Normandie Université

UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité **CHIMIE**

Préparée au sein de l'**Université de Caen Normandie**

Nouvelles réactivités de [2.2] paracyclophanes comportant un groupement sulfoxyde en présence de nucléophiles aromatiques

Présentée et soutenue par

LHUILLIER WARREN

Thèse soutenue le 28/10/2025

devant le jury composé de :

M. PERRIO STEPHANE	Maître de conférences - UCN - Université de Caen Normandie	Directeur de thèse
MME GAUMONT ANNIE-CLAUDE	Professeur des universités - UCN - Université de Caen Normandie	Co-directeur de thèse
MME GOSMINI CORINNE	Directeur de recherche au CNRS - ECOLE POLYTECHNIQUE DE PALAISEAU	Président du jury
M. TOGNETTI VINCENT	Maître de conférences HDR - URN - Université de Rouen Normandie	Membre du jury
MME BENEDETTI ERICA	Chargé de recherche HDR - Université Paris Cité	Rapporteur du jury
M. BUGAUT XAVIER	Professeur des universités - Université de Strasbourg	Rapporteur du jury

Thèse dirigée par **PERRIO STEPHANE** (CHIMIE ANA. REAC.MOLE.EN NORMANDIE) et **GAUMONT ANNIE-CLAUDE** (CHIMIE ANA. REAC.MOLE.EN NORMANDIE)

ED 508 NC
Normande de Chimie

CARMeN
Institut de Chimie Analytique et Réactivité Moléculaire en Normandie

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer mes remerciements envers mes directeurs de thèse.

En premier lieu, je remercie Stéphane Perrio, mon directeur de thèse, pour la confiance qu'il m'a accordée en me confiant ce projet. Ses conseils, ses idées et sa patience m'ont beaucoup aidé à progresser en chimie, surtout sur le soufre et la RMN. J'ai énormément appris de sa rigueur, de sa pédagogie et aussi (surtout !) de son perfectionnisme, que j'avais déjà pu apprécier pendant mon master. En distinguant le directeur de la personne, je tiens à remercier particulièrement Stéphane pour sa gentillesse, sa bonne humeur et sa bienveillance. Sa compréhension, autant sur le plan pro que perso, m'a vraiment permis de vivre ma thèse dans les meilleures conditions… un vrai "papa-poule".

Je voudrais aussi remercier Annie-Claude Gaumont, ma co-directrice de thèse, pour la confiance qu'elle m'a également témoignée à travers ce projet. Son expertise et ses conseils m'ont beaucoup aidé, notamment pour améliorer ma façon de communiquer. Tout comme pour Stéphane, en séparant la directrice de la personne, je remercie profondément Annie-Claude (qui était déjà ma prof préférée en master !) pour sa gentillesse, sa bonne humeur, sa bienveillance et son partage de sa culture générale et scientifique.

Je les remercie de nouveau tous les deux, en tant que tandem (qui fonctionne) d'encadrant.

Je souhaite également exprimer ma profonde reconnaissance à Vincent Tognetti, collaborateur du projet. Son expertise en chimie théorique (un domaine qui m'était totalement inconnu), a été un soutien précieux pour mon projet et a contribué à l'acquisition de nouvelles compétences. J'ai énormément apprécié son encadrement et sa disponibilité.

Je tiens à remercier les membres de mon jury de thèse d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

Je suis particulièrement reconnaissant envers l'Université de Caen pour le financement de cette thèse. Annie-Claude Gaumont pour m'avoir accueilli au sein de son équipe, Isabelle Dez, notre directrice de l'École Doctorale, ainsi qu'à Thierry Lequeux directeur du LCMT, puis de nouveau Isabelle Dez en tant que directrice de l'institut CARMeN site de Caen.

Ma gratitude s'étend à l'ensemble du personnel du LCMT, qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de cette thèse. Un merci tout particulier à Marie-Cécile Hélaine et Jeanine Amice pour leur travail au secrétariat, suivi par Elodie Lagadic et Hassane Belkorchi. Guillaume Morcel a également été d'une aide précieuse, tout comme Karine Jarsalé, pour son efficacité remarquable dans les nombreuses analyses de masse. Je tiens également à remercier Rémi Legay et Hussein Elsiblani pour leur bonne humeur et leur aide dans l'analyse RMN.

