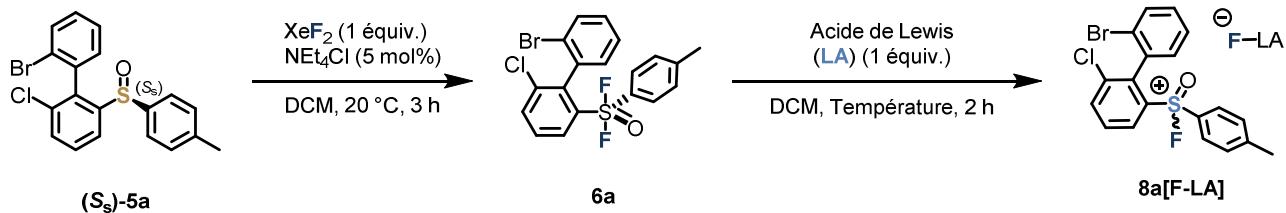


Schéma 51 Approche hypothétique d'un acide de Lewis de faible encombrement stérique versus un acide de Lewis de fort encombrement stérique pour l'abstraction d'un fluorure de **6a**

Dans la conformation hypothétique de **6a** présentée, l'approche de l'acide de Lewis Mes_2BF pourrait être défavorisée pour le fluor du haut à cause de la gêne stérique apportée par l'atome de brome du biphenyle. $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ au contraire est un acide peu encombré et ne subirait que peu l'influence de l'atome de brome, conduisant ainsi à une plus faible stéréosélectivité.

Le **Tableau 1** présente les ratios diastéréomériques obtenus pour l'abstraction de fluorure de **6a** avec différents acides de Lewis et à différentes températures. Dans tous les cas, la fluoruration par XeF_2 a été réalisée à température ambiante avec 5 mol% de NEt_4Cl durant 3 h. L'ajout de l'acide de Lewis choisi a été réalisé à la température indiquée, et la solution agitée à cette même température durant 2 h. Les analyses RMN ont été réalisées après retour à température ambiante et évaporation des composés volatiles.

Tableau 1 Ratios diastéréoisomériques des sels **8a[F-LA]** obtenus en fonction des conditions d'abstraction de fluorure



À partir de (S_s, R_a)-5a			À partir de (S_s, S_a)-5a		
Acide de Lewis	Température (°C)	r.d.	Acide de Lewis	Température (°C)	r.d.
$\text{BF}_3\text{-OEt}_2$	20	42:58	$\text{BF}_3\text{-OEt}_2$	20	43:57
	-78	35:65		-78	32:68
Mes_2BF	20	41:59	Mes_2BF	20	-
	-78	-		-78	39:61
TMS-OTf	-45	-	TMS-OTf	-45	50:50
	-78	-		-78	79:21
TIPS-OTf	-45	-	TIPS-OTf	-45	49:51
	-78	62:38		-78	24:76

Le ratio donné correspond au rapport des intégrations des signaux des cations fluorosulfoxonium en RMN ^{19}F . Le premier nombre donné correspond au signal le plus déblindé et le second au signal le plus blindé. Sur une même ligne du tableau, les produits formés sont les mêmes (ou sont énantiomères), à en juger par les déplacements chimiques δ (ppm) identiques pour les produits issus du sulfoxyde **(S_s, R_a)-5a** ou du sulfoxyde **(S_s, S_a)-5a**

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

Il est important de préciser que dans une grande partie des résultats présentés dans le **Tableau 1**, le fluorosulfoxonium n'était pas le produit majoritaire du mélange brut final. Ses signaux étaient toutefois observables et quantifiables, notamment en RMN ^{19}F .

La température de réaction semble jouer un rôle important. Abaisser la température jusqu'à -78 °C permet généralement de mieux favoriser la formation d'un diastéréoisomère par rapport à l'autre. Il aurait été intéressant de tester cette réaction à des températures encore plus basses. Les ratios trouvés n'évoluent pas après plusieurs jours à température ambiante, suggérant ainsi que l'hypothèse 3 émise plus tôt peut être éliminée : les cations fluorosulfoxonium sont configurationnellement stables à température ambiante.

De la même façon, la nature de l'acide de Lewis employé joue un rôle sur le ratio diastéréoisomérique obtenu. L'acide de Lewis encombré Mes₂BF ne donne pas une meilleure stéréosélectivité, comme théorisé plus tôt (**Schéma 51**). Les acides de Lewis silylés semblent cependant pouvoir correctement discriminer l'un ou l'autre fluor, notamment à basse température et indépendamment de leur encombrement stérique. Des anomalies restées inexpliquées sont présentes dans le **Tableau 1** : l'acide de Lewis silylé TMS-OTf semble pouvoir favoriser la formation préférentielle d'un diastéréoisomère différent des autres acides de Lewis, même silylés (TIPS-OTf). Ces résultats en particulier sont à prendre avec beaucoup de précaution, puisque les sels de fluorosulfoxonium n'étaient alors présents qu'à l'état de traces dans le milieu réactionnel analysé.

Toutes les expériences permettant de remplir l'ensemble du tableau n'ont pas été menées, les premiers résultats ne laissant pas penser que continuer cette étude puisse conduire à d'autres conclusions pertinentes.

b - Réévaluation de la réaction de difluoration oxydante

Il a été possible jusqu'ici de préparer les sels de fluorosulfoxonium **8b[BF₄]** et **8c[BF₄]** avec une pureté satisfaisante. Les seules impuretés potentiellement observées sont les sulfones correspondantes, obtenues après hydrolyse de ces sels par des traces d'eau résiduelles. Au contraire, le composé **8a[BF₄]**, existant sous forme d'un mélange de diastéréoisomères, n'a jamais pu être correctement purifié. Au moins un type d'impureté non identifiée a été trouvé de manière quasi-systématique en quantités non négligeables. Ce n'est que bien après avoir réalisé l'étude précédente (**Tableau 1**), de même que les essais en catalyse (*vide infra*), que nous avons pris conscience de la nature de ces impuretés.

Une hypothèse évoquée quant à leur nature est la possibilité que le sulfoxyde **5a** de départ ne soit pas entièrement converti en oxyde de difluorosulfurane **6a** par XeF₂. Dans ce cas, l'acide de Lewis ajouté dans l'étape suivante pourrait réagir avec le sulfoxyde non converti pour former un

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

complexe de coordination. Afin de vérifier cette hypothèse, la synthèse du sel de fluorosulfoxonium **(R_a)-8a[BF₄]** à partir du sulfoxyde **(S_s,R_a)-5a** a été reproduite (**Schéma 52**). Ce même sulfoxyde a parallèlement été oxydé en sulfone **(R_a)-7a** correspondante. Finalement, ce sulfoxyde a aussi été mis en réaction avec BF₃•OEt₂, afin de former le complexe de coordination R₂SO→BF₃ **(S_s,R_a)-10a** correspondant.

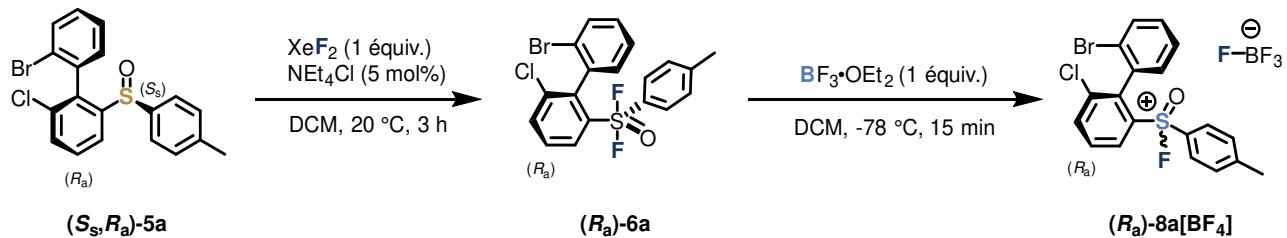


Schéma 52 Voie de synthèse du sel **(R_a)-8a[BF₄]** choisie

Les spectres RMN ¹H du sulfoxyde **(S_s,R_a)-5a** de départ, de la sulfone **(R_a)-7a** correspondante, du complexe de coordination **(S_s,R_a)-10a** et du milieu réactionnel obtenu selon la méthode proposée au **Schéma 52** ont été comparés (**Figure 31**, comparer **a**, **b**, **c**) et **d**).

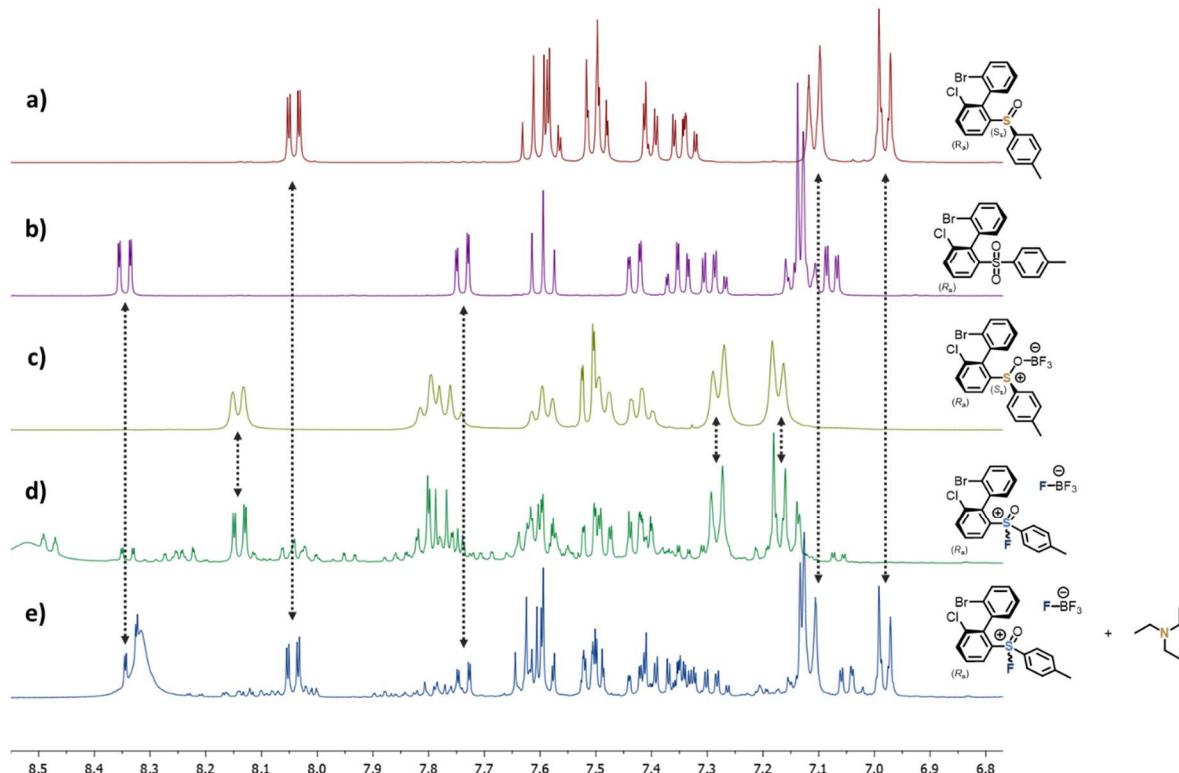


Figure 31 Comparaison des signaux RMN ¹H obtenus pour différents composés dérivés du sulfoxyde **(S_s,R_a)-5a**

a) Sulfoxyde **(S_s,R_a)-5a.** **b)** Sulfone **(R_a)-7a** obtenue après oxydation du sulfoxyde correspondant. **c)** Complex **(S_s,R_a)-10a** obtenu après ajout de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (1 équiv.) sur le sulfoxyde **(S_s,R_a)-5a.** **d)** Spectre RMN obtenu après synthèse du sel **(R_a)-8a[BF₄]** selon le protocole décrit au **Schéma 52.** **e)** Spectre RMN obtenu après ajout de NEt_3 (1 équiv.) au milieu réactionnel **d).**

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

La comparaison des différents scénarios **a)** à **d)** de la **Figure 31** démontre plusieurs choses. Premièrement, lors de la synthèse du sel de fluorosulfoxonium **8a**[BF₄], le sulfoxyde **5a** de départ semble avoir été totalement converti (**Figure 31**, comparer **a)** et **d)**). De faibles traces de sulfone **7a** peuvent être observées (**Figure 31**, comparer **b)** et **d)**). Cependant, les signaux majoritaires dans la RMN ¹H du sel de fluorosulfoxonium semblent correspondre au complexe de coordination **10a** (**Figure 31**, comparer **c)** et **d)**). Ceci est en accord avec l'hypothèse selon laquelle peu de sulfoxyde de départ a été effectivement oxydé par XeF₂, et que le sulfoxyde non converti a réagi quantitativement avec BF₃•OEt₂ pour former un adduit de Lewis.

En tentant de combiner le sel de fluorosulfoxonium (**R_a**)-**8a**[BF₄] alors obtenu avec une base de Lewis telle que la triéthylamine, les signaux correspondants au cation fluorosulfoxonium disparaissent en RMN ¹H et ¹⁹F, et les signaux du sulfoxyde de départ (**S_s,R_a**)-**5a** réapparaissent (**Figure 31**, comparer **a)** et **e)**). Ceci confirme que le sulfoxyde de départ n'a pas été entièrement (et même peu) oxydé par XeF₂ au départ, et que l'adduit de Lewis entre BF₃•OEt₂ et le sulfoxyde était le produit majoritaire de la réaction.

De manière intéressante, même le sulfoxyde (**R_s,R_a**)-**5a** (ou son énantiomère) peut être détecté dans le milieu réactionnel à l'état de traces après réaction avec la triéthylamine, alors que ce diastéréoisomère n'était pas présent du tout au début de la séquence.

La conclusion de cette expérience est que lors de la synthèse de cations fluorosulfoxonium, la transformation du sulfoxyde de départ en oxyde de difluorosulfurane est une réaction qui doit être bien contrôlée et menée à conversion complète. Si ce n'est pas le cas, alors il restera du sulfoxyde de départ, qui semblera avoir été effectivement converti après ajout d'un acide de Lewis tel que BF₃•OEt₂ (signaux RMN disparus), alors que ce n'est pas vraiment le cas. Ce sulfoxyde est bien présent, mais sous forme d'un complexe de coordination avec l'acide de Lewis choisi. Ceci est indésirable, car il est difficile de se débarrasser de cette espèce, qui pourrait d'ailleurs potentiellement avoir une activité catalytique et concurrencer les espèces qui nous intéressent réellement.

Nous avons ainsi entrepris d'étudier plus précisément la réaction de difluoration oxydante du sulfoxyde **5a**. En réalisant la difluoration du sulfoxyde diastéréopur (**S_s,R_a**)-**5a** en présence de 1 mol% de NEt₄Cl dans un pilulier en téflon, aucune conversion du sulfoxyde de départ en produit difluoré n'a pu être observée. Cependant, des traces de sulfone ont été détectées, prouvant que le sulfoxyde a bel et bien été oxydé par XeF₂.

L'apparition d'une faible quantité du diastéréoisomère (*R_s,R_a*) (ou son énantiomère) du sulfoxyde initial est également notable. Cette observation a été faite à plusieurs reprises par la suite et avec des quantités de catalyseur allant de 1 mol% à 10 mol%. Ceci tend à conforter le fait qu'un équilibre existe lors de la première étape du mécanisme proposé par Janzen *et al.* (voir **Chapitre 1**) pour la réaction de difluoration oxydante. L'étape en question est l'addition d'un ion fluorure

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

sur le sulfoxyde. L'anion $[\text{Ar}^1\text{Ar}^2\text{SOF}]^-$ alors formé, de géométrie bipyramide trigonale, peut s'isomériser par des mécanismes de pseudorotation.^[268] Il peut en conséquence relarguer l'ion fluorure et reformer le sulfoxyde initial avec une configuration différente. Formellement, il y a épimérisation du centre soufré (**Schéma 53**). Ici à nouveau, il est invraisemblable que ce soit l'axe de chiralité qui ait subit une épimérisation dans les conditions réactionnelles mises en œuvre (25 °C maximum).

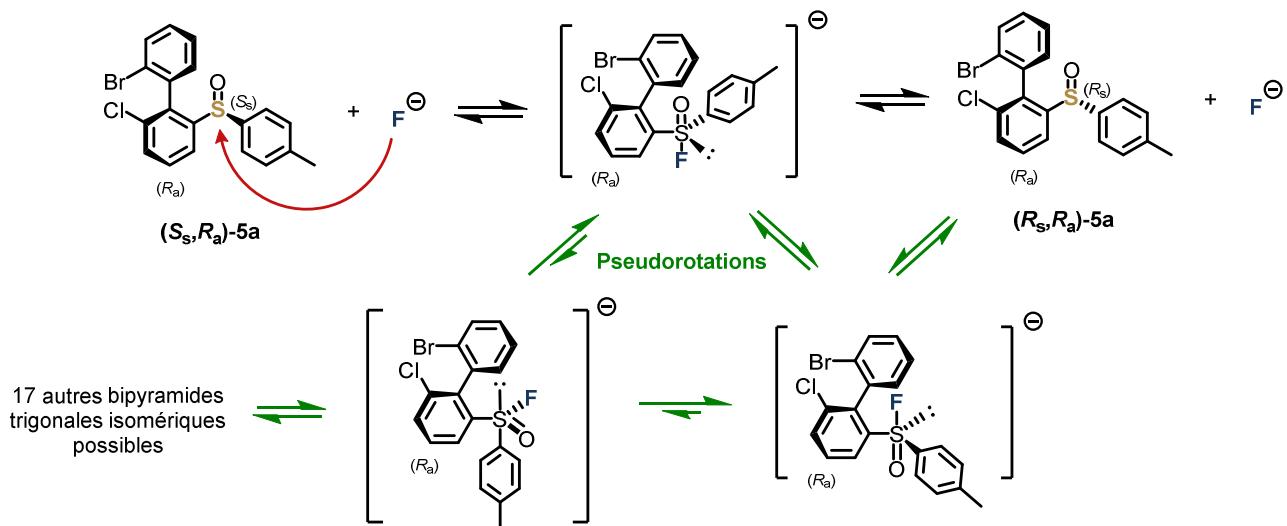


Schéma 53 Mécanisme supposé d'épimérisation du centre soufré de **(S_s, R_a)-5a** en présence d'ions fluorure

Cette hypothèse peut être étayée par les travaux de Mislow *et al.* sur la racémisation de sulfoxydes par $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ (37%) dans le dioxane.^[269] Leur étude a montré que l'eau possède une influence capitale dans ce système : l'augmentation de la quantité d'eau ralentit drastiquement la racémisation. Leurs essais avec $\text{HF}_{(\text{aq})}$ (48.8%) dans les mêmes proportions n'ont conduit à aucune racémisation après 11 jours. Cependant dans notre système, les ions fluorure dégagés lors de l'oxydation des ions chlorure par XeF_2 sont essentiellement exempts de traces d'eau et rien n'exclut qu'ils puissent réaliser l'épimérisation du sulfoxyde de manière analogue.

La réaction de fluoruration de **5a** est finalement complète en présence 15 mol% de catalyseur NEt_4Cl après 3 h à 20 °C. Réduire la quantité de chlorure d'ammonium allonge significativement le temps de réaction (réaction incomplète après 3 h avec 10 mol% de NEt_4Cl ou après 24 h avec 3 mol%).

Réaliser cette réaction en partant des sulfoxydes **(S_s, R_a)-5a** ou **(S_s, S_a)-5a** donne exactement les mêmes signaux en RMN ¹H et RMN ¹³C à conversion complète, suggérant ainsi que les produits **(R_a)-6a** et **(S_a)-6a** sont effectivement énantiomères (du moins à température ambiante) (**Schéma 54**). L'épimérisation du centre soufré évoquée précédemment n'est finalement pas d'une grande importance synthétique. Toutefois, il aurait été intéressant de poursuivre l'étude de l'influence des conditions réactionnelles de l'abstraction de fluorure par un acide Lewis

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

externe. Si **(R_a)-6a** et **(S_a)-6a** donnent systématiquement des rapports diastéréoisomériques identiques après abstraction de fluorure dans des conditions similaires (température et acide de Lewis), alors ces deux composés sont effectivement énantiomères, même à basse température. Dans ce cas, l'hypothèse 2 émise auparavant perd de l'importance, au profit de la première (*vide supra*).

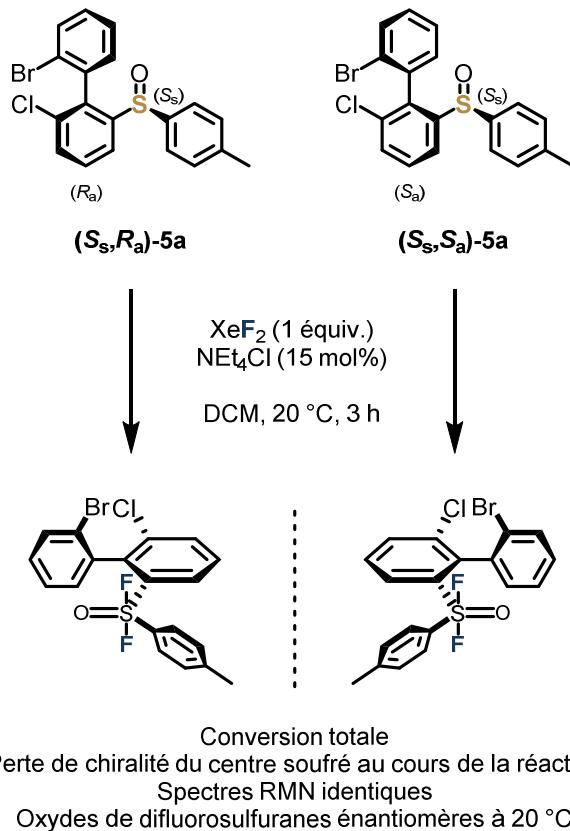


Schéma 54 Conversion des biphenylsulfoxydes à chiralité axiale **5a** en oxydes de difluorosulfurane énantiomériques

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

3 - Hydroarylation « énantiosélective » d'alcènes

Dès l'obtention des sels de fluorosulfoxonium chiraux et malgré leur pureté insatisfaisante, leur activité catalytique a été évaluée sur des substrats non prochiraux dans un premier temps (**Schéma 55**). Il est par exemple connu que les sels de fluorosulfoxonium catalysent la réaction d'addition de la diphénylamine sur le 1,1-diphényléthylène (voir **Chapitre 1**).^[22]

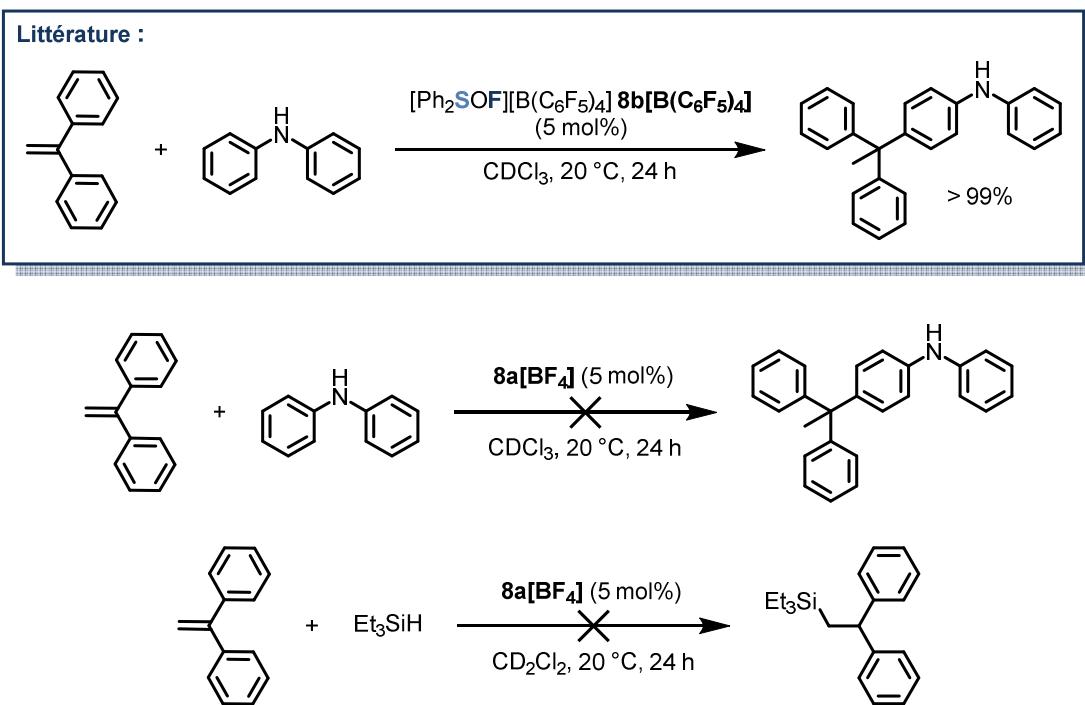


Schéma 55 Premiers essais de catalyse réalisés avec **8a[BF₄]**

Après 24 h, aucune conversion de la diphénylamine ou du 1,1-diphényléthylène n'a pu être observée en présence du fluorosulfoxonium **8a[BF₄]**. De même, aucune conversion n'a été observée lors de la réaction d'hydrosilylation du 1,1-diphényléthylène par le triéthylsilane, catalysée par **8a[BF₄]**.

Ces observations, en plus du fait que les catalyseurs de Stephan *et al.* ne sont jamais des sels de tétrafluoroborate, nous ont rapidement mené à la conclusion suivante : la nature du contre-ion du fluorosulfoxonium a une importance capitale, non négligeable sur l'activité catalytique de ces espèces.^[270] En catalyse acide de Lewis, Stephan *et al.* utilisent quasi-systématiquement des sels de l'anion $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$, lipophile et faiblement coordinant.^[271,272] Dans leur article sur les cations fluorosulfoxonium, seule l'espèce $[\text{Ph}_2\text{SOF}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ **8b[B(C₆F₅)₄]** est utilisée en catalyse, sans quelconque mention de l'activité des sels de tétrafluoroborate.^[22] L'anion BF_4^- est considéré comme un anion faiblement coordinant, notamment en solution aqueuse^[273,274], mais nos résultats suggèrent que l'anion BF_4^- est « trop coordinant » pour la catalyse dans le cas des

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

cations fluorosulfoxonium. La structure cristalline du sel $[C_{12}H_8SOF][BF_4]$ conforte l'hypothèse d'une interaction non négligeable de l'anion BF_4^- avec l'orbitale LUMO du cation $C_{12}H_8SOF^+$.^[22]

Nous avons donc choisi d'installer des anions moins coordinants que BF_4^- sur nos sels de fluorosulfoxonium. Plutôt que d'installer de nouveaux anions par voie directe comme pour BF_4^- , nous avons tenté de réaliser des réactions de métathèse anionique à partir de **8a[BF₄]**. Une métathèse anionique est la substitution d'un anion par un autre. La force motrice thermodynamique d'une telle réaction est généralement la précipitation d'un nouveau sel, insoluble dans le milieu réactionnel.^[272] Dans notre cas, c'est le sel $[K][BF_4]$ qui précipite dans le dichlorométhane.

Les composés **8a[PF₆]** et **8a[B(C₆F₅)₄]** ont été préparés par réaction de métathèse anionique entre les sels de potassium $[K][X]$ ($X = PF_6^-$ et $B(C_6F_5)_4^-$) et **8a[BF₄]** (**Schéma 56**).

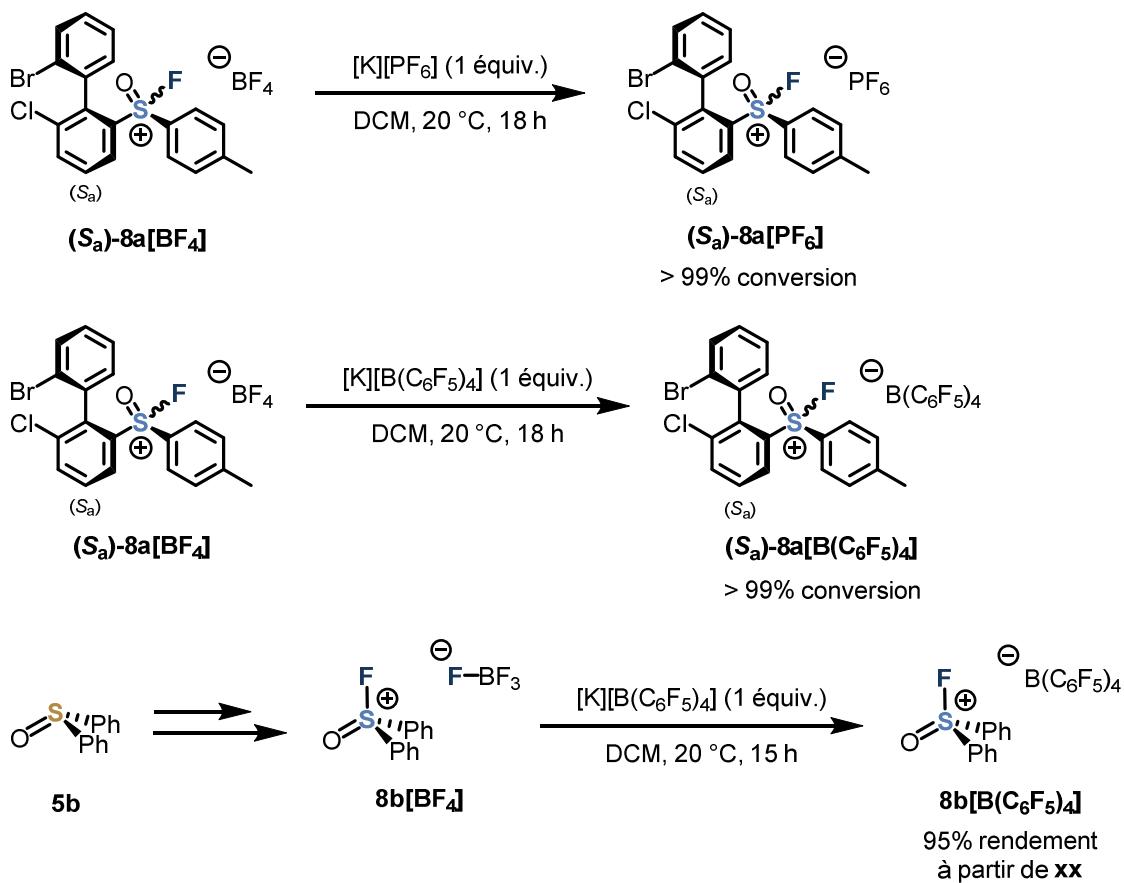


Schéma 56 Métathèse anionique des sels **8a[BF₄]** et **8b[BF₄]**

Ces réactions de métathèse anionique sont quantitatives. En effet, plus aucun signal correspondant à l'anion BF_4^- n'est observé après une nuit de réaction à température ambiante et filtration du milieu réactionnel. Cette méthodologie nous a également permis de préparer et isoler le sel **8b[B(C₆F₅)₄]** achiral avec une excellente pureté à partir de **8b[BF₄]**, lui-même préparé par la méthodologie décrite au **Schéma 49**. Le rendement final pour **8b[B(C₆F₅)₄]** est de 95% à partir du diphenylsulfoxyde **5b**.

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

La réaction d'hydroarylation du 1,1-diphényléthylène a été retentée avec ces nouveaux sels (**Schéma 57**).

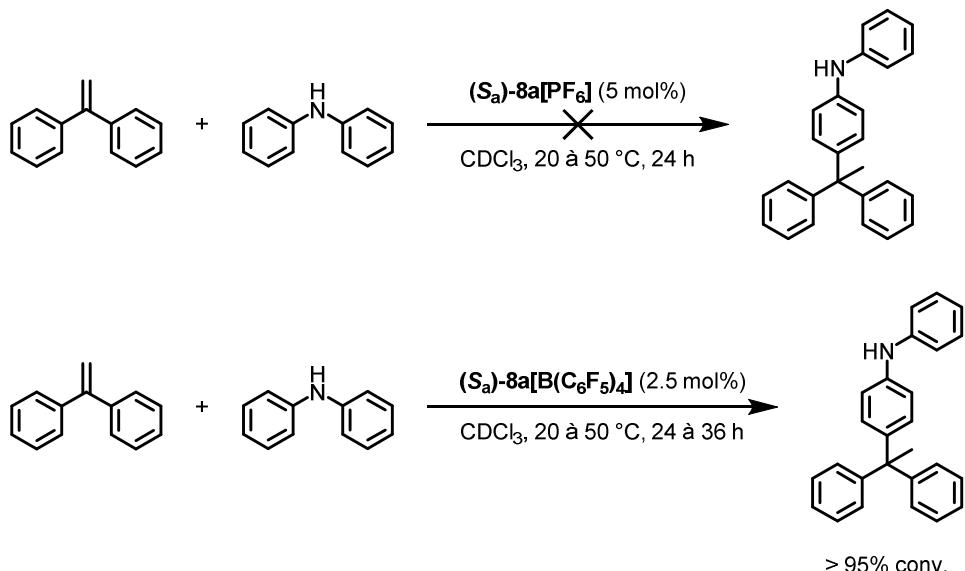


Schéma 57 Essais en catalyse acide de Lewis des sels de fluorosulfoxonium **8a[PF₆]** et **8a[B(C₆F₅)₄]**

Les conversions décrites ont été déterminées par RMN ¹H et correspondent à la quantité d'oléfine consommée

Le sel **8a[PF₆]** n'a présenté aucune activité catalytique, même à des températures plus élevées, jusqu'à 50 °C. L'anion hexafluorophosphate a donc été jugé trop coordinant pour permettre au centre soufré acide de Lewis de réagir, au même titre que les sels de l'anion BF_4^- .

En revanche, dans le cas du sel de l'anion tetrakis(pentafluorophényl)borate $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$, la conversion du 1,1-diphényléthylène est supérieure à 90% après 36 h à température ambiante avec seulement 2.5 mol% du catalyseur **8a[B(C₆F₅)₄]**. Augmenter la température à 50 °C permet d'obtenir une conversion complète en 24 h.

L'anion $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$ est, à quelques exceptions près, l'anion qui est toujours utilisé par le groupe de Stephan pour ses acides de Lewis. Leur méthode d'installation de cet anion est cependant différente, en cela qu'ils utilisent généralement l'acide de Lewis $[\text{Et}_3\text{Si}\bullet\text{C}_7\text{H}_8][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$, générant ainsi le sel de fluorosulfoxonium $[\text{Ar}_2\text{SOF}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ directement à partir de Ar_2SOF_2 . Un seul contre-exemple a été publié jusqu'à présent pour un cation de formule R_3PCF_3^+ , et une réaction de métathèse anionique y est employée pour substituer l'anion triflate OTf^- .^[168] L'acide de Lewis $[\text{Et}_3\text{Si}\bullet\text{C}_7\text{H}_8][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ est très sensible et ne peut être conservé dans le temps. Il doit donc être préparé peu de temps à l'avance.^[19,162] Le sel $[\text{K}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$, utilisé pour réaliser la réaction de métathèse anionique, est en revanche stable indéfiniment et ne nécessite pas de conditions particulières pour sa manipulation.

Le mécanisme catalytique proposé pour les réactions d'hydroarylation d'alcènes commence par l'addition du catalyseur acide de Lewis sur le carbone le moins substitué de l'oléfine (**Schéma 58**). L'atome de soufre est alors pentavalent et possède en théorie une géométrie bipyramidale

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

trigonale. Par la suite, le nucléophile vient simplement s'additionner sur le carbocation résultant de la précédente activation. Dans le cas de la diphénylamine, cette addition suit un mécanisme de substitution électrophile aromatique. La régiosélectivité de cette addition suit très bien la règle de Markovnikov. Bien que peu discutée dans la littérature, la dernière étape du cycle catalytique représente formellement la migration intramoléculaire d'un proton, libérant le catalyseur.^[22,275]

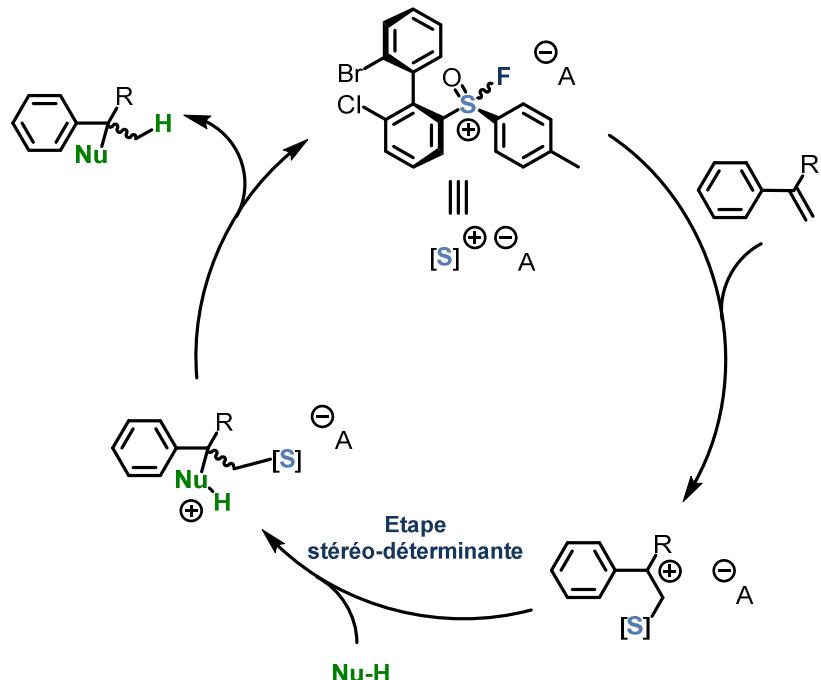


Schéma 58 Mécanisme proposé pour l'activation de composés éthyléniques et piégeage par un nucléophile

Puisqu'une des réactions d'hydroarylation décrites par Stephan *et al.* a pu être reproduite, aussi bien avec son catalyseur achiral **8b[B(C₆F₅)₄]** qu'avec le catalyseur chiral **8a[B(C₆F₅)₄]**, de nouvelles réactions d'hydroarylation ont été testées. Les produits de ces réactions sont chiraux et une potentielle énantiomériséité peut donc être attendue lors de la catalyse par **8a**. La réactivité des catalyseurs **8a[B(C₆F₅)₄]** et **8b[B(C₆F₅)₄]** semble similaire et les expériences présentées ci-après ont été réalisées avec le catalyseur achiral **8b[B(C₆F₅)₄]** pour vérifier leur faisabilité avant d'être menées ou non avec **8a[B(C₆F₅)₄]**. Il est à noter que certaines réactions ont été menées à des températures supérieures à la température ambiante, dans le but d'augmenter la réactivité des substrats et les cinétiques de réaction. Toutefois, la stabilité configurationnelle des sels **8a** n'étant pas connue, les expériences n'ont été menées que jusqu'à une température maximale de 45 °C, afin de minimiser les risques d'épimérisation de l'axe de chiralité (ou du centre soufré stéréogène).

Dans un premier temps, la structure de l'électrophile a été modifiée pour le rendre prochiral, tout en restant proche de la structure du 1,1-diphénylethylène. L'oléfine 1-naphtyl-1-phényléthylène a donc été préparée puis soumise à une réaction d'hydroarylation par la diphénylamine, catalysée par **8b[B(C₆F₅)₄]** (**Schéma 59**).

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

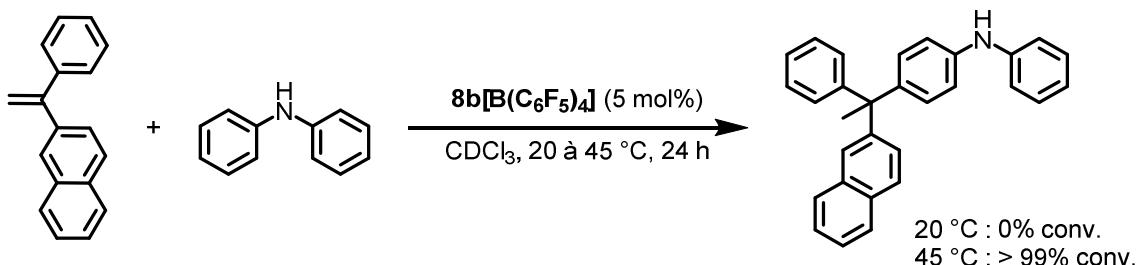


Schéma 59 Hydroarylation du 1-naphthyl-1-phenylethylène par la diphenylamine, catalysée par **8b[B(C₆F₅)₄]**

Les conversions décrites ont été déterminées par RMN ¹H et correspondent à la quantité d'oléfine consommée

Aucune conversion n'a pu être observée après 24 h à température ambiante, mais la conversion est totale après 30 h à 45 °C. Le produit n'a cependant pas pu être isolé puisqu'il semble s'être décomposé lors de son traitement. Cette expérience n'a pas été retentée avec le catalyseur chiral **8b[B(C₆F₅)₄]**.

Le styrène et certains de ses dérivés ont par la suite été choisis pour les tests catalytiques (**Schéma 60**). Ces alcènes possèdent donc toujours au moins un substituant aromatique, pouvant stabiliser le carbocation supposément formé lors de la catalyse.

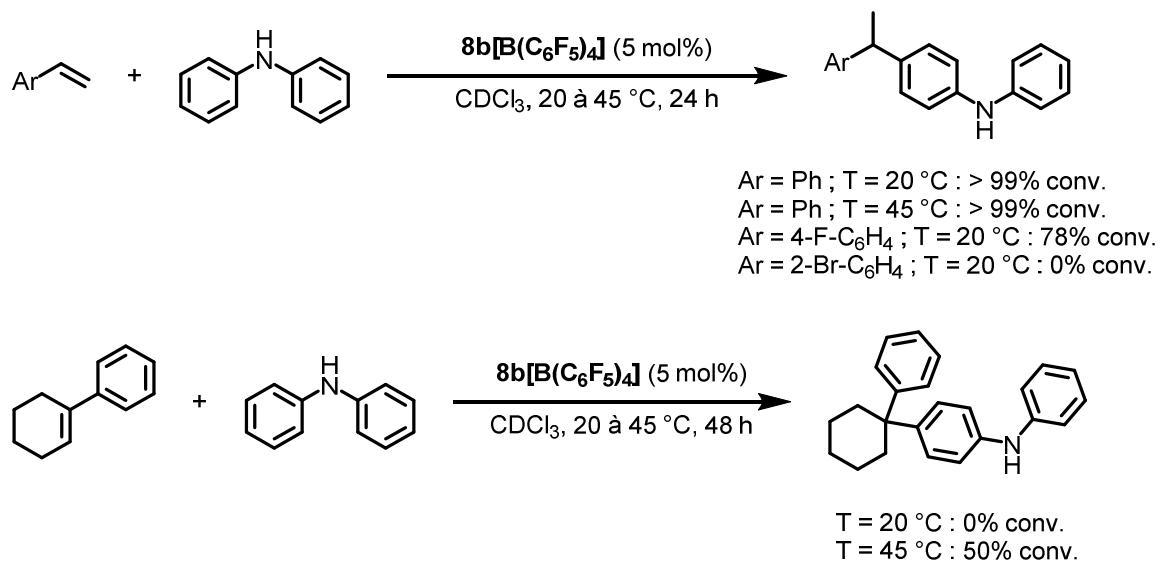


Schéma 60 Hydroarylation de dérivés de styrène par la diphenylamine

Les conversions décrites ont été déterminées par RMN ¹H et correspondent à la quantité d'amine consommée

Le styrène réagit avec la diphenylamine de façon quantitative en 24 h et à température ambiante. Augmenter la température de réaction à 45 °C accélère le processus mais favorise aussi la double addition de styrène sur une même molécule de diphenylamine, au détriment de la formation du

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

produit désiré. Bien que le produit désiré ait été formé majoritairement, il n'a jamais pu être purifié de façon satisfaisante.

Le 4-fluorostyrène, plus pauvre en électrons et pouvant donc moins bien stabiliser un carbocation, réagit plus lentement et la conversion des réactifs n'est pas totale après 24 h. Aucun essai n'a été réalisé à 45 °C pour cet électrophile, mais des traces du produit de double addition ont déjà pu être détectées après 24 h à 20 °C.

Le 2-bromostyrène ne réagit pas du tout à température ambiante. L'encombrement stérique apporté par le brome, positionné relativement près de la double liaison réactive, peut expliquer ce résultat. Aucune expérience similaire n'a été réalisée à 45 °C.

Le 1-phénylcyclohexène ne réagit pas avec la diphenylamine à température ambiante. Lorsque la température est élevée à 45 °C, une lente réaction a lieu et la conversion dépasse à peine les 50% après 24 h (**Schéma 60**). La purification du produit n'a pas été entreprise. Ces résultats ont été rationalisés par l'encombrement stérique et la géométrie contrainte de la double liaison endocyclique. Le produit attendu n'est d'ailleurs pas chiral. Il ne représente donc pas un cas nécessairement intéressant pour l'étude menée ici.

Deux expériences similaires ont été menées avec le 1-méthylcyclohexène, dérivé de l'exemple précédent mais sans groupement aromatique pouvant stabiliser le carbocation généré lors de la catalyse (**Schéma 61**). Celui-ci réagit effectivement avec Ph₂NH, mais aucun produit n'est formé de façon majoritaire. Les produits sont supposément des isomères de l'oléfine de départ^[152], ainsi que les produits d'addition correspondants.

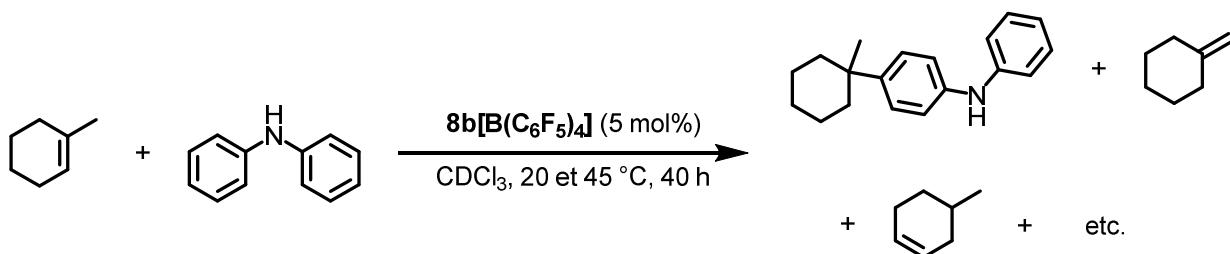


Schéma 61 Hydroarylation du 1-méthylcyclohexène par la diphenylamine

Par la suite, d'autres nucléophiles ont été choisis pour ces réactions d'hydroarylation catalytique. Les nucléophiles ont été choisis de façon à éviter la réaction parasite de double addition, observée dans le cas de Ph₂NH.

La *N*-benzylaniline a été choisie dans un premier temps (**Schéma 62**). Cette espèce devrait supposément s'additionner sur des électrophiles de façon régiosélective, c'est-à-dire uniquement en *para* de l'aniline. L'autre cycle aromatique est moins activé et ne devrait pas réagir.

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

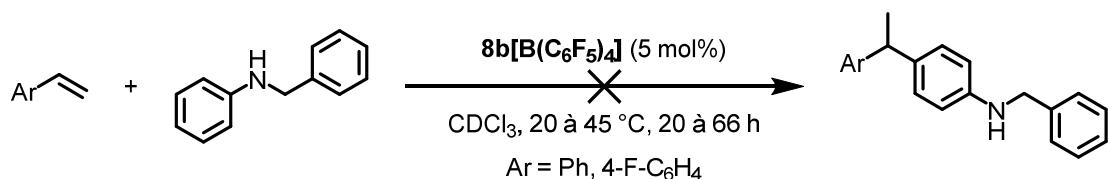


Schéma 62 Hydroarylation de dérivés de styrène par la *N*-benzylaniline

Aucune réaction n'a finalement pu être observée pour ce composé à température ambiante. À 45 °C, seules des traces du produit désiré ont pu être observées après 24 h. Ce manque de réactivité a été attribué à la plus grande nucléophilie de l'amine par rapport à Ph₂NH. Cette amine pourrait alors potentiellement réagir avec le cation fluorosulfoxonium et le dégrader, sans que celui-ci ne puisse activer la double liaison C-C du dérivé de styrène.

Les réactions d'hydroarylation catalysées par les cations fluorophosphonium tolèrent d'autres types de nucléophiles, tels que les phénols.^[275] Ceci n'a pas été démontré dans le cas de la catalyse par les cations fluorosulfoxonium. C'est dans cette optique que le 2,6-diméthylphénol a été envisagé en tant que nucléophile pour des réactions d'hydroarylation de dérivés de styrène (**Schéma 63**).

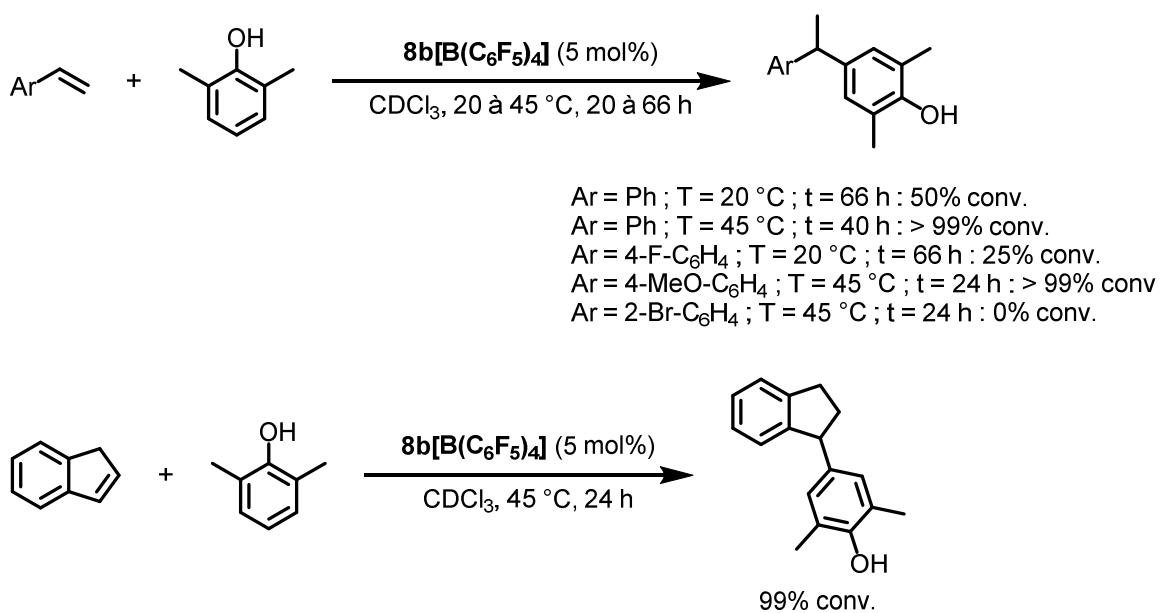


Schéma 63 Hydroarylation de dérivés de styrène par le 2,6-diméthylphénol

Les conversions décrites ont été déterminées par RMN ¹H et correspondent à la quantité d'oléfine consommée

La régiosélectivité de l'attaque du 2,6-diméthylphénol sur les dérivés du styrène est totale et ne se fait que par la position 4. Ce nucléophile réagit lentement avec le styrène ou le 4-fluorostyrène à 20 °C, ne donnant qu'environ 50% et 25% de conversion respectivement après 66 h de réaction.

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

À 45 °C, la réaction avec le styrène est complète après 40 h, et le produit désiré a pu être obtenu avec un rendement isolé quantitatif. L'expérience correspondante avec le 4-fluorostyrène n'a pas été menée.

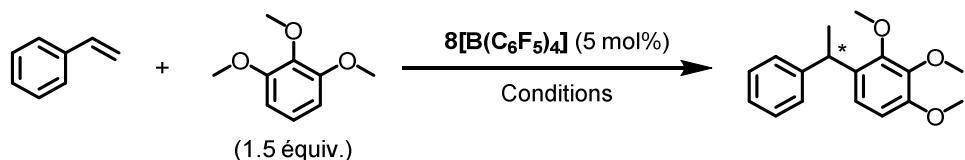
Dans le cas du 4-methoxystyrène, particulièrement réactif mais pouvant bien stabiliser le cation formé lors de la catalyse, la conversion de l'électrophile est totale après 24 h à 45 °C. Cela dit, seulement peu de produit espéré a pu être détecté. En effet, le styrène polymérisé ainsi que des produits de double addition ont majoritairement été observés.

Enfin, le 2,6-diméthylphénol ne réagit pas avec le 2-bromostyrène, au même titre que les nucléophiles présentés plus tôt.

L'indène a également été envisagé comme électrophile potentiel et dérivé de styrène, pour une réaction d'hydroarylation avec le 2,6-diméthylphénol. La conversion de l'indène est totale après 24 h à 45 °C. Le composé obtenu n'a malheureusement pas pu être purifié.

Un autre dérivé de benzène riche en électrons a été utilisé comme nucléophile pour les réactions d'hydroarylation : le 1,2,3-triméthoxybenzène. Stephan *et al.* n'ont *a priori* jamais utilisé d'éthers aromatiques pour ce type de réactions, même avec les cations fluorophosphonium. Une réaction type a été développée en utilisant ce nucléophile avec le styrène (**Tableau 2**).

Tableau 2 Hydroarylation du styrène par le 1,2,3-triméthoxybenzène



Catalyseur	Solvant	Température (°C)	Temps de réaction	Rendement isolé	r.e.
8b[B(C₆F₅)₄]	C ₆ D ₆	45	24 h	> 95%	-
8b[B(C₆F₅)₄]	CDCl ₃	45	24 h	63%	-
8a[B(C₆F₅)₄] r.d. = 65:35	C ₆ D ₆	45	24 h	82%	51:49
8a[B(C₆F₅)₄] r.d. = 65:35	CDCl ₃	45	24 h	> 95%	51:49
8a[B(C₆F₅)₄] r.d. = 65:35	C ₆ H ₅ F	20	48 h	20%	51:49
8a[B(C₆F₅)₄] r.d. = 65:35	C ₆ H ₅ F	-23	2 semaines	22%	53:47

En présence du catalyseur achiral de Stephan **8b[B(C₆F₅)₄]**, le 1,2,3-triméthoxybenzène réagit totalement avec le styrène en 24 h et à 45 °C. Le rendement isolé de cette réaction varie entre 63% et plus de 95%. Cette différence ne provient très probablement pas d'une quelconque influence du solvant de la réaction (CDCl₃ et C₆D₆ respectivement), mais plutôt de mauvaises

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

pratiques lors de la purification du produit par CCM préparative. En effet, la réaction menée dans les mêmes conditions avec le catalyseur chiral **8a[B(C₆F₅)₄]** donne des rendements de plus de 95% et 82% dans le CDCl₃ et le C₆D₆ respectivement.

Dans le cas du catalyseur chiral **8a[B(C₆F₅)₄]**, le produit final purifié a été analysé par HPLC en phase chirale. Un ratio énantiomérique de 51:49 a été trouvé dans les deux cas précédents.

Il a été suggéré que réduire la température de la réaction pourrait favoriser la stéréosélectivité, au détriment cependant du temps de réaction. La réaction a donc été menée dans un solvant à point de fusion bas, afin de pouvoir descendre progressivement la température. Le fluorobenzène a été choisi pour sa faible réactivité relative (par rapport au benzène) et son point de fusion de -42 °C. À 20 °C, la réaction est plus lente et a été stoppée après 48 h, sans que la conversion ne soit totale. Le produit désiré a pu être isolé avec un rendement de 20% et sans plus d'excès énantiomérique que précédemment. La réaction a finalement été menée à une température de -23 °C. Le temps de réaction est décuplé et la réaction a été stoppée après 2 semaines. Le rendement isolé est de 22% pour un ratio énantiomérique de 53:47. Cette différence par rapport aux expériences précédentes n'est pas significative et pourrait n'être que liée à l'incertitude de l'analyse.

Le *trans*-stilbène a aussi été expérimenté comme électrophile dans les conditions précédentes avec le 1,2,3-trimethoxybenzène. Aucune conversion n'a été observée dans tous les cas.

Aucune stéréosélectivité n'ayant pu être obtenue lors des essais avec la réaction « modèle » précédente, il a également été suggéré que réaliser des réactions intramoléculaires pourrait être bénéfique. En effet, nucléophile et électrophile possèderaient moins de degrés de liberté, et l'état de transition de leur approche serait plus contraint géométriquement.

L'éther **11** a donc été préparé à partir du bromure de cinnamyle et du phénol.^[276] L'hydroarylation intramoléculaire du produit **11** devrait supposément conduire au dérivé de benzopyrane **12** (**Schéma 64**).

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

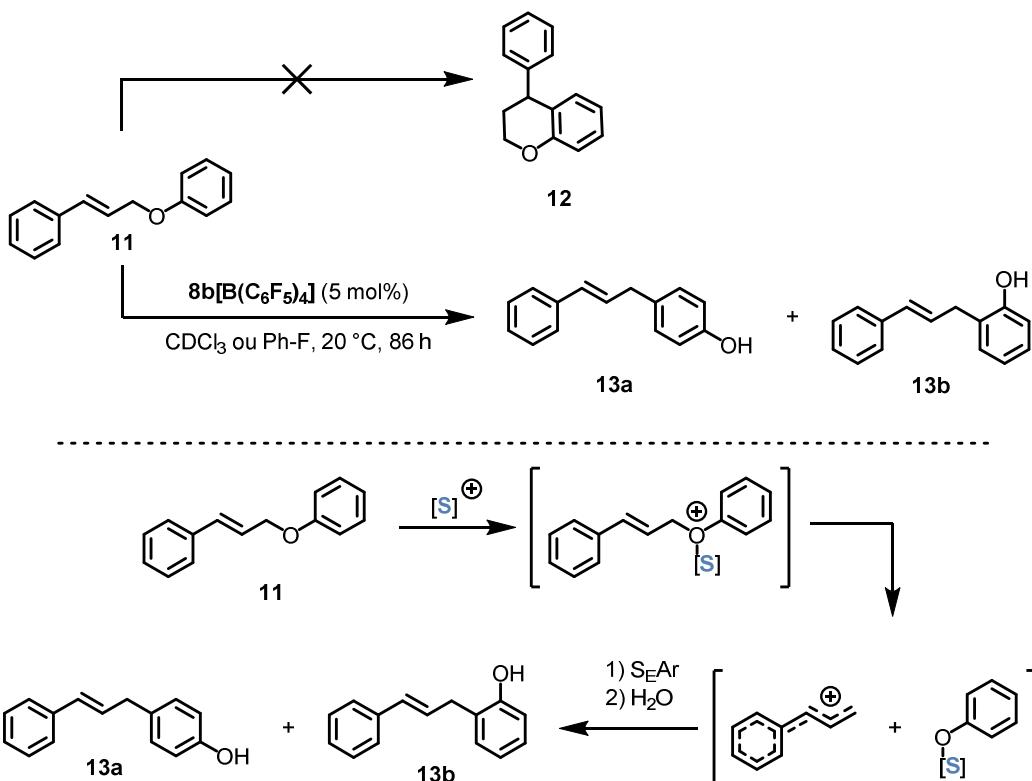


Schéma 64 Hydroarylation intramoléculaire du composé **11**. Mécanisme proposé pour la formation des produits **13** observés

Trois expériences ont été menées sur ce composé : deux avec le catalyseur de Stephan **8b[B(C₆F₅)₄]** dans le fluorobenzène et le CDCl₃, et une avec **8a[B(C₆F₅)₄]** dans le fluorobenzène. Les trois expériences ont mené aux mêmes résultats. La réaction est lente et nécessite plus de 48 h pour arriver à conversion totale lorsque menée à température ambiante. Le benzopyrane **12** espéré n'est pas formé du tout. Les produits majoritaires de la réaction **13a** et **13b** ont pu être identifiés après séparation par CCM préparative. Ceux-ci sont probablement issus d'un simple réarrangement de l'éther de départ. Le mécanisme le plus probable est le suivant : l'éther est activé par l'acide de Lewis, et la liaison C_{sp}³-O est rompue, menant à un cation allylique et un ion phénolate coordiné au fluorosulfoxonium. Ce dernier attaque le cation allylique par un mécanisme de substitution électrophile aromatique, menant aux produits **13**, mélange *ortho/para* typique de ce type de réaction (**Schéma 64**).

Pour finir, certains éthers d'énol silylés ont été préparés et testés comme potentiels électrophiles pour les réactions d'hydroarylation. Ces espèces sont riches en électrons, et il est possible que le carbocation intermédiaire formé lors de la catalyse soit bien stabilisé sous forme de cation oxonium (**Schéma 65**).

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

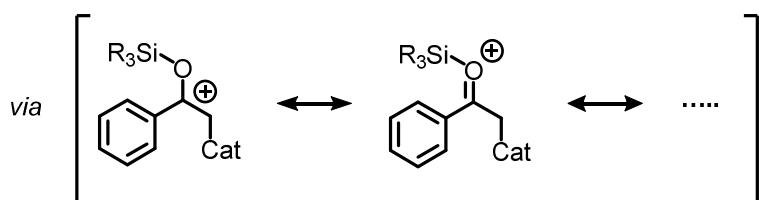
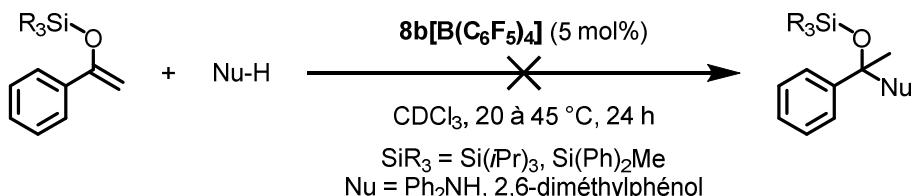


Schéma 65 Hydroarylation d'éthers d'énol silylés par différents nucléophiles

Dans toutes les conditions testées, aucune conversion vers le produit désiré n'a pu être observée. Lorsque le substrat a tout de même été converti, les produits observés ont été l'acétophénone et le silanol correspondant, ou le phénol protégé par le groupement silylé et des siloxanes, dans le cas du 2,6-diméthylphénol.

Augustin Manel, autre doctorant du laboratoire, s'est intéressé à explorer la réactivité des cations fluorosulfoxonium dans d'autres types de réactions encore non décrites avec ces espèces. Il a ainsi étudié l'activité catalytique de **8b[B(C₆F₅)₄]** pour des réactions d'hydrosilylation de dérivés carbonylés ou encore des réactions de cycloaddition de Nazarov. Toutefois, ce sont les réactions de cycloaddition (3+2) et (4+2) de dérivés « donneur-accepteur » de cyclopropanes et cyclobutanes respectivement, avec des composés carbonylés, qui ont donné les résultats les plus probants (**Schéma 66**).^[277]

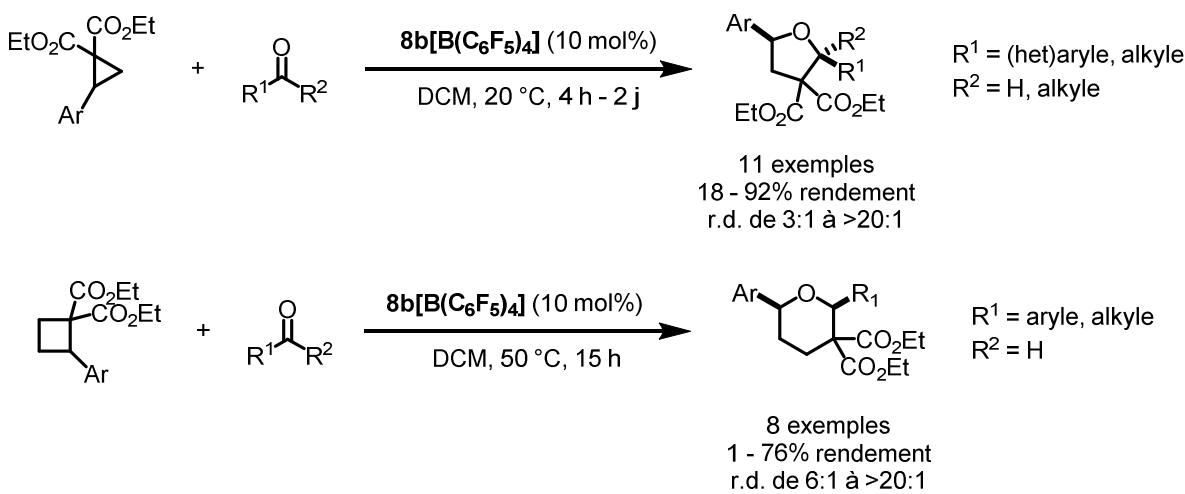


Schéma 66 Cycloadditions (3+2) et (4+2) de dérivés cyclopropanes et cyclobutanes donneur-accepteur catalysées par **8b[B(C₆F₅)₄]**

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

De nombreuses réactions d'hydroarylation d'alcènes prochiraux ont été expérimentées. La réactivité dépend fortement de la structure de l'électrophile, un encombrement stérique trop fort pouvant complètement inhiber la réaction. Différents arènes riches en électrons servant de nucléophiles peuvent être additionnés sur les alcènes prochiraux. Les sels de fluorosulfoxonium utilisés tolèrent sans problème des donneurs d'hydrogène tels que les anilines ou les phénols.

Il est important de souligner que les résultats obtenus pourraient aussi être expliqués par un mécanisme alternatif, dans lequel les sels de fluorosulfoxonium **8** ne sont que des amorceurs de catalyse acide de Brønsted. Des traces d'eau peuvent en effet hydrolyser les cations fluorosulfoxonium en libérant des protons H^+ . Ces protons pourraient également posséder une activité catalytique non négligeable, bien que Stephan *et al.* aient exclu cette possibilité dans le cas des réactions d'hydroarylation.^[275] L'étude de ces mécanismes alternatifs est actuellement en cours au laboratoire et fait l'objet de la discussion proposée dans le **Chapitre 4** de ce manuscrit.

II - Fonctionnalisation en C5 des biphenyl-sulfoxydes à chiralité axiale

Dans le but d'augmenter le pouvoir de stéréoinduction des catalyseurs préparés, notamment à partir du biphenylsulfoxyde **5a**, il est possible « d'étendre » leur chiralité axiale. Une méthode proposée consiste en la fonctionnalisation en C5 de ces sulfoxydes. En effet, un substituant supplémentaire en position 5 masquerait un pan supplémentaire de l'espace autour du sulfoxyde. Cette substitution supplémentaire pourrait aussi rapprocher le sulfoxyde de l'axe de chiralité, et minimiserait la rotation du groupe soufré autour de la liaison biphenyle-S. Ces aspects pourraient avoir pour conséquence d'augmenter drastiquement la stéréoinduction des sels de fluorosulfoxonium chiraux pour la catalyse énantiomélique, en plus de faciliter la génération d'un cation sulfoxonium diastéréopur lors de sa préparation.

Par ailleurs, et si la stéréoinduction de ces espèces est meilleure que celle apportée par les simples biphenyles 2,2',6-trisubstitués, d'autres applications en catalyse asymétrique pourraient être envisagées après transformation éventuelle : organocatalyse^[278,279], utilisation en tant que ligand chiral pour la catalyse organométallique^[280,281] ou base de Lewis chirale en catalyse FLP^[243] (**Figure 32**).

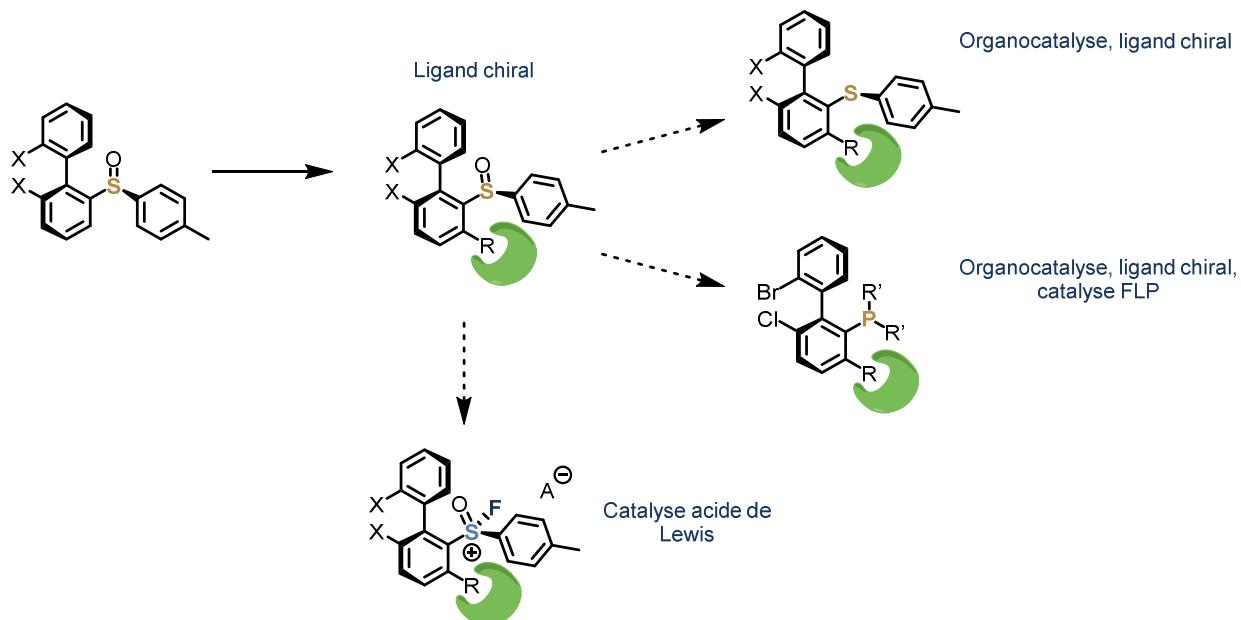


Figure 32 Exemples d'applications envisageables des biphenylsulfoxydes à chiralité axiale fonctionnalisés en C5

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

1 - Essais préliminaires de fonctionnalisation en position 5

Les sulfoxydes sont des bons groupements directeurs pour des réaction d'*ortho*-métallation d'arènes.^[282] Cette stratégie a été choisie pour les premiers essais de fonctionnalisation en C5. Ceux-ci ont été menés en utilisant des halogénures d'alkyle comme électrophiles (**Schéma 67**). Après lithiation par LDA, nous avons utilisé 1.3 équivalents d'iodure de méthyle ou de bromure d'*iso*-propyle, mais aucune trace du produit désiré n'a pu être détectée. C'est en montant jusqu'à 4 équivalents de MeI que les premières traces de produit ont pu être détectées. Cela peut s'expliquer par la réaction de MeI avec LDA ou la di-*iso*-propylamine générée après *ortho*-lithiation, ou encore par une élimination conduisant au propène dans le cas du bromure d'*iso*-propyle. Seulement 1 mg du produit désiré **5d** a pu être isolé (rendement < 1%), mais le produit **5e**, complètement inattendu, a pu être isolé avec 26% de rendement. Sa formation peut être expliquée par la réaction de **5d** formé *in situ* avec une seconde molécule de LDA et piégeage par un second équivalent de MeI. La lithiation latérale (benzylique) semble être préférentielle dans les conditions réactionnelles employées.^[283] Le reste du brut réactionnel est constitué du sulfoxyde initial **5a**.

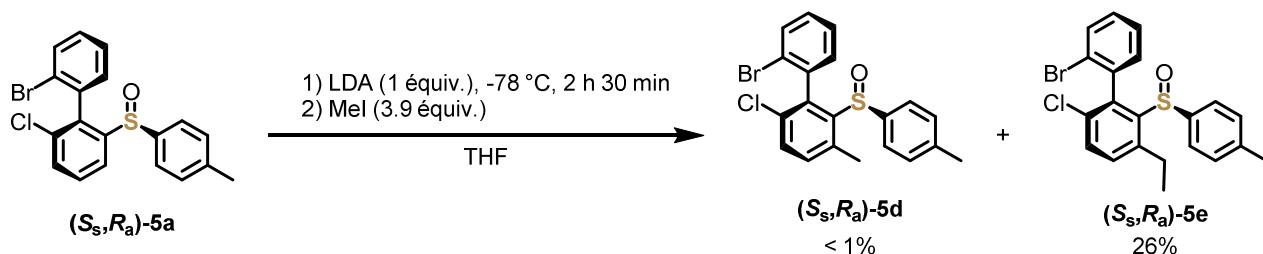


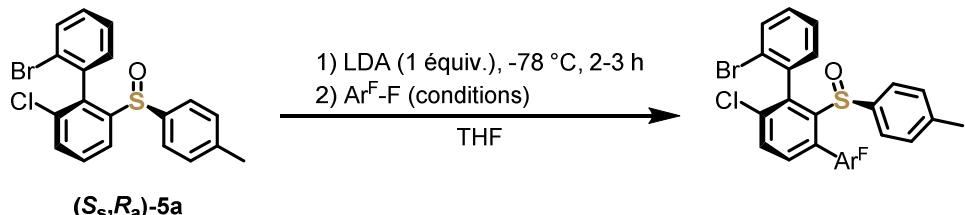
Schéma 67 Alkylation régiosélective en C5 du sulfoxyde **5a**

Les alkylations envisagées précédemment étant peu prometteuses, le piégeage du dérivé organolithien par des arènes pauvres en électrons a été envisagé (**Tableau 3**). Le mécanisme attendu impliquerait la substitution nucléophile aromatique d'un atome de fluor. Ces électrophiles auraient la particularité d'installer un groupement plus volumineux que les halogénures d'alkyle, en plus de réduire la densité électronique du noyau benzénique adjacent et par conséquent du sulfoxyde. Le sel de fluorosulfoxonium correspondant trouverait son acidité de Lewis augmentée drastiquement.

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

Tableau 3 Substitutions nucléophiles aromatiques de polyfluoroarènes par le sulfoxyde **5a**



Entrée	Base	Ar ^F -F (équiv.)	Concentration	Conditions du piégeage	%aire GCMS ^a (Valeur après chauffage)
1	LDA	C ₆ F ₆ (10)	0.1 M	-78 °C à 20 °C, 15 h	0%
2	LDA	C ₆ F ₆ (2)	0.1 M	-78 °C à 20 °C, 15 h	< 1%
3	LiTMP	C ₆ F ₆ (3)	0.12 M	-78 °C à 20 °C, 5 min – puis 50 °C, 1 h	3% (4%)
4	LiTMP	C ₆ F ₃ H ₃ (3)	0.12 M	-78 °C à 20 °C, 5 min – puis 50 °C, 1 h	0%
5	LiTMP	C ₇ F ₈ (3)	0.12 M	-78 °C à 20 °C, 5 min – puis 50 °C, 1 h	17% (25%)
6	LiTMP	C ₆ Cl ₂ FH ₃ (3)	0.12 M	-78 °C à 20 °C, 5 min – puis 50 °C, 1 h	< 1% (2%)
7	LiTMP	C ₆ F ₆ (3)	0.12 M	-78 °C à 20 °C, 5 min – puis 50 °C, 1 h	- ^b
8	LiTMP	C ₇ F ₈ (3)	0.12 M	-78 °C à 20 °C, 5 min – puis 50 °C, 1 h	- ^b
9	LiTMP	C ₆ F ₆ (10)	0.025 M	-78 °C à 0 °C, 5 min	- ^b
10	LDA	C ₆ F ₆ (10)	0.025 M	-78 °C à 0 °C, 5 min	0%
11 ^c	LiTMP	C ₆ F ₆ (10)	0.025 M	-78 °C à 0 °C, 5 min	0%

a) Pourcentage relatif de l'aire du pic produit par rapport à l'aire du pic sulfoxyde **5a** restant, fixé à 100% b) Non analysé par GCMS. Produit à peine détecté par CCM c) TMEDA (1 équiv.) ajouté au milieu réactionnel

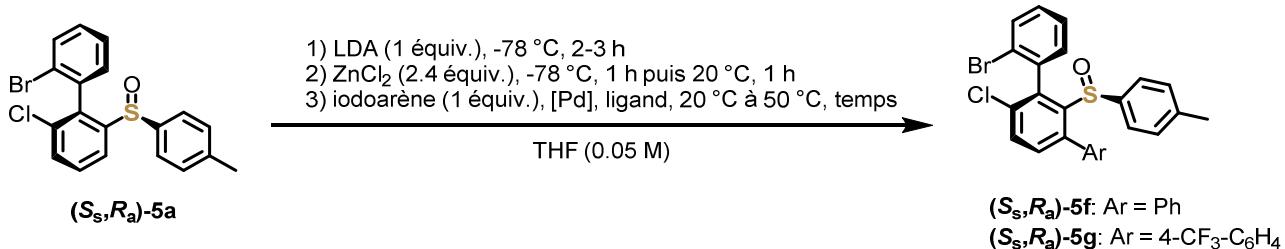
Ces essais n'ont quasiment jamais permis l'obtention du produit désiré dans des quantités intéressantes. Seules quelques traces ont pu être détectées dans la plupart des cas, alors que le composé **5a** était largement majoritaire. Seul le perfluorotoluène (entrée 5) a donné jusqu'à 25% de conversion estimée dans le meilleur des cas. La RMN du brut réactionnel montrait cependant la présence d'au moins deux régioisomères du produit désiré et leur purification n'a pas été entreprise.

Il a également été envisagé de réaliser des couplages de Negishi afin d'installer des arènes en une étape (formelle) en position C5. Après *ortho*-lithiation et transmétallation par du chlorure de zinc, l'espèce organozincique formée pourrait être couplée avec un iodoarène quelconque pour former le *m*-terphényle désiré (**Tableau 4**). Seuls des iodoarènes symétriques ont été utilisés, afin de prévenir l'émergence potentielle (et potentiellement compliquante) d'un nouvel axe de chiralité.

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

Tableau 4 Arylation régiosélective en C5 du composé **5a** via un couplage de Negishi



Entrée	Iodoarène	Source de Pd	Ligand	Température et temps	Rendement
1	iodobenzène	Pd(PPh ₃) ₄ (6 mol%)	/	20 °C, 72 h puis 50 °C, 23 h	19%
2	4-CF ₃ -iodobenzène	Pd(PPh ₃) ₄ (6 mol%)	/	60 °C, 24 h	26%
3	iodobenzène	Pd ₂ dba ₃ (2 mol%) (5 mol%)	SPhos	20 °C, 17 h puis 60 °C, 24 h	0%

Ces couplages de Negishi fonctionnent relativement bien en comparaison avec les méthodes employées précédemment. Cependant, les rendements restent faibles et ne dépassent pas 26%. Ceci peut s'expliquer notamment par la qualité de la solution de chlorure de zinc employée, celle-ci étant très hygroscopique mais pas commercialisée avec un septum de protection. Ces premiers résultats étant prometteurs, de nouveaux essais pourraient être réalisés avec des réactifs de qualité connue et contrôlée.

Au vu des résultats précédents, il a finalement été décidé d'entreprendre la synthèse de l'acide boronique **14**, dérivé du biphenylsulfoxyde **5a**. Cette méthodologie pose l'inconvénient d'ajouter une étape de synthèse et de purification par rapport aux deux méthodes précédentes. L'*ortho*-lithiation de **5a** suivie du piégeage par B(OMe)₃ et hydrolyse de l'ester boronique obtenu a donné un mélange réactionnel brut contenant en proportions environ égales le composé **5a** et le produit désiré (**Schéma 68**). Différents solvants de cristallisation ont été testés sans succès. Une purification par chromatographie a été envisagée, bien que rarement praticable dans le cas des acides boroniques, toutefois sans succès.

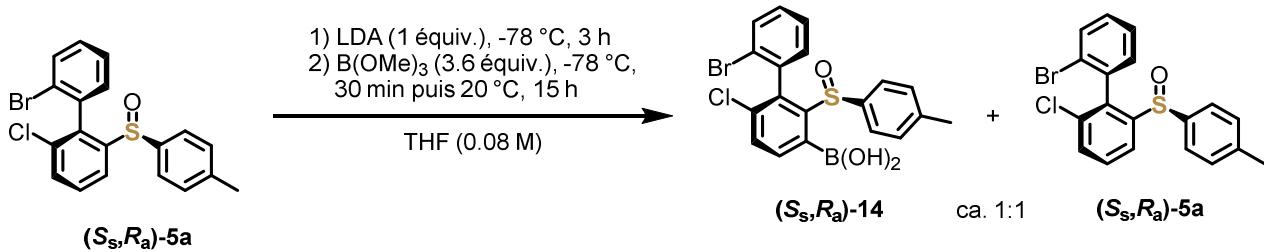


Schéma 68 Préparation de l'acide boronique **14** par fonctionnalisation régiosélective en C5 du sulfoxyde **5a**

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

Une relativement forte distorsion de la géométrie des molécules fonctionnalisées en C5 par rapport au composé **5a** peut être soupçonnée. En effet, la polarité de ces molécules fonctionnalisées est apparemment nettement différente de celle de **5a**, bien que les substituants apportés n'aient en général qu'une contribution faible au moment dipolaire d'une molécule. Cela se traduit par des écarts de rapport frontal élevés (environ 0.3) en CCM. De même, le spectre RMN des molécules fonctionnalisées présente une forme générale nettement différente.

2 - Fonctionnalisation par bromation et couplage de Suzuki-Miyaura

A - Expériences de deutération et optimisation de la réaction de bromation

Les tentatives de fonctionnalisation en position 5 du biphenylsulfoxyde **5a** présentées dans la partie précédente ont toutes le désavantage d'être relativement peu efficaces. Nous avons pu montrer qu'il est possible d'installer un atome de brome en C5 du biphenylsulfoxyde **5a** après *ortho*-lithiation par LDA et piégeage par $\text{C}_2\text{F}_4\text{Br}_2$ de manière plus efficace. La réaction de bromation a été réalisée à plusieurs reprises sur chacun des diastéréoisomères du sulfoxyde **5a**, mais avec des rendements relativement peu réguliers et reproductibles, atteignant tout de même jusqu'à 74% (**Schéma 69**). La réaction est totalement régiosélective.

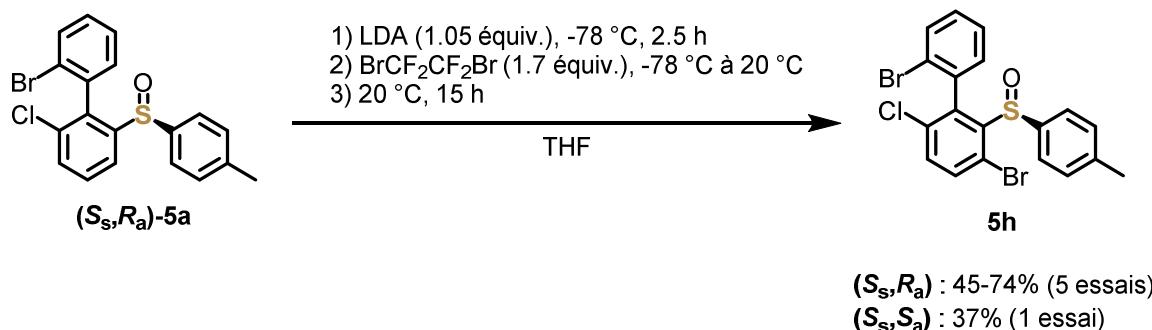


Schéma 69 Premiers essais de bromation en C5 du sulfoxyde **5a**

Afin d'en apprendre plus sur la cinétique de la réaction d'*ortho*-lithiation du sulfoxyde **5a**, des expériences de deutération ont été menées. L'électrophile employé est le méthanol deutéré MeOD, qui a été ajouté à différents moments après ajout de LDA (**Schéma 70**).

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

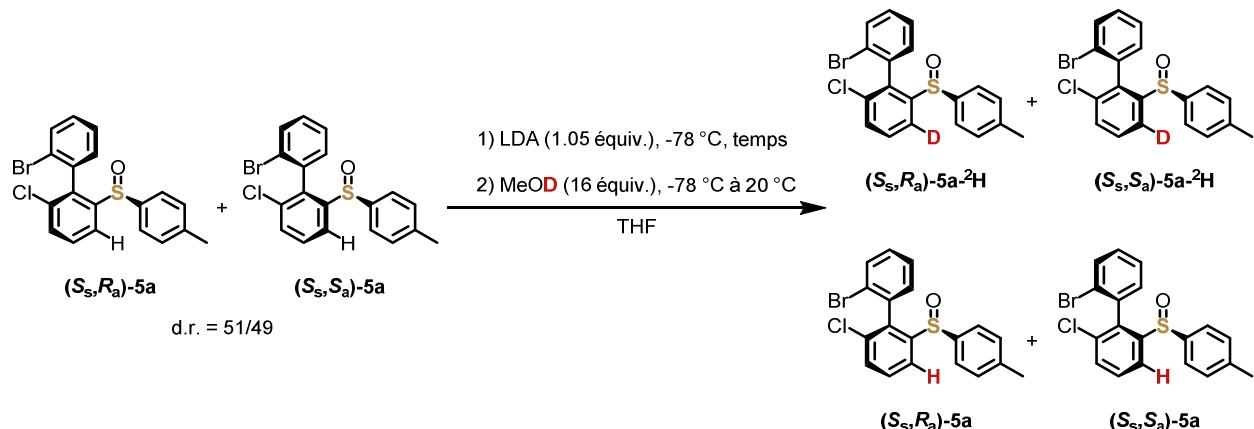


Schéma 70 Réaction de deutération du sulfoxyde **5a**

La réaction a été menée sur un mélange équimolaire des deux diastéréoisomères du sulfoxyde **5a**. Les conversions de chaque espèce ont été déterminées par analyse RMN ¹H du brut réactionnel après retour à température ambiante et évaporation des espèces volatiles sous pression réduite (**Figure 33**).

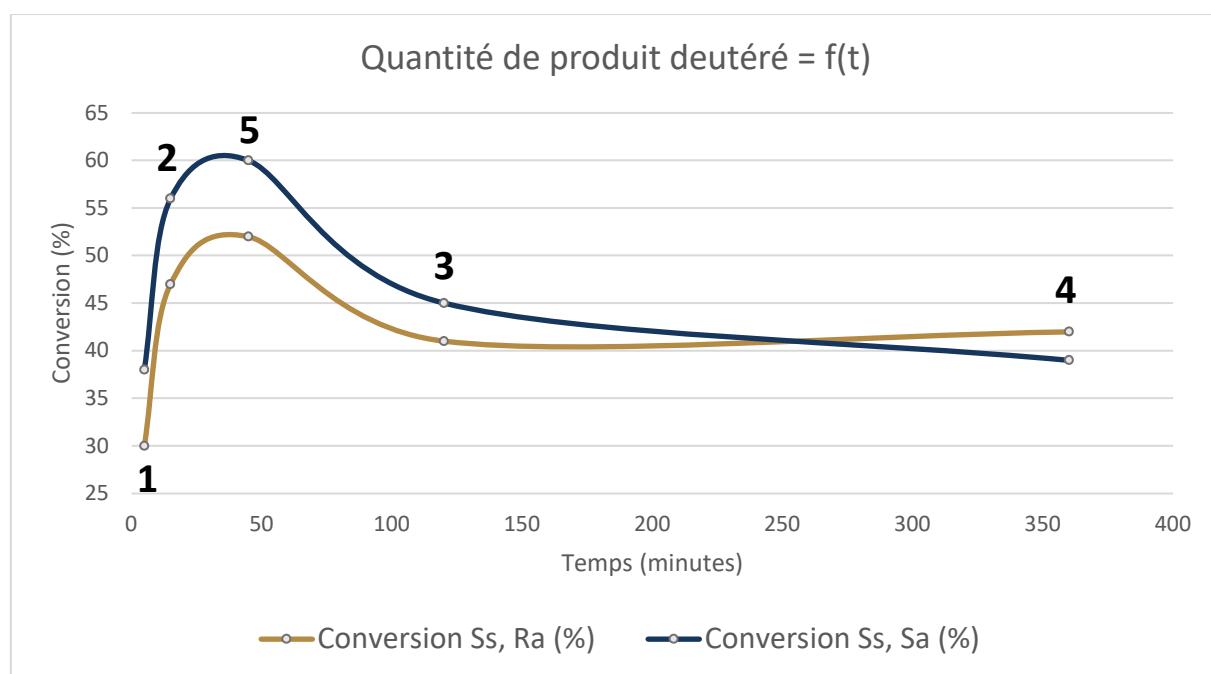


Figure 33 Quantité de produit deutéré obtenu en fonction du temps de lithiation

Conversions déterminées par RMN ¹H. Les numéros en gras indiquent que la même bouteille de MeOD a été utilisée pour la x-ème fois pour une expérience donnée. Le numéro 1 correspond à une bouteille neuve.

Les résultats présentés en **Figure 33** suggèrent que l'isomère *S_s,S_a* subit une *ortho*-lithiation plus rapide que l'isomère *S_s,R_a* à des temps de réaction courts. Cette différence est néanmoins légère

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

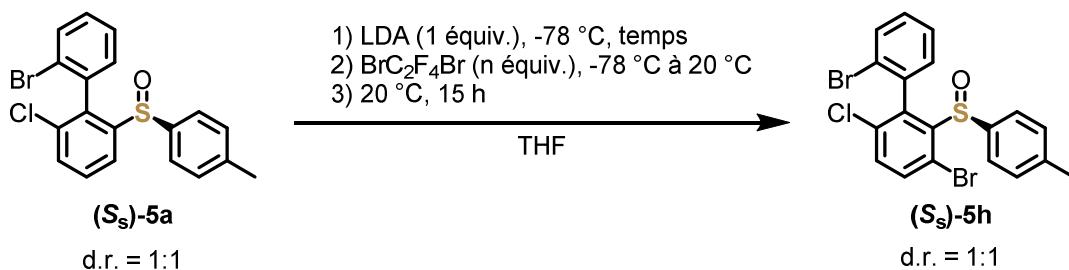
et il serait trop risqué d'envisager de trouver des conditions de dédoublement cinétique efficaces à la lueur de ces seuls résultats.

De façon surprenante, la conversion maximale est obtenue pour des temps de lithiation d'environ 30-50 min. La conversion tend à diminuer pour les deux diastéréoisomères pour des temps de lithiation plus longs et semble s'équilibrer autour de 40% après 120 min pour les deux isomères.

Cette diminution de la conversion après un certain temps de réaction est surprenante et reste inexpliquée. Quoi qu'il en soit, la raison n'est pas l'isomérisation de l'intermédiaire organolithien pour donner un produit qui serait thermodynamiquement plus stable. En effet, aucun autre régioisomère n'a jamais été détecté lors de ces réactions de piégeages ou de celles présentées plus tôt (bromation, alkylation etc.) où le temps de lithiation était souvent de l'ordre de 2 h.

La réaction de bromation en C5 a finalement pu être optimisée en prenant en compte les résultats de la cinétique de deutération (**Tableau 5**). Le temps de lithiation a été réduit à 30 min. La quantité d'électrophile engagée semble également avoir un impact puisque l'ajout de plus de 2 équivalents de $\text{C}_2\text{F}_4\text{Br}_2$ donne des rendements moins bons de manière générale. Les conditions optimales apparaissent en entrée 4. Celles-ci semblent reproductibles (qu'importe le diastéréoisomère choisi) et peuvent être appliquées à une échelle de 2 g de substrat, pour obtenir environ 1.5 g de produit désiré, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères, séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Tableau 5 Optimisation de la réaction de bromation en C5 du sulfoxyde **5a**



Entrée	Temps de lithiation (min)	n (équiv.) $\text{C}_2\text{F}_4\text{Br}_2$	Rendement isolé (%)
1	150	2.6	45
2	60	3.4	55
3	30	3.6	64
4	30	1.6	76
5	30	1.5	73

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

B - Double couplage de Suzuki-Miyaura : accès à des *o,m*-quaterphénylsulfoxydes à chiralité axiale

Le Prof. Jan Paradies (Université de Paderborn, Allemagne) s'est montré très intéressé par les structures de nos biphenylsulfoxydes à chiralité axiale lors d'une visite au laboratoire. Il a suggéré de réaliser la double arylation du sulfoxyde dibromé **5h** pour arriver à des structures quaterphénylsulfoxydes à chiralité axiale. Ces espèces pourraient être transformées pour obtenir des quaterphénylboranes à chiralité axiale, utilisables en catalyse FLP asymétrique.

Dans ce cadre, la réaction de double arylation du sulfoxyde **5h** a été entreprise. La réaction de double arylation par couplage croisé devrait se faire sans problème de régiosélectivité, la cinétique d'addition oxydante du palladium dans les deux liaisons $C_{sp^2}-Br$ étant en principe beaucoup plus rapide que dans la liaison $C_{sp^2}-Cl$ du sulfoxyde **5h**.

Les essais préliminaires de double arylation de **5h** ont été réalisés *via* un couplage de Suzuki-Miyaura dans des conditions considérées comme « standard », sur le sulfoxyde **5h** diastéréopur (**Schéma 71**).

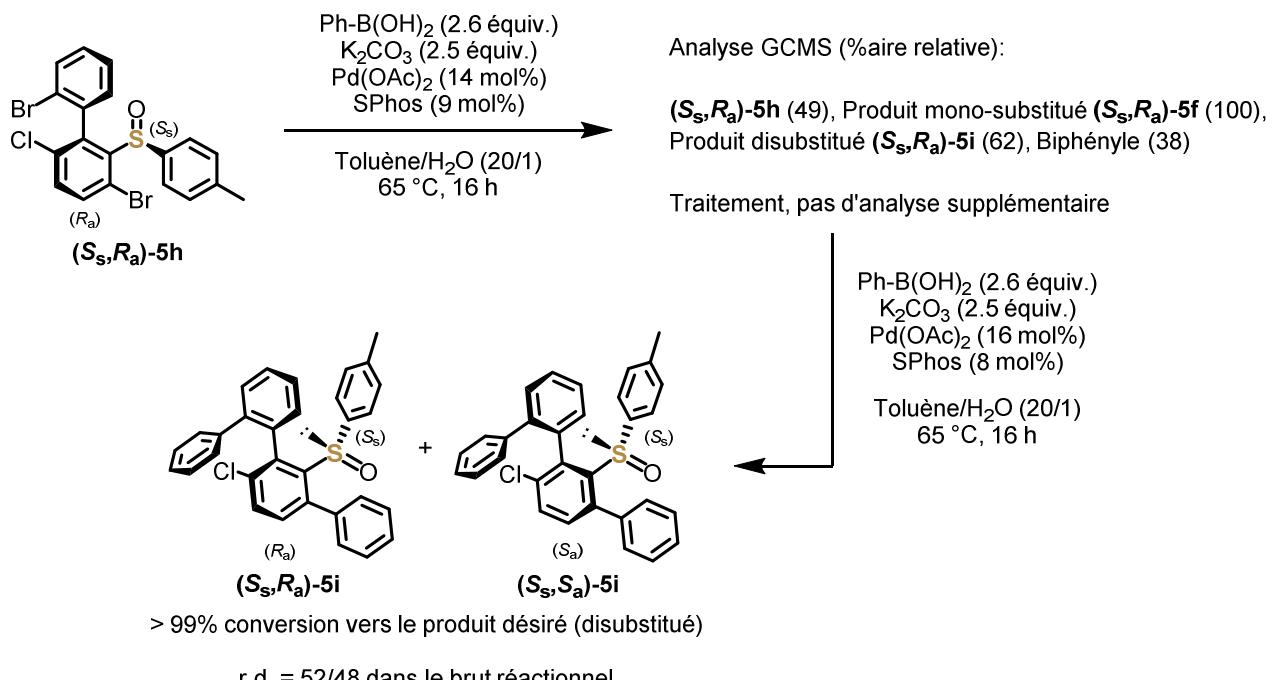


Schéma 71 Essai préliminaire de double arylation de **5h** par couplage de Suzuki-Miyaura

L'analyse du brut réactionnel de la première réaction a indiqué une conversion incomplète. Relancer la réaction dans les mêmes conditions a permis d'atteindre une conversion complète

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

du sulfoxyde **5h**. Les seuls produits finalement détectables sont le quaterphénylsulfoxyde **5i** et le biphenyle C₁₂H₁₀, issu de l'homocouplage de l'acide phénylboronique.

