

THÈSE

Pour l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE POITIERS
UFR des sciences fondamentales et appliquées
Institut de chimie des milieux et matériaux de Poitiers - IC2MP
(Diplôme National - Arrêté du 25 mai 2016)

École doctorale : Sciences pour l'environnement - Gay Lussac (La Rochelle)
Secteur de recherche : Chimie organique, minérale et industrielle

Présentée par :
Ugo Castelli

Activation superélectrophile de composés organophosphorés insaturés et de composés azotés insaturés en milieu superacide

Directeur(s) de Thèse :
Sébastien Thibaudeau, Agnès Mingot

Soutenue le 08 décembre 2017 devant le jury

Jury :

Président	Annie-Claude Gaumont	Professeur, LCMT, Université de Caen
Rapporteur	Thierry Brigaud	Professeur, LCB, Université de Cergy-Pontoise
Rapporteur	Fabienne Grellepois	Maître de conférences, Université de Reims
Membre	Sébastien Thibaudeau	Professeur, IC2MP, Université de Poitiers
Membre	Agnès Mingot	Maître de conférences, IC2MP, Université de Poitiers
Membre	Armen Panossian	Chargé de recherche, LCM, CNRS, Université de Strasbourg

Pour citer cette thèse :

Ugo Castelli. *Activation superélectrophile de composés organophosphorés insaturés et de composés azotés insaturés en milieu superacide* [En ligne]. Thèse Chimie organique, minérale et industrielle. Poitiers : Université de Poitiers, 2017. Disponible sur l'Intranet de l'Université de Poitiers <<http://theses.univ-poitiers.fr>>

THÈSE

Pour l'obtention du Grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE POITIERS

(Faculté des Sciences Fondamentales et Appliquées)

(Diplôme National - Arrêté du 25 mai 2016)

Ecole Doctorale Sciences pour l'environnement – Gay-Lussac

Secteur de Recherche : Chimie organique, minérale et industrielle

Présentée par :

Ugo CASTELLI

Activation superélectrophile de composés organophosphorés insaturés et de composés azotés insaturés en milieu superacide

Soutenance prévue le 8 décembre 2017 devant la Commission d'Examen

JURY

Dr. Fabienne Grellepois	Maitre de conférences, Université de Reims	Rapporteuse
Pr. Thierry Brigaud	Professeur, Université Cergy-Pontoise	Rapporteur
Dr. Armen Panossian	Chargé de recherche, Université de Strasbourg	Examineur
Pr. Annie-Claude Gaumont	Professeur, LCMT, Université de Caen	Examinatrice
Pr. Sébastien Thibaudeau	Professeur, Université de Poitiers	Directeur de thèse
Dr. Agnès Mingot	Maitre de conférences, Université de Poitiers	Directrice de thèse

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier profondément le Pr. Sébastien Thibaudeau et le Dr. Agnès Mingot qui m'ont permis de réaliser ce projet de thèse. Je tiens à vous remercier pour la confiance que vous m'avez accordée et pour le soutien que vous m'avez apporté dans les moments difficiles, j'ai beaucoup appris à vos côtés.

J'adresse également mes sincères remerciements au Pr. Thierry Brigaud et au Dr. Fabienne Grellepoix pour avoir accepté d'être rapporteurs de ces travaux de thèse.

Je tiens également à remercier le Pr. Annie-Claude Gaumont et le Dr. Armen Panossian de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Je remercie toutes les personnes qui ont collaboré à la réalisation de ce projet :

Le Dr. Carole Witulski-Alayrac et Jean François Lohier du laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique de Caen pour leurs expertises en chimie du phosphore et pour la synthèse de la plupart des substrats de départ organophosphorés.

Le Dr. Christian Bachmann, de l'Université de Poitiers, pour ses compétences en modélisation moléculaire et pour les nombreux calculs qu'il a effectués pour ce projet.

Le Pr. Graham Sandford de l'Université de Durham pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire et de m'avoir formé à la manipulation du difluor.

Je remercie également l'ensemble des permanents de l'équipe synthèse organique du laboratoire IC2MP :

Le Dr. Frédéric Lecornué pour ses connaissances incommensurables en chimie organique, pour sa bonne humeur quotidienne et pour les nombreuses soirées plus ou moins arrosées.

Le Pr. Sébastien Papot pour ses conseils, ses blagues et ses entraînements sportifs autour du labo.

Le Dr. Isabelle Opalinski pour les moments passés à démonter - remonter la Grace Révéleris, ainsi que pour les soirées concerts et les spectacles des Jeunes amis de la danse.

Le Pr. Yves Blériot, les Drs. Jérôme Désiré, Brigitte Renoux, Mikael Thomas, Jérôme Guillard, Nicolas Auberger et Hélène Carreyre pour leurs aides et leurs conseils.

Un merci particulier au Dr. Joëlle Laduranty pour son aide précieuse avant qu'elle ne parte pour de nouvelles aventures.

Je remercie également Patrick et Lilian pour leurs aides et conseils techniques.

Un grand merci à mes collègues devenus amis : Thomas, Ludivine, Quentin, Guillaume, Thibault, Adrien, Alexander, Naïma, Arnaud, Benjamin, Anne-Juliette, Natalie, Noël, Jaufret, Alexandra, Fabien, Lilian, Mathias. Merci pour la bonne ambiance que vous avez apportée au laboratoire et pour les bons moments passés ensemble.

Un merci particulier aux Drs. Benoit Métayer et Alexandre Le Darz pour l'aide que vous m'avez apportée pendant ces nombreuses années et pour votre amitié. Je remercie également le Dr. Amélie Martin pour son amitié, son soutien et ses conseils.

Je tiens également à remercier le Dr. Bastien Michelet pour son aide, ses nombreuses connaissances et pour les manipulations qu'il a réalisées sans faille, sous mes ordres.

Un grand merci à mes amis du monde réel, Rob, Toto, Nico, Flo, Pierre, Julien, Flavien, Andy, Laura et tous les autres que j'oublie, merci pour tous les moments qui m'ont permis de me changer les idées : les festivals, les soirées au PLB ...

Je remercie également Louis, mon ami de toujours, j'espère que l'on va arriver à se voir plus souvent.

Un grand merci à toute ma famille, mon père qui m'a toujours soutenu dans mes choix qu'ils soient musicaux ou scolaires, ma mère pour son soutien et sa présence, ma grande sœur à qui je souhaite un joyeux anniversaire avec un peu de retard mais qui je sais sera toujours là pour moi.

À toi Kavita, qui m'accompagne depuis le début, pour ton soutien, pour tous les moments passés ensemble et pour tous les autres à venir.

Abréviations

A :

ACN : Acétonitrile

AcOEt : Acétate d'éthyle

ADN : Acide Désoxyribonucléique

Ar : Aromatique

ATP : Adenosine triphosphate

B :

Bn : Benzyle

C :

CNS : Central Nervous System

COSY : Correlation Spectroscopy

D :

d : Doublet

δ : Déplacement chimique

DACH : (1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine

DAST : Trifluorure de diéthylaminosulfure

dd : Doublet de doublet

ddd : Doublet de doublet dédoublé

Dept : Distortionless Enhancement
by Polarisation Transfert

DFT : Density Functional Theory

DIPAMP : (R,R)-1,2-Bis[(2-methoxyphenyl)
(phenylphosphino)]ethane

DMAP : 4,4-diméthylaminopyridine

DMC : Diméthyle carbonate

DMF : N,N-Diméthylformamide

dq : Doublet de quadruplet

DRX : Diffraction des rayons X

dt : Doublet de triplet

DuPhos : 1,2-bis((2S,5S)-2,5-dimethylphospholan-
1-yl)benzene

E :

EDX : Energy-dispersive X-ray spectroscopy

EP : Éther de Pétrole

Eq. : Équivalent

Et : Éthyle

G :

GABA : Acide γ -aminobutyrique

H :

h : Heure

H_o : Fonction d'acidé de Hammet

HDFT : Heptadécafluoro-1-décanethiol

HFPIls : highly fluorinated phosphonium ionic
liquids

HMBC : Heteronuclear Multiple Bond Correlation

HRMS : High Resolution Mass Spectrometry

HSQC : Heteronuclear Single Quantum Coherence

I :

IC₅₀ : Concentration d'inhibition à 50%

ICP-OES : Inductively coupled plasma optical emission spectrometry

K :

KDO : 3-deoxy-D-manno-oct-2-ulosonic acid

L :

L-DOPA : 3,4-dihydroxyphénylalanine

M :

m : Multiplet

Me : Méthyle

MeOH : Méthanol

min : Minute

MMPS : Métalloprotéinase matricielle

N :

NaHMDS : Bis(triméthylsilyl)amidure de sodium

NCS : N-chlorosuccinimide

NFOBS : N-fluoro-o-benzenedisulfonimide

NFPy : N-fluoropyridinium

NFSI : N-Fluorobenzenesulfonimide

NMR : Nuclear Magnetic Resonance

NOESY : Nuclear Overhauser Effect

O :

OLED : Organic Light Emitting Diode

P :

Pf : Point de fusion

pH : Potentiel hydrogène

Ph : Phényle

Ppm : Partie par million

Q :

q : Quadruplet

R :

RCM : Ring closing metathesis

Rf : Rapport frontal

Rt : Room temperature

S :

s : Singulet

SN : Substitution nucléophile

T :

t : Triplet

Tf : Triflate

THF : Tétrahydrofurane

Ts : Tosyle

U :

UV : Ultraviolet

Table des matières

INTRODUCTION GENERALE

GENERALITES

1. SUPERACIDES	- 1 -
1.1 ORIGINES	- 1 -
1.1.1 Différents types de superacides.....	- 1 -
1.2 ACIDITE DES SUPERACIDES.....	- 2 -
1.3 STRUCTURE DU MELANGE HF/SbF ₅	- 3 -
1.3.1 HF anhydre	- 3 -
1.3.2 Mélange HF/SbF ₅	- 4 -
2. SUPERELECTROPHILES	- 5 -
2.1 DEFINITION.....	- 5 -
2.2 LES DIFFERENTES CLASSES DE SUPERELECTROPHILES.....	- 5 -
2.3 SUPERELECTROPHILE AMMONIUM-CARBENIUM.....	- 6 -
2.3.1 Réactions de Friedel-Craft	- 6 -
2.3.2 Réactions de fluoration.....	- 9 -
2.4 SUPERELECTROPHILE PHOSPHONIUM-CARBENIUM	- 11 -
2.4.1 Protonation des composés phosphorés	- 11 -
2.4.2 Activation superélectrophile.....	- 12 -
2.5 LES COMPOSES ORGANOPHOSPHORES FLUORES.....	- 15 -
2.5.1 Propriétés des composés organophosphorés fluorés	- 15 -
2.5.2 Synthèse de composés organophosphorés fluorés	- 26 -
2.5.3 Synthèses de composés β -fluorés	- 31 -
2.5.4 Synthèse de composés organophosphorés perfluorés.....	- 34 -
2.6 LES COMPOSES ORGANOPHOSPHORES CYCLIQUES	- 36 -
2.6.1 Propriétés des composés phosphorés de type P-hétérocycliques.....	- 36 -
2.6.2 Méthodes de synthèse des composés organophosphorés cycliques	- 46 -
3. CONCLUSION	- 53 -

RESULTATS ET DISCUSSION

CHAPITRE I : ETUDE DE LA REACTIVITE DES COMPOSES ORGANOPHOSPHORES INSATURES EN MILIEU

SUPERACIDE

1. ETUDE DU COMPORTEMENT ET PROTONATION.....	- 55 -
1.1 STABILITE DES CARBOCATIONS EN MILIEU SUPERACIDE ET PREMIERES RMN <i>IN SITU</i>	- 55 -

1.2 PROTONATION DES FONCTIONS PHOSPHORES	- 58 -
1.2.1 Protonation de l'oxyde de triphénylphosphine	- 59 -
1.2.2 Protonation de la triphénylphosphine	- 60 -
1.2.3 Protonation de la triphénylphosphine borane	- 60 -
1.2.4 Conclusion	- 61 -
2. MISE AU POINT DES CONDITIONS OPERATOIRES.....	- 62 -
2.1 IMPACT DE LA FONCTION PHOSPHOREE	- 62 -
2.2 IMPACT DE L'ACIDITE DU MILIEU	- 63 -
2.3 EVALUATION DE LA REACTIVITE DU COMPOSE 1b	- 63 -
3. REACTIONS D'HYDROFLUORATION	- 64 -
3.1 HYDROFLUORATION D'ALCENES	- 64 -
3.2 DIHYDROFLUORATION ET CYCLISATION/HYDROFLUORATION.....	- 66 -
4. REACTION DE TYPE FRIEDEL-CRAFT	- 68 -
5. ETUDE MECANISTIQUE	- 70 -
5.1 RMN <i>IN SITU</i> A BASSE TEMPERATURE.....	- 70 -
5.1.1 Comportement <i>in situ</i> de l'oxyde d'allyldiéthylphosphine 1b	- 70 -
5.1.2 Comportement <i>in situ</i> de l'oxyde de diéthyl-(2-méthylallyl)phosphine	- 72 -
5.2 CALCULS THEORIQUES.....	- 74 -
5.3 INFLUENCE DE L'ACIDITE SUR L'ACTIVATION SUPERELECTROPHILE	- 74 -
5.4 DEUTERATION EN MILIEU SUPERACIDE	- 76 -
5.5 PROPOSITION DE MECANISME.....	- 76 -
6. SYNTHÈSE D'OXYDES DE PHOSPHINE CHIRAUX CYCLIQUES	- 78 -
7. CONCLUSION DU CHAPITRE I.....	- 79 -

CHAPITRE II : ETUDE DE CARBOCATIONS CHIRAUX EN MILIEU SUPERACIDE

1. ETAT DE L'ART	- 81 -
1.1 STEREOCONTROLE PAR REACTION AVEC DES NUCLEOPHILES CHIRAUX	- 81 -
1.2 STEREOCONTROLE EN UTILISANT DES CONTRE-IONS CHIRAUX	- 84 -
1.3 STEREOCONTROLE PAR REACTIONS AVEC DES CARBOCATIONS CHIRAUX.....	- 87 -
1.3.1 Applications en synthèse organique.....	- 87 -
1.3.2 Observations d'un cation benzylique chiral	- 91 -
2. ACTIVATION SUPERELECTROPHILE POUR DES APPLICATIONS EN SYNTHÈSE DIASTEREOSELECTIVE	- 92 -
2.1 RESULTATS PRELIMINAIRES.....	- 92 -
2.2 OBSERVATION D'UN DICATION AMMONIUM-CARBENIUM CHIRAL.....	- 93 -

3. SYNTHÈSE DE SULTAMES CYCLIQUES CHIRAUX	- 94 -
3.1 LES BENZENESULFONAMIDES CYCLIQUES	- 94 -
3.2 LES BENZENESULFONAMIDES CYCLIQUES CHIRALES	- 95 -
3.2.1 <i>Synthèse de benzènesulfonamides par cyclisation diastéréosélective</i>	- 95 -
3.2.1 <i>Synthèse diastéréosélective de benzosultames en milieux superacides</i>	- 97 -
4. APPLICATION : SYNTHÈSE D'UN REACTIF CHIRAL DE FLUORATION ELECTROPHILE	- 108 -
4.1 REACTIFS DE FLUORATION ELECTROPHILES DE TYPE N-F	- 109 -
4.2 REACTIFS DE FLUORATION ELECTROPHILE ENANTIOSELECTIVE DE TYPE N-F	- 110 -
4.3 MECANISME DE LA FLUORATION ELECTROPHILE	- 112 -
4.4 SYNTHÈSE DE COMPOSES N-F CHIRAUX ISSUS DES REACTIONS DE CYCLISATION EN MILIEU SUPERACIDE	- 112 -
4.4.1 <i>Description du montage</i>	- 113 -
4.4.2 <i>Conditions de fluoration</i>	- 114 -
4.4.3 <i>Mécanisme de la N-fluoration</i>	- 114 -
4.5 REACTION TEST	- 115 -
5. APPLICATION : SYNTHÈSE D'ANALOGUES CHIRAUX DE DIBENZOAZOCINE INCORPORANT UNE FONCTION SULFONAMIDE	- 116 -
5.1 LES DIBENZOAZOCINES	- 116 -
5.2 ANALOGUES SULFONAMIDES DE METHANODIBENZOAZOCINES : DIOXYDE DE METHANODIBENZOTHIAZOCINES	- 119 -
5.2.1 <i>Synthèse de méthanodibenzothiazocines chirales en milieu superacide</i>	- 120 -
6. CONCLUSION DU CHAPITRE II	- 122 -

CONCLUSION GENERALE

PARTIE EXPERIMENTALE

1. SUIVI DES REACTIONS ET PURIFICATION.....	- 127 -
1.1 OUTILS ANALYTIQUE UTILISE	- 127 -
1.2 MANIPULATION DU MELANGE HF/SbF ₅ ET REACTION EN MILIEU ACIDE.....	- 127 -
1.3 ANALYSE PAR HPLC CHIRALE	- 128 -
2. ETUDE DE LA REACTIVITE DES COMPOSES ORGANOPHOSPHORES EN MILIEU SUPERACIDE	- 128 -
2.1 DESCRIPTION DES SYNTHÈSES ET CARACTERISATIONS DES PRODUITS.....	- 128 -
2.1.1 <i>Substrats de départ</i>	- 128 -
2.1.2 <i>Réaction d'hydrofluoruration</i>	- 130 -
2.1.3 <i>Réaction de cyclisation/fluoruration</i>	- 133 -
2.1.4 <i>Réaction de Friedel-Craft intermoléculaire</i>	- 134 -
2.1.5 <i>Réaction de cyclisation intramoléculaire</i>	- 136 -
2.2 ETUDE MECANISTIQUE	- 142 -

2.2.1 RMN <i>in situ</i> à basse température	- 142 -
2.2.2 Calculs théoriques.....	- 144 -
2.2.3 Deutération ionique.....	- 145 -
3. CARBOCATIONS CHIRAUX	- 146 -
3.1 SYNTHÈSE ET DESCRIPTION DES SUBSTRATS DE DÉPART.....	- 146 -
3.2 DESCRIPTION DES PRODUITS.....	- 170 -
3.3 ÉTUDE MÉCANISTIQUE	- 193 -
3.3.1 RMN <i>in situ</i> à basse température	- 193 -

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Introduction générale

De par leurs fortes acidités, l'utilisation de conditions superacides permet de développer des réactions originales en synthèse organique. En effet, dans ces conditions, les substrats sont polyprotonés conduisant à des espèces très électrophiles (superélectrophiles). Ces espèces possédant une réactivité singulière permettent la synthèse de composés organiques à forte valeur ajoutée en très peu d'étapes. De plus, dans ces milieux caractérisés par la présence de nucléophiles très faibles, voire l'absence de nucléophiles, les molécules organiques protonées ou polyprotonées sont très stables et deviennent observables grâce à des techniques spectroscopiques d'analyse comme la RMN.

Les travaux présentés visent à étudier le comportement de composés organophosphorés en milieu superacide et en particulier les dérivés insaturés. Les superélectrophiles de type phosphonium-carbénium ainsi générés ont pu être observés et la réactivité de ces espèces a pu être évaluée dans le cadre de réactions d'hydrofluoration et de cyclisations intramoléculaires de type Friedel-Craft. L'observation d'un léger excès en faveur de certains diastéréoisomères lors des réactions de cyclisation intramoléculaire a motivé l'étude de dications chiraux en milieu superacide, notamment lors de cyclisation intramoléculaire sur des carbocations benzyliques contraints en série azotée.

Dans l'introduction seront décrites quelques généralités sur les milieux superacides. Les études précédentes portant sur la réactivité des composés azotés et la formation de superélectrophiles de type ammonium-carbénium en milieu superacide, de même que l'étude de la protonation de composés organophosphorés et les exemples connus d'espèces polycationiques phosphorées seront décrits. La suite de ces généralités sera consacrée aux composés organophosphorés cycliques et/ou fluorés et à leur intérêt en chimie organométallique et en chimie médicinale.

Les résultats sur la réactivité de dérivés phosphorés insaturés et l'étude de leurs protonations en milieu superacide seront décrits dans le premier chapitre. Dans un premier temps, l'étude de la réactivité d'oxydes de phosphines insaturés dans le milieu HF/SbF₅ afin d'accéder à des composés β -fluorés très peu décrits dans la littérature sera présentée ainsi que les synthèses permettant d'accéder à des trihydrophosphinolines et à des dihydrophosphindoles originaux. D'autre part, l'étude de la protonation de ces espèces en conditions superacides a été effectuée par RMN *in situ* à basse température et les résultats obtenus seront comparés à ceux obtenus à l'aide de calculs théoriques. Enfin, un test de réaction diastéréosélective afin d'obtenir des oxydes de phosphine chiraux sera présenté. Ce travail a été réalisé en collaboration avec le groupe du Pr. A. C. Gaumont (LCMT-Caen).

Dans le deuxième chapitre, après un bref état de l'art sur les carbocations chiraux et sur les réactions diastéréosélectives mettant en jeu des espèces carbocationiques, l'étude de la contrainte benzylique en milieu superacide permettant d'effectuer des réactions de cyclisation diastéréosélectives de sulfonamides chirales sera réalisée.

Généralités

1. Superacides

1.1 Origines

Le terme superacide est apparu pour la première fois en 1927 dans un article publié par Conant et Hall¹ portant sur l'étude de la protonation de bases faibles en milieu acide non aqueux. Ce n'est que 30 ans plus tard que le terme réapparaît, réutilisé par le Pr. George A. Olah (prix Nobel de chimie en 1994²) qui a largement utilisé ces milieux afin d'étudier les carbocations. En effet, grâce à la très forte acidité de ces milieux, les systèmes cationiques y sont stables et possèdent une durée de vie suffisamment longue pour être observés par RMN notamment.³ Ce n'est qu'en 1970, 40 ans après leur apparition que Gillespie propose une définition donnant comme superacide « toutes espèces plus acides que l'acide sulfurique pur ».⁴

Le développement des superacides a permis la découverte de mélanges d'acides de Lewis et de Brønsted possédant une acidité 10^7 à 10^{12} fois plus acide que l'acide sulfurique à 100%. Ainsi de nombreuses réactions catalysées par des acides ont vu leurs domaines d'application s'étendre considérablement comme, par exemple, les réactions de Friedel-Craft.⁵ De plus, dans les milieux superacides, des espèces polyprotonées extrêmement réactives peuvent se former. Appelées superélectrophiles,⁶ elles sont capables de réagir avec des nucléophiles très faibles permettant des réactions difficilement envisageables en milieux dit « classiques » et permettent d'accéder à des molécules organiques complexes en un minimum d'étapes.

Il existe de nombreuses formes de superacides, des solides, des gaz, des liquides, des acides de Lewis, de Brønsted ou bien le mélange des deux. L'acidité très variable de ces milieux va permettre de prédire leurs propriétés et le comportement des substrats dans ces conditions.

1.1.1 Différents types de superacides

Il existe différents types de superacides classés selon leurs formes et leurs compositions. Tout d'abord, les acides de Brønsted, composés généralement d'un contre ion peu nucléophile et donc d'un proton peu solvaté. L'acide trifluorométhanesulfonique (acide triflique) ou l'acide fluorhydrique peuvent être cités comme exemples. Il existe également des acides de Lewis comme AlCl_3 , BF_3 ou AsF_5 possédant une case vacante très électrophile. Quand la définition arbitraire d'un superacide de Lewis était admise pour tout acide plus fort que le trichlorure d'aluminium (AlCl_3), une proposition récente tend à considérer comme superacide de Lewis, tout acide plus fort que le pentafluorure d'antimoine (SbF_5).⁷ Les combinaisons d'acides de Lewis et de Brønsted sont connues comme étant les superacides les plus forts. En effet, l'acide de Lewis va activer l'acide de Brønsted et entrer en interaction avec le contre ion généré créant une espèce très peu nucléophile diminuant ainsi la solvation du proton (HCl/AlCl_3 ,

HF/SbF₅, H₂SO₄/AsF₅...). Il existe aussi quelques superacides solides comme les zéolithes ou le Nafion H®.⁸ Comme il est impossible de mesurer l'acidité de tels mélanges en solution aqueuse (calcul du pH) une échelle, dite de Hammett, a été créée.

1.2 Acidité des superacides

Les milieux superacides étant anhydres, il est impossible de déterminer leur acidité en mesurant la concentration en ions hydronium (H₃O⁺). C'est pour cela que Hammett a créé en 1932 une échelle permettant de mesurer l'acidité de ces milieux extrêmes en mesurant le degré d'ionisation de bases faibles (B). Les valeurs de cette échelle appelée H_0 propre à chaque acide est définie par l'équation (1).⁹

$$(1) \quad H_0 = pK_{BH^+} - \log \frac{[BH^+]}{[B]}$$

Le degré d'ionisation de la base faible peut, par exemple, être déterminé par spectrométrie UV-Visible en utilisant notamment différentes anilines désactivées par des groupements électroattracteurs dont la longueur d'onde du maximum d'absorption va dépendre de l'acidité du milieu. Hammett a donc choisi un certain nombre de bases très faibles et de structures proches, comme les anilines et des dérivés du nitrobenzène. Ces bases dites de Hammett seront utilisées comme références pour les mesures du H_0 d'un milieu superacide donné. La valeur pour l'acide sulfurique, choisi comme référence, est de -12. Ainsi tous les acides ayant une valeur de H_0 inférieure à -12 seront considérés comme superacide. Les superacides de Brønsted les plus forts tel que l'acide fluorosulfonique et l'acide fluorhydrique possèdent des valeurs de H_0 respectives de -15 et -15,2.⁸ La figure 1 montre les gammes d'acidité de différents acides de Brønsted et celles obtenues en mélange avec des acides de Lewis. Ces mélanges permettent d'obtenir de très larges gammes d'acidité pouvant atteindre 10⁹ fois l'acidité de l'acide de Brønsted seul. Au laboratoire, les superacides couramment utilisés sont l'acide trifluorométhanesulfonique (H_0 =-14,1), l'acide fluorhydrique (H_0 = -15,2) et son mélange avec l'acide de Lewis SbF₅ (H_0 allant jusqu'à des valeurs inférieures à -24).

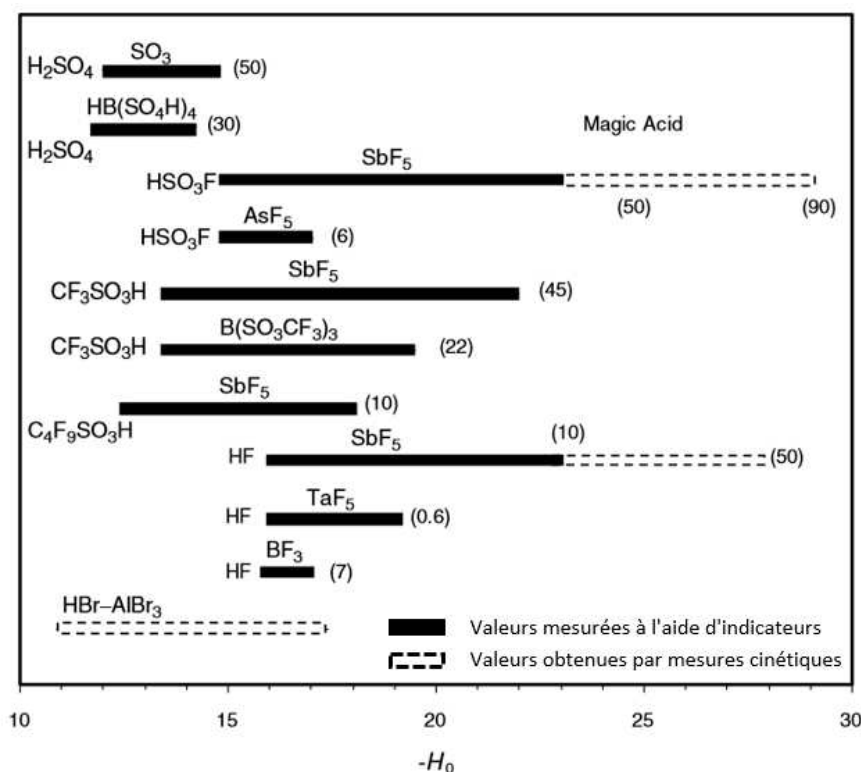


Figure 1 Valeurs de H_0 pour différents superacides, les valeurs entre parenthèses indiquent le pourcentage molaire d'acide de Lewis

1.3 Structure du mélange HF/SbF₅

1.3.1 HF anhydre

L'acide fluorhydrique possède une structure particulière, que ce soit sous forme solide avec des enchainements de zigzags parallèles¹⁰ ou sous forme gazeuse alors composée de clusters et d'oligomères cycliques.¹¹ Au laboratoire, le HF est utilisé sous forme liquide, qui à l'échelle moléculaire, est sous forme de polymères contenant en moyenne 7 molécules de HF liées entre elles par de fortes liaisons hydrogène avec des interactions inter-chaines importantes (figure 2).¹² Les ions fluorure dans ce cas sont peu nucléophiles expliquant l'acidité exceptionnelle de cet acide lorsqu'il est absolument anhydre.

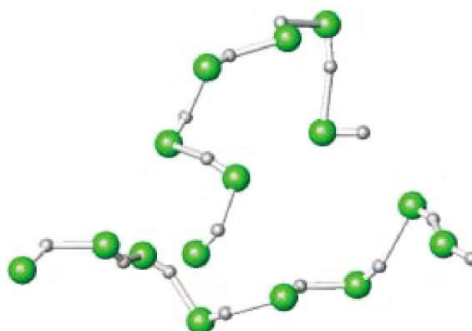


Figure 2 Structure du HF liquide

1.3.2 Mélange HF/SbF₅

Le mélange HF/SbF₅ très utilisé au laboratoire est le superacide liquide le plus fort connu jusqu'à présent. En effet, lors de l'ajout de SbF₅ dans une solution d'acide fluorhydrique, le SbF₅ va venir rompre les liaisons hydrogène des polymères de HF et complexer les atomes de fluor pour former des espèces Sb_nF_{5n+1}⁻ (figure 3).

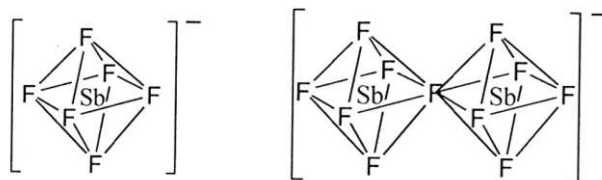


Figure 3 Structure des espèces SbF₆⁻ et Sb₂F₁₁⁻

Ces espèces, de par leurs tailles importantes, voient leur charge négative très délocalisée les rendant très peu nucléophiles. Les protons, sous forme de H₂F⁺ et H₃F₂⁺, se retrouvent très peu solvatés rendant l'acidité du milieu extrêmement forte. La forme des espèces anioniques et cationiques de ce mélange va dépendre de la concentration molaire en SbF₅. Plus celle-ci est élevée, plus la taille des contre-ions sera importante, augmentant ainsi la délocalisation de la charge, moins les protons seront solvatés et donc plus forte sera l'acidité du milieu (figure 4), (H₀ allant de -15 pour 0% mol SbF₅ à des valeurs inférieurs à -24 pour 50% mol SbF₅).^{13,14}

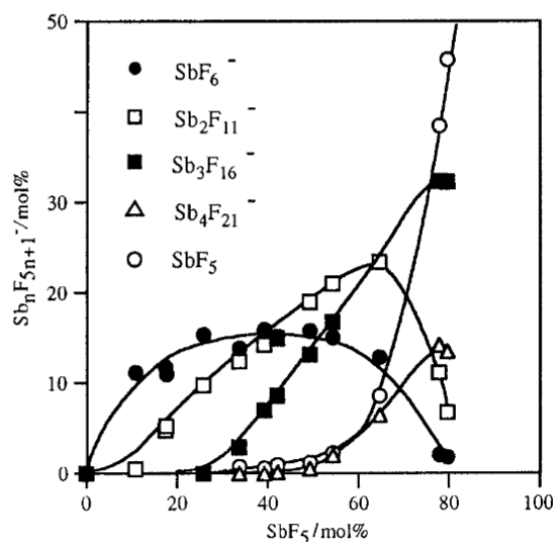


Figure 4 Composition anionique du système HF/SbF₅ en fonction du pourcentage molaire de SbF₅

L'acidité de ces milieux superacides est telle qu'il est possible d'effectuer la polyprotonation de substrats. Ces espèces résultantes très réactives appelées superélectrophiles sont capables de réagir avec de très faibles nucléophiles.⁶

2. Superélectrophiles

2.1 Définition

Par définition, un superélectrophile est un électrophile capable de subir une interaction supplémentaire soit par protonation avec un acide de Brønsted soit par complexation avec un acide de Lewis.⁶ Olah en 1975, est le premier à avoir introduit le concept de superélectrophilie. Après réaction entre de l'acide acétique et de l'isobutane dans un mélange HF/BF₃ (*H₀* -17), le formaldéhyde est le seul produit observé, résultant d'un transfert d'hydruire entre le cation acétyle et l'isobutane. Or un cation acétyle n'est pas assez électrophile pour effectuer une telle réaction. Olah a donc proposé la formation d'un dication de type oxonium-carbénium très réactif capable de réagir avec un nucléophile très faible comme la liaison C-H de l'isobutane.¹⁵ Cette réaction passe par la formation d'un cation hypercoordiné (ion carbonium) après insertion de l'espèce électrophile au sein de la liaison CH (figure 5).

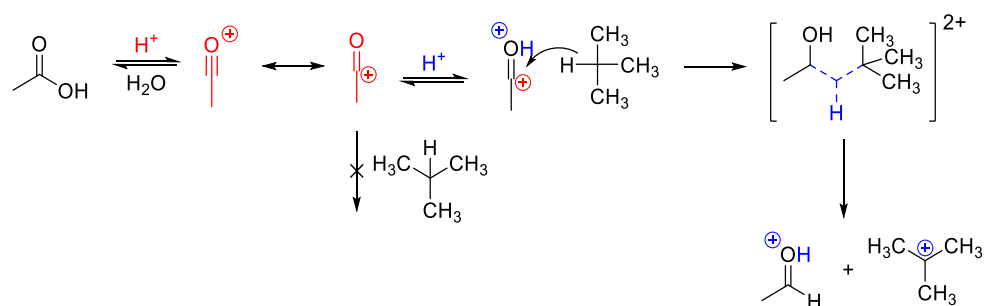


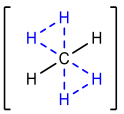
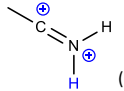
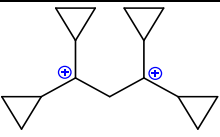
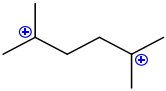
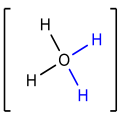
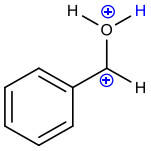
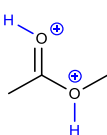
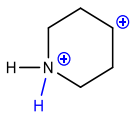
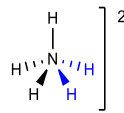
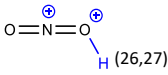
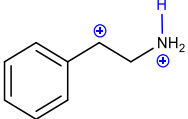
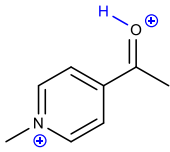
Figure 5 Synthèse du formaldéhyde à partir d'acide acétique et d'isobutane en conditions superacides HF/BF₃

La très grande réactivité des superélectrophiles s'explique par la répulsion des charges, qui induit une déstabilisation de ces polycations, et dépend principalement de la distance entre les différents sites cationiques. Les superélectrophiles sont donc classés de cette façon dans deux grandes familles.

2.2 Les différentes classes de superélectrophiles

Il existe les superélectrophiles gitoniques qui possèdent des charges proches et les superélectrophiles distoniques possédant des charges éloignées. De plus, les superélectrophiles gitoniques peuvent être geminaux quand ils portent leurs charges sur le même atome, vicinaux lorsqu'elles sont sur deux atomes séparés par une seule liaison, et par deux liaisons pour les 1,3-dications. Les superélectrophiles distoniques quant à eux, possèdent deux charges séparées par au moins deux atomes et regroupent donc tous les dications qui ne sont pas gitoniques (tableau 1).

Tableau 1 : Les différents types de superélectrophiles

Superélectrophiles gitoniques			Superélectrophiles distoniques
geminaux	vicinaux	1,3-dications	
 (16)	 (17)	 (18)	 (19)
 (20)	 (16,21)	 (22)	 (23)
 (24,25)	 (26,27)	 (28)	 (29)
(...) références associées			

Par la suite, nous nous intéresserons plus particulièrement aux superélectrophiles issus de composés organiques azotés qui ont été principalement étudiés ces dernières années. L'étude et l'exploitation de superélectrophiles ammonium-carbénium a été exploitée au laboratoire où de nombreuses réactions de type Friedel-Craft et d'hydrofluoration ont pu être développées. Nous nous attarderons aussi sur les superélectrophiles de type phosphonium-carbénium beaucoup moins étudiés qui ont fait l'objet d'une partie de cette thèse.

2.3 Superélectrophile ammonium-carbénium

La réactivité des superélectrophiles de type ammonium-carbénium a été largement étudiée pendant plusieurs années par le groupe de Klumpp dans lequel de nombreuses réactions ont pu être développées notamment de type Friedel-Craft inter ou intramoléculaires.

2.3.1 Réactions de Friedel-Craft

L'acide trifluorométhanesulfonique ou triflique ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$) est le superacide le plus utilisé pour ce genre de réactions. Par exemple, Klumpp et ses collaborateurs ont testé des aminoalcools qui, après protonation de l'amine secondaire puis déshydratation dans l'acide triflique pur, conduisaient en présence de benzène, à l'arylation du substrat après une réaction de Friedel-Craft intermoléculaire (figure 6, équation (1)). Des anilines substituées par une chaîne éthyl-1-ol donnent après polyprotonation et addition sur le carbocation benzylique le substrat arylé (figure 6, (2)). Des réactions de Friedel-Craft intramoléculaires sont également possibles. Dans l'équation 3 de la figure 6, une

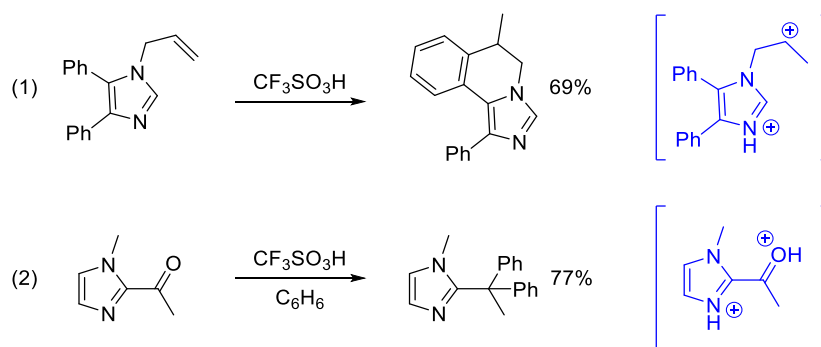


Figure 8 Réactivité des imidazoles en milieu superacide et les dications ammonium-carbénium associés

L'exemple suivant montre l'importance de la répulsion de charges sur la réactivité des superélectrophiles et sur la sélectivité des réactions mettant en jeu de tels intermédiaires. Un substrat de type pyridine substituée par un groupement vinyle, soumis aux conditions superacides en présence de benzène, donne le produit d'arylation attendu en respectant la règle de Markovnikov (Figure 9, (1)). Mais lorsque le noyau pyridine est remplacé par une pyrazine, le produit anti-Markovnikov est obtenu (figure 9, (2)). En effet, la pyrazine dans le milieu superacide est diprotonée ce qui va déstabiliser le carbocation voisin et favoriser la réaction anti-Markovnikov.³³ Dans cette étude, le passage par un carbocation primaire est postulé mais non observé.

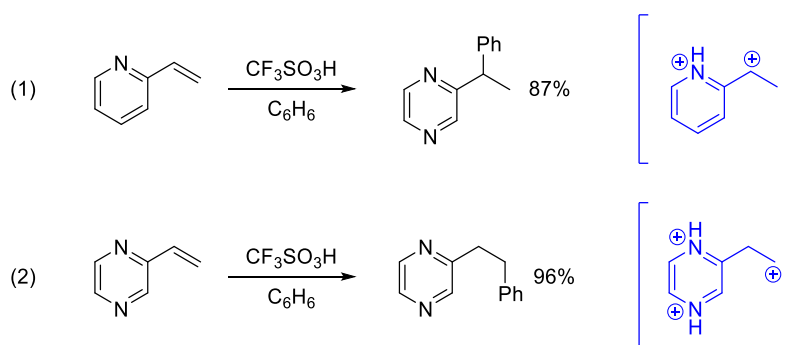


Figure 9 Influence de la polyprotonation sur la régiosélectivité en milieu superacide et les dications ammonium-carbénium associés

Au laboratoire, la réactivité de superélectrophiles de type ammonium-carbénium a aussi été largement étudiée dans des réactions de Friedel-Craft. Grâce à la forte acidité du mélange HF/SbF₅, il a été montré qu'il est possible d'effectuer des réactions de cyclisation à partir d'anilines substituées par un groupement allyle et ce, malgré la forte désactivation entraînée par la présence du groupement sulfonamide et du groupement nitro protonés dans le milieu (figure 10).³⁴ On peut noter que ce sont les produits d'orientation anti-Markovnikov qui sont obtenus comme dans l'exemple précédent.

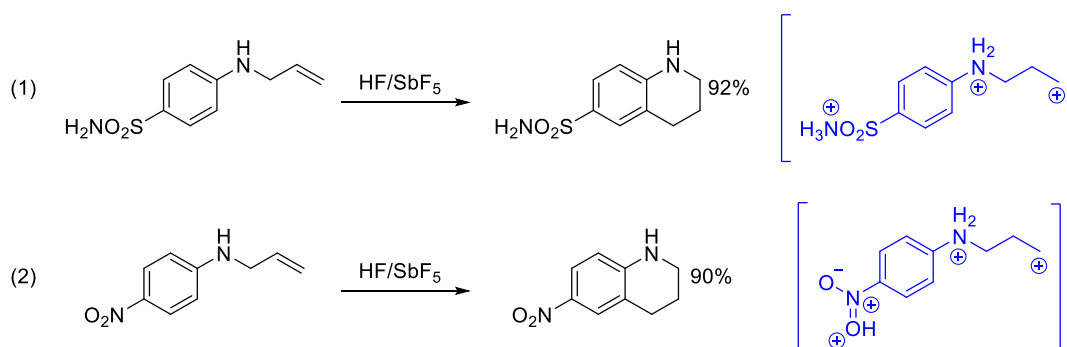


Figure 10 Synthèse de tétrahydroquinolines effectuée au laboratoire et les dications ammonium-carbénium associés

Cette réaction a pu être étendue aux benzènesulfonamides comme le montre l'exemple suivant. En conditions HF/SbF₅, des benzosultames ont ainsi été synthétisés en une seule étape (figure 11). Le rendement de la réaction diminue quand la désactivation du cycle aromatique augmente, mais même avec un groupement très électroattracteur (CF₃), le produit cyclique est obtenu démontrant la forte réactivité du superélectrophile ammonium-carbénium³⁵.

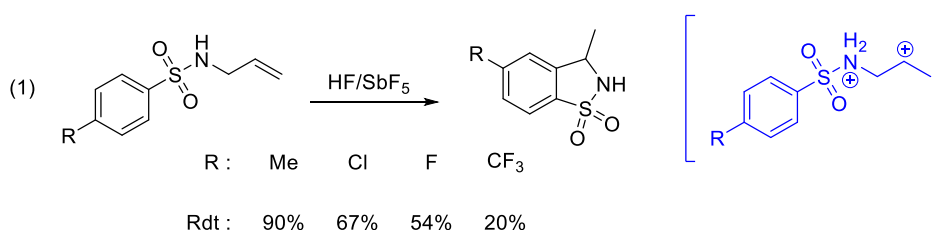


Figure 11 Synthèse de benzosultames en milieu superacide et les dications ammonium-carbénium associés

2.3.2 Réactions de fluoration

La chimie des composés organofluorés est devenue essentielle dans de nombreux domaines de recherche, que ce soit dans le domaine des matériaux,³⁶ des outils de diagnostic³⁷ ou en biologie où l'impact du fluor est indéniablement associé au développement de l'agrochimie et de la chimie médicinale.^{38,39} Grâce aux propriétés particulières du fluor,⁴⁰ l'insertion d'un atome de fluor dans une molécule peut influencer sa conformation, son pKa, sa lipophilie modifiant ainsi ses propriétés pharmacocinétiques.^{41,42} Au laboratoire, de nombreuses réactions de fluoration ont été développées, notamment grâce aux milieux superacides et à l'activation superélectrophile. Bien que très peu nucléophiles, les ions fluorures d'un mélange HF/SbF₅ peuvent réagir avec des espèces électrophiles très réactives, comme un superélectrophile. En utilisant une concentration molaire faible en SbF₅, l'acidité du milieu diminue et son pouvoir fluorant augmente. Des amines β -fluorées ont ainsi été obtenues à partir d'amines insaturées après réaction d'hydrofluoration (figure 12, (1)), la réaction donne des résultats similaires avec les indoles permettant d'obtenir les dérivés β -fluorés avec des rendements corrects (figure 12, (2)).⁴³

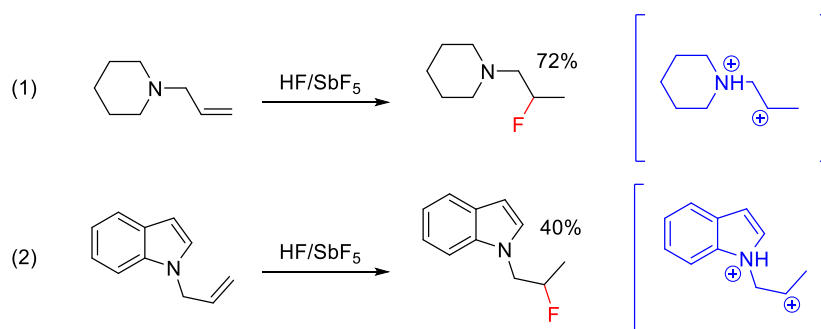


Figure 12 Réactions d'hydrofluoration de composés azotés insaturés et les dications ammonium-carbénium associés

Il a également été montré que les sulfonamides et les anilines insaturées donnent les produits d'hydrofluoration (figure 13). Contrairement aux exemples précédents, la réaction de cyclisation est ici également envisageable mais, dans ces conditions, l'acidité du milieu a été diminuée afin d'augmenter la nucléophilie des ions fluorures et ainsi favoriser la réaction d'hydrofluoration.^{34,35} A ce stade, il est important de mentionner, qu'en augmentant l'acidité (%mol SbF_5), l'activation de la liaison CF est alors favorisée permettant un équilibre entre le dérivé fluoré et le carbocation, et conduisant finalement à la formation du produit cyclique.

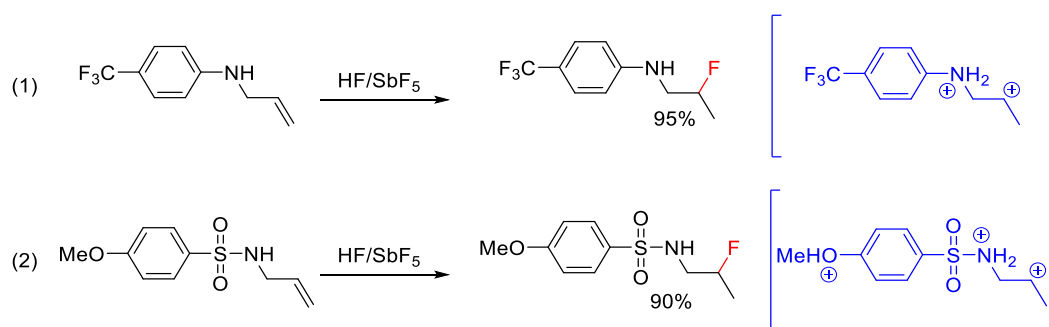


Figure 13 Hydrofluoration d'anilines et de benzènesulfonamides insaturées et les dications ammonium-carbénium associés

Des réactions tandem cyclisation/fluoration ont également été développées conduisant à des pipéridines fluorées en une seule étape. Le dication ammonium-carbénium généré va être piégé par le groupement allyle ce qui va conduire après réarrangement à un deuxième intermédiaire superélectrophile cyclique qui va réagir, après isomérisation, avec les ions « fluorure » du milieu (figure 14).^{44,45}

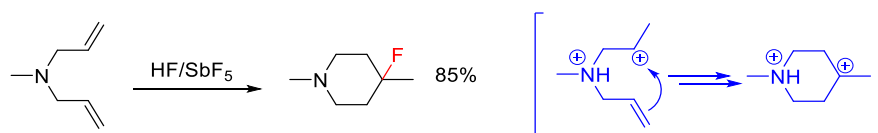


Figure 14 Réaction tandem cyclisation/fluoration et les dications ammonium-carbénium associés

Le dernier exemple décrit dans cette partie montre l'utilisation d'un réactif supplémentaire lors d'une réaction en milieu superacide. Le *N*-chlorosuccinimide (NCS) va se protoner dans le milieu pour donner un superélectrophile dicarboxonium. Grâce à l'effet inductif attracteur fort des deux ions

carboxonium, cette espèce est capable d'être source d'ions chlorénium très réactifs qui vont être piégés par l'alcène de la pipérazine (malgré sa désactivation par l'effet électroattracteur de l'ion ammonium voisin pour former un dication ammonium-chloronium qui sera alors piégé par les ions « fluorure » du milieu (figure 15).⁴⁶

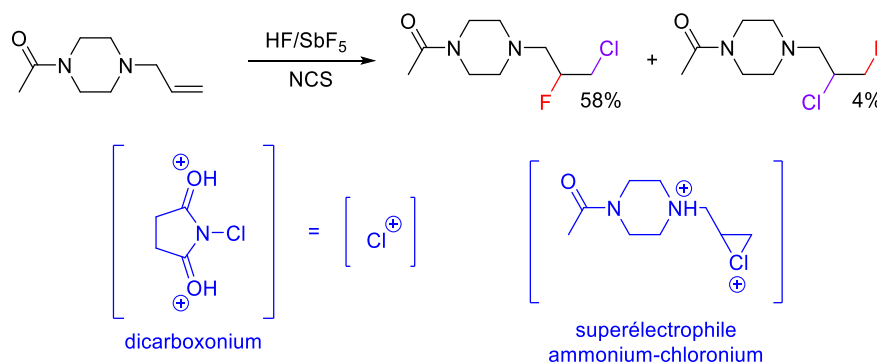


Figure 15 Synthèse de composés fluorés/chlorés en présence de NCS en milieu superacide et dications associés

Le développement de ces réactions a permis au laboratoire d'acquérir des compétences solides dans l'étude d'intermédiaires dicationiques. Etendre l'étude de l'activation superélectrophile à d'autres fonctions organiques comme les oxydes de phosphine était donc encourageant pour découvrir de nouvelles réactions difficilement réalisables dans les milieux classiques.

2.4 Superélectrophile phosphonium-carbénium

2.4.1 Protonation des composés phosphorés

Le professeur Olah et ses collaborateurs, lors de leurs fantastiques travaux sur l'étude de la protonation de groupements fonctionnels en milieu superacide,^{47,48} ont démontré que les dérivés phosphorés oxydés tétravalents sont protonés sur l'oxygène. Minkwitz et ses collaborateurs ont confirmé ces résultats en caractérisant, par analyse aux rayons X, la structure de l'ion tétrahydroxyphosphonium obtenu après protonation de l'acide phosphorique en milieu superacide (figure 16).⁴⁹

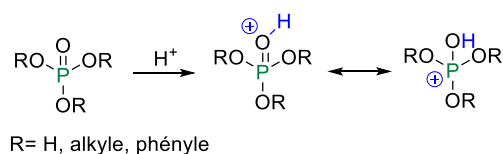


Figure 16 Protonation des oxydes de phosphine

Des études ont été faites sur d'autres types de dérivés phosphorés, des composés trivalents de type phosphine. Seppelt et ses collaborateurs ont notamment démontré, après caractérisation par spectrométries RMN et RAMAN, que la trifluorophosphine conduit à l'ion phosphonium PF₃H⁺ après P protonation dans le mélange HF/SbF₅ (figure 17).⁵⁰

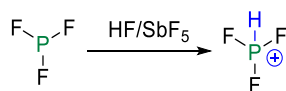


Figure 17 Protonation des phosphines

2.4.2 Activation superélectrophile

Il existe peu d'exemples d'études de composés organophosphorés en milieu superacide. La plupart des recherches se basent sur les résultats préliminaires obtenus par le groupe de Warren sur le réarrangement cationique d'oxyde de phosphine en milieu acide classique.⁵¹ Après réaction dans l'acide formique, l'oxyde de phosphine tosylée ci-dessous conduit exclusivement, après formation d'un carbocation primaire extrêmement instable suivi d'un réarrangement, à la formation d'un composé vinylique (figure 18, (1)). Le même produit est obtenu à partir de l'oxyde de (2-méthylallyl)diphénylphosphine en présence d'acide sulfurique (figure 18, (2)).⁵¹

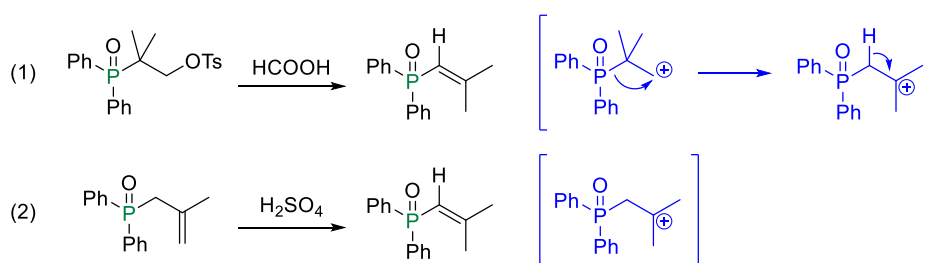


Figure 18 Réarrangement d'oxyde de phosphine en milieu acide et cations associés

Afin d'éviter ce réarrangement en défavorisant l'élimination qui conduit au produit vinylique, Warren et ses collaborateurs ont effectué la même réaction dans des conditions plus drastiques. En présence d'acide polyphosphorique, à 170°C et avec des temps de réaction allant de 4h à 24h, ils ont réussi à piéger les carbocations formés par arylation intramoléculaire conduisant à des trihydrophosphinolines (figure 19). Ces réactions bien que permettant d'accéder à des structures cycliques originales ne sont compatibles qu'avec peu de substrats et limitées aux intermédiaires cationiques stabilisés.^{52,53}

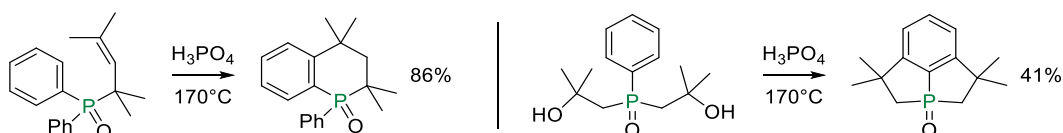


Figure 19 Synthèse de trihydrophosphinolines en milieu acide

En 1975, Berlin est le premier à décrire une synthèse en postulant l'intervention d'un dication phosphonium-carbénium comme intermédiaire réactionnel. En utilisant les conditions expérimentales de Warren décrites précédemment, des tétrahydrophosphinolines ont été synthétisées *via* une cyclisation intramoléculaire de Friedel-Craft⁵⁴. L'ion phosphonium permet d'éviter le réarrangement du groupement diphénylphosphinyle observé par Warren et d'appliquer la synthèse à des alcènes non-substitués. Après réaction dans l'acide phosphorique à chaud, le carbocation formé voit son

électrophilie exaltée par la présence de l'ion phosphonium voisin et va être rapidement piégé par le groupement benzyle (figure 20, (1)). Dans le deuxième cas, le carbocation est formé préférentiellement en position γ du phosphonium afin de minimiser la répulsion des charges et conduit à la formation d'un benzophosphépinium original (figure 20, (2)).⁵⁴

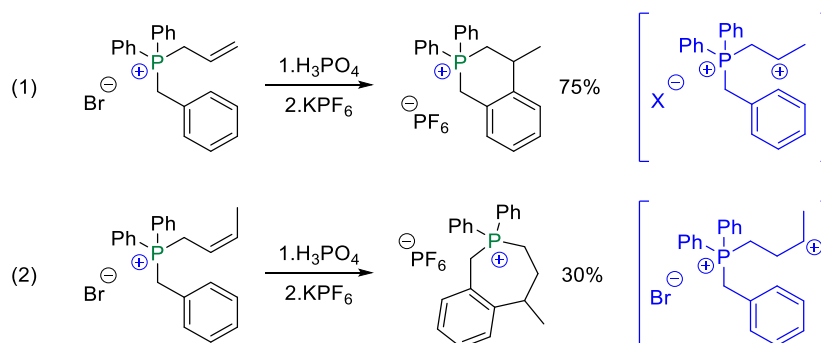


Figure 20 Première utilisation d'un intermédiaire de type phosphonium-carbénium et dications associés

Lalli et ses collaborateurs ont étudié la protonation de tétraphosphacubane en présence d'acide fluorosulfonique (FSO_3H) et d'acide magique ($\text{FSO}_3\text{H}/\text{SbF}_5$) et sont les premiers à prouver l'existence d'un dication diphosphonium par RMN *in situ*.⁵⁵ Le tétraphosphacubane est dissout dans l'acide fluorosulfonique puis le mélange est analysé par RMN du phosphore *in situ* à basse température (-68°C). Un singulet d'intégration 3 avec un déplacement chimique de 224,5 ppm et un singulet à 86,4 ppm d'intégration 1 sont obtenus indiquant la monoprotonation du tétraphosphacubane (un seul signal à 257,4 ppm pour le substrat). Le blindage du phosphonium indique une forte délocalisation de la densité électronique des carbones voisins vers le cation. L'hydrolyse de ce cation conduit au substrat de départ (figure 21).

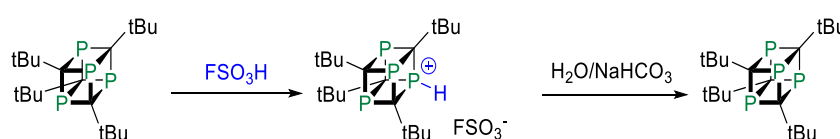


Figure 21 Monoprotonation du phosphocubane en présence d'acide fluorosulfonique

Dans des conditions beaucoup plus acides (acide magique), le spectre RMN donne deux signaux d'intégration 2 à 180,6 ppm et à 80.1 ppm indiquant la formation d'un dication phosphonium. Les auteurs ont également montré que l'hydrolyse de ce dication beaucoup plus réactif conduit à un produit de mono-oxydation (figure 22).

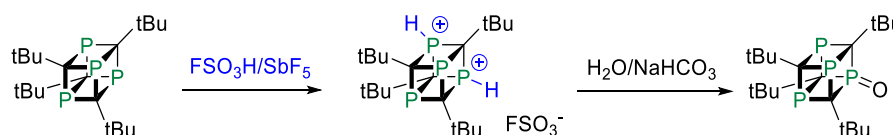


Figure 22 Diprotonation du phosphocubane en présence d'acide magique

Plus récemment, Klumpp a utilisé le caractère superélectrophile des dications phosphonium-carbénium pour effectuer des réactions de condensation sur des composés insaturés ou substitués par des chaînes carbonyles. Des produits arylés sont ainsi obtenus avec de très bons rendements (figure 23). Contrairement aux travaux de Berlin ou de Warren, des conditions plus douces (acide triflique à -80°C) et donc compatibles avec plus de substrats ont été utilisées.⁵⁶ Néanmoins, cette étude est limitée à l'étude d'ions phosphonium comme substrat de départ.

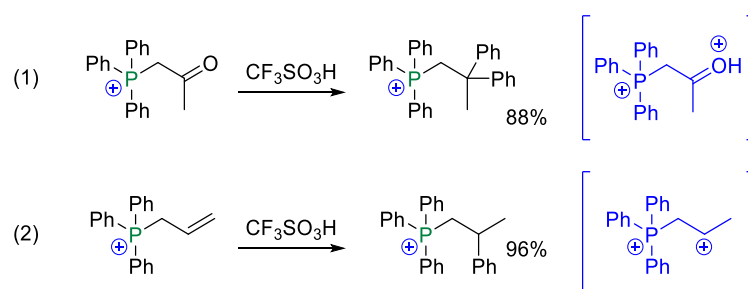


Figure 23 Exploitation des dications phosphonium-carboxonium et phosphonium-carbénium

Dans cet article, Klumpp rapporte la première RMN *in situ* à basse température d'un superélectrophile phosphonium-carboxonium (figure 24). Effectué dans l'acide magique (FSO₃H/SbF₅) dilué dans du fluorure de chlorosulfonyle à -80°C, le dication de l'équation (1) (figure 23) est bien la seule espèce présente dans le milieu. Le signal distinctif de l'ion carboxonium apparaît clairement avec un déplacement chimique à 240 ppm (figure 24).

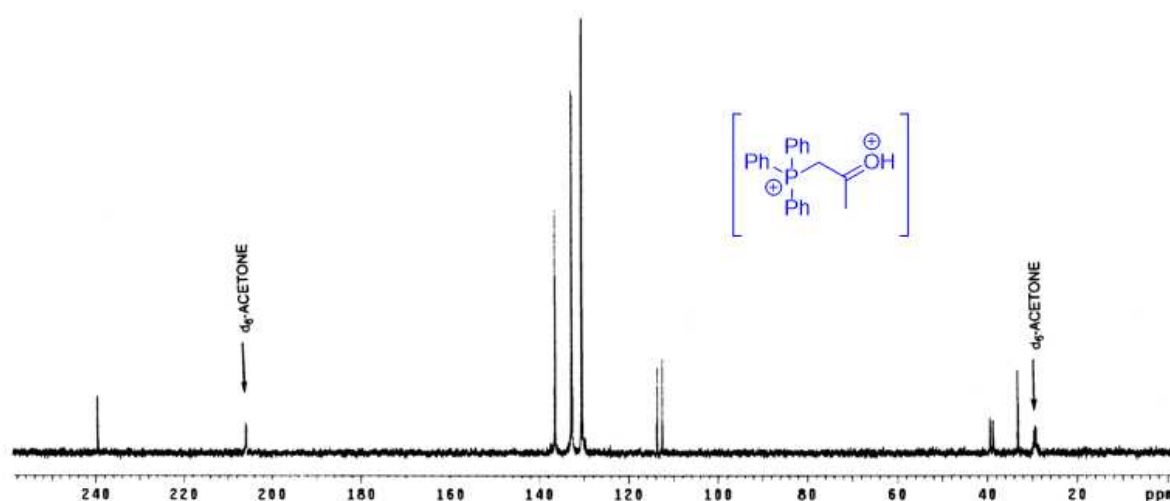


Figure 24 Spectre ¹³C *in situ* du dication phosphonium-carboxonium

Comme il a été décrit précédemment, les superacides et l'activation superélectrophile sont de bons outils pour la synthèse de substrats cycliques par réaction de Friedel-Craft intra ou intermoléculaire, ou pour la synthèse de composés fluorés par hydrofluoration dans le mélange HF/SbF₅. La partie suivante sera consacrée aux différentes synthèses connues de composés phosphorés cycliques et/ou fluorés ainsi qu'à leurs applications en chimie médicinale ou en catalyse homogène.

2.5 Les composés organophosphorés fluorés

2.5.1 Propriétés des composés organophosphorés fluorés

2.5.1.1 Composés bioactifs

Le phosphore est très présent dans de nombreux mécanismes biologiques, il constitue la majeure partie des os et des dents. Généralement sous forme de phosphate, il est un des constituants principaux de l'armature de l'ADN (enchaînement de phosphate et de désoxyribose) et il est décisif dans le métabolisme des êtres vivants grâce à l'adénosine-5'-triphosphate (ATP) qui fournit par hydrolyse, l'énergie nécessaire aux réactions chimiques du métabolisme (figure 25).

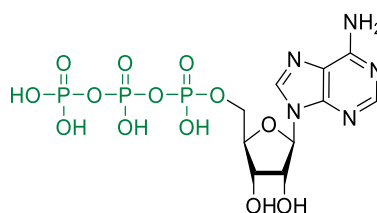


Figure 25 L'adénosine-5'-triphosphate

L'implication du phosphore dans de nombreux mécanismes biologiques en fait une cible de prédilection pour la synthèse de composés bioactifs. Les premières recherches dans ce domaine ont vu l'émergence de phosphonates comme modèle isostérique de phosphate, et plus particulièrement grâce à la stabilité que possède la liaison C-C-P contrairement à la liaison C-O-P facilement hydrolysable (figure 26).

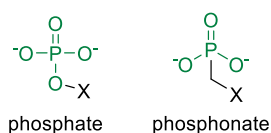


Figure 26 Analogue phosphonate du phosphate

De nombreux produits bioactifs ont ainsi été synthétisés^{57,58} mais leurs applications se sont toujours trouvées limitées. En effet, le groupement méthylène reflète mal l'électronégativité de l'oxygène et donc possède une influence électronique très différente sur le phosphore adjacent, ne permettant pas de mimer correctement les phosphates.

Au début des années 80, Blackburn et ses collaborateurs ont travaillé sur une nouvelle classe de mimes de phosphates, les α -mono/difluoroalkylphosphonates.^{59,60} Après avoir développé des synthèses permettant d'obtenir ces composés organophosphorés fluorés, ils ont pu évaluer la capacité de ces composés à mimer les phosphates, en se basant principalement sur des études infrarouge et RMN et en mesurant le pKa des acides phosphoriques correspondants. Les résultats comparatifs de cette étude sont rassemblés dans le tableau 2. On remarque que les composés α -fluorés sont très proches de leurs homologues phosphates en terme d'énergie de vibration de la liaison P=O, de déplacement chimique

du phosphore et de pKa. Ces résultats ont permis de montrer le potentiel du groupement CHF comme substituant isostérique de l'oxygène confirmant l'intérêt de développer des composés α -fluoroalkylphosphonates comme analogues de phosphates bioactifs.⁶¹ Depuis, de nombreuses études complémentaires ont permis de confirmer cette analogie : un angle dièdre identique, une polarité similaire et la capacité du fluor à faire des liaisons hydrogène similaire à l'atome d'oxygène.⁶²⁻⁷¹

Tableau 2 Comparaison des valeurs de vibration de la liaison P=O, du déplacement chimique du phosphore et du pKa

Composés	Ester $\nu_{P=O}/\text{cm}^{-1}$	^{31}P δ/ppm	pKa*
PhOPO(OEt) ₂	1275	6.8	6.25
PhCHFPO(OEt) ₂	1266	14.71	6.5
<i>p</i> -MePhCHFPO(OEt) ₂	1261	16.0	6.99
PhCH ₂ PO(OEt) ₂	1254	27.06	7.6

*pKa des acides phosphoriques correspondant

Plus récemment, Berkowitz a utilisé ces résultats dans le but de synthétiser un analogue fluoré du glucose 6-phosphate capable d'inhiber la GP6DH (glucose 6-phosphate déshydrogénase). Cette enzyme occupe une place importante dans le métabolisme. Elle catalyse l'oxydation du glucose 6-phosphate donnant des intermédiaires pour la biosynthèse d'acide nucléique (figure 27). Quand cette enzyme est déficiente, elle peut être responsable de nombreuses maladies.⁷²⁻⁷⁵

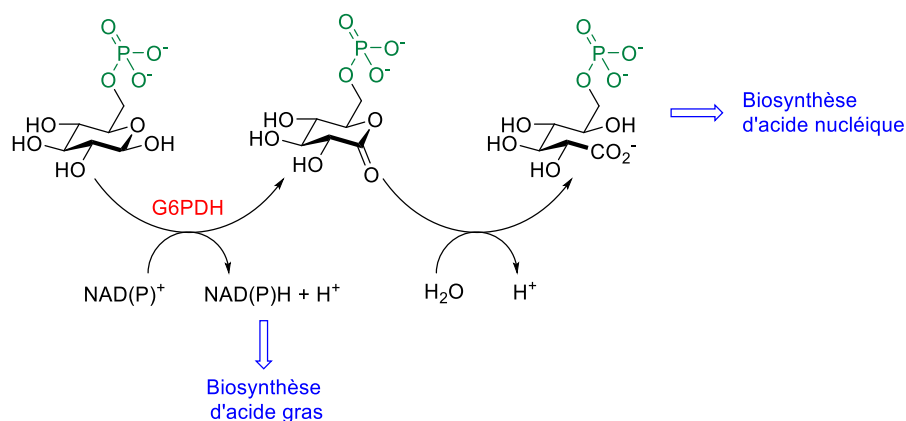


Figure 27 Biosynthèse d'acide gras et d'acides nucléiques mettant en jeu la GP6DH

Dans cet article, les auteurs ont effectué la synthèse de plusieurs mimes α -fluorés du glucose 6-phosphate et ils ont mesuré leur affinité pour la G6PDH. Les résultats qu'ils ont obtenus sont regroupés dans le tableau 3.⁷⁶ Les quatre substrats possèdent une bonne affinité pour la G6PDH. Le meilleur candidat est le composé monofluoré de configuration (S) alors que l'isomère (R) donne l'affinité la plus faible. Les dérivés CH₂ et CF₂ présentent des affinités moyennes, sûrement dues à leur différence importante de pKa avec le G6P. La cristallisation du substrat (S)-CHF dans la poche enzymatique de la G6PDH a permis aux auteurs d'expliquer ces différents résultats. Les trois oxygènes du phosphonate

possèdent des interactions avec les acides aminés His¹⁷⁸, Tyr⁴¹⁵, Ile¹⁷⁶ et la Glu¹⁴⁷ expliquant ainsi l'importance du pKa et une interaction ion-dipôle favorable entre le fluor et l'ion ammonium de la Lys¹⁴⁸ a permis d'expliquer la forte influence de la configuration de groupement CHF.⁷⁶

Tableau 3 Comparaison des différents analogues du G6P en fonction de leur pKa et de leur affinité avec la G6PDH

Substrat	pKa	Constante d'affinité relative
Glucose 6-phosphate	6.5	1
Glucose-CH ₂ -phosphonate	7.6	0.23
Glucose-(S)CHF-phosphonate	6.2	0.46
Glucose-(R)CHF-phosphonate	6.2	0.043
Glucose-CF ₂ -phosphonate	5.4	0.11

Les propriétés intéressantes des composés α -fluoroalkylphosphonates ont également été étudiées par le groupe de Thierry Lequeux.⁷⁷ La synthèse d'une nouvelle série fluorée d'inhibiteurs de la thymidine phosphorylase (TPase) a été réalisée. La TPase catalyse la phosphorolyse du 2-déoxynucléoside pyrimidine pour former du 2-déoxyribose-1-phosphate, qui après transformation en 2-déoxyribose, va stimuler la migration cellulaire et l'angiogenèse (figure 28).⁷⁸ Pour effectuer cette réaction l'enzyme va réaliser deux interactions simultanées avec d'un côté le nucléoside, et de l'autre, le phosphate. Des études ont montré qu'inhiber cette enzyme à un effet important sur l'angiogenèse et l'apoptose des cellules au sein des tumeurs.

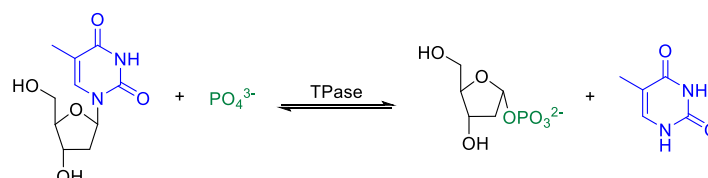


Figure 28 Phosphorolyse du 2-déoxynucléoside pyrimidine

Des inhibiteurs présentant une partie nucléoside et une partie phosphonate capables de se lier simultanément aux deux sites actifs de l'enzyme ont été synthétisés donnant de bons résultats d'inhibition (figure 29).^{79,80} Les travaux du groupe de Lequeux sont basés sur la synthèse d'analogues α -fluoroalkylphosphonates de ces inhibiteurs afin d'augmenter leur efficacité.

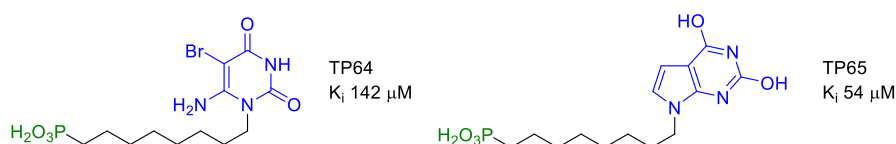
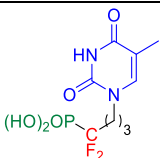
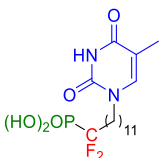
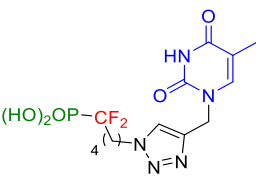
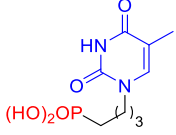


Figure 29 Inhibiteurs connus de la TPase

De très bons résultats ont été obtenus (tableau 4). Les analogues fluorés sont beaucoup plus actifs que le substrat de référence (entrées 1 et 4). La distance entre le nucléoside et le phosphonate est aussi

un paramètre clef. Plus celle-ci est grande, plus l'inhibition sera importante (entrées 1 et 2). Cela peut être expliqué par la conformation ouverte que prend l'enzyme lors de l'inhibition, éloignant ainsi les deux sites actifs. Le substrat possédant un cycle triazolyle a donné le meilleur résultat d'inhibition (entrée 3) et sa constante d'inhibition a pu être évaluée ($K_i = 58\mu\text{M}$). Comparé aux inhibiteurs analogues non fluorés connus ($K_i = 142$ et $54\mu\text{M}$, figure 29), ce substrat est un bon candidat comme inhibiteur de la TPase.

Tableau 4 Comparaison des inhibitions obtenues pour les quatre substrats synthétisés

Entrées	Substrats	Distances P-N (Å)	Inhibitions (%) à 100 μM
1		7.38	4
2		13.84	56
3		10.86	68
4		6.56	0

Un autre exemple qui peut être cité est l'utilisation du fluor dans des composés organophosphorés pour des applications en imagerie médicale. Le fluor 18 est particulièrement utilisé en tomographie par émission de positrons (TEP).⁸¹ Le groupe de Günter Haufe a apporté de nombreuses contributions dans ce domaine, notamment grâce à la synthèse de molécules fluorées inhibitrices de métalloprotéinases matricielles (MMPs).⁸² Les MMPs sont des enzymes caractérisées par la présence d'un ion Zn^{2+} au sein de leur site catalytique. Elles jouent un rôle important dans la reconstruction des tissus jusqu'au développement embryonnaire.^{83,84} Les MMPs sont surexprimées dans certaines pathologies comme les maladies cardiovasculaires ou le développement de tumeurs et sont donc des cibles de choix pour la synthèse d'inhibiteurs ou pour l'imagerie moléculaire.⁸⁵⁻⁸⁸ La fonction acide hydroxamique, un très fort chélatant du zinc, est présente dans de nombreux inhibiteurs de MMPs⁸⁹ mais elle est également responsable de nombreux effets secondaires dus à une mauvaise sélectivité.

Cette fonction a donc été remplacée par un phosphonate moins chélatant donnant des inhibiteurs présentant d'excellentes activités (figure 30).^{90,91}

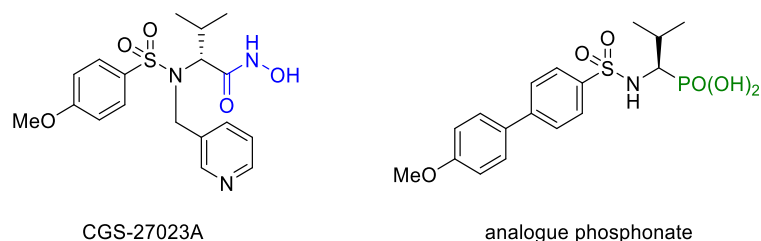
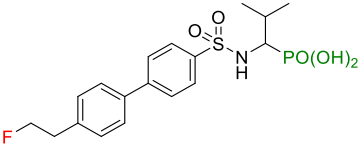
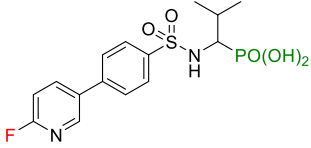
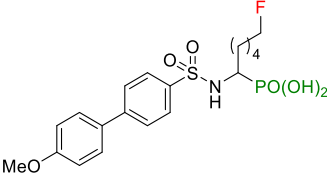


Figure 30 Analogue phosphonate inhibiteur de MMPs

Cette étude s'est focalisée sur la synthèse et l'évaluation biologique de dérivés fluorés de l'analogue phosphonate afin de trouver des applications en imagerie PET. Les résultats d'inhibition des MMPs sont présentés dans le tableau 5. Les résultats obtenus sont très encourageants comme le montrent les valeurs d'IC₅₀ de l'ordre du nanomolaire. Le dérivé 2-fluoroéthoxy (entrée 3) et le 4-fluorobutoxy (entrée 4) sont très actifs, avec des IC₅₀ comprises entre 2 et 19 nM. La substitution d'un des noyaux aromatiques par une pyridine diminue fortement l'activité mais le composé ainsi obtenu présente une sélectivité pour les MMP-2 et la MMP-9 (entrée 5).

Tableau 5 IC₅₀ des analogues phosphorés fluorés comparées à celles du CGS-27023A

Entrée	Substrats	IC ₅₀ [nM]			
		MMP-2	MMP-8	MMP-9	MMP-13
1	CGS-27023A	20.0	nd*	8	nd*
2	Analogue phosphonate	1.5	1.4	8.0	2.6
3		11.7	nd*	18.5	2.41
4		6.5	nd*	19	5.37
5		628	>100 μM	393	1030

*Activité de l'enzyme insuffisante

Parmi les nombreuses applications des composés organophosphorés α -fluorés pour leur capacité à mimer les phosphates, il existe également dans la littérature des exemples d'utilisation de composés β -fluorés présentant des propriétés bioactives. Par exemple, les travaux du groupe de Elebring sur

l'étude d'agonistes des récepteurs de l'acide γ -aminobutyrique de type B (GABA_B) afin de trouver un substitut au Baclofène (figure 31). Le baclofène est un médicament qui cible les récepteurs du GABA_B permettant d'inhiber les relaxations transitoires du sphincter œsophagien, un symptôme qui apparaît chez les patients atteints de reflux gastro-œsophagien pathologique. Mais cette molécule présente de nombreux effets secondaires liés au système nerveux central comme la sédation, des étourdissements, des nausées et des vomissements.⁹²

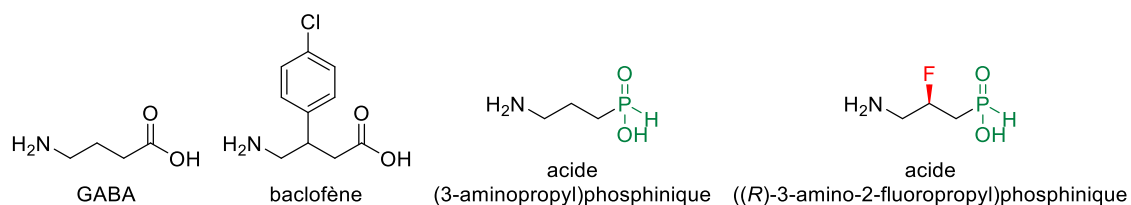
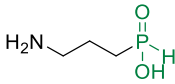
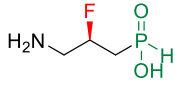


Figure 31 Structure de l'acide γ -aminobutyrique, du baclofène et des acides phosphiniques synthétisés par Elebring

Les auteurs ont donc effectué la synthèse de nouveaux agonistes de type acide phosphinique présentant de très bonnes affinités pour les récepteurs de GABA_B et ne présentant aucun effet secondaire lié au système nerveux central (tableau 6). Ces molécules se sont révélées plus efficaces que le baclofène et le dérivé β -fluoré est actuellement évalué chez l'homme pour le traitement du reflux gastro-œsophagien pathologique.

Tableau 6 Tableau comparatif des constantes d'inhibitions de baclofène et des acides phosphiniques synthétisés par Elebring

Substrat	Affinité pour GABA _B
	Ki (nM)
baclofène	220
	15
	5

2.5.1.2 Ligands

Le phosphore (III) dans son état d'oxydation le plus bas est l'atome le plus largement utilisé en chimie de coordination. En plus du nombre important d'applications industrielles et académiques telles que les réactions de Wittig et les organocatalyseurs, les phosphines sont largement utilisées comme ligands, notamment en combinaison avec des centres métalliques, comme catalyseurs pour de nombreuses réactions de formation de liaisons (C-C, C-H...).^{93,94} Les composées organophosphorés les plus communs dans ce domaine sont de type phosphines tertiaires (R₃P) même si les phosphines primaires (RPH₂) et secondaires (R₂PH) sont également utilisées. En 1890, Henry Moissan synthétise le

premier complexe de platine avec comme ligand trois trifluorophosphines mais celui-ci ne sera pas exploité. En 1949, Chatt et Williams montrent que les électrons de la couche 5d du platine participent à la coordination avec le ligand et que cet effet est amélioré dans les complexes $M-PF_x$ en raison de la présence d'atomes de fluor hautement électronégatifs.^{95,96} Depuis, de nombreux ligands phosphorés fluorés ont ainsi vu le jour pour être utilisés dans de nombreuses réactions catalysées par des métaux.^{97,98} Quelques exemples récents seront décrits dans cette partie.

En 2011, Togni a synthétisé puis étudié des ligands de types ferrocène substitués par des groupements (trifluorométhyl)phosphanes. Quatre ligands énantiomériquement purs ont ainsi été préparés puis analysés par RMN et par analyse aux rayons X (figure 32). Les propriétés de coordination avec des métaux de transition ainsi que l'influence du groupement trifluorométhyle sur la structure du complexe ont été étudiées.⁹⁹

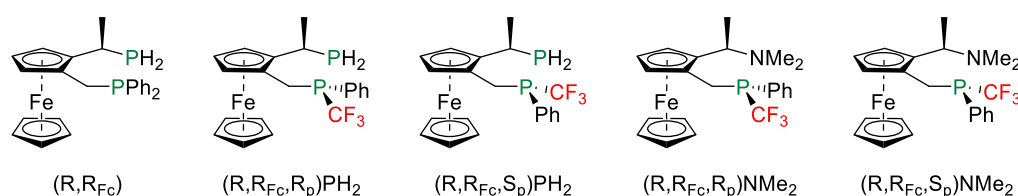
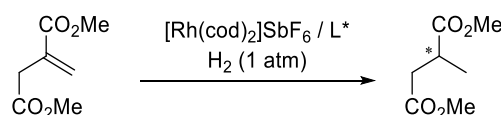


Figure 32 Exemples de ligands de types ferrocène synthétisés par le groupe de Togni

La performance catalytique des ligands a ensuite été évaluée lors d'une réaction d'hydrogénation asymétrique du diméthyle itaconate catalysée par du rhodium (tableau 7). Dans un solvant protique, la formation du produit d'hydrogénation n'est pas observé et ce, même après 24h de réaction (entrées 1 et 2). Toutefois, l'utilisation du dichlorométhane permet une conversion de 100% après 30 min de réaction avec des excès énantiomériques faibles. Il est important de voir que la configuration absolue joue un rôle important dans la stéréosélectivité de la réaction : le ligand R_p donne un ee de 13% en faveur du produit de configuration R alors que 73% d'ee sont atteints grâce au ligand S_p (entrées 3 et 4). Ces résultats sont comparables à ceux obtenus avec le ligand ne contenant pas d'atome de phosphore stéréogénique en terme de conversion, pour la stéréosélectivité, c'est le produit de configuration opposée qui est obtenu (entrée 7). Les amines-phosphanes donnent de très mauvaises conversions et aucune stéréosélectivité (entrées 5 et 6).⁹⁹

Tableau 7 Impact des ligands phosphorés sur la réaction de réduction



Entrée	Ligand	Solvant	t (h)	Conv. (%)	ee (%)
1	(R,R _{FC} ,R _p)PH ₂	MeOH	24	0	-
2	(R,R _{FC} ,S _p)PH ₂	MeOH	24	0	-
3	(R,R _{FC} ,R _p)PH ₂	DCM	0.5	100	13 (R)
4	(R,R _{FC} ,S _p)PH ₂	DCM	0.5	100	76 (R)
5	(R,R _{FC} ,R _p)Me ₂	DCM	24	20	0
6	(R,R _{FC} ,S _p)Me ₂	DCM	24	36	0
7	(R,R _{FC})	DCM	0.5	100	68 (S)

*1 mol% $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{SbF}_6$, 1.1 mol% L

Très récemment, le groupe de Bauer a synthétisé un nouveau type de ligands phosphorés fluorés portant des groupements 4-trifluorométhylbenzène (figure 33). Des analyses structurales des complexes de ruthénium par DRX ont montré qu'il n'y avait pas de grandes différences entre les complexes portant des ligands fluorés et le complexe *bis*-triphénylphosphine de référence.

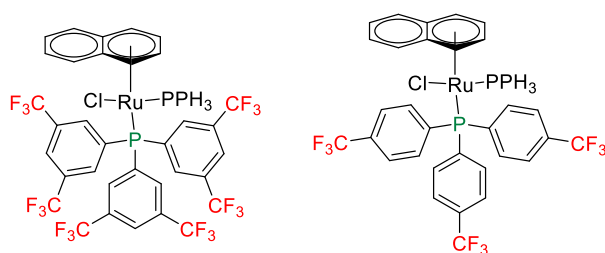


Figure 33 Exemples de complexes de ruthénium portant des ligands phosphorés fluorés

Les auteurs ont donc utilisé la voltammétrie cyclique afin de caractériser les propriétés électroniques des différents catalyseurs. Les voltammogrammes montrent pour les deux catalyseurs fluorés un haut degré de réversibilité ($I_{\text{anode/cathode}} = 1$). Pour le complexe $[\text{RuCl}(\text{ind})(\text{PPh}_3)\text{P}(\text{p-C}_6\text{H}_4\text{CF}_3)_3]$, le potentiel E° , pour l'oxydation est de +0.173 V vs. $\text{Cp}_2\text{Fe}^{0/+}$ (courbe pleine, figure 33). Pour le complexe $[\text{RuCl}(\text{ind})(\text{PPh}_3)\text{P}(3,5\text{-C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2)_3]$ cette valeur augmente pour atteindre +0.370 V vs. $\text{Cp}_2\text{Fe}^{0/+}$ (courbe pointillée, figure 34). Il semble que l'introduction de ligands de *tris*-(aryl)phosphine substitués par des groupements CF_3 augmente le potentiel redox du complexe par rapport au catalyseur de référence $[\text{RuCl}(\text{ind})\text{PPh}_3]$ ($E^\circ = -0.023$ vs. $\text{Cp}_2\text{Fe}^{0/+}$).¹⁰⁰

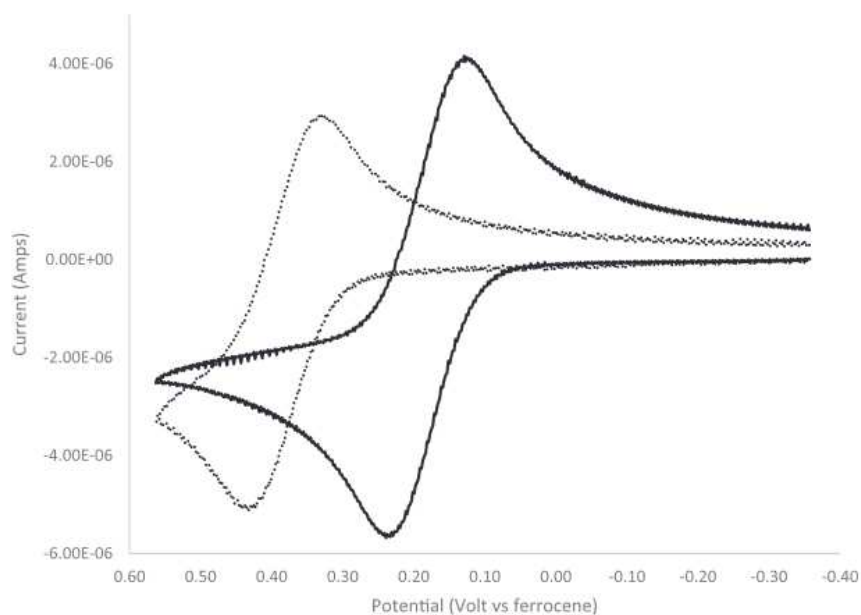


Figure 34 Voltammogrammes cycliques obtenus pour les complexes $[RuCl(ind)(PPh_3)P(p-C_6H_4CF_3)_3]$ et $[RuCl(ind)(PPh_3)P(3,5-C_6H_3(CF_3)_2)_3]$

Les nouveaux catalyseurs ont ensuite pu être testés dans une réaction d'éthérisation d'alcool propargylique. La formation du produit a été suivie par RMN et les résultats ont été compilés dans la figure 35. Étonnamment, malgré la différence de potentiel d'oxydation des trois catalyseurs, ceux-ci ont donné une activité catalytique similaire dans le temps et forme le même produit dans des quantités comparables (figure 35).

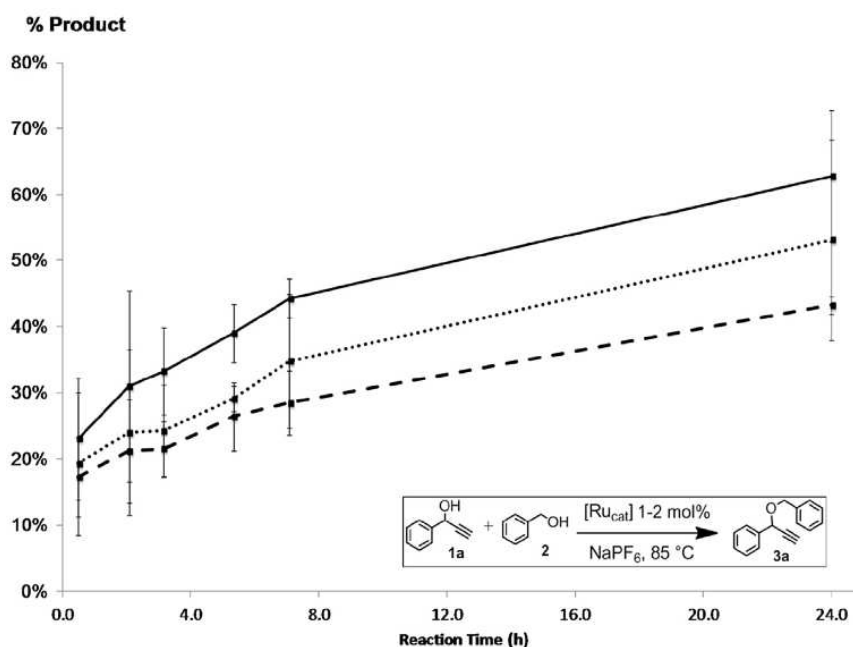


Figure 35 Comparaison de la conversion en fonction du temps lors d'une réaction d'éthérisation pour chaque catalyseur, $[RuCl(ind)(PPh_3)P(p-C_6H_4CF_3)_3]$ ligne en tirets, $[RuCl(ind)(PPh_3)P(p-C_6H_4CF_3)_3]$ ligne en pointillé, $[RuCl(ind)PPh_3]$ ligne en trait plein

2.5.1.3 Autres applications

Les composés organophosphorés fluorés, et en particulier les composés perfluoroalkylphosphorés sont, grâce à leurs caractéristiques particulières (hydrophobicité, viscosité élevée, affinité avec de nombreux métaux, etc.), utiles dans d'autres domaines. Ils peuvent ainsi être utilisés comme liquides ioniques, comme électrolyte dans des piles au lithium, comme chélatant de métaux lourds.