Je remercie également ceux que j'ai côtoyés et avec qui j'ai eu le plaisir de converser : David, Maxime, Ginevra, Solène, Matteo, Igor, Nela, Andrii, Déborah, Cyril, Sylvain, Jean-Luc, Jérôme, Feng, Robin, et bien d'autres.

Je remercie également mes collègues de laboratoire. Jean-François, est une personne très gentille, drôle et bienveillante. Vincent, avec pour sa bienveillance et ses nombreuses connaissances, a également beaucoup apporté au laboratoire. Isabelle, notre nouvelle voisine, m'a captivé par nos conversations et son rire atypique. Cyprien, avec son rire résonnant tout comme celui d'Isabelle, j'ai apprécié nos guerres permanentes au laboratoire.

Parmi ceux que j'ai côtoyés, certains ont partagé plus de mon temps. D'abord Houda, dont la gentillesse et le franc-parler ont rendu la vie au labo à la fois drôle et agréable. Aziz, notre nounours parfois un peu brusque, mais toujours un véritable ami. Mohammad, d'une bienveillance incroyable, avec qui j'ai partagé ces trois années de thèse presque au quotidien. Camille, pour mes premiers mois de thèse. Alice, l'Italienne très gentille grâce à qui nous avons pu échanger nos cultures France/Italie. Je voudrais aussi remercier mes stagiaires, Florent et Anton (le Floton), ainsi que Camila, pour leur patience et leur satisfaction vis-à-vis de mon encadrement, qui m'ont permis de m'améliorer. Enfin, une pensée pour plusieurs de mes étudiants, comme Léo, Amandine, Camila, Camille, Jules et bien d'autres encore, qui ont conforté mon envie de transmettre et d'enseigner à l'avenir. Des collègues avec qui j'ai partagé repas, pauses, blagues, potins, sorties au bar et plus encore. À Yougourthen, pour ta gentillesse et ta bienveillance. À Chérifa, toujours souriante, merci pour les petits cours d'arabe. À Sara, très bienveillante, j'ai apprécié conversé avec toi. À Killian (Kiki bardy), pour nos discussions, nos parties de LoL et bien d'autres souvenirs. À Julien, pour sa bonne humeur, ses blagues et son partage de connaissances. À Aurore, pour ta bonne humeur communicative et conversations toujours agréables. À Méline, pour ton humour récurrent qui m'aura bien fait rire, pour ta générosité et tous ces moments drôles (un peu violente aux jeux), j'ai aimé discuter avec toi. À Edgar(d) (mon petit Garry), très drôle, avec qui j'ai adoré discuter et un peu te faire chier. Quentin (mon ptit Quinou), toujours adorable et attentionné : j'ai beaucoup apprécié nos covoiturages, nos discussions et nos sorties, petite salope. À Elif (la bad bitch), pour ton arrivée pleine d'énergie, tes commérages, ta bonne humeur et nos sorties ciné. À Ava, dont les blagues et les fameuses questions absurdes (« tu préfères… ou… ? ») m'auront bien fait rire, j'ai apprécié partager mes années de thèses avec toi, les sorties, les repas, tous accompagnés de discussions que j'ai trouvé passionnantes, tu es très gentille et généreuse, et c'est grandement apprécié (petite pensée à ton nouveau petit nez)! Enfin, à Alexis, toujours à l'écoute, avec qui j'ai eu des échanges que j'ai beaucoup appréciées. Tes conseils m'ont aidé à grandir en tant que chercheur et bien au-delà. J'admire ta façon de penser, ton honnêteté jamais condescendante, et

même si je ne l'avouais pas toujours sur le moment, ta capacité à me mettre dans des situations inconfortables m'a fait progresser. Je pense au fond que je peux te considérer comme un mentor.

Je remercie exceptionnellement Betty, pour son travail (et ses caprices) et d'avoir acceptée d'être exploitée.

Je souhaite exprimer mes remerciements à « la famille des doctorants de Stéphane ». Dans cette famille, je remercie mon petit frère de thèse, Arthur (Artha [tu sais le prononcer correctement]). Je suis très content de t'avoir rencontré et d'avoir partagé deux de mes années de thèse avec lui. Nos boutades, rires, son second degré (permanent), nos conneries, ont été des moments mémorables. Dans cette famille, il y a également ma grande sœur de thèse, Dr. Lilia (la fraude), que je remercie. Tout comme pour Arthur, je suis très content de l'avoir rencontrée et d'avoir partagé ma première année avec elle. Nos fous rires, nos expéditions, nos bêtises cachées et ses manies sont des souvenirs précieux. Je suis ravi d'avoir fait sa rencontre, et merci d'avoir fait de moi ton témoin. (Petite pensée à Jules, Salem et Gabie.)