La température a été choisie délibérément basse, afin d'éviter toute possibilité d'épimérisation de l'axe de chiralité. Cependant, l'analyse du brut réactionnel final par RMN ¹H prouve que le sulfoxyde **5i** a été obtenu sous forme de deux diastéréoisomères avec un rapport de 52/48.

Partant du constat qu'il y a bien épimérisation de l'axe biphenylique lors du couplage pallado-catalysé, l'utilité de partir d'un sulfoxyde **5h** diastéréopur perd son sens. La réaction de double couplage de Suzuki a donc été retentée sur un mélange environ 1:1 des diastéréoisomères de **5h** obtenu après bromation du sulfoxyde **5a**. Les conditions employées sont celles d'Alexakis *et al.*^[284], qui réalisent un double couplage de Suzuki sur des biphenyles à chiralité axiale énantiopurs, avec une parfaite conservation de la pureté énantiomérique (**Schéma 72**).

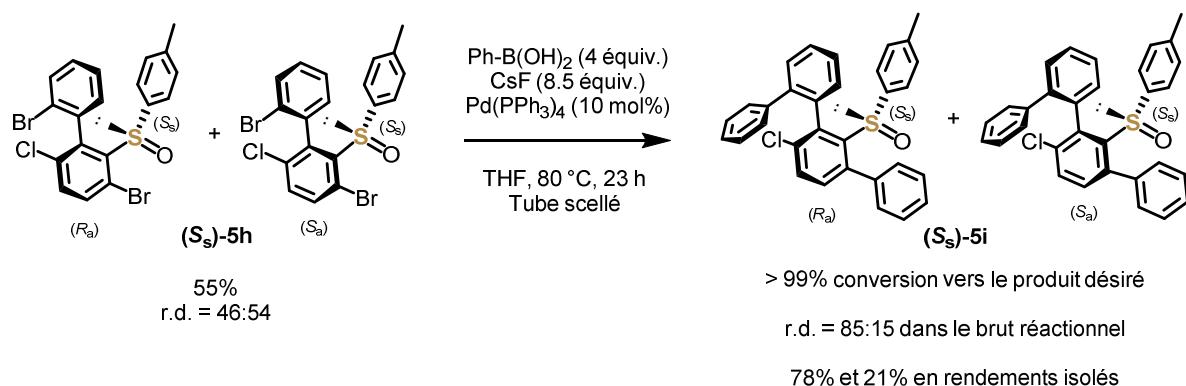


Schéma 72 Double couplage de Suzuki-Miyaura dans les conditions d'Alexakis *et al.*

Le rendement de 21% indiqué est vraisemblablement surestimé car l'échantillon contenait une quantité non négligeable de graisse.

Dans ces conditions réactionnelles, une conversion totale vers le sulfoxyde **5i** a pu être obtenue. Les seuls produits détectés sont à nouveau le sulfoxyde **5i** (deux diastéréoisomères) et du biphenyle. Bien que le sulfoxyde de départ ait été engagé sous forme d'un mélange quasiment équimolaire de diastéréoisomères, le brut réactionnel final montre un ratio diastéréomérique de 85:15 par RMN ¹H. Cette observation peut être expliquée par un mécanisme de dédoublement cinétique dynamique. Notre cas serait alors similaire à celui décrit initialement par Colobert *et al.* en activation C-H sur des systèmes similaires, ce qui est très probable.^[285]

Il est à noter qu'augmenter la température de la réaction de couplage à 90 °C permet de réduire le temps de réaction jusqu'à 15 h, sans changement de rapport diastéréoisomérique. Les deux diastéréoisomères de **5i** peuvent être séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice et sont obtenus avec un rendement de 78% et 21% respectivement. La configuration absolue du diastéréoisomère majoritaire a été déterminée par diffractométrie de rayons X (**Figure 34**). Sa configuration est *S*_s,*S*_a. Ceci entre en accord avec les observations de Colobert^[285] et Feringa^[286], qui obtiennent la même stéréosélectivité avec un sulfoxyde de configuration absolue (*S*_s).

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

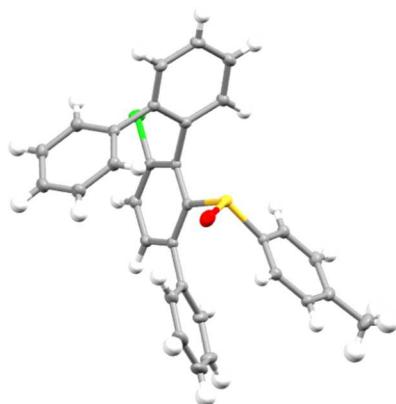
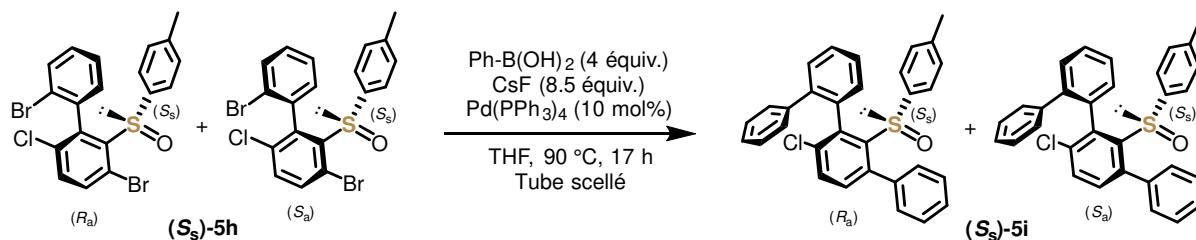


Figure 34 Structure radiocristallographique du diastéréoisomère majoritaire du sulfoxyde **5i**

Afin de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse du dédoublement cinétique dynamique, différentes expériences ont été conduites (**Tableau 6**).

Tableau 6 Récapitulatif des expériences conduites pour tester l'hypothèse du dédoublement cinétique dynamique



Entrée	Réactif	Condition changée	Résultat
1	(S_s, R_a)-5h diastéréopur	Pas de catalyseur au Pd	Pas de conversion Pas d'épimérisation
2	(S_s, R_a)-5h diastéréopur	1 équiv. de PhB(OH) ₂	Conversion incomplète du réactif (< 90%). Sulfoxyde (S_s, R_a)-5f largement majoritaire. Peu de traces de produit 5i . Pas de trace d'épimérisation
3	Brut réactionnel de l'entrée 2	1 équiv. de PhB(OH) ₂	5i majoritaire (r.d. = 84/16)
4	(S_s, R_a)-5i diastéréopur (minoritaire)	Pas de catalyseur au Pd	Pas de réaction. Pas d'épimérisation
5	(S_s, R_a)-5i diastéréopur (minoritaire)	Uniquement Pd(OAc) ₂ (1 équiv.) dans CDCl ₃ , 90 °C, 17 h	Pas de réaction. Pas d'épimérisation

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

L'expérience dénotée en entrée 1 du **Tableau 6** montre que le sulfoxyde **5h** ne subit aucune réaction dans les conditions du double couplage de Suzuki en l'absence de catalyseur au palladium. Ce sulfoxyde est stable configurationnellement dans ces conditions.

L'expérience dénotée en entrée 2 montre une conversion incomplète de **5h** en présence d'un seul équivalent d'acide boronique. Le sulfoxyde **5f**, préparé préalablement par couplage de Negishi (**Tableau 4**) est cependant largement majoritaire. L'autre régiosomère possible pour cette mono-arylation, s'il est présent, l'est en faible quantité devant **5f**. Le sulfoxyde **5h** ne subit aucune épimérisation dans ces conditions puisque le diastéréoisomère (**S_s,S_a**)-**5h** n'est pas détecté.

Le brut réactionnel obtenu en entrée 2 a subi une seconde fois les mêmes conditions réactionnelles : cela constitue l'entrée 3 du **Tableau 6**. La deuxième réaction d'arylation est incomplète mais le sulfoxyde **5i** est très largement majoritaire et présente un r.d. de 84/16.

L'expérience dénotée en entrée 4 montre que le diastéréoisomère minoritaire du sulfoxyde **5i** ne subit aucune réaction dans les conditions du double couplage de Suzuki en l'absence de catalyseur au palladium. Ce sulfoxyde est stable configurationnellement dans ces conditions.

L'expérience dénotée en entrée 5 montre que le diastéréoisomère minoritaire du sulfoxyde **5i** ne subit aucune réaction en présence de palladium. Il est également stable configurationnellement dans ces conditions.

L'ensemble des expériences menées montre que c'est l'atome de brome en C5 du sulfoxyde **5h** qui réagit le plus rapidement et avec une bonne régiosélectivité. Les bons ratios diastéréomériques obtenus lors de la formation de **5i** confortent l'hypothèse d'un dédoublement cinétique dynamique. Après une première arylation en C5, le palladium pourrait s'insérer dans la liaison C-Br de l'atome de brome en C2' et interagir avec le sulfoxyde en C2. Cet intermédiaire pallada-cyclique pourrait subir le dédoublement cinétique dynamique, dirigé par la configuration du sulfoxyde, conformément aux observations de Colobert *et al.* (**Schéma 73**).^[285,286]

Ces résultats montrent également qu'il est envisageable de réaliser deux arylations successives avec deux acides boroniques différents. Il serait alors possible d'accéder à des structures quaterphényles à chiralité axiale variées avec un bon contrôle de la chiralité et de la régiosélectivité. En choisissant des partenaires de couplage dissymétriques pour la fonctionnalisation de **5h**, il serait même possible d'atteindre des structures quaterphényles possédant jusqu'à trois axes de chiralité, dont la stéréochimie pourrait potentiellement être contrôlée lors de cette même étape.^[287-289]

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

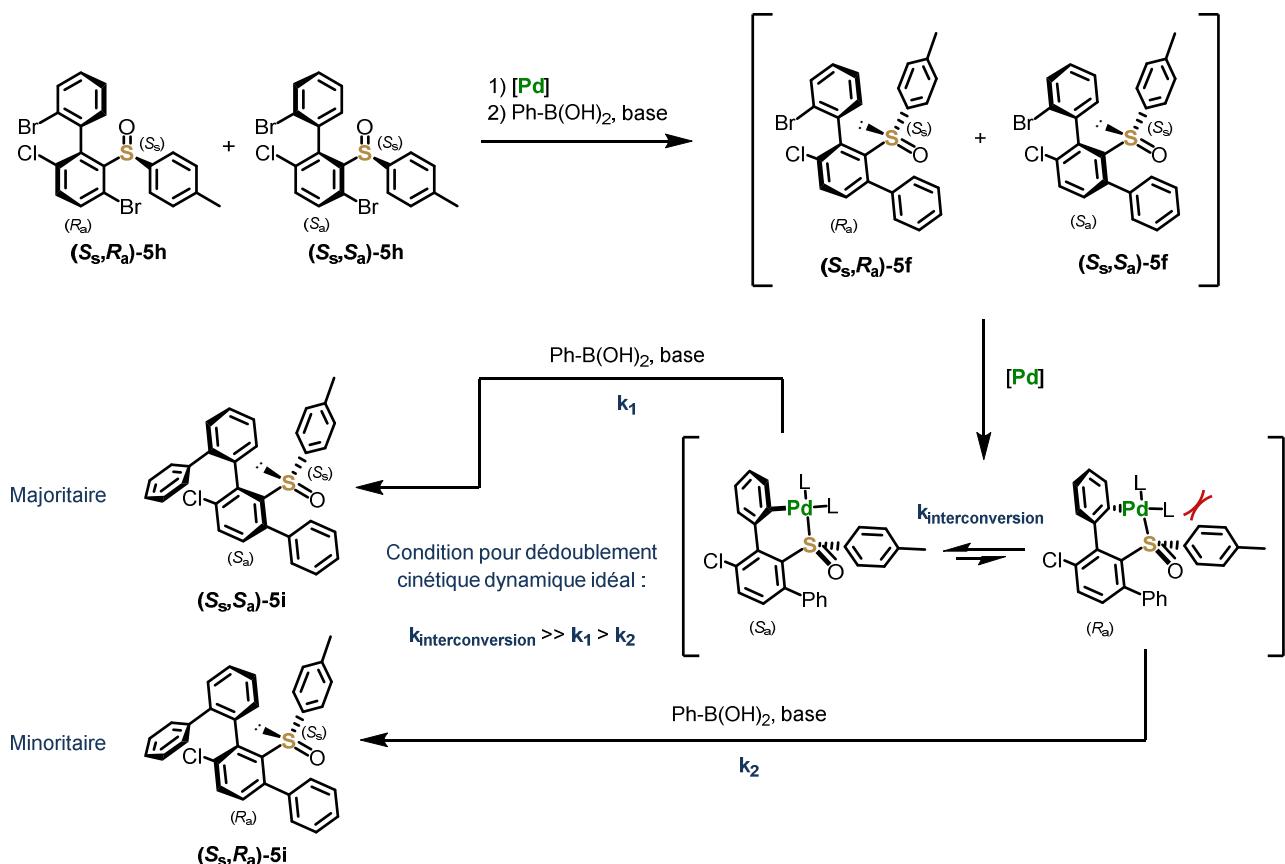
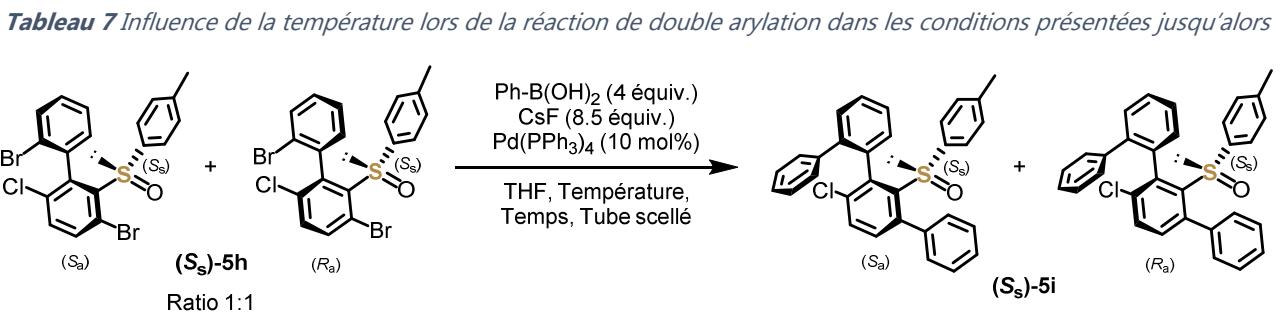


Schéma 73 Double arylation du sulfoxyde **5h** et dédoublement cinétique dynamique

La réaction de double arylation du sulfoxyde **5h** par couplage de Suzuki-Miyaura est très efficace mais nécessite des temps de réaction relativement longs. Cette réaction a été reconduite à différentes températures afin de diminuer le temps de réaction (**Tableau 7**).



Entrée	Température (°C)	Temps (h)	Rendement	r.d. brut
1	80	23	> 99% isolé	86:14
2	90	15	> 99% isolé	86:14
3	100	7	> 99% conversion	71:29
4	110	3	> 99% conversion	74:26

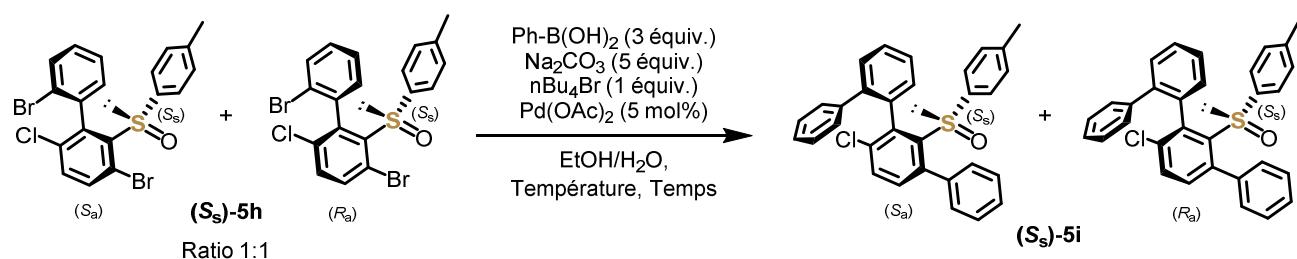
Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

Les résultats obtenus montrent qu'augmenter la température de la réaction est effectivement bénéfique pour diminuer le temps de réaction. Le dédoublement cinétique dynamique est cependant moins bon à 100 °C et au-delà. Cela pourrait s'expliquer par une cinétique d'élimination réductrice (k_1, k_2) trop rapide à ces températures, et qui entre donc en compétition avec la cinétique d'isomérisation de l'axe biphenylique de l'intermédiaire pallada-cycle ($k_{\text{interconversion}}$).^[285]

Un autre jeu de conditions, décrit par Leadbeater *et al.*, a été testé pour la réaction de double arylation du sulfoxyde **5h** par couplage de Suzuki-Miyaura (**Tableau 8**).^[290] L'avantage de ces conditions réactionnelles est d'utiliser de l'acéate de palladium(II), stable à l'air, sans ligand, et de n'avoir que l'eau comme solvant.

Tableau 8 Influence de la température lors de la réaction de double arylation de **5h** dans les conditions de Leadbeater *et al.*



Entrée	Température (°C)	Temps (h)	Conversion	r.d. brut
1	80	3	> 99%	85:15
2	80 (chauffage progressif)	3	> 99%	86:14
3	90	2.5	> 99%	87:13
4	100	4	> 99%	86:14

Dans ces conditions également, la réaction de double couplage est très efficace. Les temps de réaction ont pu être drastiquement raccourcis tout en conservant un dédoublement cinétique dynamique aussi efficace que dans le premier jeu de conditions. Il est à noter que l'arylation du sulfoxyde **5h** à l'aide d'un seul équivalent de PhB(OH)₂ dans ces conditions donne une très mauvaise sélectivité pour la monoarylation avec une mauvaise régiosélectivité pour la formation de **5f**.

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

C - Fluoration oxydante des sulfoxydes fonctionnalisés en C5

Quelques expériences préliminaires ont été conduites dans le but de transformer les sulfoxydes à chiralité axiale fonctionnalisés en position 5 **5h** et **5i**.

La méthodologie d'*Umpolung* a été appliquée au sulfoxyde **5h**, sans tenter d'observer ou d'isoler l'intermédiaire oxyde de difluorosulfurane **6h**. Cette expérience a été réalisée avant de prendre conscience de l'importance de la quantité de catalyseur NEt_4Cl pour la réaction de fluororation oxydante (*vide supra*) (**Schéma 74**).

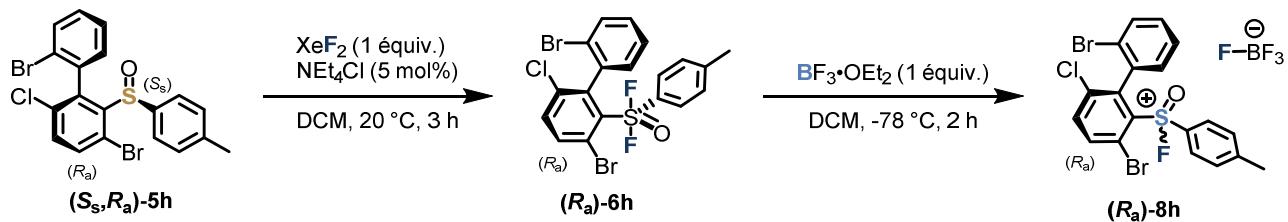


Schéma 74 Synthèse du sel de fluorosulfoxonium **8h[BF₄]**

Seulement 5 mol% de catalyseur NEt_4Cl ont été utilisés pour la réaction de fluororation avec XeF_2 . Après ajout de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ à basse température, deux signaux caractéristiques de cations fluorosulfoxonium ont été détectés en RMN ¹⁹F, à +40.33 et +40.27 ppm. Ces signaux ont été attribués aux deux diastéréoisomères du sel de fluorosulfoxonium **8h[BF₄]**. Le ratio diastéréoisomérique a été déterminé par intégration des signaux en RMN ¹⁹F et est de 48:52 (retrouvé également par RMN ¹H). Ce ratio est étonnamment plus faible que dans le cas du biphenylsulfoxyde à chiralité axiale **5a** non fonctionnalisé. La conversion est très faible, à en juger par la faible quantité de fluorosulfoxonium **8h** présent dans le milieu réactionnel final.

Dans le cas du sulfoxyde **5i**, la méthodologie d'*Umpolung* a été conduite en employant 15 mol% de catalyseur NEt_4Cl (**Schéma 75**).

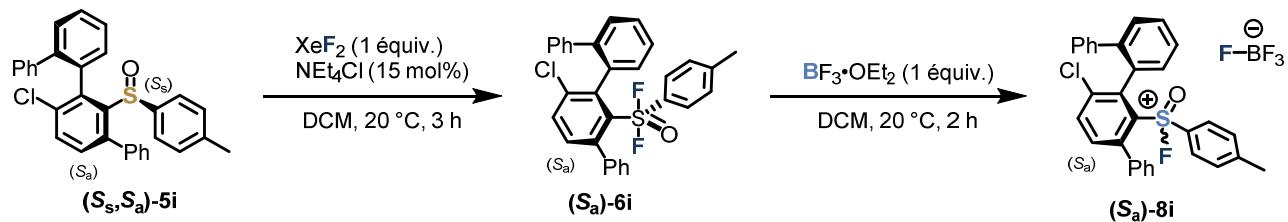


Schéma 75 Synthèse du sel de fluorosulfoxonium **8i[BF₄]**

Même avec cette quantité de chlorure d'ammonium, la conversion du sulfoxyde **5i** est très faible, même au-delà de 3 h de temps de réaction. Le milieu réactionnel placé dans un pilulier en téflon

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

a été chauffé (système clos) à 90 °C pendant plusieurs heures, conduisant à finalement une meilleure conversion du sulfoxyde **5i**, mais la sulfone correspondante a été produite quasi-exclusivement, l'oxyde de difluorosulfurane **6i** n'ayant pas été observé. Ajouter $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ à température ambiante a tout de même permis d'observer deux signaux caractéristiques de cations fluorosulfoxonium en RMN ^{19}F , à environ +39.1 et +38.0 ppm. Le ratio diastéréoisomérique a été déterminé par intégration des signaux en RMN ^{19}F et est de 47:53. Dans ce cas également, la quantité de fluorosulfoxonium **8i** présent dans le milieu réactionnel est très faible, conséquence de la faible conversion du sulfoxyde **5i** par XeF_2 .

Les faibles conversions des sulfoxydes **5h** et **5i** lors de leur réaction avec XeF_2 ont rendu la production des sels de fluorosulfoxonium correspondants très peu efficace. Ceci rend les résultats obtenus relativement peu fiables, mais soulève tout de même la question d'une potentielle influence négative des substituants en position 5, dont l'influence semble contredire les hypothèses émises précédemment (**Figure 32**).

D - Vers l'accès à un quaterphénylborane à chiralité axiale

a - Stratégie rétrosynthétique envisagée

Dans le cadre d'une collaboration avec le Prof. Jan Paradies (Université de Paderborn, Allemagne), la synthèse d'un borane chiral dérivé du sulfoxyde **5i** a été entreprise. Le Prof. Paradies s'intéresse aux boranes chiraux de structures originales pour la catalyse asymétrique par des FLP.^[76]

L'enrichissement énantiomérique de l'axe biphenylique a pu être contrôlé lors de la synthèse du sulfoxyde **5i**. La majeure partie de sa synthèse a été réalisée sur un mélange 1:1 de diastéréoisomères, la chiralité du centre soufré étant connue et fixée. Ce n'est qu'à la dernière étape que l'axe biphenylique a vu sa richesse énantiomérique augmenter (mécanisme de dédoublement cinétique dynamique et séparation des diastéréoisomères). Le produit final est un biphenylsulfoxyde énantiopur et diastéréopur. Il a été montré que ces espèces peuvent subir un échange sulfoxyde/métal, et l'espèce organométallique résultante peut être piégée par différents électrophiles, sans érosion de la chiralité de l'axe biphenylique.^[252]

C'est dans ce cadre qu'une réaction de borylation a été envisagée à partir du sulfoxyde **5i**. L'accès direct à un borane est possible en piégeant l'intermédiaire organométallique par un haloborane par exemple.^[291,292] Cependant, leur coût et/ou leur accès difficile, en plus d'un encombrement stérique relativement fort pouvant créer une incompatibilité avec le quaterphényle (lui aussi relativement encombré), ont favorisé le choix d'une autre voie synthétique (**Schéma 76**).

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

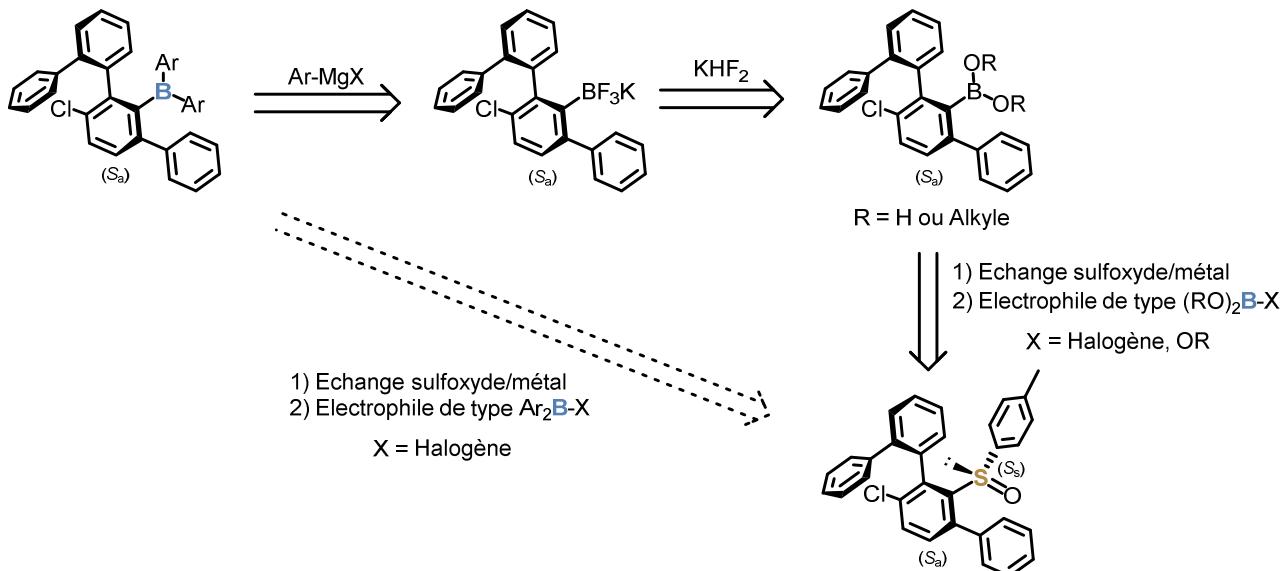


Schéma 76 Stratégie rétrosynthétique d'un quaterphénylboratione à partir du sulfoxyde correspondant

Après échange sulfoxyde/métal à basse température, l'intermédiaire organométallique peut être borylé pour donner un acide ou un ester boronique, lequel peut ensuite être transformé en sel de trifluoroborate. Enfin, l'addition de réactifs de Grignard sur ce dernier devrait conduire au borane désiré. Cette dernière étape sera vraisemblablement conduite par l'équipe du Prof. Paradies.

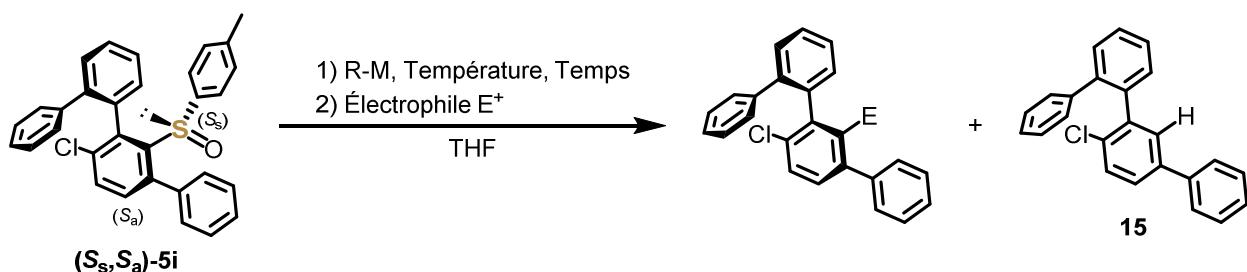
b - Échange sulfoxyde/métal et borylation

La première étape de la séquence réactionnelle est l'échange sulfoxyde/métal et piégeage par un électrophile borylé. Dans le cadre des essais préliminaires, différentes espèces organométalliques ainsi que divers électrophiles ont été employés, afin de trouver des conditions idéales pour cette réaction (**Tableau 9**).

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

Tableau 9 Expériences d'échange sulfoxyde/métal sur le sulfoxyde **5i**



Entrée	R-M (x équiv.)	Temps d'échange	Température	Électrophile (x équiv.)	Résultat ^(b)
1	<i>n</i> -BuLi (2)	10 min	0 °C	B(OMe) ₃ (5)	Produit 15 isolé avec 93% de rendement
2	<i>n</i> -BuLi (2)	10 min	-78 °C	MeI (11)	Ratio 1:2 ratio de produit désiré et de 15 (GCMS)
3^(a)	<i>i</i> -PrMgCl (2)	-	-78 °C	<i>i</i> -PrO-BPin (1)	Produit 15 uniquement (RMN + GCMS)
4	<i>t</i> -BuLi (1)	10 min	-78 °C	H-BPin (12)	Produit 15 largement majoritaire
5	<i>t</i> -BuLi (2)	10 min	-78 °C	H-BPin (12)	Ratio 3:1 de produit désiré et produit 15 (GCMS)
6	<i>t</i> -BuLi (2)	10 min	-78 °C	B(OMe) ₃ (7)	Produit désiré largement majoritaire (RMN)

(a) Piégeage *in situ*. (b) Échange sulfoxyde/métal exchange total dans tous les cas

Les expériences présentées dans le **Tableau 9** montrent en premier lieu que toutes les espèces organométalliques testées réalisent un échange sulfoxyde/métal propre et complet. Le *t*-BuLi semble toutefois être le meilleur candidat puisqu'il fournit le produit désiré majoritairement et avec parfois très peu de produit hydrolysé détectable dans le brut réactionnel, contrairement à *n*-BuLi ou les réactifs de Grignard. Les électrophiles borylés B(OMe)₃ ou HBPin fonctionnent bien. Il est nécessaire d'ajouter 2 équivalents de *t*-BuLi pour limiter la formation du produit d'hydrolyse. Dans ce cas, la formation de ce dernier s'explique probablement de la façon suivante : l'anion généré directement après échange sulfoxyde/lithium n'est pas thermodynamiquement le plus stable et peut donc s'équilibrer rapidement (même à basse température) pour donner l'intermédiaire organolithien thermodynamique. Celui-ci correspond vraisemblablement au *t*-butyl-*p*-tolylsulfoxyde généré, déprotoné en position *ortho* du groupement tolyle (**Schéma 77**). Cette hypothèse est étayée par le fait que le sulfoxyde borylé **16** correspondant a pu être isolé et caractérisé par RMN ¹H et ¹¹B.

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

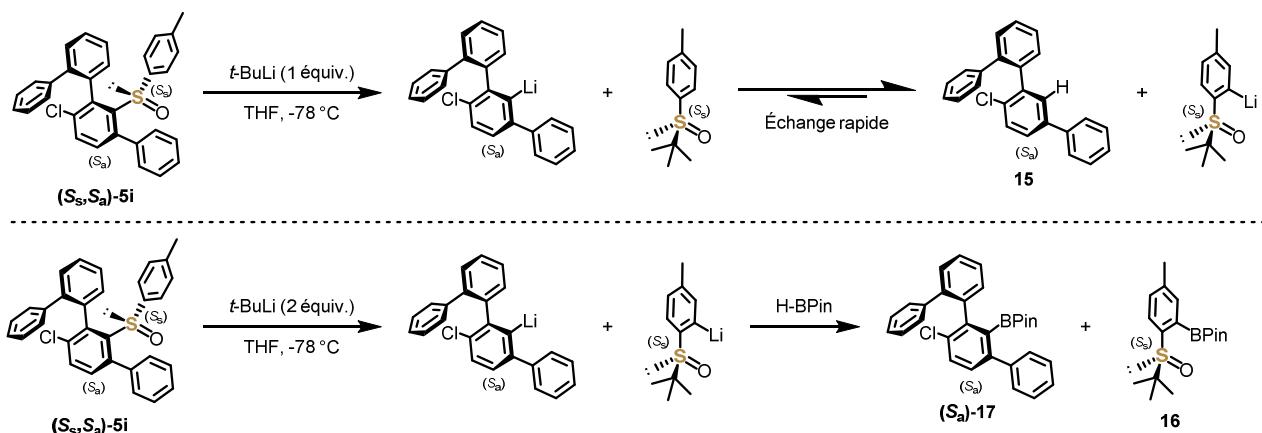


Schéma 77 Échange sulfoxyde/lithium avec 1 ou 2 équivalents de *tert*-butyllithium puis borylation du sulfoxyde **5i**

L'ester boronique désiré **17** a finalement pu être isolé avec un rendement de 77% au maximum dans les conditions optimisées (**Schéma 78**).

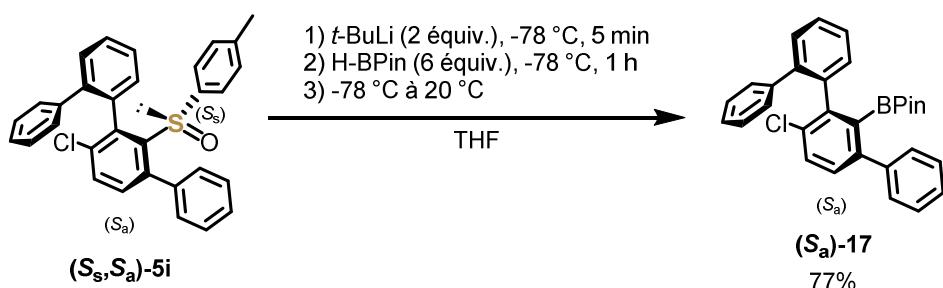


Schéma 78 Synthèse de l'ester boronique **17**

Il est à noter que l'acide boronique obtenu (après traitement) lorsque le piégeage de l'intermédiaire organolithien a été effectué avec du B(OMe)₃, n'a jamais pu être isolé de manière satisfaisante. Cette dernière voie n'a donc pas été explorée davantage.

c - Transformation en sel de trifluoroborate et vérification de la pureté optique

L'étape suivante de la séquence réactionnelle est la conversion de l'ester boronique en sel de trifluoroborate. Cette étape est la dernière qui doit être réalisée par notre laboratoire, l'étape de transformation en triarylborane devant être conduite dans le laboratoire du Prof. Paradies. Ce type de réaction formant des liaisons B-F est classiquement réalisée par réaction d'acides ou d'esters boroniques avec HF/KOH ou avec KHF₂.^[293]

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

Dans les conditions « classiques », la réaction d'un ester boronique avec KHF_2 se fait dans un solvant polaire, généralement le méthanol en combinaison avec de l'eau. Dans le cas de l'ester **17**, cette réaction est lente et n'atteint jamais une conversion satisfaisante.

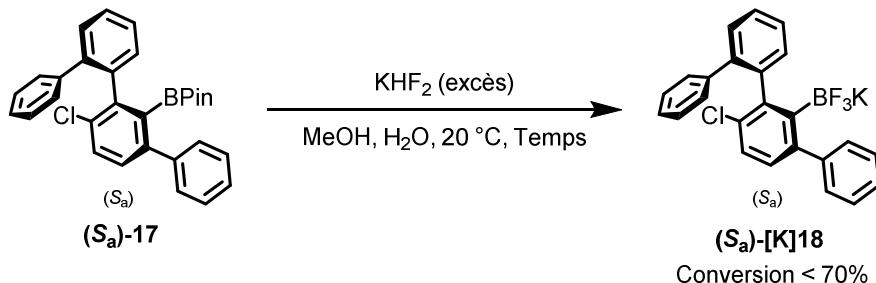


Schéma 79 Conditions classiques pour la transformation des esters boroniques en sels de trifluoroborate

Tenter de purifier le sel de trifluoroborate formé **[K]18** par chromatographie sur colonne a permis de le séparer efficacement de l'ester **17** restant, mais cela a également et principalement conduit à l'hydrolyse du sel de trifluoroborate en acide boronique, de même qu'à des échanges de cation, indiqués par les nombreux signaux proches observés en RMN ¹⁹F (**Figure 35**).

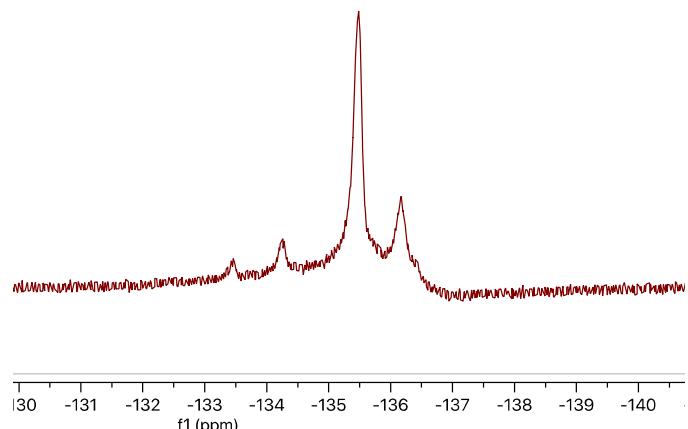


Figure 35 Signaux RMN ¹⁹F observés dans la zone attendue pour des sels de type $[Y][R-\text{BF}_3]$ après élution sur colonne de gel de silice

Le mélange de produits obtenu après passage sur une colonne de gel de silice a à nouveau été mis en réaction avec KHF_2 , réalisant ainsi l'échange de cations pour retrouver uniquement un sel de type $[\text{K}][\text{R}-\text{BF}_3]$, indiqué par la présence d'un seul signal en RMN ¹⁹F. Le produit, alors obtenu avec un rendement inférieur à 30% par rapport à la quantité d'ester boronique **17** engagée initialement, s'est avéré être de faible pureté, tel qu'indiqué par la RMN ¹H.

La faible réactivité de l'ester boronique peut potentiellement s'expliquer par son fort encombrement stérique (bien que récemment remis en question^[294]), mais également par sa

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

faible solubilité dans le mélange méthanol/eau. Des expériences ont été conduites en remplaçant le méthanol par de l'éthanol ou du THF ou même en ajoutant du dichlorométhane comme co-solvant, mais les conversions obtenues en une fois se sont avérées être inférieures à celles obtenues avec le mélange MeOH/H₂O pour des temps de réaction similaires. En tentant d'ajouter le sel [NBu₄][HF₂•HF] pour ses propriétés de catalyseur à transfert de phase^[295], la conversion de **17** en sel de trifluoroborate est excellente après 72 h de réaction (**Schéma 80**).

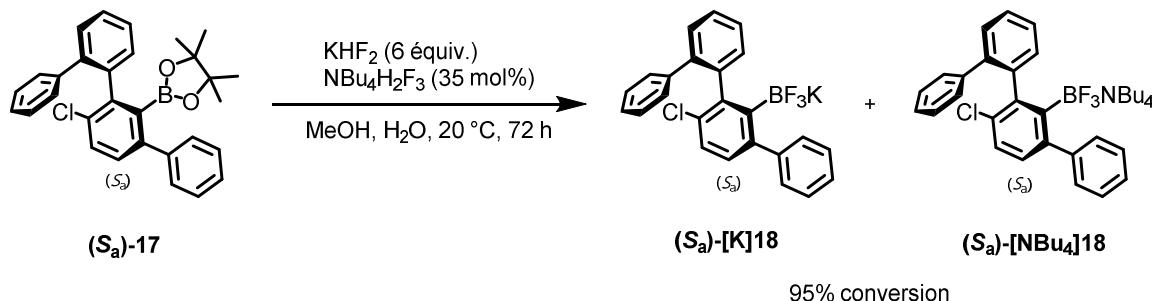


Schéma 80 Conversion de **17** en sel de trifluoroborate en condition de catalyse par transfert de phase

Un seul signal est observé par RMN ¹⁹F, mais l'organotrifluoroborate désiré **18** semble toutefois avoir été obtenu sous forme d'un mélange des sels de potassium et de tétrabutylammonium. Dans les faits, le cation NBu₄⁺ pourrait ne pas être le véritable contre-ion de **18**, mais reste indésirable pour la détermination d'un rendement pour le produit **[K]18** isolé. Différentes méthodes ont été employées pour tenter de se débarrasser des chaînes tétrabutylammonium, très lipophiles. Parmi les méthodes employées - en vain - , nous retrouvons le lavage du mélange brut avec une solution aqueuse saturée de fluorure de potassium KF ou la trituration du mélange brut avec différents solvants de faible polarité dans le but de faire précipiter uniquement le sel **[K]18**. La réaction de métathèse de cations par action du nitrate de potassium KNO₃ dans l'acétone^[296] a également échoué à éliminer les sels d'ammonium.

G. C. Lloyd-Jones *et al.* ont décrit une méthodologie d'accès aux organotrifluoroborates de potassium par action de KF et d'acide tartrique.^[293] Ces conditions « douces » n'utilisent pas de KHF₂ et ne sont donc pas corrosives pour la verrerie. Ces conditions n'ont malheureusement donné aucune conversion en trifluoroborate de potassium dans le cas de **17** (**Schéma 81**).

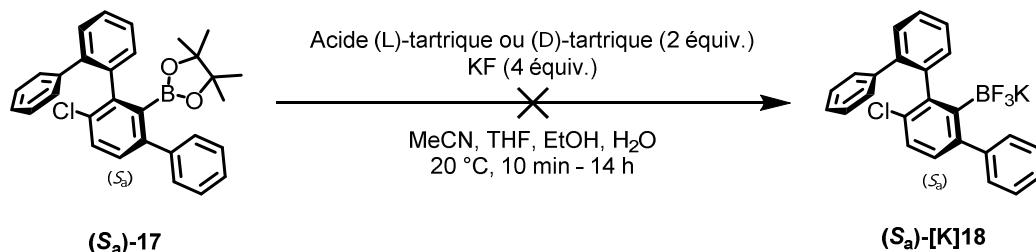


Schéma 81 Tentative de conversion de l'ester boronique **17** en trifluoroborate de potassium **[K]18** en condition douces

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

De manière générale, la conversion des esters pinacoliques d'acides boroniques fonctionne bien dans les conditions classiques employant KHF_2 , malgré l'encombrement stérique et le faible caractère électrophile du groupement BPin .^[297] Cette réaction est sous contrôle thermodynamique : un équilibre s'installe entre la formation très favorable de fortes liaisons B-F et l'ouverture du cycle à cinq chainons avec libération de pinacol(ate) du groupement BPin . En pratique, cet équilibre ne peut être déplacé en distillant ou en évaporant le pinacol libéré, car son point d'ébullition est d'environ 170 °C à pression atmosphérique.

Une manière envisagée de déplacer artificiellement cet équilibre a été de consommer le pinacol dégagé par clivage oxydant. Cette réaction produirait deux molécules d'acétone à partir du pinacol, ce qui serait tout à fait commode. Ce type de réaction peut être réalisé avec des sels de periodate (NaIO_4 ou KIO_4 par exemple). Ces sels peuvent d'ailleurs être utilisés directement pour cliver le groupement BPin et donner l'acide boronique correspondant (**Schéma 82**).^[298,299] Même dans ce dernier cas, aucune oxydation de la liaison C-B n'a été observée par les auteurs.^[298] Ils justifient cette observation en avançant le caractère électrophile des sels de periodate : un oxydant nucléophile tel que H_2O_2 conduirait au contraire à l'oxydation de la liaison C-B .

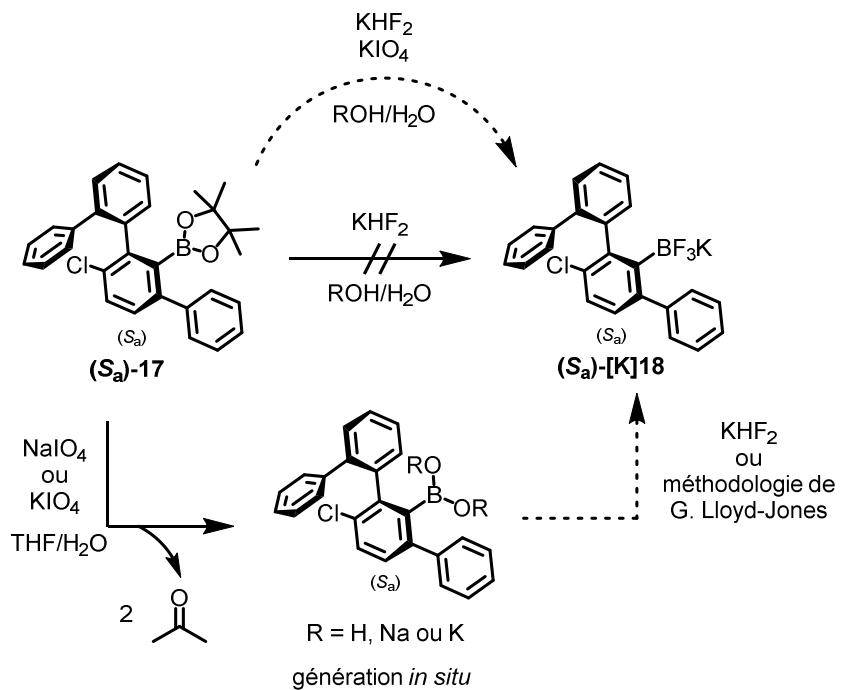


Schéma 82 Méthodologies envisagées de clivage du groupement BPin par oxydation et accès au sel $[\text{K}]18$

La réaction de l'ester boronique **17** avec NaIO_4 en milieu acide n'a donné aucune conversion. En revanche, l'ajout d'une quantité catalytique de chlorure de ruthénium(III) dans les mêmes conditions a conduit à un mélange de produits non identifiés (**Schéma 83**).

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

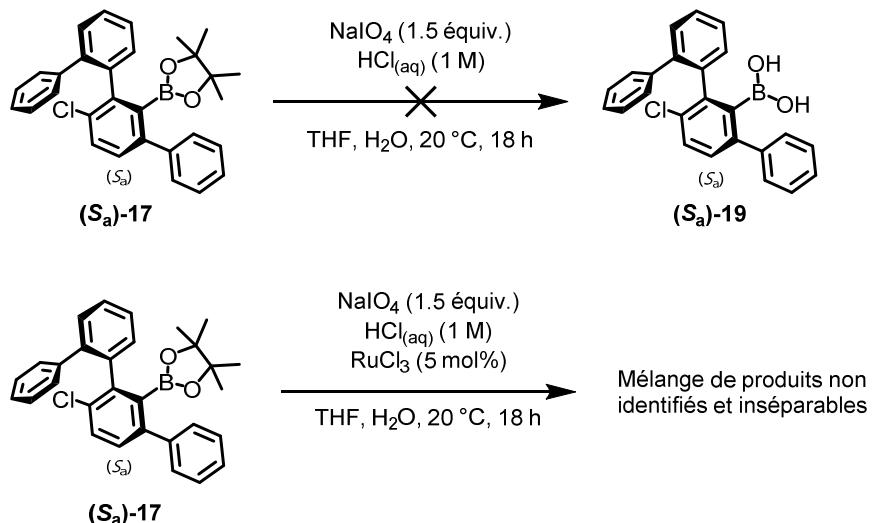


Schéma 83 Tentatives de clavage du groupement BPin par oxydation

La méthode « destructive » employant BCl_3 ^[300] n'a également donné qu'un mélange de nombreux produits non identifiés.

Une dernière tentative pour se débarrasser du groupement BPin a consisté en la transestérification de ce groupement par l'action de l'acide méthylboronique MeB(OH)_2 . Cette stratégie a été décrite par Klein *et al.*, qui rapportent que l'ester pinacolique de l'acide méthylboronique MeBPin est un composé volatile facilement éliminable. Cette méthodologie peut être employée en milieu acide, basique ou neutre en fonction de la sensibilité des substrats.^[301] Aucune conversion de l'ester **17** n'a été observée dans les conditions mises en œuvre (**Schéma 84**).

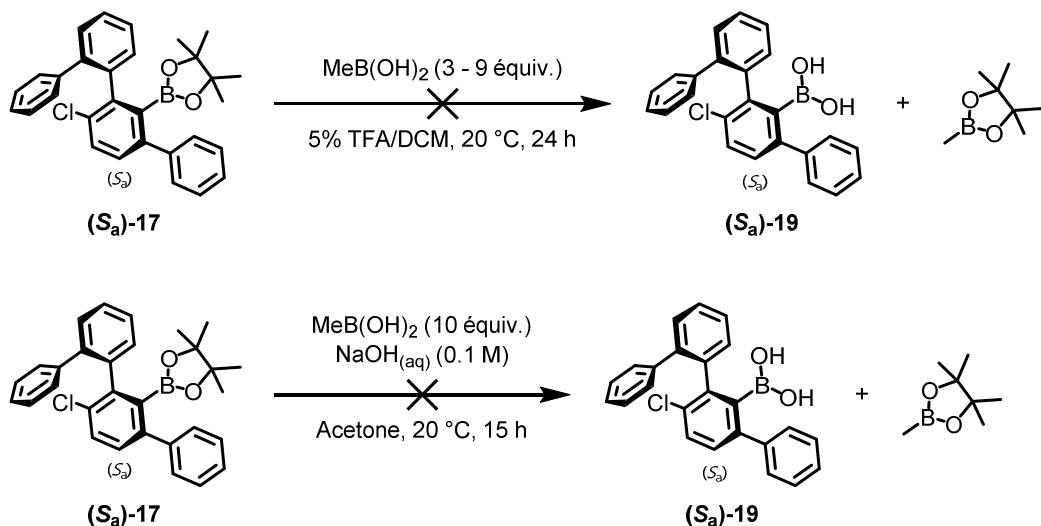


Schéma 84 Tentatives de transestérification de **17** avec l'acide méthylboronique

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

La seule solution viable finalement trouvée pour la transformation de l'ester boronique **17** en sel de trifluoroborate **[K]18** consiste en la répétition des conditions « classiques » employant KHF_2 jusqu'à conversion complète (**Schéma 85**).

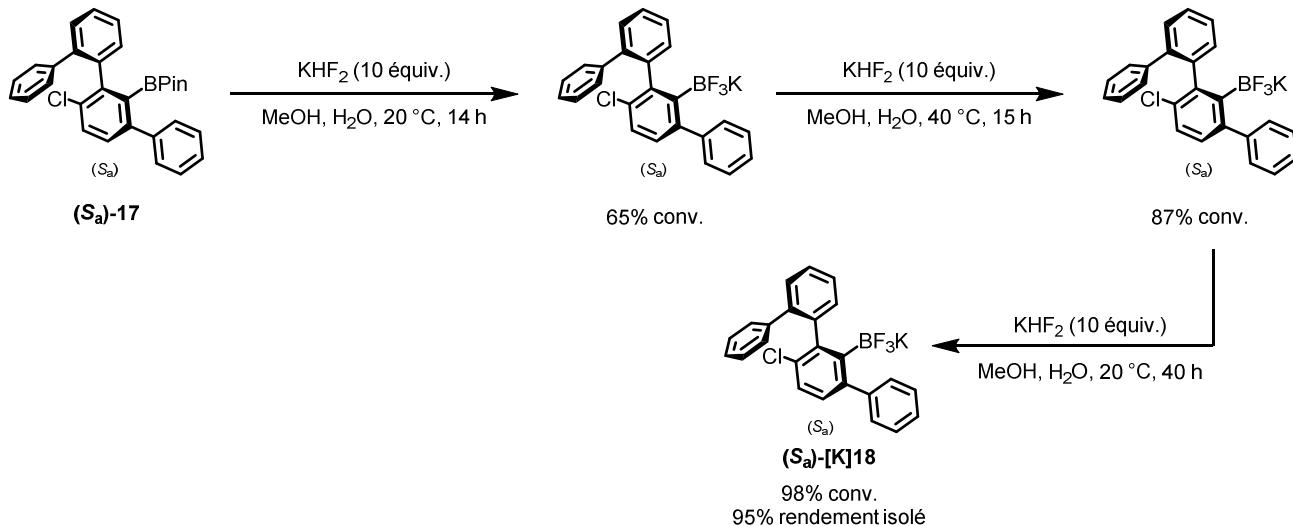


Schéma 85 Transformation de l'ester boronique **17** en sel de trifluoroborate **[K]18**

Le sel de trifluoroborate **[K]18** a finalement pu être isolé avec 95% de rendement. Des essais supplémentaires pourraient encore être menés afin de trouver des conditions optimales pour cette réaction, si possible de manière à obtenir une conversion satisfaisante du premier coup.

Afin de vérifier la richesse énantiomérique du sel de trifluoroborate obtenu, il est nécessaire de le transformer pour l'analyser par HPLC en phase chirale. Nous avons choisi de réaliser son oxydation en phénol, dont les énantiomères devraient pouvoir être séparés par cette technique. De manière préliminaire, la méthode décrite par Kandasamy *et al.*^[302] a été choisie pour sa facilité de mise en œuvre et pour son efficacité annoncée à température ambiante (**Schéma 86**).

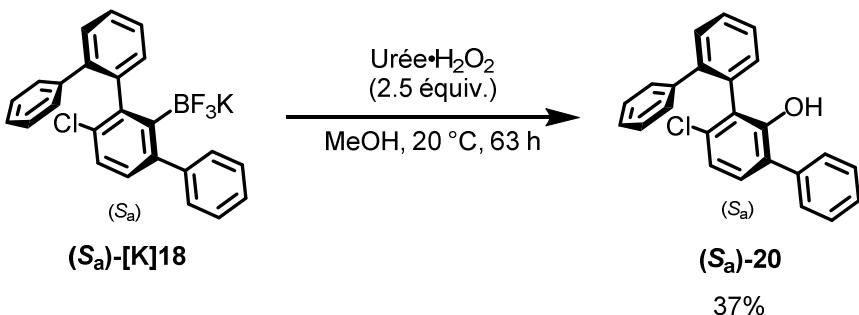


Schéma 86 Oxydation du sel de trifluoroborate **[K]18** en phénol pour analyse par HPLC en phase chirale

Les conditions réactionnelles méritent d'être optimisées, mais la réaction permet d'obtenir suffisamment de matériel pour une analyse par HPLC en phase chirale. Un mélange scalémique (non racémique) du phénol **20** a été obtenu en réalisant la séquence conduisant à **[K]18** à partir

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

d'un mélange de diastéréoisomères du sulfoxyde **5i**. L'analyse du phénol **20** produit à partir du sulfoxyde **(S_s,S_a)-5i** diastéréopur (et énantiopur) ne montre qu'un seul énantiomère. Ceci prouve que la réaction d'échange sulfoxyde/lithium ainsi que le reste de la séquence réactionnelle ont été réalisés sans racémisation de l'axe biphenylique.

L'organotrifluoroborate de potassium énantiopur **(S_a)-[K]18** a finalement pu être envoyé au Prof. Paradies pour pouvoir être transformé en borane, vraisemblablement par réaction avec des réactifs organomagnésiens.^[303,304] Le borane finalement obtenu pourra être utilisé en catalyse asymétrique par les paires de Lewis frustrées.

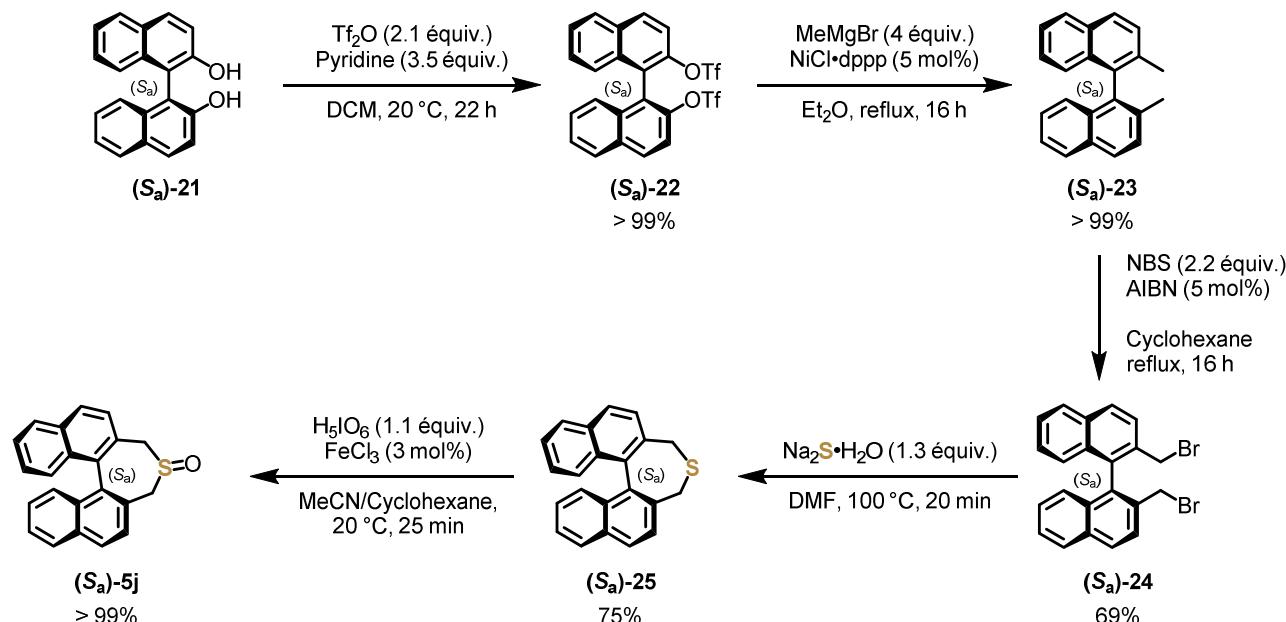
III - Autres sulfoxydes chiraux et dérivés pour la synthèse d'acides de Lewis basés sur le soufre S(IV)

1 - Sulfoxydes portés par un squelette binaphtyle à chiralité axiale

A - Synthèse du sulfoxyde et tentatives de fluoration oxydante

Dans le but d'augmenter le pouvoir de stéréoinduction des catalyseurs préparés, il est possible d'étendre la chiralité axiale des biphenylsulfoxydes. Cette stratégie a déjà été suivie dans le cadre de la fonctionnalisation des biphenylsulfoxydes en C5 (*vide supra*). Un autre moyen de procéder est d'utiliser des sulfoxydes sur un squelette binaphtyle à chiralité axiale à la place du biphenyle. Clayden *et al.* ont montré que ce type de sulfoxyde est difficile à préparer par la méthodologie de piégeage du réactif d'Andersen par un aryllithien.^[305] En effet la plupart du temps, seuls des rendements relativement faibles ont pu être obtenus, et les diastéréoisomères n'ont pas forcément pu être séparés.

Pour contourner ce problème, ainsi que celui de la diastéréotopicité des atomes de fluor de l'intermédiaire **6a**, la synthèse d'un sulfoxyde non stéréogène porté par un squelette binaphtyle a été entreprise (**Schéma 87**).



Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

Dans un premier temps, les deux groupements alcools du (*S_a*)-BINOL **21** ont été doublement convertis en groupements triflates, par réaction avec l'anhydride triflique. Un couplage croisé de Kumada, catalysé au nickel, entre ces aryltriflates et le réactif de Grignard méthylique a permis d'obtenir le composé diméthylé **23**. Ce dernier a été soumis à une dibromation radicalaire de Wohl-Ziegler pour obtenir le composé **24** avec un rendement de 69%. Une cyclisation du composé **24** avec du sulfure de sodium donne la dihydrothiépine **25**. Celle-ci peut enfin être oxydée en sulfoxyde. Le sulfoxyde **5j** ne possède que la chiralité axiale du binaphthyle, étant donné que le centre soufré n'est pas stéréogène. Ceci reste vrai pour le composé difluoré obtenu après oxydation par XeF_2 , ainsi que pour le fluorosulfoxonium correspondant.

Des essais d'oxydation du composé **5j** par XeF_2 ont été menés en employant 1 mol% de NEt_4Cl . La conversion du sulfoxyde **5j** est faible mais notable. Ces essais n'ont pas permis d'observer le signal typique de l'intermédiaire difluoré attendu par RMN ^{19}F (généralement singulet, > 60 ppm), mais de nombreux autres signaux pouvant correspondre, entre autres, à des atomes de fluor benzyliques (**Schéma 88**). Des signaux doublets apparaissent en effet autour de 6 ppm en RMN ^1H avec une constante de couplage d'environ 50 Hz – valeur qui correspond avec des signaux doublets trouvés en RMN ^{19}F aux alentours de -200 ppm. Des valeurs similaires ont été rapportées dans la littérature pour des α -fluoro-sulfoxydes^[306,307] et α -fluoro-thioéthers.^[224,308]

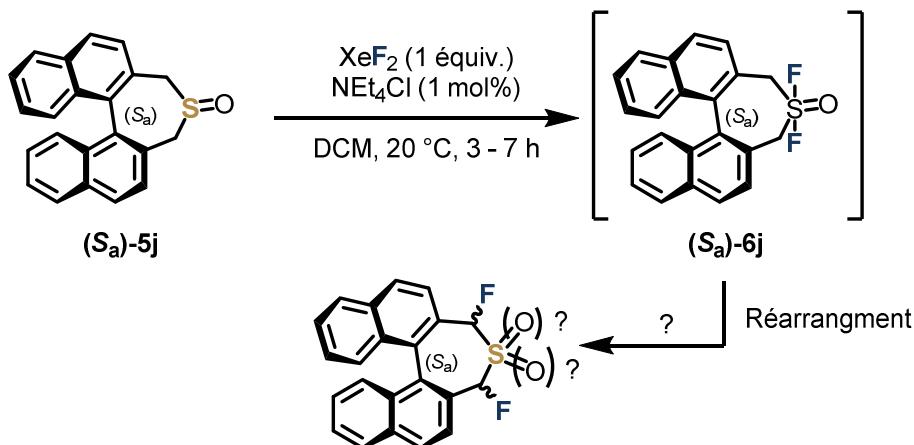


Schéma 88 Oxydation du sulfoxyde **5j** par XeF_2 et réaction indésirable observée

Cette fluoration des positions benzyliques peut être une conséquence d'un réarrangement de l'intermédiaire **6j**. Une élimination 1,2 de HF conduit à un intermédiaire qui peut se réarranger par migration 1,2 du fluor restant ou subir une addition de fluorure (provenant de HF) en α du soufre.^[308,309] Plusieurs produits ont été formés dans ce processus, et leur identification, incluant l'état d'oxydation final du soufre, n'a malheureusement pas abouti.

La réaction de thioéthers et sulfoxydes possédant des α -H avec XeF_2 , F_2 ou DAST a été décrite dans la littérature.^[225,308-310] Dans le cas des thioéthers et de leur réaction avec XeF_2 , des thioéthers α -fluorés sont formés, vraisemblablement *via* élimination de HF puis migration du

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

fluor depuis le soufre vers le carbone en α .^[225] La réaction de ce type de sulfoxydes avec DAST conduit également aux thioéthers α -fluorés, par un réarrangement de type Pummerer. La présence ou l'addition en fin de réaction d'une amine semble toutefois cruciale pour la réduction *in situ* des sulfoxydes en thioéthers.^[308] En effet, aucune réduction vers le thioéther n'est observée par les auteurs lorsque la fluoration du sulfoxyde est réalisée par du fluor élémentaire.^[309]

Notons que les quantités de catalyseur NEt_4Cl employées sont, *a posteriori*, bien évidemment insuffisantes pour obtenir une conversion satisfaisante. La fluoration du sulfoxyde **5j** n'a pas été retentée par la suite.

B - Perspectives

Un moyen envisagé pour contourner le problème des protons en position α a été de profiter du réarrangement décrit pour perfluorurer les positions benzyliques. Un unique essai de perfluoruration des positions benzyliques a été entrepris sur un substrat modèle : le sulfure de dibenzyle **26** (**Schéma 89**).

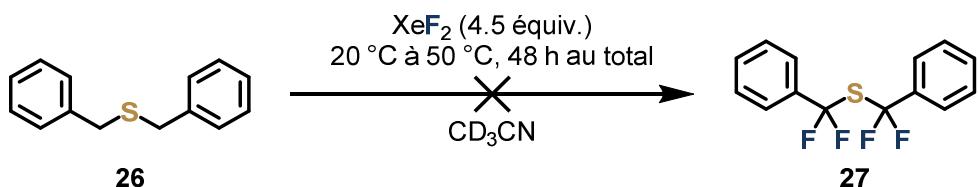


Schéma 89 Perfluoruration du thioéther **26** par XeF_2

La conversion du réactif est complète et des signaux de fluor benzylique sont observables par RMN ^{19}F lorsque l'échantillon est manipulé sous atmosphère inerte : doublets à environ -150 ppm ($^2J \approx 55 \text{ Hz}$)^[225] pour une position benzylique monofluorée (6.7 ppm en RMN ^1H) ; singulet à -72 ppm^[311] et -78 ppm pour les positions benzyliques difluorées.

Ces signaux disparaissent malheureusement directement après traitement aqueux. Cette même observation a déjà été faite, et Kaneko *et al.* suggèrent d'oxyder directement les α -fluorothioéthers en sulfoxydes ou sulfones correspondants pour éviter leur dégradation.^[309] Appliquer cette technique au thioéther **26** n'a pas été testé. De même, aucune tentative de perfluoruration des positions benzyliques du dibenzylsulfoxyde n'a été menée.

Même si la perfluoruration du dibenzylsulfoxyde et, par extension du sulfoxyde **5j**, venait à fonctionner, le sulfoxyde obtenu perdrat probablement trop en densité électronique. Son oxydation par XeF_2 risquerait alors d'être bien plus difficile et demanderait des conditions plus dures. Ceci signifierait en particulier qu'une quantité importante de chlorure d'ammonium serait probablement nécessaire pour faire fonctionner la réaction.

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

2 - Sulfoxydes à chiralité planaire

A - [2.2]Paracyclophanes

La nécessité d'accéder à des sulfoxydes possédant au moins un élément de chiralité en dehors du centre soufré nous a conduit à explorer le potentiel de sulfoxydes à chiralité planaire.

La première génération de sulfoxydes à chiralité planaire étudiée concerne des sulfoxydes liés à un squelette [2.2]paracyclophane. Pour accéder à de tels composés, le [2.2]paracyclophane a dans un premier temps été bromé en position 4.^[312] Le composé **29** a été obtenu sous forme d'un mélange racémique. Celui-ci a subi un échange brome-lithium, pour finalement être piégé par le réactif d'Andersen **4**.^[313] Deux diastéréoisomères du sulfoxyde **5k** ont été obtenus. Ceux-ci ont pu être facilement isolés et séparés par chromatographie sur gel de silice (**Schéma 90**).

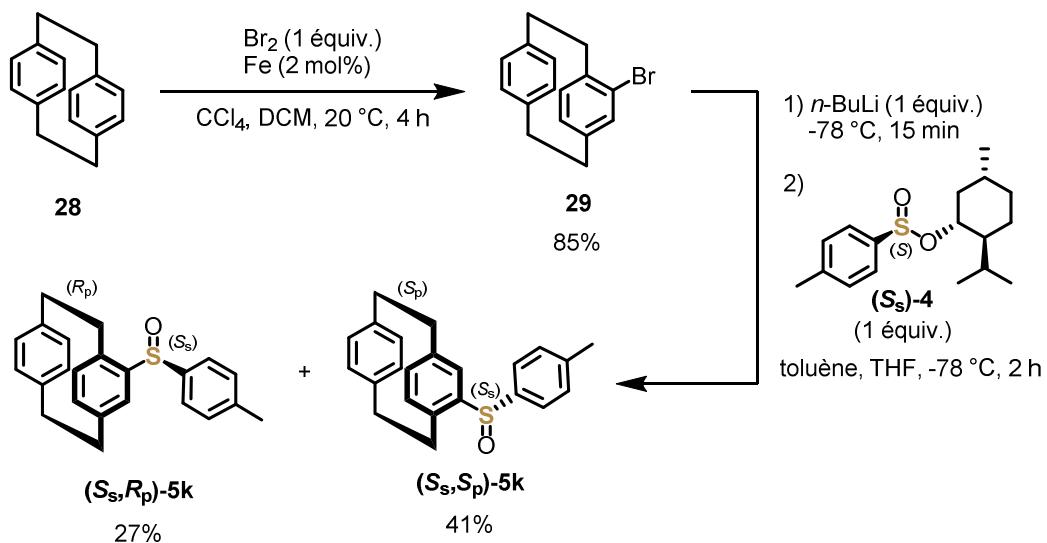


Schéma 90 Voie de synthèse des 4-sulfinyl[2.2]paracyclophanes **5k**

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

Des sels de fluorosulfoxonium ont été préparés à partir des sulfoxydes **5k** obtenus (**Schéma 91**).

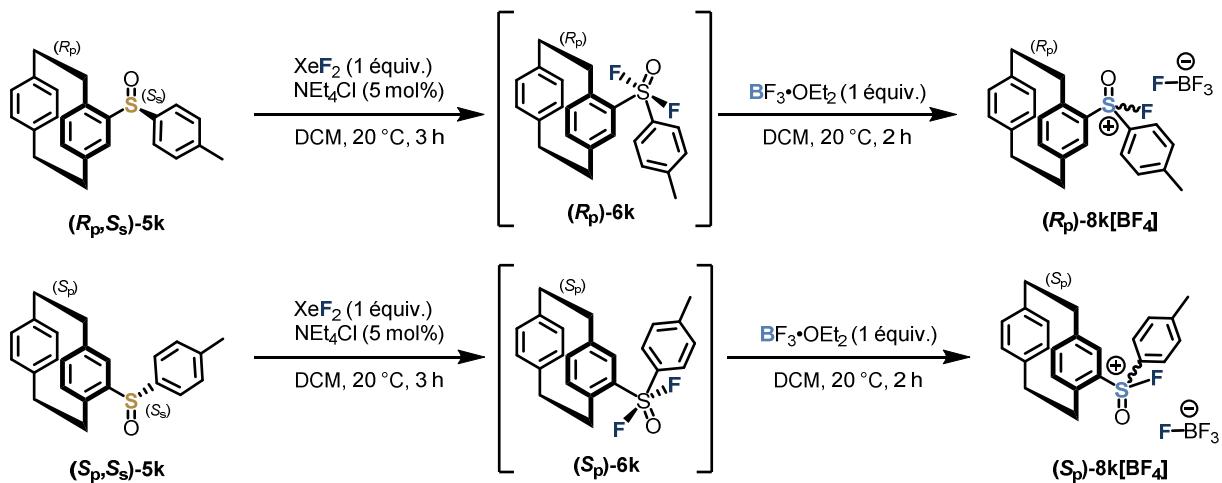


Schéma 91 Synthèse du tétrafluoroborate de fluorosulfoxonium dérivé du sulfoxyde à chiralité planaire **8k[BF4]**

La méthodologie d'*Umpolung* a été appliquée indépendamment à chacun des diastéréoisomères (*S_s,R_p*) et (*S_s,S_p*) du sulfoxyde **5k**, sans tenter d'observer ou d'isoler l'intermédiaire oxyde de difluorosulfurane **6k**. Après ajout de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ à température ambiante, deux signaux caractéristiques de cations fluorosulfoxonium ont été détectés en RMN ^{19}F , à environ +42 et +32 ppm. Ces signaux ont été attribués aux deux diastéréoisomères (et leurs énantiomères respectifs dans le second cas) du sel de fluorosulfoxonium **8k[BF₄]**. Les sels de fluorosulfoxonium obtenus sont majoritaires, bien que la conversion du sulfoxyde **5k** semble incomplète. Le ratio diastéréoisomérique a été déterminé par intégration des signaux en RMN ^{19}F et est de 52:48. Ce ratio est plus faible que dans le cas du biphenylsulfoxyde à chiralité axiale **5a**, indiquant que le squelette [2.2]paracyclophane est un moins bon inducteur de chiralité dans ce cas-là. La réaction d'abstraction de fluorure n'a pas été conduite à plus basse température. L'activité catalytique des sels **8k[BF₄]** n'a pas été évaluée.

B - Ferrocène

Les sulfoxydes chiraux sont des précurseurs classiques de métallocènes à chiralité planaire par une stratégie de désymétrisation.^[314] Un sulfoxyde énantiopur est installé sur le squelette métallocène (métal = Fe, Co, Ru etc.) et peut diriger une *ortho*-fonctionnalisation de façon diastéréosélective. Le produit obtenu possède finalement une chiralité planaire contrôlée.

Cette stratégie a été poursuivie dans le but de préparer des sulfoxydes portés par un squelette ferrocényle à chiralité planaire. La synthèse de ces sulfoxydes a été entièrement décrite et reproduite, de manière à obtenir différents substrats (**Schéma 92**).^[315-317]

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

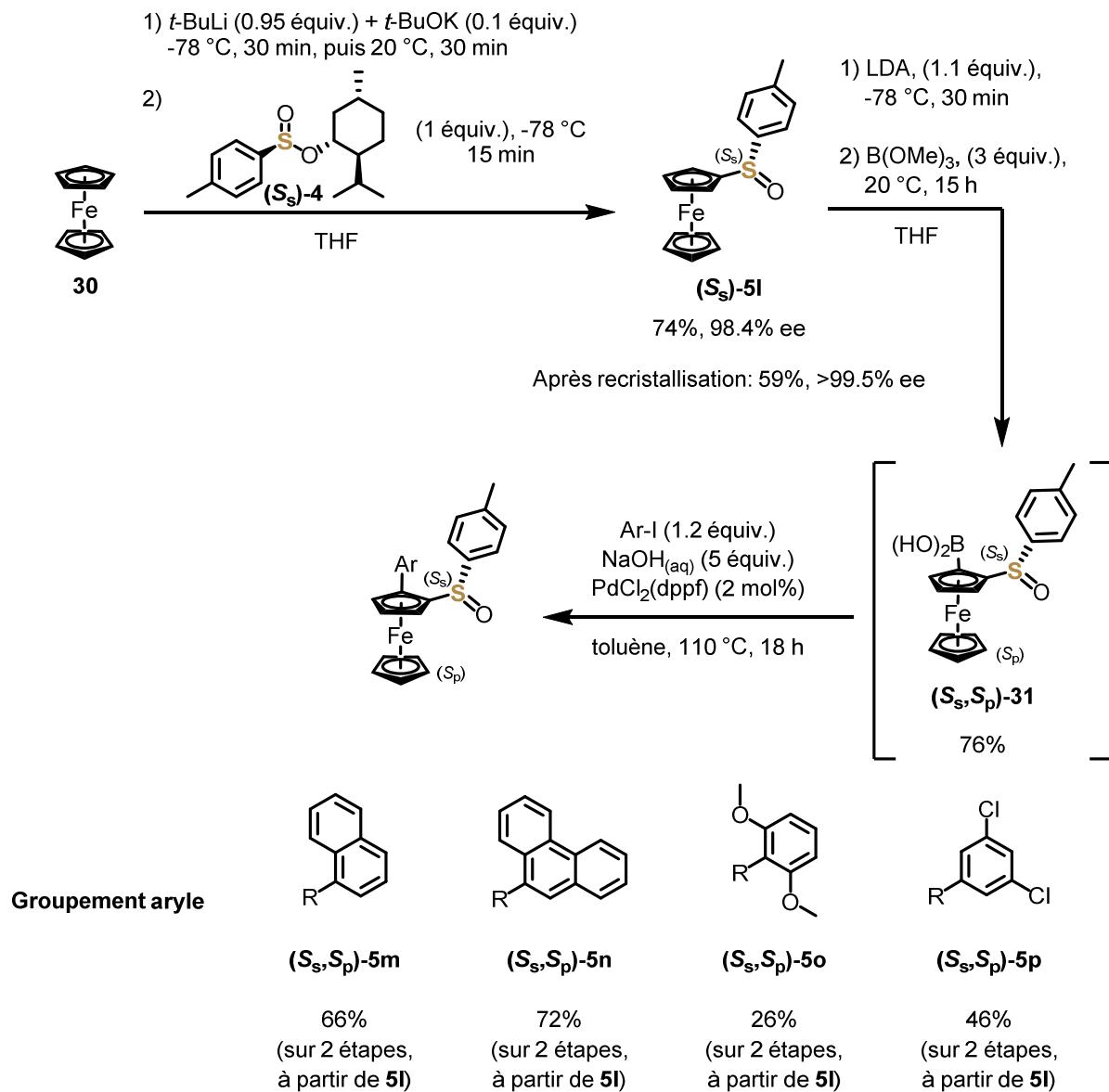


Schéma 92 Préparation des ferrocénylsulfoxydes à chiralité planaire **5m** à **5p**

Le ferrocène **30** est d'abord métallé par action de la base dite de Schlosser (*t*-BuLi + *t*-BuOK)^[318] et l'espèce organométallique est piégée par le réactif d'Andersen **4**. Le sulfoxyde **5l** peut être obtenu sous forme énantiopure après recristallisation. Une *ortho*-lithiation diastéréosélective suivie du piégeage par B(OMe)₃ conduit après hydrolyse à l'acide boronique **31**. Celui-ci n'est pas obtenu avec une pureté satisfaisante, mais peut être engagé directement dans un couplage de Suzuki-Miyaura, fournissant les sulfoxydes **5m** à **5p** avec des rendements satisfaisants. Ces sulfoxydes sont obtenus sous forme diastéréopure et énantiopure.

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

Des essais de préparation de sels de fluorosulfoxonium à partir du sulfoxyde **5l** et du sulfoxyde à chiralité planaire **5m** ont été menés (**Schéma 93**). Les sulfoxydes **5n** à **5p** n'ont pas été employés lors des études suivantes. Ils seront toutefois mentionnés au **Chapitre 3** de ce manuscrit.

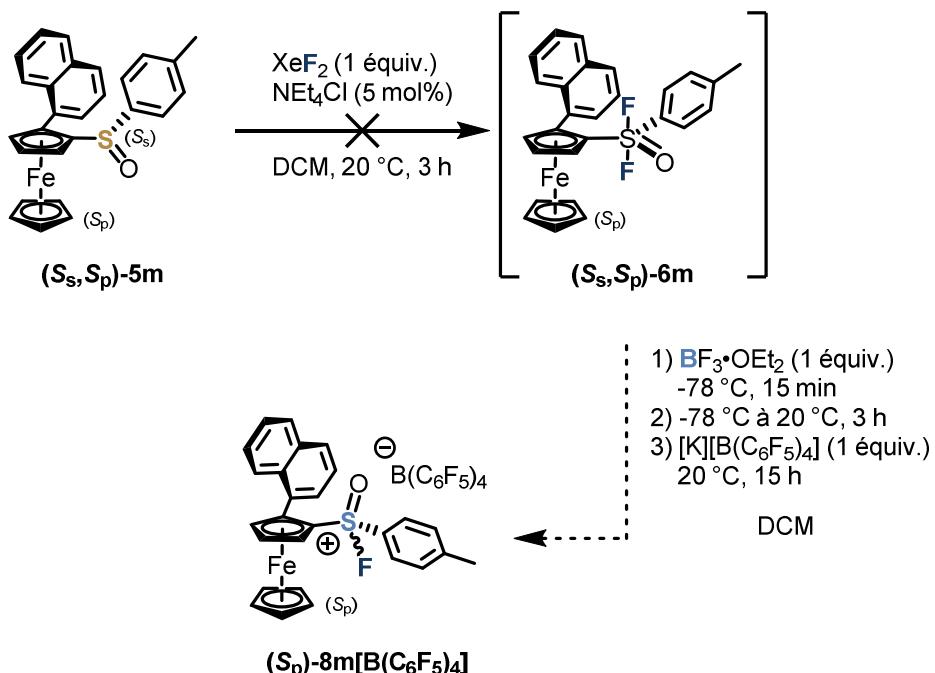


Schéma 93 Réaction du sulfoxyde **5m** avec XeF_2

Le traitement de **5m** par XeF_2 résulte en un changement immédiat de couleur de la solution, qui passe de l'orange au vert foncé/marron. Après traitement par $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ et tentative directe de métathèse anionique, aucun signal correspondant à un cation fluorosulfoxonium n'a pu être observé en RMN ^{19}F . Le spectre RMN ^1H présente un mélange complexe de signaux mal résolus, typiques de composés organométalliques paramagnétiques. Le changement de couleur observé traduit probablement l'oxydation du ferrocène $\text{Cp}_2\text{Fe}(\text{II})$ en cation ferrocénium $\text{Cp}_2\text{Fe}(\text{III})^+$. Ces ions sont effectivement paramagnétiques et sont de bons oxydants mono-électroniques, pouvant être utilisés en synthèse organique.^[319] Le traitement du ferrocénylsulfoxyde non substitué **5l** par XeF_2 donne un résultat similaire, traduisant l'oxydation chimiosélective du $\text{Fe}(\text{II})$ plutôt que du $\text{S}(\text{IV})$. De même, une tentative de fluoration directe du sulfoxyde **5l** par $[\text{F-Xe}][\text{OTf}]$ (voir **Chapitre 5**) a conduit à un mélange complexe présentant des signaux typiques de produits paramagnétiques.

La conclusion de ces résultats est que les sulfoxydes doivent posséder un potentiel d'oxydation largement supérieur au ferrocène. Tenter d'abaisser ce potentiel d'oxydation en augmentant la densité électronique du sulfoxyde semble compliqué, étant donné que le groupement cyclopentadiényle est déjà relativement riche en électrons.

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

Bien que l'idée de préparer des sels de fluorosulfoxonium sur squelette ferrocényle à chiralité planaire semble infaisable, il est possible de tirer profit des sulfoxydes **5m** à **5p** préparés. Par un échange sulfoxyde-métal puis piégeage par un précurseur de phosphine, il est possible de préparer des monophosphines à chiralité planaire.^[320,321] Celles-ci pourraient alors être converties en sels de fluorophosphonium à chiralité planaire, tout en se passant des problèmes de chimiosélectivité rencontrés ici.^[322] Cette stratégie a été poursuivie et est présentée au **Chapitre 3** de ce manuscrit.

3 - Acides de Lewis générés à partir d'autres composés du soufre(IV)

A - Sulfinates et sulfites

Stephan *et al.* ont montré qu'il est possible d'augmenter la stabilité des cations phosphonium électrophiles (EPCs) vis-à-vis de l'air ambiant et de l'humidité en substituant la liaison P-F fortement sensible à l'hydrolyse des sels de fluorophosphonium, par une liaison P-OAr (voir **Chapitre 1**). L'acidité de Lewis de ces cations phosphonium s'en trouve cependant réduite.^[158,165]

Sans pouvoir se passer de la liaison S-F des cations fluorosulfoxonium jusqu'à présent, des tests préliminaires de difluoration par XeF_2 d'autres composés du soufre(IV) ont été menés, dans le but d'accéder à des cations du soufre(VI) potentiellement plus stables.

Dans un premier temps, le réactif d'Andersen **4**, a été mis en réaction avec XeF_2 (**Schéma 94**).

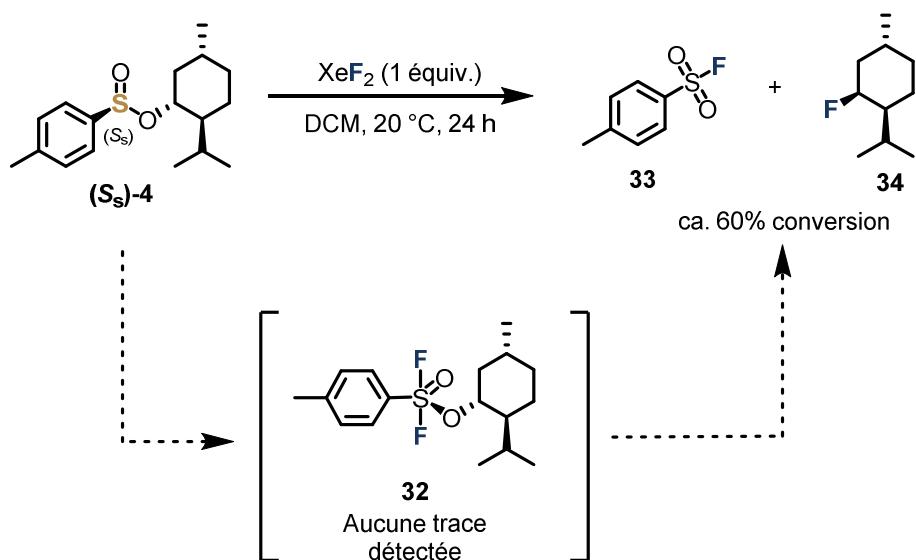


Schéma 94 Oxydation du réactif d'Andersen **4** par XeF_2 et réaction indésirable observée

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

Après 24 h à température ambiante, bien que la conversion des réactifs n'ait pas été totale, les seuls produits détectables sont la *p*-tolylfluorosulfone **33** et le fluorure de menthyle **34**. Ces produits sont probablement issus d'un réarrangement de type Arbusov, déjà observé pour des dialkylsulfites.^[323]

Il est conceivable que ce type de réarrangement parasite ne puisse être possible pour un diarylsulfite. C'est donc dans cette hypothèse qu'a été préparé le sulfite de binaphtyle **35** en une étape à partir du BINOL racémique **21** et du chlorure de thionyle (**Schéma 95**).^[324]

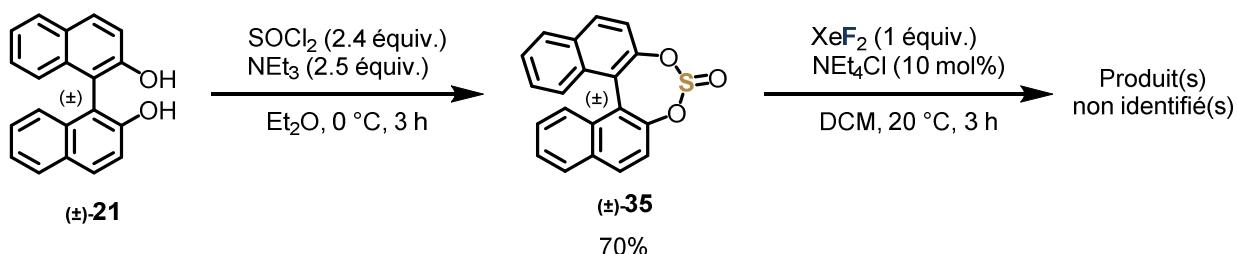


Schéma 95 Préparation du sulfite de binaphtyle **35**

La réaction du composé **35** avec XeF_2 est rapide et se traduit par un immédiat changement de couleur de la solution, qui passe d'incoloré à rouge/violet. L'analyse RMN ^{19}F ne montre aucun signal, mise à part les signaux correspondants à du difluorure de xénon non converti. Malheureusement, le ou les produits de cette réaction n'ont pas pu être identifiés.

B - Sulfilimines

Les sulfilimines, de formule brute générale $\text{R}_2\text{SNR}'$ sont les homologues azotés des sulfoxydes R_2SO . Ces dérivés de soufre(IV) peuvent également être oxydés pour donner les homologues azotés des sulfones R_2SO_2 : les sulfoximines $\text{R}_2\text{SONR}'$.^[325]

Il est possible d'imaginer préparer des acides de Lewis, chiraux ou non, par *Umpolung* de sulfilimines en utilisant une voie similaire à celle employée pour préparer les sels de fluorosulfoxonium. L'utilisation du sel de fluoroiminosulfonium $[\text{Ph}_2\text{SFNMe}][\text{BF}_4]$ a été rapportée, mais aucun détail sur sa préparation n'est donné.^[326,327]

De telles espèces ont un intérêt supplémentaire par rapport aux sulfoxydes, puisqu'il est théoriquement possible d'introduire un groupement R' fortement encombrant et/ou chiral, attaché à l'atome d'azote. Une des méthodes les plus classiques pour préparer les sulfilimines

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

dites « libres » R_2SNH se décompose en deux étapes.^[328,329] Une troisième étape permet d'accéder aux N -alkylsulfilimines (**Schéma 96**).^[330]

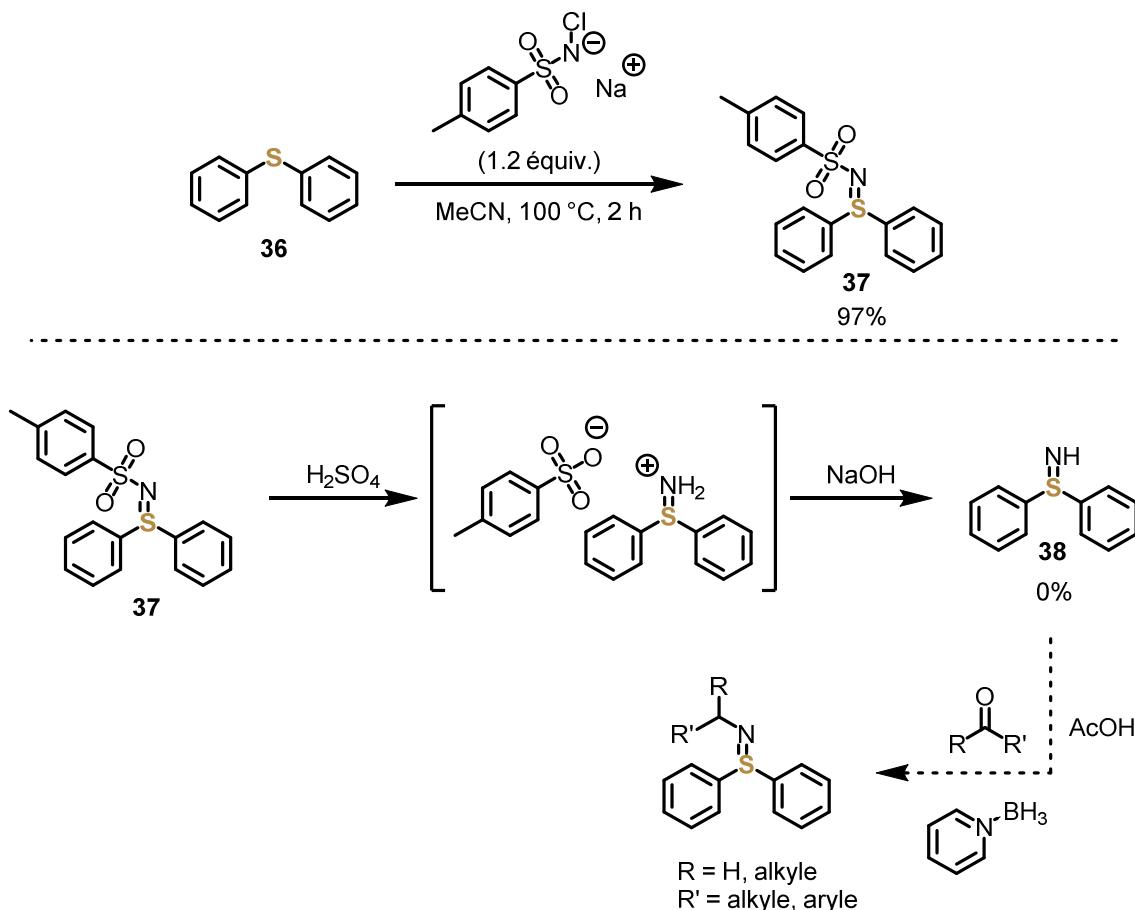


Schéma 96 Préparation de dérivés diphénylsulfilimine

Dans un premier temps, une N -arylsulfonylsulfilimine est préparée à partir du thioéther correspondant. Ce dernier est oxydé par l'action d'un N -chlorosulfonamide, typiquement la chloramine T. La N -tosylsulfilimine **37** obtenue peut, en théorie, être déprotégée par l'action de l'acide sulfurique. Le sel de tosylate correspondant est alors ramené à pH basique pour obtenir la sulfilimine « libre » **38**. Nous n'avons pas réussi à reproduire les résultats de la littérature pour la déprotection et l'isolation de la diphénylsulfilimine Ph_2SNH . La dernière étape de la synthèse des N -alkylsulfilimines n'a donc pas pu être entreprise.

La sulfilimine tosylée **37** ne réagit quasiment pas avec XeF_2 après plusieurs jours à température ambiante, avec ou sans ajout de chlorure d'ammonium NEt_4Cl pour catalyser la réaction (**Schéma 97**). Différents signaux apparaissent lentement en RMN ^{19}F à +65 et +73 ppm. La conversion étant restée trop faible, nous n'avons pas pu déterminer si ces signaux correspondaient au composé difluoré **39** attendu. L'atome de soufre de la sulfilimine **37** est probablement trop difficilement oxydable dans ce cas-ci, sa densité électronique étant

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

vraisemblablement fortement abaissée par le caractère électroattracteur du groupement *N*-tosyle.

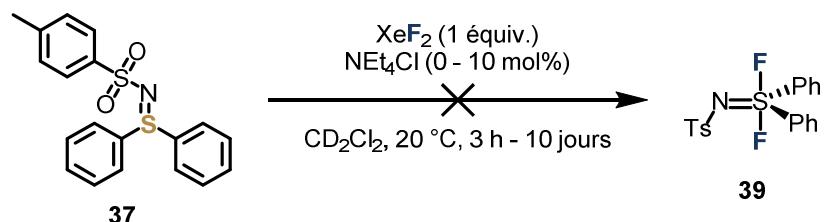


Schéma 97 Tentatives de fluoration oxydante de la sulfilimine tosée **37**

À la lumière de ces résultats, nous avons entrepris de synthétiser un dérivé de sulfilimine dont l'atome de soufre serait plus riche en électrons et donc plus facilement oxydable. De nombreux groupements R peuvent être introduits sur l'atome d'azote par une stratégie alternative à celle envisagée auparavant. En effet, après activation électrophile de l'oxygène d'un sulfoxyde, celui-ci peut être formellement substitué par n'importe quelle amine (**Schéma 98**).

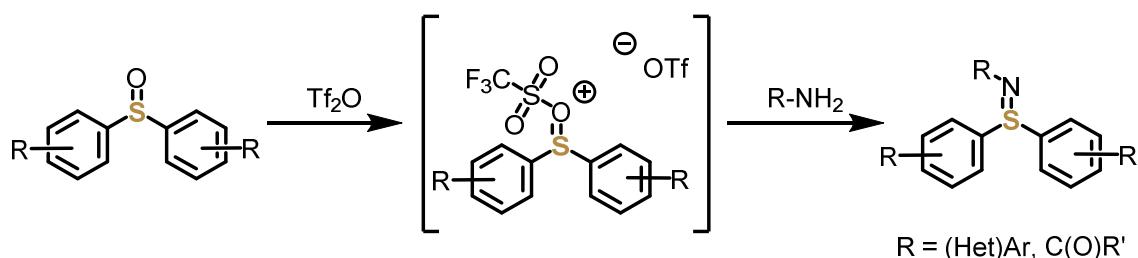


Schéma 98 Préparation de sulfilimines par substitution formelle de l'atome d'oxygène de sulfoxydes

Cette méthodologie n'a quasiment été employée qu'avec des amides primaires ($\text{R} = \text{C}(\text{O})\text{R}'$) en tant que nucléophiles, dans le cas des diarylsulfilimines. À notre connaissance, seuls deux autres nucléophiles ont été utilisés pour cette transformation : la pentafluoroaniline^[331] et la 2-pyridylamine.^[332] Cette stratégie n'a jamais été décrite pour de simples alkylamines.