On peut tout d'abord citer les travaux du groupe de Ragogna sur la synthèse de plusieurs liquides ioniques phosphorés hautement fluorés (HFPIs) ayant des applications comme revêtement superhydrophobe (figure 36).¹⁰¹

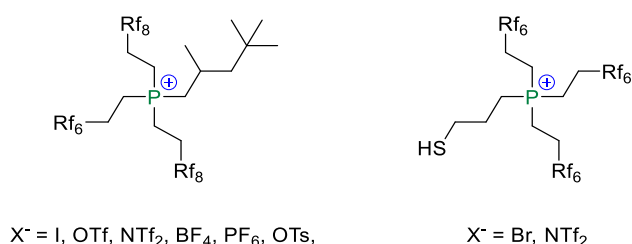


Figure 36 Structure des HFPIs synthétisés

Des plaques de cuivre revêtues d'argent sont plongées dans une solution d'HFPIs dilués dans l'acétone pendant 15 min, puis séchées à l'air. Les surfaces obtenues ont été caractérisées par microscopie électronique et par EDX (energy dispersive X-ray spectrometry) et confirment le revêtement uniforme des plaques par le liquide ionique.

L'hydrophobicité des plaques est déterminée par la mesure de l'angle de raccordement entre une goutte d'eau et le support solide, plus cet angle est élevé plus la surface est hydrophobe. Le revêtement de référence utilisé dans cet article est le HDFT (heptadécafluoro-1-décane-thiol) avec un angle de raccordement de 173° , il est considéré comme un superhydrophobe.¹⁰² Expérimentalement, il suffit de déposer une goutte d'eau sur la surface à analyser et de mesurer l'angle de raccordement (θ_c) (figure 37).

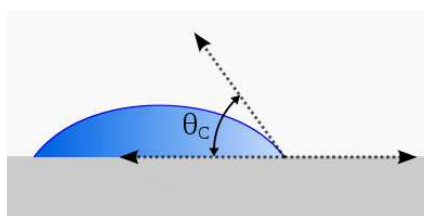


Figure 37 Mesure de l'angle θ_c

Quelques résultats sont illustrés ci-dessous (figure 38), l'image (A) correspond au composé HFPIs avec un angle de raccordement mesuré à $\theta = 168^\circ$ et l'image (B) correspond à la plaque de cuivre sans revêtement, l'angle de raccordement n'est alors que de 30° . Les résultats obtenus montrent que les liquides ioniques de type phosphonium hautement fluorés sont capables de donner des angles de

raccordement avec l'eau supérieur à 160° et peuvent donc avoir de nombreuses applications en tant que revêtement superhydrophobe.

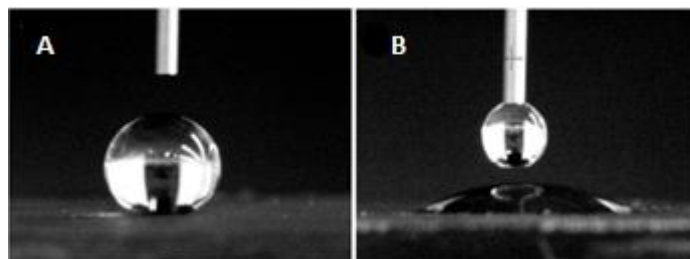


Figure 38 Photos des gouttes d'eau déposées sur A : Cuivre + HFPIs B : Cuivre

Une autre application des composés phosphorés fluorés est également décrite dans la littérature. Il s'agit de l'utilisation de l'hexafluorophosphate de lithium comme électrolyte dans les batteries rechargeables lithium-ion.¹⁰³ Cet électrolyte est très utilisé malgré le fait qu'il soit peu stable thermiquement et qu'il réagisse violemment à l'hydrolyse en dégageant du fluorure d'hydrogène très toxique. Pour tenter de résoudre ce défaut, des dérivés d'hexafluorophosphate de lithium de type perfluoroalkylfluorophosphoranes (LiFAP) ont été synthétisés par R. Oesten et ses collaborateurs.¹⁰⁴ Ceux-ci ont montré une très bonne stabilité thermique et une très bonne résistance à l'hydrolyse. De plus, les LiFAPs ont une conductivité similaire à l'hexafluorophosphate de lithium et sont donc de très bons candidats comme électrolytes dans des piles lithium-ion (tableau 8).

Tableau 8 Comparaison des conductivités obtenues pour les deux électrolytes étudiés

Electrolyte		Conductivité (mS.sm ⁻¹)		
1 mol/L dans EC/DMC (1/1)	-20°C	+20°C	+60°C	
	LiPF ₆	3.7	10.7	19.5
	Li[(C ₂ F ₅) ₃ PF ₃]	2.0	7.3	14.8

Le dernier exemple montre l'utilisation d'oxydes de phosphines perfluorés comme extractants de métaux lourds dans les eaux usées. En effet, la contamination des sols ou de l'eau par des métaux toxiques pose de gros problèmes environnementaux et peut nécessiter une procédure d'assainissement très coûteuse.¹⁰⁵ Il existe de nombreuses méthodes de décontamination et celles utilisant les extractants de type tributylphosphate (procédé PUREX) ou oxyde de trioctylphosphine (TOPO) font partie des plus performantes. Le groupe de Baker, après avoir démontré que l'utilisation de composés perfluorés augmentait les performances d'extraction,¹⁰⁶ ont développé de nouveaux composés organophosphorés fluorés très efficaces pour l'extraction de métaux dans l'eau (figure 39).¹⁰⁷

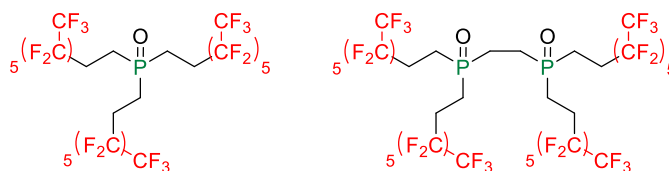


Figure 39 Exemples de composés organophosphorés fluorés synthétisés par Baker

Les pourcentages d'extraction des métaux sélectionnés, déterminés par spectrométrie de masse à plasma induit (ICP-OES), sont regroupés dans le tableau 9. Tous les métaux ont bien été extraits de l'eau, certaines valeurs atteignent même les limites de détection de l'appareil. Les résultats d'extraction de l'arsenic et du cadmium comptent parmi les plus élevés de la littérature.

Tableau 9 Pourcentages d'extraction de différents métaux par les oxydes de phosphines perfluorées

Substrats	As	Cr	Co	Cd	Hg	Sn	Pb
Rf ₃ P=O	92.80	76.90	>99.98*	>99.90*	89.40	>99.90*	85.00
Rf ₂ P(O)CH ₂ CH ₂ P(O)Rf ₂	91.70	>99.90*	98.70	>99.90*	>99.98*	53.30	>99.90*

*Limite de détection atteinte (5/10 ppb)

Comme le montrent les différents exemples d'applications de composés organophosphorés fluorés, leur synthèse a suscité l'intérêt de nombreuses équipes de recherche. Quelques exemples seront décrits dans la partie suivante.

2.5.2 Synthèse de composés organophosphorés fluorés

2.5.2.1 Synthèses de composés α-fluoré/difluoré

➤ Fluorations électrophiles

Depuis quelques années, les réactifs de fluoration électrophile de type NF comme le N-fluorobenzènesulfonimide (NFSI), N-fluoro-o-benzène-disulfonimide (NFOBS), N-fluoroperfluorométhanesulfonimide (NFPMS) et le 1-(chlorométhyl)-4-fluoro-1,4-diaza-bicyclo[2.2.2]octane bis(tétrafluoroborate) (F-TEDA-BF₄ ou Selectfluor®) ont été largement utilisés comme sources de fluor positif (figure 40).^{108–112}

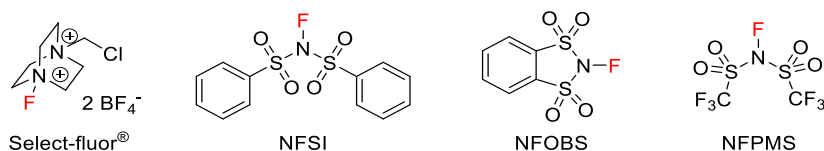


Figure 40 Structure des réactifs de fluoration électrophile usuels

Differding reporte pour la première fois en 1991 la synthèse de composés α-fluoroalkylphosphonate par réaction entre le carbanion correspondant et du NFSI. Les phosphonates monofluorés et difluorés ont été synthétisés selon cette procédure (figure 41).¹¹³

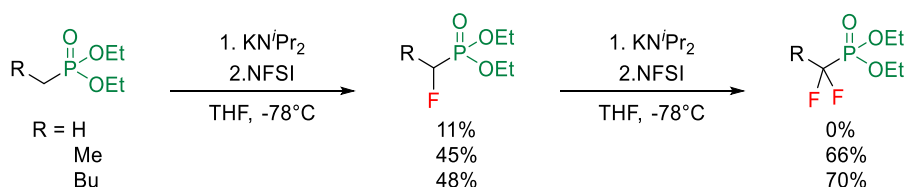


Figure 41 Mono et difluoration de phosphonates en présence de NFSI

Ces travaux ont été repris par le groupe de Scott D. Taylor. Ils ont permis la synthèse d'aryl(difluorométhylène)phosphonates en présence de NFSI et de NaHMDS comme base. La méthode est compatible avec de nombreux substrats et dans des conditions optimisées, des rendements allant jusqu'à 90% ont été obtenus (figure 42).^{114,115}

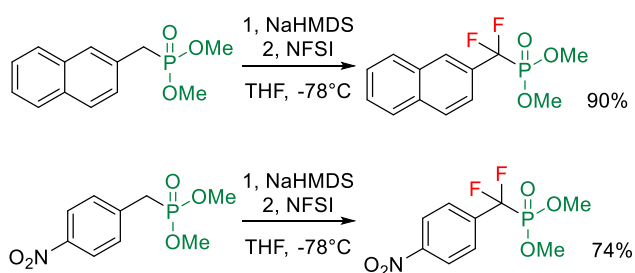


Figure 42 Difluoration de phosphonates en présence de NFSI

La méthode a aussi été appliquée à des bisphosphonates et les composés α,α -difluorés ont été obtenus avec de bons rendements (figure 43). Les auteurs ont montré que cette réaction de fluoration électrophile est compatible avec de nombreux groupements fonctionnels tels que les groupements nitro, bromo, céto, ester, phényle ou éther.

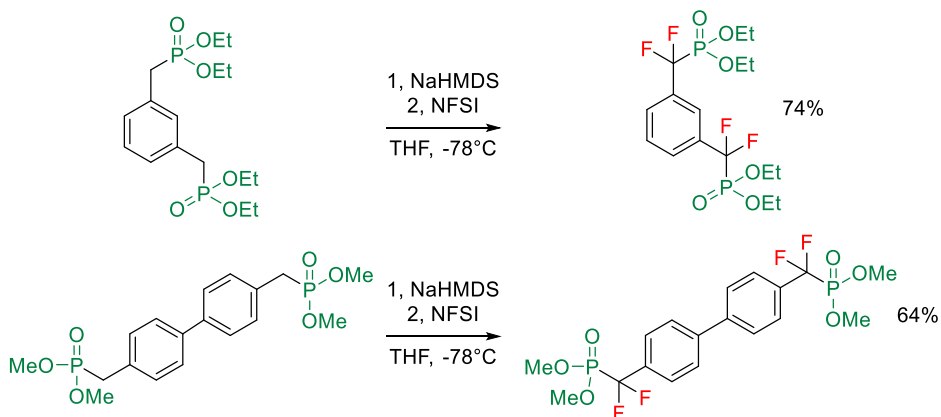


Figure 43 Difluoration de bisphosphonate en présence de NFSI

En utilisant du Selectfluor[®] comme réactif de fluoration électrophile, Willson a préparé pour la première fois des dibenzyl α,α -difluorométhylène- β -cétophosphonates avec succès (figure 44). Après déprotonation du groupement méthylène en α du phosphonate avec du NaH (hydruide de sodium) à $0^\circ C$, le traitement de la solution avec du Selectfluor[®] permet d'obtenir le composé difluoré. Une série de dibenzyl α,α -difluorométhylène- β -cétophosphonates ont ainsi été obtenus avec des rendements

modérés. Après clivage des groupements protecteurs benzyloxy, les acides phosphoniques α -difluorés correspondants ont été obtenus.¹¹⁶

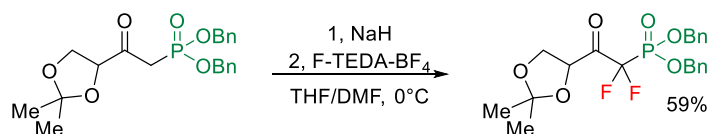


Figure 44 Difluoration de phosphonates en présence de Sélectfluor®

Il existe également des réactions de fluoration électrophile énantiosélective pour la synthèse d' α -fluoroalkylphosphonates chiraux même si celles-ci sont peu développées en comparaison avec les synthèses de fluorocétone et composés apparentés.¹¹⁷ Ruiz et al. ont exploité la *bis*-lactim de Schöllkopf's comme substrat de départ chiral afin de synthétiser diastéréosélectivement des α -fluorophosphonates. La synthèse ne s'est pas révélée très efficace, les composés fluorés ont bien été obtenus mais les excès diastéréoisomériques n'ont pas dépassé les 50% (figure 45).¹¹⁸

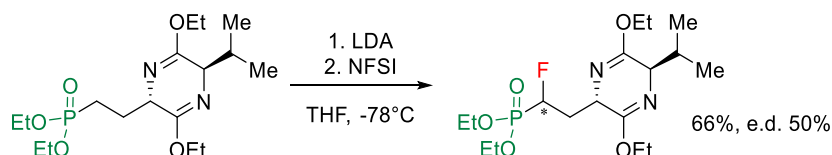


Figure 45 Fluoration énantiosélective en présence de NFSI

On peut également citer les recherches d'Y. Hamashima et ses collaborateurs sur la fluoration électrophile énantiosélective pallado-catalysée en présence de NFSI (figure 46).¹¹⁹ Une grande variété d' α -cétophosphonates linéaires ou cycliques ont été soumis à ces conditions pour donner les composés α -fluorés correspondants avec une excellente énantiosélectivité.

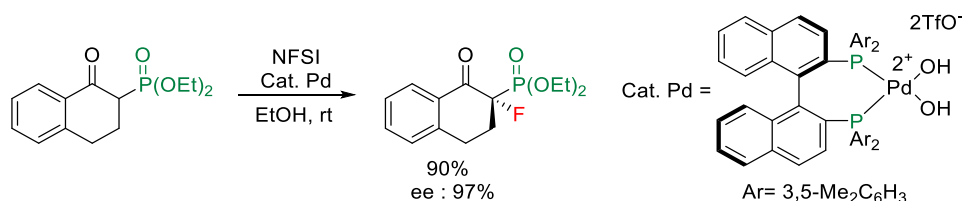


Figure 46 Fluoration énantiosélective en présence de NFSI catalysée par un complexe chiral de palladium

Le catalyseur est très stable en milieu aqueux, il n'y a pas de précaution particulière à prendre et les solvants utilisés n'ont pas à être distillés. De plus, la transformation du phosphonate en acide phosphonique en conservant le centre chiral a été réalisée et la réduction de la cétone a été effectuée avec une excellente diastéréosélectivité (figure 47).

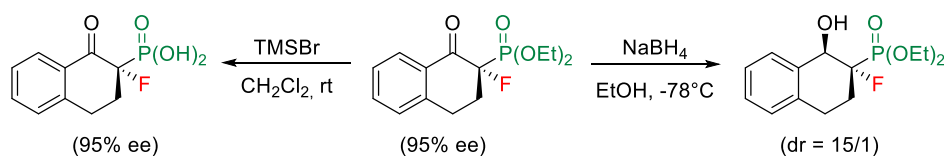


Figure 47 Déalkylation du phosphonate et réduction diastéréosélective de la cétone

➤ Fluoruration nucléophile

L'introduction d'un atome de fluor dans des phosphonates par des réactions de substitution nucléophile est une alternative viable aux réactions de fluoruration électrophile. Cependant, en raison du caractère nucléophile généralement pauvre des réactifs de fluoruration, seuls les substrats contenant des groupes partants avec une nucléofugacité élevée vont pouvoir réagir dans ces conditions.¹²⁰

Le DAST (trifluorure de diéthylaminosulfure), découvert dans les années 70, est l'un des réactifs de fluoruration nucléophile le plus utilisé.¹²¹ En pratique, le DAST va réagir généralement avec des alcools pour former une espèce de type oxysulfanaminium très réactive qui va pouvoir être substituée par les ions fluorure (figure 48).

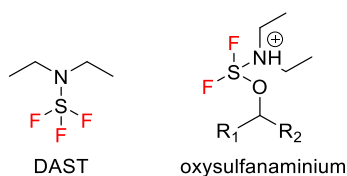


Figure 48 Structure des principaux réactifs de fluoruration nucléophile

Blackburn et ses collaborateurs sont les premiers, dans les années 80, à effectuer la synthèse d' α -fluoroalkylphosphonate en présence de DAST. Cette réaction est efficace sur de nombreux substrats et ne souffre pas de l'encombrement stérique que peut apporter un mésitylène ou un alcool tertiaire (figure 49).^{60,122}



Figure 49 fluorodehydroxylation d'un phosphonate en présence de DAST

La réaction a été depuis étendue à la préparation de fluorophosphonates non benzyliques et les groupes fonctionnels les plus courants (méthyle, halogénure, ester, amide, TBS et TIPS) ne gênent en aucun cas la fluoruration (figure 50).¹²³⁻¹²⁵

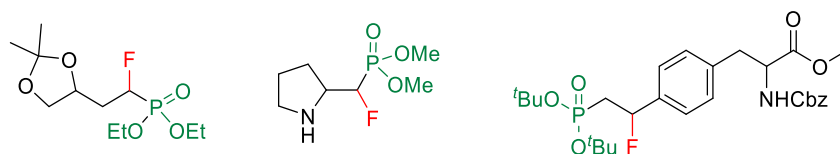
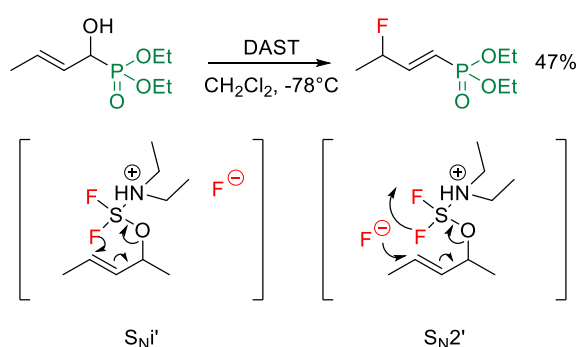
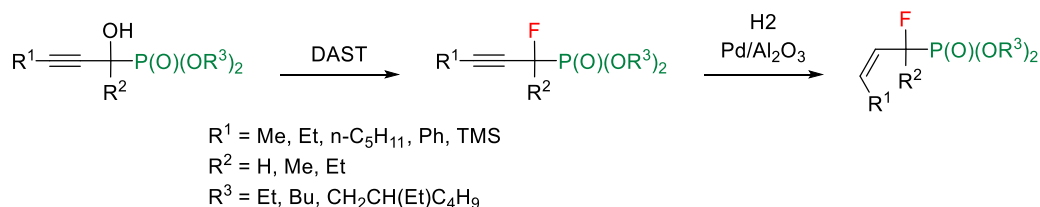


Figure 50 Différents phosphonates fluorés

Seuls les phosphonates β,γ -insaturés se sont montrés récalcitrants à la synthèse de composés α -fluorés. En utilisant comme substrat de départ l'2-diéthyl-1-hydroxybut-2-énylphosphonate, Blackburn et ses collaborateurs ont montré la formation d'un produit γ -fluoré α -insaturé original obtenu avec un rendement correct (figure 51). Ce résultat montre le passage par un mécanisme de type S_Ni' cyclique ou S_N2' et suggère que la fluoration passe par un état de transition à fort caractère carbocationique.

Figure 51 Mécanisme du réarrangement d'un phosphonate β,γ -insaturé en présence de DAST

Afin d'accéder à des phosphonates β,γ -insaturés α -fluorés tout en évitant ce réarrangement, Hammond a émis l'hypothèse que la fluoration nucléophile sur des dérivés (α -hydroxypropargyl)phosphonate devrait favoriser la formation de l'isomère α -fluoré. La linéarité de l'alcyne n'est pas favorable pour la S_Ni' et la migration de la triple liaison *via* un mécanisme S_N2' implique le passage par un intermédiaire allénique instable. La réaction a donc été effectuée et conduit bien exclusivement aux composés α -fluorés, qui après réduction partielle de la triple liaison, conduisent aux 1-fluoro-2-buténylphosphonates désirés (figure 52).^{126,127}

Figure 52 Fluoration d' α -hydroxypropargylphosphonates conduisant à des phosphonates β,γ -insaturés α -fluorés

Le DAST permet également la synthèse de composés phosphorés α -gem-difluorés, en utilisant comme substrat de départ des cétones, qui après double substitution, conduisent aux composés gem-difluorés correspondants. La réaction donne des rendements généralement modestes mais elle est compatible avec de nombreuses fonctions organiques comme les esters ou les amides. Le meilleur exemple est

probablement la synthèse de la 4-(phosphono-difluorométhyl)-D, L-phénylalanine, un analogue de la phosphotyrosine stable à l'hydrolyse (figure 53).¹²⁸



Figure 53 Difluoruration en présence de DAST

Le DAST est aussi particulièrement intéressant pour la synthèse stéréocontrôlée de composés phosphorés α -fluorés. En effet, il est bien établi que la réaction du DAST avec des alcools secondaires se produit généralement avec une inversion de configuration (S_N2).^{129,130} Berkowitz a récemment observé ce phénomène lors de la synthèse d'un analogue du glucose α -fluorométhylphosphonate. L'alcool de départ chiral a donné, après réaction avec du DAST, le produit d'inversion de configuration avec un excès diastéréoisomérique de 82% (figure 54).⁷⁶

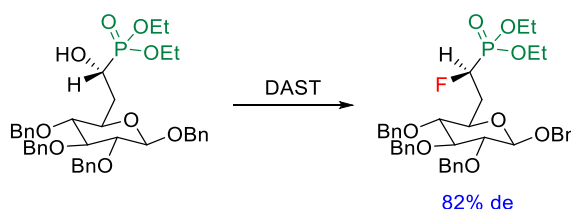


Figure 54 Fluoruration nucléophile énantiosélective en présence de DAST

2.5.3 Synthèses de composés β -fluorés

Les composés phosphorés β -fluorés sont peu présents dans la littérature, pourtant certains ont trouvé des applications en chimie médicinale. Les acides aminophosphoniques β -fluorés se sont révélés être de très bons inhibiteurs d'alanine racémase permettant la synthèse d'agent antibactériens.¹³¹ Ces composés β -fluorés sont généralement synthétisés de façon indirecte et nécessitent de nombreuses étapes (à partir de synthons portant des atomes de fluor) dont une étape de phosphorylation (figure 55).¹³²

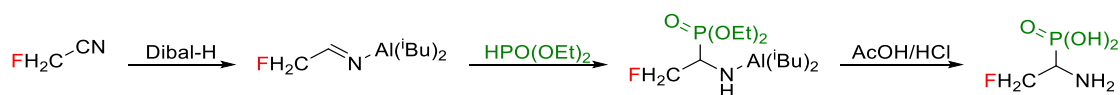
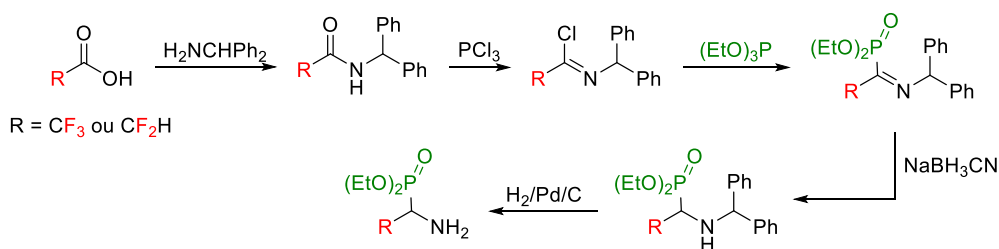


Figure 55 Synthèse d'un acide aminophosphonique β -fluoré

La même méthode peut être appliquée à la synthèse de composés β -difluorés ou β -trifluorés, comme le montrent les travaux de Gary Flynn. Les rendements obtenus sont généralement faibles dû au nombre élevé d'étapes (figure 56).¹³¹

Figure 56 Synthèse multi-étapes d'aminophosphonate β -fluoré

La fluoruration directe semble être une stratégie intéressante pour la synthèse de composés organophosphorés β -fluorés. Cependant, il existe seulement trois exemples dans la littérature. Le premier exemple date de 2008. Le groupe de Fuchigami a étudié la fluoro-sélenylation électrochimique d'alcènes déficients en électrons. Avec l'acrylate d'éthyle comme substrat modèle et dans des conditions opératoires optimisées, le composé fluorosélenylé est obtenu en mélange de régioisomères α et β . L'étude mécanistique a montré le passage par un intermédiaire cationique de type sélénonium ponté à fort caractère carbocationique dont la stabilisation va influencer la régiosélectivité de la réaction (tableau 10).¹³³

Tableau 10 Résultats obtenus pour la fluoro-sélenylation d'ester α,β -insaturés

Entrée	R^1	R^2	Rendements (%)	
			2	3
1	H	H	73	18
2	Me	H	99	0
3	H	Me	26	73

Avec l'intention d'élargir le potentiel de la réaction, les auteurs l'ont appliquée au diéthylvinylphosphonate et ont pu accéder au composé β -fluoré correspondant avec un rendement correct (figure 57).

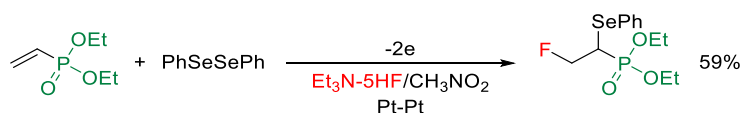


Figure 57 fluoro-sélenylation de diéthylvinylphosphonate

On peut également citer la synthèse stéréosélective du groupe d'Henry Koroniak d'un analogue du β -fluoro- α -aminoalkylphosphonate. Après avoir synthétisé l' α -aminoalkylphosphonate, la fluoration nucléophile stéréosélective en présence de DAST permet après réarrangement d'obtenir le dérivé β -fluoré correspondant après piégeage d'un ion aziridinium intermédiaire (figure 58).¹³⁴

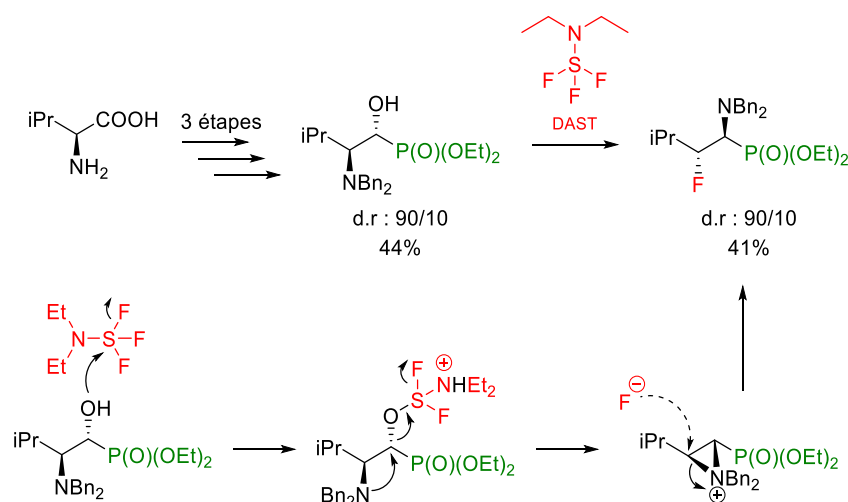


Figure 58 Synthèse multi-étapes diastéréosélective du β -fluoro- α -aminoalkylphosphonate

Plus récemment, Li et ses collaborateurs ont reporté la synthèse de composés organophosphorés β -fluorés par phosphonofluoruration radicalaire catalysée par de l'argent. Comme le montre le cycle catalytique (figure 58), la diéthylphosphite est oxydée par l'intermédiaire Ag(III)F pour donner un radical phosphonylé et du Ag(II)F. Ce radical électrophile va ensuite s'additionner sur la double liaison pour conduire au radical carboné correspondant. La dernière étape est le transfert d'un atome de fluor du Ag(II)F vers le radical pour former le produit de phosphonofluoruration attendu et régénéré l'Ag(I). Cette synthèse très performante a permis la synthèse d'un panel très diversifié de β -fluoroalkylphosphonate (figure 59).¹³⁵

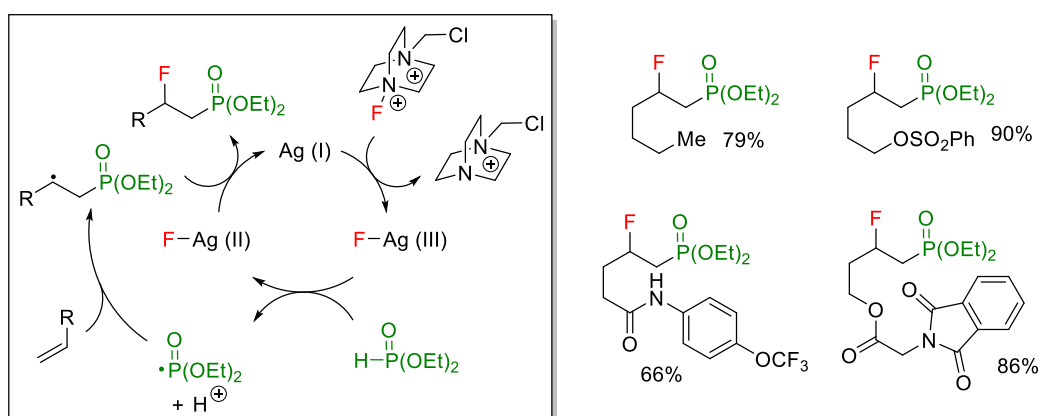


Figure 59 A gauche : Cycle catalytique de la phosphonofluoruration radicalaire. A droite : Exemples de produits fluorés

2.5.4 Synthèse de composés organophosphorés perfluorés

Une des méthodes les plus décrites dans la littérature pour la synthèse de composés organophosphorés perfluorés est l'utilisation de réactifs organométalliques de type Grignard ou organolithiens développée par le groupe d'Emeléus dans les années 50.¹³⁶ Ces réactions sont particulièrement efficaces pour la synthèse de pentafluorophosphines (figure 60).⁹⁸ Il existe quand même quelques inconvénients. Les lithiens et les Grignard sont très instables et nécessitent de grandes précautions lors de leur manipulation, la réaction doit être effectuée à basse température (-60°C à -90°C) et la sélectivité en mono-, di- ou tri-substitution n'est pas facile à contrôler (tableau 11).^{137,138}

Tableau 11 Rendements obtenus pour la synthèse de différentes phosphines perfluorées

Phosphine	Réactif	Produits	Rendement
Et ₂ PCl	C ₃ F ₇ Li	(C ₃ F ₇)PEt ₂	35
Ph ₂ PCl	C ₃ F ₇ Li	(C ₃ F ₇)PPh ₂	20
CF ₃ PCl	C ₃ F ₇ Li	(C ₃ F ₇)P(CF ₃) ₂	53
CF ₃ PCl ₂	C ₃ F ₇ Li	CF ₃ P(C ₃ F ₇) ₂	15
PCl ₃	C ₂ F ₅ MgBr	C ₂ F ₅ PCl ₂	60
PCl ₃	C ₄ F ₉ MgBr	C ₄ F ₉ PCl ₂	60
PCl ₃	C ₆ F ₁₃ MgBr	C ₆ F ₁₃ PCl ₂	78

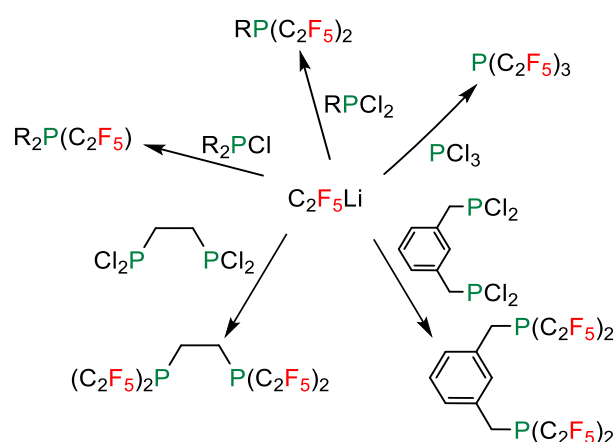


Figure 60 Applicabilité de la réaction

Depuis, de nombreux progrès ont été faits dans le développement de nouvelles synthèses de composés perfluoroalkylés phosphorés. Parmi les nombreux exemples, on peut citer la fluoration électrochimique dans l'acide fluorhydrique anhydre¹³⁹ et les fluorations directes en présence de difluor.¹⁴⁰ Une autre méthode proposée par Andrew J. M. Caffyn permet la synthèse de tris(perfluoroalkyl)phosphines par réaction nucléophile entre différents perfluoroalkyltriméthylsilanes et de la triphénylphosphite. La réaction est conduite à température ambiante et n'a besoin que d'un initiateur pour démarrer le cycle catalytique (10% mol de CsF, figure 61).

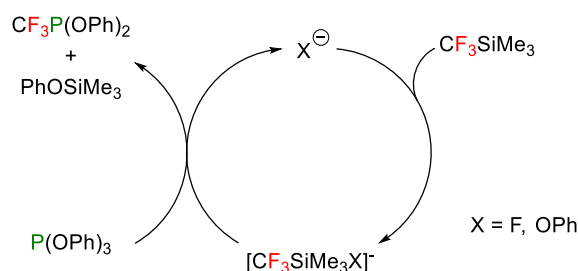


Figure 61 Cycle catalytique de la fluoration

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 12. La réaction entre le triphénylphosphite et le triméthyl(trifluorométhyl)silane permet d'obtenir le tris(trifluorométhyl)phosphane attendu avec un rendement de 98% (entrée 1). Dans les mêmes conditions le triméthyl(perfluoroéthyl)silane donne la tris(perfluoroéthyl)phosphane avec également un excellent rendement (entrée 2). On remarque que le rendement diminue fortement lorsque la longueur de la chaîne perfluorée augmente (entrées 3 et 4) obligeant les auteurs à choisir un phosphite plus réactif (entrées 5, 6 et 7). La même procédure peut être appliquée à la synthèse d'aryl-bis-(perfluoroalkyl)phosphines et de diarylperfluoroalkylphosphines (entrées 8 à 11).

Tableau 12 Résultats obtenus pour la fluoration électrochimique de différentes phosphites

Entrée	Phosphite	Silane	Produit	Rendement (%)
1	P(OPh) ₃	CF ₃ SiMe ₃	P(CF ₃) ₃	98
2	P(OPh) ₃	C ₂ F ₅ SiMe ₃	P(C ₂ F ₅) ₃	95
3	P(OPh) ₃	C ₃ F ₇ SiMe ₃	P(C ₃ F ₇) ₃	35
4	P(OPh) ₃	C ₄ F ₉ SiMe ₃	P(C ₄ F ₉) ₃	20
5	P(O- <i>p</i> -C ₆ H ₄ CN) ₃	C ₃ F ₇ SiMe ₃	P(C ₃ F ₇) ₃	90
6	P(O- <i>p</i> -C ₆ H ₄ CN) ₃	C ₄ F ₉ SiMe ₃	P(C ₄ F ₉) ₃	90
7	P(O- <i>p</i> -C ₆ H ₄ CN) ₃	C ₆ F ₁₃ SiMe ₃	P(C ₆ F ₁₃) ₃	90
8	Ph ₂ POPh	CF ₃ SiMe ₃	Ph ₂ PCF ₃	90
9	Ph ₂ POPh	C ₂ F ₅ SiMe ₃	Ph ₂ PC ₂ F ₅	98
10	PhP(OPh) ₂	CF ₃ SiMe ₃	PhP(CF ₃) ₂	90
11	PhP(OPh) ₂	C ₂ F ₅ SiMe ₃	PhP(C ₂ F ₅) ₂	90

2.6 Les composés organophosphorés cycliques

2.6.1 Propriétés des composés phosphorés de type P-hétérocycliques

Depuis plus de 15 ans, une attention particulière a été portée sur les ligands de type P-hétérocycliques¹⁴¹ qui sont devenus la classe de ligands la plus utilisée et la plus efficace dans de nombreuses réactions et sont utilisés à l'échelle industrielle. Il existe de nombreuses réactions catalysées par un métal lié à des ligands phosphorés; seules quelques-unes seront présentées par la suite.

2.6.1.1 Ligands en chimie organométallique

Parmi les nombreuses réactions de catalyse asymétrique, l'hydrogénation asymétrique est devenue une des méthodes les plus efficaces pour la synthèse de composés chiraux. Après la découverte par Wilkinson du catalyseur $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ ¹⁴² utilisé en hydrogénation homogène, Knowles et Horner ont commencé à développer des catalyseurs asymétriques en remplaçant les ligands triphénylphosphines par des composés phosphorés chiraux. Les résultats les plus remarquables ont été obtenus par Knowles avec la synthèse du ligand DIPAMP (1,2-bis((R)-(2-méthoxyphényl)(phényl)phosphino)éthane)^{143,144} qui a permis la synthèse énantioselective du L-DOPA,¹⁴⁵ utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson (figure 62). Knowles a obtenu, pour l'ensemble de ces travaux, le prix Nobel de chimie en 2001.

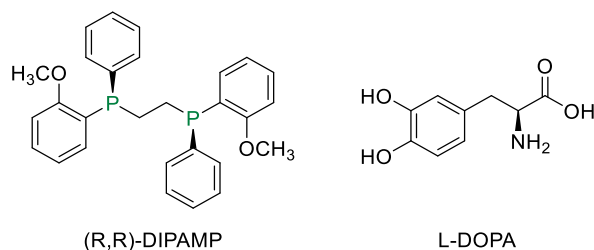


Figure 62 Structure du DIPAMP et du L-DOPA

Depuis, de nombreux ligands phosphorés pour l'hydrogénation asymétrique ont été développés, compatibles avec de nombreuses fonctions organiques et permettant la synthèse de nombreux composés organiques chiraux¹⁴⁶.

➤ Hydrogénation d'oléfines fonctionnalisées

Au début des années 1990, les travaux remarquables du groupe de Marc J. Burk sur le développement de nouveaux ligands, ont permis la découverte d'un nouveau ligand organophosphoré cyclique chiral, le DuPhos, qui lié au rhodium permet d'effectuer l'hydrogénation du méthyl-2-acétamidoacrylate. Ce dérivé d'acide 2-aminoacrylique est souvent utilisé comme substrat modèle pour tester les nouveaux catalyseurs d'hydrogénation stéréoselective, car il conduit à des acides α -aminés à forte valeur ajoutée (figure 63).¹⁴⁷

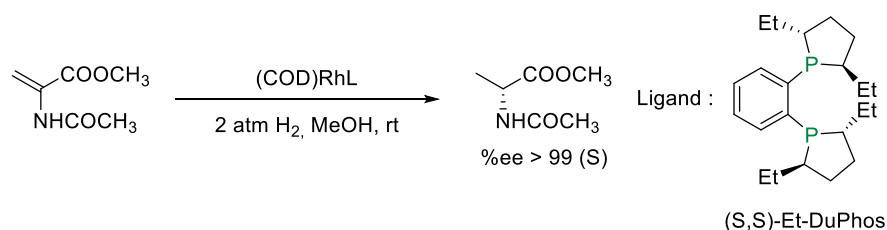


Figure 63 Réaction d'hydrogénation du méthyl-2-acétamidoacrylate en présence de DuPhos

Afin d'élargir le panel de composés chiraux disponibles, l'hydrogénation asymétrique est applicable aux cétones. Burk a donc utilisé ce ligand, lié à du ruthénium, afin d'étudier l'hydrogénation de β -céto esters afin d'obtenir les alcools correspondants avec d'excellents excès énantiomériques (figure 64).¹⁴⁸

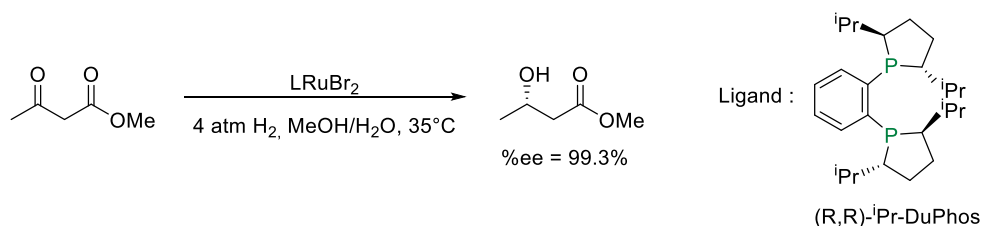


Figure 64 Hydrogénation asymétrique de cétone en présence de DuPhos

Depuis la publication des travaux de Burk, de nombreux groupes ont utilisé le ligand DuPhos dans des réactions d'hydrogénations asymétriques sur des substrats variés. Lorsque les deux substituants en β sur l'alcène sont différents l'hydrogénation conduit à deux centres asymétriques. Le contrôle de ces deux centres dépend principalement de la configuration Z ou E de l'alcène de départ. Par exemple, Robinson et ses collaborateurs ont ainsi effectué la synthèse asymétrique de l'acide 2,3-diaminobutanoïque¹⁴⁹ (figure 65).

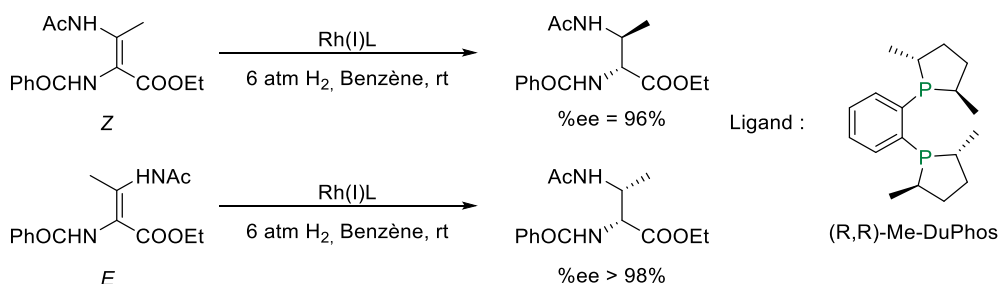


Figure 65 Synthèse de l'acide 2,3-diaminobutanoïque par hydrogénation catalytique en présence de DuPhos

D'autres groupes ont également travaillé sur l'hydrogénation asymétrique de différentes fonctions. En gardant la base *bis*-phosphane du DuPhos de Burk, de nombreux catalyseurs chiraux ont ainsi été développés. Orpen et Pringle ont par exemple développé un nouveau catalyseur similaire au squelette du DuPhos donnant une excellente stéréosélectivité en effectuant l'hydrogénation du méthyl-(Z)-2-acétamidocinnamate (figure 65).¹⁵⁰

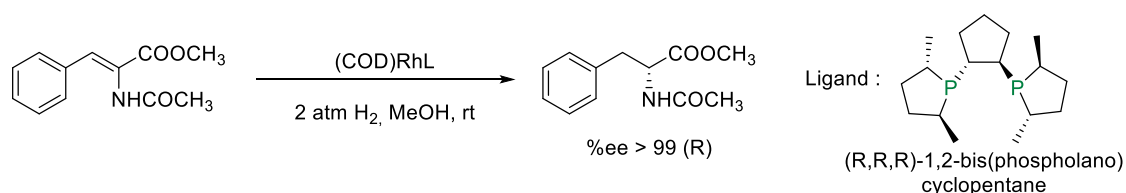


Figure 66 Hydrogénation asymétrique du méthyl-(Z)-2-acétamidocinnamate

L'hydrogénation d'acide α -déhydroamino β,β -disubstitué est également possible, le groupe de Burk a obtenu les meilleurs résultats en utilisant le ligand BPE (figure 67).¹⁵¹

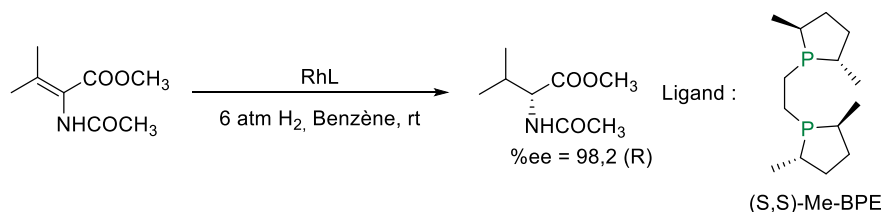


Figure 67 Hydrogénation asymétrique du méthyl 2-acétamido-3-méthylbut-2-énoate

L'hydrogénation catalytique d'énamides simples est également décrite dans la littérature, on peut citer notamment les travaux de Xumu Zhang sur le développement d'un nouveau ligand organophosphoré, le TangPhos (figure 68).¹⁵²

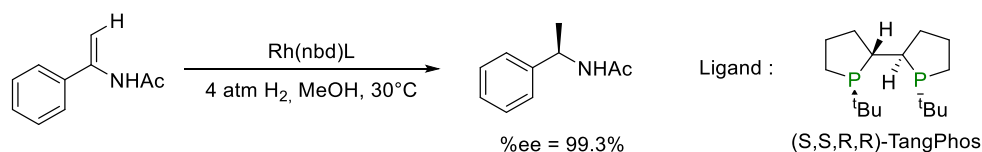


Figure 68 Hydrogénation asymétrique d'énamides en présence de TangPhos

L'hydrogénation de dicétone a aussi été reportée. Le groupe de Marinetti et de Genêt a développé un ligand efficace sur la base du BPE permettant l'hydrogénation asymétrique de la pentane-2,4-dione (figure 69).¹⁵³

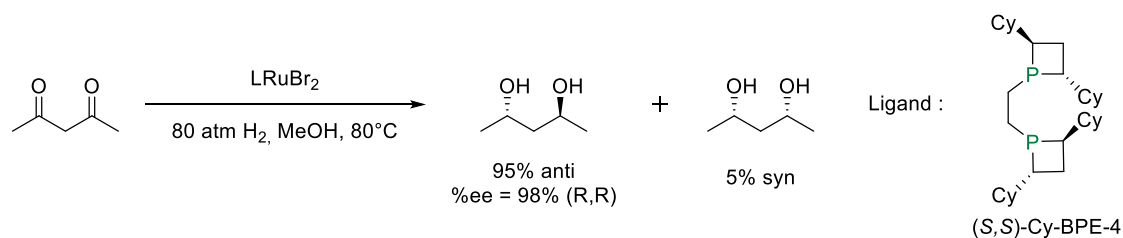


Figure 69 hydrogénation diastéréosélective de dicétone

Les imines donnent, elles aussi, de très bons résultats. Cobley et ses collaborateurs ont montré qu'en utilisant un catalyseur au ruthénium possédant un ligand DuPhos combiné à un ligand DACH, de très bons résultats pour l'hydrogénation asymétrique d'imines sont obtenus (figure 70).¹⁵⁴

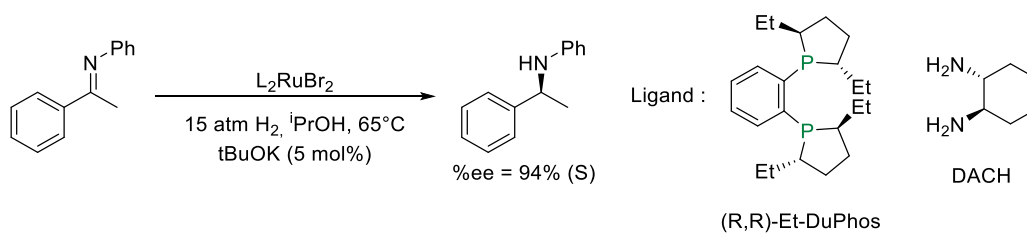


Figure 70 Hydrogénation asymétrique d'imine en présence de DuPhos

L'hydrogénation catalytique d'autres oléfines fonctionnalisées est aussi décrite dans la littérature telles que celle d'esters d'énol, d'acides et d'esters insaturés etc.^{155,156} Il ne fait aucun doute que le développement de ligands chiraux phosphorés a eu un impact considérable sur les réactions d'hydrogénation asymétrique. Les catalyseurs métalliques liés à des ligands efficaces ont permis la synthèse d'une grande variété de composés chiraux à partir d'oléfines, de cétones et d'imines, et de nombreux procédés d'hydrogénation ont été exploités en industrie pour la synthèse de molécules chirales à forte valeur ajoutée.

➤ Autres applications

Bien que la majorité des ligands phosphorés hétérocycliques soit utilisée dans des réactions d'hydrogénation catalytique, il existe quelques exemples dans la littérature d'autres applications. Par exemple, l'utilisation de ligands de type 1,1,6,6-tétraméthylphosphajulolidine, qui complexés au palladium, constituent des catalyseurs très efficaces, utilisés dans des réactions d'alkoxycarbonylation de propyne (figure 71).¹⁵⁷

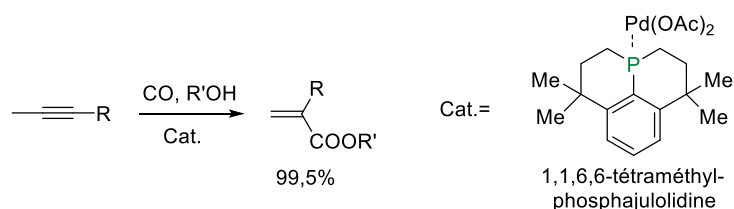


Figure 71 Alkoxycarbonylation de propyne

L'équipe de Hamada a développé un nouveau catalyseur au palladium avec un ligand inédit de type oxyde de diaminophosphine. Celui-ci a été utilisé pour effectuer des substitutions asymétriques sur des β -céto esters (figure 72).¹⁵⁸

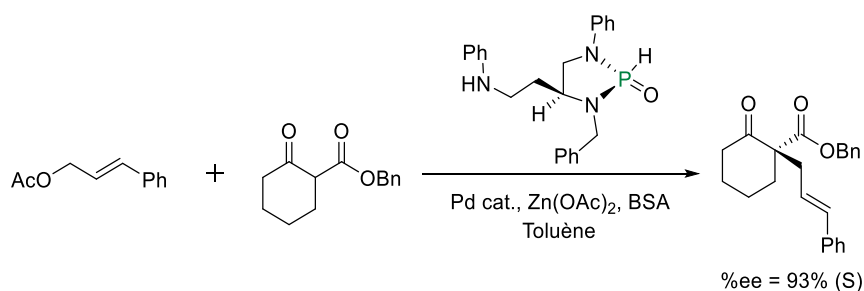


Figure 72 Substitution asymétrique sur des β -céto esters

Une phosphination intramoléculaire a aussi été développée par catalyse asymétrique au palladium par le groupe de Glueck. Ils ont effectué la synthèse de benzophospholanes chiraux grâce à des ligands de type DuPhos (figure 73).¹⁵⁹

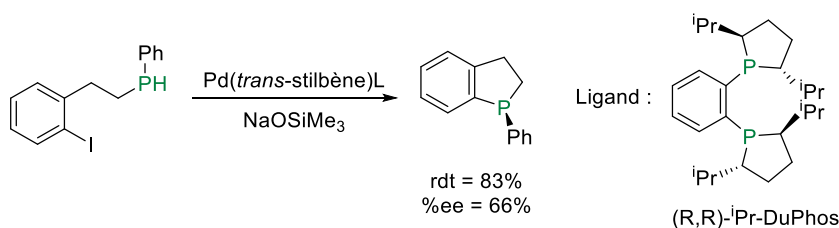


Figure 73 Phosphination intramoléculaire par catalyse asymétrique au palladium

En plus de leur utilisation intensive comme ligands en catalyse asymétrique, les composés phosphorés cycliques trouvent aussi des applications en tant que composés bioactifs en chimie médicinale. Quelques exemples sont décrits dans la partie suivante.

2.6.1.2 Composés organophosphorés cycliques bioactifs

Les composés organophosphorés sont indispensables dans de nombreux mécanismes biologiques ce qui en fait une cible de choix pour la synthèse de composés bioactifs. En particulier, les phosphinamides ou les phosphonamides cycliques sont très étudiés en tant qu'anticancéreux. De plus, la capacité qu'ont les composés organophosphorés à mimer certaines fonctions organiques comme les cétones ou les acides carboxyliques font que ces molécules sont très utilisées comme analogues bioactifs en chimie médicinale.

➤ Phosphonamides et phosphinamides cycliques

Il existe plusieurs exemples dans la littérature de phosphonamides et de phosphinamides cycliques bioactives ayant des applications en chimie médicinale. Les travaux remarquables du groupe de Sorensen peuvent être cités. Les auteurs ont effectué la synthèse de différentes phosphonamides et phosphinamides cycliques qu'ils ont ensuite testées comme inhibiteurs de métalloprotéase matricielle (MMPs).¹⁶⁰ Ces protéases, caractérisées par la présence d'un ion Zn^{2+} au niveau de leur site catalytique sont responsables de la dégradation de tous les composants de la matrice extracellulaire. Une activité non contrôlée des MMPs conduit à la destruction des tissus et leur surexpression est impliquée dans de nombreuses maladies comme les maladies cardio-vasculaires, certains cancers ou des maladies chroniques inflammatoires. L'équipe de Sorensen a donc décidé de cibler des molécules inhibant les MMPs et présentant donc une activité anti-tumorale. Une des premières molécules présentant une inhibition des MMPs est un acide hydroxamique portant une fonction sulfonamide (figure 74).⁸⁹

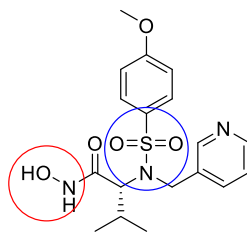


Figure 74 Structure d'un acide hydroxamique inhibiteur de MMPs

Les auteurs ont montré que l'acide hydroxamique, le meilleur groupement chélatant du zinc, ainsi que la fonction sulfonamide, de par sa géométrie et sa capacité à former des liaisons hydrogène avec l'enzyme, sont indispensables à l'activité de la molécule.⁸⁹

Grâce à des études structurales, Sorensen et ses collaborateurs ont montré au préalable que la fonction phosphinamide mimait la géométrie de la sulfonamide. Ils ont donc proposé des structures de type cyclophospho(i)namides. Les résultats *in-vitro* étant très concluants, quatre molécules ont été choisies pour les tests *in-vivo* sur des souris (figure 75).¹⁶¹

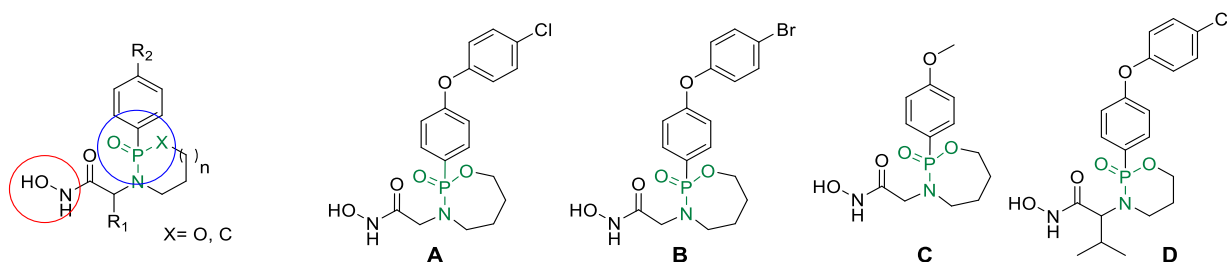
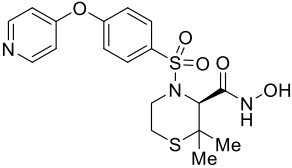


Figure 75 Structures des différents analogues phosphorés synthétisés

Le prinomastat est utilisé comme référence, c'est une molécule connue pour son potentiel d'inhibition de MMPs. Il est utilisé en combinaison avec la gemcitabine pour traiter le cancer du poumon. Les tests d'inhibition de MMPs donnent de très bons résultats *in vitro* comme le montre l'IC50 de ces composés pour l'inhibition des MMP3 et MMP9, comparables aux résultats obtenus avec le prinomastat (tableau 13). De plus, les résultats *in vivo* montrent une inhibition de la croissance tumorale comparable et même parfois supérieure à celle obtenue avec le prinomastat. Ces résultats confirment le potentiel de ces cyclophospho(i)namides pour le traitement de certains cancers.

Tableau 13 Résultats obtenus pour les inhibitions de MMPs en présence des quatre substrats choisis

Produit	IC ₅₀ (nM)			T _{1/2} (ip) h	Inhibition de la croissance tumorale (%)
	MMP-1	MMP-3	MMP-9		
A	400	40	1.0	1.0	-43
B	400	32	2.5	1.3	-48
C	3200	32	1.3	0.7	-29
D	130	16	0.63	1.2	-33
 prinomastat	79	6.3	5.0	1.6	-38

En 2000, l'équipe de Paul R. Hanson¹⁶² a travaillé sur des dérivés de phosphonamides cycliques susceptibles de présenter une potentielle inhibition de la protéase HIV-1 indispensable au cycle de vie du virus causant le SIDA. En effet, inhiber l'activité de la Protéase HIV-1 empêche le virus de se répliquer et de contaminer de nouvelles cellules.

Les auteurs se sont inspirés des recherches effectuées par Lam et ses collaborateurs au sein de la compagnie pharmaceutique DuPont Merck. Ils ont développé des inhibiteurs d'HIV-1 basés sur une structure cyclique d'urée (figure 76).¹⁶³

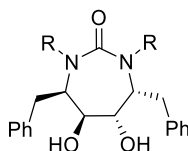


Figure 76 Structure générale d'une urée inhibitrice d'HIV-1

De nombreuses recherches ont par la suite porté sur l'étude de la structure et des modes d'inhibition de la molécule. Ainsi de nombreux dérivés ont vu le jour comme par exemple des urées cycliques non-symétriques, des sulfamides cycliques, mais aucune recherche n'avait été reportée sur des dérivés phosphorés.^{164–168} Hanson et son équipe ont donc remplacé le groupement carbonyle par un oxyde de phosphine et ont ainsi effectué la synthèse de dérivés de phosphonamides cycliques ayant une capacité d'inhibition potentielle d'HIV-1 (figure 77).¹⁶²

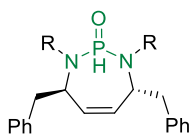


Figure 77 Analogue phosphonamide cyclique

➤ Cyclophosphamides

Le cyclophosphamide (commercialisé sous le nom d'Endoxan® par les laboratoires Baxter) est l'un des agents anti-cancéreux les plus célèbres (figure 78).¹⁶⁹ Cinquante ans après sa première synthèse, le cyclophosphamide est toujours largement utilisé dans le traitement de nombreuses tumeurs (cancer du sein, de l'ovaire, du poumon, etc.). Les premiers tests cliniques ont été effectués en 1958.¹⁷⁰

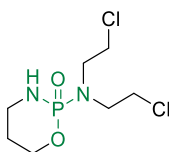
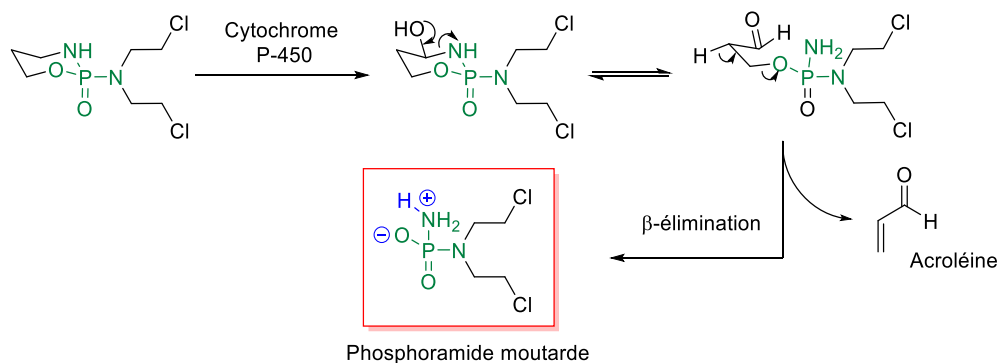


Figure 78 Structure du cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est une prodrogue, c'est-à-dire qu'il doit être métabolisé pour être actif. Chez l'homme cette activation se déroule principalement dans le foie par l'intermédiaire du cytochrome P450. Après activation, le cyclophosphamide conduit à une espèce active communément appelée « Moutarde » (figure 79).¹⁶⁹

Figure 79 Mécanisme d'activation du cyclophosphamide *in vivo*

Le phosphoramide moutarde est capable de former *in vivo* un ion aziridinium. Cet ion très réactif va pouvoir réagir avec les bases nucléiques de l'ADN, comme la guanine qui possède un azote en position 7 très nucléophile (figure 80).¹⁶⁹ Cette réaction d'alkylation de l'ADN rend impossible sa réplication et ainsi empêche la multiplication des cellules cancéreuses. Le cyclophosphamide fait partie des agents alkylants.¹⁶⁹

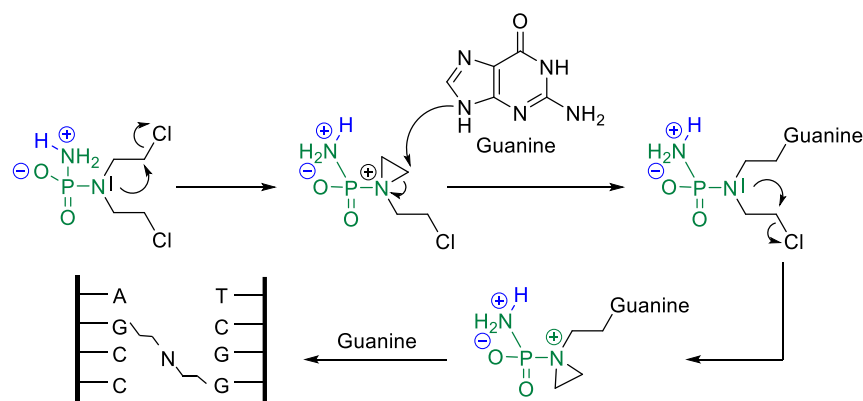


Figure 80 Mécanisme d'alkylation de l'ADN

➤ Analogie de sucre

De par leur capacité à mimer les liaisons C=O, les oxydes de phosphine sont très utilisés pour mimer les carbones anomériques des sucres. En effet, ils sont beaucoup plus résistants à l'hydrolyse et donc inhibent les enzymes responsables de la dégradation des sucres. Ils sont donc une cible de choix pour la synthèse de composés bioactifs. On peut citer les travaux de Drueckhammer qui a contribué à ce sujet en synthétisant des analogues phosphorés de glucose, qui inhibent les glycosidases de façon sélective (figure 81).^{171,172}

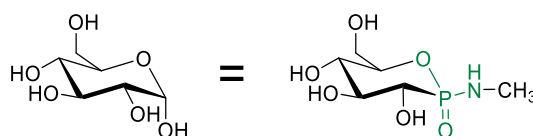


Figure 81 Analogue phosphoramidate du glucose

Les glycosidases sont des enzymes capables d'hydrolyser les liaisons glycosidiques.¹⁷³ Elles vont réagir avec les molécules d'eau présentes dans le milieu. Les ions hydroxydes formés, après déprotonation d'une molécule d'eau, vont réagir avec le carbone anomérique du sucre et ainsi couper la liaison glycosidique (figure 82).¹⁷²

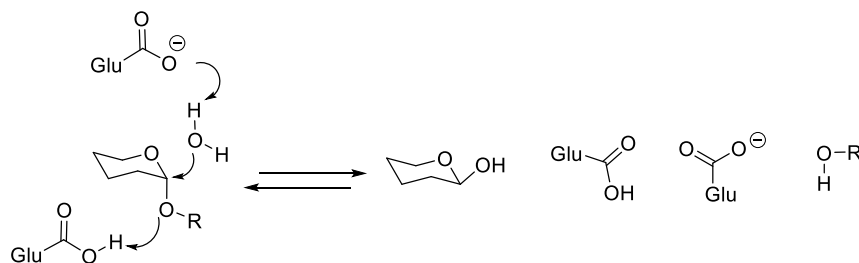


Figure 82 Mécanisme simplifié d'hydrolyse de liaison glycosidique par les glycosidases

Les auteurs ont synthétisé des phosphonamidates cycliques qui ne sont pas hydrolysables en position anomérique et qui vont inhiber les glycosidases par formation de liaisons hydrogènes (figure 83).¹⁷²

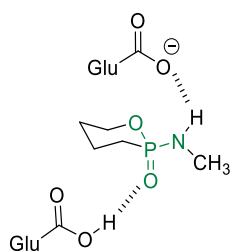


Figure 83 Inhibition des glycosidases par un analogue phosphoramide

Ces composés ouvrent des perspectives sur le développement de nouveaux composés bioactifs ayant un potentiel certain comme antiviraux, anticancéreux ou antimicrobiens. On peut par exemple citer les travaux du groupe de Claesson qui a étudié un analogue phosphoré du β -KDO inhibant la CMP-KDO synthétase (figure 35). Cette enzyme est responsable de la biosynthèse des liposaccharides entrant dans la composition de la membrane extérieure des bactéries à Gram-négatif. Cibler l'inhibition de cette enzyme permet le développement d'agents antibactériens efficaces.^{174–176} Des études de modélisation (AM1) ont permis de proposer une structure analogue phosphorée du β -KDO. La molécule n'a pas été synthétisée mais promettait de très bons résultats d'inhibition de CPM-KDO synthétase (figure 84).

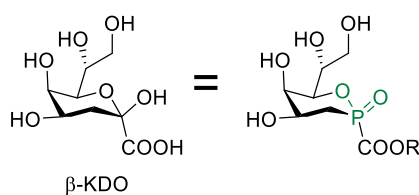


Figure 84 Analogue phosphoré du β -KDO

Plus récemment, Hanessian et ses collaborateurs,¹⁷⁷ ont effectué la synthèse d'un analogue du phosphoramidon connu pour inhiber l'enzyme de conversion de l'endothéline qui est un puissant vasoconstricteur (IC_{50} entre 0,5 et 1 μ M, figure 85).^{178–180} Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'endothéline permettent de traiter des maladies cardiovasculaires, rénales ou respiratoires.

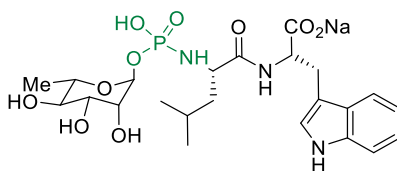


Figure 85 Structure du phosphoramidon

Une phostone analogue du phosphoramidon a donc été synthétisée à partir du L-rhamnose et des tests d'activité biologique sur l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'endothéline ont été effectués donnant une IC_{50} de $5.05 \pm 2.07 \mu$ M, soit 10 fois plus faible que le phosphoramidon. Les auteurs expliquent que cette diminution d'activité pourrait être dû à la perte du groupement phosphate acide (figure 86).

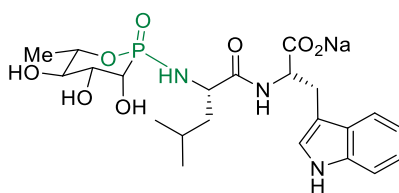


Figure 86 Analogue du phosphoramidon

Il existe beaucoup d'autres exemples de synthèse d'analogues de sucres phosphorés (ribose, arabinose, disaccharide, etc.) et de leurs applications, généralement en chimie médicinale, prouvent la réelle efficacité mimétique du groupement phosphonate en position anomérique (figure 87).

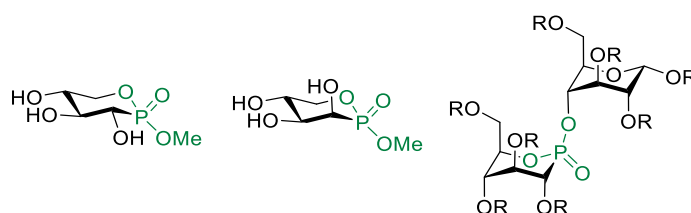


Figure 87 Quelques exemples d'analogues de sucres phosphorés

Vu la grande diversité de composés organophosphorés hétérocycliques et leurs nombreuses applications en catalyse asymétrique et en chimie médicinale, de nouvelles voies de synthèses sont continuellement développées.

2.6.2 Méthodes de synthèse des composés organophosphorés cycliques

Il existe de nombreuses méthodes de cyclisation de composés organophosphorés allant de la métathèse cyclisante à la cyclisation radicalaire. Quelques exemples seront cités dans cette partie.

2.6.2.1 Réactions de cyclisation métallo-catalysée

Avant la découverte des réactions de métathèse, pour accéder à des composés phosphorés hétérocycliques, un procédé catalysé par des métaux de transition (en particulier le palladium (0) déjà très utilisé pour la synthèse de composés organophosphorés) était utilisé.¹⁸¹ De nombreux exemples peuvent être cités, comme les travaux de Yuanyao Xu sur la synthèse de benzoxaphosphacycloalcane (figure 88).¹⁸²

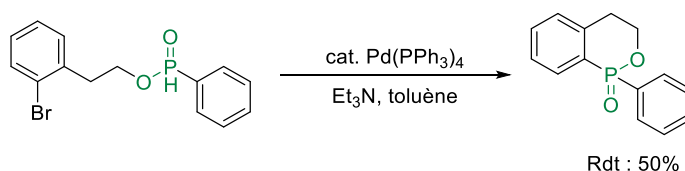


Figure 88 Couplage au palladium permettant la synthèse de benzoxaphosphacycloalcane

Les mêmes auteurs ont également reporté l'utilisation du palladium (II) pour effectuer une cyclisation intramoléculaire entre un bromoalcène et l'aromatique du phosphinate. Il a été démontré que le Pd(II) été réduit en Pd(0) *in situ* par le phosphinate en présence de triéthylamine. Des

benzoxaphosphacycloalcanes possédant un alcène hétérocyclique facilement fonctionnalisable ont ainsi pu être obtenus (figure 89).¹⁸³

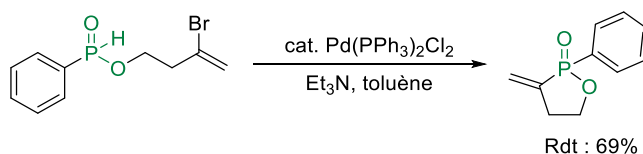


Figure 89 Couplage au palladium permettant la synthèse de benzoxaphosphacycloalcane

Plus récemment, le groupe de Takai a synthétisé des oxydes de dibenzophospholes. Les dibenzophospholes sont utilisés dans la synthèse de polymères π -conjugués, très utilisés comme matériaux organiques (light-emitting diodes (OLEDs), cellule solaire organique, etc.).^{184–186} La synthèse basée sur une cyclisation intramoléculaire catalysée par du palladium (II) donne d'excellents rendements et permet la préparation de nombreux dibenzophospholes fonctionnalisés (figure 90).¹⁸⁷

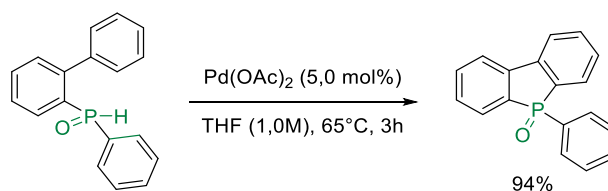


Figure 90 Couplage au palladium permettant la synthèse de dibenzophospholes

D'autres métaux de transition ont été utilisés pour la synthèse d'hétérocycles phosphorés. Par exemple, le groupe de Max Koenig et de Georges Manuel a effectué la synthèse d'hétérobicycles par zirconocyclisation (figure 91).¹⁸⁸

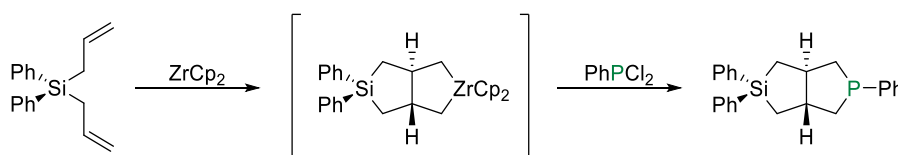


Figure 91 Zirconocyclisation de diallyldiphénylsilane

Le groupe de Tobin J. Marks a utilisé la chimie des lanthanides afin d'effectuer l'hydrophosphination intramoléculaire d'alcènes et d'alcynes à partir de phosphines insaturées avec des catalyseurs à base de lanthane, de samarium et d'ytterbium utilisés dans des quantités catalytiques (figure 92).¹⁸⁹

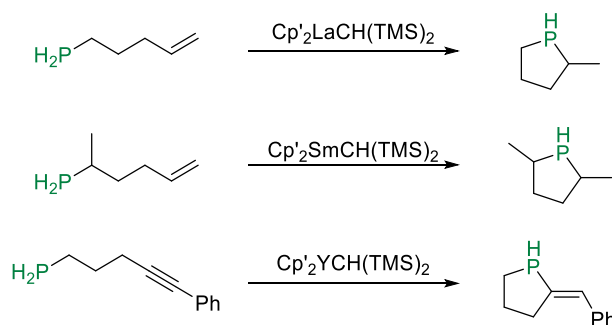


Figure 92 Hydrophosphination intramoléculaire

L'hydrophosphination peut également être réalisée sans catalyseurs, via l'utilisation de phosphine boranes.¹⁹⁰

Un dernier exemple récent est la synthèse de phosphaisocoumarines, analogues phosphorés de coumarines. La méthode classique pour synthétiser des phosphaisocoumarines, décrite dans la littérature, passe par un mécanisme en deux étapes utilisant deux catalyseurs différents.^{191,192} Phil Ho Lee et ses collaborateurs ont utilisé du rhodium permettant d'effectuer la même synthèse en une seule étape (figure 93).¹⁹³

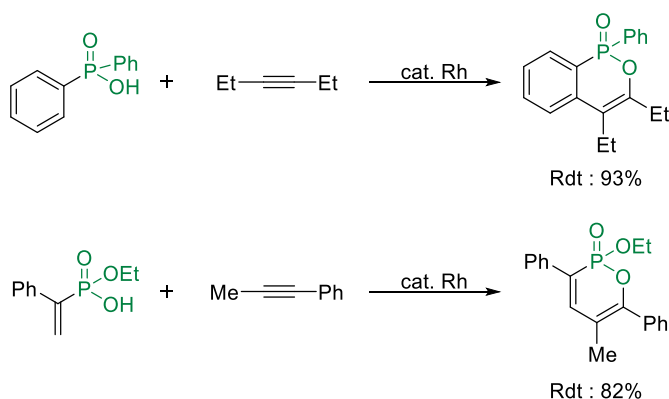


Figure 93 Synthèse de phosphaisocoumarines en présence de rhodium

2.6.2.2 Métathèse cyclisante (RCM)

L'une des principales voies de synthèse de composés organophosphorés cycliques est la métathèse cyclisante de composés phosphorés insaturés.¹⁹⁴ Après la découverte de la métathèse et le développement de catalyseurs applicables à la chimie de laboratoire par Chauvin, Schrock et Grubbs, ce qui leur valut le prix Nobel en 2005, la métathèse a été appliquée à de nombreuses oléfines et en particulier à des composés phosphorés insaturés.

➤ Phosphines

En 1995, Basset et ses collaborateurs sont les premiers à décrire une méthode de métathèse cyclisante appliquée à la formation d'hétérocycles phosphorés en utilisant un catalyseur de tungstène développé précédemment dans leur laboratoire (figure 94).¹⁹⁵ Initialement, la phosphine étant capable de former

une liaison avec le tungstène, aurait dû désactiver le catalyseur et empêcher la cyclisation. Les auteurs ont émis comme hypothèse que l'encombrement stérique du catalyseur empêche l'approche du phosphore sur le noyau métallique.¹⁹⁶

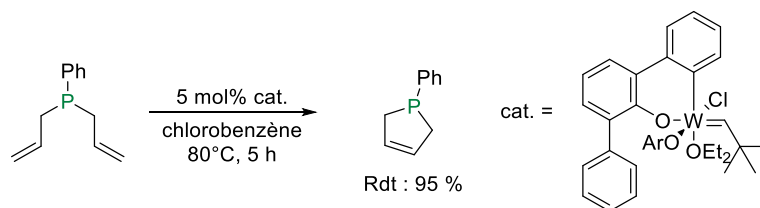


Figure 94 Synthèse de dihydrophosphole par métathèse cyclisante

Des études plus récentes effectuées par le groupe de Gouverneur ont démontré que les catalyseurs de métathèse cyclisante (RCM) au ruthénium développés par Grubbs ne sont pas actifs sur les phosphines à cause de la désactivation du catalyseur par celles-ci. Le catalyseur de Schrock à base de molybdène a donc été utilisé et a donné de très bons résultats, mais avec des temps de réaction élevés (tableau 14).¹⁹⁷

Tableau 14 Synthèse de dihydrophosphole en présence du catalyseur de Schrock

Catalyseur (mol%)	Solvant, T (°C), t (h)	Conversion (%)
Grubbs 1 (4)	CH_2Cl_2 , 40, 20	0
Schrock (12,5)	PhCH_3 , 60, 84	95

Schrock

Grubbs I

➤ Phosphonates, phosphinates et oxydes de phosphine

En 1999, Gouverneur et ses collaborateurs ont utilisé avec succès le catalyseur de Grubbs I pour synthétiser des oxydes de phosphines cycliques.¹⁹⁸ Contrairement aux résultats obtenus par Basset sur les phosphines, le phosphore au degré d'oxydation V n'a plus d'électrons disponibles pour se lier au métal. Les oxydes de phosphine peuvent ainsi réagir sans empoisonner le catalyseur. Cette étude a permis la synthèse d'hétérocycles phosphorés à cinq chaînons dans des conditions douces (figure 95).

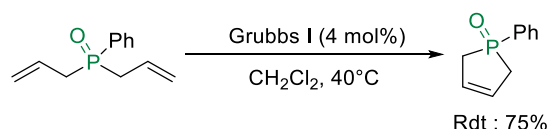


Figure 95 Synthèse d'oxydes de dihydrophospholes par métathèse cyclisante

Le premier exemple de métathèse cyclisante conduisant à des hétérocycles oxygénés-phosphorés en utilisant le catalyseur de Grubbs de première génération, a été réalisé sur des substrats de type

phosphonate. Les travaux effectués par Hanson et ses collaborateurs ont permis la synthèse de composés phosphorés cycliques à six ou sept chaînons (figure 96).¹⁹⁹

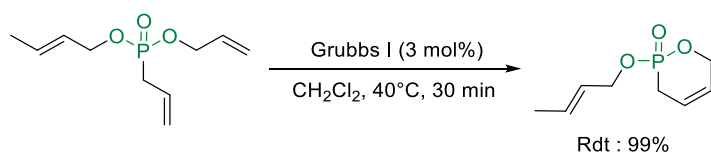


Figure 96 Synthèse de phosphonates cycliques par métathèse cyclisante

Gouverneur et Mioskowski ont également utilisé la même stratégie pour synthétiser des phosphinates *P*-hétérocycliques à partir de diènes symétriques ou non-symétriques.²⁰⁰ Des phosphinates ont ainsi été obtenus avec le catalyseur de Grubbs I et ou avec celui de Schrock (figure 97).

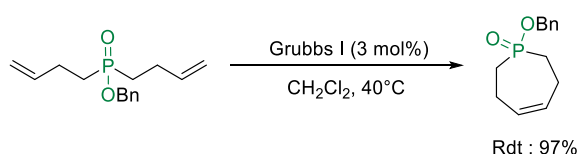


Figure 97 Synthèse de phosphinates cycliques par métathèse cyclisante

➤ Phosphonamides

La première application de RCM conduisant à des hétérocycles contenant une liaison phosphore-azote a été décrite en 1999 par le groupe d'Hanson.²⁰¹ La métathèse de *N*-allylphosphoramide a été étudiée permettant la synthèse d'azaphosphinine à six chaînons (figure 98).

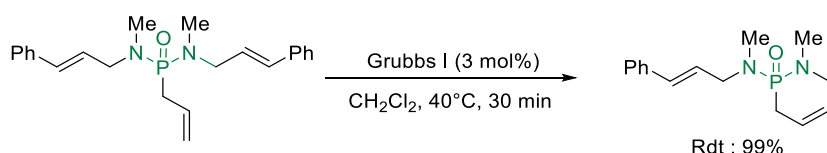


Figure 98 Synthèse d'azaphosphinines par métathèse cyclisante

➤ Phosphines boranes

Comme vu précédemment, le catalyseur de Grubbs n'est pas efficace pour effectuer la métathèse de phosphine-diènes. Par conséquent, Gouverneur et ses collaborateurs ont concentré leurs efforts pour éluder ce problème en protégeant la phosphine sous forme de phosphine borane. Ces travaux ont permis la synthèse de phosphine-borane à cinq ou six chaînons avec d'excellents rendements (figure 99).²⁰²

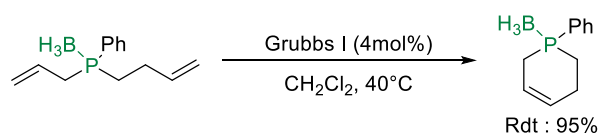


Figure 99 Synthèse du tétrahydrophosphinine borame par métathèse cyclisante

2.6.2.3 Autres méthodes de cyclisation

Avec l'intérêt que porte la communauté scientifique sur les composés phosphorés cycliques, d'autres méthodes de cyclisation ont été développées ou simplement appliquées aux composés phosphorés. On peut par exemple citer les travaux du groupe de Grabiak, qui par substitution nucléophile a pu synthétiser une nouvelle classe d'hétérocycles de type benzoazaphosphole (figure 100).²⁰³

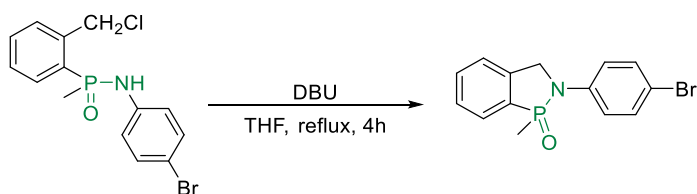


Figure 100 Réaction de cyclisation nucléophile permettant la synthèse de benzoazaphospholes

En 1996, Boyd et ses collaborateurs ont utilisé des composés silylophosphorés déjà connus pour la construction de liaison carbone-phosphore. La méthode a été appliquée à la synthèse d'hétérocycles de types isophosphinoline ou isophosphindole (figure 101).²⁰⁴

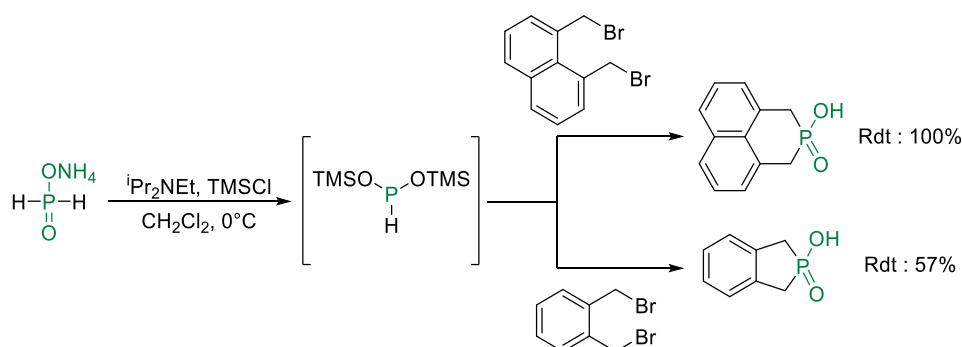


Figure 101 Synthèse d'isophosphinolines et d'isophosphindoles à partir de composés silylophosphorés

L'équipe de Yi-Xiang Ding a pu effectuer la synthèse de dérivés d'isocoumarines phosphorées. Les isocoumarines étant des lactones d'origines naturelles présentant une bioactivité^{205–208}, les produits phosphorés obtenus pourraient également avoir une application en chimie médicinale.²⁰⁹ La cyclisation intramoléculaire nécessaire à l'obtention des produits ciblés a été réalisée par iodocyclisation, une méthode déjà connue pour la synthèse d'isocoumarines (figure 102).²¹⁰ La présence de l'iode sur la position 4 de la phosphaisocoumarine peut permettre une future fonctionnalisation en utilisant notamment une réaction de couplage palladocatalysée de type Sonogashira.²¹¹

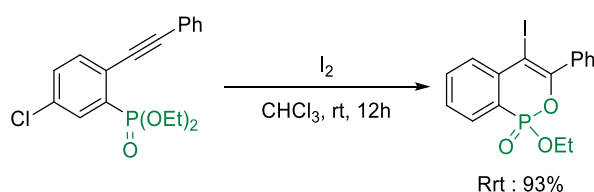


Figure 102 la synthèse de phosphaisocoumarine

En 2006, le groupe de Guy Bertrand a utilisé la chimie des carbènes pour synthétiser des hétérocycles phosphorés.²¹² En effet, depuis une quinzaine d'année, la compréhension de la chimie des carbènes a grandement avancée et a permis la synthèse de nombreux carbènes stabilisés ayant une application en chimie organique (figure 103).²¹³ Les auteurs ont synthétisé un ylure d'aminophosphore inédit qui après fragmentation conduit à un carbène stable à basse température. Celui-ci est piégé de façon intramoléculaire pour donner un hétérocycle phosphoré original.

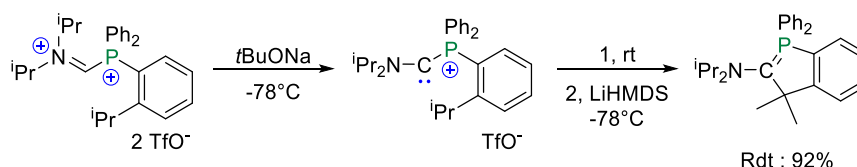


Figure 103 Synthèse d'un carbène stable intermédiaire pour la synthèse d'un hétérocycle phosphoré

Une autre voie de synthèse, explorée par Stephan et ses collaborateurs, a donné des résultats surprenants.²¹⁴ En effet, ils ont découvert une voie de synthèse asymétrique de benzophosphacycles à cinq ou six chaînons, dont la sélectivité dépend des conditions opératoires (figure 104). La substitution nucléophile aromatique du groupement O-Me par l'anion lithio- α -P (voie anionique) permet la formation de la dibenzophosphorinane alors que le piégeage du radical- α -P, après activation radicalaire, par l'aromatique conduit à un spirobenzophospholane inédit.

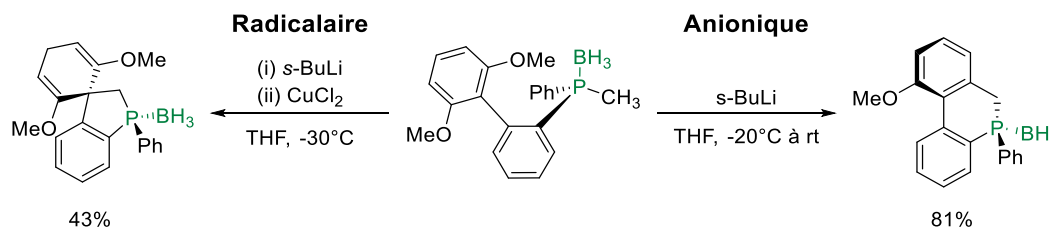


Figure 104 Synthèse régio-divergente de phosphines boranes cycliques

L'exemple suivant montre les travaux du groupe de Jean-Luc Montchamp, qui a effectué la synthèse de dérivés d'acides α -aminés phosphorés cycliques *via* une réaction de Kabachnik-Fields intramoléculaire (figure 105).²¹⁵

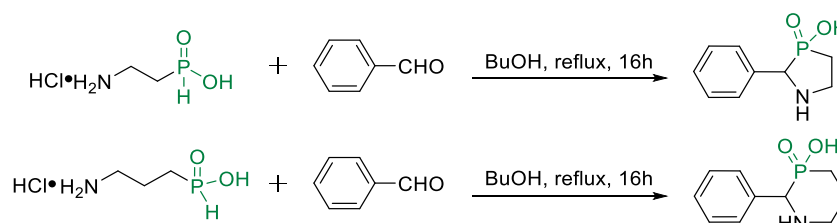


Figure 105 Synthèse d'acides aminophosphiniques *via* une réaction de Kabachnik-Fields

Un dernier exemple récent montre la première synthèse d'oxyde benzophospholes par photocatalyse. Cette synthèse développée par le groupe d'Annie-Claude Gaumont permet la fonctionnalisation de

phosphines secondaires par des alcynes dans des conditions douces et sans métaux. La réaction nécessite un photocatalyseur organique, l'éosine Y, choisie car peu coûteuse et respectueuse de l'environnement, et un oxydant du type *N*-éthoxy-pyridinium connu pour être efficace dans des réactions de photopolymérisation (figure 106).²¹⁶

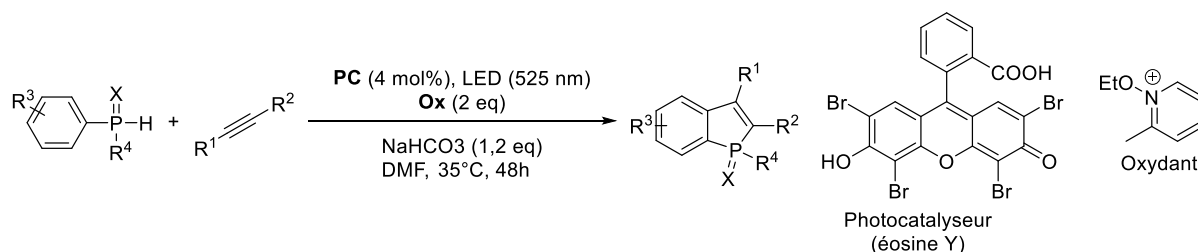


Figure 106 Synthèse d'oxyde de benzophospholes par photocatalyse

La réaction est très efficace et tolère de nombreuses fonctions. Ainsi, de nombreux oxydes de benzophospholes substitués ont été synthétisés avec de bons rendements (figure 107).

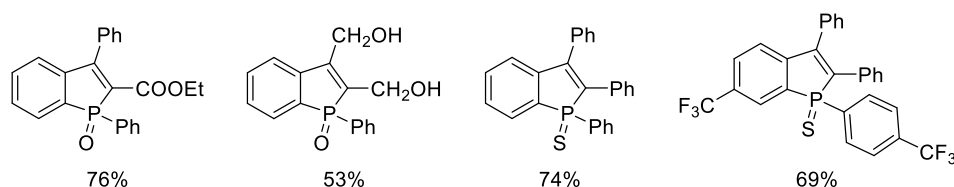


Figure 107 Exemple de benzophospholes synthétisés

3. Conclusion

Après avoir montré l'utilité des milieux superacides et l'efficacité de l'activation superélectrophile pour la synthèse de composés fluorés ou cycliques, cette étude bibliographique a également permis de mettre en évidence l'importance des composés organophosphorés, que ce soit en synthèse organométallique en tant que ligand, ou comme molécules biactives. Parmi ces composés, un nombre conséquent est fluoré et malgré les nombreuses méthodes permettant leur synthèse, il existe peu d'exemples permettant l'accès à des composés organophosphorés β -fluorés. On trouve également de nombreux exemples de composés organophosphorés cycliques très utilisés comme ligands en catalyse homogène et dont la synthèse est largement décrite dans la littérature.

Cette étude s'inscrit dans le cadre d'un projet visant à exploiter l'activation superélectrophile de type phosphonium-carbénium à des fins synthétiques. La réactivité d'oxydes de phosphines en milieu superacide sera étudiée, en particulier dans les conditions de fluoration et dans les conditions de cyclisation intramoléculaire, afin d'accéder à de nouveaux composés organophosphorés cycliques et/ou fluorés en un minimum d'étapes.

Résultats et discussion

Chapitre I : Etude de la réactivité des composés organophosphorés insaturés en milieu superacide

Ce travail a été réalisé en collaboration avec l'équipe de Pr. A. C. Gaumont (LCMT-Caen). Dans cette partie, la synthèse des substrats de départ ne sera pas décrite (Voir partie expérimentale).