Je tiens à remercier tous les enseignants et encadrants qui m'ont permis de développer cette passion pour la chimie organique. Des remerciements à Julien Morvan et Pierre-Marie Mondin, tuteurs de stage de DUT (mes sauveurs). Un merci particulier à Corinne Fruit, pour m'avoir soutenu durant mes années de DUT, ainsi que pour son soutien pendant mes années passées à Caen. Je la remercie aussi d'avoir accepté d'être mon enseignante référente pour mon CSI.

Je tiens également à remercier mes amis et camarades qui ont contribué de près ou de loin à mon cursus jusqu'à la thèse. Ces camarades, que je considère comme des amis proches, méritent une reconnaissance toute particulière. Gwendal Bliet, David Silva, Océane Schöne, Valentin Bureau, Pauline Garrot, Estelle Vincent, Nino Patry, Victorien Foucher, Fanny Yvars, Chloé Leroyer et Sonya El Mokadmi. Parmi ces amis, certains ont été un énorme soutien pendant ces années de thèse, à vous, Paul Duvignau, Élise Bidault, Émilie Leloup, Gabrielle Lebunetelle, Yoni Effosse, Mélyne Baudin--Marie, je vous remercie le plus profondément.

Enfin, je souhaite remercier mes proches. Ma mère et ma sœur Diana qui ont été présentes la majeure partie de ma vie. Ma grand-mère, toujours présente et un soutien très apprécié. Mes cousin(e)s Jérémy, Brayan, Hantonne, Éléna et Sofia, mes oncles et tantes Karine, David, Cédric, Maguy et ma meilleure amie Manon.

Et pour finir, je tiens particulièrement à remercier Coccinelle pour toutes ces années.

# :	°C	(degré) Celsius
	[2.2]PCP	[2.2]Paracyclophane
	Δ	Reflux ou différence
A :	Ac	Acétyle
	Alk	Alkyle
	Aq.	Aqueux
	Ar	Aryle/Arène
	ASAP	*Atmospheric Pressure Solids Analysis Probe*
B :	Bn	Benzyle
	bp	*Boiling point*
	Bu	Butyle
C :	CAS	*Chemical Abstracts Service*
	cat.	Catalytique
	CCM	Chromatographie sur couche mince
	COSY	*Correlated Spectroscopy*
D :	d	*Day*
	DCE	Dichloroéthane
	DFT	*Density Functional Theory*
	DMF	*N,N*-Diméthyleformamide
	DMSO	Diméthylsulfoxyde
E :	E	Electrophile
	éq.	Équivalent
	equiv.	*Equivalent*
	ES	*Electrospray*
	Et	Éthyle
	EWG	*Electrowithdrawing group*
G :	G°	Enthalpie libre de Gibbs standard
	g	Gramme
	GEA	Groupement electroattracteur
H :	Ha	Hartree
	h	Heure
	HSQC	*Heteronuclear Single Quantum Coherence*
	HMBC	*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*
	HRMS	*High Resolution Mass Spectroscopy*
I :	IR	Infrarouge ou *Infrared*
	INT	*Intermediate*
	IRC	*Intrinsic reaction coordinate*
	INT	*Intermediate*
	IRC	*Intrinsic reaction coordinate*
J :	j	Jour
K :	kcal	Kilocalories
L :	Lit	Littérature ou *Literature*
	LUMO	*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*
M :	M	Mole par litre (mol.L^{-1})
	m-CPBA	Acide *méta*-Chloroperoxybenzoïque
	Me	Méthyle
	MW	*Microwave*
	mg	Milligramme
	min	Minute
	mL	Millilitre
	mp	*Melting point*
	m-	Méta
	MW	*Microwave*
	mol%	Pourcentage molaire
N :	NMR	*Nucleus Magnetic Resonance*
	NOESY	*Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*
	Nu	Nucléophile
O :	*o*-	Ortho
	OTf	Triflate
P :	*p*-	Para
	Ph	Phényle
	P	Puissance
R :	rd	Rapport diastéréoisomérique
	RN	*Registry number*
	Rdt.	Rendement
	rt	*Room temperature*
	Rf	Rapport frontal
	RMN	Résonance magnétique nucléaire
S :	S_EAr	Substitution électrophile aromatique
T :	T	Température
	t.a.	Température ambiante
	t-Bu	*tert*-Butyle
	Tf	Triflique
	TFA	Acide trifluoroacétique
	TFAA	Anhydride trifluoroacétique
	THF	Tétrahydrofurane
	TLC	*Thin layer chromatography*
	TMS	Triméthylsilyle
	Tol	Tolyle
	TS	*Transition state*
U :	UPLC	*Ultra Perfomante Liquid Chromatography*
W :	W	Watt