Nous avons choisi de synthétiser la *N*-isopropylsulfilimine **40** par réaction du diphenylsulfoxyde **5b** avec l'isopropylamine, après activation par l'anhydride trifluoro (Schéma 99). Cette sulfilimine possède des protons en positions α et β de l'azote et a été choisie en conséquence : il devrait être relativement aisément de détecter d'éventuelles réactions secondaires dues à ces protons lors de la réaction de fluoruration avec XeF_2 .

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

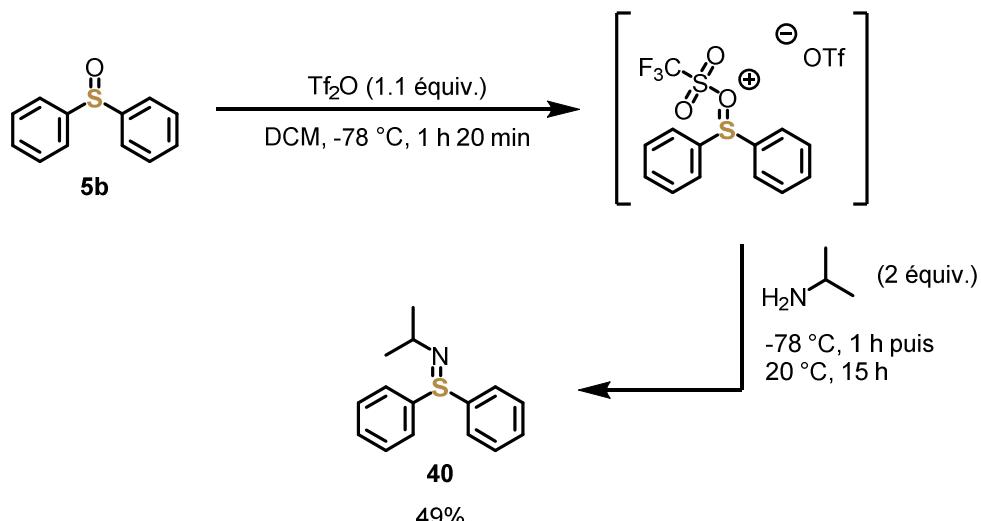


Schéma 99 Synthèse de la *N*-isopropylsulfilimine **40** à partir du sulfoxyde **5b**

La réaction de la sulfilimine **40** avec XeF_2 est très rapide à température ambiante et ne nécessite pas l'ajout de catalyseur chlorure d'ammonium. La conversion est totale après 30 min (**Schéma 100**).

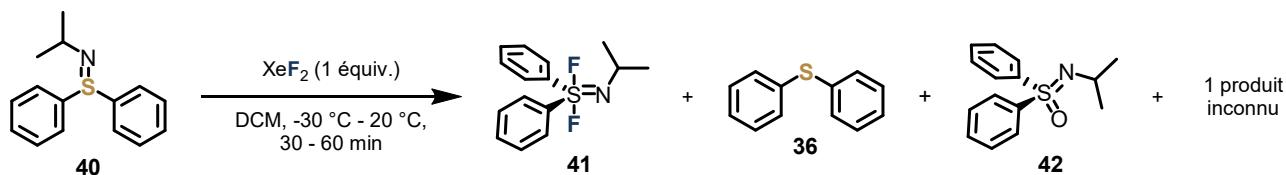


Schéma 100 Réaction de la sulfilimine **40** avec XeF_2

Quatre produits sont principalement formés, dont l'un est la sulfoxime Ph_2SONR **42**, analogue azoté des sulfones, vraisemblablement produite par hydrolyse d'un intermédiaire fluoré du soufre(VI). La sulfoxime est le produit dont la quantité est la plus faible sur tous ceux formés. De manière surprenante, une quantité non négligeable de thioéther Ph_2S a également été observée. La nature des deux autres produits, formés en plus grandes quantités, est restée indéterminée. Toutefois, un de ces produits semble traduire la fluoration des positions alkyles, puisqu'il porte un groupement $-\text{CHF}_2$. On retrouve effectivement un triplet ($^2J_{\text{H-F}} = 54.7 \text{ Hz}$) à environ 6 ppm en RMN ^1H ainsi qu'un doublet dédoublé dédoublé ($^2J_{\text{F-F}} = 291 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-H}} = 53.9 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{F-H}} = 10.2 \text{ Hz}$) à -132 ppm en RMN ^{19}F . Le produit formé en majorité pourrait correspondre au produit difluoré **41** attendu, bien qu'aucun signal correspondant n'ait été observé en RMN ^{19}F entre -250 et $+150 \text{ ppm}$.

Réaliser la même réaction à plus basse température (0°C ou -30°C) donne également une conversion totale en une heure. Le milieu réactionnel est plus propre, et le produit majoritaire - supposément l'intermédiaire difluoré **41** - est obtenu avec peu de sous-produits : le thioéther **36** ainsi que le produit de fluoration des positions alkyles ne sont pas observés. Même dans ce

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

cas, seul un signal singulet de faible intensité est observé en RMN ^{19}F , à -125 ppm. Ceci ne correspond vraisemblablement pas aux signaux de **41**.

L'ajout de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ a été réalisé à température ambiante, mais aucun signal pouvant correspondre au cation fluoroiminosulfonium **43** (attendu entre 0 et +100 ppm en RMN ^{19}F , par analogie avec les cations fluorosulfoxonium) n'a pu être observé. Lorsque cet ajout est réalisé à -30 °C en revanche, un signal doublet à +49 ppm ($^4J_{F-H} = 6.4$ Hz) est bien observé. Un seul autre produit est présent dans le milieu réactionnel d'après le spectre RMN ^1H , en quantités similaires. Ce produit correspond vraisemblablement à un complexe de la sulfilimine de départ et de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$. Le spectre RMN de ce complexe préparé indépendamment correspond à celui obtenu après la réaction (**Schéma 101**).

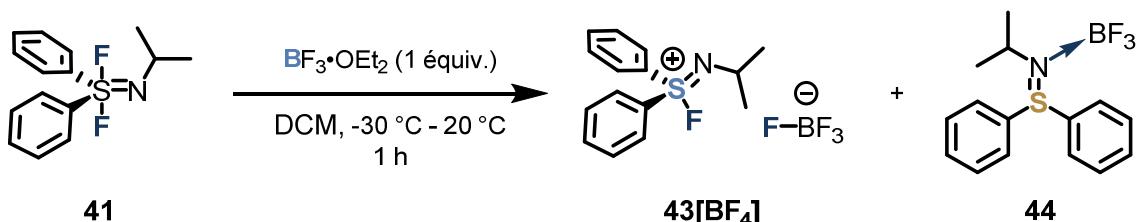


Schéma 101 Abstraction de fluorure à partir de **41** pour donner le sel de fluoroiminosulfonium **43[BF₄]**

La présence du complexe de coordination **44** est surprenante puisque la conversion de la sulfilimine de départ était théoriquement complète dans les conditions réactionnelles mises en œuvre.

Le sel de fluoroiminosulfonium **43[BF₄]** n'a pas pu être purifié malgré différentes tentatives de lavage ou de cristallisation. Comme dans le cas des sulfoxydes le complexe de coordination entre la base de Lewis de départ et l'acide de Lewis employé (ici $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$) est indésirable et son élimination est difficile. La métathèse anionique permettant de substituer l'anion BF_4^- par l'anion $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$ fonctionne, mais nous n'avons pas évalué l'activité catalytique des sels de fluoroiminosulfonium obtenus.

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

IV - Conclusion

Ce chapitre était consacré à l'*Umpolung* de bases de Lewis chirales basées sur des composés du soufre(IV) pour accéder à des cations fluorés acides de Lewis. Cette méthodologie en deux étapes débute par la fluororation oxydante des bases de Lewis pour obtenir des espèces difluorées du soufre(VI) de géométrie bipyramide trigonale. Un acide de Lewis externe, accepteur d'ion fluorure, peut réagir avec ce type d'intermédiaires pour produire des cations fluoro-onium fortement acides de Lewis. Cette stratégie n'a jusqu'à présent été appliquée qu'à des sulfoxydes achiraux. Les espèces finalement obtenues peuvent être utilisées en catalyse acide de Lewis.

Nos études ont débuté par l'*Umpolung* de biphenylsulfoxydes possédant une chiralité axiale contrôlée. Les sulfoxydes diastéréopurs **5a** employés peuvent être efficacement convertis en sels de fluorosulfoxonium correspondants. Toutefois, le passage par l'intermédiaire oxyde de difluorosulfurane **6a** érode la chiralité centrale du soufre, et le sel de fluorosulfoxonium obtenu par la suite se trouve sous forme d'un mélange de diastéréoisomères. La diastéréosélectivité de cette réaction d'abstraction de fluorure dépend de facteurs externes, tels que la température et la nature de l'acide de Lewis choisi.

L'activité catalytique des sels de fluorosulfoxonium a été évaluée pour des réactions d'hydroarylation d'oléfines prochirales. La nature du contre-ion des cations acides de Lewis s'est révélée être d'une influence capitale : seul l'anion faiblement coordinant $B(C_6F_5)_4^-$ permet aux cations acides de Lewis de montrer une bonne activité catalytique. Cet anion peut être installé par métathèse anionique. Cette méthodologie permet d'accéder aux sels de fluorosulfoxonium **8[B(C₆F₅)₄]** en trois étapes (par rapport à deux précédemment), mais avec un meilleur rendement global et en utilisant uniquement des réactifs disponibles commercialement.

Une réaction modèle permet de démontrer que le catalyseur chiral **8a[B(C₆F₅)₄]** est au moins aussi efficace que le catalyseur achiral de Stephan *et al.* **8b[B(C₆F₅)₄]**. L'acide **8a[B(C₆F₅)₄]** n'apporte cependant aucun excès énantiomérique dans toutes les réactions et conditions testées. La pureté stéréoisomérique de ce catalyseur n'était cependant pas bonne, puisqu'il existait sous forme d'un mélange de diastéréoisomères. La chiralité de l'axe biphenylique est bien contrôlée mais n'est manifestement pas suffisante pour créer de la stéréosélectivité. Il resterait à préparer et à démontrer que le catalyseur **8a[B(C₆F₅)₄]** parfaitement stéréopur pourrait induire de la stéréosélectivité. Dans ce cas, cela prouverait que la chiralité du soufre est cruciale et complémentaire de celle de l'axe biphenylique.

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

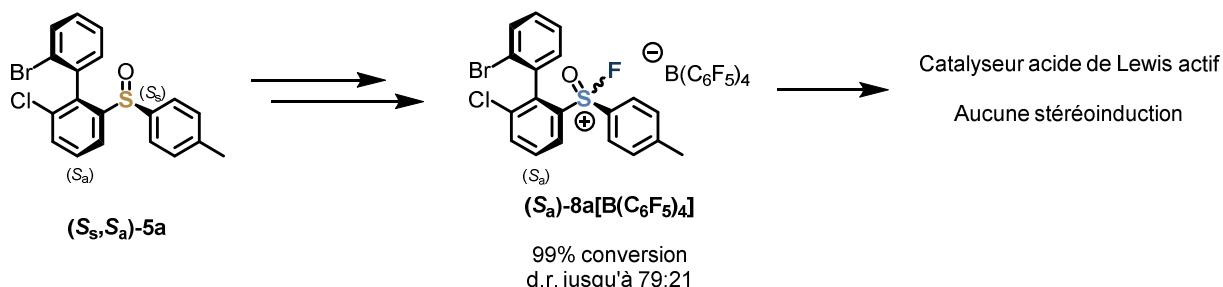


Schéma 102 Bilan pour l'Umpolung et l'emploi en catalyse des acides de Lewis issus du sulfoxyde **5a**

Originellement dans le but d'améliorer la stéréoinduction de nos sels de fluorosulfoxonium chiraux, le sulfoxyde **5a** a été fonctionnalisé en position 5 afin d'étendre sa chiralité. Après *ortho*-lithiation, différents électrophiles peuvent être introduits en position 5. La bromation en C5 est de loin la méthodologie la plus efficace, et elle permet d'introduire davantage de diversité. Un double couplage de Suzuki-Miyaura permet notamment d'accéder à des structures téraphénylsulfoxydes à chiralité axiale contrôlée **5i** par un mécanisme de dédoublement cinétique dynamique. Dans le cadre d'un projet commun avec le Prof. Jan Paradies (Universität Paderborn, Allemagne), le sulfoxyde **5i** a été transformé en sel de trifluoroborate **[K]18** énantiopur.

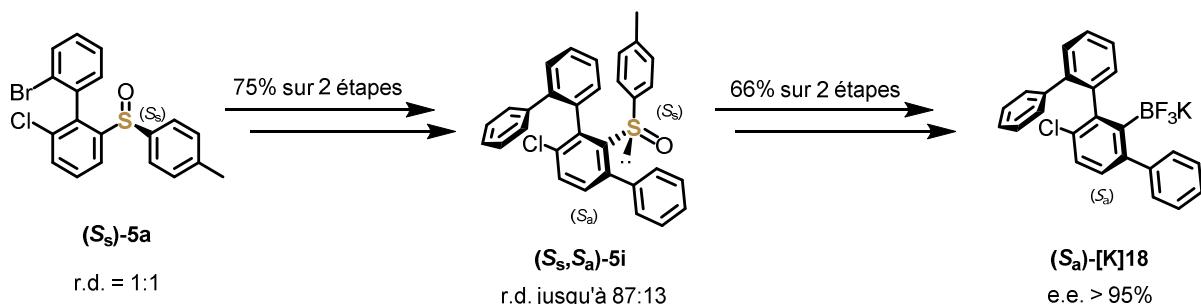


Schéma 103 Bilan pour la fonctionnalisation en C5 du sulfoxyde **5a** et sa transformation en sel de trifluoroborate

Enfin, d'autres composés du soufre(IV) ont été étudiés pour l'accès à des acides de Lewis. Avec XeF₂, les sulfoxydes **5k**, **5l** et **5m**, le sulfinate **4** ou encore le sulfite **35** ne réagissent pas avec la chimiosélectivité espérée. Leur *Umpolung* n'a pas pu être conduite.

Les sulfilimines sont des candidats prometteurs, puisque le sel de fluoroiminosulfonium **43[BF₄]** a pu être formé. Sa synthèse reste à être optimisée, et son activité catalytique n'a pas été évaluée pour le moment. Ce type de composés est très intéressant puisque la chiralité pourrait être facilement introduite sur le groupement porté par l'azote lors de la synthèse des sulfilimines. Une grande variété de sels de fluoroiminosulfonium chiraux pourrait être rapidement accessible, sans besoin d'avoir un centre soufré stéréogène.

Chapitre 2

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le soufre(IV)

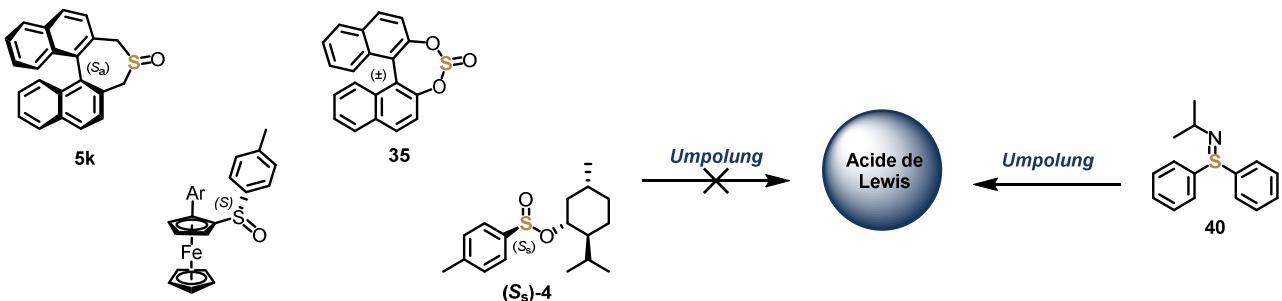


Schéma 104 Bilan pour l'*Umpolung* d'autres composés du soufre(IV)

CHAPITRE 3

Umpolung de bases de Lewis
chirales basées sur le
phosphore(III)

Chapitre 3

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le phosphore(III)

Sommaire

<u>I - UMPOLUNG DE DÉRIVÉS FERROCÉNYLPHOSPHINES À CHIRALITÉ PLANAIRE</u>	<u>161</u>
1 - PHOSPHINES CHIRALES ET PRÉCÉDENTS DANS LA LITTÉRATURE	161
2 - PRÉPARATION DES SELS DE FLUOROPHOSPHONIUM À CHIRALITÉ PLANAIRE.....	165
3 - APPLICATIONS EN CATALYSE « ÉNANTIOSÉLECTIVE »	166
4 - DISCUSSION DE LA RÉACTIVITÉ DU SEL DE FLUOROPHOSPHONIUM À CHIRALITÉ PLANAIRE ÉTUDIÉ..	171
<u>II - UMPOLUNG DE DÉRIVÉS DE DIPHOSPHINES CHIRALES</u>	<u>175</u>
1 - DIPHOSPHINES CHIRALES ET PRÉCÉDENTS DANS LA LITTÉRATURE	175
2 - SYNTHÈSE DES SELS DE BIS(FLUOROPHOSPHONIUM).....	176
3 - APPLICATIONS EN CATALYSE « ÉNANTIOSÉLECTIVE »	179
4 - CONCLUSION.....	180
<u>III - CONCLUSION</u>	<u>182</u>

Chapitre 3

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le phosphore(III)

I - *Umpolung* de dérivés ferrocénylphosphines à chiralité planaire

Afin de préparer des acides de Lewis chiraux non métalliques par *Umpolung* de bases de Lewis chirales énantiopures, diverses structures de sulfoxydes ont été testées jusqu'à présent. Un inconvénient majeur de ces espèces est le fait que de nombreux sulfoxydes possèdent un centre soufré stéréogène, qui perd sa chiralité après réaction avec XeF_2 . Ceci nous a conduit à privilégier des structures diastéréoisomériques afin de garder le contrôle sur au moins un élément de chiralité. Cette stratégie a finalement compliqué la synthèse de catalyseurs bien définis stéréochimiquement.

Les phosphines ont l'avantage de posséder trois groupements organiques contrairement aux sulfoxydes qui n'en possèdent que deux. Il est donc possible d'attacher un groupement chiral à une phosphine tout en gardant deux groupements identiques, c'est-à-dire sans rendre l'atome de phosphore stéréogène.

1 - Phosphines chirales et précédents dans la littérature

Il existe un certain nombre de monophosphines chirales énantiopures, qui sont parfois disponibles commercialement. Celles-ci sont toutefois nettement moins populaires que les diphosphines chirales (*vide infra*). Les phosphines *P*-stéréogènes sont à proscrire dans notre cas, étant donné le passage par un intermédiaire difluorophosphorane de géométrie bipyramide trigonale. Le passage par cet intermédiaire éroderait la chiralité centrale de la phosphine *P*-stéréogène. L'accès à un cation fluorophosphonium énantiopur est vraisemblablement difficile par cette méthode, comme dans le cas des sulfoxydes chiraux simples.

Les monophosphines chirales font partie d'une classe de composés de symétrie C_1 intervenant notamment en chimie organométallique où elles servent de ligands chiraux pour des métaux de transition. Deux classes peuvent être distinguées : les ligands monodentates^[280,333,334] et les ligands bidentates, où un autre hétéroatome est présent et capable de coordiner le métal (**Figure 36**).^[335,336]

Chapitre 3

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le phosphore(III)

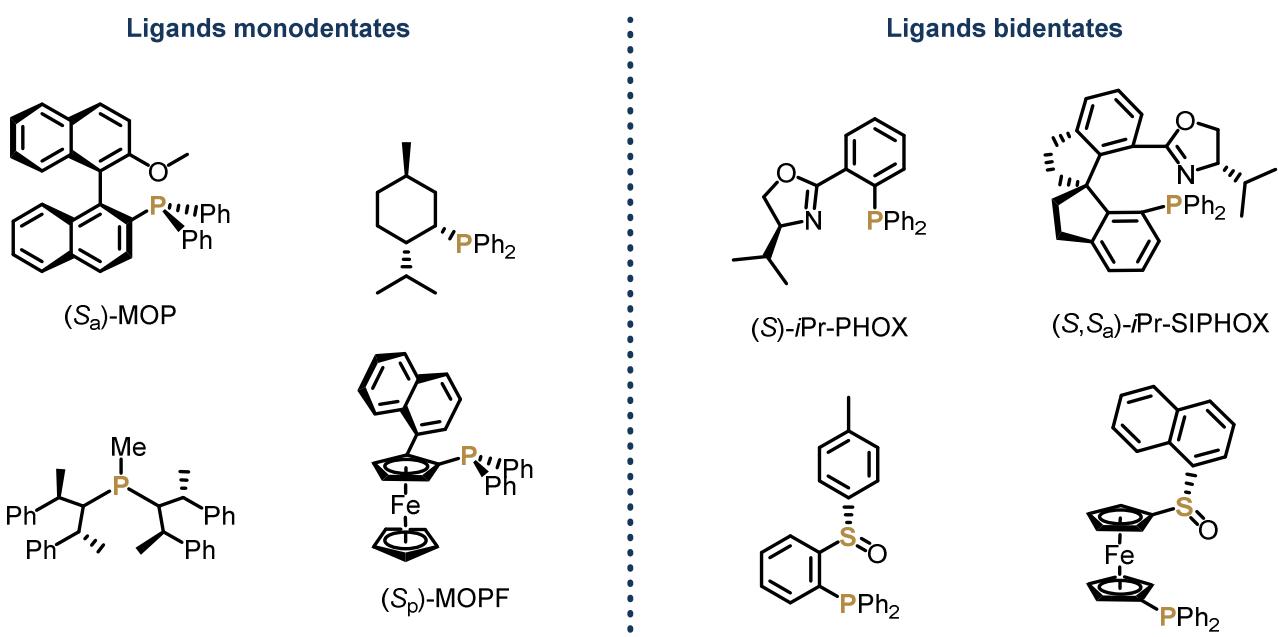


Figure 36 Exemples sélectionnés de quelques ligands monophosphines chirales mono- et bidentates non P-stéréogènes. Les noms génériques de ces ligands sont donnés lorsqu'ils existent

Au commencement de ces travaux de thèse, il n'était fait nullement mention dans la littérature de l'utilisation de phosphines chirales pour la formation de sels de fluorophosphonium chiraux énantioenrichis pouvant servir en catalyse asymétrique. En 2019, Stephan *et al.*, en collaboration avec le groupe de M. Oestreich, rapportent la préparation d'un sel de fluorophosphonium chiral énantiopur basé sur un squelette dinaphtho-phosphépine (**Figure 37**).^[190,191]

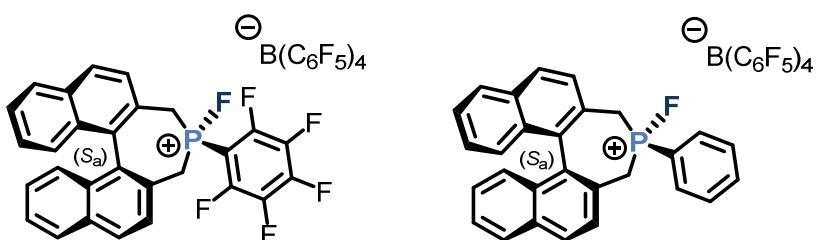


Figure 37 Structure des sels de fluorophosphonium à chiralité axiale de Stephan, Oestreich *et al.*

Il a été montré que ces espèces ont une bonne activité catalytique pour des réactions d'hydrosilylation de cétones prochirales. Toutefois, dans tous les essais menés, aucune énantiosélectivité n'a pu être obtenue. Cela a conduit les chercheurs à réexaminer le mécanisme d'hydrosilylation de cétones catalysé par des sels de fluorophosphonium (voir **Chapitre 1**).^[190]

Avant que ne paraisse l'article mentionné précédemment, et à la suite du projet avorté consistant à préparer un sel de fluorosulfoxonium à partir du ferrocénylsulfoxide à chiralité planaire **5m** (voir **Chapitre 2**), nous nous sommes intéressés à la préparation d'un sel de fluorophosphonium

Chapitre 3

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le phosphore(III)

basé sur la même charpente chirale. La monophosphine chirale correspondante appartiendrait donc à la famille des ligands MOPF (aryl-monophosphino-ferrocène) de Johannsen. Ceux-ci peuvent être préparés à partir de ferrocénylsulfoxydes à chiralité planaire, tels que **5m**.^[317,320,321,337] La faisabilité de ce projet est confortée par un article de Stephan *et al.*, dans lequel sont synthétisés des sels de fluorophosphonium achiraux, basés sur un squelette diarylphosphinoferrocène (**Schéma 105**).^[322]

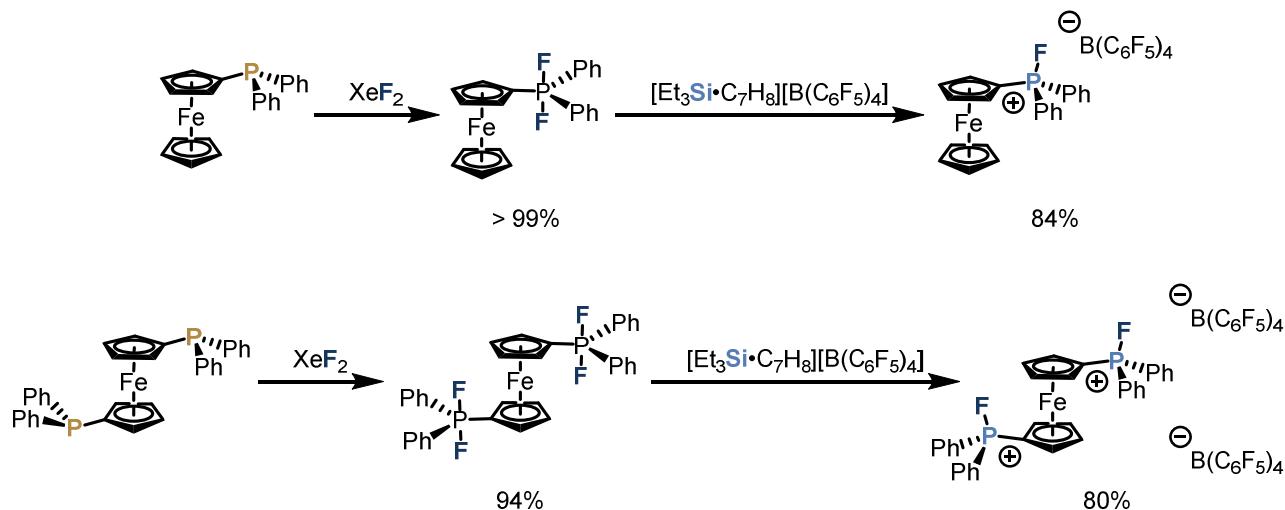


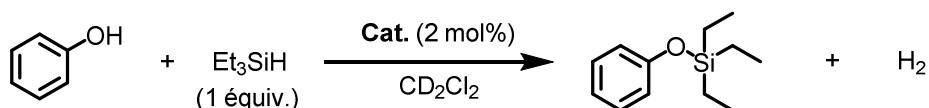
Schéma 105 Synthèse précédente de sels de fluorophosphonium basés un squelette ferrocényl/phosphine

En effet, nous avions émis l'hypothèse que, dans le cas des ferrocénylsulfoxydes **5m** ou **5l**, la réaction avec XeF_2 a conduit à l'oxydation du centre Fe(II) au lieu de la difluoration du S(IV). La chimiosélectivité de cette réaction trouve probablement son origine dans la différence de potentiel d'oxydation entre le fer(II) du groupement ferrocényle et le sulfoxyde. Le potentiel d'oxydation de ce dernier étant vraisemblablement plus élevé, il est plus difficilement oxydable (voir **Chapitre 2**). Cependant, les travaux de Stephan *et al.* montrent que la réaction des espèces du type FcPAr_2 (Fc = ferrocényle) avec XeF_2 conduit chimiosélectivement à la difluoration de la phosphine - du moins pour $\text{Ar} = \text{Ph}$.

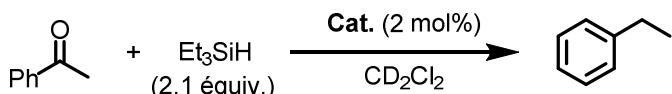
Les cations fluorophosphonium décrits par Stephan *et al.* peuvent catalyser la réaction de couplage déshydrogénant entre le phénol et le triéthylsilane, de même que des réactions d'hydrosilylation (jusqu'à désoxygénéation complète) de cétones (**Schéma 106**).^[322]

Chapitre 3

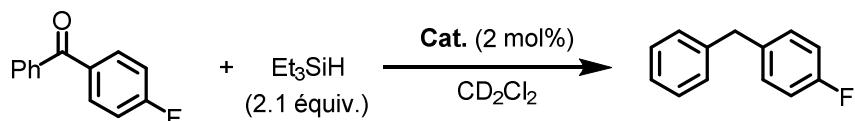
Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le phosphore(III)



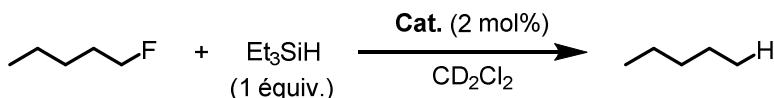
Pour **Cat.** = $[\text{FcPFPh}_2][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$: 97% conv. (7 jours, 50 °C)
 Pour **Cat.** = $[\text{Fc}(\text{PFPh}_2)_2][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]_2$: > 99% conv. (24 h, 25 °C)



Pour **Cat.** = $[\text{FcPFPh}_2][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$: 27% conv. (4 jours, 50 °C)
 Pour **Cat.** = $[\text{Fc}(\text{PFPh}_2)_2][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]_2$: > 99% conv. (24 h, 25 °C)



Pour **Cat.** = $[\text{FcPFPh}_2][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$: > 99% conv. (7 jours, 50 °C)
 Pour **Cat.** = $[\text{Fc}(\text{PFPh}_2)_2][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]_2$: > 99% conv. (2 jours, 25 °C)



Pour **Cat.** = $[\text{FcPFPh}_2][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$: < 1% conv. (4 jours, 50 °C)
 Pour **Cat.** = $[\text{Fc}(\text{PFPh}_2)_2][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]_2$: 55% conv. (24 h, 25 °C)

Schéma 106 Exemples d'applications catalytiques des sels de fluorophosphonium basés sur un squelette ferrocénylphosphine

Les conversions décrites ont été déterminées par RMN ^1H et correspondent à la quantité de substrat consommé

Le catalyseur $[\text{Fc}(\text{PFPh}_2)_2][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]_2$ peut également catalyser la réaction d'hydrodéfluoruration du fluoropentane, tandis que $[\text{FcPFPh}_2][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ est quasiment inactif dans cette réaction. Cette différence d'activité entre les deux catalyseurs peut s'expliquer par le caractère dicationique de $[\text{Fc}(\text{PFPh}_2)_2][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]_2$. Les sels de bis(fluorophosphonium) sont effectivement généralement plus réactifs que leurs homologues mono-chargés (*vide infra*).

Chapitre 3

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le phosphore(III)

2 - Préparation des sels de fluorophosphonium à chiralité planaire

À la lumière des travaux de Stephan *et al.* sur les sels de fluorophosphonium basés sur un squelette ferrocényle achiral^[322], nous avons entrepris de synthétiser la ferrocénylphosphine à chiralité planaire **46a** dérivée du sulfoxyde **5m** (**Schéma 107**).

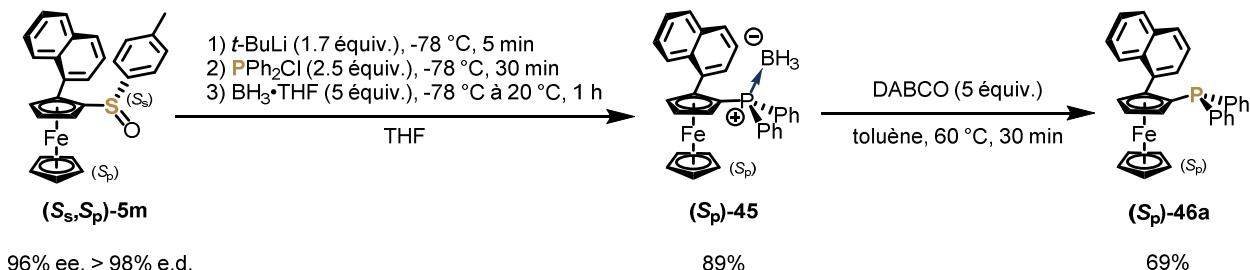


Schéma 107 Synthèse de la ferrocénylphosphine **46a**

Dans un premier temps, un échange sulfoxyde/lithium est réalisé, et l'intermédiaire organométallique est piégé par la diarylchlorophosphine choisie. Le produit est protégé *in situ* par addition de borane BH_3 . Le complexe phosphine/borane ainsi obtenu peut être aisément purifié sans risque d'oxydation du P(III) à l'air ambiant. La déprotection est réalisée à l'aide de DABCO, pour donner la ferrocénylphosphine chirale désirée.^[320]

Une fois la monophosphine chirale **46a** obtenue, il a été possible de réaliser son *Umpolung* en appliquant la procédure de D. W. Stephan.^[322] La réaction de la phosphine **46a** avec 1 équivalent de XeF_2 est très rapide et très propre. Le dégagement du xénon élémentaire est relativement virulent et il est nécessaire d'ajouter XeF_2 en solution pour limiter les réactions parasites (oxydation du Fe(II) par exemple). Après quelques minutes d'agitation, le difluorophosphorane désiré **47a** peut être isolé quantitativement en évaporant simplement les solvants et autres composés volatiles éventuellement présents. Le difluorophosphorane **47a** se caractérise par un signal doublet à environ -36 ppm ($^1J_{F-P} = 677.5$ Hz) en RMN ^{19}F et un signal triplet à environ -50 ppm ($^1J_{P-F} = 677.0$ Hz) en RMN ^{31}P . Ces valeurs correspondent bien à celles décrites pour le difluorophosphorane achiral FcPF_2Ph_2 , de structure analogue.^[322]

Chapitre 3

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le phosphore(III)

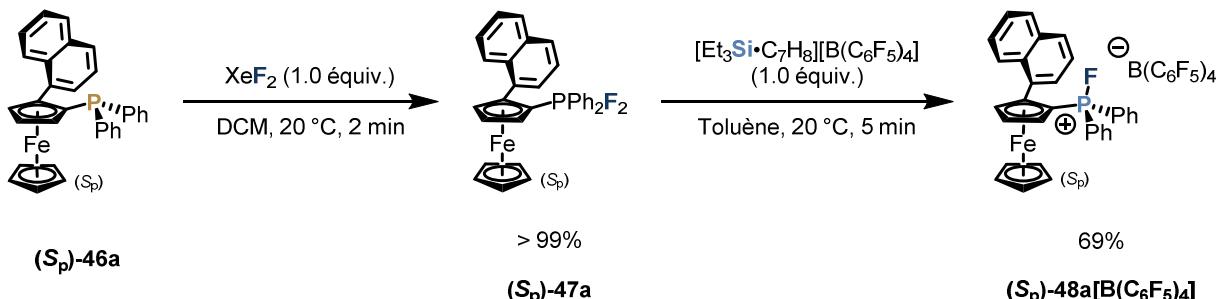


Schéma 108 Synthèse du sel de fluorophosphonium 48a[B(C₆F₅)₄]

L'étape d'abstraction de fluorure a été réalisée grâce à l'acide de Lewis $[\text{Et}_3\text{Si}\bullet\text{C}_7\text{H}_8]\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$ dans le toluène, préparé juste avant son utilisation à partir de $[\text{Et}_3\text{Si}\bullet\text{HSiEt}_3]\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$. Cette réaction est également très rapide et le sel de fluorophosphonium **48a[B(C₆F₅)₄]** a pu être isolé avec un rendement de 69% après différents lavages (**Schéma 108**). Ce composé se caractérise par un signal doublet à environ -109 ppm ($^1J_{F-P} = 999.3$ Hz) en RMN ¹⁹F et un signal doublet à environ +104 ppm ($^1J_{P-F} = 999.7$ Hz) en RMN ³¹P. Ces valeurs correspondent également bien à celles décrites pour le fluorophosphonium achiral $[\text{FcPPH}_2]\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$, de structure proche.^[322]

Une seule expérience a été conduite pour réaliser la réaction d'abstraction de fluorure à l'aide de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$. Une conversion totale du difluorophosphorane **47a** en sel de fluorophosphonium a été obtenue. L'étape suivante de métathèse anionique conduisant à **48a[B(C₆F₅)₄]** n'a toutefois pas très bien fonctionné, puisque les signaux caractéristiques de l'anion BF_4^- étaient toujours présents en quantité non négligeable. Cette séquence réactionnelle n'a pas été retentée par la suite.

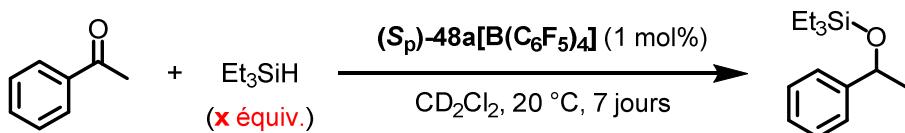
3 - Applications en catalyse « énantiosélective »

La réactivité et le potentiel de stéréoinduction du sel de fluorophosphonium **48a[B(C₆F₅)₄]** en tant que catalyseur acide de Lewis a été évaluée. Les tests présentés ci-dessous ont été réalisés en présence d'un catalyseur non énantiopur, mais uniquement énantioenrichi (68% ee), ce dernier ayant pu être obtenu sur une plus grande échelle dans un premier temps. Malgré la richesse énantiomérique imparfaite de ce cation, il est concevable qu'elle soit suffisante pour observer une certaine induction stéréochimique pour les produits de catalyse.

La réaction d'hydrosilylation de l'acétophénone a été testée dans un premier temps (**Schéma 109**).^[192]

Chapitre 3

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le phosphore(III)



Silane (1 équiv.): 18% conversion
Silane (2 équiv.): 32% conversion

Schéma 109 Hydrosilylation de l'acétophénone en présence du sel **48a[B(C₆F₅)₄]**

Les conversions décrites ont été déterminées par RMN ¹H et correspondent à la quantité de substrat consommé

Même avec une charge catalytique relativement faible de 1 mol%, la réaction a bien lieu en présence du sel **48a[B(C₆F₅)₄]**, mais de façon très lente. En effet, plus d'une semaine de réaction à température ambiante est nécessaire pour atteindre 20% de conversion, si 1 équivalent de silane est ajouté. La réaction est légèrement plus rapide avec 2 équivalents de silane. Le produit de la réaction n'a pas été isolé ou analysé par HPLC en phase chirale, la réaction n'étant pas particulièrement viable.

Le sel **48a[B(C₆F₅)₄]** a montré une activité catalytique pour des réactions d'aldolisation de Mukaiyama (**Schéma 110**).^[167]

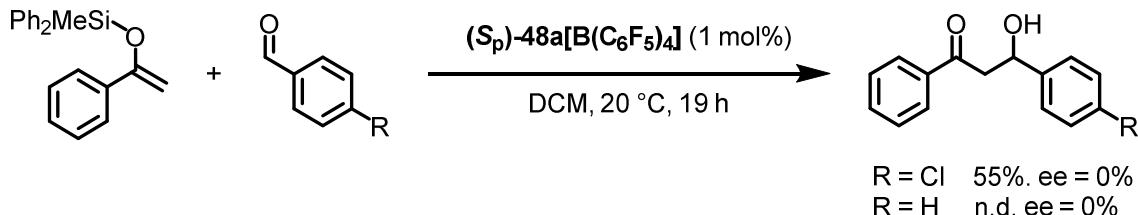


Schéma 110 Aldolisations de Mukaiyama en présence du sel **48a[B(C₆F₅)₄]**

Un éther d'énol silylé de l'acétophénone a été mis en réaction avec deux aldéhydes aromatiques, en présence d'une faible charge catalytique du sel **48a[B(C₆F₅)₄]**. Le produit où R = Cl a pu être isolé avec 55% de rendement. Le produit où R = H s'est malheureusement dégradé avant que le rendement obtenu ne puisse être calculé. Les deux produits ont toutefois pu être analysés par HPLC en phase chirale et se sont avérés être parfaitement racémiques.

Il a été récemment suggéré que les réactions d'hydrosilylation^[190] et d'aldolisation de Mukaiyama^[167,168] seraient en réalité *amorcées* par les sels de fluorophosphonium et autres EPCs, et non *catalysées* par ceux-ci. Différentes autres espèces, notamment silylées, pourraient jouer le rôle de catalyseurs viables pour ces réactions, et il n'est pas exclu que différents mécanismes soient en compétition pour donner les produits d'hydrosilylation (voir **Chapitre 1**).^[190]

Chapitre 3

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le phosphore(III)

Afin de s'affranchir de la présence d'un silane (et donc d'éviter au maximum d'éventuels mécanismes compétitifs indésirables), la réaction d'hydroarylation du styrène déjà étudiée dans le cas des sels de fluorosulfoxonium (voir **Chapitre 2**) a été testée en présence du sel **48a[B(C₆F₅)₄]** (**S_p-48a[B(C₆F₅)₄]**) (**Schéma 111**).

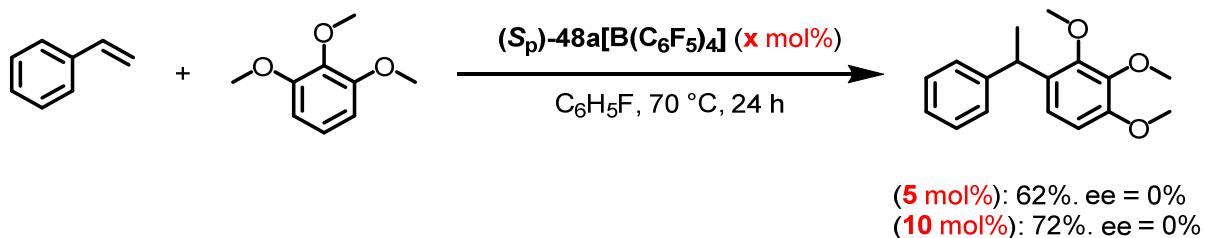


Schéma 111 Hydroarylation du styrène en présence du sel **48a[B(C₆F₅)₄]**

Dans ce cas, comme dans celui des sels de fluorosulfoxonium, la réaction est lente à 20 °C, mais peut être accélérée en augmentant la température. Après 24 h à 70 °C, jusqu'à 72% de rendement ont pu être obtenus. L'analyse HPLC en phase chirale a révélé que les produits alors isolés sont racémiques. Il n'est pas exclu que la haute température qui a permis d'accélérer la réaction a aussi eu comme effet de nuire à la stéréoinduction du sel **48a[B(C₆F₅)₄]**.

Une réaction d'hydrothiolation du styrène a également été testée en présence du sel **48a[B(C₆F₅)₄]** (**Schéma 112**).^[275]

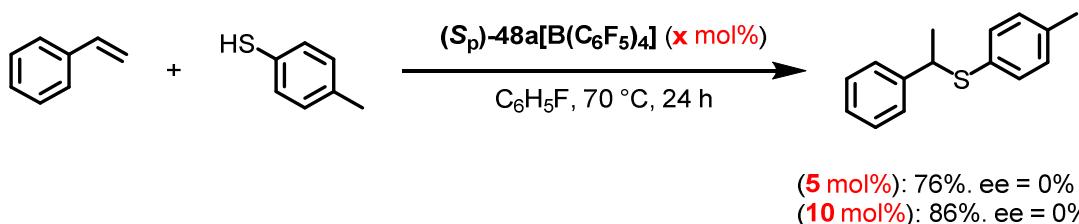


Schéma 112 Hydrothiolation du styrène en présence du sel **48a[B(C₆F₅)₄]**

Ici de même, la réaction est lente à 20 °C, mais après 24 h à 70 °C, jusqu'à 86% de rendement ont pu être obtenus. Après rapide conversion du thioéther obtenu en sulfone, l'analyse HPLC en phase chirale a révélé que les produits isolés sont racémiques.

Le mécanisme proposé par Stephan *et al.* pour les réactions d'hydrothiolation d'alcènes catalysées par des cations fluorophosphonium est tout à fait similaire au mécanisme proposé pour les réactions d'hydroarylation (**Schéma 58**).^[275] La première étape consiste en l'addition du catalyseur acide de Lewis sur le carbone le moins substitué de l'oléfine, générant intermédiairement un carbocation benzylique. Un nucléophile vient ensuite s'additionner sur le

Chapitre 3

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le phosphore(III)

carbocation résultant de la précédente activation. La régiosélectivité de cette addition suit très bien la règle de Markovnikov. À nouveau, la dernière étape du cycle catalytique proposé n'est pas décrite précisément, mais représente formellement la migration intramoléculaire d'un proton, libérant le catalyseur (**Schéma 113**).^[275]

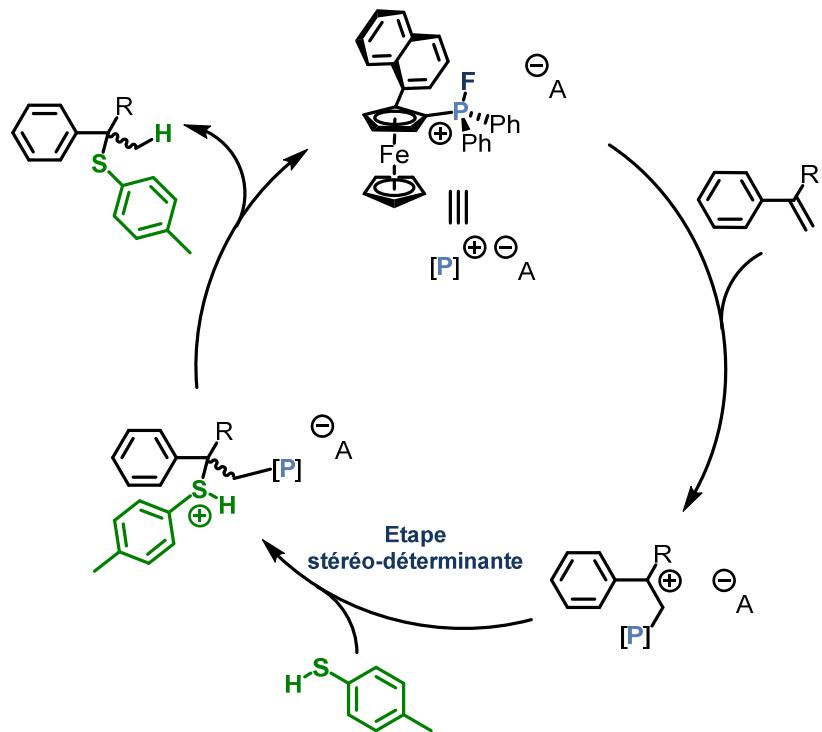


Schéma 113 Mécanisme proposé pour l'activation de composés éthyléniques et piégeage par un thiol

Étant donnée la basicité de Lewis vraisemblablement supérieure des thiols utilisés comme nucléophiles par rapport aux alcènes employés, un mécanisme réactionnel impliquant initialement la formation d'un complexe de coordination entre le thiol et l'acide de Lewis choisi peut être envisagé. Un tel mécanisme pour ces réactions d'hydrothiolations a été formulé par Stephan *et al.* également, dans le cadre de réactions similaires, catalysées par un cation tritylium (**Schéma 114**).^[338] Dans ce cas, le thiol « activé » par l'acide de Lewis devient un acide de Brønsted particulièrement fort, capable de protoner l'alcène considéré pour former un carbocation benzylique en suivant la règle de Markovnikov. L'équivalent de thiolate associé à l'acide de Lewis peut alors piéger ce carbocation et donner le produit d'hydrothiolation, tout en libérant le catalyseur.

Chapitre 3

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le phosphore(III)

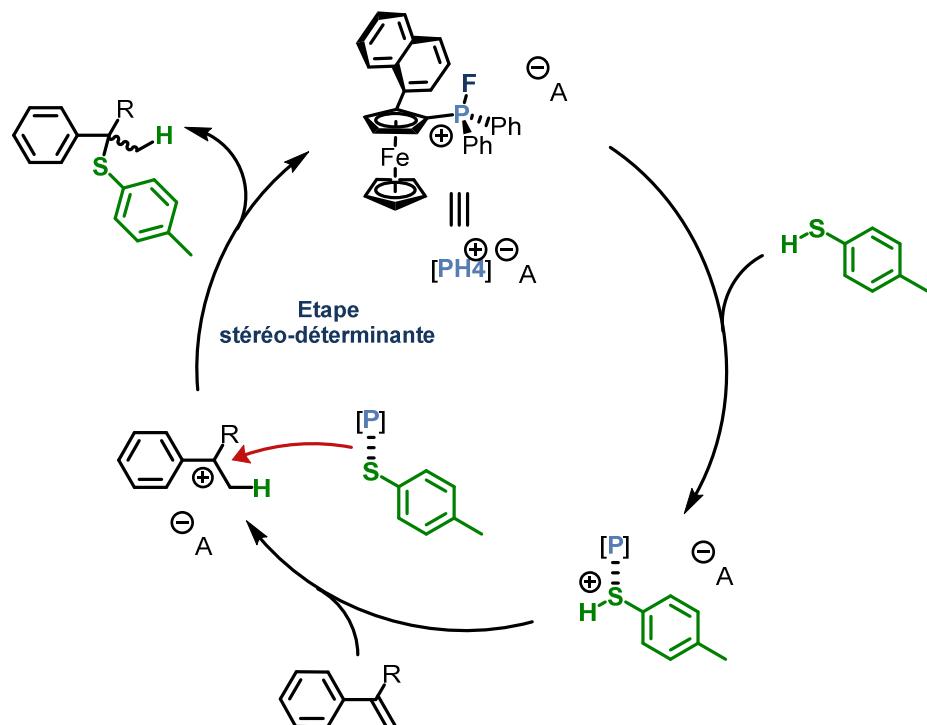


Schéma 114 Mécanisme alternatif proposé pour l'activation de composés éthyléniques et piégeage par un thiol

Le sel **48a[B(C₆F₅)₄]** s'est montré efficace pour catalyser une réaction de cycloaddition (3+2) entre un cyclopropane activé de type « donneur-accepteur » et un aldéhyde (**Schéma 115**).

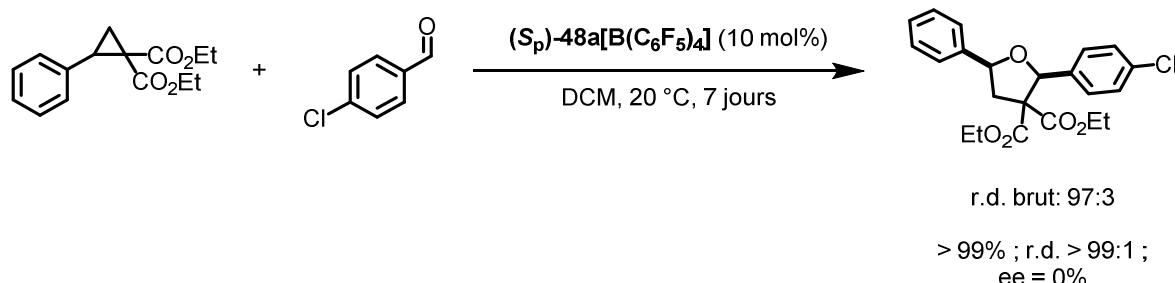


Schéma 115 Cycloaddition (3+2) entre un cyclopropane activé et un aldéhyde, en présence du sel **48a[B(C₆F₅)₄]**

La réaction nécessite 7 jours à 20 °C pour arriver à conversion totale, mais le produit désiré a pu être obtenu avec un rendement quantitatif. La diastéréosélectivité dans le brut est excellente (97:3 dans le produit brut), et les diastéréoisomères peuvent être séparés par chromatographie sur gel de silice. L'énanthiosélectivité de cette réaction reste toutefois nulle.

Le sel **48a[B(C₆F₅)₄]** s'est révélé complètement inefficace pour catalyser/initier des réactions de Diels-Alder^[159] ou pour la dimérisation du 1,1-diphénylethylène (**Schéma 116**).^[152]

Chapitre 3

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le phosphore(III)

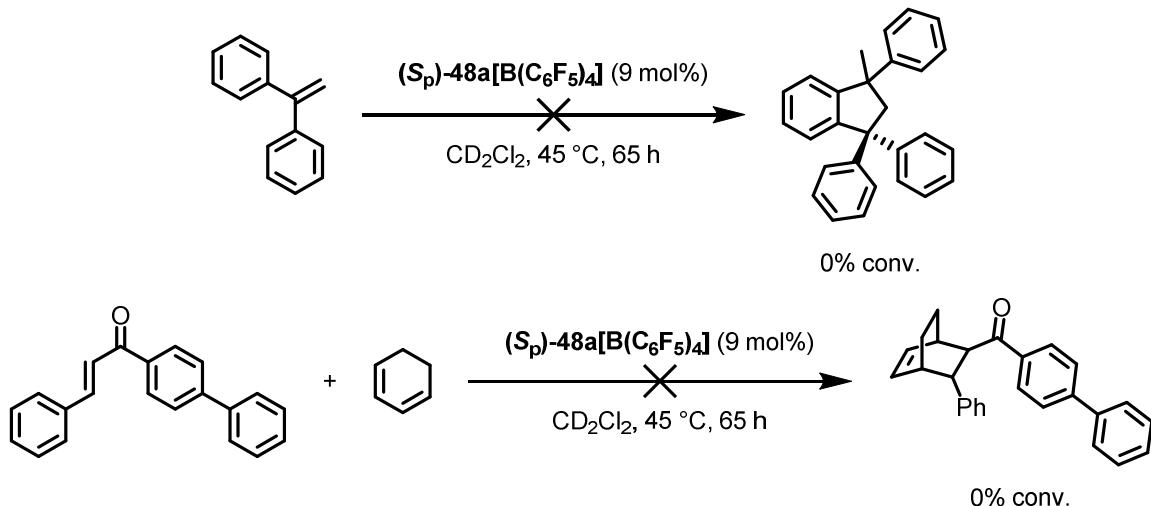


Schéma 116 Tentatives de dimérisation du 1,1-diphényléthylène et de cycloaddition de Diels-Alder catalysées par $48a[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$

4 - Discussion de la réactivité du sel de fluorophosphonium à chiralité planaire étudié

La réaction des ferrocénylsulfoxydes **5l** ou **5m** avec XeF_2 n'a pas conduit aux oxydes de difluorosulfurane escomptés, mais a résulté en l'oxydation chimiosélective du centre Fe(II). Il nous a toutefois été possible de transformer le sulfoxyde **5m** en ferrocénylphosphine à chiralité planaire **46a** en suivant des méthodologies déjà publiées. Cette phosphine a pu être transformée en difluorophosphorane **47a** par réaction avec XeF_2 avec une très bonne chimiosélectivité. Le composé **47a** réagit ensuite avec des acides de Lewis pour conduire au sel de fluorophosphonium **48a[B(C₆F₅)₄]**.

L'activité catalytique de ce sel est a pu être démontrée, bien qu'il nécessite l'application de conditions plus dures (chauffage et/ou temps de réaction plus longs) que les sels de fluorosulfoxonium **8a[B(C₆F₅)₄]** ou **8b[B(C₆F₅)₄]** par exemple. Ce composé comporte deux groupements phényles C_6H_5 et un groupement ferrocényle qui est relativement riche en électrons. Cela le rend relativement faiblement acide de Lewis et pourrait expliquer son activité catalytique globalement moins bonne, par rapport à d'autres sels de fluorophosphonium décrits.

Par ailleurs, aucune énantiomérisélectivité n'a pu être obtenue lors de l'utilisation de ce composé en catalyse. Une des raisons possibles expliquant ce constat est que la conformation spatiale du cation phosphonium n'est pas très bien définie. La conformation préférentielle du cation

Chapitre 3

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le phosphore(III)

fluorophosphonium pourrait fortement dépendre de la conformation du difluorophosphorane dont il est issu. D'après la structure cristalline du composé achiral FcPF_2Ph_2 publiée par Stephan *et al.*^[322], la géométrie autour du phosphore est bien trigonale bipyramidaire. Les ligands fluor occupent les positions apicales, et la liaison hypervalente (3c-4e) F-P-F est coplanaire avec le plan formé par le ligand cyclopentadiényle lié au phosphore (**Figure 38**).

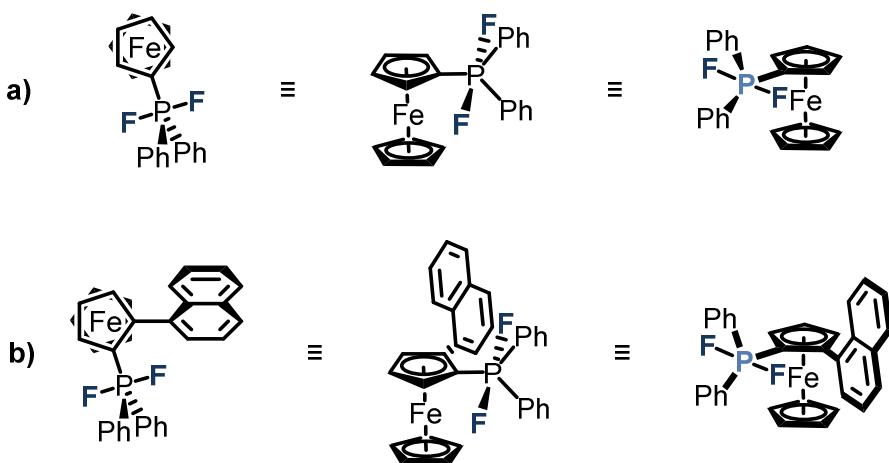


Figure 38 **a)** Représentations 3D de la structure à l'état solide du composé FcPF_2Ph_2 . **b)** Représentations 3D hypothétiques du composé **47a**

Si la conformation préférentielle de **47a** est similaire à celle de FcPF_2Ph_2 , alors un de ses deux atomes de fluor se trouve dans un environnement très encombré stériquement. Pour l'étape réactionnelle suivante, l'acide de Lewis choisi réagirait alors avec l'atome de fluor le plus dégagé pour former le fluorophosphonium de conformation la plus accessible cinétiquement (mais pas nécessairement la plus stable !). L'encombrement stérique apporté par le groupement aryle adjacent (ici 1-naphtyle), en plus de celui du squelette ferrocényle, pourrait d'ailleurs être suffisant pour empêcher la libre rotation de la liaison $\text{C}_{\text{Cp}}\text{-P}$ (Cp = cyclopentadiényle) et ainsi bloquer le fluorophosphonium formé dans sa conformation cinétiquement la plus accessible. Dans ce cas-ci, l'orbitale antiliante σ^* , orientée à l'opposé du ligand fluoré, pointerait dans la direction opposée au substituant 1-naphtyle (**Schéma 117**).

Chapitre 3

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le phosphore(III)

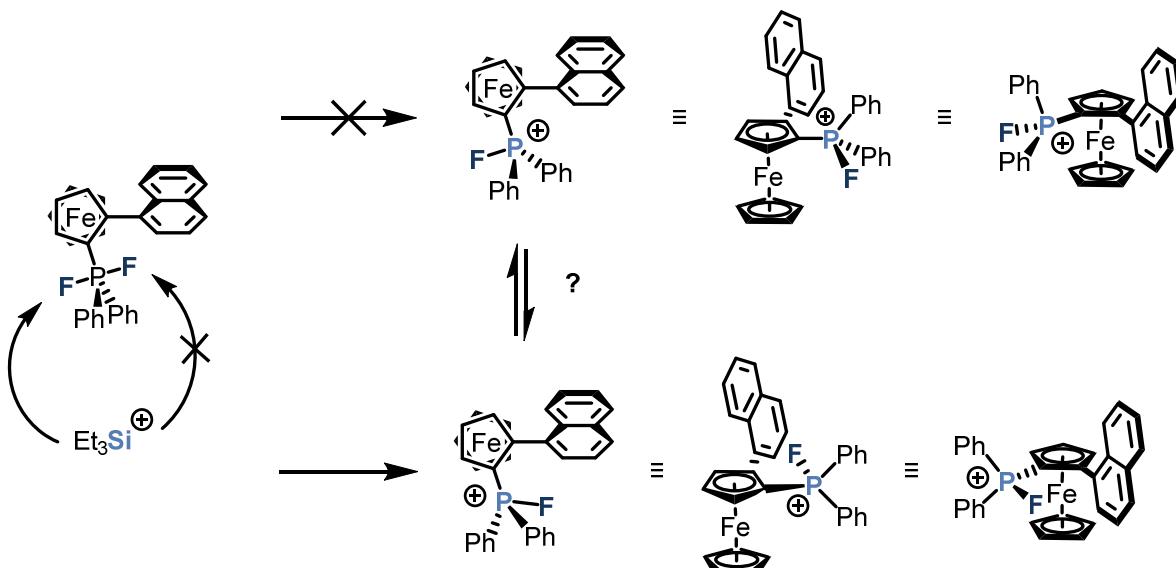


Schéma 117 Abstraction de fluorure de **47a** par l'hypothétique acide de Lewis Et_3Si^+ et représentations 3D du cation fluorophosphonium **48a** résultant

Cela rendrait cette orbitale tout à fait accessible stériquement, mais elle ne subirait que très peu l'influence de l'environnement chiral, résultant en une faible stéréoinduction (cas le plus vraisemblable). En effet, nous émettons l'hypothèse que la stéréoinduction serait maximisée si l'orbitale antiliante σ^* était localisée à l'intérieur de la « poche chirale » formée par le groupement 1-naphtyle et le phosphonium (cas le plus idéal) (**Schéma 118**).

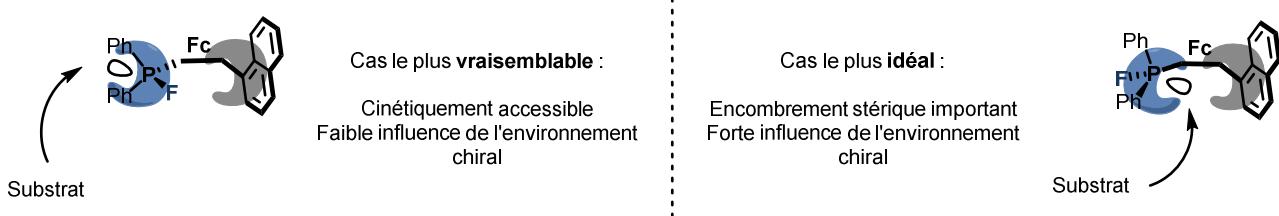


Schéma 118 Approche d'un substrat hypothétique interagissant avec l'orbitale antiliante acide de Lewis du cation fluorophosphonium **48a** dans les deux conformations envisagées

Les sulfoxydes **5n**, **5o** et **5p** (voir **Chapitre 2**) ont été synthétisés en vue de préparer les cations fluorophosphonium correspondants. Les substituants de **5n** et **5p** ont été choisis afin d'étendre la chiralité planaire. La présence des groupements σ -méthoxy de **5o** pourrait favoriser la conformation « idéale » du cation fluorophosphonium en la stabilisant par des interactions électrostatiques ($n_{\text{MeO}} \rightarrow \sigma^*_{\text{P}}$). Toutefois, leur présence à la place du groupement 1-naphtyle ne rend pas nécessairement cette conformation plus accessible cinétiquement, en plus d'enrichir électriquement le ferrocényle, et donc de rendre le phosphonium potentiellement moins acide de Lewis. La synthèse des phosphines et des sels de fluorophosphonium correspondants n'a donc pas été poursuivie.

Chapitre 3

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le phosphore(III)

La stéréoinduction nulle du sel **48a[B(C₆F₅)₄]** peut finalement être due aux conditions réactionnelles moins douces employées, mais pourrait aussi être le signe que des mécanismes de catalyse compétitifs peuvent entrer en jeu. Le sel **48a[B(C₆F₅)₄]** pourrait par exemple n'être qu'un amorceur dans les réactions d'hydrosilylation ou d'aldolisation de Mukaiyama, des dérivés silylés pouvant jouer le rôle de vrais catalyseurs. Le sel **48a[B(C₆F₅)₄]** pourrait aussi jouer un rôle similaire dans des réactions ne faisant pas intervenir de dérivés de silanes, en libérant des protons H⁺ - potentiellement actifs en catalyse - par dégradation par exemple (voir **Chapitre 4**).

II - *Umpolung* de dérivés de diphosphines chirales

1 - Diphosphines chirales et précédents dans la littérature

Stephan *et al.* ont préparé et étudié la réactivité de dications bis(fluorophosphonium) achiraux.^[25] Ces travaux portent sur des diphosphines où chaque centre phosphoré comporte deux groupements phényles C₆H₅, sans aucun autre groupement particulièrement électroattracteur. Dans le cas d'une monophosphine de richesse électronique semblable, comme PPh₃, le sel de fluorophosphonium correspondant est faiblement acide de Lewis et pratiquement non réactif en catalyse.^[159,160] L'étude des dications bis(fluorophosphonium) montre cependant que ces espèces sont bien plus efficaces en catalyse acide de Lewis que leur homologues monocationiques, malgré la relativement faible déficience électronique de chaque groupement phosphonium.^[25,322] L'explication avancée par Stephan *et al.* pour expliquer cette réactivité tient dans la proximité spatiale des centres fluorophosphonium, qui s'activent mutuellement *via* une interaction distale P-F vraisemblablement intramoléculaire. Il en résulte que l'acidité de Lewis des deux centres fluorophosphonium est accrue, ce qui a un impact fort sur la réactivité. Il n'est pas exclu que les deux centres cationiques puissent interagir avec les substrats de catalyse de manière coopérative. Il est à noter qu'augmenter la distance intramoléculaire entre les deux centres cationiques diminue progressivement la réactivité des composés (**Figure 39**).

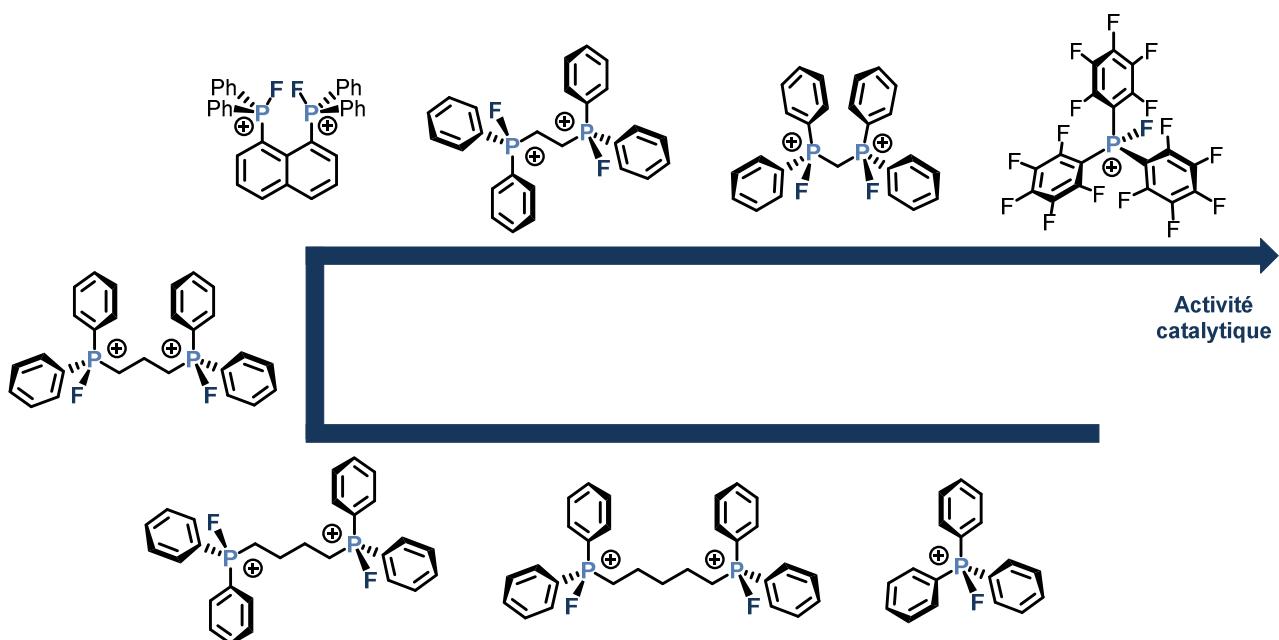


Figure 39 Échelle qualitative de réactivités de différents (di)cations (bis)fluorophosphonium

Les contre-ions associés sont toujours B(C₆F₅)₄⁻ et ont été omis par souci de clarté. La réactivité des espèces polycationiques diminue graduellement avec la distance entre les centres phosphonium.

Chapitre 3

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le phosphore(III)

Dans le but d'utiliser les sels de fluorophosphonium en catalyse asymétrique, Stephan *et al.* ont préparé et évalué la réactivité du dication bis(fluorophosphonium) issu du ligand chiral BINAP racémique (**Figure 40**).^[189] Leurs résultats montrent que le dication est actif en tant que catalyseur acide de Lewis pour des réactions d'hydrodéfluoruration de substrats non prochiraux ou pour la dimérisation du 1,1-diphényl-éthylène. Cet acide de Lewis s'est cependant montré inactif pour réaliser l'hydrosilylation d'un alcène prochiral (voir **Chapitre 1**). L'étude réalisée par un ancien doctorant de D. W. Stephan semble ne pas avoir été poursuivie et ces résultats n'ont pas encore été publiés dans un journal scientifique soumis à la revue par les pairs.

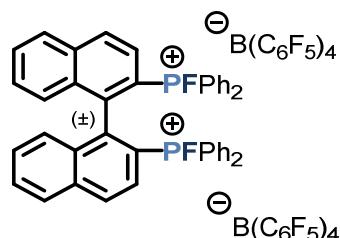


Figure 40 Structure du dication bis(fluorophosphonium) issu du BINAP racémique

2 - Synthèse des sels de bis(fluorophosphonium)

Il existe de nombreuses classes de diphosphines chirales qui sont disponibles commercialement en version énantiopure (BINAP, SEGPHOS, GARPHOS, PHANEPHOS, JOSIPHOS etc.), contrairement aux monophosphines chirales. Il est donc possible de tirer profit de cet accès facile à des charpentes chirales énantiopures pour préparer des sels de bis(fluorophosphonium) dont la réactivité devrait être relativement bonne, en considérant leur caractère dicationique (**Figure 41**).

Chapitre 3

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le phosphore(III)

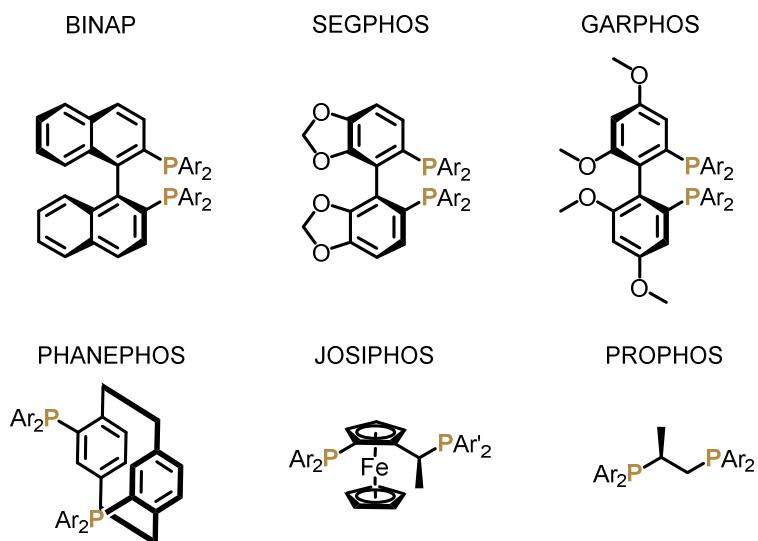
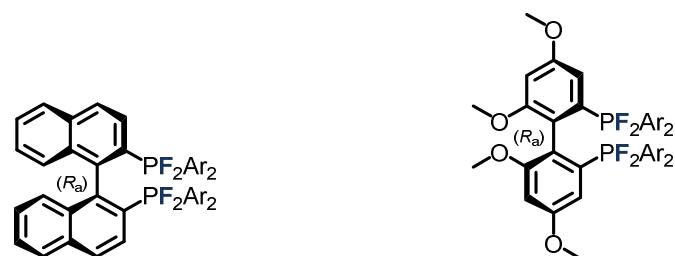
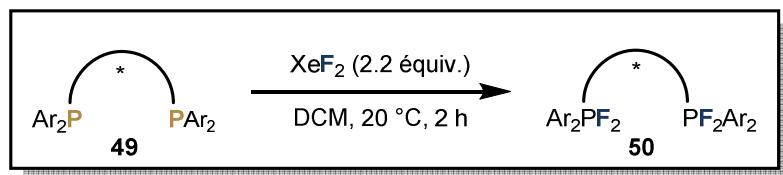


Figure 41 Exemples sélectionnés de diphosphines chirales disponibles commercialement en version énantiopure

L'oxydation par XeF_2 de différentes diphosphines chirales énantiopures **49** a été entreprise (Schéma 119).



Ar = C_6H_5 (Ref xx)	> 99%	Ar = $(3,5-(\text{CF}_3)_2)\text{C}_6\text{H}_3$	> 99% (R_a)-50b
$(4-\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4$	70% (R_a)-50a	$(3,5-(\text{CH}_3)_2)\text{C}_6\text{H}_3$	70% (R_a)-50c

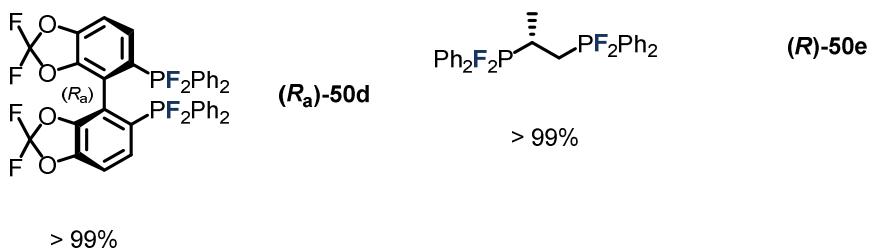


Schéma 119 Oxydation par XeF_2 de différentes diphosphines chirales énantiopures disponibles commercialement

Chapitre 3

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le phosphore(III)

De manière générale, les phosphines (même possédant des groupements perfluorés) sont très réactives et sont facilement oxydées par XeF_2 à température ambiante, sans nécessiter l'ajout d'un catalyseur, comme dans le cas des sulfoxydes.^[19] Les bis(difluorophosphoranes) désirés ont été obtenus avec d'excellents rendements (70-99%) après réaction des diphosphines avec 2 équivalents de XeF_2 . Ces composés ont été analysés par RMN ^1H , ^{13}C , ^{19}F et ^{31}P . Les bis(difluorophosphoranes) obtenus présentent des signaux doubles à environ -36 ppm en RMN ^{19}F et des signaux triplets à environ -50 ppm en RMN ^{31}P , avec un couplage P-F compris entre 650 et 720 Hz. Ces valeurs sont classiques pour ce type de composés.^[25,189]

Les sels de bis(fluorophosphonium) correspondants à trois des difluorophosphoranes précédents ont été préparés par abstraction de fluorure à l'aide de l'acide de Lewis $[\text{Et}_3\text{Si}\bullet\text{C}_7\text{H}_8][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ dans le toluène, préparé juste avant son utilisation à partir de $[\text{Et}_3\text{Si}\bullet\text{HSiEt}_3][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ (**Schéma 120**).

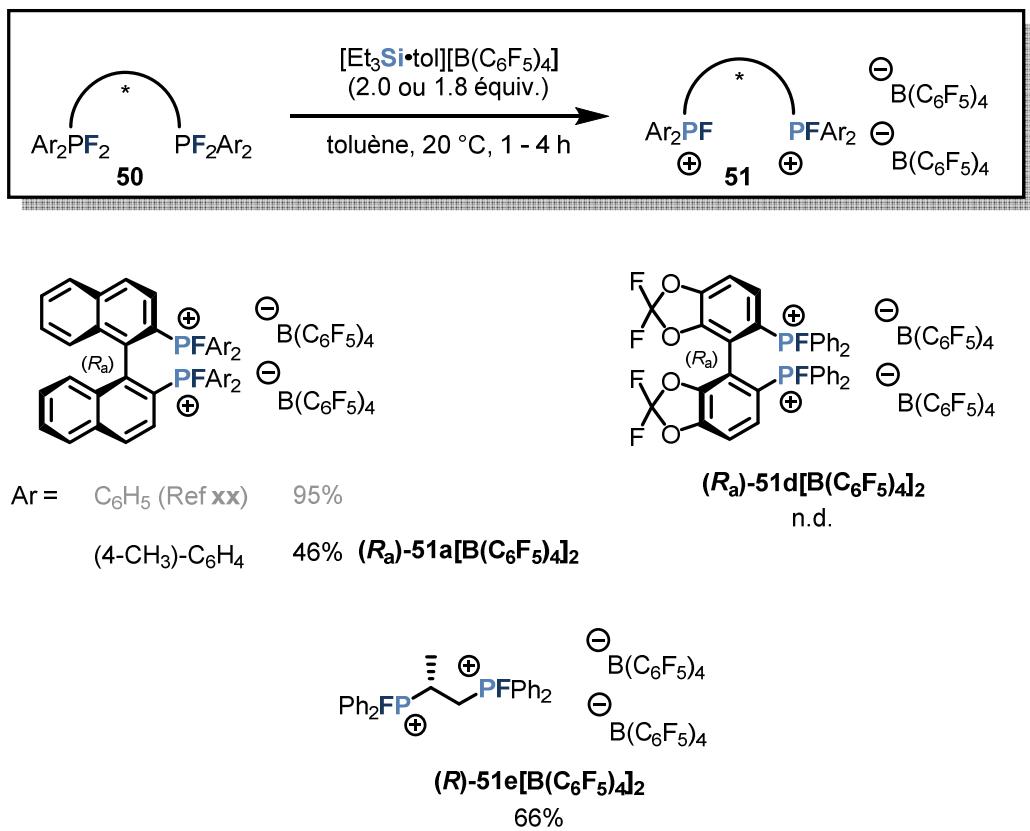


Schéma 120 Formation des sels de bis(fluorophosphonium) à partir des bis(difluorophosphoranes) correspondants

La réaction d'abstraction de fluorure est généralement rapide et complète. Malgré différentes étapes de lavage impactant fortement le rendement final, les sels obtenus contiennent toujours des quantités non négligeables d'impuretés aliphatiques, attribuées à des groupements triéthylsilyles, rendant les rendements indiqués modérément surestimés. Les composés obtenus présentent des signaux à environ -110 ppm en RMN ^{19}F et à environ +100 ppm en RMN ^{31}P ,

Chapitre 3

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le phosphore(III)

avec un couplage P-F d'environ 1000 Hz. Ces valeurs sont également classiques pour ce type de composés.^[25,189]

Un autre type d'impureté non identifiée est systématiquement observé, en proportions variables. Ce type d'impureté présente un signal singulet à environ +50 ppm en RMN ^{31}P . Ceci correspond vraisemblablement à un composé du P(V), le déplacement chimique étant compris entre celui des sels de fluorophosphonium et celui des oxydes de phosphine. Nous avons émis l'hypothèse que ces impuretés correspondent aux sels de fluorophosphonium partiellement hydrolysés, où l'oxyde de phosphine résultant entrerait en interaction avec le centre fluorophosphonium acide de Lewis restant, vraisemblablement de manière intramoléculaire (**Figure 42**). Ceci pourrait correspondre à un cas similaire déjà décrit, où le signal pour l'oxyde de phosphine coordonnant à un déplacement chimique de +47 ppm, tandis que le signal du centre fluorophosphonium coordonné est un doublet à -35 ppm ($^1J_{F-P} = 697$ Hz).^[25] Ce dernier signal n'a pas été observé dans notre cas, mais pourrait être « noyé » dans la ligne de base des spectres RMN obtenus.

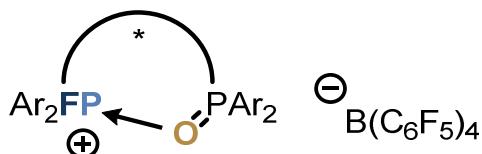
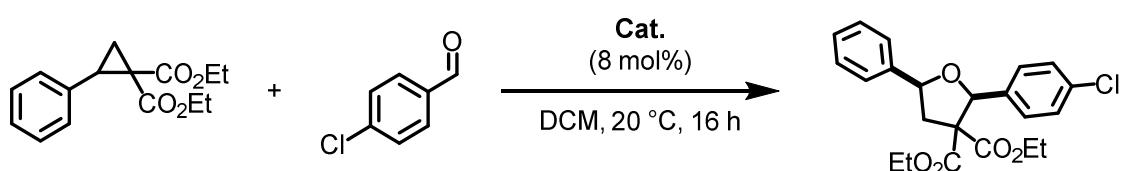


Figure 42 Structure supposée d'une des impuretés systématiquement observées lors de la formation de sels de bis(fluorophosphonium)

3 - Applications en catalyse « énantiosélective »

Malgré les impuretés présentes, certains des sels de bis(fluorophosphonium) préparés ont été testés en catalyse acide de Lewis. Les sels **51a**[B(C₆F₅)₄]₂ et **51d**[B(C₆F₅)₄]₂ peuvent catalyser les réactions de cycloaddition (3+2) entre un cyclopropane activé de type « donneur-accepteur » et un aldéhyde (**Schéma 121**).



Pour Cat. = **(R_a)-51a**[B(C₆F₅)₄]₂ : r.d. brut: 87:13 ; 83%, r.d. 98:2, ee = 0%
Pour Cat. = **(R_a)-51d**[B(C₆F₅)₄]₂ : r.d. brut: 76:24 ; 73%, r.d. 97:3, ee = 0%

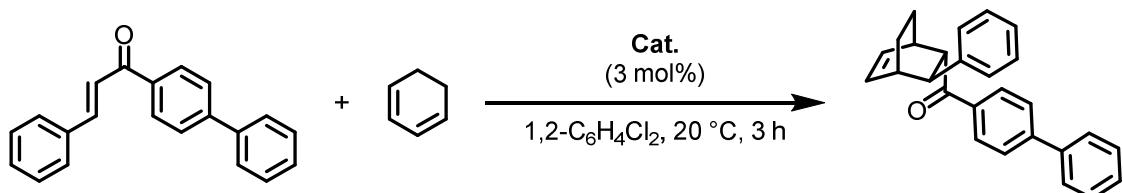
Schéma 121 Cycloadditions (3+2) entre un cyclopropane activé et un aldéhyde, en présence des sels **51a**[B(C₆F₅)₄]₂ et **51d**[B(C₆F₅)₄]₂

Chapitre 3

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le phosphore(III)

Les rendements obtenus sont bons, avec de bonnes diastéréosélectivités. Toutefois, aucun excès énantiomérique n'a été obtenu pour les deux exemples ci-dessus.

Les sels **51a[B(C₆F₅)₄]₂** et **51d[B(C₆F₅)₄]₂** ont également été utilisés pour catalyser la cycloaddition [4+2] de Diels-Alder entre le cyclohexa-1,3-diène et un dérivé de chalcone (**Schéma 122**).



Pour **Cat. = (R_a)-51a[B(C₆F₅)₄]₂** : 88%, endo/exo > 95:5 ; r.d. > 95:5, ee = 0%
Pour **Cat. = (R_a)-51d[B(C₆F₅)₄]₂** : 97%, endo/exo > 95:5 ; r.d. > 95:5, ee = 0%

Schéma 122 Cycloadditions de Diels-Alder entre une chalcone et le cyclohexa-1,3-diène, en présence des sels **51a[B(C₆F₅)₄]₂** et **51d[B(C₆F₅)₄]₂**

Pour ce type de réaction, les conditions décrites par Oestreich *et al.* ont été employées.^[110,111] Les rendements obtenus avec les catalyseurs **51a[B(C₆F₅)₄]₂** et **51d[B(C₆F₅)₄]₂** sont supérieurs à ceux obtenus dans la littérature (71%), et la diastéréosélectivité est excellente. Toutefois, aucune énantiométrie n'a pu être obtenue pour les deux exemples ci-dessus, tandis qu'Oestreich *et al.* atteignent jusqu'à 81% d'excès énantiomérique à l'aide de leurs catalyseurs (cations silylium stabilisés).

4 - Conclusion

L'utilisation de diphosphines chirales présente des avantages certains par rapport aux voies explorées jusqu'à présent. En effet, il existe un large choix de structures possédant des propriétés géométriques, stériques et électroniques variées, et qui sont disponibles commercialement sous forme énantiopure. Aucune étape de synthèse supplémentaire n'est nécessaire avant de réaliser la méthodologie d'*Umpolung*, et ceci permet *in fine* de moduler aisément les propriétés des sels de bis(fluorophosphonium) que l'on souhaite utiliser. Malgré le nombre important de structures de diphosphines disponibles commercialement, seules cinq ont été employées pour la formation de bis(difluorophosphoranes). Trois de ces composés ont été transformés en sels de bis(fluorophosphonium), et deux ont été utilisés en tant que catalyseurs acides de Lewis.

Chapitre 3

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le phosphore(III)

Comme pour les simples monophosphines, la formation des espèces de type bis(difluorophosphorane) par réaction des diphosphines avec XeF_2 est très rapide et très propre, et ne nécessite l'ajout d'aucun catalyseur. La réaction d'abstraction de fluorure à partir des bis(difluorophosphoranes) fonctionne également très bien, mais les sels de bis(fluorophosphonium) ont été systématiquement obtenus avec des rendements moyens et avec une quantité non négligeable d'impuretés. Cette dernière étape nécessiterait d'être optimisée, soit en évitant la formation de ces impuretés, soit en trouvant un moyen efficace de les éliminer. Il est également envisageable d'utiliser d'autres acides de Lewis, tels que $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ puis de réaliser une métathèse anionique, comme avec les sulfoxydes. Cette méthodologie fonctionne en principe, et surtout pour des phosphines relativement riches en électrons, mais mériterait également d'être retestée et optimisée.

Malgré la présence des impuretés mentionnées, les sels préparés ont été capables de médier efficacement des réactions de cycloaddition (3+2) et (4+2) avec de très bonnes diastéréosélectivités, mais toujours sans aucune énantiosélectivité. Le caractère dicationique de ces sels les rend particulièrement efficaces en catalyse, malgré le fait que chaque centre phosphonium soit relativement peu appauvri en électrons, et qu'ils ne soient donc que faiblement acides de Lewis.

L'absence d'énantiosélectivité dans ce cas ne peut être attribué à des conditions réactionnelles trop drastiques, les réactions étudiées fonctionnant très bien à température ambiante. Il serait intéressant d'étudier ces mêmes réactions à plus basse température pour espérer obtenir de meilleures stéréosélectivités. La symétrie C_2 des sels **51a**[B(C₆F₅)₄]₂ et **51d**[B(C₆F₅)₄]₂ les rend bien définis stéréochimiquement. Ces catalyseurs sont prometteurs et devraient donc posséder un bon potentiel de stéréoinduction par rapport aux acides de Lewis basés sur le soufre ou le phosphore employés jusqu'ici. Malheureusement, trop peu d'exemples de l'utilisation des sels **51a**[B(C₆F₅)₄]₂ et **51d**[B(C₆F₅)₄]₂ ont été étudiés pour pouvoir conclure sur leur potentiel en catalyse asymétrique.

La présence d'impuretés silylées vraisemblablement achirales est un problème pouvant expliquer le manque d'induction stéréochimique. Si ces impuretés possèdent une activité catalytique, elles ont alors le potentiel de concurrencer les sels de phosphonium chiraux introduits et de jouer le rôle de vrais catalyseurs. De même des traces d'eau peuvent hydrolyser les cations fluorophosphonium en libérant des protons H^+ qui peuvent également posséder une activité catalytique non négligeable. L'étude de ces mécanismes alternatifs est actuellement en cours au laboratoire et fait l'objet de la discussion proposée dans le chapitre suivant.

Chapitre 3

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le phosphore(III)

III - Conclusion

Ce chapitre était consacré à l'*Umpolung* de bases de Lewis chirales basées sur des composés du phosphore(III) pour accéder à des cations fluorés acides de Lewis. Comme dans le cas des sulfoxydes, cette méthodologie débute par la fluoration oxydante des phosphines pour obtenir des espèces difluorées du phosphore(V) de géométrie bipyramide trigonale. Un acide de Lewis externe, accepteur d'ion fluorure, peut réagir avec ces difluorophosphoranes pour produire des cations fluorophosphonium fortement acides de Lewis.

Contrairement au cas des sulfoxydes, il est possible d'attacher un groupement chiral à une phosphine tout en gardant deux groupements identiques, donc sans rendre l'atome de phosphore stéréogène. Les sels de fluorophosphonium produits à partir de telles phosphines ne possèdent alors que la chiralité de leur groupement chiral, et restent bien définis stéréochimiquement.

Le projet consistant à préparer un sel de fluorosulfoxonium à partir du ferrocénysulfoxyde à chiralité planaire **5m** n'a pas abouti sur des résultats prometteurs. C'est à la suite de cela que nous nous sommes intéressés à la préparation d'un sel de fluorophosphonium basé sur la même charpente chirale. Après synthèse de la phosphine **46a**, le sel de fluorophosphonium à chiralité planaire **48a[B(C₆F₅)₄]** a pu être préparé avec un rendement global de 69% à partir de **46a**. Ce composé acide de Lewis s'est montré capable de catalyser diverses réactions, telles que l'hydrosilylation de cétones, l'aldolisation de Mukaiyama, des réactions d'hydroarylation et d'hydrothiolation de styrènes, ainsi que des cycloadditions (3+2) de dérivés « donneur-accepteur » de cyclopropanes avec des aldéhydes. Aucune énantiosélectivité n'a été obtenue dans l'ensemble des expériences conduites avec ce catalyseur.

Les réactions catalysées par **48a[B(C₆F₅)₄]** sont lentes et nécessitent parfois des températures élevées pour arriver à complétion. La faible réactivité de ce sel peut s'expliquer par son acidité de Lewis relativement faible. Des hypothèses ont été proposées pour expliquer la stéréoinduction nulle de ce composé en catalyse. Elles concernent notamment la conformation tridimensionnelle du catalyseur, dont l'orbitale σ^* acide de Lewis a de grandes chances d'être préférentiellement orientée au plus loin de l'élément de chiralité planaire.

Forcés de constater l'importante quantité de diphosphines chirales énantiopures disponibles commercialement, nous nous sommes intéressés à ces espèces en vue de leur transformation en acides de Lewis par la méthodologie d'*Umpolung*. Des diphosphines à chiralité axiale ou centrale ont pu être transformées en bis(difluorophosphoranes) puis en sels de bis(fluorophosphonium). La dernière étape de cette transformation a ici été réalisée avec un acide de Lewis silylé, qui a systématiquement conduit à la contamination des sels de

Chapitre 3

Umpolung de bases de Lewis chirales basées sur le phosphore(III)

bis(fluorophosphonium) par un certain nombre d'impuretés inséparables. La synthèse de ces espèces doit encore être optimisée.

Malgré les impuretés silylées présentes, le potentiel en tant que catalyseurs des sels de bis(fluorophosphonium) a été rapidement investigué. En accord avec nos hypothèses, ces acides dicationiques se sont montrés nettement plus réactifs que leurs homologues monocationiques. Les sels **51a[B(C₆F₅)₄]₂** et **51d[B(C₆F₅)₄]₂** sont très compétents pour catalyser une réaction de cycloaddition (3+2) en 16 h à température ambiante. En comparaison, le sel de fluorophosphonium simple **48a[B(C₆F₅)₄]** nécessitait 7 jours pour la même réaction. Les sels **51a[B(C₆F₅)₄]₂** et **51d[B(C₆F₅)₄]₂** catalysent rapidement la cycloaddition de Diels-Alder d'une chalcone avec le cyclohexa-1,3-diène, pour laquelle **48a[B(C₆F₅)₄]** était inefficace. Ces composés n'ont malheureusement apporté aucune énantiomélectivité dans les expériences conduites.

La réactivité des sels de bis(fluorophosphonium) en tant que catalyseurs acides de Lewis mérite d'être explorée et étudiée de façon plus approfondie. Leur activité est forte malgré une acidité de Lewis relativement faible. Cette propriété rend ces espèces particulièrement intéressantes et leur confère un potentiel certain en tant qu'acides de Lewis chiraux non métalliques, facilement accessible

CHAPITRE 4

Stabilité des cations
fluoro-onium et mécanismes
de catalyse alternatifs

Chapitre 4

Stabilité des cations fluoro-onium et mécanismes de catalyse alternatifs

Sommaire

<u>I - AVANT-PROPOS.....</u>	<u>189</u>
<u>II - CYCLOADDITIONS</u>	<u>191</u>
1 - CYCLOADDITIONS [4+2] DE DIELS-ALDER.....	191
2 - CYCLOADDITIONS (N+2) PAR OUVERTURE DE CYCLOALCANES.....	193
<u>III - HYDROARYLATION D'ALCÈNES.....</u>	<u>199</u>
<u>IV - CONCLUSION</u>	<u>201</u>

I - Avant-propos

Différentes structures de sels de fluorophosphonium chiraux ont été développées. De nombreuses expériences ont été menées dans le but d'évaluer l'activité catalytique de ces sels acides de Lewis. De manière générale, ces espèces ont une très bonne activité catalytique et permettent de médier efficacement une grande variété de réactions (voir **Chapitre 3**). Ces constats sont les mêmes que pour les sels de fluorosulfoxonium développés plus tôt (voir **Chapitre 2**).

Toutefois, l'ensemble des sels acides de Lewis préparés (fluorosulfoxonium ou fluorophosphonium) et employés en catalyse n'ont jamais conduit à une quelconque énantiomélectivité. Ce constat est surprenant étant donné la variété de structures de catalyseurs employés, de même que la variété de combinaisons de substrats utilisés. En effet, sans s'attendre à obtenir directement d'excellents résultats, il est raisonnable de croire que des énantiomélectivités au minimum faibles – mais toutefois significatives – auraient dû être obtenues dans au moins un cas de figure. Ce n'est manifestement pas le cas, et cela pose la question du véritable rôle joué par les sels acides de Lewis chiraux introduits comme catalyseurs.