1. Etude du comportement et protonation

1.1 Stabilité des carbocations en milieu superacide et premières RMN *in situ*

Depuis la découverte des carbocations au début du 19^{ème} siècle par Norris, Kehrman et Wentzel,^{217,218} leur observation, du fait de leur grande réactivité, s'est révélée être un vrai challenge pour la communauté scientifique. Mise à part les carbocations de la famille des triphénylméthyles suffisamment stables pour être isolés sous forme de sels, ces espèces ont des durées de vie de l'ordre de la picoseconde et ne sont donc pas observables avec les techniques d'analyses classiques. Cependant, en 1962, en utilisant les caractéristiques particulières des mélanges superacides, George A. Olah et ses collaborateurs, lors de leurs études sur les ions alkylcarbonium sont les premiers à observer directement par RMN un carbocation stable en solution.^{219,220} Comme décrit précédemment, les superacides possèdent des contre-ions très peu nucléophiles. Dans ces conditions, la durée de vie des espèces cationiques dans ce milieu augmente considérablement (jusqu'à plusieurs heures selon les cas). Utilisant des substrats alkylfluorés (figure 108) dans du dioxyde de soufre et du pentafluorure d'antimoine, les mélanges obtenus ont été analysés par RMN *in situ* à basse température (-20°C à -60°C).^{221,222}

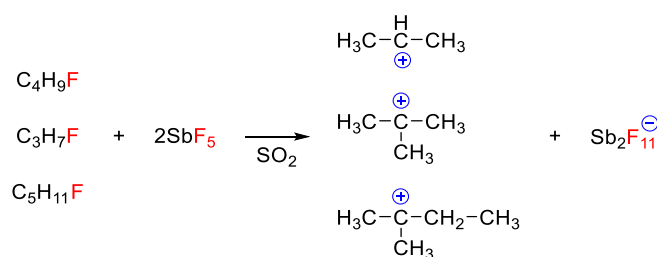


Figure 108 Ions alkylcarbonium obtenus après activation d'alkylfluorés en présence de SbF₅

Les spectres obtenus en RMN ¹H sont présentés ci-après (figure 109). L'absence de couplage H-F dans les trois spectres confirme la dissociation ionique des fluoroalkyles. Les trois cations donnent un signal (≈ 4ppm) caractéristique correspondant aux méthyles en α des carbocations. Ce fort déblindage correspond à la réhybridation sp³-sp² au niveau de l'ion carbonium. On remarque également, pour le cation isopropyle, le fort déblindage du signal correspondant à l'hydrogène présent sur le carbocation (≈ 13ppm).

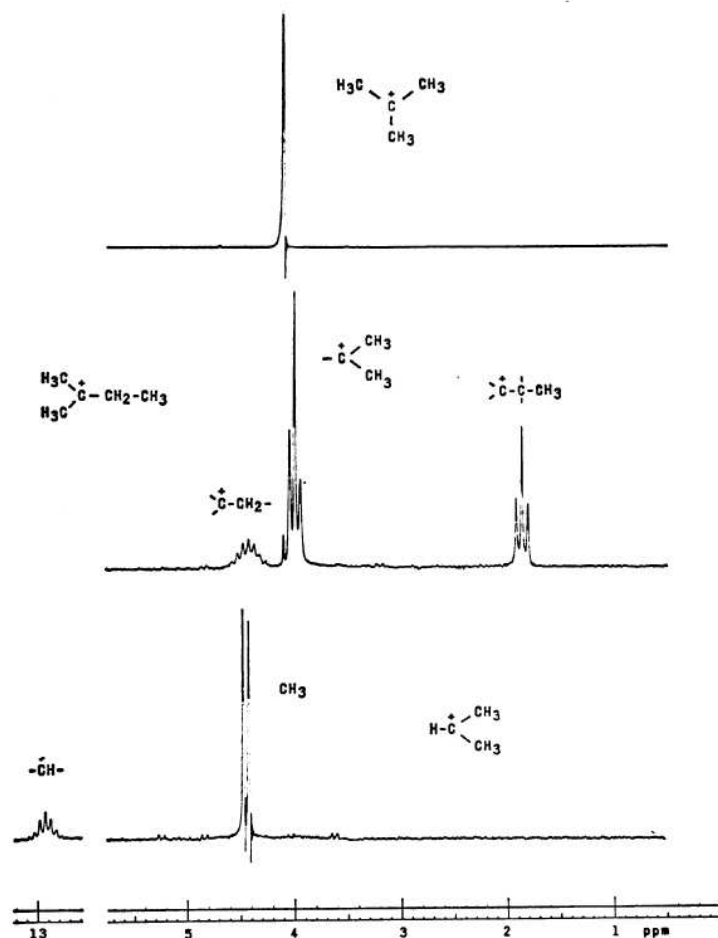


Figure 109 Spectres du proton obtenus pour (de haut en bas) : 2-méthylbutan-2-ylum, 2-méthylpropan-2-ylum, propan-2-ylum

Afin de prouver que les ions alkylcarbonium ont bien été obtenus, les auteurs ont utilisé la RMN du ^{13}C (non découplé du proton) pour observer les déplacements chimiques des différents ions carbénium (CS_2 est utilisé comme référence). La figure 108 montre le spectre obtenu pour le cation issu du 2-fluoropropane. Les deux méthyles en α du carbocation forment un quadruplet à 132,8 ppm avec une constante de couplage $^1J_{\text{C-H}}$ de 131 Hz (figure 110, A) et le doublet à -125 ppm correspond au carbocation avec une constante de couplage $^1J_{\text{C-H}}$ de 169 Hz (figure 110, B).²²³

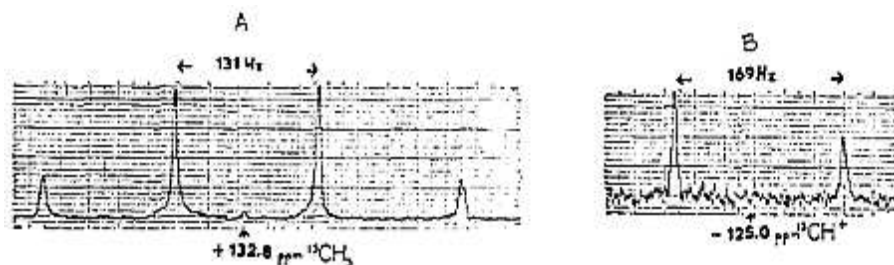


Figure 110 Spectre du carbone du propan-2-ylum (RMN 25 MHz)

Cette technique a également permis à Olah d'observer pour la première fois un dication alkylcarbénium.²²⁴ Le 2,5-dichloro-2,5-diméthylhexane et le 2,6-dichloro-2,6-diméthylheptane ont été dissouts dans une solution SbF_5/SO_2 à basse température (-78°C) pour obtenir les dications carbénium correspondants qui ont ensuite été analysés en RMN ^1H (Figure 111).

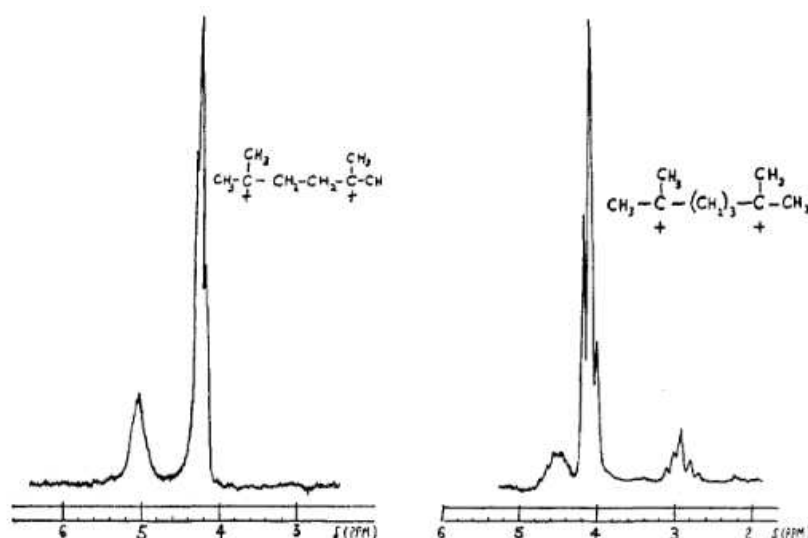


Figure 111 Spectre RMN ^1H du 2,5-diméthylhexane-2,5-diylum (gauche) et du 2,6-diméthylheptane-2,6-diylum (droite)

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 15. On remarque tout d'abord le déblindage élevé de tous les signaux pour les deux dications, comparés aux signaux observés pour le substrat de départ, de plus l'observation de multiplet sur les spectres des dications sont la conséquence de couplages longues distances $J_{\text{H-H}}$ dus à l'hybridation sp^2 des ions carbénium. Les auteurs ont ensuite réalisé des expériences de méthanolyse afin de piéger les dications sous forme d'éther de méthyle. Ainsi les résultats obtenus montrent un blindage des signaux des groupements méthyles et les déplacements chimiques caractéristiques des groupements méthoxy sont observés vers 3,08 ppm. Les intégrations des signaux sont en accord avec les structures des produits observés prouvant la double addition du méthanol sur les dications intermédiaires formés *in situ*.²²⁴

Tableau 15 Comparaison des déplacements chimiques observés en RMN ^1H

	Substrat ($\text{R}=\text{Cl}$)	Dication	Produit ($\text{R}=\text{OCH}_3$)
	1,63 (s), CH_3	4,24 (t), CH_3	1,08 (s), CH_3
	1,93 (s), CH_2	5,04 (m), CH_2	1,39 (s), CH_2
			3,08 (s), OCH_3
	1,55 (s), CH_3	2,90 (q), CH_2	1,08 (s), CH_3
	1,70 (s), CH_2	4,06 (t), CH_3	1,30 (m), CH_2
		4,40 (m), CH_2	3,08 (s), OCH_3

Au laboratoire, la RMN *in situ* basse température est très utilisée pour l'observation d'espèces protonées en milieu superacide et pour l'élucidation de mécanismes réactionnels.²²⁵ Par exemple, notre équipe a récemment utilisé cette technique pour la mise en évidence d'intermédiaires réactionnels glycosidiques. En effet, les cations glycosidiques sont des intermédiaires clefs universellement acceptés dans le mécanisme de glycosylation, la réaction qui lie de manière covalente les sucres entre eux ou avec d'autres molécules. Mais ces ions sont restés des espèces hypothétiques en raison de leur durée de vie très courte. L'utilisation du superacide HF/SbF₅ a permis la génération du cation glycosyle stabilisé, sous forme condensé, le rendant observable par RMN *in situ* à basse température. La RMN ¹³C a permis de mettre en évidence l'ion carboxonium avec un signal caractéristique à 229,1 ppm (figure 112).²²⁶

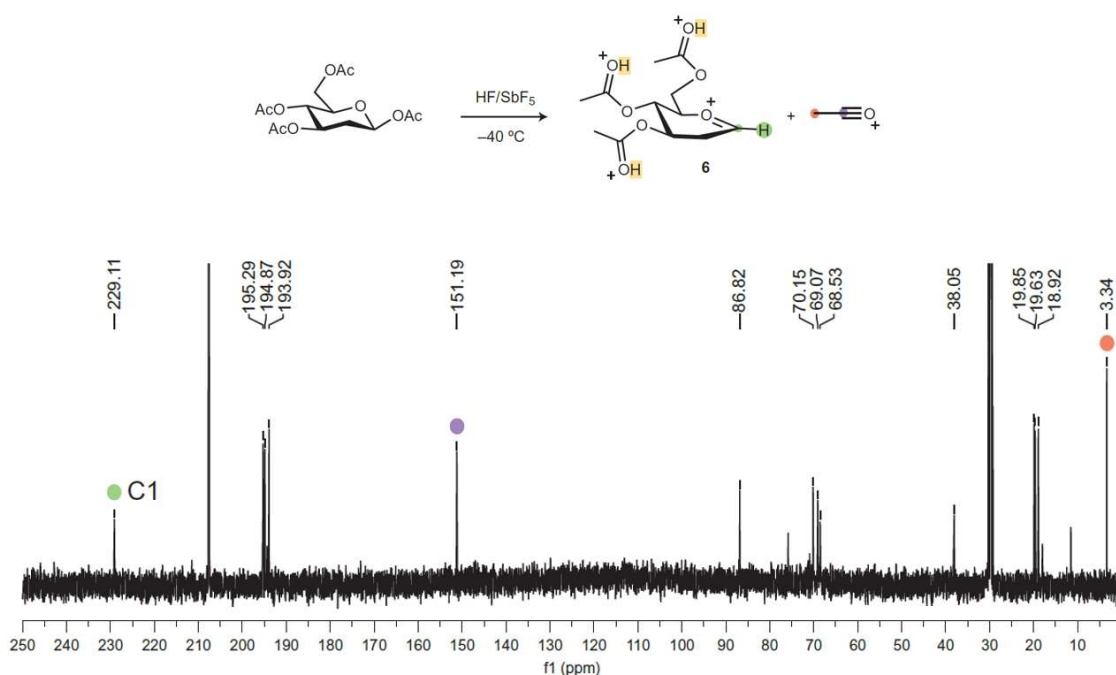


Figure 112 Spectre RMN ¹³C du cation glycosyle

1.2 Protonation des fonctions phosphorés

Avant de commencer à étudier le comportement de composés organophosphorés en milieu superacide, il est nécessaire d'étudier la protonation des différentes fonctions phosphorées dans nos conditions expérimentales. Pour cela trois composés modèles sont choisis, l'oxyde de triphénylphosphine, la triphénylphosphine et la triphénylphosphine borane (figure 113). Les phosphines sont dissoutes dans un mélange HF/SbF₅ (21.6% mol SbF₅) à -35°C puis les mélanges obtenus sont analysés en RMN *in situ* à basse température à -35°C avec l'acétone-d₆ comme référence externe (voir partie expérimentale). Sur tous les spectres obtenus, les signaux avec un déplacement chimique de 8.5 ppm et 11 ppm sur les spectres RMN ¹H correspondent au mélange HF/SbF₅, sur le spectre RMN ¹³C ceux à 206,3 ppm et 29,3 ppm correspondent à l'acétone résiduelle.

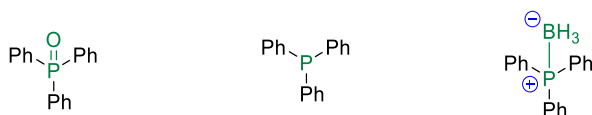


Figure 113 Structures de l'oxyde de triphénylphosphine, de la triphénylphosphine et de la triphénylphosphine borane

1.2.1 Protonation de l'oxyde de triphénylphosphine

Les spectres RMN ^1H , ^{13}C et ^{31}P obtenus pour l'oxyde de triphénylphosphine sont présentés ci-dessous (figure 114). Le spectre RMN ^1H montre deux singulets larges à 6.22 ppm et 6.04 ppm correspondants aux 15 protons aromatiques, le fort blindage de ces signaux est probablement dû à une perturbation de l'aromaticité par la charge cationique voisine. Il est possible d'expliquer l'absence apparente du proton porté par l'oxygène en postulant qu'il peut se situer sous les signaux correspondants aux espèces ioniques du milieu superacide, ou que du fait d'un équilibre rapide entre la forme protonée et la forme neutre en solution, la protonation n'est pas observable. Le spectre RMN ^{13}C présente également des signaux blindés et leur attribution est grandement simplifiée grâce aux constantes de couplage carbone-phosphore. Un doublet à 134,5 ppm ($^4J_{\text{C-P}}=2\text{Hz}$), un doublet à 131,1 ppm ($^3J_{\text{C-P}}=12\text{Hz}$), un doublet à 128,4 ppm ($^2J_{\text{C-P}}=14\text{Hz}$), attribués respectivement aux carbones en position para, méta, ortho de l'oxyde de phosphine et un doublet à 118,4 ppm ($^1J_{\text{C-P}}=108\text{Hz}$) correspondant au carbone portant l'atome de phosphore sont observés. Sur le spectre RMN ^{31}P , un signal très déblindé attribué au phosphore de l'oxyde de phosphine protoné avec un déplacement chimique de 59,0 ppm est observé (25,0 ppm pour l'oxyde de phosphine non protoné).

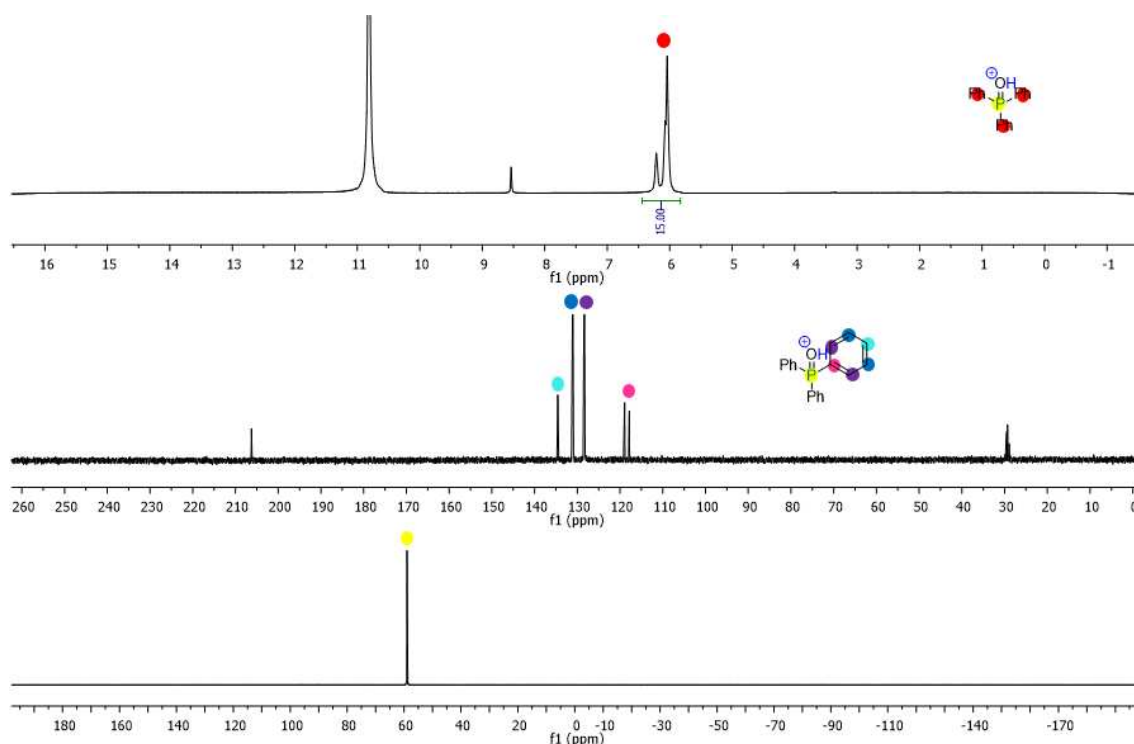


Figure 114 Spectre RMN ^1H , ^{13}C , ^{31}P de l'oxyde de triphénylphosphine protoné

1.2.2 Protonation de la triphénylphosphine

La triphénylphosphine est ensuite analysée dans les mêmes conditions (figure 115). Le spectre RMN ^1H montre la présence d'un signal large à 6,13 ppm intégrant pour 15 protons attribué aux protons aromatiques. On note également la présence d'un doublet d'intégration 1 à 6,60 ppm avec une constante de couplage de 501,6 Hz qui peut être attribué au proton de protonation (ion phosphonium). Le spectre RMN ^{13}C présente les signaux correspondants aux carbones des aromatiques avec un doublet à 134,0 ppm ($^4J_{\text{C-P}} = 2$ Hz), un doublet à 131,8 ppm ($^3J_{\text{C-P}} = 12$ Hz), un doublet à 128,6 ppm ($^2J_{\text{C-P}} = 14$ Hz) et un doublet à 112,5 ppm ($^1J_{\text{C-P}} = 89$ Hz). Le spectre RMN ^{31}P confirme la formation de l'espèce P-protoné avec un signal à 6,4 ppm ($\delta = -5,0$ ppm pour la triphénylphosphine).

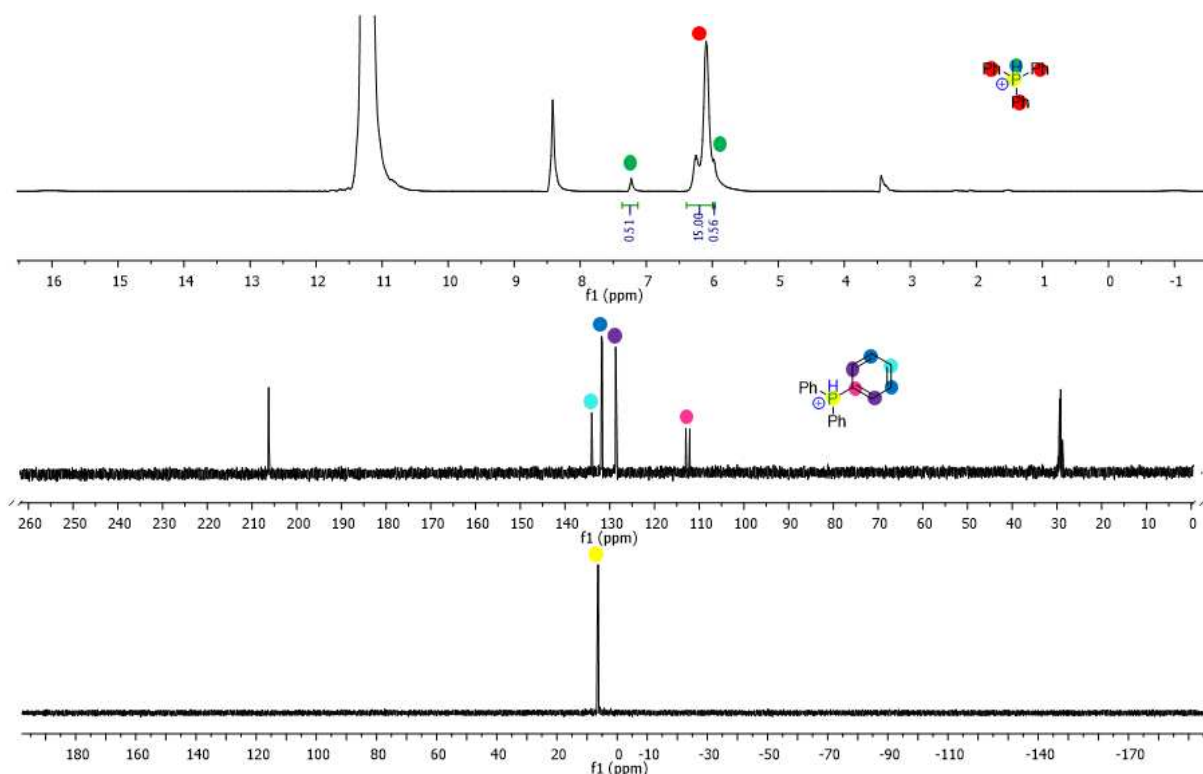


Figure 115 Spectre RMN ^1H , ^{13}C , ^{31}P de la triphénylphosphine protoné

1.2.3 Protonation de la triphénylphosphine borane

Finalement, la triphénylphosphine borane est également analysée dans les mêmes conditions (figure 116). Les spectres obtenus sont présentés ci-après et sont strictement identiques à ceux obtenus pour la triphénylphosphine. En effet, la déprotection *in situ* de la phosphine borane est observée, conduisant à la formation de la triphénylphosphine sous forme protoné comme observé précédemment. La décomplexation de la phosphine borane *in situ* est en accord avec la littérature. Livinghouse et ses collaborateurs ont en effet mis au point une méthode de déprotection de phosphine borane en milieu acide ($\text{HBF}_4 \cdot \text{OMe}_2$).^{227–229} Le spectre du proton présente une nouvelle fois le doublet

à 6,60 ppm avec une constante de couplage $^1J_{H-P} = 503,2$ Hz, qui tend à confirmer son attribution au proton de protonation du phosphonium.

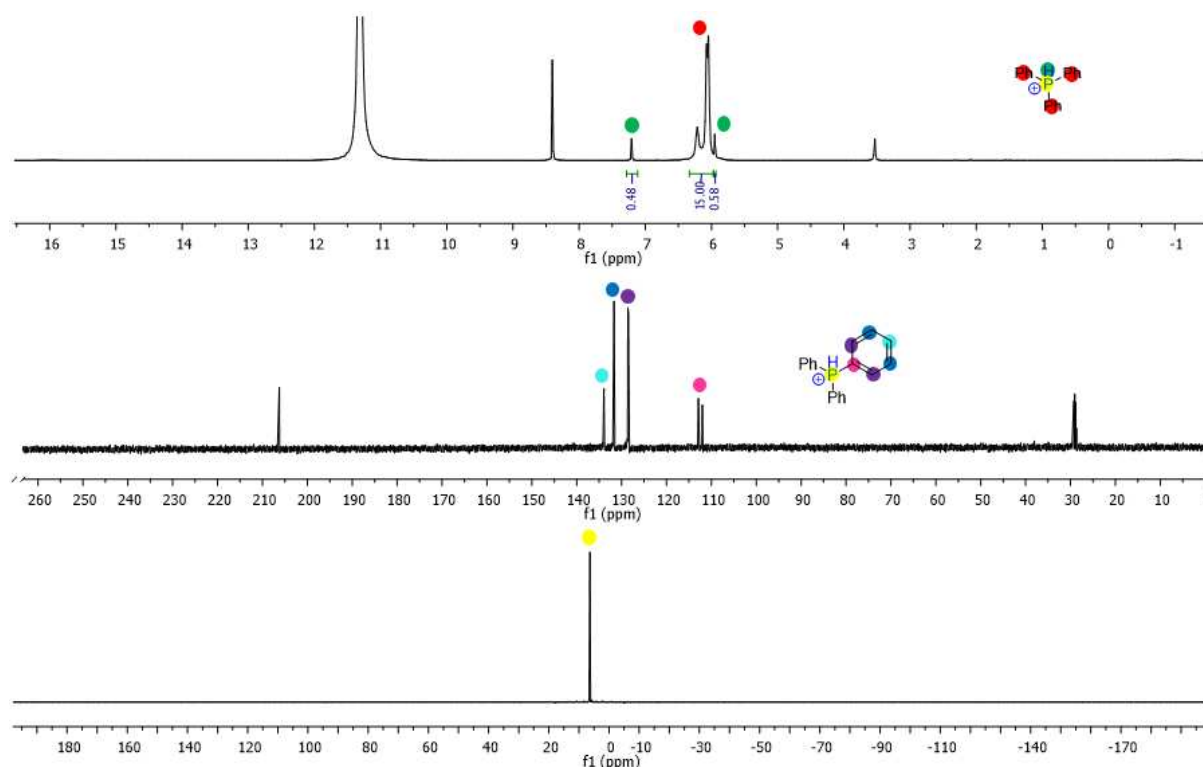


Figure 116 Spectre RMN 1H , ^{13}C , ^{31}P de la triphénylphosphine borane protonée

1.2.4 Conclusion

Les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature, les oxydes de phosphines sont O-protonés et les phosphines sont P-protonées dans le milieu superacide. Les phosphines borane quant à elle, subissent une décomplexation *in situ* qui conduit au même cation que celui observé pour la phosphine. Ce dernier résultat est particulièrement intéressant, en effet, les phosphines du fait de leur sensibilité à l'oxydation sont difficiles à manipuler et les protéger sont forme de phosphine borane permet d'empêcher cette réaction secondaire. Une fois dans le mélange superacide l'oxyde de phosphine et la phosphine borane vont donc conduire à deux dication différents et l'impact de la fonction phosphorée sur la réactivité du carbocation pourra être évalué (figure 117).

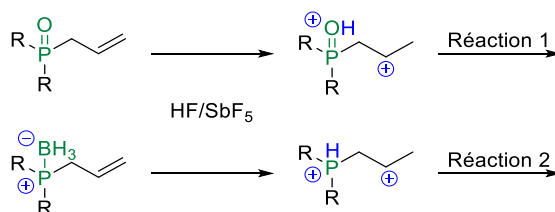


Figure 117 Influence de la fonction protonée sur la réactivité du carbocation

2. Mise au point des conditions opératoires

L'objectif de ces travaux était d'effectuer la synthèse de nouveaux composés organophosphorés fluorés en exploitant la réactivité de différentes fonctions phosphorées en milieu superacide. La majorité des substrats de départ phosphorés ont été synthétisés, purifiés et analysés par Jean-François Lohier, ingénieur d'étude au Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique de l'école nationale supérieure d'ingénieur de Caen (LCMT). Seuls les oxydes de phosphines issus de réaction de métathèse ont été préparés au laboratoire.

2.1 Impact de la fonction phosphorée

En premier lieu, l'impact de la fonction phosphorée protonée sur l'électrophilie du superélectrophile phosphonium-carbénium généré a été évalué en choisissant comme substrat modèle l'oxyde d'allyldiphénylphosphine **1a** et l'allyldiphénylphosphine borane **1a_B**. Ces deux composés sont soumis à un mélange HF/SbF₅ à -20°C. Les produits obtenus sont reportés dans le tableau 16.

Le composé **1a** a permis d'obtenir le produit de cyclisation intramoléculaire **3a** avec un rendement de 60% (entrée 1). En augmentant la concentration molaire en SbF₅ et donc l'acidité du milieu, le produit cyclique est obtenu quantitativement (entrée 2). Le composé **3a** est obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères avec un excès diastéréoisomérique de 20% en faveur du produit *anti*. La stéréochimie du produit **3a** a été déterminée par analogie aux résultats obtenus par Berlin précédemment.⁵⁴ Le composé **1a_B** conduit également au composé cyclique **3a** avec un rendement de 66%. La décomplexation de la phosphine borane est en accord avec les expériences RMN *in situ* effectuées sur la triphénylphosphine borane présentées précédemment. Après hydrolyse de l'ion phosphonium généré *in situ*, l'oxyde de phosphine correspondant est obtenue (entrée 3). On observe également, de façon surprenante, le produit de réduction de l'alcène **5a**, indiquant la formation *in situ* d'une espèce réductrice, et des traces de produit β -fluoré **4a**. La sélectivité de la réaction observée avec l'oxyde de triphénylphosphine **1a** nous a permis de choisir cette fonction pour la suite de cette étude.

Tableau 16 Optimisation des conditions opératoires

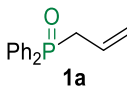
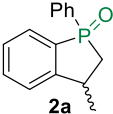
Entrée		HF/SbF ₅ (4mL) %mol SbF ₅	T (°C)				
1	Ph ₂ PO 1a	1.9	-20	60%*	40%*	X	X
2	Ph ₂ PO 1a	8.4	-20	95%**	X	X	X
3	Ph ₂ PBH ₃ 1a_B	8.4	-20	66%*	X	1%*	33%*

*les % sont calculés par analyse RMN ¹H du brut réactionnel **Rendement obtenu après purification

2.2 Impact de l'acidité du milieu

Afin d'évaluer l'impact de l'acidité sur la sélectivité de la réaction, l'oxyde d'allyldiphénylphosphine **1a** a été testé dans différentes conditions. L'utilisation d'acide non-superacide ne permet pas d'activer le substrat comme le montre l'absence de réaction en utilisant l'acide trifluoroacétique ou l'acide sulfurique (tableau 17, entrées 1 et 2). De plus, la nécessité d'atteindre un niveau d'acidité suffisant est confirmée par les essais effectués dans l'acide fluorhydrique. Bien que l'acide fluorhydrique puisse être considéré comme un superacide, aucune réaction n'a lieu dans ce milieu (entrée 3). Seul le mélange HF/SbF₅ permet d'activer le substrat, et en utilisant le mélange HF/SbF₅ (8,4 mol% SbF₅) le substrat de départ est transformé quasi quantitativement en produit cyclique **2a** (entrées 4 et 5). Ces résultats sont compatibles avec les hypothèses suivantes : l'activation superélectrophile est nécessaire pour la synthèse du composé **1a** dans ces conditions ; cette activation superélectrophile est favorisée par l'augmentation de l'acidité du milieu. Dans tous les cas, le produit d'hydrofluoruration n'est jamais observé. En effet, dans le cas des oxydes de phosphines arylés, la cyclisation intramoléculaire de type Friedel-Craft est favorisée. Ce substrat ne sera donc pas choisi pour évaluer la réaction d'hydrofluoruration.

Tableau 17 Impact de l'acidité du milieu sur la réaction de cyclisation

Entrée	Conditions (-20°C, 15min)	<i>H</i> ₀	 1a	 2a
1	CF ₃ COOH	-3	100%*	0%
2	H ₂ SO ₄	-12	100%*	0%
3	HF	-15	100%*	0%
4	HF/SbF ₅ (1.9 mol% SbF ₅)	-18	40%*	60%*
5	HF/SbF ₅ (8.4 mol% SbF ₅)	-22	0%	100%*

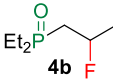
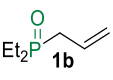
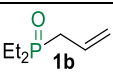
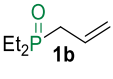
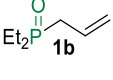
*les % sont calculés par analyse RMN ¹H du brut réactionnel

2.3 Evaluation de la réactivité du composé **1b**

Afin d'éviter toute concurrence entre la réaction de cyclisation et d'hydrofluoruration, l'oxyde d'allyldiéthylphosphine **1b** a été choisi comme substrat modèle (tableau 18). Ce substrat a été soumis aux conditions choisies précédemment, mais seulement des traces du composé β-fluoré ont été observées dans le brut réactionnel et seules 20% du substrat de départ est récupéré après hydrolyse (entrée 1). La concentration en SbF₅ a donc été diminuée, afin d'augmenter le pouvoir fluorant du mélange. Cette fois-ci, le substrat fluoré attendu est obtenu, mais en mélange inséparable avec le substrat de départ (entrée 2). Précédemment, plusieurs études sur les dications ammonium-carbénium ont montré qu'un équilibre existait entre la forme fluorée et le dication en solution et que

cet équilibre dépendait fortement de la température.⁴³ La température de la réaction a finalement été fixée à -55°C et le produit β -fluoré a été obtenu quantitativement (entrée 3).

Tableau 18 Optimisation des conditions opératoires

Entrée	Substrats	HF/SbF ₅ (4mL) % molaire SbF ₅	T (°C)	 4b	 1b
1		8.4	-20	trace	20%*
2		1.9	-20	95%*	5%*
3		1.9	-55	95%**	X

*les % sont calculés par analyse RMN ¹H du brut réactionnel **Rendement obtenu après purification

3. Réactions d'hydrofluoration

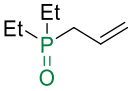
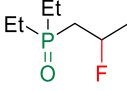
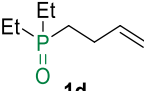
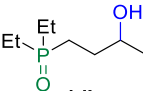
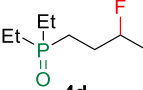
3.1 Hydrofluoration d'alcènes

Avec les conditions expérimentales optimisées déterminées précédemment, une série d'oxydes de phosphines insaturés a été testée et les différents résultats obtenus sont décrits dans le tableau 19. L'influence de la longueur de la chaîne insaturée a tout d'abord été évaluée.

Le composé vinylique **1c** ne réagit pas dans les conditions optimisées. En augmentant la température et le temps de réaction, le produit hydrofluoré correspondant est obtenu en mélange inséparable avec le substrat de départ. L'analyse RMN ¹H du brut réactionnel permet d'estimer une conversion modeste de 25% en faveur du composé β -fluoré. En effet, après protonation de l'oxyde de phosphine, la nucléophilie de la double liaison va fortement diminuer rendant la deuxième protonation beaucoup plus difficile. L'addition 1,4 semble être raisonnable pour expliquer la fluoration du composé **1c** dans ces conditions (entrée 2).

Le composé homoallylique **1d**, dans les conditions d'hydrofluoration, conduit majoritairement à l'alcool en mélange avec le composé γ -fluoré attendu (entrée 3). Cette fois ci, la double liaison étant plus éloignée de la fonction protonée, il semble que la deuxième protonation a bien lieu mais le superélectrophile dystonique ainsi obtenu n'est pas assez réactif pour réagir totalement avec les ions fluorures faiblement nucléophiles du milieu. Après l'hydrolyse, le dication conduit en partie à l'alcool.

Tableau 19 Influence de la longueur de la chaîne insaturée sur la réaction d'hydrofluoration

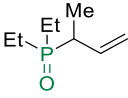
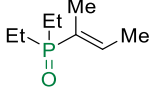
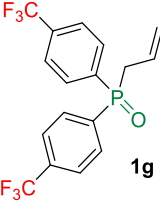
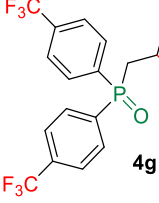
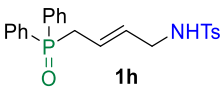
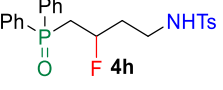
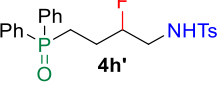
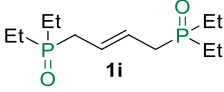
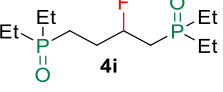
Entrée	Substrat	Conditions	Produits, rdt
1	 1b	HF/SbF ₅ (4 mL) 1.9 mol% SbF ₅ -55°C, 15 min	 4b 95%**
2	 1c	HF/SbF ₅ (4 mL) 1.9 mol% SbF ₅ 20°C, 24 h	 4c 25%*
3	 1d	HF/SbF ₅ (4 mL) 1.9 mol% SbF ₅ -55°C, 15 min	 4d' 75%*  4d 25%*

*les % sont calculés par analyse RMN ¹H du brut réactionnel **rendement calculé après purification

La suite des expériences visaient à évaluer l'influence de divers substituants sur la réaction (tableau 20). Le substrat **1e** substitué en position α par un groupement méthyle conduit exclusivement au composé **1e'** issu du réarrangement de la double liaison après un processus d'addition-élimination (entrée 1). Le composé cyclique **1f**, obtenu par métathèse cyclisante, conduit également, dans les mêmes conditions, au produit issu de l'isomérisation de la double liaison (entrée 2). La désactivation des aromatiques par des groupements trifluorométhyles permet d'éviter la réaction de cyclisation vue précédemment, le substrat **1g** conduit alors au produit β -fluoré correspondant **4g** avec un rendement de 85% (entrée 6).

Comme mentionné précédemment, les acides δ -aminophosphiniques β -fluorés sont de bons candidats pour le traitement de maladies gastriques.⁹² La synthèse d'analogues de type oxyde de phosphine a ainsi été envisagée. Partant d'un oxyde de la δ -aminophosphine insaturé protégé **1h** obtenu après une métathèse croisée entre l'oxyde d'allyldiphénylphosphine et l'allylamine tosylé, les deux régioisomères β -fluorés **4h** et **4h'** sont obtenus après hydrofluoration (entrée 4). De plus, l'oxyde de but-2-ène-1,4-bisdiéthylphosphine **1i** obtenu par homométathèse du substrat **1b** a permis d'obtenir l'oxyde de bisphosphine fluoré **4i** après hydrofluoration (entrée 5). Ce dernier résultat ouvre de bonnes perspectives pour la synthèse de ligands phosphorés fluorés bidentés originaux.²³⁰

Tableau 20 Influence des substituants sur la réaction d'hydrofluoration

Entrée	Substrat	Conditions	Produits, rdt
1	 1e	HF/SbF ₅ (4 mL) 1.9 mol% SbF ₅ -55°C, 15 min	 1e' 93%*
2	 1f	HF/SbF ₅ (4 mL) 1.9 mol% SbF ₅ -55°C, 15 min	 1f' 99%*
3	 1g	HF/SbF ₅ (4 mL) 1.9 mol% SbF ₅ -55°C, 15 min	 4g 85%**
4	 1h	HF/SbF ₅ (4 mL) 8.4 mol% SbF ₅ -20°C, 15 min	 4h 28%**  4h' 30%**
5	 1i	HF/SbF ₅ (4 mL) 1.9 mol% SbF ₅ -55°C, 15 min	 4i 5%*

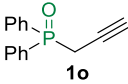
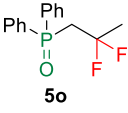
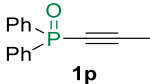
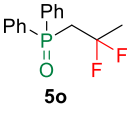
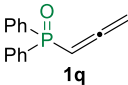
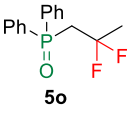
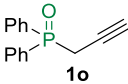
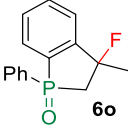
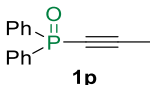
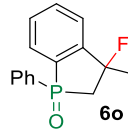
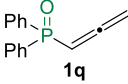
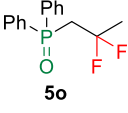
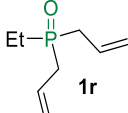
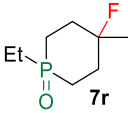
*les % sont calculés par analyse RMN 1H du brut réactionnel **rendement calculé après purification

3.2 Dihydrofluoration et cyclisation/hydrofluoration

Pour explorer d'avantage le potentiel de l'activation superélectrophile phosphonium-carbénium pour la synthèse d'oxydes de phosphines fluorés, la réactivité de substrats possédant deux insaturations ou une triple liaison a été étudiée. L'oxyde de diphénylpropargylphosphine **1o** a été soumis aux conditions superacides choisies au préalable et après quinze minutes de réaction le composé **5o** β -gem-difluoré a été obtenu avec un rendement de 91% après deux réactions d'hydrofluoration successives en un seul pot (entrée 1). Les composés propynyle **1p** et allényle **1q** conduisent également au produit β -gem-difluoré **5o** dans les mêmes conditions (entrée 2 et 3). En augmentant l'acidité du milieu (%mol SbF₅ = 21.6) la réaction conduit à un mélange de produits, mais un oxyde de dihydrophosphindole β -fluoré **6o** original a pu être isolé, après réaction des substrats **1o** ou **1p**. Aucune diastéréosélectivité n'est observée dans ce cas (entrée 4 et 5). Dans ces conditions, le composé allényle conduit quant à lui au produit **5o**, probablement dû à une structure trop rigide de l'allène qui empêche la cyclisation intramoléculaire (entrée 6). L'oxyde de diallylphénylphosphine **1r** permet la formation directe d'un oxyde de phosphinane β -fluoré **7r** jamais reporté dans la littérature, après une réaction de

cyclisation/fluoruration réalisée en une seule étape (entrée 7). Ce composé est obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères avec un excès diastéréoisomérique de 30%.

Tableau 21 Synthèse de composés β -difluorés et réaction de cyclisation/fluoruration

Entrée	Substrat	Conditions	Produit, Rdt*
1		HF/SbF ₅ (4 mL) 8,4 mol% SbF ₅ -20°C, 15 min	 91%
2		HF/SbF ₅ (4 mL) 8,4 mol% SbF ₅ -20°C, 15 min	 80%
3		HF/SbF ₅ (4 mL) 8,4 mol% SbF ₅ -20°C, 15 min	 68%
4		HF/SbF ₅ (4 mL) 21,6 mol% SbF ₅ -20°C, 15 min	 22%
5		HF/SbF ₅ (4 mL) 21,6 mol% SbF ₅ -20°C, 15 min	 8%
6		HF/SbF ₅ (4 mL) 21,6 mol% SbF ₅ -20°C, 15 min	 80%
7		HF/SbF ₅ (4 mL) 8,4 mol% SbF ₅ -20°C, 15 min	 63% (e.d. 30%)

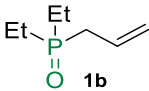
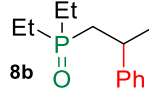
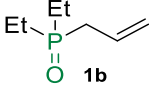
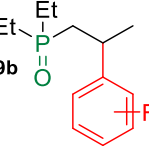
*rendement après purification par flash-chromatographie

Ces résultats confirment que le carbocation généré *in situ* doit être suffisamment électrophile pour être piégé par voie intramoléculaire par un aromatique désactivé par l'oxyde de phosphine protoné, permettant ainsi l'exploitation de réaction de Friedel-Craft pour la synthèse de composés organophosphorés cycliques ou de façon intermoléculaire par les ions fluorures solvatés du milieu pour donner les produits fluorés correspondants. De même, lors de la réaction de cyclisation/fluoruration, le carbocation généré *in situ* est suffisamment électrophile pour être piégé de façon intramoléculaire par la double liaison, elle-même désactivée par l'effet inductif électroattracteur de l'oxyde de phosphine protoné à proximité. A nouveau, le piégeage du cation généré par des nucléophiles faibles confirme son caractère très électrophile.

4. Réaction de type Friedel-Craft

Dans un premier temps, des réactions de Friedel-Craft intermoléculaires ont été ciblées. Le substrat modèle **1b** a été dissout dans le mélange HF/SbF₅ à -55°C. Après dix minutes de réaction à cette même température, du benzène ou de fluorobenzène sont ajoutés en excès, puis le mélange est laissé à température ambiante pendant dix minutes. Dans ces conditions, les substrats issus du piégeage du carbocation formé *in situ* sont obtenus avec de bons rendements (Tableau 22).

Tableau 22 Réaction de Friedel-Craft intermoléculaire

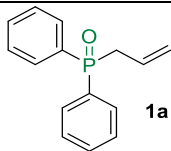
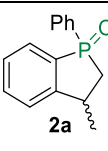
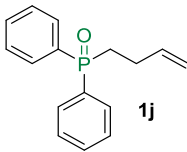
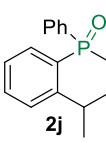
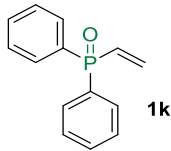
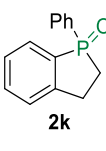
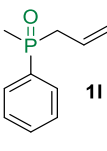
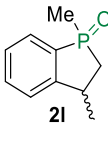
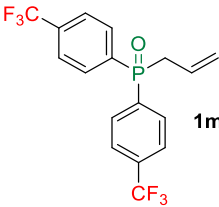
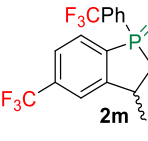
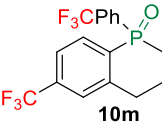
Entrée	Substrat	Conditions	Produits
1	 1b	1. HF/SbF ₅ (4 mL) 1,9 mol% SbF ₅ 2. Benzène (2 mL)	 8b 88%
2	 1b	1. HF/SbF ₅ (4 mL) 1,9 mol% SbF ₅ 2. Fluorobenzène (2 mL)	 9b 83%*

*obtenu sous la forme d'un mélange o/m/p

Des réactions de cyclisation intramoléculaire ont également été effectuées dans les conditions optimisées (Tableau 23). Comme vu précédemment, le substrat modèle **1a** donne l'oxyde de dihydrophosphindole **2a** avec un excellent rendement (entrée 1). Deux diastéréoisomères sont obtenus avec un léger excès en faveur du diastéréoisomère *anti*. Ces deux produits ont pu être isolés et caractérisés par RMN. Le composé homoallylique **1j** conduit à l'oxyde de trihydrophosphinoline **2j** attendu avec un bon rendement, un mélange équimolaire de diastéréoisomères étant obtenu dans ce cas (entrée 2). La cyclisation du produit vinylique nécessite des conditions beaucoup plus drastiques (7 jours à température ambiante) afin d'obtenir l'oxyde de dihydrophosphindole non substitué **2k** avec un très bon rendement. A nouveau, la proximité de la double liaison avec la fonction phosphorée protonée défavorise la protonation de la double liaison (entrée 3). La substitution d'un des groupements phényles par un méthyle n'a pas d'influence sur la réaction ni sur la diastéréosélectivité. Le composé **1l** conduit au produit cyclique **2l** quantitativement avec un excès diastéréoisomérique de 20% (entrée 4). Le composé **1m** portant des aromatiques désactivés par des groupements trifluorométhyles qui donnait le composé β -fluoré dans les conditions d'hydrofluoration conduit dans les conditions de cyclisation à deux produits cycliques séparables. L'oxyde de dihydrophosphindole **2m** attendu avec un excès diastéréoisomérique de 20% et l'oxyde de trihydrophosphinoline **10m** issu d'un mécanisme anti-Markovnikov sont ainsi obtenus (entrée 5). Cette addition anti-Markovnikov a déjà été reportée au laboratoire lors de l'étude des superélectrophiles ammonium-carbénium. Des anilines

substituées par des groupements fortement électroattracteurs conduisaient dans des conditions similaires, aux tétrahydroquinolines correspondantes (voir III. Etude mécanistique).²³¹

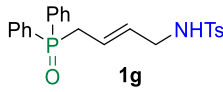
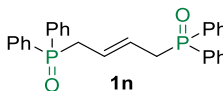
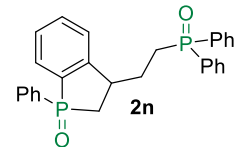
Tableau 23 Réaction de cyclisation intramoléculaire en milieu superacide

Entrée	Substrat	Conditions	Produit (rdt)*
1	 1a	HF/SbF ₅ (4 mL) 8,4 mol% SbF ₅ -20°C, 15 min	 2a 95% (e.d. 20%)
2	 1j	HF/SbF ₅ (4 mL) 8,4 mol% SbF ₅ -20°C, 15 min	 2j 75%
3	 1k	HF/SbF ₅ (4 mL) 21,6 mol% SbF ₅ 20°C, 7 jours	 2k 82%
4	 1l	HF/SbF ₅ (4 mL) 8,4 mol% SbF ₅ -20°C, 15 min	 2l 98% (e.d. 20%)
5	 1m	HF/SbF ₅ (4 mL) 8,4 mol% SbF ₅ -20°C, 15 min	 2m 27% (e.d. 20%)  10m 27%

*rendement après purification par flash-chromatographie

La synthèse d'un composé organophosphoré cyclique d'intérêt a également été effectuée (tableau 24). Dans les conditions de cyclisation, l'oxyde d'allyldiphénylphosphine substitué par une amine tosylée **1m** conduisait exclusivement au produit β -fluoré. Pour tenter d'obtenir le composé cyclique, l'acidité du milieu a été augmentée, mais seule la dégradation du produit a été observée (entrée 1). Finalement, l'oxyde de bisdiphénylphosphine insaturé **1n** obtenu par homométathèse du substrat **1a** conduit à un oxyde de bisphosphine dissymétrique intéressant pour de futures applications (entrée 2).

Tableau 24 Synthèse de composés organophosphorés cycliques d'intérêt

Entrée	Substrat	Conditions	Produit (rdt)
1	 1g	HF/SbF ₅ (4 mL) 21,6 mol% SbF ₅ -20°C, 15 min	Dégradation
2	 1n	HF/SbF ₅ (4 mL) 8,4 mol% SbF ₅ -20°C, 15 min	 2n 70% (e.d. 20%)

Afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans ces réactions de cyclisation et d'hydrofluoration, une étude mécanistique a été effectuée. Des expériences RMN *in situ* à basse température appuyées par des calculs de déplacements chimiques théoriques ont été réalisées.

5. Etude mécanistique

5.1 RMN *in situ* à basse température

5.1.1 Comportement *in situ* de l'oxyde d'allyldiéthylphosphine 1b

Des expériences RMN *in situ* à basse température ont été effectuées afin d'observer les intermédiaires réactionnels impliqués dans les réactions de cyclisation ou d'hydrofluoration des composés organophosphorés. Sur tous les spectres RMN ¹H, les signaux avec un déplacement chimique autour de 8,7 et 10 ppm correspondent aux protons du mélange HF/SbF₅. Sur les spectres RMN ¹³C, les signaux avec un déplacement de 207,1 ppm et 30,0 ppm correspondent à l'acétone-d₆. L'oxyde d'allyldiéthylphosphine 1b a été dissout dans un mélange HF/SbF₅ (21.6 mol% SbF₅) à -35°C, puis le mélange obtenu a été analysé par RMN. Les spectres RMN ¹H, ¹³C et ³¹P obtenus sont présentés ci-après.

Dans ce cas, une forme cyclique protonée sur l'oxygène a été observée. En effet, le spectre RMN ¹H (figure 118) présente trois signaux situés entre 0 ppm et 1,5 ppm correspondant aux deux groupements éthyles liés au phosphore ainsi qu'à deux des trois méthylènes du cycle. Le fort blindage de ces signaux est caractéristique de chaînes alkyle à proximité d'une fonction protonée. Le troisième méthylène lié à l'oxygène possède un signal déblindé à 3,5 ppm caractéristique d'un méthylène de phosphane. Le signal à δ = 8,7 ppm correspond au signal du proton de protonation de l'oxyde de phosphine.

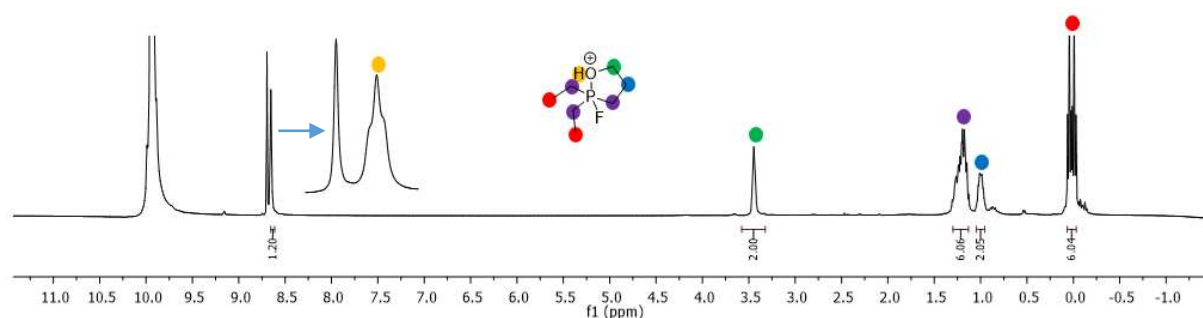


Figure 118 RMN ^1H in situ de l'oxyde d'allyldiéthylphosphine **1b** dans HF/SbF_5

L'analyse du spectre RMN ^{13}C (figure 119) confirme la structure de l'espèce cyclique protonée. Notamment le doublet à 73 ppm ($^2J_{\text{C-P}} = 21\text{Hz}$) qui peut être attribué au méthylène lié à l'oxygène protoné, confirmé par analyse DEPT 135 du mélange réactionnel. Les signaux compris entre 0 et 20 ppm correspondent aux groupements éthyles et aux deux méthylènes endocycliques.

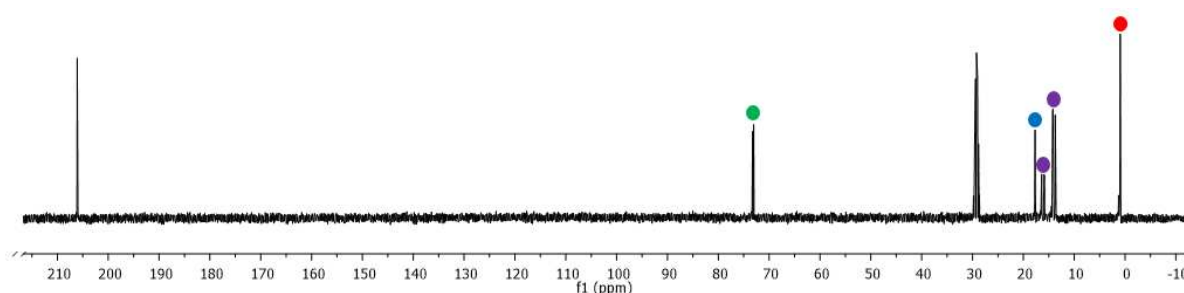


Figure 119 RMN ^{13}C in situ de l'oxyde d'allyldiéthylphosphine **1b** dans HF/SbF_5

Le spectre RMN ^{31}P montre la présence de deux signaux. La présence d'un oxaphospholane protoné substitué par un atome de fluor est confirmé par la présence d'un doublet très déblindé caractéristique avec une constante de couplage $^1J_{\text{P-F}} = 989\text{ Hz}$ à 143 ppm. Le singulet observé à 95 ppm correspond à un ion oxaphospholium non observé en RMN ^1H et ^{13}C (figure 120).

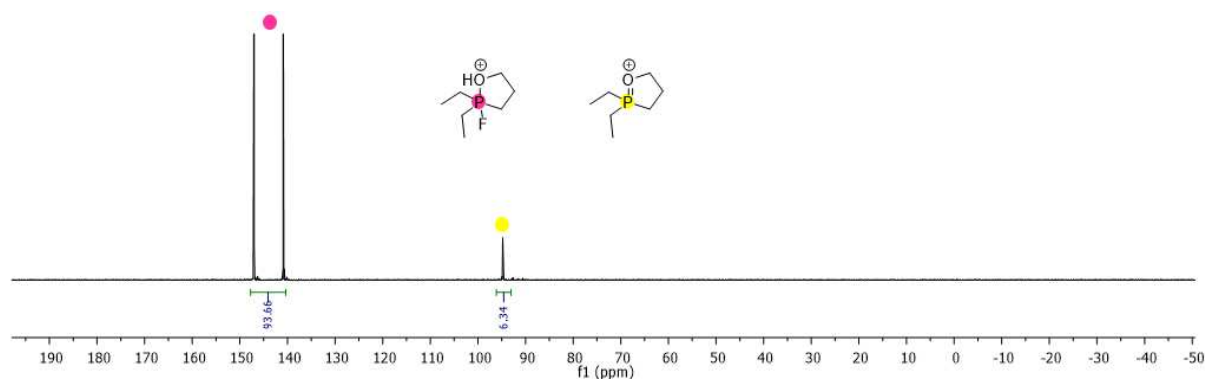


Figure 120 RMN ^{31}P in situ de l'oxyde d'allyldiéthylphosphine **1b** dans HF/SbF_5

L'obtention de cet intermédiaire peut s'expliquer par une stabilisation du carbocation formé *in situ* par l'oxygène de l'oxyde de phosphine. Ce résultat est également en accord avec la formation d'un carbocation ponté (μ -hydrido ponté) déjà observé dans la littérature lors de l'activation

superélectrophile ammonium-carbénium d'anilines insaturées, travaux réalisés au sein du laboratoire.^{231,232}

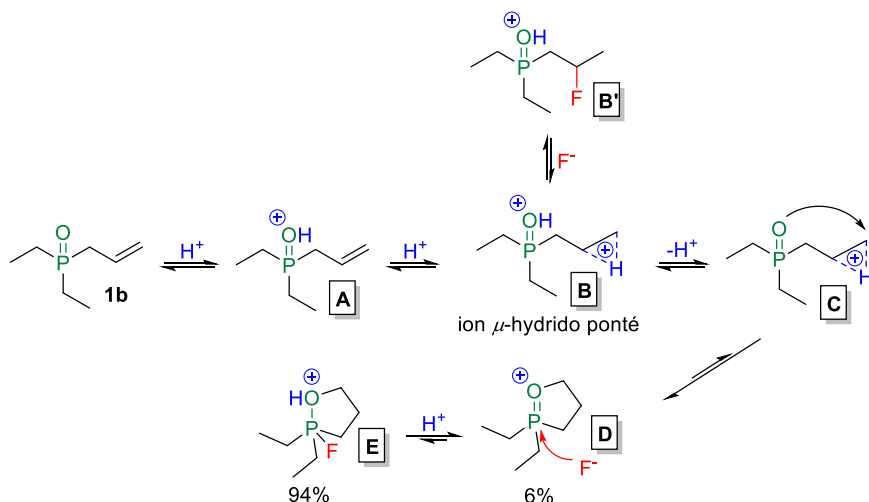


Figure 121 Mécanisme de formation de l'ion observé E in situ

Après protonation de l'oxyde de phosphine **1b** (formation de l'ion **A**), puis protonation de la double liaison, le dication **B** peut être formé. Dans ces conditions, aucune fluoration n'est observée, mais la formation transitoire de l'ion **B'** peut être postulée. L'équilibre entre la forme protonée et non protonée de l'oxyde de phosphine peut alors conduire à l'ion **C**. Cet ion peut également être généré après protonation de la double liaison du substrat **1b**. Après cyclisation intramoléculaire, l'ion oxonium **D** cyclique peut ainsi être généré. L'ion **D** peut ensuite conduire, après fluoration, à l'ion **E** observé par RMN (figure 121).

5.1.2 Comportement *in situ* de l'oxyde de diéthyl-(2-méthylallyl)phosphine

Afin d'éviter la formation de cet intermédiaire cyclique empêchant l'observation directe du carbocation, l'oxyde de diéthyl-(2-méthylallyl)phosphine a été analysé dans les mêmes conditions. L'ajout d'un groupement méthyle sur l'alcène devrait permettre de stabiliser le carbocation formé et ainsi éviter sa stabilisation par l'oxygène voisin. Sur le spectre RMN ^1H (figure 122), en plus des signaux correspondants aux groupements éthyles entre 0 et 1,5 ppm, trois signaux caractéristiques du dication attendu sont observés. Un singulet déblindé à 2,8 ppm est attribué aux deux méthyles en α du carbocation (la faible valeur de l'intégration pouvant s'expliquer par un délai de relaxation trop faible ou un équilibre entre plusieurs formes stabilisées par hyperconjugaison). Un singulet avec un déplacement chimique de 3,4 ppm correspondant au méthylène entre le carbocation et la fonction phosphorée et enfin le singulet très déblindé à 9,5 ppm caractéristique du proton de protonation de l'oxyde de phosphine sont également observés.

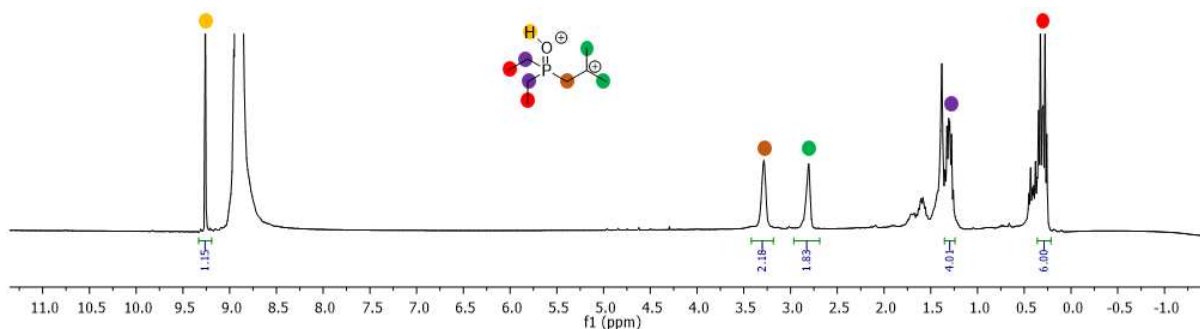


Figure 122 RMN ^1H in situ de l'oxyde de diéthyl-(2-méthylallyl)phosphine

L'analyse RMN ^{13}C (figure 123) permet de confirmer la formation et la structure de ce dication phosphonium-carbénium avec un signal caractéristique d'un carbocation avec un déplacement chimique de 330 ppm et les deux signaux déblindés à 40 ppm et 60 ppm correspondant aux deux groupements méthyles et au groupement méthylène en α du carbocation.

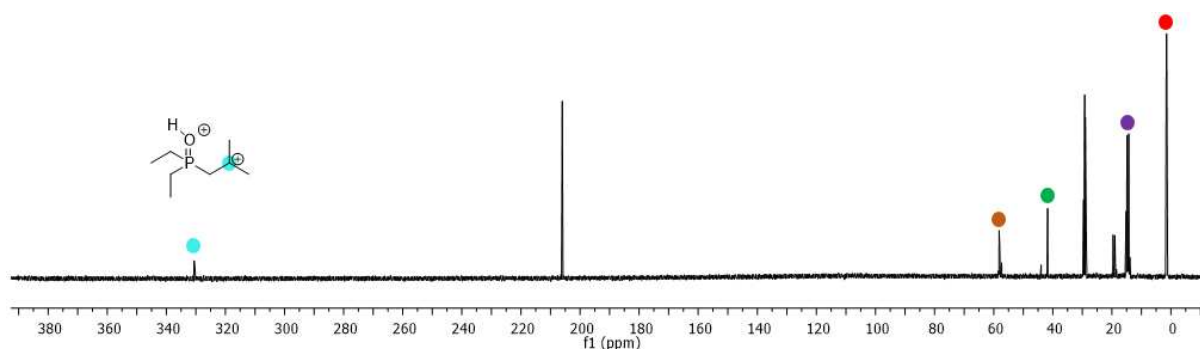


Figure 123 RMN ^{13}C in situ de l'oxyde de diéthyl-(2-méthylallyl)phosphine

La RMN ^{31}P montre la présence de deux signaux et permet de mettre en évidence deux produits. Un singulet avec un déplacement chimique de 79 ppm attribué au phosphore du dication et un doublet ($^1J_{\text{P-F}} = 987\text{Hz}$) correspondant à l'addition d'un atome de fluor sur le dication analogue à l'intermédiaire fluoré observé à partir de l'oxyde d'allyldiéthylphosphine (figure 124).

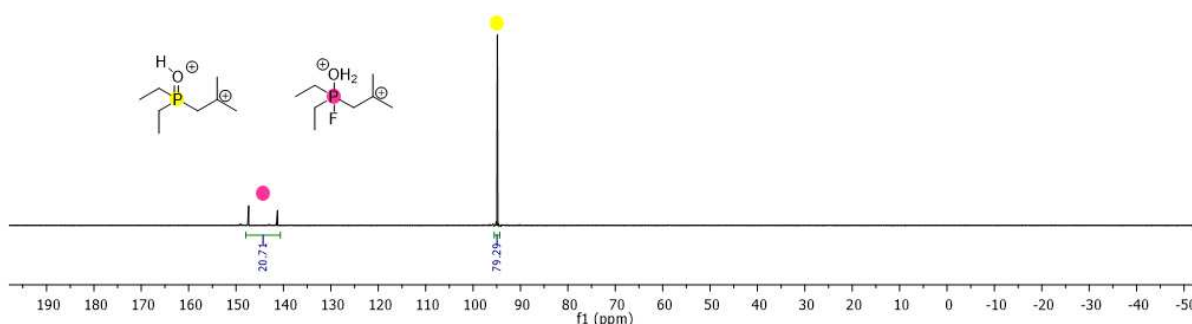


Figure 124 RMN ^{31}P in situ de l'oxyde de diéthyl-(2-méthylallyl)phosphine

Afin de confirmer la formation du dication phosphonium-carbénium, la prédiction des déplacements chimiques du carbone et de l'hydrogène a été effectuée en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).²³³

5.2 Calculs théoriques

L'ensemble des calculs a été réalisé par Christian Bachmann au sein de l'IC2MP et a été effectué avec le programme gaussian03. Les calculs d'optimisation de géométrie ont été réalisés avec la méthode B3LYP/cc-pVDZ.²³⁴ L'intermédiaire de plus faible énergie a été retenu afin de calculer les déplacements chimiques. Ceux-ci ont été calculés avec la méthode GIAO (Gauche Including Atomic Orbital) en utilisant la méthode de calcul B3LYP/cc-pVTZ déjà utilisée au laboratoire pour l'étude RMN de composés cationiques.²³⁵ Les valeurs de déplacements chimiques ont été corrigées pour être relatives au TMS.²³⁶ Les résultats obtenus sont regroupés dans le graphique ci-dessous (figure 125) et montrent une très bonne correspondance entre les déplacements chimiques théoriques et expérimentaux en particulier pour les valeurs caractérisant l'oxyde de phosphine protoné P₁ et le carbocation tertiaire C₅. Ces résultats confirment la formation d'un dication phosphonium-carbénium comme intermédiaire superélectrophile dans le mélange HF/SbF₅.

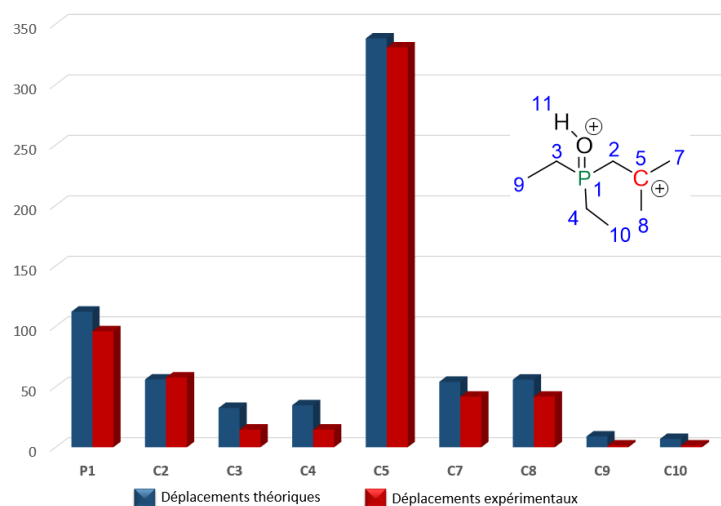


Figure 125 Comparaison entre les déplacements expérimentaux et les déplacements théoriques en RMN ¹³C et ³¹P

5.3 Influence de l'acidité sur l'activation superélectrophile

Afin de mesurer l'effet de l'acidité sur la formation du dication, la même expérience a été réalisée en présence d'acide trifluorométhanesulfonique, un superacide plus faible que le mélange HF/SbF₅ et qui n'était pas capable d'activer le substrat modèle **1a** lors des réactions de cyclisation. Le spectre RMN ¹H obtenu montre la présence des signaux multiplets à 0,40 ppm et 1,40 ppm attribués aux deux groupements éthyles. Deux signaux correspondants aux deux groupements méthyles sont également présents avec des déplacements chimiques de 1,26 ppm et 1,29 ppm. Le doublet (²J_{P-H}=31,3 Hz) à 4,68 ppm caractéristique d'un proton d'alcène permet d'expliquer la structure proposée provenant de l'isomérisation de la double liaison pour former un intermédiaire vinylique plus stable (figure 125).

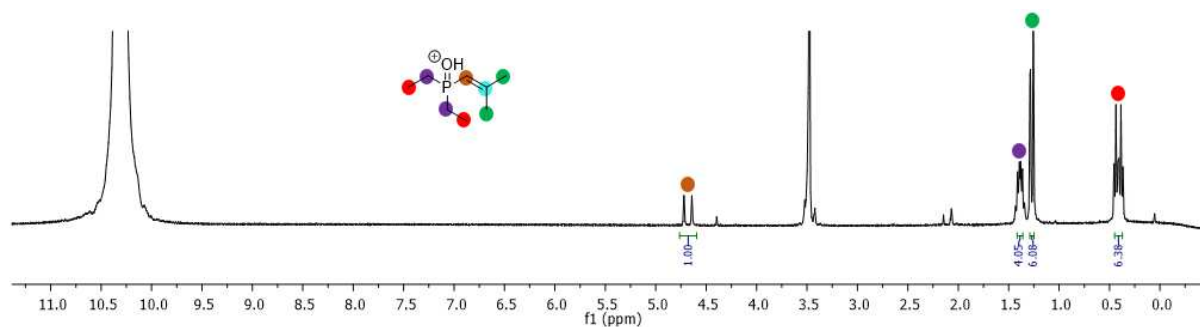


Figure 126 RMN ^1H in situ de l'oxyde de diéthyl-(2-méthylallyl)phosphine dans l'acide trifluorométhanesulfonique

L'analyse du spectre RMN ^{13}C permet de confirmer la formation de cet intermédiaire. Deux signaux caractéristiques d'une double liaison sont observés à 172,4 ppm et à 102,5 ppm et l'absence de signaux caractéristique d'un carbocation sont en accord avec l'intermédiaire proposé (figure 126).

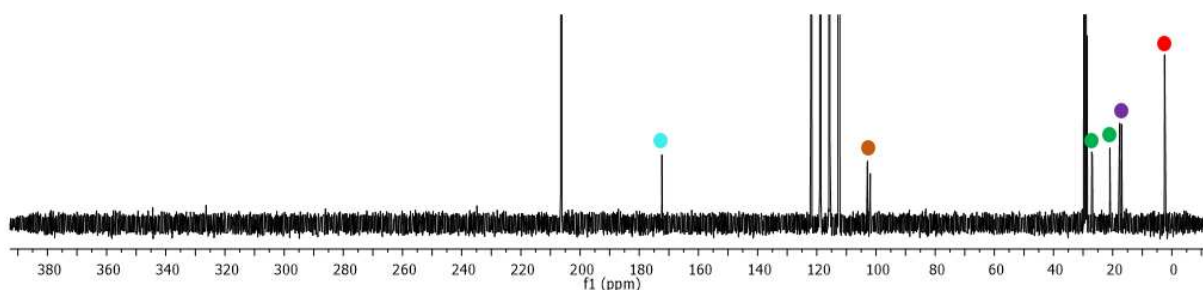


Figure 127 RMN ^{13}C in situ de l'oxyde de diéthyl-(2-méthylallyl)phosphine dans l'acide trifluorométhanesulfonique

Le spectre RMN ^{31}P est également en accord avec la structure proposée avec un déplacement chimique du phosphore à 78,0 ppm moins déblindé que le signal du phosphore dans le cas du dication (figure 127).

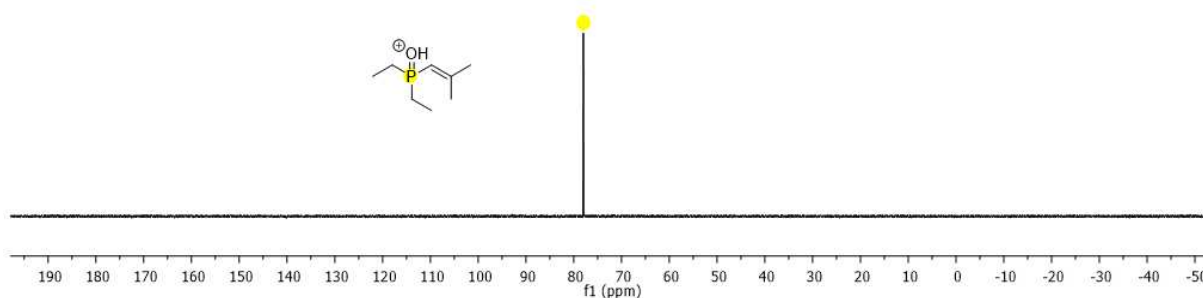


Figure 128 RMN ^{31}P in situ de l'oxyde de diéthyl-(2-méthylallyl)phosphine dans l'acide trifluorométhanesulfonique

La formation de cet intermédiaire vinylique confirme la nécessité d'un superacide fort pour effectuer l'activation superélectrophile des composés organophosphorés.

5.4 Deutération en milieu superacide

La confirmation de l'implication d'un ion carbénium comme intermédiaire réactionnel, peut être réalisée en piégeant celui-ci avec du cyclohexane- d_{12} . En effet, au laboratoire, il a été précédemment démontré que la deutération ionique d'un cation se fait par insertion du cation dans une liaison C-D du cyclohexane- d_{12} pour générer une nouvelle liaison C-D, après passage par un ion carbonium hypercoordiné.^{237,238} Grâce à cette technique, des cations glycosyles ont pu être piégés pour former majoritairement l'un des anomères deutéré (figure 129).²²⁶ Cette expérience confirme le caractère cationique de l'intermédiaire réactionnel formé.

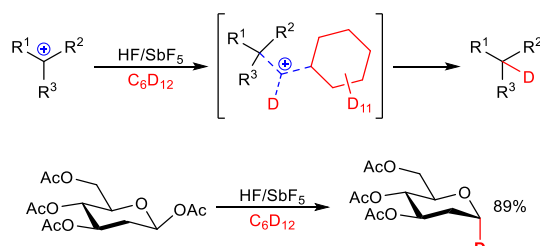


Figure 129 Mécanisme de la deutération ionique et son application pour la deutération d'un cation glycosyle

L'oxyde d'allyldiéthylphosphine **1b** a donc été soumis aux conditions de deutération dans le mélange HF/SbF₅ et en présence de cyclohexane- d_{12} . Après trente-cinq minutes de réaction, le composé β -deuté a pu être isolé avec un rendement de 86% et sa structure a été confirmée par analyse RMN ¹³C notamment grâce à la présence d'un signal triplet (¹J_{C-D} = 19,6 Hz) caractéristique d'un carbone substitué par un deutérium (figure 130).

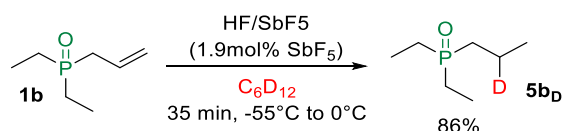
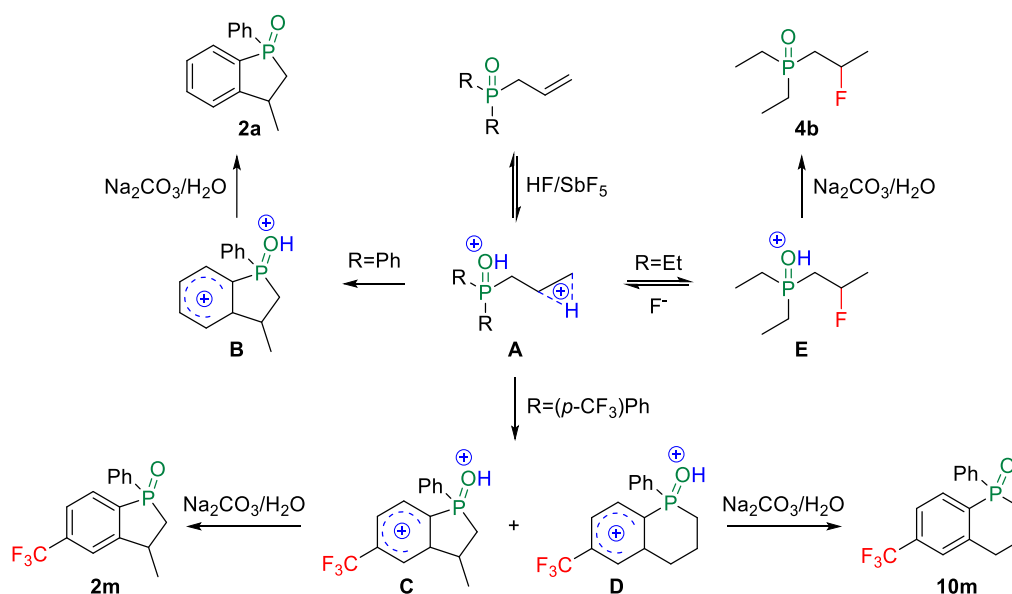


Figure 130 Deutération ionique du composé **1b**

5.5 Proposition de mécanisme

Grâce aux études RMN *in situ* à basse température qui ont permis d'observer l'intermédiaire dicationique phosphonium-carbénium, dont la structure est en accord avec les calculs théoriques réalisés et est confirmée par une deutération ionique, un mécanisme réactionnel est proposé. Celui-ci permet d'expliquer la formation des produits cycliques et hydrofluorés obtenus lors des différentes réactions en milieu superacide (figure 131).


 Figure 131 Mécanisme de formation des composés β -fluorés et des composés cycliques à 5 ou 6 chaînons

Tout d'abord, l'oxyde de phosphine insaturé est polyprotoné dans le mélange HF/SbF₅ conduisant au dication phosphonium-carbénium **A** de type μ -hydrido ponté. La suite du mécanisme dépend des substituants liés au phosphore. Si l'atome de phosphore est substitué par des aromatiques, le cation μ -hydrido ponté va subir une attaque nucléophile de l'aromatique pour former l'intermédiaire de Wheland **B** qui après hydrolyse basique conduit au produit de cyclisation **2a**. Lorsque le phosphore est substitué par des aromatiques désactivés, l'attaque nucléophile conduit à deux intermédiaires. Le premier intermédiaire de Wheland **C** est issu d'un mécanisme de type Markovnikov conduisant au produit cyclique **2m**, le second intermédiaire de Wheland **D** résulte d'une attaque nucléophile en position terminale du cation **A** conduisant au produit cyclique à six chaînons **10m**. La régiosélectivité de la réaction peut alors s'expliquer par la stabilité relative de ces deux intermédiaires **C** et **D**. Il a été montré récemment au laboratoire, lors de l'étude d'addition anti-Markovnikov sur des *N*-allyl-4-nitroanilines, que dans le cas de l'activation superélectrophile ammonium-carbénium, l'intermédiaire de Wehland à six chaînons possédait une énergie de formation plus faible de 4,4 Kcal/mol (figure 132). Bien que l'effet de l'ion phosphonium soit certainement différent de l'effet exercé par un ion ammonium, une analogie de comportement est envisageable. Il est important de noter que ces résultats confirment le fort caractère électrophile du cation généré, qui est piégé par des nucléophiles très faibles, tels que des aromatiques désactivés par un oxyde de phosphine protoné et un groupement CF₃.

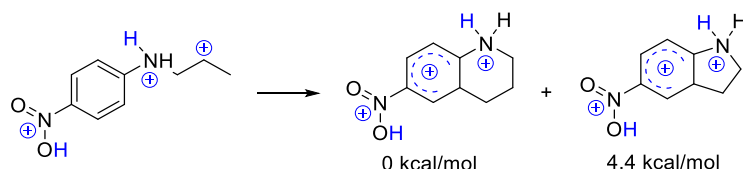


Figure 132 Différence d'énergie de formation entre l'intermédiaire de Wheland à 5 et 6 chaînons dans le cas de dications ammonium-carbénium

Si le phosphore est substitué par des groupements éthyles, les seuls nucléophiles présents dans le milieu sont les ions fluorures complexés sous la forme $\text{Sb}_n\text{F}_{5n+1}^-$. Malgré leur très faible nucléophilie et grâce au fort caractère électrophile du dication, ces ions vont réagir avec le superélectrophile phosphonium-carbénium pour former le cation **E** qui après hydrolyse conduit au produit β -fluoré **4b**. L'équilibre entre les ions **A** et **E** a également été démontré en soumettant le substrat **4b** aux conditions HF/SbF_5 . Après réaction, l'alcène **1b** est observé dans le brut réactionnel par RMN ^1H .

6. Synthèse d'oxydes de phosphine chiraux cycliques

La faible diastéréosélectivité observée lors des réactions de cyclisation a motivé la synthèse d'un oxyde de phosphine chiral dans le but d'influencer cette sélectivité. L'oxyde de (*S*)-allylméthylphénylphosphine **1o** a donc été mis en réaction dans les conditions de cyclisation (figure 133).

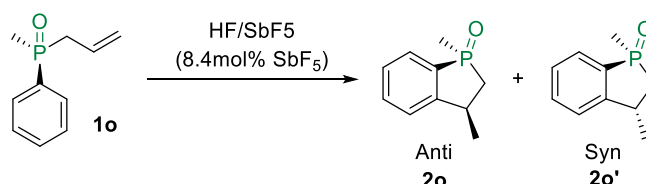


Figure 133 Réaction de cyclisation sur le substrat énantiopure

La réaction n'a pas donné les résultats attendus, un mélange des diastéréoisomères **2o** et **2o'** a été obtenu avec le même excès diastéréoisomérique que celui obtenu précédemment pour le produit de cyclisation **2a**. Le mélange a été analysé en HPLC chirale et montre cependant une conservation de la stéréochimie de l'atome de phosphore, aucune racémisation *in situ* n'est observée (voire partie expérimentale). Compte tenu de ce résultat décevant, l'étude de la réactivité d'oxydes de phosphine chiraux n'a pas été poursuivie.

7. Conclusion du chapitre I

Ce premier chapitre a été consacré à l'étude de l'activation superélectrophile de composés organophosphorés en milieu superacide. La première partie de cette étude, consacrée à l'étude de la protonation de différentes fonctions phosphorées, est en accord avec la littérature. L'oxyde de phosphine est O-protoné en milieu superacide et la phosphine est P-protonée. Les phosphines boranes conduisent au même intermédiaire protoné que la phosphine, prouvant la décomplexation de celle-ci dans le milieu superacide.

En utilisant des conditions opératoires optimisées, des oxydes de phosphines β -fluorés ont été synthétisés avec de bons rendements et il a également été possible d'accéder à des composés β -difluorés après une double hydrofluoration d'alcynes. Une réaction de cyclisation/fluoration a également été développée permettant d'accéder, en une seule étape, à des dihydrophosphindoles β -fluorés et à des oxydes de phosphinanes β -fluorés originaux jamais reportés dans la littérature.

En utilisant des conditions plus acides, en augmentant le pourcentage molaire de pentafluorure d'antimoine, une réaction de cyclisation intramoléculaire de type Friedel-Craft a été développée et un panel d'oxydes de phosphindole et de phosphinoline a été synthétisé à partir d'oxydes de phosphine insaturés substitués par des aromatiques. Une faible diastéréosélectivité en faveur du diastéréoisomère *anti* été observées lors de ces réactions de cyclisation.

L'analyse du comportement de l'oxyde de diéthyl(2-méthylallyl)phosphine par RMN *in situ* à basse température a permis de mettre en évidence la formation d'un dication phosphonium-carbénium notamment grâce à certains signaux RMN caractéristiques tel que le signal de l'ion phosphonium en RMN ^{31}P et à l'apparition en RMN ^{13}C d'un signal à 330 ppm caractéristique d'un carbocation tertiaire. Ce résultat a pu être confirmé par calculs théoriques, dont la prédiction des déplacements chimiques a donné des valeurs comparables à celles observées expérimentalement. De plus, le piégeage de ce dication par du deutérium a été réalisé conduisant au produit β -deutééré. Ces différents résultats ont permis la proposition d'un mécanisme réactionnel expliquant la formation des composés β -fluorés et des produits cycliques à cinq et six chaînons *via* un intermédiaire réactionnel superélectrophile de type phosphonium-carbonium.

Cette étude s'est terminée par la volonté d'influencer la diastéréosélectivité observée lors des réactions de cyclisation. Pour cela un oxyde de phosphine chiral a été testé dans les conditions superacides mais aucun effet sur la diastéréosélectivité n'a été observé. Ce résultat bien que décevant, a encouragé l'étude d'intermédiaires dicationiques chiraux en milieu superacide et celle-ci a fait l'objet de la suite de ce manuscrit.

Chapitre II : Etude de carbocations chiraux en milieu superacide

1. Etat de l'art

La synthèse asymétrique est devenue essentielle dans tous les domaines de la chimie organique et depuis quelques années, celle-ci s'est également étendue à la chimie des carbocations. En effet, des méthodologies performantes qui exploitent la réactivité particulière des espèces carbocationiques ont été développées et l'intérêt de cette chimie a pu être démontré lors de son implication dans la synthèse de produits naturels chiraux. Généralement de structure plane, les carbocations peuvent réagir avec des nucléophiles sur l'une ou l'autre de ses faces (*re* ou *si*) et si un stéréocentre est formé, la réaction conduit à un mélange racémique (figure 134). La sélectivité de l'attaque de ce nucléophile est donc la clef de la synthèse asymétrique carbocationique.²³⁹

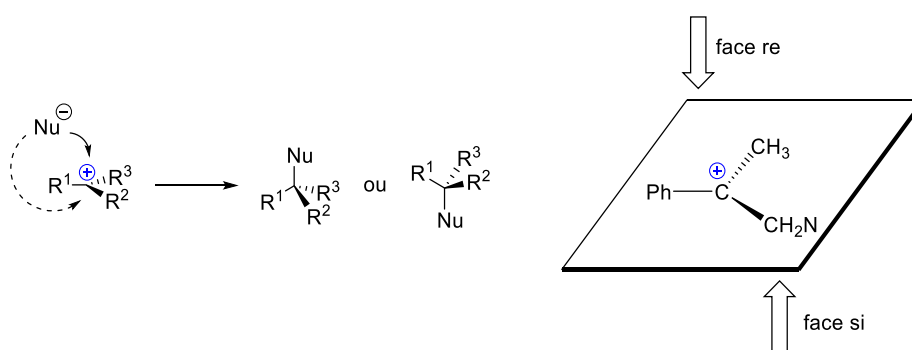


Figure 134 Attaque d'un nucléophile sur un carbocation

Il existe dans la littérature trois méthodes principales pour contrôler la sélectivité faciale lors d'une réaction sur un carbocation. Premièrement, l'utilisation de nucléophiles chiraux réagissant sur un carbocation achiral, une stratégie très efficace exploitant notamment la grande diversité d'organocatalyseurs chiraux. Une deuxième stratégie implique l'utilisation de contre-ions chiraux associés à un carbocation achiral. Cette méthode de synthèse est devenue très utile avec le développement de nouveaux types d'acides de Brønsted chiraux. La dernière stratégie implique l'utilisation de carbocations chiraux. Cette méthode nécessite une contrainte imposée au carbocation par un stéréocentre adjacent contrôlant l'attaque du nucléophile sur le carbocation. Dans la partie suivante, quelques exemples récents de synthèse asymétrique impliquant un carbocation seront développés.²³⁹

1.1 Stéréocontrôle par réaction avec des nucléophiles chiraux

Cette méthode repose sur la capacité de générer un carbocation stabilisé dans les conditions d'utilisation d'organocatalyseurs chiraux.²⁴⁰ Avec l'utilisation d'organocatalyseurs chiraux tels que la L-proline, les pyrrolidines, les imidazolidinones et les amino-thiourées, des stratégies de synthèse énantiosélectives ont été développées pour l'alkylation d'aldéhydes et de cétones.²⁴¹ Cette méthode implique la formation d'une énamine comme nucléophile chiral qui va ensuite s'additionner sur un

carbocation stabilisé pour générer un nouveau centre asymétrique. Cette stratégie, bien que bien établie en synthèse asymétrique, a connu un développement relativement faible.

Melchiorre et ses collaborateurs, en 2008, sont les premiers à avoir développé une réaction d'alkylation d'aldéhyde catalysée par une ènamine faisant intervenir un carbocation stabilisé comme intermédiaire. Cette nouvelle approche repose sur l'utilisation d'un réactif portant un bon groupe partant, permettant la génération *in situ* d'un carbocation stabilisé. Celui-ci va ensuite pouvoir réagir avec l'ènamine obtenue à partir d'un aldéhyde et d'une amine chirale (L-proline) pour former le produit d'alkylation de façon énantiosélective (figure 135).²⁴²

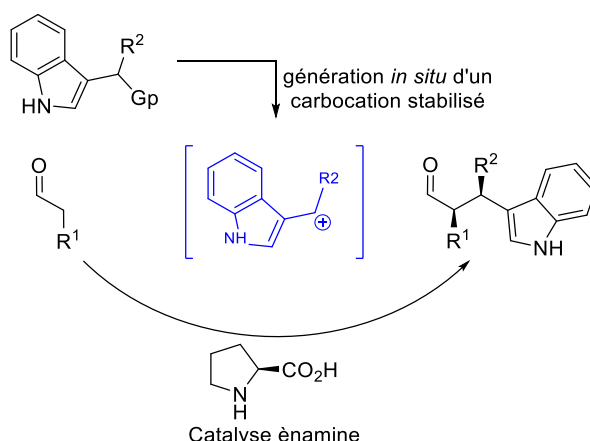


Figure 135 Alkylation énantiosélective d'aldéhydes par catalyse ènamine

Avec des conditions optimisées, les auteurs ont pu appliquer cette méthode pour accéder à des composés de type 3-indolyle avec une bonne diastéreo- et énantiosélectivité (tableau 25). La structure de l'aldéhyde influence peu la réaction (entrées 1 et 2) de même que la structure du groupement R^2 (entrée 3). Par contre l'encombrement stérique de l'indole en position 2 a une grande influence, l'absence de substituants sur cette position diminue fortement la stéréosélectivité de la réaction (entrée 5).

Tableau 25 Résultats obtenus pour l'alkylation énantiosélective d'aldéhydes

Entrée	R ¹	R ²	R ³	Rdt (%)	r.d.	ee (%)
1	<i>i</i> Pr	Ph	Me	79	8 :1	90
2	PhCH ₂	Ph	Me	74	6 :1	89
3	<i>i</i> Pr	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	Me	80	12 :1	92
4	<i>i</i> Pr	Ph	Ph	77	3 :1	88
5	<i>i</i> Pr	Ph	H	80	3 :1	11

En 2009, Giorgio Cozzi développe une alkylation asymétrique organocatalysée d'aldéhydes par une réaction de type S_N1 à partir d'alcools.²⁴³ Après avoir testé différents catalyseurs, les meilleurs résultats ont été obtenus avec les organocatalyseurs de MacMillan^{244,245} sous forme de sels de triflate (figure 136).²⁴⁶

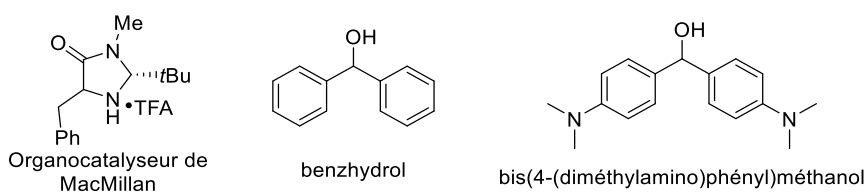


Figure 136 Structure de l'organocatalyseur de MacMillan à gauche, structure des alcools utilisés à droite

Les auteurs ont montré que la réactivité du carbocation (d'après l'échelle de Mayr et al²⁴⁷) est déterminante dans le déroulement de la réaction. Le benzhydrol, conduisant à un carbocation trop réactif, n'a montré aucune réactivité dans la réaction alors que des carbocations plus stables issues d'alcools comme le bis(4-diméthylamino)phényl)méthanol ont donné de bons résultats (tableau 26).