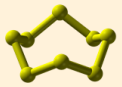
* Les termes notés en italique concernent les abréviations en anglais.

Warren Lhuillier (PhD) ▪ Dr. Stéphane Perrio ▪ Pr. Vincent Reboul

2025

A GUIDE TO ORGANIC SULFUR SPECIES

16 S sulfur



Elemental sulfur

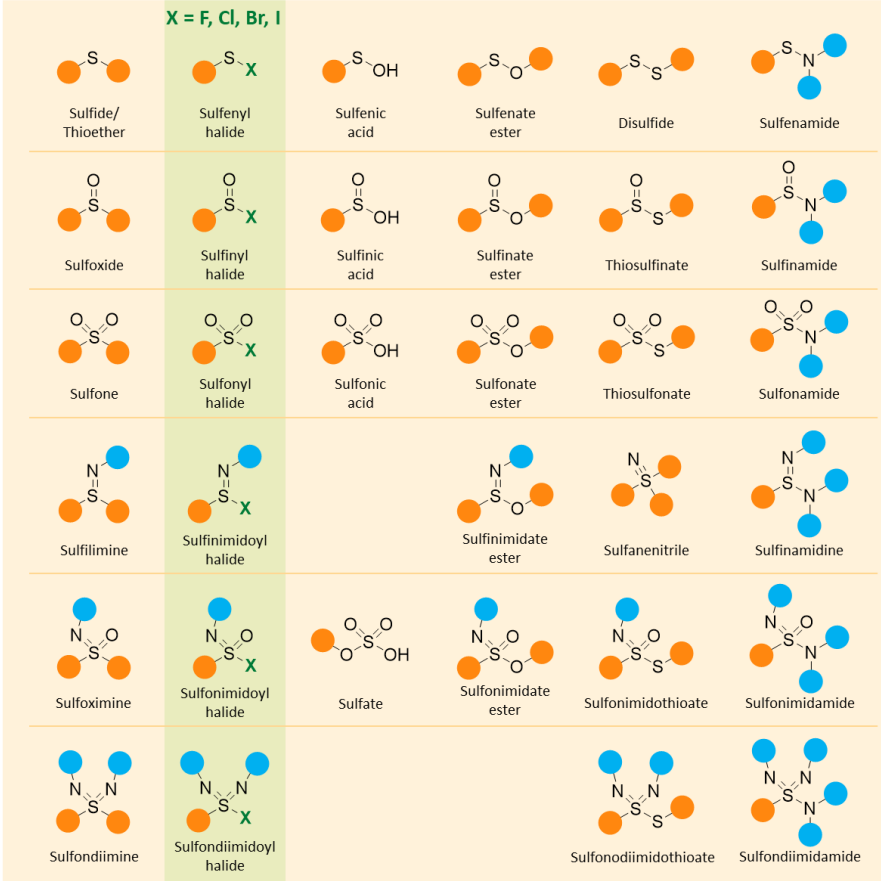
S_8

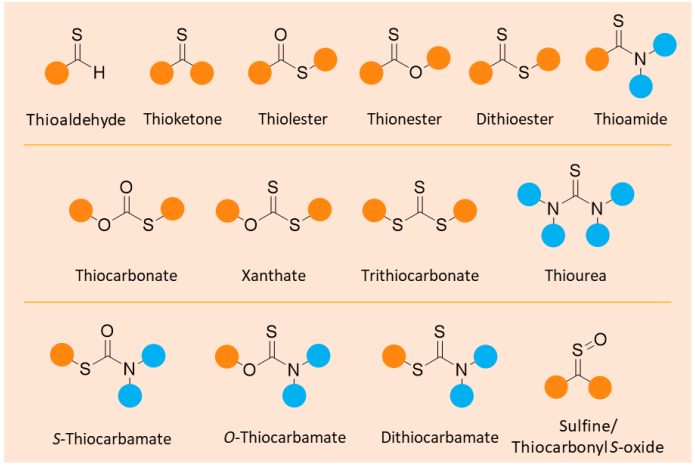


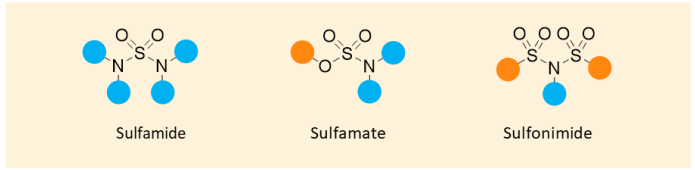
Thiol

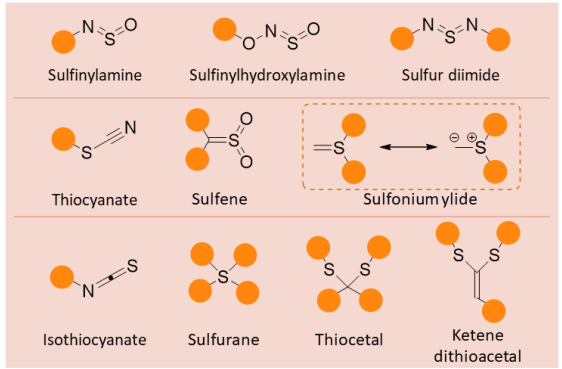
= R, H

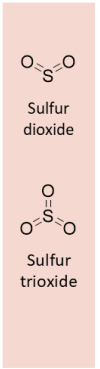
= R



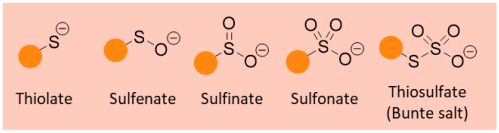




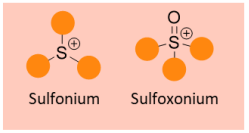




Anion



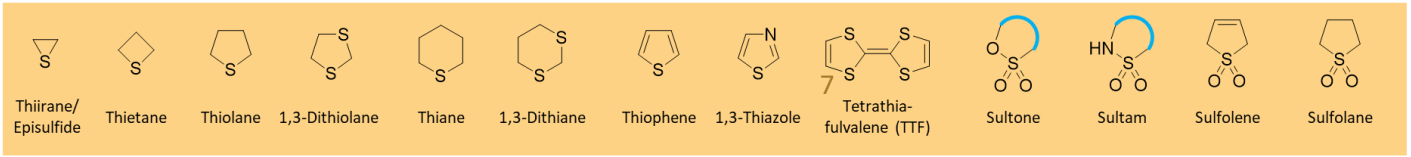
Cation



Radical



Heterocycle



INSTITUT CARMeN

UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

cnrs

ENSI CAEN ÉCOLE PUBLIQUE D'INGÉNIEURS CENTRE DE RECHERCHE

Sommaire

Préambule 13

Chapitre 1 : Bibliographie 19

I. Historique 19

II. Description structurale 20

III. Terminologies et chiralités pour les dérivés substitués 21

III.1. Dérivés monosubstitués 21

III.2. Dérivés disubstitués 23

IV. Interaction *trans*-annulaire 24

V. Stratégies de synthèse et précurseurs disponibles 25

VI. Quelques applications des dérivés du [2.2]PCP 27

VI.1. Utilisation dans le domaine des polymères 27

VI.2. Exploitation de la chiralité plane 28

VI.3. Propriétés optiques 30

VII. Les [2.2]paracyclophanes sulfurés 31

VII.1. Introduction 31

VII.2. Dérivés [2.2]PCP avec des groupement $S(O)_n$ (n = 0–3) 32

VII.2.1) Thiols et sulfures 32