Dans le cas des sels de fluorophosphonium dérivés de diphosphines chirales commerciales, le fait que ces sels ont été obtenus avec une pureté insatisfaisante a été mentionné plus tôt (voir **Chapitre 3**). La nature des impuretés inséparables n'est pas connue, mais elles sont vraisemblablement liées au complexe silylium $[\text{Et}_3\text{Si}\bullet\text{C}_7\text{H}_8][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ utilisé pour la formation des cations. L'hypothèse que ces espèces silylées ne soient pas innocentes en catalyse ne peut donc pas être écartée. Cela rejoint les cas des réactions d'hydrosilylation^[190] ou des condensations aldoliques de Mukaiyama^[167,168] discutées plus tôt. Dans ces réactions, des espèces silylées – introduites en tant que substrat – sont fortement soupçonnées de finir par jouer un rôle crucial en tant que catalyseurs acides de Lewis, surpassant finalement les cations phosphonium introduits initialement. Cette hypothèse a été avancée par Stephan *et al.* pour expliquer la stéréoinduction nulle de leurs catalyseurs fluorophosphonium chiraux.^[190]

Chapitre 4

Stabilité des cations fluoro-onium et mécanismes de catalyse alternatifs

Les acides de Lewis peuvent être à l'origine de la libération de protons H^+ par différents mécanismes^[339], mais le plus commun est sans doute l'hydrolyse (**Schéma 123**).^[340,341]

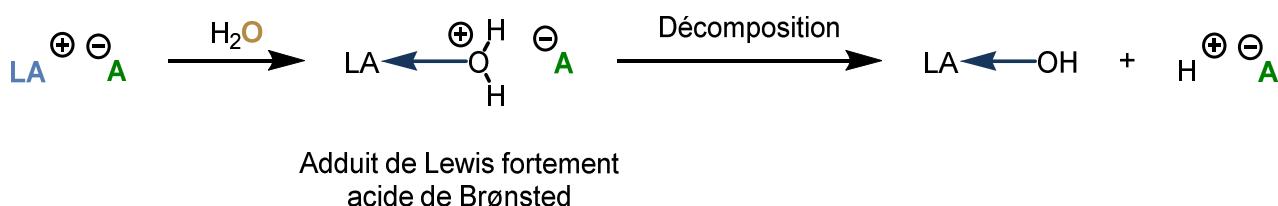


Schéma 123 Hydrolyse d'un acide de Lewis (LA) libérant des protons H^+

Les sels de cations fluorophosphonium, de structure $[R_3PF][A]$ (avec A un anion quelconque), peuvent être hydrolysés et donner l'oxyde de phosphine correspondant, en libérant un équivalent de HF et un équivalent de HA (voir **Chapitre 1**).^[165] Il est tout à fait concevable que les sels de fluorosulfoxonium puissent s'hydrolyser selon un mécanisme similaire, en libérant la sulfone correspondante et les mêmes acides de Brønsted.

Pour les réactions d'hydrosilylation et d'aldolisation de Mukaiyama citées plus tôt, l'éventualité que des traces d'eau aient pu dégrader (même partiellement) les cations phosphonium en libérant des protons H^+ ne peut pas être écartée. Le proton H^+ peut être considéré comme « le plus petit acide de Lewis »^[342,343], et ne peut donc pas être négligé en tant que concurrent potentiel et fortement actif des acides initialement introduits, mais aussi des acides de Lewis silylés pouvant être libérés. Dans le cas des réactions de Mukaiyama, Stephan *et al.* avancent l'argument qu'ajouter une base de Brønsted encombrée, la 2,6-di-*tert*-butylpyridine, n'a aucune incidence sur les résultats obtenus en catalyse. Ils en concluent que ces réactions ne sont pas catalysées par des protons dans leurs conditions réactionnelles.^[167] Les protons H^+ peuvent réagir avec certains silanes tels que Et_3SiH pour libérer du dihydrogène, ce qui limite la possibilité de catalyse acide de Brønsted pour les réactions d'hydrosilylation décrites.^[213,344]

II - Cycloadditions

L'avantage des autres types de réactions que nous avons étudiées (hydroarylation, hydrothiolation, cycloadditions) est le fait qu'elles ne font intervenir aucun dérivé silylé en tant que substrat. L'hypothèse d'une catalyse par des acides de Brønsted « masqués » pouvant concurrencer la catalyse acide de Lewis est donc la seule qui soit hautement probable. Nous choisissons ici de négliger l'influence des impuretés silylées présentes dans les sels de bis(fluorophosphonium) **51a[B(C₆F₅)₄]₂** et **51d[B(C₆F₅)₄]₂** étudiés. L'objet de cette partie est d'ouvrir la réflexion sur la possibilité d'une catalyse « en arrière-plan » par des acides de Brønsted « masqués », c'est-à-dire générés par hydrolyse des acides de Lewis introduits.

1 - Cycloadditions [4+2] de Diels-Alder

Les cycloadditions [4+2] de Diels-Alder sont des réactions classiquement catalysées par des acides de Lewis, chiraux ou non.^[56] Ces cycloadditions peuvent également être catalysées par des acides de Brønsted forts, et Yamamoto *et al.* ont pu démontrer une grande différence de chimiosélectivité apportée par les deux types d'acides.^[342] Oestreich *et al.* ont étudié des réactions de Diels-Alder catalysées par des cations silylium stabilisés.^[345,346] Ce groupe a mis en lumière la possibilité d'une catalyse « en arrière-plan » par des protons H⁺, et a pu démontrer que les systèmes étudiés étaient bien catalysés par leurs acides de Lewis et non par des acides de Brønsted.^[346] L'addition de di-*tert*-butylpyridine, qui ne réagit que lentement avec leurs cations silylium, n'a pas eu d'effet notable sur la vitesse des réactions étudiées. L'ajout d'une base de Brønsted plus forte, la trimesitylphosphine PMes₃, inhibe toutefois complètement les réactions de cycloaddition, non pas en piégeant d'éventuels protons, mais en dégradant rapidement le catalyseur (**Schéma 124**).^[346] Les mêmes réactions de cycloaddition ont été étudiées en termes de rendement et de stéréosélectivité, en employant soit leur catalyseur silylium, soit les superacides de Brønsted TfOH ou Tf₂NH : les réactions catalysées par des acides de Brønsted fonctionnent moins bien de manière générale, en donnant de moins bons rendements et de moins bonnes chimiosélectivités. Oestreich *et al.* concluent alors que les résultats qu'ils obtiennent avec leur catalyse ne peuvent provenir d'une catalyse par des protons, et que leur cation silylium est la seule espèce opérante.

Chapitre 4

Stabilité des cations fluoro-onium et mécanismes de catalyse alternatifs

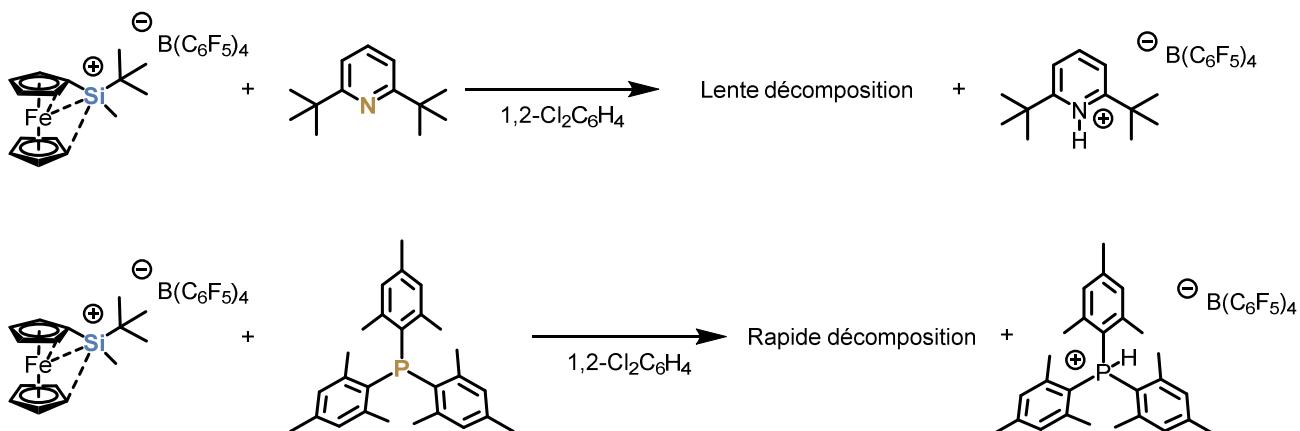


Schéma 124 Catalyseur silylium de Oestreich *et al.* et sa décomposition en présence de bases de Brønsted

Dans le cas de nos catalyseurs chiraux, des réactions de Diels-Alder avec un dérivé de chalcone semblable à ceux décrits par Oestreich *et al.* ont été conduites (voir **Chapitre 3**). Pour un substrat similaire, Oestreich *et al.* ont testé l'activité catalytique de TfOH, qui est incapable de produire le produit de cycloaddition désiré (**Schéma 125**).^[346]

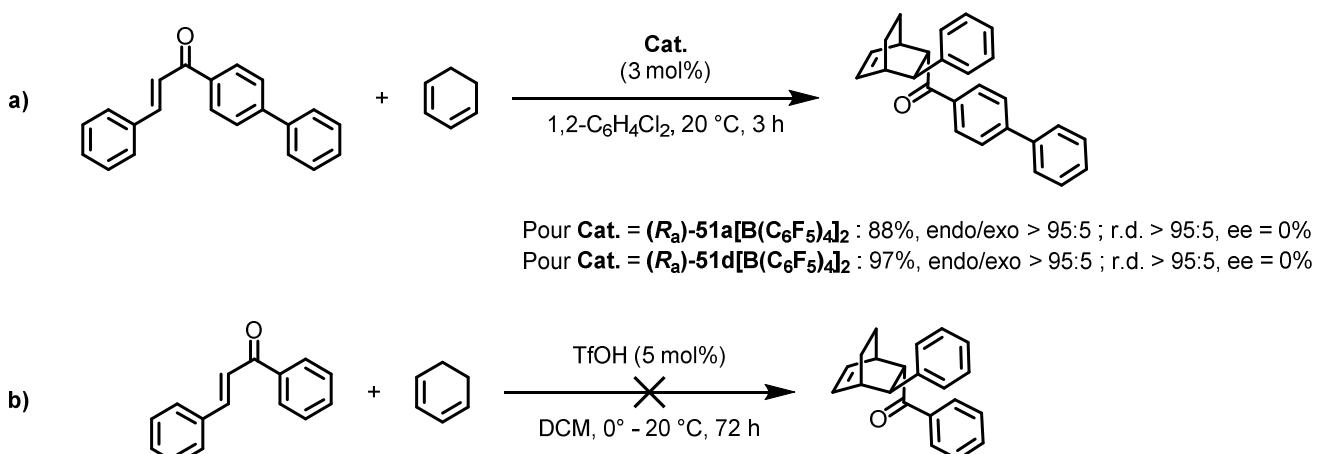


Schéma 125 a) Rappel des résultats obtenus pour les réactions de Diels-Alder catalysées par des sels de bis(fluorophosphonium) chiraux. **b)** Résultats obtenus par Oestreich *et al.* pour la conversion d'une chalcone similaire avec TfOH

Ces résultats ne prouvent pas que les cations **51a** ou **51d** n'ont pas agi comme des acides de Brønsted « masqués », mais semblent toutefois indiquer que les protons ne peuvent être à l'origine d'une bonne conversion pour ce type de réaction et cette combinaison de substrats. L'ajout d'une base de Brønsted fortement encombrée pour ce type de réaction n'a pas été réalisé avec nos dications bis(phosphonium), il n'est donc pas encore possible d'exclure totalement l'hypothèse de la catalyse par des protons.

2 - Cycloadditions (n+2) par ouverture de cycloalcanes

Augustin Manel, autre doctorant du laboratoire, a étudié les réactions de cycloaddition (3+2) et (4+2) de dérivés « donneur-accepteur » de cyclopropanes et cyclobutanes respectivement, avec des composés carbonylés, catalysées par le sel de fluorosulfoxonium **8b[B(C₆F₅)₄]** (voir **Chapitre 2**).^[277] A la suite d'un essai de cycloaddition entre un cyclopropane « donneur-accepteur » et un thionoester, le produit de cycloaddition tétrahydrothiophène n'a pas été obtenu. À la place, c'est un thioester acyclique qui a été obtenu (**Schéma 126**).

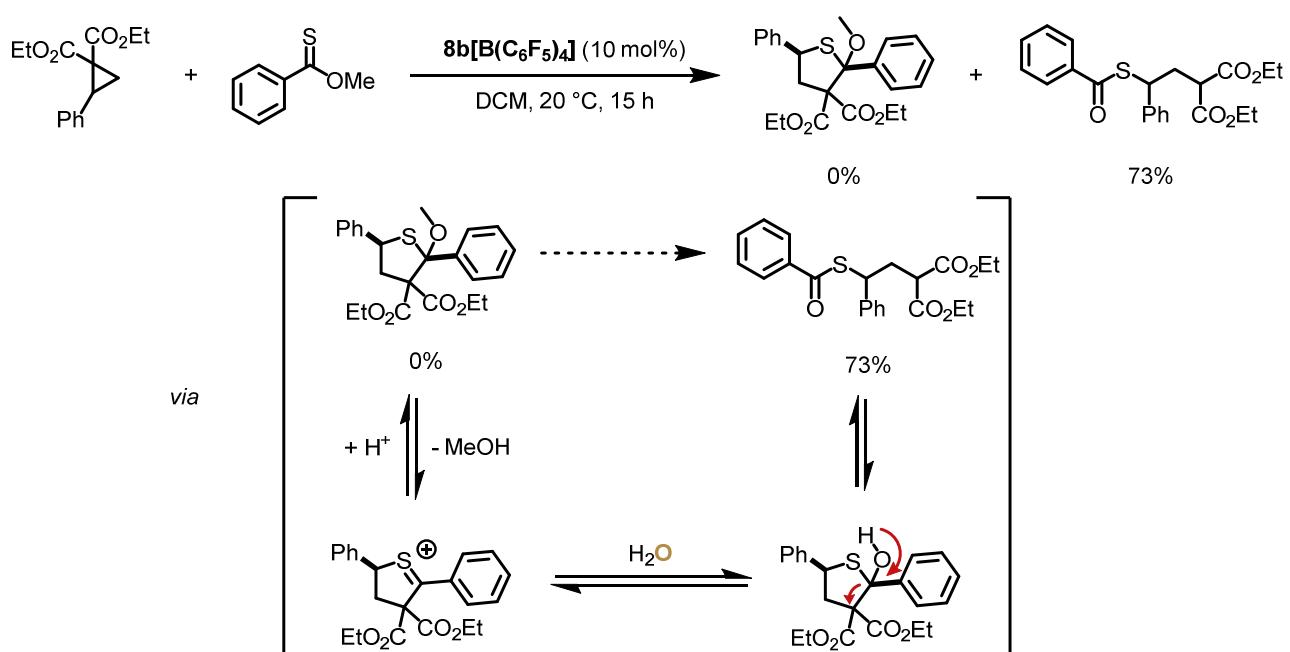


Schéma 126 Cycloaddition (3+2) entre un dérivé cyclopropane et un thionoester. Formation d'un produit acyclique à partir d'un tétrahydrothiophène intermédiaire

La formation de ce produit acyclique était inattendue, étant donné que les produits du type de l'hétérocycle attendu sont apparemment suffisamment stables pour être isolés.^[347] Le produit ouvert est vraisemblablement formé en milieu acide de Brønsted/Lewis par substitution du groupement alcoxyle par de l'eau, puis ouverture du cycle à cinq chainons. Cette ouverture de cycle indésirable peut se passer lors du traitement ou de la purification du produit hétérocyclique, notamment lors d'une chromatographie sur colonne de gel de silice. Ce produit a néanmoins déjà été formé lors de la réaction de catalyse par **8b[B(C₆F₅)₄]** et avant hydrolyse, potentiellement à cause de traces d'eau présentes dans le milieu réactionnel.

Ce résultat nous a conduit à reconsidérer le rôle du catalyseur **8b[B(C₆F₅)₄]** dans la réaction, et à étudier la possibilité d'une catalyse par des protons H⁺, qui pourraient être générés par

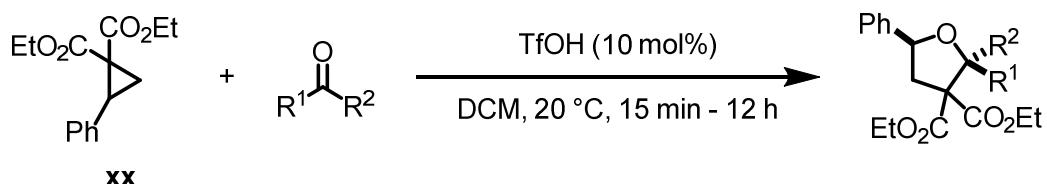
Chapitre 4

Stabilité des cations fluoro-onium et mécanismes de catalyse alternatifs

hydrolyse du cation fluorosulfoxonium **8b**, mais par extension également des cations fluorophosphonium.

L'ouverture de cyclopropanes « donneur-accepteur » et leurs réactions de cycloaddition avec des dipolarophiles catalysée par des acides de Lewis est une méthode couramment employée pour l'accès à des structures cycliques complexes.^[348,349] Ce type de réaction n'a cependant été décrit - avec des acides de Brønsted - que dans le cas de cycloadditions avec des dérivés nitriles en tant que dipolarophiles.^[350] L'ouverture de cyclopropanes catalysée par des acides de Brønsted et leur réaction avec des nucléophiles simples est aussi connue.^[351,352] La réaction de cycloaddition (3+2) entre le cyclopropane activé précédent et différents dérivés carbonylés, catalysée par l'acide triflique TfOH a été étudiée par M. Manel dans des conditions similaires à celles employées avec le catalyseur **8b[B(C₆F₅)₄]** (**Tableau 10**).

Tableau 10 Cycloadditions (3+2) de dérivés cyclopropanes « donneur-accepteur » catalysées par TfOH



Entée	R ¹	R ²	Avec TfOH		Avec 8b[B(C₆F₅)₄]	
			Rendement (%)	r.d. brut	Rendement (%)	r.d. brut
1	Ph	H	68	> 20:1	83	20:1
2	4-Cl-C ₆ H ₄	H	99	> 20:1	92	> 20:1
3	2-Br-C ₆ H ₄	H	63	> 20:1	71	17:1
4	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	5	-	43	> 20:1
5	2-furyl	H	8	-	51	5:1
6	t-Bu	H	65	> 20:1	77	9:1
7	Ph	Me	22	3:1	73	7:1

Les résultats obtenus lors de la catalyse par **8b[B(C₆F₅)₄]** pour les mêmes combinaisons de substrats sont donnés à titre de comparaison. Tous les résultats obtenus avec le catalyseur **8b[B(C₆F₅)₄]** n'apparaissent pas dans ce tableau.

Dans des conditions similaires à celles employées lors de la catalyse par **8b[B(C₆F₅)₄]** (voir **Chapitre 2**), TfOH peut catalyser les réactions de cycloaddition (3+2) étudiées. Les rendements obtenus avec ce catalyseur sont bons mais généralement inférieurs à ceux obtenus avec **8b[B(C₆F₅)₄]**. Les rapports diastéréoisomériques en revanche sont très bons et globalement meilleurs. Les aldéhydes aliphatiques – à l'exception du cas où R¹ = t-Bu – ne sont pas tolérés par cette stratégie, et donnent un mélange complexe de produits inséparables, contrairement au cas de la catalyse par **8b[B(C₆F₅)₄]**. Les aldéhydes hétérocycliques ne sont également que peu tolérés dans le cas de l'acide triflique. Pour le cas où R¹ = Ph et R² = H (entrée 1, **Tableau**

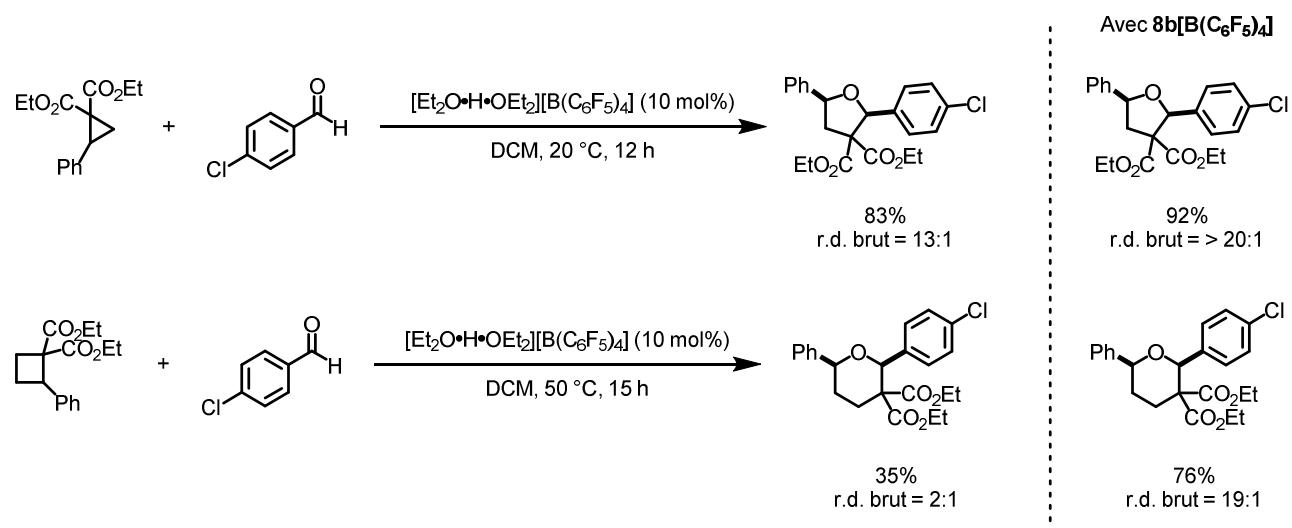
Chapitre 4

Stabilité des cations fluoro-onium et mécanismes de catalyse alternatifs

10), les résultats obtenus avec TfOH et avec **8b[B(C₆F₅)₄]** en termes de diastéréosélectivité sont meilleurs que ceux obtenus avec les sels **51a[B(C₆F₅)₄]₂** et **51d[B(C₆F₅)₄]₂** (voir **Chapitre 3**).

L'acide triflique a également été testé en tant que catalyseur pour des réactions de cycloaddition (4+2) de dérivés « donneur-accepteur » de cyclobutanes. Dans tous les cas étudiés, des mélanges complexes de produits ont été obtenus, et les conversions vers les tétrahydropyranes désirés sont restées bien inférieures à celles obtenues dans le cas de la catalyse par **8b[B(C₆F₅)₄]**.^[277]

Les acides de Brønsted potentiellement libérés lors de l'hydrolyse des sels de fluorophosphonium [R₃PF][B(C₆F₅)₄] ou de fluorosulfoxonium [R₂SOF][B(C₆F₅)₄] sont HF et HB(C₆F₅)₄. Dans un souci de pertinence, M. Manel a étudié l'activité catalytique de l'acide de Brønsted [Et₂O•H•OEt₂][B(C₆F₅)₄]^[353,354] pour des réactions de cycloaddition (n+2) (**Schéma 127**).



Chapitre 4

Stabilité des cations fluoro-onium et mécanismes de catalyse alternatifs

Les résultats présentés jusqu'ici montrent que les acides forts de Brønsted peuvent être des catalyseurs viables pour les réactions de cycloaddition ($n+2$) de dérivés « donneur-accepteur » de cyclopropanes et cyclobutanes, avec des composés carbonylés. Les acides de Brønsted testés ont généralement une moins bonne activité et une moins bonne chimiosélectivité que le sel de fluorosulfoxonium **8b[B(C₆F₅)₄]**. Les rendements et diastéréosélectivités obtenus tendent à montrer que la catalyse est dominée par ce sel acide de Lewis, mais n'excluent pas du tout la possibilité que des protons H⁺ puissent agir en tant que catalyseurs en « arrière-plan ». Afin de vérifier cet aspect, un mélange du sel **8b[B(C₆F₅)₄]** et d'une base de Brønsted/Lewis encombrée a été utilisé en catalyse. La 2,6-di-*tert*-butylpyridine a été choisie, et le sel de pyridinium correspondant **53[B(C₆F₅)₄]** a été préparé, pour pouvoir anticiper sa formation lors des tests catalytiques (**Schéma 128**).

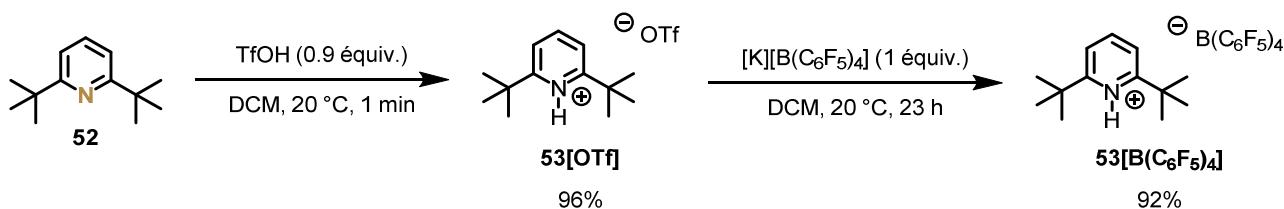


Schéma 128 Synthèse du sel de pyridinium **53[B(C₆F₅)₄]** à partir de la 2,6-di-*tert*-butylpyridine

L'hydrolyse du sel de fluorosulfoxonium **8b[B(C₆F₅)₄]** peut en théorie produire jusqu'à 2 équivalents de protons H⁺. Nous avons ainsi choisi d'ajouter jusqu'à 3 équivalents de 2,6-di-*tert*-butylpyridine à une solution de **8b[B(C₆F₅)₄]** dans le dichlorométhane et d'étudier la stabilité du système. Les analyses RMN ¹H, ¹³C et ¹⁹F ne montrent pas de dégradation rapide du cation sulfoxonium à température ambiante. Les signaux correspondants au cation fluorosulfoxonium ne subissent aucun décalage. Les signaux correspondant à la base de Lewis subissent un très léger décalage, et une faible proportion de pyridinium (< 5%) est produite en moins de 30 minutes. Cette quantité de pyridinium semble être fonction de la quantité de sulfone présente au départ en tant qu'impureté dans le lot de fluorosulfoxonium et ne semble pas augmenter significativement sur une échelle de plusieurs heures.

Après avoir démontré la stabilité du système **8b[B(C₆F₅)₄] + 2,6-di-*tert*-butylpyridine**, nous avons étudié l'influence de la présence de cette pyridine sur l'activité catalytique du sel de fluorosulfoxonium pour des réactions de cycloaddition ($n+2$) de dérivés cyclopropanes et cyclobutanes (**Schéma 129**). L'activité catalytique du sel de pyridinium **53[B(C₆F₅)₄]**, acide de Brønsted potentiellement actif, a également été évaluée.

Chapitre 4

Stabilité des cations fluoro-onium et mécanismes de catalyse alternatifs

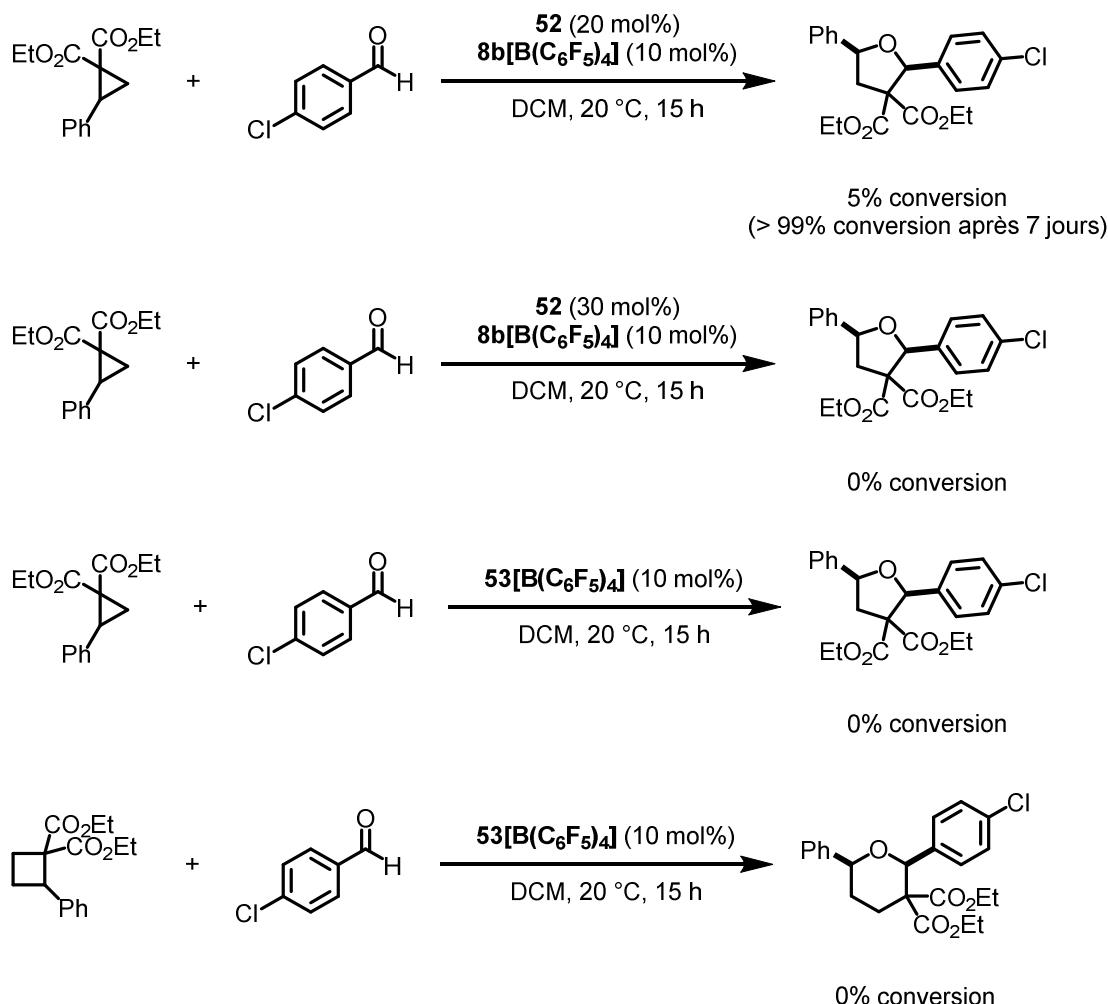


Schéma 129 Cycloadditions (n+2) de dérivés cyclopropanes et cyclobutanes « donneur-accepteur » catalysées par 8b[B(C₆F₅)₄] en présence d'une base de Brønsted, ou par le sel de pyridinium 53[B(C₆F₅)₄]

L'ajout de cette pyridine fortement encombrée ralentit drastiquement les réactions catalysées par **8b[B(C₆F₅)₄]**. En présence d'une quantité stoechiométrique (20 mol%) de pyridine par rapport au nombre maximal de protons H⁺ pouvant être libérés par hydrolyse du sulfoxonium, la réaction de cycloaddition (3+2) est très lente, et nécessite plus d'une semaine pour arriver à compléTION, au lieu de 15 h en temps normal. Avec un excès de pyridine **52** (30 mol%) plus aucune réaction de cycloaddition n'est observée. Le pyridinium **53[B(C₆F₅)₄]** n'est manifestement pas capable de médier les cycloadditions (3+2) ou (4+2) étudiées.

Pour les deux premières réactions du **Schéma 129**, tout le sel de fluorosulfoxonium **8b[B(C₆F₅)₄]** n'était pas hydrolysé, même à l'issue de la réaction. La quantité de pyridine ajoutée était donc largement supérieure à la quantité de protons présents dans le milieu réactionnel dans les deux cas. Le fait que la réaction de cycloaddition fonctionne toujours avec 20 mol% de pyridine, même très lentement, indique le fluorosulfoxonium est bien capable de catalyser cette réaction. Monter à 3 équivalents de pyridine par rapport au sulfoxonium empêche totalement le fonctionnement de la réaction, bien qu'une telle quantité ne soit pas nécessaire pour réussir à capturer l'ensemble

Chapitre 4

Stabilité des cations fluoro-onium et mécanismes de catalyse alternatifs

des protons potentiellement présents avec certitude. Ces résultats semblent indiquer que la pyridine employée entre bien en interaction avec le cation fluorosulfoxonium **8b**, bien qu'une telle interaction n'ait pas pu être observée par RMN. L'encombrement stérique de la pyridine empêche vraisemblablement toute interaction forte/irréversible avec l'acide de Lewis, mais des interactions faibles/réversibles semblent bien avoir lieu. L'acidité de Lewis de **8b[B(C₆F₅)₄]** est probablement écrantée par la présence de cette base de Brønsted/Lewis, notamment lorsque celle-ci est présente en large excès.

III - Hydroarylation d'alcènes

Pour les réactions d'ouverture de cyclopropanes « donneur-accepteur », il est communément accepté que le rôle des acides de Lewis ou de Brønsted est d'activer la ou les fonction(s) carbonyle de la partie « accepteur », par interaction avec un des doublets non liants de l'oxygène.^[350,355] Ceci affaiblit la liaison simple C-C qui peut alors réagir, *via* un intermédiaire zwitterionique ou de manière concertée avec différents nucléophiles ou dipolarophiles.^[348,349]

Les réactions d'hydroarylation ou d'hydrothiolation que nous avons étudiées consistent plutôt en l'activation d'une double liaison C-C par l'acide de Lewis, puis addition du nucléophile sur le carbocation généré transitoirement.^[275] L'activation de systèmes π , tels que des doubles liaisons C-C ou triples liaisons C-C par des acides de Brønsted nécessite généralement des conditions réactionnelles relativement dures et peut souffrir de problèmes de chimiosélectivité.^[356]

Dans leur article décrivant l'hydroarylation et l'hydrothiolation d'alcènes catalysées par les sels de fluorophosphonium $[(C_6F_5)_3PF][B(C_6F_5)_4]$ ou $[(C_6F_5)_2(C_6H_5)PF][B(C_6F_5)_4]$, Stephan *et al.* excluent la possibilité d'une catalyse par des protons.^[275] Leurs réactions sont très sélectives pour des additions en *para* dans le cas des hydroarylations. L'addition en *ortho*, également possible, est toutefois très peu représentée, probablement pour des raisons cinétiques, l'encombrement apporté par le catalyseur fluorophosphonium étant très fort. Un autre argument proposé est le fait que le catalyseur $[(C_6F_5)_3PF][B(C_6F_5)_4]$, significativement plus acide que $[(C_6F_5)_2(C_6H_5)PF][B(C_6F_5)_4]$, catalyse les différentes réactions étudiées bien plus rapidement. Les deux sels pourraient relarguer les mêmes acides de Brønsted par hydrolyse, et cette différence de vitesse observée contredit donc l'hypothèse d'une catalyse par des protons. Enfin, le superacide de Brønsted Tf_2NH est très peu efficace pour catalyser les réactions d'hydroarylation étudiées dans cet article.^[275]

Nous avons également choisi d'étudier la capacité des acides de Brønsted $TfOH$ et $[Et_2O \cdot H \cdot OEt_2][B(C_6F_5)_4]$ pour catalyser la réaction d'hydroarylation entre le styrène et le 1,2,3-trimethoxybenzène (**Schéma 130**).

Chapitre 4

Stabilité des cations fluoro-onium et mécanismes de catalyse alternatifs

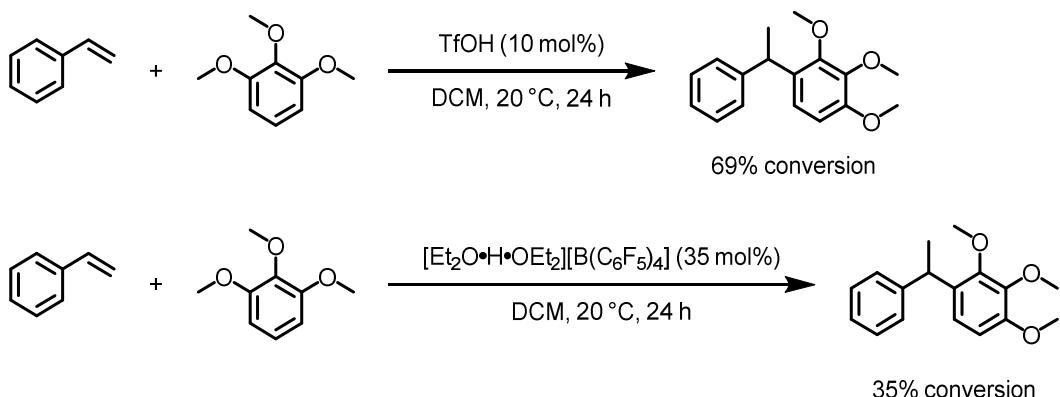


Schéma 130 Réaction d'hydroarylation du styrène par le 1,2,3-trimethoxybenzène, catalysée par des acides de Brønsted

Les conversions décrites ont été déterminées par RMN ^1H et correspondent à la quantité de substrat consommé

Les acides de Brønsted TfOH et $[\text{Et}_2\text{O}\bullet\text{H}\bullet\text{OEt}_2][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ sont capables de catalyser la réaction d'hydroarylation étudiée à température ambiante. L'acide triflique convertit le 1,2,3-trimethoxybenzène à 69% après 24 h de réaction, tandis que le sel $[\text{Et}_2\text{O}\bullet\text{H}\bullet\text{OEt}_2][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ ne fournit que 35% de conversion, pour une charge catalytique montant jusqu'à 35 mol%. En comparaison, à la même température mais avec une charge catalytique de 5 mol%, le sel de fluorosulfoxonium chiral **8a[B(C₆F₅)₄]** n'a pu fournir que 20% du produit désiré après 48 h (voir **Chapitre 2**). Le sel de fluorophosphonium chiral **48a[B(C₆F₅)₄]** nécessitait une température de 70 °C pour atteindre une conversion de 72% après 24 h, pour une charge catalytique de 10 mol% (voir **Chapitre 3**). Ces résultats tendent à montrer que certains acides de Brønsted, en l'occurrence ici uniquement TfOH, sont plus efficaces que les cations sulfoxonium ou phosphonium étudiés pour catalyser cette réaction d'hydroarylation. Ces résultats mettent en lumière la possibilité d'une catalyse « en arrière-plan » par des protons dans ce cas également, mais n'excluent pas que les fluoro-onium puissent agir en tant que catalyseurs. Eichman *et al.* ont récemment suggéré que ces réactions d'hydroarylation de dérivés de styrène pourraient être catalysées par un système mixte faisant intervenir à la fois un acide de Lewis et un acide de Brønsted.^[357]

IV - Conclusion

L'absence d'énantiosélectivité dans l'ensemble des tests catalytiques effectués avec les sels de fluorosulfoxonium (voir **Chapitre 2**) ou fluorophosphonium (voir **Chapitre 3**) chiraux nous a conduit à questionner le rôle véritablement joué par ces espèces. En dehors des espèces silylées contaminant systématiquement les sels de bis(fluorophosphonium) préparés, les sels de fluorophosphonium ou de fluorosulfoxonium synthétisés contiennent quasiment toujours des traces de produit hydrolysé (oxyde de phosphine ou sulfone respectivement). Ces produits d'hydrolyse s'accompagnent de la formation d'acides de Brønsted dont le potentiel en catalyse n'est pas négligeable. Différentes expériences ont été conduites dans le but de caractériser l'activité de ces acides de Brønsted ainsi que d'identifier le catalyseur véritablement actif. L'acide triflique TfOH et le sel $[\text{Et}_2\text{O}\bullet\text{H}\bullet\text{OEt}_2]\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$ ont été choisis comme acides de Brønsted de référence. La plupart des réactions étudiées (cycloadditions, hydroarylation et hydrothiolation d'alcènes) peuvent effectivement être catalysées par ces sources de protons H^+ . Toutefois, les vitesses de réaction et/ou les rendements obtenus sont généralement moins bons qu'avec les cations fluoro-onium. L'ajout d'une base de Brønsted/Lewis pouvant capter les protons H^+ mais n'interagissant - en apparence - que très peu avec les cations fluoro-onium ralentit drastiquement l'activité catalytique de ces derniers, suggérant que les protons jouent effectivement un rôle non négligeable dans la catalyse. Un large excès de cette base supprime complètement toute activité catalytique, suggérant cette fois que son rôle ne se limite pas à celui de base de Brønsted, mais qu'elle interagit bien avec le cation fluoro-onium acide de Lewis en compensant sa pauvreté électronique.

Ces études mécanistiques font l'objet d'une grande partie de la thèse d'un autre doctorant du laboratoire et continuent d'être approfondies par celui-ci.

CHAPITRE 5

**Le triflate de fluoroxénonium :
(re)découverte d'un puissant
agent de fluororation
électrophile**

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoruration électrophile

Sommaire

I - AVANT-PROPOS.....	207
II - LES SELS DE FLUOROXÉNONIUM : DÉCOUVERTE, SYNTHÈSE ET RÉACTIVITÉ	209
1 - ACTIVATION ACIDE DE LEWIS DU DIFLUORURE DE XÉNON	209
2 - ACTIVATION ACIDE DE BRØNSTED DU DIFLUORURE DE XÉNON.....	210
III - FLUORATION ÉLECTROPHILE DIRECTE DE SULFOXYDES	215
1 - OPTIMISATION DE LA RÉACTION	215
2 - FLUORATION DIRECTE DE SULFOXYDES PAUVRES EN ÉLECTRONS	219
A - ARYL- ET ALKYL SULFOXYDES	219
B - APPLICATION AU PENTAFLUOROPHÉNYSULFOXYDE	222
C - APPLICATION AUX BIPHÉNYLSULFOXYDES À CHIRALITÉ AXIALE.....	226
3 - QUANTIFICATION DE L'ACIDITÉ DE LEWIS	230
A - MÉTHODE EXPÉRIMENTALE : ÉCHELLE DE GUTMANN-BECKETT	230
B - MÉTHODES <i>AB INITIO</i> : AFFINITÉ POUR LES IONS FLUORURE ET INDICE D'ÉLECTROPHILIE GLOBALE.....	235
IV - FLUORATION ÉLECTROPHILE DIRECTE D'AUTRES BASES DE LEWIS À TRAVERS LE BLOC P	239
1 - RÉACTION AVEC UNE SULFILIMINE	239
2 - RÉACTION AVEC DES PHOSPHINES PAUVRES EN ÉLECTRONS	240
3 - RÉACTION AVEC DES NUCLÉOPHILES CARBONÉS : LES YNAMIDES	243
V - CONCLUSION	247

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoruration électrophile

I - Avant-propos

Différents problèmes ont été rencontrés lors de la synthèse de sels de fluorosulfoxonium par la méthodologie d'*Umpolung* (voir **Chapitre 2**). Une des premières limitations de cette méthode est la nécessité d'employer une quantité catalytique de chlorure d'ammonium NEt_4Cl pour faire fonctionner la première étape de fluoruration oxydante avec XeF_2 . La quantité de catalyseur nécessaire au bon fonctionnement de la réaction varie fortement avec la structure, l'encombrement stérique et la richesse électronique du sulfoxyde considéré. Il est par ailleurs difficile de purifier totalement les sels de fluorosulfoxonium et d'éliminer les traces d'ammonium introduites. Un sulfoxyde pauvre en électrons requerra donc une grande quantité de NEt_4Cl pour être transformé en fluorosulfoxonium, qui sera par conséquent d'autant plus difficile à purifier. Ces raisons pratiques peuvent aussi être avancées pour expliquer l' « impopularité » des sels de fluorosulfoxonium. En effet, plus de 25 articles sont parus sur la synthèse et l'emploi des sels de fluorophosphonium depuis 2013, tandis qu'un seul est paru concernant les sels de fluorosulfoxonium en 2016 (voir **Chapitre 1**).

Une autre limitation de la méthodologie d'*Umpolung* est le passage par un intermédiaire oxyde de difluorosulfurane de géométrie bipyramide trigonale. Cet intermédiaire est instable pour les alkylsulfoxydes possédant des atomes d'hydrogène en α . Un réarrangement de type Pummerer dégrade cet intermédiaire et conduit à la fluoruration de ces positions α .

Le passage obligatoire par un intermédiaire de géométrie bipyramide trigonale limite également les possibilités de synthèse de cations fluorosulfoxonium chiraux énantiopurs pour la catalyse asymétrique. Les sulfoxydes énantiopurs sont relativement faciles à préparer, mais ils ne peuvent pas être transformés en cations fluorosulfoxonium de manière stéréospécifique en employant la méthodologie d'*Umpolung*. Une transformation stéréospécifique nécessiterait l'emploi d'un agent de fluoruration électrophile suffisamment puissant^[358-360] et chimiosélectif pour fluorurer directement une grande variété de sulfoxydes, même pauvres en électrons. Les sous-produits d'une telle réaction de fluoruration directe ne doivent pas réagir avec le cation fluorosulfoxonium produit, au risque de le dégrader. L'oxydation de sulfoxydes en sulfones par des agents de chloration^[361,362] ou de bromation^[363-365] électrophiles a déjà été décrite. Les sulfones sont obtenues suite à l'hydrolyse de cation chloro- ou bromosulfoxonium intermédiaires, qui n'ont pas été isolés par ces groupes. Stephan *et al.* ont noté la possibilité de générer le cation fluorosulfoxonium Ph_2SOF^+ **8b** à partir de Ph_2SO **5b** et de SelectFluor® ou du triflate de 2,6-dichloro-1-fluoropyridinium, toutefois sans donner plus de précisions quant à l'efficacité de ces stratégies.^[366] Il est donc possible de fluorurer/halogéner des sulfoxydes de manière directe.

Le fluorure de xénon(II) a une structure tridimensionnelle de géométrie bipyramide trigonale, avec ses deux atomes de fluor en position apicale. Il est donc structurellement proche des oxydes de difluorosulfurane R_2SOF_2 ou des difluorophosphoranes R_3PF_2 . Si un acide de Lewis peut

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

abstraire un atome de fluor de ces espèces pour former des cations fortement appauvris en électrons, la réaction analogue peut être imaginée pour XeF_2 . Cette idée n'est pas nouvelle, puisque XeF_2 peut être vu comme un donneur d'ions fluorure et générer le cation XeF^+ par réaction avec des acides de Lewis forts (*vide infra*).^[149] Un tel cation serait potentiellement un excellent donneur de fluor électrophile, qui pourrait fluorer directement des bases de Lewis très faibles, telles que des sulfoxydes. La force motrice d'une telle réaction serait évidemment le relargage de xénon élémentaire. Générer des cations fluorosulfoxonium de cette manière reviendrait à inverser l'ordre des étapes de la méthodologie d'*Umpolung* présentée jusqu'ici (**Schéma 131**). L'étude de cette stratégie fait l'objet de ce chapitre.

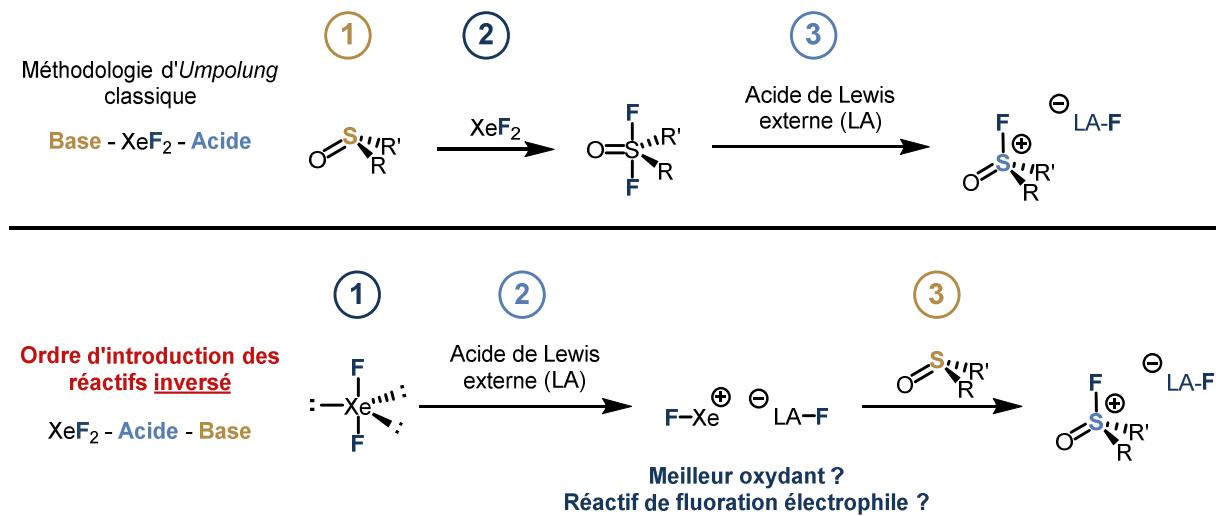


Schéma 131 Activation de XeF_2 et renversement de la méthodologie d'*Umpolung* pour la formation directe d'un cation fluorosulfoxonium

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

II - Les sels de fluoroxénonium : découverte, synthèse et réactivité

1 - Activation acide de Lewis du difluorure de xénon

Dès les années 1960 et la première synthèse du difluorure de xénon^[255,256], de nombreux travaux sont parus sur l'interaction de XeF_2 avec des acides de Lewis pentafluorés MF_5 ($\text{M} = \text{As, Sb}$, mais aussi un grand nombre de métaux du bloc d et d'éléments lourds du bloc p).^[367] Des adduits de différentes compositions peuvent être obtenus en fonction de la stœchiométrie choisie. De tels adduits possèdent un fort caractère ionique, notamment dans le cas des acides de Lewis les plus forts AsF_5 ou SbF_5 , et peuvent donc être décrits comme des sels du cation fluoroxénonium FXe^+ , dont le contre-ion est MF_6^- . Ces adduits sont très réactifs et ont été largement utilisés pour la préparation de composés organiques du xénon.^[368]

L'acide de Lewis BF_3 peut également former divers adduits avec XeF_2 .^[369] À notre connaissance, ce type d'adduits n'a jamais été décrit sous forme ionique. De nombreuses réactions de fluoration de composés organiques ou inorganiques ont toutefois lieu avec XeF_2 en présence de BF_3 (ou $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), parfois en quantités catalytiques.^[266,368,370]

Dans le cadre de nos études, une application particulièrement intéressante des sels de fluoroxénonium $[\text{FXe}][\text{AsF}_6]$ et $[\text{FXe}][\text{SbF}_6]$ est la synthèse de cations fluorosulfonium à partir de thioéthers (**Schéma 132**).^[371,372]

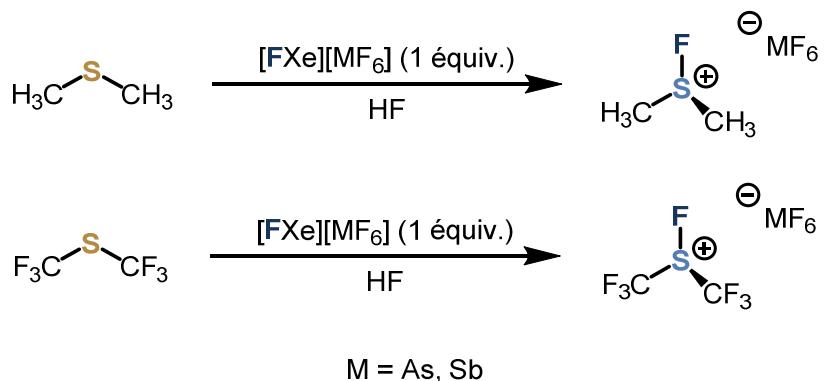


Schéma 132 Préparation de sels de fluorosulfonium $[\text{R}_2\text{SF}][\text{MF}_6]$ par réaction de thioéthers avec $[\text{FXe}][\text{MF}_6]$

Ces travaux ont été décrits par Minkwitz *et al.*, qui publient plus tard des résultats similaires sur des dithiétones^[373,374], ou qui décrivent encore la synthèse de sels du type $[\text{MeSHF}][\text{MF}_6]$ (avec $\text{M} = \text{As, Sb}$) par réaction de $[\text{FXe}][\text{MF}_6]$ avec le méthanol.^[375]

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

Minkwitz *et al.* rapportent aussi leurs tentatives de fluoration de sulfoxydes par cette méthodologie (**Schéma 133**).^[376]

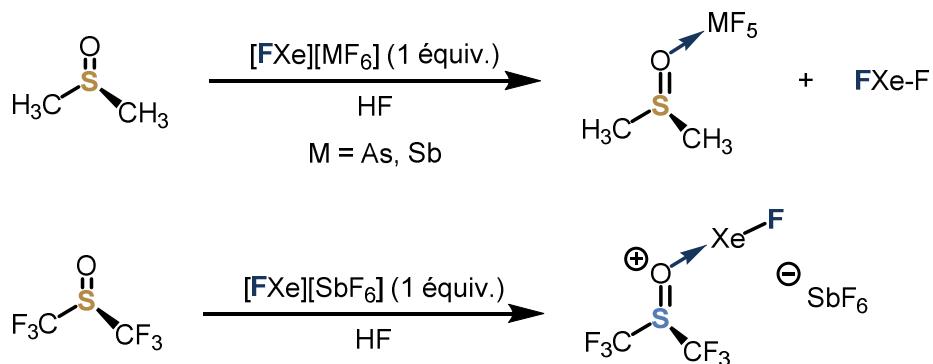


Schéma 133 Tentatives de fluoration directe de sulfoxydes par réaction avec $[\text{FXe}][\text{MF}_6]$

De manière surprenante, dans le cas du diméthylsulfoxyde, seuls XeF_2 et un complexe de coordination entre le sulfoxyde et l'acide de Lewis MF_5 ($\text{M} = \text{As, Sb}$) ont été formés. Aucune explication n'est malheureusement donnée pour expliquer ce résultat. Dans le cas du bis(trifluorométhyl)sulfoxyde, Minkwitz *et al.* n'observent pas non plus la formation d'un cation fluorosulfoxonium. Ils obtiennent à la place un cation qu'ils présentent comme étant équivalent à un complexe de coordination entre l'atome d'oxygène du sulfoxyde et l'acide de Lewis FXe^+ . Ils postulent que ce composé est un intermédiaire de la réaction de fluoration de l'atome de soufre, comme dans le cas des cations fluorosulfonium (**Schéma 132**). Cet intermédiaire serait alors piégé cinétiquement, la réaction ne pouvant plus avancer à cause du trop fort encombrement stérique apporté par les groupements CF_3 autour de l'atome de soufre central.

Les résultats de Minkwitz *et al.* sur la fluoration de sulfoxydes à l'aide de $[\text{FXe}][\text{MF}_6]$ ne sont pas très encourageants pour notre projet. Toutefois, nous avons aussi rencontré des problèmes lors de la fluoration d'alkylsulfoxydes par la méthodologie d'*Umpolung* classique (voir **Chapitre 2**).

2 - Activation acide de Brønsted du difluorure de xénon

Les années 1960 voient également la parution des premiers résultats concernant la réaction de XeF_2 avec des acides de Brønsted en large excès.^[377,378] La formation d'esters de formule $\text{Xe}(\text{OCOR})_2$ est postulée. Ces résultats seront confirmés par différents chercheurs par la suite, qui montreront également la possibilité de former les espèces monosubstituées $[\text{FXe}][\text{OZ}]$ si XeF_2 et l'acide de Brønsted HOZ sont mélangés en quantités stoechiométriques (**Schéma 134**).^[379,380] Les acides de Brønsted utilisés sont l'acide trifluoroacétique $\text{F}_3\text{C}-\text{CO}_2\text{H}$, l'acide fluorosulfurique

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

HSO_3F , l'acide perchlorique HClO_4 ou l'acide nitrique HNO_3 . De manière remarquable, Bartlett *et al.* ont pu caractériser le composé $[\text{FXe}][\text{OSO}_2\text{F}]$ par radiocristallographie.^[379,381]

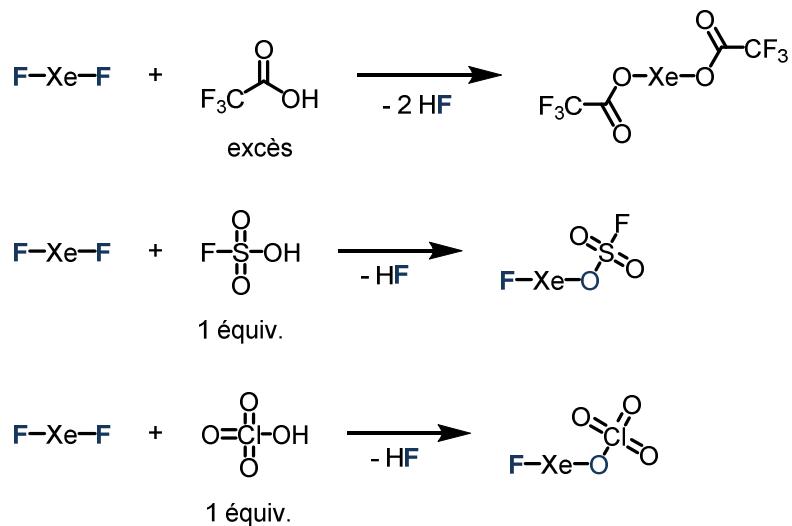


Schéma 134 Réaction de XeF_2 avec certains acides forts de Brønsted

Plus tard, Bartlett *et al.* décrivent la possibilité de préparer le composé $[\text{FXe}][\text{OTf}]$ par réaction de XeF_2 avec l'acide triflique TfOH .^[382] De manière analogue, Schrobilgen *et al.* ont synthétisé et caractérisé le sel $[\text{FXe}][\text{N}(\text{SO}_2\text{F})_2]$ par spectroscopie RMN ou Raman, mais également par radiocristallographie, prouvant pour la première fois l'existence de liaisons xénon-azote.^[383]

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

En 1991, Zefirov *et al.* publient leurs travaux sur l'addition de sels de fluoroxénonium sur des oléfines.^[384] Les sels $[FXe][OZ]$ ($Z = \text{Tf}, \text{SO}_2\text{F}, \text{NO}_2$) ont été générés par réaction de XeF_2 avec 1 équivalent de l'acide HOZ correspondant dans le dichlorométhane. Les réactions ont été conduites à basse température, puisque les composés $[FXe][OZ]$ se décomposent rapidement à température ambiante. Dans un premier temps, les sels de fluoroxénonium ont été mis en réaction avec le cyclohexène (**Schéma 135**).

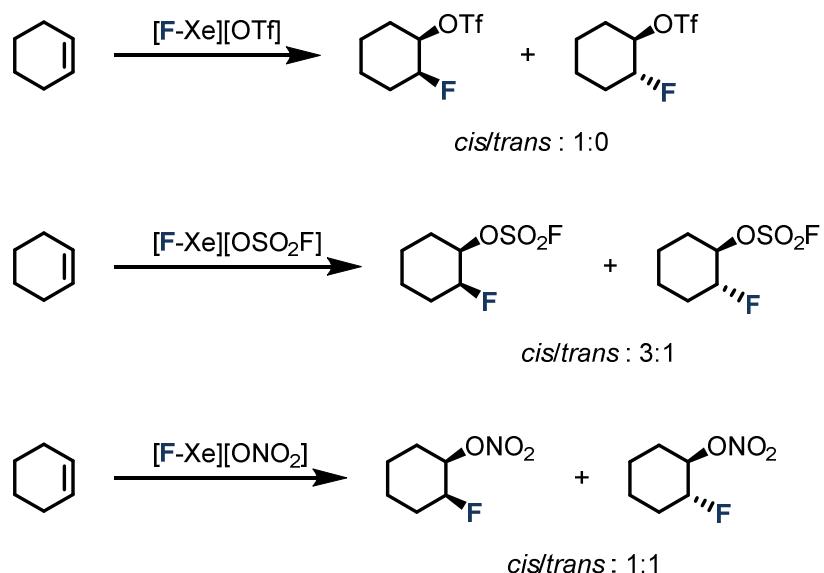


Schéma 135 Réactions des sels de fluoroxénonium $[FXe][OZ]$ ($Z = \text{Tf}, \text{SO}_2\text{F}, \text{NO}_2$) avec le cyclohexène

Des produits d'addition du fluor et du contre-ion sur l'oléfine ont été obtenus. Une préférence pour les produits de configuration relative *cis* a été démontrée.

La réaction des mêmes sels de fluoroxénonium sur le 1-hexène permet d'étudier la régiosélectivité de ces additions (**Schéma 136**).

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

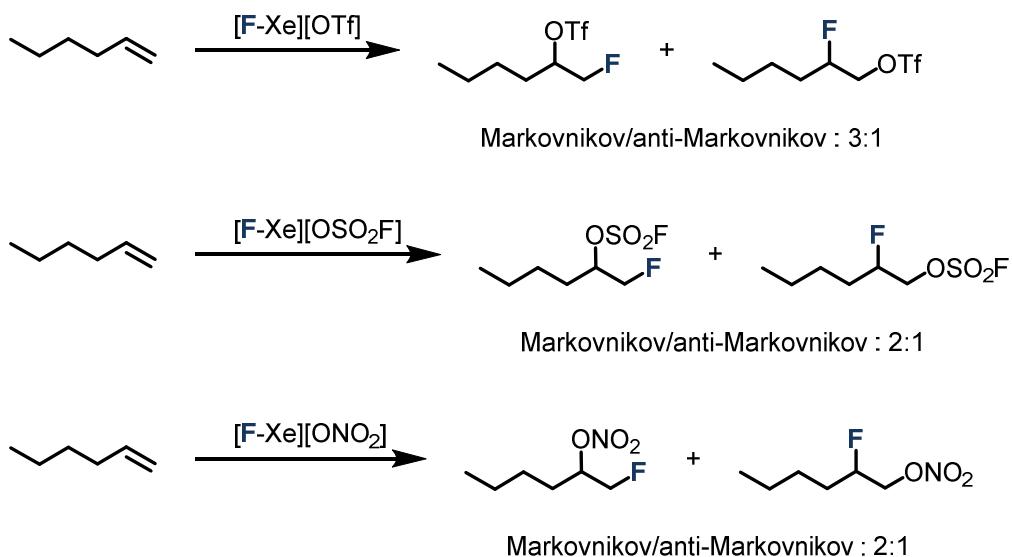


Schéma 136 Réactions des sels de fluoroxénonium $[FXe][OZ]$ ($Z = Tf, SO_2F, NO_2$) avec le 1-hexène

Dans ce cas, une préférence pour les produits d'addition avec une sélectivité de type Markovnikov a été observée.

Afin de rationaliser ces résultats, Zefirov *et al.* proposent un mécanisme réactionnel commençant par l'addition du xénon cationique sur la double liaison. Ceci génère un carbocation sur la position adjacente, avec une préférence pour une régiosélectivité suivant la règle de Markovnikov. Le carbocation est piégé par le contre-ion OZ^- avec une sélectivité *anti*. Cette sélectivité préférentielle serait guidée par une répulsion électrostatique avec les doublets non liants du xénon, défavorisant l'addition *syn*. La deuxième étape est une substitution nucléophile du xénon par le fluorure pouvant migrer de façon intramoléculaire. Cette substitution nucléophile de type S_N2 se produit avec une inversion de configuration, donnant finalement le produit *cis* (**Schéma 137**).

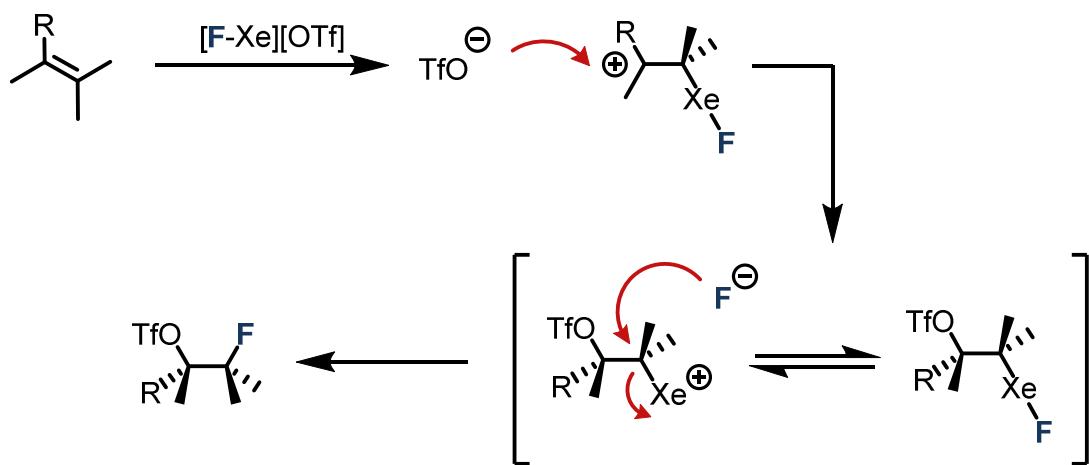


Schéma 137 Mécanisme de l'addition de $[FXe][OTf]$ sur une oléfine tel que postulé par Zefirov *et al.*

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

Zefirov *et al.* précisent tout de même que ce mécanisme - et notamment la stéréosélectivité qu'il implique - ne peut s'appliquer que dans le cas où le composé $[FXe][OZ]$ a un fort caractère ionique, c'est-à-dire que son contre-ion est faiblement coordinant ($OZ = OTf$ ou OSO_2F^- mais pas NO_3^-).

Parmi les autres applications notables du triflate de fluoroxénonium $[FXe][OTf]$, on retrouve l'oxydation d'iodures d'aryle en sels d'iodonium (**Schéma 138**).^[385-387] Ces composés peuvent servir d'intermédiaires hautement réactifs en synthèse pour le transfert de groupements organiques d'intérêts (alkyle, alcényle, aryle etc.).^[388]

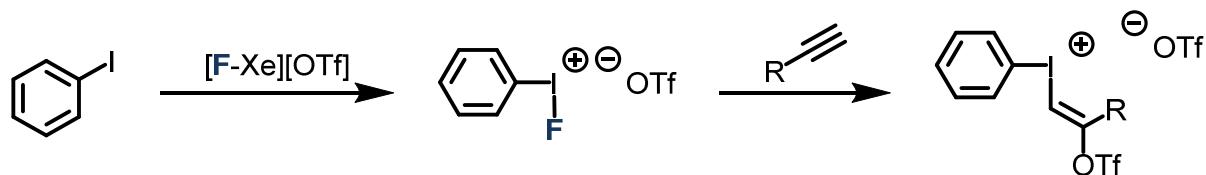


Schéma 138 Réactions du sel de fluoroxénonium $[FXe][OTf]$ avec l'iodobenzène puis insertion d'un alcyne vrai dans la liaison iodé-fluor

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

III - Fluoration électrophile directe de sulfoxydes

Il pourrait être intéressant d'envisager une méthode d'introduction directe d'un seul atome de fluor sur les sulfoxydes, afin de s'affranchir de l'intermédiaire difluoré et de sa synthèse peut-être trop dépendante de la nature du substrat. De plus, une telle introduction directe de fluor pourrait être stéréospécifique et ne dépendrait alors que de la configuration initiale du sulfoxyde. Dans ce cas, la préparation de sels de fluorosulfoxonium énantiopurs pourrait se faire bien plus aisément. En effet, si la chiralité du soufre est effectivement perdue lors de la formation des composés $\text{Ar}^1\text{Ar}^2\text{SOF}_2$, on s'affranchira alors du problème de diastéréotopicité de leurs deux atomes de fluor. Enfin, l'introduction directe d'un atome de fluor pourrait éviter les problèmes de réarrangement de Pummerer de l'intermédiaire difluoré observés pour les sulfoxydes possédant des protons en α .

1 - Optimisation de la réaction

En employant un acide de Lewis plutôt qu'un acide de Brønsted, HF n'est pas généré lors de la formation du cation xénonium. La réaction est donc plus simple à mettre en œuvre, puisqu'elle ne nécessite pas l'utilisation de matériel en téflon (ou autre polymère fluoré semblable). Différents tests ont été entrepris pour préparer des sels de fluorosulfoxonium à partir de XeF_2 , d'un acide de Lewis et du diphénylsulfoxyde **5b**.

L'acide de Lewis $\text{BF}_3\bullet\text{OEt}_2$ a été sélectionné lors des premiers essais de fluoration directe du diphénylsulfoxyde **5b**. Les trois composants du système sont alors le sulfoxyde **7b**, l'acide de Lewis $\text{BF}_3\bullet\text{OEt}_2$ et XeF_2 . Différents ordres d'addition de ces composés et différentes températures et temps de réaction ont été testés pour cette transformation (**Schéma 139**).

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

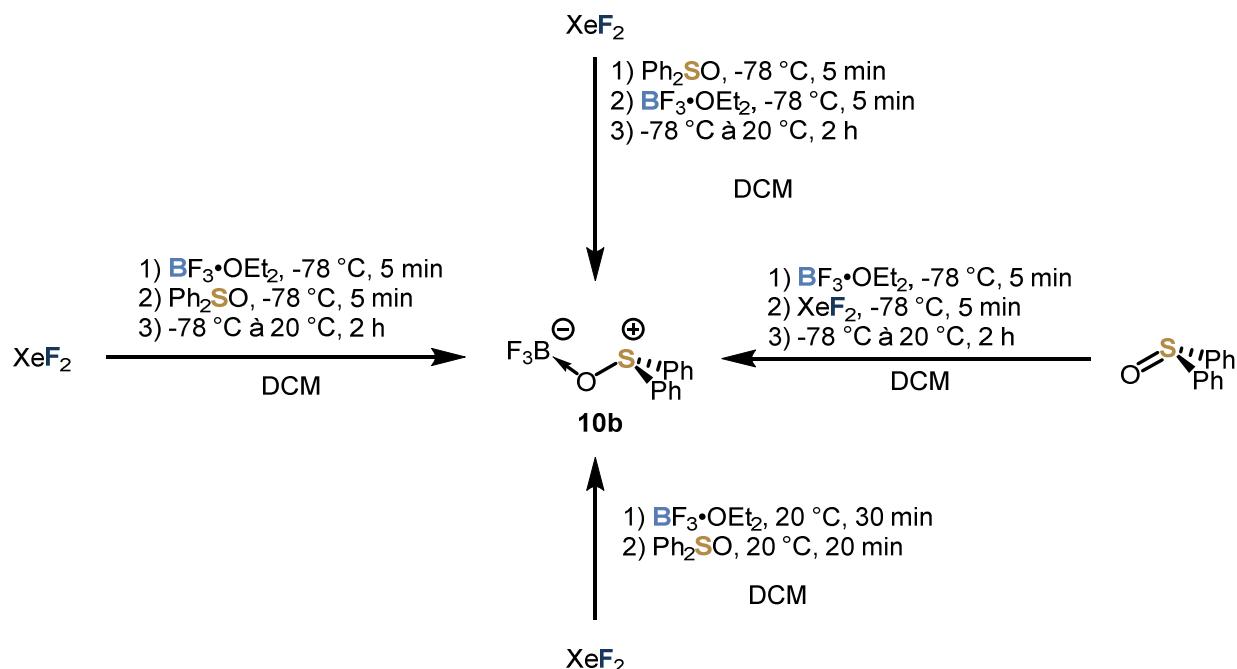


Schéma 139 Essais préliminaires de formation d'un sel de fluoroxénonium et réaction avec le sulfoxyde **5b**

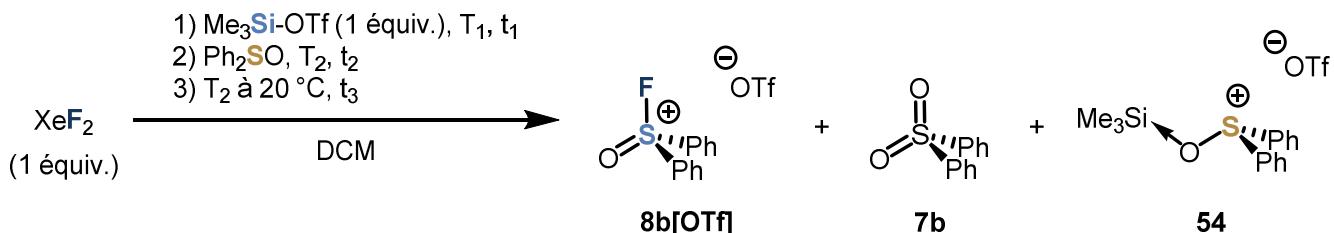
De manière invariable, seul le complexe de coordination entre le diphenylsulfoxyde et $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ **10b** a été obtenu. Aucune trace de fluorosulfoxonium n'a pu être détectée. Le sulfoxyde ne subit d'ailleurs aucune oxydation, puisqu'aucune trace de sulfone n'a été détectée. Cette observation est confortée par le fait que l'ajout d'un équivalent de triéthylamine au complexe préformé régénère le sulfoxyde de départ quantitativement, et forme en même temps le complexe de coordination entre BF_3 et NEt_3 . Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que la formation du sel de fluoroxénonium soit une réaction réversible, donc sous contrôle thermodynamique : la formation du xénonium n'est probablement pas favorisée (en l'absence de solvant ou contre-ion coordinant) et celui-ci peut abstraire un atome de fluor de l'anion BF_4^- .^[389]

En 2001, Brel *et al.* affirment qu'il est possible de préparer le sel de xénonium $[\text{FXe}][\text{OTf}]$ à partir de l'acide de Lewis TMS-OTf, mais sans donner de protocole expérimental ou d'informations plus précises à ce sujet.^[390] Cet acide de Lewis semble en effet bien indiqué pour la génération d'un cation fluoroxénonium, étant donné que les seuls produits secondaires seraient le xénon élémentaire et du TMS-F. Ce dernier produit est volatile et possède une liaison silicium-fluor très forte. L'équilibre d'abstraction d'un des atomes de fluor de XeF_2 est vraisemblablement plus fortement déplacé vers la droite dans ce cas. Nos investigations ont commencé par des tentatives de formation de $[\text{FXe}][\text{OTf}]$ par réaction entre XeF_2 et TMS-OTf à basse température, puis de l'ajout d'une solution du sulfoxyde **5b** sur le mélange résultant (**Tableau 11**).

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

Tableau 11 Expériences menées pour la formation du sel $[FXe][OTf]$ et réaction avec le sulfoxyde **5b**



Entrée	T_1 ($^\circ\text{C}$)	t_1 (min)	T_2 ($^\circ\text{C}$)	t_2 (min)	t_3 (min)	Ratio $8b[OTf] : 7b : 54^{[b]}$
1	-50 / -78	20 / 40	-78	5	30	100 : 25 : 28
2 ^[a]	-50 / -78	20 / 40	-78	5	30	100 : 27 : 15 ^[c]
3	-78 / -50	10 / 120	-50	5	30	100 : 18 : 8
4	-50	120	-50	5	30	100 : 20 : 20

[a] HOTf utilisé au lieu de TMS-OTf. [b] Ratios déterminés par RMN ^1H . [c] Composé de coordination $[Ph_2SOH][OTf]$.

Zefirov *et al.* décrivent la préparation de $[FXe][OTf]$ en 30 min à -30°C par réaction entre XeF_2 et l'acide triflique HOTf, puis son addition sur différents substrats à -70°C .^[384] En premier lieu, nous avons choisi d'ajouter TMS-OTf à une suspension de XeF_2 dans le dichlorométhane à -50°C . Après 20 minutes, la température a été abaissée à -78°C pour 40 minutes, avant l'addition du sulfoxyde **5b** en solution (entrée 1, **Tableau 11**). Cette fois, les analyses RMN prouvent que le sel de fluorosulfoxonium désiré **8b[OTf]** est obtenu et est même majoritaire. Deux autres produits sont présents dans le milieu réactionnel : la sulfone **7b** issue de l'hydrolyse de **8b** et le complexe de coordination entre le sulfoxyde de départ et l'acide de Lewis TMS-OTf **54**. La conversion du sulfoxyde **5b** n'était donc pas totale, au même titre que la conversion de TMS-OTf en $[FXe][OTf]$.

Ces résultats très encourageants nous ont tout de même conduit à tenter d'optimiser cette transformation. L'utilisation d'acide triflique au lieu de TMS-OTf donne des résultats très similaires à la première expérience (entrée 2, **Tableau 11**). Il devient rapidement évident que laisser suffisamment de temps au sel $[FXe][OTf]$ pour se former est crucial. Des résultats similaires sont obtenus en variant le temps et la température de formation du cation fluoroxénonium, de même que la température à laquelle est conduite son addition.

Le complexe de coordination **54** était systématiquement obtenu en quantités relativement importantes. Afin de minimiser les chances de sa formation, nous avons choisi de placer XeF_2 en léger excès par rapport à TMS-OTf (**Tableau 12**). Ceci garantirait une meilleure conversion de cet acide de Lewis vers la formation de $[FXe][OTf]$. Même si des traces XeF_2 restent dans le milieu réactionnel, celles-ci ne réagiront pas avec le sulfoxyde, notamment à basse température. L'excès de XeF_2 est simplement éliminé en fin de réaction lors de l'évaporation du milieu réactionnel.

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

Tableau 12 Nouvelles expériences menées pour la formation du sel $[FXe][OTf]$ et réaction avec le sulfoxyde **5b**

XeF_2
(1.1 équiv.)

$\xrightarrow[DCM]{\begin{array}{l} 1) Me_3Si-OTf (x \text{ équiv.}), T_1, t_1 \\ 2) Ph_2SO, T_2, t_2 \\ 3) T_2 \text{ à } 20^\circ C, t_3 \end{array}}$

8b[OTf] **7b** **54**

Entrée	x	T ₁ (°C)	t ₁ (min)	T ₂ (°C)	t ₂ (min)	t ₃ (min)	Ratio 8b[OTf] : 7b : 54 ^[d]
1	0.9	-50	60	-50	5	45	100 : 1 : 6
2^[a]	0.9	-50	60	-50	5	45	100 : 5 : 2
3^[a,b]	0.9	-50	60	-50	5	45	100 : 14 : 28
4^[a]	1	-50	60	-50	5	30	100 : 4 : 0
5^[a,c]	1	-78	80	-78	5	30	100 : 2 : 0

[a] Suspension de $[FXe][OTf]$ canulée sur une solution de **5b** à T_2 . [b] Suspension de $[FXe][OTf]$ préparée dans un pilulier en téflon [c] Expérience reproduite trois fois. Résultat identique. [d] Ratios déterminés par RMN 1H .

La formation de $[FXe][OTf]$ a été conduite pendant une heure à $-50^\circ C$, avec un excès de XeF_2 (1.1 équiv.) et un léger défaut de TMS-OTf (0.9 équiv.) par rapport au sulfoxyde **5b**. L'excès de XeF_2 a permis de limiter fortement la formation du complexe de coordination **54** par rapport aux expériences précédentes (entrée 1, **Tableau 12**). Choisir d'ajouter le sel $[FXe][OTf]$ formé sur une solution du sulfoxyde – plutôt que l'inverse – donne une réaction bien plus propre et fait encore diminuer la quantité de complexe **54** formé, c'est-à-dire qu'une meilleure conversion du sulfoxyde **5b** est obtenue (entrée 2, **Tableau 12**). Réaliser la séquence réactionnelle dans un pilulier en téflon au lieu d'un tube de Schlenk en verre fait fortement baisser la conversion du sulfoxyde de départ, et conduit à un plus grand degré d'hydrolyse (entrée 3, **Tableau 12**). Notons que nous assurer du maintien de conditions parfaitement anhydres dans ce cas n'est pas nécessairement simple et pourrait expliquer les résultats obtenus.

Nous avons finalement choisi de remonter à une quantité stœchiométrique de TMS-OTf par rapport au sulfoxyde de départ (entrée 4, **Tableau 12**). Le sel de fluorosulfoxonium désiré **8b[OTf]** a été formé quantitativement, et seule la sulfone est obtenue comme sous-produit de la réaction. Finalement, il a été choisi de réaliser la formation du sel $[FXe][OTf]$ à $-78^\circ C$ pour des raisons pratiques, et de simplement laisser XeF_2 et TMS-OTf réagir un peu plus longtemps afin de s'assurer de la transformation complète en sel de fluoroxénonium (entrée 5, **Tableau 12**). À nouveau dans ce cas, le produit désiré **8b[OTf]** est formé quantitativement, et seules des traces de produit d'hydrolyse ont été détectées. Cette expérience a été répétée trois fois pour s'assurer de sa reproductibilité. Les mêmes résultats ont été obtenus à chaque fois, et ces conditions réactionnelles optimisées ont été retenues pour la suite de notre étude.

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

2 - Fluoration directe de sulfoxydes pauvres en électrons

A - Aryl- et alkylsulfoxydes

Avec des conditions optimisées trouvées, la réaction de fluororation directe du sulfoxyde **5b** par le sel de fluoroxénonium $[FXe][OTf]$ a pu être étendue à d'autres sulfoxydes, notamment pauvres en électrons (**Schéma 140**).

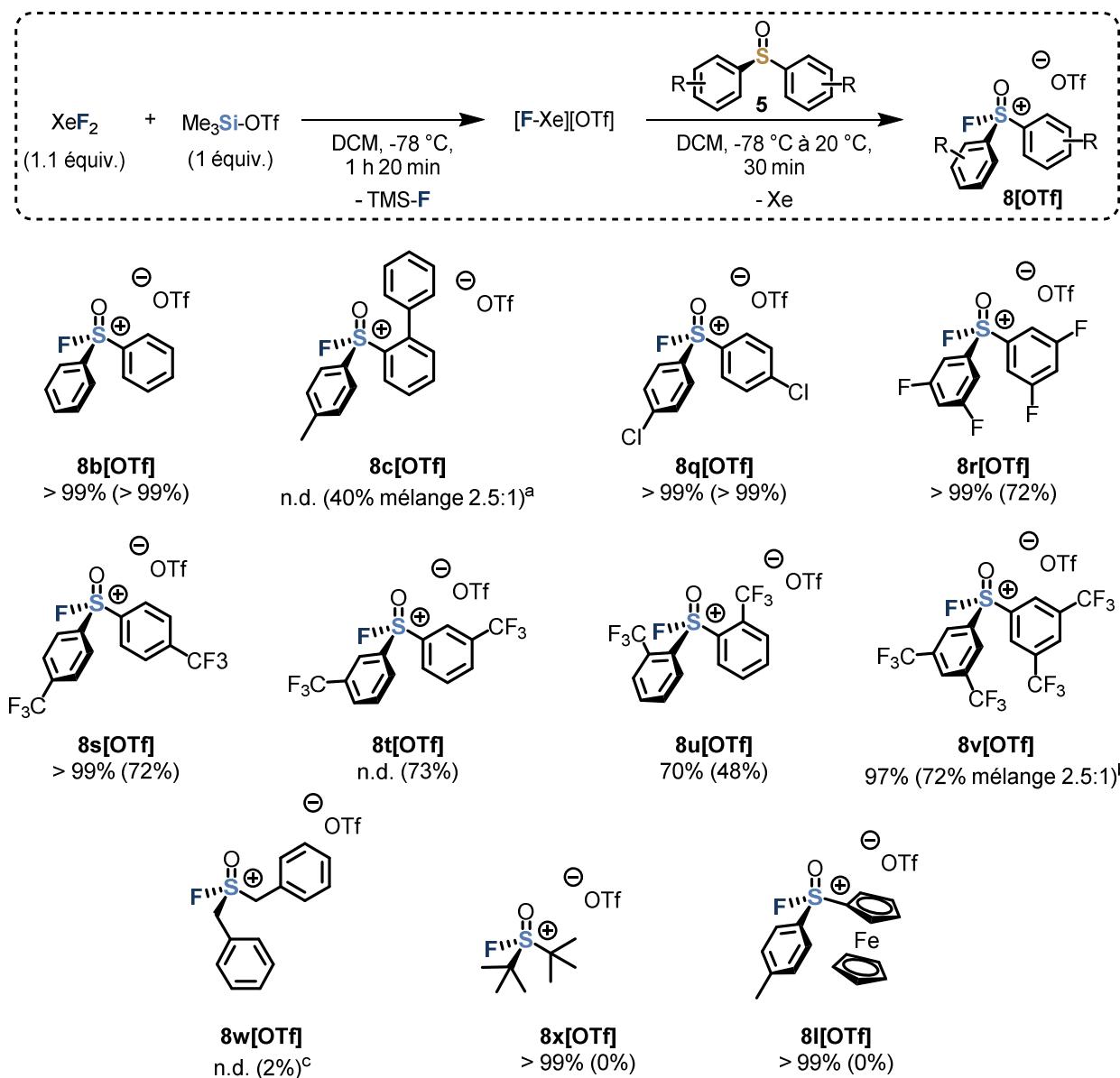


Schéma 140 Sulfoxydes testés pour la synthèse de triflates de fluorosulfoxonium à l'aide de $[FXe][OTf]$

Les conversions du sulfoxyde de départ sont données lorsqu'elles ont pu être déterminées. Les rendements isolés pour les sels de fluorosulfoxonium sont donnés entre parenthèses. **a)** Mélange du sel désiré et d'un produit non identifié en proportions 2.5:1. **b)** Mélange du sel désiré et de la sulfone correspondante en proportions 2.5:1. **c)** Rendement RMN déterminé en utilisant le composé $p\text{TolSO}_2\text{F}$ comme standard interne en RMN ^{19}F .

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

Le diphénylsulfoxyde **5b** étudié pour l'optimisation des conditions réactionnelles peut être transformé en sel de fluorosulfoxonium **8b[OTf]**, obtenu avec un rendement quantitatif. Une métathèse anionique avec $[\text{K}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ conduit au sel **8b[B(C₆F₅)₄]** avec un rendement de 94% (**Schéma 141**).

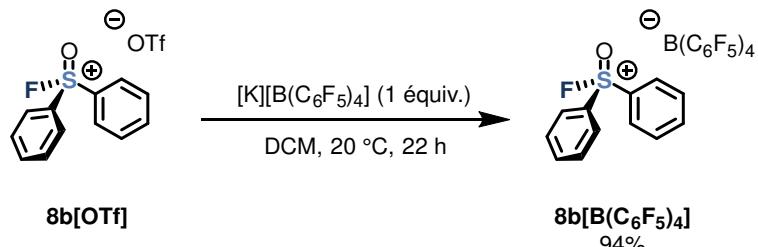


Schéma 141 Métathèse anionique conduisant au sel **8b[B(C₆F₅)₄]**

Dans le cas du biphenylsulfoxyde **5c** le sel de fluorosulfoxonium correspondant **8c[OTf]** est obtenu de façon majoritaire (**Schéma 140**). Malgré différentes tentatives de purification ayant eu un fort impact sur le rendement final, un autre produit non identifié est présent en plus faible quantité.

Le sel de fluorosulfoxonium **8q[OTf]** exempt de toute trace d'impuretés a pu être obtenu directement sans purification ultérieure avec un rendement quantitatif (**Schéma 140**). Ce sel a pu être cristallisé et étudié par diffractométrie de rayons X (**Figure 43**).

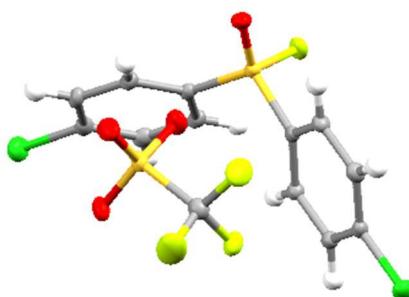


Figure 43 Structure radiocristallographique du sel de fluorosulfoxonium **8q[OTf]**

Le schéma de diffraction révèle une longueur de liaison S-O de 1.414 Å et une longueur de liaison S-F de 1.552 Å. Cette dernière valeur est particulièrement élevée en comparaison avec les longueurs S-F pour les sels **8b[B(C₆F₅)₄]** (1.468 Å) et **[C₁₂H₈SOF][B(C₆F₅)₄]** (1.481 Å) décrits par Stephan *et al.* Cette longueur de liaison dépasse même la valeur mesurée pour le sel **[C₁₂H₈SOF][BF₄]** (1.526 Å), où une forte interaction de l'anion BF_4^- avec l'orbitale σ^* du cation sulfoxonium a été mise en évidence.^[22] L'atome de soufre central présente une distorsion de sa géométrie tétraédrique attendue vers une géométrie bipyramide trigonale. En effet, un atome

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

d'oxygène de l'anion triflate approche l'atome de soufre central à l'opposé de la liaison S-F existante avec une distance de 3.240 Å. Cette valeur est inférieure à la somme des rayons de van der Waals des atomes de soufre et d'oxygène (3.320 Å).^[391,392] L'angle F-S-F formé est de 171.16°. La somme des angles des substituants pseudo-équatoriaux est de 342.2°. Ces données tendent à montrer une interaction intramoléculaire relativement forte entre le centre sulfoxonium acide de Lewis et un doublet non liant d'électrons d'un oxygène de l'anion triflate, *via* l'orbitale basse vacante σ^* centrée sur le soufre.

Les sels **8r[OTf]** et **8s[OTf]** ont été obtenus avec un rendement de 72% après conversion complète des sulfoxydes initiaux (**Schéma 140**). Ces composés sont obtenus sous forme de solides incolores peu solubles dans le dichlorométhane ou dans d'autres solvants organiques communs. Le sel **8t[OTf]** possédant des groupements CF₃ en position *méta* a pu être isolé avec un rendement de 73%. De manière surprenante, ce composé est tout à fait soluble dans le dichlorométhane malgré sa structure proche de **8s[OTf]**.

Le sel de fluorosulfoxonium **8u[OTf]** a été obtenu avec une conversion de seulement 70% d'après la RMN ¹H, contrairement aux cas précédents (**Schéma 140**). Ceci pourrait être expliqué par le fort encombrement stérique apporté par les groupements *ortho*-CF₃ autour de l'atome de soufre central. Après cristallisation, le composé pur a pu être obtenu avec un rendement de 48%. Les cristaux obtenus ont également pu être étudiés par diffractométrie de rayons X (**Figure 44**).

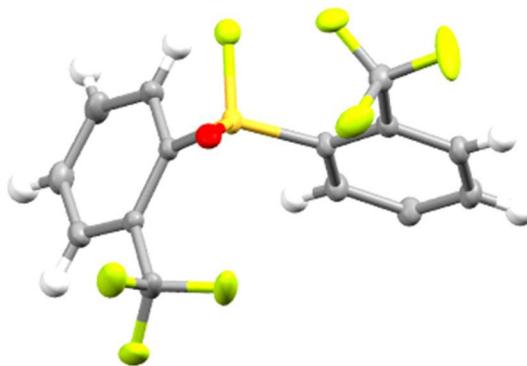


Figure 44 Structure radiocristallographique du cation fluorosulfoxonium **8u**. L'anion triflate a été masqué par soucis de clarté

Le schéma de diffraction révèle une longueur de liaison S-O de 1.398 Å et une longueur de liaison S-F de 1.561 Å. Cette dernière valeur dépasse encore la valeur mesurée pour le sel **8q[OTf]** (1.552 Å). L'atome de soufre central présente également une distorsion de sa géométrie tétraédrique attendue vers une géométrie bipyramide trigonale. En effet, un atome de fluor d'un des groupements *ortho*-CF₃ approche l'atome de soufre central à l'opposé de la liaison S-F existante avec une distance de 2.924 Å. L'angle F-S-F formé est de 170.34°. La somme des angles

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

des substituants pseudo-équatoriaux est de 343.4°. Ces données tendent à montrer une interaction intramoléculaire relativement forte entre le centre sulfoxonium acide de Lewis et un doublet non liant d'électrons du fluor d'un groupement *ortho*-CF₃, *via* l'orbitale basse vacante σ* centrée sur le soufre. Dans ce cas-ci, l'anion triflate ne présente aucune caractéristique exceptionnelle et ne semble pas entrer en interaction avec le cation sulfoxonium de manière significative.

Le sulfoxyde possédant quatre groupements *méta*-CF₃ a été converti quasiment totalement pour donner le sel de fluorosulfoxonium **8v[OTf]** (**Schéma 140**). Malgré différentes tentatives de purification, ce sel est invariablement obtenu avec une quantité non négligeable de produit hydrolysé, démontrant ainsi la grande sensibilité de ce composé, vraisemblablement liée à sa très forte acidité de Lewis (*vide infra*).

Le dibenzylsulfoxyde **5w** réagit avec [FXe][OTf] avec une très mauvaise chimiosélectivité : de nombreux produits sont obtenus. Un très faible signal triplet à +50.9 ppm (³J_{F-H} = 3.4 Hz) peut toutefois être observé en RMN ¹⁹F et pourrait correspondre au cation fluorosulfoxonium **8w** désiré. Un rendement RMN de 2% a été obtenu pour ce composé en utilisant la fluorosulfone *p*TlSO₂F (+65.8 ppm en RMN ¹⁹F) comme référence interne. Le di-*tert*-butylsulfoxyde **5x** a pu être converti totalement par réaction avec [FXe][OTf], mais seule la sulfone, produit d'hydrolyse correspondant, a été obtenue. Aucun signal caractéristique des cations fluorosulfoxonium n'a été détecté en RMN ¹⁹F. De même, le ferrocénylsulfoxyde **5l** est entièrement converti par réaction avec [FXe][OTf]. Les analyses RMN présentent des signaux typiques de composés paramagnétiques et ne montrent aucun signal caractéristique des cations fluorosulfoxonium. Comme dans le cas de sa réaction avec XeF₂, le sulfoxyde **5l** subit vraisemblablement une oxydation chimiosélective qui affecte le centre Fe(II) du groupement ferrocényle et non le centre soufre(IV).

B - Application au pentafluorophénylsulfoxyde

Nous avons pu montrer que le sel de fluoroxénonium [FXe][OTf] peut convertir efficacement de nombreux sulfoxydes pauvres en électrons et stériquement encombrés en sels de fluorosulfoxonium sans doute très acides de Lewis. Dans le but d'augmenter encore d'un cran l'acidité de Lewis potentiellement atteignable, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'un sel de fluorosulfoxonium à partir du pentafluorophényllsulfoxyde **5y**. Le cation fluorosulfoxonium **8y** correspondant n'est pas connu, mais son acidité de Lewis a déjà été quantifiée par des méthodes *ab initio*.^[55] Stephan *et al.* ont déjà tenté de préparer ce cation, mais ont rencontré des difficultés à préparer le sulfoxyde précurseur **5y**, qu'ils n'ont pu obtenir

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

qu'avec 2% de rendement.^[366] Le groupe a tout de même tenté de fluorer ce sulfoxyde par la méthode classique d'*Umpolung* avec XeF_2 et une quantité catalytique (non précisée) de chlorure d'ammonium NEt_4Cl , en vain. De essais de fluoration directe à l'aide de SelectFluor® ou du triflate de 2,6-dichloro-1-fluoropyridinium ont également échoué à fluorer (ou même oxyder) le sulfoxyde **5y**.

Nous-mêmes avons tenté de préparer les sulfoxydes **5y** et **5z** par addition d'un réactif de Grignard sur le chlorure de thionyle (**Schéma 142**).