Tableau 26 Réaction d'alkylation énantiosélective d'alcool sur un aldéhyde

Entrée	R	Rdt (%)	ee (%)
1	CH ₃	95	77
2	PhCH ₂	77	77
3	Allyl	63	60

Les auteurs ont également proposé un cycle catalytique illustré dans la figure 137. Après formation d'un ion iminium entre l'organocatalyseur activé et l'aldéhyde, celui-ci conduit ensuite à une énamine et libère une molécule d'acide HX. Cet acide va ensuite réagir avec l'alcool pour former un carbocation relativement stable après départ d'une molécule d'eau. Finalement, l'énamine va s'additionner sur le carbocation pour former le produit d'alkylation et régénérer l'organocatalyseur après hydrolyse.

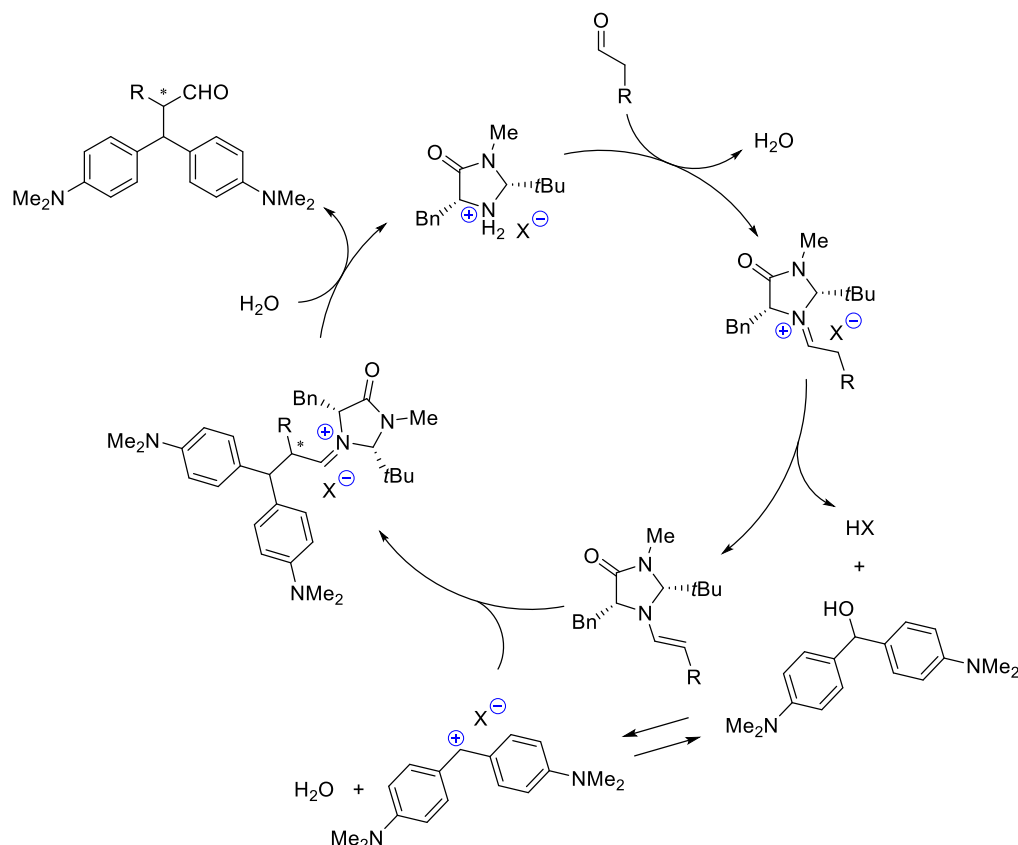


Figure 137 Cycle catalytique de la réaction d'alkylation d'aldéhydes

1.2 Stéréocontrôle en utilisant des contre-ions chiraux

Le développement des acides de Brønsted chiraux au début des années 2000^{248–252} a conduit à de nombreuses méthodologies de synthèse stéréosélective impliquant des espèces électrophiles. Dans la plupart des cas, l'origine de la stéréosélectivité provient d'un rapprochement entre un électrophile achiral et une base conjuguée chirale ou un anion chiral. Dans d'autres cas, celle-ci peut être apportée par addition stéréosélective d'un proton ou d'un électrophile sur une fonction riche en électron.

Comme exemple récent de cette stratégie, Corey et Surenda ont utilisé un acide de Brønsted chiral conjugué à un acide de Lewis pour amorcer une réaction de polycyclisation énantiosélective.²⁵³ Avec comme objectif de copier la biosynthèse énantiosélective du lanostérol (figure 138 (1)),²⁵⁴ les auteurs ont tout d'abord rapporté l'utilisation de l'indium pour activer sélectivement une triple liaison carbone-carbone et initier une polycyclisation cationique énantiosélective (figure 138 (2)).²⁵⁵ Dans

cette transformation, l'indium joue le rôle d'un acide de Lewis. Les auteurs ont ensuite cherché à effectuer cette réaction dans des conditions d'acidité plus forte de façon à activer des alcènes.²⁵³

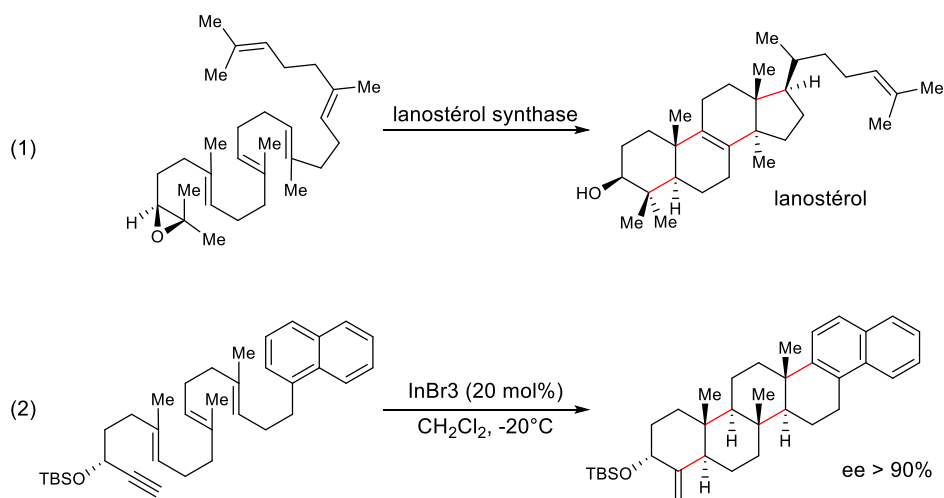


Figure 138 Biosynthèse du lanostérol (1) Polycyclisation cationique énantiosélective catalysée à l'indium (2)

L'utilisation du *o,o'*-dichloro-BINOL, a donné de bons résultats dans l'activation énantiosélective d'alcènes,²⁵⁶ en particulier lorsqu'il a été complexé avec du pentachlorure d'antimoine afin d'augmenter son acidité. Cette stratégie a permis d'effectuer la réaction à -78°C, conduisant au produit polycyclique avec une énantiosélectivité remarquable (figure 139). Les auteurs ont également précisé que l'acide est facilement recyclé (>95%) par extraction basique du brut réactionnel. Un état de pré-transition a également été postulé permettant de comprendre et d'expliquer la stéréosélectivité de la réaction. La double liaison est protonée sélectivement avec une forte interaction π - π entre le substrat et un des groupements naphtyles du catalyseur (figure 139).²⁵⁷

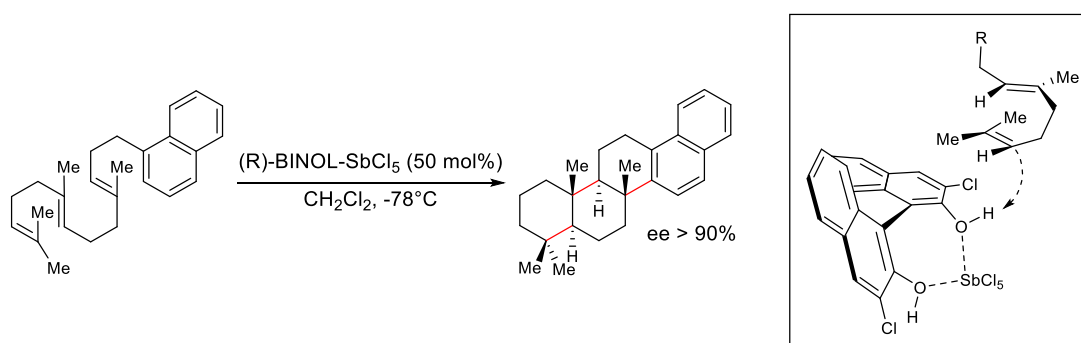


Figure 139 Polycyclisation cationique énantiosélective catalysée par un acide de Brønsted chiral

You et ses collaborateurs ont développé, en combinant un mécanisme intermoléculaire et intramoléculaire et en utilisant un *N*-triflylphosphoramidate chiral comme catalyseur acide, la synthèse énantiosélective de fluorènes substitués. Dans des conditions optimisées, la réaction s'est montrée tolérante avec de nombreux substituants qu'ils soient électroattracteurs/donneurs et des fluorènes

ont ainsi été obtenus avec des rendements excellents et des énantiosélectivités allant jusqu'à 94% (figure 140).²⁵⁸

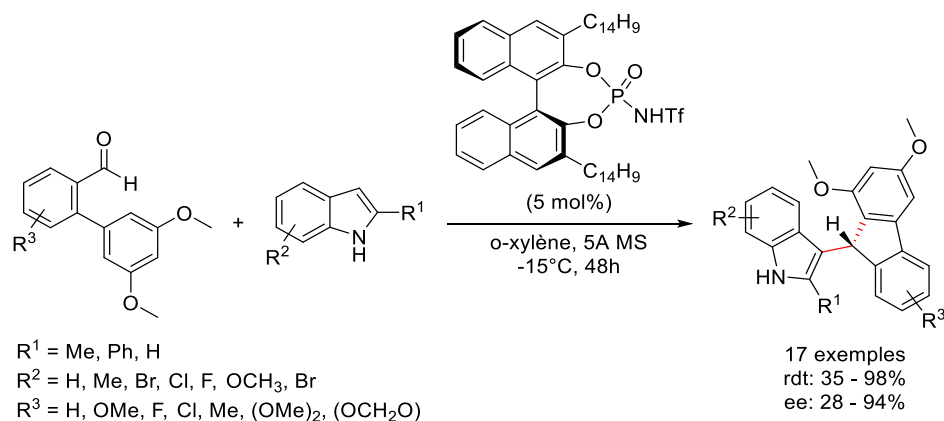


Figure 140 Synthèse énantiosélective de fluorènes substitués

Un mécanisme a pu être proposé, représenté sur la figure 141. L'acide de Brønsted chiral va venir activer l'aldéhyde par liaison hydrogène permettant la première réaction de Friedel-Craft intermoléculaire entre l'indole et le carbonyle. L'alcool secondaire ainsi obtenu, en présence de l'acide chiral conduit à un carbocation stabilisé où l'anion résultant va créer un environnement chiral autour de celui-ci et va contrôler l'énantiosélectivité de la deuxième réaction de Friedel-Craft intramoléculaire.²⁵⁸

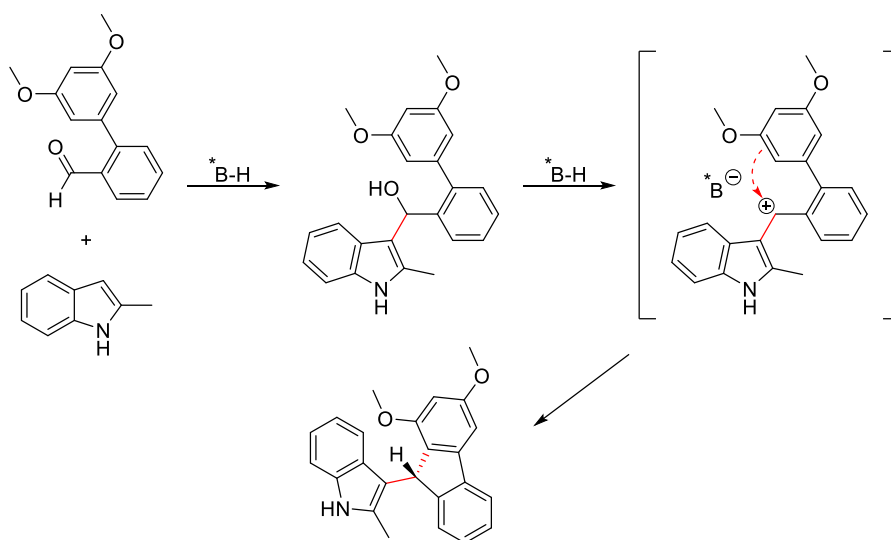


Figure 141 Mécanisme de la synthèse énantiosélective de fluorènes substitués

1.3 Stéréocontrôle par réactions avec des carbocations chiraux

1.3.1 Applications en synthèse organique

Pour contrôler la sélectivité de l'attaque faciale d'un nucléophile sur un carbocation, il est possible d'utiliser l'influence d'un stéréocentre adjacent. Pour une induction asymétrique suffisamment efficace, il faut quelques conditions. Le stéréocentre et le site actif doivent être séparés par une ou deux liaisons maximum, équivalent à une induction asymétrique 1,2- ou 1,3- respectivement. Le nombre de conformères énergétiquement favorables de la liaison qui connecte le groupe pro chiral et le stéréocentre doit être le plus faible possible, préférentiellement, un seul état de transition doit être possible lors de la réaction (ex : contrainte stérique, figure 142)). La contrainte allylique-1,3 proposée par Johnson dans les années soixante,²⁵⁹ est devenu un des outils les plus puissants pour l'organisation conformationnelle de systèmes acycliques et permet d'atteindre des niveaux élevés d'induction asymétrique.²⁶⁰

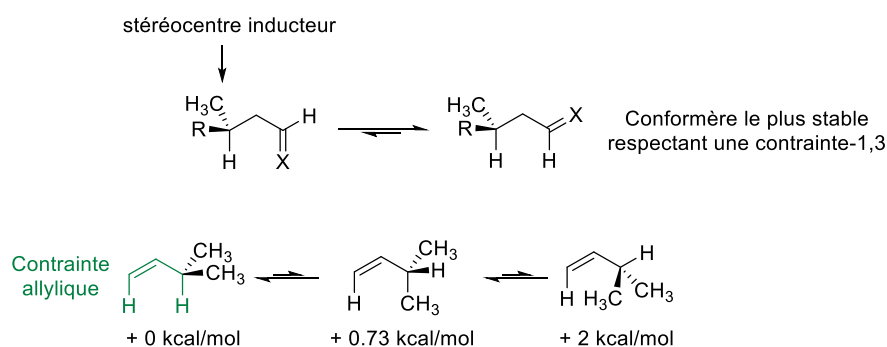


Figure 142 Présentation de la contrainte-1,3 et différence d'énergie des différents conformères du 3-méthylbut-1-ène

Enfin, les groupements sur le centre stéréogène doivent différencier suffisamment les deux faces accessibles du site actif, soit par encombrement stérique (1) soit par interaction direct avec le réactif (2) (figure 143).

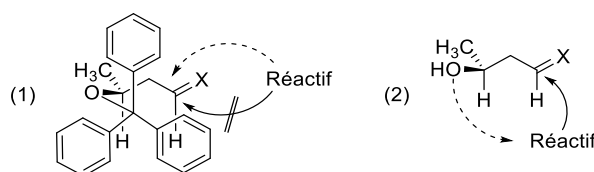


Figure 143 Différents modes d'interactions entre le réactif et le substrat

Ce type de réactions fonctionne principalement avec des groupes trigonaux tels que les cétones/aldéhydes, énolates, les alcènes et a donc été très vite appliqué aux intermédiaires carbocationiques. Une première série d'études a été menée par le groupe de Thorsten Bach, qui a développé de nombreuses réactions diastérosélectives intramoléculaires et intermoléculaires sur des carbocations. Les auteurs ont principalement utilisé les cations benzyliques particulièrement stables et présentant une conformation bloquée analogue à la contrainte 1,3-allylique. Les premiers résultats

obtenus en cyclisation intramoléculaire sont présentés sur la figure 141. Partant d'un alcool racémique ou d'un alcène, le produit cyclique a été obtenu avec une excellente diastéréosélectivité.²⁶¹ L'influence du groupement R^2 a également été évaluée, la réaction donnant de très bons résultats quel que soit la nature des substituants. La sélectivité de la réaction est expliquée par la conformation bloquée du carbocation en solution limitant l'attaque de l'aromatique sur la face *re* du carbocation (figure 144).

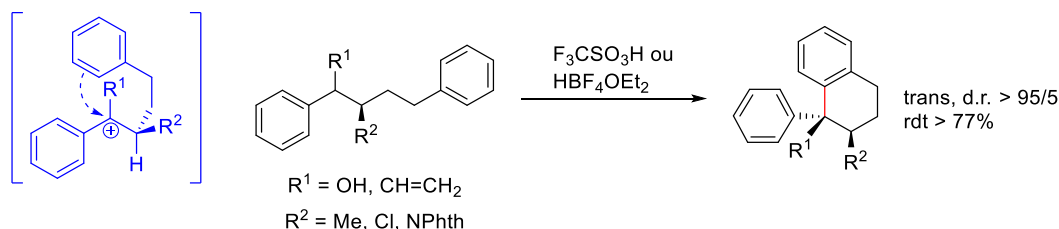


Figure 144 Cyclisation intramoléculaire diastéréosélective

Les réactions de cyclisation diastéréosélective étant très développées dans la littérature, Bach et ses collaborateurs se sont focalisés sur des réactions intermoléculaires et ont été les premiers à proposer une réaction diastéréosélective intermoléculaire sur des carbocations benzyliques. Le principe de la réaction repose sur l'activation d'un alcool par un acide pour former un carbocation benzylique stable qui va adopter une conformation bloquée respectant la contrainte benzylique. L'encombrement stérique des groupements présents sur le carbone asymétrique adjacent est déterminant pour la sélectivité de la réaction. De nombreux aromatiques ont été testés permettant d'obtenir les produits arylés avec d'excellentes diastéréosélectivités, l'attaque de l'aromatique se faisant sur la face *re* du carbocation, à l'opposé du groupement *tert*-butyle (figure 145).²⁶¹

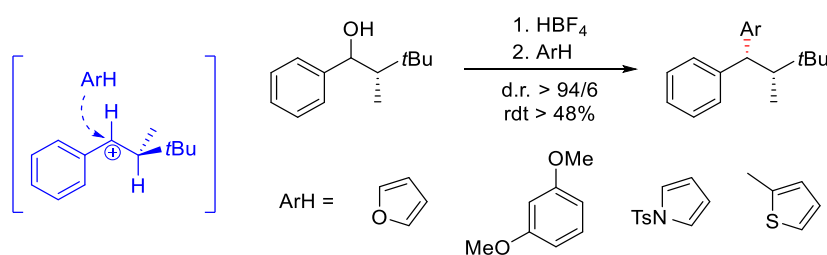
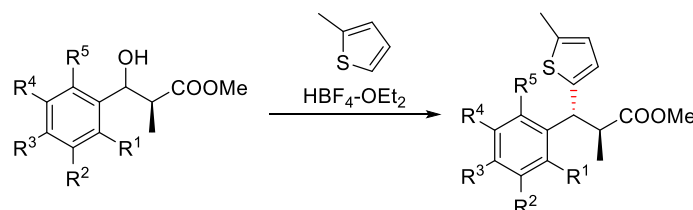


Figure 145 Substitution nucléophile intermoléculaire diastéréosélective

Fort de ces résultats prometteurs, les auteurs ont approfondi leurs recherches sur les réactions intermoléculaires et ils ont étudié l'impact de substituants sur l'aromatique et sur le stéréocentre adjacent. Lorsque l'aromatique en α de la fonction alcool n'est pas substitué, il n'y a pas de réaction, seul le produit de départ est récupéré. Cela montre que la réaction est très dépendante de la stabilisation du carbocation formé par les effets électrodonneurs de l'aromatique. En effet, la seule substitution de la position para par un méthyle suffit à effectuer la réaction d'arylation avec un rendement correct et une excellente sélectivité. La réaction est encore plus efficace lorsque l'aromatique est trisubstitué par des groupements électro-donneurs O-méthoxy. La substitution des

positions R¹ et R⁵ joue également un rôle sur la diastéréosélectivité de la réaction. Si ces positions sont substituées, cela va défavoriser la contrainte 1,3-benzylique et diminuer la diastéréosélectivité de la réaction (tableau 27).²⁶²

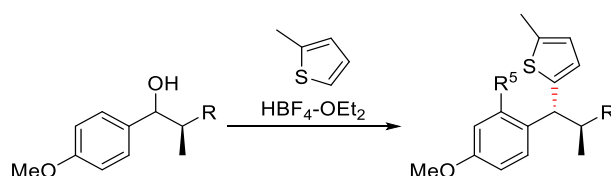
Tableau 27 Impact des substituants de l'aromatique sur la diastéréosélectivité de la réaction



Entrée	R1	R2	R3	R4	R5	d.r. (<i>anti/syn</i>)	Rdt (%)
1	H	H	H	H	H	-	-
2	H	H	Me	H	H	92/8	69
3	H	OMe	OMe	OMe	H	93/7	90
4	OMe	H	OMe	H	OMe	65/35	52

L'influence du substituant sur le stéréocentre positionné en α du carbocation a ensuite été mesurée et une relation directe entre la diastéréosélectivité de la réaction et l'encombrement stérique (A) est noté (tableau 28).²⁶³ Lorsque l'encombrement stérique du substituant R est inférieur à celle du méthyle (A = 1,74), le nucléophile attaque sur la face *re* opposé au méthyle conduisant au produit *anti* (entrées 1 et 2). Inversement, quand le substituant est plus encombrant que le méthyle, le nucléophile va attaquer sur la face *si* du carbocation donnant le produit *syn* majoritairement (entrées 3 et 4).²⁶² La valeur A est une représentation générale de l'encombrement stérique, calculée grâce à la différence d'énergie entre le conformère axial et le conformère équatorial d'un cyclohexane monosubstitué.

Tableau 28 impact de l'encombrement stérique de différents substituants sur la diastéréosélectivité



Entrée	R	A	d.r. (<i>anti/syn</i>)	Rdt (%)
1	COOMe	1,20	96/4	93
2	NO ₂	1,10	91/9	73
3	SO ₂ Et	2,50	26/74	98
4	PO(OEt) ₂	2,46	12/88	99

Exploitant ce puissant outil de synthèse diastéréosélective, des chercheurs du groupe Merck ont entrepris la synthèse de 1,1,2-triarylcane lors d'un programme de développement de médicaments. La seule différence avec les travaux de Bach est le centre asymétrique en α du carbocation benzylique qui porte un aromatique. Dans ce cas, une sélectivité inversée est observée. Un alcool benzylique réagit avec un indole protégé en présence d'un catalyseur acide et le produit de substitution est obtenu avec une excellente diastéréosélectivité. Les auteurs ont examiné les effets des substituants aromatiques (sur l'aromatique du stéréocentre et sur l'indole), du catalyseur acide et de la longueur de la chaîne de l'alcool. Les meilleurs résultats ont été obtenus en faisant réagir du (1-*R*,2-*R*)-1,2-diphénylpentan-1-ol en présence d'acide trifluoroacétique et en utilisant un indole protégé par un groupement nosyle. Le produit de substitution est obtenu avec un rendement de 92% et un rapport anti/syn de 94/6 (figure 146).²⁶⁴

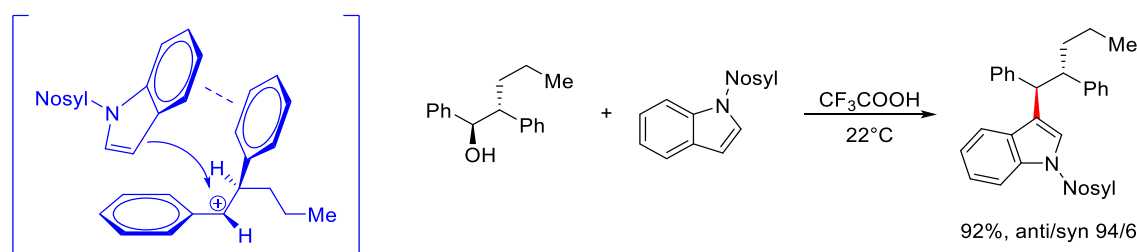


Figure 146 Réaction de substitution nucléophile conduisant à une sélectivité inverse aux travaux de Bach

La sélectivité observée pour cette réaction va à l'encontre des résultats obtenus par Bach. En effet, le groupement phényle ($A=2,7$) possède un encombrement stérique plus important que celui du groupement *n*-propyle ($A=2,1$). Les auteurs proposent deux explications. Premièrement, la chaîne *n*-propyle occuperait un espace plus important dû à une forte liberté rotationnelle. Deuxième hypothèse, une interaction π - π importante entre l'indole et l'aromatique du stéréocentre (π -stacking) pourrait conduire l'indole à effectuer la substitution sur cette même face (figure 143).²⁶⁴ Cette méthode a ensuite été appliquée à la synthèse d'un antagoniste du récepteur de glucagon, avec comme étape clef, une substitution nucléophile diastéréosélective d'un indole sur un alcool benzylique. La synthèse ainsi décrite a permis de synthétiser jusqu'à 20 kg du médicament en cinq étapes avec un excès énantiomérique supérieur à 99% (figure 147).²⁶⁵

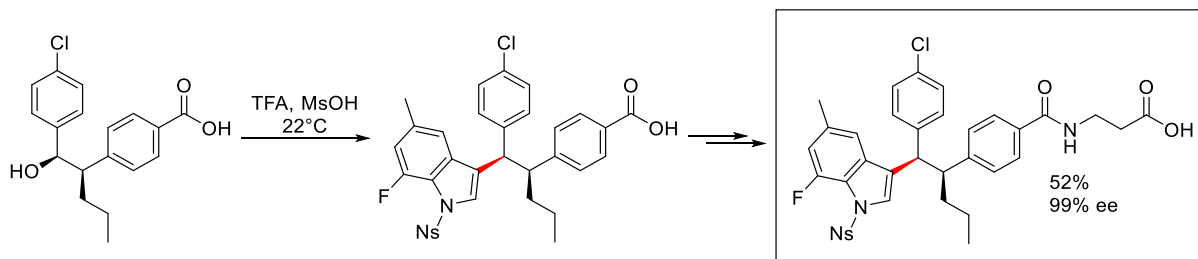


Figure 147 Synthèse d'un antagoniste du récepteur du glucagon

1.3.2 Observations d'un cation benzylique chiral

Outre les applications du carbocation chiral en synthèse asymétrique, des efforts se sont portés sur l'observation et la caractérisation *in situ* des intermédiaires carbocationiques chiraux. George Olah et Thorsten Bach ont donc partagé leur expérience afin d'étudier des carbocations benzyliques stables en milieux superacides par RMN *in situ* à basse température. Après avoir choisi un substrat de départ donnant un carbocation suffisamment stable pour être observé en RMN, celui-ci a été dissout dans un mélange $\text{SbF}_5/\text{SO}_2\text{ClF}$ refroidi à -70°C . Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés à -70°C avec de l'acétone- d_6 comme étalon externe. Le spectre RMN ^{13}C présenté ci-dessous (figure 148) montre la présence d'un signal caractéristique d'un carbocation benzylique tertiaire avec un déplacement chimique à 262,2 ppm.²⁶⁶

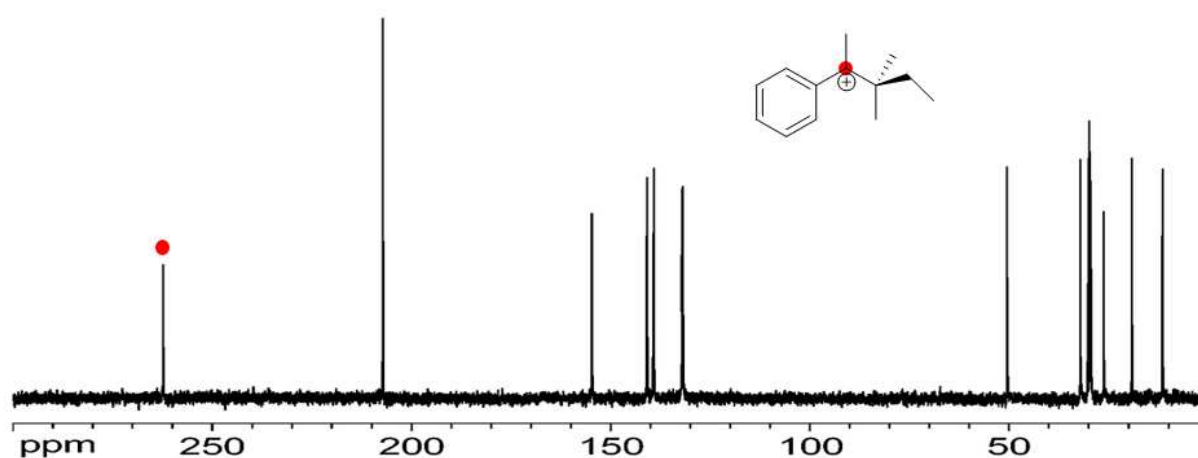


Figure 148 Spectre RMN ^{13}C du carbocation benzylique

Le spectre du proton a également été obtenu avec une très bonne résolution permettant d'effectuer des expériences *NOE*. Les connections *NOE* les plus importantes sont représentées sur la figure 149. Une interaction est observée entre un proton en ortho de l'aromatique et le méthyle en α du carbocation et une autre interaction est observée entre le second proton en ortho de l'aromatique et le proton du stéréocentre. La proximité spatiale de ces atomes est parfaitement compatible avec la conformation de l'intermédiaire respectant la contrainte 1,3-benzylique.²⁶⁶

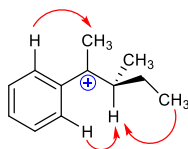


Figure 149 Principales connections observées en NOESY

Les auteurs ont ensuite tenté d'observer un cation benzylique secondaire, possédant une fonction ester sur le stéréocentre, dans les mêmes conditions. Ce modèle se rapproche des molécules utilisées par Bach lors de ses études sur les réactions de Friedel-Craft intermoléculaires vues précédemment. Mais l'ionisation du composé a conduit à la formation incomplète du carbocation donnant des spectres

non exploitables dû principalement à la faible stabilité du carbocation. Pour augmenter la stabilité de cette intermédiaire, le mélange $\text{SbF}_5/\text{SO}_2\text{ClF}$ a été remplacé par de l'acide magique ($\text{FSO}_3\text{H}/\text{SbF}_5$) beaucoup plus acide et moins nucléophile. Le spectre RMN ^{13}C de l'intermédiaire carbocationique a pu être enregistré. Celui-ci présente trois carbones très déblindés à 192.2 ppm, 190.2 ppm et 188.3 ppm correspondant respectivement au carbone en position para de l'aromatique, au carbocation et au carbone du carbonyle (figure 150). Ces signaux sont caractéristiques de la formation d'un dication dans le milieu superacide. C'est le seul exemple de superélectrophile chiral dans la littérature, et ce dication carboxonium-carbénium n'a jamais été exploité en synthèse asymétrique.²⁶⁷

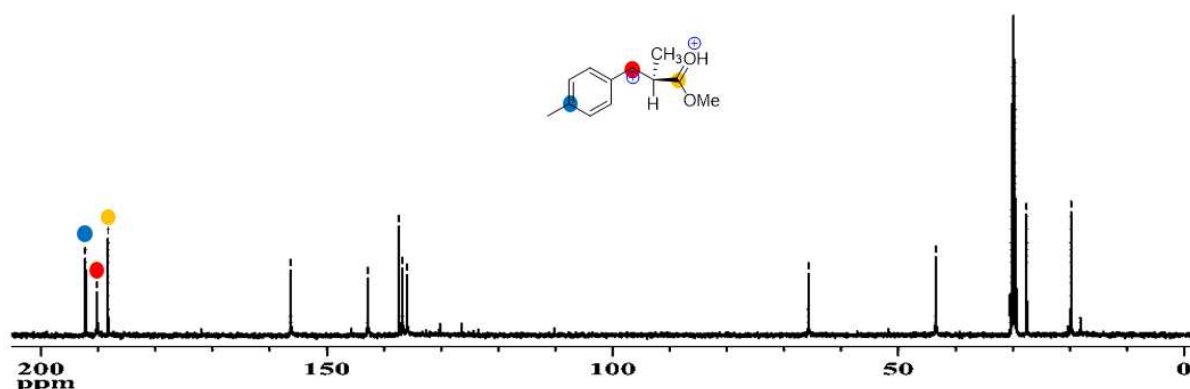


Figure 150 Spectre RMN ^{13}C du dication

2. Activation superélectrophile pour des applications en synthèse diastéréosélective

2.1 Résultats préliminaires

Hormis quelques exemples de réactions diastéréosélectives, induites par des contraintes stériques propres aux molécules testées,²⁶⁸ l'activation superélectrophile en milieu superacide n'a jamais été appliquée à la synthèse diastéréosélective de composés. Des résultats préliminaires ont été obtenus au laboratoire lors des travaux sur la synthèse de tétrahydroisoquinolines chirales après activation superélectrophile en milieu superacide. En utilisant un dérivé de pseudo-éphédrine protégé par un groupement benzyle, le piégeage intramoléculaire de façon diastéréosélective du dication généré a permis la synthèse directe d'un produit chiral (Figure 151).

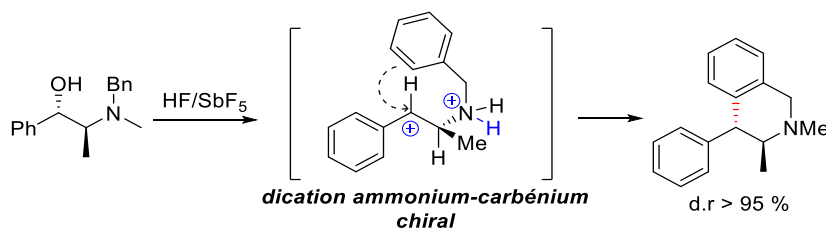


Figure 151 Synthèse diastéréosélective de tétrahydroisoquinolines chirales effectuée au laboratoire

Dans ce cas l'hypothèse de la formation d'un dication ammonium-carbénium chiral adoptant très certainement une conformation privilégiée dans le milieu sous une contrainte 1,3-benzylique peut être postulée.

2.2 Observation d'un dication ammonium-carbénium chiral

Pour vérifier cette hypothèse, la (1*R*,2*S*)-éphédrine a été dissoute dans un mélange HF/SbF₅ à -40°C puis le mélange obtenu a été analysé en RMN *in situ* à basse température. Les spectres obtenus correspondant à la première observation d'un dication ammonium-carbénium chiral sont décrits ci-après.

Le spectre du proton montre, en plus des signaux caractéristiques de la molécule, un doublet d'intensité 1H très déblindé à 7,80 ppm attribué au proton du carbocation benzylique et deux multiplet d'intensité respective 1H vers 5.00 ppm correspondants aux deux protons distincts de l'ion ammonium. L'ensemble des signaux obtenus confirme la formation d'un dication ammonium-carbénium (figure 152).

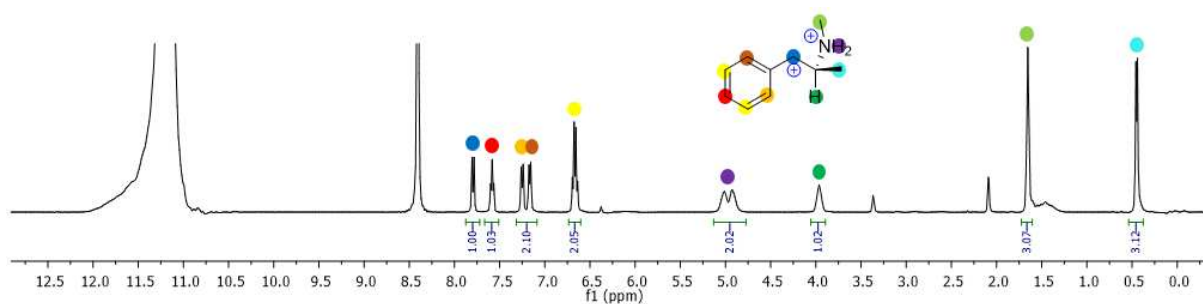


Figure 152 Spectre RMN ¹H du dication ammonium-carbénium chiral

Le spectre RMN ¹³C a également été réalisé et confirme la structure de l'intermédiaire cationique grâce au signal à 199,0 ppm caractéristique d'un carbocation benzylique secondaire (figure 153). Le déblindage modéré de ce signal est dû à la stabilisation du carbocation par l'aromatique par effet mésomère, expliquant également le déblindage des signaux correspondants aux aromatiques et en particulier le déblindage du carbone en position *para* (figure 154).

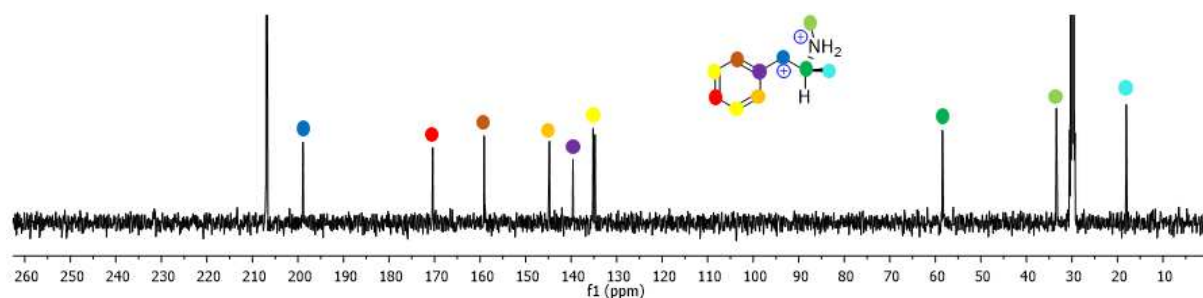


Figure 153 Spectre RMN ¹³C du dication ammonium-carbénium chiral

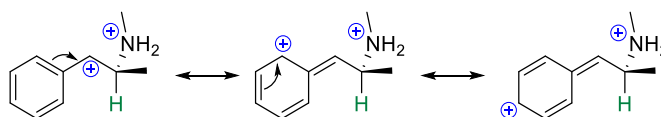


Figure 154 Stabilisation du carbocation benzylique par mésomérie

Des expériences NOESY ont permis de révéler des interactions à longue distance entre le proton du stéréocentre et un des deux protons en position ortho de l'aromatique. Le proton du carbocation présente deux corrélations, l'un avec l'autre proton en position ortho et le deuxième avec le méthyle du stéréocentre (figure 155). Ces résultats confirment la conformation bloquée de la molécule respectant une contrainte 1,3-benzylique.

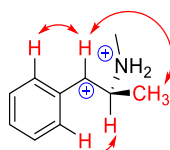


Figure 155 Interactions longue distance observées par RMN NOESY

Dans la littérature, la synthèse de tétrahydroisoquinolines chirales en milieu acide est largement reportée, avec dans chaque cas, la preuve d'un intermédiaire carbocationique chiral contraint par la présence d'une contrainte 1,3-benzylique.^{269–271} Ce premier résultat obtenu dans le mélange HF/SbF₅ montre que l'exploitation de la contrainte benzylique sur des superélectrophiles, pour la synthèse asymétrique, est possible et a motivé cette étude qui vise à exploiter cette méthode pour la synthèse asymétrique de composés difficilement accessibles en milieu acide classique. La suite de ce manuscrit est donc consacrée à l'étude de la contrainte benzylique en milieu superacide pour la synthèse de sulfonamides cycliques chirales.

3. Synthèse de sultames cycliques chiraux

3.1 Les benzènesulfonamides cycliques

Les benzènesulfonamides constituent une classe importante de médicaments avec différents types d'agents pharmacologiques possédant des activités antibactériennes, diurétiques, hypoglycémiques antithyroïdiennes et anti-tumorales. Parmi toutes ces molécules, un intérêt particulier a été accordé à leurs homologues cycliques, les sultames, avec le développement du piroxicam comme anti-inflammatoire, du sulthiame comme anticonvulsif ou du brinzolamide (un thiophène remplace le benzène) comme agent traitant les glaucomes (figure 156).

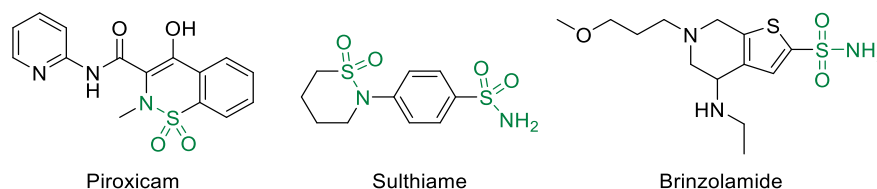
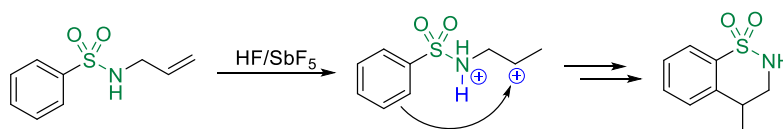


Figure 156 Structure des principales molécules bioactives de type sultames cycliques

Ainsi de nombreuses méthodes de synthèse permettant l'accès à des benzènesulfonamides cycliques sont présentes dans la littérature, incluant des réactions de cycloadditions ou des réactions de cyclisations catalysées par des métaux de transition. Mais il existe très peu d'exemples de cyclisation de type Friedel-Craft, dû principalement à la forte désactivation de l'aromatique par la fonction sulfonamide empêchant toute attaque nucléophile sur un site électrophile. Grâce à l'activation superélectrophile, la synthèse de benzènesulfonamides cycliques a été effectuée à partir de *N*-allylbenzènesulfonamides en conditions superacides HF/SbF₅. Dans ces conditions, la cyclisation intramoléculaire est possible. Le carbocation formé est suffisamment électrophile de par sa proximité avec la sulfonamide protoné pour réagir avec l'aromatique malgré la forte désactivation de celui-ci. La réaction intramoléculaire conduit à la formation du produit cyclique attendu (figure 157).³⁵

Figure 157 Cyclisation intramoléculaire de l'allylbenzènesulfonamide en conditions superacides HF/SbF₅

Ces résultats, obtenus il y a quelques années au laboratoire, ont motivé l'étude d'une version diastéréosélective de cette réaction qui pourrait permettre l'accès à des benzènesulfonamides cycliques chiraux.

3.2 Les benzènesulfonamides cycliques chiraux

3.2.1 Synthèse de benzènesulfonamides par cyclisation diastéréosélective

Malgré le nombre important de synthèses donnant l'accès à des benzènesulfonamides cycliques décrites dans la littérature, seulement quelques exemples de **cyclisation directe et diastéréosélective** sont reportés.²⁷²⁻²⁷⁷

En 2011, le groupe de Katsuki a développé une amination intramoléculaire de liaisons C-H permettant la synthèse de benzosultames optiquement actifs. Après activation de la liaison C-H par un catalyseur organométallique d'iridium, des azotures de sulfonyl vont conduire, après C-H amination intramoléculaire, à des benzosultames avec une excellente diastéréosélectivité (figure 158).²⁷⁸

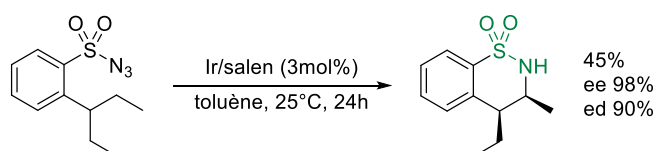


Figure 158 Amination intramoléculaire diastéréosélective catalysée par de l'iridium

Un deuxième exemple reporté par Murakami et ses collaborateurs montre le réarrangement de *N*-arènesulfonylazétidin-3-ol chiraux en benzosultames catalysé par un complexe de rhodium (figure 159).²⁷⁹

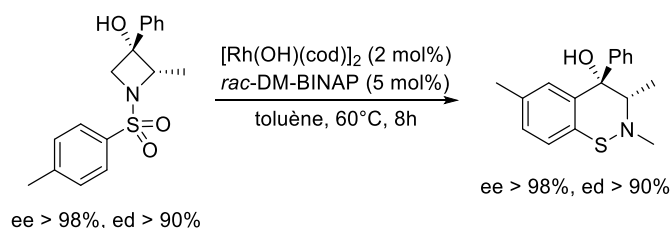


Figure 159 Réarrangement de *N*-arènesulfonylazétidin-3-ols chiraux en benzosultames catalysé par un complexe de rhodium

Le mécanisme proposé par les auteurs implique le passage par un réarrangement 1,5 du complexe de rhodium pour expliquer la formation du produit cyclique. Initialement, le groupement hydroxy du substrat de départ réagit avec le catalyseur pour former un alkoxyde de rhodium. Par la suite, la β -élimination suivie de la coupure de la liaison C-C de l'azétidine conduit à la formation d'un alkylrhodium. Cette espèce, ainsi générée, va subir un réarrangement 1,5 pour former un arylrhodium. Ce réarrangement est suivi d'une addition intramoléculaire 6-exo sur le carbonyle. L'état de transition résultant adopte une conformation de type bateau et est responsable de la diastéréosélectivité de la cyclisation. L'alkoxyde de rhodium cyclique obtenu va ensuite réagir avec une nouvelle molécule de substrat pour générer le benzosultame attendu et fermer le cycle catalytique (figure 160).²⁷⁹

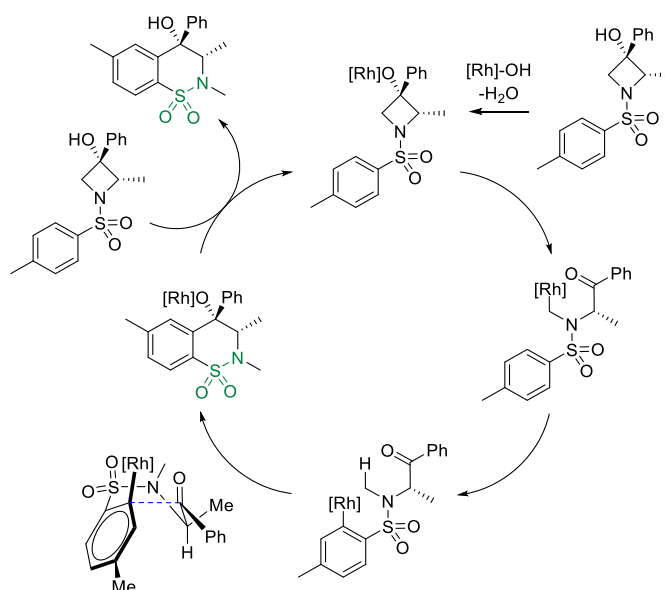


Figure 160 Cycle catalytique du réarrangement de *N*-arènesulfonylazétidin-3-ol catalysé par du rhodium

3.2.1 Synthèse diastéréosélective de benzosultames en milieux superacides

Pour débiter ce projet, la famille des éphédriues a été choisie comme source de substrats chiraux. Ces produits bien que commerciaux, sont listés au tableau I de la convention contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes édité en 1988, leurs utilisations est donc réglementées.²⁸⁰ La synthèse des substrats testés en conditions acides est décrite dans la partie expérimentale de ce manuscrit.

3.2.1.1 Mise en place des conditions opératoires

Afin de mesurer l'influence de l'acidité du milieu, de la température et du temps de réaction sur la diastéréosélectivité de la cyclisation intramoléculaire, la (1*R*,2*S*)-éphédrine tosylée **1p**, choisie comme substrat modèle, a été mise en réaction dans différentes conditions (tableau 29). Les produits obtenus ont été systématiquement analysés par HPLC chirale (Voir partie expérimentale) afin de mesurer la diastéréosélectivité de la réaction de cyclisation.

L'éphédrine a tout d'abord été dissoute dans le mélange HF/SbF₅ à -20°C et après trente minutes de réaction, le produit cyclique **2p** attendu a pu être isolé avec un faible rendement de 27% (entrée 1). L'analyse par HPLC chirale a révélé la présence d'un seul diastéréoisomère laissant envisager une réaction hautement diastéréosélective, ainsi que l'absence de racémisation du centre chiral azoté. L'analyse RMN du produit **2p** indique une configuration relative anti. En particulier, une constante de couplage de 12 Hz entre les protons endocycliques est notée. Après cristallisation du produit dans un mélange dichlorométhane/hexane, l'analyse par rayons X a permis de confirmer la structure du produit **2p** (figure 161).

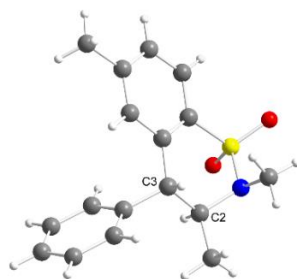
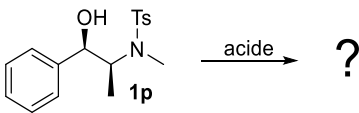
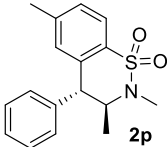
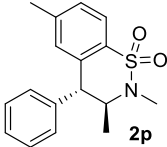
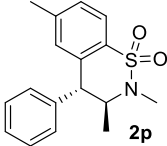
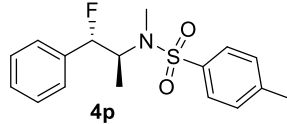
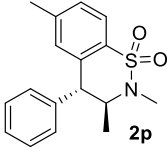
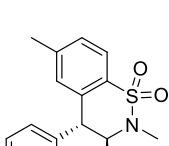
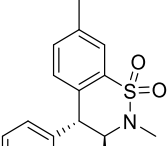
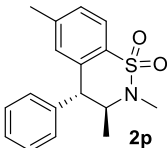


Figure 161 Structure du produit **2p** obtenue après analyse par rayons X

Pour tenter d'améliorer le rendement, la réaction a été effectuée à -40°C permettant d'obtenir le produit cyclique **2p** avec un rendement de 54% (entrée 2). Afin d'éviter au maximum la dégradation *in situ* du substrat, l'acidité du milieu a été diminuée en utilisant un mélange HF/SbF₅ (3,8 mol% SbF₅) moins acide. Dans ces conditions, le produit cyclique **2p** est obtenu avec un rendement de 70% avec une totale diastéréosélectivité en faveur de l'isomère anti (entrée 3). L'utilisation de l'acide fluorhydrique pur a également été envisagée mais seul le produit de fluoruration **4p** a été observé avec une excellente diastéréosélectivité. La configuration relative est confirmée par l'analyse des

constantes de couplages ($^3J_{H-H} = 8$ Hz) entre les protons portés par les centres chiraux et est en accord avec les données de la littérature (entrée 4). Dans ce cas, on peut supposer que l'acidité du milieu n'est pas assez élevée pour générer le superélectrophile permettant la cyclisation intramoléculaire.

Tableau 29 Réaction du substrat modèle 1p en conditions acides

					
Entrée	Acide	H_o	T (°C)	T (h)	Produits, rdt, (e.d.)
1	HF/SbF ₅ (12,1mol% SbF ₅)	-24	-20	0.5	 2p 27% (>98%)
2	HF/SbF ₅ (12,1mol% SbF ₅)	-24	-40	0.5	 2p 54% (>98%)
3	HF/SbF ₅ (3,8mol% SbF ₅)	-20	-40	0.5	 2p 70% (>98%)
4	HF pur	-15	-40	0.5	 4p 30% (96%)
5	CF ₃ SO ₃ H pur	-14	-40	0.5	 2p 71% (>98%)
7	H ₂ SO ₄ pur	-12	10	16	 2p  3p 28% 50/50 (>98%)
8	CF ₃ COOH pur	-3	-14	16	-
9	CF ₃ SO ₃ H 2 éq.		-40°C	16	 2p 10% (>98%)
10	CF ₃ SO ₃ H 0.1 éq.		-40°C	16	-

Afin d'éviter le piégeage de l'électrophile par un contre ion, l'acide trifluorométhanesulfonique a été testé et le produit de cyclisation **2p** a été obtenu avec un rendement de 71% (entrée 5). Cet acide présente également d'autres avantages comme une manipulation et des conditions de sécurité moins contraignantes comparées à celles utilisées pour la manipulation du mélange HF/SbF₅. L'acide sulfurique pur a ensuite été testé, mais limité par son point de fusion, la réaction a été effectuée à 10°C et la conversion totale du substrat a été obtenue après 16h de réaction (entrée 7). Le produit de cyclisation **2p** a bien été obtenu en mélange avec un produit **3p** issu d'une isomérisation du groupement méthyle du tolyle. L'utilisation d'un acide beaucoup plus faible comme l'acide trifluoroacétique ne permet pas d'activer le substrat, aucune conversion n'est observée même après 16h de réaction (entrée 8). La diminution du nombre d'équivalent d'acide diminue drastiquement le rendement de la réaction (entrée 9) et utiliser une quantité catalytique d'acide triflique ne permet pas de former le produit cyclique (entrée 10).

L'analyse des résultats obtenus montre que dans tous les cas, la sélectivité de la réaction pour le produit de cyclisation anti est supérieur à 98% et la diastéréosélectivité ne semble pas être affectée par la température, par l'acidité du milieu, ni par le temps de réaction. De plus, la nécessité de l'utilisation de conditions superacides fortes afin d'obtenir le produit de cyclisation tend à confirmer la participation d'un intermédiaire dicationique dans le mécanisme réactionnel.

Après avoir testé différents acides de Brønsted, la (1*R*,2*S*)-éphédrine tosylée **1p** a été soumise à réaction en présence d'acide de Lewis afin de mesurer l'impact sur la diastéréosélectivité de la réaction (tableau 30). Le trichlorure de fer (FeCl₃) a tout d'abord été choisi pour sa capacité à activer les alcools. Dans les conditions choisies précédemment, aucune réaction n'est observée même après 16h de réaction (entrée 1). La réaction a donc été testée à température ambiante et la conversion totale du produit est observée après 16h de réaction. La cyclisation a bien eu lieu mais seul le produit cyclique **3p** ayant subi une isomérisation est présent dans le milieu (entrée 2). La diastéréosélectivité est toujours excellente en faveur du produit anti. La structure du produit **3p** a été confirmée par analyse DRX des cristaux formés (figure 150).

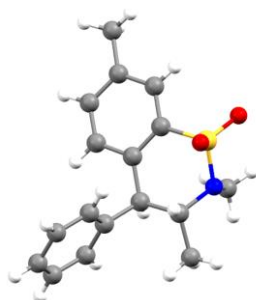
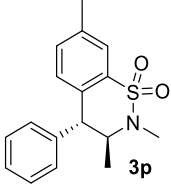
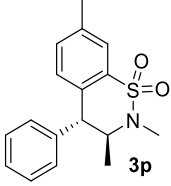
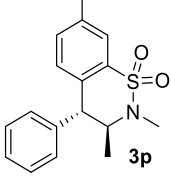


Figure 162 Structure du produit 3p obtenue après analyse rayons X

Diminuer le nombre d'équivalents en FeCl_3 diminue drastiquement le rendement de la cyclisation sans empêcher l'isomérisation (entrée 3) et utiliser des quantités catalytiques en acide de Lewis ne permet pas d'effectuer la réaction (entrée 4). Considéré comme un superacide de Lewis, le trichlorure d'aluminium (AlCl_3) a été utilisé dans les mêmes conditions, le produit cyclique isomérisé **3p** a bien été obtenu mais avec un rendement médiocre (entrée 5). La réaction de cyclisation ne fonctionne pas en présence de trichlorure de cérium et d'éthérate de trifluorure de bore (entrées 6 et 7). Aucun résultat n'a été obtenu avec des acides de Lewis de types triflates métalliques (entrées 8 à 10).

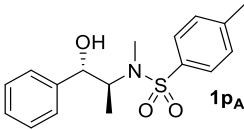
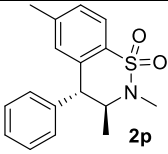
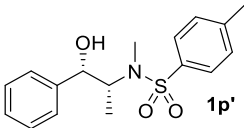
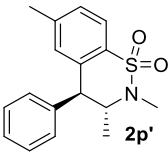
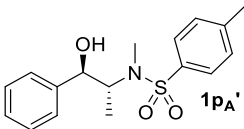
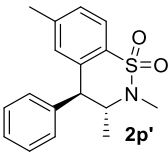
Tableau 30 Comportement du substrat 1p en présence de superacide et d'acide de Lewis

Entrée	Acide	équivalent	T (°C)	temps	Produits, rdt (ed)
1	FeCl_3	2 (CH_2Cl_2)	-40	16h	-
2	FeCl_3	2 (CH_2Cl_2)	20	16h	 3p 89% (>98%)
3	FeCl_3	1 (CH_2Cl_2)	20	16h	 3p 38% (>98%)
4	FeCl_3	0.1 (CH_2Cl_2)	20	16h	-
5	AlCl_3	2 (CH_2Cl_2)	20	16h	 3p 18% (>98%)
6	CeCl_3	2 (CH_2Cl_2)	20	16h	-
7	$\text{BF}_3(\text{OEt})_2$	2 (CH_2Cl_2)	20	16h	-
8	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$	2 (CH_2Cl_2)	20	16h	-
9	$\text{Ce}(\text{OTf})_3$	2 (CH_2Cl_2)	20	16h	-
10	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	2 (CH_2Cl_2)	20	16h	-

Les résultats de cyclisation en présence d'acide de Lewis n'étant pas concluants, les conditions retenues pour effectuer la cyclisation intramoléculaire diastéréosélective sont l'acide triflique pur à -40°C pendant trente minutes. Le produit cyclique **2p** est ainsi obtenu avec un rendement de 71% et un excès diastéréoisomérique de 100% en faveur du produit *anti*.

Afin d'éliminer tout doute de substitution de type S_N2 mettant en œuvre une simple inversion de configuration lors de la cyclisation, les trois autres isomères de l'éphédrine ont été soumis aux conditions opératoires optimisées. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 31. La stéréochimie de l'alcool benzylique n'a pas d'influence sur la diastéréosélectivité de la réaction comme le montre la comparaison entre les entrées 2 et 3. Ces résultats confirment le passage par un mécanisme S_N1 et donc l'implication d'un carbocation benzylique. Dans les quatre cas la réaction conduit toujours au produit **2p** ou **2p'** de configuration *anti* avec une excellente diastéréosélectivité.

Tableau 31 Réaction de cyclisation sur les trois autres isomères protégés de l'éphédrine

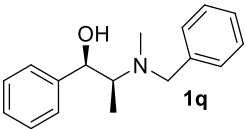
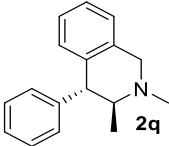
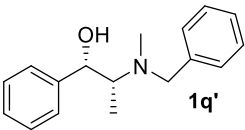
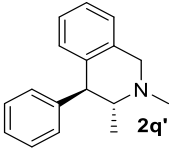
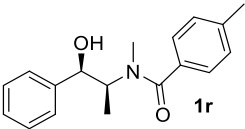
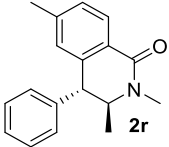
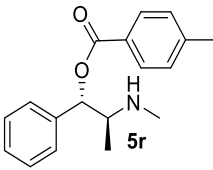
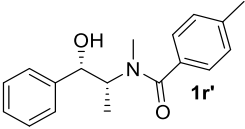
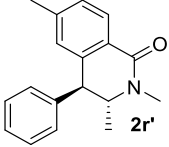
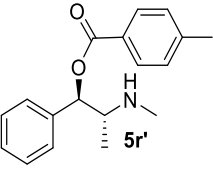
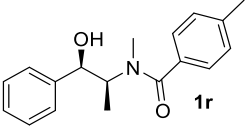
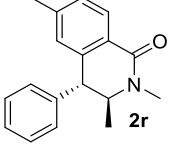
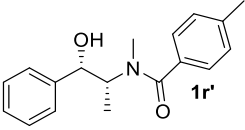
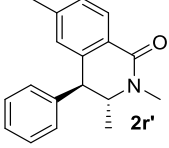
Entrée	Substrat	Conditions	Produits, rdt (ed)
1			 83% (>98%)
2		CF ₃ SO ₃ H pur -40°C, 30 min	 77% (>98%)
3			 88% (>98%)

3.2.1.2 Influence de la fonction sur la réaction de cyclisation intramoléculaire

L'influence de la fonction azotée liée au stéréocentre a été évaluée et les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 32. Tout d'abord la fonction amine a été testée, en utilisant comme substrat de départ l'éphédrine benzylée **1q** et **1q'**. Les produits cycliques **2q** et **2q'** ont bien été obtenus en présence d'acide triflique avec toujours une excellente diastéréosélectivité pour le produit *anti* (entrée 1 et 2). Ce résultat est en accord avec les données de la littérature.^{269,270} Les éphédrines tolylées **1r** et **1r'** ont ensuite été soumises aux mêmes conditions et dans ce cas, plusieurs produits ont été obtenus (entrée 3 et 4). Les produits cycliques **2r** et **2r'** et les produits secondaires benzoylés **5r** et **5r'**. Lorsque la même réaction est conduite dans le mélange HF/SbF₅ dont la très forte acidité va favoriser la formation du dication, seuls les produits cycliques **2r** et **2r'** sont obtenus avec un bon rendement et un

excès diastéréoisomérique supérieur à 98% à partir respectivement des substrats **1r** et **1r'** (entrée 5 et 6).

Tableau 32 Impact de la fonction azotée sur la réaction de cyclisation

Entrée	Substrats	Superacide	Produits, rdt (ed)
1	 1q	CF ₃ SO ₃ H	 2q 67% (>98%)
2	 1q'	CF ₃ SO ₃ H	 2q' 75% (>98%)
3	 1r	CF ₃ SO ₃ H	 2r 32% (>98%)
			 5r 28%(>98%)
4	 1r'	CF ₃ SO ₃ H	 2r' 69% (>98%)
			 5r' 14% (>98%)
5	 1r	HF/SbF ₅	 2r 83% (>98%)
6	 1r'		 2r' 77% (>98%)

Un mécanisme est proposé pour expliquer la formation du produit benzoylé **5r** (figure 167). Après protonation et déshydratation de l'amide **1r**, le dication généré présente un équilibre avec sa forme mono-cationique en conditions superacides. En effet, l'équilibre entre les formes neutres et protonées des fonctions amides a déjà été montré dans ces conditions.

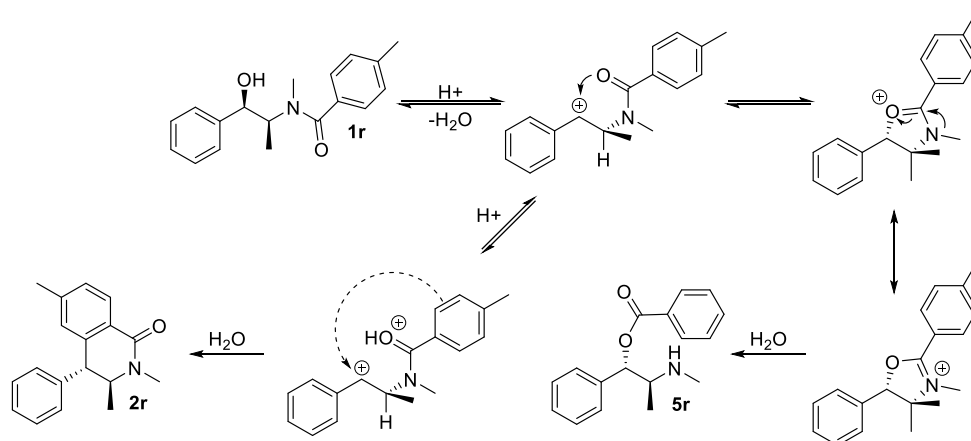


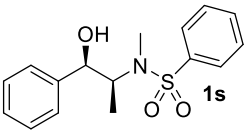
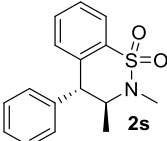
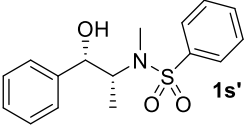
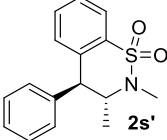
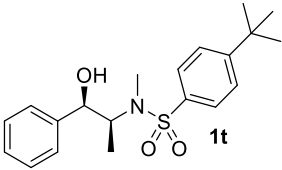
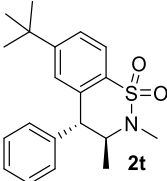
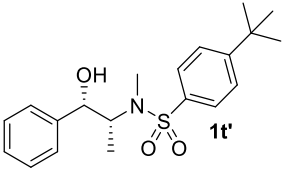
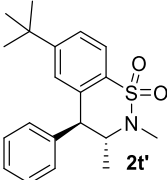
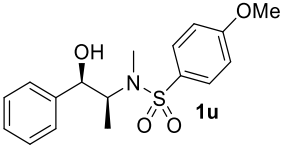
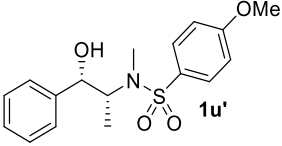
Figure 163 Mécanisme de formation des produits **2r** et **5r**

Sous forme neutre, le carbonyle de la fonction amide stabilise le cation par cyclisation intramoléculaire pour générer l'ion oxazolinium correspondant. Une telle cyclisation a déjà été observée au laboratoire.²³⁵ Après hydrolyse, l'ester correspondant **5r** est obtenu. Il est important de noter que dans ce cas, la réaction est également diastérosélective, laissant envisager l'implication d'une contrainte benzylique en solution.

3.2.1.3 Influence des substituants présents sur le motif benzènesulfonamide

Des substrats portant des motifs benzènesulfonyles substitués par des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs ont été soumis aux conditions superacides ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, -40°C , 30 minutes) afin d'évaluer les limites de la réaction. Lorsque qu'il y a absence de substituants (substrats **1s** et **1s'**) ou avec un groupement *tert*-butyle électrodonneur (substrats **1t** et **1t'**), la réaction conduit aux produits de cyclisation avec de très bons rendements comme le montre les résultats présentés dans le tableau 33. La substitution de l'aromatique par un groupement méthoxy ne permet pas d'obtenir les produits cycliques souhaités (entrées 5 et 6). Dans ce cas, le substituant méthoxy est certainement protoné en milieu superacide et agit comme un groupement électroattracteur dans ces conditions.

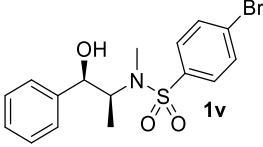
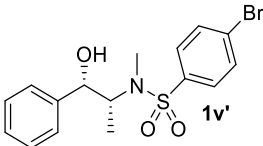
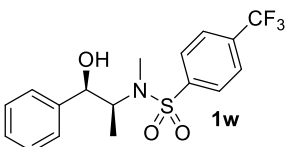
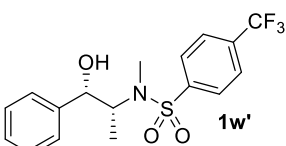
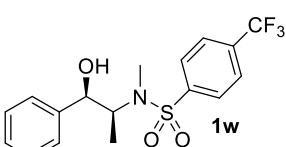
Tableau 33 Influence de substituants électrodonneurs sur la réaction de cyclisation

Entrée	Substrat	Produits, Rdt (ed)
1		 63% (>98%)
2		 48% (>98%)
3		 90% (>98%)
4		 87% (>98%)
5		-
6		-

Lorsque le benzènesulfonamide est substitué par un atome de brome, la réaction conduit principalement à une dégradation issue de la coupure de la liaison N-S (entrées 1 et 2, tableau 34). En effet, l'analyse des bruts réactionnels a permis de révéler la présence d'acide *p*-substitué benzènesulfonique et d'éphédrine déprotégée. Un comportement analogue est observé quand l'aromatique est substitué par un groupement électroattracteur CF₃ (entrées 3 et 4).

Afin d'augmenter l'électrophilie du carbocation benzylique formé, la réaction a donc été conduite avec le substrat **1w** dans le milieu HF/SbF₅ (21,6 mol% SbF₅). Mais dans ces conditions, l'éphédrine-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonamide **1w** conduit à un mélange complexe.

Tableau 34 influence de substituants électroattracteurs sur la réaction de cyclisation

Entrée	Substrat	Produits, Rdt (de)
1	 1v	-
2	 1v'	-
3	 1w	-
4	 1w'	-
5	 1w	~*

*Réaction en présence de HF/SbF₅ (21,6 mol% SbF₅)

Les éphédrines naphthalène-1-sulfonamide ont ensuite été testées. Le substrat **1x** a été soumis aux conditions superacides (tableau 35) et un produit inédit à sept chaîons **5x** a été obtenu (entrée 1). Il est important de noter que cette cyclisation est également stéréospécifique, le substrat **1x'** conduisant exclusivement à la formation du seul isomère *anti* **5x'** (entrée 2). Ici, l'effet désactivant de groupement sulfonamide appauvrit certainement en électrons la position en ortho de la fonction. Quand la cyclisation en méta des motifs benzène n'est pas observée à partir des benzènesulfonamides, ici le motif naphthalène permet une cyclisation plus favorable en position 9. Cet effet pourrait être renforcé par la protonation de la fonction sulfonamide et par la formation du dication. Afin de vérifier l'hypothèse de l'influence de la protonation du sulfonamide sur la régiosélectivité de la cyclisation intramoléculaire, l'éphédrine naphthalène-1-sulfonamide **1x** a été soumise à réaction en présence de FeCl₃. Dans ces conditions, le produit cyclique à 6 chaîons **2x** attendu est bien obtenu avec un bon rendement confirmant notre hypothèse (entrées 3 et 4)

Tableau 35 Réaction de naphthalène-1-sulfonamide

Entrée	Substrat	Condition	Produit, Rdt, (ed)
1		CF ₃ SO ₃ H pur -40°C, 30 min	 82% (>98%)
2		CF ₃ SO ₃ H pur -40°C, 30 min	 75% (>98%)
3		FeCl ₃ (2eq.) CH ₂ Cl ₂ , 20°C, 16 h	 78% (>98%)*
4		FeCl ₃ (2eq.) CH ₂ Cl ₂ , 20°C, 16 h	 80% (>98%)*

3.2.1.1 Etude mécanistique

Afin d'expliquer la diastéréosélectivité de la réaction, une étude mécanistique a été effectuée. Les intermédiaires réactionnels ont été analysés par RMN *in situ* à basse température. De plus, les structures et les déplacements chimiques des ions obtenus ont pu être confirmés par calculs théoriques. Des expériences NOESY ont également été effectuées afin de voir les éventuelles interactions caractéristiques de la contrainte benzylique sur les dications étudiés.

Afin de d'éviter tout piégeage du carbocation benzylique et ainsi faciliter son observation, la (1*R*,2*S*)-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonamide éphédrine a été choisie comme substrat modèle pour les analyses par RMN *in situ* à basse température. En effet, ce substrat ne donne pas le produit cyclique dans les conditions de cyclisation, seule la dégradation du produit est observée. Il est possible que l'espèce polyprotonée se forme dans le milieu mais que l'électrophilie du carbocation benzylique ne soit pas suffisante pour qu'il soit attaqué par l'aromatique désactivé par un groupe trifluorométhyle, la dégradation du substrat n'ayant lieu qu'à l'hydrolyse basique du mélange réactionnel. Le substrat a été analysé dans les conditions utilisées habituellement (HF/SbF₅, 21,6 mol%, -35°C).

La (1*R*,2*S*)-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonamide éphédrine **1w** a donc été dissoute dans HF/SbF₅ à -40°C puis le mélange obtenu a été analysé en RMN. Le spectre RMN ¹H (figure 165) montre la présence

de plusieurs signaux caractéristiques du dication ammonium-carbénium : un doublet d'intensité 1H à 8,14 ppm avec une constante de couplage $^3J_{H-H}$ de 9,7 Hz caractéristique du carbocation benzylique, un signal large d'intensité 1H à 6,41 ppm attribué au proton de protonation de l'azote du sulfonamide, signal ne donnant aucune corrélation en HSQC. En effet, Gillespie et Birchall ont montré que les *N*-méthylsulfonamides étaient *N*-protonés en présence d'acide fluorosulfurique ($H_0 = -15$) donnant un signal vers 7,8 ppm pour le proton de protonation de l'azote.²⁸¹ Le spectre montre également la présence d'un doublet d'intégration 3H à 1,81 ppm ($^3J_{H-H} = 4,5$ Hz) attribué au méthyle présent sur l'ammonium.

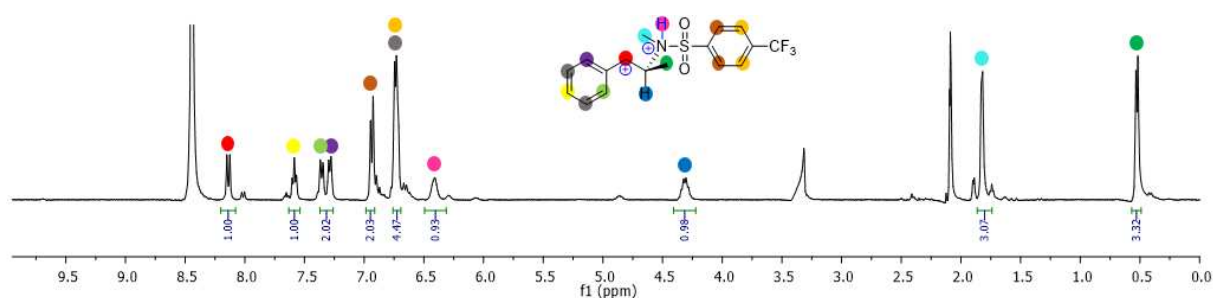


Figure 164 Spectre RMN 1H in situ de la (1R,2S)-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonamide éphédrine **1w** en conditions superacides

Le spectre RMN ^{13}C confirme la formation du carbocation benzylique grâce au signal caractéristique très déblindé à 198,5 ppm et le signal à 59,3 ppm attribué au méthylène compris entre le carbocation et l'ammonium (figure 166). La répartition des signaux attribués au phényle est similaire à celle observée précédemment pour le dication de l'éphédrine justifiant sa participation à la stabilisation du carbocation par délocalisation électronique.

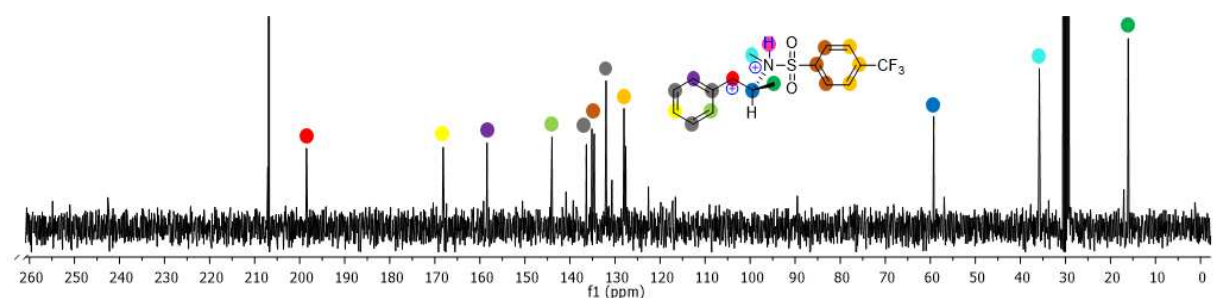


Figure 165 Spectre RMN ^{13}C in situ de la (1R,2S)-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonamide éphédrine **1w** en conditions superacides

Des expériences NOESY (spectre dans la partie expérimentale) effectuées dans les mêmes conditions ont permis de révéler des interactions longues distances entre l'hydrogène lié au carbocation benzylique et l'un des hydrogènes du cycle aromatiques et le méthyle du carbone asymétrique. Une corrélation a également été observée entre l'hydrogène du stéréocentre et un hydrogène en position ortho du groupement phényle. Ces résultats confirment l'implication d'une forme contrainte, stable et observable, d'un dication respectant la contrainte 1,3-benzylique (figure 167).

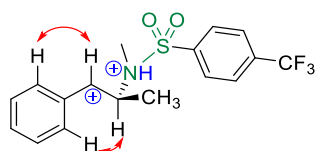


Figure 166 Principales corrélations NOESY observées pour le dication et spectre NOESY obtenues

Ces différentes études RMN *in situ* à basse température permettent de postuler le mécanisme suivant (figure 168). L'éphédrine tosylée **1p** subit une diprotonation, puis une déshydratation pour donner le dication **A**. Celui-ci adopte une conformation bloquée respectant la contrainte 1,3-benzylique limitant la rotation autour de l'axe C⁺-C*. Dans cette conformation, l'aromatique du sulfonamide est orienté vers l'arrière du plan de la molécule et l'attaque nucléophile de celui-ci se fait sur la face si du carbocation pour donner l'ion **B**. A basse température, l'ion **B** est stable et conduit après hydrolyse au produit **2p**. A plus haute température, l'ion arénium s'isomérise en un ion **C** certainement plus stable, précurseur du produit **3p**.

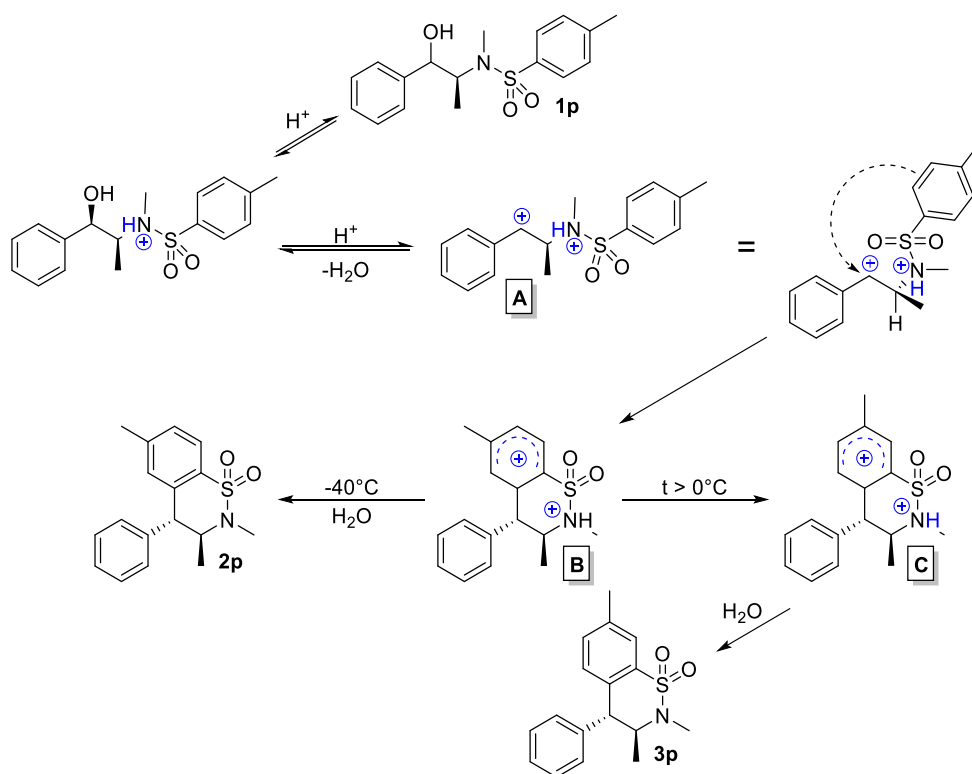


Figure 167 Mécanisme de la cyclisation diastéréosélective via un dication chiral

4. Application : Synthèse d'un réactif chiral de fluoration électrophile

La synthèse sélective de molécules fluorées est un challenge important en chimie organique. Ce sujet a reçu de nombreuses attentions du fait de l'utilisation des composés organofluorés dans une large variété de disciplines. Comme présenté dans l'introduction, il existe trois types de réactions de

fluoration, la fluoration électrophile, nucléophile et radicalaire. Une brève introduction sur la fluoration électrophile et particulièrement à l'aide de réactif de fluoration de types N-F est proposée ci-après.^{110,282,283}

4.1 Réactifs de fluoration électrophiles de type N-F

Dans les réactions de fluoration électrophile, le substrat se comporte comme un nucléophile alors que l'électrophile est le réactif qui va délivrer un équivalent de «F⁺». Le nucléophile peut prendre la forme d'un carbanion (réactif de Grignard), une insaturation riche en électrons (aromatique, alcène, alcyne) ou un substrat portant une liaison labile et nucléophile (Figure 169).

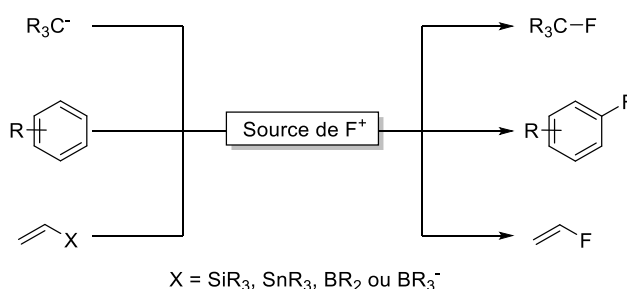


Figure 168 Différentes sources de nucléophiles conduisant aux produits fluorés en présence d'une source de fluor électrophile

Il existe de nombreuses sources de fluor électrophile, les premiers travaux ont été effectués avec du fluor élémentaire (F₂) ou des réactifs portant une liaison O-F (CF₃OF, HOF ou CsSO₄F).^{284,285} Mais malgré la réactivité importante de ces réactifs, la mauvaise sélectivité et l'absence de source commerciale pour beaucoup d'entre eux ont limité leurs applications et le développement de cette chimie. L'avancée la plus importante dans ce domaine a très certainement été la découverte d'une nouvelle classe de réactifs stables et commercialisables portant une liaison N-F. De nombreux réactifs ont été développés, les plus importants sont représentés sur la figure 170 : Le NFPy (N-fluoropyridinium) développé par Umemoto,²⁸⁶ le NFSI (N-fluorobenzènesulfonimide) reporté par Differding et ses collaborateurs,²⁸⁷ le Selectfluor® (1-chlorométhyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octane bis(tétrafluoroborate)) dont la découverte est attribuée à Eric Banks²⁸⁸ et le Accufluor® (1-fluoro-4-hydroxy-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octane bistétrafluoroborate)) développé par Stavber et ses collaborateurs.²⁸⁹

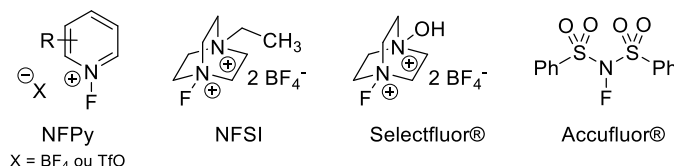


Figure 169 Structure des principaux réactifs de fluoration électrophile

La recherche dans ce domaine est très active et depuis 2005, cinq nouveaux réactifs de fluoration électrophiles ont été développés. Stuart et ses collaborateurs ont reporté le fluoroiodane, un réactif

électrophile à base d'iode hypervalent,²⁹⁰ Shibata a décrit un nouveau NFSI possédant des aromatique encombré (NFBSI) et Yang a, quant à lui, synthétisé une version fluorée sur les groupements aromatiques du NFSI, le 4,4'-DiF-NFSI.^{291,292} Gouverneur, Shibata et leurs collaborateurs ont travaillé sur la synthèse d'analogues chiraux des réactifs de fluoration connu (NFSI et Selectfluor®) pour réaliser des réactions de fluoration énantiosélectives (figure 171).^{293,294}

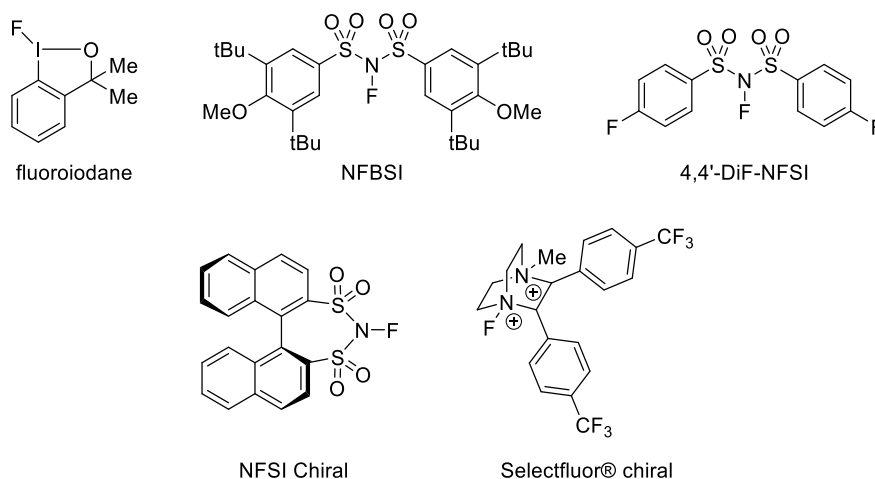


Figure 170 Structure des nouveaux réactifs de fluoration électrophile synthétisés depuis 2005

4.2 Réactifs de fluoration électrophile énantiosélective de type N-F

Il existe de nombreuses méthodes de synthèse énantiosélective faisant appel aux réactifs de fluoration électrophile. L'utilisation de catalyseurs métalliques chiraux pour la fluoration énantiosélective de 1-3-dicarbonyle ou l'utilisation d'organocatalyseurs de type pyrrolidines ou imidazolidinones, permettant la fluoration énantiosélective de cétones ou d'aldéhydes, donnent d'excellents résultats avec de très bon excès énantiomériques. Ces méthodes ne seront pas abordées dans cette partie qui sera consacrée aux réactifs chiraux de fluoration électrophile. La première réaction de fluoration électrophile énantiosélective développée en 1988 par Differding et ses collaborateurs a été effectuée en présence d'un dérivé *N*-fluorosultame fluoré du camphre (figure 172).²⁹⁵

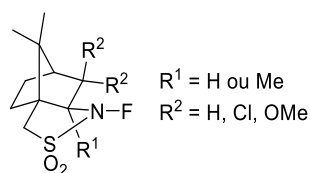


Figure 171 Structure du dérivé *N*-fluorosultame fluoré du camphre

La fluoration d'énol issu de cétone, d'ester ou de β -céto ester a permis la formation de produits α -fluorés avec des rendements modestes et des excès énantiomériques compris entre 10 et 75% (figure 173).

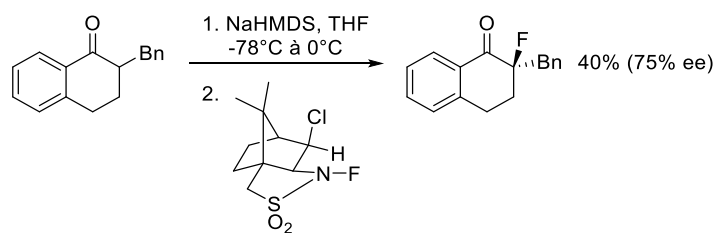


Figure 172 Fluoration d'énol en présence de *N*-fluorosultame fluoré du camphre

Ces résultats préliminaires ont motivé de nombreuses équipes de recherche sur ce sujet et de nouveaux réactifs de fluoration chiraux ont vu le jour. Takeuchi et ses collaborateurs ont tout d'abord synthétisé des *N*-fluorosulfonamides acycliques (figure 174). Toutefois, ces réactifs ont donné de mauvais résultats avec des rendements et des excès énantiomériques inférieurs à 50% lors de réactions de fluoration d'énolates.²⁹⁶

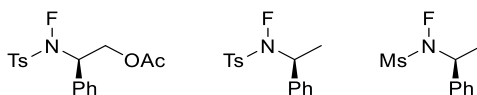


Figure 173 *N*-fluorosulfonamides acycliques synthétisés par Takeuchi

Les auteurs ont donc changé de stratégie en effectuant la synthèse d'analogues cycliques de leurs *N*-fluorosulfonamides, la contrainte supplémentaire apportée par le cycle devrait favoriser l'attaque sélective du réactif de fluoration. Le *N*-fluorosulfonamide cyclique synthétisée a été testé en fluoration électrophile sur des arylcétone et d'excellentes énantiosélectivités ont été obtenues avec de bons rendements (figure 175).²⁹⁷

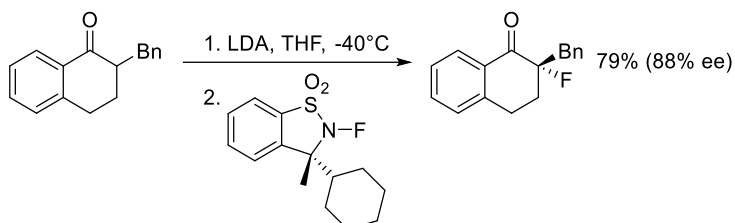


Figure 174 Fluoration d'énol en présence d'un *N*-fluorosulfonamide cyclique

D'autres réactifs cycliques ont été synthétisés par le groupe de Takeuchi, des analogues cycliques à six chaînons et des composés spiro-*N*-fluorosulfonamides donnant des résultats similaires (figure 176).^{298,299}

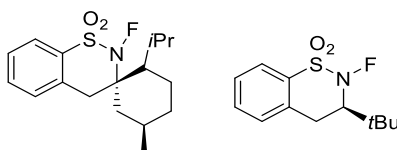


Figure 175 Exemple de structure de *N*-fluorosulfonamides synthétisés par le groupe de Takeuchi

Malgré des résultats encourageants, peu de recherche sur de nouvelles structures de ce type ont été reportées du fait de la concurrence avec les réactions catalysées par des métaux ou organocatalysées présentant de fortes énantiosélectivités.³⁰⁰

4.3 Mécanisme de la fluoration électrophile

Pour résumer la fluoration électrophile, l'écriture de « F⁺ » est commune dans la littérature bien que ce soit par abus de langage. En effet, l'ion fluoronium ne peut être impliqué dans ce genre de réaction à cause de son enthalpie molaire de formation beaucoup trop élevée (≈1500 kJ.mol⁻¹).³⁰¹ Depuis la découverte de la fluoration électrophile, son mécanisme a été sujet à de nombreuses controverses. Il existe en effet deux mécanismes possibles. Le premier implique une S_N2 classique, le nucléophile va venir attaquer directement l'atome de fluor (équation 1, figure 177). Le deuxième mécanisme implique un transfert mono-électronique (SET) suivi d'une recombinaison rapide du radical dérivé du nucléophile et du radical anion provenant du réactif F-X. L'atome de fluor est ainsi transféré sur le nucléophile laissant le résidu X sous forme d'anion (équation 2, figure 177).

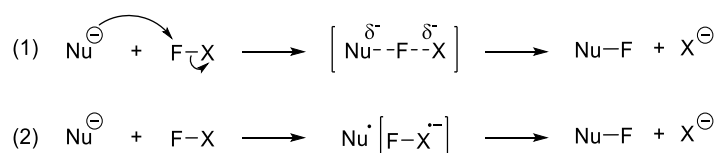


Figure 176 Mécanismes possibles de la fluoration électrophile

Une grande variété de substrats a été testée avec différents réactifs de fluoration, cependant la question du mécanisme impliqué dans la réaction est restée longtemps sans réponse. La spectrométrie de masse a permis de révéler des intermédiaires radicalaires dans certaines réactions en présence de Selectfluor® alors que d'autres expériences mettant en compétition le mécanisme S_N2 et SET montrent que seul le produit issu de la S_N2 est isolé.^{302,303} Il est possible que le mécanisme de fluoration du substrat soit influencé par la nature du substrat et donc que différents substrats soit fluorés par des mécanismes différents.

4.4 Synthèse de composés N-F chiraux issus des réactions de cyclisation en milieu superacide

Grâce à une collaboration avec Graham Sandford de l'université de Durham spécialiste dans l'utilisation du difluor,³⁰⁴ deux sulfonamides secondaires chiraux **y** et **y'** (figure 175) ont été synthétisés pour être N-fluorés en présence de fluor élémentaire. Les expériences ont été réalisées en Angleterre, dans le laboratoire de chimie organique de l'université de Durham, sur un montage spécifique dédié à ces réactions très particulières.