VII.2.2) Par réaction d'organolithiens dérivés du [2.2]PCP 32

VII.2.2.a. Par réaction de substitution électrophile aromatique 36

VII.2.2.b. Par réaction de substitution nucléophile aromatique 40

VII.2.2.c. Par couplage organométallique 42

VII.2.2.d. Par réduction d'un sulfoxyde 43

VII.2.2.e. Par utilisation d'une espèce de type benzyne dérivée du [2.2]PCP 44

VII.2.3) Sulfoxydes 45

VII.2.3.a. Par réaction d'organolithiens dérivés du [2.2]PCP 45

VII.2.3.a.a) Sulfoxydes de *p*-tolyle 46

VII.2.3.a.b) Sulfoxydes de *t*-butyle 47
VII.2.3.b. Par réaction d'oxydation 49
VII.2.3.c. Par la chimie de l'ion sulfénate [2.2]PCP-SO^- 49
VII.2.4) Sulfones 51
VII.2.5) Dérivés d'acides sulfoniques 52
VII.2.6) Autres fonctions 55
VII.3. Dérivés du [2.2]PCP avec des groupement C-$S(O)_nR$ (n = 0 et 2) 55
VII.3.1) Thiols et sulfures 55
VII.3.2) Sulfones 60
VII.3.3) Dithiocarbonates 60
VIII. Conclusion 61
IX. Présentation du projet 61
Chapitre 2 : Arylation des [2.2]paracyclophanes de type [2.2]PCP-S(O)R 67
I. Introduction 67
II. Validation du concept 67
III. Influence du groupement sulfinylé 70
III.1. Synthèse des [2.2]PCP sulfoxydes précurseurs 70
III.1.1) Schéma rétro-synthétique 70
III.1.2) Synthèse des composés clés [2.2]PCP–$S(O)_n$–CH_2CH_2–CO_2Me (n = 0, 1) 72
III.1.3) Synthèse des [2.2]PCP sulfoxydes par piégeage d'un sulfénate 75
III.1.3.a. Réaction d'alkylation 75
III.1.3.b. Réaction d'arylation 76
III.1.4) Synthèse des [2.2]PCP sulfoxydes par oxydation de sulfures 77