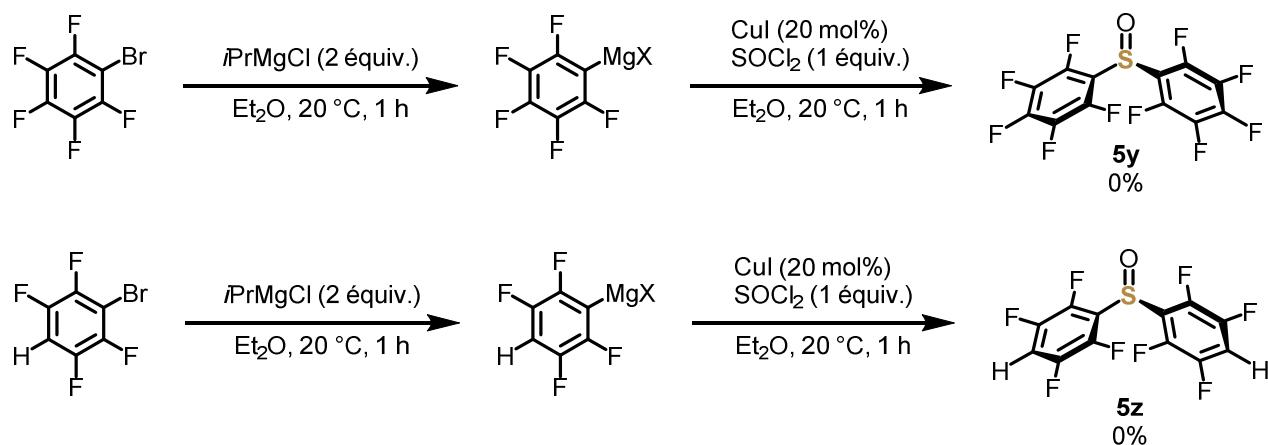


Schéma 142 Voie de synthèse proposée initialement pour la préparation des sulfoxydes **5y** et **5z**

Comme décrit par Stephan *et al.*, cette stratégie est très peu efficace et la purification des sulfoxydes obtenus n'a pas été entreprise.

Le thioéther $(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{S}$ est disponible commercialement. Nous avons donc entrepris d'oxyder ce thioéther en sulfoxyde **5y** correspondant. Les oxydations employant le peroxyde d'hydrogène en milieu acide ($\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 1M) ou basique ($\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ 1M), ou encore l'acide *ortho*-periodique H_5IO_6 en présence de chlorure de fer(III) ou d'oxyde de chrome(VI) ont complètement échoué à transformer le thioéther $(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{S}$, extrêmement pauvre en électrons. La méthode d'oxydation employant le peroxyde d'hydrogène dans l'acide trifluoroacétique (*in situ* formation de l'acide trifluoroperacétique, TFPAA)^[393] a finalement permis de convertir proprement ce thioéther en sulfoxyde **5y**. La conversion est incomplète mais très peu de suroxydation en sulfone a lieu. La purification du sulfoxyde est aisée et celui-ci peut être obtenu avec un rendement de 83% à l'échelle du gramme (**Schéma 143**).

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

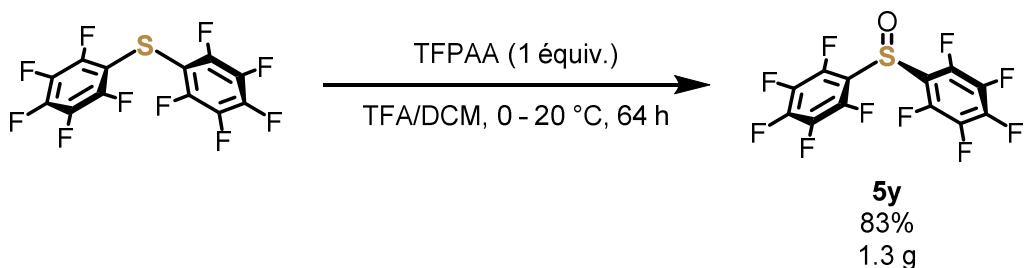


Schéma 143 Synthèse du sulfoxyde perfluoré **5y**

La transformation de ce sulfoxyde en cation fluorosulfoxonium par réaction avec $[\text{FXe}][\text{OTf}]$ a été entreprise.

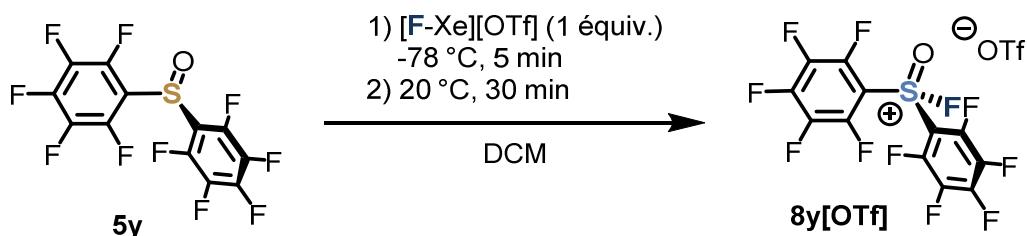


Schéma 144 Réaction du sulfoxyde perfluoré **5y** avec $[\text{FXe}][\text{OTf}]$

Comme certains des autres sulfoxydes fluorés précédents, celui-ci est très peu soluble dans le dichlorométhane et est obtenu sous forme de précipité incolore à la fin de la réaction. Évaporer le solvant et les éventuels autres composés volatiles transforme progressivement ce précipité en une épaisse huile marron. Retirer le solvant à l'aide d'une pipette en fin de réaction et laver le solide avec du dichlorométhane conduit progressivement à la même transformation du solide incolore. Malgré sa faible solubilité, une analyse RMN (CD_2Cl_2) du produit obtenu a pu être effectuée (**Figure 45**).

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

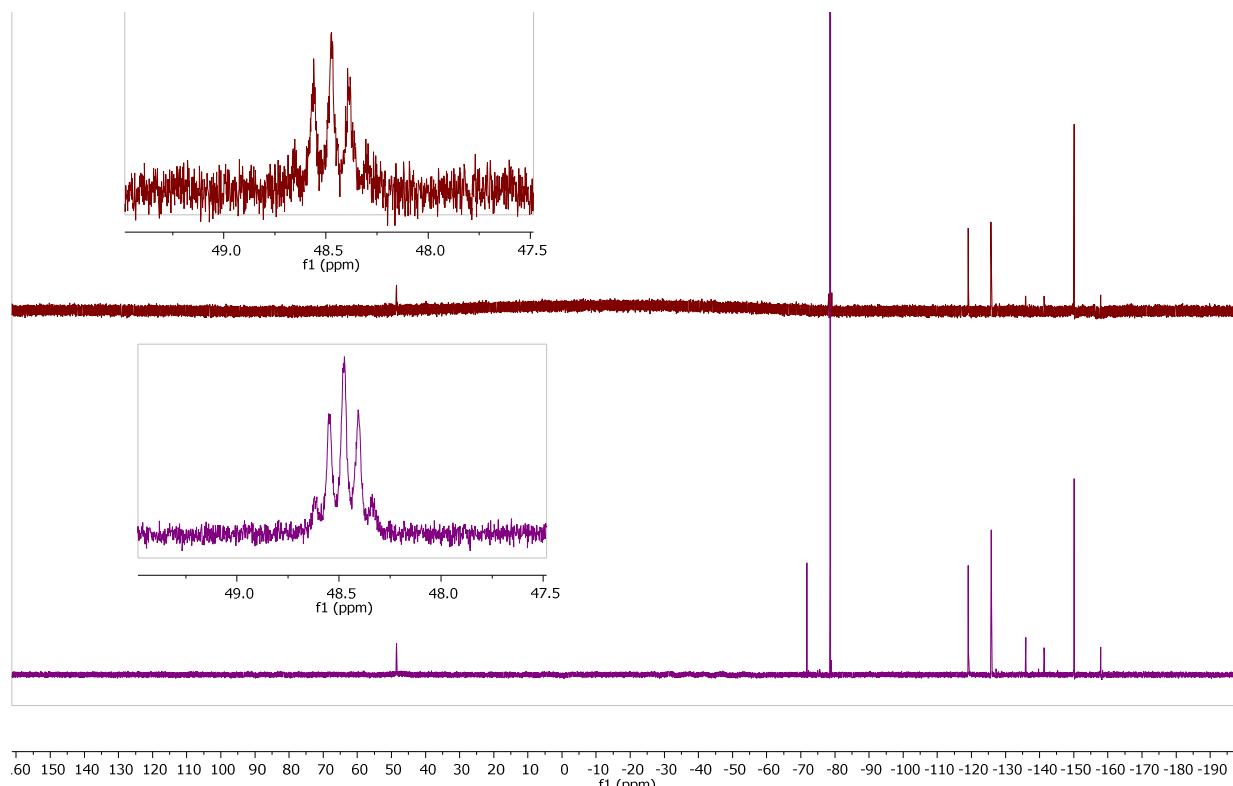


Figure 45 Haut : Spectre RMN ^{19}F obtenu pour le sel de fluorosulfoxonium **8y[OTf]** après lavage au dichlorométhane (spectromètre à 400 MHz). Bas : même échantillon analysé 8 h plus tard sur un spectromètre à 500 MHz

L'analyse RMN ^{19}F montre un signal quintuplet à +48.4 ppm ($J_{\text{F-F}} = 33.5$ ppm) correspondant probablement au cation fluorosulfoxonium attendu, où le fluor attaché à l'atome de soufre pourrait coupler en 4J avec les 4 atomes de fluor en *ortho* sur les cycles aromatiques. Un ensemble de trois signaux de multiplicités complexes est également observé majoritairement, et pourrait correspondre aux atomes de fluor des cycles aromatiques. La faible intensité générale des signaux (pour cause de mauvaise solubilité du produit) ne nous ont pas permis d'obtenir des valeurs d'intégration pertinentes.

Un autre ensemble de trois signaux dans la zone des aromatiques peut être observé. Ces signaux correspondent à la sulfone, produit d'hydrolyse du sel de fluorosulfoxonium. La part de sulfone augmente progressivement au détriment du sulfoxonium, même dans un tube RMN avec vanne J.Young. Ces résultats semblent indiquer que le sel de fluorosulfoxonium n'est pas stable dans le dichlorométhane et/ou qu'il se dégrade progressivement au contact du verre. Le signal correspondant à l'anion triflate est très intense en comparaison avec les autres signaux. Ceci peut être expliqué par la forte solubilité dans le dichlorométhane de l'acide triflique progressivement généré à mesure que le fluorosulfoxonium - très peu soluble - s'hydrolyse.

La réaction a été répétée et le milieu réactionnel directement hydrolysé en fin de réaction. L'analyse RMN de ce mélange indique une conversion de 63% du sulfoxyde de départ.

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

Le sel de fluorosulfoxonium **8y[OTf]** n'a pour l'instant pas pu être cristallisé, mais les analyses RMN fournissent une bonne preuve de sa formation, jusqu'alors impossible par la méthodologie classique d'*Umpolung*.

C - Application aux biphenylsulfoxides à chiralité axiale

Les deux diastéréoisomères (*S_s,R_a*) et (*S_s,S_a*) du biphenylsulfoxide **5a** à chiralité axiale ont été mis en réaction avec **[FXe][OTf]** (**Schéma 145**).

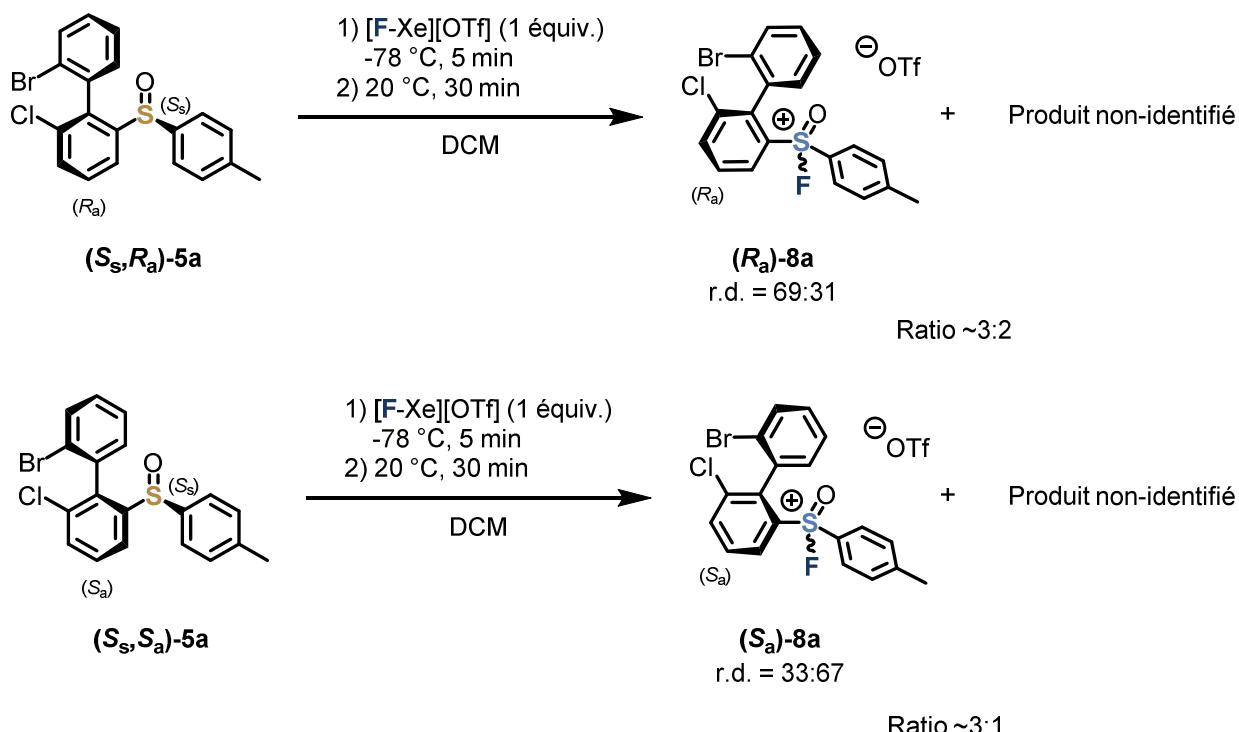


Schéma 145 Réaction du biphenylsulfoxide à chiralité axiale **5a** avec **[FXe][OTf]**

Deux signaux singuliers ont été observés en RMN ¹⁹F autour de +30 ppm dans chaque cas. Il semble donc que deux diastéréoisomères du sel **8a[OTf]** aient été obtenus, avec un ratio diastéréoisomérique d'environ 2:1 (**Figure 46**). Un seul autre produit non identifié a été observé dans le milieu réactionnel en quantités différentes dans chaque cas. Ce produit est identique dans les deux cas et ne semble donc pas exister sous forme d'un mélange de diastéréoisomères. Il ne correspond ni à la sulfone (produit d'hydrolyse) ni à un complexe de coordination du sulfoxide avec TMS-OTf.

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

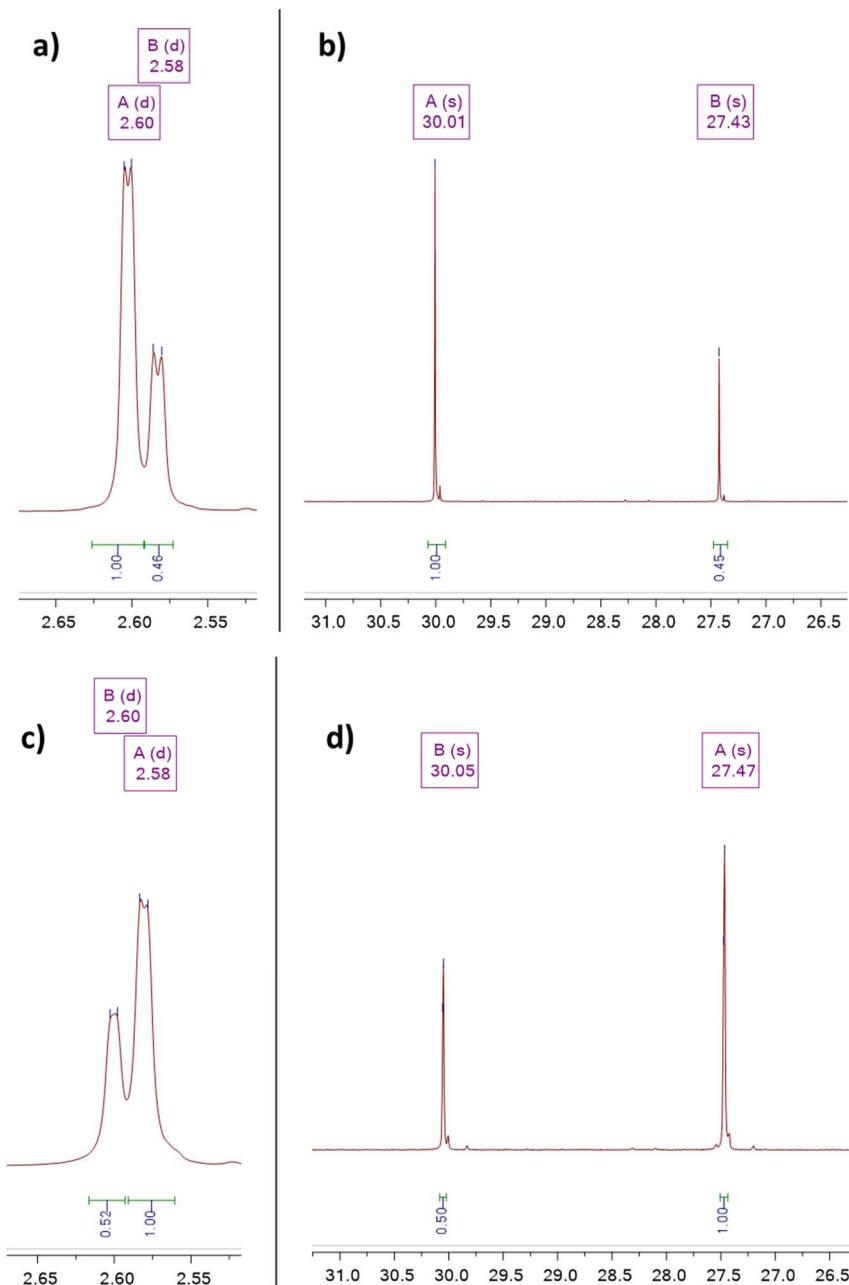


Figure 46 Signaux correspondants aux deux diastéréoisomères du sel de fluorosulfoxonium **8a[OTf]** issus du sulfoxyde (**S_s,R_a**)-**5a** en **a**) RMN ¹H (p-tolyle) et **b**) RMN ¹⁹F (F-SOR₂⁺), et issus du sulfoxyde (**S_s,S_a**)-**5a** en **c**) RMN ¹H (p-tolyle) et **d**) RMN ¹⁹F (F-SOR₂⁺)

Il est intéressant de constater que le diastéréoisomère majoritaire obtenu dans chaque cas est différent, et dépend donc de la configuration absolue du sulfoxyde de départ. Ce n'était pas le cas avec la méthodologie d'*Umpolung* classique et la difluoration du sulfoxyde **5a** par XeF₂, qui donnait d'ailleurs une moins bonne stéréosélectivité (voir **Chapitre 2**). En effet, les intermédiaires oxydes de difluorosulfurane obtenus à partir de chacun des diastéréoisomères de **5a** sont énantiomères, et l'abstraction d'un des deux atomes de fluor par un acide de Lewis externe conduit à la formation préférentielle du même diastéréoisomère (ou plutôt son énantiomère)

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

dans les deux cas. Avec $[FXe][OTf]$, la fluoruration directe se produit avec une certaine stéréospécificité. Ce résultat très intéressant donne des pistes mécanistiques pour expliquer la formation de cations fluorosulfoxonium à partir de sels de fluoroxénonium (**Schéma 146**).

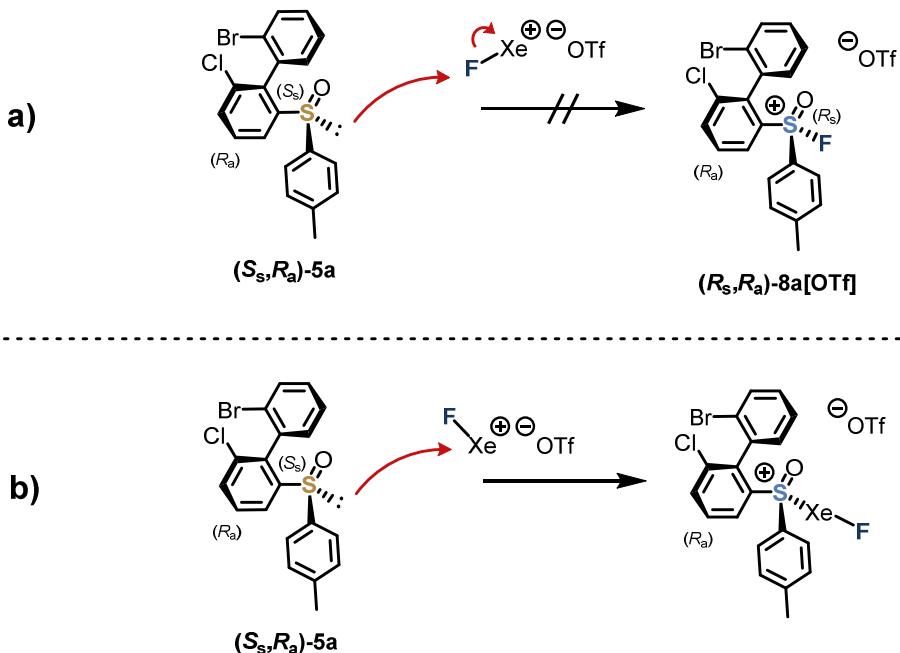


Schéma 146 Mécanismes possibles pour la réaction de sulfoxydes avec $[FXe][OTf]$

Le cas **a**) du **Schéma 146** présente l'attaque nucléophile du sulfoxyde **5a** sur l'atome de fluor du cation FXe^+ , relarguant le xénon élémentaire. Ce mécanisme simpliste de substitution nucléophile impliquerait une stéréospécificité totale de la réaction et peut donc être éliminé (rappel : les cations fluorosulfoxonium sont configurationnellement stables). Le cas **b**) est plus probable et suit les prédictions de Zefirov *et al.*^[384,390] ou de Minkwitz *et al.*^[394] d'une préférence pour l'attaque sur le centre xénon cationique. Minkwitz prédit toutefois une attaque nucléophile de l'oxygène du sulfoxyde et non du soufre.^[376] Un tel intermédiaire n'évoluant pas et n'impliquant pas l'oxydation du soufre, nous préférons proposer une structure possédant une liaison soufre-xénon.^[395]

La manière dont un tel intermédiaire pourrait évoluer pour former le cation fluorosulfoxonium nous est inconnue, mais elle doit pouvoir rendre compte de la stéréospécificité partielle obtenue. Nous proposons le passage par un état de transition de géométrie pseudo-bipyramide trigonale autour de l'atome de xénon. Après pseudorotation conduisant à une géométrie où l'atome de fluor et le groupe soufré se retrouvent en positions adjacentes avec l'un des deux en position apicale, un mécanisme de couplage de ligands – bien décrit pour de nombreuses espèces hypercoordinées du bloc p^[396,397], et déjà discuté dans le cas du xénon^[398,399] – conduirait à la formation de la liaison covalente S-F et au relargage du xénon (**Schéma 147**).

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

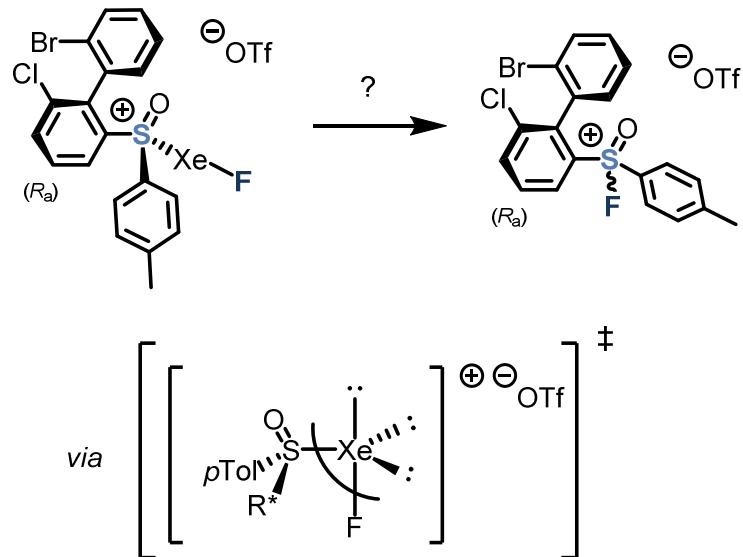


Schéma 147 État de transition proposé pour la formation d'un cation fluorosulfoxonium, par réaction d'un sulfoxyde chiral avec $[FXe][OTf]$

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

3 - Quantification de l'acidité de Lewis

Une variété de nouveaux cations fluorosulfoxonium ont pu être préparés par la méthode employant le triflate de fluoroxénonium $[FXe][OTf]$. Cette méthode permet de convertir des sulfoxydes fortement encombrés et/ou pauvres en électrons, qui étaient peu ou pas réactifs dans les conditions originelles de la méthodologie d'*Umpolung*.

Nous avons décidé de tenter de quantifier l'acidité de Lewis de ces nouvelles espèces. Les méthodes usuelles de quantification de l'acidité de Lewis ont été présentées au **Chapitre 1**.

A - Méthode expérimentale : échelle de Gutmann-Beckett

Parmi les méthodes expérimentales possibles pour la quantification de l'acidité de Lewis, la méthode de Childs est relativement courante. Elle repose sur la spectroscopie RMN 1H et l'interaction de l'acide de Lewis étudié avec le crotonaldéhyde (voir **Chapitre 1**).^[27] Stephan *et al.* ont montré que cette méthodologie n'était pas compatible avec les cations fluorophosphonium. En effet, l'interaction de ces cations avec le crotonaldéhyde conduit à la dégradation de ce dernier sous forme d'un mélange complexe^[26,29]. Cette stratégie de quantification de l'acidité de Lewis n'a pas été testée pour les cations fluorosulfoxonium. L'acidité et la réactivité de ces cations est semblable à celles des cations fluorophosphonium, c'est pourquoi nous avons choisi de ne pas nous intéresser à la méthode de Childs.

La méthode de Gutmann-Beckett, en revanche, fournit généralement des résultats cohérents avec ce type de cations.^[22,26] Elle repose sur la spectroscopie RMN ^{31}P et l'interaction de l'acide de Lewis étudié avec l'oxyde de triéthylphosphine (voir **Chapitre 1**).^[17,18]

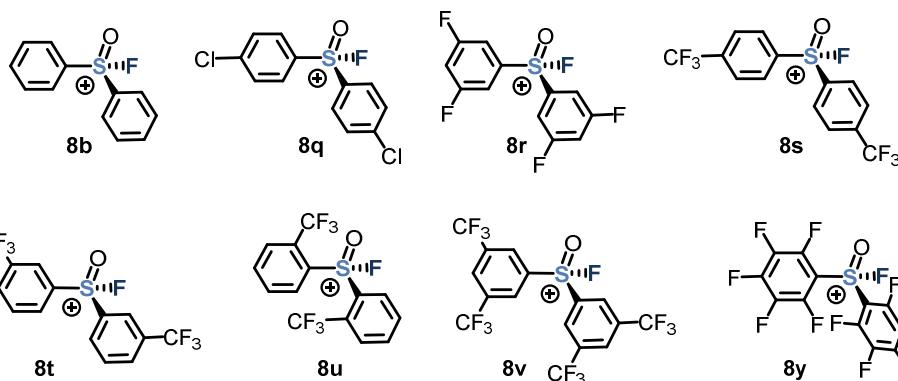
En pratique, la méthode de Gutmann-Beckett est simple à mettre en œuvre, puisqu'il suffit de mélanger l'acide de Lewis choisi et Et_3PO dans un solvant deutéré et de réaliser une analyse RMN ^{31}P . Les résultats obtenus pour un même acide de Lewis dépendent plus ou moins fortement du solvant, ainsi que de la concentration et du ratio molaire des analytes (Et_3PO et acide de Lewis).^[21,24]

La méthode de Gutmann-Beckett a été employée pour quantifier l'acidité de Lewis de plusieurs cations fluorosulfoxonium préparés (**Tableau 13**). Les acides ont été dissous dans le CD_2Cl_2 et Et_3PO a été ajouté. Les solutions obtenues, homogènes ou hétérogènes, ont été analysées par RMN.

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

Tableau 13 Résultats obtenus pour les tests Gutmann-Beckett effectués



Entrée	Acide de Lewis	Concentration acide (g/mol)	Et ₃ PO (x équiv.)	RMN ³¹ P δ(ppm)	AN ^[d]	Commentaires
1	8b[B(C₆F₅)₄]	0.09	0.33	72.9 ^[b]	70.7	-
2	8b[B(C₆F₅)₄]	0.09	0.64	77.2	80.3	-
3	8b[OTf]	0.30	0.30	77.5	80.9	Formation de [Et ₃ PF][OTf] et sulfone 7b
4	8q[OTf]	0.13	0.30	80.1 ^[b]	86.7	Formation de [Et ₃ PF][OTf] et sulfone 7q
5	8q[OTf]	0.13	0.30	78.7 ^[b]	83.6	Formation de [Et ₃ PF][OTf] et sulfone 7q
6	8r[OTf]	0.12 ^[a]	0.30	60.4 ^[c]	43.0	Formation de [Et ₃ PF][OTf] et sulfone 7r
7	8r[OTf]	0.02 ^[a]	0.55	72.9 ^[c]	70.8	Formation de [Et ₃ PF][OTf] et sulfone 7r
8	8s[OTf]	0.06 ^[a]	1.11	65.1 ^[c]	53.4	Formation de [Et ₃ PF][OTf] et sulfone 7s
9	8s[OTf]	0.06 ^[a]	1.11	60.3 ^[c]	42.8	Formation de [Et ₃ PF][OTf] et sulfone 7s
10	8s[OTf]	0.03 ^[a]	0.38	88.3	104.9	-
11	8t[OTf]	0.11	0.34	85.7 ^[b]	99.0	Formation de [Et ₃ PF][OTf] et sulfone 7t
12	8u[OTf]	0.04 ^[a]	1.03	61.8 ^[b]	46.1	-
13	8v[OTf]	0.08 ^[a]	0.31	90.5	109.8	-
14	8y[OTf]	0.04 ^[a]	1.03	87.1 ^[b]	102.2	Formation de [Et ₃ PF][OTf] et sulfone 7y

a) Mélange hétérogène, pour cause de faible solubilité du sel de fluorosulfoxonium. b) Singulet de largeur < 5 ppm. c) Singulet de largeur > 5 ppm. d) Calculé selon l'équation AN = (δ³¹P - 41)*2.217 (voir **Chapitre 1**)

Le test de Gutmann-Beckett donne un AN de 70.7 (δ = 72.9 ppm) pour le sel **8b[B(C₆F₅)₄]** (entrée 1). Ce résultat ne coïncide pas du tout avec la valeur de 96.5 (δ = 84.5 ppm) annoncée par Stephan *et al.* Le singulet observé en RMN ³¹P est large de plusieurs ppm, comme dans le cas décrit (**Figure 47**).^[22] La coordination d'un acide et d'une base de Lewis est sous contrôle

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

thermodynamique, or obtenir des signaux larges dans un tel cas peut être le signe d'échanges rapides dans un système dynamique.^[97]

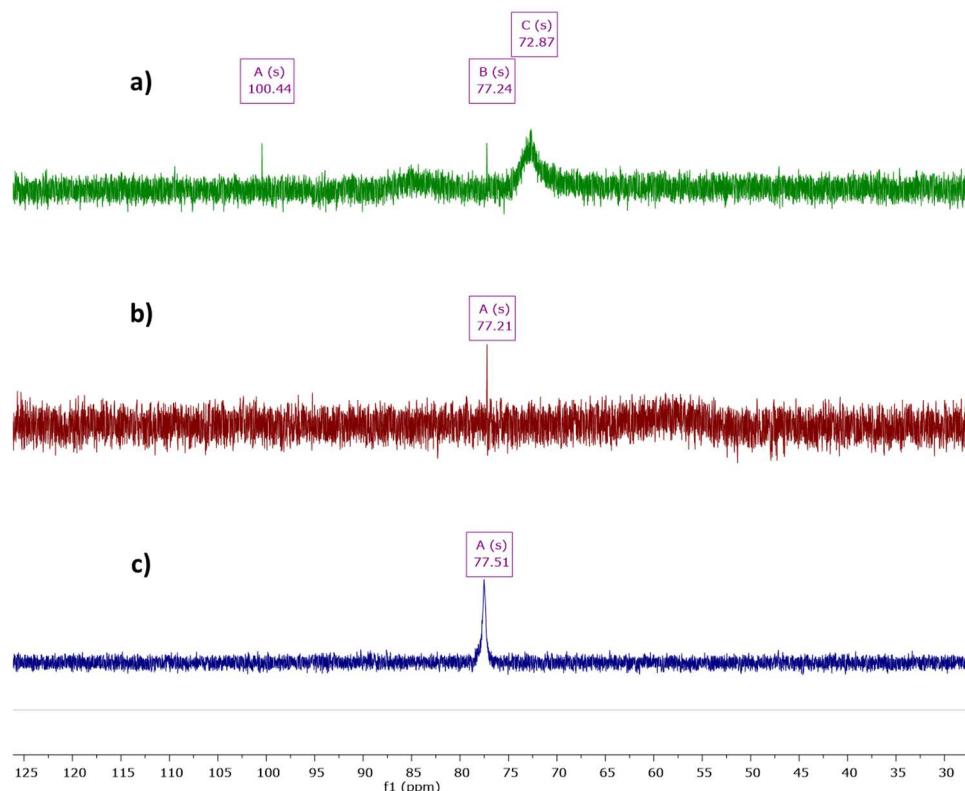


Figure 47 a) Spectre RMN ^{31}P obtenu pour l'entrée 1 du **Tableau 13** **b)** Spectre RMN ^{31}P obtenu pour l'entrée 2 du **Tableau 13** **c)** Spectre RMN ^{31}P obtenu pour l'entrée 3 du **Tableau 13**

L'expérience a été conduite à une concentration molaire en acide supérieure à la concentration décrite par Stephan *et al.* Il est important de noter que le sel de fluorosulfoxonium employé en entrée 1 du **Tableau 13** contenait une grande quantité de sulfone ($> 30\%$), et donc potentiellement de protons H^+ . Ces derniers peuvent en théorie également se coordiner à Et_3PO , et cette coordination pourrait expliquer le faible signal observé à 100.4 ppm (**Figure 47 a)**).^[400] La présence de protons H^+ pourrait également expliquer le caractère dynamique du système : les deux types d'acides pourraient être en compétition pour la coordination de l'oxyde de phosphine, et l'élargissement du signal principal traduirait ces échanges rapides.

Tous les autres sels de fluorosulfoxonium étudiés ensuite par la méthode de Gutmann-Beckett avaient une pureté $> 95\%$ (excepté **8v[OTf]** et **8y[OTf]**) d'après les analyses RMN, et un seul signal était observé en RMN ^{31}P . La possibilité de résultats faussés par la présence d'acides de Brønsted peut être éliminée.

L'expérience conduite en entrée 2 du **Tableau 13** donne un seul signal singulet fin à 77.2 ppm, correspondant à un $\Delta\nu$ de 80.3 pour le sel **8b[B(C₆F₅)₄]**. Ce même pic, toutefois en faible

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

proportion, était également observé dans la première expérience (**Figure 47 a)**). Pour le sel **8b[OTf]**, une valeur d'*AN* très proche de 80.9 a été déterminée (**Tableau 13** entrée 3). Ce résultat est surprenant puisque la concentration en acide est très supérieure aux cas précédents, et que la nature et le pouvoir de coordination du contre-ion peuvent avoir une grande influence sur l'acidité de Lewis.^[270] Par ailleurs un début d'échange fluor/oxygène entre le fluorosulfoxonium et Et₃PO a été détecté (voir **Chapitre 1**). Cet échange produit la sulfone Ph₂SO₂ et le cation fluorophosphonium Et₃PF⁺ (**Schéma 148**). Cette réaction sous contrôle thermodynamique a déjà été décrite pour le sel de fluorosulfoxonium [C₁₂H₈SOF][B(C₆F₅)₄] ou pour des sels de fluorophosphonium fortement acides de Lewis.^[22,25,26]

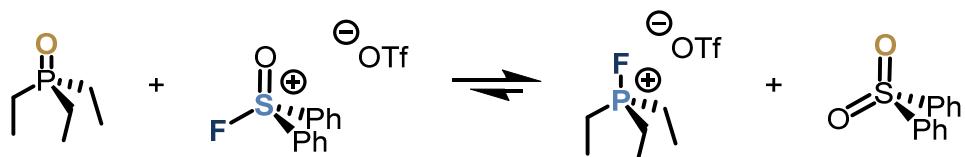


Schéma 148 Réaction d'échange fluor/oxygène entre un sel de fluorosulfoxonium et Et₃PO

Un *AN* de 86.7 a été trouvé pour le sel **8q[OTf]** dans une première expérience. Un *AN* de 83.6 a été déterminé dans une seconde expérience dans les mêmes conditions. Si l'échange F/O est observé dans les deux cas, celui-ci est faible mais toutefois plus important dans le deuxième cas. Les deux acides de Lewis **8q[OTf]** et [Et₃PF⁺][OTf] sont présents dans le milieu et potentiellement en compétition pour coordiner Et₃PO.

Le sel **8r[OTf]** est très peu soluble dans le CD₂Cl₂. La concentration annoncée dans le **Tableau 13** est donc systématiquement surestimée, de même que le nombre d'équivalents de Et₃PO annoncé est systématiquement sous-estimé. Le test de Gutmann-Beckett pour l'acide **8r[OTf]** donne des signaux extrêmement larges en RMN ³¹P. Malgré le caractère hétérogène du mélange, l'échange fluor/oxygène a lieu très rapidement, le cation Et₃PF⁺ et la sulfone **7r** devenant majoritaires en moins de 10 minutes. Les valeurs d'*AN* obtenues pour cet acide ne peuvent être retenues.

Dans le cas du sel **8s[OTf]**, également peu soluble, réduire la quantité de Et₃PO ajoutée à 0.3 équivalents au lieu de 1.1 nous a permis de supprimer totalement la réaction d'échange fluor/oxygène (entrées 8 à 10, **Tableau 13**). Ceci est tout à fait surprenant si l'on tient compte du caractère thermodynamique de cette réaction d'échange. Le mécanisme de cette réaction n'est toutefois pas connu, et la base de Lewis en excès semble jouer un rôle de promoteur. Le signal observé pour **8s[OTf]** en RMN ³¹P est très fin et donne un *AN* de 104.9.

Réduire la quantité de Et₃PO à environ 0.3 équivalents semble être une stratégie efficace, puisque des valeurs cohérentes de 99.0 et 109.8 ont été trouvées pour les acides **8t[OTf]** et **8v[OTf]** respectivement. L'acide **8v[OTf]** possède donc une acidité de Lewis qui se rapproche fortement de celle du fluorophosphonium perfluoré [(C₆F₅)₃PF][B(C₆F₅)₄], pour lequel une valeur d'*AN* de 111.1 a été rapportée.^[19]

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

La faible solubilité de **8u[OTf]** et **8y[OTf]** a rendu difficile l'obtention d'un mélange 3 pour 1 de ces sels de fluorosulfoxonium et de l'oxyde de phosphine. Malgré un très large excès de Et₃PO (d'après la RMN ¹H correspondant à l'entrée 12 du **Tableau 13**), aucun échange F/O n'a été observé dans le cas de **8u[OTf]**. Un signal large en RMN ³¹P est tout de même observé à un déplacement chimique de 61.8 ppm, ce qui correspond à un *AN* faible de 46.1. Ces résultats pourraient être expliqués par le fort encombrement stérique autour de l'atome de soufre du cation **8u**, qui ne parvient que très peu à se coordiner à Et₃PO. Pour ce qui est de **8y[OTf]**, ce sel est instable dans CD₂Cl₂ (*vide supra*). Très peu d'échange F/O a lieu, mais le fluorosulfoxonium a été totalement converti en sulfone, libérant vraisemblablement les acides de Brønsted HF et HOTf. Ces derniers sont capables de coordiner l'oxyde de triéthylphosphine et pourraient expliquer le large signal obtenu en RMN ³¹P à 87.1 ppm (*AN* = 102.2) (entrée 13, **Tableau 13**).

En conclusion, l'acidité de Lewis de huit sels de fluorosulfoxonium a été quantifiée par la méthode de Gutmann-Beckett. Des valeurs d'*AN* très élevées, jusqu'à 109.8, ont été déterminées par cette stratégie. Le sel **8b[OTf]**, pour lequel on attendrait l'acidité de Lewis la plus faible par rapport aux autres testés, donne un *AN* de 80.9. Son acidité de Lewis est donc comparable à celle de l'acide de Lewis typique B(C₆F₅)₃ (*AN* = 80.2 dans le CD₂Cl₂).^[21]

Tous les résultats obtenus ne sont pas forcément cohérents. Toutefois, certaines explications peuvent être avancées. La concentration molaire de l'acide étudié et la nature de son contre-ion ne semblent pas avoir de grande influence sur les valeurs d'*AN* trouvées. Il est de toute façon difficile de contrôler la véritable concentration des acides de Lewis introduits ici, puisque la plupart de ces composés (notamment lorsqu'ils sont fluorés) sont peu solubles dans le CD₂Cl₂.

Un échange fluor/oxygène peut avoir lieu entre le cation fluorosulfoxonium et Et₃PO, générant la sulfone et le cation fluorophosphonium Et₃PF⁺ (**Schéma 148**). Cet échange a lieu très rapidement dans certains cas, indépendamment de l'acidité de Lewis du cation étudié, et semble être accéléré si la base de Lewis est présente en large excès.

L'acide de Lewis faible Et₃PF⁺ est formé sous contrôle thermodynamique. Il entre en compétition avec le cation fluorosulfoxonium restant et crée une dynamique d'échanges rapides pour coordiner l'oxyde de triéthylphosphine toujours présent. Cette compétition se traduit par un élargissement des signaux observés. Les valeurs de déplacement chimique observées en RMN ³¹P correspondent vraisemblablement à une moyenne pondérée, qui dépend des taux de Et₃PO coordonnée par chacun des acides.

La méthode de Gutmann-Beckett n'est finalement pas forcément bien adaptée à la quantification de l'acidité de Lewis des cations fluorosulfoxonium, ce qui est déjà vrai pour les cations fluorophosphonium les plus acides.^[25,26] D'autres méthodes expérimentales de quantification de l'acidité de Lewis existent et pourraient être envisagée dans notre cas (voir **Chapitre 1**).

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoruration électrophile

B - Méthodes *ab initio* : affinité pour les ions fluorure et indice d'électrophilie globale

Veuillez noter qu'une numérotation particulière des molécules présentées sera appliquée dans cette sous-partie.

L'acidité de Lewis peut aussi être quantifiée par des méthodes computationnelles. Les méthodes les plus couramment utilisées sont l'affinité pour les ions fluorure (*FIA*)^[44] et l'indice d'électrophilie globale (*GEI*).^[49,50]

La *FIA* d'un acide de Lewis (LA) est définie comme étant le négatif de l'enthalpie de réaction de la formation de l'adduit de Lewis entre l'acide choisi et l'ion fluorure, soit *FIA* = $-\Delta H$ pour la réaction :



Des limitations intrinsèques à ce calcul ont poussé les chimistes à déterminer indirectement cette valeur d'enthalpie par un procédé pseudo-isodesmique (voir **Chapitre 1**).

En pratique, il est nécessaire de calculer les enthalpies de formation des entités suivantes : CF_2O , CF_3O^- , LA et $LA - F^-$. L'enthalpie de réaction pour la formation de $F - CF_2O^-$ à partir de CF_2O et F^- a été déterminée expérimentalement et est de -49.9 kcal/mol.^[44,46]

Le *GEI* ω d'un acide de Lewis est calculé à partir de son potentiel chimique μ et de sa dureté chimique η telle que définie dans le cadre de la théorie HSAB (voir **Chapitre 1**).^[51] En pratique, il peut toutefois être calculé uniquement à partir des énergies des orbitales frontières de l'acide de Lewis choisi, selon :

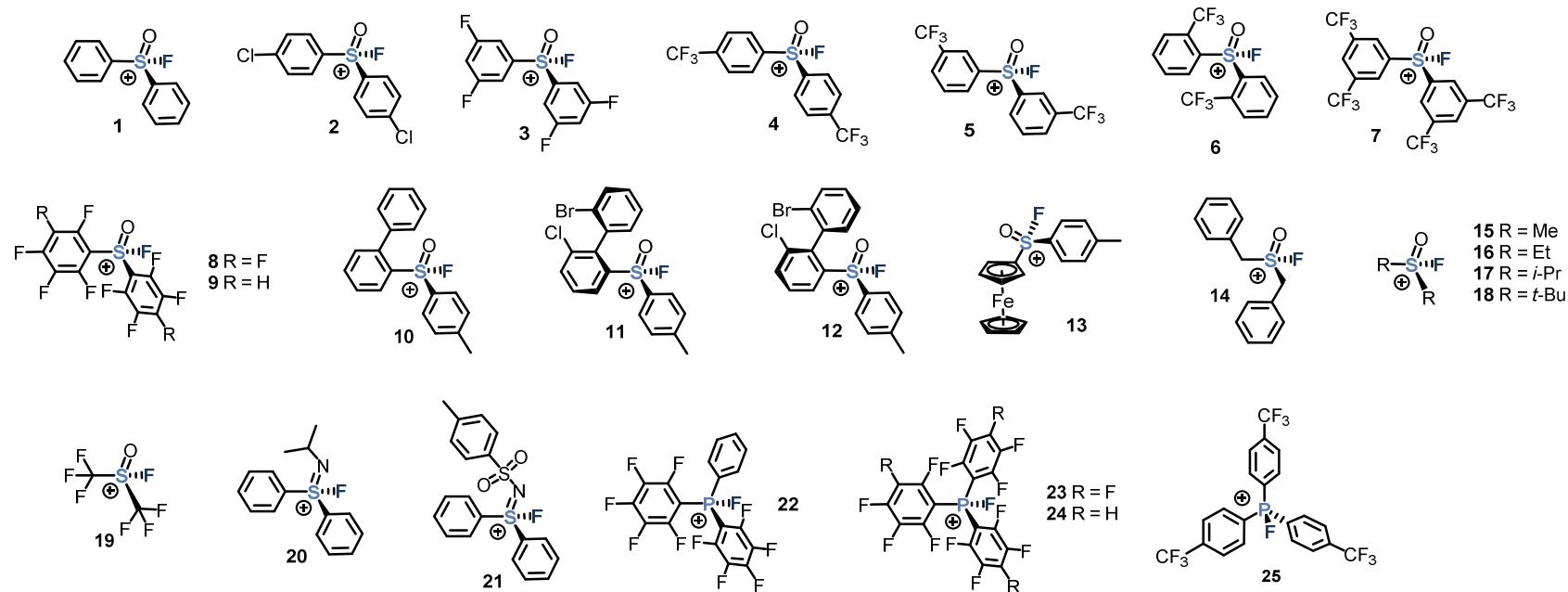
$$\omega = \frac{\left(\frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2}\right)^2}{2(E_{HOMO} - E_{LUMO})}$$

La *FIA* et le *GEI* d'un grand nombre de cations acides de Lewis ont été calculés en utilisant le niveau de théorie MP2/def2-TZVPP//BP86/def2-TZVP (**Tableau 14**). Ces calculs concernent notamment les nouveaux cations fluorosulfoxonium développés par la méthode employant le triflate de fluoroxénonium, mais certains cations simulés n'ont jamais été décrits expérimentalement. Certains résultats sont comparés avec les valeurs décrites dans la littérature, obtenues au même niveau de théorie.^[55]

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoruration électrophile

Tableau 14 FIA et GEI déterminées pour les cations acides de Lewis étudiés



Cation	1 ^[a]	2	3	4	5	6	7	8 ^[b]	9	10	11	12	13	14	15
FIA	630.0	646.8	679.2	676.9	671.6	650.9	713.3	719.5	707.8	598.2	614.3	608.9	602.0	658.6	705.3
GEI	3.067	3.223	3.697	3.601	3.495	3.283	3.905	4.004	3.896	2.566	2.672	2.787	2.612	2.187	3.160
Cation	16	17	18	19	20	21	22 ^[c]	23 ^[d]	24	25					
FIA	669.5	641.6	608.9	846.8	566.3	602.2	741.9	779.2	762.7	721.6	[a] FIA = 630.3 ; GEI = 3.075 dans la littérature				
GEI	2.868	2.635	2.528	4.694	2.606	2.615	3.175	3.612	3.444	3.055	[b] FIA = 719.8 ; GEI = 4.004 dans la littérature				

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

Les résultats du **Tableau 14** sont présentés sous forme de graphique (**Figure 48**).

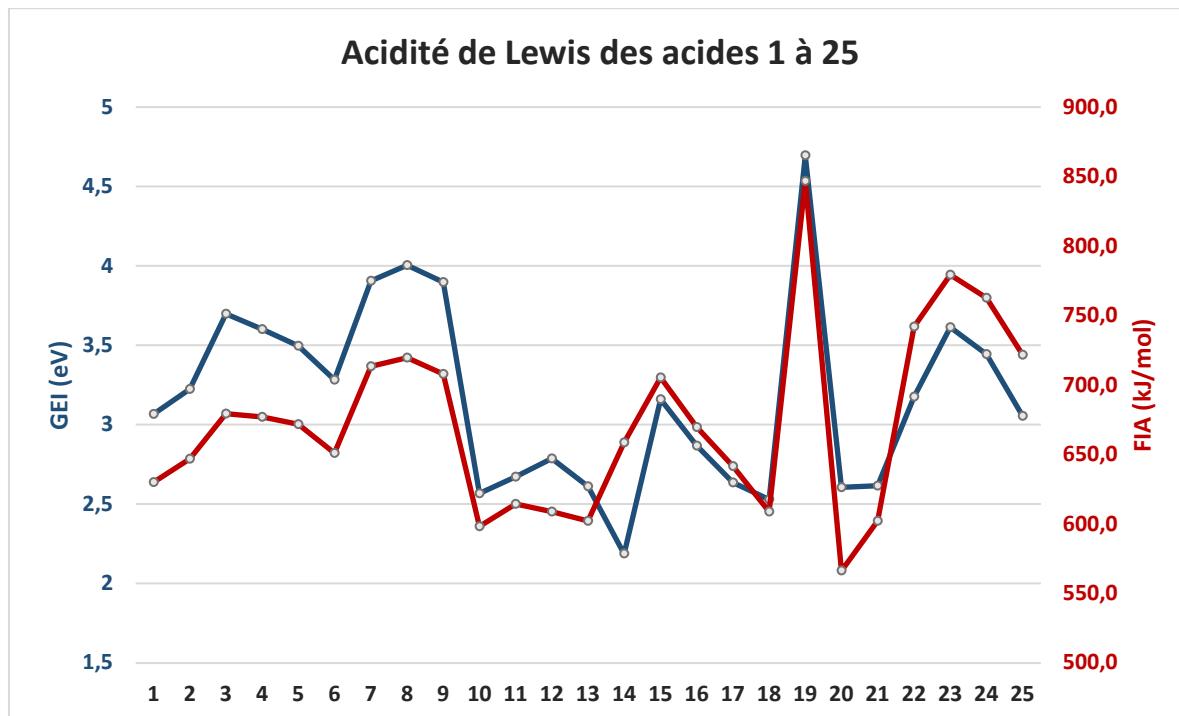


Figure 48 GEI et FIA des cations 1 à 25 (numérotation selon le **Tableau 14**)

La présence de substituants électroattracteurs sur l'atome central (S ou P) conduit à des valeurs de *FIA* ou de *GEI* plus élevées, correspondant à une acidité de Lewis plus forte. Les valeurs calculées pour la *FIA* et le *GEI* des cations **1 à 25** semblent bien corrélées de manière générale. Des écarts de tendance significatifs existent toutefois. Le cation **14** Bn_2SOF^+ présente par exemple le *GEI* le plus faible de la série (2.187), mais une *FIA* (658.6 kJ/mol) supérieure à celle du cation *ortho*-bis(trifluorométhylé) **6**. De manière surprenante également, les cations fluoroiminosulfonium **20** et **21** ont quasiment les mêmes valeurs de *GEI*, suggérant que le groupement porté par l'atome d'azote n'a que peu d'influence sur l'acidité de Lewis du centre soufré cationique adjacent. En revanche, leurs valeurs de *FIA* suivent la tendance attendue, pour laquelle le groupement *N*-tosyle rend le cation **21** plus acide de Lewis que le cation **20** qui porte un groupement *N*-*iso*-propyle.

Il est prédict que les cations fluoroiminosulfonium **20** et **21** sont globalement moins acides de Lewis que les cations fluorosulfoxonium. Il est intéressant de constater que les cations fluorosulfoxonium **3**, **7**, **8** et **9** ont un *GEI* supérieur au fluorophosphonium perfluoré **23**, mais des *FIA* nettement inférieures à celui-ci. Le cation **19** est le plus acide de l'ensemble de la série selon les deux échelles. Il aurait été intéressant de simuler les valeurs de *FIA* et de *GEI* pour le cation fluorophosphonium $(\text{CF}_3)_3\text{PF}^+$ en comparaison.

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

Il n'est pas nécessairement pertinent de comparer les valeurs d'acidité de Lewis données par la *FIA* ou le *GEI* entre des composés de structures très différentes.^[48] Toutefois l'ensemble des cations fluorosulfoxonium et fluorophosphonium simulés dans cette étude ont tous des valeurs de *FIA* et de *GEI* supérieures aux valeurs calculées pour l'acide de Lewis typique $B(C_6F_5)_3$: 452.1 kJ/mol (452.6 kJ/mol au même niveau de calcul dans la littérature) pour la *FIA* et 1.409 (1.408 dans la littérature) pour le *GEI*.^[55] Les valeurs de *FIA* trouvées pour l'ensemble de ces cations sont d'ailleurs supérieures à la valeur obtenue pour SbF_5 (506 kJ/mol), ce qui les classerait parmi les superacides de Lewis.^[48] Ces valeurs, bien que biaisées par le caractère cationique des acides étudiés, suggèrent que les cations fluorosulfoxonium sont généralement plus acides de Lewis que $B(C_6F_5)_3$, en accord avec les résultats du test expérimental de Gutmann-Beckett (*vide supra*).

Malheureusement, trop peu de valeurs expérimentales cohérentes ont pu être extraites du test de Gutmann-Beckett. Ceci nous empêche de pouvoir comparer et tirer des conclusions pertinentes sur les tendances apportées par ces trois échelles. Il est toutefois notable de constater que les trois méthodes prévoient la baisse d'acidité de Lewis entre les trois cations **4**, **5** et **6** portant des groupement CF_3 respectivement en *para*, *méta* et *ortho*. Cette tendance à la baisse peut paraître contre-intuitive étant donné que le groupement CF_3 - inductif attracteur - se rapproche progressivement du centre cationique soufré.

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

IV - Fluoration électrophile directe d'autres bases de Lewis à travers le bloc p

La réactivité déjà connue du cation fluoroxénonium FXe^+ est relativement vaste (*vide supra*). Nous avons pu montrer que ce cation est très efficace pour fluorer des sulfoxydes en une seule étape et former des cations fluorosulfoxonium très acides de Lewis. Cette partie traite de quelques expériences préliminaires ayant été conduites pour élargir la gamme de réactivité du cation fluoroxénonium. Le sel $[\text{FXe}][\text{OTf}]$ a été mis en réaction avec d'autres bases de Lewis des groupes 14, 15 et 16.

1 - Réaction avec une sulfilimine

La sulfilimine Ph_2SNTs **37** ne réagit pas avec XeF_2 , même en présence de catalyseur NEt_4Cl (voir **Chapitre 2**). Un seul essai de mono-fluoruration directe de cette même sulfilimine avec le sel de fluoroxénonium $[\text{FXe}][\text{OTf}]$ a été conduit (**Schéma 149**).

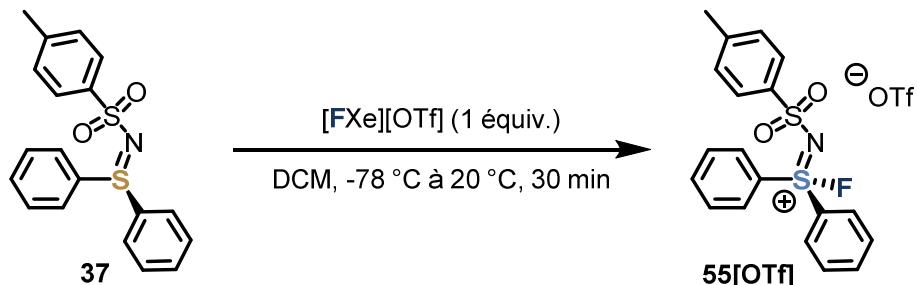


Schéma 149 Fluoration de la sulfilimine tosylée **37** par le sel de fluoroxénonium $[\text{FXe}][\text{OTf}]$

Un mélange de produits non identifiés a été obtenu dans ce cas. Toutefois, un signal singulet à +28.8 ppm relativement faible a été détecté en RMN ^{19}F . Par analogie avec les déplacements chimiques typiques des signaux des cations fluorosulfoxonium, ce signal pourrait correspondre au cation fluoroiminosulfonium **55** désiré. L'expérience n'a pas été retentée pour le moment, mais ce résultat est très encourageant puisqu'il démontre à nouveau le potentiel de $[\text{FXe}][\text{OTf}]$ en tant qu'agent de fluoration électrophile très efficace, là où XeF_2 et la méthodologie classique d'*Umpolung* ont échoué.

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

2 - Réaction avec des phosphines pauvres en électrons

Stephan *et al.* ont pu transformer la tris(pentafluorophényl)phosphine **46b** et la tris(2,3,5,6-tétrafluorophényl)phosphine **46c** en sels de fluorophosphonium par la méthodologie d'*Umpolung* classique.^[19,26] Ces phosphines ont été mises en réaction avec le sel de fluoroxénonium [FXe][OTf] (**Schéma 150**).

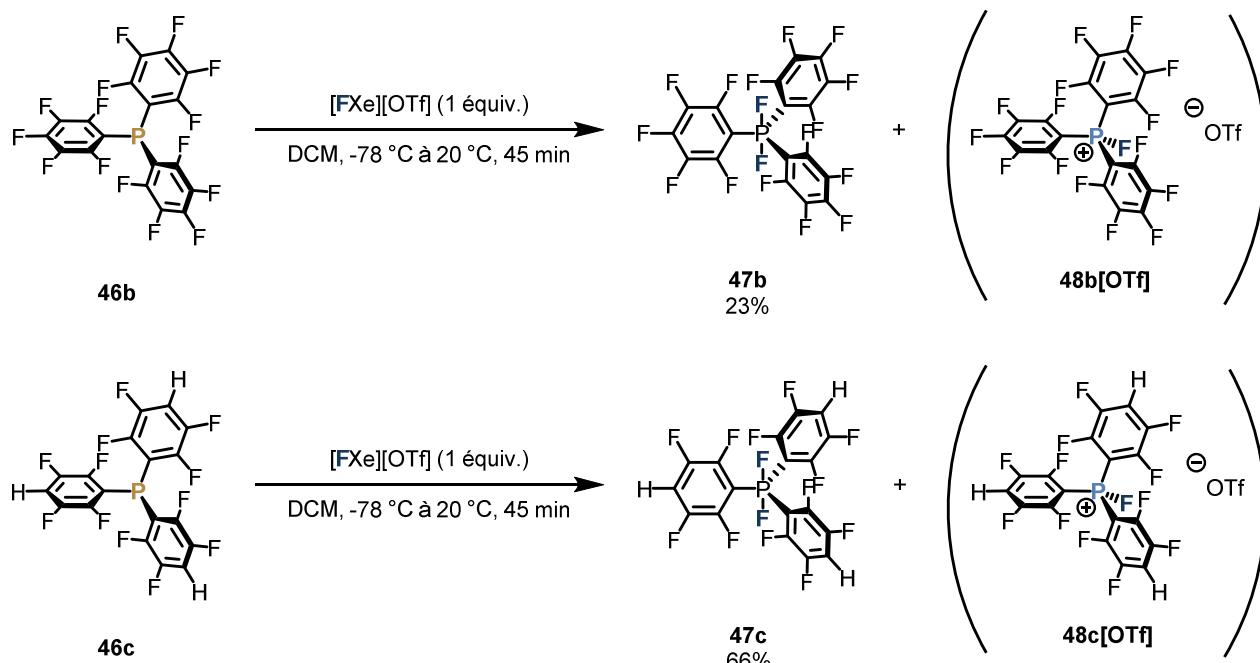


Schéma 150 Fluoration des phosphines **46b** et **46c** par le sel de fluoroxénonium **[FXe][OTf]**

Après retour à température ambiante à la fin de la réaction, un précipité est obtenu dans les deux cas. Après lavage de ces solides, les analyses RMN ne montrent aucune trace des sels de fluorophosphonium désirés **48b[OTf]** et **48c[OTf]**. Ce sont les difluorophosphoranes **47b** et **47c** qui sont obtenus respectivement avec un rendement isolé de 23% et 66%.

Dans le cas de la phosphine **46b**, l'analyse RMN des « eaux » de lavage à l'issue de la réaction a tout de même révélé la présence du sel de fluorophosphonium **48b[OTf]** caractérisé par un signal doublet complexe à +18.3 ppm ($^1J_{P-F} = 1066$ ppm) en RMN ^{31}P et un doublet de heptuplets à -59.3 ppm ($^1J_{F-P} = 1065$ ppm) en RMN ^{19}F (**Figure 49**). Ces analyses confirment par ailleurs la conversion totale de la phosphine de départ.

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

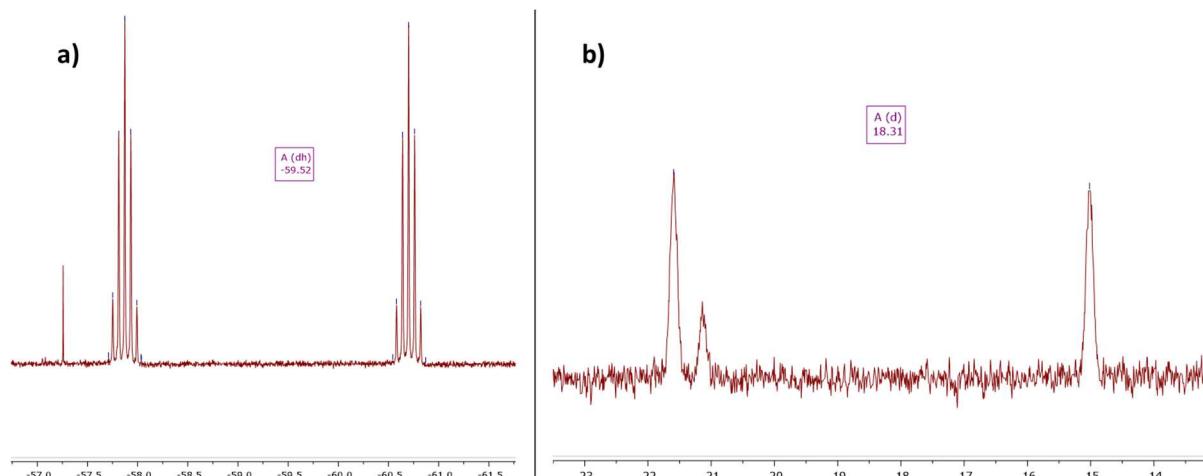


Figure 49 Signaux correspondants au sel de fluorophosphonium **48b[OTf]** en a) RMN ^{19}F et b) RMN ^{31}P

Les valeurs des constantes de couplage sont typiques des cations fluorophosphonium^[19,26], mais les valeurs de déplacement chimique sont très différentes de celles données pour le sel **48b[B(C₆F₅)₄]** (+67.8 ppm en RMN ^{31}P et -120.5 en RMN ^{19}F)^[19] : on observe un blindage du signal en RMN ^{31}P et un déblindage du signal en RMN ^{19}F . Les valeurs de déplacement chimique trouvées pour **48b[OTf]** tendent en fait vers celles du difluorophosphorane **47b** (-47.9 ppm en RMN ^{31}P et -2.2 en RMN ^{19}F), et suggèrent un certain degré de coordination de l'anion TfO⁻ avec le centre phosphoré cationique extrêmement acide de Lewis. L'analyse radiocristallographique de cristaux de **48b[OTf]** permettrait de confirmer cette hypothèse, bien qu'une certaine coordination de l'anion triflate ait déjà été observée à l'état solide pour le cation fluorosulfoxonium **8q**, bien moins acide que **48b** (*vide supra*).

L'obtention des difluorophosphoranes comme produits majoritaires de la réaction était inattendue. Leur formation pourrait être expliquée simplement par la réaction de XeF₂ avec la phosphine, mais cette réaction a été décrite comme nécessitant 8 h à température ambiante dans le cas de **46b**.^[19] La formation, même minime, du sel de fluorophosphonium **48b[OTf]** va également à l'encontre de cette hypothèse, puisque Stephan *et al.* décrivent l'impossibilité de générer ce sel à partir du difluorophosphorane **47b** et de TMS-OTf (**Schéma 151**).^[19] L'abstraction d'un ion fluorure à partir d'un difluorophosphorane est une réaction équilibrée sous contrôle thermodynamique, générant généralement l'acide de Lewis le plus faible.

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

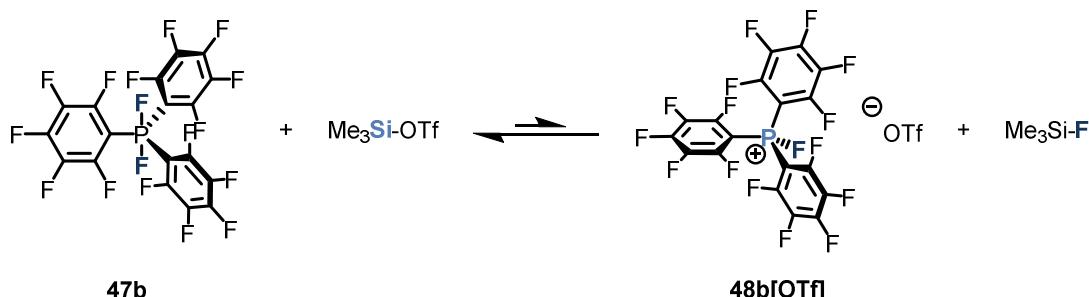


Schéma 151 Réaction du difluorophosphorane **47b** avec TMS-OTf. L'équilibre de cette réaction est tiré complètement vers la gauche, et le sel **48b[OTf]** ne peut être formé de cette manière

Nous proposons que dans notre cas, les sels de fluorophosphonium **48b[OTf]** et **48c[OTf]** sont bien formés de façon majoritaire, et que ceux-ci peuvent abstraire un ion fluorure du TMS-F présent dans le milieu pour former les difluorophosphoranes **47b** et **47c** et du TMS-OTf (**Schéma 152**). Le fluorure de triméthylsilyle TMS-F est formé par réaction entre XeF_2 et TMS-OTf lors de la préparation du sel de fluoroxénonium $[\text{FXe}][\text{OTf}]$. Bien que volatile à température ambiante (point d'ébullition = 16 °C à pression atmosphérique), TMS-F est *a priori* bien présent dans le milieu réactionnel, puisque l'ensemble de la séquence est conduit à basse température.

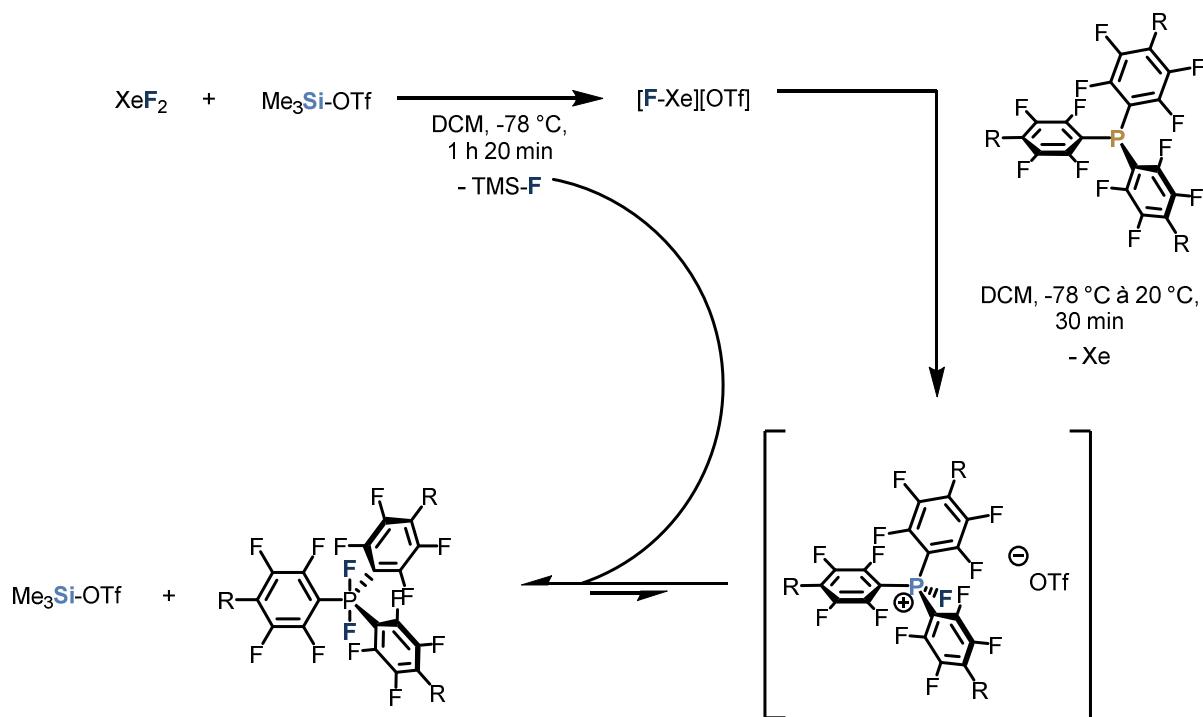


Schéma 152 Mécanisme proposé pour la formation des difluorophosphoranes **47b** et **47c** par réaction entre $[\text{FXe}][\text{OTf}]$ généré *in situ* et les phosphines **46b** et **46c** ($\text{R} = \text{F}$ et H respectivement)

Nous avons récemment tenté de déplacer cet équilibre vers la formation du sel de fluorophosphonium dans le cas de **48c[OTf]**. Nous avons pour cela tenté d'évaporer l'ensemble

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

des composés volatiles, dont TMS-F, à basse température après formation de $[\text{FXe}][\text{OTf}]$ (c'est-à-dire après 1 h 20 min à -78°C). Si TMS-F n'est plus présent dans le milieu réactionnel, alors la réaction devrait s'arrêter au stade du fluorophosphonium. Cet essai s'est montré relativement peu effectif, mais le sel de fluorophosphonium **48c[OTf]** a toutefois pu être observé par RMN ^{19}F et ^1H à l'issue de la réaction.

Il serait intéressant de poursuivre l'étude de la formation de sels de fluorophosphonium par fluoration directe à l'aide de $[\text{FXe}][\text{OTf}]$, notamment sur des phosphines chirales, en vue d'éventuelles applications en catalyse asymétrique.

3 - Réaction avec des nucléophiles carbonés : les ynamides

Récemment, le potentiel de $[\text{FXe}][\text{OTf}]$ en tant qu'agent de fluoration électrophile a été étendu à des nucléophiles carbonés.

Les ynamides sont une classe de composés azotés polyvalents qui peuvent entrer en jeu dans une grande variété de réactions, et servent de brique de construction pour des molécules organiques complexes.^[401] Les ynamides possèdent une triple liaison C-C particulièrement activée, et réagissent classiquement avec des nucléophiles sur la position en α de l'atome d'azote et avec des électrophiles sur la position β (**Schéma 153**).

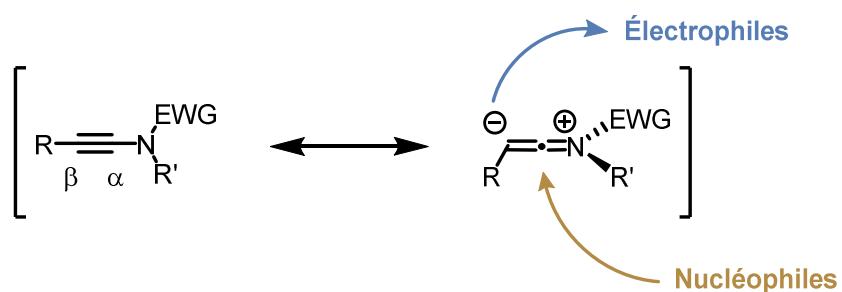


Schéma 153 Réactivité générale des ynamides

Maulide *et al.* ont récemment décrit la réaction d'ynamides avec l'acide triflique.^[402] Les ynamides sont protonés en position β par l'acide triflique, générant un cation céténiminium intermédiaire, qui peut être piégé par des nucléophiles (**Schéma 154**).^[403]

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

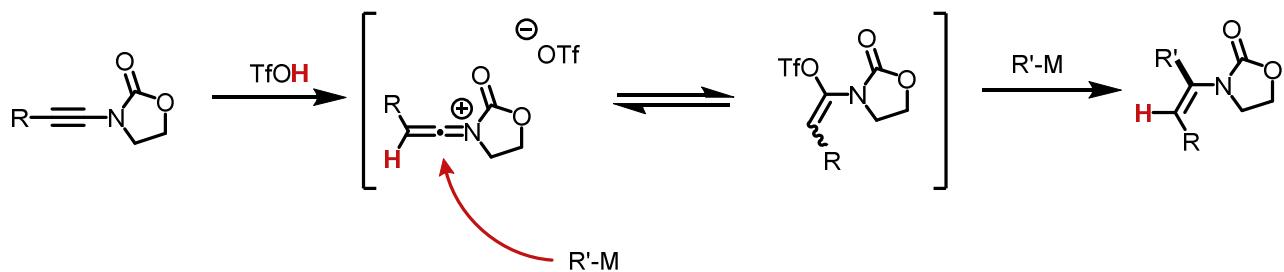


Schéma 154 Activation d'ynamides par TfOH et piégeage par des nucléophiles organométalliques ($M = \text{Al, Zn}$)

La fluoration d'ynamides a déjà été décrite en position α , c'est-à-dire avec des sources de fluor nucléophiles et après activation de la triple liaison C-C.^[404-406] Zhu *et al.* ont décrit la fluoration d'ynamides régiodivergente, autrement dit une fluoration qui peut se passer en position α ou β de façon contrôlée, en fonction des conditions réactionnelles choisies.^[407] La fluoration d'ynamides exclusivement en position β nécessiterait des sources de fluor électrophiles. Cette réaction a été décrite avec le SelectFluor®.^[408] Dans ce cas, le piégeage du cation fluorocéténium intermédiaire n'a été effectuée qu'avec de l'eau en tant que nucléophile. Les produits de la réaction sont des α -fluoroimides.

En tant qu'agent de fluoration électrophile, $[\text{FXe}][\text{OTf}]$ pourrait avoir le potentiel de réagir avec les ynamides en les fluorant en position β . Ceci générerait un cation fluoro-céténium similaire à ceux décrits par Maulide *et al.*^[402], et qui pourrait également être piégé par divers nucléophiles.

En collaboration avec M. Pierre Hansjacob, autre doctorant du laboratoire, la réaction de $[\text{FXe}][\text{OTf}]$ avec l'ynamide **56a** a été conduite. Nous avons tenté de piéger l'intermédiaire fluoro-céténium par le diéthylzinc, afin de réaliser la fluoro-alkylation de la triple liaison C-C (**Schéma 155**).

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

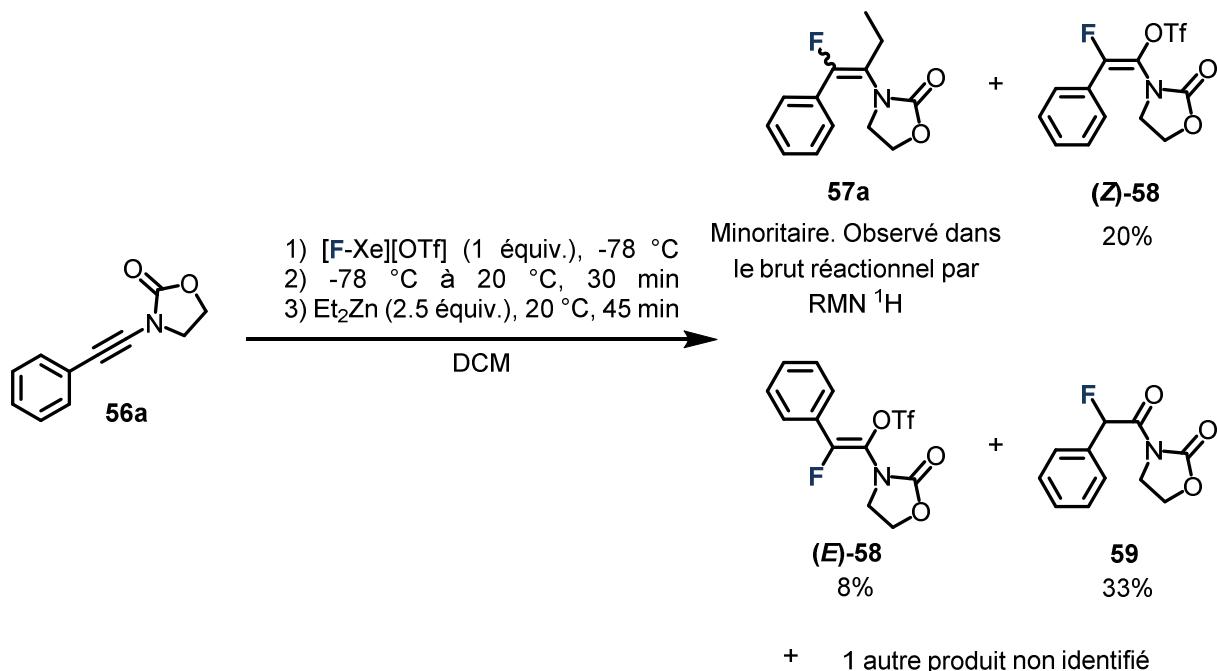


Schéma 155 Réaction de l'ynamide **56a** avec $[\text{FXe}][\text{OTf}]$

Le brut réactionnel contient plusieurs espèces différentes, dont un produit de fluoro-alkylation de la triple liaison. Ce produit n'a pas pu être isolé, et sa configuration relative n'a pas non plus pu être déterminée. Le produit de fluoro-hydratation **59**, vraisemblablement généré par hydrolyse du cation fluoro-cétèniminium intermédiaire, a pu être isolé avec un rendement de 33%.

Le produit d'addition de fluor et de triflate sur la triple liaison C-C **58** a été observé dans le brut réactionnel avec un ratio *cis/trans* d'environ 3:1. Ces isomères ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice et ont été obtenus avec un rendement de 20% et 8% respectivement. La configuration relative de chacun des isomères a pu être déterminée par RMN ^{19}F , puisque l'isomère *cis* y présente étonnamment un couplage à travers l'espace entre le fluor (q , $J_{\text{F-F}} = 7.1$ Hz) et le groupement $\text{F}_3\text{C-SO}_3\text{R}$ (d , $J_{\text{F-F}} = 6.9$ Hz). Maulide *et al.* ont pu observer le même type de vinyl-triflates dans leur cas, avec un ratio *cis/trans* (addition *anti/syn*) de 1:1.5, mais n'ont pas pu les isoler.^[402]

L'ynamide **56b** possédant un groupement benzyle au lieu de phényle au bout de la triple liaison C-C a également été mis en présence de $[\text{FXe}][\text{OTf}]$, réaction suivie du piégeage par Et_2Zn (**Schéma 156**).

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

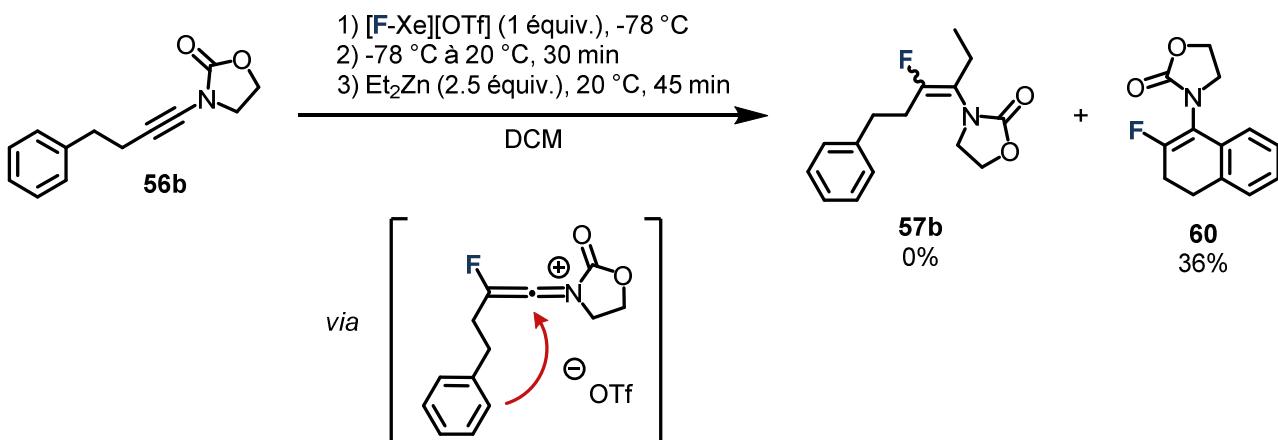


Schéma 156 Réaction de l'ynamide **56b** avec $[\text{FXe}][\text{OTf}]$

Avec cet ynamide également, de nombreux produits ont été obtenus dans le brut réactionnel, démontrant une relativement mauvaise chimiosélectivité pour la réaction avec $[\text{FXe}][\text{OTf}]$. Le produit de fluoro-alkylation **57b** désiré ne semble pas avoir été formé. Un produit est tout de même majoritaire et celui-ci a pu être isolé par chromatographie sur gel de silice. Les analyses RMN confirment la structure du produit, qui de manière inattendue, se révèle être le dérivé de dihydronaphtalène **60**, issu d'une cyclisation intramoléculaire. En effet, la fluoruration de l'ynamide en position β conduit au fluoro-cétèniminium intermédiaire, qui peut être piégé par substitution électrophile aromatique intramoléculaire pour former un cycle à 6 chaînons. Ce produit a été isolé avec un rendement de 36%. Des réaction similaires de cations cétèniminium non fluorés ont déjà été décrites.^[409]

Ces résultats préliminaires sont très encourageants puisqu'ils démontrent la possibilité d'accéder à des structures originales fluorées en utilisant le sel de fluoroxénonium $[\text{FXe}][\text{OTf}]$. La régiosélectivité de l'addition de ce réactif sur les ynamides semble totale. La stéréosélectivité est en revanche moins bonne. L'investigation de la fluoruration électrophile d'ynamides et des réactions des intermédiaires fluoro-cétèniminium est actuellement poursuivie par M. Hansjacob.

V - Conclusion

Nos études de la synthèse d'acides de Lewis forts par la méthodologie d'*Umpolung* de bases de Lewis chirales ont fait émerger différents problèmes. Selon la base de Lewis étudiée (sulfoxyde ou phosphine), il peut être nécessaire d'employer une quantité catalytique d'un chlorure d'ammonium pour faire fonctionner la première étape de fluoruration oxydante avec XeF_2 . Pour les sulfoxydes, la quantité de catalyseur nécessaire au bon fonctionnement de la réaction varie fortement avec la structure, l'encombrement stérique et la richesse électronique. Ce catalyseur peut d'ailleurs être difficile à éliminer en fin de synthèse. La méthodologie d'*Umpolung* implique également un passage obligatoire par un intermédiaire de géométrie bipyramide trigonale. Dans le cas des sulfoxydes à nouveau, cela limite fortement les possibilités de synthèse de cations fluorosulfoxonium chiraux énantiopurs pour la catalyse asymétrique.

La géométrie particulière de cet intermédiaire, analogue à celle de XeF_2 , nous a conduit à repenser la méthodologie d'*Umpolung* « classique » et à renverser ses étapes. Un acide de Lewis peut alors abstraire un ion fluorure de XeF_2 , pour générer un cation fluoroxénonium FXe^+ , qui est un meilleur oxydant que XeF_2 et un très bon agent de fluoruration électrophile. L'addition de ce réactif sur des sulfoxydes conduit directement aux cations fluorosulfoxonium, en une seule étape et sans ajout de catalyseur. De nombreux arylsulfoxydes pauvres en électrons, qui ne réagissent que peu voire pas du tout dans les conditions d'*Umpolung* classique, ont pu être transformés en cations fluorosulfoxonium avec d'excellentes conversions et généralement de très bons rendements isolés.

Cette méthodologie permet d'ailleurs de préparer le sel $[\text{Ph}_2\text{SOF}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ **8b[B(C₆F₅)₄]** en deux étapes avec un rendement global de 94% à partir du sulfoxyde **5b**. Cette voie alternative est donc plus efficace que la voie proposée par Stephan *et al.* (2 étapes, 80% de rendement global), mais aussi que celle décrite au **Chapitre 2** qui emploie une étape supplémentaire de métathèse anionique pour le passage de **8b[BF₄]** à **8b[B(C₆F₅)₄]** (3 étapes, 95% de rendement global).

La réactivité du sel $[\text{FXe}][\text{OTf}]$ est telle que ce réactif peut même fluorer le sulfoxyde $(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{SO}$ extrêmement pauvre en électrons. Nous avons pu montrer que le réactif $[\text{FXe}][\text{OTf}]$ est également capable de fluorer le sulfoxyde chiral **5a** avec une certaine stéréospécificité. Celle-ci n'est pas très bonne, mais permet déjà de donner des pistes mécanistiques sur la fluoruration de sulfoxydes par $[\text{FXe}][\text{OTf}]$.

Nous avons pu quantifier l'acidité de Lewis de certains des nouveaux sels de fluorosulfoxonium préparés par la méthode expérimentale de Gutmann-Beckett. Les résultats de cette étude montrent que ces sels sont de forts acides de Lewis, dont l'acidité dépasse celle de $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ et tend à se rapprocher de celle du cation fluorophosphonium $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PF}^+$. Des études *ab initio* permettant de quantifier l'acidité de Lewis ont ensuite été menées. Les méthodes retenues sont

Chapitre 5

Le triflate de fluoroxénonium : (re)découverte d'un puissant agent de fluoration électrophile

l'affinité pour les ions fluorure (*FIA*) et l'indice d'électrophilie globale (*GEI*). Ces deux échelles confirment les tendances obtenues expérimentalement, et permettent de prédire l'acidité de Lewis de composés qui n'ont pas (encore) pu être synthétisés.

Afin de continuer l'exploration de la réactivité du cation FXe^+ , celui-ci a été mis en réaction avec d'autres types de bases de Lewis, telles que des sulfilimines ou des phosphines. Le sel $[\text{FXe}][\text{OTf}]$ réagit également avec des nucléophiles carbonés, tels que les ynamides, et permet d'accéder à de nouvelles structures de composés organiques fluorés.

Au vu du fort potentiel du cation FXe^+ en tant qu'agent de fluoration électrophile, il est tout à fait possible d'imaginer étendre encore sa réactivité à d'autres composés organiques ou inorganiques. Comme pour le phosphore, les pnictogènes N, As, Sb ou Bi à l'état d'oxydation III ou les chalcogènes Se ou Te aux états d'oxydation II ou IV pourraient subir une fluoration oxydante et conduire à des cations fluorés originaux fortement acides de Lewis

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

I - Conclusion générale

La catalyse acide de Lewis est un procédé très important en synthèse organique. Ce domaine est à l'heure actuelle toujours largement dominé par des catalyseurs métalliques, notamment en version asymétrique. En particulier dans le cas de certains métaux de transition, l'emploi de telles espèces peut être problématique pour des raisons de coût ou de toxicité, mais aussi pour leur abondance et leur approvisionnement limités.

En synthèse asymétrique, l'utilisation catalytique d'acides de Lewis non métalliques est un domaine qui reste relativement peu exploré à l'heure actuelle, bien que des composés du bore ou du silicium aient déjà fait leurs preuves. Leur emploi et leurs applications restent néanmoins limités par des voies de synthèse complexes, une forte sensibilité à l'humidité, et une faible diversité structurelle.

Les travaux de thèse décrits dans ce manuscrit tentent d'apporter des solutions à ces problématiques en proposant une nouvelle méthode d'accès à des acides de Lewis chiraux non métalliques. La stratégie proposée emploie des bases de Lewis chirales énantiopures non métalliques comme substrats de départ. Celles-ci sont très courantes, stables et aisées à manipuler.

Des bases de Lewis chirales énantiopures telles que des sulfoxydes ou des phosphines peuvent être traitées par XeF_2 puis par un acide de Lewis accepteur d'ions fluorure pour générer respectivement des cations fluorosulfoxonium ou fluorophosphonium chiraux. Ces cations sont fortement acides de Lewis et ont déjà été utilisés en tant que catalyseurs, mais n'ont encore jamais été employés avec succès en catalyse acide de Lewis asymétrique. Le renversement de la réactivité de ces bases de Lewis est nommé « *Umpolung* » (Figure 50). Cette stratégie permet d'accéder à de forts acides de Lewis en un faible nombre d'étapes de synthèse à partir d'une grande diversité de bases de Lewis aisément accessibles.

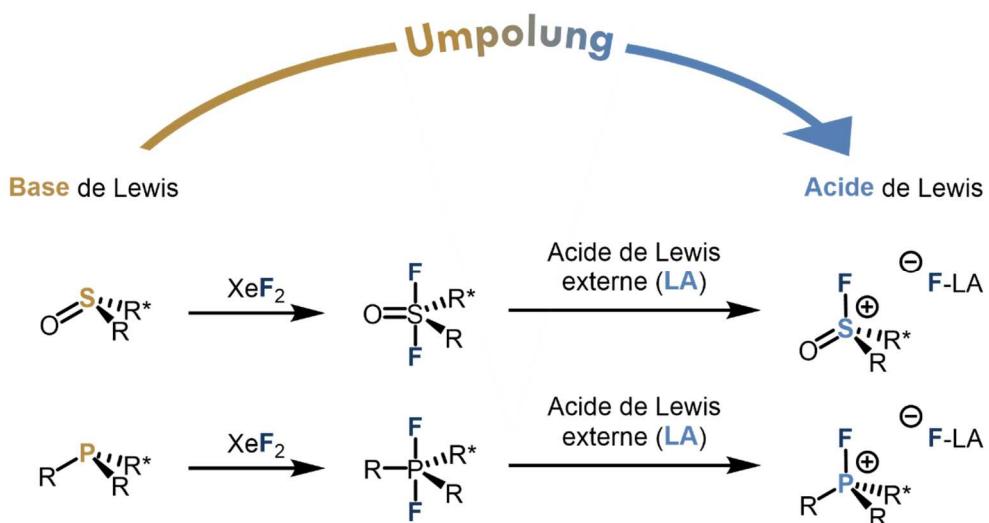


Figure 50 Méthodologie d'*Umpolung* pour la préparation de sels de fluorosulfoxonium à partir de sulfoxydes ou de sels de fluorophosphonium à partir de phosphines

Conclusion générale et perspectives

La géométrie bipyramide trigonale des intermédiaires R_2SOF_2 ou R_3PF_2 est une limitation inhérente à cette méthodologie, qui nous a conduit à privilégier l'emploi de bases de Lewis ne possédant pas (ou pas uniquement) de chiralité sur l'atome de soufre ou de phosphore subissant l'*Umpolung*, mais possédant au moins un élément de chiralité supplémentaire, distant, qui soit chimiquement et configurationnellement stable dans les conditions appliquées (**Figure 51**). Pour la plupart des sulfoxydes étudiés par exemple, la présence d'un second élément de chiralité – en plus de l'atome de soufre stéréogène – fait émerger des diastéréoisomères pour les cations fluorosulfoxonium. Le ratio diastéréoisomérique obtenu dépend de la nature du second élément de chiralité, mais aussi des conditions réactionnelles appliquées pour la formation du sel de fluorosulfoxonium.

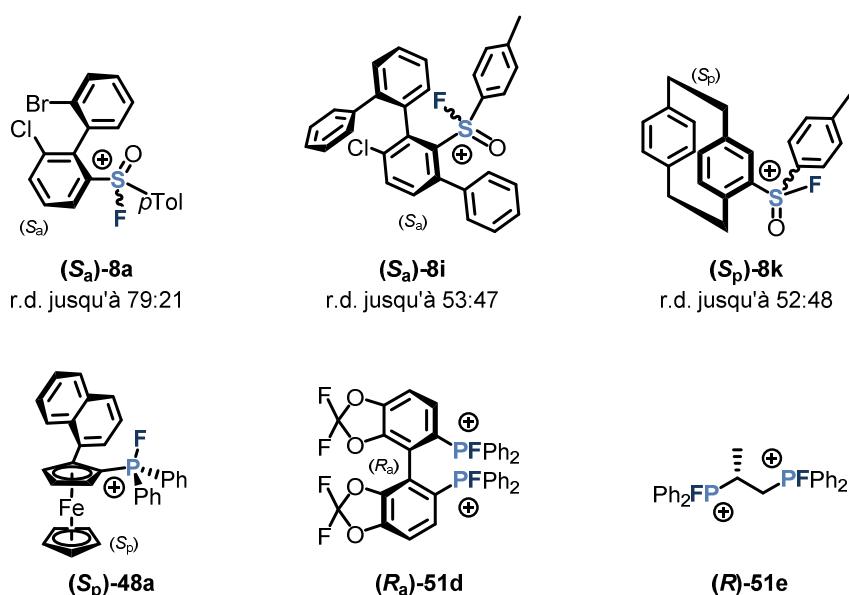


Figure 51 Exemples de structures de cations fluorosulfoxonium et de cations fluorophosphonium chiraux étudiés

Les cations S(VI) et P(V) obtenus, et dont le contre-ion est $B(C_6F_5)_4^-$, ont montré une bonne activité catalytique pour diverses réactions typiquement médiées par des acides de Lewis, telles que des hydroarylations ou hydrothiolations d'alcènes, des condensations aldoliques de Mukaiyama, des cycloadditions de Diels-Alder ou encore des hydrosilylations de cétones (**Schéma 157**). Aucune énantiomérisélectivité n'a malheureusement pu être obtenue jusqu'à présent en utilisant les catalyseurs préparés dans les transformations étudiées. Ceci soulève la question du rôle véritablement joué par les sels introduits : sont-ils les vrais catalyseurs ou jouent-ils uniquement le rôle d'amorceurs pour ces réactions ? Dans ce dernier cas, le « *turnover* » catalytique serait alors assuré par une autre espèce générée au cours de la réaction, typiquement un acide de Brønsted ou un autre acide de Lewis achiral. Les sels de fluorosulfoxonium **8** et de fluorophosphonium **48** et **51** représentent quoi qu'il en soit des espèces très prometteuses dans le domaine de la catalyse acide de Lewis sans métaux.