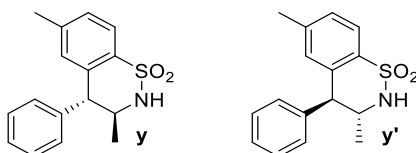
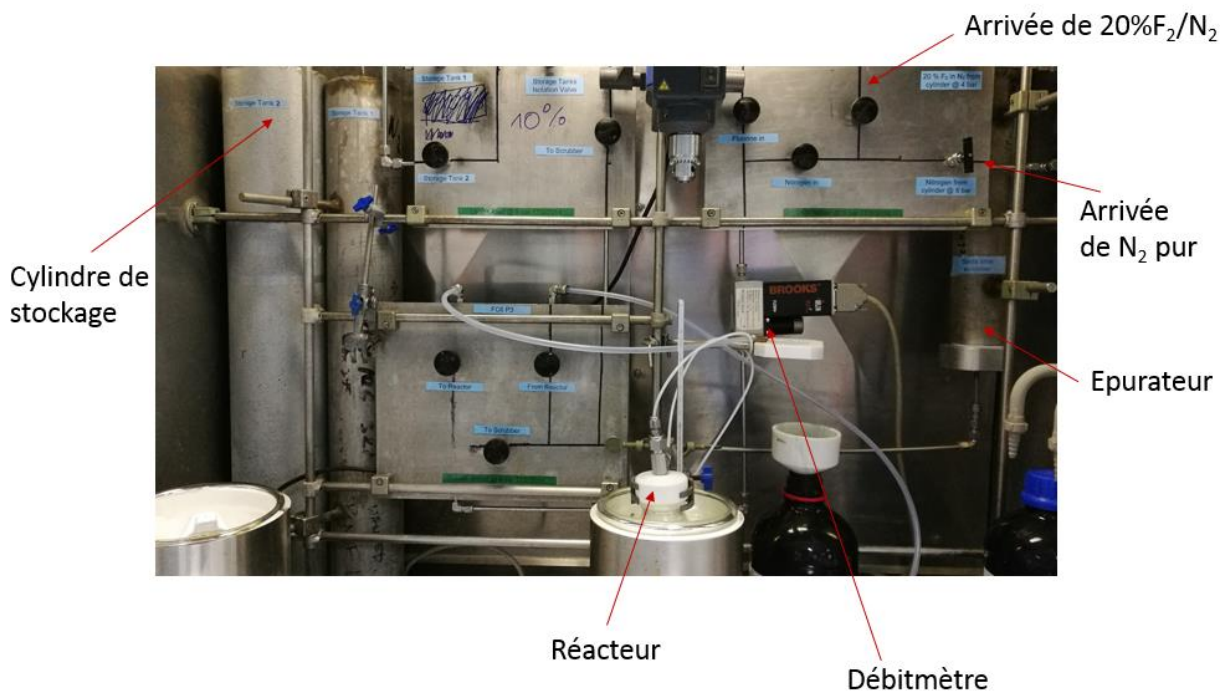


Figure 177 Structure des sulfonamides secondaires chiraux synthétisés

4.4.1 Description du montage

Le difluor, dilué à 20% volumique dans du diazote, est conservé dans une bouteille (B50). Il peut être utilisé directement ou être redilué dans un cylindre de stockage. Que ce soit sur la ligne principale de F_2 ou à partir du cylindre de stockage, le débit de gaz est contrôlé par un débitmètre, ce qui permet de contrôler la quantité (nombre d'équivalents) de difluor utilisé lors de la réaction. Une fois injecté dans le réacteur, le gaz va buller dans un solvant, sous agitation magnétique, contenant le substrat puis l'excès de F_2 est éliminé en passant par une série d'épurateurs (figure 179).



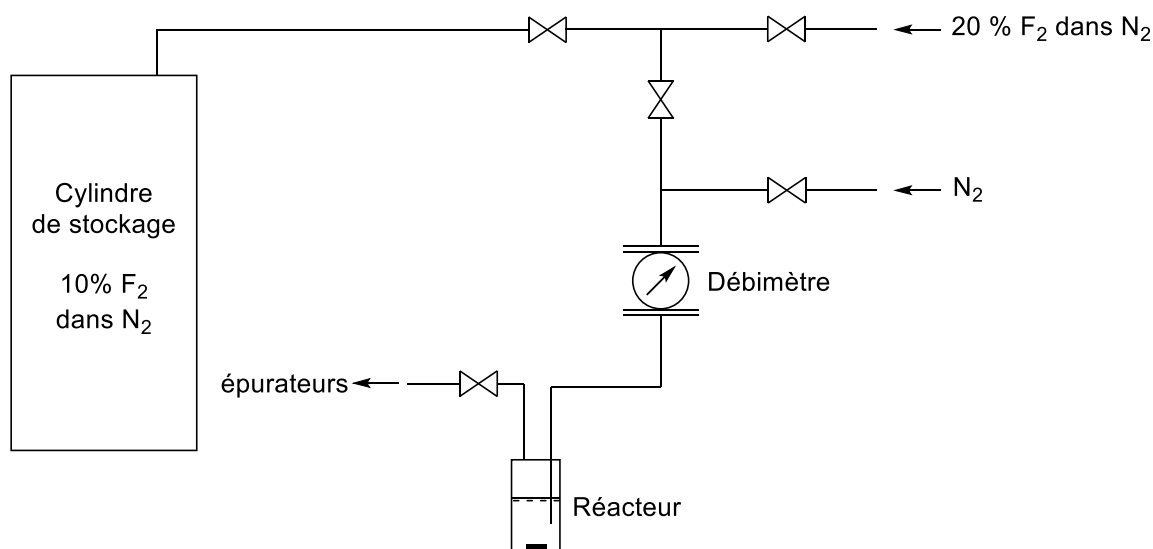


Figure 178 Schéma du montage utilisé pour les réactions de fluoration en présence de difluor

4.4.2 Conditions de fluoration

Le sulfonamide **y** est dissout dans de l'acétonitrile refroidie à -40°C , du fluorure de sodium, permettant le piégeage du HF produit pendant la réaction, est ajouté. Puis sous agitation, du mélange 10% F_2/N_2 est mis à buller dans le réacteur pendant 30 minutes à un débit de 5 mL/min en maintenant la température à -40°C . Dans ces conditions les deux composés N-F **y_F** et **y'_F** ont pu être isolés avec des rendements respectifs de 90% et 88% avec des traces non séparables de produits issus d'une fluoration aromatique (tableau 35).

Tableau 36 Réaction de fluoration des benzènesulfonamides chiraux

Substrat	Conditions	Produit, rdt, (de)
 	10% F_2/N_2 5 mL/min ACN, -40°C , 30 min	90% (>99%) 88% (>99%)

4.4.3 Mécanisme de la N-fluoration

Il existe deux mécanismes possibles expliquant la formation du produit N-fluoré, un procédé électrophile dû à la polarisation de la liaison F-F dans l'acétonitrile (équation 1, figure 180) mais la faible nucléophilie du sulfonamide serait plus en accord avec un mécanisme radicalaire (équation 2,

figure 180). Le choix du mécanisme reste peu clair et dans la littérature, les deux sont généralement postulés.³⁰⁵

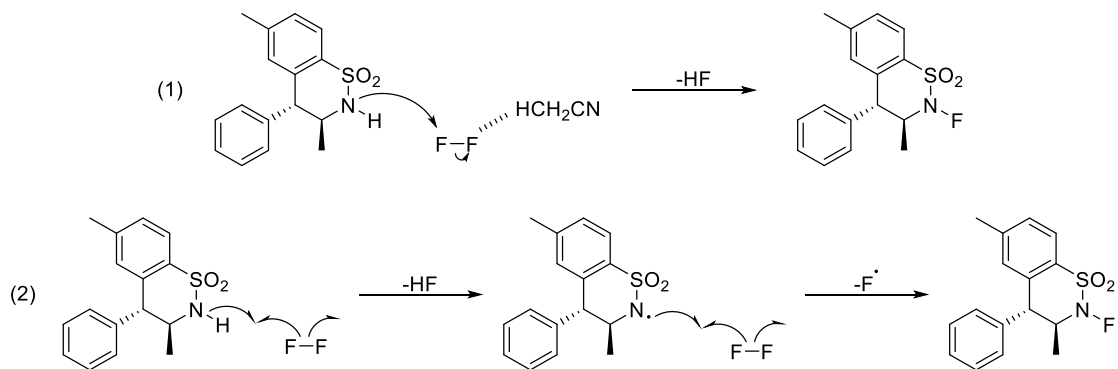


Figure 179 Mécanisme de fluoration électrophile (1) et radicalaire (2)

4.5 Réaction test

Les deux composés synthétisés y_F et y_F' ont ensuite été testés comme réactifs chiraux de fluoration électrophile énantiosélective (tableau 37). La tétralone-2-carboxylate a été choisie comme substrat modèle et celle-ci a tout d'abord été fluorée dans des conditions classiques en présence de NaH et de Selectfluor®, le produit fluoré a pu être isolé et analysé en HPLC chirale donnant deux pics correspondants au mélange racémique des deux énantiomères fluorés. Les sulfonamides NF chiraux ont ensuite été testés dans les mêmes conditions. Dans les deux cas, un faible excès énantiomérique est observé (30%) et la configuration du réactif influence la configuration du substrat obtenu. Ces deux résultats obtenus après un seul essai sont encourageants. Dans l'avenir, la conception d'autres réactifs, notamment en substituant le méthyle par des substituants plus encombrants, afin d'augmenter l'énantiosélectivité de la réaction sera envisagée.

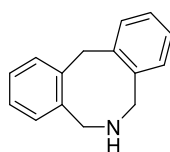
Tableau 37 Evaluation des réactifs y_F et y_F'

Substrat	Réactif	conditions	Produits, rdt, (ee)
			 88% (0%)
		NaH THF, 0°C, 1h	 99% (30%)
			 95% (30%)

5. Application : Synthèse d'analogues chiraux de dibenzoazocine incorporant une fonction sulfonamide

5.1 Les dibenzoazocines

Les dibenzoazocines sont des systèmes tricycliques dont la structure générique est présentée sur la figure 181. Des études ont débuté sur ces composés dans les années soixante où Pala et ses collaborateurs ont effectué la synthèse de nombreux dérivés de dibenzoazocine et dont les propriétés pharmacologiques ont également été mesurées.



5,6,7,12-tétrahydrodibenzo[c,f]azocine

Figure 180 Structure type d'une dibenzoazocine

La synthèse utilise le bis(2-(bromométhyl)phényl)méthane comme substrat de départ qui après réaction avec la benzylamine conduit à la dibenzoazocine protégée. La déprotection permet d'obtenir la dibenzoazocine libre avec un rendement global de 52%. Les auteurs ont également montré qu'après fonctionnalisation de l'amine un large panel de dibenzoazocines peut être obtenu (figure 182).³⁰⁶

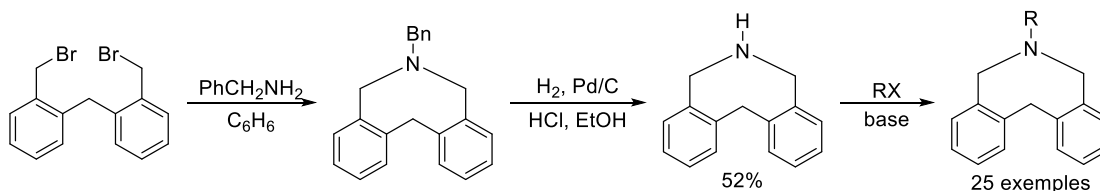


Figure 181 Synthèse de dibenzoazocines développée par le groupe de Pala

Les auteurs ont ensuite effectué différents tests pharmacologiques sur des souris. Une petite partie des résultats obtenus sont présentés dans le tableau 38. La plupart des molécules testées présentes un effet sur le système nerveux central (CNS), mesuré par la diminution de la mobilité de la souris dû à la diminution du tonus musculaire. Cette diminution s'est révélée supérieure à celle obtenue avec le méprobamate, un ancien médicament commercialisé pour ses propriétés myorelaxantes (relâchement musculaire) et anxiolytiques. Les différents substrats ont également montré des propriétés analgésiques, mesurées par le temps de réaction des souris à la chaleur et les valeurs obtenues sont pour la plupart supérieures à celles obtenues pour la phénylbutazone, un anti-inflammatoire. L'ensemble des substrats testés ont également montré une bonne inhibition des spasmes chez la souris après administration d'histamine.³⁰⁷

Tableau 38 Résultats des tests pharmacologiques pour une série de dibenzoazocine

Entrée	R	CNS	Analgésique	Antihistaminique
		Diminution de la mobilité (%)	Augmentation du temps de réaction (%)	Inhibition des spasmes (%)
1	C ₂ H ₅	71	74	97
2	<i>n</i> -C ₃ H ₇	79	44	100
3	<i>i</i> -C ₃ H ₇	70	87	22
4	1-méthyl-3-pipéridylméthyl	82	79	69
5	2-(1-méthyl-2-pipéridyl)éthyl	74	74	40
6	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₃	81	94	64
	Méprobamate	50		
	Phénylbutazone		61	

Malgré ces résultats très prometteurs, l'étude des dibenzoazocines est peu représentée dans la littérature. Dans les années 80, Le groupe de Takayama a reporté l'utilisation d'acide perchlorique et d'acide trifluorométhanesulfonique pour effectuer la synthèse de la méthanodibenzoazocine, un analogue de la dibenzoazocine présentant un pont méthylène entre l'azote et le carbone dibenzyle.³⁰⁸

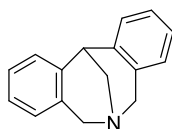
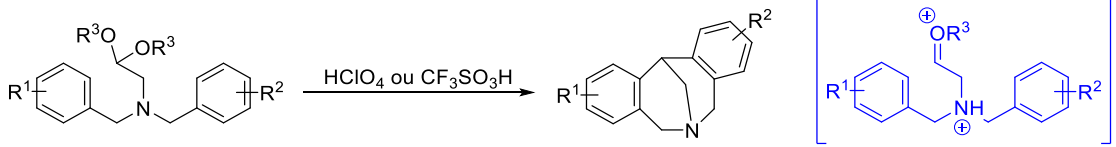


Figure 182 Structure de la 7,12-dihydro-5H-6,12-méthanodibenzo[c,f]azocine

Après protection du 2-(dibenzylamino)acétaldéhyde en acétal, le substrat activé en milieu acide va subir deux réactions de Friedel-Craft intramoléculaires pour former le composé tétracyclique. La réaction est très performante et fonctionne même en présence d'aromatiques désactivés par des groupements électroattracteurs (tableau 39). Même si les auteurs ne mentionnent pas d'activation particulière, une telle réactivité dans des conditions d'acidité forte permet de postuler l'implication d'une espèce dicationique.

Tableau 39 Synthèse de méthanodibenzoazocines en présence d'acides forts et intermédiaire dicationique pouvant être impliqué



R ¹	R ²	R ³	HClO ₄ rdt (%)	CF ₃ SO ₃ H rdt (%)
4-Br	4-Br	Me	89	92
4-Cl	4-Cl	Me	74	93
H	4-NO ₂	Me	0	81
4-NO ₂	Cl	Et	0	73

Les méthanodibenzoazocines ont généré beaucoup d'intérêt. En effet, ils sont de potentiels intermédiaires pour la synthèse de nombreux alcaloïdes tels que l'argemonine, la thalidine et l'isopavine. Hanessian et ses collaborateurs sont les premiers à réaliser la synthèse de méthanodibenzoazocines de façon diastéréosélective. Vu en perspective, la molécule adopte une topologie particulière et l'ajout d'un centre asymétrique en position C13 va selon sa configuration influencer l'équilibre des invertomères de l'azote en favorisant celui possédant le moins de contraintes stériques et donc influencer directement la diastéréosélectivité de la deuxième cyclisation intramoléculaire (figure 184).³⁰⁹

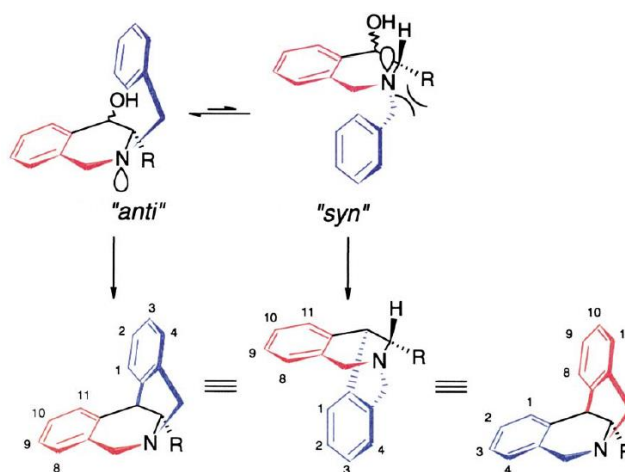


Figure 183 Equilibre des différents invertomères de l'azote orientant la réaction de cyclisation

Pour vérifier cette hypothèse, les auteurs ont synthétisé un substrat de départ asymétrique possédant un cycle aromatique riche en électrons et un deuxième pauvre en électrons. Le substrat, en présence de trichlorure d'aluminium à -78°C, va conduire au produit issu d'une première cyclisation de Friedel-Craft intramoléculaire où, dans les conditions utilisées, seul le cycle aromatique riche en électrons va pouvoir réagir. Le produit issu de la mono cyclisation est ensuite réengagé en présence d'AlCl₃ à

température ambiante conduisant à la méthanodibenzoazocine avec une diastéréosélectivité moyenne quand le centre stéréogène porte un méthyle. Avec un groupement isopropyle beaucoup plus encombrant, l'excès diastéréoisomérique atteint 92% (figure 185).

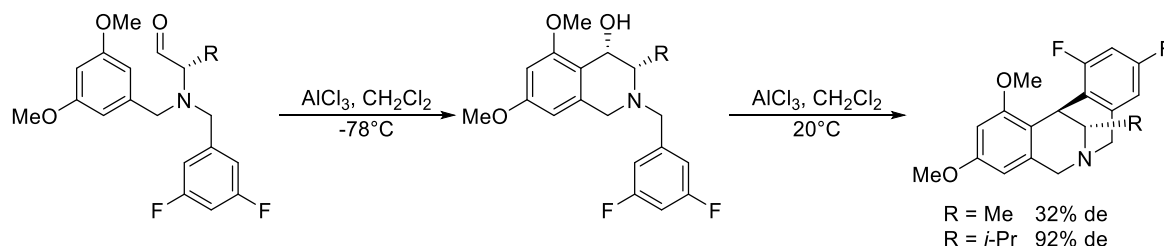


Figure 184 Réaction de cyclisation diastéréosélective développée par le groupe d'Hanessian

Hanessian et ses collaborateurs ont utilisé ces méthanodibenzoazocines chirales pour effectuer la synthèse de dérivé d'isopavine ayant des propriétés mimétiques de la morphine (figure 186).^{310,311}

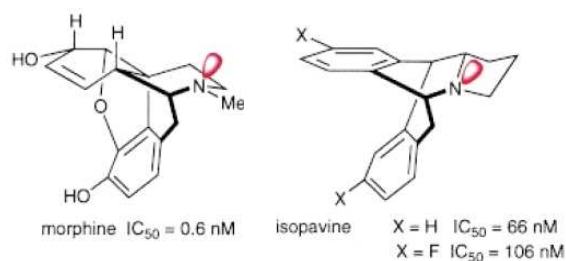


Figure 185 Structure en trois dimensions de l'isopavine et de la morphine ainsi que leurs IC_{50} respectives

5.2 Analogues sulfonamides de méthanodibenzoazocines : dioxyde de méthanodibenzothiazocines

Il existe dans la littérature un seul exemple d'analogue sulfonamide de méthanodibenzoazocine. Ganguly et ses collaborateurs ont mis en évidence, lors de leurs recherches sur la synthèse de sulfonamides à sept chaînons par cyclisation radicalaire, un produit secondaire de type méthanobenzothiazocine. Les rendements des produits obtenus sont très faibles et les auteurs n'ont pas cherché à optimiser la réaction (figure 187).

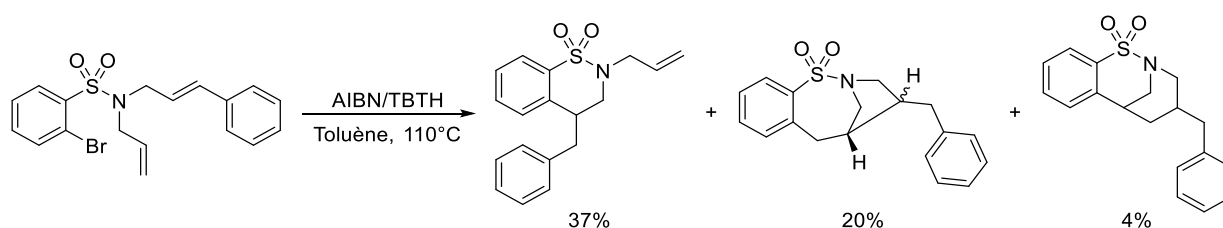


Figure 186 Synthèse développée par Ganguly donnant des analogues sulfonamides de méthanodibenzoazocine

5.2.1 Synthèse de méthanolodibenzothiazocines chirales en milieu superacide

Inspiré des travaux de Takayama présentés précédemment sur la synthèse de méthanolodibenzoazocine en milieu acide, un schéma rétrosynthétique a été proposé. Après benzylation et tosylation puis oxydation de la noréphédrine, l'aminocétone protégée (cathinone) obtenue devrait conduire, après double cyclisation intramoléculaire en milieu superacide, au dioxyde de méthanolodibenzothiazocine avec un éventuel contrôle de la diastéréosélectivité (figure 188). La synthèse des divers substrats de départ est décrite dans la partie expérimentale.

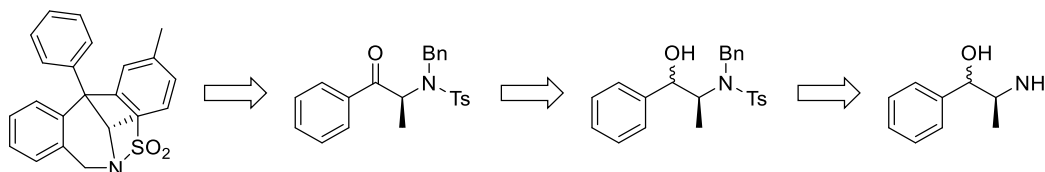
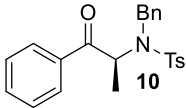
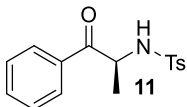
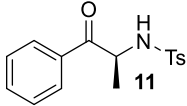
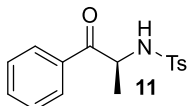
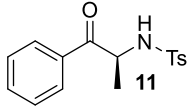
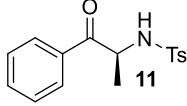
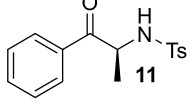


Figure 187 Schéma rétrosynthétique de la synthèse du dioxyde de méthanolodibenzothiazocine chiral

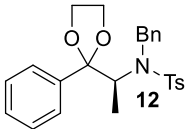
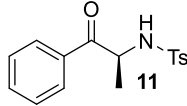
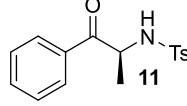
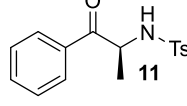
Les résultats obtenus pour la cathinone protégée sont présentés dans le tableau 40. Tout d'abord, les conditions de cyclisation choisies précédemment pour la synthèse des sulfonamides cycliques ont été testées mais seul le produit issu de la débenzylation du substrat de départ est observé. Afin d'augmenter la réactivité, la température de la réaction a été augmentée. A 0°C, le produit de débenzylation est toujours obtenu avec une diminution du rendement. Un test a ensuite été réalisé à 100°C conduisant à la dégradation complète du substrat. La réaction a également été conduite dans le mélange HF/SbF₅ et quel que soit le temps de réaction ou la température seul le produit débenzylé est observé dans le brut réactionnel. Ce produit est aussi observé lorsque la cathinone est engagée en réaction en présence de FeCl₃ à température ambiante avec une conversion complète après 1h30 de réaction.

Tableau 40 Essais de cyclisation en conditions acides de la cathinone protégée

Substrat	Conditions	Produits, Rdt, (Conversion)
 10	CF ₃ SO ₃ H, -40°C, 30 min	 11 95%
	CF ₃ SO ₃ H, 0°C, 30min	 11 78%
	CF ₃ SO ₃ H, 100°C, 30 min	-
	HF/SbF ₅ (21,6 mol% SbF ₅), -40°C, 30 min	 11 (100%)
	HF/SbF ₅ (21,6 mol% SbF ₅), 0°C, 30 min	 11 (100%)
	HF/SbF ₅ (21,6 mol% SbF ₅), 0°C, 24 h	 11 (100%)
	FeCl ₃ (2 eq dans CH ₂ Cl ₂), 20°C, 1,5 h	 11 (100%)

Ces premiers résultats montrent que l'ion carboxonium formé après protonation de la cathinone n'est pas assez réactif pour subir l'attaque nucléophile de l'aromatique. L'acétal de la cathinone a été soumis aux mêmes conditions. Que ce soit en présence d'acide triflique, de mélange HF/SbF₅ ou de FeCl₃, seule la cathinone débenzylée a été observée (tableau 41).

Tableau 41 Essai de cyclisation sur l'acétal de la cathinone protégée

Substrat	Conditions	Produits, Rdt, (conversion)
 12	CF ₃ SO ₃ H, -40°C, 1h	 11 46%
	HF/SbF ₅ (21,6mol% SbF ₅), 0°C,30min	 11 (100%)
	FeCl ₃ (2 eq dans CH ₂ Cl ₂), 20°C, 3h	 11 (100%)

L'ensemble de ces résultats indiquent l'impossibilité d'obtenir le composé polycyclique dans ces conditions. Dans l'avenir, une nouvelle stratégie pourrait être employée. En s'appuyant sur les travaux de Kihara et Kobayashi,³¹²⁻³¹⁴ une réaction de Barbier modifiée en présence de butyllithium permettrait d'effectuer la première cyclisation qui conduirait à un alcool benzylique cyclique similaire au substrat de départ utilisé lors des réactions de cyclisation diastéréosélective sur les éphédrines. Ce substrat serait ensuite soumis aux conditions superacides qui après réaction de cyclisation intramoléculaire devrait conduire à la méthanodibenzothiazocines (figure 189).

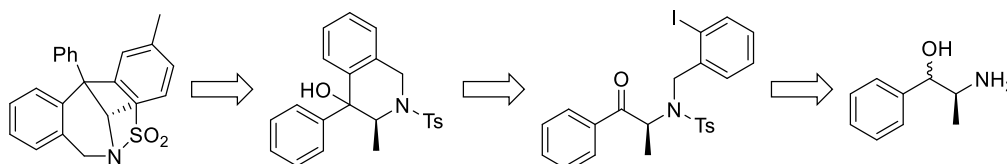


Figure 188

6. Conclusion du chapitre II

Dans ce chapitre, la contrainte benzylique, très étudiée dans des conditions acides classiques pour la synthèse diastéréosélective, a été transposée aux milieux superacides et l'influence de l'activation superélectrophile sur cette contrainte a été mesurée. Différentes éphédrines protégées ont été soumises aux conditions préalablement choisies ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, -40°C , 30 min) et dans la plupart des cas le produit issu d'une cyclisation de Friedel-Craft intramoléculaire a été obtenu de façon diastéréosélective. La limitation de la réaction est atteinte lorsque le benzènesulfonamide est substitué par des groupements électroattracteurs. L'aromatique trop désactivé n'est plus assez réactif pour effectuer une cyclisation de Friedel-Craft même sur un superélectrophile.

L'implication d'un intermédiaire superélectrophile a également pu être vérifiée par RMN *in situ* à basse température et des expériences NOESY effectuées sur ces intermédiaires ont permis d'identifier des corrélations en accord avec une conformation privilégiée du superélectrophile en solution, dû à une contrainte benzylique.

L'influence de la protonation de la fonction azotée sur la réaction a également été étudiée en comparant notamment les amines, amides et sulfonamides. L'impact de la protonation du sulfonamide sur la régiosélectivité de la réaction a également été étudié grâce aux expériences réalisées sur l'éphédrine naphthalène-1-sulfonamide qui, en présence d'acide triflique, a donné un composé cyclique à sept chaînons alors qu'en présence de FeCl_3 , le cycle à six chaînons a été obtenu.

Après fluoration en présence de fluor élémentaire, les benzènesulfonamides chiraux synthétisés ont pu être testés comme agents de fluoration électrophile énantiosélective. La réaction de fluoration a

fonctionné et malgré les faibles excès énantiomériques obtenus, l'optimisation de la structure du réactif promet de nombreuses perspectives. L'application de cette stratégie de synthèse a également été appliquée à la synthèse diastéréosélective de méthano-benzothiazocine mais tous les essais de double cyclisation ont été infructueux. Cependant la nouvelle stratégie adoptée par l'équipe pourrait donner de meilleurs résultats.

Conclusion générale

Ces travaux avaient pour objet l'étude de la réactivité de composés organophosphorés insaturés en milieu superacide permettant d'accéder à des produits cycliques et/ou fluorés originaux et l'étude de la contrainte benzylique appliqué aux dications ammonium-carbénium après de composés azotés chiraux dans l'acide trifluorométhanesulfonique.

La première partie a été consacrée à l'étude de la protonation de différentes fonctions phosphorées dans le milieu superacide HF/SbF₅. Il a été observé que les oxydes de phosphine sont O-protonés, les phosphines P-protonés et que les phosphines boranes sont décomplexées *in situ*. Une réaction d'hydrofluoration en milieu superacide a ensuite été développée permettant d'accéder à des composés organophosphorés β -fluorés originaux dont la synthèse est peut décrite dans la littérature. De plus en modifiant les conditions opératoires de la réaction, des réactions de cyclisation et de cyclisation/fluoration en une seule étape ont également été développées.

Afin de mettre en évidence la formation d'un intermédiaire superélectrophile de type phosphonium-carbénium impliqué dans ces transformations, une étude mécanistique a été réalisée. La RMN *in situ* de l'oxyde de diéthyl-(2-méthylallyl)phosphine a permis de révéler la présence d'un dication phosphonium carbénium grâce à l'observation d'un carbocation en RMN ¹³C avec un déplacement chimiques très déblindé à 330.6 ppm. La formation de ce dication a également été vérifié par calculs théoriques en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité pour réaliser la modélisation des intermédiaires polycationiques, et les résultats obtenus sont en parfait accord avec les données expérimentales. Pour finir, le dication a également été piégé par du cyclohexane deutéré par un mécanisme ionique, prouvant la présence d'un carbocation formé *in situ*.

Dans la deuxième partie, l'étude de la contrainte benzylique appliquée à un dication ammonium carbénium a été réalisée. En utilisant comme substrat de départ des éphédrines protégées par des groupements de types benzènesulfonamides substitués, des réactions de cyclisation intramoléculaire diastéréosélective ont été développées.

Des études RMN *in situ* à basse température ont permis de mettre en évidence un superélectrophile de type ammonium-carbénium et des expérience NOESY ont révélé des corrélations permettant de confirmer la conformation bloquée du dication respectant une contrainte 1,3-benzylique.

Les benzènesulfonamides chiraux synthétisés ont ensuite été *N*-fluorés en présence de difluor et testés dans des réactions comme réactifs de fluoration électrophile. De plus, des stratégies de synthèse permettant d'accéder à des analogues sulfonamides de méthanodibenzoazocines absent dans la littérature ont été proposées.

Dans l'avenir, il serait envisageable d'étendre l'étude des composés phosphorés en milieux superacides à d'autres fonctions phosphorés (phosphates, thiophosphine, ...) et d'étudier l'impact de leurs protonation sur les réactions d'hydrofluorations et de cyclisations développées lors de cette étude.

De plus, l'étude de la contrainte benzylique peut être appliquée à d'autres types de nucléophile tels que les alcènes ou les alcynes qui pourraient conduire en milieux superacides à la formation consécutive de plusieurs centres asymétriques de façon contrôlée.

Partie expérimentale

1. Suivi des réactions et purification

L'ensemble des réactifs, solvants et verrerie utilisés disponibles commercialement proviennent de différents fournisseurs : SIGMA-ALDRICH, ACROS, Alfa Aesar et TCI.

A l'exception des réactions en milieu superacide, l'avancement des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince (ALUGRAM Xtra SIL G/UV254, Macherey-Nagel) révélée par UV ou par une solution d'acide phosphomolibdique suivie d'un chauffage.

La séparation des bruts réactionnels est effectuée soit par flash chromatographie soit par Combiflash Rf200 ou Reveleris GRACE. Ces appareils sont équipés de colonnes prépaquetées de silices de différents calibres selon la difficulté de la séparation et la quantité de produit à séparer, de marque GRACE (Reveleris ou GraceResolv), de marques Redisep Rf (Gold ou phase normale) ou encore Interchim (Puriflash). Toutes les purifications ont été réalisées suivant le même schéma : gradient d'éther de pétrole, acétate d'éthyle ou de méthanol allant d'une faible polarité jusqu'à la polarité maximale. Tous les rendements indiqués font référence aux produits isolés.

1.1 Outils analytique utilisé

Les expériences RMN ^1H , ^{13}C , ^{31}P et ^{19}F sont réalisées avec l'appareil Bruker Advance 400 DPS à respectivement 400 MHz, 100 MHz, 160 MHz et 376 MHz en utilisant le CDCl_3 et $\text{LE CD}_3\text{COCD}_3$ comme solvant. Le C_6F_6 et le H_3PO_4 sont utilisés comme référence externe respectivement en RMN ^{19}F et RMN ^{31}P . Des expériences 1D Dept135 et des expériences 2D tels que COSY $1\text{H}-1\text{H}$, HSQC $^1\text{H}-^{13}\text{C}$, HMBC $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ et NOESY $^1\text{H}-^1\text{H}$ sont également réalisées afin d'effectuer l'attribution de tous les signaux des spectres.

Les analyses de spectrométrie de masse haute résolution sont effectuées sur un appareil Bruker ESI Q-TOF Impact HD.

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Stuart SMP 50.

1.2 Manipulation du mélange HF/SbF_5 et réaction en milieu acide

L'acide fluorhydrique est contenu dans une bouteille B20. Il est condensé dans un flacon en Téflon® et stocké au congélateur à -30°C . Le pentafluorure d'antimoine est un liquide visqueux incolore disponible commercialement conservé dans un flacon en Téflon à température ambiante. L'acide fluorhydrique et le pentafluorure d'antimoine sont des composés très toxiques et très corrosifs. Ils doivent être manipulés par des chimistes expérimenté(e)s et formé(e)s à leur manipulation, avec tous les dispositifs de protection individuelle et collective nécessaire.

Les mélanges HF/SbF₅ sont préparés dans des flacons en Téflon®. Pour cela, le volume d'HF est mesuré à l'aide d'une éprouvette graduée en plastique puis introduit dans le réacteur Téflon® positionné dans un bain d'acétone refroidie à l'azote liquide à la température souhaitée. Le volume de SbF₅ est ensuite mesuré avec une éprouvette en verre et ajouté dans le réacteur contenant le HF sous agitation magnétique. La solution obtenue est alors maintenue à la température de la réaction et peut être prélevée en utilisant une éprouvette en plastique.

Le pourcentage molaire de SbF₅ est calculé à partir du rapport volumique de HF et de SbF₅. Les mélanges utilisés habituellement au labo sont le HF/SbF₅ : 14/1 (1,9 %mol SbF₅), 7/1 (3,8 %mol SbF₅), 3/1 (8,5 %mol SbF₅), 2/1 (12,3 %mol SbF₅) et 2/2 (21.8 %mol SbF₅).

1.3 Analyse par HPLC Chirale

Les analyses par HPLC ont été effectuées sur un appareil VWR LaChromElite équipé d'un détecteur Hitachi Diode Array L-2455, d'une pompe Hitachi L-2130, d'un AutoSampler Hitachi L-2200 et d'une colonne chirale ChiralCell OD-H (5 µm, 4.6 mm x 150 mm).

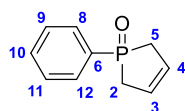
2. Etude de la réactivité des composés organophosphorés en milieu superacide

2.1 Description des synthèses et caractérisations des produits

2.1.1 Substrats de départ

La plupart des substrats de départ organophosphorés ont été synthétisés, purifiés et analysés par Jean-François Lohier, ingénieur d'étude au Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique de l'Ecole National Supérieur d'Ingénieur de Caen (LCMT). Seuls les oxydes de phosphines issus de réaction de métathèse ont été préparés au laboratoire et seront décrites dans cette partie.

1-phenyl-2,5-dihydrophosphole 1-oxide **1f**



To a solution of diallyl(phenyl)phosphine oxide (0.96 mmol, 200 mg) in CH₂Cl₂ (100 mL) was added Grubbs I catalyst (0.04 mmol, 31 mg). The mixture was stirred for 24h at 40°C. The solvent was evaporated to leave an oily residue which was purified by

flash chromatography to give **1f** as a colorless oil (90 mg, 53% yield). R_f (100% AcOEt) = 0.38

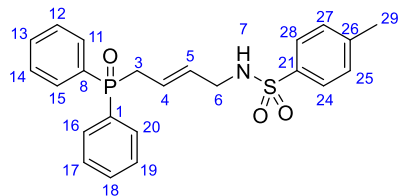
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.59 (2H, m, H_{Ar}); 7.34 (4H, m, H_{Ar}); 5.87 (2H, d, J_(H,H)=29.1 Hz, H_{3,4}); 2.59 (4H, m, H_{2,5})

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 133.7 (d, J_(C,P)= 92 Hz, C₆); 131.9 (d, J_(C,P)= 3 Hz, C₁₀); 129.5 (d, J_(C,P)= 10 Hz, C_{9,11}); 128.6 (d, J_(C,P)= 12 Hz, C_{8,12}); 127.8 (d, J_(C,P)= 11 Hz, C_{3,4}); 34.0 (d, J_(C,P)= 68 Hz, C_{5,2})

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 162 MHz, δ ppm): 56.0

HRMS (ESI, ACN): m/z 179.0624 (m/z calculated: 176.0626) $[\text{M}+\text{H}]^+$

N-(4-(diphenylphosphoryl)but-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **1g**



To a solution of compound **1a** (1.65 mmol, 400 mg) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added *N*-allyl-4-methylbenzenesulfonamide (3.33 mmol, 495 mg) and Grubbs II catalyst (0.07 mmol, 62 mg). The mixture was stirred for 48h at 40°C. The solvent was evaporated to leave an oily

residue which was purified by flash chromatography to give **1g** (410 mg, 58% yield). R_f (100% AcOEt) = 0.50

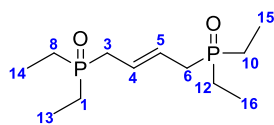
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.80 (2H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 8.2 Hz, $\text{H}_{27,25}$); 7.68 (4H, m, H_{Ar}); 7.54 (2H, m, H_{Ar}); 7.47 (4H, m, H_{Ar}); 7.14 (2H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 8.0 Hz, $\text{H}_{28,24}$); 7.00 (1H, t, $J_{(\text{H,H})}$ = 5.7 Hz, H_7); 5.75 (1H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 13.6, 7.7 Hz, H_5); 5.35 (1H, m, H_4); 3.44 (2H, t, $J_{(\text{H,H})}$ = 8.2 Hz, H_6); 3.00 (2H, dd, $J_{(\text{H,P})}$ = 14.2 Hz, $J_{(\text{H,Ht})}$ = 8.3 Hz, H_3); 2.35 (3H, s, H_{29})

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 142.8 (C_{21}); 137.3 (C_{26}); 132.2 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 3 Hz, $\text{C}_{13,18}$); 131.7 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 100 Hz, $\text{C}_{1,8}$); 130.9 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 10 Hz, $\text{C}_{19,17,12,14}$); 130.6 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 11 Hz, C_5); 129.4 ($\text{C}_{28,24}$); 128.8 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 12 Hz, $\text{C}_{20,16,11,15}$); 127.4 ($\text{C}_{25,27}$); 122.3 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 11 Hz, C_4); 39.5 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 3 Hz, C_6); 29.8 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 66 Hz, C_3); 21.5 (C_{29})

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 162 MHz, δ ppm): 28.7

HRMS (ESI, ACN): m/z 426.1289 (m/z calculated: 426.1287) $[\text{M}+\text{H}]^+$

But-2-ene-1,4-diylbis(diethylphosphine oxide) 1l



To a solution of compound **1b** (1.37 mmol, 200 mg) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added Grubbs II catalyst (0.05 mmol, 51 mg). The mixture was stirred for 48h at 40°C. The solvent was evaporated to leave an oily residue which was

purified by flash chromatography to give **1l** as a colorless oil (128 mg, 36% yield). R_f (20% MeOH/AcOEt) = 0.09

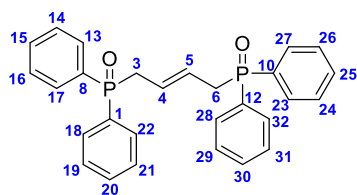
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 5.67 (2H, m, $\text{H}_{4,5}$); 2.59 (4H, dm, $J_{(\text{H,P})}$ = 10.9 Hz, $\text{H}_{3,6}$); 1.73 (8H, dq, $J_{(\text{H,P})}$ = 11.5 Hz, $J_{(\text{H,H})}$ = 7.1 Hz, $\text{H}_{1,8,10,12}$); 1.19 (12H, m, $\text{H}_{13,14,15,16}$)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 124.9 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 2 Hz, $\text{C}_{4,5}$); 31.9 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 62 Hz, $\text{C}_{6,3}$); 20.0 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 68 Hz, $J_{(\text{C,P})}$ = 7 Hz, $\text{C}_{1,8,10,12}$); 5.8 (m, $\text{C}_{13,14,15,16}$)

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 162 MHz, δ ppm): 49.6

HRMS (ESI, ACN): m/z 265.1480 (m/z calculated: 265.1481) $[M+H]^+$

But-2-ene-1,4-diylbis(diphenylphosphine oxide) 1n



To a solution of compound **1a** (2.06 mmol, 500 mg) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added Grubbs II catalyst (0.07 mmol, 77 mg) and the mixture was stirred for 48h at 40°C . The solvent was evaporated to leave an oily residue which was purified by flash chromatography to give **1n** as a

white solid (620 mg, 66% yield). R_f (10% MeOH/AcOEt) = 0.27, $mp = 237^\circ\text{C}$

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.70 (8H, m, H_{Ar}); 7.52 (4H, m, H_{Ar}); 7.45 (8H, m, H_{Ar}); 5.61 (2H, s, $\text{H}_{4,5}$); 3.09 (4H, dm, $J_{(\text{H,P})} = 10.6$ Hz, $\text{H}_{3,6}$)

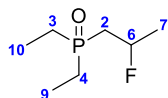
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 132.1 (d, $J_{(\text{C,P})} = 98$ Hz, $\text{C}_{1,8,10,12}$); 131.9 (d, $J_{(\text{C,P})} = 2$ Hz, $\text{C}_{15,20,30,25}$); 130.9 (m, $\text{C}_{26,24,31,29,21,19,16,14}$); 128.7 (m, $\text{C}_{27,23,32,28,22,18,17,13}$); 124.9 (d, $J_{(\text{C,P})} = 3$ Hz, $\text{C}_{5,4}$); 35.0 (dd, $J_{(\text{C,P})} = 71$ Hz, $\text{C}_{3,6}$);

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 162 MHz, δ ppm): 29.7

HRMS (ESI, ACN): m/z 457.1480 (m/z calculated: 457.1481) $[M+H]^+$

2.1.2 Réaction d'hydrofluoruration

Diethyl(2-fluoropropyl)phosphine oxide 4b



To a HF/SbF_5 mixture (4mL, 1.9 mol% SbF_5) at -55°C was added the compound **1b** (30 mg, 0.2 mmol). The mixture was magnetically stirred at the same temperature for 15min, then neutralized with water/ice/ Na_2CO_3 up to pH 10 and extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The reaction crude was purified over silica gel and the compound **4b** was obtained as a colorless oil (32 mg, 95% yield). R_f (10% MeOH/Ether) = 0.32.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm) : 5.13 (1H, dm, $J_{(\text{H,F})} = 48.1$ Hz, H_6); 2.07-1.66 (6H, m, $\text{H}_{2,3,4}$); 1.45 (3H, dd, $J_{(\text{H,F})} = 23.9$ Hz, $J_{(\text{H,H})} = 6.1$ Hz, H_7); 1.19-1.10 (6H, m, $\text{H}_{9,10}$)

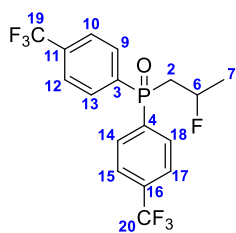
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm) : 86.5 (dd, $J_{(\text{C,F})} = 167$ Hz, $J_{(\text{C,P})} = 4$ Hz, C_6); 35.2 (dd, $J_{(\text{C,P})} = 62$ Hz, $J_{(\text{C,F})} = 22$ Hz, H_2); 23.2 (dd, $J_{(\text{C,F})} = 23$ Hz, $J_{(\text{C,P})} = 10$ Hz, C_7); 21.6 (d, $J_{(\text{C,P})} = 68$ Hz, $\text{C}_{3,4}$); 21.2 (d, $J_{(\text{C,P})} = 66$ Hz, $\text{C}_{3,4}$); 6.0 (d, $J_{(\text{C,P})} = 4$ Hz, $\text{C}_{9,10}$); 5.7 (d, $J_{(\text{C,P})} = 5$ Hz, $\text{C}_{9,10}$)

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 162 MHz, δ ppm): 48,8

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 376 MHz, δ ppm) : -167.5 (d, $J_{(\text{P,F})} = 5$ Hz)

HRMS (ESI, ACN): m/z 167.0997 (m/z calculated: 167.0996) $[M+H]^+$

(2-fluoropropyl)bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)phosphine oxide 4g



To a HF/SbF₅ mixture (4 mL, 1.9 mol% SbF₅) at -55°C was added the compound **1g** (73 mg, 0.2 mmol). The mixture was magnetically stirred at the same temperature for 15min, then neutralized with water/ice/Na₂CO₃ up to pH 10 and extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The reaction crude

was purified over silica gel and the compound **4g** was obtained as a white solid (65 mg, 85% yield). Rf (10% EP/AcOEt) = 0.32, mp = 108.1 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm) : 7.89 (4H, m, H_{Ar}); 7.74 (4H, m, H_{Ar}); 5.15 (1H, dm, $J_{(H,F)}$ = 47.6 Hz, H₆); 2.90 (1H, ddt, $J_{(H,P)}$ = 15.2 Hz, $J_{(H,F)}$ = 13.2 Hz, $J_{(H,H)}$ = 7.6 Hz, H₂); 2.57 (1H, dtd, $J_{(H,F)}$ = 28 Hz, $J_{(H,P)}$ = 15.2 Hz, $J_{(H,H)}$ = 5.2 Hz, H₂); 1.48 (3H, ddd, $J_{(H,F)}$ = 24.1 Hz, $J_{(H,H)}$ = 6.2 Hz, $J_{(H,H)}$ = 1.2 Hz, H₇)

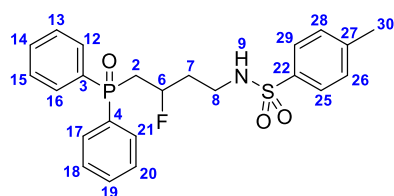
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm) : 137.2 (d, $J_{(C,P)}$ = 88 Hz, C_{4,3}); 136.3 (d, $J_{(C,P)}$ = 88 Hz, C_{4,3}); 134.2 (qd, $J_{(C,F)}$ = 33 Hz, $J_{(C,P)}$ = 3 Hz, C_{11,16}); 134.2 (qd, $J_{(C,F)}$ = 33 Hz, $J_{(C,P)}$ = 3 Hz, C_{11,16}); 131.5 (d, $J_{(C,P)}$ = 10 Hz, C_{9,13,14,18}); 131.1 (d, $J_{(C,P)}$ = 10 Hz, C_{9,13,14,18}); 125.9 (m, C_{10,12,15,17}); 123.5 (qd, $J_{(C,F)}$ = 272 Hz, $J_{(C,P)}$ = 4 Hz, C_{19,20}); 85.5 (dd, $J_{(C,F)}$ = 170 Hz, $J_{(C,P)}$ = 2 Hz, C₆); 37.8 (dd, $J_{(C,P)}$ = 71 Hz, $J_{(C,F)}$ = 23 Hz, C₂); 22.8 (dd, $J_{(C,F)}$ = 22 Hz, $J_{(C,P)}$ = 9 Hz, C₇)

RMN ³¹P (CDCl₃, 162 MHz, δ ppm): 26 (d, $J_{(P,F)}$ = 17 Hz)

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 376 MHz, δ ppm): -63; -164.7 (d, $J_{(F,P)}$ = 17 Hz)

HRMS (ESI, ACN): m/z = 421.0565 (m/z calculated: 421.0563) $[M+Na]^+$

N-(4-(diphenylphosphoryl)-3-fluorobutyl)-4-methylbenzenesulfonamide 4h



To a HF/SbF₅ mixture (4 mL, 8.4 mol% SbF₅) at -20°C was added the compound **1h** (102 mg, 0.4 mmol). The mixture was magnetically stirred at the same temperature for 15min, then neutralized with water/ice/Na₂CO₃ up to pH 10 and extracted with dichloromethane

(x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The reaction crude was purified over silica gel and the compound **4h** was obtained as a colorless oil (15 mg, 28% yield). Rf (100% AcOEt) = 0.25

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.72 (6H, m, H_{Ar}); 7.48 (6H, m, H_{Ar}); 7.25 (2H, d, $J_{(H,H)}$ = 7.8 Hz, H_{25,29}); 5.66 (1H, t, $J_{(H,H)}$ = 5.8 Hz, H₉); 4.99 (H, dm, $J_{(H,F)}$ = 48.4 Hz, H₆); 3.07 (2H, q, $J_{(H,H)}$ = 6.3 Hz, H₈); 2.80 (1H, m, H₂); 2.63 (1H, m, H₂); 2.40 (3H, s, H₃₀); 2.00 (2H, m, H₇)

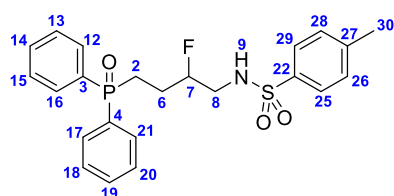
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 143.3 (C_{22}); 137.0 (C_{27}); 132.7 (d, $J_{(\text{C},\text{P})}$ = 126 Hz, $\text{C}_{3,4}$); 132.4 (d, $J_{(\text{C},\text{P})}$ = 3 Hz, $\text{C}_{14,19}$); 130.9 (d, $J_{(\text{C},\text{P})}$ = 10 Hz, $\text{C}_{13,15,18,20}$); 130.6 (d, $J_{(\text{C},\text{P})}$ = 10 Hz, $\text{C}_{13,15,18,20}$); 129.7 ($\text{C}_{25,29}$); 128.9 (d, $J_{(\text{C},\text{P})}$ = 12 Hz, $\text{C}_{12,16,17,21}$); 128.8 (d, $J_{(\text{C},\text{P})}$ = 12 Hz, $\text{C}_{12,16,17,21}$); 127.2 ($\text{C}_{26,28}$); 87.8 (d, $J_{(\text{C},\text{F})}$ = 173 Hz, C_6); 39.3 (d, $J_{(\text{C},\text{F})}$ = 4 Hz, C_8); 35.9 (dd, $J_{(\text{C},\text{P})}$ = 69 Hz, $J_{(\text{C},\text{F})}$ = 27 Hz, C_2); 35.9 (dd, $J_{(\text{C},\text{F})}$ = 25 Hz, $J_{(\text{C},\text{P})}$ = 5 Hz, C_7); 21.6 (C_{30})

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 162 MHz, δ ppm): 28.3 (d, $J_{(\text{P},\text{F})}$ = 24 Hz)

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 376 MHz, δ ppm): -171.8 (d, $J_{(\text{F},\text{P})}$ = 24 Hz)

HRMS (ESI, ACN): m/z = 468.1167 (m/z calculated: 468.1169) $[\text{M}+\text{Na}]^+$

N-(4-(diphenylphosphoryl)-2-fluorobutyl)-4-methylbenzenesulfonamide **4h'**



To a HF/SbF_5 mixture (4mL, 8.4 mol% SbF_5) at -20°C was added the compound **1h** (102 mg, 0.4 mmol). The mixture was magnetically stirred at the same temperature for 15min, then neutralized with water/ice/ Na_2CO_3 up to pH 10 and extracted with dichloromethane

(x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The reaction crude was purified over silica gel and the compound **4h'** was obtained as a colorless oil (15 mg, 30% yield). R_f (100% AcOEt) = 0.25

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.68 (6H, m, H_{Ar}); 7.44 (6H, m, H_{Ar}); 7.22 (2H, d, $J_{(\text{H},\text{H})}$ = 8.2 Hz, $\text{H}_{25,29}$); 5.20 (1H, m, H_9); 4.66 (1H, dm, $J_{(\text{H},\text{H})}$ = 48.6 Hz, H_7); 3.12 (2H, m, H_8); 2.42 (3H, s, H_{30}); 2.28 (2H, m, H_2); 1.92 (2H, m, H_6)

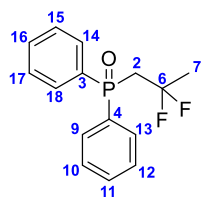
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 143.7 (C_{22}); 136.7 (C_{27}); 132.2 (d, $J_{(\text{C},\text{P})}$ = 103 Hz, $\text{C}_{3,4}$); 132.1 (d, $J_{(\text{C},\text{P})}$ = 3 Hz, $\text{C}_{14,19}$); 132.0 (d, $J_{(\text{C},\text{P})}$ = 3 Hz, $\text{C}_{14,19}$); 130.8 (d, $J_{(\text{C},\text{P})}$ = 9 Hz, $\text{C}_{13,15,18,20}$); 130.7 (d, $J_{(\text{C},\text{P})}$ = 9 Hz, $\text{C}_{13,15,18,20}$); 129.9 ($\text{C}_{25,29}$); 128.9 (d, $J_{(\text{C},\text{P})}$ = 12 Hz, $\text{C}_{12,16,17,21}$); 128.8 (d, $J_{(\text{C},\text{P})}$ = 12 Hz, $\text{C}_{12,16,17,21}$); 127.0 ($\text{C}_{26,28}$); 92.7 (d, $J_{(\text{C},\text{F})}$ = 180 Hz, C_7); 45.9 (d, $J_{(\text{C},\text{F})}$ = 2 Hz, C_8); 24.6 (2H, dd, $J_{(\text{C},\text{F})}$ = 57 Hz, $J_{(\text{C},\text{P})}$ = 3 Hz, C_6); 21.6 (C_{30})

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 162 MHz, δ ppm): 32.3

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 376 MHz, δ ppm): -187.2 (d, $J_{(\text{F},\text{P})}$ = 4 Hz)

HRMS (ESI, ACN): m/z = 468.1165 (m/z calculated: 468.1169) $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(2,2-difluoropropyl)diphenylphosphine oxide **5o**



To a HF/SbF₅ mixture (4 mL, 8.4 mol% SbF₅) at -20°C was added the compound **1o** (20 mg, 0.1 mmol). The mixture was magnetically stirred at the same temperature for 15 min, then neutralized with water/ice/Na₂CO₃ up to pH 10 and extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The reaction crude was purified over silica gel and the compound **5o** was obtained as a white solid (21 mg, 91% yield). R_f (100% AcOEt) = 0.66, mp = 134.0 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.77 (4H, m, H_{14,18,9,13}); 7.50 (6H, m, H_{15,16,17,10,11,12}); 3.00 (2H, td, J_(H,F) = 14.0 Hz, J_(H,P) = 12.1 Hz, H₂); 1.87 (3H, t, J_(H,F) = 19.3 Hz, H₇)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 132.6 (d, J_(C,P) = 106 Hz, C_{3,4}); 132.2 (d, J_(C,P) = 3 Hz, C_{16,11}); 130.9 (d, J_(C,P) = 10 Hz, C_{14,18,9,13}); 128.9 (d, J_(C,P) = 12 Hz, C_{15,17,10,12}); 122.3 (td, J_(C,F) = 242 Hz, J_(C,P) = 1 Hz, C₆); 39.7 (dt, J_(C,P) = 68 Hz, J_(C,F) = 26 Hz, C₂); 25.1 (t, J_(C,F) = 26 Hz, C₇)

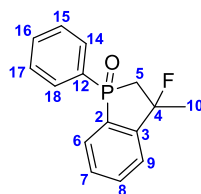
RMN ³¹P (CDCl₃, 162 MHz, δ ppm): 24 (t, J_(P,F) = 17 Hz)

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 376 MHz, δ ppm): -76 (d, J_(F,P) = 17 Hz)

HRMS (ESI, ACN): m/z = 303.0733 (m/z calculée : 303.0721) [M+Na]⁺

2.1.3 Réaction de cyclisation/fluoration

3-fluoro-3-methyl-1-phenyl-2,3-dihydrophosphindole oxide **6o**



To a HF/SbF₅ mixture (4 mL, 21.6 mol% SbF₅) at -20°C was added the compound **1o** (100 mg, 0.5 mmol). The mixture was magnetically stirred at the same temperature for 15 min, then neutralized with water/ice/Na₂CO₃ up to pH 10 and extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The reaction crude was purified over silica gel and the compound **6o** was obtained as a white solid (29 mg, 22% yield). R_f (100% AcOEt) = 0.66

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.80-7.42 (9H, m, H_{Ar}); 3.08-2.94 (1H, m, H₅); 2.88-2.76 (1H, m, H₅); 1.70 (3H, d, J_(H,F) = 21.1 Hz, H₁₀)

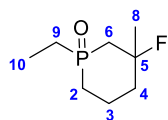
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 134.0 (t, J_(C,P/F) = 2 Hz, C₈); 132.8 (d, J_(C,P) = 98 Hz, C₁₂); 132.4 (d, J_(C,P) = 3 Hz, C₁₆); 132.2 (d, J_(C,P) = 10 Hz, C₆); 131.7 (dd, J_(C,P) = 69 Hz, J_(C,F) = 3 Hz, C₂); 130.9 (d, J_(C,P) = 11 Hz, C_{18,14}); 130.8 (dd, J_(C,P) = 11 Hz, J_(C,F) = 2 Hz, C₉); 129.0 (d, J_(C,P) = 12 Hz, C_{17,15}); 128.8 (dd, J_(C,F) = 45 Hz, J_(C,P) = 10 Hz, C₃); 124.8 (dd, J_(C,P) = 13 Hz, J_(C,F) = 2 Hz, C₇); 96.8 (dd, J_(C,F) = 182 Hz, J_(C,P) = 12 Hz, C₄); 43.1 (dd, J_(C,P) = 69 Hz, J_(C,F) = 22 Hz, C₅); 28.6 (dd, J_(C,F) = 30 Hz, J_(C,P) = 5 Hz, C₁₀)

RMN ³¹P (CDCl₃, 162 MHz, δ ppm): 43 (d, J_(P,F) = 10 Hz)

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 376 MHz, δ ppm): -113.1 (d, $J_{(\text{F,P})}$ = 10 Hz)

HRMS (ESI, ACN): m/z = 303.0733 (m/z calculated : 303.0721) $[\text{M}+\text{Na}]^+$

1-ethyl-3-fluoro-3-methylphosphinane oxide **7r**



To a HF/SbF_5 mixture (4 mL, 8.4 mol% SbF_5) at -20°C was added the compound **1r** (40 mg, 0.3 mmol). The mixture was magnetically stirred at the same temperature for 15 min, then neutralized with water/ice/ Na_2CO_3 up to pH 10 and extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The reaction crude was purified over silica gel and the compound **7r** (colorless oil) was obtained as a mixture of two diastereoisomers (28 mg, 63% yield, Anti/syn: 64/36). R_f (10% MeOH/AcOEt) = 0.18

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 2.08 (4H, m, $\text{H}_{3,4}$); 1.71 (6H, m, $\text{H}_{2,6,9}$); 1.35 (3H, d, $J_{(\text{H,F})}$ = 21.6 Hz, H_8 *anti*); 1.32 (3H, d, $J_{(\text{H,F})}$ = 21.2 Hz, H_8 *Syn*); 1.16 (3H, m, H_{10})

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 93.5 (dd, $J_{(\text{C,F})}$ = 170 Hz, $J_{(\text{C,P})}$ = 6 Hz, C_5 *anti*); 92.1 (dd, $J_{(\text{C,F})}$ = 172 Hz, $J_{(\text{C,P})}$ = 6 Hz, C_5 *syn*); 34.2 (dd, $J_{(\text{C,F})}$ = 24 Hz, $J_{(\text{C,P})}$ = 4 Hz, C_4 *syn*); 31.3 (dd, $J_{(\text{C,F})}$ = 23 Hz, $J_{(\text{C,P})}$ = 6 Hz, C_4 *anti*); 27.8 (d, $J_{(\text{C,F})}$ = 24 Hz, C_8 *anti*); 27.0 (d, $J_{(\text{C,F})}$ = 24 Hz, C_8 *syn*); 22.6 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 69 Hz, C_2); 21.9 (dd, $J_{(\text{C,P})}$ = 58 Hz, $J_{(\text{C,F})}$ = 4 Hz, C_6 *syn*); 21.2 (dd, $J_{(\text{C,P})}$ = 58 Hz, $J_{(\text{C,F})}$ = 4 Hz, C_6 *anti*); 17.8 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 69 Hz, C_9); 5.6 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 5 Hz, C_{10} *anti*); 5.1 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 5 Hz, C_{10} *syn*)

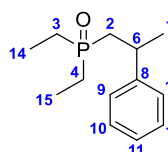
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 162 MHz, δ ppm): 39.4 (*anti*); 39.2 (*syn*)

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 376 MHz, δ ppm): -153.7 (*syn*); -157.3 (*anti*)

HRMS (ESI, ACN): m/z = 179.0999 (m/z calculated: 179.0996) $[\text{M}+\text{H}]^+$

2.1.4 Réaction de Friedel-Craft intermoléculaire

Diethyl(2-phenylpropyl)phosphine oxide **8b**



To a HF/SbF_5 mixture (4 mL, 1.9 mol% SbF_5) at -55°C was added the compound **1b** (150 mg, 1 mmol). The mixture was magnetically stirred at the same temperature for 15 min. Before hydrolysis, C_6H_6 (2 mL) was added to the mixture and the media is

allowed to reach room temperature and strongly stirred for 10 min. Then neutralized with water/ice/ Na_2CO_3 up to pH 10 and extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The reaction crude was purified over silica gel and the compound **8b** was obtained as a colorless oil (184 mg, 82% yield). R_f (10% MeOH/AcOEt) = 0.40

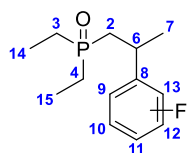
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.18 (5H, m, H_{Ar}); 3.18 (1H, m, H_6); 1.93 (2H, m, H_2); 1.58 – 1.21 (4H, m, $\text{H}_{3,4}$); 1.33 (3H, d, $J_{(\text{H,H})} = 6.9$ Hz, H_7); 1.01 (3H, dt, $J_{(\text{H,P})} = 16.2$ Hz, $J_{(\text{H,H})} = 7.7$ Hz, $\text{H}_{14,15}$); 0.89 (3H, dt, $J_{(\text{H,P})} = 16.7$ Hz, $J_{(\text{H,H})} = 7.7$ Hz, $\text{H}_{14,15}$)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 146.5 (d, $J_{(\text{C,P})} = 6$ Hz, C_8); 128.6 ($\text{C}_{10,12}$); 126.7 ($\text{C}_{9,13}$); 126.6 (C_{11}); 35.3 (d, $J_{(\text{C,P})} = 67$ Hz, C_2); 34.0 (d, $J_{(\text{C,P})} = 3$ Hz, C_6); 24.6 (d, $J_{(\text{C,P})} = 9$ Hz, C_7); 21.1 (d, $J_{(\text{C,P})} = 67$ Hz, $\text{C}_{3,4}$); 20.1 (d, $J_{(\text{C,P})} = 67$ Hz, $\text{C}_{3,4}$); 5.8 (d, $J_{(\text{C,P})} = 5$ Hz, $\text{C}_{14,15}$); 5.5 (d, $J_{(\text{C,P})} = 5$ Hz, $\text{C}_{14,15}$)

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 162 MHz, δ ppm): 50.2

HRMS (ESI, ACN): $m/z = 225.1401$ (m/z calculée : 225.1403) $[\text{M}+\text{H}]^+$

Diethyl(2-(fluorophenyl)propyl)phosphine oxide **9b**



To a HF/SbF_5 mixture (4 mL, 1.9 mol% SbF_5) at -55°C was added the compound **1b** (150 mg, 1 mmol). The mixture was magnetically stirred at the same temperature for 15 min. Before hydrolysis, $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$ (2 mL) was added to the mixture and the media is allowed to reach room temperature and strongly stirred for 10 min. Then neutralized with water/ice/ Na_2CO_3 up to pH 10 and extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The reaction crude was purified over silica gel and the compound **9b** was obtained as a colorless oil. A mixture of the three regioisomers were obtained (205 mg, 83% yield). R_f (10% MeOH/AcOEt) = 0.60

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.16 – 6.75 (12H, m, H_{Ar}); 3.35 (1H, m, H_6); 3.16 (1H, m, H_2); 1.87 (6H, m, H_2); 1.48-1.24 (21H, m, $\text{H}_{3,4,7}$); 0.90 (18H, m, $\text{H}_{14,15}$)

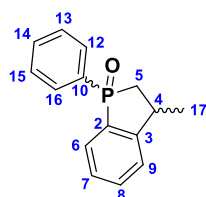
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 162.8 (d, $J_{(\text{C,F})} = 247$ Hz, CF_{Ar}); 161.3 (d, $J_{(\text{C,F})} = 244$ Hz, CF_{Ar}); 160.3 (d, $J_{(\text{C,F})} = 245$ Hz, CF_{Ar}); 149.2 (t, $J_{(\text{C,P-F})} = 7$ Hz, C_{Ar}); 142.1 (dd, $J_{(\text{C,P})} = 6$ Hz, $J_{(\text{C,F})} = 3$ Hz, C_{Ar}); 132.8 (dd, $J_{(\text{C,F})} = 14$ Hz, $J_{(\text{C,P})} = 7$ Hz, C_{Ar}); 130.0 (d, $J_{(\text{C,F})} = 8$ Hz, C_{Ar}); 128.4 (d, $J_{(\text{C,F})} = 5$ Hz, C_{Ar}); 128.0 (dd, $J_{(\text{C,F})} = 14$ Hz, $J_{(\text{C,P})} = 4$ Hz, C_{Ar}); 124.3 (d, $J_{(\text{C,F})} = 3$ Hz, C_{Ar}); 122.4 (d, $J_{(\text{C,F})} = 3$ Hz, C_{Ar}); 115.5 (d, $J_{(\text{C,F})} = 22$ Hz, C_{Ar}); 115.2 (d, $J_{(\text{C,F})} = 21$ Hz, C_{Ar}); 113.3 (dd, $J_{(\text{C,F})} = 21$ Hz, $J_{(\text{C,P})} = 4$ Hz, C_{Ar}); 35.2 (d, $J_{(\text{C,P})} = 63$ Hz); 35.0 (d, $J_{(\text{C,P})} = 63$ Hz, C_2); 33.7 (m, C_6); 33.6 (dd, $J_{(\text{C,P})} = 63$ Hz, $J_{(\text{C,F})} = 1$ Hz, C_2); 33.2 (d, $J_{(\text{C,P})} = 3$ Hz, C_6); 28.4 (C_6); 24.6 (d, $J_{(\text{C,P})} = 9$ Hz, C_7); 24.3 (d, $J_{(\text{C,P})} = 8$ Hz, C_7); 22.5 (d, $J_{(\text{C,P})} = 7$ Hz, C_7); 21.2 (d, $J_{(\text{C,P})} = 66$ Hz, $\text{C}_{3,4}$); 21.1 (d, $J_{(\text{C,P})} = 66$ Hz, $\text{C}_{3,4}$); 20.9 (d, $J_{(\text{C,P})} = 66$ Hz, $\text{C}_{3,4}$); 20.3 (d, $J_{(\text{C,P})} = 66$ Hz, $\text{C}_{3,4}$); 20.2 (d, $J_{(\text{C,P})} = 66$ Hz, $\text{C}_{3,4}$); 20.1 (d, $J_{(\text{C,P})} = 66$ Hz, $\text{C}_{3,4}$); 5.7 (d, $J_{(\text{C,P})} = 5$ Hz, $\text{C}_{14,15}$); 5.6 (d, $J_{(\text{C,P})} = 5$ Hz, $\text{C}_{14,15}$); 5.4 (d, $J_{(\text{C,P})} = 5$ Hz, $\text{C}_{14,15}$); 5.3 (d, $J_{(\text{C,P})} = 5$ Hz, $\text{C}_{14,15}$);

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 162 MHz, δ ppm): 50.4; 50.1; 50.0

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 376 MHz, δ ppm): -113; -116; -118

HRMS (ESI, ACN): $m/z = 243.1314$ (m/z calculée : 243.1309) $[\text{M}+\text{H}]^+$

2.1.5 Réaction de cyclisation intramoléculaire

3-methyl-1-phenyl-2,3-dihydrophosphindole oxide **2a**

To a HF/SbF₅ mixture (4 mL, 8.4 mol% SbF₅) at -20°C was added the compound **1a** (102 mg, 0.4 mmol). The mixture was magnetically stirred at the same temperature for 15 min, then neutralized with water/ice/Na₂CO₃ up to pH 10 and extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The reaction crude was purified over silica gel and the two diastereoisomeres (anti: 59 mg, 57% and syn: 39mg, 38%) of compound **2a** were obtained. R_f_{anti} (4% MeOH/AcOEt) = 0.42, mp_{anti} = 94°C, R_f_{syn} (4% MeOH/AcOEt) = 0.33, mp_{syn} = 89°C

Syn:

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.68-7.35 (9H, m, H_{Ar}); 3.38 (1H, m, H₄); 2.65 (1H, dt, J_(H,P) = 15 Hz, J_(H,H) = 7.4 Hz, H₅); 2.11 (1H, ddd, J_(H,P) = 18.8 Hz, J_(H,H) = 15.2 Hz, J_(H,H) = 7.1 Hz, H₅); 1.52 (3H, dd, J_(H,H) = 7 Hz, J_(H,P) = 0.8 Hz, H₁₇)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 152.2 (d, J_(C,P) = 29 Hz, C₃); 133.4 (d, J_(C,P) = 98 Hz, C₂); 133.1 (d, J_(C,P) = 2 Hz, C₈); 132.7 (d, J_(C,P) = 103 Hz, C₁₀); 131.9 (d, J_(C,P) = 3 Hz, C₁₄); 130.6 (d, J_(C,P) = 11 Hz, C_{13,15}); 129.8 (d, J_(C,P) = 9 Hz, C₇); 129.5 (d, J_(C,P) = 12 Hz, C_{12,16}); 128.8 (d, J_(C,P) = 10 Hz, C₉); 125.9 (d, J_(C,P) = 12 Hz, C₆); 37.5 (d, J_(C,P) = 70 Hz, C₅); 35.4 (d, J_(C,P) = 4 Hz, C₄); 22.0 (d, J_(C,P) = 8 Hz, C₁₇)

RMN ³¹P (CDCl₃, 162 MHz, δ ppm): 49.6

HRMS (ESI, ACN): m/z = 243.0932 (m/z calculated: 243.0933) [M+H]⁺

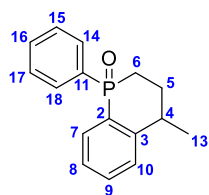
Anti:

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.68-7.34 (9H, m, H_{Ar}); 3.75 (1H, m, H₄); 2.73 (1H, td, J_(H,H) = 15.9 Hz, J_(H,H) = 8 Hz, H₅); 1.95 (1H, ddd, J_(H,P) = 15.6 Hz, J_(H,H) = 7.0 Hz, J_(H,H) = 6.6 Hz, H₅); 1.45 (3H, dd, J_(H,H) = 7 Hz, J_(H,P) = 0.6 Hz, H₁₇)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 153.5 (d, J_(C,P) = 28 Hz, C₃); 133.4 (d, J_(C,P) = 99 Hz, C₂); 134.1 (d, J_(C,P) = 2 Hz, C₈); 132.7 (d, J_(C,P) = 102 Hz, C₁₀); 132.0 (d, J_(C,P) = 3 Hz, C₁₄); 131.3 (d, J_(C,P) = 11 Hz, C_{13,15}); 129.1 (d, J_(C,P) = 9 Hz, C₇); 128.7 (d, J_(C,P) = 12 Hz, C_{12,16}); 128.0 (d, J_(C,P) = 11 Hz, C₉); 125.2 (d, J_(C,P) = 12 Hz, C₆); 36.7 (d, J_(C,P) = 70 Hz, C₅); 35.6 (d, J_(C,P) = 4 Hz, C₄); 22.2 (d, J_(C,P) = 8 Hz, C₁₇)

RMN ³¹P (CDCl₃, 162 MHz, δ ppm): 50.9

HRMS (ESI, ACN): m/z = 243.0937 (m/z calculated: 243.0933) [M+H]⁺

4-methyl-1-phenyl-2,3,4-trihydrophosphinoline 1-oxide **2j**

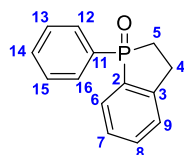
To a HF/SbF₅ mixture (4 mL, 8.4 mol% SbF₅) at -20°C was added the compound **1j** (57 mg, 0.2 mmol). The mixture was magnetically stirred at the same temperature for 15 min, then neutralized with water/ice/Na₂CO₃ up to pH 10 and extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The reaction crude was purified over silica gel and the compound **2j** was obtained as a mixture of two diastereoisomers (43 mg, 75% yield). R_f (100% AcOEt) = 0.18, mp = 107°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.65-7.22 (18H, m, H_{Ar}); 3.19 (1H, m, H₄); 3.09 (1H, m, H₄); 2.55-1.85 (8H, m, H_{5,6}); 1.41 (3H, d, J_(H,H) = 7.1 Hz, H₁₃); 1.36 (3H, d, J_(H,H) = 7.1 Hz, H₁₃)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 149.1 (d, J_(C,P) = 32 Hz, C₃); 149.0 (d, J_(C,P) = 32 Hz, C₃); 134.7 (d, J_(C,P) = 100 Hz, C₂); 134.1 (d, J_(C,P) = 101 Hz, C₁₁); 128.4 (m, C_{8,10,14,18}); 132.1 (d, J_(C,P) = 2 Hz, C₁₆); 132.0 (d, J_(C,P) = 2 Hz, C₁₆); 131.6 (d, J_(C,P) = 3 Hz, C₉); 131.5 (d, J_(C,P) = 3 Hz, C₉); 131.2 (d, J_(C,P) = 10 Hz, C_{15,17}); 131.1 (d, J_(C,P) = 3 Hz, C_{15,17}); 126.9 (d, J_(C,P) = 11 Hz, C₇); 126.8 (d, J_(C,P) = 11 Hz, C₇); 34.4 (d, J_(C,P) = 6 Hz, C₄); 34.2 (d, J_(C,P) = 6 Hz, C₄); 27.4 (d, J_(C,P) = 4 Hz, C₅); 26.8 (d, J_(C,P) = 5 Hz, C₅); 25.2 (d, J_(C,P) = 69 Hz, C₆); 24.7 (d, J_(C,P) = 69 Hz, C₆); 22.6 (C₁₃); 22.4 (C₁₃)

RMN ³¹P (CDCl₃, 162 MHz, δ ppm): 25.7 (syn); 24.8 (anti)

HRMS (ESI, ACN): m/z = 257.1090 (m/z calculated: 257.1089) [M+H]⁺

1-phenyl-2,3-dihydrophosphindole 1-oxide **2k**

To a HF/SbF₅ mixture (4 mL, 21.6 mol% SbF₅) at 20°C was added the compound **1k** (40 mg, 0.2 mmol). The mixture was magnetically stirred at the same temperature for 7 days, then neutralized with water/ice/Na₂CO₃ up to pH 10 and extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The reaction crude was purified over silica gel and the compound **2k** was obtained as white solid (31 mg, 82% yield). R_f (100% AcOEt) = 0.15, mp = 75°C

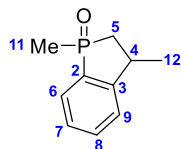
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.65-7.32 (9H, m, H_{Ar}); 3.41 (1H, m, H₅); 3.16 (1H, m, H₅); 2.42 (2H, m, H₄)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 147.7 (d, J_(C,P) = 31 Hz, C₃); 133.5 (d, J_(C,P) = 98 Hz, C₂); 132.9 (d, J_(C,P) = 103 Hz, C₁₁); 132.9 (d, J_(C,P) = 3 Hz, C₁₄); 131.9 (d, J_(C,P) = 3 Hz, C₈); 130.6 (d, J_(C,P) = 10 Hz, C_{13,15}); 129.2 (d, J_(C,P) = 10 Hz, C₇); 128.7 (d, J_(C,P) = 12 Hz, C_{12,16}); 128.0 (d, J_(C,P) = 10 Hz, C₉); 126.5 (d, J_(C,P) = 11 Hz, C₆); 28.5 (d, J_(C,P) = 15 Hz, C₄); 28.1 (d, J_(C,P) = 52 Hz, C₅)

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 162 MHz, δ ppm): 54,1

HRMS (ESI, ACN): $m/z = 229.0773$ (m/z calculated: 229.0777) $[\text{M}+\text{H}]^+$

1,3-dimethyl-2,3-dihydrophosphindole 1-oxide 2l



To a HF/SbF_5 mixture (4 mL, 8.4 mol% SbF_5) at -20°C was added the compound **1l** (20 mg, 0.1 mmol). The mixture was magnetically stirred at the same temperature for 15 min, then neutralized with water/ice/ Na_2CO_3 up to pH 10 and extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The reaction crude was purified over silica gel and the compound **2l** (colorless oil) was obtained as a mixture of two diastereoisomers (19.6 mg, 82% yield). R_f (100% AcOEt) = 0.32

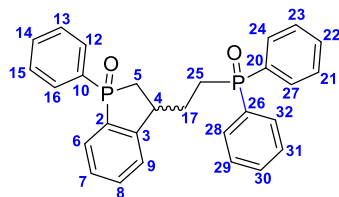
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.73 (1H, m, H_{Ar}); 7.51 (1H, tt, $J_{(\text{H,H})} = 7.1, 1.4$ Hz, H_8); 7.36 (2H, m, H_{Ar}); 3.22 (1H, m, H_4); 2.49 (1H, m, H_5); 1.89 (1H, m, H_5); 1.67 (1H, dd, $J_{(\text{H,P})} = 13$ Hz, $J_{(\text{H,H})} = 0.6$ Hz, H_{11}); 1.47 (1H, dd, $J_{(\text{H,H})} = 6.9$ Hz, $J_{(\text{H,P})} = 0.8$ Hz, H_{12})

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 150.2 (d, $J_{(\text{C,P})} = 28$ Hz, C_3); 133.6 (d, $J_{(\text{C,P})} = 100$ Hz, C_2); 132.6 (d, $J_{(\text{C,P})} = 2.4$ Hz, C_8); 128.0 (d, $J_{(\text{C,P})} = 9$ Hz, $\text{C}_{6,7,9}$); 127.7 (d, $J_{(\text{C,P})} = 10.4$ Hz, $\text{C}_{6,7,9}$); 124.9 (d, $J_{(\text{C,P})} = 12.1$ Hz, $\text{C}_{6,7,9}$); 36.6 (d, $J_{(\text{C,P})} = 68$ Hz, C_5); 34.5 (d, $J_{(\text{C,P})} = 5$ Hz, C_4); 21.9 (d, $J_{(\text{C,P})} = 9.1$ Hz, C_{12}); 16.8 (d, $J_{(\text{C,P})} = 68$ Hz, C_{11})

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 162 MHz, δ ppm): 55.5; 53.4

HRMS (ESI, ACN): $m/z = 181.07762$ (m/z calculated: 181.07768) $[\text{M}+\text{H}]^+$

3-(2-(diphenylphosphoryl)ethyl)-1-phenyl-2,3-dihydrophosphindole 1-oxide 2n



To a HF/SbF_5 mixture (4 mL, 8.4 mol% SbF_5) at -20°C was added the compound **1n** (100 mg, 0.2 mmol). The mixture was magnetically stirred at the same temperature for 15 min, then neutralized with water/ice/ Na_2CO_3 up to pH 10 and extracted with dichloromethane

(x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The reaction crude was purified over silica gel and the compound **2l** (white solid) was obtained as a mixture of two diastereoisomers (70 mg, 70% yield, Anti/syn: 50/50). R_f (100% AcOEt) = , mp = 242.5°C

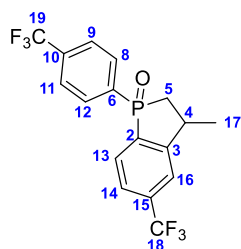
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.76 (4H, m, H_{Ar}); 7.56 (1H, ddd, $J_{(\text{H,H})} = 12.5$ Hz, $J_{(\text{H,H})} = 7.6$ Hz, $J_{(\text{H,H})} = 1.4$ Hz); 7.47 (9H, m, H_{Ar}); 7.37 (2H, m, H_{Ar}); 7.29 (1H, tt, $J_{(\text{H,H})} = 7.5$ Hz, $J_{(\text{H,H})} = 1.3$ Hz, H_{Ar}); 7.23 (1H, tt, $J_{(\text{H,H})} = 7.6$ Hz, $J_{(\text{H,H})} = 1.4$ Hz, H_{Ar}); 7.16 (1H, m, H_{Ar}); 3.68 (1H, m, H_4); 2.88 (1H, dd, $J_{(\text{H,H})} = 15.5$ Hz, $J_{(\text{H,H})} = 9.5$ Hz, H_5); 2.86 (1H, dd, $J_{(\text{H,H})} = 15.4$ Hz, $J_{(\text{H,H})} = 9.5$ Hz, H_5); 2.69 (1H, dd, $J_{(\text{H,H})} = 10.7$ Hz, $J_{(\text{H,H})} = 4.7$ Hz, H_5); 2.67 (1H, dd, $J_{(\text{H,H})} = 10.6$ Hz, $J_{(\text{H,H})} = 4.6$ Hz, H_5); 2.47-2.03 (4H, m, $\text{H}_{17,25}$)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 148.2 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 11 Hz, C_3); 148.1 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 11 Hz, C_3); 134.5 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 101 Hz, C_{10}); 133.7 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 98 Hz, C_{26}); 132.9 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 90 Hz, C_{20}); 132.4 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 2 Hz, C_8); 132.0 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 3 Hz, $\text{C}_{14,30,22}$); 131.9 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 3 Hz, $\text{C}_{14,30,22}$); 131.8 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 3 Hz, $\text{C}_{14,30,22}$); 131.0 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 10 Hz, $\text{C}_{12,16,28,32,24,27}$); 130.8 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 9 Hz, $\text{C}_{12,16,28,32,24,27}$); 130.5 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 9 Hz, $\text{C}_{12,16,28,32,24,27}$); 129.1 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 9.5 Hz, C_6); 129.0 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 6 Hz, $\text{C}_{29,31,23,21,13,15}$); 128.9 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 6 Hz, $\text{C}_{29,31,23,21,13,15}$); 128.5 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 12 Hz, C_7); 128.4 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 95 Hz, C_2); 127.7 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 11 Hz, C_9); 36.0 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 69 Hz, C_5); 34.1 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 2.9 Hz, C_4); 34.0 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 3 Hz, C_4); 26.1 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 4 Hz, C_{17}); 26.0 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 4 Hz, C_{17}); 24.0 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 69 Hz, C_{25})

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 162 MHz, δ ppm): 29.2, 25.2

HRMS (ESI, ACN): m/z = 479.1309 (m/z calculated: 479.1300) $[\text{M}+\text{Na}]^+$

3-methyl-5-(trifluoromethyl)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2,3-dihydro-phosphindole oxide **2m**



To a HF/SbF_5 mixture (4 mL, 8.4 mol% SbF_5) at -20°C was added the compound **1m** (71 mg, 0.8 mmol). The mixture was magnetically stirred at the same temperature for 15 min, then neutralized with water/ice/ Na_2CO_3 up to pH 10 and extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The reaction

crude was purified over silica gel and the compound **2m** was obtained as a mixture of two diastereoisomeres (70 mg, 70% yield, Anti/syn: 60/40). R_f (100% AcOEt) = , mp = 123.0°C

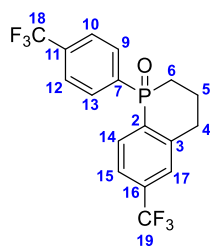
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.71 (5H, m, H_{Ar}); 7.60 (2H, m, H_{Ar}); 3.81 (1H, m, H_4); 2.75 (1H, td, $J_{(\text{H,H})}$ = 16.2 Hz, $J_{(\text{H,H})}$ = 8.1 Hz, H_5); 1.95 (1H, dt, $J_{(\text{H,H})}$ = 15.8 Hz, $J_{(\text{H,H})}$ = 6.8 Hz, H_5); 1.47 (3H, $J_{(\text{H,H})}$ = 7.1 Hz, H_{17})

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 154.0 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 30 Hz, C_3); 137.9 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 97 Hz, $\text{C}_{6,5,2}$); 137.2 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 99 Hz, $\text{C}_{6,5,2}$); 134.2 (qd, $J_{(\text{C,F})}$ = 32 Hz, $J_{(\text{C,P})}$ = 3 Hz, $\text{C}_{15,10}$); 131.7 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 11 Hz, $\text{C}_{8,12,13}$); 129.7 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 10 Hz, $\text{C}_{8,12,13}$); 125.7 (dq, $J_{(\text{C,P})}$ = 12 Hz, $J_{(\text{C,F})}$ = 4 Hz, $\text{C}_{9,11}$); 125.2 (dq, $J_{(\text{C,P})}$ = 11 Hz, $J_{(\text{C,F})}$ = 3 Hz, $\text{C}_{14,16}$); 123.6 (d, d, $J_{(\text{C,F})}$ = 273 Hz, $\text{C}_{18,19}$); 123.4 (d, d, $J_{(\text{C,F})}$ = 273 Hz, $\text{C}_{18,19}$); 122.3 (dq, $J_{(\text{C,P})}$ = 11 Hz, $J_{(\text{C,F})}$ = 3 Hz, $\text{C}_{14,16}$); 36.7 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 71 Hz, C_5); 35.6 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 11 Hz, C_4); 21.82 (d, $J_{(\text{C,P})}$ = 9 Hz, C_{17})

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 162 MHz, δ ppm): 48.1; 46.9

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 376 MHz, δ ppm): -63.0; -63.2

HRMS (ESI, ACN): m/z = 379.0683 (m/z calculated: 379.0681) $[\text{M}+\text{H}]^+$

6-(trifluoromethyl)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2,3,4-trihydrophosphinoline oxide **10m**

To a HF/SbF₅ mixture (4 mL, 8.4 mol% SbF₅) at -20°C was added the compound **1m** (71 mg, 0.8 mmol). The mixture was magnetically stirred at the same temperature for 15 min, then neutralized with water/ice/Na₂CO₃ up to pH 10 and extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The reaction crude was purified over

silica gel and the compound **10m** was obtained (70 mg, 70% yield). R_f (100% AcOEt) = , 103.2 °C

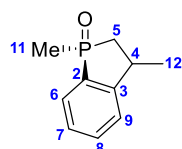
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.67 (5H, m, H_{Ar}); 7.49 (2H, m, H_{15,17}); 3.10 (1H, m, H₅); 2.97 (1H, m, H₅); 2.24 (4H, m, H_{6,4})

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 145.0 (d, J_(C,P) = 8 Hz, C₃); 137.9 (d, J_(C,P) = 98 Hz, C₇); 133.9 (qd, J_(C,F) = 33 Hz, J_(C,P) = 3 Hz, C_{16,11}); 133.0 (d, J_(C,P) = 7 Hz, C_{9,13,14}); 132.7 (d, J_(C,P) = 94 Hz, C₂); 131.6 (d, J_(C,P) = 10 Hz, C_{9,13,14}); 126.2 (dq, J_(C,P) = 10 Hz, J_(C,F) = 4 Hz, C_{15,17}); 125.5 (dq, J_(C,P) = 12 Hz, J_(C,F) = 4 Hz, C_{10,12}); 123.8 (dq, J_(C,P) = 11 Hz, J_(C,F) = 6 Hz, C_{17,15}); 123.5 (q, d, J_(C,F) = 273 Hz, C_{18,19}); 123.4 (q, d, J_(C,F) = 273 Hz, C_{18,19}); 31.6 (d, J_(C,P) = 6 Hz, C₅); 28.6 (d, J_(C,P) = 70 Hz, C₆); 20.0 (d, J_(C,P) = 5 Hz, C₄)

RMN 31P (CDCl₃, 162 MHz, δ ppm): 23.4

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 376 MHz, δ ppm): -113; -116; -118

HRMS (ESI, ACN): m/z = 401.0502 (m/z calculated: 401.0500) [M+Na]⁺

(1S)-1,3-dimethyl-2,3-dihydrophosphindole 1-oxide **2o**

To a HF/SbF₅ mixture (4 mL, 8.4 mol% SbF₅) at -20°C was added the compound **1o** (20 mg, 0.1 mmol). The mixture was magnetically stirred at the same temperature for 15min, then neutralized with water/ice/Na₂CO₃ up to PH 10 and extracted with

dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The reaction crude was purified over silica gel and the compound **2o** (colorless oil) was obtained as a mixture of two diastereoisomeres (19.6 mg, 82% yield). R_f (100% AcOEt) = 0.32

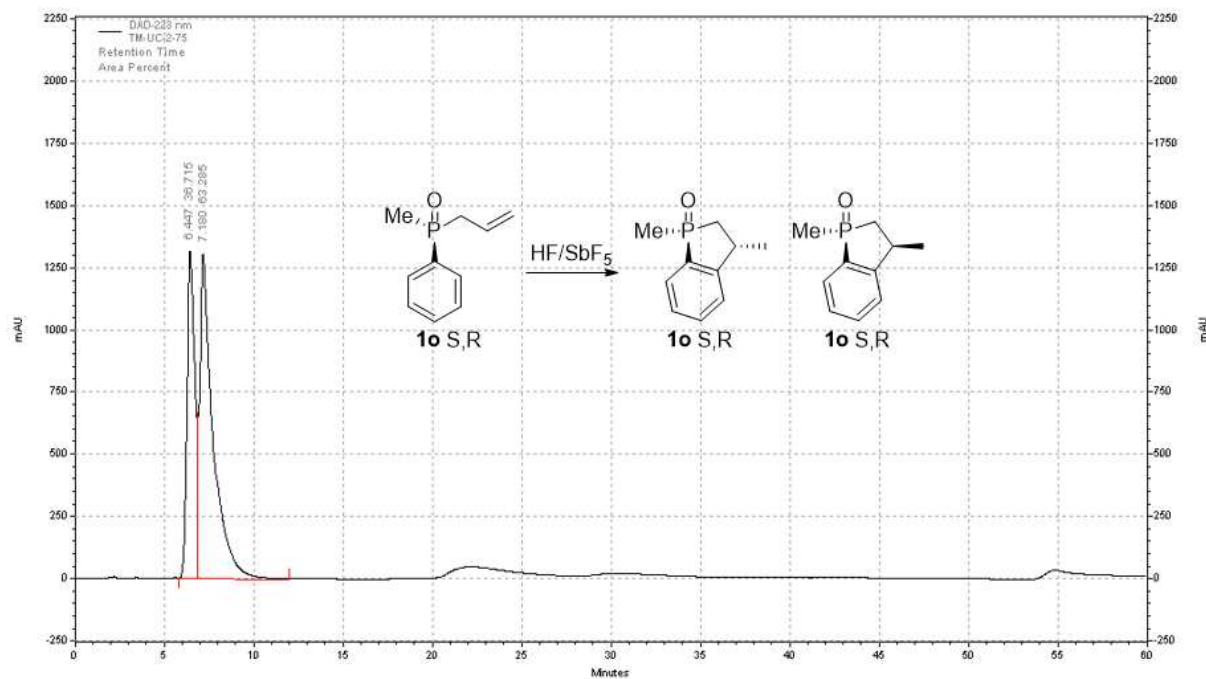
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.73 (1H, m, H_{Ar}); 7.51 (1H, tt, J_(H,H) = 7.1, 1.4 Hz, H₈); 7.36 (2H, m, H_{Ar}); 3.22 (1H, m, H₄); 2.49 (1H, m, H₅); 1.89 (1H, m, H₅); 1.67 (1H, dd, J_(H,P) = 13 Hz, J_(H,H) = 0.6 Hz, H₁₁); 1.47 (1H, dd, J_(H,H) = 6.9 Hz, J_(H,P) = 0.8 Hz, H₁₂)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 150.2 (d, J_(C,P) = 28 Hz, C₃); 133.6 (d, J_(C,P) = 100 Hz, C₂); 132.6 (d, J_(C,P) = 2.4 Hz, C₈); 128.0 (d, J_(C,P) = 9 Hz, C_{6,7,9}); 127.7 (d, J_(C,P) = 10.4 Hz, C_{6,7,9}); 124.9 (d, J_(C,P) = 12.1 Hz, C_{6,7,9}); 36.6 (d, J_(C,P) = 68 Hz, C₅); 34.5 (d, J_(C,P) = 5 Hz, C₄); 21.9 (d, J_(C,P) = 9.1 Hz, C₁₂); 16.8 (d, J_(C,P) = 68 Hz, C₁₁)

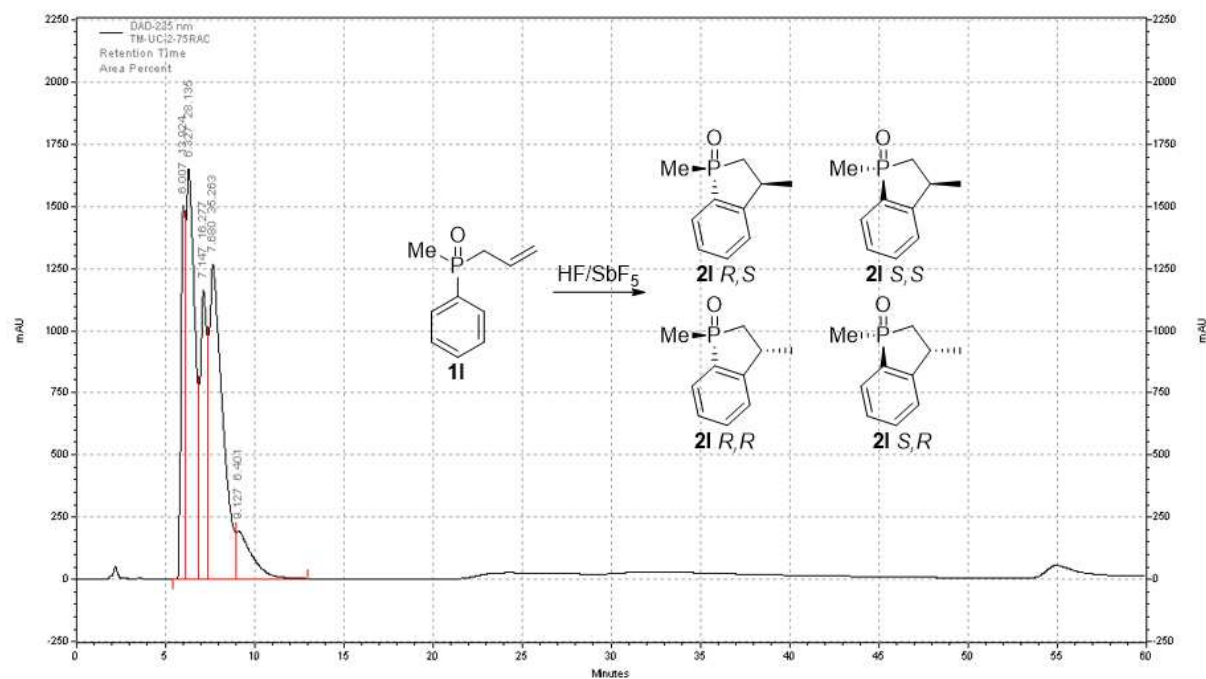
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 162 MHz, δ ppm): 55.5; 53.4

HRMS (ESI, ACN): m/z = 181.07762 (m/z calculated: 181.07768) $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (Hexane 90:10 isopropanol, $1\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 233 nm, 20°C)



HPLC (Hexane 90:10 isopropanol, $1\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 225 nm, 20°C)



2.2 Etude mécanistique

2.2.1 RMN *in situ* à basse température

2.2.1.1 Procédure générale des analyses RMN *in situ* à basse température

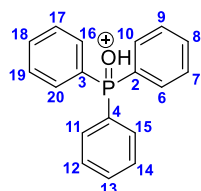
Dans un réacteur en Téflon® maintenu à la température souhaitée contenant un mélange HF/SbF₅ ou du CF₃SO₃H pur, le substrat étudié est ajouté sous agitation magnétique. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant quelques instants à la même température puis une fraction de celui-ci est prélevée à l'aide d'une pipette en plastique puis introduit dans un tube RMN en Téflon®. Ce dernier est ensuite introduit dans un tube RMN classique contenant de l'acétone deutérée comme référence externe et maintenu à la température d'analyse.