III.1.4.a. Oxydation du sulfure de *tert*-butyle 77
III.1.4.b. Oxydation du sulfure de benzyle 78
III.1.4.c. Oxydation du sulfure de *p*-tolyle 79
III.1.5) Bilan des précurseurs disponibles 80
III.2. Evaluation des [2.2]PCP sulfoxydes dans la réaction d'arylation 81

III.3. Variation du groupement électroattracteur (GEA) du motif CH_2CH_2-GEA 83
III.4. Etude complémentaire 85
IV. Optimisation du protocole 86
IV.1. Influence de l'agent d'activation 86
IV.2. Influence de la nature du solvant 88
IV.3. Influence de la stœchiométrie du phénol 90
IV.4. Influence du temps de réaction 90
IV.5. Ajustement de l'ordre d'ajout des réactifs 91
IV.6. Exploitation de conditions micro-ondes 93
IV.6.1) Présentation du principe d'activation par les micro-ondes 93
IV.6.2) Variation du temps de réaction 94
IV.6.3) Variation de la puissance 95
IV.6.4) Un dernier ajustement 97
IV.7. Bilan de la phase d'optimisation 97
V. Étude du mécanisme réactionnel 98
V.1. Mécanismes compatibles avec les résultats expérimentaux 98
V.2. Étude approfondie du mécanisme à l'aide de la DFT 99
V.2.1) Principe de la DFT 99
V.2.1.a. Introduction générale 99
V.2.1.b. Bases et fonctionnelles 100
V.2.1.c. Applications en chimie organique 100
V.2.1.d. Limites de la DFT 101
V.2.1.e. Conclusion 102
V.2.2) Calculs DFT 102
V.2.3) Proposition du mécanisme 104
V.2.4) Validation expérimentale 108
V.2.5) Conclusion : mécanisme réactionnel 110
V.3. Étendue et limites de la réaction 111