Conclusion générale et perspectives

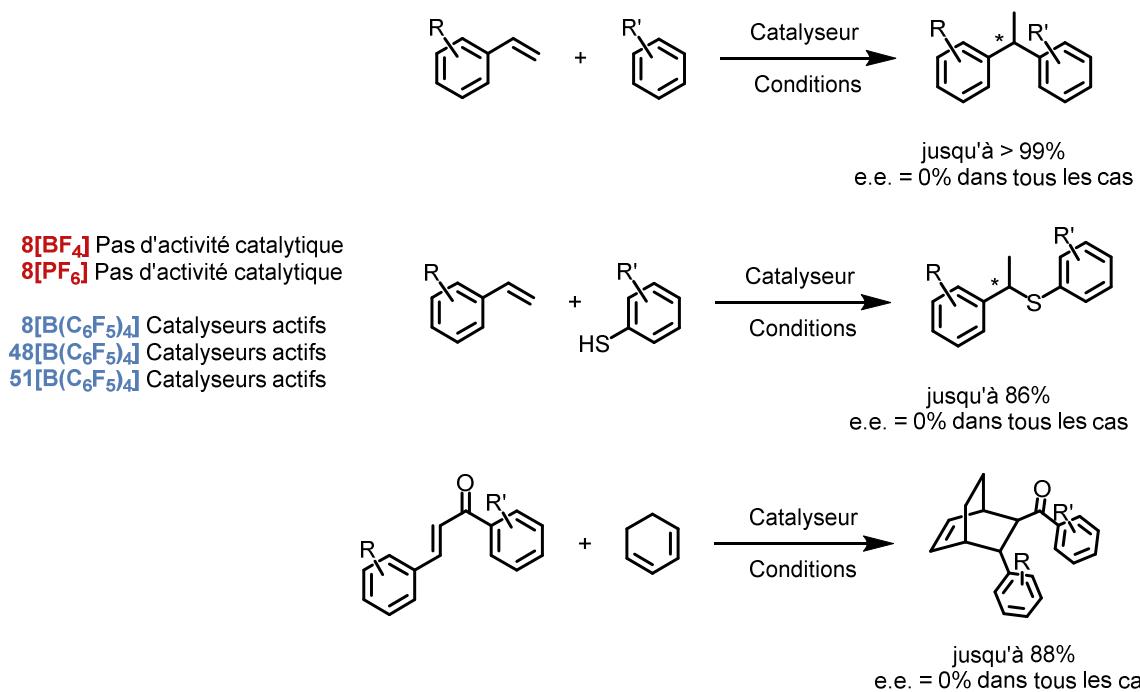


Schéma 157 Exemples d'applications des catalyseurs préparés et influence cruciale du contre-ion sur l'activité catalytique

Nos recherches sur le contrôle de la chiralité centrale de l'atome de soufre des cations fluorosulfoxonium nous ont conduit à fonctionnaliser le biphenylsulfoxyde à chiralité axiale **5a** en position C5. Ceci nous a finalement menés à la préparation du tétraphénylsulfoxyde à chiralité axiale **5i** diastéréopur et énantiopur (**Schéma 158**). Ce dernier a pu être transformé en sel de trifluoroborate chiral correspondant **[K]18**, qui est un précurseur de borane. Ce borane pourrait être utilisé en catalyse asymétrique par les paires de Lewis frustrées par exemple (collaboration active avec Prof. Dr. J. Paradies, Universität Paderborn, Allemagne).

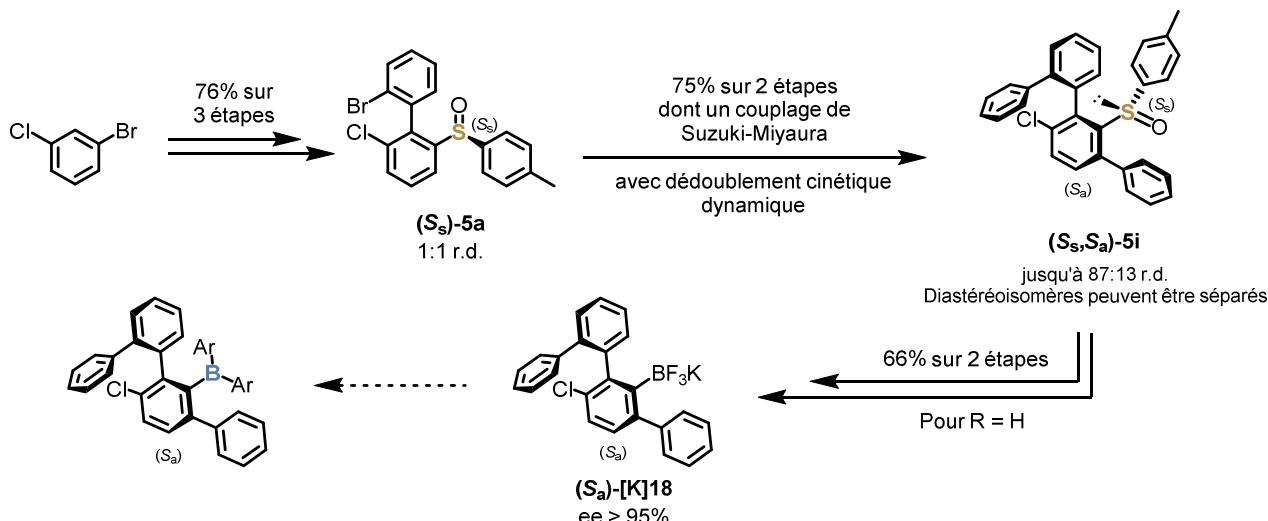


Schéma 158 Synthèse du sel de trifluoroborate à chiralité axiale **[K]18**, précurseur d'un borane à chiralité axiale

Conclusion générale et perspectives

Les conditions réactionnelles (temps et quantité de catalyseur) à mettre en œuvre pour la fluoruration oxydante des sulfoxydes par XeF_2 dépendent fortement de l'encombrement stérique et de la richesse électronique de l'atome de soufre. Ces conditions nécessitent d'être adaptées à chaque nouveau sulfoxyde considéré. Le renversement des étapes de la méthodologie d'*Umpolung* permet d'accéder à un cation fluoroxénonium FXe^+ fortement oxydant et donneur de fluor électrophile. L'emploi de ce réactif permet notamment d'accéder à des sels de fluorosulfoxonium à partir de sulfoxydes parfois totalement inertes dans les conditions d'*Umpolung* classiques, en une seule étape et sans recours à un quelconque catalyseur (**Schéma 159**). Les acidités de Lewis des composés obtenus ont été quantifiées expérimentalement et par des méthodes computationnelles *ab initio*.

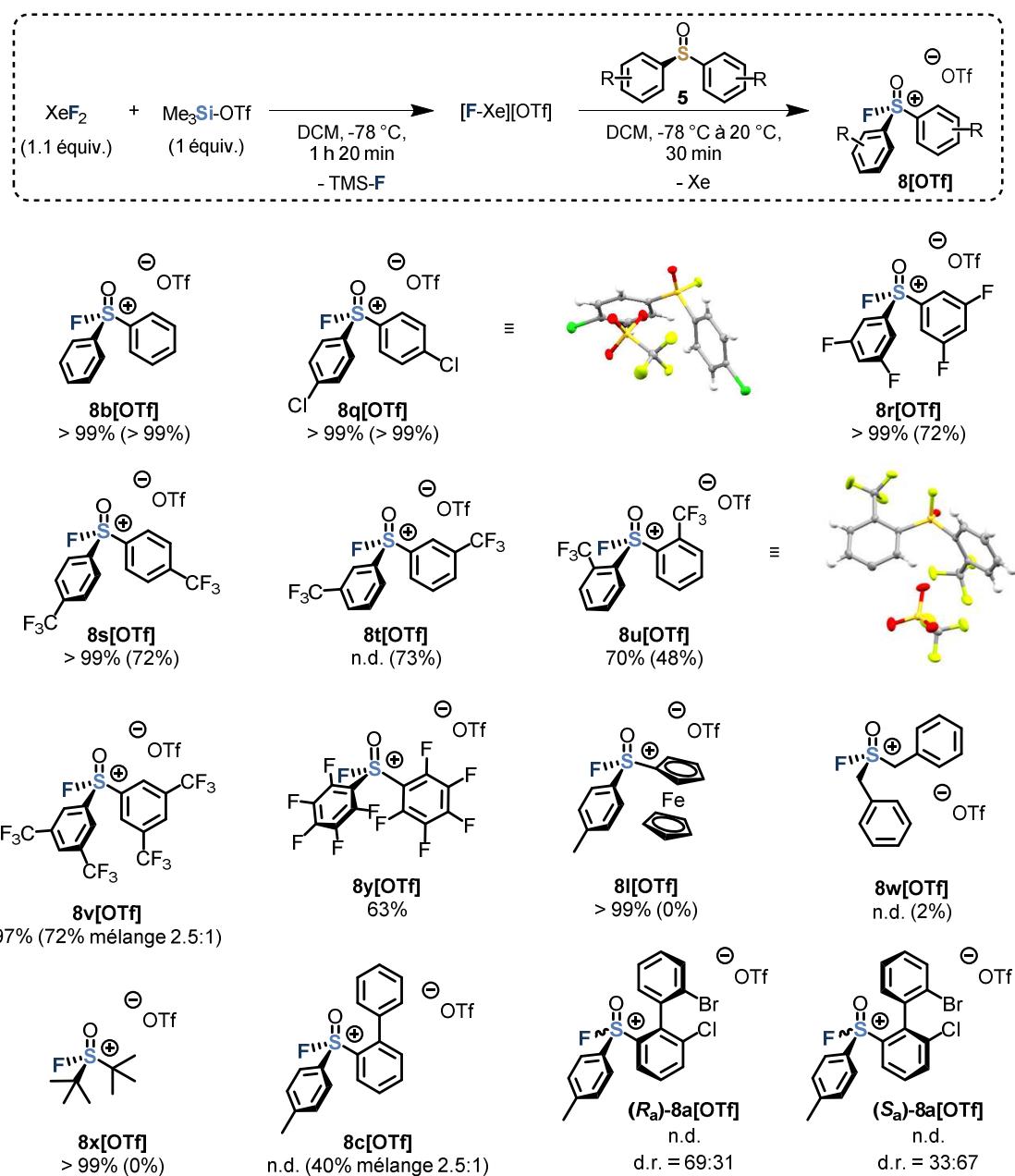


Schéma 159 Résultats obtenus pour la synthèse de triflates de fluorosulfoxonium à l'aide de $[\text{FXe}][\text{OTf}]$

Les conversions du sulfoxyde de départ sont données lorsqu'elles ont pu être déterminées. Les rendements isolés pour les sels de fluorosulfoxonium sont donnés entre parenthèses.

II - Perspectives

Des résultats intéressants ont été obtenus dans différents pans des projets décrits dans ce manuscrit. Nombre de ces études nécessiteraient toutefois d'être approfondies, et des perspectives ont déjà été proposées dans les différents chapitres composant ce manuscrit. Par exemple, des résultats préliminaires ont été obtenus pour la transformation de sulfilimines en cations fluoroiminosulfonium par la méthodologie d'*Umpolung* classique ou en utilisant le triflate de fluoroxénonium. De même, des diphosphines chirales ont pu être transformées en dications bis(fluorophosphonium) par la méthodologie d'*Umpolung*. Ces dications possèdent une activité catalytique remarquable. Il pourrait être intéressant de tenter de fluorer uniquement un des deux atomes de phosphore de ces diphosphines (par la méthode « classique » ou à l'aide de FXe^+) afin d'obtenir une paire de Lewis intramoléculaire P/PF^+ et d'étudier sa réactivité. En plus des bases de Lewis soufrées et phosphorées, l'emploi du sel de fluoroxénonium $[\text{FXe}][\text{OTf}]$ permet de fluorer des composés carbonés, tels que des ynamides. La réactivité de ce sel pourrait être explorée davantage en synthèse organique, mais pourrait également être étendue à d'autres bases de Lewis dérivées de nombreux éléments du bloc p.

Nous nous sommes intéressés à la préparation de cations fluorosulfoxonium chiraux à partir de sulfoxydes diastéréo- et énantiopurs portés par un squelette biphenyle. Cette charpente peut être modulée en de nombreuses positions. Des résultats préliminaires semblent montrer que la substitution en C5 nuit à une bonne stéréosélectivité pour la réaction d'abstraction de fluorure à partir des oxydes de difluorosulfurane **6**. Il serait alors possible d'explorer davantage l'influence de la substitution du deuxième cycle aromatique sur cette diastéréosélectivité. L'exploration de davantage de structures de sulfoxydes pourrait permettre d'obtenir des cations fluorosulfoxonium mieux définis stéréochimiquement, mais peut-être également d'augmenter leur potentiel de stéréoinduction en catalyse (**Schéma 160**).

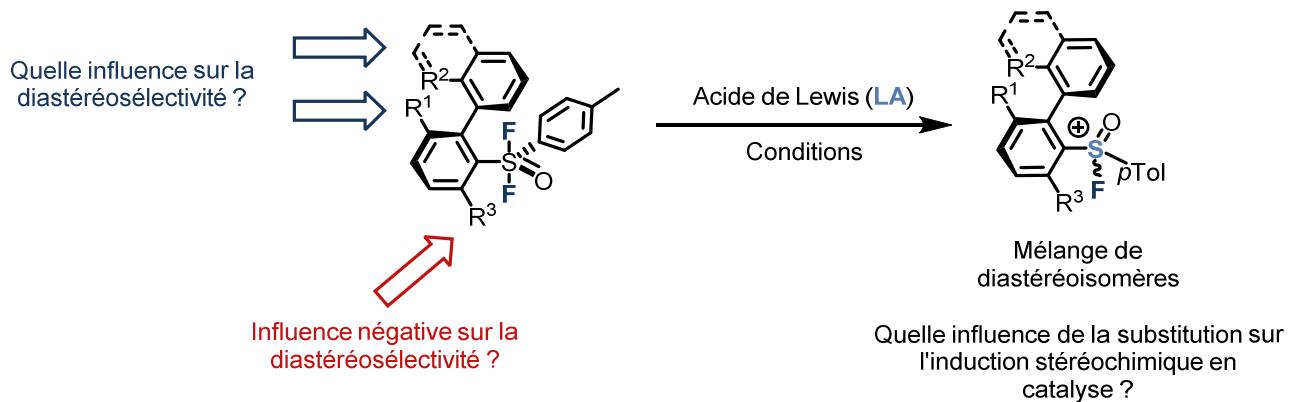


Schéma 160 Influence de la substitution du biphenyle sur la diastéréosélectivité de la réaction de formation des cations fluorosulfoxonium, ainsi que sur leur potentiel de stéréoinduction en catalyse asymétrique

Conclusion générale et perspectives

Le dédoublement cinétique dynamique de l'axe biphenylique observé lors de la réaction de Suzuki permettant d'accéder au sulfoxyde **5i** est très intéressant. Ce type de dédoublement conduisant à des biphenylsulfoxydes diastéréo- et énantioenrichis a déjà été décrit sur des systèmes similaires.^[286,410] En 2009, Colobert *et al.* ont décrit des couplages de Suzuki-Miyaura atropo-diastéréosélectifs dirigés par des sulfoxydes chiraux^[287]. Cette même équipe a récemment décrit l'arylation atropo-diastéréosélective de biphenylsulfoxydes pour accéder à des squelettes *ortho*-terphényle diastéréo- et énantiopurs, en contrôlant la stéréochimie de deux axes de chiralité en une seule étape de synthèse.^[288] Dans ces travaux de thèse, nous avons choisi de n'utiliser qu'un partenaire de couplage simple pour la fonctionnalisation du sulfoxyde dibromé **5h**. Dans certaines conditions, les deux atomes de brome de **5h** ne réagissent pas à la même vitesse. Il est possible de combiner ce dernier constat avec les deux stratégies décrites par Colobert *et al.* en choisissant des partenaires de couplage plus complexes et dissymétriques. Dans un cas idéal, cela permettrait de fonctionnaliser les deux atomes de brome avec deux partenaires de couplage différents de manière régiosélective, et de contrôler la stéréochimie de 3 axes de chiralité au maximum, de manière séquentielle mais dans un même pot (**Schéma 161**).^[289] Les sulfoxydes poly-atropoisomériques ainsi obtenus pourraient être utilisés ou fonctionnalisés davantage pour diverses applications, notamment en catalyse (voir **Chapitre 2**). Ce projet pourrait faire l'objet d'une collaboration future avec Colobert *et al.*

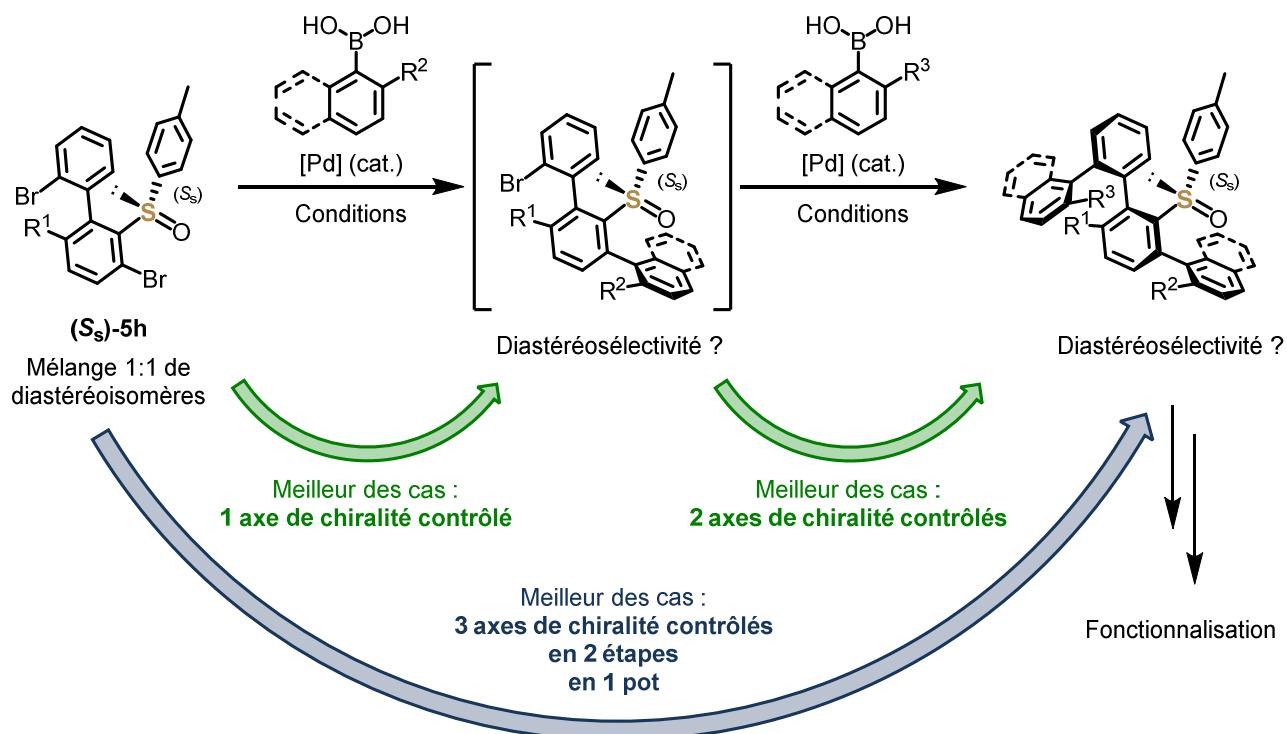


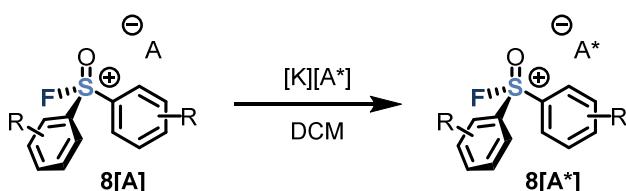
Schéma 161 Fonctionnalisation différée des deux atomes de brome du sulfoxyde **5h** par couplage croisé de Suzuki-Miyaura avec des partenaires de couplage dissymétriques, pour accéder à des structures complexes poly-atropoisomériques

Les réactions de Diels-Alder ou de Mukaiyama par exemple requièrent généralement la coordination d'un acide de Lewis avec les doublets non liants d'un groupement carbonyle par

Conclusion générale et perspectives

exemple (activation σ). Ce type de catalyse acide de Lewis est déjà connu en version asymétrique par des espèces non métalliques. Nous étions originellement intéressés par les réactions d'hydroarylation d'oléfines, car ces réactions démontrent le potentiel des cations fluorophosphonium et fluorosulfoxonium en tant qu'acides π . De nouvelles réactions typiquement catalysées par des acides π en version asymétrique devraient être étudiées à l'aide des cations fluoro-onium chiraux préparés.^[411-413]

Une alternative à la préparation de cations fluorosulfoxonium ou fluorophosphonium chiraux énantiopurs serait la combinaison de ce type de cations achiraux ou racémiques avec des contre-ions chiraux énantiopurs.^[95,414,415] Cette stratégie a déjà été employée pour la catalyse asymétrique à l'aide de carbocations ou de cations silylium et a été présentée au **Chapitre 1** de ce manuscrit. Ce type de cations pourraient être introduits par métathèse anionique (**Schéma 162**).



$\text{A} = \text{OTf}$ ou BF_4^- par exemple

Exemples d'anions chiraux A^* possibles

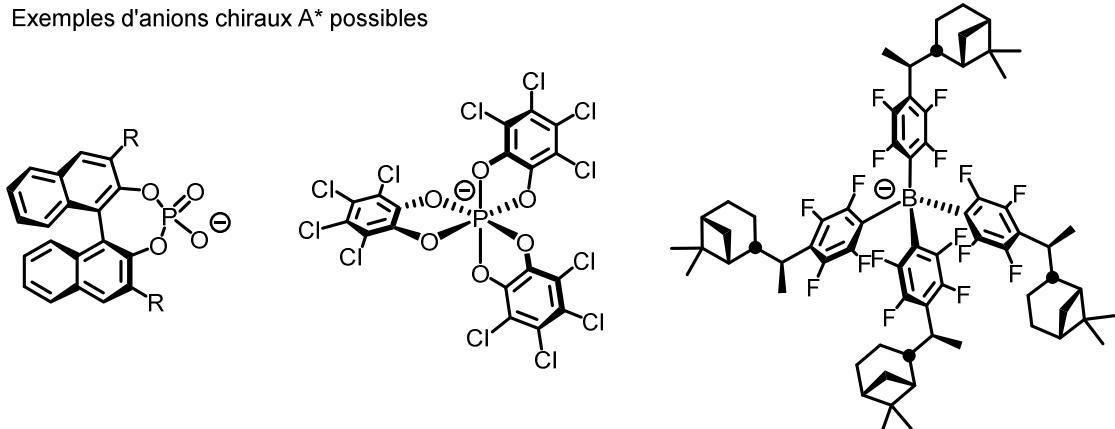


Schéma 162 Métathèse anionique pour l'installation d'anions chiraux sur des sels de fluorosulfoxonium et exemples d'anions chiraux connus et potentiellement utilisables

Enfin, des études mécanistiques pourraient être conduites pour la réaction de fluoruration de bases de Lewis à l'aide du cation fluoroxénonium FXe^+ . Des études RMN ^{19}F et ^{129}Xe à basse température pourraient en effet permettre d'identifier des intermédiaires réactionnels, mais aussi de rationaliser la relativement faible stéréospécificité obtenue lors de la fluoruration de sulfoxydes chiraux. Les sels de fluoroxénonium sont manifestement des agents de fluoruration électrophile puissants dont le potentiel n'a encore été que peu exploité en chimie de synthèse. Ces composés particulièrement réactifs pourraient se poser en tant qu'alternatives aux agents de fluoruration électrophile classiques^[358,359] pour d'éventuels cas où ceux-ci ne seraient pas assez réactifs.

EXPERIMENTAL PART

I - General information

All experiments were carried out in flame-dried glassware under an argon atmosphere, using standard Schlenk-line or glovebox techniques, unless otherwise stated. All chemicals were purchased from commercial sources (Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, VWR, ApolloScientific) and were used as received unless otherwise stated and after checking their identity and purity by NMR. Anhydrous THF and toluene were obtained by distillation over sodium/benzophenone.^[416] Anhydrous DCM and *n*-pentane were distilled over calcium hydride and stored over 4 Å molecular sieves. *n*-Butyllithium in hexane (Aldrich) and *tert*-butyllithium in pentane (Aldrich) were titrated using Gilman's double titration method.^[417]

Thin layer chromatography (TLC) analysis was performed using aluminium plates coated with Merck 60 F₂₅₄ silica gel. Column chromatography was performed using (40–63 µm) silica gel from VWR.

¹H (400 MHz), ¹³C (101 MHz), ¹¹B (128 MHz), ¹⁹F (376 MHz) and ³¹P (162 MHz) NMR experiments were performed on a Bruker Avance III HD 400 instrument. ¹H (500 MHz), ¹³C (126 MHz), ¹¹B (160 MHz), ¹⁹F (471 MHz) and ³¹P (202 MHz) NMR experiments were performed on a Bruker Avance III HD 500 instrument. All chemical shifts (δ) are given in ppm and are referenced to residual solvent peaks in ¹H and ¹³C NMR experiments.^[418] ¹¹B, ¹⁹F and ³¹P NMR spectra were referenced using the unified scale (derived from the ¹H spectrum) in agreement with IUPAC recommendations, and values were expressed against BF₃•Et₂O, CFCl₃, and 85% H₃PO_{4(aq)} respectively.^[419] Coupling constants J are given in Hertz (Hz). Following notations were used for multiplicities: broad (b), singlet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), septet (sept), multiplet (m).

Infrared (IR) spectra were recorded on a PerkinElmer UATR Two FT-IR C92778 spectrophotometer and are reported as wavenumbers [cm⁻¹].

Low-resolution gas chromatography coupled mass spectrometry (GC-LRMS) were recorded with a quadrupole mass analyser under electron ionization mode (EI) on an Agilent 7820A GC-5977E MSD apparatus.

Chiral HPLC measurements were performed on a Shimadzu system with a quaternary low-pressure LC-20AD pump, an automatic SIL-20A HT injector, a CTO-10 AS oven and an SPD-M20 A diode array detector (DAD). The injection volume was 1 µL and the temperature of the oven was set to 35 °C.

Optical rotations were measured with an Anton Paar Polarimeter MCP 200.

Combustion analyses were performed by the "Analyses, Physical Measurements and Optical Spectroscopy service" of the University of Strasbourg.

Experimental part

High-resolution mass spectrometry (HRMS) analyses were performed with a Bruker MicroTOF mass analyser under ESI in positive ionization mode detection (measurement accuracy ≤ 15 ppm) by the analytical facility at the University of Strasbourg.

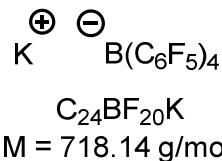
X-Ray crystallographic experiments were performed by the Crystallography Service of the University of Strasbourg.

Donor-acceptor cyclopropane 1,1-diethyl 2-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylate and Brønsted acid $[\text{Et}_2\text{O}\bullet\text{H}\bullet\text{OEt}_2]\text{[B(C}_6\text{F}_5)_4]$ were prepared by Mr Augustin Manel according to literature procedures.^[354,420] Sulfoxides **5r**, **5s**, **5t**, **5u**, and **5v** were prepared by Dr Alberto Diez-Varga by reaction of aryl-Grignard reagents with thionyl chloride, as adapted from a literature procedure describing the preparation of triarylphosphines from aryl-Grignard reagents and trichlorophosphine.^[26] Tris(pentafluorophenyl)phosphine and tris(2,3,5,6-tetraphenyl)phosphine were prepared by Dr Alberto Diez-Varga as well, following the same literature procedure. Ynamides **55a** and **55b** were prepared by Mr Pierre Hansjacob according to literature procedures.^[421]

Experimental part

II - Experimental details for Chapter 2

Potassium tetrakis(pentafluorophenyl)borate



This compound was prepared according to a slightly modified literature procedure.^[422]

Bromopentafluorobenzene (4.2 eq., 3.7 mL, 29 mmol) was dissolved in diethyl ether (130 mL). The solution was cooled to -78 °C, and *n*-butyllithium (4.3 eq., 1.5 M, 19 mL, 30 mmol) was added dropwise over 30 min. The mixture was further stirred at -78 °C for 40 min, before boron trichloride solution in heptane (1.0 eq., 1.0 M, 7.0 mL, 7.0 mmol) was added dropwise over 10 min. The reaction mixture was further stirred at -78 °C for 1 h and at 20 °C for 17 h. An aqueous saturated potassium chloride solution (130 mL) was added to the reaction mixture, giving two clear colourless phases which were then separated. The organic phase was washed one more time using aqueous saturated potassium chloride solution, then twice with water. The organic phase was reduced under vacuum, giving a white solid. The latter was dried under reduced pressure at 150 °C for 4 h, giving the desired product as an off-white solid (4.7 g, 6.6 mmol, 95%).

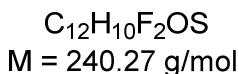
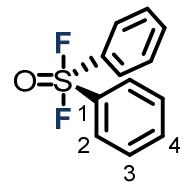
¹⁹F NMR (376 MHz, acetone-*d*₆) δ = -132.95 – -133.16 (m, 8F, *o*-C₆F₅), -164.44 (t, ³J_{F-F} = 20.0 Hz, 4F, *p*-C₆F₅), -168.39 (t, ³J_{F-F} = 19.0 Hz, 8F, *m*-C₆F₅).

¹¹B NMR (128 MHz, acetone-*d*₆) δ = -16.62 (s).

These data are consistent with those reported earlier.^[422]

Preparation of fluorosulfoxonium salts and derivatives from sulfoxides 5b and 5c

S,S-Difluoro-(diphenyl)sulfurane oxide 6b



In an argon-filled glovebox, diphenyl sulfoxide **5b** (1.0 eq., 43 mg, 0.21 mmol) was dissolved in CD₂Cl₂ (0.75 mL) in a PTFE vial, and XeF₂ (1.2 eq., 42 mg, 0.25 mmol) was added as a solid to the colourless solution. Tetraethylammonium chloride (5 mol%, 1.8 mg, 0.011 mmol) was

Experimental part

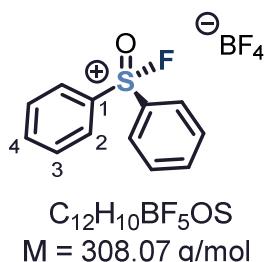
subsequently added. The vial was sealed, and the colourless mixture was stirred at 20 °C for 3 h. After this time, the solution was transferred to an NMR tube (preferably fitted with an FEP liner for NMR tube), and spectra were recorded. The desired product is the sole product detected.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 7.94 – 7.90 (m, 4H), 7.69 – 7.64 (m, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 4H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CD₂Cl₂) δ = 100.85 (s).

These data are consistent with those reported earlier.^[231]

S-Fluoro-(diphenyl)sulfoxonium tetrafluoroborate 8b[BF₄]⁻



In an argon-filled glovebox, diphenyl sulfoxide **5b** (1.0 eq., 0.12 g, 0.59 mmol) and tetraethylammonium chloride (5 mol%, 5 mg, 0.030 mmol) were dissolved in DCM (4 mL) in a microwave reactor tube. XeF₂ (1.0 eq., 0.10 g, 0.60 mmol) was added as a solid, and the tube was sealed with a rubber septum. The colourless solution was stirred at 20 °C for 1 h, then cooled to -78 °C and boron trifluoride diethyl etherate (1.0 eq., 0.08 mL, 0.63 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred for 15 min at -78 °C before the argon line manifold was switched to vacuum. The mixture was kept under vacuum at -78 °C for 1 h and was subsequently allowed to reach room temperature. The mixture was kept under vacuum at 20 °C for 3 h. The desired product was obtained as an off-white solid (0.18 g, 0.58 mmol, 98%) and was not purified any further.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 8.38 (dm, $^3J_{H2-H3} = 7.9$ Hz, 4H, H2), 8.21 (td, $^3J_{H4-H3} = 7.6$ Hz, $^4J_{H4-H2} = 1.1$ Hz, 2H, H4), 8.05 – 7.99 (m, 4H, H3)

¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ = 141.64 (d, $J = 1.5$ Hz, C4), 132.38 (C3), 130.11 (d, $^3J_{C2-F} = 1.7$ Hz, C2), 126.51 (d, $^2J_{C1-F} = 11.0$ Hz, C1).

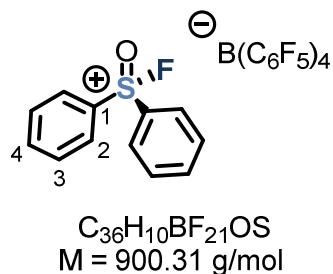
¹⁹F NMR (376 MHz, CD₂Cl₂) δ = 31.96 (s, 1F, S-F), -152.46 (bs, 4F, BF₄⁻).

¹¹B NMR (128 MHz, CD₂Cl₂) δ = -1.13 (bs).

These data are consistent with those reported earlier.^[22,231]

Experimental part

S-Fluoro-(diphenyl)sulfoxonium tetrakis(pentafluorophenyl)borate 8b[B(C₆F₅)₄]



In an argon-filled glovebox, diphenyl sulfoxide **5b** (1.0 eq., 0.12 g, 0.59 mmol), was dissolved in DCM (4 mL). XeF₂ (1.0 eq., 0.10 g, 0.60 mmol) and NEt₄Cl (5 mol%, 5 mg, 0.030 mmol) were added as solids and the vial was sealed with a rubber septum. The colourless solution was stirred at 20 °C for 1 h, then cooled to -78 °C, and BF₃•OEt₂ (1.0 eq., 0.08 mL, 0.63 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred for 15 min at -78 °C before the argon line manifold was switched to vacuum. The mixture was kept under vacuum and allowed to reach room temperature, removing all the volatiles in the process. The obtained colourless residue was dissolved in DCM (4 mL) and potassium tetrakis(pentafluorophenyl)borate (1.0 eq., 0.43 g, 0.60 mmol) was added as a solid. The vial was sealed, and the pale-yellow suspension was stirred at 20 °C for 15 h. The resulting golden solution was filtered through cotton and reduced to about 1-2 mL under atmospheric pressure. Addition of pentane allowed slow crystallisation of the desired product. The colourless crystals were collected, washed with pentane, and dried under reduced pressure (0.50 g, 0.56 mmol, 95%).

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 8.25 (t, $^3J_{H4-H3}$ = 7.4 Hz, 2H, H4), 8.16 (d, $^3J_{H2-H3}$ = 8.1 Hz, 4H, H2), 7.99 (t, $^3J_{H3-H2/H4}$ = 7.9 Hz, 4H, H3).

¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ = 142.27 (C4), 132.65 (C3), 129.74 (d, $^3J_{C2-F}$ = 1.7 Hz, C2), 125.95 (d, $^2J_{C1-F}$ = 10.7 Hz, C1). Signals corresponding to the B(C₆F₅)₄ anion are barely detected and thus not reported.

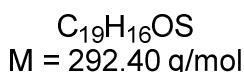
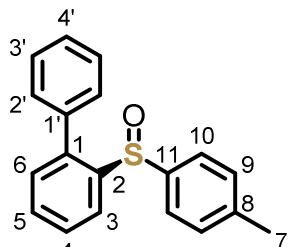
¹⁹F NMR (376 MHz, CD₂Cl₂) δ = 32.25 (s, 1F, F-S), -133.02 – -133.29 (m, 8F, *o*-C₆F₅), -163.64 (t, $^3J_{F-F}$ = 20.3 Hz, 4F, *p*-C₆F₅), -167.54 (t, $^3J_{F-F}$ = 19.5 Hz, 8F, *m*-C₆F₅).

¹¹B NMR (128 MHz, CD₂Cl₂) δ = -16.73 (s).

These data are consistent with those reported earlier.^[22]

Experimental part

(*S_s*)-2-(*p*-Toluenesulfinyl)-1,1'-biphenyl 5c



This compound was prepared according to the literature procedure^[253] starting from 2-bromobiphenyl (1.4 mL, 8.1 mmol), and was obtained as colourless crystals (1.7 g, 5.9 mmol, 73%). $R_f = 0.19$ (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

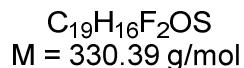
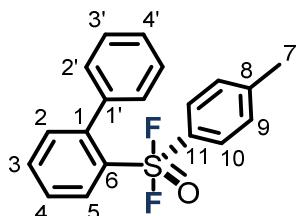
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.17 (dd, $^3J_{H3-H4} = 7.9$ Hz, $^4J_{H3-H5} = 1.4$ Hz, 1H, H3), 7.57 (td, $^3J_{H4-H3/H5} = 7.6$ Hz, $^4J_{H4-H6} = 1.4$ Hz, 1H, H4), 7.47 (td, $^3J_{H5-H4/H6} = 7.4$ Hz, $^4J_{H5-H3} = 1.4$ Hz, 1H, H5), 7.41 – 7.31 (m, 3H, H3' and H4'), 7.25 – 7.19 (m, 3H, H6 and H2'), 7.01 (d, $^3J_{H9-10} = 8.0$ Hz, 2H, H9), 6.96 (d, $^3J_{H10-H9} = 8.3$ Hz, 2H, H10), 2.27 (s, 3H, H7).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ = 143.81 (C2), 141.83 (C8), 141.30 (C11), 140. (C1), 138.17 (C1'), 130.67 (C5), 130.40 (C6), 129.68 (C2'), 129.54 (C9), 128.55 (C4), 128.46 (C3'/C4'), 128.13 (C3'/C4'), 125.63 (C10), 124.05 (C3), 21.40 (C7).

GC-LRMS (EI, m/z): calcd for $C_{19}H_{16}S$ [M-O]⁺: 276.10; found: 276.10.

These data are consistent with those reported earlier.^[253]

2-(*p*-Tolene-*S,S*-difluorosulfanyl)-1,1'-biphenyl 6c



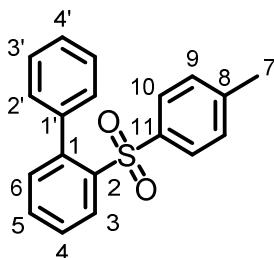
In an argon-filled glovebox, sulfoxide (*S_s*)-5c (1.0 eq., 63 mg, 0.21 mmol) was dissolved in CD_2Cl_2 (0.75 mL) in a PTFE vial. XeF_2 (1.3 eq., 46 mg, 0.27 mmol) and tetraethylammonium chloride (6 mol%, 2 mg, 0.012 mmol) were added as solids. The vial was sealed, and the slightly yellow solution was stirred for 3 h at 20 °C. After this time, the yellow solution was transferred to an NMR tube and spectra were recorded, showing > 95% conversion of the starting sulfoxide. Attempts to isolate the pure product proved unsuccessful.

Experimental part

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 7.88 (dd, ³*J* = 8.0 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 2H), 7.60 (td, ³*J* = 7.4 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (td, ³*J* = 7.9 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 3H), 7.33 – 7.22 (m, 3H), 7.18 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H, H7).

¹⁹F NMR (376 MHz, CD₂Cl₂) δ = 99.99 (bs).

(S_s)-2-(*p*-Toluenesulfonyl)-1,1'-biphenyl 7c



C₁₉H₁₆O₂S
M = 308.39 g/mol

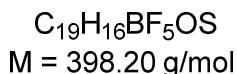
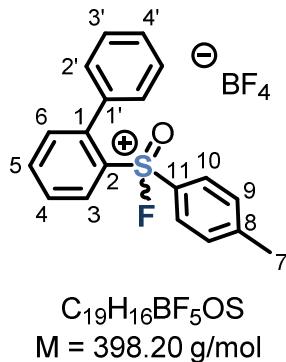
Sulfoxide (**S_s-5c**) (1.0 eq., 52 mg, 0.18 mmol) was dissolved in DCM (2 mL) and *m*-CPBA (77%, 2.4 eq., 95 mg, 0.42 mmol) was added as a solid. The mixture was stirred at 20 °C. After 90 min, DCM (1 mL) was added to dilute the suspension. TLC monitoring showed complete conversion of the starting sulfoxide after 6 h. The reaction mixture was therefore diluted with DCM, washed twice with aqueous saturated Na₂S₂O₃, twice with aqueous saturated NaHCO₃ and once with brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and the volatiles were removed under reduced pressure. The obtained colourless solid was not purified any further (82 mg, > 99%).

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 8.37 – 8.34 (m, 1H, H3), 7.63 – 7.55 (m, 2H, H4 and H5), 7.35 – 7.30 (m, 1H, H4'), 7.24 – 7.19 (m, 3H, H6 and H3'), 7.13 – 7.09 (m, 2H, H10), 7.05 – 7.01 (m, 2H, H9), 6.98 – 6.95 (m, 2H, H2'), 2.33 (s, 3H, H7).

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 144.07 (C8), 142.56 (C1), 140.35 (C2), 138.77 (C1'), 138.53 (C11), 133.18 (C5), 133.07 (C6), 130.33 (C2'), 129.43 (C9), 128.87 (C3), 128.07 (C4), 128.02 (C10), 127.97 (C4'), 127.56 (C3'), 21.61 (C7).

Experimental part

S-Fluoro-biphenyl-2-yl-*p*-tolyl-sulfoxonium tetrafluoroborate 8c[BF₄]



Boron trifluoride diethyl etherate (1.0 eq., 0.03 mL, 0.24 mmol) was added directly to the NMR tube containing previously prepared difluorosulfurane oxide **6c** at room temperature, resulting in an immediate colour change to light brown. NMR spectra were recorded after 3 h, showing complete conversion of the starting difluorosulfurane oxide. Attempts to isolate the pure product proved unsuccessful.

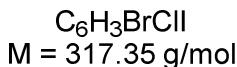
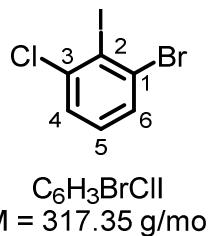
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 8.54 (dd, ³*J* = 8.3 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1H), 8.20 (td, ³*J* = 7.7 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1H), 8.02 (ddd, ³*J* = 8.4 Hz, ³*J* = 7.6 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H), 7.69 (dt, ³*J* = 7.7 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 2H), 7.52 – 7.48 (m, 2H), 7.44 (tt, ³*J* = 7.6 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.13 – 6.98 (m, 2H), 2.53 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H, H7).

¹⁹F NMR (376 MHz, CD₂Cl₂) δ = 28.73 (s, 1F, F-S), -152.48 (bs, 4F, BF₄⁻).

¹¹B NMR (128 MHz, CD₂Cl₂) δ = -0.74 (s).

Preparation of sulfoxide 5a, corresponding fluorosulfoxonium salts and other derivatives

1-Bromo-3-chloro-2-iodobenzene 2



This compound was prepared according to the literature procedure^[252] starting from 1-bromo-3-chlorobenzene (3 mL, 25.3 mmol), and was obtained as a white crystalline solid (7.2 g, 23 mmol, 89%). *R_f* = 0.51 (cyclohexane).

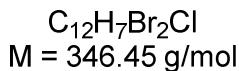
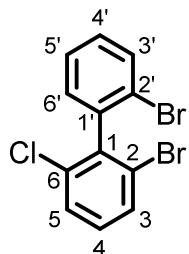
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.51 (dd, ³*J*_{H4-H5} = 8.0 Hz, ⁴*J*_{H4-H6} = 1.4 Hz, 1H, H4), 7.38 (dd, ³*J*_{H6-H5} = 8.0 Hz, ⁴*J*_{H6-H4} = 1.4 Hz, 1H, H6), 7.15 (t, ³*J*_{H5-H4/H6} = 8.0 Hz, 1H, H5).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 140.56 (C3), 131.80 (C1), 130.80 (C4), 130.16 (C5), 127.77 (C6), 106.74 (C2).

Experimental part

These data are consistent with those reported earlier.^[252]

2,2'-Dibromo-6-chlorobiphenyl 3



This compound was prepared according to the literature procedure^[252] starting from 1-bromo-3-chloro-2-iodobenzene **2** (1.0 g, 3.1 mmol), and was obtained as a colourless crystalline solid (1.0 g, 2.9 mmol, 93%). R_f = 0.36 (cyclohexane).

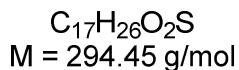
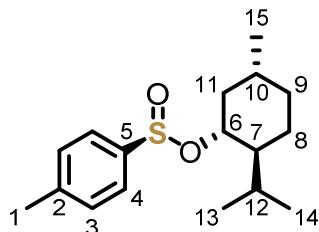
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.70 (dd, $^3J_{\text{H}3'-\text{H}4'} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{H}3'-\text{H}5'} = 1.2$ Hz, 1H, H3'), 7.60 (dd, $^3J_{\text{H}3-\text{H}4} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{H}3-\text{H}5} = 1.1$ Hz, 1H, H3), 7.46 (dd, $^3J_{\text{H}5-\text{H}4} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{H}5-\text{H}3} = 1.1$ Hz, 1H, H5), 7.42 (td, $^3J_{\text{H}4'-\text{H}3'/\text{H}5'} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{H}4'-\text{H}6'} = 1.2$ Hz, 1H, H4'), 7.30 (td, $^3J_{\text{H}5'-\text{H}4'/\text{H}6'} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{H}5'-\text{H}3'} = 1.7$ Hz, 1H, H5'), 7.21 (t, $^3J_{\text{H}4-\text{H}3/\text{H}5} = 8.1$ Hz, 1H, H4), 7.20 (dd, $^3J_{\text{H}6'-\text{H}5'} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{H}6'-\text{H}4'} = 1.8$ Hz, 1H, H6').

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ = 140.70 (C1), 140.22 (C1'), 135.00 (C6), 132.81 (C3'), 131.19 (C3), 130.86 (C6'), 130.17 (C4), 129.98 (C5'), 128.62 (C5), 127.63 (C4'), 125.04 (C2), 123.65 (C2').

GC-LRMS (EI, m/z): calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Br}_2\text{Cl} [\text{M}]^{+*}$: 345.86; found: 345.90.

These data are consistent with those reported earlier.^[252]

(*S_s*)-(-)-Menthyl *p*-toluenesulfinate 4



This compound was prepared according to the literature procedure^[423] starting from sodium *p*-toluenesulfinate (30 g, 0.17 mol), and was obtained as colourless crystals (23 g, 77 mmol, 48%). R_f = 0.51 (8:2 cyclohexane/ethyl acetate).

$[\alpha]_D^{20} = -204.8$ ($c = 2$, acetone).

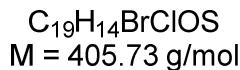
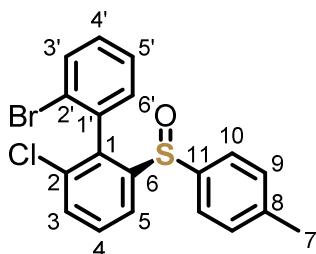
Experimental part

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.60 (d, ³J_{H4-H3} = 8.2 Hz, 2H, H4), 7.32 (d, ³J_{H3-H4} = 7.9 Hz, 2H, H3), 4.12 (td, ³J = 10.8 Hz, ³J = 4.5 Hz, 1H, H6), 2.41 (s, 3H, H1), 2.31 – 2.24 (m, 1H, H_{menthyl}), 2.16 – 2.09 (m, 1H, H12), 1.73 – 1.64 (m, 2H, H_{menthyl}), 1.53 – 1.43 (m, 1H, H10), 1.35 (ddt, ²J = 13.8 Hz, ³J = 10.5 Hz, ³J = 3.2 Hz, 1H, H_{menthyl}), 1.22 (dd, ²J = 23.3 Hz, ³J = 12.1 Hz, 1H, H_{menthyl}), 1.10 – 0.98 (m, 1H, H_{menthyl}), 0.96 (d, ³J_{H15-H10} = 6.5 Hz, 3H, H15), 0.91 – 0.87 (m, 1H, H_{menthyl}), 0.86 (d, ³J_{H13/H14-H12} = 7.1 Hz, 3H, H13/H14), 0.71 (d, ³J_{H13/H14-H12} = 6.9 Hz, 3H, H13/H14).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 143.33 (C2), 142.53 (C5), 129.75 (C3), 125.12 (C4), 80.24 (C6), 48.00 (C_{menthyl}), 43.09 (C7), 34.16 (C_{menthyl}), 31.88 (C10), 25.36 (C12), 23.29 (C_{menthyl}), 22.22 (C15), 21.65 (C1), 21.00 (C13/C14), 15.61 (C13/C14).

These data are consistent with those reported earlier.^[423]

(S_s)-2'-Bromo-2-chloro-6-(*p*-toluenesulfinyl)-1,1'-biphenyl 5a



This compound was prepared according to the literature procedure^[252] starting from biphenyl **3** (4.0 g, 12 mmol), and was obtained as a beige solid composed of a (1:1) mixture of diastereomers (4.3 g, 11 mmol, 92%). **R_f** = 0.17 (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

Crystallisation from ethyl acetate afforded the (**S_s,R_a**) diastereomer as colourless crystals (d.r. > 98/2).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.06 (dd, ³J_{H5-H4} = 7.1 Hz, ⁴J_{H5-H3} = 2.0 Hz, 1H, H5), 7.62 – 7.55 (m, 2H, H3 and H4), 7.52 – 7.47 (m, 2H, H5' and H3'), 7.40 (dd, ³J_{H6'-H15} = 7.6 Hz, ⁴J_{H6'-H4'} = 1.8 Hz, 1H, H6'), 7.33 (td, ³J_{H4'-H3'/H5'} = 7.7 Hz, ⁴J_{H4'-H6'} = 1.8 Hz, 1H, H4'), 7.10 (d, ³J_{H9-H10} = 7.9 Hz, 2H, H9), 7.03 (d, ³J_{H10-H9} = 8.2 Hz, 2H, H10), 2.34 (s, 3H, H7).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 146.22 (C6), 142.47 (C11), 139.68 (C8), 137.53 (C2), 135.41 (C1'), 135.08 (C1), 132.92 (C3'), 131.72 (C6'), 131.54 (C3/C4), 130.61 (C4'), 130.30 (C3/C4), 129.97 (C9), 127.68 (C5'), 126.61 (C10), 125.94 (C2'), 122.90 (C5), 21.64 (C7).

Crystallisation from diethyl ether afforded the (**S_s,S_a**) diastereomer as colourless crystals (d.r. > 98/2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.19 (dd, ³J_{H5-H4} = 6.9 Hz, ⁴J_{H5-H3} = 2.2 Hz, 1H, H5), 7.72 (dd, ³J_{H3'-H4'} = 8.1 Hz, ⁴J_{H3'-H5'} = 1.3 Hz, 1H, H3'), 7.66 – 7.53 (m, 2H, H3 and H4), 7.28 (td, ³J_{H4'-H3'/H5'} = 7.7 Hz,

Experimental part

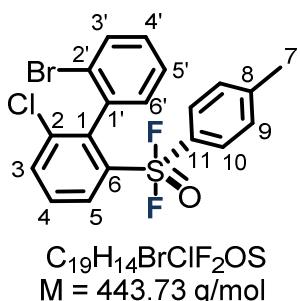
$^4J_{H4'-H6'} = 1.7$ Hz, 1H, H4'), 7.14 (td, $^3J_{H5'-H4'/H6'} = 7.5$ Hz, $^4J_{H5'-H3'} = 1.2$ Hz, 1H, H5'), 7.08 (d, $^3J_{H9-H10} = 8.3$ Hz, 2H, H9), 7.04 (d, $^3J_{H10-H9} = 8.3$ Hz, 2H, H10), 6.47 (dd, $^3J_{H6'-H5'} = 7.6$ Hz, $^4J_{H6'-H4'} = 1.7$ Hz, 1H, H6'), 2.31 (s, 3H, H7).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 146.60$ (C6), 142.30 (C11), 141.26 (C8), 136.85 (C1), 135.25 (C1'), 134.30 (C2), 133.01 (C3'), 132.60 (C6'), 131.75 (C3/C4), 130.41 (C4'), 130.17 (C3/C4), 129.76 (C9), 127.12 (C5'), 126.56 (C10), 123.86 (C2'), 122.41 (C5), 21.53 (C7).

GC-LRMS (EI, m/z): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClOS}$ [M-Br] $^+$: 325.05; found: 325.10.

These data are consistent with those reported earlier.^[252]

2'-Bromo-2-chloro-6-(*S,S*-difluoro-*p*-toluenesulfanyl)-1,1'-biphenyl 6a



In an argon-filled glovebox, NEt_4Cl (20 mol%, 1.7 mg, 0.010 mmol) and sulfoxide (***S_s,S_a*-5a** (1.0 eq., 24 mg, 0.059 mmol) were dissolved in CD_2Cl_2 (0.7 mL) in a PTFE vial. XeF_2 (1.0 eq., 11 mg, 0.065 mmol) was added as a solid. The vial was capped, and the mixture was stirred at 20 °C for 3 h. The colourless solution was transferred to a FEP liner for NMR tube and subjected to NMR analysis. Full conversion to the desired product was observed.

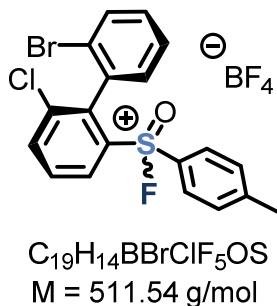
^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.86 - 7.73$ (m, 3H), 7.70 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1H), 7.64 – 7.49 (m, 2H), 7.28 (dd, $^3J = 7.3$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 4H, H9 and H10), 2.39 (s, 3H, H7).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 145.14, 136.70, 135.28, 133.07, 132.61, 132.18, 130.83, 129.80, 129.70 - 129.37$ (m), 127.08, 125.37 (C2'), 121.16 – 120.71 (m), 21.49 (C7).

^{19}F NMR (376 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 99.69$ (s).

Experimental part

(*R*_a)-*S*-Fluoro-(2'-bromo-2-chlorobiphenyl-6-yl)-*p*-tolyl-sulfoxonium tetrafluoroborate **8a**[BF₄]



In an argon-filled glovebox, sulfoxide (**S_s,R_a-5a**) (1.0 eq., 45 mg, 0.11 mmol) was dissolved in CD₂Cl₂ (0.75 mL) in a PTFE vial. XeF₂ (1.0 eq., 20 mg, 0.12 mmol) and tetraethylammonium chloride (7 mol%, 1.3 mg, 7.8 μ mol) were added. The solution was stirred for 3 h at room temperature, and boron trifluoride etherate (1.0 eq., 0.015 mL, 0.12 mmol) was then added. The yellow mixture was further stirred at room temperature for 2 h. NMR spectra were recorded and showed a mixture of diastereomers in a 42:58 ratio.

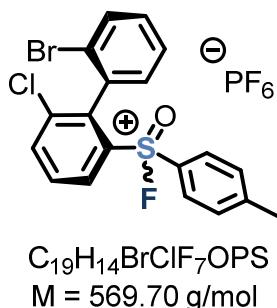
Spectral data for the diastereomeric mixture of **8a**[BF₄]:

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 8.59 (ddd, ³*J* = 8.3 Hz, ⁴*J* = 2.7 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, ~2H), 8.25 (ddd, ³*J* = 11.5 Hz, ⁴*J* = 8.3 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, ~1H), 8.06 (td, ³*J* = 8.3 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, ~2H), 7.79 – 7.51 (m, ~9H), 7.49 – 7.34 (m, ~4H), 7.21 (td, ³*J* = 7.6 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, ~1H), 6.72 (dt, ³*J* = 7.6 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, ~1H), 2.60 (d, *J* = 2.0 Hz, **2.17H**), 2.58 (d, *J* = 2.2 Hz, **3H**).

¹⁹F NMR (376 MHz, CD₂Cl₂) δ = 29.75 (s, **0.7F**), 27.15 (s, **1F**), -152.02 (s, ~8F, BF₄⁻).

¹¹B NMR (128 MHz, CD₂Cl₂) δ = -0.99 (s).

(*S*_a)-*S*-Fluoro-(2'-bromo-2-chlorobiphenyl-6-yl)-*p*-tolyl-sulfoxonium hexafluorophosphate **8a**[PF₆]



In an argon-filled glovebox, sulfoxide (**S_s,S_a-5a**) (1.0 eq., 43 mg, 0.11 mmol) was dissolved in CD₂Cl₂ (0.75 mL) in a PTFE vial. XeF₂ (1.0 eq., 18 mg, 0.11 mmol) and tetraethylammonium chloride (6 mol%, 1 mg, 6.0 μ mol) were added. The solution was stirred for 3 h at room temperature. Then, boron trifluoride etherate (1.5 eq., 0.02 mL, 0.16 mmol) was added. The mixture was further stirred at room temperature for 2 h, before potassium hexafluorophosphate

Experimental part

(1.0 eq., 20 mg, 0.11 mmol) was added as a solid. The mixture was stirred for 16 h at room temperature. The liquid phase was transferred to an NMR tube for subsequent analysis. NMR spectra were recorded and showed a mixture of diastereomers in a 42:58 ratio.

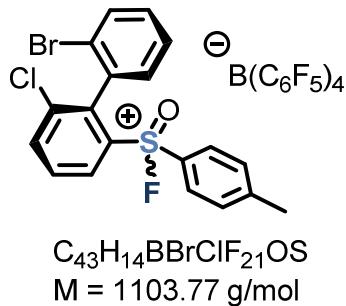
Spectral data for the diastereomeric mixture of **8a[PF₆]**:

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 8.51 (dd, ³*J* = 8.3 Hz, ⁴*J* = 2.6 Hz, ~1H), 8.27 (d, ³*J* = 8.2 Hz, ~1H), 8.25 (d, ³*J* = 8.2 Hz, ~1H), 8.04 (t, ³*J* = 8.3 Hz, ~1H), 7.73 – 7.52 (m, ~8H), 7.47 – 7.34 (m, ~4H), 7.22 (t, ³*J* = 7.6 Hz, ~1H), 6.73 (d, ³*J* = 7.6 Hz, ~1H), 2.61 (d, *J* = 1.9 Hz, **2.14H**), 2.59 (d, *J* = 2.2 Hz, **3H**).

¹⁹F NMR (376 MHz, CD₂Cl₂) δ = 29.70 (s, **0.71F**), 27.08 (s, **1F**), -72.98 (d, ¹*J*_{F-P} = 710.7 Hz, ~12F, PF₆⁻).

³¹P NMR (162 MHz, CD₂Cl₂) δ = -144.50 (sept, ¹*J*_{P-F} = 710.8 Hz).

(R_a)-S-Fluoro-(2'-bromo-2-chlorobiphenyl-6-yl)-p-tolyl-sulfoxonium tetrakis(pentafluorophenyl)borate **8a[B(C₆F₅)₄]**



In an argon-filled glovebox, sulfoxide (**S_a,R_a-5a**) (1.0 eq., 0.10 g, 0.25 mmol) was dissolved in DCM (2 mL). XeF₂ (1.2 eq., 48 mg, 0.28 mmol) and tetraethylammonium chloride (5 mol%, 2 mg, 0.010 mmol) were added. The solution was stirred for 3 h at 20 °C. The mixture was subsequently cooled to -78 °C and boron trifluoride etherate (1.0 eq., 0.03 mL, 0.24 mmol) was added. The mixture was stirred at -78 °C for 15 min, before the argon line manifold was switched to vacuum. The mixture was kept under vacuum and allowed to reach room temperature overnight, removing all the volatiles in the process, and leaving a pale brown residue. The crude product was dissolved in DCM (2 mL) and potassium tetrakis(pentafluorophenyl)borate (1.0 eq., 0.18 g, 0.25 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 43 h, before being filtered through filtering paper. The volatiles were removed under reduced pressure affording an off-white solid (mass undetermined). NMR spectra were recorded and showed a mixture of diastereomers in a 35:65 ratio.

Spectral data for the diastereomeric mixture of **8a[B(C₆F₅)₄]**:

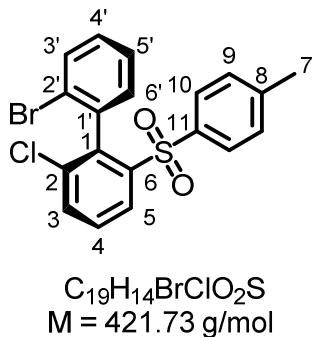
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 8.35 – 8.26 (m, ~3H), 7.98 (t, ³*J* = 8.3 Hz, ~1H), 7.98 (td, ³*J* = 8.3 Hz, ⁴*J* = 0.6 Hz, ~1H), 7.67 (dd, ³*J* = 8.1 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, ~0H), 7.60 – 7.33 (m, ~10H), 7.30 (td, ³*J* = 7.6 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, ~1H), 6.80 (dt, ³*J* = 7.7 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, ~0H), 2.61 (d, *J* = 1.7 Hz, **1.64H**), 2.59 (d, *J* = 2.4 Hz, **3H**).

Experimental part

¹⁹F NMR (376 MHz, CD₂Cl₂) δ = 28.91 (s, **0.54F**), 26.54 (s, **1F**), -132.56 – -133.85 (m, ~12F, *o*-C₆F₅), -163.72 (t, ³J_{F-F} = 20.5 Hz, ~6F, *p*-C₆F₅), -167.58 (t, ³J_{F-F} = 19.6 Hz, ~12F, *m*-C₆F₅).

¹¹B NMR (128 MHz, CD₂Cl₂) δ = -16.71 (s).

(*S_a*)-2'-Bromo-2-chloro-6-(*p*-toluenesulfonyl)-1,1'-biphenyl **7a**



In an argon-filled glovebox, NEt₄Cl (20 mol%, 1.7 mg, 0.010 mmol) and sulfoxide (***S_s, S_a*-5a** (1.0 eq., 24 mg, 0.059 mmol) were dissolved in CD₂Cl₂ (0.7 mL) in a PTFE vial. XeF₂ (1.0 eq., 11 mg, 0.065 mmol) was added as a solid. The vial was capped, and the mixture was stirred at 20 °C for 3 h. The colourless solution was transferred to a FEP liner for NMR tube and subjected to NMR analysis. Full conversion to the difluorosulfurane oxide was observed. The colourless solution was transferred to a separating funnel and washed with water (2 x 3 mL). The recovered organic phase was dried over Na₂SO₄ and the volatiles were removed under reduced pressure. The desired sulfone product was obtained as a white solid (33 mg, > 99%). R_f = 0.33 (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

$[\alpha]_D^{20} = +61.1$ (c = 0.5, chloroform)

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 8.35 (dd, ³J_{H3-H4} = 8.0 Hz, ⁴J_{H3-H5} = 1.3 Hz, 1H, H3), 7.74 (dd, ³J_{H5-H4} = 8.1 Hz, ⁴J_{H5-H3} = 1.2 Hz, 1H, H5), 7.59 (t, ³J_{H4-H3/H5} = 8.0 Hz, 1H, H4), 7.43 (dd, ³J_{H3'-H4'} = 7.9 Hz, ⁵J_{H3'-H5'} = 1.4 Hz, 1H, H3'), 7.35 (td, ³J_{H5'-H4'/H6'} = 7.5 Hz, ⁵J_{H5'-H3'} = 1.4 Hz, 1H, H5'), 7.29 (td, ³J_{H4'-H3'/H5'} = 7.7 Hz, ⁴J_{H4'-H6'} = 1.9 Hz, 1H, H4'), 7.16 – 7.08 (m, 4H, H9 and H10), 7.08 (dd, ³J_{H6'-H5'} = 7.5 Hz, ⁴J_{H6'-H4'} = 1.8 Hz, 1H, H6'), 2.39 (s, 3H, H7).

¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ = 145.06 (C11), 142.16 (C6), 138.95 (C1), 137.25 (C8), 137.12 (C2), 135.82 (C1'), 134.62 (C5), 133.01 (C6'), 132.43 (C3'), 130.55 (C4'), 129.89 (C4), 129.82 (C9), 128.62 (C10), 127.92 (C3), 127.09 (C5'), 125.58 (C2'), 21.73 (C7).

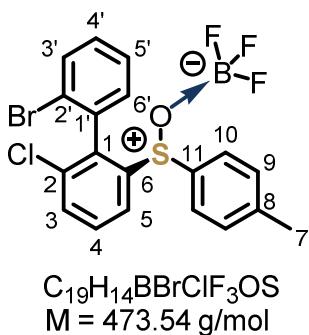
GC-LRMS (EI, *m/z*): calcd for C₁₉H₁₄ClO₂S [M-Br]⁺: 341.04; found: 341.10.

HRMS (ESI, *m/z*): calcd for C₁₉H₁₅BrClO₂S [M+H]⁺: 420.9659; found: 420.9641.

IR ν (cm⁻¹) 3063, 2924, 1596, 1428, 1318, 1303, 1148, 1106, 740, 677, 578.

Experimental part

(S_s)-2'-Bromo-2-chloro-6-(*p*-toluenesulfinyl)-1,1'-biphenyl boron trifluoride complex 10a



Sulfoxide (**S_s-5a**) (1.0 eq., 25 mg, 0.062 mmol) was dissolved in CD_2Cl_2 (0.75 mL) in an NMR tube. Boron trifluoride diethyl etherate (1.0 eq., 8 μL , 0.063 mmol) was added and the NMR tube was sealed. The tube was tipped over a few times and NMR spectra were recorded.

(S_s, R_a) diastereomer

¹H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 8.14 (d, $^3J_{H5-H4} = 7.5 \text{ Hz}$, 1H, H5), 7.84 – 7.72 (m, 2H, H3 and H4), 7.60 (t, $^3J_{H5'-H4'/H6'} = 7.5 \text{ Hz}$, 1H, H5'), 7.51 (dd, $^3J_{H3'-H4'} = 8.2 \text{ Hz}$, $^4J_{H3'-H5'} = 1.3 \text{ Hz}$, 1H, H3'), 7.49 (dd, $^3J_{H6'-H5'} = 7.7 \text{ Hz}$, $^4J_{H6'-H4'} = 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H6'), 7.42 (td, $^3J_{H4'-H3'/H5'} = 7.7 \text{ Hz}$, $^4J_{H4'-H6'} = 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H4'), 7.28 (d, $^3J_{H9-H10} = 8.0 \text{ Hz}$, 2H, H9), 7.17 (d, $^3J_{H10-H9} = 8.0 \text{ Hz}$, 2H, H10), 2.41 (s, 3H, H7).

¹⁹F NMR (376 MHz, CD_2Cl_2) δ = -148.62 (s).

¹¹B NMR (128 MHz, CD_2Cl_2) δ = -0.14 (s).

(S_s, S_a) diastereomer

¹H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 8.25 (d, $^3J_{H5-H4} = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, H5), 7.87 – 7.73 (m, 3H, H3' and H3 and H4), 7.37 (td, $^3J_{H4'-H3'/H5'} = 7.8 \text{ Hz}$, $^4J_{H4'-H6'} = 1.7 \text{ Hz}$, 1H, H4'), 7.27 (d, $^3J_{H9-H10} = 8.0 \text{ Hz}$, 2H, H9), 7.15 (d, $^3J_{H10-H9} = 8.4 \text{ Hz}$, 2H, H10), 7.12 (t, $^3J_{H5'-H4'/H6'} = 7.5 \text{ Hz}$, 1H, H5'), 6.36 (d, $^3J_{H6'-H5'} = 7.7 \text{ Hz}$, 1H, H6'), 2.41 (s, 3H, H7).

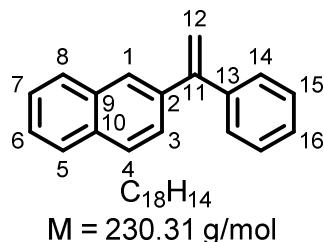
¹⁹F NMR (376 MHz, CD_2Cl_2) δ = -148.38 (s).

¹¹B NMR (128 MHz, CD_2Cl_2) δ = -0.10 (s).

Experimental part

Preparation of starting materials for catalytic applications

2-(1-Phenylvinyl)naphthalene

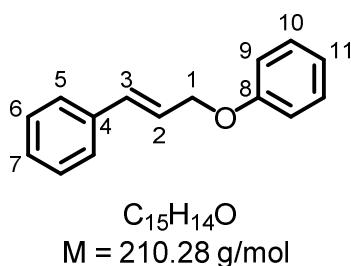


This compound was prepared according to the literature procedure^[424] starting from 2-acetonaphthone (1.7 g, 9.98 mmol), and was obtained as a colourless oil (1.4 g, 5.88 mmol, 59%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.87 – 7.79 (m, 4H), 7.54 – 7.45 (m, 3H), 7.43 – 7.35 (m, 5H), 5.61 (d, 2J = 1.2 Hz, 1H, H12), 5.57 (d, 2J = 1.2 Hz, 1H, H12).

These data are consistent with those reported earlier.^[424]

(Cinnamyoxy)benzene 11



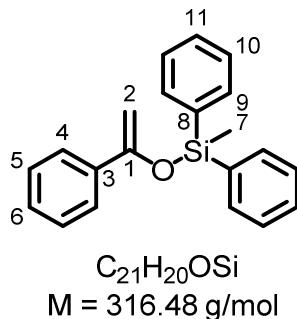
This compound was prepared according to the literature procedure^[425] starting from cinnamyl bromide (1.65 g, 8.36 mmol), and was obtained as a pale orange solid (1.33 g, 6.31 mmol, 75%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.37 – 7.21 (m, 5H), 7.00 – 6.93 (m, 3H), 6.74 (dt, $^3J_{H3-H2}$ = 16.0 Hz, $^4J_{H3-H1}$ = 1.6 Hz, 1H, H3), 6.43 (dt, $^3J_{H2-H3}$ = 16.0 Hz, $^3J_{H2-H1}$ = 5.7 Hz, 1H, H2), 4.71 (dd, $^3J_{H1-H2}$ = 5.8 Hz, $^4J_{H1-H3}$ = 1.5 Hz, 2H, H1).

These data are consistent with those reported earlier.^[426]

Experimental part

Methyldiphenyl[(1-phenylethenyl)oxy]silane



Acetophenone (1.0 eq., 0.52 mL, 4.4 mmol) was dissolved in THF (20 mL). A KHMDS solution in toluene (1.1 eq., 0.5 M, 9.8 mL, 4.9 mmol) was added slowly at 20 °C. After 15 min, methyldiphenylsilyl chloride (1.0 eq., 0.94 mL, 4.5 mmol) was added and the mixture was stirred at 20 °C for 24 h. An aqueous saturated $NaHCO_3$ solution (20 mL) was added. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 x 20 mL). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 and the volatiles were removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (pre-treated with 95:5 (v:v) cyclohexane/triethyl amine, cyclohexane as eluent) afforded the product as a colourless oil (1.0 g, 3.2 mmol, 72 %).

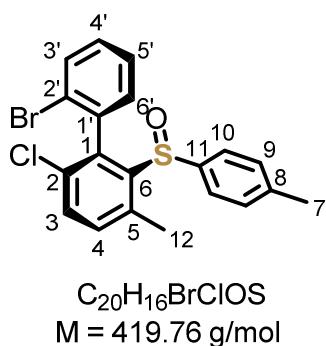
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.70 – 7.63 (m, 6H), 7.45 – 7.28 (m, 9H), 4.87 (d, 2J = 2.1 Hz, 1H, H2), 4.34 (d, 2J = 2.1 Hz, 1H, H2), 0.78 (s, 3H, H7).

GC-LRMS (EI, m/z): calcd for $C_{21}H_{20}OSi$ [M] $^{+}$: 316.13; found: 316.18.

These data are consistent with those reported earlier.^[427]

Preparation of C5 functionalised derivatives of sulfoxide 5a

(S_s, R_a)-2'-Bromo-2-chloro-5-methyl-6-(*p*-toluenesulfinyl)-1,1'-biphenyl 5d



Di-*iso*-propylamine (1.0 eq., 0.07 mL, 0.49 mmol) was dissolved in anhydrous THF (1.5 mL). The colourless solution was cooled to -78 °C and *n*-butyllithium (1.0 eq., 1.6 M, 0.34 mL, 0.53 mmol) was added dropwise. The colourless solution was stirred for 15 min at -78 °C. A solution of sulfoxide (S_s, R_a)-5a (1.0 eq., 0.2 g, 0.49 mmol) in THF (3.5 mL) was added dropwise. After 2 h at -78 °C, methyl iodide (3.9 eq., 0.12 mL, 1.9 mmol) was added in one portion, the cooling bath was removed, and the mixture was allowed to reach room temperature. Water (5 mL) was added,

Experimental part

the layers were separated, and the aqueous phase was extracted with DCM (3 x 5 mL). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 and the volatiles were removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (9:1 (v:v) cyclohexane/ethyl acetate) afforded the desired product as a colourless solid (1 mg, 2.4 μmol , < 1%). R_f = 0.22 (8:2 cyclohexane/ethyl acetate).

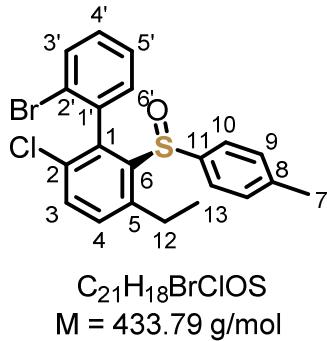
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.66 (dd, $^3J_{H3'-H4'} = 8.0$ Hz, 1H, H3'), 7.52 (d, $^3J_{H3-H4} = 8.2$ Hz, 1H, H3), 7.47 – 7.40 (m, 4H, H10, H5' and H6'), 7.34 – 7.27 (m, 1H, H4'), 7.22 (d, $^3J_{H9-H10} = 8.2$ Hz, 2H, H9), 7.19 (d, $^3J_{H4-H3} = 8.0$ Hz, 1H, H4), 2.37 (s, 3H, H7), 2.22 (s, 3H, H12).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ = 142.58 (C6), 142.10 (C1), 140.33 (C11), 140.27 (C8), 139.70 (C5), 137.91 (C1'), 134.30 (C4), 132.71 (C3'), 132.60 (C2), 132.58 (C3), 131.62 (C6'), 130.24 (C4'), 129.68 (C9), 127.84 (C5'), 125.17 (C10), 124.52 (C2'), 21.42 (C7), 18.37 (C12).

GC-LRMS (EI, m/z): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClOS} [\text{M}-\text{Br}]^+$: 339.06; found: 339.09.

HRMS (ESI, m/z): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrClNaOS}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 440.9686; found: 440.9687.

(S_s, R_a)-2'-Bromo-2-chloro-5-ethyl-6-(*p*-toluenesulfinyl)-1,1'-biphenyl 5e



Di-*iso*-propylamine (1.0 eq., 0.07 mL, 0.49 mmol) was dissolved in anhydrous THF (1.5 mL). The colourless solution was cooled to -78 °C and *n*-butyllithium (1.0 eq., 1.6 M, 0.34 mL, 0.53 mmol) was added dropwise. The colourless solution was stirred for 15 min at -78 °C. A solution of sulfoxide (**S_s, R_a -5a** (1.0 eq., 0.20 g, 0.49 mmol) in THF (3.5 mL) was added dropwise. After 2 h at -78 °C, methyl iodide (3.9 eq., 0.12 mL, 1.9 mmol) was added in one portion, the cooling bath was removed, and the mixture was allowed to reach room temperature. Water (5 mL) was added, the layers were separated, and the aqueous phase was extracted with DCM (3 x 5 mL). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 and the volatiles were removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (9:1 (v:v) cyclohexane/ethyl acetate) afforded the desired product as a colourless solid (55 mg, 0.13 mmol, 26%). R_f = 0.25 (8:2 cyclohexane/ethyl acetate).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.65 (d, $^3J_{H3'-H4'} = 8.0$ Hz, 1H, H3'), 7.58 (d, $^3J_{H3-H4} = 8.3$ Hz, 1H, H3), 7.44 (d, $^3J_{H10-H9} = 8.1$ Hz, 2H, H10), 7.42 – 7.40 (m, 1H, H5'), 7.38 (dd, $^3J_{H6'-H5'} = 7.6$ Hz, $^4J_{H6'-H4'} = 2.0$ Hz, 1H, H6'), 7.32 (d, $^3J_{H4-H3} = 8.5$ Hz, 1H, H4), 7.31 – 7.26 (m, 1H, H4'), 7.21 (d, $^3J_{H9-H10} = 8.1$

Experimental part

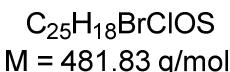
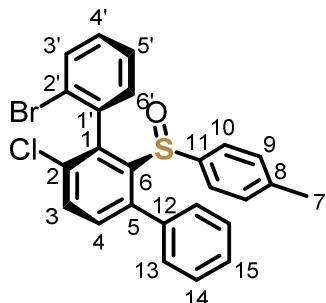
Hz, 2H, H9), 2.88 (dq, $^2J_{H12-H12}$ = 15.0 Hz, $^3J_{H12-H13}$ = 7.5 Hz, 1H, H12), 2.61 (dq, $^2J_{H12-H12}$ = 14.9 Hz, $^3J_{H12-H13}$ = 7.4 Hz, 1H, H12), 2.36 (s, 3H, H7), 0.87 (t, $^3J_{H13-H12}$ = 7.5 Hz, 3H, H13).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 145.78 (C5), 142.78 (C6), 141.85 (C1), 141.12 (C11), 140.24 (C8), 138.01 (C1'), 132.83 (C3), 132.68 (C3'), 132.44 (C2), 132.38 (C4), 131.62 (C6'), 130.15 (C4'), 129.69 (C9), 127.77 (C5'), 125.07 (C10), 124.53 (C2'), 23.71 (C12), 21.40 (C7), 14.43 (C13).

GC-LRMS (EI, m/z): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClOS}$ [M-Br] $^+$: 353.08; found: 353.10.

HRMS (ESI, m/z): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{BrClNaOS}^+$ [M+Na] $^+$: 454.9842; found: 454.9839.

(S_s,R_a)-2'-Bromo-2-chloro-5-phenyl-6-(*p*-toluenesulfinyl)-1,1'-biphenyl 5f



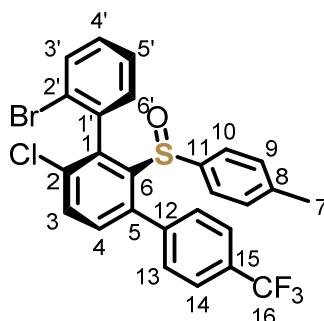
Di-*iso*-propylamine (1.0 eq., 55 μL , 0.39 mmol) was dissolved in anhydrous THF (1.5 mL). The colourless solution was cooled to -78 °C and *n*-butyllithium (1.0 eq., 2.5 M, 0.15 mL, 0.37 mmol) was added dropwise. The colourless solution was stirred for 15 min at -78 °C. The mixture was then added *via* canula to a solution of sulfoxide (**S_s,R_a-5a** (1.0 eq., 0.15 g, 0.37 mmol) in THF (3 mL). After 2 h 15 min, the red mixture was added *via* canula onto a -78 °C pre-cooled solution of zinc chloride (2.4 eq., 1.0 M, 0.9 mL, 0.9 mmol) in THF (3 mL). The resulting solution was stirred at -78 °C for 1 h, the cooling bath was removed, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was then transferred *via* canula onto a mixture of iodobenzene (1.0 eq., 42 μL , 0.37 mmol) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6 mol%, 27 mg, 0.023 mmol). The mixture was stirred at 20 °C for 72 h and then for 23 h at 50 °C. After cooling down to room temperature, an aqueous saturated NH_4Cl solution (10 mL) was added. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 and the volatiles were removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (9:1 (v:v) pentane/ethyl acetate) afforded the desired product as an off-white solid (33 mg, 0.068 mmol, 19%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.71 (dd, 3J = 8.0 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, 3J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (td, 3J = 7.4 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, 3J = 7.7 Hz, 4J = 1.9 Hz, 1H), 7.33 (ddd, 3J = 8.0 Hz, 3J = 7.2 Hz, 4J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, 3J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 7.14 – 7.03 (m, 2H), 7.11 (t, 3J = 7.4 Hz, 2H), 6.87 – 6.80 (m, 4H, H9 and H10), 2.24 (s, 3H, H7).

GC-LRMS (EI, m/z): calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ClOS}$ [M-Br] $^+$: 401.08; found: 401.10.

Experimental part

(S_s,R_a)-2'-Bromo-2-chloro-5-((4-trifluoromethyl)phenyl)-6-(*p*-toluenesulfinyl)-1,1'-biphenyl 5g



$M = 549.83 \text{ g/mol}$

Di-*iso*-propylamine (1.0 eq., 55 μL , 0.39 mmol) was dissolved in anhydrous THF (1.5 mL). The colourless solution was cooled to -78 $^{\circ}\text{C}$ and *n*-butyllithium (1.0 eq., 2.5 M, 0.15 mL, 0.37 mmol) was added dropwise. The colourless solution was stirred for 15 min at -78 $^{\circ}\text{C}$. The mixture was then added *via* canula to a solution of sulfoxide (**(S_s,R_a)-5a**) (1.0 eq., 0.15 g, 0.37 mmol) in THF (3 mL). After 2 h, the red mixture was added *via* canula onto a -78 $^{\circ}\text{C}$ pre-cooled solution of zinc chloride (2.4 eq., 1.0 M, 0.9 mL, 0.9 mmol) in THF (3 mL). The solution was stirred at -78 $^{\circ}\text{C}$ for 1 h, the cooling bath was removed, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was then transferred *via* canula onto a mixture of 4-iodobenzotrifluoride (1.0 eq., 0.06 mL, 0.41 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (6 mol%, 24 mg, 0.021 mmol). The mixture was stirred at 60 $^{\circ}\text{C}$ for 24 h. After cooling down to room temperature, an aqueous saturated NH₄Cl solution (10 mL) was added. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and the volatiles were removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (9:1 (v:v) cyclohexane/ethyl acetate) afforded the desired product as a brownish solid (53 mg, 0.096 mmol, 26%). $R_f = 0.32$ (9:1 cyclohexane/ethyl acetate).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.72 (dt, ³*J* = 8.0 Hz, ⁴*J* = 0.9 Hz, 1H), 7.68 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 3H), 7.20 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 2H), 6.87 – 6.79 (m, 4H, H9 and H10), 2.24 (s, 3H, H7).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -62.77 (s).

GC-LRMS (EI, *m/z*): calcd for C₂₆H₁₇ClF₃OS [M-Br]⁺: 469.06; found: 469.12.

HRMS (ESI, *m/z*): calcd for C₂₆H₁₈BrClF₃OS [M+H]⁺: 550.9876; found: 550.9896.

Experimental part

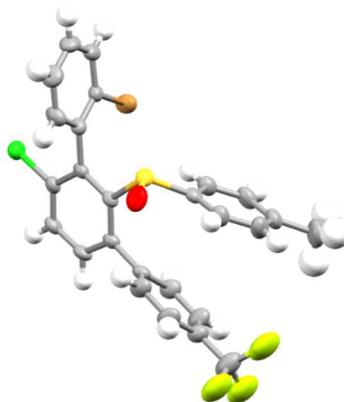
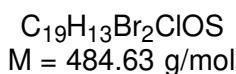
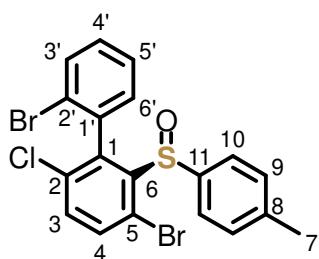


Figure 52 Molecular structure of (*S_s,R_a*)-2'-bromo-2-chloro-5-((4-trifluoromethyl)phenyl)-6-(*p*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl **5g**. See **Table 15** in the X-Ray crystallography section for crystallographic details

(*S_s*)-2',5-Dibromo-2-chloro-6-(*p*-toluenesulfinyl)-1,1'-biphenyl **5h**



Di-*iso*-propylamine (1.0 eq., 0.6 mL, 4.2 mmol) was dissolved in anhydrous THF (13 mL). The colourless solution was cooled to -78 °C and *n*-butyllithium (1.0 eq., 1.6 M, 2.6 mL, 4.2 mmol) was added dropwise. The colourless solution was stirred for 15 min at -78 °C. Then, a solution of sulfoxide (**S_s**)-**5a** (1:1 mixture of diastereomers) (1.0 eq., 1.7 g, 4.2 mmol) in THF (30 mL) was added dropwise. The dark red mixture was stirred at -78 °C for 30 min, then 1,2-dibromotetrafluoroethane (1.6 eq., 0.8 mL, 6.7 mmol) was added in one portion. The ice bath was removed after 5 min and the mixture was further stirred at 20 °C for 19 h. Water (30 mL) was added. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 30 mL), and the combined organic layer was washed with brine (1 x 30 mL), dried over Na_2SO_4 , and the volatiles were removed under reduced pressure. The orange oily crude product was purified by column chromatography on silica gel (85:15 (v:v) cyclohexane/ethyl acetate), affording the desired product as a colourless amorphous solid. The latter is a (1:1) mixture of diastereomers (1.5 g, 3.2 mmol, 76%) that can be separated under the same column chromatography conditions.

The (**S_s,R_a**) diastereomer was obtained as a colourless amorphous solid (d.r. > 98/2). $R_f = 0.30$ (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

$[\alpha]_D^{20} = -101.04$ ($c = 0.51$, chloroform)

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.66 (dd, $^3J_{H3'-H4'} = 5.8$ Hz, $^4J_{H3'-H5'} = 3.5$ Hz 1H, H3'), 7.63 (d, $^3J_{H3-H4} = 8.5$ Hz, 1H, H3), 7.47 (d, $^3J_{H4-H3} = 8.5$ Hz, 1H, H4), 7.37 (d, $^3J_{H10-H9} = 8.4$ Hz, 2H, H10), 7.30 –

Experimental part

7.24 (m, 2H, H4' and H5'), 7.20 (d, $^3J_{H9-H10} = 8.1$ Hz, 2H, H9), 6.96 (dd, $^3J_{H6'-H5'} = 6.0$ Hz, $^4J_{H6'-H4'} = 3.4$ Hz, 1H, H6'), 2.37 (s, 3H, H7).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 143.53 (C6), 143.19 (C1), 140.68 (C8), 139.83 (C11), 136.19 (C3), 136.19 (C1'), 135.45 (C2), 133.43 (C4), 132.52 (C3'), 131.17 (C6'), 130.32 (C5'), 129.56 (C9), 127.34 (C4'), 125.30 (C10), 124.66 (C2'), 122.08 (C5), 21.46 (C7).

GC-LRMS (EI, m/z): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrClOS}$ [M-Br] $^+$: 404.95; found: 404.99.

HRMS (ESI, m/z): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{ClOS}$ [M+H] $^+$: 482.8815; found: 482.8818.

IR ν (cm $^{-1}$) 3053, 2921, 1492, 1421, 1161, 1086, 1061, 1010, 809, 754, 606, 503.

The (**S_s, S_a**) diastereomer was obtained as a colourless amorphous solid (d.r. > 98/2). R_f = 0.40 (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

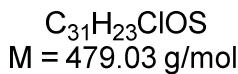
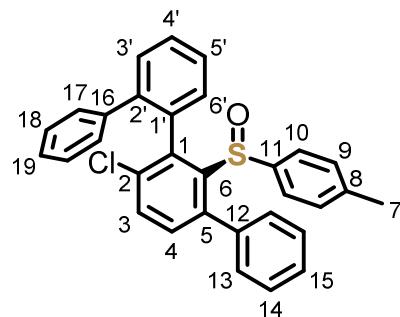
$[\alpha]_D^{20} = -131.98$ ($c = 0.5$, chloroform)

^1H NMR ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.65 (d, $^3J_{H3-H4} = 8.6$ Hz, 1H, H3), 7.50 (dd, $^3J_{H3'-H4'} = 8.1$ Hz, $^4J_{H3'-H5'} = 1.3$ Hz, 1H, H3'), 7.45 (d, $^3J_{H4-H3} = 8.5$ Hz, 1H, H4), 7.39 (td, $^3J_{H5'-H4'/H6'} = 7.5$ Hz, $^4J_{H5'-H3'} = 1.3$ Hz, 1H, H5'), 7.30 (dd, $^3J_{H6'-H5'} = 7.7$ Hz, $^4J_{H6'-H4'} = 1.8$ Hz, 1H, H6'), 7.30 – 7.21 (m, 1H, H4'), 7.18 – 7.11 (m, 4H, H9 and H10), 2.35 (s, 3H, H7).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 142.87 (C6), 142.84 (C1), 140.77 (C8), 138.76 (C11), 135.96 (C3), 135.44 (C2), 134.83 (C1'), 133.38 (C4), 132.94 (C6'), 132.39 (C3'), 130.30 (C4'), 129.60 (C9), 126.70 (C5'), 124.79 (C10), 124.46 (C2'), 122.33 (C5), 21.45 (C7).

IR ν (cm $^{-1}$) 3054, 2921, 1491, 1422, 1165, 1086, 1061, 1010, 807, 754, 606, 500.

(**S_s**)-2-Chloro-2',5-diphenyl-6-(*p*-toluenesulfinyl)-1,1'-biphenyl 5i



Method A

Sulfoxide (**S_s** -5h (1:1 mixture of diastereomers) (1.0 eq., 0.15 g, 0.31 mmol), phenylboronic acid (4.0 eq., 0.15 g, 1.2 mmol), caesium fluoride (8.5 eq., 0.40 g, 2.6 mmol) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mol%, 35 mg, 0.03 mmol) were suspended in THF (6 mL) in a microwave reactor tube. Argon was

Experimental part

bubbled through the yellow mixture for 10 min before the vial was sealed, and the mixture was stirred at 80 °C for 23 h. After cooling down to room temperature, diethyl ether was added to dilute the medium. An aqueous saturated solution of NH₄Cl was added. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 times). The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and the volatiles were removed under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel (95:5 (v:v) pentane/ethyl acetate), affording the desired product as a colourless amorphous solid. The latter is a mixture of diastereomers (0.15 g, 0.30 mmol, 99%).

The (**S_s, S_a**) diastereomer was obtained as a colourless amorphous solid (d.r. > 98/2). *R_f* = 0.26 (cyclohexane/ethyl acetate 9:1).

$[\alpha]_D^{20} = -215.51$ (c = 0.49, chloroform)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.45 (d, ³J_{H3-H4} = 8.1 Hz, 1H, H3), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.34 (dt, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.20 (m, 3H), 7.16 (tt, ³J_{H15-H14} = 7.4 Hz, ⁴J_{H15-H13} = 1.3 Hz, 1H, H15), 7.04 (td, ³J_{H14-H13/H15} = 7.4 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 2H, H14), 6.99 (d, ³J_{H4-H3} = 8.2 Hz, 1H, H4), 6.85 (d, ³J_{H9-H10} = 7.8 Hz, 2H, H9), 6.80 (bd, ³J_{H13-H14} = 7.4 Hz, 2H, H13), 6.66 (d, ³J_{H10-H9} = 8.2 Hz, 2H, H10), 2.24 (s, 3H, H7).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 144.56 (C6), 144.20 (C5), 142.61 (C1), 142.61, 140.45 (C11), 140.38, 139.20 (C8), 137.25 (C12), 135.15, 133.96 (C2), 133.76 (C4), 131.79 (C3), 131.43, 130.54, 130.46 (C13, broad), 129.78, 128.98, 128.85 (C9), 127.93, 127.34 (C15), 127.16, 127.00, 126.77 (C14), 124.12 (C10), 21.30 (C7).

GC-LRMS (EI, *m/z*): calcd for C₃₁H₂₃CIS [M-O]⁺: 462.12; found: 462.17.

HRMS (ESI, *m/z*): calcd for C₃₁H₂₄ClOS⁺ [M+H]⁺: 479.1231; found: 479.1228.

IR ν (cm⁻¹) 3057, 2924, 1726, 1443, 1083, 1049, 754, 699.

The (**S_s, R_a**) diastereomer was obtained as a colourless amorphous solid (d.r. > 98/2). *R_f* = 0.16 (cyclohexane/ethyl acetate 9:1).

$[\alpha]_D^{20} = -115.43$ (c = 0.49, chloroform)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.62 (d, ³J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 3H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.19 (m, 4H), 7.15 – 7.05 (m, 3H), 6.98 (t, ³J = 7.5 Hz, 2H), 6.92 – 6.81 (m, 1H), 6.57 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H), 5.75 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H, H7).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 144.31, 144.20, 143.62, 141.41, 141.24, 138.89, 138.41, 137.77, 134.93, 134.74, 133.77, 131.99, 131.60, 130.01, 129.71, 129.16, 128.62, 128.19, 127.56, 127.14, 127.03, 126.84, 124.02, 123.66, 21.07 (C7).

IR ν (cm⁻¹) 3056, 1725, 1443, 1083, 1049, 757, 699.

Experimental part

Method B

Under air, sulfoxide (**S_s-5a**) (1:1 mixture of diastereomers) (1.0 eq., 0.55 g, 1.1 mmol), phenylboronic acid (3.0 eq., 0.42 g, 3.4 mmol), sodium carbonate (5.0 eq., 0.62 g, 5.9 mmol), tetrabutylammonium bromide (1.0 eq., 0.38 g, 1.2 mmol) and Pd(OAc₂) (5 mol%, 12 mg, 0.05 mmol) were suspended in ethanol (3 mL). The mixture was stirred at 90 °C for 15 min, then water (11 mL) was added. The black suspension was stirred at 90 °C for 4 h. After cooling down to room temperature, aqueous NaOH (1 M) and diethyl ether were added. The mixture was filtered through Celite®. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 times). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄ and the volatiles were removed under reduced pressure. The crude residue (d.r. = 82/18) was purified by column chromatography on silica gel (95:5 (v:v) cyclohexane/ethyl acetate, affording both diastereomers of the desired product. The (**S_s,S_a**) diastereomer was obtained as a colourless amorphous solid (0.31 g, 0.65 mmol, 57%, d.r. > 98/2). The second fraction contained a mixture of both diastereomers, isolated as a colourless amorphous solid (0.16 mg, 0.34 mmol, 30%, d.r. = 57/43).

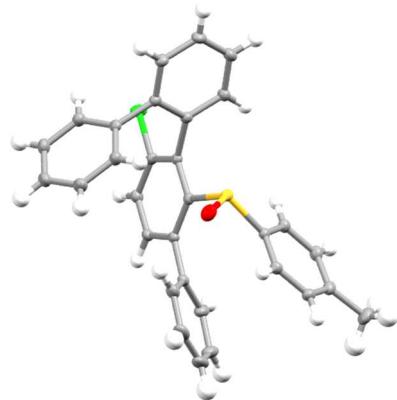
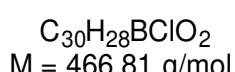
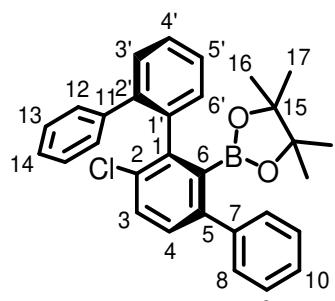


Figure 53 Molecular structure of (*S_s,S_a*)-2-chloro-2',5-diphenyl-6-(*p*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl **5i**. See **Table 15** in the X-Ray crystallography section for crystallographic details

(*S_a*)-2-Chloro-2',5-diphenyl-1,1'-biphenyl-6-boronic acid pinacol ester **17**



Sulfoxide (**S_s,S_a**)-**5i** (1.0 eq., 0.42 g, 0.87 mmol) was dissolved in THF (10 mL). The mixture was cooled to -78 °C and *tert*-butyllithium (2.0 eq., 1.7 M, 1.0 mL, 1.7 mmol) was added dropwise, causing the reaction mixture to immediately turn dark red. After stirring for 5 min at -78

Experimental part

°C, pinacolborane (6.0 eq., 0.76 mL, 5.2 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was further stirred at -78 °C for 1 h. At room temperature, brine was added very cautiously, as well as diethyl ether. The phases were separated, and the aqueous layer was extracted 4 times with diethyl ether. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and the volatiles were removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (8:2 (v:v) pentane/DCM) afforded the desired product (0.32 g, 0.68 mmol, 77%) as a colourless amorphous solid. *R_f* = 0.22 (pentane/DCM 8:2)

$[\alpha]_D^{20} = -211.76$ (c = 0.50, chloroform)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.48 – 7.32 (m, 10H), 7.27 – 7.16 (m, 2H), 7.20 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 1H, H3/H4), 7.15 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 1H, H3/H4), 0.94 (s, 6H, H16/H17), 0.68 (s, 6H, H16/H17).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 144.32, 143.33, 142.54, 142.38, 141.42, 138.14, 132.14, 131.50, 129.85, 129.31 (C3/C4), 129.23, 128.88 (C3/C4), 128.39, 128.26, 127.54, 127.42, 126.65, 126.60, 83.99 (C15), 24.82 (C16/C17), 24.45 (C16/C17).