L'ensemble des expériences est réalisé en mode semi-automatique à basse température, ce qui permet de régler les paramètres de résolution, temps d'accumulation et de la température en fonction du substrat étudié.

Tous les spectres RMN ¹H présentent deux signaux majoritaires dans un intervalle de déplacements chimiques compris 8 et 12 ppm. Ces deux signaux sont attribués aux espèces superacides présentes dans le milieu.

2.2.1.2 Descriptions des ions obtenus *in situ*

(triphenylphosphaneylidene)oxonium

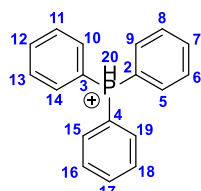


RMN ¹H ((CD₃)₂CO, 400 MHz, δ ppm): 6.22 (3H, s, H_{8,13,18}); 6.04 (12H, s, H_{Ar})

RMN ¹³C ((CD₃)₂CO, 100 MHz, δ ppm): 134.6 (C_{18,13,8}); 131.1 (d, J_(C,P)= 12 Hz, C_{17,19,12,14,7,9}); 128.3 (d, J_(C,P)= 14 Hz, C_{6,10,11,15,16,20}); 118.4 (d, J_(C,P)= 108 Hz, C_{2,3,4});

RMN ³¹P ((CD₃)₂CO, 162 MHz, δ ppm): 59.0

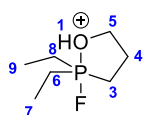
Triphenylphosphonium



RMN ¹H ((CD₃)₂CO, 400 MHz, δ ppm): 6.58 (1H, d, J_(H,P)= 503.2 Hz, H₂₀); 6.22 (3H, s, H_{12,17,7}); 6.06 (12H, d, J_(H,H)= 11 Hz, H_{Ar})

RMN ¹³C ((CD₃)₂CO, 100 MHz, δ ppm): 134.0 (C_{7,12,17}); 131.7 (d, J_(C,P)= 12 Hz, C_{11,13,16,18,6,8}); 128.5 (d, J_(C,P)= 14 Hz, C_{10,14,9,5,15,19}); 112.5 (d, J_(C,P)= 89 Hz, C_{2,3,4})

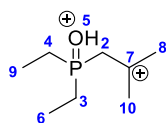
RMN ³¹P ((CD₃)₂CO, 162 MHz, δ ppm): 6.4

2,2-diethyl-2-fluoro-1,2-oxaphospholan-1-ium

RMN ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400 MHz, δ ppm): 8.65 (1H, s, H_1); 3.45 (2H, s, H_5); 1.22 (6H, m, $\text{H}_{8,6,3}$); 1.00 (2H, m, H_4); 0.02 (6H, dt, $J_{(\text{H},\text{P})} = 21$ Hz, $J_{(\text{H},\text{H})} = 7.6$ Hz, $\text{H}_{9,7}$)

RMN ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 100 MHz, δ ppm): 73.2 (d, $J_{(\text{C},\text{P})} = 21$ Hz, C_5); 17.7 (d, $J_{(\text{C},\text{P})} = 3$ Hz, C_4); 16.2 (dd, $J_{(\text{C},\text{P})} = 57$ Hz, $J_{(\text{C},\text{F})} = 9$ Hz, C_3); 14.0 (dd, $J_{(\text{C},\text{P})} = 54$ Hz, $J_{(\text{C},\text{F})} = 8$ Hz, $\text{C}_{8,6}$); 0.9 (dd, $J_{(\text{C},\text{P})} = 6$ Hz, $J_{(\text{C},\text{F})} = 2$ Hz, $\text{C}_{7,9}$)

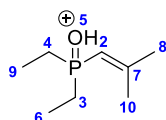
RMN ^{31}P ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 162 MHz, δ ppm): 142.0 (d, $J_{(\text{P},\text{F})} = 989$ Hz)

(diethyl(2-methylpropan-2-ylum-1-yl)-phosphaneylidene)oxonium

RMN ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400 MHz, δ ppm): 9.26 (1H, s, H_5); 3.28 (2H, s, H_2); 2.80 (6H, s, $\text{H}_{8,10}$); 1.30 (4H, dt, $J_{(\text{H},\text{P})} = 19.3$ Hz, $J_{(\text{H},\text{H})} = 7.7$ Hz, $\text{H}_{4,3}$); 0.30 (6H, dt, $J_{(\text{H},\text{P})} = 19.8$ Hz, $J_{(\text{H},\text{H})} = 7.6$ Hz, $\text{H}_{9,6}$)

RMN ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 100 MHz, δ ppm): 330.6 (C_7); 58.1 (d, $J_{(\text{C},\text{P})} = 20$ Hz, C_2); 41.8 ($\text{C}_{8,10}$); 14.6 (d, $J_{(\text{C},\text{P})} = 60$ Hz, $\text{C}_{4,3}$); 1.5 (d, $J_{(\text{C},\text{P})} = 5$ Hz, $\text{C}_{6,9}$)

RMN ^{31}P ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 162 MHz, δ ppm): 94.9

(diethyl(2-methylprop-1-en-1-yl)-phosphaneylidene)oxonium

RMN ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400 MHz, δ ppm): 4.68 (1H, d, $J_{(\text{H},\text{P})} = 31.3$ Hz, H_2); 1.39 (4H, dq, $J_{(\text{H},\text{P})} = 14.8$ Hz, $J_{(\text{H},\text{H})} = 7.5$ Hz, $\text{C}_{4,3}$); 1.29 (3H, d, $J_{(\text{H},\text{H})} = 1.5$ Hz, H_8); 1.26 (3H, s, H_{10}); 0.41 (6H, dt, $J_{(\text{H},\text{P})} = 19.8$ Hz, $J_{(\text{H},\text{H})} = 7.6$ Hz, $\text{H}_{6,9}$)

RMN ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 100 MHz, δ ppm): 172.3 (C_7); 102.4 (d, $J_{(\text{C},\text{P})} = 20$ Hz, C_2); 27.0 (d, $J_{(\text{C},\text{P})} = 19$ Hz, C_{10}); 20.9 (d, $J_{(\text{C},\text{P})} = 7$ Hz, C_8); 17.3 (d, $J_{(\text{C},\text{P})} = 67$ Hz, $\text{C}_{4,3}$); 2.5 (d, $J_{(\text{C},\text{P})} = 5$ Hz, $\text{C}_{9,6}$);

RMN ^{31}P ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 162 MHz, δ ppm): 78.0

2.2.2 Calculs théoriques

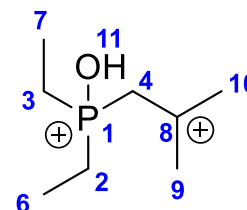
Les structures ont été optimisées en utilisant la méthode B3LYP/cc-pVDZ de la théorie de la fonctionnelle de la densité. Les déplacements chimiques ont été calculés avec la méthode GIAO (Gaucho Including Atomic Orbital) en utilisant la méthode B3LYP/cc-pVTZ. Tous les calculs ont été réalisés avec le programme Gaussian03.

L'analyse Hessien a été calculée afin d'obtenir les fréquences de vibration et caractériser la nature du point stationnaire (mimum local). Les valeurs de déplacements chimiques données sont relatives au TMS et sont corrigées en utilisant l'expression suivante :

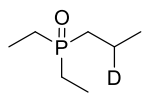
$$\delta_{\text{corr}} = 0,9706 \delta_{\text{calc}} - 0,89 \quad (1)$$

Cette équation a été déduite d'études comparatives entre les valeurs théoriques et les valeurs expérimentales de structures cationiques connues.

	δ_{calc} (ppm)	δ_{exp} (ppm)		δ_{calc} (ppm)	δ_{exp} (ppm)
P¹	112.12	94.9	H²	2.84	1.30
C²	32.80	14.6	H³	2.76	1.30
C³	30.71	14.6	H⁴	4.42	3.28
C⁴	53.44	58.1	H⁶	1.84	0.30
C⁶	5.85	1.5	H⁷	1.40	0.3
C⁷	7.79	1.5	H⁹	4.34	2.80
C⁸	327.27	330.6	H¹⁰	4.43	2.80
C⁹	53.33	41.8	H¹¹	3.66	9.26
C¹⁰	51.59	41.8			



2.2.3 Deutération ionique

Diethyl(propyl-2-d)phosphine oxide 5b_D

To a HF/SbF₅ mixture (4 mL, 1.9mol% SbF₅) at -55°C was added the compound **1b** (200 mg, 1.4 mmol). The mixture was magnetically stirred at the same temperature for 15min. Before hydrolysis, C₆H₆ (2 mL) was added to the mixture and the media is allowed to reach room temperature and strongly stirred for 10 min. Then neutralized with water/ice/Na₂CO₃ up to PH 10 and extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The reaction crude was purified over silica gel and the compound **5b_D** was obtained as a colorless oil (160 mg, 77% yield). R_f (10% MeOH/AcOEt) = 0.32

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm) : 1.65 (7H, m); 1.15 (3H, t, *J*(H,H)=7.7Hz); 1.11 (3H, t, *J*(H,H)=7.7Hz); 1.01 (3H, dd, *J*(H,H)=6.9Hz, *J*(H,D)=0.8Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm) : 29.0 (d, *J*(C,P)=65Hz); 20.2 (d, *J*(C,P)=66Hz); 15.9 (d, *J*(C,P)=15Hz); 15 (td, *J*(C,D)=20Hz, *J*(C,P)=4Hz); 5.8 (d, *J*(C,P)=5Hz)

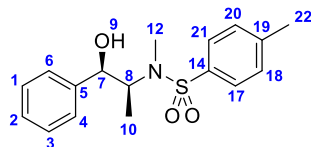
RMN ³¹P (CDCl₃, δ ppm): 51.7

HRMS (ESI, ACN): *m/z* = 150.1155 (*m/z* calculated: 150.1158) [M+H]⁺

3. Carbocations chiraux

3.1 Synthèse et description des substrats de départ

N-((1R,2S)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N,4-dimethylbenzenesulfonamide 1p



To a solution of ephedrine (2 g, 12.1 mmol) in CH_2Cl_2 (75 mL) at 0°C , was added triethylamine (2.0 mL, 14.5 mmol) and *p*-toluenesulfonyl chloride (2.3 g, 12.1 mmol). The mixture was stirred for 4h at room temperature.

The organic phase was washed with NaHCO_3 and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **1p** as a white solid (3.6 g, 94% yield).

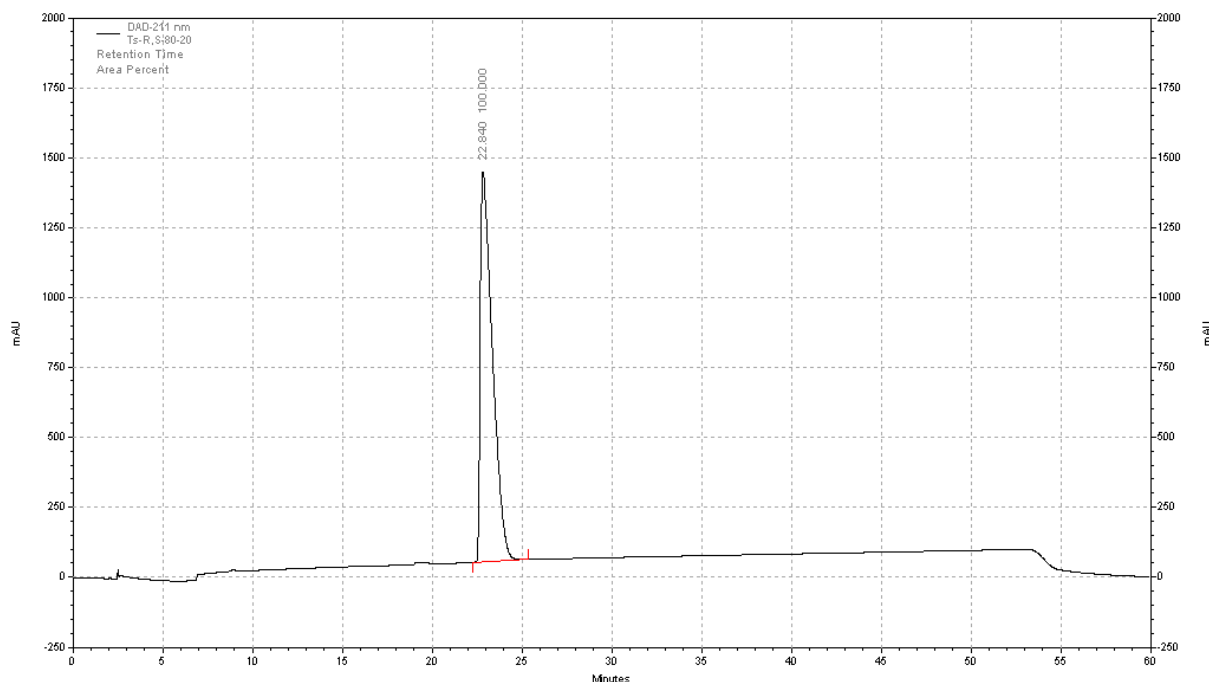
R_f (20% AcOEt/EP) = 0.48, mp = 125°C

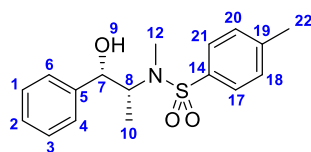
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.59 (2H, d, $J_{(\text{H,H})} = 8.3$ Hz, $\text{H}_{21,17}$); 7.31 (7H, m, H_{Ar}); 4.85 (1H, t, $J_{(\text{H,H})} = 4.1$ Hz, H_7); 4.18 (1H, qd, $J_{(\text{H,H})} = 7.1, 3.9$ Hz, H_8); 2.68 (3H, s, H_{12}); 2.48 (1H, d, $J_{(\text{H,H})} = 4.3$ Hz, H_9); 2.41 (3H, s, H_{22}); 0.89 (3H, d, $J_{(\text{H,H})} = 7.1$ Hz, H_{10});

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 143.2 (C_{14}); 141.4 (C_{19}); 136.3 (C_5); 129.6 ($\text{C}_{21,17}$); 128.4 ($\text{C}_{20,18}$); 127.8 (C_2); 127.1 ($\text{C}_{1,3}$); 126.3 ($\text{C}_{6,4}$); 77.6 (C_7); 57.9 (C_8); 30.6 (C_{12}); 21.5 (C_{22}); 11.0 (C_{10})

HRMS (ESI, ACN): $m/z = 320.1323$ (m/z calculated: 320.1315) $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, 1 mL.min $^{-1}$, 211 nm, 20°C)



N-((1S,2R)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N,4-dimethylbenzenesulfonamide 1p'

To a solution of ephedrine (2 g, 12.1 mmol) in CH_2Cl_2 (75 mL) at 0°C , was added triethylamine (2.0 mL, 14.5 mmol) and *p*-toluenesulfonyl chloride (2.3 g, 12.1 mmol). The mixture was stirred for 4h at room temperature.

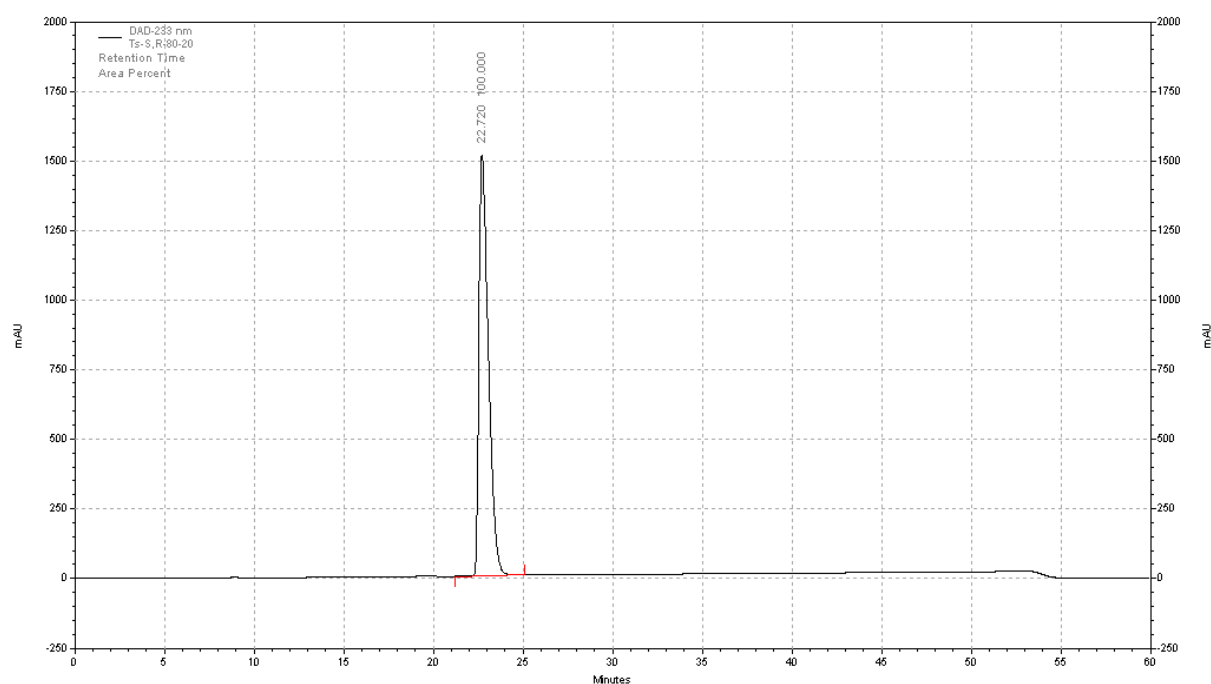
The organic phase was washed with NaHCO_3 and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **1p'** as a white solid (3.4 g, 92% yield). R_f (20% AcOEt/EP) = 0.47, mp = 125°C

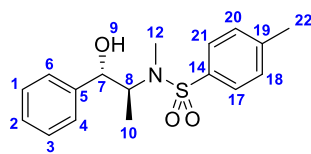
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.58 (2H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 8.4 Hz, $\text{H}_{21,17}$); 7.29 (7H, m, H_{Ar}); 4.85 (1H, t, $J_{(\text{H,H})}$ = 4.1 Hz, H_7); 4.18 (1H, qd, $J_{(\text{H,H})}$ = 7.1, 3.8 Hz, H_8); 2.68 (3H, s, H_{12}); 2.48 (1H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 4.2 Hz, H_9); 2.43 (3H, s, H_{22}); 0.88 (3H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 7.1 Hz, H_{10});

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 143.1 (C_{14}); 141.3 (C_{19}); 136.4 (C_5); 129.6 ($\text{C}_{21,17}$); 128.3 ($\text{C}_{20,18}$); 127.8 (C_2); 127.1 ($\text{C}_{1,3}$); 126.5 ($\text{C}_{6,4}$); 77.6 (C_7); 57.9 (C_8); 30.6 (C_{12}); 21.4 (C_{22}); 11.1 (C_{10})

HRMS (ESI, ACN): m/z = 320.1322 (m/z calculated: 320.1315) $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, 1 mL.min $^{-1}$, 233 nm, 20°C)



N-((1S,2S)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N,4-dimethylbenzenesulfonamide 1p_A

To a solution of ephedrine (1 g, 6.05 mmol) in CH₂Cl₂ (37 mL) at 0°C, was added triethylamine (1.0 mL, 14.5 mmol) and *p*-toluenesulfonyl chloride (2.3 g, 12.1 mmol). The mixture was stirred for 4h at room temperature.

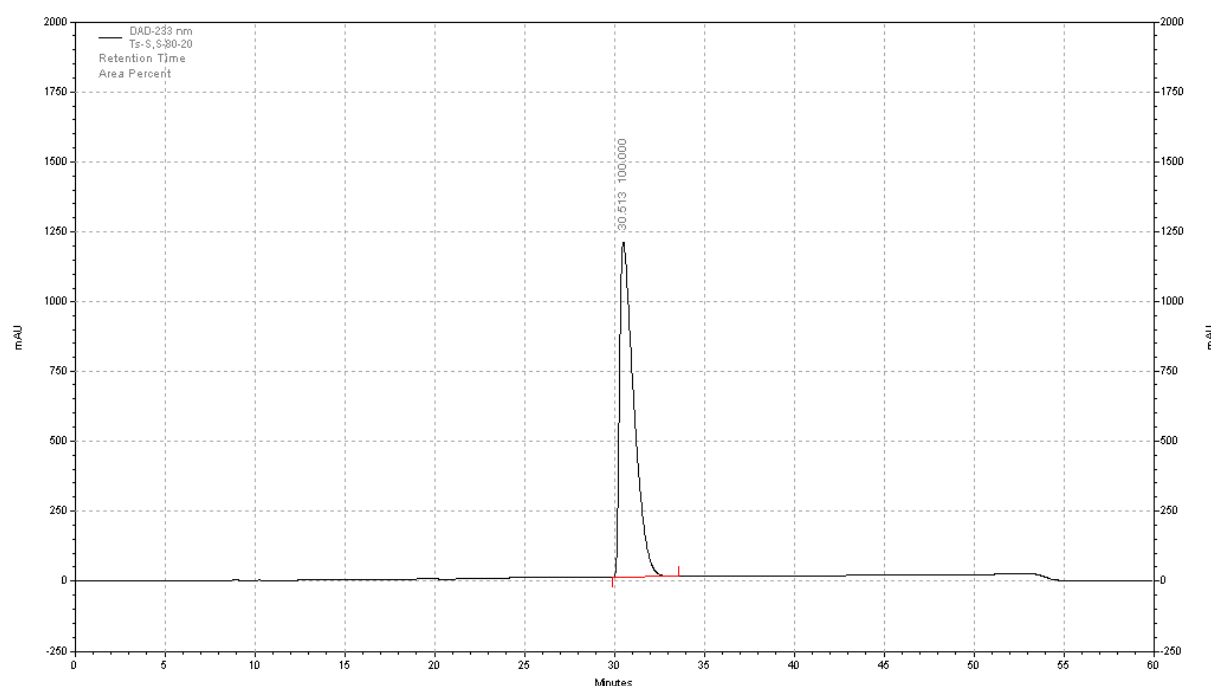
The organic phase was washed with NaHCO₃ and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **1p_A** as a white solid (1.9 g, 99% yield). R_f (20% AcOEt/EP) = 0.25, mp = 94°C

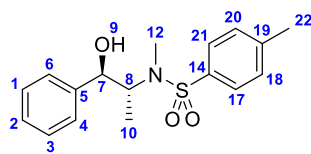
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.71 (2H, d, *J*_(H,H) = 8.3 Hz, H_{21,17}); 7.33 (7H, m, H_{Ar}); 4.39 (1H, d, *J*_(H,H) = 9.1 Hz, H₇); 4.05 (1H, qd, *J*_(H,H) = 9.1, 6.9 Hz, H₈); 2.81 (3H, s, H₁₂); 2.41 (3H, s, H₂₂); 0.57 (3H, d, *J*_(H,H) = 6.9 Hz, H₁₀);

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 143.6 (C₅); 140.5 (C₁₄); 136.0 (C₁₉); 129.8 (C_{21,17}); 128.6 (C_{20,18}); 128.3 (C₂); 127.3 (C_{1,3}); 127.3 (C_{6,4}); 77.6 (C₇); 57.9 (C₈); 30.6 (C₁₂); 21.5 (C₂₂); 11.0 (C₁₀)

HRMS (ESI, ACN): *m/z* = 320.1318 (*m/z* calculated: 320.1315) [M+H]⁺

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, 1 mL.min⁻¹, 233 nm, 20°C)



N-((1R,2R)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N,4-dimethylbenzenesulfonamide 1p_A'

To a solution of ephedrine (1 g, 6.05 mmol) in CH₂Cl₂ (37 mL) at 0°C, was added triethylamine (1.0 mL, 14.5 mmol) and *p*-toluenesulfonyl chloride (2.3 g, 12.1 mmol). The mixture was stirred for 4h at room temperature.

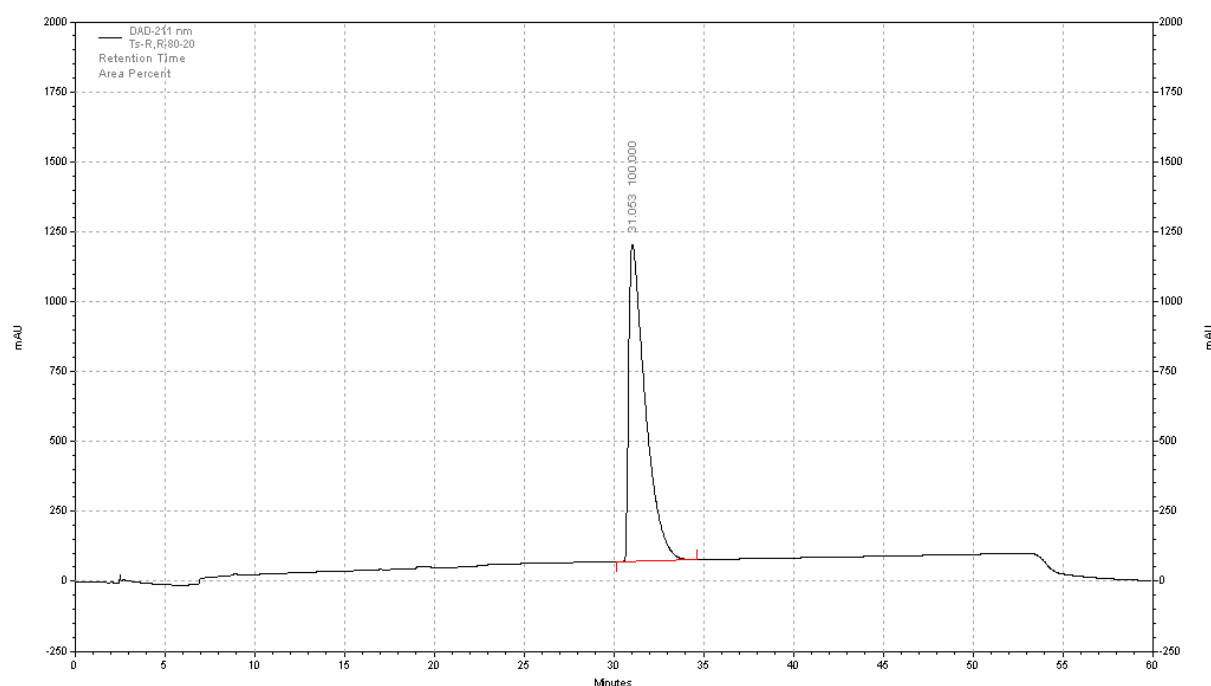
The organic phase was washed with NaHCO₃ and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **1p_A'** as a white solid (1.8 g, 97% yield). R_f (20% AcOEt/EP) = 0.25, mp = 92°C

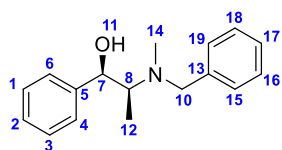
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.70 (2H, d, *J*_(H,H) = 8.3 Hz, H_{21,17}); 7.34 (7H, m, H_{Ar}); 4.37 (1H, d, *J*_(H,H) = 9.0 Hz, H₇); 4.02 (1H, qd, *J*_(H,H) = 9.0, 6.8 Hz, H₈); 2.83 (3H, s, H₁₂); 2.41 (3H, s, H₂₂); 0.56 (3H, d, *J*_(H,H) = 6.8 Hz, H₁₀);

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 143.5 (C₅); 140.7 (C₁₄); 136.1 (C₁₉); 129.7 (C_{21,17}); 128.2 (C_{20,18}); 128.5 (C₂); 127.4 (C_{1,3}); 127.2 (C_{6,4}); 77.6 (C₇); 57.8 (C₈); 30.3 (C₁₂); 21.4 (C₂₂); 11.1 (C₁₀)

HRMS (ESI, ACN): *m/z* = 320.1317 (*m/z* calculated: 320.1315) [M+H]⁺

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, 1 mL.min⁻¹, 211 nm, 20°C)



(1R,2S)-2-(benzyl(methyl)amino)-1-phenylpropan-1-ol 1q

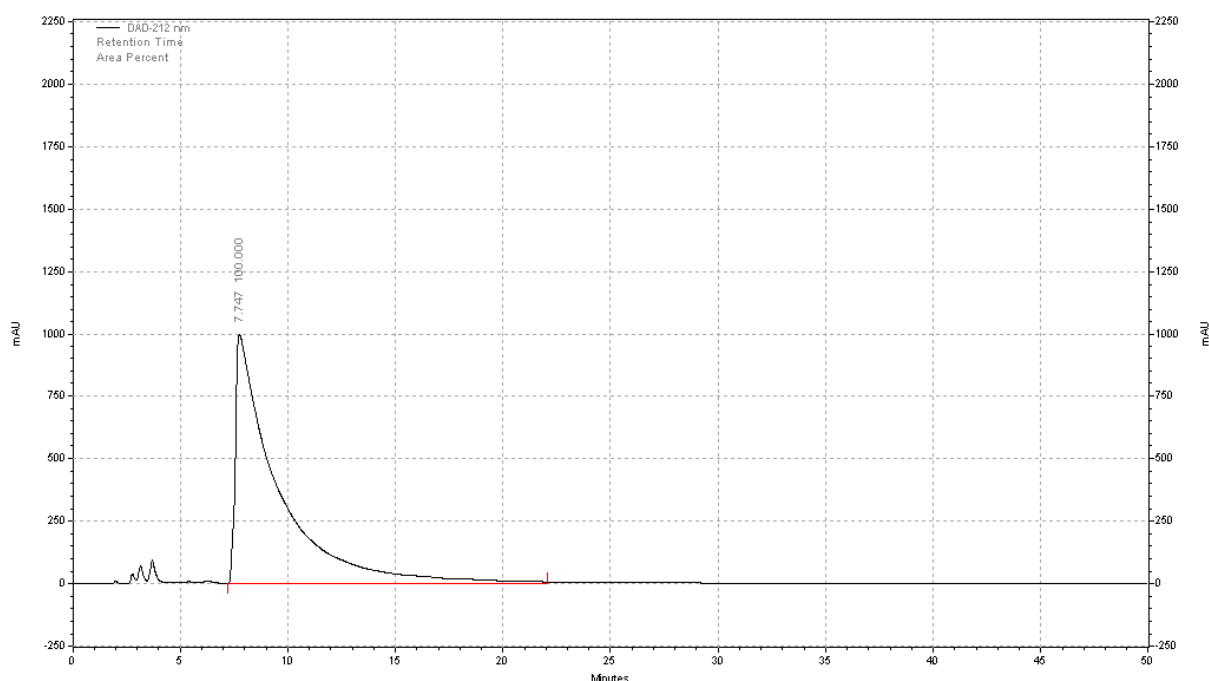
To a solution of ephedrine (1 g, 6.05 mmol) in DMF (25 mL) at 0°C, was added K₂CO₃ (2.5 g, 18.2 mmol) and benzyl bromide (1.1 g, 6.7 mmol). The mixture was stirred for 72h at 80°C. The residue obtained was taken in water and extracted with Et₂O and the organic phase was washed with NaOH (2M). The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **1q** as a white solid (1.2 g, 81% yield). R_f (20% AcOEt/EP) = 0.41, mp = 45°C

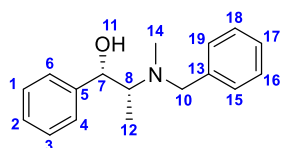
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.31 (10H, m, H_{Ar}); 4.91 (1H, d, J_(H,H) = 4.8 Hz, H₇); 3.65 (2H, m, H₁₀), 2.96 (1H, qd, J_(H,H) = 6.8, 4.9 Hz, H₈); 2.22 (3H, s, H₁₄); 1.02 (3H, d, J_(H,H) = 6.8 Hz, H₁₂)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 142.5 (C₅); 139.5 (C₁₃); 128.7 (C_{Ar}); 128.3 (C_{Ar}); 128.0 (C_{Ar}); 127.0 (C_{Ar}); 126.2 (C_{Ar}); 73.7 (C₇); 63.5 (C₈); 59.2 (C₁₀); 38.7 (C₁₄); 10.7 (C₁₂)

HRMS (ESI, ACN): m/z = 256.1692 (m/z calculated: 256.1696) [M+H]⁺

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, 1 mL.min⁻¹, 212 nm, 20°C)



(1S,2R)-2-(benzyl(methyl)amino)-1-phenylpropan-1-ol 1q'

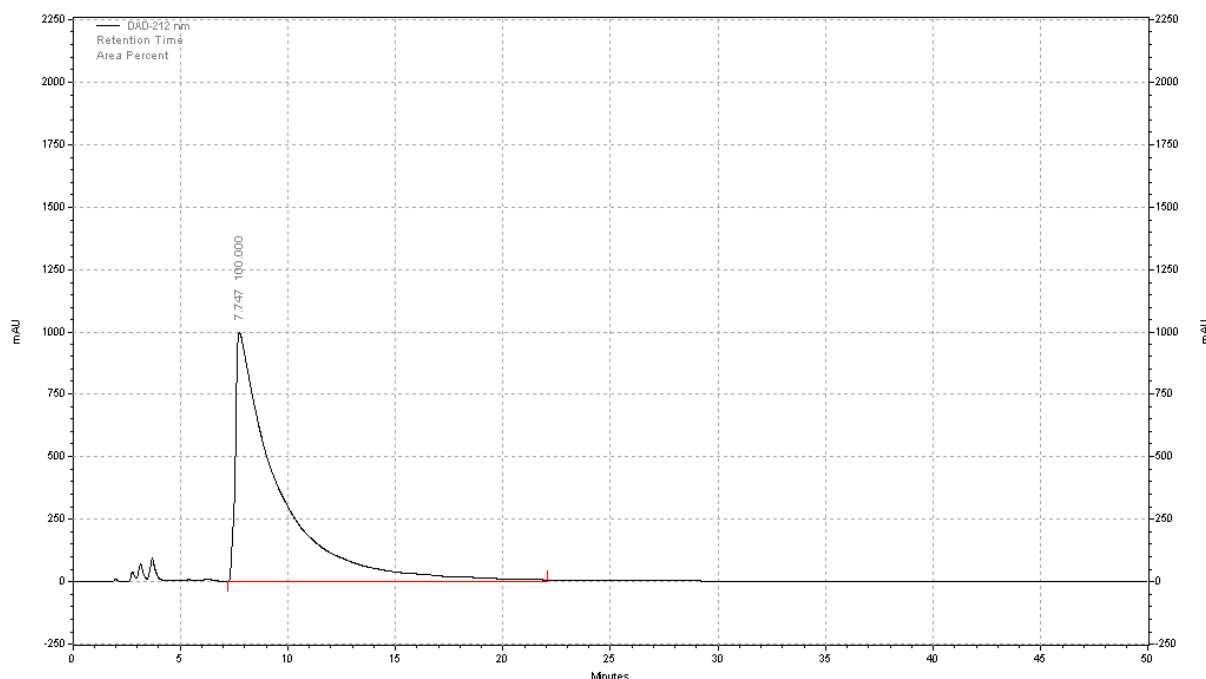
To a solution of ephedrine (1 g, 6.05 mmol) in DMF (25 mL) at 0°C, was added K₂CO₃ (2.5 g, 18.2 mmol) and benzyl bromide (1.1 g, 6.7 mmol). The mixture was stirred for 72h at 80°C. The residue obtained was taken in water and extracted with Et₂O and the organic phase was washed with NaOH (2M). The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **1q'** as a white solid (1.5 g, 97% yield). R_f (20% AcOEt/EP) = 0.40, mp = 44°C

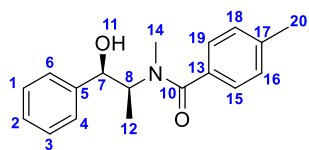
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.30 (10H, m, H_{Ar}); 4.93 (1H, d, J_(H,H) = 4.7 Hz, H₇); 3.64 (2H, m, H₁₀), 2.93 (1H, qd, J_(H,H) = 6.9, 4.7 Hz, H₈); 2.25 (3H, s, H₁₄); 1.01 (3H, d, J_(H,H) = 6.9 Hz, H₁₂)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 142.4 (C₅); 139.6 (C₁₃); 128.8 (C_{Ar}); 128.1 (C_{Ar}); 128.3 (C_{Ar}); 127.2 (C_{Ar}); 126.3 (C_{Ar}); 73.4 (C₇); 63.6 (C₈); 59.1 (C₁₀); 38.8 (C₁₄); 10.6 (C₁₂)

HRMS (ESI, ACN): m/z = 256.1692 (m/z calculated: 256.1696) [M+H]⁺

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, 1 mL.min⁻¹, 212 nm, 20°C)



N-((1R,2S)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N,4-dimethylbenzamide 1r

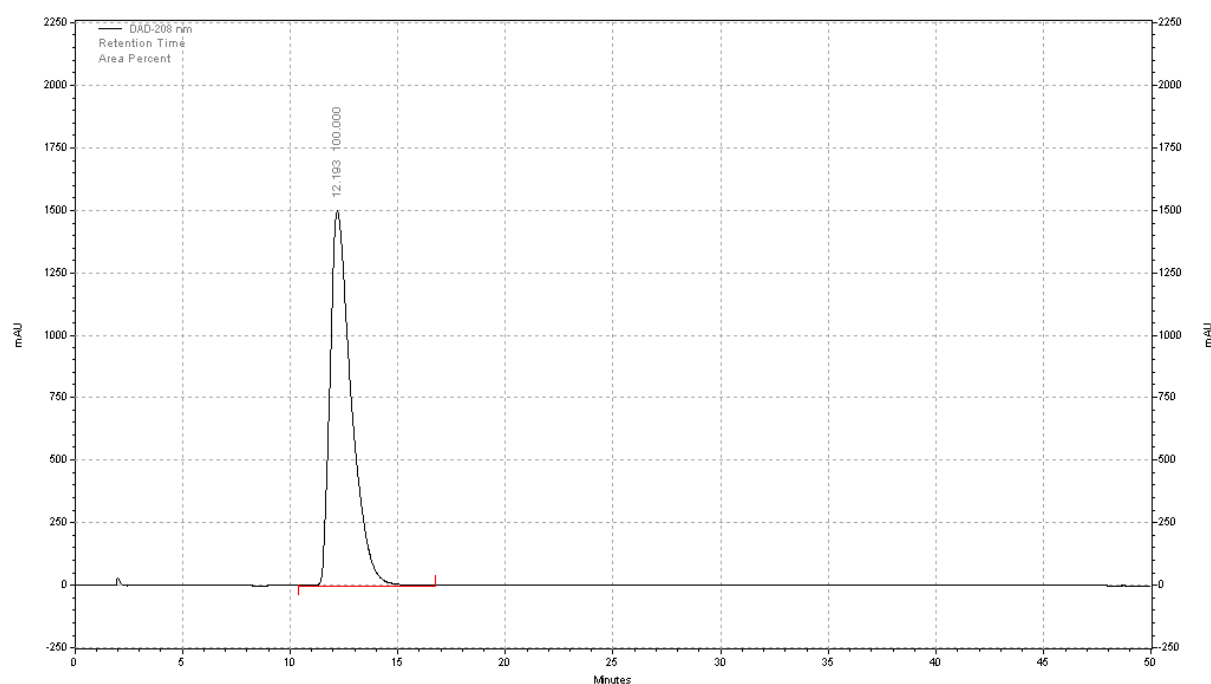
To a solution of ephedrine (1 g, 6.05 mmol) in THF (30 mL) at rt, was added triethylamine (0.85 mL, 6.06 mmol), DMAP (50.5 mg, 0.4 mmol) and 4-methylbenzoyl chloride (0.78 g, 5.05 mmol). The mixture was stirred for 12h at room temperature. The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **1r** (mixture of rotamer) as a white solid (1.7 g, 99% yield). *R_f* (50% AcOEt/EP) = 0.40, mp = 120.1 °C

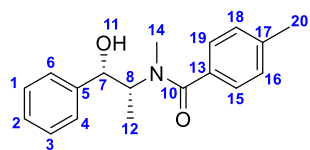
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.32 (4H, m, H_{Ar}); 7.07 (4H, m, H_{Ar}); 6.81 (1H, s, H_{Ar}); 4.98 (0.6H, m, H₇); 4.57 (1H, m, H₈), 3.98 (0.4H, s, H₇); 2.99 (1H, s, H₁₄); 2.67 (2H, s, H₁₄); 2.35 (3H, s, H₂₀); 1.37 (3H, d, J_(H,H) = 7.0 Hz, H₁₂)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 173.3 (C₁₀); 141.8 (C₅); 139.9 (C₁₃); 133.6 (C_{Ar}); 131.0 (C_{Ar}); 128.9 (C_{Ar}); 128.3 (C_{Ar}); 127.7 (C_{Ar}); 127.0 (C_{Ar}); 126.5 (C_{Ar}); 77.3 (C₇); 58.0 (C₈); 36.0 (C₁₄); 21.4 (C₂₀); 12.4 (C₁₂)

HRMS (ESI, ACN): *m/z* = 284.1647 (*m/z* calculated: 284.1645) [M+H]⁺

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, 1 mL.min⁻¹, 208 nm, 20°C)



N-((1S,2R)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N,4-dimethylbenzamide 1r'

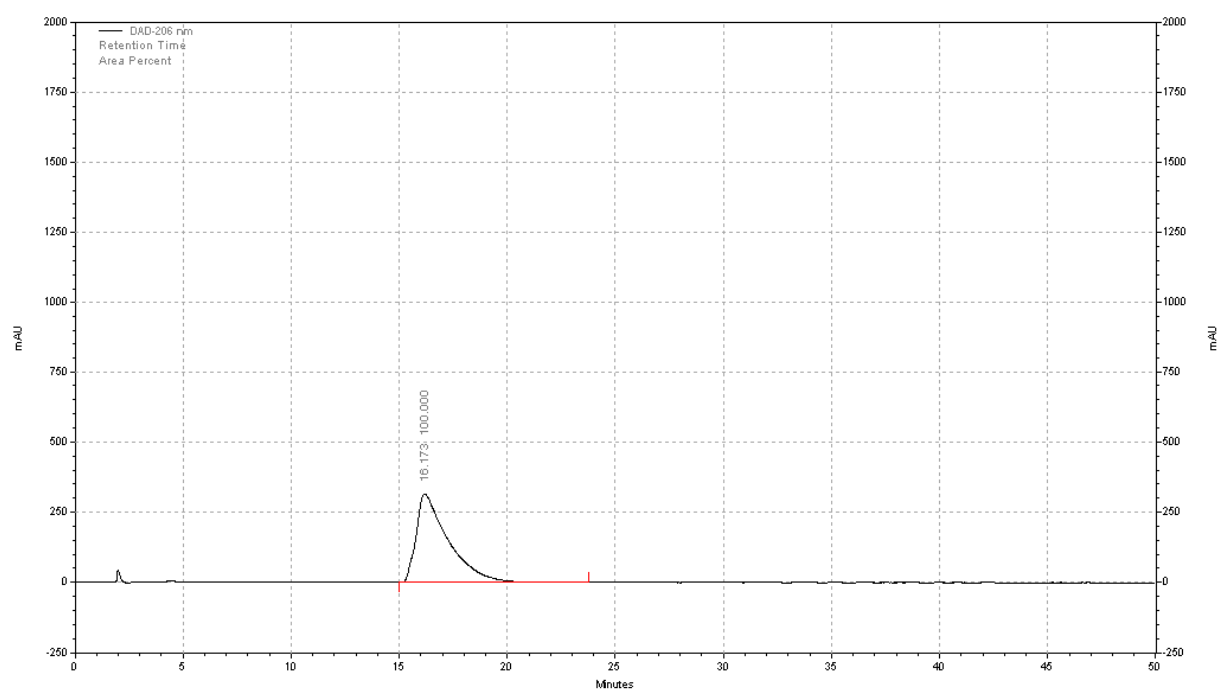
To a solution of ephedrine (1 g, 6.05 mmol) in THF (30 mL) at rt, was added triethylamine (0.85 mL, 6.06 mmol), DMAP (50.5 mg, 0.4 mmol) and 4-methylbenzoyl chloride (0.78 g, 5.05 mmol). The mixture was stirred for 12h at room temperature. The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **1r'** (mixture of rotamer) as a white solid (1.7 g, 99% yield). *R_f* (50% AcOEt/EP) = 0.39, mp = 121.2 °C

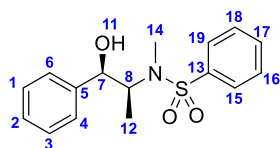
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.32 (4H, m, *H_{Ar}*); 7.07 (4H, m, *H_{Ar}*); 6.81 (1H, s, *H_{Ar}*); 4.98 (0.6H, m, *H₇*); 4.57 (1H, m, *H₈*), 3.98 (0.4H, s, *H₇*); 2.99 (1H, s, *H₁₄*); 2.67 (2H, s, *H₁₄*); 2.35 (3H, s, *H₂₀*); 1.37 (3H, d, *J_(H,H)* = 7.0 Hz, *H₁₂*)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 173.3 (*C₁₀*); 141.8 (*C₅*); 139.9 (*C₁₃*); 133.6 (*C_{Ar}*); 131.0 (*C_{Ar}*); 128.9 (*C_{Ar}*); 128.3 (*C_{Ar}*); 127.7 (*C_{Ar}*); 127.0 (*C_{Ar}*); 126.5 (*C_{Ar}*); 77.3 (*C₇*); 58.0 (*C₈*); 36.0 (*C₁₄*); 21.4 (*C₂₀*); 12.4 (*C₁₂*)

HRMS (ESI, ACN): *m/z* = 284.1642 (*m/z* calculated: 284.1645) [*M*+*H*]⁺

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, 1 mL.min⁻¹, 206 nm, 20°C)



N-((1R,2S)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N-methylbenzenesulfonamide 1s

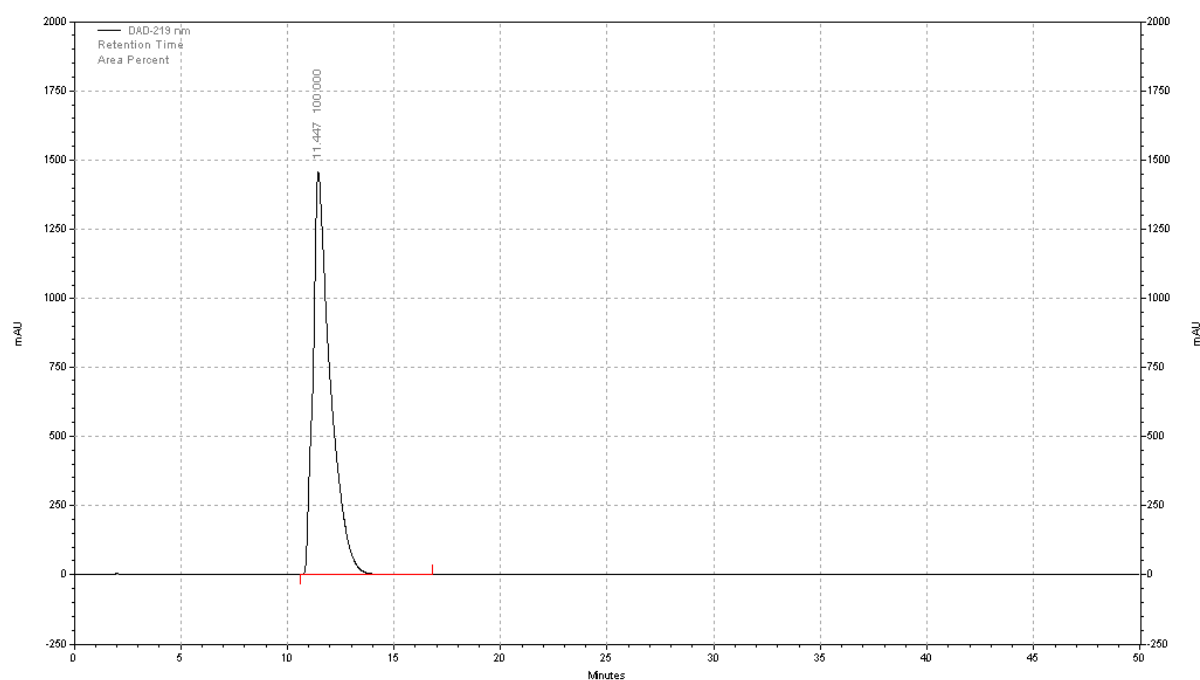
To a solution of ephedrine (1 g, 6.05 mmol) in CH_2Cl_2 (37 mL) at 0°C , was added triethylamine (1.0 mL, 14.5 mmol) and benzenesulfonyl chloride (2.3 g, 12.1 mmol). The mixture was stirred for 4h at room temperature. The organic phase was washed with NaHCO_3 and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **1s** (1.8 g, 99% yield). R_f (20% AcOEt/EP) = , M.P. = 105°C

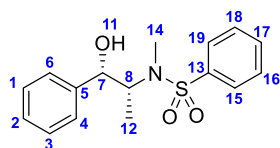
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.74 (2H, m, H_{Ar}); 7.57 (1H, m, H_{Ar}); 7.49 (2H, m, H_{Ar}); 7.34 (5H, m, H_{Ar}); 4.88 (1H, d, $J_{(\text{H,H})} = 3.9$ Hz, H_7); 4.21 (1H, qd, $J_{(\text{H,H})} = 7.1, 3.9$ Hz, H_8); 2.74 (3H, s, H_{14}); 0.92 (3H, d, $J_{(\text{H,H})} = 7.1$ Hz, H_{12})

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 141.4 (C_5); 139.2 (C_{13}); 132.5 (C_{17}); 129.1 (C_{Ar}); 128.4 (C_{Ar}); 127.8 (C_{Ar}); 127.0 (C_{Ar}); 126.2 (C_{Ar}); 77.6 (C_7); 58.0 (C_8); 30.6 (C_{14}); 10.9 (C_{12})

HRMS (ESI, ACN): $m/z = 306.1155$ (m/z calculated: 306.1158) $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 206 nm, 20°C)



N-((1S,2R)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N-methylbenzenesulfonamide 1s'

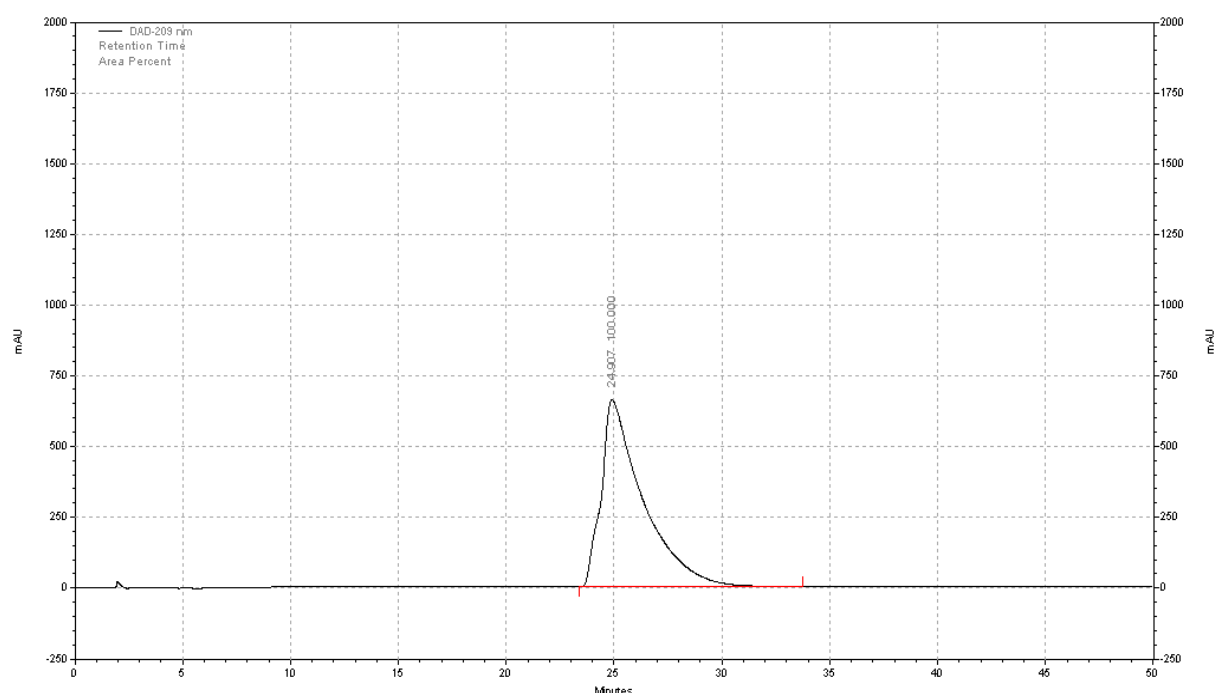
To a solution of ephedrine (1 g, 6.05 mmol) in CH_2Cl_2 (37 mL) at 0°C , was added triethylamine (1.0 mL, 14.5 mmol) and benzenesulfonyl chloride (2.3 g, 12.1 mmol). The mixture was stirred for 4h at room temperature. The organic phase was washed with NaHCO_3 and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **1s'** (1.5 g, 81% yield). R_f (20% AcOEt/EP) = , M.P. = 102°C

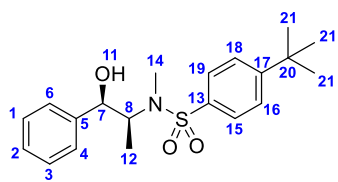
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.73 (2H, m, H_{Ar}); 7.58 (1H, m, H_{Ar}); 7.43 (2H, m, H_{Ar}); 7.36 (5H, m, H_{Ar}); 4.85 (1H, d, $J_{(\text{H},\text{H})} = 3.8$ Hz, H_7); 4.21 (1H, qd, $J_{(\text{H},\text{H})} = 7.0, 3.8$ Hz, H_8); 2.73 (3H, s, H_{14}); 0.91 (3H, d, $J_{(\text{H},\text{H})} = 7.0$ Hz, H_{12})

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 141.4 (C_5); 139.2 (C_{13}); 132.5 (C_{17}); 129.1 (C_{Ar}); 128.4 (C_{Ar}); 127.8 (C_{Ar}); 127.0 (C_{Ar}); 126.2 (C_{Ar}); 77.6 (C_7); 58.0 (C_8); 30.6 (C_{14}); 10.9 (C_{12})

HRMS (ESI, ACN): $m/z = 306.1150$ (m/z calculated: 306.1158) $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 209 nm, 20°C)



4-(tert-butyl)-N-((1R,2S)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N-methylbenzenesulfonamide **1t**

To a solution of ephedrine (1 g, 6.05 mmol) in CH_2Cl_2 (35 mL) at 0°C , was added triethylamine (1.0 mL, 7.3 mmol) and 4-(tert-butyl)benzenesulfonyl chloride (1.4 g, 6.1 mmol). The mixture was stirred for 12h at room temperature. The organic phase was washed

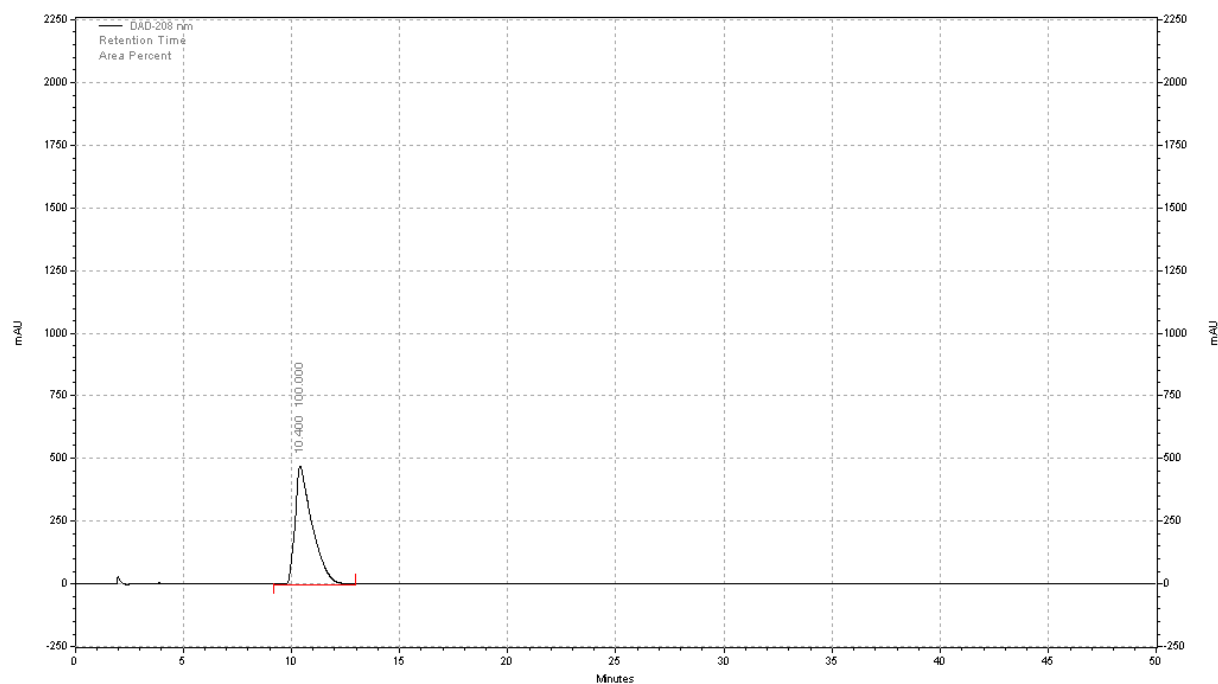
with NaHCO_3 and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **1t** as a white solid (2.1 g, 96% yield). R_f (20% AcOEt/EP) = 0.78, $\text{mp} = 198.3^\circ\text{C}$

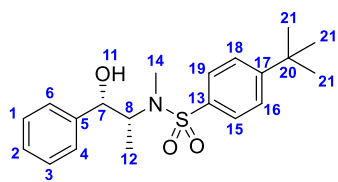
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.65 (2H, d, $J_{(\text{H,H})} = 8.6$ Hz, $\text{H}_{19,15}$); 7.48 (2H, d, $J_{(\text{H,H})} = 8.6$ Hz, $\text{H}_{16,18}$); 7.33 (5H, m, H_{Ar}); 4.88 (1H, d, $J_{(\text{H,H})} = 3.9$ Hz, H_7); 4.20 (1H, qd, $J_{(\text{H,H})} = 7.1, 3.9$ Hz, H_8); 2.73 (3H, s, H_{14}); 1.35 (9H, s, H_{21}); 0.94 (3H, d, $J_{(\text{H,H})} = 7.1$ Hz, H_{12})

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 156.2 (C_5); 141.5 (C_{13}); 136.24 (C_{17}); 128.4 ($\text{C}_{1,3}$); 127.8 (C_2); 126.9 ($\text{C}_{19,15}$); 127.0 ($\text{C}_{6,4}$); 126.2 ($\text{C}_{18,16}$); 77.6 (C_7); 58.0 (C_8); 35.1 (C_{20}); 31.1 (C_{21}); 30.6 (C_{14}); 11.1 (C_{12})

HRMS (ESI, ACN): $m/z = 362.1793$ (m/z calculated: 362.1784) $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 208 nm, 20°C)



4-(tert-butyl)-N-((1S,2R)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N-methylbenzenesulfonamide **1t'**

To a solution of ephedrine (1 g, 6.05 mmol) in CH_2Cl_2 (35 mL) at 0°C , was added triethylamine (1.0 mL, 7.3 mmol) and 4-(tert-butyl)benzenesulfonyl chloride (1.4 g, 6.1 mmol). The mixture was stirred for 12h at room temperature. The organic phase was washed

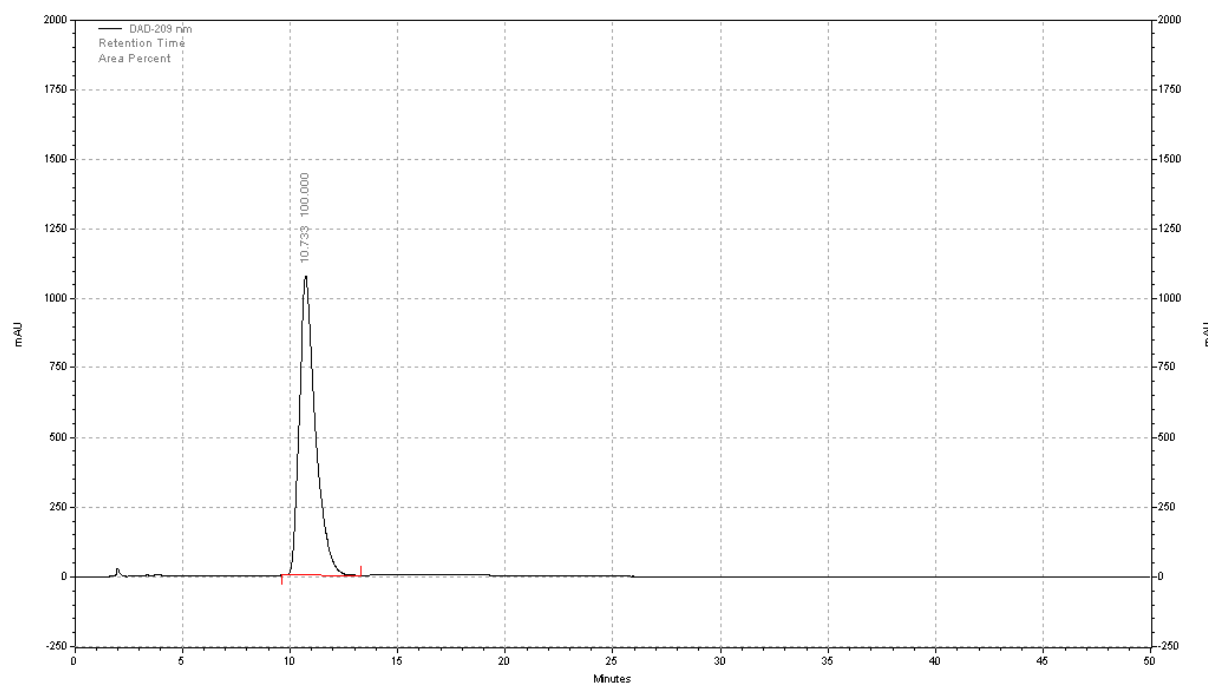
with NaHCO_3 and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **1t'** as a white solid (2.0 g, 91% yield). R_f (20% AcOEt/EP)= 0.79, mp = 197.3°C

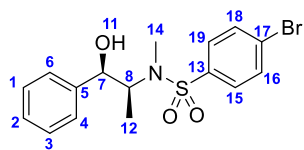
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.64 (2H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 8.5 Hz, $\text{H}_{19,15}$); 7.49 (2H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 8.5 Hz, $\text{H}_{16,18}$); 7.30 (5H, m, H_{Ar}); 4.88 (1H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 3.8 Hz, H_7); 4.22 (1H, qd, $J_{(\text{H,H})}$ = 7.2, 3.8 Hz, H_8); 2.72 (3H, s, H_{14}); 1.37 (9H, s, H_{21}); 0.97 (3H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 7.2 Hz, H_{12})

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 156.3 (C_5); 141.7 (C_{13}); 136.1 (C_{17}); 128.5 ($\text{C}_{1,3}$); 127.6 (C_2); 126.7 ($\text{C}_{19,15}$); 127.2 ($\text{C}_{6,4}$); 126.1 ($\text{C}_{18,16}$); 77.9 (C_7); 58.1 (C_8); 35.3 (C_{20}); 31.5 (C_{21}); 30.3 (C_{14}); 11.0 (C_{12})

HRMS (ESI, ACN): m/z = 362.1787 (m/z calculated: 362.1784) $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, $1\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 209 nm, 20°C)



4-bromo-N-((1R,2S)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N-methylbenzenesulfonamide **1v**

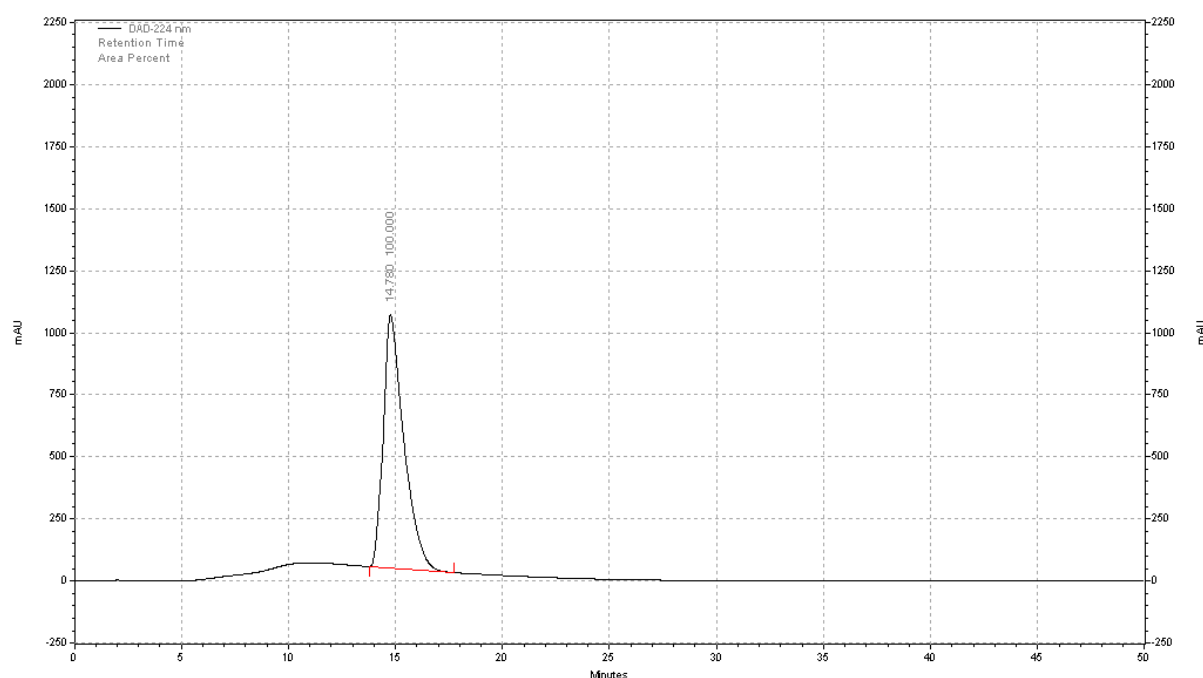
To a solution of ephedrine (0.5 g, 2.5 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) at 0°C , was added triethylamine (1.0 mL, 7.3 mmol) and 4-bromobenzenesulfonyl chloride (0.7 g, 2.7 mmol). The mixture was stirred for 4h at room temperature. The organic phase was washed with NaHCO_3 and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **1v** as white solid (1.0 g, 99% yield). R_f (20% AcOEt/EP)= 0.58, mp = 131.8°C

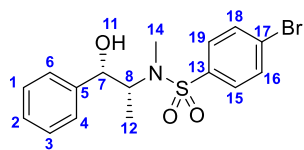
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.58 (2H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 8.8 Hz, $\text{H}_{19,15}$); 7.52 (2H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 8.8 Hz, $\text{H}_{16,18}$); 7.32 (5H, m, H_{Ar}); 4.84 (1H, t, $J_{(\text{H,H})}$ = 4.1 Hz, H_7); 4.17 (1H, qd, $J_{(\text{H,H})}$ = 7.0, 4.3 Hz, H_8); 2.73 (3H, s, H_{14}); 2.32 (1H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 4.1 Hz, H_{11}); 0.96 (3H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 7.0 Hz, H_{12})

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 141.4 (C_5); 138.4 (C_{13}); 132.4 ($\text{C}_{19,15}$); 128.6 (C_{17}); 128.5 ($\text{C}_{18,16}$); 127.9 ($\text{C}_{1,3}$); 127.4 (C_2); 126.2 ($\text{C}_{6,4}$); 77.6 (C_7); 58.1 (C_8); 30.4 (C_{14}); 11.3 (C_{12})

HRMS (ESI, ACN): m/z = 384.0281 (m/z calculated: 384.0264) $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, $1\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 209 nm, 20°C)



4-bromo-N-((1S,2R)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N-methylbenzenesulfonamide **1v'**

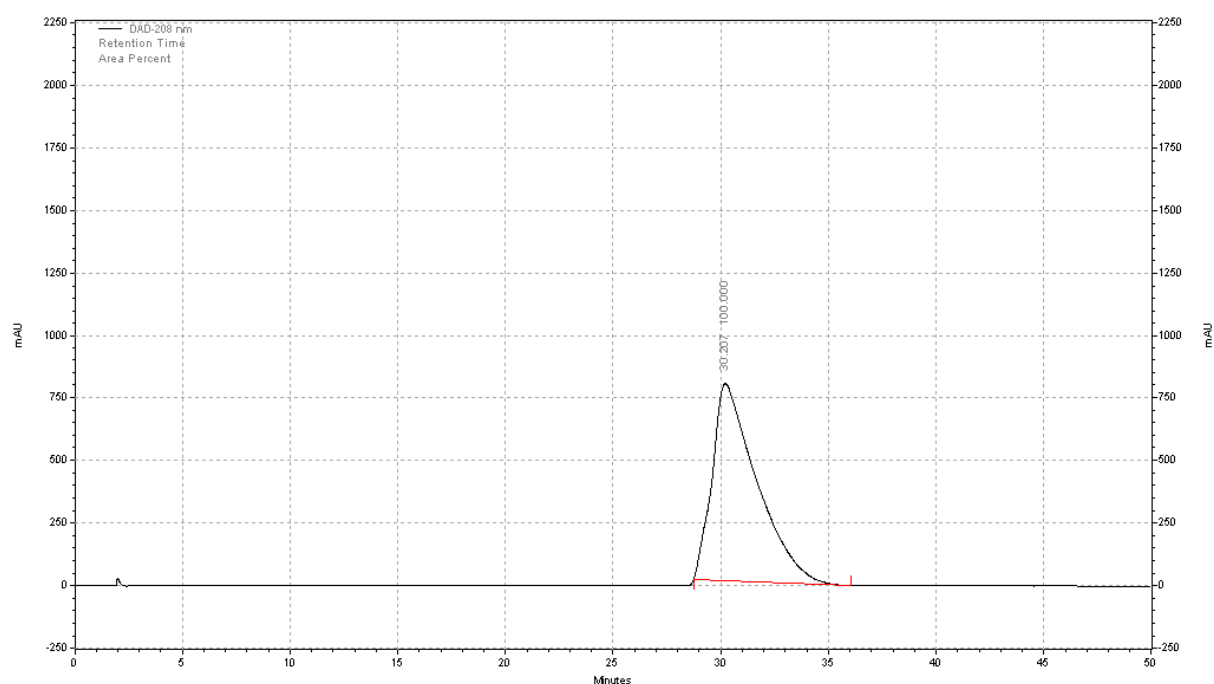
To a solution of ephedrine (0.5 g, 2.5 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) at 0°C , was added triethylamine (1.0 mL, 7.3 mmol) and 4-bromobenzenesulfonyl chloride (0.7 g, 2.7 mmol). The mixture was stirred for 4h at room temperature. The organic phase was washed with NaHCO_3 and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **1v'** as white solid (0.9 g, 93% yield). R_f (20% AcOEt/EP)= 0.58, mp = 130.2°C

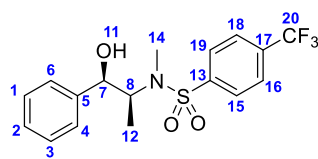
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.56 (2H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 8.7 Hz, $\text{H}_{19,15}$); 7.50 (2H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 8.7 Hz, $\text{H}_{16,18}$); 7.30 (5H, m, H_{Ar}); 4.83 (1H, t, $J_{(\text{H,H})}$ = 4.1 Hz, H_7); 4.16 (1H, qd, $J_{(\text{H,H})}$ = 7.0, 4.3 Hz, H_8); 2.74 (3H, s, H_{14}); 2.31 (1H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 4.1 Hz, H_{11}); 0.97 (3H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 7.0 Hz, H_{12})

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 141.3 (C_5); 138.5 (C_{13}); 132.2 ($\text{C}_{19,15}$); 128.8 (C_{17}); 128.6 ($\text{C}_{18,16}$); 127.8 ($\text{C}_{1,3}$); 127.3 (C_2); 126.6 ($\text{C}_{6,4}$); 77.5 (C_7); 58.2 (C_8); 30.5 (C_{14}); 11.2 (C_{12})

HRMS (ESI, ACN): m/z = 406.0089 (m/z calculated: 406.0083) $[\text{M}+\text{Na}]^+$

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, $1\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 208 nm, 20°C)



N-((1R,2S)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N-methyl-4-(trifluoromethyl)benzènesulfonamide 1w

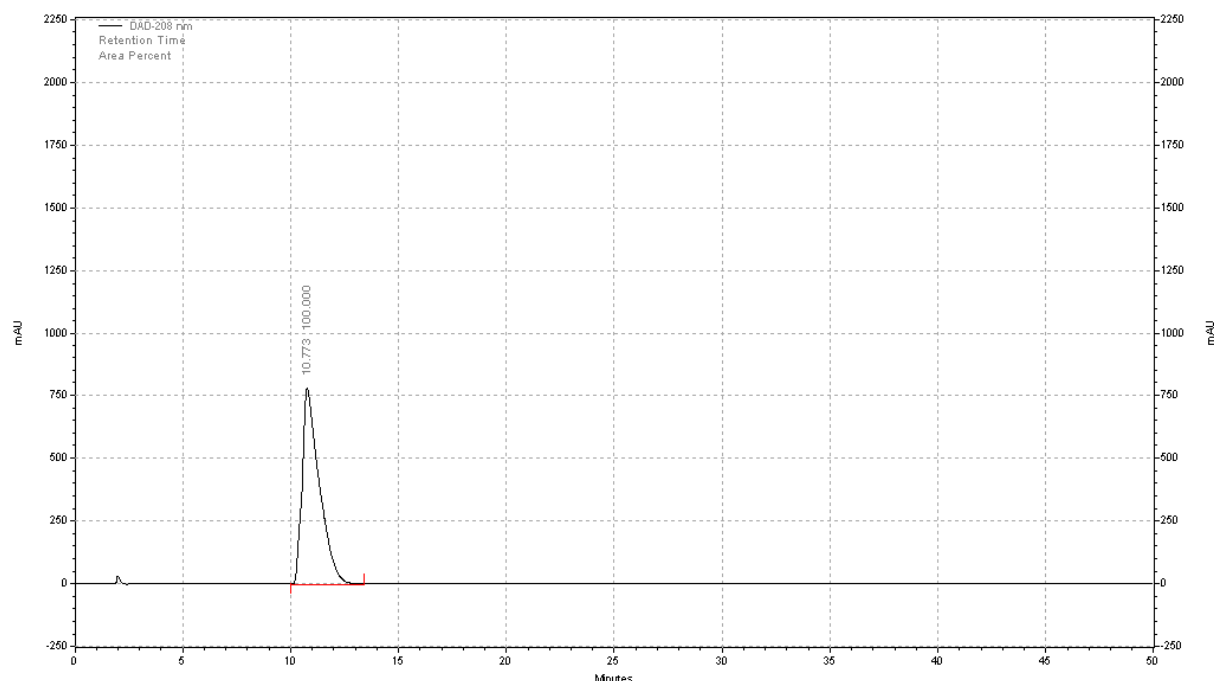
To a solution of ephedrine (1 g, 6.05 mmol) in CH_2Cl_2 (35 mL) at 0°C , was added triethylamine (1.0 mL, 7.3 mmol) and 4-(trifluoromethyl)benzenesulfonyl chloride (1.5 g, 6.1 mmol). The mixture was stirred for 12h at room temperature. The organic phase was washed with NaHCO_3 and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **1w** (1.9 g, 87% yield). R_f (20% AcOEt/EP) = 0.61, $\text{mp} = 139.0^\circ\text{C}$

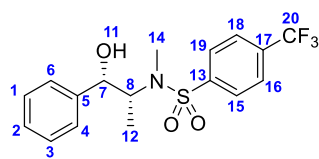
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.77 (2H, d, $J_{(\text{H,H})} = 8.4$ Hz, $\text{H}_{19,15}$); 7.70 (2H, d, $J_{(\text{H,H})} = 8.3$ Hz, $\text{H}_{16,18}$); 7.30 (5H, m, H_{Ar}); 4.86 (1H, d, $J_{(\text{H,H})} = 4.5$ Hz, H_7); 4.20 (1H, qd, $J_{(\text{H,H})} = 7.0, 4.7$ Hz, H_8); 2.79 (3H, s, H_{14}); 0.99 (3H, d, $J_{(\text{H,H})} = 7.0$ Hz, H_{12})

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 143.0 (C_5); 141.4 (C_{13}); 134.1 (q, $J_{(\text{C,F})} = 33$ Hz, C_{17}); 128.5 ($\text{C}_{4,6}$); 128.0 (C_2); 127.5 ($\text{C}_{15,19}$); 126.2 (q, $J_{(\text{C,F})} = 4$ Hz, $\text{C}_{18,16}$); 126.1 ($\text{C}_{1,3}$); 123.3 (q, $J_{(\text{C,F})} = 273$ Hz, C_{20}); 77.6 (C_7); 58.3 (C_8); 30.4 (C_{14}); 11.4 (C_{12})

HRMS (ESI, ACN): $m/z = 374.1045$ (m/z calculated: 374.1032) $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 208 nm, 20°C)



N-((1S,2R)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N-methyl-4-(trifluoromethyl)benzènesulfonamide 1w'

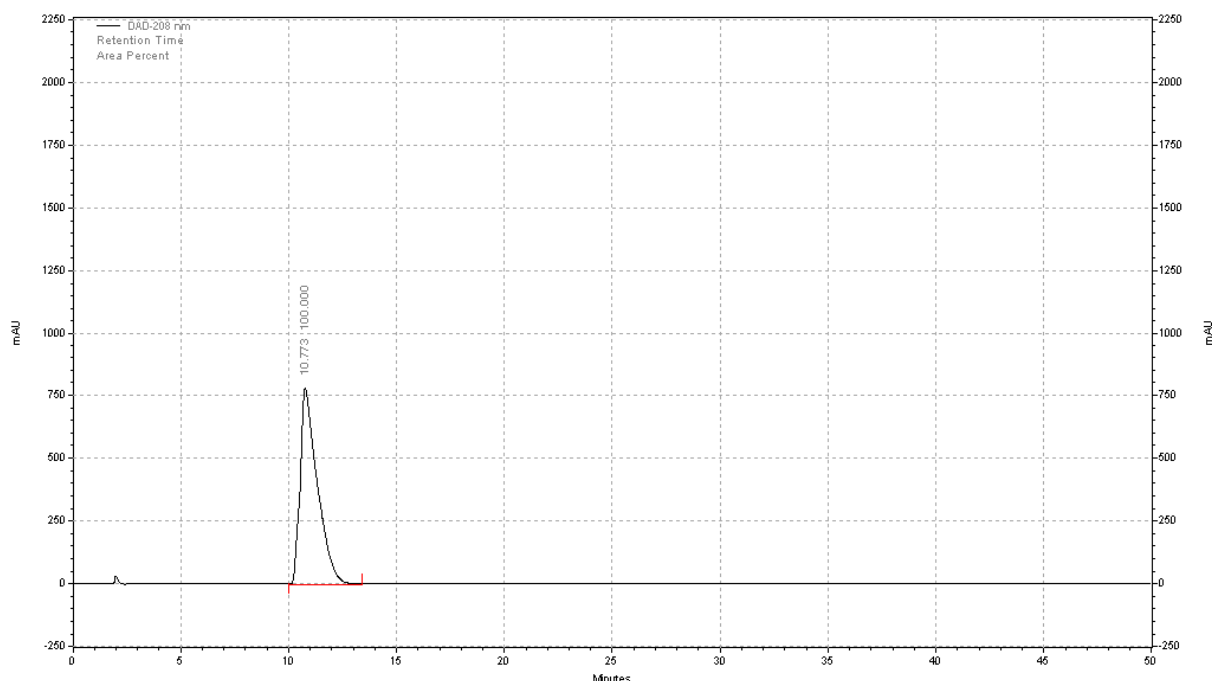
To a solution of ephedrine (1 g, 6.05 mmol) in CH_2Cl_2 (35 mL) at 0°C , was added triethylamine (1.0 mL, 7.3 mmol) and 4-(trifluoromethyl)benzenesulfonyl chloride (1.5 g, 6.1 mmol). The mixture was stirred for 12h at room temperature. The organic phase was washed with NaHCO_3 and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **1w'** (1.9 g, 88% yield). R_f (20% AcOEt/EP) = 0.60, mp = 138.9°C

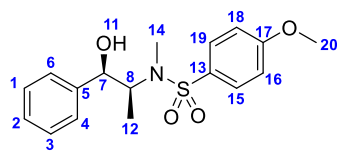
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.76 (2H, d, $J_{(\text{H,H})} = 8.3$ Hz, $\text{H}_{19,15}$); 7.73 (2H, d, $J_{(\text{H,H})} = 8.3$ Hz, $\text{H}_{16,18}$); 7.31 (5H, m, H_{Ar}); 4.83 (1H, d, $J_{(\text{H,H})} = 4.6$ Hz, H_7); 4.25 (1H, qd, $J_{(\text{H,H})} = 7.1, 4.6$ Hz, H_8); 2.76 (3H, s, H_{14}); 0.98 (3H, d, $J_{(\text{H,H})} = 7.1$ Hz, H_{12})

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 143.1 (C_5); 141.3 (C_{13}); 134.5 (q, $J_{(\text{C,F})} = 34$ Hz, C_{17}); 128.3 ($\text{C}_{4,6}$); 128.1 (C_2); 127.3 ($\text{C}_{15,19}$); 126.4 (q, $J_{(\text{C,F})} = 4$ Hz, $\text{C}_{18,16}$); 126.6 ($\text{C}_{1,3}$); 123.3 (q, $J_{(\text{C,F})} = 276$ Hz, C_{20}); 77.3 (C_7); 58.3 (C_8); 30.5 (C_{14}); 11.6 (C_{12})

HRMS (ESI, ACN): $m/z = 374.1037$ (m/z calculated: 374.1032) $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, $1\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 208 nm, 20°C)



N-((1R,2S)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-4-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide 1u

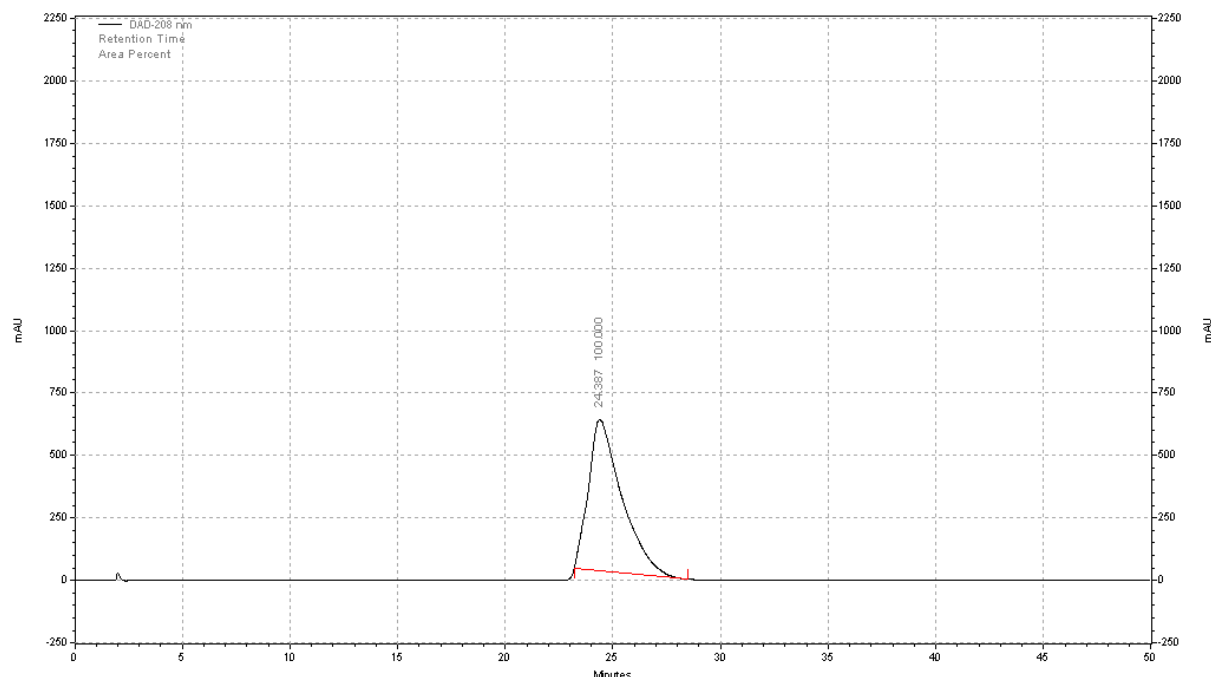
To a solution of ephedrine (0.5 g, 3.0 mmol) in CH_2Cl_2 (17 mL) at 0°C , was added triethylamine (0.64 mL, 4.5 mmol) and 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (0.69 g, 3.3 mmol). The mixture was stirred for 12h at room temperature. The organic phase was washed with NaHCO_3 and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **1u** as a white solid (1.0 g, 99% yield). R_f (20% AcOEt/EP) = 0.18, mp = 144.4°C

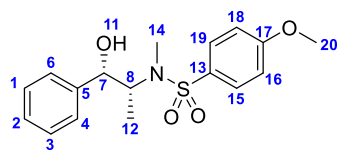
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.62 (2H, d, $J_{(\text{H,H})} = 8.9$ Hz, $\text{H}_{19,15}$); 7.31 (5H, m, H_{Ar}); 6.92 (2H, d, $J_{(\text{H,H})} = 8.9$ Hz, $\text{H}_{16,18}$); 4.83 (1H, t, $J_{(\text{H,H})} = 4.1$ Hz, H_7); 4.16 (1H, qd, $J_{(\text{H,H})} = 7.0, 4.0$ Hz, H_8); 3.84 (3H, s, H_{20}); 2.67 (3H, s, H_{14}); 2.58 (1H, d, $J_{(\text{H,H})} = 4.2$ Hz, H_{11}); 0.90 (3H, d, $J_{(\text{H,H})} = 7.1$ Hz, H_{12})

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 162.7 (C_{17}); 141.5 (C_5); 131.4 (C_{13}); 128.6 (C_{17}); 129.1 ($\text{C}_{19,15}$); 128.3 ($\text{C}_{1,3}$); 127.7 (C_2); 126.3 ($\text{C}_{6,4}$); 114.2 (C_2); 77.5 (C_7); 57.8 (C_8); 55.6 (C_{20}); 30.5 (C_{14}); 11.1 (C_{12})

HRMS (ESI, ACN): $m/z = 336.1172$ (m/z calculated: 336.1264) $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 208 nm, 20°C)



N-((1S,2R)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-4-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide 1u'

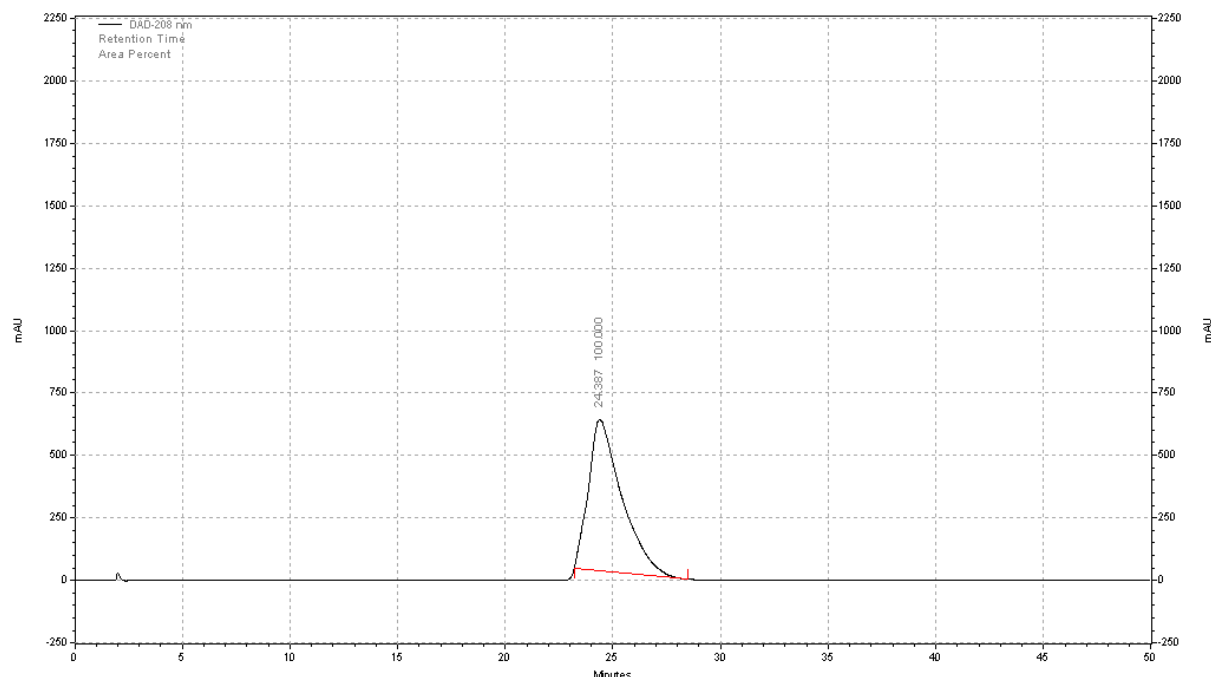
To a solution of ephedrine (0.5 g, 3.0 mmol) in CH_2Cl_2 (17 mL) at 0°C , was added triethylamine (0.64 mL, 4.5 mmol) and 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (0.69 g, 3.3 mmol). The mixture was stirred for 12h at room temperature. The organic phase was washed with NaHCO_3 and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **1u'** as a white solid (0.9 g, 90% yield). R_f (20% AcOEt/EP) = 0.19, $\text{mp} = 143.9^\circ\text{C}$