V.3.1) Application à plusieurs phénols 111
V.3.1.a. Phénols substitués en *ortho* 112
V.3.1.b. Phénols substitués en *meta* 113
V.3.1.c. Un phénol substitué en *para* 114
V.3.1.d. Réaction de compétition 114
V.3.2) Extension au napht-1-ol 115
V.3.3) Extension au [2.2]paracyclopan-4-ol 116
VI. Conclusion 117
Chapitre 3 : Réactivité des [2.2]paracyclophanes de type [2.2]PCP–C–S(O)R 123
I. Introduction 123
II. Validation de la méthodologie 124
II.1. Etude exploratoire avec le [2.2]PCP–CH_2–S(O)Me 124
II.2. Comparaison avec d'autres types de substrats 127
III. Influence de la nature du motif sulfinylé 128
III.1. Synthèse des [2.2]PCP sulfoxydes 128
III.1.1) Synthèse des sulfures 128
III.1.2) [2.2]PCP sulfoxydes par oxydation 129
III.1.3) [2.2]PCP sulfoxydes par la chimie des sulfénates 130
III.1.4) Évaluation dans la réaction d'arylation 131
IV. Optimisation des conditions réactionnelles 133
IV.1. Détermination du rendement par RMN ^{1}H en présence d'un étalon interne 133
IV.2. Influence de l'agent d'activation 135
IV.3. Influence des autres paramètres de la réaction 136
IV.4. Bilan 137
V. Étendue et limites de la réaction 138
V.1. Avec des phénols substitués 138
V.2. Avec des arènes non hydroxylés 139
V.3. Avec l'alcool *iso*-propylique 140

VI. Développement d'une série diastéréosélective 140
VI.1. Préparation des sulfoxydes précurseurs 140
VI.2. Réaction d'arylation 143
VII. Étude du mécanisme : suivi LC-MS et étude cinétique 144
VII.1. Suivi de la réaction de Pummerer 145
VII.2. Suivi de la réaction d'arylation 147
VII.3. Conclusion 149
VIII. Extension a des dérivés disubstitués 149
VIII.1. Choix des précurseurs 149
VIII.2. Synthèse des précurseurs 150
VIII.2.1) Synthèse des précurseurs monosubstitués 150
VIII.2.2) Réaction de formylation de Rieche 151
VIII.2.3) Réaction de sulfanylation réductrice 152
VIII.2.4) Réaction d'oxydation 153
VIII.3. Résultat de la réaction d'arylation 153
IX. Développement d'une réaction de réduction de groupements carbonylés en alkyles 155
IX.1. Validation de la réaction 155
IX.2. Extension de la méthodologie à d'autres substrats 157
IX.2.1) Dérivés monosubstitués 157
IX.2.2) Dérivé *pseudo-gem* méthylsulfone formyle [2.2]PCP 157
IX.3. Chimiosélectivité 158
X. Conclusion 159
Conclusion générale 163

Préambule

Les travaux présentés dans ce mémoire de thèse ont été effectués, à Caen, dans l'équipe Polymère et Hétérochimie (POHET) du Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique (LCMT) – UMR 6507 (d'octobre 2022 à décembre 2024), puis de l'Institut CARMeN (Chimie Analytique et Réactivité Moléculaire en Normandie) – UMR CNRS 6064 (depuis janvier 2025). Ils ont été menés sous la Direction conjointe de Stéphane Perrio (Maître de Conférences, HDR) et d'Annie-Claude Gaumont (Professeure). Ces recherches ont été financées par une bourse d'Établissement de l'Université de Caen Normandie.

Ces dernières années, la chimie du [2.2]paracyclophane ([2.2]PCP) a connu des progrès considérables en termes de fonctionnalisation et d'applications (catalyse, science des matériaux).[1] Cependant, les exemples de briques moléculaires sulfurées à base de [2.2]PCP sont encore limités. Dans le cadre de travaux antérieurs menés au sein de notre groupe, nous avons développé une méthodologie performante permettant d'accéder à des dérivés du [2.2]PCP à chiralité plane, monosubstitués par une fonction soufrée, telle qu'un thiol (SH), un sulfure (SR) ou un sulfoxyde [S(O)R] (**Schéma 1**).[2] Nous avons également mis au point des protocoles de dédoublement. Des échantillons énantiopurs de certains de ces composés sont désormais disponibles.