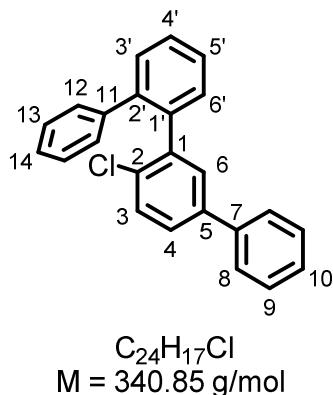
¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ = 30.57 (s).

GC-LRMS (EI, *m/z*): calcd for C₃₀H₂₈BClO₂ [M]⁺: 466.19; found: 466.30.

HRMS (ESI, *m/z*): calcd for C₃₀H₂₉BClO₂⁺ [M+H]⁺: 467.1944; found: 467.1965.

IR ν (cm⁻¹) 3056, 2979, 2930, 1450, 1322, 1141, 864, 745, 700.

2-Chloro-2',5-diphenyl-1,1'-biphenyl 15



C₂₄H₁₇Cl
M = 340.85 g/mol

Sulfoxide (**S_s, S_a-5i**) (1.0 eq., 50 mg, 0.10 mmol) was dissolved in THF (1.2 mL). The colourless solution was cooled to 0 °C and *n*-butyllithium (2.0 eq., 1.5 M, 0.14 mL, 0.21 mmol) was added dropwise. After 10 min stirring at 0 °C, trimethyl borate (5.1 eq., 0.06 mL, 0.53 mmol) was added dropwise and the mixture was further stirred at 0 °C for 30 min. At 20 °C, an aqueous solution of sodium hydroxide (5.7 eq., 3.0 M, 0.2 mL, 0.6 mmol) and hydrogen peroxide (4.2 eq., 30% (w:w), 0.05 mL, 0.44 mmol) were rapidly added. The reaction mixture was allowed to reach room temperature overnight. Water and diethyl ether were added. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with DCM (3 times). The combined organic phases were dried

Experimental part

over Na_2SO_4 and the volatiles were removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (99:1 (v:v) pentane/ethyl acetate) afforded 2-chloro-2',5-diphenyl-1,1'-biphenyl (33 mg, 0.097 mmol, 93%) as a white solid. R_f = 0.50 (pentane/DCM 8:2).

No trace of the originally desired 2-chloro-2',5-diphenyl-6-hydroxy-1,1'-biphenyl **20** could be detected under these conditions.

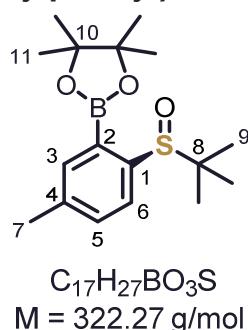
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.51 – 7.48 (m, 2H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.39 – 7.35 (m, 6H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.22 – 7.17 (m, 5H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 141.65, 141.27, 140.63, 139.94, 139.37, 138.01, 132.64, 131.14, 130.93, 130.22, 129.81, 129.60, 128.90, 128.38, 127.94, 127.64, 127.10, 127.04, 127.02, 126.80.

GC-LRMS (EI, m/z): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{Cl} [\text{M}]^{+*}$: 340.10; found: 340.20.

Anal. calc. for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{Cl}$: C 84.57%, H 5.03%; found: C 83.74%, H 5.49%.

(S_s)-(1-(*tert*-Butylsulfinyl)-4-methylphenyl)-2-boronic acid pinacol ester **16**



This compound was isolated as a side product in the synthesis of **(S_a)-2-chloro-2',5-diphenyl-1,1'-biphenyl-6-boronic acid pinacol ester**.

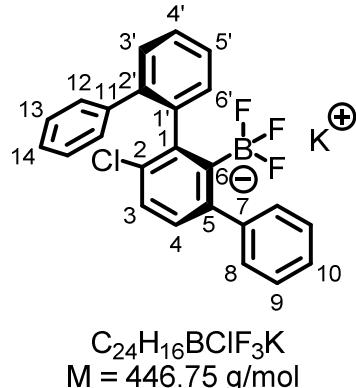
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.09 (d, 3J = 7.9 Hz, 1H, H6), 6.97 (d, 4J = 1.3 Hz, 1H, H3), 6.90 – 6.86 (m, 1H, H5), 2.01 (s, 3H, H7), 1.02 (s, 12H, H11), 0.91 (s, 9H, H9).

$^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3) δ = 29.87 (s).

GC-LRMS (EI, m/z): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{BO}_2\text{S} [\text{M}-\text{O}]^{+}$: 306.18; found: 306.25.

Experimental part

Potassium (*S_a*)-2-chloro-2',5-diphenyl-1,1'-biphenyl-6-trifluoroborate [K]18



Under air in a glass vial, boronic ester (**S_a**-17) (1.0 eq., 96 mg, 0.21 mmol) was suspended in methanol (2.5 mL). A solution of potassium hydrogen fluoride (11 eq., 0.18 g, 2.2 mmol) in water (0.3 mL) was added dropwise. The white suspension was stirred at 20 °C for 14 h. Volatiles were removed under vacuum, and the white solid residue was shaken in acetone (4 times) and filtered. The colourless organic layer was evaporated under reduced pressure to give a colourless film. NMR analysis demonstrated the uncomplete conversion (~65%) of the starting boronic pinacol ester. The crude product was again suspended in methanol (2.1 mL) in a glass vial. A solution of potassium hydrogen fluoride (10 eq., 0.17 g, 2.1 mmol) in water (0.3 mL) was added dropwise. The white suspension was stirred at 40 °C for 15 h. Volatiles were removed under vacuum, and the white solid residue was shaken in acetone (5 times) and filtered. The colourless organic layer was evaporated under reduced pressure to give a colourless amorphous solid. NMR analysis demonstrated the uncomplete conversion (~87%) of the starting boronic pinacol ester. The crude product was again suspended in methanol (2.1 mL) in a glass vial. A solution of potassium hydrogen fluoride (9.9 eq., 0.16 g, 2.0 mmol) in water (0.3 mL) was added dropwise. The white suspension was stirred at 20 °C for 40 h. Volatiles were removed under vacuum, and the white solid residue was shaken in acetone (5 times) and filtered. The colourless organic layer was evaporated under reduced pressure to give the desired product as a colourless amorphous solid (87 mg, 0.19 mmol, 95%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.46 – 7.04 (m, 15H), 6.91 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 146.80, 145.11, 143.14, 142.16, 141.57, 141.29, 132.82, 131.04, 130.57, 129.53, 129.36, 129.34, 127.73, 127.46, 127.21, 127.03, 126.96, 125.79, 125.57.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -127.63 (s).

¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ = 3.77 (bs).

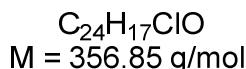
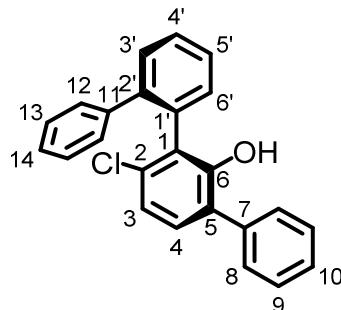
$[\alpha]_D^{20} = -71.00$ (c = 0.50, chloroform)

HRMS (ESI, *m/z*): calcd for C₂₄H₁₆BClF₃⁻ [M-K]⁻: 407.0995; found: 407.0978.

IR ν (cm⁻¹) 2925, 1481, 1423, 1179, 1136, 971, 761, 745, 702.

Experimental part

(S_a)-2-Chloro-2',5-diphenyl-6-hydroxy-1,1'-biphenyl 20



Under air, trifluoroborate salt (**S_a**)-[K]**18** (1.0 eq., 24 mg, 0.05 mmol) was suspended in MeOH (0.1 mL) and urea hydrogen peroxide (2.6 eq., 13 mg, 0.14 mmol) was added as a solid. The mixture was stirred at 20 °C for 63 h. Water and diethyl ether were added. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted once with DCM. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and the volatiles were removed under reduced pressure. Crystallisation by slow evaporation of a diethyl ether solution afforded the desired product as a colourless solid (7 mg, 0.02 mmol, 37%). **R_f** = 0.32 (cyclohexane/ethyl acetate 9:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.56 – 7.49 (m, 3H), 7.43 – 7.38 (m, 3H), 7.37 – 7.31 (m, 3H), 7.25 – 7.20 (m, 5H), 7.12 (d, ³J_{H4-H3} = 8.2 Hz, 1H, H4), 6.99 (d, ³J_{H3-H4} = 8.2 Hz, 1H, H3), 5.02 (s, 1H, -OH).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 150.73, 142.99, 140.63, 137.09, 133.54, 132.44, 131.45, 130.67, 130.29, 129.35, 129.18, 128.83, 128.78, 128.08, 127.88, 127.74, 127.63, 127.21, 126.82, 121.36.

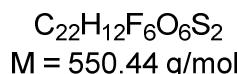
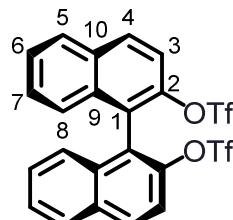
HRMS (ESI, m/z): calcd for $C_{24}H_{16}ClO^-$ [M-H] $^-$: 355.0895; found: 355.0874.

HPLC (ODH column, Hex/*i*-PrOH 99/1, 0.5 mL/min, 35 °C): t_r = 9.55 min (< 1%), t_r = 11.27 min (> 99%).

Experimental part

Preparation of sulfoxide 5j

(S_a)-[1,1'-Binaphthalene]-2,2'-diyl bis(trifluoromethanesulfonate) 22



This compound was prepared according to the literature procedure^[428] starting from (*S_a*)-BINOL (4.3 g, 15 mmol), and was obtained as a yellow greenish solid (8.4 g, 15 mmol, > 99%). $R_f = 0.60$ (cyclohexane/DCM 1:1).

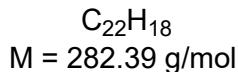
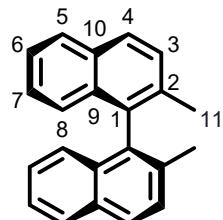
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.15 (d, ³*J* = 9.1 Hz, 2H), 8.02 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 2H), 7.63 (d, ³*J* = 9.0 Hz, 2H), 7.59 (ddd, ³*J* = 8.2 Hz, ³*J* = 6.8 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 2H), 7.42 (ddd, ³*J* = 8.2 Hz, ³*J* = 6.8 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 2H), 7.27 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 145.52, 133.28, 132.48, 132.13, 128.49, 128.12, 127.46, 126.89, 123.58, 119.46, 118.27 (d, ¹*J*_{C-F} = 320.0 Hz, F₃C-SO₃R). The latter signal should be described as a quartet but is barely detected and thus only observed as a doublet.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -74.59 (s).

These data are consistent with those reported earlier.^[429,430]

(S_a)-2,2'-Dimethyl-1,1'-binaphthalene 23



This compound was prepared according to the literature procedure^[428] starting from bis-triflate (*S_a*)-22 (6.0 g, 11 mmol) and was obtained as a colourless solid (2.8 g, 9.9 mmol, 91%). $R_f = 0.59$ (cyclohexane/ethyl acetate 12:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.91 – 7.86 (m, 4H), 7.51 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (ddd, ³*J* = 8.1 Hz, ³*J* = 6.8 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 2H), 7.21 (ddd, ³*J* = 8.2 Hz, ³*J* = 6.7 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 2H), 7.04 (dd, ³*J* = 8.6 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 2H), 2.04 (s, 6H, H11).

Experimental part

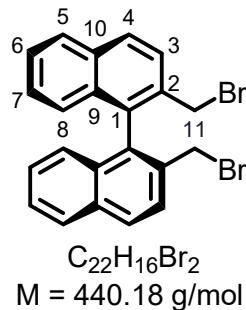
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 135.27, 134.43, 132.90, 132.35, 128.87, 128.06, 127.57, 126.22, 125.78, 125.03, 20.18 (C11).

GC-LRMS (EI, m/z): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18} [\text{M}]^{+*}$: 282.14; found: 282.20.

HPLC (ODH column, Hex/*i*-PrOH 100/0, 0.5 mL/min, 35 °C): t_r = 17.52 min (99.6%), t_r = 23.02 min (0.4%).

These data are consistent with those reported earlier.^[429]

(*S_a*)-2,2'-Bis(bromomethyl)-1,1'-binaphthalene 24



This compound was prepared according to the literature procedure^[429] starting from compound (*S_a*)-23 (2.5 g, 8.8 mmol), and was obtained as a beige solid (2.7 g, 6.1 mmol, 69%). R_f = 0.51 (cyclohexane/ethyl acetate 12:1).

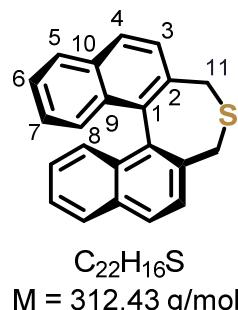
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 8.03 (d, $^3J_{H4-H3} = 8.6$ Hz, 2H, H4), 7.93 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H), 7.76 (d, $^3J_{H3-H4} = 8.6$ Hz, 2H, H3), 7.50 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.08 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 2H), 4.26 (s, 4H, H11).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 134.33, 134.23, 133.41, 132.65, 129.52 (C4), 128.17, 127.89 (C3), 126.99, 126.97, 126.94, 32.78 (C11).

GC-LRMS (EI, m/z): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{Br}_2 [\text{M}]^{+*}$: 439.96; found: 440.00.

These data are consistent with those reported earlier.^[429]

(*S_a*)-3,5-Dihydronaphtho[2,1-c:1',2'-e]thiepine 25



This compound was prepared according to the literature procedure^[431] starting from dibromide

Experimental part

(S_a)-24 (2.5 g, 5.7 mmol), and was obtained as white needles (1.3 g, 4.3 mmol, 75%). R_f = 0.49 (cyclohexane/ethyl acetate 12:1).

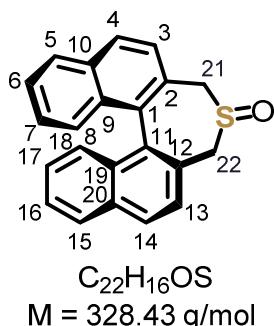
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.98 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (dt, ³*J* = 8.4 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 2H), 7.55 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (ddd, ³*J* = 8.1 Hz, ³*J* = 6.3 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, 2H), 7.33 – 7.21 (m, 4H), 3.43 (s, 4H, H11).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 133.94, 133.83, 133.07, 131.82, 129.53, 128.44, 127.01, 126.70, 126.26, 125.66, 32.53 (C11).

GC-LRMS (EI, *m/z*): calcd for C₂₂H₁₆S [M]⁺: 312.10; found: 312.10.

These data are consistent with those reported earlier.^[432]

(S_a)-3,5-Dihydrodinaphtho[2,1-c:1',2'-e]thiepine S-oxide 5j



Under air, sulfide **(S_a)-25** (1.0 eq., 0.11 g, 0.37 mmol) and FeCl₃ (3 mol%, 2 mg, 0.012 mmol) were suspended in a mixture of acetonitrile (1.5 mL) and cyclohexane (1 mL). Orthoperiodic acid (1.0 eq., 92 mg, 0.40 mmol) was added at once. Upon completion of the reaction after 20 min, as demonstrated by TLC monitoring (98:2 (v:v) cyclohexane/ethyl acetate), an aqueous saturated NaHCO₃ solution (3 mL) was cautiously added. The aqueous phase was extracted with DCM (4 x 5 mL) and the combined organic layer was washed once with brine, dried over Na₂SO₄ and the volatiles were removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (7:3 then 1:1 (v:v) cyclohexane/ethyl acetate) afforded the desired product as a colourless oil (0.12 g, > 99%). R_f = 0.12 (cyclohexane/ethyl acetate 1:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.03 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 1H), 7.93 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (ddd, ³*J* = 8.1 Hz, ³*J* = 6.6 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 2H), 7.40 (dd, ³*J* = 8.5 Hz, ³*J* = 1.1 Hz, 1H), 7.37 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (ddt, ³*J* = 8.8 Hz, ³*J* = 6.7 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 2H), 4.34 (d, ²*J* = 11.6 Hz, 1H), 3.89 (d, ²*J* = 14.0 Hz, 1H), 3.48 (d, ²*J* = 13.9 Hz, 1H), 3.25 (d, ²*J* = 11.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 134.67, 134.66, 133.70, 133.55, 132.12, 131.60, 128.98, 128.91, 128.73, 128.64, 128.59, 128.44, 127.73, 127.23, 127.01, 126.87, 126.72, 126.56, 126.48, 126.19, 56.72, 54.26.

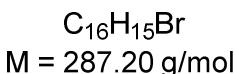
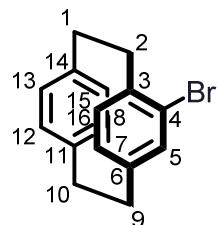
GC-LRMS (EI, *m/z*): calcd for C₂₂H₁₆OS [M]⁺: 328.09; found: 328.10.

Experimental part

These data are consistent with those reported earlier.^[433]

Preparation of planar chiral sulfoxides 5k to 5p

4-Bromo[2.2]paracyclophane 29



This compound was prepared according to the literature procedure^[312] starting from [2.2]paracyclophane **28** (0.98 g, 4.7 mmol), and was obtained as a colourless solid (1.1 g, 4.0 mmol, 85%). $R_f = 0.65$ (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

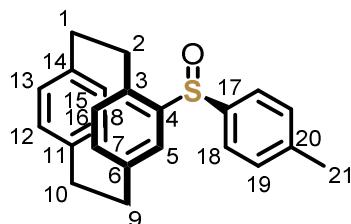
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.17 (dd, $^3J = 7.8 \text{ Hz}$, $^4J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.57 (dd, $^3J = 7.8 \text{ Hz}$, $^4J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.52 (m, 2H), 6.48 (dd, $^3J = 7.9 \text{ Hz}$, $^4J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.46 (dd, $^3J = 7.7 \text{ Hz}$, $^4J = 2.4 \text{ Hz}$, 2H), 3.47 (ddd, $^2J = 13.4 \text{ Hz}$, $^3J = 10.2 \text{ Hz}$, $^3J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.20 (ddd, $^2J = 13.1 \text{ Hz}$, $^3J = 10.2 \text{ Hz}$, $^3J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.15 – 3.01 (m, 4H), 2.96 – 2.88 (m, 1H), 2.83 (ddd, $^2J = 13.4 \text{ Hz}$, $^3J = 10.5 \text{ Hz}$, $^3J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ = 141.75, 139.46, 139.24, 137.38, 135.18, 133.44, 133.16, 133.04, 132.38, 131.60, 128.82, 127.10, 35.99, 35.62, 34.96, 33.62.

GC-LRMS (EI, m/z): calcd for $C_{16}H_{15}Br$ [M] $^{+}\cdot$: 286.04; found: 286.00.

These data are consistent with those reported earlier.^[434]

(S_s)-4-*p*-Toluenesulfinyl[2.2]paracyclophane 5k



This compound was prepared according to a slightly modified literature procedure.^[313]

4-Bromo[2.2]paracyclophane **29** (1.0 eq., 0.80 g, 2.8 mmol) was dissolved in THF (5.7 mL). The solution was cooled to -78 °C and *n*-butyllithium (1.1 eq., 1.5 M, 1.9 mL, 2.9 mmol) was added

Experimental part

dropwise. The mixture was stirred at the same temperature for 15 min, and was then transferred *via* canula onto a -78 °C pre-cooled solution of (*S*_s)-(-)-menthyl *p*-toluenesulfinate **4** (1.0 eq., 0.82 g, 2.8 mmol) in toluene (19 mL). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 2 h and allowed to reach room temperature over 15 h. Water (15 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and the volatiles were removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (9:1 (v:v) cyclohexane/ethyl acetate) allowed to isolate both diastereomers of the desired product.

The (**S_s,R_p**) diastereomer was obtained as a colourless solid (0.26 g, 0.75 mmol, 27%, d.r. > 98/2). **R_f** = 0.29 (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.39 (d, ³J_{H18-H19} = 8.2 Hz, 2H, H18), 7.25 (d, ³J_{H19-H18} = 8.5 Hz, 2H, H19), 6.79 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H), 6.60 – 6.52 (m, 4H), 6.46 (d, ³J = 7.3 Hz, 1H), 6.38 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H), 3.85 (ddd, ²J = 13.2 Hz, ³J = 10.6 Hz, ³J = 2.6 Hz, 1H), 3.37 (ddd, ²J = 12.8 Hz, ³J = 10.6 Hz, ³J = 5.0 Hz, 1H), 3.22 – 2.92 (m, 5H), 2.80 (ddd, ²J = 13.2 Hz, ³J = 10.7 Hz, ³J = 5.0 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H, H21).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 142.17, 141.45, 141.19 (C20), 140.92 (C17), 140.84, 140.11, 139.25, 137.70, 136.72, 133.29, 132.84, 132.73, 132.71, 132.59, 129.76 (C19), 125.33 (C18), 35.69, 35.33, 35.04, 33.07, 21.53 (C21).

The (**S_s,S_p**) diastereomer was obtained as a colourless solid (0.40 g, 1.1 mmol, 41%, d.r. > 98/2). **R_f** = 0.18 (cyclohexane/ethyl acetate 8:2).

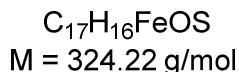
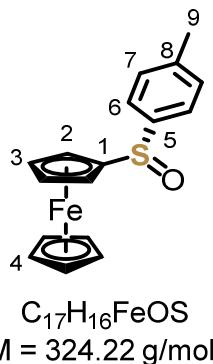
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.37 (d, ³J_{H18-H19} = 8.2 Hz, 2H, H18), 7.15 (d, ³J_{H19-H18} = 8.0 Hz, 2H, H19), 7.11 (d, ⁴J = 1.9 Hz, 1H), 6.96 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H), 6.60 (dd, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, 2H), 6.52 (t, ⁴J = 1.1 Hz, 2H), 6.44 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H), 3.52 – 3.47 (m, 1H), 3.34 (ddd, ²J = 13.2 Hz, ³J = 10.2 Hz, ³J = 5.4 Hz, 1H), 3.21 – 3.04 (m, 5H), 2.87 (ddd, ²J = 13.8 Hz, ³J = 10.6 Hz, ³J = 5.4 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H, H21).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 144.49, 142.32 (C20), 142.02, 141.46 (C17), 139.76, 139.12, 136.70, 135.91, 135.50, 133.22, 133.19, 133.09, 131.67, 130.03 (C19), 127.98, 125.84 (C18), 35.41, 35.33, 34.80, 33.08, 21.49 (C21).

These data are consistent with those reported earlier.^[313]

Experimental part

(S_s)-Ferrocenyl *p*-tolyl sulfoxide 5l



This compound was prepared according to a slightly modified literature procedure.^[435]

Ferrocene (1.0 eq., 2.0 g, 11 mmol) and potassium *tert*-butoxide (0.12 eq., 0.14 g, 1.2 mmol) were dissolved in THF (90 mL). The solution was cooled to -78 °C and *tert*-butyllithium (2.0 eq., 1.7 M, 12 mL, 21 mmol) was added dropwise over 20 min. The mixture was stirred at -78 °C for 80 min and then the cooling bath was removed. The dark red mixture was further stirred at 20 °C for 90 min before being cooled again to -55 °C and cannulated onto a -55 °C pre-cooled solution of (S_s)-(-)-menthyl *p*-toluenesulfinate **4** (1.0 eq., 3.2 g, 11 mmol) in THF (55 mL). The reaction mixture was stirred at -55 °C for 1 h. Then, water (90 mL) was added directly to the cold mixture. The cooling bath was subsequently removed. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 times). The combined organic phases were washed once with brine, dried over Na₂SO₄ and the volatiles were removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (8:2 (v:v) cyclohexane/ethyl acetate) gave ~2.6 g (75% yield) of the desired product with 98.4% ee. Recrystallisation from a 1:1 (v:v) mixture of heptane and ethyl acetate afforded the desired product as a yellow crystalline solid (2.1 g, 6.3 mmol, 59%) with 99.8% ee. *R*_f = 0.23 (DCM/ethyl acetate 95:5).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.52 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H), 4.61 (dt, ³J = 2.4 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H), 4.37 (s, 5H, H4), 4.37 – 4.35 (m, 2H), 4.32 (dt, ³J = 2.5 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H, H9).

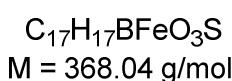
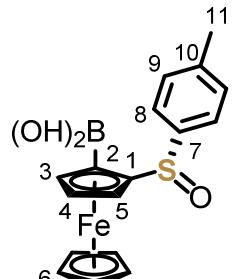
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 143.10, 141.17, 129.78, 124.52, 94.78 (C1), 70.16, 70.07 (C4), 67.97, 65.42, 21.53 (C9).

HPLC (ODH column, Hex/*i*-PrOH 90/10, 0.5 mL/min, 35 °C): t_r = 22.05 min (0.1%), t_r = 54.63 min (99.9%).

These data are consistent with those reported earlier.^[315]

Experimental part

(S_s, S_p)-2-(Borono)-1-(*p*-toluenesulfinyl)ferrocene 31



This compound was prepared according to the literature procedure^[321] starting from sulfoxide **(S_s)-5I** (2.0 g, 6.3 mmol), and was obtained as an orange solid (2.3 g) which was not analytically pure. It was nevertheless engaged without further purification in the subsequent Suzuki-Miyaura couplings.

Spectral data for compound **(S_s, S_p)-31**:

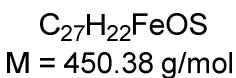
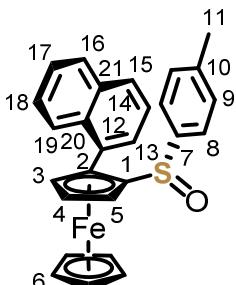
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.39 (d, ³J_{H8-H9} = 8.0 Hz, 2H, H8), 7.18 (d, ³J_{H9-H8} = 8.0 Hz, 2H, H9), 4.83 (dd, ³J = 2.6 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H), 4.72 – 4.69 (m, 1H), 4.62 – 4.60 (m, 1H, H4), 4.45 (s, 5H, H6), 2.32 (s, 3H, H11).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 142.00 (C7), 141.29 (C10), 130.01 (C9), 124.34 (C8), 97.23 (C1), 77.72, 73.85, 73.38 (C4), 71.03 (C6), 70.04, 21.43 (C11).

¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ = 30.94 (s).

These data are consistent with those reported earlier.^[321]

(S_s, S_p)-2-(1-Naphthyl)-1-(*p*-toluenesulfinyl)ferrocene 5m



This compound was prepared according to the literature procedure^[321] starting from crude boronic acid **(S_s, S_p)-31** (0.80 g, 1.6 mmol), and was obtained as a dark yellow solid (0.64 g, 1.4 mmol, 87%, d.r. > 98/2). **R_f** = 0.47 (DCM/ethyl acetate 95:5).

Experimental part

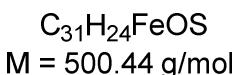
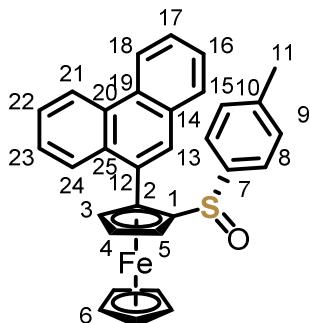
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.24 (dd, ³J_{H13-H14} = 7.1 Hz, ⁴J_{H13-H15} = 1.2 Hz, 1H, H13), 7.82 (d, ³J_{H15-H14} = 8.3 Hz, 1H, H15), 7.77 (d, ³J_{H16-H17} = 8.2 Hz, 1H, H16), 7.56 (dd, ³J = 8.2 Hz, ³J = 7.1 Hz, 1H, H14), 7.46 (d, ³J_{H19-H18} = 8.5 Hz, 1H, H19), 7.35 (ddd, ³J_{H17-H16} = 8.1 Hz, ³J_{H17-H18} = 6.7 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, H17), 7.28 (d, ³J_{H8-H9} = 8.2 Hz, 2H, H8), 7.20 (ddd, ³J_{H18-H19} = 8.3 Hz, ³J_{H18-H17} = 6.8 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, H18), 6.94 (d, ³J_{H9-H8} = 7.7 Hz, 2H, H9), 4.64 (dd, ³J = 2.5 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H), 4.56 (t, ³J = 2.6 Hz, 1H, H4), 4.50 (dd, ³J = 2.6 Hz, ³J = 1.4 Hz, 1H), 4.37 (s, 5H, H6), 2.20 (s, 3H, H11).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 140.49 (C7), 140.37 (C10), 133.43 (C20), 133.31 (C21), 131.44 (C12), 131.31 (C13), 128.87 (C9), 128.27 (C15), 128.03 (C16), 125.77 (C19), 125.70 (C18), 125.43 (C17), 124.93 (C14), 124.51 (C8), 96.35 (C1), 89.60 (C2), 73.96, 71.16 (C6), 68.92, 68.68 (C4), 21.30 (C11).

HPLC (ODH column, Hex/i-PrOH 90/10, 0.5 mL/min, 35 °C): t_r = 33.69 min (0.2%), t_r = 41.08 min (99.8%).

These data are consistent with those reported earlier.^[320]

(S_s, S_p)-2-(9-Phenanthrenyl)-1-(*p*-toluenesulfinyl)ferrocene 5n



This compound was prepared according to the literature procedure^[321] starting from crude boronic acid (**S_s, S_p-31**) (0.50 g, 1.4 mmol), and was obtained as an orange solid (0.49 g, 0.97 mmol, 72%). **R_f** = 0.18 (3:1:1 cyclohexane/diethyl ether/DCM).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.68 (d, ³J = 8.7 Hz, 1H), 8.64 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H, H13), 8.07 (dd, ³J = 7.4 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.54 (ddd, ³J = 8.2 Hz, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H), 7.50 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 – 7.32 (m, 1H), 7.30 (d, ³J_{H8-H9} = 8.3 Hz, 2H, H8), 6.89 (d, ³J_{H9-H8} = 7.6 Hz, 2H, H9), 4.63 (dd, ³J_{H3-H4} = 2.5 Hz, ⁴J_{H3-H5} = 1.4 Hz, 1H, H3), 4.58 (t, ³J_{H4-H3/H5} = 2.6 Hz, 1H, H4), 4.54 (dd, ³J_{H5-H4} = 2.7 Hz, ⁴J_{H5-H3} = 1.4 Hz, 1H, H5), 4.43 (s, 5H, H6), 2.19 (s, 3H, H11).

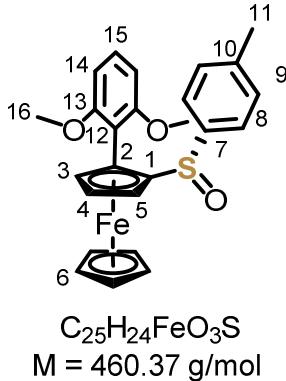
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 140.49, 140.43, 132.32, 132.12, 131.28, 130.37, 130.00, 129.97, 129.00, 128.82 (C9), 126.92, 126.80, 126.60, 126.23, 126.10, 124.64 (C8), 122.52, 122.48, 96.75 (C1), 90.04 (C2), 74.01 (C3), 71.13 (C6), 68.73, 68.69, 21.28 (C11).

GC-LRMS (EI, *m/z*): calcd for C₃₁H₂₄FeS [M-O]⁺: 484.09; found: 484.10.

These data are consistent with those reported earlier.^[321]

Experimental part

(S_s, S_p)-2-(2,6-Dimethoxyphenyl)-1-(*p*-toluenesulfinyl)ferrocene 5o



The preparation of this compound was adapted from the literature procedure.^[321]

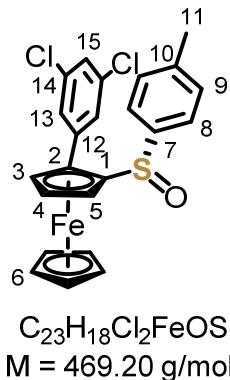
Crude (**S_s, S_p**)-2-(borono)-1-(*p*-tolylsulfinyl)ferrocene **31** (1.0 eq., 0.50 g, 1.4 mmol), 2-iodo-1,3-dimethoxybenzene (1.2 eq., 0.43 g, 1.6 mmol) and Pd(dppf)Cl₂ (10 mol%, 0.11 g, 0.13 mmol) were added as solids. Toluene (22 mL) and aqueous sodium hydroxide (2.0 eq., 3.0 M, 0.9 mL, 2.7 mmol) were added. The orange mixture was stirred at 110 °C for 15 h. After cooling down to room temperature, the volatiles were removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (2:1:1 (v:v:v) pentane/diethyl ether/DCM) afforded the desired product as a yellow solid (0.16 g, 0.35 mmol, 26%). R_f = 0.29 (2:1:1 pentane/ethyl acetate/DCM).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.81 (d, ³J_{H8-H9} = 8.2 Hz, 2H, H8), 7.37 (d, ³J_{H9-H8} = 7.8 Hz, 2H, H9), 7.28 (t, ³J_{H15-H14} = 8.4 Hz, 1H, H15), 6.63 (d, ³J_{H14-H15} = 8.3 Hz, 2H, H14), 4.74 (dd, ³J_{H3-H4} = 2.6 Hz, ⁴J_{H3-H5} = 1.5 Hz, 1H, H3), 4.35 (t, ³J_{H4-H3/H5} = 2.7 Hz, 1H, H4), 4.08 (dd, ³J_{H5-H4} = 2.7 Hz, ⁴J_{H5-H3} = 1.5 Hz, 1H, H5), 4.03 (s, 5H, H6), 3.87 (s, 6H, H16), 2.47 (s, 3H, H11).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 158.39 (C13), 141.69 (C7), 141.17 (C10), 129.24 (C9), 129.04 (C15), 125.63 (C8), 111.64 (C12), 104.42 (C14), 94.81 (C1), 80.43 (C2), 74.52 (C3), 70.84 (C6), 68.26 (C4), 66.80 (C5), 55.78 (C16), 21.63 (C11).

HRMS (ESI, *m/z*): calcd for C₂₅H₂₄FeO₃S⁺ [M]⁺: 460.0790; found: 460.0787.

(S_s, S_p)-2-(3,5-Dichlorophenyl)-1-(*p*-toluenesulfinyl)ferrocene 5p



The preparation of this compound was adapted from the literature procedure.^[321]

Experimental part

Crude (*S_s,S_p*)-2-(borono)-1-(*p*-tolylsulfinyl)ferrocene **31** (1.0 eq., 0.80 g, 1.6 mmol) was dissolved in toluene (14 mL). NaOH (5.1 eq., 2.0 M, 4.2 mL, 8.4 mmol) and 3,5-dichloroiodobenzene (1.2 eq., 0.55 mg, 2.0 mmol) were added. The brown mixture was degassed for 20 min, and PdCl₂(dppf) (2.1 mol%, 25 mg, 0.03 mmol) was subsequently added as a solid. The reaction mixture was stirred at 110 °C for 18 h. At room temperature, DCM and water were added. The organic phase was washed twice with water and once with brine, dried over Na₂SO₄ and the volatiles were removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (95:5 (v:v) DCM/ethyl acetate) afforded the desired product as a dark yellow solid (0.47 g, 1.0 mmol, 61%, d.r. > 98/2). *R_f* = 0.59 (DCM/ethyl acetate 95:5).

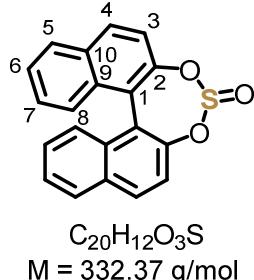
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.63 (d, ³*J* = 1.9 Hz, 2H, H13), 7.55 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (d, ³*J* = 7.9 Hz, 2H), 7.21 (t, ³*J* = 1.9 Hz, 1H, H15), 4.67 (dd, ³*J* = 2.6 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1H), 4.48 (t, ³*J* = 2.7 Hz, 1H, H4), 4.36 (dd, ³*J* = 2.7 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 5H, H6), 2.38 (s, 3H, H11).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 141.22, 139.92, 139.92, 134.52 (C14), 129.41, 128.07 (C13), 127.05 (C15), 125.25, 93.54 (C1), 86.13 (C2), 71.78, 71.61 (C6), 71.54, 69.78 (C4), 21.51 (C11).

HRMS (ESI, *m/z*): calcd for C₂₃H₁₈Cl₂FeOS⁺ [M]⁺: 467.9799; found: 467.9799.

Preparation of sulfite and sulfilimine derivatives

Dinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxathiepine 4-oxide 35



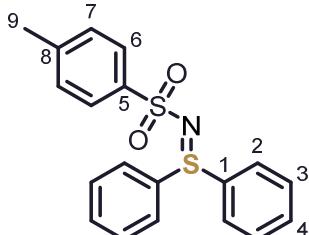
This compound was prepared according to the literature procedure^[324] starting from racemic BINOL (500 mg, 1.75 mmol), and was obtained as a colourless solid (0.40 mg, 1.2 mmol, 70%). *R_f* = 0.87 (DCM).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.05 (t, ³*J* = 8.5 Hz, 2H), 7.99 (dd, ³*J* = 8.1 Hz, ⁴*J* = 3.2 Hz, 2H), 7.65 – 7.48 (m, 6H), 7.41 – 7.32 (m, 2H).

These data are consistent with those reported earlier.^[324]

Experimental part

N-(*p*-Toluenesulfonyl)-*S,S*-diphenyl-sulfilimine 37



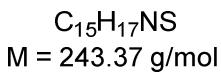
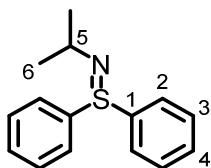
This compound was prepared according to the literature procedure^[436] starting from diphenyl sulfide (10 mL, 59.6 mmol), and was obtained as a white solid (18.1 g, 50.9 mmol, 85%). R_f = 0.21 (cyclohexane/ethyl acetate 1:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.74 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H), 7.65 – 7.59 (m, 4H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 4H), 7.14 (d, ³J = 7.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H, H9).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 141.76, 141.56, 136.79, 132.40, 130.00, 129.27, 127.40, 126.46, 21.53 (C9).

These data are consistent with those reported earlier.^[436]

N-(*iso*-Propyl)-*S,S*-diphenyl-sulfilimine 40



Diphenyl sulfoxide **5b** (1.0 eq., 2.0 g, 9.9 mmol) was dissolved in DCM (20 mL). The reaction mixture was cooled to -78 °C and triflic anhydride (1.1 eq., 1.8 mL, 11 mmol) was added. After 80 min at -78 °C, *iso*-propylamine (2.0 eq., 1.7 mL, 19.8 mmol) was added dropwise. The mixture was further stirred at -78 °C for 1 h and the cooling bath was then removed. The mixture was stirred at 20 °C for 15 h. An aqueous saturated solution of NaHCO₃ was added. The phases were separated, and the organic layer was washed once with an aqueous saturated solution of Na₂CO₃. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and the volatiles were removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (99:1 (v:v) ethyl acetate/triethylamine) afforded the desired product, still containing significant amounts of triflate salts according to ¹⁹F NMR analysis. Thus, the product was re-dissolved in diethyl ether, washed twice with an aqueous saturated solution of Na₂CO₃. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and the volatiles were removed under reduced pressure. The desired product was obtained as a yellow oil (1.2 g, 4.9 mmol, 49%). R_f = 0.20 (ethyl acetate).

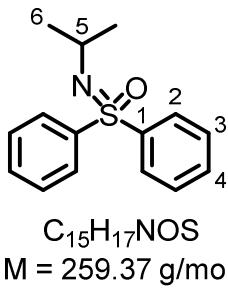
Experimental part

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.60 – 7.53 (m, 4H, H2), 7.46 – 7.37 (m, 6H, H3 and H4), 3.39 (sept, $^3J_{H5-H6}$ = 6.3 Hz, 1H, H5), 1.06 (d, $^3J_{H6-H5}$ = 6.3 Hz, 6H, H6).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 143.14 (C1), 130.30 (C4), 129.15 (C3), 127.68 (C2), 52.18 (C5), 26.99 (C6).

These data are consistent with those reported earlier.^[330]

***N*-(*iso*-Propyl)-*S,S*-diphenyl-sulfoximine 42**



Under air, sulfilimine **40** (1.0 eq., 0.15 mg, 0.62 mmol) was dissolved in ethanol (6 mL) and K₂CO₃ (2.9 eq., 0.25 mg, 1.8 mmol) was added as a solid. The mixture was cooled to 0 °C and *m*-CPBA (1.6 eq., 0.24 g, 0.97 mmol) was added portionwise. After complete addition, the ice bath was removed, and the mixture was stirred at 20 °C for 23 h. The solvent was removed under reduced pressure and water was added, followed by DCM. The aqueous phase was extracted with DCM (3 times). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and the volatiles were removed under reduced pressure. Column chromatography on basic alumina (92:8 (v:v) cyclohexane/ethyl acetate) afforded the desired product (75 mg, 0.29 mmol, 47%) as a white crystalline solid. **R_f** = 0.35 (cyclohexane/ethyl acetate 9:1).

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 8.00 – 7.91 (m, 4H, H2), 7.54 – 7.43 (m, 6H, H3 and H4), 3.37 (sept, $^3J_{H5-H6}$ = 6.3 Hz, 1H, H5), 1.21 (d, $^3J_{H6-H5}$ = 6.3 Hz, 6H, H6).

¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ = 142.04 (C1), 132.54 (C4), 129.40 (C2), 128.90 (C3), 46.77 (C5), 26.99 (C6).

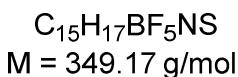
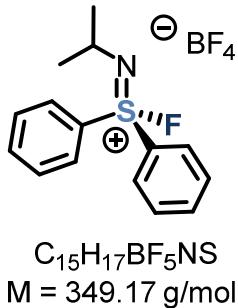
GC-LRMS (EI, *m/z*): calcd for C₁₄H₁₄NOS [M-CH₃]⁺: 244.08; found: 244.10.

HRMS (ESI, *m/z*): calcd for C₁₅H₁₈NOS [M+H]⁺: 260.1104; found: 260.1112.

IR ν (cm⁻¹) 3062, 2961, 2924, 2866, 1447, 1242, 1135, 1091, 726, 593, 556.

Experimental part

N-(*iso*-propyl)-*S*-fluoro-diphenyl-iminosulfonium tetrafluoroborate **43**[BF₄]



In an argon-filled glovebox, sulfilimine **40** (1.0 eq., 20 mg, 0.082 mmol) was dissolved in CD₂Cl₂ (0.7 mL) in a PTFE vial. The solution was cooled to -30 °C and XeF₂ (1.0 eq., 15 mg, 0.089 mmol) was added as a solid. The mixture was allowed to reach room temperature and was stirred for 1 h. The mixture was cooled again to -30 °C, and -30 °C pre-cooled boron trifluoride etherate (0.96 eq., 10 μ L, 0.079 mmol) was added dropwise. The orange solution was allowed to reach room temperature over 1 h. Hexane was added, causing the separation of the mixture into two layers: one colourless top layer and one dark orange layer at the bottom. The top layer was decanted using a pipette and the bottom layer was washed once more with hexane. The remaining orange material was dried under reduced pressure, affording a 45:55 mixture of the desired product and an unidentified byproduct as an orange solid (mass undetermined). Further attempts to isolate the pure product proved unsuccessful.

Spectral data for the cation of **43**[BF₄]:

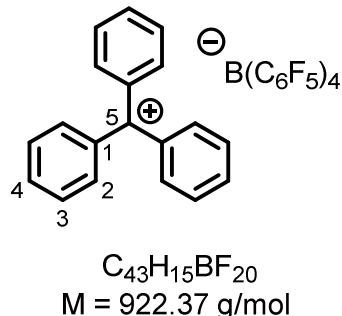
¹⁹F NMR (376 MHz, CD₂Cl₂) δ = 49.21 (d, J = 6.4 Hz)

Unreported **¹H NMR** or **¹³C NMR** signals could not be undoubtedly matched with the described product.

Experimental part

III - Experimental details for Chapter 3

Tritylum tetrakis(pentafluorophenyl)borate



This compound was prepared according to a slightly modified literature procedure.^[437]

In an argon-filled glovebox, trityl chloride (1.0 eq., 0.95 g, 3.4 mmol) and potassium tetrakis(pentafluorophenyl)borate (1.0 eq., 2.5 g, 3.5 mmol) were charged in a Schlenk flask. DCM (20 mL) was added, and the bright orange suspension was stirred at 20 °C for 17 h. The reaction mixture was filtered using a Schlenk-fritted glass filter, giving a clear orange solution. The volatiles were removed under vacuum. The obtained residue was dissolved in DCM (3 mL), and pentane (10 mL) was added. The biphasic mixture was vigorously stirred for 5 min. The mixture decanted into 2 phases: one dark red bottom phase and a yellow top phase. The top phase was removed using a cannula, and DCM (3 mL) was added to the remaining bottom layer, as well as pentane (20 mL). The mixture was vigorously stirred until precipitation of a yellow solid. The yellow supernatant was discarded. The latter dissolution-precipitation-decantation step was repeated once using the same amounts of solvents. The remaining yellow solid was washed further using pentane (5 mL). The volatiles were evaporated under vacuum, giving the desired product (2.9 g, 3.1 mmol, 91%) as a fine yellow powder.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.25 (tt, ³J_{H4-H3} = 7.5 Hz, ⁴J_{H4-H2} = 1.3 Hz, 3H, H4), 7.86 (dd, ³J_{H3-H2} = 8.4 Hz, ³J_{H3-H4} = 7.5 Hz, 6H, H3), 7.62 (dd, ³J_{H2-H3} = 8.4 Hz, ⁴J_{H2-H4} = 1.4 Hz, 6H, H2).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 210.91 (C5), 143.83 (C4), 142.60, 139.98 (C1), 130.84.

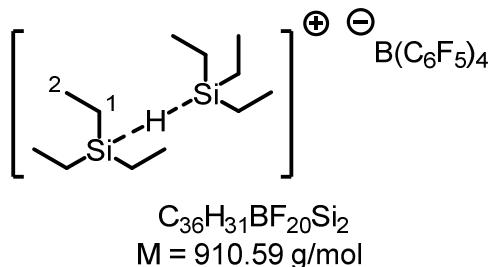
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -132.49 – -132.68 (m, 8F, *o*-C₆F₅), -163.05 (t, ³J_{F-F} = 20.6 Hz, 4F, *p*-C₆F₅), -166.83 (t, ³J_{F-F} = 19.8 Hz, 8F, *m*-C₆F₅).

¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ = -16.79 (s).

These data are consistent with those reported earlier.^[437]

Experimental part

Triethylsilylum tetrakis(pentafluorophenyl)borate triethylsilane complex



In an argon-filled glovebox, triethylsilylum tetrakis(pentafluorophenyl)borate (1.0 eq., 0.22 mg, 0.24 mmol) and triethylsilane (39 eq., 1.1 g, 1.5 mL, 9.3 mmol) were mixed in a glass vial. The vial was sealed, and the mixture was stirred at 20 °C for 20 h. The initially yellow powder was replaced by a very pale yellow solid, which was washed with pentane (3 x 2 mL) and dried in vacuum to afford the desired compound as the triethylsilane complex (0.21 g, 0.23 mmol, 98 %). Dissolving the latter solid in any solvent that coordinates the Et_3Si^+ cation will result in displacement of triethylsilane which bubbles off the solution.^[438]

In the following NMR data, the compound that is actually observed is the triethylsilylum tetrakis(pentafluorophenyl)borate C_6D_6 complex.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta = 1.10 - 0.80$ (m, 9H, H2), 0.48 (t, $^3J_{\text{H}1-\text{H}2} = 8.0$ Hz, 6H, H1).

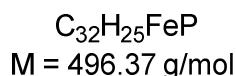
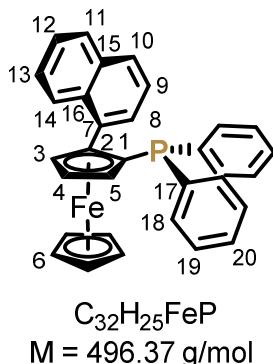
$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, C_6D_6) $\delta = -132.07 - -132.28$ (m, 8F, *o*- C_6F_5), -161.22 – -161.55 (m, 4F, *p*- C_6F_5), -165.49 – -165.88 (m, 8F, *m*- C_6F_5)

$^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, C_6D_6) $\delta = -16.08$ (s).

These data are consistent with those reported earlier.^[438]

Preparation of phosphine 46a, corresponding fluorophosphonium salt and assessment in catalysis

(S_p) -2-(1-Naphthyl)-1-(diphenylphosphanyl)ferrocene 46a



This compound was prepared according to the literature procedure^[320] starting from sulfoxide (S_s, S_p)-5m (0.75 g, 1.7 mmol), and was obtained as an orange amorphous solid (0.57 g, 1.1 mmol, 69%). $R_f = 0.22$ (98:2 pentane/diethyl ether).

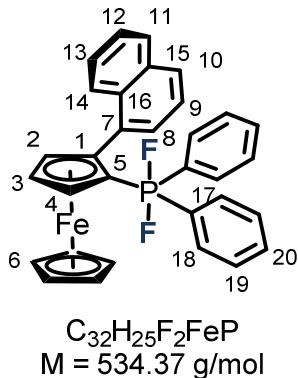
Experimental part

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.44 – 8.38 (m, 1H), 7.89 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 2H), 7.67 – 7.55 (m, 3H), 7.46 – 7.41 (m, 3H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.01 – 6.91 (m, 5H), 4.79 – 4.77 (m, 1H), 4.60 – 4.57 (m 1H), 4.18 (s, 5H), 3.98 – 3.93 (m, 1H).

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ = -22.15 (s).

These data are consistent with those reported earlier.^[439]

(S_p)-2-(1-Naphthyl)-1-(difluorodiphenyl- λ^5 -phosphanyl)ferrocene 47a



In an argon-filled glovebox, phosphine (**S_p-46a**) (1.0 eq., 0.10 g, 0.20 mmol) was dissolved in DCM (1 mL) in a Schlenk tube. A solution of XeF₂ (1.0 eq., 34 mg, 0.20 mmol) in DCM (1 mL) was added dropwise to the stirred solution of phosphine, leading to immediate gas evolution. After 2 min, no bubbling was observed anymore. The volatiles were removed under reduced pressure. The desired product was obtained as an orange amorphous solid (0.11 g, > 99%).

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ = 8.03 (d, ³J_{H8-H9} = 7.0 Hz, 1H, H8), 7.83 (d, ³J_{H10-H9} = 8.3 Hz, 1H, H10), 7.81 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (m, 4H), 7.52 (t, ³J_{H9-H8/H10} = 7.7 Hz, 1H, H9), 7.40 (t, ³J = 7.3 Hz, 2H), 7.37 – 7.24 (m, 6H), 7.09 (t, ³J = 7.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H, H4), 4.73 – 4.62 (m, 1H, H3), 4.47 (s, 1H, H2), 4.19 (s, 5H, H6).

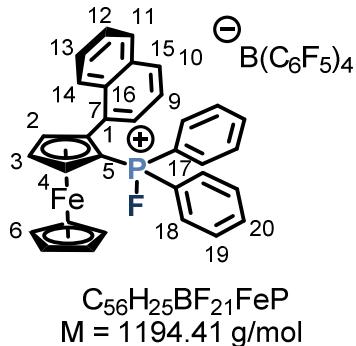
¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 137.57, 137.34, 136.44, 134.86 – 134.45 (m), 133.08, 131.44, 129.93 (C8), 128.27, 127.97, 127.50 (C10), 126.68, 125.55 (d, *J* = 3.8 Hz), 125.14 (C9), 95.29, 76.61 (d, ³J_{C2-P} = 15.8 Hz, C2), 76.31 – 75.84 (m, C4), 70.97 (C6), 70.84 (d, ³J_{C3-P} = 14.5 Hz, C3).

³¹P NMR (202 MHz, CD₂Cl₂) δ = -50.66 (t, ¹J_{P-F} = 677.0 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, CD₂Cl₂) δ = -36.50 (d, ¹J_{F-P} = 677.5 Hz).

Experimental part

(S_p)-2-(1-Naphthyl)ferrocenyl)-fluorodiphenylphosphonium tetrakis(pentafluorophenyl)borate 48a[B(C₆F₅)₄]



In an argon-filled glovebox, difluorophosphorane (**S_p-47a**) (1.0 eq., 53 mg, 0.099 mmol) was dissolved in toluene (3.5 mL). Solid [Et₃Si•HSiEt₃][B(C₆F₅)₄] (1.0 eq., 92 mg, 0.10 mmol) was added and the mixture was stirred rapidly at 20 °C for 2 h. As the stirring was stopped, the solution separated into two layers: one orange top layer and a dark red bottom layer. Toluene (1 mL) was added, and the mixture was briefly shaken. The orange top layer was decanted using a pipette. The dark red bottom layer was washed with pentane (2 mL), diluted with DCM (1 mL) and washed with pentane (2 x 1 mL), causing precipitation of a dark red solid, which was washed with pentane (2 x 1 mL). The volatiles were removed under reduced pressure to afford the desired product as a dark red amorphous solid (82 mg, 0.069 mmol, 69%).

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ = 7.95 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.0, 2.7 Hz, 1H), 7.80 – 7.68 (m, 5H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.24 (s, 1H, H3), 4.78 (s, 5H, H6), 4.67 (s, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 148.54 (dm, $^1J_{C-F}$ = 240.6 Hz, *o*-C₆F₅), 138.62 (dm, $^1J_{C-F}$ = 240.4 Hz, *p*-C₆F₅), 137.22 (dd, J = 178.0, 2.4 Hz), 136.67 (dm, $^1J_{C-F}$ = 245.8 Hz, *m*-C₆F₅), 133.27 (d, J = 21.3 Hz), 132.72 (d, J = 12.9 Hz), 131.78 (d, J = 13.0 Hz), 130.77 (d, J = 14.2 Hz), 130.42, 130.15, 129.55, 129.32 (d, J = 28.5 Hz), 128.88, 127.30, 126.75, 125.11, 124.69, 95.25 (d, J = 14.1 Hz), 80.75 (d, J = 13.4 Hz), 77.12 (d, J = 19.6 Hz), 75.87 (d, J = 14.7 Hz), 72.89 (C6).

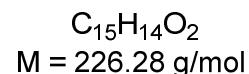
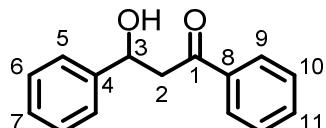
³¹P NMR (202 MHz, CD₂Cl₂) δ = 104.01 (d, $^1J_{P-F}$ = 999.7 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, CD₂Cl₂) δ = -109.41 (d, $^1J_{F-P}$ = 999.3 Hz, F-P), -132.87 – -133.34 (m, 8F, *o*-C₆F₅), -163.73 (t, $^3J_{F-F}$ = 20.4 Hz, 4F, *p*-C₆F₅), -167.56 (t, $^3J_{F-F}$ = 19.4 Hz, 8F, *m*-C₆F₅).

¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂) δ = -16.69 (s).

Experimental part

3-Hydroxy-1,3-diphenylpropan-1-one



In an argon-filled glovebox, fluorophosphonium salt (*S_p*)-48a (1 mol%, 3 mg, 2.5 μmol) was dissolved in DCM (0.6 mL). Benzaldehyde (1.0 eq., 26 μL , 0.25 mmol) was added, followed by methyldiphenyl[(1-phenylethenyl)oxy]silane (1.2 eq., 97 mg, 0.31 mmol). The mixture was stirred at 20 °C for 67 h. The volatiles were removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (8:2 (v:v) pentane/diethyl ether) afforded a good amount (> 30 mg) of the desired product as an off-white solid, still containing a non-negligible amount of H-grease. The solid was thus taken up in diethyl ether and filtered through a short pad of silica gel using diethyl ether as eluent. Only 3 mg of a yellow gum were obtained. The following NMR data are those obtained right after the purification by column chromatography. R_f = 0.62 (8:2 pentane/ethyl acetate).

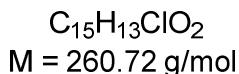
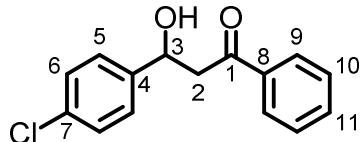
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.99 – 7.93 (m, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 4H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 5.36 (t , $^3J_{H_3-H_2}$ = 6.1 Hz, 1H, H3), 3.58 (bs, 1H, -OH), 3.38 (d, $^3J_{H_2-H_3}$ = 6.0 Hz, 2H, H2).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 200.36 (C1), 143.07, 136.71, 133.82, 128.86, 128.73, 128.31, 127.84, 125.90, 70.20 (C3), 47.54 (C2).

HPLC (ODH column, Hex/*i*-PrOH 90/10, 0.5 mL/min, 35 °C): t_r = 21.06 min (50.2%), t_r = 23.75 min (49.8%).

These data are consistent with those reported earlier.^[440]

3-(4-Chlorophenyl)-3-hydroxy-1-phenylpropan-1-one



In an argon-filled glovebox, fluorophosphonium salt (*S_p*)-48a (1 mol%, 3 mg, 2.5 μmol) was dissolved in DCM (0.6 mL). 4-chlorobenzaldehyde (1.0 eq., 36 mg, 0.26 mmol) was added, followed by methyldiphenyl[(1-phenylethenyl)oxy]silane (1.2 eq., 96 mg, 0.30 mmol). The mixture was stirred at 20 °C for 67 h. The volatiles were removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (8:2 (v:v) pentane/diethyl ether) afforded the desired product as an off-white solid (37 mg, 0.14 mmol, 55 %). R_f = 0.31 (8:2 pentane/ethyl acetate).

Experimental part

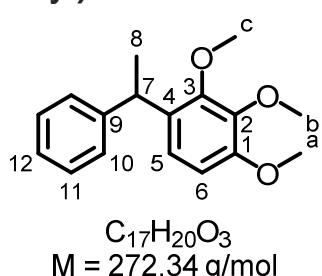
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.96 – 7.92 (m, 2H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 4H), 5.32 (td, J = 6.1 Hz, J = 5.2 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, H3), 3.70 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 200.06 (C1), 141.59, 136.53, 133.91, 133.44, 128.87, 128.81, 128.27, 127.29, 69.52 (C3), 47.35 (C2).

HPLC (ODH column, Hex/i-PrOH 90/10, 0.5 mL/min, 35 °C): t_r = 21.98 min (50.0%), t_r = 25.37 min (50.0%).

These data are consistent with those reported earlier.^[441]

1,2,3-Trimethoxy-4-(1-phenylethyl)benzene



In an argon-filled glovebox, a glass vial was charged with fluorophosphonium salt (**S_p**)-**48a[B(C₆F₅)₄]** (10 mol%, 7 mg, 5.9 μ mol), 1,2,3-trimethoxybenzene (1.0 eq., 11 mg, 0.065 mmol) and styrene (1.0 eq., 7 μ L, 0.061 mmol). The orange solution was stirred at 70 °C for 24 h. At room temperature, the solvent was evaporated and the crude residue was purified by column chromatography on silica gel (pentane to 95:5 (v:v) pentane:ethyl acetate), affording the desired product (12 mg, 0.044 mmol, 72%) as a colourless solid. R_f = 0.42 (pentane/ethyl acetate 9:1)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.30 – 7.20 (m, 4H), 7.18 – 7.13 (m, 1H, H12), 6.90 (d, $^3J_{H5-H6}$ = 8.6 Hz, 1H, H5), 6.65 (d, $^3J_{H6-H5}$ = 8.6 Hz, 1H, H6), 4.46 (q, $^3J_{H7-H8}$ = 7.2 Hz, 1H, H7), 3.86 (s, 3H, O-CH₃), 3.85 (s, 3H, O-CH₃), 3.63 (s, 3H, O-CH₃), 1.57 (d, $^3J_{H8-H7}$ = 7.3 Hz, 3H, H8).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 152.20, 151.67, 147.10, 142.42, 132.65, 128.31, 127.68, 125.85, 121.94, 107.11, 60.78 (O-CH₃), 60.76 (O-CH₃), 56.06 (O-CH₃), 38.00 (C7), 21.78 (C8).

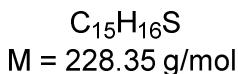
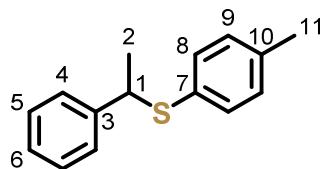
GC-LRMS (EI, m/z): calcd for C₁₂H₇Br₂Cl [M]⁺: 272.14; found: 272.19.

HPLC (ODH column, Hex/i-PrOH 99/1, 0.5 mL/min, 35 °C): t_r = 12.42 min (49.3%), t_r = 13.67 min (50.7%).

These data are consistent with those reported earlier.^[442]

Experimental part

(1-Phenylethyl)(*p*-tolyl)sulfide



In an argon-filled glovebox, fluorophosphonium salt (*S_p*)-48a (10 mol%, 7 mg, 5.9 μmol) was dissolved in fluorobenzene (0.12 mL) in a small glass vial. 4-Methylthiophenol (1.0 eq., 8 mg, 0.064 mmol) and styrene (1.0 eq., 7 μL , 0.061 mmol) were added. The resulting orange solution was stirred at 70 °C for 24 h. After cooling down to room temperature, the volatiles were removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (pentane) afforded the desired product as a colourless oil (12 mg, 0.053 mmol, 86%). R_f = 0.72 (9:1 pentane/ethyl acetate).

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.30 – 7.27 (m, 4H), 7.22 – 7.18 (m, 3H), 7.05 (d, 3J = 7.6 Hz, 2H), 4.28 (q, $^3J_{H1-H2}$ = 7.0 Hz, 1H, H1), 2.31 (s, 3H, H11), 1.62 (d, $^3J_{H2-H1}$ = 7.0 Hz, 3H, H2).

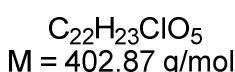
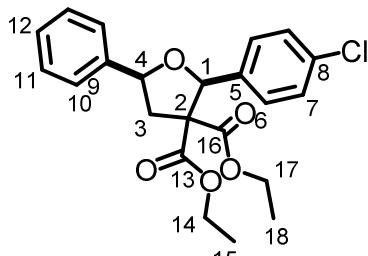
These data are consistent with those reported earlier.^[443]

In order to determine the e.r. value of this product, it was derivatised to the corresponding sulfone according to the following procedure.^[444] Under air, (1-phenylethyl)(*p*-tolyl)sulfide (1.0 eq., 12 mg, 0.053 mmol) was dissolved in DCM (0.25 mL). At 0 °C, *m*-CPBA (< 77%, 2.4 eq., 28 mg, 0.12 mmol) was added as a solid. After 30 min, DCM (1 mL) and an aqueous saturated NaHCO_3 solution (1 mL) were added. The aqueous phase was extracted with DCM (3 times). The combined organic phases were washed once with brine, dried over Na_2SO_4 and the volatiles were removed under reduced pressure. The crude product was filtered through a short pad of silica gel (6:4 (v:v) cyclohexane/ethyl acetate). After evaporation of the volatiles under reduced pressure, the product was obtained as a white solid.

HPLC (ADH column, Hex/*i*-PrOH 98/2, 0.5 mL/min, 35 °C): t_r = 49.21 min (48.8%), t_r = 54.63 min (51.2%).

Experimental part

Diethyl (5-(4-chlorophenyl)-2-phenyldihydrofuran-3,3(2H)-dicarboxylate



In an argon-filled glovebox, 1,1-diethyl 2-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylate (1.0 eq., 32 mg, 0.12 mmol), 4-chlorobenzaldehyde (1.9 eq., 32 mg, 0.23 mmol) and fluorophosphonium salt (**R_a**)-**51a[B(C₆F₅)₄]₂** (8 mol%, 20 mg, 0.010 mmol) were dissolved in DCM (0.6 mL). The resulting pink solution was stirred at 20 °C for 16 h, after which time NMR of the crude reaction mixture showed full conversion of the starting cyclopropane and a d.r. of 87:13. The volatiles were removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (97:3 (v:v) cyclohexane/ethyl acetate) afforded the desired product as a colourless oil (41 mg, 0.10 mmol, 83%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 1H, H8), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 5.74 (s, 1H, H4), 4.95 (dd, $^3J_{H1-H2}$ = 10.5 Hz, $^3J_{H1-H2'}$ = 6.2 Hz, 1H, H1), 4.44 – 4.18 (m, 2H, H14/H17), 3.76 (dq, 2J = 10.7 Hz, 3J = 7.1 Hz, 1H, H14/H17), 3.50 (dq, J = 10.8 Hz, 7.2 Hz, 1H, H14/H17), 3.00 (dd, $^2J_{H2-H2'}$ = 13.5 Hz, $^3J_{H2-H1}$ = 10.6 Hz, 1H, H2), 2.74 (dd, $^2J_{H2'-H2}$ = 13.5 Hz, $^3J_{H2'-H1}$ = 6.3 Hz, 1H, H2'), 1.30 (t, 3J = 7.1 Hz, 3H, H15/H18), 0.84 (t, 3J = 7.1 Hz, 3H, H15/H18).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 170.95 (C13/C16), 168.97 (C13/C16) 139.88, 136.42, 134.01, 128.76, 128.70, 128.33, 128.10, 126.71, 83.84, 80.06, 66.22, 62.07 (C14/C17), 61.77 (C14/C17), 43.03, 14.16 (C15/C18), 13.56 (C15/18).

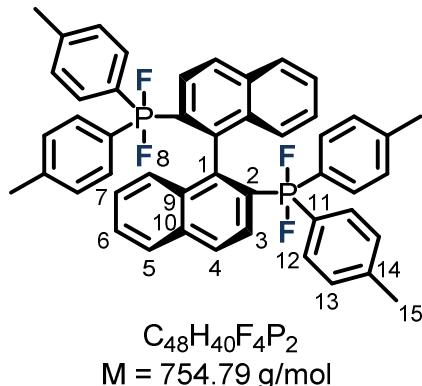
HRMS (ESI, m/z): calcd for C₂₂H₂₃ClNaO₅⁺ [M+H]⁺: 425.1126; found: 425.1120.

HPLC (ODH column, Hex/i-PrOH 98/2, 0.5 mL/min, 35 °C): t_r = 11.51 min (50.2%), t_r = 14.38 min (49.8%).

Experimental part

Preparation of bis(fluorophosphonium) salts 51 and assessment in catalysis

*(R_a)-2,2'-Bis(difluorodi-*p*-tolyl- λ^5 -phosphanyl)-1,1'-binaphthyl 50a*



In an argon-filled glovebox, (*R_a*)-*p*Tol-BINAP (1.0 eq., 30 mg, 0.044 mmol) was dissolved in DCM (0.5 mL). A solution of XeF₂ (2.1 eq., 16 mg, 0.095 mmol) in DCM (0.5 mL) was added dropwise, leading to immediate effervescence. The pale-yellow solution was stirred at 20 °C for 2 h. The volatiles were removed under reduced pressure, giving the desired product (36 mg, > 99%) as an off-white powder.

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ = 7.71 – 7.66 (m, 4H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.35 (m, 2H), 7.31 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 4H), 7.28 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 4H), 7.18 (ddd, ³*J* = 8.3 Hz, ³*J* = 6.7 Hz, ⁴*J* = 1.4 Hz, 2H), 7.06 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 2H), 6.94 (dd, ³*J* = 8.2 Hz, *J* = 4.4 Hz, 8H), 2.29 (s, 12H, H15).

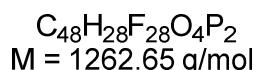
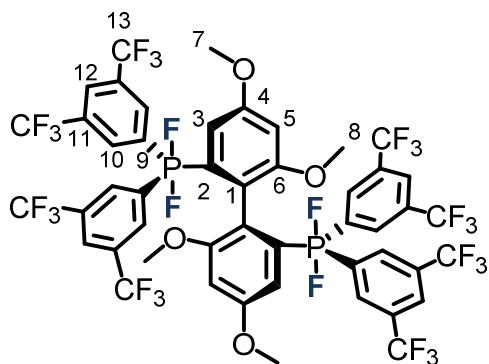
¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 141.77 (d, *J* = 3.7 Hz), 141.28 – 139.10 (m), 135.79 (q, *J* = 11.2 Hz), 135.53 – 135.31 (m), 134.30 (d, *J* = 17.5 Hz), 133.26 (d, *J* = 3.1 Hz), 132.87 (d, *J* = 37.7 Hz), 132.90 – 131.29 (m), 128.96 (d, *J* = 17.0 Hz), 128.69, 127.97 (d, *J* = 17.7 Hz), 127.53, 126.66, 126.13, 21.33 (C15).

³¹P NMR (202 MHz, CD₂Cl₂) δ = -52.76 (t, ¹*J*_{P-F} = 678.0 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, CD₂Cl₂) δ = -36.79 (d, ¹*J*_{F-P} = 678.4 Hz).

Experimental part

(*R*_a)-(4,4',6,6'-Tetramethoxy-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diyl)bis(bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)difluoro- λ^5 -phosphane) 50b



In an argon-filled glovebox, (*R*_a)-BTFM-GARPHOS (1.0 eq., 30 mg, 0.025 mmol) was dissolved in DCM (0.5 mL) in a glass vial. A solution of XeF₂ (4.2 eq., 18 mg, 0.11 mmol) in DCM (0.5 mL) was added dropwise, and the yellow mixture was stirred at 20 °C for 2 h. The volatiles were removed under reduced pressure, giving the desired product (33 mg, > 99%) as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ = 8.43 (d, ³*J*_{H10-P} = 14.3 Hz, 8H, H10), 8.01 (s, 4H, H12), 6.11 (dd, ³*J*_{H3-P} = 22.6 Hz, ⁴*J*_{H3-H5} = 2.3 Hz, 2H, H3), 6.00 (d, ⁴*J*_{H5-H3} = 2.4 Hz, 2H, H5), 3.59 (s, 6H, H7/H8), 3.53 (s, 6H, H7/H8).

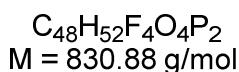
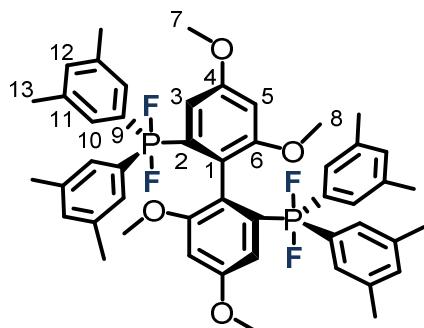
¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 160.82 (d, ³*J* = 29.0 Hz, C4/C6), 159.99 (d, ³*J* = 26.9 Hz, C4/C6), 141.66 (dt, ¹*J*_{C2-P} = 235.7 Hz, ²*J*_{C2-F} = 34.6 Hz, C2) 137.17 (q, ²*J*_{C10-P} = 12.4 Hz, C10), 136.81 (dt, ¹*J*_{C9-P} = 184.9 Hz, ²*J*_{C9-F} = 27.7 Hz, C9), 132.22 (qd, ²*J*_{C11-CF3} = 33.1 Hz, ³*J*_{C11-P} = 16.4 Hz, C11), 126.55 (C12), 123.49 (qd, ¹*J*_{C13-F} = 272.7 Hz, ⁴*J*_{C13-P} = 2.4 Hz, C13), 114.45 (C1), 104.04 (d, ²*J*_{C3-P} = 15.9 Hz, C3), 98.23 (C5), 55.81 (C7/C8), 55.15 (C7/C8).

³¹P NMR (202 MHz, CD₂Cl₂) δ = -55.48 (t, ¹*J*_{P-F} = 718.7 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, CD₂Cl₂) δ = -36.79 (d, ¹*J*_{F-P} = 718.3 Hz, 4F), -63.25 (s, 24F).

Experimental part

(*R*_a)-(4,4',6,6'-Tetramethoxy-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diyl)-bis(bis(3,5-dimethylphenyl)difluoro- λ^5 -phosphane) 50c



In an argon-filled glovebox, (*R*_a)-3,5-Xyl-GARPHOS (1.0 eq., 30 mg, 0.040 mmol) was dissolved in DCM (1 mL) in a glass vial. Solid XeF₂ (2.1 eq., 14 mg, 0.083 mmol) was added as a solid at 20 °C, causing immediate effervescence. The mixture was stirred at 20 °C for 2 h. The volatiles were removed under reduced pressure, giving the desired product (23 mg, 0.028 mmol, 70%) as an off-white solid.

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ = 7.36 (d, ³*J*_{H10-P} = 14.6 Hz, 8H, H10), 7.05 (s, 4H, H12), 6.49 (dd, ³*J*_{H3-P} = 21.0 Hz, ⁴*J*_{H3-H5} = 2.5 Hz, 2H, H3), 5.99 (d, ⁴*J*_{H5-H3} = 2.6 Hz, 2H, H5), 3.64 (s, 6H, H7/H8), 3.48 (s, 6H, H7/H8), 2.28 (s, 24H, H13).

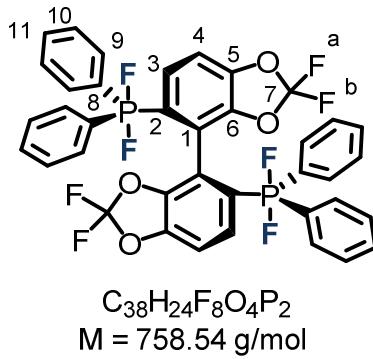
¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 159.78 (d, ³*J* = 4.8 Hz, C4/C6), 159.57 (d, ³*J* = 3.5 Hz, C4/C6), 144.26 (dt, ¹*J*_{C2-P} = 196.7 Hz, ²*J*_{C2-F} = 35.4 Hz, C2), 137.73 (d, ³*J*_{C11-P} = 17.0 Hz, C11), 136.03 (dt, ¹*J*_{C9-P} = 175.7 Hz, ²*J*_{C9-F} = 25.6 Hz, C9), 135.33 (t, ³*J*_{C1-P} = 25.6 Hz, C1), 133.68 (q, ²*J*_{C10-P} = 11.2 Hz, C10), 133.12 (d, ⁴*J*_{C12-P} = 3.9 Hz, C12), 106.25 (d, ²*J*_{C3-P} = 14.7 Hz, C3), 97.37 (d, ⁴*J*_{C5-P} = 2.9 Hz, C5), 55.65 (C7/C8), 55.15 (C7/C8), 21.46 (C13).

³¹P NMR (162 MHz, CD₂Cl₂) δ = -51.76 (d, ¹*J*_{P-F} = 687.7 Hz). This signal shows some intractable higher order couplings, attributable to ¹H and ¹³C coupling.

¹⁹F NMR (377 MHz, CD₂Cl₂) δ = -36.70 (d, ¹*J*_{F-P} = 689.2 Hz).

Experimental part

(*R*_a)-(2,2,2',2'-Tetrafluoro-[4,4'-bibenzo[d][1,3]dioxole]-5,5'-diyl)bis(difluorodiphenyl- λ^5 -phosphane) 50d



In an argon-filled glovebox, (*R*_a)-DIFLUORPHOS (1.0 eq., 30 mg, 0.044 mmol) was dissolved in DCM (0.5 mL). A solution of XeF_2 (2.3 eq., 17 mg, 0.10 mmol) in DCM (0.5 mL) was added dropwise, leading to immediate effervescence. The colourless solution was stirred at 20 °C for 2 h. The volatiles were removed under reduced pressure, giving the desired product (33 mg, 0.044 mmol, 99%) as an off-white solid.

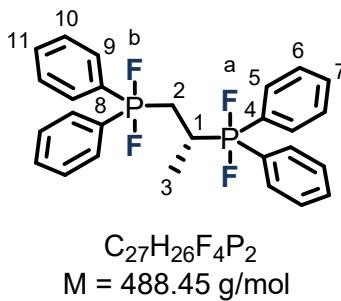
¹H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ = 7.71 – 7.63 (m, 8H), 7.46 – 7.41 (m, 4H), 7.34 – 7.27 (m, 8H), 7.22 (dd, $^3J_{H3-P} = 19.0$ Hz, $^3J_{H3-H4} = 8.5$ Hz, 2H, H3), 6.94 (dd, $^3J_{H4-H3} = 8.4$ Hz, $^4J_{H4-P} = 2.9$ Hz, 2H, H4).

¹³C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ = 143.90 (d, $J = 3.6$ Hz), 143.16 (d, $J = 25.2$ Hz), 137.80 (dt, $^1J_{C2-P} = 200.8$ Hz, $^2J_{C2-F} = 36.5$ Hz, C2), 135.99 (q, $J = 11.6$ Hz), 135.95 – 134.01 (m), 132.15 (d, $J = 3.7$ Hz), 131.62 (t, $^1J_{C7-F} = 256.3$ Hz, C7), 128.97 (d, $J = 102.0$ Hz), 128.75 (d, $J = 16.5$ Hz), 127.03 (dt, $J = 12.7$ Hz, $J = 5.7$ Hz), 109.70 (d, $J = 21.3$ Hz).

³¹P NMR (202 MHz, CD_2Cl_2) δ = -56.59 (t, $^1J_{P-F} = 690.5$ Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, CD_2Cl_2) δ = -36.49 (d, $^1J_{F-P} = 690.1$ Hz, 4F), -49.20 (d, $^2J = 93.8$ Hz, 2F, F_a/F_b), -50.30 (d, $^2J = 94.3$ Hz, 2F, F_a/F_b).

(*R*)-Propane-1,2-diylbis(difluorodiphenyl- λ^5 -phosphane) 50e



In an argon-filled glovebox, (*R*_a)-PROPHOS (1.0 eq., 30 mg, 0.073 mmol) was dissolved in DCM (0.5 mL). A solution of XeF_2 (2.2 eq., 27 mg, 0.16 mmol) in DCM (0.5 mL) was added dropwise, leading to immediate effervescence. The colourless solution was stirred at 20 °C for 2 h. The volatiles were removed under reduced pressure, giving the desired product (36 mg, > 99%) as a white powder that readily sublimes at room temperature under vacuum.

Experimental part

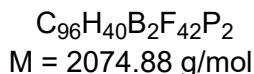
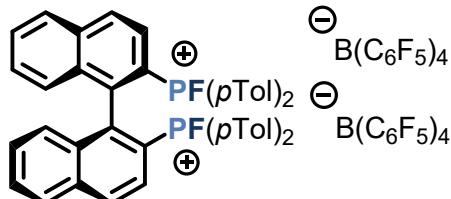
¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ = 8.02 – 7.96 (m, 4H), 7.96 – 7.88 (m, 4H), 7.56 – 7.38 (m, 12H), 3.22 – 3.03 (m, 2H, H2), 2.65 – 2.44 (m, 1H, H1), 1.28 (dd, $^3J_{H3-P}$ = 23.7 Hz, $^4J_{H3-F}$ = 7.0 Hz, 3H, H3).

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 136.57 (dt, $^1J_{C4-P}$ = 127.3 Hz, $^2J_{C4-F}$ = 26.9 Hz, C4), 135.42 (q, J = 11.0, 10.6 Hz), 134.63 – 134.19 (m), 131.95 (dd, J = 13.6 Hz, J = 3.5 Hz), 128.76 (d, J = 15.4 Hz), 39.51 (dt, $^1J_{C1-P}$ = 135.7 Hz, $^2J_{C1-F}$ = 32.8 Hz, C1), 38.08 – 37.26 (m, C2), 17.38 (C3).

³¹P NMR (202 MHz, CD₂Cl₂) δ = -37.40 – -48.55 (m).

¹⁹F NMR (471 MHz, CD₂Cl₂) δ = -39.10 (ddd, $^1J_{F-P}$ = 650.1 Hz, J = 13.1 Hz, $^4J_{F-H3}$ = 6.7 Hz, 2F, F_a), -50.07 (dd, $^1J_{F-P}$ = 671.0 Hz, J = 12.9 Hz, 2F, F_b).

(R_a)-[1,1'-Binaphthyl]-2,2'-diylbis(fluorodi-*p*-tolylphosphonium) di-tetrakis(pentafluorophenyl)borate 51a[B(C₆F₅)₄]₂



In an argon-filled glovebox, bis-difluorophosphorane (**R_a-50a**) (1.0 eq., 33 mg, 0.044 mmol) was suspended in toluene (1 mL). [Et₃Si•HSiEt₃][B(C₆F₅)₄] (1.9 eq., 78 mg, 0.086 mmol) was added as a solid, causing immediate separation of the mixture into two layers: one red oily bottom phase, and a cloudy colourless top phase. The mixture was stirred vigorously at 20 °C for 1 h. The phases were allowed to settle, and the top layer was decanted using a pipette. The yellow bottom phase was washed with pentane (2 x 0.5 mL), then triturated in pentane (1 x 0.5 mL) causing precipitation of a white powder. The volatiles were removed under reduced pressure affording a pale yellow solid (42 mg). Further attempts to isolate the pure product proved unsuccessful.

Spectral data for the cation of **51a[B(C₆F₅)₄]₂**:

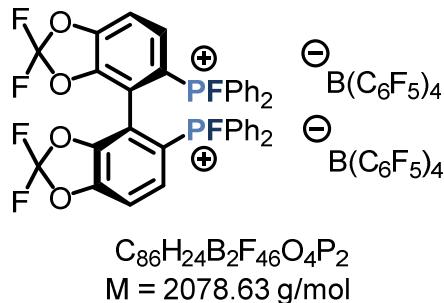
¹⁹F NMR (377 MHz, CD₂Cl₂) δ = -126.20 (d, $^1J_{F-P}$ = 995.4 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CD₂Cl₂) δ = 97.17 (d, $^1J_{P-F}$ = 999.7 Hz).

Unreported **¹H NMR** or **¹³C NMR** signals could not be undoubtedly matched with the described product.

Experimental part

(R_a)-(2,2,2',2'-Tetrafluoro-[4,4'-bibenzo[d][1,3]dioxole]-5,5'-diyl) bis(fluorodiphenylphosphonium) di-tetrakis(pentafluorophenyl)borate 51d[B(C₆F₅)₄]₂



In an argon-filled glovebox, [Et₃Si•HSiEt₃][B(C₆F₅)₄] (1.8 eq., 72 mg, 0.079 mmol) was suspended in toluene (1 mL). A solution of bis-difluorophosphorane (**R_a-50d**) (1.0 eq., 33 mg, 0.044 mmol) in toluene (1 mL) was added, giving a red slurry. The mixture was stirred vigorously at room temperature for 4 h. After the stirring had stopped, an orange oil had precipitated on the walls of the vessel. The yellow liquid phase was removed using a pipette. The remaining oil was washed with pentane (1 x 0.5 mL), then triturated in pentane (1 x 0.5 mL) causing precipitation of a yellow/green powder. The latter was washed with pentane (2 x 0.5 mL). The volatiles were removed under reduced pressure, affording a yellow/green powder (mass undetermined). Further attempts to isolate the pure product proved unsuccessful.

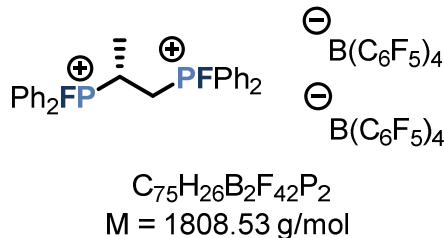
Spectral data for the cation of **51d[B(C₆F₅)₄]₂**:

¹⁹F NMR (377 MHz, CD₂Cl₂) δ = -123.56 (d, $^1J_{F-P}$ = 998.1 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CD₂Cl₂) δ = 98.46 (d, $^1J_{P-F}$ = 1001.2 Hz).

Unreported **¹H NMR** or **¹³C NMR** signals could not be undoubtedly matched with the described product.

(R)-Propane-1,2-diylbis(fluorodiphenylphosphonium) di-tetrakis(pentafluorophenyl)borate 51e[B(C₆F₅)₄]₂



In an argon-filled glovebox, bis-difluorophosphorane (**R-50e**) (1.0 eq., 36 mg, 0.074 mmol) was dissolved in toluene (1 mL). [Et₃Si•HSiEt₃][B(C₆F₅)₄] (1.9 eq., 0.13 g, 0.14 mmol) was added as a solid, causing immediate separation of the mixture into two layers: one yellow oily bottom phase, and a colourless top phase. The mixture was stirred vigorously at 20 °C for 2 h. The phases were allowed to settle, and the top layer was decanted using a pipette. The yellow bottom phase was

Experimental part

washed with pentane (3×0.5 mL), then triturated in pentane (1×1 mL) causing precipitation of a white powder. The volatiles were removed under reduced pressure affording a colourless solid (88 mg). Further attempts to isolate the pure product proved unsuccessful.

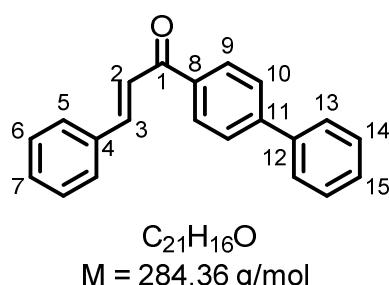
Spectral data for the cation of **51e[B(C₆F₅)₄]₂**:

¹⁹F NMR (377 MHz, CD₂Cl₂) δ = -140.83 (d, $^1J_{F-P}$ = 1010.5 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CD₂Cl₂) δ = 105.31 (d, J = 1011.9 Hz).

Unreported **¹H NMR** or **¹³C NMR** signals could not be undoubtedly matched with the described product.

(E)-1-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one



This compound was prepared according to the literature procedure^[111] starting from 4-acetyl biphenyl (0.82 g, 4.2 mmol), and was obtained as a pale yellow solid (1.0 g, 3.5 mmol, 84%). R_f = 0.44 (10:1 cyclohexane/methyl *tert*-butyl ether).

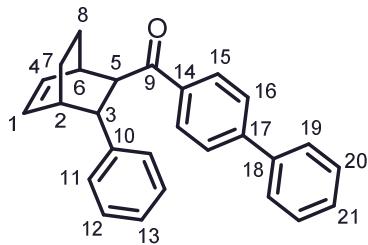
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.15 – 8.09 (m, 2H), 7.87 (d, 3J = 15.7 Hz, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 2H), 7.71 – 7.64 (m, 4H), 7.60 (d, 3J = 15.7 Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.46 – 7.39 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 190.03 (C1), 145.64, 144.86, 140.05, 137.02, 135.05, 130.67, 129.25, 129.09, 128.60, 128.34, 127.41, 122.12.

These data are consistent with those reported earlier.^[111]

Experimental part

endo-[1,1'-Biphenyl]-4-yl(-3-phenylbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-yl)methanone



$C_{27}H_{24}O$
 $M = 364.49 \text{ g/mol}$

In an argon-filled glovebox, a small glass vial was charged with (*E*)-1-*[(1,1'-biphenyl)-4-yl]-3-phenylprop-2-en-1-one (1.0 eq., 23 mg, 0.081 mmol), fluorophosphonium salt (**R_a**)-**51a[B(C₆F₅)₄]₂** (3 mol%, 5 mg, 2.4 μ mol) and 1,2-dichlorobenzene (0.2 mL). Then, 1,3-cyclohexadiene (6.1 eq., 46 μ L, 0.49 mmol) was added to the orange suspension. The reaction mixture was stirred at 20 °C for 3 h. The solvent was evaporated under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (4:1 (v:v) cyclohexane/DCM) afforded the desired product (26 mg, 0.071 mmol, 88%) as a white solid (*endo/exo* = >95:5, d.r. > 95:5, ee = 0%). **R_f** = 0.27 (cyclohexane/DCM 1:1).*

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.95 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2H), 7.65 – 7.58 (m, 4H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 4H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 6.59 (ddd, ³*J* = 8.1 Hz, ³*J* = 6.7 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1H), 6.15 (ddd, ³*J* = 7.9 Hz, ³*J* = 6.4 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1H), 3.85 (dd, ³*J* = 6.6 Hz, ³*J* = 1.8 Hz, 1H), 3.51 (dt, ³*J* = 6.6 Hz, ³*J* = 2.2 Hz, 1H), 3.05 – 3.00 (m, 1H), 2.72 – 2.67 (m, 1H), 1.98 – 1.82 (m, 2H), 1.51 (tt, ³*J* = 11.5 Hz, ³*J* = 3.5 Hz, 1H), 1.20 – 1.10 (m, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 200.47, 145.52, 143.04, 140.06, 136.37, 135.22, 130.92, 129.20, 129.06, 128.60, 128.28, 127.37, 127.28, 126.33, 51.23, 44.93, 36.61, 34.74, 26.61, 18.69.

GC-LRMS (EI, *m/z*): calcd for C₂₇H₂₄O [M]⁺: 364.18; found: 364.22.

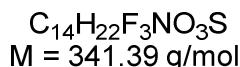
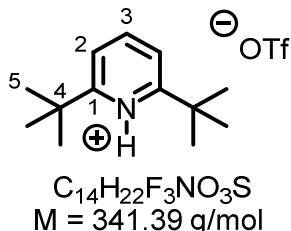
HPLC (ODH column, Hex/*i*-PrOH 98/2, 0.5 mL/min, 35 °C): t_r = 26.25 min (50.1%), t_r = 38.00 min (49.9%).

These data are consistent with those reported earlier.^[111]

Experimental part

IV - Experimental details for Chapter 4

2,6-Di-*tert*-butylpyridinium trifluoromethanesulfonate 53[OTf]



In a Schlenk tube containing no stir bar, 2,6-di-*tert*-butyl-pyridine (1.0 eq., 0.18 mL, 0.78 mmol) was dissolved in DCM (2 mL). Triflic acid (0.9 eq., 0.06 mL, 0.68 mmol) was added dropwise and the colourless solution was shaken briefly. The solution was reduced to about 0.8 mL under vacuum and diethyl ether (2 mL) was subsequently added, causing the formation of a white precipitate. The liquid layer was discarded and the remaining solid was washed with diethyl ether (2 x 2 mL). Removing the volatiles under reduced pressure afforded 2,6-di-*tert*-butylpyridinium trifluoromethanesulfonate (0.26 g, 0.75 mmol, 96%) as a white crystalline solid.

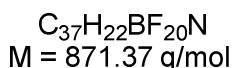
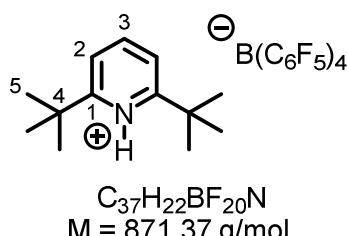
1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 12.20 (bt, J = 50.6 Hz, 1H, N^+-H), 8.40 (t, $^3J_{H4-H3}$ = 8.1 Hz, 1H, H4), 7.79 (dd, 3J = 8.3 Hz, J = 1.8 Hz, 2H, H3), 1.60 (s, 18H, H5).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) δ = 165.36 (C1), 147.72 (C3), 122.38 (C2), 37.52 (C4), 29.18 (C5).

^{19}F NMR (377 MHz, CD_2Cl_2) δ = -78.87 (s).

These data are consistent with those reported earlier.^[445]

2,6-Di-*tert*-butylpyridinium tetrakis(pentafluorophenyl)borate 53[B(C_6F_5)₄]



In an argon filled glovebox, pyridinium **53[OTf]** (1.0 eq., 51 mg, 0.15 mmol) and potassium tetrakis(pentafluorophenyl)borate (1.0 eq., 0.11 mg, 0.15 mmol) were suspended in DCM (1 mL) and the mixture was stirred at 20 °C for 23 h. The resulting pale-yellow suspension was filtered through cotton. Removing the volatiles under reduced pressure afforded the desired product (0.12 g, 0.14 mmol, 92%) as a white crystalline solid.

1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 10.95 (bt, J = 55.9 Hz, 1H, N^+-H), 8.47 (t, $^3J_{H3-H2}$ = 8.1 Hz, 1H, H3), 7.87 (dd, $^3J_{H2-H3}$ = 8.2 Hz, J = 2.0 Hz, 2H, H2), 1.56 (s, 18H, H5).

Experimental part

¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ = 163.91 (C1), 148.72 (C3), 123.21 (C2), 37.37 (C4), 29.05 (C5).

¹⁹F NMR (377 MHz, CD₂Cl₂) δ = -133.02 – -133.19 (m, 8F, *o*-C₆F₅), -163.73 (t, J = 20.4 Hz, 4F, *p*-C₆F₅), -167.60 (t, J = 19.3 Hz, 8F, *m*-C₆F₅).

¹¹B NMR (128 MHz, CD₂Cl₂) δ = -16.72 (s).

These data are consistent with those reported earlier.^[446]

V - Experimental details for Chapter 5

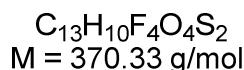
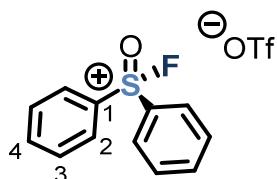
Reaction of sulfoxides with fluoroxenonium triflate

General procedure (GP) for the *in situ* preparation of fluoroxenonium triflate $[\text{FXe}][\text{OTf}]$ and fluorination of sulfur or phosphorus Lewis bases

In an argon-filled glovebox, XeF_2 (1.0 eq., 53 mg, 0.32 mmol) was dissolved in DCM (1 mL) in a Schlenk tube. The colourless solution was cooled to -78°C and TMS-OTf (1.0 eq., 0.05 mL, 0.28 mmol) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at -78°C for 80 min.

The freshly prepared fluoroxenonium triflate solution was added *via* cannula to a -78°C pre-cooled solution of the Lewis base (1.0 eq., 0.28 mmol) in DCM (0.5 mL). The cooling bath was subsequently removed, and the mixture was stirred at room temperature for 30-45 min. The volatiles were removed under reduced pressure. Detailed work-up procedures are given for each product.

S-Fluoro-(diphenyl)sulfoxonium trifluoromethanesulfonate **8b**[OTf]



This compound was prepared according to the general procedure **GP** starting from diphenyl sulfoxide **5b** (1.0 eq., 56 mg, 0.28 mmol), and was directly obtained as an analytically pure off-white solid (0.10 g, 0.28 mmol, > 99%).

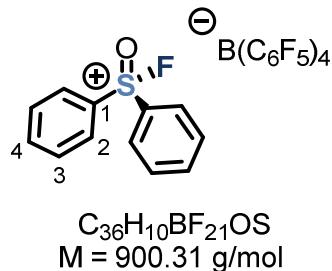
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 8.42 (d, $^3J_{\text{H}2-\text{H}3} = 7.8 \text{ Hz}$, 4H, H2), 8.19 (td, $^3J_{\text{H}4-\text{H}3} = 7.6 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H}4-\text{H}2} = 1.1 \text{ Hz}$, 2H, H4), 7.99 (t, $^3J_{\text{H}3-\text{H}2/\text{H}4} = 7.7 \text{ Hz}$, 4H, H3).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) δ = 141.54 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, C4), 132.35 (C3), 130.22 (d, $^3J_{\text{C}2-\text{F}} = 1.8 \text{ Hz}$, C2), 126.61 (d, $^2J_{\text{C}1-\text{F}} = 11.1 \text{ Hz}$, C1). Triflate signal was not detected.