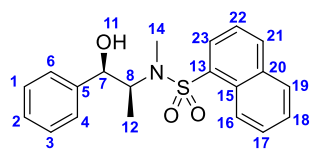
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.61 (2H, d, $J_{(\text{H,H})} = 8.9$ Hz, $\text{H}_{19,15}$); 7.32 (5H, m, H_{Ar}); 6.91 (2H, d, $J_{(\text{H,H})} = 8.9$ Hz, $\text{H}_{16,18}$); 4.82 (1H, t, $J_{(\text{H,H})} = 4.1$ Hz, H_7); 4.14 (1H, qd, $J_{(\text{H,H})} = 7.1, 4.2$ Hz, H_8); 3.83 (3H, s, H_{20}); 2.65 (3H, s, H_{14}); 2.59 (1H, d, $J_{(\text{H,H})} = 4.2$ Hz, H_{11}); 0.91 (3H, d, $J_{(\text{H,H})} = 7.1$ Hz, H_{12})

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 162.5 (C_{17}); 141.2 (C_5); 131.8 (C_{13}); 128.4 (C_{17}); 129.7 ($\text{C}_{19,15}$); 128.3 ($\text{C}_{1,3}$); 127.6 (C_2); 126.4 ($\text{C}_{6,4}$); 114.8 (C_2); 77.5 (C_7); 57.5 (C_8); 55.6 (C_{20}); 30.1 (C_{14}); 11.6 (C_{12})

HRMS (ESI, ACN): $m/z = 336.1167$ (m/z calculated: 336.1264) $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 208 nm, 20°C)



N-((1R,2S)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N-methylnaphthalene-1-sulfonamide 1x

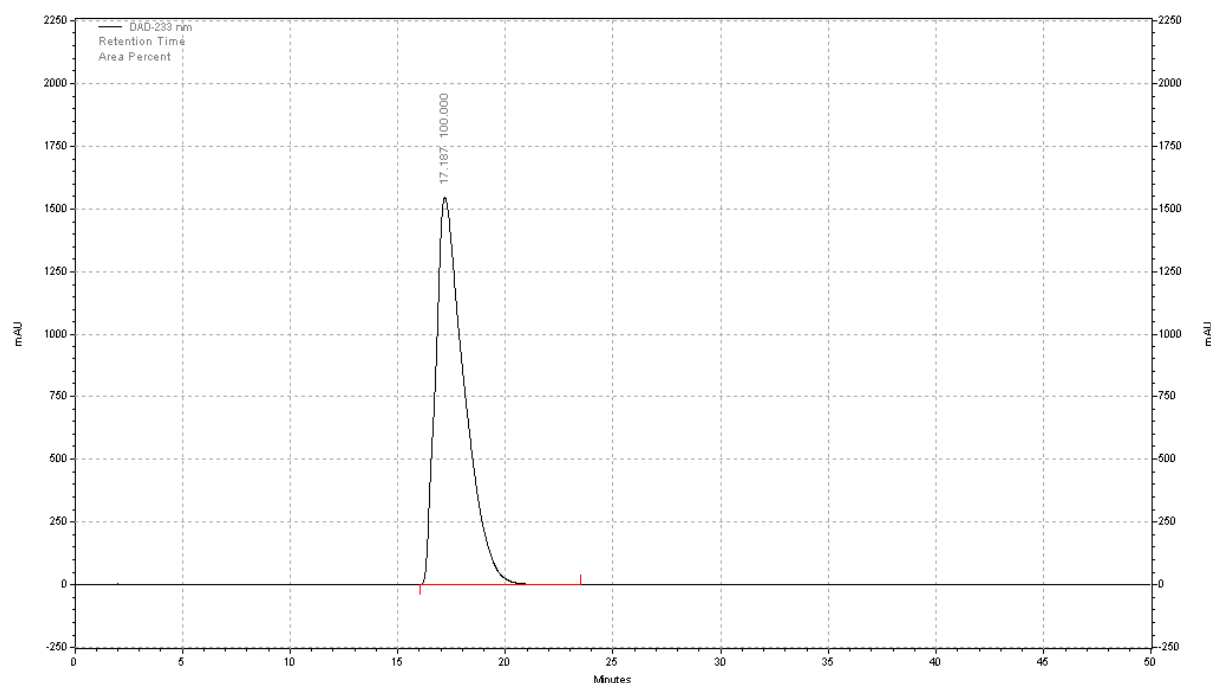
To a solution of ephedrine (0.5 g, 2.5 mmol) in CH_2Cl_2 (17 mL) at 0°C , was added triethylamine (1.0 mL, 7.4 mmol) and naphthalene-1-sulfonyl chloride (0.62 g, 2.7 mmol). The mixture was stirred for 12h at room temperature. The organic phase was washed with NaHCO_3 and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **1x** as a white solid (0.83 g, 94% yield). R_f (20% AcOEt/EP) = 0.45, mp = 132.2°C

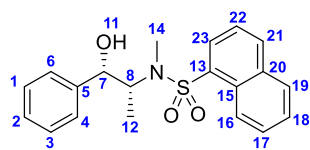
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 8.55 (1H, dd, $J_{(\text{H,H})} = 8.3 \text{ Hz}, 1.0 \text{ Hz}$, H_{16}); 8.20 (1H, dd, $J_{(\text{H,H})} = 7.4, 1.2 \text{ Hz}$, H_{23}); 8.04 (1H, d, $J_{(\text{H,H})} = 8.2 \text{ Hz}$, H_{21}); 7.91 (1H, d, $J_{(\text{H,H})} = 8.2 \text{ Hz}$, H_{19}); 7.58 (2H, m, $\text{H}_{17,18}$); 7.52 (1H, dd, $J_{(\text{H,H})} = 8.7, 7.5 \text{ Hz}$, H_{22}); 7.23 (5H, m, H_{Ar}); 4.87 (1H, d, $J_{(\text{H,H})} = 3.6 \text{ Hz}$, H_7); 4.18 (1H, qd, $J_{(\text{H,H})} = 7.0, 3.6 \text{ Hz}$, H_8); 2.90 (3H, s, H_{14}); 1.00 (3H, d, $J_{(\text{H,H})} = 7.0 \text{ Hz}$, H_{12})

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 141.7 (C_5); 134.6 (C_{13}); 134.4 (C_{20}); 134.2 (C_{21}); 130.2 (C_{23}); 128.9 (C_{19}); 128.6 (C_{15}); 128.3 ($\text{C}_{1,3}$); 128.1 ($\text{C}_{17,18}$); 127.7 (C_2); 126.8 ($\text{C}_{17,18}$); 125.8 ($\text{C}_{6,4}$); 124.9 (C_{16}); 124.1 (C); 77.7 (C_7); 57.7 (C_8); 30.1 (C_{14}); 10.9 (C_{12})

HRMS (ESI, ACN): $m/z = 356.1323$ (m/z calculated: 356.1315) $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 233 nm, 20°C)



N-((1S,2R)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N-methylnaphthalene-1-sulfonamide 1x'

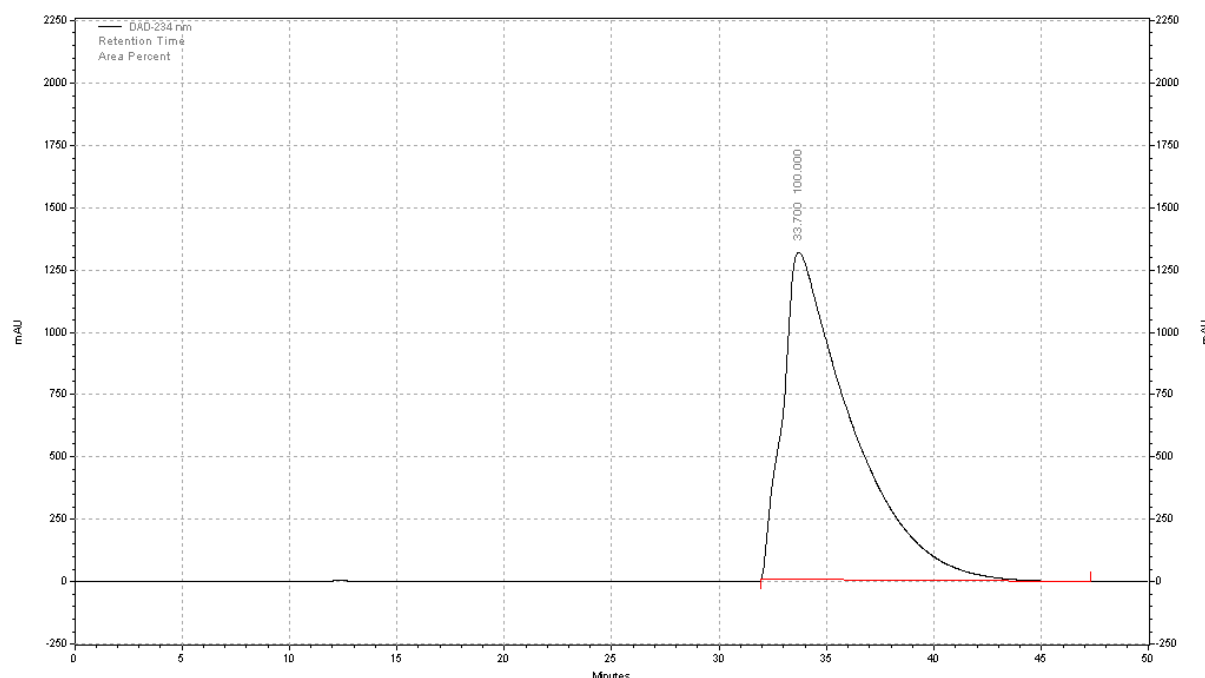
To a solution of ephedrine (0.5 g, 2.5 mmol) in CH_2Cl_2 (17 mL) at 0°C , was added triethylamine (1.0 mL, 7.4 mmol) and naphthalene-1-sulfonyl chloride (0.62 g, 2.7 mmol). The mixture was stirred for 12h at room temperature. The organic phase was washed with NaHCO_3 and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **1x'** as a white solid (0.90 g, 99% yield). R_f (20% AcOEt/EP) = 0.45, mp = 135.4°C

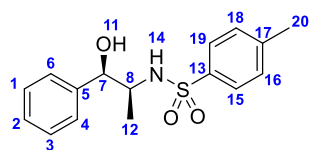
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 8.55 (1H, dd, $J_{(\text{H,H})} = 8.3 \text{ Hz}, 1.0 \text{ Hz}$, H_{16}); 8.20 (1H, dd, $J_{(\text{H,H})} = 7.4, 1.2 \text{ Hz}$, H_{23}); 8.04 (1H, d, $J_{(\text{H,H})} = 8.2 \text{ Hz}$, H_{21}); 7.91 (1H, d, $J_{(\text{H,H})} = 8.2 \text{ Hz}$, H_{19}); 7.58 (2H, m, $\text{H}_{17,18}$); 7.52 (1H, dd, $J_{(\text{H,H})} = 8.7, 7.5 \text{ Hz}$, H_{22}); 7.23 (5H, m, H_{Ar}); 4.87 (1H, d, $J_{(\text{H,H})} = 3.6 \text{ Hz}$, H_7); 4.18 (1H, qd, $J_{(\text{H,H})} = 7.0, 3.6 \text{ Hz}$, H_8); 2.90 (3H, s, H_{14}); 1.00 (3H, d, $J_{(\text{H,H})} = 7.0 \text{ Hz}$, H_{12})

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 141.7 (C_5); 134.6 (C_{13}); 134.4 (C_{20}); 134.2 (C_{21}); 130.2 (C_{23}); 128.9 (C_{19}); 128.6 (C_{15}); 128.3 ($\text{C}_{1,3}$); 128.1 ($\text{C}_{17,18}$); 127.7 (C_2); 126.8 ($\text{C}_{17,18}$); 125.8 ($\text{C}_{6,4}$); 124.9 (C_{16}); 124.1 (C); 77.7 (C_7); 57.7 (C_8); 30.1 (C_{14}); 10.9 (C_{12})

HRMS (ESI, ACN): $m/z = 356.1318$ (m/z calculated: 356.1315) $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, $1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 234 nm, 20°C)



N-((1R,2S)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 1y

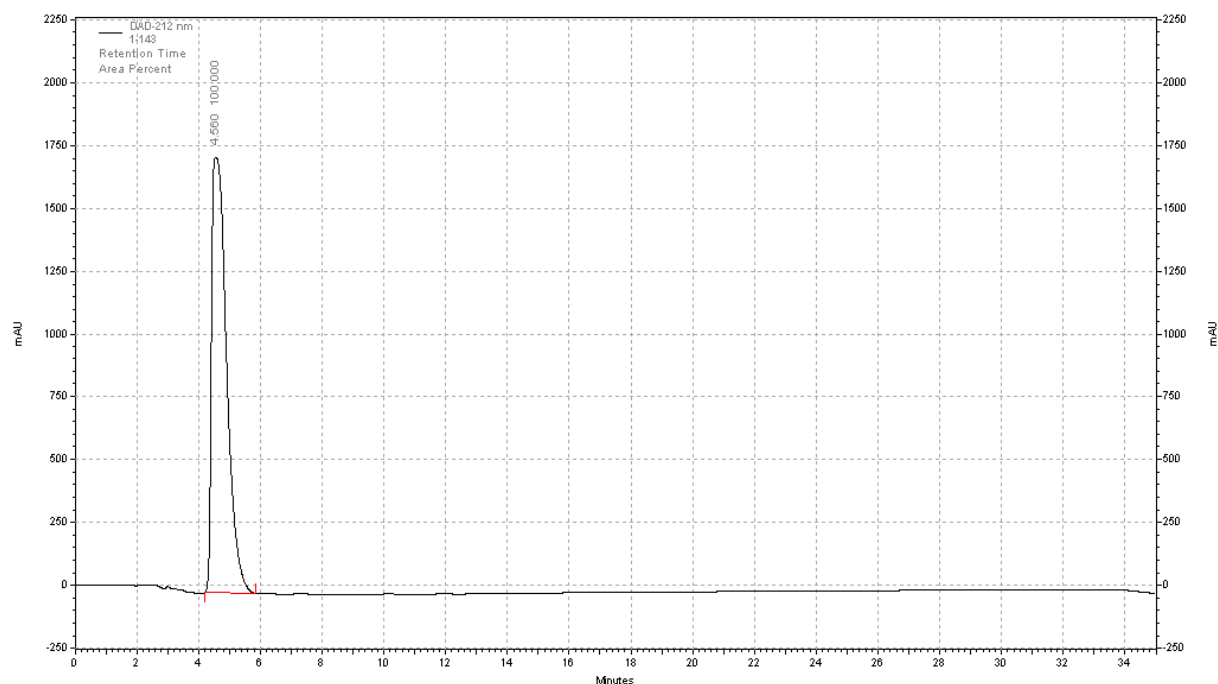
To a solution of ephedrine (1.0 g, 6.6 mmol) in CH_2Cl_2 (17 mL) at 0°C , was added triethylamine (1.0 mL, 7.4 mmol) and 4-methylbenzenesulfonyl chloride (1.3 g, 6.9 mmol). The mixture was stirred for 4h at room temperature. The organic phase was washed with NaHCO_3 and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **1y** as white solid (0.83 g, 94% yield). R_f (50% AcOEt/EP) = 0.53, mp = 87°C

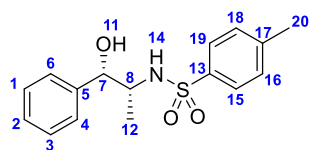
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.77 (2H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 8.3 Hz, $\text{H}_{19,15}$); 7.30 (7H, m, H_{Ar}); 4.77 (1H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 3.2 Hz, H_7); 4.69 (1H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 8.7 Hz, H_{14}); 3.59 (1H, dqd, $J_{(\text{H,H})}$ = 8.8, 6.8, 3.2 Hz, H_8); 2.43 (3H, s, H_{20}); 0.85 (3H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 6.9 Hz, H_{12});

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 143.6 (C_5); 140.1 (C_{13}); 137.8 (C_{17}); 129.8 ($\text{C}_{19,15}$); 128.4 ($\text{C}_{18,16}$); 127.8 (C_2); 127.0 ($\text{C}_{1,3}$); 126.1 ($\text{C}_{6,4}$); 75.7 (C_7); 54.9 (C_8); 21.6 (C_{20}); 15.0 (C_{12})

HRMS (ESI, ACN): m/z = 328.0994 (m/z calculated: 328.0978) $[\text{M}+\text{Na}]^+$

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, 1 mL.min $^{-1}$, 212 nm, 20°C)



N-((1S,2R)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 1y'

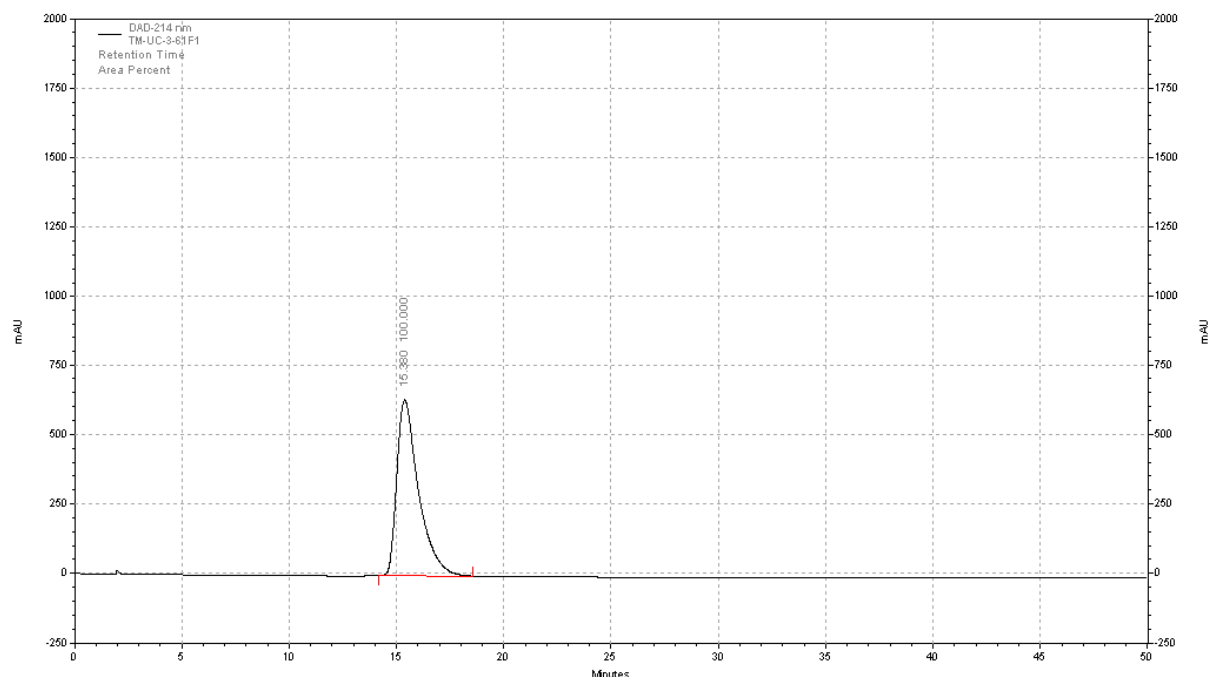
To a solution of ephedrine (1.0 g, 6.6 mmol) in CH_2Cl_2 (17 mL) at 0°C , was added triethylamine (1.0 mL, 7.4 mmol) and 4-methylbenzenesulfonyl chloride (1.3 g, 6.9 mmol). The mixture was stirred for 4h at room temperature. The organic phase was washed with NaHCO_3 and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **1y'** as white solid (0.80 g, 93% yield). R_f (50% AcOEt/EP) = 0.53, mp = 89°C

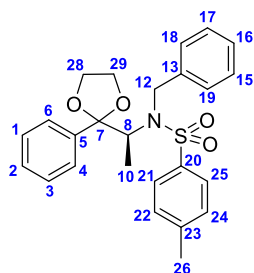
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.78 (2H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 8.3 Hz, $\text{H}_{19,15}$); 7.29 (7H, m, H_{Ar}); 4.79 (1H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 3.2 Hz, H_7); 4.65 (1H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 8.7 Hz, H_{14}); 3.58 (1H, dqd, $J_{(\text{H,H})}$ = 8.8, 6.8, 3.2 Hz, H_8); 2.42 (3H, s, H_{20}); 0.89 (3H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 6.9 Hz, H_{12});

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 143.6 (C_5); 140.3 (C_{13}); 137.3 (C_{17}); 129.9 ($\text{C}_{19,15}$); 128.4 ($\text{C}_{18,16}$); 127.8 (C_2); 127.0 ($\text{C}_{1,3}$); 126.1 ($\text{C}_{6,4}$); 75.7 (C_7); 54.9 (C_8); 21.6 (C_{20}); 15.0 (C_{12})

HRMS (ESI, ACN): m/z = 328.0985 (m/z calculated: 328.0978) $[\text{M}+\text{Na}]^+$

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, 1 mL.min $^{-1}$, 212 nm, 20°C)



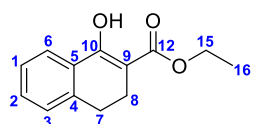
(S)-N-benzyl-4-methyl-N-(1-(2-phenyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)benzènesulfonamide 12

To a solution of **10** (0.56 g, 1.43 mmol) in dry toluene (10 mL) at room temperature, was added ethane-1,2-diol (0.4 mL, 7.16 mmol) and 4-methylbenzenesulfonic acid (0.41 g, 2.15 mmol). The mixture was refluxed using a Dean-Stark apparatus for 16h. The organic phase was diluted with Et₂O and washed with NaHCO₃, H₂O, Brine and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by recrystallization from EtOH/pentane to give **12** (0.32 g, 48% yield). R_f (10% AcOEt/EP) = 0.50

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.59 - 7.03 (15H, m, H_{Ar}); 4.63 (1H, q, J_(H,H) = 16.2 Hz, H₁₂); 4.58 (1H, q, J_(H,H) = 6.9 Hz, H₈); 4.49 (1H, d, J_(H,H) = 16.0 Hz, H₁₂); 3.56 (4H, m, H_{28,29}); 2.37 (3H, s, H₂₆) 0.99 (3H, d, J_(H,H) = 7.1 Hz, H₁₀)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 142.5 (C₂₃); 140.8 (C₅); 138.7 (C₂₀); 138.4 (C₁₃); 129.2 (C_{Ar}); 128.3 (C_{Ar}); 128.3 (C_{2,16}); 128.1 (C_{Ar}); 127.8 (C_{Ar}); 127.3 (C_{Ar}); 126.7 (C_{2,16}); 126.5 (C_{Ar}); 110.6 (C₇); 64.5 (C_{28,29}); 63.3 (C_{28,29}); 58.3 (C₈); 48.3 (C₁₂); 21.5 (C₂₆); 13.8 (C₁₀)

HRMS (ESI, ACN): m/z = 438.1728 (m/z calculated: 438.1734) [M+H]⁺

ethyl 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate z

To a suspension of NaH (0.36 g, 15.1 mmol) in dry diethylcarbonate (2mL) was added slowly tetralone (1.0 g, 6.8 mmol) diluted in dry diethylcarbonate (8mL).

The mixture was refluxed for 2h. After cooling, H₂O was added and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **z** as a pink oil (1.23 g, 84% yield, 75% enol/25% ketone). R_f (5% AcOEt/EP) = 0.65

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 8.05 (0.3H, d, J_(H,H) = 7.8 Hz, H_{6 ketone}); 7.80 (1H, d, J_(H,H) = 7.3 Hz, H_{6 enol}); 7.50 (0.3H, t, J_(H,H) = 7.5 Hz, H_{1,2 ketone}); 7.30 (2.6H, m, H_{1,2}); 7.18 (1H, d, J_(H,H) = 7.0 Hz, H_{3 enol}); 4.28 (2.6H, q, J_(H,H) = 7.1 Hz, H₁₅); 3.60 (0.3H, dd, J_(H,H) = 10.5, 4.7 Hz, H_{9 ketone}); 3.03 (0.70H, m, H_{7 Ketone}); 2.81 (2H, m, H_{7,8 enol}); 2.57 (2H, m, H_{7,8 enol}); 2.50 (0.3H, m, H_{8 ketone}); 2.36 (0.3H, m, H_{8 ketone}); 1.35 (3H, t, J_(H,H) = 7.1 Hz, H_{16 enol}); 1.29 (3H, t, J_(H,H) = 7.1 Hz, H_{16 ketone})

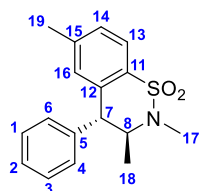
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 193.3 (C_{10 ketone}); 172.8 (C_{10 enol}); 170.3 (C_{12 ketone}); 165.0 (C_{12 enol}); 143.7 (C_{5 ketone}); 139.4 (C_{5 enol}); 133.9 (C_{2 ketone}); 131.8 (C_{4 ketone}); 130.5 (C_{1,2 enol}); 130.1 (C_{4 enol}); 128.8 (C_{1,3 ketone}); 127.8 (C_{6 ketone}); 127.4 (C_{3 enol}); 126.9 (C_{1,3 ketone}); 126.6 (C_{1,2 enol}); 124.3 (C_{6 enol}); 97.1 (C_{9 enol}); 61.3

(C₁₅ ketone); 60.6 (C₁₅ enol); 54.6 (C₉ ketone); 27.8 (C_{7,8} enol); 27.7 (C₇ ketone); 26.4 (C₈ ketone); 20.6 (C_{7,8} enol); 14.4 (C₁₆ enol); 14.2 (C₁₆ ketone)

HRMS (ESI, ACN): $m/z = 219.1014$ (m/z calculated: 219.1016) $[M+H]^+$

3.2 Description des produits

(3S,4R)-2,3,6-trimethyl-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide 2p



A mixture of compound **1p** (60 mg, 0.19 mmol) in CF₃SO₃H (4 mL) was stirred for 30 min at -40°C. Then the mixture was poured into a mixture of ice and Na₂CO₃.

The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to

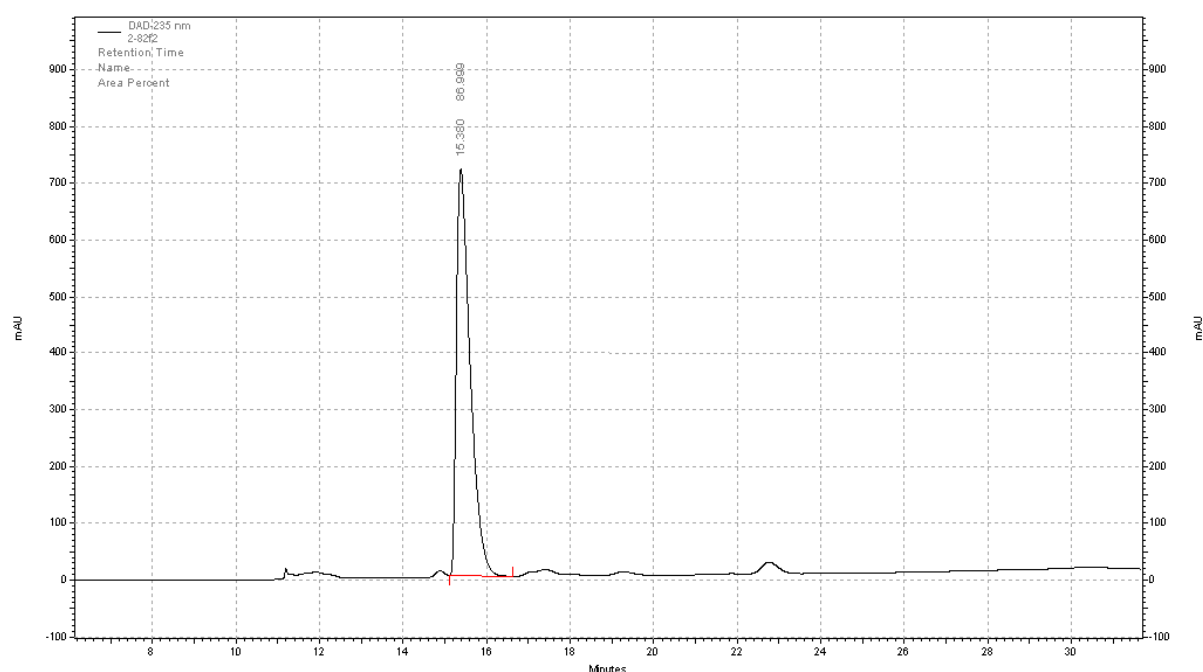
give **2p** as a white solid (0.40 mg, 71% yield). R_f (20% AcOEt/EP) = 0.71, mp = 155.5°C

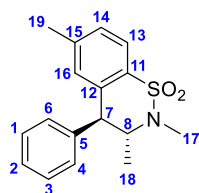
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.76 (1H, m, H₁₃); 7.32 (3H, m, H_{Ar}); 7.17 (3H, m, H_{Ar}); 6.64 (1H, s, H₁₆); 4.54 (1H, dq, $J_{(H,H)} = 11.2, 6.7$ Hz, H₈); 3.95 (1H, d, $J_{(H,H)} = 10.9$ Hz, H₇); 2.78 (3H, s, H₁₇); 2.21 (3H, s, H₁₉); 1.21 (3H, d, $J_{(H,H)} = 6.7$ Hz, H₁₈)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 142.7 (C₁₅); 141.4 (C₅); 139.3 (C₁₂); 131.7 (C₁₁); 130.9 (C₁₆); 129.5 (C_{Ar}); 129.0 (C_{Ar}); 128.4 (C_{Ar}); 127.5 (C_{Ar}); 124.8 (C₁₃); 58.8 (C₈); 47.0 (C₇); 30.1 (C₁₇); 21.5 (C₁₉); 17.9 (C₁₈)

HRMS (ESI, ACN): $m/z = 302.1211$ (m/z calculated: 302.1209) $[M+H]^+$

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, 1 mL.min⁻¹, 235 nm, 20°C)



(3R,4S)-2,3,6-trimethyl-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide 2p'

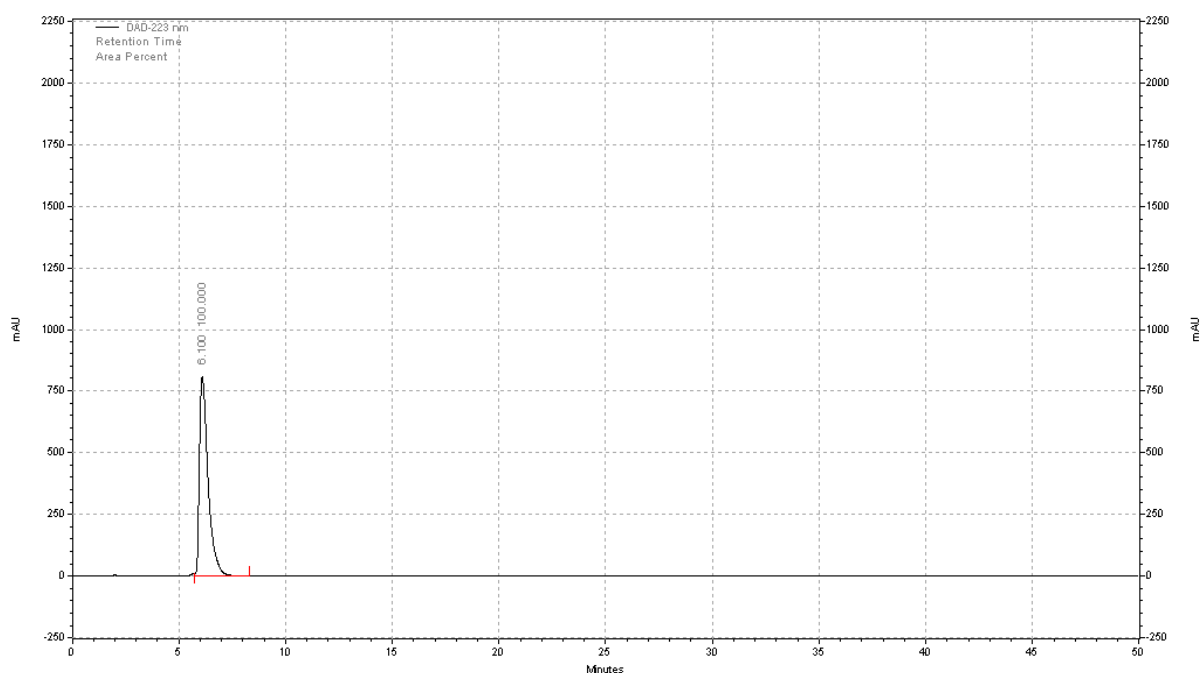
A mixture of compound **1p'** (60 mg, 0.19 mmol) in CF₃SO₃H (4 mL) was stirred for 30 min at -40°C. Then the mixture was poured into a mixture of ice and Na₂CO₃. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **2p'** as a white solid (0.50 mg, 88% yield). R_f (20% AcOEt/EP) = 0.70, mp = 158.6°C

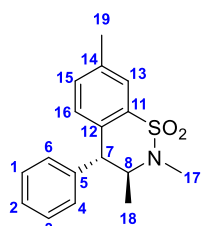
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.75 (1H, m, H₁₃); 7.31 (3H, m, H_{Ar}); 7.18 (3H, m, H_{Ar}); 6.63 (1H, s, H₁₆); 4.53 (1H, dq, J_(H,H) = 11.1, 6.8 Hz, H₈); 3.96 (1H, d, J_(H,H) = 10.8 Hz, H₇); 2.77 (3H, s, H₁₇); 2.22 (3H, s, H₁₉); 1.20 (3H, d, J_(H,H) = 6.8 Hz, H₁₈)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 142.8 (C₁₅); 141.3 (C₅); 139.4 (C₁₂); 131.8 (C₁₁); 130.8 (C₁₆); 129.4 (C_{Ar}); 129.1 (C_{Ar}); 128.3 (C_{Ar}); 127.6 (C_{Ar}); 124.4 (C₁₃); 58.7 (C₈); 47.1 (C₇); 30.1 (C₁₇); 21.6 (C₁₉); 17.3 (C₁₈)

HRMS (ESI, ACN): m/z = 302.1209 (m/z calculated: 302.1209) [M+H]⁺

HPLC (Hexane 50:50 isopropanol, 1 mL.min⁻¹, 223 nm, 20°C)



(3S,4R)-2,3,7-trimethyl-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide 3p

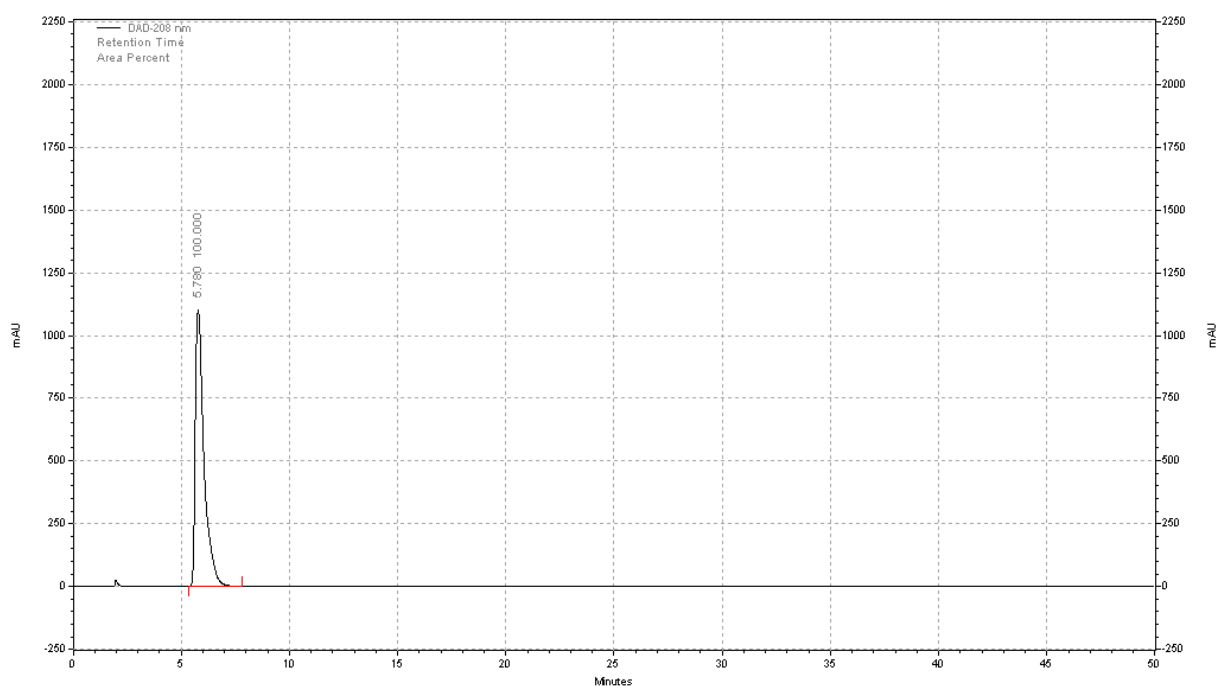
A mixture of compound **1p** (60 mg, 0.19 mmol) and FeCl₃ (61 mg, 0.38 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was stirred for 16h at room temperature. Then H₂O was added and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **3p** as white solid (0.50 mg, 89% yield). R_f (20% AcOEt/EP) = 0.60, mp = 148 °C

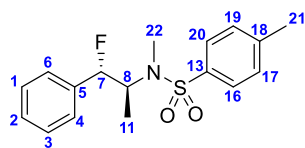
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.70 (1H, s, H₁₃); 7.33 (3H, m, H_{Ar}); 7.19 (3H, m, H_{Ar}); 6.76 (1H, d, J_(H,H) = 8.1 Hz, H₁₆); 4.57 (1H, dq, J_(H,H) = 11.1, 6.7 Hz, H₈); 3.99 (1H, d, J_(H,H) = 11.0 Hz, H₇); 2.83 (3H, s, H₁₇); 2.38 (3H, s, H₁₉); 1.24 (3H, d, J_(H,H) = 6.7 Hz, H₁₈)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 141.5 (C₁₅); 137.8 (C₅); 136.4 (C₁₂); 134.2 (C₁₁); 133.1 (C_{Ar}); 130.5 (C₁₆); 129.4 (C_{Ar}); 129.2 (C_{Ar}); 127.4 (C_{Ar}); 124.8 (C₁₃); 58.7 (C₈); 46.7 (C₇); 30.0 (C₁₇); 21.0 (C₁₉); 17.8 (C₁₈)

HRMS (ESI, ACN): m/z = 302.1206 (m/z calculated: 302.1209) [M+H]⁺

HPLC (Hexane 50:50 isopropanol, 1 mL.min⁻¹, 208 nm, 20°C)



N-((1S,2S)-1-fluoro-1-phenylpropan-2-yl)-N,4-dimethylbenzenesulfonamide 4p

A mixture of compound **1p** (60 mg, 0.19 mmol) in HF (4 mL) was stirred for 30 min at -40°C. Then the mixture was poured into a mixture of ice and Na₂CO₃. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **2p** as colorless oil (19 mg, 30% yield). R_f (20% AcOEt/EP) = 0.42

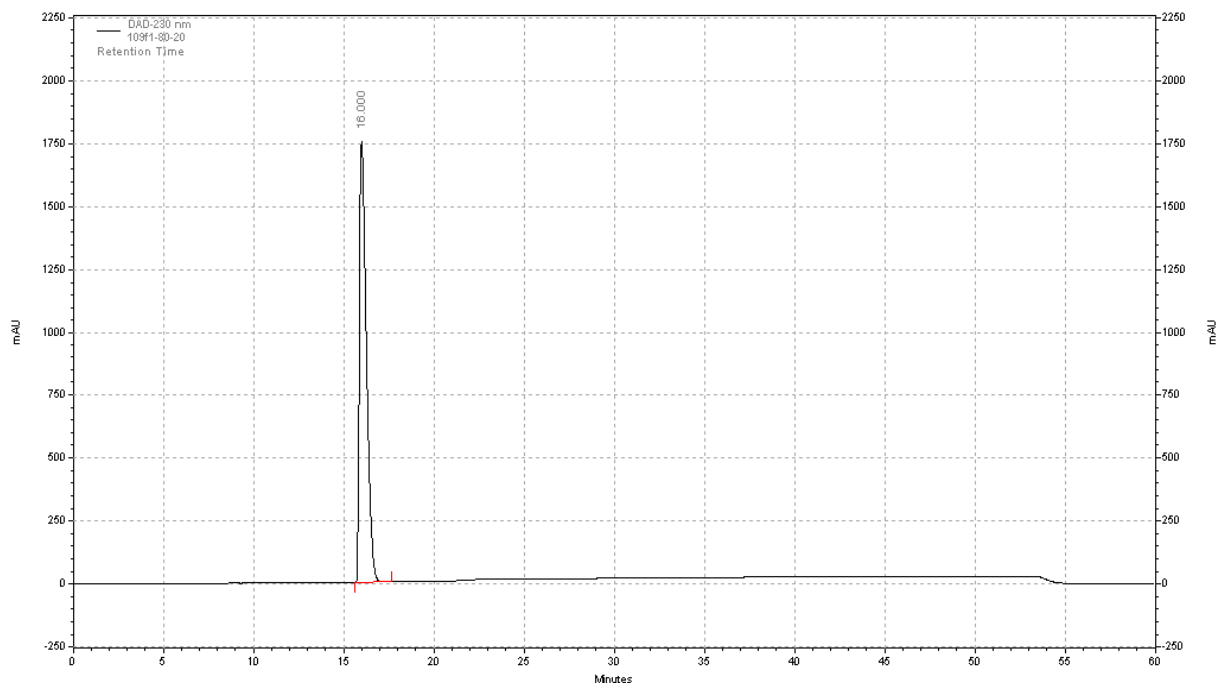
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.59 (2H, d, *J*_(H,H) = 8.3 Hz, H_{20,16}); 7.31 (5H, m, H_{Ar}); 7.25 (2H, d, *J*_(H,H) = 8.3 Hz, H_{19,17}); 5.28 (1H, dd, *J*_(H,F) = 47.0 Hz, *J*_(H,H) = 7.3 Hz, H₇); 4.50 (1H, dp, *J*_(H,F) = 14.2, *J*_(H,H) = 7.1 Hz, H₈); 2.74 (3H, s, H₂₂); 2.40 (3H, s, H₂₁); 0.99 (3H, dd, *J*_(H,H) = 7.0 Hz, *J*_(H,F) = 0.4 Hz, H₁₁);

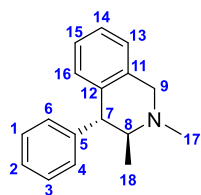
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 143.1 (C₁₃); 136.9 (d, *J*_(C-F) = 20 Hz, C₅); 136.6 (C₁₃); 129.5 (C_{19,17}); 128.9 (d, *J*_(C-F) = 20 Hz, C_{1,3}); 128.6 (C₂); 127.3 (C_{20,16}); 126.5 (d, *J*_(C-F) = 6.7 Hz, C_{4,6}); 94.7 (d, *J*_(C-F) = 180 Hz, C₇); 56.2 (d, *J*_(C-F) = 23 Hz, C₈); 29.0 (d, *J*_(C-F) = 2.4 Hz, C₂₂); 21.5 (C₂₁); 13.7 (d, *J*_(C-F) = 4.6 Hz, C₁₁)

RMN 19F (CDCl₃, 376 MHz δ ppm): -178.5

HRMS (ESI, ACN): *m/z* = 322.127 (*m/z* calculated: 322.1272) [M+H]⁺

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, 1 mL.min⁻¹, 230 nm, 20°C)



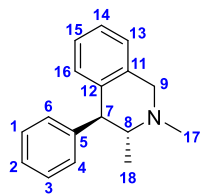
(3S,4R)-2,3-dimethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 2q

A mixture of compound **1q** (100 mg, 0.39 mmol) in CF₃SO₃H (4 mL) was stirred for 30 min at -40°C. Then the mixture was poured into a mixture of ice and Na₂CO₃. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **2q** as yellow oil (0.65 mg, 67% yield). R_f (20% AcOEt/EP) = 0.31

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.31 (2H, m, H_{Ar}); 7.24 (1H, m, H_{Ar}); 7.11 (5H, m, H_{Ar}); 6.76 (1H, d, J_(H,H) = 7.7 Hz, H₁₆); 3.88 (2H, s, H₉); 3.84 (1H, d, J_(H,H) = 8.6 Hz, H₇); 2.77 (1H, dq, J_(H,H) = 8.5, 6.4 Hz, H₈); 2.46 (3H, s, H₁₇); 1.11 (3H, d, J_(H,H) = 6.4 Hz, H₁₈)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 145.1 (C₅); 137.9 (C₁₂); 134.5 (C₁₁); 129.9 (C₁₆); 129.7 (C_{Ar}); 128.3 (C_{Ar}); 126.4 (C_{Ar}); 125.9 (C_{Ar}); 125.8 (C_{Ar}); 62.6 (C₈); 57.8 (C₉); 52.4 (C₇); 41.1 (C₁₇); 16.5 (C₁₈)

HRMS (ESI, ACN): m/z = 238.1593 (m/z calculated: 238.1590) [M+H]⁺

(3R,4S)-2,3-dimethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 2q'

A mixture of compound **1q'** (100 mg, 0.39 mmol) in CF₃SO₃H (4 mL) was stirred for 30 min at -40°C. Then the mixture was poured into a mixture of ice and Na₂CO₃. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **2q'** as yellow oil (0.69 mg, 75% yield). R_f (20% AcOEt/EP) = 0.31

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.31 (2H, m, H_{Ar}); 7.24 (1H, m, H_{Ar}); 7.11 (5H, m, H_{Ar}); 6.76 (1H, d, J_(H,H) = 7.7 Hz, H₁₆); 3.88 (2H, s, H₉); 3.84 (1H, d, J_(H,H) = 8.6 Hz, H₇); 2.77 (1H, dq, J_(H,H) = 8.5, 6.4 Hz, H₈); 2.46 (3H, s, H₁₇); 1.11 (3H, d, J_(H,H) = 6.4 Hz, H₁₈)

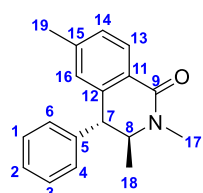
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 145.1 (C₅); 137.9 (C₁₂); 134.5 (C₁₁); 129.9 (C₁₆); 129.7 (C_{Ar}); 128.3 (C_{Ar}); 126.4 (C_{Ar}); 125.9 (C_{Ar}); 125.8 (C_{Ar}); 62.6 (C₈); 57.8 (C₉); 52.4 (C₇); 41.1 (C₁₇); 16.5 (C₁₈)

HRMS (ESI, ACN): m/z = 238.1599 (m/z calculated: 238.1590) [M+H]⁺

(3S,4R)-2,3-dimethyl-4-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one 2r and (1S,2S)-2-(methylamino)-1-phenylpropyl 4-methylbenzoate 5r

A mixture of compound **1r** (113 mg, 0.40 mmol) in CF₃SO₃H (4 mL) was stirred for 30 min at -40°C. Then the mixture was poured into a mixture of ice and Na₂CO₃. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **2r** as a white solid (0.30 mg, 32% yield), R_f (50% AcOEt/EP) = 0.48, mp = 140.2°C and **5r** as white solid (0.28 mg, 28% yield), R_f (100% AcOEt) = 0.53, mp = 178.5°C

2r:

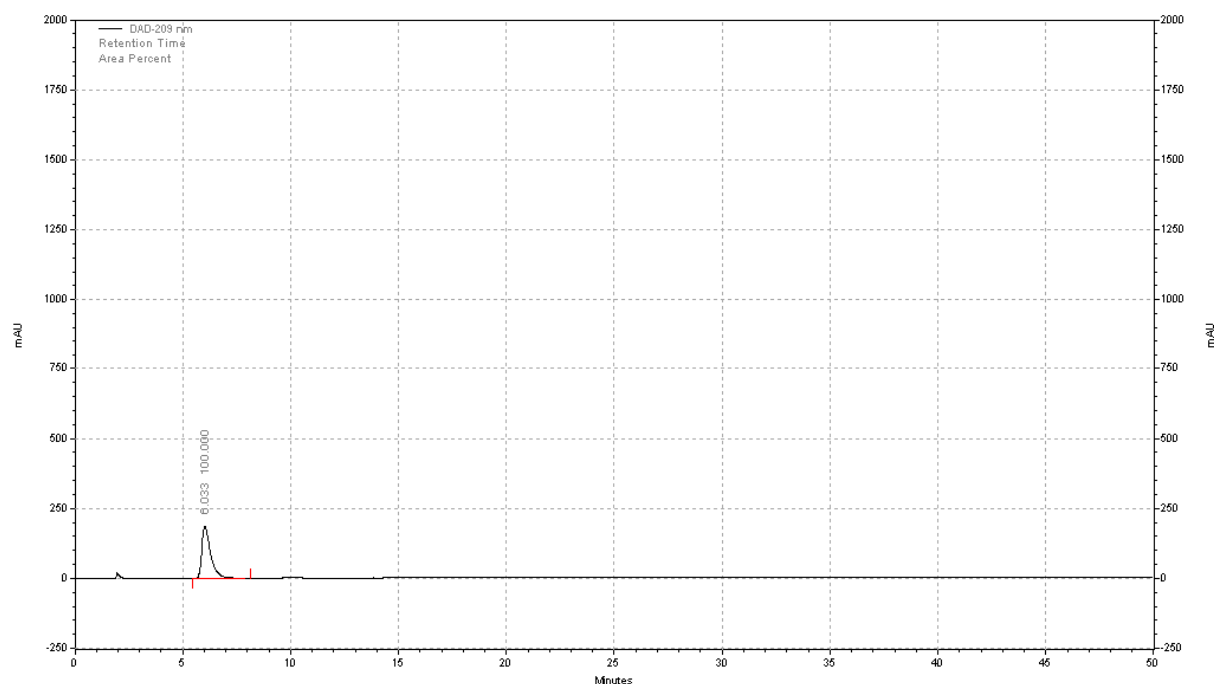


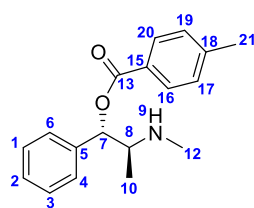
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 8.29 (1H, d, *J*_(H,H) = 7.9 Hz, H₁₃); 7.44 (4H, m, H_{Ar}); 7.25 (2H, m, H_{Ar}); 7.17 (1H, s, H₁₆); 4.15 (1H, s, H₇); 3.92 (1H, qd, *J*_(H,H) = 6.6, 1.2 Hz, H₈); 3.20 (3H, s, H₁₇); 2.55 (3H, s, H₁₉); 1.54 (3H, d, *J*_(H,H) = 6.7 Hz, H₁₈)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 163.8 (C₉); 142.9 (C₁₅); 142.7 (C₅); 137.9 (C₁₂); 129.4 (C₁₆); 128.7 (C_{Ar}); 128.5 (C_{Ar}); 128.1 (C₁₃); 127.5 (C_{Ar}); 126.9 (C_{Ar}); 126.3 (C₁₁); 61.6 (C₈); 49.7 (7); 34.2 (C₁₇); 21.6 (C₁₉); 19.5 (C₁₈)

HRMS (ESI, ACN): *m/z* = 266.1539 (*m/z* calculated: 266.1539) [M+H]⁺

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, 1 mL.min⁻¹, 230 nm, 20°C)



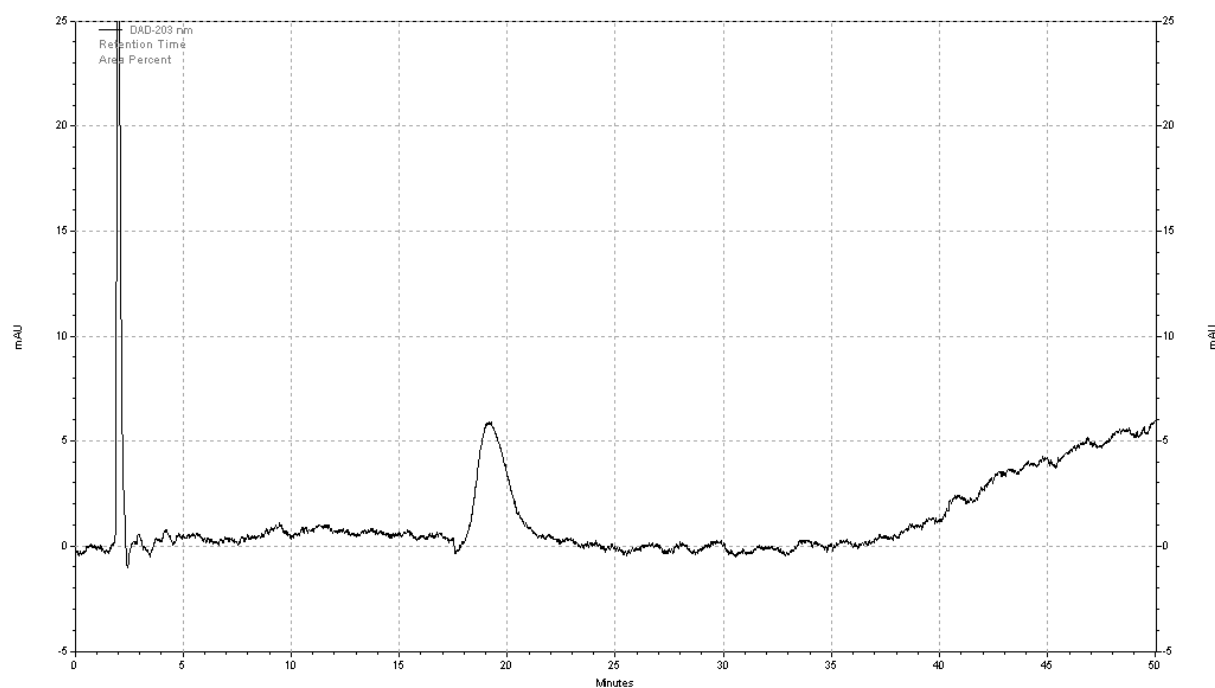
5r:

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.98 (2H, d, $J_{(\text{H,H})} = 8.1$ Hz, $\text{H}_{16,20}$); 7.32 (7H, m, H_{Ar}); 5.95 (2H, d, $J_{(\text{H,H})} = 9.3$ Hz, H_7); 3.83 (1H, dq, $J_{(\text{H,H})} = 13.6, 6.7$ Hz, H_8); 2.71 (3H, s, H_{12}); 2.36 (3H, s, H_{21}); 1.19 (3H, d, $J_{(\text{H,H})} = 6.7$ Hz, H_{10})

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 165.5 (C_{13}); 144.6 (C_{15}); 135.7 (C_5); 130.2 ($\text{C}_{16,20}$); 129.5 (C_{Ar}); 129.2 (C_{Ar}); 129.1 (C_{Ar}); 127.3 (C_{Ar}); 126.0 (C_{Ar}); 75.8 (C_7); 58.0 (C_8); 30.0 (C_{12}); 21.7 (C_{21}); 12.7 (C_{10})

HRMS (ESI, ACN): $m/z = 284.1644$ (m/z calculated: 284.1645) $[\text{M}+\text{H}]^+$

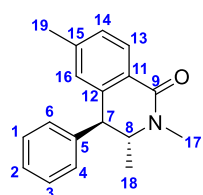
HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, 1 mL.min $^{-1}$, 230 nm, 20°C)



(3R,4S)-2,3-dimethyl-4-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one 2r' and (1R,2R)-2-(methylamino)-1-phenylpropyl 4-methylbenzoate 5r'

A mixture of compound **1r'** (113 mg, 0.40 mmol) in CF₃SO₃H (4 mL) was stirred for 30 min at -40°C. Then the mixture was poured into a mixture of ice and Na₂CO₃. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **2r'** as a white solid (0.65 mg, 69% yield), R_f (50% AcOEt/EP) = 0.47, mp = 143.0°C and **5r'** as white solid (0.14 mg, 14% yield), R_f (100% AcOEt) = 0.55, mp = 175.6°C

2r':

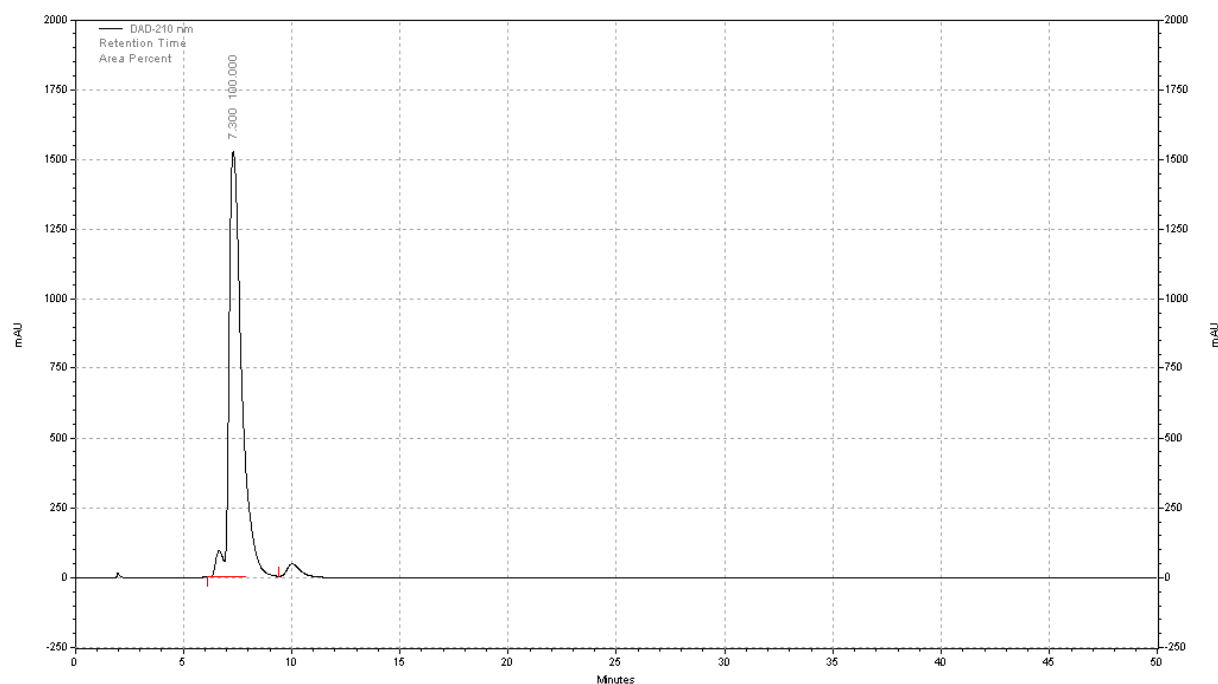


RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 8.29 (1H, d, *J*_(H,H) = 7.9 Hz, H₁₃); 7.44 (4H, m, H_{Ar}); 7.25 (2H, m, H_{Ar}); 7.17 (1H, s, H₁₆); 4.15 (1H, s, H₇); 3.92 (1H, qd, *J*_(H,H) = 6.6, 1.2 Hz, H₈); 3.20 (3H, s, H₁₇); 2.55 (3H, s, H₁₉); 1.54 (3H, d, *J*_(H,H) = 6.7 Hz, H₁₈)

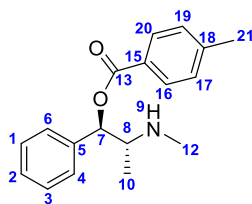
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 163.8 (C₉); 142.9 (C₁₅); 142.7 (C₅); 137.9 (C₁₂); 129.4 (C₁₆); 128.7 (C_{Ar}); 128.5 (C_{Ar}); 128.1 (C₁₃); 127.5 (C_{Ar}); 126.9 (C_{Ar}); 126.3 (C₁₁); 61.6 (C₈); 49.7 (7); 34.2 (C₁₇); 21.6 (C₁₉); 19.5 (C₁₈)

HRMS (ESI, ACN): *m/z* = 266.1539 (*m/z* calculated: 266.1539) [M+H]⁺

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, 1 mL.min⁻¹, 230 nm, 20°C)



5r':

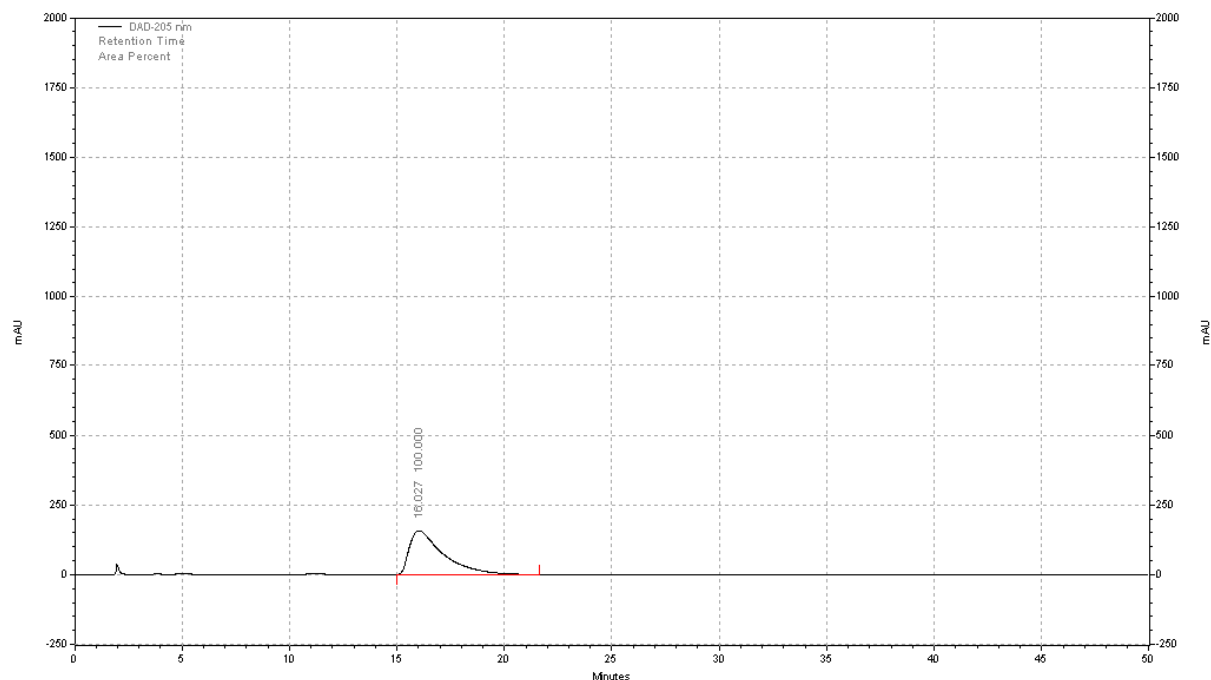


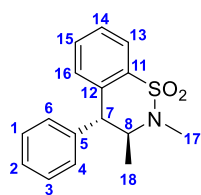
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.98 (2H, d, $J_{(\text{H,H})} = 8.1$ Hz, $\text{H}_{16,20}$); 7.32 (7H, m, H_{Ar}); 5.95 (2H, d, $J_{(\text{H,H})} = 9.3$ Hz, H_7); 3.83 (1H, dq, $J_{(\text{H,H})} = 13.6, 6.7$ Hz, H_8); 2.71 (3H, s, H_{12}); 2.36 (3H, s, H_{21}); 1.19 (3H, d, $J_{(\text{H,H})} = 6.7$ Hz, H_{10})

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 165.5 (C_{13}); 144.6 (C_{15}); 135.7 (C_5); 130.2 ($\text{C}_{16,20}$); 129.5 (C_{Ar}); 129.2 (C_{Ar}); 129.1 (C_{Ar}); 127.3 (C_{Ar}); 126.0 (C_{Ar}); 75.8 (C_7); 58.0 (C_8); 30.0 (C_{12}); 21.7 (C_{21}); 12.7 (C_{10})

HRMS (ESI, ACN): $m/z = 284.1644$ (m/z calculated: 284.1645) $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, 1 mL.min $^{-1}$, 230 nm, 20°C)



(3S,4R)-2,3-dimethyl-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide 2s

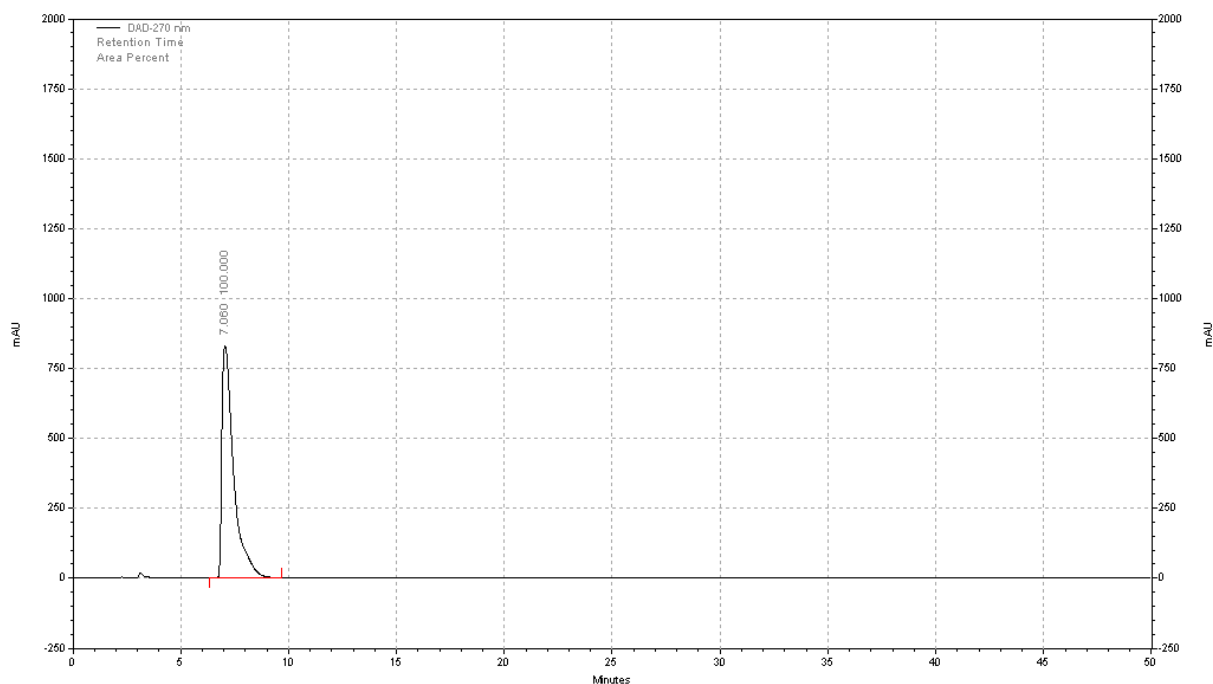
A mixture of compound **1s** (122 mg, 0.40 mmol) in $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (4 mL) was stirred for 30 min at -40°C . Then the mixture was poured into a mixture of ice and Na_2CO_3 . The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **2s** as white solid (73 mg, 63% yield). R_f (20% AcOEt/EP) =, $\text{mp} = 180.3^\circ\text{C}$

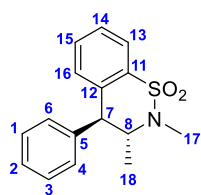
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.87 (1H, m, H_{13}); 7.32 (5H, m, H_{Ar}); 7.18 (2H, m, H_{Ar}); 6.86 (1H, s, H_{16}); 4.56 (1H, dq, $J_{(\text{H,H})} = 11.0, 6.7$ Hz, H_8); 4.01 (1H, d, $J_{(\text{H,H})} = 11.0$ Hz, H_7); 2.81 (3H, s, H_{17}); 1.23 (3H, d, $J_{(\text{H,H})} = 6.7$ Hz, H_{18})

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 141.22 (C_5); 139.4 (C_{12}); 134.5 (C_{11}); 132.2 (C_{Ar}); 130.6 (C_{16}); 129.5 (C_{Ar}); 129.1 (C_{Ar}); 127.5 (C_{Ar}); 124.8 (C_{13}); 58.8 (C_8); 47.0 (C_7); 30.1 (C_{17}); 17.9 (C_{18})

HRMS (ESI, ACN): $m/z = 288.1062$ (m/z calculated: 288.1053) $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 230 nm, 20°C)



(3R,4S)-2,3-dimethyl-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide 2s'

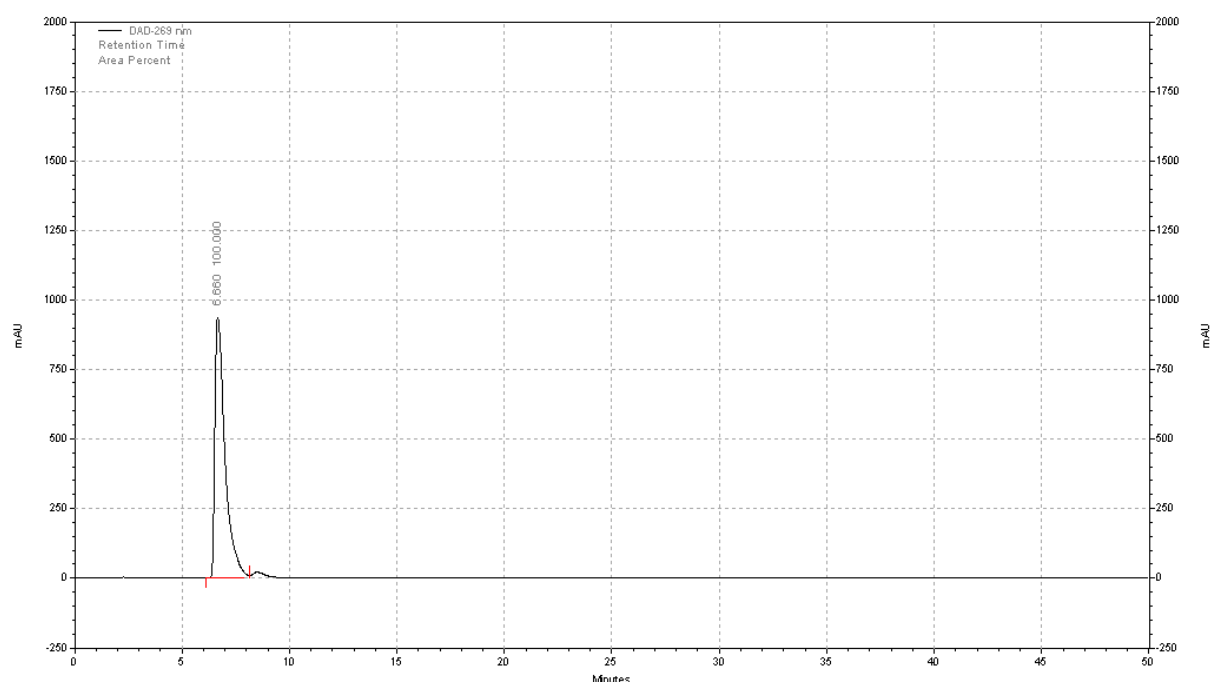
A mixture of compound **1s'** (122 mg, 0.40 mmol) in CF₃SO₃H (4 mL) was stirred for 30 min at -40°C. Then the mixture was poured into a mixture of ice and Na₂CO₃. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **2s'** as white solid (55 mg, 48% yield). R_f (20% AcOEt/EP) = , mp = 181.3 °C

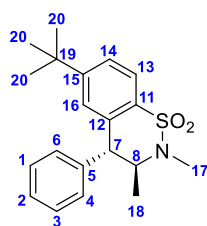
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.87 (1H, m, H₁₃); 7.32 (5H, m, H_{Ar}); 7.18 (2H, m, H_{Ar}); 6.86 (1H, s, H₁₆); 4.56 (1H, dq, J_(H,H) = 11.0, 6.7 Hz, H₈); 4.01 (1H, d, J_(H,H) = 11.0 Hz, H₇); 2.81 (3H, s, H₁₇); 1.23 (3H, d, J_(H,H) = 6.7 Hz, H₁₈)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 141.22 (C₅); 139.4 (C₁₂); 134.5 (C₁₁); 132.2 (C_{Ar}); 130.6 (C₁₆); 129.5 (C_{Ar}); 129.1 (C_{Ar}); 127.5 (C_{Ar}); 124.8 (C₁₃); 58.8 (C₈); 47.0 (C₇); 30.1 (C₁₇); 17.9 (C₁₈)

HRMS (ESI, ACN): m/z = 288.1055 (m/z calculated: 288.1053) [M+H]⁺

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, 1 mL.min⁻¹, 230 nm, 20°C)



(3S,4R)-6-(tert-butyl)-2,3-dimethyl-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide 2t

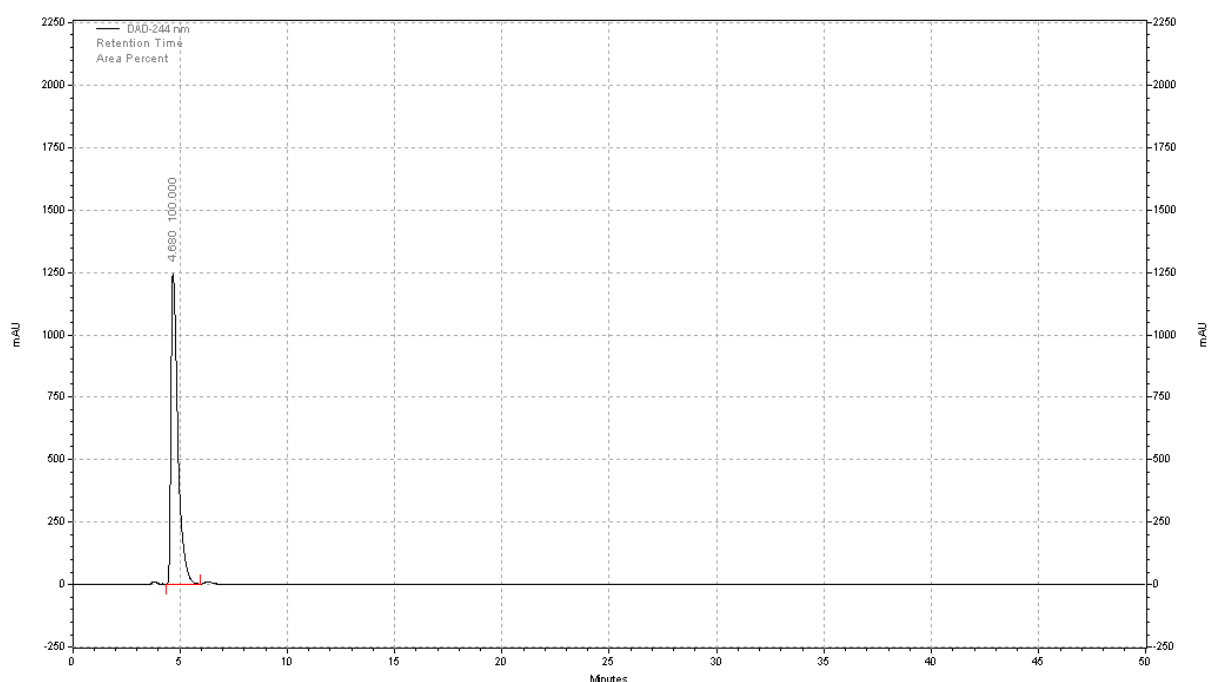
A mixture of compound **1t** (101 mg, 0.28 mmol) in $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (4 mL) was stirred for 30 min at -40°C . Then the mixture was poured into a mixture of ice and Na_2CO_3 . The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **2t** as white solid (86 mg, 90% yield). R_f (20% AcOEt/EP) = , $\text{mp} = 135.4^\circ\text{C}$

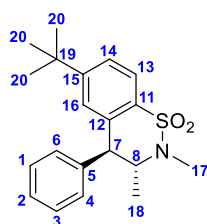
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.81 (1H, d, $J_{(\text{H,H})} = 8.3$ Hz, H_{13}); 7.34 (4H, m, H_{Ar}); 7.20 (2H, d, $J_{(\text{H,H})} = 7.0$ Hz, H_{Ar}); 6.85 (1H, s, H_{16}); 4.57 (1H, dq, $J_{(\text{H,H})} = 11.2, 6.7$ Hz, H_8); 4.03 (1H, d, $J_{(\text{H,H})} = 11.0$ Hz, H_7); 2.83 (3H, s, H_{17}); 1.25 (3H, d, $J_{(\text{H,H})} = 6.7$ Hz, H_{18}); 2.21 (9H, s, H_{20});

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 155.6 (C_{15}); 141.4 (C_5); 139.1 (C_{12}); 131.8 (C_{11}); 129.4 (C_{Ar}); 128.9 (C_{Ar}); 127.6 (C_{16}); 127.4 (C_{Ar}); 124.7 (C_{Ar}); 124.4 (C_{13}); 58.8 (C_8); 47.2 (C_7); 35.0 (C_{19}); 30.9 (C_{20}); 30.0 (C_{17}); 17.9 (C_{18})

HRMS (ESI, ACN): $m/z = 283.1575$ (m/z calculated: 283.1572) $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 230 nm, 20°C)



(3R,4S)-6-(tert-butyl)-2,3-dimethyl-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide 2t'

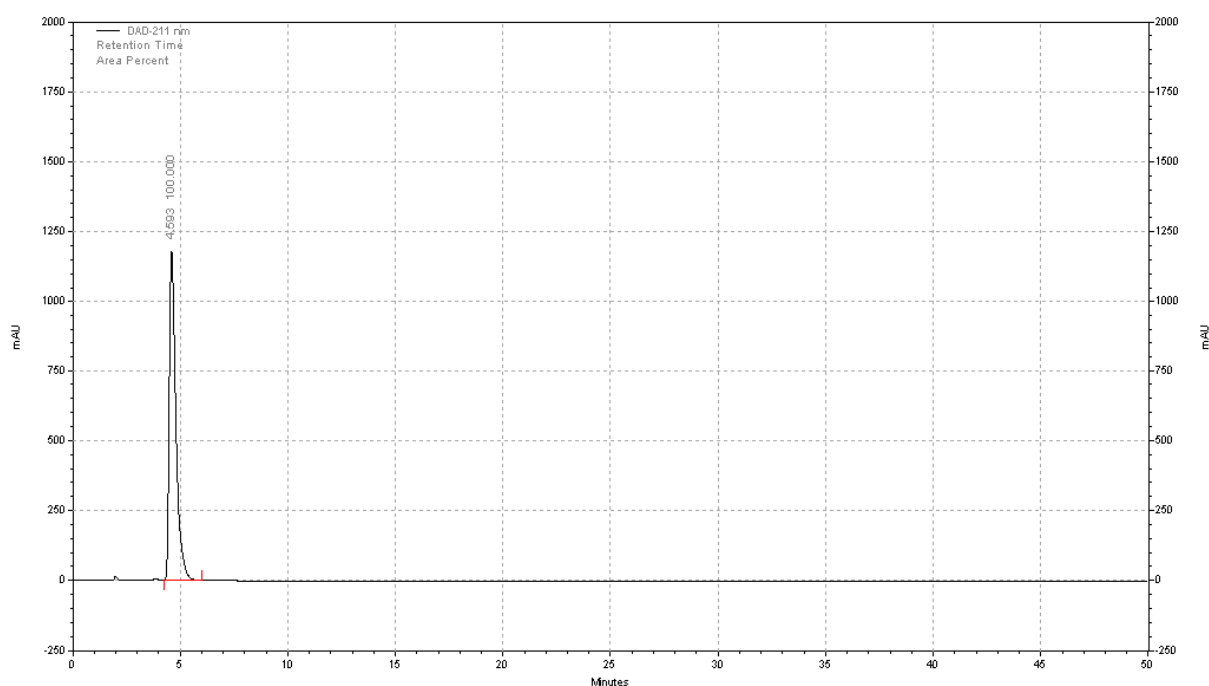
A mixture of compound **1t'** (101 mg, 0.28 mmol) in CF₃SO₃H (4 mL) was stirred for 30 min at -40°C. Then the mixture was poured into a mixture of ice and Na₂CO₃. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **2t'** (83 mg, 87% yield). mp = 139.6 °C

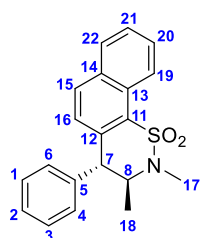
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.81 (1H, d, *J*_(H,H) = 8.3 Hz, **H₁₃**); 7.34 (4H, m, **H_{Ar}**); 7.20 (2H, d, *J*_(H,H) = 7.0 Hz, **H_{Ar}**); 6.85 (1H, s, **H₁₆**); 4.57 (1H, dq, *J*_(H,H) = 11.2, 6.7 Hz, **H₈**); 4.03 (1H, d, *J*_(H,H) = 11.0 Hz, **H₇**); 2.83 (3H, s, **H₁₇**); 1.25 (3H, d, *J*_(H,H) = 6.7 Hz, **H₁₈**); 2.21 (9H, s, **H₂₀**);

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 155.6 (**C₁₅**); 141.4 (**C₅**); 139.1 (**C₁₂**); 131.8 (**C₁₁**); 129.4 (**C_{Ar}**); 128.9 (**C_{Ar}**); 127.6 (**C₁₆**); 127.4 (**C_{Ar}**); 124.7 (**C_{Ar}**); 124.4 (**C₁₃**); 58.8 (**C₈**); 47.2 (**C₇**); 35.0 (**C₁₉**); 30.9 (**C₂₀**); 30.0 (**C₁₇**); 17.9 (**C₁₈**)

HRMS (ESI, ACN): *m/z* = 283.1565 (*m/z* calculated: 283.1572) [M+H]⁺

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, 1 mL.min⁻¹, 230 nm, 20°C)



(3S,4R)-2,3-dimethyl-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-naphtho[2,1-e][1,2]thiazine 1,1-dioxide 2x

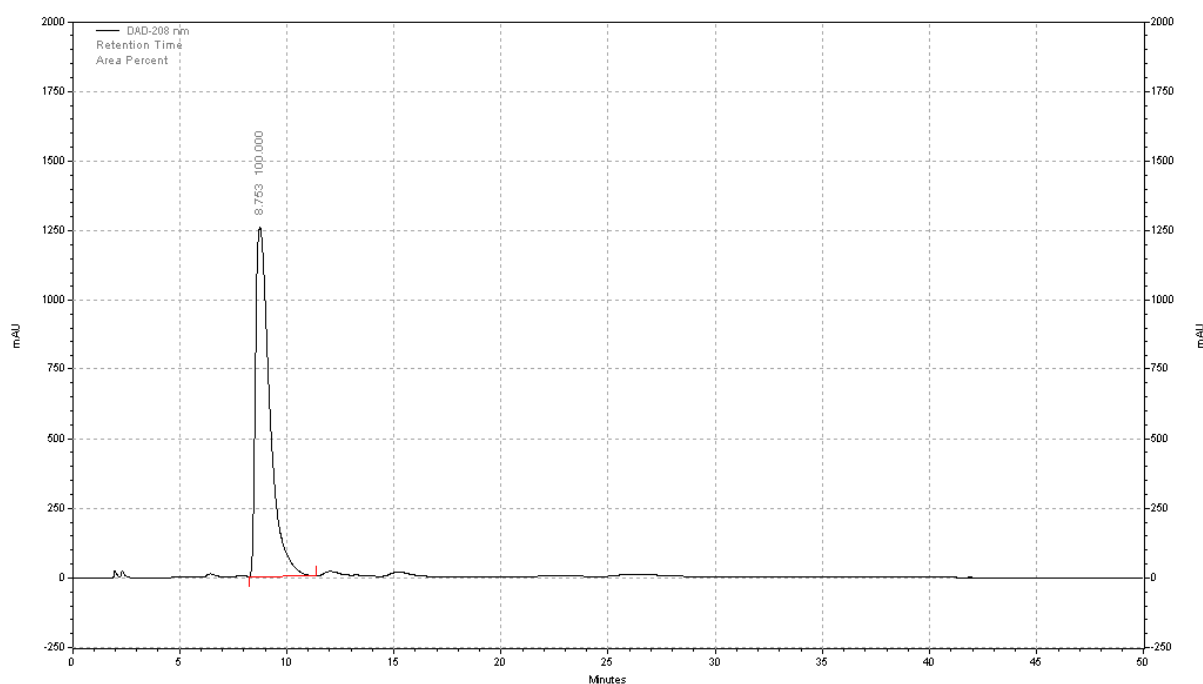
A mixture of compound **1x** (100 mg, 0.28 mmol) and FeCl₃ (61 mg, 0.38 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was stirred for 16h at room temperature. Then H₂O was added and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **2x** as a brown solid (73 mg, 78% yield). mp = 215,3 °C

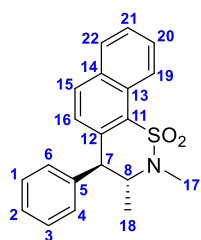
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 8.00 (1H, d, *J*_(H,H) = 8.7 Hz, H_{15,16}); 7.93 (1H, d, *J*_(H,H) = 8.7 Hz, H_{15,16}); 7.89 (1H, d, *J*_(H,H) = 8.7 Hz, H_{22,19}); 7.83 (1H, d, *J*_(H,H) = 8.0 Hz, H_{22,19}); 7.48 (1H, m, H_{21,20}); 7.36 (1H, m, H_{21,20}); 7.25 (2H, m, H_{6,4}); 7.17 (3H, m, H_{1,2,3}); 4.57 (2H, m, H_{8,7}); 2.74 (3H, s, H₁₇); 1.50 (3H, d, *J*_(H,H) = 6.4 Hz, H₁₈)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 142.8 (C₅); 135.3 (C₁₁); 135.0 (C₁₂); 132.1 (C₁₃); 130.7 (C₁₄); 129.4 (C_{15,16}); 129.1 (C_{22,19}); 129.0 (C_{6,4}); 128.8 (C_{1,3}); 127.7 (C_{21,20}); 127.3 (C_{21,20}); 127.0 (C₂); 125.7 (C_{22,19}); 120.5 (C_{15,16}); 59.6 (C₈); 46.0 (C₇); 30.5 (C₁₇); 17.3 (C₁₈)

HRMS (ESI, ACN): *m/z* = 338.1210 (*m/z* calculated: 338.1209) [M+H]⁺

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, 1 mL.min⁻¹, 230 nm, 20°C)



(3S,4R)-2,3-dimethyl-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-naphtho[2,1-e][1,2]thiazine 1,1-dioxide 2x'

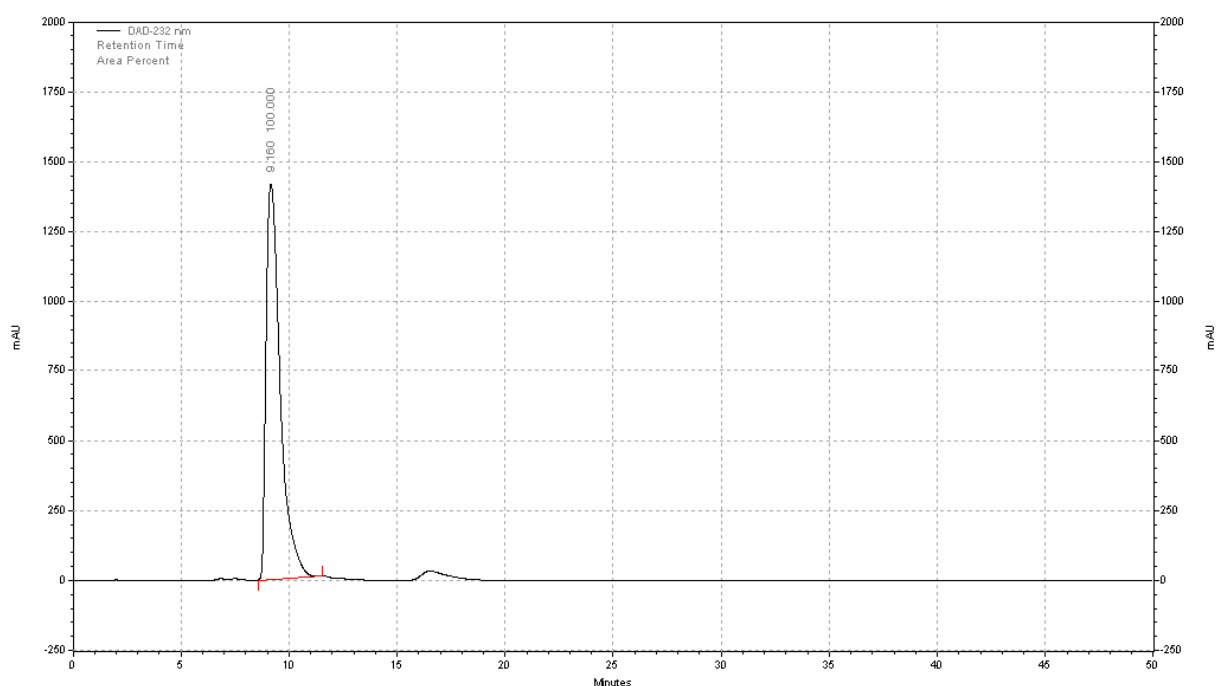
A mixture of compound **1x'** (100 mg, 0.28 mmol) and FeCl₃ (61 mg, 0.38 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was stirred for 16h at room temperature. Then H₂O was added and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **2x'** as a brown solid (76 mg, 80% yield). mp = 216.4 °C

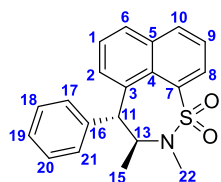
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 8.00 (1H, d, *J*_(H,H) = 8.7 Hz, H_{15,16}); 7.93 (1H, d, *J*_(H,H) = 8.7 Hz, H_{15,16}); 7.89 (1H, d, *J*_(H,H) = 8.7 Hz, H_{22,19}); 7.83 (1H, d, *J*_(H,H) = 8.0 Hz, H_{22,19}); 7.48 (1H, m, H_{21,20}); 7.36 (1H, m, H_{21,20}); 7.25 (2H, m, H_{6,4}); 7.17 (3H, m, H_{1,2,3}); 4.57 (2H, m, H_{8,7}); 2.74 (3H, s, H₁₇); 1.50 (3H, d, *J*_(H,H) = 6.4 Hz, H₁₈)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 142.8 (C₅); 135.3 (C₁₁); 135.0 (C₁₂); 132.1 (C₁₃); 130.7 (C₁₄); 129.4 (C_{15,16}); 129.1 (C_{22,19}); 129.0 (C_{6,4}); 128.8 (C_{1,3}); 127.7 (C_{21,20}); 127.3 (C_{21,20}); 127.0 (C₂); 125.7 (C_{22,19}); 120.5 (C_{15,16}); 59.6 (C₈); 46.0 (C₇); 30.5 (C₁₇); 17.3 (C₁₈)

HRMS (ESI, ACN): *m/z* = 338.1220 (*m/z* calculated: 338.1209) [M+H]⁺

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, 1 mL.min⁻¹, 230 nm, 20°C)



(3S,4R)-2,3-dimethyl-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-naphtho[1,8-ef][1,2]thiazepine 1,1-dioxide 5x

A mixture of compound **1x** (100 mg, 0.28 mmol) in $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (4 mL) was stirred for 30 min at -40°C . Then the mixture was poured into a mixture of ice and Na_2CO_3 .