$^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, CD_2Cl_2) δ = 31.43 (s, 1F, F-S), -78.79 (s, 3F, $\text{F}_3\text{C}-\text{SO}_3^-$).

Experimental part

S-Fluoro-(diphenyl)sulfoxonium **tetrakis(pentafluorophenyl)borate** **8b[B(C₆F₅)₄]**



In an argon-filled glovebox, potassium tetrakis(pentafluorophenyl)borate (1.0 eq., 0.20 g, 0.28 mmol) and fluorosulfoxonium salt **8b[OTf]** (1.0 eq., 0.10 g, 0.28 mmol) were suspended in DCM (2 mL). The pale brown suspension was stirred at 20 °C for 22 h. The resulting suspension was filtered through cotton directly into a Schlenk flask. The volatiles were removed under reduced pressure, giving the desired product as an off-white solid (0.23 g, 0.26 mmol, 94%).

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 8.24 (td, ³J_{H4-H3} = 7.6 Hz, ⁴J_{H4-H2} = 1.1 Hz, 1H, H4), 8.16 (d, ³J_{H2-H3} = 8.0 Hz, 1H, H2), 7.98 (t, ³J_{H3-H2/H4} = 7.7 Hz, 1H, H3).

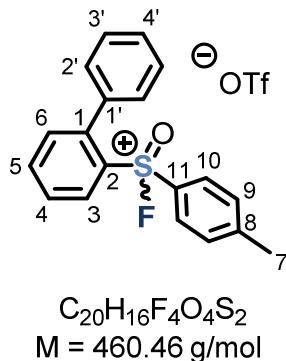
¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ = 142.25 (C4), 132.64 (C3), 129.73 (d, ³J_{C2-F} = 1.6 Hz, C2), 125.97 (d, ²J_{C1-F} = 10.2 Hz, C1). Signals corresponding to the B(C₆F₅)₄ anion are barely detected and thus not reported.

¹⁹F NMR (377 MHz, CD₂Cl₂) δ = 32.18 (s, 1F, F-S), -132.99 – -133.37 (m, 8F, *o*-C₆F₅), -163.58 (t, ³J_{F-F} = 20.4 Hz, 4F, *p*-C₆F₅), -167.50 (t, ³J_{F-F} = 18.5 Hz, 8F, *m*-C₆F₅).

¹¹B NMR (128 MHz, CD₂Cl₂) δ = -16.72 (s).

These data are consistent with those reported earlier.^[22]

S-Fluoro-(biphenyl-2-yl)-(p-tolyl)sulfoxonium trifluoromethanesulfonate **8c[OTf]**



This compound was prepared according to the general procedure **GP** starting from sulfoxide **5c** (1.0 eq., 81 mg, 0.28 mmol). The obtained crude yellow oily solid was washed with a mixture of 0.4 mL DCM and 1 mL pentane, and with pentane (1 x 1 mL). The volatiles were removed under reduced pressure, affording a 71:29 mixture of the desired product and an unidentified

Experimental part

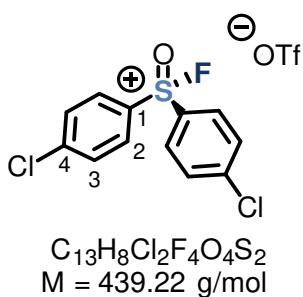
byproduct as a yellow oily solid (51 mg, 0.11 mmol, 40%). Further attempts to isolate the pure product proved unsuccessful.

Spectral data for the cation of **8c[OTf]**:

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 8.56 (dd, ³*J* = 8.3 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1H), 8.19 (td, ³*J* = 7.7 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1H), 8.04 (td, ³*J* = 8.0 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H), 7.70 (dt, ³*J* = 7.8 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 2H), 2.54 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H, H7). Unreported aromatic signals could not be undoubtedly matched with the described product.

¹⁹F NMR (377 MHz, CD₂Cl₂) δ = 28.95 (s, F-S).

S-Fluoro-(bis(4-chloro)phenyl)sulfoxonium trifluoromethanesulfonate **8q[OTf]**



This compound was prepared according to the general procedure **GP** starting from sulfoxide **5q** (1.0 eq., 75 mg, 0.28 mmol), and was directly obtained as an analytically pure off-white solid (0.13 g, 0.30 mmol > 99%). X-ray diffraction suitable crystals were obtained by layering a concentrated DCM solution of the product with pentane.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 8.52 – 8.43 (m, 4H, H2), 7.98 – 7.90 (m, 4H, H3).

¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ = 149.45 (d, *J* = 1.6 Hz, C4), 132.77 (C3), 131.90 (d, ³*J*_{C2-F} = 1.7 Hz, C2), 124.73 (d, ²*J*_{C1-F} = 12.5 Hz, C1). Triflate signal was not detected.

¹⁹F NMR (377 MHz, CD₂Cl₂) δ = 33.32 (s, 1F, F-S), -78.84 (s, 3F, F₃C-SO₃⁻).

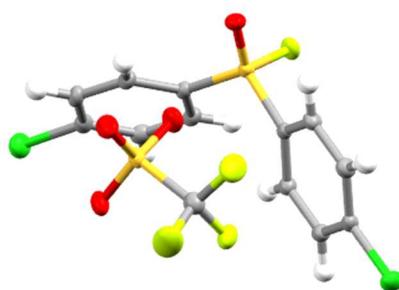
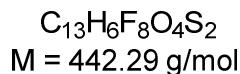
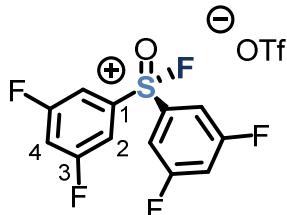


Figure 54 Molecular structure of *S*-fluoro-((4,4-di-chloro)diphenyl)sulfoxonium trifluoromethanesulfonate **8q[OTf]**. See **Table 15** in the X-Ray crystallography section for crystallographic details

Experimental part

S-Fluoro-(bis(3,5-difluoro)phenyl)sulfoxonium trifluoromethanesulfonate 8r[OTf]



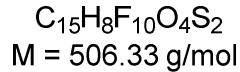
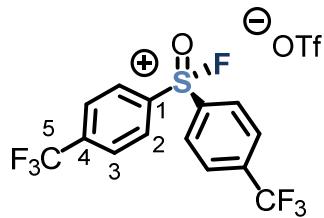
This compound was prepared according to the general procedure **GP** starting from sulfoxide **5r** (1.0 eq., 77 mg, 0.28 mmol). The obtained crude colourless solid was washed twice with a mixture of 0.5 mL DCM and 1 mL pentane and once with a mixture of 0.4 mL DCM and 1 mL pentane. The volatiles were removed under reduced pressure, affording the desired product as a white solid (78 mg, 0.18 mmol, 63%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 8.25 – 8.16 (m, 4H, H2), 7.70 – 7.64 (m, 2H, H4).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2) δ = 164.23 (dd, $^1J_{\text{C3-F}} = 263.5$ Hz, $^3J_{\text{C3-F}} = 11.9$ Hz, C3), 128.33 (d, $^2J_{\text{C1-F}} = 12.0$ Hz, C1), 118.26 (t, $^2J_{\text{C4-F}} = 24.6$ Hz, C4), 115.40 – 115.00 (m, C2). Triflate signal was not detected.

$^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, CD_2Cl_2) δ = 32.11 (t, $^5J_{\text{F-F}} = 1.1$ Hz, 1F, F-S), -79.24 (s, 3F, $\text{F}_3\text{C-SO}_3^-$), -97.35 (d, $^5J_{\text{F-F}} = 1.4$ Hz, 4F, Ar-F).

S-Fluoro-(bis(4-trifluoromethyl)phenyl)sulfoxonium trifluoromethanesulfonate 8s[OTf]



This compound was prepared according to the general procedure **GP** starting from sulfoxide **5s** (1.0 eq., 94 mg, 0.28 mmol). The obtained crude orange solid was washed with a mixture of 0.2 mL DCM and 0.6 mL pentane (3 times). The volatiles were removed under reduced pressure, affording the desired product as an off-white solid (0.10 g, 0.20 mmol, 72%).

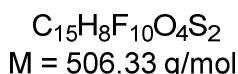
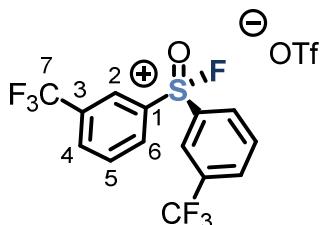
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) δ = 8.75 (d, $^3J_{\text{H2-H3}} = 8.6$ Hz, 4H, H2), 8.26 (d, $^3J_{\text{H3-H2}} = 8.5$ Hz, 4H, H3).

Experimental part

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 142.17 (q, $^2J_{C4-F}$ = 34.7 Hz, C4), 131.88 (C2), 130.13 (d, $^2J_{C1-F}$ = 10.8 Hz, C1), 129.65 (q, $^3J_{C3-F}$ = 3.7 Hz, C3), 122.40 (q, $^1J_{C5-F}$ = 274.6 Hz, C5). Triflate signal was not detected.

¹⁹F NMR (471 MHz, CD₂Cl₂) δ = 30.46 (s, 1F, F-S), -64.48 (s, 6F, CF₃), -78.99 (s, 3F, F₃C-SO₃⁻).

S-Fluoro-(bis(3-trifluoromethyl)phenyl)sulfoxonium trifluoromethanesulfonate 8t[OTf]



This compound was prepared according to the general procedure **GP** starting from sulfoxide **5t** (1.0 eq., 94 mg, 0.28 mmol). The obtained crude yellow oily product was dissolved in 0.4 mL DCM, and 1 mL pentane was added. The mixture was stirred vigorously, resulting in the separation of the solution into two layers (colourless top layer and yellow bottom layer). The top layer was decanted using a pipette, and the bottom layer was washed with pentane (2 x 0.6 mL). The volatiles were removed under reduced pressure, affording the desired product as an off-white solid (0.10 g, 0.20 mmol, 73%).

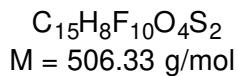
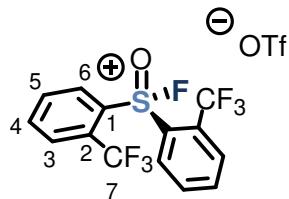
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 8.90 (dd, $^3J_{H6-H5}$ = 8.3 Hz, $^4J_{H6-H2/H4}$ = 2.2 Hz, 1H, H6), 8.64 (s, 1H, H2), 8.45 (d, $^3J_{H4-H5}$ = 7.9 Hz, 1H, H4), 8.26 (t, $^3J_{H5-H4/H6}$ = 8.1 Hz, 1H, H5).

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 138.56 (d, $^5J_{C4-F}$ = 3.4 Hz, C4), 134.80 (C6), 134.66 (q, $^2J_{C3-F}$ = 35.6 Hz, C3), 134.31 (C5), 127.64 (d, $^2J_{C1-F}$ = 11.5 Hz, C1), 127.25 – 127.09 (m, C2), 122.33 (q, $^1J_{C7-F}$ = 273.8 Hz, C7). Triflate signal was not detected.

¹⁹F NMR (377 MHz, CD₂Cl₂) δ = 32.38 (s, 1F, F-S), -63.53 (s, 6F, CF₃), -78.90 (s, 3F, F₃C-SO₃⁻).

Experimental part

S-Fluoro-(bis(2-trifluoromethyl)phenyl)sulfoxonium trifluoromethanesulfonate 8u[OTf]



This compound was prepared according to the general procedure **GP** starting from sulfoxide **5u** (1.0 eq., 90 mg, 0.27 mmol). The obtained crude off-white solid product was dissolved in 0.5 mL DCM and layered with 1 mL pentane. The biphasic mixture was gently swirled without mixing the two layers. Colourless needles started to form at the interface and sank to the bottom of the vial. When crystallisation had stopped, the solvent was decanted using a pipette. The colourless needles were washed with pentane (2 x 0.5 mL) and with DCM (1 x 0.1 mL). The volatiles were removed under reduced pressure, affording the desired product as a colourless solid (65 mg, 0.13 mmol, 48%).

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ = 8.59 (dd, $^3J_{H6-H5}$ = 8.1 Hz, $^4J_{H6-H4}$ = 1.1 Hz, 2H, H6), 8.41 (t, $^3J_{H4-H3/H5}$ = 7.8 Hz, 2H, H4), 8.33 (dd, $^3J_{H3-H4}$ = 7.9 Hz, $^4J_{H3-H5}$ = 1.4 Hz, 2H, H3), 8.29 (t, $^3J_{H5-H4/H6}$ = 7.9 Hz, 2H, H5).

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 142.34 (C4), 136.54 (d, $^3J_{C6-F}$ = 4.3 Hz, C6), 136.02 (C5), 131.92 (q, $^3J_{C3-F}$ = 5.5 Hz, C3), 130.29 (q, $^2J_{C2-F}$ = 36.0 Hz, C2), 124.48 (d, $^2J_{C1-F}$ = 9.9 Hz, C1), 121.73 (q, $^1J_{C7-F}$ = 274.6 Hz, C7). Triflate signal was not detected.

¹⁹F NMR (471 MHz, CD₂Cl₂) δ = 39.22 (sept, $^5J_{F-F}$ = 10.8 Hz, 1F, F-S), -57.11 (d, $^5J_{F-F}$ = 10.7 Hz, 6F, CF₃), -79.02 (s, 3F, F₃C-SO₃⁻).

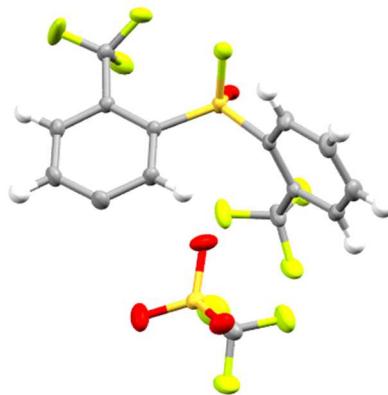
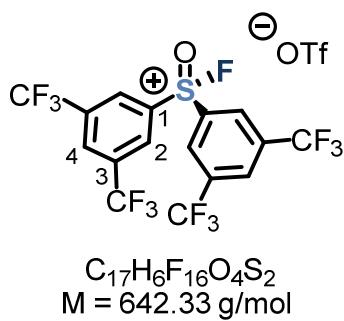


Figure 55 Molecular structure of S-fluoro-(bis(2-trifluoromethyl)phenyl)sulfoxonium trifluoromethanesulfonate **8u[OTf]**. See **Table 15** in the X-Ray crystallography section for crystallographic details

Experimental part

S-Fluoro-(bis(3,5-bis-trifluoromethyl)phenyl)sulfoxonium trifluoromethanesulfonate 8v[OTf]



This compound was prepared according to the general procedure **GP** starting from sulfoxide **5v** (1.0 eq., 0.13 g, 0.28 mmol). The obtained crude light brown solid product was washed with DCM (1 x 0.5 mL, then 2 x 0.3 mL), with toluene (2 x 0.7 mL), and finally with pentane (3 x 0.7 mL). The volatiles were removed under reduced pressure, affording a 73:27 mixture of the desired product and its corresponding sulfone as an off-white solid (0.13 mg, 0.20 mmol, 72%). Further attempts to isolate the pure product proved unsuccessful.

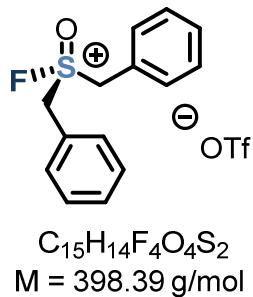
Spectral data for the cation of **8v[OTf]**:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 8.89 (s, 4H, H2), 8.72 (s, 2H, H4).

$^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, CD_2Cl_2) δ = 33.72 (s, 1F, F-S), -63.56 (s, 12F, CF_3).

$^{13}\text{C NMR}$ data could not be obtained due to low solubility of the compound in common NMR solvents.

S-Fluoro-dibenzyl sulfoxonium trifluoromethanesulfonate 8w[OTf]



This compound was prepared according to the general procedure **GP** starting from dibenzyl sulfoxide **5w** (1.0 eq., 64 mg, 0.28 mmol). The obtained crude dark red oily product (101 mg) was dissolved in CD_2Cl_2 (0.6 mL), and ρ -tolylfluorosulfone (0.99 eq., 48 mg, 0.28 mmol) was added. Subsequent NMR analysis showed a complex mixture of products, and a 2% yield of the desired fluorosulfoxonium could be derived from the ^{19}F RMN spectrum and internal standard.

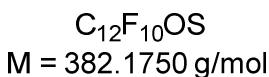
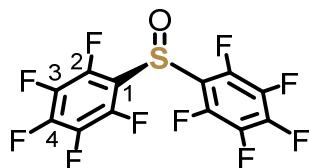
Spectral data for the cation of **8w[OTf]** and the internal standard ρ TolSO₂F:

$^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, CD_2Cl_2) δ = 65.81 (s, **1F**, ρ TolSO₂F), 50.89 (t, $^3J_{F-H} = 3.4 \text{ Hz}$, **0.02F**, F-S).

Experimental part

Unreported **¹H NMR** or **¹³C NMR** signals could not be undoubtedly matched with the described product.

Bis(pentafluorophenyl) sulfoxide 5y



Trifluoroacetic acid (5.4 mL) was cooled to 0 °C and hydrogen peroxide (30% (v:v) in water, 1.0 eq., 0.44 mL, 4.3 mmol) was added dropwise. After 2 minutes, a solution of pentafluorophenyl sulfide (1.0 eq., 1.5 g, 4.1 mmol) in DCM (5.4 mL) was added. The colourless mixture was stirred at 0 °C for 15 min, and the cooling bath was subsequently removed. The mixture was stirred at 20 °C for 64 h. An aqueous saturated Na_2CO_3 solution was added carefully. After the violent bubbling had stopped, the phases were separated, water was added to dilute the aqueous phase, which was then extracted with DCM (3 times). The combined organic layer was washed once with water, dried over Na_2SO_4 and the volatiles were removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (8:2 (v:v) cyclohexane/DCM) afforded the desired product as a colourless solid (1.3 g, 3.4 mmol, 83%). $R_f = 0.16$ (7:3 cyclohexane/DCM).

¹³C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ = 144.85 (dm, $^1J_{F-C2} = 259.4$ Hz, C2), 144.47 (dm, $^1J_{F-C4} = 262.5$ Hz, C4), 138.09 (dm, $^1J_{F-C3} = 256.8$ Hz, C3), 117.63 – 117.09 (m, C1).

¹⁹F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ = -139.11 – -139.26 (m, 4F, *o*-C₆F₅), -144.58 – -144.73 (m, 2F, *p*-C₆F₅), -157.43 – -157.62 (m, 4F, *m*-C₆F₅).

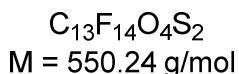
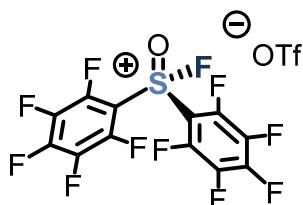
GC-LRMS (EI, *m/z*): calcd for $C_{12}F_{10}OS^+$ [M]⁺: 381.95; found: 382.00.

HRMS (ESI, *m/z*): calcd for $C_{12}HF_{10}OS^+$ [M+H]⁺: 382.9583; found: 382.9588.

IR ν (cm⁻¹) 1639, 1499, 1389, 1294, 1090, 987.

Experimental part

S-Fluoro-(bis(pentafluoro)phenyl)sulfoxonium trifluoromethanesulfonate **8y[OTf]**



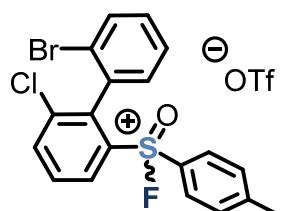
This compound was prepared according to the general procedure **GP** starting from sulfoxide **5y** (1.0 eq., 0.10 g, 0.27 mmol). The obtained crude brown solid product was washed with DCM (3 x 0.5 mL). The volatiles were removed under reduced pressure, affording an unstable off-white solid (0.14 g). Further attempts to isolate the pure product proved unsuccessful.

Spectral data for the cation of **8y[OTf]**:

^{19}F NMR (471 MHz, CD_2Cl_2) δ = 48.44 (p, $^4J_{F-F} = 33.5$ Hz), -119.00 – -119.27 (m), -125.72 – -126.02 (m), -150.01 – -150.27 (m).

^{13}C NMR data could not be obtained due to the low solubility of the compound in common NMR solvents.

S-Fluoro-(2'-bromo-6-chlorobiphenyl-2-yl)-*p*-tolyl-sulfoxonium trifluoromethanesulfonate **8a[OTf]**



This compound was prepared according to the general procedure **GP** on a slightly lower scale, using XeF_2 (1.2 eq., 33 mg, 0.19 mmol) in DCM (0.6 mL), TMS-OTf (1.0 eq., 0.03 mL, 0.17 mmol), and starting from sulfoxide (**S_s**-**5a**) (either stereochemically pure diastereomer) (1.0 eq., 67 mg, 0.17 mmol) in DCM (0.3 mL). The obtained crude off-white solid product (104 mg) was dissolved in CD_2Cl_2 for subsequent NMR analysis. NMR spectra showed a mixture of diastereomers of the desired product in a ~2:1 ratio, along with an unidentified side-product. Attempts to isolate the pure product proved unsuccessful.

Spectral data for the cation of **8a[OTf]**:

Experimental part

Starting from (*S_s,R_a*)-**5a** :

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 2.60 (d, *J* = 1.9 Hz, **3H**), 2.58 (d, *J* = 2.2 Hz, **1.37H**).

¹⁹F NMR (377 MHz, CD₂Cl₂) δ = 30.01 (s, **1F**), 27.43 (s, **0.45F**).

Starting from (*S_s,S_a*)-**5a** :

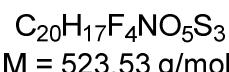
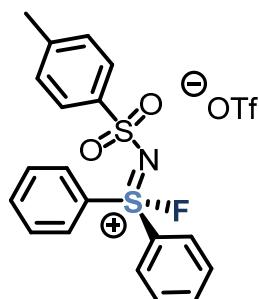
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 2.60 (d, *J* = 1.9 Hz, **1.56H**), 2.58 (d, *J* = 2.1 Hz, **3H**).

¹⁹F NMR (377 MHz, CD₂Cl₂) δ = 30.05 (s, **0.50F**), 27.47 (s, **1F**).

Unreported **¹H NMR** or **¹³C NMR** signals could not be undoubtedly matched with the described product.

Reaction of other Lewis bases with fluoroxenonium triflate

N-*p*-Toluenesulfonyl-*S*-fluoro-diphenyl-iminosulfonium trifluoromethanesulfonate **55[OTf]**



This compound was prepared according to the general procedure **GP** starting from sulfilimine **37** (1.0 eq., 98 mg, 0.28 mmol). The obtained crude off-white solid product (0.13 g) was dissolved in DCM (0.4 mL), and pentane (1 mL) was added. The mixture was stirred vigorously until separation of the mixture into two phases: one colourless top layer and one yellow bottom layer. The top layer was decanted using a pipette, and the bottom layer was washed twice with a mixture of 0.2 mL DCM and 0.6 mL pentane. The volatiles were removed under reduced pressure, affording a yellow solid (84 mg). Further attempts to isolate the pure product proved unsuccessful.

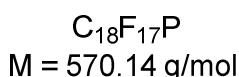
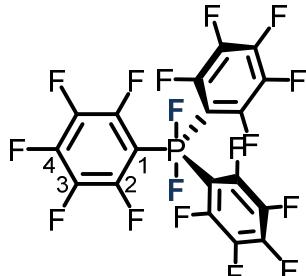
Spectral data for the cation of **55[OTf]**:

¹⁹F NMR (377 MHz, CD₂Cl₂) δ = 28.77 (s).

Unreported **¹H NMR** or **¹³C NMR** signals could not be undoubtedly matched with the described product.

Experimental part

Difluoro-tris(pentafluorophenyl)- λ^5 -phosphane 47b



This compound was prepared according to the general procedure **GP** starting from tris(pentafluorophenyl)phosphine **46b** (1.0 eq., 0.14 g, 0.27 mmol). The obtained crude brown solid product was washed with 0.5 mL DCM and then with 0.3 mL DCM. The volatiles were removed under reduced pressure, affording the desired product as a colourless solid (36 mg, 0.063 mmol, 23%).

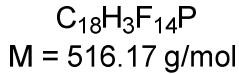
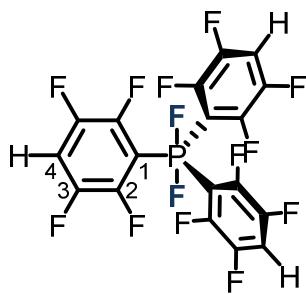
^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ = 146.38 (dm, $^1J_{F-C2} = 254.7$ Hz, C2), 144.61 (dm, $^1J_{F-C4} = 261.9$ Hz, C4), 138.30 (dm, $^1J_{F-C3} = 255.3$ Hz, C3). C1 signal not detected.

^{31}P NMR (162 MHz, CD_2Cl_2) δ = -48.02 (t, $^1J_{P-F} = 693.3$ Hz).

^{19}F NMR (377 MHz, CD_2Cl_2) δ = 1.47 (dsept, $^1J_{F-P} = 694.5$ Hz, $^4J_{F-F} = 15.6$ Hz, PF_2), -132.45 -- 132.71 (m, 6F, *o*- C_6F_5), -146.27 -- 146.46 (m, 3F, *p*- C_6F_5), -159.23 -- 159.46 (m, 6F, *m*- C_6F_5).

These data are consistent with those reported earlier.^[19]

Difluoro-tris(2,3,5,6-tetrafluorophenyl)- λ^5 -phosphane 47c



This compound was prepared according to the general procedure **GP** starting from phosphine **46c** (1.0 eq., 0.14 g, 0.27 mmol). The obtained crude light brown solid product was washed with DCM (3 x 0.3 mL). The volatiles were removed under reduced pressure, affording the desired product as a colourless solid (90 mg, 0.17 mmol, 66%).

1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 7.41 (p, $^3J_{H-F} = 8.7$ Hz, 3H).

Experimental part

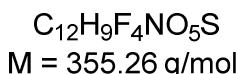
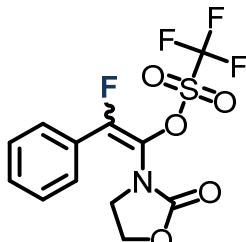
¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 146.51 (dm, $^1J_{F-C}$ = 242.2 Hz), 145.73 (dm, $^1J_{F-C}$ = 269.3 Hz), 110.77 (t, $^2J_{C4-F}$ = 22.4 Hz, C4). C1 signal not detected.

³¹P NMR (202 MHz, CD₂Cl₂) δ = -47.93 (tm, $^1J_{P-F}$ = 690.3 Hz).

¹⁹F NMR (377 MHz, CD₂Cl₂) δ = -2.23 (dsept, $^1J_{F-P}$ = 690.8 Hz, $^4J_{F-F}$ = 15.1 Hz, PF₂), -133.37 -- 133.63 (m, 6F, *o*-C₆F₄H), -136.82 -- 137.05 (m, 6F, *m*-C₆F₄H).

These data are consistent with those reported earlier.^[26]

2-Fluoro-1-(2-oxooxazolidin-3-yl)-2-phenylvinyl trifluoromethanesulfonate 58



In an argon-filled glovebox, XeF₂ (1.0 eq., 61 mg, 0.36 mmol) was dissolved in DCM (1 mL) in a Schlenk tube. The colourless solution was cooled to -78 °C and TMS-OTf (1.0 eq., 0.06 mL, 0.33 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at -78 °C for 80 min. Meanwhile, ynamide **56a** (1.0 eq., 61 mg, 0.33 mmol) was dissolved in DCM (0.5 mL) in a second Schlenk tube. The freshly prepared fluoroxenonium triflate solution was added *via* cannula to the -78 °C pre-cooled ynamide solution. The cooling bath was subsequently removed. After 20 min at room temperature, the mixture was cooled to 0 °C and diethyl zinc solution in hexanes (2.5 eq., 1 M, 0.81 mL, 0.81 mmol) was added dropwise. After 40 min, an aqueous saturated solution of NH₄Cl was carefully added. The aqueous layer was extracted with DCM (3 times). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and the volatiles were removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (7:3 (v:v) pentane:ethyl acetate) afforded both stereoisomers of the desired product.

The (*E*)-isomer was obtained as a colourless solid (9 mg, 0.025 mmol, 8%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.74 – 7.69 (m, 2H), 7.55 – 7.46 (m, 3H), 4.57 – 4.52 (m, 2H), 4.07 – 4.01 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 131.81, 128.94, 127.80 (d, J = 6.2 Hz), 63.55, 45.56, 29.85.

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ = -74.21 (s, 3F), -119.92 (s, 1F).

The (*Z*)-isomer was obtained as an impure colourless solid (23 mg, 0.065 mmol, 20%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.58 – 7.38 (m, 5H), 4.46 – 4.39 (m, 2H), 3.78 – 3.71 (m, 2H).

Experimental part

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ = -73.80 (d, J = 6.9 Hz, 3F), -110.17 (q, J = 7.1 Hz, 1F).

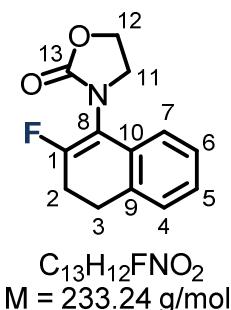
The third product identified in this synthesis is the α -fluoroimide 3-(2-fluoro-2-phenylacetyl)-2-oxazolidinone **59**, which was obtained as an impure colourless solid (24 mg, 0.11 mmol, 33%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.60 – 7.56 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 3H), 6.94 (d, $^2J_{H-F}$ = 48.2 Hz, 1H), 4.50 – 4.43 (m, 1H), 4.38 – 4.33 (m, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 1H).

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ = -173.86 (d, $^2J_{F-H}$ = 48.2 Hz).

The data for compound **59** are consistent with those reported earlier.^[447]

3-(2-Fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)oxazolidin-2-one **60**



In an argon-filled glovebox, XeF₂ (1.0 eq., 62 mg, 0.37 mmol) was dissolved in DCM (1 mL) in a Schlenk tube. The colourless solution was cooled to -78 °C and TMS-OTf (1.0 eq., 0.06 mL, 0.33 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at -78 °C for 80 min. Ynamide **56b** (1.0 eq., 70 mg, 0.33 mmol) was dissolved in DCM (0.5 mL) in a second Schlenk tube. The freshly prepared fluoroxenonium triflate solution was added *via* cannula to the -78 °C pre-cooled ynamide solution. The cooling bath was subsequently removed. After 20 min at room temperature, diethyl zinc solution in hexanes (2.5 eq., 1 M, 0.81 mL, 0.81 mmol) was added dropwise. The mixture was cooled to 0 °C, and an aqueous saturated solution of NH₄Cl was carefully added. The aqueous layer was extracted once with DCM. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and the volatiles were removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (7:3 (v:v) pentane:ethyl acetate) afforded the desired product as a light brown solid (27 mg, 0.12 mmol, 36%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.21 (td, 3J = 7.2 Hz, 4J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), 7.09 (dd, 3J = 7.4 Hz, 4J = 1.3 Hz, 1H), 4.55 (t, 3J = 8.0 Hz, 2H), 3.85 (t, 3J = 8.0 Hz, 2H), 3.04 (t, 3J = 7.8 Hz, 2H), 2.81 – 2.60 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 159.39 (d, $^1J_{C1-F}$ = 276.6 Hz, C1), 156.84 (C13), 132.64, 130.38 (d, J = 2.4 Hz), 127.91, 127.38 (d, J = 2.3 Hz), 127.06, 121.83 (d, J = 6.9 Hz), 114.16 (d, J = 10.7 Hz), 62.78, 46.23 (d, J = 2.3 Hz), 27.78 (d, J = 7.0 Hz), 24.93 (d, J = 20.9 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ = -103.02 (m).

Experimental part

GC-LRMS (EI, m/z): calcd for $C_{13}H_{12}FNO_2$ [M] $^{+}\cdot$: 233.09; found: 233.10.

HRMS (ESI, m/z): calcd for $C_{13}H_{12}FNNaO_2^{+}$ [M+Na] $^{+}$: 256.0744; found: 256.0742.

Gutmann-Beckett tests

The following equation, as empirically defined by Gutmann^[17], was used for the subsequent calculations of acceptor numbers :

$$AN = (\delta^{31}P_{\text{Lewis acid}} - \delta^{31}P_{\text{Hexane}}) \times \frac{100}{(\delta^{31}P_{\text{SbCl}_5} - \delta^{31}P_{\text{Hexane}})}$$

$$AN = (\delta^{31}P_{\text{Lewis acid}} - 41.0) \times \frac{100}{(86.1 - 41.0)}$$

Spectral data for the cation of $[\text{Et}_3\text{PF}][\text{OTf}]$:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 2.72 (dq, J = 10.1 Hz, J = 7.7 Hz, 6H), 1.39 (dt, J = 19.8 Hz, J = 7.7 Hz, 9H).

$^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, CD_2Cl_2) δ = 148.95 (d, 1J = 972.9 Hz, Et_3PF^{+}).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CD_2Cl_2) δ = -160.69 (d, 1J = 963.3 Hz).

Reaction of $[\text{Ph}_2\text{SOF}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ with Et_3PO

In an argon-filled glovebox, fluorosulfoxonium salt **8b[B(C₆F₅)₄]** (1.0 eq., 42 mg, 0.047 mmol) was dissolved in CD_2Cl_2 (0.5 mL) in a small glass vial. Et_3PO (0.64 eq., 4 mg, 0.03 mmol) was added, and the homogeneous golden reaction mixture was stirred at 20 °C for 1 h before being transferred to a J. Young NMR tube for subsequent NMR analysis.

Lewis acid- Et_3PO complex:

$^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, CD_2Cl_2) δ = 77.2 (s). This corresponds to an AN of 80.3 according to the equation above.

Reaction of $[\text{Ph}_2\text{SOF}][\text{OTf}]$ with Et_3PO

In an argon-filled glovebox, fluorosulfoxonium salt **8b[OTf]** (1.0 eq., 55 mg, 0.15 mmol) was dissolved in CD_2Cl_2 (0.5 mL) in small glass vial. Et_3PO (0.3 eq., 6 mg, 0.045 mmol) was added, and the homogeneous golden reaction mixture was stirred at 20 °C for 1 h before being transferred to a J. Young NMR tube for subsequent NMR analysis.

Experimental part

Lewis acid-Et₃PO complex:

³¹P NMR (202 MHz, CD₂Cl₂) δ = 77.51 (s). This corresponds to an *AN* of 80.9 according to the equation above.

Reaction of [(4-Cl-C₆H₄)₂SOF][OTf] with Et₃PO

In an argon-filled glovebox, fluorosulfoxonium salt **8q[OTf]** (1.0 eq., 33 mg, 0.075 mmol) and Et₃PO (0.3 eq., 3 mg, 0.022 mmol) were dissolved in CD₂Cl₂ (0.6 mL) in a glass vial. The homogeneous colourless reaction mixture was allowed to sit at 20 °C in a J. Young NMR tube for 9 h before multinuclear NMR spectra were recorded.

Lewis acid-Et₃PO complex:

³¹P NMR (202 MHz, CD₂Cl₂) δ = 80.12 (bs). This corresponds to an *AN* of 86.7 according to the equation above.

Reaction of [(3,5-F₂-C₆H₃)₂SOF][OTf] with Et₃PO

In an argon-filled glovebox, fluorosulfoxonium salt **8r[OTf]** (1.0 eq., 6 mg, 0.014 mmol) and Et₃PO (0.55 eq., 1 mg, 7.5 μ mol) were suspended in CD₂Cl₂ (0.6 mL). The heterogeneous reaction mixture was allowed to sit at 20 °C in a J. Young NMR tube for 2 h before multinuclear NMR spectra were recorded.

Lewis acid-Et₃PO complex:

³¹P NMR (202 MHz, CD₂Cl₂) δ = 72.92 (bs). This corresponds to an *AN* of 70.8 according to the equation above.

Reaction of [(4-CF₃-C₆H₄)₂SOF][OTf] with Et₃PO

In an argon-filled glovebox, fluorosulfoxonium salt **8s[OTf]** (1.0 eq., 10 mg, 0.020 mmol) and Et₃PO (0.38 eq., 1 mg, 7.5 μ mol) were suspended in CD₂Cl₂ (0.6 mL). The heterogeneous reaction mixture was transferred to a J. Young NMR tube for subsequent NMR analysis.

Lewis acid-Et₃PO complex:

³¹P NMR (202 MHz, CD₂Cl₂) δ = 88.33 (s). This corresponds to an *AN* of 104.9 according to the equation above.

Reaction of [(3-CF₃-C₆H₄)₂SOF][OTf] with Et₃PO

In an argon-filled glovebox, fluorosulfoxonium salt **8t[OTf]** (1.0 eq., 33 mg, 0.065 mmol) and Et₃PO (0.34 eq., 3 mg, 0.022 mmol) were dissolved in CD₂Cl₂ (0.6 mL). The homogeneous reaction mixture was transferred to a J. Young NMR tube for subsequent NMR analysis.

Experimental part

Lewis acid-Et₃PO complex:

³¹P NMR (202 MHz, CD₂Cl₂) δ = 85.67 (bs). This corresponds to an *AN* of 99.0 according to the equation above.

Reaction of [(2-(CF₃)-C₆H₄)₂SOF][OTf] with Et₃PO

In an argon-filled glovebox, fluorosulfoxonium salt **8u[OTf]** (1.0 eq., 11 mg, 0.022 mmol) and Et₃PO (1.0 eq., 3 mg, 0.022 mmol) were suspended in CD₂Cl₂ (0.6 mL). The heterogeneous reaction mixture was allowed to sit at 20 °C in a J. Young NMR tube for 1 h before multinuclear NMR spectra were recorded.

Lewis acid-Et₃PO complex:

³¹P NMR (162 MHz, CD₂Cl₂) δ = 61.80 (bs). This corresponds to an *AN* of 46.1 according to the equation above.

Reaction of [(3,5-(CF₃)₂-C₆H₃)₂SOF][OTf] with Et₃PO

In an argon-filled glovebox, fluorosulfoxonium salt **8v[OTf]** (1.0 eq., 25 mg, 0.039 mmol) and Et₃PO (0.31.0 eq., 1.6 mg, 0.012 mmol) were suspended in CD₂Cl₂ (0.5 mL) in a glass vial. The heterogeneous brown reaction mixture was stirred at 20 °C for 1 h before multinuclear NMR spectra were recorded.

Lewis acid-Et₃PO complex:

³¹P NMR (202 MHz, CD₂Cl₂) δ = 90.52 (s). This corresponds to an *AN* of 109.8 according to the equation above.

Reaction of [(C₆F₅)₂SOF][OTf] with Et₃PO

In an argon-filled glovebox, fluorosulfoxonium salt **8y[OTf]** (1.0 eq., 12 mg, 0.022 mmol) and Et₃PO (1.0 eq., 3 mg, 0.022 mmol) were suspended in CD₂Cl₂ (0.6 mL). The heterogeneous reaction mixture was allowed to sit at 20 °C in a J. Young NMR tube for 2 h before multinuclear NMR spectra were recorded.

Lewis acid-Et₃PO complex:

³¹P NMR (162 MHz, CD₂Cl₂) δ = 87.07 (bs). This corresponds to an *AN* of 102.2 according to the equation above.

Experimental part

VI - X-ray crystallography

Table 15 Summary of crystallographic data for compounds **5g**, **5i**, **8q[OTf]**, and **8u[OTf]**

	5g	5i	8q[OTf]	8u[OTf]
Formula	C ₂₆ H ₁₇ BrClF ₃ OS	C ₃₁ H ₂₃ ClOS	C ₁₃ H ₈ Cl ₂ F ₄ O ₄ S ₂	C ₁₅ H ₈ F ₁₀ O ₄ S ₂
Configuration	<i>R_s,S_a + S_s,R_a</i>	<i>S_s,S_a</i>	-	-
Molecular weight	549.82	479.00	439.21	506.33
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	Orthorhombic
Space group	P2 ₁ /c	P2 ₁	P2 ₁ /c	Pbca
<i>a</i> (Å)	7.7347(3)	7.6360(3)	10.2807(3)	8.5589(3)
<i>b</i> (Å)	25.9251(9)	13.4289(4)	14.7639(5)	19.8274(6)
<i>c</i> (Å)	12.6123(4)	11.7860(4)	22.0792(8)	21.2377(7)
α (°)	90	90	90	90
β (°)	109.821(2)	91.1980(10)	94.0400(10)	90
γ (°)	90	90	90	90
Volume (Å ³)	2379.22(15)	1208.31(7)	3342.92(19)	3604.1(2)
<i>Z</i>	4	2	8	8
ρ (calcd) (mg.cm ⁻³)	1.535	1.317	1.745	1.866
μ (mm ⁻¹)	1.968	0.267	0.697	0.419
F(000)	1104	500	1760	2016
θ range	2.80° – 26.09°	2.67° – 30.05°	2.31° – 30.05°	2.76° – 30.07°
T (K)	173(2)	120(2)	120(2)	120(2)
Reflections collected	33161	37356	121545	76305
Unique reflections	5749	7016	9799	5267
R _{int}	0.0436	0.0270	0.0222	0.0243
Goodness-of-fit	1.049	1.033	1.037	1.064
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0551, wR2 = 0.1283	R1 = 0.0251, wR2 = 0.0644	R1 = 0.0249, wR2 = 0.0699	R1 = 0.0345, wR2 = 0.0883
R indices (all data)	R1 = 0.0762, wR2 = 0.1389	R1 = 0.0267, wR2 = 0.0658	R1 = 0.0273, wR2 = 0.0721	R1 = 0.0371, wR2 = 0.0910
Flack parameter	-	-0.006(10)	-	-
CCDC No.				

VII - Computational details

Geometry optimisations in the gas phase were carried out using the BP86 functional and the def2-TZVP basis set^[448–451] as implemented in the Gaussian 09 software.^[452] All optimised geometries were subsequently subjected to frequency calculations. The absence of any imaginary modes confirmed that each structure represented a minimum on its potential energy surface. Single point energies were subsequently calculated on the optimised structures at the MP2/def2-TZVPP level of theory and are uncorrected for zero-point energies and thermal contributions.^[453–455] Fluoride ion affinities (*FIA*) were computed according to the method reported by Christe *et al.*, using the experimentally known value of 208.8 kJ/mol for the *FIA* of CF₂O.^[44] Global electrophilicity indices (*GEI*) were calculated following the procedure described by Parr *et al.*^[49,53]

This protocol was reported by Stephan *et al.* for the calculation of *FIA* and *GEI* values for a wide range of neutral and cationic Lewis acids, and was deliberately followed for results consistency.^[42,55]

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- [1] S. Arrhenius, *Recherches Sur La Conductibilité Galvanique Des Électrolytes*, Stockholm, Royal Publishing House, P. A. Norstedt & söner, **1884**.
- [2] N. F. Hall, *J. Chem. Educ.* **1940**, *17*, 124.
- [3] T. M. Lowry, *J. Soc. Chem. Ind.* **1923**, *42*, 43–47.
- [4] J. N. Brønsted, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1923**, *42*, 718–728.
- [5] G. N. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, *38*, 762–785.
- [6] G. N. Lewis, *Valence and the Structure of Atoms and Molecules*, New York, The Chemical Catalog Company, Inc., **1923**.
- [7] H. Mayr, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 952–965.
- [8] A. Kütt, S. Selberg, I. Kaljurand, S. Tshepelevitsh, A. Heering, A. Darnell, K. Kaupmees, M. Piirsalu, I. Leito, *Tetrahedron Letters* **2018**, *59*, 3738–3748.
- [9] W. B. Jensen, *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 1–22.
- [10] S. E. Denmark, G. L. Beutner, in *Lewis Base Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2016**, pp. 31–54.
- [11] H. Mayr, M. Patz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 938–957.
- [12] H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Rev.* **2003**, *36*, 66–77.
- [13] D. Himmel, S. K. Goll, I. Leito, I. Krossing, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6885–6888.
- [14] D. Himmel, V. Radtke, B. Butschke, I. Krossing, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4386–4411.
- [15] H. Mayr, J. Ammer, M. Baidya, B. Maji, T. A. Nigst, A. R. Ofial, T. Singer, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2580–2599.
- [16] R. J. Mayer, A. R. Ofial, H. Mayr, C. Y. Legault, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5221–5233.
- [17] U. Mayer, V. Gutmann, W. Gerger, *Monatsh. Chem.* **1975**, *106*, 1235–1257.
- [18] M. A. Beckett, G. C. Strickland, J. R. Holland, K. S. Varma, *Polymer* **1996**, *37*, 4629–4631.
- [19] C. B. Caputo, L. J. Hounjet, R. Dobrovetsky, D. W. Stephan, *Science* **2013**, *341*, 1374–1377.
- [20] M. A. Beckett, D. S. Brassington, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, *Inorg. Chem. Commun.* **2000**, *3*, 530–533.
- [21] I. B. Sivaev, V. I. Bregadze, *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *270–271*, 75–88.
- [22] F. A. Tsao, A. E. Waked, L. L. Cao, J. Hofmann, L. Liu, S. Grimme, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 12418–12421.
- [23] E. L. Myers, C. P. Butts, V. K. Aggarwal, *Chem. Commun.* **2006**, *42*, 4434–4436.
- [24] A. Labattut, P.-L. Tremblay, O. Moutounet, C. Y. Legault, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11891–11896.
- [25] M. H. Holthausen, R. R. Hiranandani, D. W. Stephan, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2016–2021.
- [26] C. B. Caputo, D. Winkelhaus, R. Dobrovetsky, L. J. Hounjet, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 12256–12264.
- [27] R. F. Childs, D. Lindsay Mulholland, A. Nixon, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 809–812.
- [28] L. Luo, T. J. Marks, in *Topics in Catalysis*, Amsterdam, **1999**, pp. 97–106.
- [29] M. H. Holthausen, M. Mehta, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6538–6541.
- [30] G. J. P. Britovsek, J. Ugolotti, A. J. P. White, *Organometallics* **2005**, *24*, 1685–1691.
- [31] R. G. Pearson, *Coord. Chem. Rev.* **1990**, *100*, 403–425.
- [32] A. E. Ashley, T. J. Herrington, G. G. Wildgoose, H. Zaher, A. L. Thompson, N. H. Rees, T. Krämer, D. O'Hare, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14727–14740.
- [33] G. Hilt, F. Pünner, J. Möbus, V. Naseri, M. A. Bohn, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5962–5966.

Références bibliographiques

- [34] R. H. Erlich, A. I. Popov, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5620–5623.
- [35] Y. Chu, Z. Yu, A. Zheng, H. Fang, H. Zhang, S.-J. Huang, S.-B. Liu, F. Deng, *J. Phys. Chem. C* **2011**, *115*, 7660–7667.
- [36] I. R. Beattie, T. Gilson, *J. Chem. Soc.* **1964**, 2292–2295.
- [37] K. F. Purcell, R. S. Drago, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 919–924.
- [38] D. M. Byler, D. F. Shriver, *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 1412–1416.
- [39] G. A. Olah, S. Kobayashi, M. Tashiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7448–7461.
- [40] S. Kobayashi, T. Busujima, S. Nagayama, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3491–3494.
- [41] J. R. Gaffen, J. N. Bentley, L. C. Torres, C. Chu, T. Baumgartner, C. B. Caputo, *Chem* **2019**, *5*, 1567–1583.
- [42] A. R. Jupp, T. C. Johnstone, D. W. Stephan, *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 14764–14771.
- [43] H. Böhrer, N. Trapp, D. Himmel, M. Schleep, I. Krossing, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 7489–7499.
- [44] K. O. Christe, D. A. Dixon, D. McLemore, W. W. Wilson, J. A. Sheehy, J. A. Boatz, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *101*, 151–153.
- [45] K. O. Christe, H. D. B. Jenkins, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9457–9461.
- [46] C. G. Krespan, D. A. Dixon, *J. Fluorine Chem.* **1996**, *77*, 117–126.
- [47] P. Erdmann, J. Leitner, J. Schwarz, L. Greb, *ChemPhysChem* **2020**, *21*, 987–994.
- [48] L. Greb, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 17881–17896.
- [49] R. G. Parr, L. v. Szentpály, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1922–1924.
- [50] A. T. Maynard, M. Huang, W. G. Rice, D. G. Covell, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 11578–83.
- [51] R. G. Parr, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512–7516.
- [52] R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.* **1934**, *2*, 782–793.
- [53] P. K. Chattaraj, U. Sarkar, D. R. Roy, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2065–2091.
- [54] T. Koopmans, *Physica* **1934**, *1*, 104–113.
- [55] A. R. Jupp, T. C. Johnstone, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 7029–7035.
- [56] H. Yamamoto, *Lewis Acids in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, **2000**.
- [57] K. Mikami, *Chiral Lewis Acids*, Springer, Cham, **2018**.
- [58] A. Corma, H. García, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4307–4365.
- [59] O. Sereda, S. Tabassum, R. Wilhelm, *Top. Curr. Chem.* **2009**, *291*, 349–393.
- [60] H. C. Brown, H. I. Schlesinger, S. Z. Cardon, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 325–329.
- [61] H. C. Brown, B. Kanner, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 986–992.
- [62] G. Wittig, A. Rückert, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1950**, *566*, 101–113.
- [63] G. Wittig, E. Benz, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 1999–2013.
- [64] W. Tochtermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 351–371.
- [65] G. C. Welch, R. R. San Juan, J. D. Masuda, D. W. Stephan, *Science* **2006**, *314*, 1124–1126.
- [66] D. W. Stephan, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6400–6441.
- [67] D. W. Stephan, *Science* **2016**, *354*, 1248.
- [68] F.-G. Fontaine, D. W. Stephan, *Phil. Trans. R. Soc. A* **2017**, *375*, 20170004.
- [69] Z. Zhang, W. Sun, Z. Cao, *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 1292.
- [70] X. Feng, H. Du, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6959–6964.

Références bibliographiques

- [71] W. Meng, X. Feng, H. Du, *Acc. Chem. Rev.* **2018**, *51*, 191–201.
- [72] J. Lam, K. M. Szkop, E. Mosaferi, D. W. Stephan, *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 3592–3612.
- [73] W. E. Piers, A. J. V. Marwitz, L. G. Mercier, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 12252–12262.
- [74] M. Oestreich, J. Hermeke, J. Mohr, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2202–2220.
- [75] B. Gao, X. Feng, W. Meng, H. Du, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 4498–4504.
- [76] J. Paradies, in *Topics in Organometallic Chemistry*, Springer, **2017**, pp. 193–216.
- [77] W. Meng, X. Feng, H. Du, *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 625–634.
- [78] N. Li, W. Zhang, *Chin. J. Chem.* **2020**, *cjoc.202000027*.
- [79] K. T. Mahmudov, A. V. Gurbanov, V. A. Aliyeva, G. Resnati, A. J. L. Pombeiro, *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *418*, 213381.
- [80] L. Vogel, P. Wonner, S. M. Huber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1880–1891.
- [81] D. Bulfield, S. M. Huber, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 14434–14450.
- [82] R. L. Sutar, S. M. Huber, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9622–9639.
- [83] M. Breugst, J. J. Koenig, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, DOI 10.1002/ejoc.202000660.
- [84] G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 808–820.
- [85] V. R. Naidu, S. Ni, J. Franzén, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 1896–1905.
- [86] S. Taudien, O. Riant, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3513–3516.
- [87] A. Brunner, S. Taudien, O. Riant, H. B. Kagan, *Chirality* **1997**, *9*, 478–486.
- [88] T. Sammakia, H. A. Latham, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6867–6870.
- [89] C.-T. Chen, S.-D. Chao, K.-C. Yen, C.-H. Chen, I.-C. Chou, S.-W. Hon, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11341–11342.
- [90] D. Magdziak, L. H. Pettus, T. R. R. Pettus, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 557–559.
- [91] J. Lv, Q. Zhang, X. Zhong, S. Luo, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15576–15583.
- [92] S. Ni, V. Ramesh Naidu, J. Franzén, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1708–1713.
- [93] P. Pommerening, J. Mohr, J. Friebel, M. Oestreich, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2312–2316.
- [94] Q. Zhang, J. Lv, S. Luo, *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 1304–1312.
- [95] P. Pommerening, M. Oestreich, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 7240–7246.
- [96] S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560–1638.
- [97] R. Maskey, M. Schädler, C. Legler, L. Greb, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1717–1720.
- [98] J. S. Siegel, *Nat. Rev. Chem.* **2020**, *4*, 4–5.
- [99] H. F. T. Klare, M. Oestreich, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 9176.
- [100] J. C. L. Walker, H. F. T. Klare, M. Oestreich, *Nat. Rev. Chem.* **2020**, *4*, 54–62.
- [101] H. Großkappenberg, M. Reißmann, M. Schmidtmann, T. Müller, *Organometallics* **2015**, *34*, 4952–4958.
- [102] J. B. Lambert, Y. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 400–401.
- [103] J. B. Lambert, L. Lin, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8537–8539.
- [104] K.-C. Kim, C. A. Reed, D. W. Elliot, L. J. Mueller, F. Tham, L. Lin, J. B. Lambert, *Science* **2002**, *297*, 825–827.
- [105] A. Schäfer, M. Reißmann, S. Jung, A. Schäfer, W. Saak, E. Brendler, T. Müller, *Organometallics* **2013**, *32*, 4713–4722.

Références bibliographiques

- [106] M. Kira, T. Hino, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6697–6700.
- [107] J. B. Lambert, S. Zhang, C. L. Stern, J. C. Huffman, *Science* **1993**, *260*, 1917–1918.
- [108] P. Romanato, S. Duttwyler, A. Linden, K. K. Baldridge, J. S. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7828–7829.
- [109] M. Johannsen, K. Anker Jorgensen, G. Helmchen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7637–7638.
- [110] P. Shaykhtdinova, M. Oestreich, *Organometallics* **2016**, *35*, 2768–2771.
- [111] P. Shaykhtdinova, M. Oestreich, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7029–7033.
- [112] P. Shaykhtdinova, S. Kemper, M. Oestreich, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2896–2901.
- [113] P. Shaykhtdinova, M. Oestreich, *Synthesis* **2019**, *51*, 2221–2229.
- [114] V. H. G. Rohde, P. Pommerening, H. F. T. Klare, M. Oestreich, *Organometallics* **2014**, *33*, 3618–3628.
- [115] P. Ducos, V. Liautard, F. Robert, Y. Landais, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11573–11578.
- [116] A. Fernandes, C. Laye, S. Pramanik, D. Palmeira, Ö. Ö. Pekel, S. Massip, M. Schmidtmann, T. Müller, F. Robert, Y. Landais, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 564–572.
- [117] T. Müller, S. Künzler, S. Rathjen, K. Rüger, M. S. Würdemann, M. Wernke, P. Tholen, C. Girschik, M. Schmidtmann, Y. Landais, *Chem. Eur. J.* **2020**, chem.202002977.
- [118] L. Schreyer, R. Properzi, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12761–12777.
- [119] A. Hayatifar, A. Borrego, D. Bosek, M. Czarnecki, G. Derocher, A. Kuplicki, E. Lytle, J. Padilla, C. Paroly, G. Tubay, J. Vyletel, C. S. Weinert, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 10852–10855.
- [120] M. Talavera, G. Meißner, S. G. Rachor, T. Braun, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 4452–4455.
- [121] D. Roth, H. Wadeohl, L. Greb, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, anie.202009736.
- [122] V. Gutmann, *Monatsh. Chem.* **1954**, *85*, 1077–1081.
- [123] C. Y. Wong, D. K. Kennepohl, R. G. Cavell, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1917–1952.
- [124] J. M. Bayne, D. W. Stephan, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 755–774.
- [125] T. Werner, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1469–1481.
- [126] K. C. K. Swamy, N. S. Kumar, *Acc. Chem. Rev.* **2006**, *39*, 324–333.
- [127] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318–1330.
- [128] T. Mukaiyama, S. Matsui, K. Kashiwagi, *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 993–996.
- [129] T. Mukaiyama, K. Kashiwagi, S. Matsui, *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 1397–1400.
- [130] Y.-S. Hon, C.-F. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2389–2392.
- [131] Y.-S. Hon, C.-F. Lee, R.-J. Chen, P.-H. Szu, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5991–6001.
- [132] Y.-S. Hon, C.-F. Lee, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6181–6188.
- [133] R. Córdoba, J. Plumet, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6157–6159.
- [134] X. Wang, S.-K. Tian, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6010–6013.
- [135] C. L. Johnson, R. E. Donkor, W. Nawaz, N. Karodia, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7359–7361.
- [136] M. Selva, A. Perosa, P. Tundo, D. Brunelli, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5770–5773.
- [137] L. Chen, B.-X. Xiao, W. Du, Y.-C. Chen, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5733–5736.
- [138] M. Terada, M. Kouchi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 401–409.
- [139] T. W. Hudnall, Y.-M. Kim, M. W. P. Bebbington, D. Bourissou, F. P. Gabbaï, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10890–10891.
- [140] K. M. Marczenko, C. Johnson, S. S. Chitnis, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8865–8874.

Références bibliographiques

- [141] S. Chowdhury, R. S. Mohan, J. L. Scott, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2363–2389.
- [142] G. Keglevich, Z. Baan, I. Hermecz, T. Novak, I. Odinets, *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 107–126.
- [143] J. K. Ruff, *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 813–817.
- [144] E. L. Muetterties, W. Mahler, *Inorg. Chem.* **1965**, *4*, 119–121.
- [145] F. Seel, H.-J. Bassler, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1975**, *418*, 263–272.
- [146] L. J. Hounjet, C. B. Caputo, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4714–4717.
- [147] D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5984–5992.
- [148] E. Fluck, R. Braun, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **1988**, *18*, 727–738.
- [149] M. Tramšek, B. Žemva, *Acta Chim. Slov.* **2006**, *53*, 105–116.
- [150] C. A. Ramsden, *Arkivok* **2014**, 109–126.
- [151] L. J. Hounjet, C. B. Caputo, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 2629–2635.
- [152] M. Pérez, L. J. Hounjet, C. B. Caputo, R. Dobrovetsky, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18308–18310.
- [153] M. Pérez, C. B. Caputo, R. Dobrovetsky, D. W. Stephan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2014**, *111*, 10917–10921.
- [154] S. S. Chitnis, A. P. M. Robertson, N. Burford, J. J. Weigand, R. Fischer, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2559–2574.
- [155] S. Solyntjes, B. Neumann, H.-G. Stammier, N. Ignat'ev, B. Hoge, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, 3999–4010.
- [156] M. Olaru, A. Schröder, L. Albers, D. Duvinage, S. Mebs, J. Beckmann, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 9861–9865.
- [157] A. Togni, D. Bornemann, F. Brüning, L. Wettstein, S. Küng, H. Grützmacher, C. R. Pitts, L. Guan, N. Trapp, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, anie.202010943.
- [158] J. H. W. LaFortune, J. M. Bayne, T. C. Johnstone, L. Fan, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 13312–13315.
- [159] M. Vogler, L. Süss, J. H. W. LaFortune, D. W. Stephan, M. Oestreich, *Organometallics* **2018**, *37*, 3303–3313.
- [160] M. Mehta, M. H. Holthausen, I. Mallov, M. Pérez, Z.-W. Qu, S. Grimme, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8250–8254.
- [161] L. Mann, G. Senges, K. Sonnenberg, H. Haller, S. Riedel, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, 3330–3337.
- [162] J. Zhou, L. L. Liu, L. L. Cao, D. W. Stephan, *Chem* **2018**, *4*, 2699–2708.
- [163] P. Mehlmann, T. Witteler, L. F. B. Wilm, F. Dielmann, *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 1139–1143.
- [164] S. Postle, V. Podgorny, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 14651–14657.
- [165] J. H. W. LaFortune, T. C. Johnstone, M. Pérez, D. Winkelhaus, V. Podgorny, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 18156–18162.
- [166] M. H. Holthausen, J. M. Bayne, I. Mallov, R. Dobrovetsky, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7298–7301.
- [167] A. G. Barrado, J. M. Bayne, T. C. Johnstone, C. W. Lehmann, D. W. Stephan, M. Alcarazo, *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 16216–16227.
- [168] V. Fasano, J. H. W. LaFortune, J. M. Bayne, M. J. Ingleson, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 662–665.
- [169] Julia. M. Bayne, V. Fasano, K. M. Szkop, M. J. Ingleson, Douglas. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12467–12470.
- [170] J. C. Gilhula, A. T. Radosevich, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 7177–7182.

Références bibliographiques

- [171] S. S. Chitnis, J. H. W. LaFortune, H. Cummings, L. Leo Liu, R. Andrews, D. W. Stephan, *Organometallics* **2018**, *37*, 4540–4544.
- [172] S. S. Chitnis, F. Krischer, D. W. Stephan, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 6543–6546.
- [173] R. J. Andrews, S. S. Chitnis, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5599–5602.
- [174] A. E. Waked, S. S. Chitnis, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 8971–8974.
- [175] B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413–5415.
- [176] C. M. Starks, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 195–199.
- [177] S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4312–4348.
- [178] S. Liu, Y. Kumatabara, S. Shirakawa, *Green Chem.* **2016**, *18*, 331–341.
- [179] R. He, C. Ding, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4559–4561.
- [180] D. Enders, T. V. Nguyen, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5327.
- [181] S. Kaneko, Y. Kumatabara, S. Shirakawa, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5367–5376.
- [182] A. H. Cowley, R. A. Kemp, *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 367–382.
- [183] C. W. Schultz, R. W. Parry, *Inorg. Chem.* **1976**, *15*, 3046–3050.
- [184] N. Burford, P. J. Ragogna, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 4307–4315.
- [185] J. M. Slattery, S. Hussein, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 1808–1815.
- [186] B. Rao, C. C. Chong, R. Kinjo, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 652–656.
- [187] T. Lundrigan, E. N. Welsh, T. Hynes, C.-H. Tien, M. R. Adams, K. R. Roy, K. N. Robertson, A. W. H. Speed, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14083–14088.
- [188] Q. Yin, Y. Soltani, R. L. Melen, M. Oestreich, *Organometallics* **2017**, *36*, 2381–2384.
- [189] S. W. Postle, Fluorophosphonium Chemistry: Applying Strategies Learned from Boron to Phosphorus, PhD Thesis, University of Toronto, **2018**.
- [190] L. Sürse, J. H. W. LaFortune, D. W. Stephan, M. Oestreich, *Organometallics* **2019**, 712–721.
- [191] L. Sürse, Axial-Chirale Bor- Und Phosphor-Lewis-Säuren Als Katalysatoren in Der Carbonylhydrosilylierung Und Nazarov-Cyclisierung, PhD Thesis, Technische Universität Berlin, **2019**.
- [192] M. Pérez, Z.-W. Qu, C. B. Caputo, V. Podgorny, L. J. Hounjet, A. Hansen, R. Dobrovetsky, S. Grimme, D. W. Stephan, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 6491–6500.
- [193] A. Kostenko, R. Dobrovetsky, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 318–322.
- [194] A. Pogoreltsev, Y. Tulchinsky, N. Fridman, M. Gandelman, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4062–4067.
- [195] M. Mehta, J. M. Goicoechea, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2715–2719.
- [196] J. Zhou, L. L. Liu, L. L. Cao, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3322–3326.
- [197] J. Zhou, L. L. Liu, L. L. Cao, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 4390–4393.
- [198] L. Horner, H. Stöhr, *Chem. Ber.* **1953**, *86*, 1073–1076.
- [199] E. Habraken, A. Jupp, J. Slootweg, *Synlett* **2019**, *30*, 875–884.
- [200] C. Slootweg, E. Habraken, N. van Leest, P. Hooijsscher, B. de Bruin, A. W. Ehlers, M. Lutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11929–11933.
- [201] A. E. Waked, R. Ostadsharif Memar, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11934–11938.
- [202] G. A. Olah, *Superacid Chemistry*, Wiley-Blackwell, Oxford, **2009**.
- [203] A. P. M. Robertson, P. A. Gray, N. Burford, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6050–6069.
- [204] J. Y. C. Lim, P. D. Beer, *Chem* **2018**, *4*, 731–783.

Références bibliographiques

- [205] M. Yang, D. Tofan, C. Chen, K. M. Jack, F. P. Gabbaï, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13868–13872.
- [206] D. M. C. Ould, R. L. Melen, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 15201–15204.
- [207] D. Lentz, K. Seppelt, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1983**, *502*, 83–88.
- [208] M. J. Collins, G. J. Schrobilgen, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 2608–2614.
- [209] J. Zhou, L. L. Liu, L. L. Cao, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5407–5412.
- [210] B. Pan, F. P. Gabbaï, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9564–9567.
- [211] M. Hirai, F. P. Gabbaï, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1205–1209.
- [212] D. Tofan, F. P. Gabbaï, *Chem. Sci.* **2016**, 6768–6778.
- [213] M. Hirai, J. Cho, F. P. Gabbaï, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 6537–6541.
- [214] M. Yang, N. Pati, G. Bélanger-Chabot, M. Hirai, F. P. Gabbaï, *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 11843–11850.
- [215] M. Yang, M. Hirai, F. P. Gabbaï, *Dalton Trans.* **2019**, *48*, 6685–6689.
- [216] G. Park, D. J. Brock, J.-P. Pellois, F. P. Gabbaï, *Chem* **2019**, *5*, 2215–2227.
- [217] M. Hall, D. B. Sowerby, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1983**, 1095–1099.
- [218] M. Yang, F. P. Gabbaï, *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 8644–8650.
- [219] M. Á. García-Monforte, M. Baya, D. Joven-Sancho, I. Ara, A. Martín, B. Menjón, *J. Organomet. Chem.* **2019**, *897*, 185–191.
- [220] D. Kaiser, I. Klose, R. Oost, J. Neuhaus, N. Maulide, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 8701–8780.
- [221] E. M. McGarrigle, E. L. Myers, O. Illa, M. A. Shaw, S. L. Riches, V. K. Aggarwal, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5841–5883.
- [222] Y. Kim, H. Zhao, F. P. Gabbaï, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4957–4960.
- [223] Y. Kim, M. Kim, F. P. Gabbaï, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 600–602.
- [224] M. Zupan, *J. Fluorine Chem.* **1976**, *8*, 305–309.
- [225] R. K. Marat, A. F. Janzen, *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 3031–3034.
- [226] F. Brüning, C. R. Pitts, J. Kalim, D. Bornemann, C. Ghiazza, J. Montmollin, N. Trapp, T. Billard, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 18937–18941.
- [227] M. Zupan, B. Zajc, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, *1*, 965–967.
- [228] I. Ruppert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 880–881.
- [229] I. L. Wilson, *J. Fluorine Chem.* **1975**, *5*, 13–18.
- [230] A. F. Janzen, X. Ou, *J. Fluorine Chem.* **1995**, *71*, 207.
- [231] X. Ou, A. F. Janzen, *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 2002–2007.
- [232] A. Gupta, S. Kumar, H. B. Singh, *Proc. Natl. Acad. Sci., India, Sect. A Phys. Sci.* **2016**, *86*, 465–498.
- [233] E. J. Lenardão, S. R. Mendes, P. C. Ferreira, G. Perin, C. C. Silveira, R. G. Jacob, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7439–7442.
- [234] E. J. Lenardão, E. L. Borges, S. R. Mendes, G. Perin, R. G. Jacob, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1919–1921.
- [235] E. J. Lenardão, J. de O. Feijó, S. Thurow, G. Perin, R. G. Jacob, C. C. Silveira, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5215–5217.
- [236] X. He, X. Wang, Y.-L. S. Tse, Z. Ke, Y.-Y. Yeung, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12869–12873.
- [237] H. Zhao, F. P. Gabbaï, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 984–990.

Références bibliographiques

- [238] European Medicines Agency, "ICH guideline Q3D (R1) on elemental impurities," can be found under https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-32.pdf, **2019**.
- [239] H. Miyamoto, C. Sakumoto, E. Takekoshi, Y. Maeda, N. Hiramoto, T. Itoh, Y. Kato, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1054–1061.
- [240] L. C. Forfar, P. M. Murray, in *Organometallics in Process Chemistry*, Springer, Cham, **2018**, pp. 217–252.
- [241] N. E. Leadbeater, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 1007–1009.
- [242] European Commission, "Critical Raw Materials," can be found under <http://ec.europa.eu/growth/sectors/raw-materials/specific-interest/critical/>, **2020**.
- [243] M. J. Fer, J. Cinqualbre, J. Bortoluzzi, M. Chessé, F. R. Leroux, A. Panossian, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4545–4553.
- [244] B. List, K. Maruoka, *Asymmetric Organocatalysis, Workbench Edition*, Thieme Chemistry, Stuttgart, Germany, **2012**.
- [245] P. I. Dalko, *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2013**.
- [246] S.-H. Xiang, B. Tan, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 3786.
- [247] M. Madesclaire, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5459–5495.
- [248] J. Drabowicz, P. Kiełbasiński, A. Zając, P. Wach-Panfilow, in *Comprehensive Organic Synthesis II*, Elsevier, **2014**, pp. 131–174.
- [249] J. S. O'donnell, A. L. Schwan, *J. Sulfur Chem.* **2004**, *25*, 183–211.
- [250] J. Han, V. A. Soloshonok, K. D. Klika, J. Drabowicz, A. Wzorek, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1307–1350.
- [251] E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 4578–4611.
- [252] F. R. Leroux, A. Berthelot, L. Bonnafoux, A. Panossian, F. Colobert, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14232–14236.
- [253] T. Wesch, F. R. Leroux, F. Colobert, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2139–2144.
- [254] J. Bortoluzzi, V. Jha, G. Levitre, M. J. Fer, J. Berreur, G. Masson, A. Panossian, F. R. Leroux, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7751–7761.
- [255] R. Hoppe, W. Dähne, H. Mattauch, K. Rödder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 599–599.
- [256] C. L. Chernick, H. H. Claassen, P. R. Fields, H. H. Hyman, J. G. Malm, W. M. Manning, M. S. Matheson, L. A. Quarterman, F. Schreiner, H. H. Selig, I. Sheft, S. Siegel, E. N. Sloth, L. Stein, M. H. Studier, J. L. Weeks, M. H. Zirin, *Science* **1962**, *138*, 136–138.
- [257] M. M. Shaw, R. G. Smith, C. A. Ramsden, *Arkivok* **2011**, 221–228.
- [258] F. R. Leroux, M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4272–4274.
- [259] A. Panossian, F. R. Leroux, *CHIMIA* **2016**, *70*, 43–47.
- [260] C. Demangeat, T. Saied, R. Ramozzi, F. Ingrosso, M. Ruiz-Lopez, A. Panossian, F. R. Leroux, Y. Fort, C. Comoy, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 547–556.
- [261] J. Gorecka-Kobylinska, M. Schlosser, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 222–229.
- [262] L. Bonnafoux, F. R. Leroux, F. Colobert, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1278–1287.
- [263] F. Mongin, C. Curty, E. Marzi, F. R. Leroux, *Arkivok* **2015**, *2015*, 48–65.
- [264] R. Filler, *Isr. J. Chem.* **1978**, *17*, 71–79.
- [265] A. E. Fedorov, A. A. Zubarev, V. Yu. Mortikov, L. A. Rodinovskaya, A. M. Shestopalov, *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64*, 1049–1052.
- [266] V. V. Bardin, N. Yu. Adonin, *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1400–1407.

Références bibliographiques

- [267] X. Ou, A. F. Janzen, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *101*, 279–283.
- [268] S. Oae, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1989**, *186*, 321–345.
- [269] K. Mislow, T. Simmons, J. T. Melillo, A. L. Ternay, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1452–1453.
- [270] J. J. Jennings, B. W. Wigman, B. M. Armstrong, A. K. Franz, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15845–15853.
- [271] T. A. Engesser, M. R. Lichtenhaler, M. Schleep, I. Krossing, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 789–899.
- [272] I. M. Riddlestone, A. Kraft, J. Schaefer, I. Krossing, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13982–14024.
- [273] M. R. Rosenthal, *J. Chem. Educ.* **1973**, *50*, 331.
- [274] S. H. Strauss, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 927–942.
- [275] M. Pérez, T. Mahdi, L. J. Hounjet, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11301–11304.
- [276] C. I. Manley-King, J. J. Bergh, J. P. Petzer, *Bioorg. Chem.* **2012**, *40*, 114–124.
- [277] A. Manel, J. Berreur, F. R. Leroux, A. Panossian, *Manuscript in preparation* **2020**.
- [278] R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2207–2211.
- [279] H. Guo, Y. C. Fan, Z. Sun, Y. Wu, O. Kwon, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 10049–10293.
- [280] F. Lagasse, H. B. Kagan, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 315–324.
- [281] B. M. Trost, M. Rao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5026–5043.
- [282] S. Ogawa, N. Furukawa, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5723–5726.
- [283] D. R. Armstrong, S. R. Boss, J. Clayden, R. Haigh, B. A. Kirmani, D. J. Linton, P. Schooler, A. E. H. Wheatley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2135–2138.
- [284] J. Graff, E. Lastawiecka, L. Guénée, F. R. Leroux, A. Alexakis, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2833–2839.
- [285] C. K. Hazra, Q. Dherbassy, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13871–13875.
- [286] B. S. L. Collins, J. C. M. Kistemaker, E. Otten, B. L. Feringa, *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 860–866.
- [287] F. Colobert, V. Valdivia, S. Choppin, F. R. Leroux, I. Fernández, E. Álvarez, N. Khiar, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5130–5133.
- [288] Q. Dherbassy, J.-P. Djukic, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4668–4672.
- [289] X. Bao, J. Rodriguez, D. Bonne, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12623–12634.
- [290] N. E. Leadbeater, M. Marco, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2973–2976.
- [291] V. Sumerin, K. Chernichenko, M. Nieger, M. Leskelä, B. Rieger, T. Repo, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2093–2110.
- [292] M. Lindqvist, K. Borre, K. Axenov, B. Kótai, M. Nieger, M. Leskelä, I. Pápai, T. Repo, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4038–4041.
- [293] A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9385–9388.
- [294] V. K. Aggarwal, V. Fasano, A. W. McFord, C. P. Butts, B. S. L. Collins, N. Fey, R. W. Alder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, anie.202007776.
- [295] D. Landini, M. Penso, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7209–7212.
- [296] A. A. Krasilnikova, M. A. Shestopalov, K. A. Brylev, I. A. Kirilova, O. P. Khripko, K. E. Zubareva, Y. I. Khripko, V. T. Podorognaya, L. V. Shestopalova, V. E. Fedorov, Y. V. Mironov, *J. Inorg. Biochem.* **2015**, *144*, 13–17.
- [297] S. Darses, J.-P. Genet, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288–325.
- [298] S. J. Coutts, J. Adams, D. Krolkowski, R. J. Snow, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5109–5112.
- [299] J. M. Murphy, C. C. Tzschucke, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 757–760.
- [300] D. S. Matteson, R. Ray, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7590–7591.

Références bibliographiques

- [301] S. P. A. Hinkes, C. D. P. Klein, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3048–3052.
- [302] S. Gupta, P. Chaudhary, V. Srivastava, J. Kandasamy, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2506–2510.
- [303] Á. Gyömöre, M. Bakos, T. Földes, I. Pápai, A. Domján, T. Soós, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 5366–5372.
- [304] T. Soós, É. Dorkó, M. Szabó, B. Kótai, I. Pápai, A. Domján, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9512–9516.
- [305] J. Clayden, P. M. Kubinski, F. Sammiceli, M. Helliwell, L. Diorazio, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4387–4397.
- [306] S. F. Wnuk, M. J. Robins, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4757–4760.
- [307] A. Arnone, P. Bravo, M. Frigerio, G. Salani, F. Viani, M. Zanda, C. Zappalà, *J. Fluorine Chem.* **1997**, *84*, 79–82.
- [308] J. R. McCarthy, N. P. Peet, M. E. LeTourneau, M. Inbasekaran, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 735–737.
- [309] J. Chiba, T. Sugihara, C. Kaneko, *Chem. Lett.* **1995**, *24*, 581–582.
- [310] A. F. Janzen, P. M. C. Wang, A. E. Lemire, *J. Fluorine Chem.* **1983**, *22*, 557–559.
- [311] J. Guidotti, F. Metz, M. Tordeux, C. Wakselman, *Synlett* **2004**, 1759–1762.
- [312] L. Ernst, L. Wittkowski, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1653–1663.
- [313] P. B. Hitchcock, G. J. Rowlands, R. Parmar, *Chem. Commun.* **2005**, 4219–4221.
- [314] B. Ferber, H. B. Kagan, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 493–507.
- [315] D. H. Hua, N. M. Lagneau, Y. Chen, P. M. Robben, G. Clapham, P. D. Robinson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4508–4509.
- [316] O. Riant, G. Argouarch, D. Guillaneux, O. Samuel, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3511–3514.
- [317] J. F. Jensen, I. Søtofte, H. O. Sørensen, M. Johannsen, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1258–1265.
- [318] M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 701–706.
- [319] Š. Toma, R. Šebesta, *Synthesis* **2015**, *47*, 1683–1695.
- [320] H. L. Pedersen, M. Johannsen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7982–7994.
- [321] J. F. Jensen, M. Johannsen, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3025–3028.
- [322] I. Mallov, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 5568–5574.
- [323] R. C. Kumar, S. A. Kinkead, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 3112–3114.
- [324] J. Drabowicz, D. Krasowska, B. Marciak, E. Rozycka-Sokolowska, *Heteroatom Chem.* **2011**, *22*, 562–570.
- [325] T. L. Gilchrist, C. J. Moody, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 409–435.
- [326] T. Morosaki, T. Suzuki, W.-W. Wang, S. Nagase, T. Fujii, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9569–9571.
- [327] T. Morosaki, W.-W. Wang, S. Nagase, T. Fujii, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 15405–15411.
- [328] T. Yoshimura, T. Omata, N. Furukawa, S. Oae, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1728–1733.
- [329] P. Wyatt, A. Hudson, J. Charmant, A. G. Orpen, H. Phetmung, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2218–2232.
- [330] T. Fujie, T. Iseki, H. Iso, Y. Imai, E. Tsukurimichi, T. Yoshimura, *Synthesis* **2008**, *10*, 1565–1569.
- [331] P. Kirsch, M. Lenges, D. Kühne, K.-P. Wanczek, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 797–802.
- [332] X. Tian, L. Song, M. Rudolph, Q. Wang, X. Song, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1598–1601.
- [333] T. Hayashi, *Catal. Today* **2000**, *62*, 3–15.
- [334] J.-H. Xie, Q.-L. Zhou, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 581–593.
- [335] G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336–345.

Références bibliographiques

- [336] G. Sipos, E. E. Drinkel, R. Dorta, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3834–3860.
- [337] H. L. Pedersen, M. Johannsen, *Chem. Commun.* **1999**, 2517–2518.
- [338] E. Mosaferi, D. Ripsman, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 8291–8293.
- [339] T. T. Dang, F. Boeck, L. Hintermann, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9353–9361.
- [340] T. C. Wabnitz, J.-Q. Yu, J. B. Spencer, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 484–493.
- [341] I. Šolic, H. X. Lin, R. W. Bates, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4434–4436.
- [342] D. Nakashima, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1251–1253.
- [343] G. Li, G. Zhao, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4272–4278.
- [344] E. J. Corey, H. Cho, C. Rücker, D. H. Hua, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455–3458.
- [345] H. F. T. Klare, K. Bergander, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9077–9079.
- [346] R. K. Schmidt, K. Müther, C. Mück-Lichtenfeld, S. Grimme, M. Oestreich, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4421–4428.
- [347] Y. Matsumoto, D. Nakatake, R. Yazaki, T. Ohshima, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 6062–6066.
- [348] T. F. Schneider, J. Kaschel, D. B. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5504–5523.
- [349] M. A. Cavitt, L. H. Phun, S. France, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 804–818.
- [350] B. Cui, J. Ren, Z. Wang, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 790–796.
- [351] E. Richmond, V. D. Vuković, J. Moran, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 574–577.
- [352] E. Richmond, J. Yi, V. D. Vuković, F. Sajadi, C. N. Rowley, J. Moran, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 6411–6416.
- [353] M. Brookhart, B. Grant, A. F. Volpe, *Organometallics* **1992**, *11*, 3920–3922.
- [354] P. Jutzi, C. Müller, A. Stamm, H.-G. Stamm, *Organometallics* **2000**, *19*, 1442–1444.
- [355] P. D. Pohlhaus, S. D. Sanders, A. T. Parsons, W. Li, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8642–8650.
- [356] A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449.
- [357] S. Y. Lee, A. Villani-Gale, C. C. Eichman, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5034–5037.
- [358] D. S. Timofeeva, A. R. Ofial, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 11474–11486.
- [359] N. Rozatian, I. W. Ashworth, G. Sandford, D. R. W. Hodgson, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 8692–8702.
- [360] M. Li, X.-S. Xue, J.-P. Cheng, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 182–197.
- [361] D. S. Mahadevappa, M. B. Jadhav, H. M. K. Naidu, *Int. J. Chem. Kinet.* **1979**, *11*, 261–273.
- [362] S. Mukherjee, S. B. Mandal, A. Bhattacharjya, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 8969.
- [363] S. Venkateshwarlu, V. Jagannadham, *React. Kinet. Catal. Lett.* **1985**, *27*, 293–298.
- [364] S. M. Sundaram, M. Amutha, *Oxid. Commun.* **2007**, *30*, 125–131.
- [365] S. Meenakshisundaram, M. Amutha, *J. Ind. Chem. Soc.* **2007**, *84*, 679–682.
- [366] A. E. Waked, A Lewis Acidic Stroll Through the P-Block, PhD Thesis, University of Toronto, **2020**.
- [367] H. Selig, J. H. Holloway, in *Inorganic Chemistry. Topics in Current Chemistry*, Springer Berlin Heidelberg, **1984**, pp. 33–90.
- [368] V. K. Brel, N. Sh. Pirkuliev, N. S. Zefirov, *Russ. Chem. Rev.* **2001**, *70*, 231–264.
- [369] H. Meinert, G. Kauscha, *Z. Chem.* **1969**, *9*, 71.
- [370] K. Alam, A. F. Janzen, *J. Fluorine Chem.* **1987**, *36*, 179–184.
- [371] R. Minkwitz, A. Werner, *J. Fluorine Chem.* **1988**, *39*, 141–151.

Références bibliographiques

- [372] R. Minkwitz, A. Werner, *Z. Naturforsch. B* **1988**, *43*, 403–411.
- [373] R. Minkwitz, B. Bäck, H. Preut, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1994**, *620*, 1125–1131.
- [374] R. Minkwitz, B. Bäck, H. ans Preut, *Z. Naturforsch. B* **1994**, *49*, 881–888.
- [375] R. Minkwitz, G. Nowicki, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 225–227.
- [376] R. Minkwitz, W. Molsbeck, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1992**, *612*, 35–39.
- [377] A. Iskraut, R. Taubenest, E. Schumacher, *CHIMIA* **1964**, *18*, 188.
- [378] J. I. Musher, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7371–7372.
- [379] N. Bartlett, M. Wechsberg, F. O. Sladky, P. A. Bulliner, G. R. Jones, R. D. Burbank, *J. Chem. Soc. D* **1969**, 703–704.
- [380] M. Eisenberg, D. D. Desmarteau, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1970**, *6*, 29–34.
- [381] N. Bartlett, M. Wechsberg, G. R. Jones, R. D. Burbank, *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 1124–1127.
- [382] M. Wechsberg, P. A. Bulliner, F. O. Sladky, R. Mews, N. Bartlett, *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 3063–3070.
- [383] J. F. Sawyer, G. J. Schrobilgen, S. J. Sutherland, *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 4064–4072.
- [384] N. S. Zefirov, A. A. Gakh, V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1416–1418.
- [385] T. M. Kasumov, V. K. Brel, A. S. Koz'min, N. S. Zefirov, K. A. Potekhin, P. J. Stang, *New J. Chem.* **1997**, *21*, 1347–1351.
- [386] T. M. Kasumov, N. Sh. Pirkuliev, V. K. Brel, Y. K. Grishin, N. S. Zefirov, P. J. Stang, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13139–13148.
- [387] N. Sh. Pirkuliev, V. K. Brel, T. M. Kasumov, Y. K. Grishin, N. S. Zefirov, P. J. Stang, *Synthesis* **1999**, 1297–1299.
- [388] M. S. Yusubov, A. V. Maskaev, V. V. Zhdankin, *Arkivok* **2011**, *2011*, 370.
- [389] B. Cremer-Lober, H. Butler, D. Naumann, W. Tyrra, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1992**, *607*, 34–40.
- [390] N. Sh. Pirkuliev, V. K. Brel, N. G. Akhmedov, N. S. Zefirov, P. J. Stang, *Mendeleev Commun.* **2001**, *11*, 171–172.
- [391] A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441–451.
- [392] G. P. Schiemenz, *Z. Naturforsch. B* **2007**, *62*, 235–243.
- [393] C. Batisse, A. Panossian, G. Hanquet, F. R. Leroux, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10423–10426.
- [394] R. Minkwitz, G. Nowicki, *Z. Naturforsch.* **1989**, *44b*, 1343–1347.
- [395] M. Pettersson, J. Lundell, L. Khriachtchev, E. Isoniemi, M. Räsänen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7979–7980.
- [396] S. Oae, Y. Uchida, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 202–208.
- [397] K. Akiba, *Heteroatom Chem.* **2011**, *22*, 207–274.
- [398] A. P. Lothian, C. A. Ramsden, *Synlett* **1993**, *1993*, 753–755.
- [399] C. A. Ramsden, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *23*, 111.
- [400] V. Pozhydaiev, M. Power, V. Gandon, J. Moran, D. Lebœuf, *Chem. Commun.* **2020**, 10.1039.D0CC05194B.
- [401] G. Evano, A. Coste, K. Jouvin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840–2859.
- [402] L. L. Baldassari, A. de la Torre, J. Li, D. S. Lüdtke, N. Maulide, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15723–15727.
- [403] G. Evano, M. Lecomte, P. Thilmany, C. Theunissen, *Synthesis* **2017**, *49*, 3183–3214.

Références bibliographiques

- [404] G. Compain, K. Jouvin, A. Martin-Mingot, G. Evano, J. Marrot, S. Thibaudeau, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5196.
- [405] J. Che, Y. Li, F. Zhang, R. Zheng, Y. Bai, G. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6240–6242.
- [406] B. Métayer, G. Compain, K. Jouvin, A. Martin-Mingot, C. Bachmann, J. Marrot, G. Evano, S. Thibaudeau, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3397–3410.
- [407] G. He, S. Qiu, H. Huang, G. Zhu, D. Zhang, R. Zhang, H. Zhu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1856–1859.
- [408] J.-L. Li, E. Lin, X.-L. Han, Q. Li, H. Wang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4255–4258.
- [409] Y. Zhang, R. P. Hsung, X. Zhang, J. Huang, B. W. Slafer, A. Davis, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1047–1050.
- [410] J. Wencel-Delord, A. Panossian, F. R. Leroux, F. Colobert, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3418–3430.
- [411] S. Md. Abu Sohel, R.-S. Liu, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2269.
- [412] S. Sengupta, X. Shi, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 609–619.
- [413] W. Zi, F. Dean Toste, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4567–4589.
- [414] E. P. Ávila, G. W. Amarante, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 1713–1721.
- [415] S. Constant, R. Frantz, J. Müller, G. Bernardinelli, J. Lacour, *Organometallics* **2007**, *26*, 2141–2143.
- [416] N. G. Connelly, W. E. Geiger, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 877–910.
- [417] H. Gilman, F. K. Cartledge, *J. Organomet. Chem.* **1964**, *2*, 447–454.
- [418] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- [419] R. K. Harris, E. D. Becker, S. M. Cabral de Menezes, R. Goodfellow, P. Granger, *Concepts Magn. Reson.* **2002**, *14*, 326–346.
- [420] M. Pieroni, G. Annunziato, E. Azzali, P. Dessanti, C. Mercurio, G. Meroni, P. Trifiró, P. Vianello, M. Villa, C. Beato, M. Varasi, G. Costantino, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *92*, 377–386.
- [421] Y. Zhang, R. P. Hsung, M. R. Tracey, K. C. M. Kurtz, E. L. Vera, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1151–1154.
- [422] P. Romanato, S. Duttwyler, A. Linden, K. K. Baldridge, J. S. Siegel, K. K. Baldridge, J. S. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7828–7829.
- [423] Q. Dherbassy, J.-P. Djukic, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4668–4672.
- [424] P. Han, R. Wang, D. Z. Wang, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8873–8878.
- [425] Y.-M. Zhang, S. Cockerill, S. B. Guntrip, D. Rusnak, K. Smith, D. Vanderwall, E. Wood, K. Lackey, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 111–114.
- [426] M. Thangaraj, S. S. Bhojgude, M. V. Mane, A. T. Biju, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1665–1668.
- [427] C. D. F. Konigs, H. F. T. Klare, Y. Ohki, K. Tatsumi, M. Oestreich, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2842–2845.
- [428] D. Xiao, Z. Zhang, X. Zhang, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1679–1681.
- [429] P. C. Bulman Page, M. M. Farah, B. R. Buckley, A. J. Blacker, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4424–4430.
- [430] Z. Huang, Z. Liu, J. (Steve) Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15882–15885.
- [431] I. G. Stará, I. Starý, M. Tichý, J. Závada, P. Fiedler, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1326–1332.
- [432] F. Foubelo, B. Moreno, T. Soler, M. Yus, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9082–9096.
- [433] M. Tayu, Y. Suzuki, K. Higuchi, T. Kawasaki, *Synlett* **2016**, *27*, 941–945.
- [434] L. Ernst, *Liebigs Ann.* **1994**, *1995*, 13–17.
- [435] H. K. Cotton, F. F. Huerta, J.-E. Bäckvall, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2756–2763.
- [436] R. Hayashi, A. Shimizu, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8400–8403.

Références bibliographiques

- [437] V. J. Scott, R. Çelenligil-Çetin, O. V. Ozerov, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2852–2853.
- [438] M. Nava, C. A. Reed, *Organometallics* **2011**, *30*, 4798–4800.
- [439] M. Mato, C. Pérez-Caaveiro, L. A. Sarandeses, J. P. Sestelo, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1388–1393.
- [440] Y. Mei, D. J. Averill, M. J. Allen, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5624–5632.
- [441] S. Paladhi, I.-S. Hwang, E. J. Yoo, D. H. Ryu, C. E. Song, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2003–2006.
- [442] R. Sanz, A. Martínez, D. Miguel, J. M. Álvarez-Gutiérrez, F. Rodríguez, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1841–1845.
- [443] W. Jiang, N. Li, L. Zhou, Q. Zeng, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 9899–9906.
- [444] X.-H. Yang, R. T. Davison, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10443–10446.
- [445] A. Zhdanko, M. E. Maier, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2770–2775.
- [446] A. M. Chapman, M. F. Haddow, D. F. Wass, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8826–8829.
- [447] G. Zhu, S. Qiu, Y. Xi, Y. Ding, D. Zhang, R. Zhang, G. He, H. Zhu, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7746–7753.
- [448] J. P. Perdew, *Phys. Rev. B* **1986**, *33*, 8822–8824.
- [449] A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098–3100.
- [450] F. Weigend, R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297–3305.
- [451] F. Weigend, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 1057–1065.
- [452] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, *Gaussian 09, Revision D.01*, Gaussian Inc., Wallingford CT, **2013**.
- [453] M. Head-Gordon, J. A. Pople, M. J. Frisch, *Chem. Phys. Lett.* **1988**, *153*, 503–506.
- [454] S. Sæbø, J. Almlöf, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *154*, 83–89.
- [455] M. J. Frisch, M. Head-Gordon, J. A. Pople, *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *166*, 275–280.

RELATED SCIENTIFIC CONTRIBUTION

Oral communications *Accessing strong Lewis acids from chiral Lewis bases: applications in enantioselective catalysis, 3^{ème} journée GDR Phosphore, 28/10/2019, Gif-sur-Yvette, France.*

Poster presentations *Accessing strong Lewis acids from chiral Lewis bases: applications in enantioselective catalysis, JCO 2019, 29-31/10/2019, Palaiseau, France.*

Accessing strong Lewis acids from chiral sulfoxides: applications in enantioselective catalysis, 38th Regio Symposium, 10-12/09/2018, Falkau, Germany.

Event organisation Annual research unit scientific day, 11/06/2019, Mulhouse, France.
Plenary speakers invited: P. Melchiorre, S. Messaoudi and V. Michelet.

Teaching assistantship **2020** Practical work in organic chemistry (64 h) for 2nd year students (M.Sc. level) at chemistry engineering school ECPM, Strasbourg, France.

2019 Practical work in organic chemistry (64 h) for 1st year students (B.Sc. level) at chemistry engineering school ECPM, Strasbourg, France.

2018 Practical work in general (44 h) and analytical (20 h) chemistry for 1st and 2nd year students (HND level) at IUT Louis Pasteur, Schiltigheim, France.

Accès à des acides de Lewis par *Umpolung* de bases de Lewis chirales : applications en synthèse asymétrique

Résumé

Une méthodologie d'*Umpolung* de bases de Lewis chirales énantiopures permettant d'accéder à des cations fluorosulfoxonium et fluorophosphonium chiraux fortement acides de Lewis a été explorée. La base de Lewis choisie doit posséder au moins un élément de chiralité externe – chimiquement et configurationnellement stable dans les conditions réactionnelles appliquées – afin de garder un bon contrôle de la stéréochimie des acides préparés. Le potentiel en catalyse des composés acides de Lewis obtenus a été évaluée. Malgré de bonnes activités catalytiques, la possibilité d'induire de l'énantiosélectivité avec ces espèces en tant que catalyseurs reste encore à démontrer. Ces résultats nous ont conduit à questionner et étudier le rôle véritablement joué par ces acides de Lewis.

Une stratégie de mono-fluoration électrophile directe de bases de Lewis très faibles a été mise au point. Cette stratégie surpassé la méthodologie décrite précédemment, puisqu'elle permet notamment d'accéder à des acides de Lewis très forts à partir de substrats parfois totalement inertes dans les conditions d'*Umpolung* classiques. L'acidité de Lewis des nouveaux cations fluorés ainsi préparés a pu être quantifiée par des méthodes expérimentales et *ab initio*.

Mots-clés: Acides de Lewis, catalyse, chiralité, *Umpolung*

Abstract

We explored the *Umpolung* of chiral enantiopure Lewis bases to access strongly Lewis acidic chiral fluorosulfoxonium and fluorophosphonium cations. The selected Lewis base must bear at least one external chirality element that is both chemically and configurationally stable under the applied reaction conditions in order to maintain a good control over the stereochemistry of the prepared acids. We evaluated the catalytic potential of the obtained Lewis acidic compounds. Despite their good activity, the possibility of inducing enantioselectivity using these species remains to be demonstrated. These results led us to question and study the true role of those Lewis acids in such catalysis.

We developed an electrophilic mono-fluorination strategy for very weak Lewis bases. This strategy surpasses the previously described methodology, as it allows to access very strong Lewis acids in one step from substrates that were completely non-reactive under the standard *Umpolung* conditions. The Lewis acidity of the newly prepared fluorinated cations could be assessed by experimental and *ab initio* methods.

Keywords: Lewis acids, catalysis, chirality, *Umpolung*