The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography

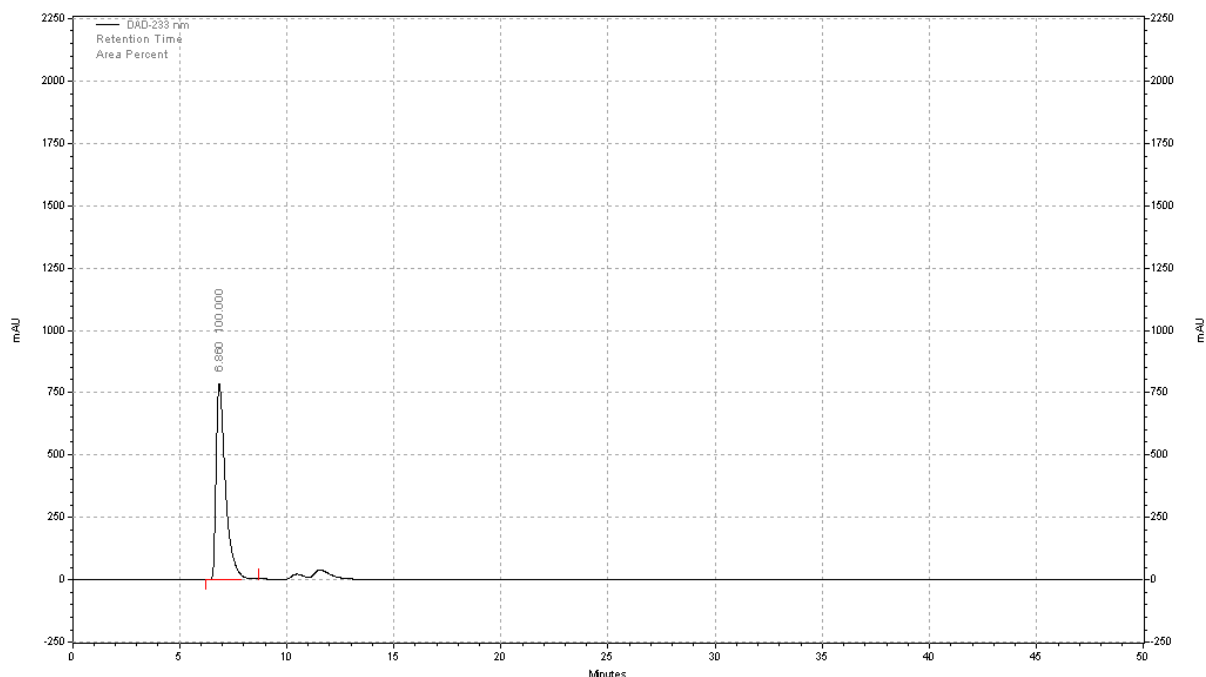
to give **5x** as a brown solid (77 mg, 82% yield). mp = 249.4°C

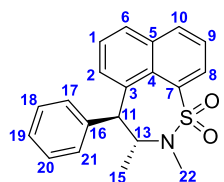
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 8.36 (1H, dd, $J_{(\text{H,H})} = 7.4, 1.3$ Hz, **H₈**); 7.99 (1H, dd, $J_{(\text{H,H})} = 8.1, 1.1$ Hz, **H₁₀**); 7.73 (1H, d, $J_{(\text{H,H})} = 8.0$ Hz, **H₆**); 7.55 (1H, t, $J_{(\text{H,H})} = 7.7$ Hz, **H₉**); 7.42 (1H, t, $J_{(\text{H,H})} = 7.4$ Hz, **H_{18,20}**); 7.35 (1H, m, **H₁₉**); 7.29 (3H, m, **H_{1,17,21}**); 7.12 (1H, d, $J_{(\text{H,H})} = 7.4$ Hz, **H₂**); 5.75 (1H, d, $J_{(\text{H,H})} = 12.3$ Hz, **H₁₁**); 3.94 (1H, dq, $J_{(\text{H,H})} = 13.0, 6.5$ Hz, **H₁₃**); 2.73 (3H, s, **H₂₂**); 1.45 (3H, d, $J_{(\text{H,H})} = 6.6$ Hz, **H₁₅**)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 140.5 (**C₁₆**); 138.3 (**C₇**); 138.1 (**C₃**); 134.6 (**C₅**); 133.7 (**C₁₀**); 130.5 (**C₂**); 129.9 (**C_{17,21}**); 129.6 (**C₄**); 129.4 (**C₈**); 129.0 (**C_{18,20}**); 128.4 (**C₆**); 127.4 (**C₁₉**); 126.1 (**C₁**); 124.6 (**C₉**); 65.0 (**C₁₃**); 53.2 (**C₁₁**); 39.1 (**C₂₂**); 21.9 (**C₁₅**)

HRMS (ESI, ACN): m/z = 338.1210 (m/z calculated: 338.1209) $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, 1 mL.min $^{-1}$, 230 nm, 20°C)



(3R,4S)-2,3-dimethyl-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-naphtho[1,8-ef][1,2]thiazepine 1,1-dioxide 5x'

A mixture of compound **1x'** (100 mg, 0.28 mmol) in CF₃SO₃H (4 mL) was stirred for 30 min at -40°C. Then the mixture was poured into a mixture of ice and Na₂CO₃.

The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography

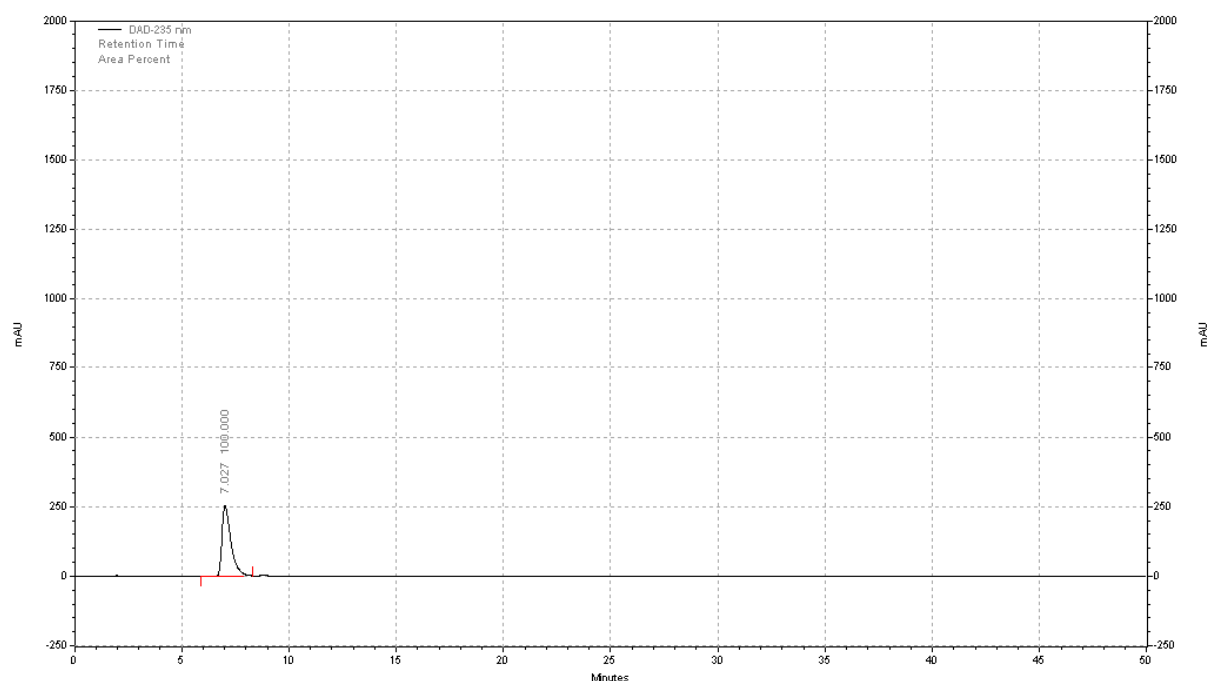
to give **5x'** as a brown solid (71 mg, 75% yield). mp = 254.8 °C

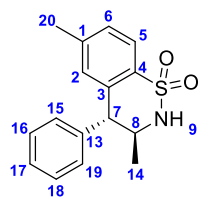
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 8.36 (1H, dd, *J*_(H,H) = 7.4, 1.3 Hz, **H₈**); 7.99 (1H, dd, *J*_(H,H) = 8.1, 1.1 Hz, **H₁₀**); 7.73 (1H, d, *J*_(H,H) = 8.0 Hz, **H₆**); 7.55 (1H, t, *J*_(H,H) = 7.7 Hz, **H₉**); 7.42 (1H, t, *J*_(H,H) = 7.4 Hz, **H_{18,20}**); 7.35 (1H, m, **H₁₉**); 7.29 (3H, m, **H_{1,17,21}**); 7.12 (1H, d, *J*_(H,H) = 7.4 Hz, **H₂**); 5.75 (1H, d, *J*_(H,H) = 12.3 Hz, **H₁₁**); 3.94 (1H, dq, *J*_(H,H) = 13.0, 6.5 Hz, **H₁₃**); 2.73 (3H, s, **H₂₂**); 1.45 (3H, d, *J*_(H,H) = 6.6 Hz, **H₁₅**)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 140.5 (**C₁₆**); 138.3 (**C₇**); 138.1 (**C₃**); 134.6 (**C₅**); 133.7 (**C₁₀**); 130.5 (**C₂**); 129.9 (**C_{17,21}**); 129.6 (**C₄**); 129.4 (**C₈**); 129.0 (**C_{18,20}**); 128.4 (**C₆**); 127.4 (**C₁₉**); 126.1 (**C₁**); 124.6 (**C₉**); 65.0 (**C₁₃**); 53.2 (**C₁₁**); 39.1 (**C₂₂**); 21.9 (**C₁₅**)

HRMS (ESI, ACN): *m/z* = 338.1218 (*m/z* calculated: 338.1209) [M+H]⁺

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, 1 mL.min⁻¹, 230 nm, 20°C)



(3S,4R)-3,6-dimethyl-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide 2y

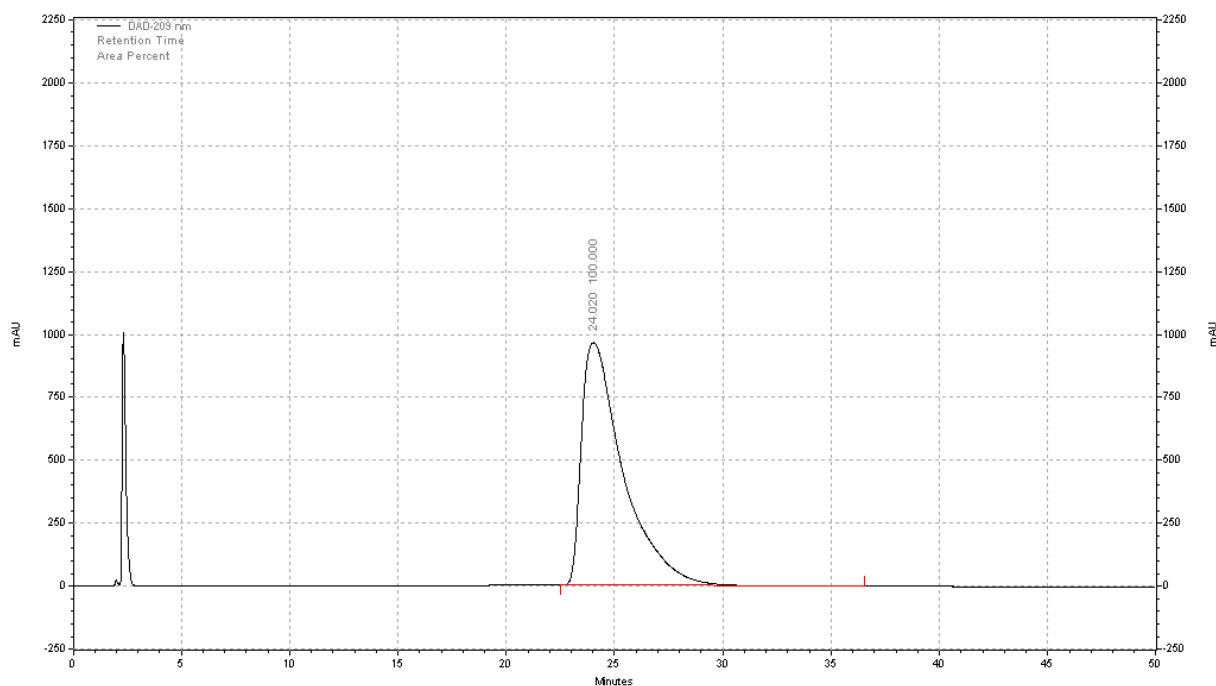
A mixture of compound **1y** (122 mg, 0.40 mmol) in CF₃SO₃H (4 mL) was stirred for 30 min at -40°C. Then the mixture was poured into a mixture of ice and Na₂CO₃. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **2y** as white solid (55 mg, 48% yield). mp = 203.6 °C

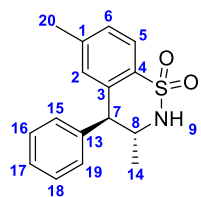
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.73 (1H, d, J_(H,H) = 8.0, H₅); 7.34 (3H, m, H_{Ar}); 7.15 (3H, m, H_{Ar}); 6.57 (1H, s, H₂); 4.54 (1H, d, J_(H,H) = 11.4 Hz, H₉); 4.14 (1H, ddq, J_(H,H) = 13.1, 11.5, 6.6 Hz, H₈); 3.77 (1H, d, J_(H,H) = 10.3 Hz, H₇); 2.20 (3H, s, H₂₀); 1.21 (3H, d, J_(H,H) = 6.6 Hz, H₁₄)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 142.7 (C₁); 141.0 (C₁₃); 139.3 (C₃); 134.6 (C₄); 130.1 (C₂); 129.4 (C_{Ar}); 128.1 (C_{Ar}); 128.3 (C_{Ar}); 127.6 (C_{Ar}); 123.6 (C₅); 55.4 (C₈); 52.8 (C₇); 21.6 (C₂₀); 20.1 (C₁₄)

HRMS (ESI, ACN): m/z = 288.1043 (m/z calculated: 288.1053) [M+H]⁺

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, 1 mL.min⁻¹, 230 nm, 20°C)



(3R,4S)-3,6-dimethyl-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide 2y'

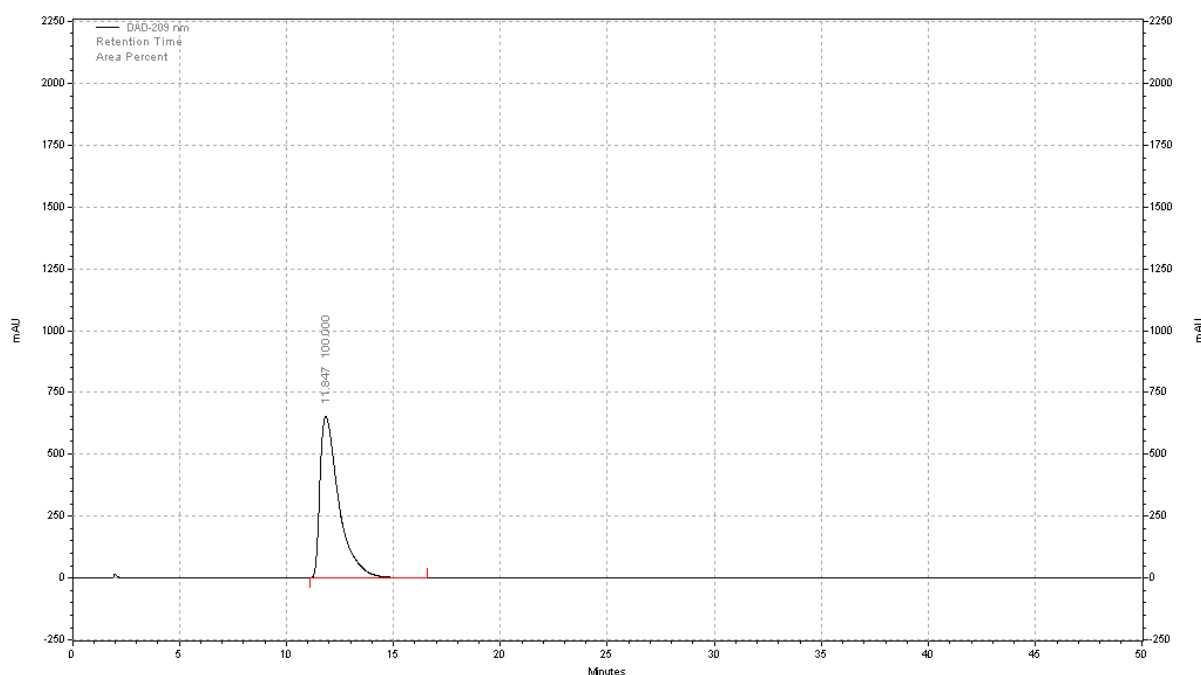
A mixture of compound **1y** (122 mg, 0.40 mmol) in CF₃SO₃H (4 mL) was stirred for 30 min at -40°C. Then the mixture was poured into a mixture of ice and Na₂CO₃. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated, and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **2y** as white solid (55 mg, 48% yield). mp = 205.2 °C

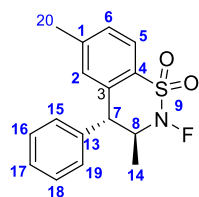
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 7.73 (1H, d, J_(H,H) = 8.0, H₅); 7.34 (3H, m, H_{Ar}); 7.15 (3H, m, H_{Ar}); 6.57 (1H, s, H₂); 4.54 (1H, d, J_(H,H) = 11.4 Hz, H₉); 4.14 (1H, ddq, J_(H,H) = 13.1, 11.5, 6.6 Hz, H₈); 3.77 (1H, d, J_(H,H) = 10.3 Hz, H₇); 2.20 (3H, s, H₂₀); 1.21 (3H, d, J_(H,H) = 6.6 Hz, H₁₄)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 142.7 (C₁); 141.0 (C₁₃); 139.3 (C₃); 134.6 (C₄); 130.1 (C₂); 129.4 (C_{Ar}); 128.1 (C_{Ar}); 128.3 (C_{Ar}); 127.6 (C_{Ar}); 123.6 (C₅); 55.4 (C₈); 52.8 (C₇); 21.6 (C₂₀); 20.1 (C₁₄)

HRMS (ESI, ACN): m/z = 310.0872 (m/z calculated: 310.0872) [M+Na]⁺

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, 1 mL.min⁻¹, 230 nm, 20°C)



(3S,4R)-2-fluoro-3,6-dimethyl-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide 2yF

The compound **2y** (50 mg, 0.17 mmol) was dissolved in acetonitrile (5 mL) and sodium fluoride (58 mg, 1.39 mmol) was added. The mixture was cooled at -40°C and 10% F_2/N_2 (2 mL/min, 0.490 mmol) gas mixture was bubbled through for 30 min. The reaction mixture was flushed through with N_2 for an additional 15 min.

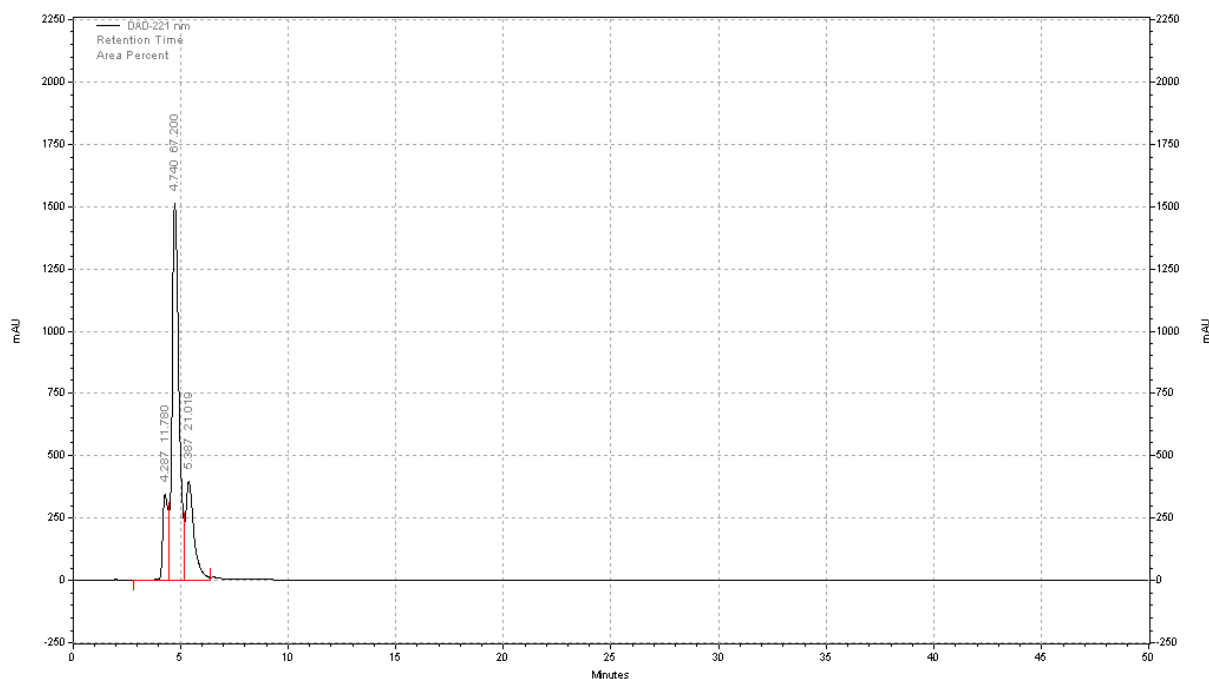
After evaporation, the residue obtained was dissolved in CH_2Cl_2 and Water and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The solvent was evaporated and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **2y_F** as white solid (46 mg, 90% yield). R_f (100% CH_2Cl_2) = 0.76, mp = 125.1°C

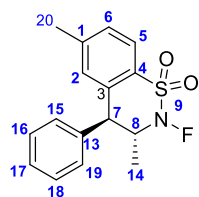
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.86 (1H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 8.1 Hz, H_5); 7.36 (3H, m, H_{Ar}); 7.19 (3H, m, H_{Ar}); 6.68 (1H, s, H_2); 4.68 (1H, dm, $J_{(\text{H,H})}$ = 42.6 Hz, H_8); 4.12 (1H, d, $J_{(\text{H,H})}$ = 9.7 Hz, H_7); 2.28 (3H, s, H_{20}); 1.46 (3H, t, $J_{(\text{H,H})}$ = 6.5 Hz, H_{14})

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 142.7 (C_1); 141.0 (C_{13}); 139.3 (C_3); 134.6 (C_4); 130.1 (C_2); 129.4 (C_{Ar}); 128.1 (C_{Ar}); 128.3 (C_{Ar}); 127.6 (C_{Ar}); 123.6 (C_5); 55.4 (C_8); 52.8 (C_7); 21.6 (C_{20}); 20.1 (C_{14})

HRMS (ESI, ACN): m/z = 328.0777 (m/z calculated: 328.0778) $[\text{M}+\text{Na}]^+$

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, 1 mL.min $^{-1}$, 230 nm, 20°C)



(3R,4S)-2-fluoro-3,6-dimethyl-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide 2yF'

The compound **2y'** (50 mg, 0.17 mmol) was dissolved in acetonitrile (5 mL) and sodium fluoride (58 mg, 1.39 mmol) was added. The mixture was cooled at -40°C and 10% F_2/N_2 (2 mL/min, 0.490 mmol) gas mixture was bubbled through for 30 min. The reaction mixture was flushed through with N_2 for an additional 15 min.

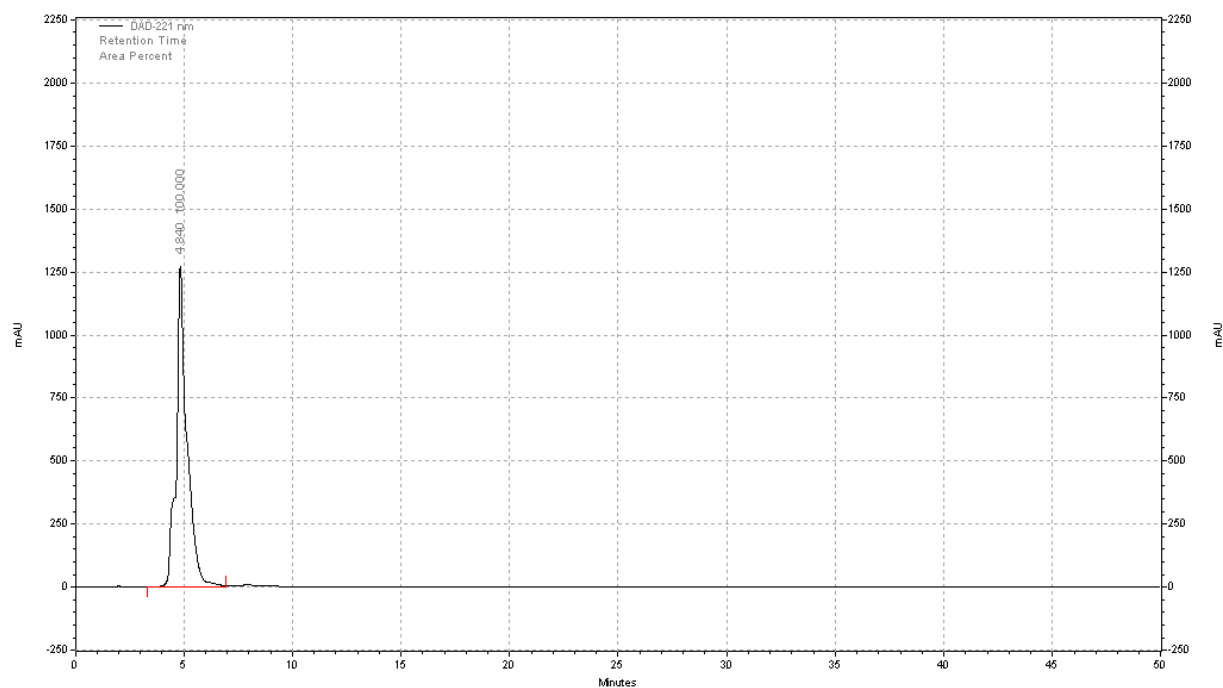
After evaporation, the residue obtained was dissolved in CH_2Cl_2 and Water and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The solvent was evaporated and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **2yF'** as white solid (44 mg, 88% yield). R_f (100% CH_2Cl_2) = 0.76, mp = 148.6°C

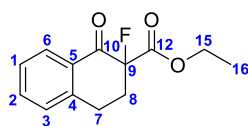
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.86 (1H, d, $J_{(\text{H,H})} = 8.1$ Hz, H_5); 7.36 (3H, m, H_{Ar}); 7.19 (3H, m, H_{Ar}); 6.68 (1H, s, H_2); 4.68 (1H, dm, $J_{(\text{H,H})} = 42.6$ Hz, H_8); 4.12 (1H, d, $J_{(\text{H,H})} = 9.7$ Hz, H_7); 2.28 (3H, s, H_{20}); 1.46 (3H, t, $J_{(\text{H,H})} = 6.5$ Hz, H_{14})

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 142.7 (C_1); 141.0 (C_{13}); 139.3 (C_3); 134.6 (C_4); 130.1 (C_2); 129.4 (C_{Ar}); 128.1 (C_{Ar}); 128.3 (C_{Ar}); 127.6 (C_{Ar}); 123.6 (C_5); 55.4 (C_8); 52.8 (C_7); 21.6 (C_{20}); 20.1 (C_{14})

HRMS (ESI, ACN): $m/z = 328.0777$ (m/z calculated: 328.0778) $[\text{M}+\text{Na}]^+$

HPLC (Hexane 80:20 isopropanol, 1 mL.min $^{-1}$, 230 nm, 20°C)



Ethyl 2-fluoro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate **z_F**

To a mixture of compound **z** (100 mg, 0.46 mmol) and NaH (16.5 mg, 0.69 mmol) in THF (5 mL) at 0°C was added Selectfluor®, compound **2yF** or **2yF'** and the mixture was stirred for 1h at 0°C. Then, NaHCO₃sat was added and the aqueous phase was extracted with AcOEt. The solvent was evaporated and the residue obtained was purified by flash chromatography to give **z_F** as red oil (96 mg, 88% yield). R_f (100% CH₂Cl₂) = 0.19

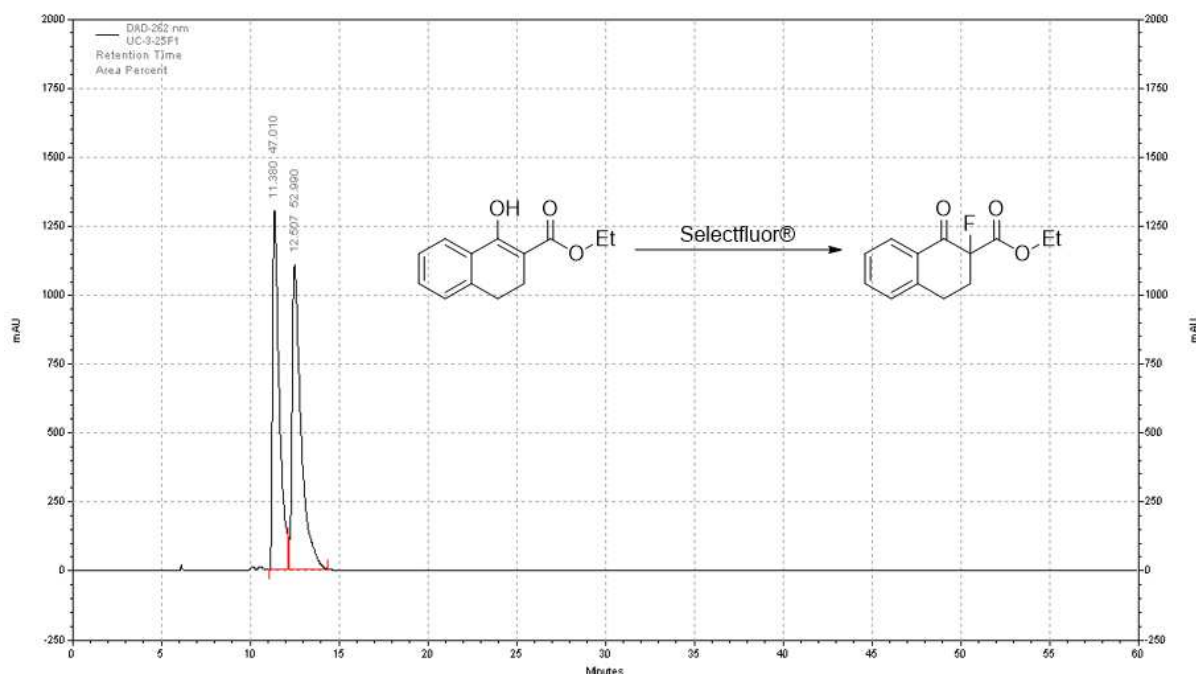
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm): 8.08 (1H, dd, J_(H,H) = 7.9, 1.1 Hz, **H₆**); 7.55 (1H, td, J_(H,H) = 7.5, 1.4 Hz, **H₂**); 7.37 (1H, t, J_(H,H) = 7.4 Hz, **H₁**); 7.29 (1H, d, J_(H,H) = 7.9 Hz, **H₃**); 4.30 (2H, q, J_(H,H) = 7.1 Hz, **H₁₅**); 3.19 (1H, m, **H₇**), 3.08 (1H, m, **H₇**), 2.74 (1H, m, **H₈**); 2.55 (1H, m, **H₈**); 1.28 (3H, t, J_(H,H) = 7.1 Hz, **H₁₆**)

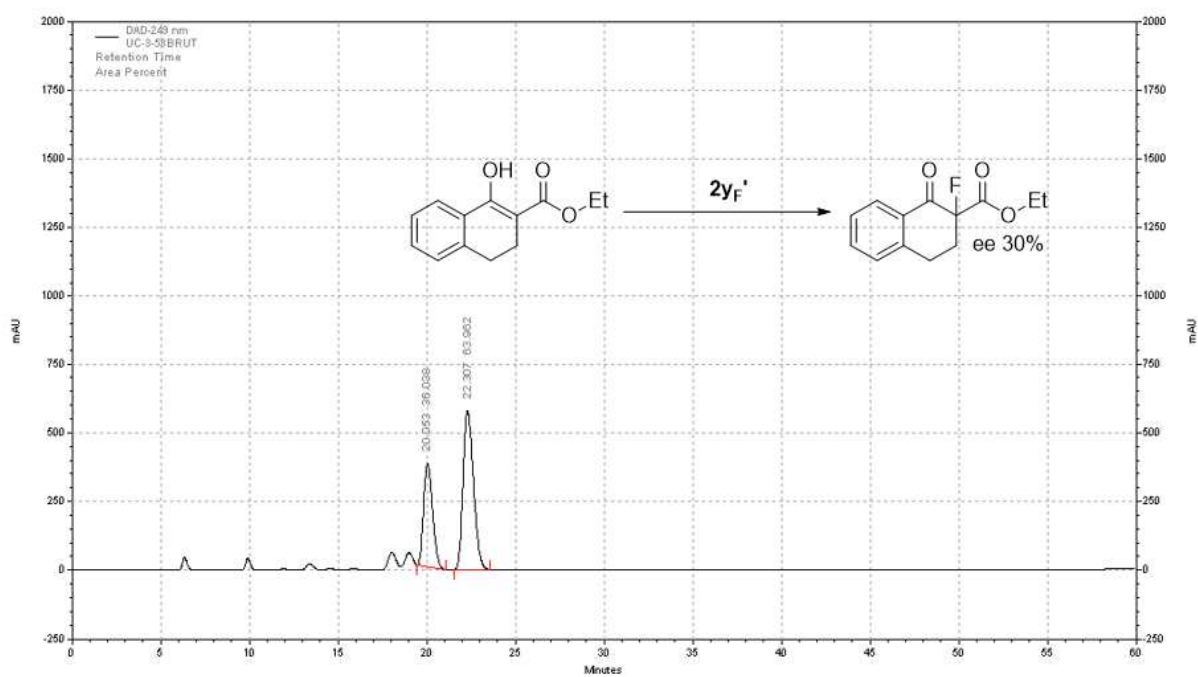
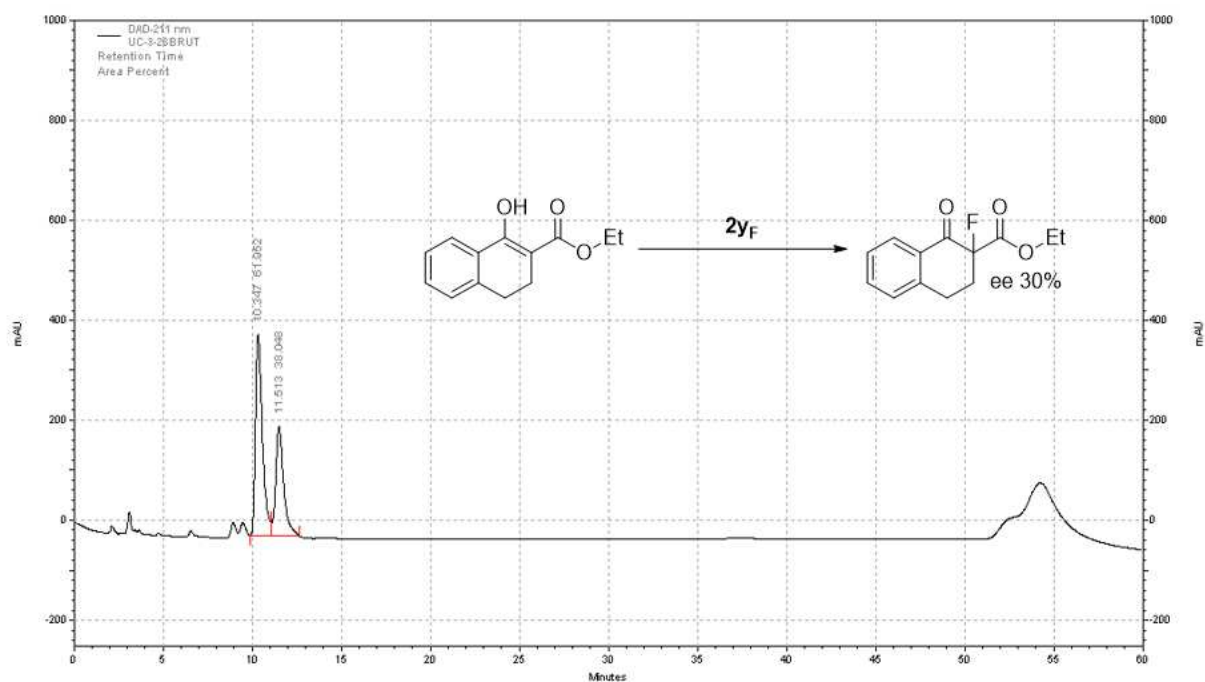
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 188.7 (d, J_(C,F) = 19 Hz, **C₁₀**); 167.4 (d, J_(C,F) = 26 Hz, **C₁₂**); 143.1 (**C₅**); 134.6 (**C₂**); 130.6 (**C₄**); 128.8 (**C₃**); 128.5 (**C₆**); 127.3 (**C₁**); 93.2 (d, J_(C,F) = 194 Hz, **C₉**); 62.4 (**C₁₅**); 31.9 (d, J_(C,F) = 22 Hz, **C₈**); 24.9 (d, J_(C,F) = 7 Hz, **C₇**); 14.0 (**C₁₆**)

RMN 19F (CDCl₃, 376 MHz δ ppm): -164.3

HRMS (ESI, ACN): m/z = 259.07037 (m/z calculated: 259.0741) [M+Na]⁺

HPLC (Hexane 95:5 isopropanol, 1 mL.min⁻¹, 230 nm, 20°C)

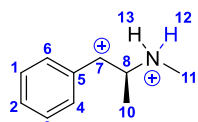




3.3 Etude mécanistique

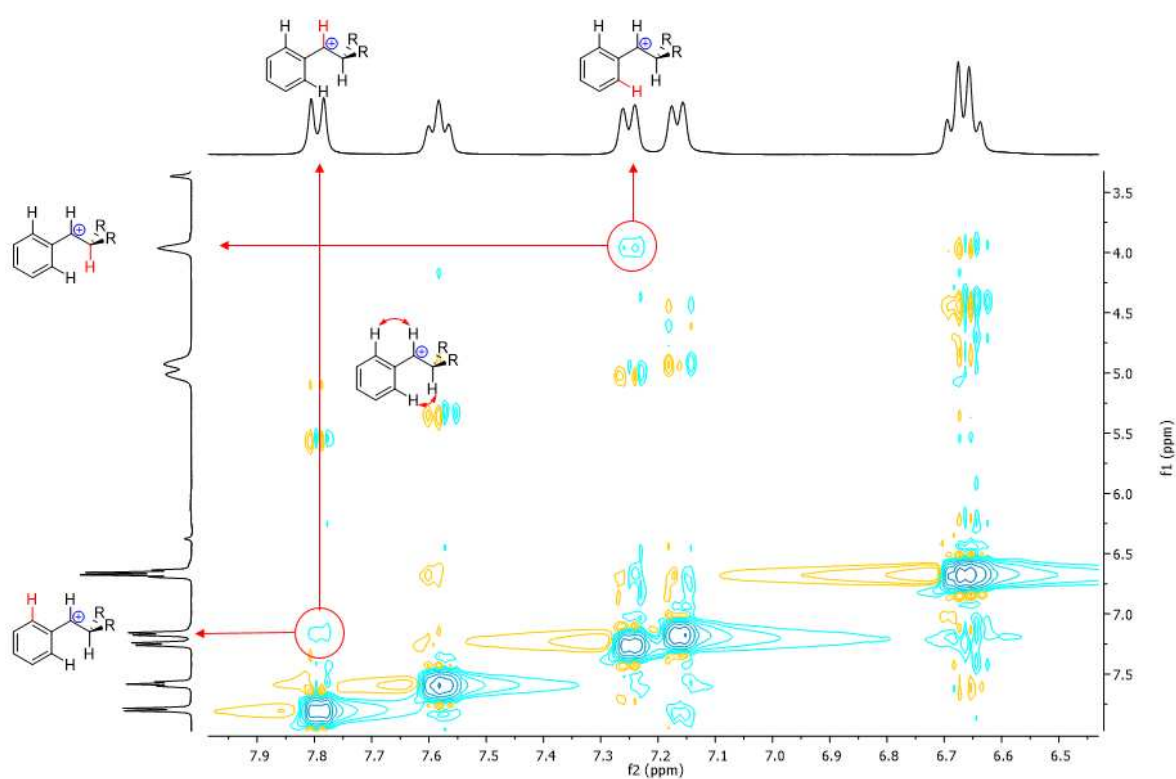
3.3.1 RMN in situ à basse température

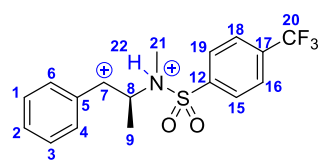
(S)-2-(methylammonio)-1-phenylpropan-1-ylum



RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 7.79 (1H, d, $J_{(\text{H,H})} = 8.7$ Hz, H_7); 7.58 (1H, t, $J_{(\text{H,H})} = 7.0$ Hz, H_2); 7.25 (1H, d, $J_{(\text{H,H})} = 8.3$ Hz, H_4); 7.17 (1H, d, $J_{(\text{H,H})} = 7.7$ Hz, H_6); 6.67 (2H, q, $J_{(\text{H,H})} = 7.7$ Hz, $\text{H}_{1,3}$); 5.01 (1H, s, $\text{H}_{12,13}$); 4.93 (1H, s, $\text{H}_{12,13}$); 3.96 (1H, s, H_8); 1.65 (1H, s, H_{11}); 0.45 (1H, d, $J_{(\text{H,H})} = 6.9$ Hz, H_{10})

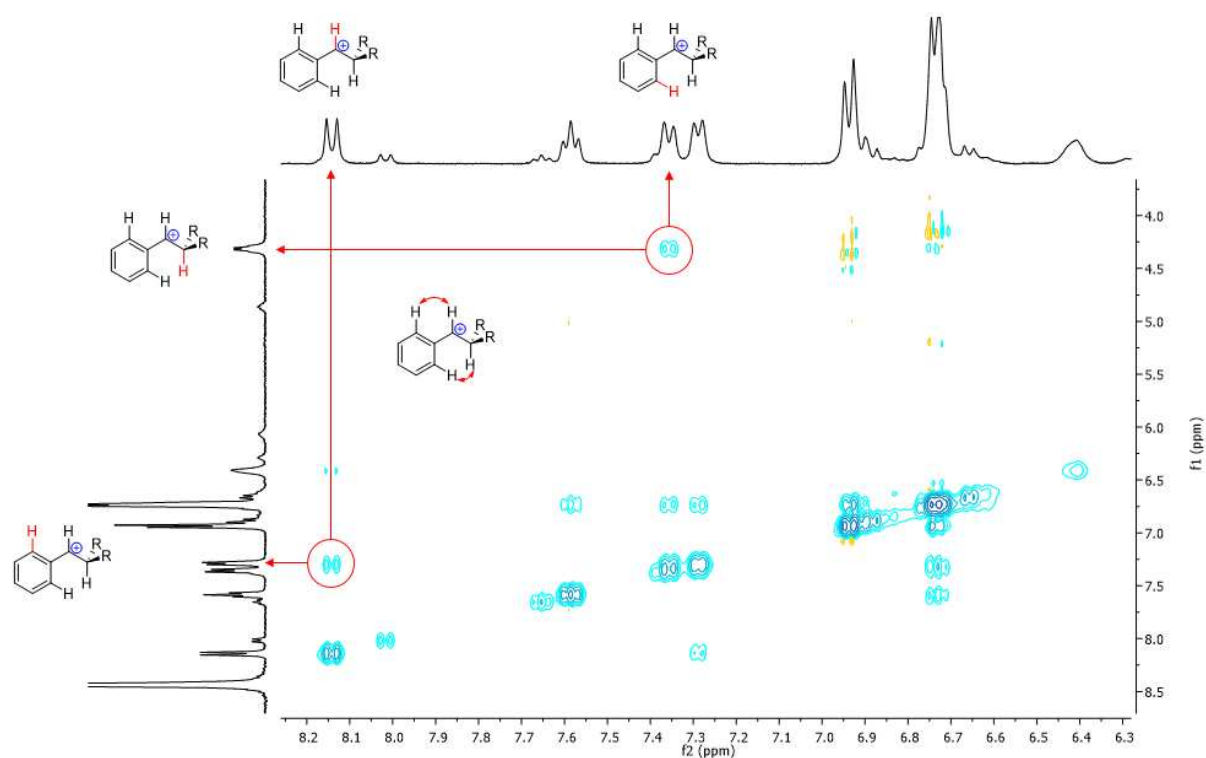
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 198.9 (C_7); 170.4 (C_2); 159.1 (C_4); 144.8 (C_6); 139.6 (C_5); 135.2 ($\text{C}_{1,3}$); 137.8 ($\text{C}_{1,3}$); 58.4 (C_8); 33.4 (C_{11}); 18.1 (C_{10})



(2S)-2-(methyl((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)-ammonio)-1-phenylpropan-1-ylum

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 8.14 (1H, d, $J_{(\text{H},\text{H})} = 9.7$ Hz, H_7); 7.59 (1H, t, $J_{(\text{H},\text{H})} = 7.0$ Hz, H_2); 7.36 (1H, d, $J_{(\text{H},\text{H})} = 8.7$ Hz, H_4); 7.29 (1H, d, $J_{(\text{H},\text{H})} = 7.7$ Hz, H_6); 6.94 (2H, d, $J_{(\text{H},\text{H})} = 8.4$ Hz, $\text{H}_{1,3}$); 6.74 (4H, m, $\text{H}_{15,16,18,19}$); 6.41 (1H, s, H_{22}); 4.31 (1H, m, H_8); 1.82 (3H, d, $J_{(\text{H},\text{H})} = 4.5$ Hz, H_{21}); 0.53 (3H, d, $J_{(\text{H},\text{H})} = 6.8$ Hz, H_9)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 198.5 (C_7); 168.2 (C_2); 158.4 (C_6); 144.0 (C_4); 136.4 (C_5); 135.1 ($\text{C}_{15,16,18,19}$); 134.6 ($\text{C}_{15,16,18,19}$); 132.0 ($\text{C}_{1,3}$); 130.7 ($\text{C}_{12,17}$); 128.0 (C_7); 127.6 ($\text{C}_{15,16,18,19}$); 122.6 ($\text{C}_{12,17}$); 59.3 (C_8); 35.8 (C_{21}); 16.1 (C_9)



Références bibliographiques

- (1) Hall, N. F.; Conant, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49* (12), 3047–3061.
- (2) Wiley: A Life of Magic Chemistry: Autobiographical Reflections of a Nobel Prize Winner - George A. Olah
- (3) Wiley: Stable Carbocation Chemistry - G. K. Surya Prakash, Paul von R. Schleyer
- (4) Gillespie, R. J.; Peel, T. E.; Robinson, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (20), 5083–5087.
- (5) Hwang, J. P.; Surya Prakash, G. K.; Olah, G. A. *Tetrahedron* **2000**, *56* (37), 7199–7203.
- (6) Wiley: Superelectrophiles and Their Chemistry - George A. Olah, Douglas A. Klumpp
- (7) Müller, L. O.; Himmel, D.; Stauffer, J.; Steinfeld, G.; Slattey, J.; Santiso-Quiñones, G.; Brecht, V.; Krossing, I. *Angew. Chem.* **2008**, *120* (40), 7772–7776.
- (8) Wiley: Superacid Chemistry, 2nd Edition - George A. Olah, G. K. Surya Prakash, Jean Sommer, et al
- (9) Hammett, L. P.; Deyrup, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54* (7), 2721–2739.
- (10) Johnson, M. W.; Sándor, E.; Arzi, E. *Acta Crystallogr. Sect. B* **1975**, *31* (8), 1998–2003.
- (11) Janzen, J.; Bartell, L. S. *J. Chem. Phys.* **1969**, *50* (8), 3611–3618.
- (12) McLain, S. E.; Benmore, C. J.; Siewenie, J. E.; Urquidi, J.; Turner, J. F. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (15), 1952–1955.
- (13) Culmann, J.-C.; Fauconet, M.; Jost, R.; Sommer, J. *New J. Chem.* **1999**, *23* (8), 863–867.
- (14) Esteves, P. M.; Ramírez-Solís, A.; Mota, C. J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (11), 2672–2677.
- (15) Olah, G. A.; Germain, A.; Lin, H. C.; Forsyth, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97* (10), 2928–2929.
- (16) Olah, G. A.; Surya Prakash, G. K.; Rasul, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (9), 2907–2910.
- (17) Sato, Y.; Yato, M.; Ohwada, T.; Saito, S.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (11), 3037–3043.
- (18) Olah, G. A.; Reddy, V. P.; Rasul, G.; Surya Prakash, G. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (43), 9994–9998.
- (19) Olah, G. A.; Grant, J. L.; Spear, R. J.; Bollinger, J. M.; Serianz, A.; Sipos, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98* (9), 2501–2507.
- (20) Reddy, V. P.; Sinn, E.; Olah, G. A.; Surya Prakash, G. K.; Rasul, G. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108* (18), 4036–4039.
- (21) Olah, G. A.; Rasul, G.; York, C.; Prakash, G. K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (45), 11211–11214.
- (22) Olah, G. A.; Hartz, N.; Rasul, G.; Burrichter, A.; Prakash, G. K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (24), 6421–6427.
- (23) Klumpp, D. A.; Beauchamp, P. S.; Sanchez, G. V.; Aguirre, S.; de Leon, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (34), 5821–5823.
- (24) Olah, G. A.; Burrichter, A.; Rasul, G.; Prakash, G. K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (20), 4594–4598.
- (25) Rasul, G.; Surya Prakash, G. K.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (52), 12984–12985.
- (26) Olah, G. A.; Rasul, G.; Anisfeld, R.; Prakash, G. K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (14), 5608–5609.
- (27) Weiske, T.; Koch, W.; Schwarz, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (14), 6312–6316.
- (28) Klumpp, D. A.; Aguirre, S. L.; Sanchez, G. V.; de Leon, S. *J. Org. Lett.* **2001**, *3* (17), 2781–2784.
- (29) Klumpp, D. A.; Garza, M.; Sanchez, G. V.; Lau, S.; de Leon, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (26), 8997–9000.
- (30) Klumpp, D. A.; Aguirre, S. L.; Sanchez, G. V.; de Leon, S. *J. Org. Lett.* **2001**, *3* (17), 2781–2784.
- (31) Li, A.; Gilbert, T. M.; Klumpp, D. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (9), 3654–3657.
- (32) Sheets, M. R.; Li, A.; Bower, E. A.; Weigel, A. R.; Abbott, M. P.; Gallo, R. M.; Mitton, A. A.; Klumpp, D. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (6), 2502–2507.
- (33) Zhang, Y.; Briski, J.; Zhang, Y.; Rendy; Klumpp, D. A. *J. Org. Lett.* **2005**, *7* (12), 2505–2508.
- (34) Compain, G.; Bonneau, C.; Martin-Mingot, A.; Thibaudeau, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (9), 4463–4472.
- (35) Liu, F.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Zunino, F.; Thibaudeau, S. *J. Org. Lett.* **2010**, *12* (4), 868–871.
- (36) Berger, R.; Resnati, G.; Metrangolo, P.; Weber, E.; Hulliger, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (7), 3496–3508.

- (37) Campbell, M. G.; Mercier, J.; Genicot, C.; Gouverneur, V.; Hooker, J. M.; Ritter, T. *Nat. Chem.* **2017**, *9* (1), 1–3.
- (38) Chen, H.; Viel, S.; Ziarelli, F.; Peng, L. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (20), 7971–7982.
- (39) Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (2), 422–518.
- (40) O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (2), 308–319.
- (41) Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (21), 8315–8359.
- (42) *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, 1st edition.; Ojima, I., Ed.; Wiley-Blackwell: Chichester, U.K, 2009.
- (43) Thibaudeau, S.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Karam, O.; Zunino, F. *Chem. Commun.* **2007**, (30), 3198–3200.
- (44) Vardelle, E.; Gamba-Sanchez, D.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Thibaudeau, S.; Marrot, J. *Chem. Commun.* **2008**, (12), 1473–1475.
- (45) Vardelle, E.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Bachmann, C.; Marrot, J.; Thibaudeau, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (16), 6025–6034.
- (46) Le Darz, A.; Castelli, U.; Mokhtari, N.; Martin-Mingot, A.; Marrot, J.; Bouazza, F.; Karam, O.; Thibaudeau, S. *Tetrahedron* **2016**, *72* (5), 674–689.
- (47) Olah, G. A.; McFarland, C. W. *J. Org. Chem.* **1969**, *34* (6), 1832–1834.
- (48) Olah, G. A.; McFarland, C. W. *Inorg. Chem.* **1972**, *11* (4), 845–848.
- (49) Minkwitz, R.; Schneider, S. *Angew. Chem.* **1999**, *38* (1-2), 210–212.
- (50) Küster, R.; Drews, T.; Seppelt, K. *Inorg. Chem.* **2000**, *39* (13), 2784–2786.
- (51) Cann, P. F.; Howells, D.; Warren, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1972**, No. 3, 304–311.
- (52) Grayson, J. I.; Norrish, H. K.; Warren, S. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1976**, No. 23, 2556–2562.
- (53) Chen, C. H.; Brighty, K. E.; Michaels, F. M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (2), 361–367.
- (54) Dilbeck, G. A.; Morris, D. L.; Berlin, K. D. *J. Org. Chem.* **1975**, *40* (8), 1150–1157.
- (55) Laali, K. K.; Regitz, M.; Birkel, M.; Stang, P. J.; Crittall, C. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (15), 4105–4109.
- (56) Zhang, Y.; Aguirre, S. L.; Klumpp, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (38), 6837–6840.
- (57) Wiemer, D. F. *Tetrahedron* **1997**, *53* (49), 16609–16644.
- (58) Engel, R. *Chem. Rev.* **1977**, *77* (3), 349–367.
- (59) Blackburn, G. M.; England, D. A.; Kolkman, F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, No. 17, 930–932.
- (60) Blackburn, G. M.; Kent, D. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, No. 11, 511–513.
- (61) Romanenko, V. D.; Kukhar, V. P. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (9), 3868–3935.
- (62) Tozer, M. J.; Herpin, T. F. *Tetrahedron* **1996**, *52* (26), 8619–8683.
- (63) Burton, D. J.; Yang, Z.-Y.; Qiu, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96* (5), 1641–1716.
- (64) Berkowitz, D. B.; Bhuniya, D.; Peris, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (10), 1869–1872.
- (65) O'Hagan, D.; Rzepa, H. S. *Chem. Commun.* **1997**, (7), 645–652.
- (66) Chen, L.; Wu, L.; Otaka, A.; Smyth, M. S.; Roller, P. P.; Burke, T. R.; Denhertog, J.; Zhang, Z. Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1995**, *216* (3), 976–984.
- (67) Thatcher, G. R. J.; Campbell, A. S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (8), 2272–2281.
- (68) Jakeman, D. L.; Ivory, A. J.; Williamson, M. P.; Blackburn, G. M. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (23), 4439–4452.
- (69) Dunitz, J. D.; Taylor, R. *Chem. – Eur. J.* **1997**, *3* (1), 89–98.
- (70) Plenio, H.; Diodone, R. *Chem. Ber.* **1997**, *130* (5), 633–640.
- (71) Howard, J. A. K.; Hoy, V. J.; O'Hagan, D.; Smith, G. T. *Tetrahedron* **1996**, *52* (38), 12613–12622.
- (72) Tian, W.-N.; Braunstein, L. D.; Apse, K.; Pang, J.; Rose, M.; Tian, X.; Stanton, R. C. *Am. J. Physiol. - Cell Physiol.* **1999**, *276* (5), C1121–C1131.
- (73) Venkataram, M. N.; Al-Suwaid, A. R. *Int. J. Dermatol.* **1999**, *38* (10), 730–734.

- (74) Roos, D.; Zwieten, R. van; Wijnen, J. T.; Gómez-Gallego, F.; Boer, M. de; Stevens, D.; Pronk-Admiraal, C. J.; Rijk, T. de; Noorden, C. J. F. van; Weening, R. S.; Vulliamy, T. J.; Ploem, J. E.; Mason, P. J.; Bautista, J. M.; Khan, P. M.; Beutler, E. *Blood* **1999**, *94* (9), 2955–2962.
- (75) Nicol, C. J.; Zielenski, J.; Tsui, L.-C.; Wells, P. G. *FASEB J.* **2000**, *14* (1), 111–127.
- (76) Berkowitz, D. B.; Bose, M.; Pfannenstiel, T. J.; Doukov, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (15), 4498–4508.
- (77) Diab, S. A.; De Schutter, C.; Muzard, M.; Plantier-Royon, R.; Pfund, E.; Lequeux, T. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (6), 2758–2768.
- (78) Matsushita, S.; Nitanda, T.; Furukawa, T.; Sumizawa, T.; Tani, A.; Nishimoto, K.; Akiba, S.; Miyadera, K.; Fukushima, M.; Yamada, Y.; Yoshida, H.; Kanzaki, T.; Akiyama, S. *Cancer Res.* **1999**, *59* (8), 1911–1916.
- (79) Balzarini, J.; Degrève, B.; Esteban-Gamboa, A.; Esnouf, R.; De Clercq, E.; Engelborghs, Y.; Camarasa, M.-J.; Pérez-Pérez, M.-J. *FEBS Lett.* **2000**, *483* (2-3), 181–185.
- (80) Esteban-Gamboa, A.; Balzarini, J.; Esnouf, R.; De Clercq, E.; Camarasa, M.-J.; Pérez-Pérez, M.-J. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (5), 971–983.
- (81) *Fluorine and health: molecular imaging, biomedical materials and pharmaceuticals*, 1. ed.; Tressaud, A., Haufe, G., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 2008.
- (82) Beutel, B.; Daniliuc, C. G.; Riemann, B.; Schäfers, M.; Haufe, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24* (4), 902–909.
- (83) Nagase, H.; Woessner, J. F. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274* (31), 21491–21494.
- (84) Nelson, A. R.; Fingleton, B.; Rothenberg, M. L.; Matrisian, L. M. *J. Clin. Oncol.* **2000**, *18* (5), 1135–1135.
- (85) Scherer, R. L.; McIntyre, J. O.; Matrisian, L. M. *Cancer Metastasis Rev.* **2008**, *27* (4), 679.
- (86) Schäfers, M.; Schober, O.; Hermann, S. *J. Nucl. Med.* **2010**, *51* (5), 663–666.
- (87) Egeblad, M.; Werb, Z. *Nat. Rev. Cancer* **2002**, *2* (3), 161–174.
- (88) Coussens, L. M.; Fingleton, B.; Matrisian, L. M. *Science* **2002**, *295* (5564), 2387–2392.
- (89) MacPherson, L. J.; Bayburt, E. K.; Capparelli, M. P.; Carroll, B. J.; Goldstein, R.; Justice, M. R.; Zhu, L.; Hu, S.; Melton, R. A.; Fryer, L.; Goldberg, R. L.; Doughty, J. R.; Spirito, S.; Blancuzzi, V.; Wilson, D.; O'Byrne, E. M.; Ganu, V.; Parker, D. T. *J. Med. Chem.* **1997**, *40* (16), 2525–2532.
- (90) Biasone, A.; Tortorella, P.; Campestre, C.; Agamennone, M.; Preziuso, S.; Chiappini, M.; Nuti, E.; Carelli, P.; Rossello, A.; Mazza, F.; Gallina, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15* (2), 791–799.
- (91) Pochetti, G.; Gavuzzo, E.; Campestre, C.; Agamennone, M.; Tortorella, P.; Consalvi, V.; Gallina, C.; Hiller, O.; Tschesche, H.; Tucker, P. A.; Mazza, F. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (3), 923–931.
- (92) Alstermark, C.; Amin, K.; Dinn, S. R.; Elebring, T.; Fjellström, O.; Fitzpatrick, K.; Geiss, W. B.; Gottfries, J.; Guzzo, P. R.; Harding, J. P.; Holmén, A.; Kothare, M.; Lehmann, A.; Mattsson, J. P.; Nilsson, K.; Sundén, G.; Swanson, M.; von Unge, S.; Woo, A. M.; Wyle, M. J.; Zheng, X. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (14), 4315–4320.
- (93) Levason, W.; McAuliffe, C. A. *Coord. Chem. Rev.* **1976**, *19* (2), 173–185.
- (94) Methot, J. L.; Roush, W. R. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346* (9-10), 1035–1050.
- (95) Chatt, J. *J. Chem. Soc. Resumed* **1949**, 3340–3348.
- (96) Chatt, J.; Williams, A. A. *J. Chem. Soc. Resumed* **1951**, 3061–3067.
- (97) Nixon, J. F. *Adv. Inorg. Chem.* **1985**, *29*, 41–141.
- (98) Bridson, A. K.; Herbert, C. J. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257* (5), 880–901.
- (99) Sondenecker, A.; Cvengroš, J.; Aardoom, R.; Togni, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011* (1), 78–87.
- (100) Stark, M. J.; Shaw, M. J.; Fadamin, A.; Rath, N. P.; Bauer, E. B. *J. Organomet. Chem.* **2017**.
- (101) Tindale, J. J.; Ragogna, P. J. *Chem. Commun.* **2009**, No. 14, 1831–1833.
- (102) Larmour, I. A.; Bell, S. E. J.; Saunders, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (10), 1710–1712.
- (103) Goodenough, J. B.; Kim, Y. *Chem. Mater.* **2010**, *22* (3), 587–603.
- (104) Nikolai V. Ignat; Schmidt, M.; Heider, U.; Hilarius, V.; Oesten, R. *Synthesis of new li-fluoroalkyl phosphates (lifaps) for application in li-cells.*; Electrochemical Society, 2001.
- (105) Baselt, R. C. d, Ph. *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*; Seal Beach, California, 2014.
- (106) Baker, R. J.; McCabe, T.; O'Brien, J. E.; Ogilvie, H. V. *J. Fluor. Chem.* **2010**, *131* (5), 621–626.

- (107) Baker, R. J.; Fuchs, J.; Richards, A. J.; Ogilvie, H. V. *J. Environ. Manage.* **2011**, 92 (10), 2781–2785.
- (108) Banks, R. E. *J. Fluor. Chem.* **1998**, 87 (1), 1–17.
- (109) Furin, G. G.; Fainzilberg, A. A. *Russ. Chem. Rev.* **1999**, 68 (8), 653–684.
- (110) Lal, G. S.; Pez, G. P.; Syvret, R. G. *Chem. Rev.* **1996**, 96 (5), 1737–1756.
- (111) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37 (1), 31–44.
- (112) Taylor, S. D.; Kotoris, C. C.; Hum, G. *Tetrahedron* **1999**, 55 (43), 12431–12477.
- (113) Differding, E.; Duthaler, R. O.; Krieger, A.; Rüegg, G. M.; Schmit, C. *Synlett* **1991**, 1991 (06), 395–396.
- (114) Taylor, S. D.; Dinaut, A. N.; Thadani, A. N.; Huang, Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37 (45), 8089–8092.
- (115) Taylor, S. D.; Kotoris, C. C.; Dinaut, A. N.; Chen, M.-J. *Tetrahedron* **1998**, 54 (9), 1691–1714.
- (116) Ladame, S.; Willson, M.; Périé, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2002 (15), 2640–2648.
- (117) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2008**, 108 (9), 1–43.
- (118) Ruiz, M.; Ojea, V.; Quintela, J. M.; Guillín, J. J. *Chem. Commun.* **2002**, 0 (15), 1600–1601.
- (119) Hamashima, Y.; Suzuki, T.; Takano, H.; Shimura, Y.; Tsuchiya, Y.; Moriya, K.; Goto, T.; Sodeoka, M. *Tetrahedron* **2006**, 62 (30), 7168–7179.
- (120) Wilkinson, J. A. *Chem. Rev.* **1992**, 92 (4), 505–519.
- (121) Markovskij, L. N.; Pashinnik, V. E.; Kirsanov, A. V. *Synthesis* **1973**, 1973 (12), 787–789.
- (122) Blackburn, G. M.; Kent, D. E. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1986**, No. 0, 913–917.
- (123) Xu, Y.; Qian, L.; Prestwich, G. D. *J. Org. Chem.* **2003**, 68 (13), 5320–5330.
- (124) Van der Veken, P.; Senten, K.; Kertész, I.; Haemers, A.; Augustyns, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44 (5), 969–972.
- (125) Burke, T. R.; Smyth, M. S.; Nomizu, M.; Otaka, A.; Roller, P. R. *J. Org. Chem.* **1993**, 58 (6), 1336–1340.
- (126) Sanders, T. C.; Hammond, G. B. *J. Org. Chem.* **1993**, 58 (21), 5598–5599.
- (127) Benayoud, F.; deMendonca, D. J.; Digis, C. A.; Moniz, G. A.; Sanders, T. C.; Hammond, G. B. *J. Org. Chem.* **1996**, 61 (15), 5159–5164.
- (128) Smyth, M. S.; Burke, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35 (4), 551–554.
- (129) Lowe, G.; Potter, B. V. L. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1980**, 2029–2032.
- (130) Schaerer, O. D.; Verdine, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117 (43), 10781–10782.
- (131) Flynn, G. A.; Beight, D. W.; Bohme, E. H. W.; Metcalf, B. W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26 (3), 285–288.
- (132) Kudzin, Z. H.; Majchrzak, M. W. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 376 (2–3), 245–248.
- (133) Nagura, H.; Inagi, S.; Fuchigami, T. *Tetrahedron* **2009**, 65 (8), 1559–1566.
- (134) Kaźmierczak, M.; Koroniak, H. *J. Fluor. Chem.* **2012**, 139, 23–27.
- (135) Zhang, C.; Li, Z.; Zhu, L.; Yu, L.; Wang, Z.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (38), 14082–14085.
- (136) Bennett, F. W.; Emeléus, H. J.; Haszeldine, R. N. *J. Chem. Soc. Resumed* **1953**, 1565–1571.
- (137) Hosein, A. I.; Le Goff, X. F.; Ricard, L.; Caffyn, A. J. M. *Inorg. Chem.* **2011**, 50 (4), 1484–1490.
- (138) Gosling, K.; Holman, D. J.; Smith, J. D.; Ghose, B. N. *J. Chem. Soc. Inorg. Phys. Theor.* **1968**, 1909–1914.
- (139) Ignat'ev, N.; Sartori, P. *J. Fluor. Chem.* **2000**, 103 (1), 57–61.
- (140) Kampa, J. J.; Nail, J. W.; Lagow, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34 (11), 1241–1244.
- (141) *Phosphorus-Carbon Heterocyclic Chemistry: The Rise of a New Domain*, 1 edition.; Elsevier Science: Amsterdam ; New York, 2001.
- (142) Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. Inorg. Phys. Theor.* **1966**, 1711–1732.
- (143) Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16 (3), 106–112.
- (144) Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99 (18), 5946–5952.
- (145) Knowles, W. S. *J. Chem. Educ.* **1986**, 63 (3), 222.
- (146) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, 103 (8), 3029–3070.

- (147) Burk, M. J.; Feaster, J. E.; Nugent, W. A.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (22), 10125–10138.
- (148) Burk, M. J.; Harper, T. G. P.; Kalberg, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (15), 4423–4424.
- (149) Robinson, A. J.; Stanislawski, P.; Mulholland, D.; He, L.; Li, H.-Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (12), 4148–4152.
- (150) Fernandez, E.; Gillon, A.; Heslop, K.; Horwood, E.; Hyett, D. J.; Orpen, A. G.; Pringle, P. G. *Chem. Commun.* **2000**, No. 17, 1663–1664.
- (151) Burk, M. J.; Gross, M. F.; Martinez, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (36), 9375–9376.
- (152) Tang, W.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (9), 1612–1614.
- (153) Marinetti, A.; Jus, S.; Genêt, J.-P.; Ricard, L. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624* (1–2), 162–166.
- (154) Cobley, C. J.; Henschke, J. P. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345* (1–2), 195–201.
- (155) Burk, M. J.; Kalberg, C. S.; Pizzano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (18), 4345–4353.
- (156) Dobbs, D. A.; Vanhessche, K. P. M.; Brazi, E.; Rautenstrauch, V.; Lenoir, J.-Y.; Genêt, J.-P.; Wiles, J.; Bergens, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (11), 1992–1995.
- (157) Edwards, P. G.; Paisey, S. J.; Tooze, R. P. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **2000**, No. 18, 3122–3128.
- (158) Nemoto, T.; Matsumoto, T.; Masuda, T.; Hitomi, T.; Hatano, K.; Hamada, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (12), 3690–3691.
- (159) Brunner, T. J.; Anderson, B. J.; Blank, N. F.; Glueck, D. S.; Rheingold, A. L. *Org. Lett.* **2007**, *9* (6), 1109–1112.
- (160) Sørensen, M. D.; Blæhr, L. K. A.; Christensen, M. K.; Høyer, T.; Latini, S.; Hjarnaa, P.-J. V.; Björkling, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11* (24), 5461–5484.
- (161) Pikul, S.; McDow Dunham, K. L.; Almstead, N. G.; De, B.; Natchus, M. G.; Anastasio, M. V.; McPhail, S. J.; Snider, C. E.; Taiwo, Y. O.; Chen, L.; Dunaway, C. M.; Gu, F.; Mieling, G. E. *J. Med. Chem.* **1999**, *42* (1), 87–94.
- (162) Sprott, K. T.; Hanson, P. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (23), 7913–7918.
- (163) Lam, P. Y.; Jadhav, P. K.; Eyermann, C. J.; Hodge, C. N.; Ru, Y.; Bacheler, L. T.; Meek, J. L.; Otto, M. J.; Rayner, M. M.; Wong, Y. N.; Et, A. *Science* **1994**, *263* (5145), 380–384.
- (164) Hodge, C. N.; Lam, P. Y. S.; Eyermann, C. J.; Jadhav, P. K.; Ru, Y.; Fernandez, C. H.; De Lucca, G. V.; Chang, C.-H.; Kaltenbach, R. F.; Holler, E. R.; Woerner, F.; Daneker, W. F.; Emmett, G.; Calabrese, J. C.; Aldrich, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (19), 4570–4581.
- (165) Patel, M.; Kaltenbach III, R. F.; Nugiel, D. A.; McHugh Jr., R. J.; Jadhav, P. K.; Bacheler, L. T.; Cordova, B. C.; Klabe, R. M.; Erickson-Viitanen, S.; Garber, S.; Reid, C.; Seitz, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8* (9), 1077–1082.
- (166) Jadhav, P. K.; Woerner, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (36), 6383–6386.
- (167) De Lucca, G. V.; Kim, U. T.; Liang, J.; Cordova, B.; Klabe, R. M.; Garber, S.; Bacheler, L. T.; Lam, G. N.; Wright, M. R.; Logue, K. A.; Erickson-Viitanen, S.; Ko, S. S.; Trainor, G. L. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (13), 2411–2423.
- (168) Bäckbro, K.; Löwgren, S.; Österlund, K.; Atepo, J.; Unge, T.; Hultén, J.; Bonham, N. M.; Schaal, W.; Karlén, A.; Hallberg, A. *J. Med. Chem.* **1997**, *40* (6), 898–902.
- (169) Emadi, A.; Jones, R. J.; Brodsky, R. A. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2009**, *6* (11), 638–647.
- (170) Brock, N.; Wilmanns, H. *DMW - Dtsch. Med. Wochenschr.* **1958**, *83* (12), 453–458.
- (171) Darrow, J. W.; Drueckhammer, D. G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (11), 2976–2985.
- (172) Darrow, J. W.; Drueckhammer, D. G. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4* (8), 1341–1348.
- (173) Heightman, T. D.; Vasella, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38* (6), 750–770.
- (174) Hammond, S. M.; Claesson, A.; Jansson, A. M.; Larsson, L.-G.; Pring, B. G.; Town, C. M.; Ekström, B. *Publ. Online 25 June 1987 Doi10.1038/327730a0* **1987**, *327* (6124), 730–732.
- (175) Claesson, A.; Jansson, A. M.; Pring, B. G.; Hammond, S. M.; Ekstroem, B. *J. Med. Chem.* **1987**, *30* (12), 2309–2313.
- (176) Goldman, R.; Kohlbrenner, W.; Lartey, P.; Pernet, A. *Nature* **1987**, *329* (6135), 162–164.
- (177) Hanessian, S.; Rogel, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9* (16), 2441–2446.
- (178) Takaoka, M.; Shiragami, K.; Fujino, K.; Miki, K.; Miyake, Y.; Yasuda, M.; Wang, G. F.; Hisaki, K.; Matsumura, Y.; Morimoto, S. *Biochem. Int.* **1991**, *25* (4), 697–704.

- (179) Sawamura, T.; Shinmi, O.; Kishi, N.; Sugita, Y.; Yanagisawa, M.; Goto, K.; Masaki, T.; Kimura, S. *Biochim. Biophys. Acta* **1993**, *1161* (2-3), 295–302.
- (180) Yanagisawa, M.; Kurihara, H.; Kimura, S.; Tomobe, Y.; Kobayashi, M.; Mitsui, Y.; Yazaki, Y.; Goto, K.; Masaki, T. *Nature* **1988**, *332*, 411–415.
- (181) Xu, Y.; Zhang, J. *Synthesis* **1984**, *1984* (09), 778–780.
- (182) Yuanyao, X.; Jing, Z. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (39), 4771–4774.
- (183) Xu, Y.; Li, Z. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (26), 3017–3020.
- (184) Makioka, Y.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Chem. Lett.* **2004**, *33* (1), 44–45.
- (185) Zhang, Z.; Li, J.; Huang, B.; Qin, J. *Chem. Lett.* **2006**, *35* (8), 958–959.
- (186) Chen, R.-F.; Zhu, R.; Fan, Q.-L.; Huang, W. *Org. Lett.* **2008**, *10* (13), 2913–2916.
- (187) Kuninobu, Y.; Yoshida, T.; Takai, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (18), 7370–7376.
- (188) Mirza-Aghayan, M.; Boukherroub, R.; Etemad-Moghadam, G.; Manuel, G.; Koenig, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (18), 3109–3112.
- (189) Douglass, M. R.; Stern, C. L.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (42), 10221–10238.
- (190) Wauters, I.; Debrouwer, W.; Stevens, C. V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10* (1), 1064–1096.
- (191) Peng, A.-Y.; Hao, F.; Li, B.; Wang, Z.; Du, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (22), 9012–9015.
- (192) Peng, A.-Y.; Ding, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (49), 15006–15007.
- (193) Park, Y.; Seo, J.; Park, S.; Yoo, E. J.; Lee, P. H. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19* (48), 16461–16468.
- (194) McReynolds, M. D.; Dougherty, J. M.; Hanson, P. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104* (5), 2239–2258.
- (195) Couturier, J.-L.; Paillet, C.; Leconte, M.; Basset, J.-M.; Weiss, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31* (5), 628–631.
- (196) Leconte, M.; Jourdan, I.; Pagano, S.; Lefebvre, F.; Basset, J.-M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, No. 8, 857–858.
- (197) Slinn, C. A.; Redgrave, A. J.; Hind, S. L.; Edlin, C.; Nolan, S. P.; Gouverneur, V. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1* (21), 3820–3825.
- (198) Trevitt, M.; Gouverneur, V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (41), 7333–7336.
- (199) Hanson, P. R.; Stoianova, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (23), 3939–3942.
- (200) Bujard, M.; Gouverneur, V.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (6), 2119–2123.
- (201) Hanson, P. R.; Stoianova, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (17), 3297–3300.
- (202) Schuman, M.; Trevitt, M.; Redd, A.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (14), 2491–2493.
- (203) Miles, J. A.; Grabiak, R. C.; Beeny, M. T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (17), 3486–3492.
- (204) Boyd, E. A.; Boyd, M. E. K.; Kerrigan, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (30), 5425–5426.
- (205) Powers, J. C.; Asgian, J. L.; Ekici, Ö. D.; James, K. E. *Chem. Rev.* **2002**, *102* (12), 4639–4750.
- (206) Whyte, A. C.; Gloer, J. B.; Scott, J. A.; Malloch, D. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59* (8), 765–769.
- (207) Umehara, K.; Matsumoto, M.; Nakamura, M.; Miyase, T.; Kuroyanagi, M.; Noguchi, H. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2000**, *48* (4), 566–567.
- (208) Nozawa, K.; Yamada, M.; Tsuda, Y.; Kawai, K.; Nakajima, S. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1981**, *29* (9), 2491–2495.
- (209) Peng, A.-Y.; Ding, Y.-X. *Org. Lett.* **2004**, *6* (7), 1119–1121.
- (210) Rossi, R.; Carpita, A.; Bellina, F.; Stabile, P.; Mannina, L. *Tetrahedron* **2003**, *59* (12), 2067–2081.
- (211) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16* (50), 4467–4470.
- (212) Canac, Y.; Conejero, S.; Soleilhavoup, M.; Donnadiou, B.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (2), 459–464.
- (213) Wiley: Reactive Intermediate Chemistry - Robert A. Moss, Matthew S. Platz, Maitland Jones
- (214) Mohar, B.; Čusak, A.; Modéc, B.; Stephan, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (10), 4665–4673.
- (215) Queffelec, C.; Ribière, P.; Montchamp, J.-L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (22), 8987–8991.
- (216) Quint, V.; Morlet-Savary, F.; Lohier, J.-F.; Lalevée, J.; Gaumont, A.-C.; Lakhdar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (23), 7436–7441.
- (217) Norris, J. F.; Sanders, W. W. *Amer Chem J* **1901**, *25*, 54–62.
- (218) Kehrmann, F.; Wentzel, F. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34* (3), 3815–3819.
- (219) Olah, G. A. *Angew. Chem.* **1963**, *75* (16-17), 800–800.

- (220) Olah, G. A. *Science* **1970**, *168* (3937), 1298–1311.
- (221) Olah, G. A.; Tolgyesi, W. S.; Kuhn, S. J.; Moffatt, M. E.; Bastien, I. J.; Baker, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85* (9), 1328–1334.
- (222) Olah, G. A.; Baker, E. B.; Evans, J. C.; Tolgyesi, W. S.; McIntyre, J. S.; Bastien, I. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86* (7), 1360–1373.
- (223) Olah, G. A.; White, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91* (21), 5801–5810.
- (224) Bollinger, J. M.; Cupas, C. A.; Friday, K. J.; Woolfe, M. L.; Olah, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (1), 156–157.
- (225) Groult, H.; Leroux, F.; Tressaud, A. *Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds: Progress in Fluorine Science*; Elsevier: Amsterdam ; Boston, **2016**.
- (226) Martin, A.; Arda, A.; Désiré, J.; Martin-Mingot, A.; Probst, N.; Sinaÿ, P.; Jiménez-Barbero, J.; Thibaudeau, S.; Blériot, Y. *Nat. Chem.* **2016**, *8* (2), 186–191.
- (227) Imamoto, T.; Oshiki, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (3), 383–384.
- (228) Imamoto, T. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65* (4).
- (229) McKinstry, L.; Livinghouse, T. *Tetrahedron* **1995**, *51* (28), 7655–7666.
- (230) Kamer, P. C. J.; Leeuwen, P. W. N. M. van. *Phosphorus(III)Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis*; John Wiley & Sons, 2012.
- (231) Compain, G.; Martin-Mingot, A.; Frapper, G.; Bachmann, C.; Jouannetaud, M.-P.; Thibaudeau, S. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (47), 5877–5879.
- (232) Andrei, H.-S.; Solcà, N.; Dopfer, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (2), 395–397.
- (233) Ziegler, T. *Chem. Rev.* **1991**, *91* (5), 651–667.
- (234) Dunning, T. H. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90* (2), 1007–1023.
- (235) Liu, F.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Bachmann, C.; Frapper, G.; Zunino, F.; Thibaudeau, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (5), 1460–1463.
- (236) Vrček, V.; Kronja, O.; Siehl, H.-U. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, *0* (7), 1317–1322.
- (237) Sommer, J.; Bukala, J. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26* (7), 370–376.
- (238) Lafitte, C.; Jouannetaud, M.-P.; Jacquesy, J.-C.; Fahy, J.; Duflos, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (45), 8281–8282.
- (239) Naredla, R. R.; Klumpp, D. A. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (9), 6905–6948.
- (240) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455* (7211), 304–308.
- (241) Vignola, N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (2), 450–451.
- (242) Shaikh, R. R.; Mazzanti, A.; Petrini, M.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (45), 8707–8710.
- (243) Cozzi, P. G.; Benfatti, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (2), 256–259.
- (244) Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.-B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, *316* (5824), 582–585.
- (245) Jang, H.-Y.; Hong, J.-B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (22), 7004–7005.
- (246) Cozzi, P. G.; Benfatti, F.; Zoli, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (7), 1313–1316.
- (247) Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36* (1), 66–77.
- (248) Hodous, B. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (34), 10006–10007.
- (249) Huang, Y.; Unni, A. K.; Thadani, A. N.; Rawal, V. H. *Nature* **2003**, *424* (6945), 146–146.
- (250) Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32* (5), 289–296.
- (251) Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (17), 5356–5357.
- (252) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (12), 1566–1568.
- (253) Surendra, K.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (29), 11992–11994.
- (254) Wendt, K. U.; Schulz, G. E.; Corey, E. J.; Liu, D. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (16), 2812–2833.
- (255) Surendra, K.; Qiu, W.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (25), 9724–9726.
- (256) Turner, H. M.; Patel, J.; Niljianskul, N.; Chong, J. M. *Org. Lett.* **2011**, *13* (21), 5796–5799.
- (257) Corey, E. J.; Staas, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (14), 3526–3527.
- (258) Sun, F.-L.; Zeng, M.; Gu, Q.; You, S.-L. *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15* (35), 8709–8712.
- (259) Johnson, F. *Chem. Rev.* **1968**, *68* (4), 375–413.

- (260) Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, 89 (8), 1841–1860.
- (261) Mühlthau, F.; Schuster, O.; Bach, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (26), 9348–9349.
- (262) Stadler, D.; Bach, T. *Chem. – Asian J.* **2008**, 3 (2), 272–284.
- (263) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley-Blackwell: New York, 1994.
- (264) Chung, J. Y. L.; Mancheno, D.; Dormer, P. G.; Variankaval, N.; Ball, R. G.; Tsou, N. N. *Org. Lett.* **2008**, 10 (14), 3037–3040.
- (265) Chung, J. Y. L.; Steinhuebel, D.; Krska, S. W.; Hartner, F. W.; Cai, C.; Rosen, J.; Mancheno, D. E.; Pei, T.; DiMichele, L.; Ball, R. G.; Chen, C.; Tan, L.; Alorati, A. D.; Brewer, S. E.; Scott, J. P. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, 16 (11), 1832–1845.
- (266) Mühlthau, F.; Stadler, D.; Goeppert, A.; Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Bach, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (30), 9668–9675.
- (267) Stadler, D.; Goeppert, A.; Rasul, G.; Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Bach, T. *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (1), 312–318.
- (268) Thibaudeau, S.; Violeau, B.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Jacquesy, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43 (48), 8773–8775.
- (269) Bohé, L.; Hanquet, G.; Lusinch, M.; Lusinch, X. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34 (45), 7271–7274.
- (270) Coote, S. J.; Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Chem. – Asian J.* **2010**, 5 (3), 589–604.
- (271) Brózda, D.; Koroniak, Ł.; Rozwadowska, M. D. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, 11 (14), 3017–3025.
- (272) Zhao, H.-W.; Chen, X.-Q.; Pang, H.-L.; Tian, T.; Li, B.; Song, X.-Q.; Meng, W.; Yang, Z.; Zhao, Y.-D.; Liu, Y.-Y. *RSC Adv.* **2016**, 6 (66), 61732–61739.
- (273) Zhou, A.; Hanson, P. R. *Org. Lett.* **2008**, 10 (14), 2951–2954.
- (274) Grosheva, D. S.; Rassadin, V. A.; Sokolov, V. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015 (6), 1355–1363.
- (275) Zajac, M.; Peters, R. *Org. Lett.* **2007**, 9 (10), 2007–2010.
- (276) Scott, J. P.; Oliver, S. F.; Brands, K. M. J.; Brewer, S. E.; Davies, A. J.; Gibb, A. D.; Hands, D.; Keen, S. P.; Sheen, F. J.; Reamer, R. A.; Wilson, R. D.; Dolling, U.-H. *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (8), 3086–3092.
- (277) Enders, D.; Moll, A.; Bats, J. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006 (5), 1271–1284.
- (278) Ichinose, M.; Suematsu, H.; Yasutomi, Y.; Nishioka, Y.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (42), 9884–9887.
- (279) Ishida, N.; Shimamoto, Y.; Yano, T.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (51), 19103–19106.
- (280) ONU. **1988**.
- (281) Birchall, T.; Gillespie, R. J. *Can. J. Chem.* **1963**, 41 (10), 2642–2650.
- (282) Baudoux, J.; Cahard, D. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., 2004.
- (283) Champagne, P. A.; Desroches, J.; Hamel, J.-D.; Vandamme, M.; Paquin, J.-F. *Chem. Rev.* **2015**, 115 (17), 9073–9174.
- (284) Rozen, S. *Chem. Rev.* **1996**, 96 (5), 1717–1736.
- (285) Rozen, S. *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21 (8), 307–312.
- (286) Umemoto, T.; Tomita, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27 (28), 3271–3274.
- (287) Differding, E.; Ofner, H. *Synlett* **1991**, 1991 (03), 187–189.
- (288) Banks, R. E.; Mohialdin-Khaffaf, S. N.; Lal, G. S.; Sharif, I.; Syvret, R. G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, (8), 595–596.
- (289) Stavber, S.; Zupan, M.; Poss, A. J.; Shia, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36 (37), 6769–6772.
- (290) Geary, G. C.; Hope, E. G.; Singh, K.; Stuart, A. M. *Chem. Commun.* **2013**, 49 (81), 9263–9265.
- (291) Yasui, H.; Yamamoto, T.; Ishimaru, T.; Fukuzumi, T.; Tokunaga, E.; Akikazu, K.; Shiro, M.; Shibata, N. *J. Fluor. Chem.* **2011**, 132 (3), 222–225.
- (292) Wang, F.; Li, J.; Hu, Q.; Yang, X.; Wu, X.-Y.; He, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014 (17), 3607–3613.

- (293) Wolstenhulme, J. R.; Rosenqvist, J.; Lozano, O.; Ilupeju, J.; Wurz, N.; Engle, K. M.; Pidgeon, G. W.; Moore, P. R.; Sandford, G.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52 (37), 9796–9800.
- (294) Zhu, C.-L.; Maeno, M.; Zhang, F.-G.; Shigehiro, T.; Kagawa, T.; Kawada, K.; Shibata, N.; Ma, J.-A.; Cahard, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013 (29), 6501–6505.
- (295) Differding, E.; Lang, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29 (47), 6087–6090.
- (296) Takeuchi, Y.; Satoh, A.; Suzuki, T.; Kameda, A.; Dohrin, M.; Satoh, T.; Koizumi, T.; Kirk, K. L. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1997**, 45 (6), 1085–1088.
- (297) Takeuchi, Y.; Suzuki, T.; Satoh, A.; Shiragami, T.; Shibata, N. *J. Org. Chem.* **1999**, 64 (15), 5708–5711.
- (298) Liu, Z.; Shibata, N.; Takeuchi, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, 65 (22), 7583–7587.
- (299) Shibata, N.; Liu, Z.; Takeuchi, Y. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2000**, 48 (12), 1954–1958.
- (300) Yang, X.; Wu, T.; Phipps, R. J.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2015**, 115 (2), 826–870.
- (301) Cartwright, M. M.; Woolf, A. A. *J. Fluor. Chem.* **1984**, 25 (3), 263–267.
- (302) Zhang, X.; Liao, Y.; Qian, R.; Wang, H.; Guo, Y. *Org. Lett.* **2005**, 7 (18), 3877–3880.
- (303) Zhang, X.; Wang, H.; Guo, Y. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2006**, 20 (12), 1877–1882.
- (304) Sandford, G. *J. Fluor. Chem.* **2007**, 128 (2), 90–104.
- (305) McPake, C. B.; Murray, C. B.; Sandford, G. *Aust. J. Chem.* **2013**, 66 (2), 145–150.
- (306) Pala, G.; Mantegani, A.; Zugna, E. *Tetrahedron* **1970**, 26 (6), 1275–1279.
- (307) Casadio, S.; Pala, G.; Crescenzi, E.; Marazzi-Uberti, E.; Coppi, G.; Turba, C. *J. Med. Chem.* **1968**, 11 (1), 97–100.
- (308) Suzuki, T.; Takamoto, M.; Okamoto, T.; Takayama, H. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1986**, 34 (5), 1888–1900.
- (309) Hanessian, S.; Mauduit, M.; Demont, E.; Talbot, C. *Tetrahedron* **2002**, 58 (8), 1485–1490.
- (310) Hanessian, S.; Parthasarathy, S.; Mauduit, M.; Payza, K. *J. Med. Chem.* **2003**, 46 (1), 34–48.
- (311) Hanessian, S.; Talbot, C.; Saravanan, P. *Synthesis* **2006**, 2006 (04), 723–734.
- (312) Kihara, M.; Ikeuchi, M.; Jinno, K.; Kashimoto, M.; Kobayashi, Y.; Nagao, Y. *Tetrahedron* **1993**, 49 (5), 1017–1024.
- (313) Kihara, M.; Kashimoto, M.; Kobayashi, Y.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31 (37), 5347–5348.
- (314) Kihara, M.; Kashimoto, M.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron* **1992**, 48 (1), 67–78.

Grâce à leurs fortes acidités, les milieux superacides permettent d'accéder par polyprotonation à des intermédiaires superélectrophiles polycationiques, capables d'être piégés par des nucléophiles très faibles. Ces espèces très réactives ont permis de développer des méthodologies de synthèse sans équivalent en conditions « classiques ».

Dans la première partie de ce travail, le comportement de composés organophosphorés dans le milieu HF/SbF₅ a été évalué et les sites de protonation de différentes fonctions phosphorées ont pu être observés par RMN *in situ* à basse température. La réactivité d'oxydes de phosphines insaturés a également été évaluée et des composés organophosphorés cycliques et/ou fluorés ont été synthétisés avec de bons rendements. Des expériences de RMN *in situ* à basse température ont permis de mettre en évidence un intermédiaire superélectrophile de type phosphonium-carbénium inédit dont l'implication a été confirmée par des calculs théoriques.

La deuxième partie est consacrée à l'exploitation de la contrainte benzylique d'espèces superélectrophiles. A partir d'éphédrines tosylées, des benzosultames cycliques ont été obtenus par cyclisation intramoléculaire diastéréosélective dans l'acide trifluorométhanesulfonique. L'analyse des intermédiaires réactionnels par RMN a permis de révéler l'implication d'une contrainte benzylique contrôlant la spécificité de la réaction. Les benzosultames chiraux N-F obtenus après fluoration ont été utilisés comme réactifs de fluoration électrophile énantiosélective et la synthèse de dioxydes de méthanodibenzothiazocines chiraux inédits a également été envisagée.

Mots clés : Superacide, superélectrophile, composé organophosphoré, carbocation chiral, sulfonamide, cyclisation diastéréosélective, fluoration énantiosélective.

Thanks to their exceptional acidity, superacid allow access to polycationic superelectrophiles by polyprotonation. These highly reactive species are capable of being trapped by very weak nucleophiles and can be used to develop new synthetic methodologies without equivalents under "classical" conditions.

In the first part of this work, the behavior of organophosphorus compounds in HF/SbF₅ was evaluated and the protonation sites of different phosphorus functions have been observed by low temperature NMR spectroscopy. The reactivity of unsaturated phosphine oxides has also been evaluated and cyclic and/or fluorinated organophosphorus compounds have been synthesized in good yields. *In situ* low-temperature NMR experiments revealed a phosphonium-carbenium superelectrophilic intermediate whose implication was confirmed by theoretical calculations.

The second part deals with the study of the benzylic strain applied to superelectrophilic species. From tosylated ephedrine, cyclic benzosultams were obtained by diastereoselective intramolecular process in trifluoromethanesulfonic acid. Analysis of the reaction intermediates by NMR revealed the implication of a benzylic strain controlling the specificity of the reaction. After fluorination, the obtained N-F chiral benzosultams were used as enantioselective electrophilic fluorination reagents and the synthesis of new chiral methanodibenzothiazocine dioxides was also considered.

Keywords: Superacid, superelectrophile, organophosphorus compound, chiral carbocation, sulfonamide, diastereoselective cyclization, enantioselective fluorination.