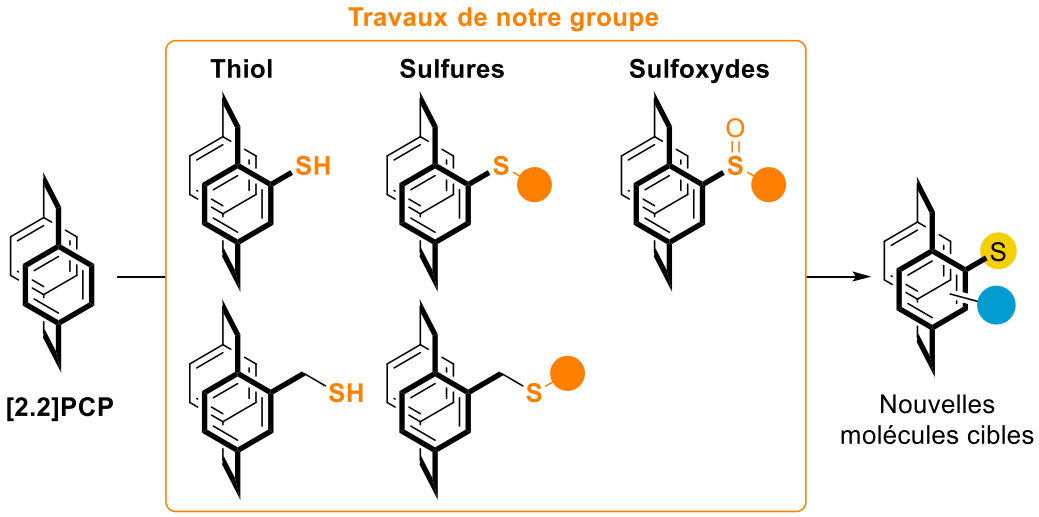


Schéma 1

[1] (a) Kim, J.; Patra, A.; Pal, S.; Abbott, N. L.; Lahann, J. *Adv. Funct. Mater.* **2024**, *34*, 2315891. (b) Hu, S.-M.; Lee, C.-Y.; Ramli, T. C.; Christy, J.; Chang, Y.-M.; Lee, K. J.; Chou, F.-Y.; Chiang, Y.-C.; Chen, H.-Y. *Adv. Funct. Mater.* **2024**, *34*, 2313511. (c) Hassan, Z.; Spuling, E.; Knoll, D. M.; Bräse, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2156–2170. (d) Felder, S.; Wu, S.; Brom, J.; Micouin, L.; Benedetti, E. *Chirality* **2021**, *33*, 506–527. (e) Teng, J.-M.; Zhang, D.-W.; Chen, C.-F. *ChemPhotoChem* **2022**, *6*, e202100228. (f) David, O. R. P. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8977–8993.

[2] (a) Lohier, J.-F.; Foucoin, F.; Jaffrès, P.-A.; Garcia, J. I.; Sopková-de Oliveira Santos, J.; Perrio, S.; Metzner, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1271–1274. (b) Beqa, L.; Deschamps, D.; Perrio, S.; Gaumont, A.–C.; Knoppe, S.; Bürgi, T. *J. Phys. Chem. C.* **2013**, *117*, 21619–21625. (c) Vincent, A.; Deschamps, D.; Martzel, T.; Lohier, J.-F.; Richards, C. J.; Gaumont, A.-C.; Perrio, S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3961–3966. (d) Deschamps, D.; Lohier, J.-F.; Richard, C. J.; Gaumont, A.-C.; Perrio, S. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 507–514. (e) Deschamps, D.; Gazzeh, H.; Bonciani, A.; Richards, C. J.; Gaumont, A.-C.; Perrio, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, *27*, e202301181.

L'objectif de ma thèse est de poursuivre ces travaux en développant une stratégie permettant d'accéder à des dérivés du [2.2]PCP disubstitués sur le même cycle aromatique, et dont l'un des motifs est sulfuré (**Schéma 1**). Ce projet ouvrirait la voie à une nouvelle génération de [2.2]PCPs hautement fonctionnalisés, qui pourraient présenter des propriétés originales, utiles dans des applications avancées.

La réaction de Pummerer[3] et ses nombreuses variantes sont des outils de synthèse bien connus de la thiochimie (**Schéma 2**). Elles sont basées sur l'activation d'un sulfoxyde sous la forme d'un sel de sulfonium. Les activateurs les plus couramment utilisés sont l'anhydride trifluoroacétique ou l'anhydride triflique. Des variantes, dites interrompues, impliquant des phénols comme partenaires de réaction ont retenu notre attention.[4] La réaction de ce nucléophile aromatique oxygéné avec le sulfonium généré par l'activation du sulfoxyde conduit à un sel d'aryloxysulfonium, au travers de la formation d'une liaison O–S. Cet intermédiaire s'isomérise ensuite pour conduire, après réaromatisation, à un dérivé comportant le motif hydroxyphényle. Il s'agit donc d'une réaction originale d'arylation, ne nécessitant pas l'utilisation de métal. Elle s'accompagne par ailleurs de la réduction du sulfoxyde en sulfure (comme toute réaction apparentée à une réaction de Pummerer).

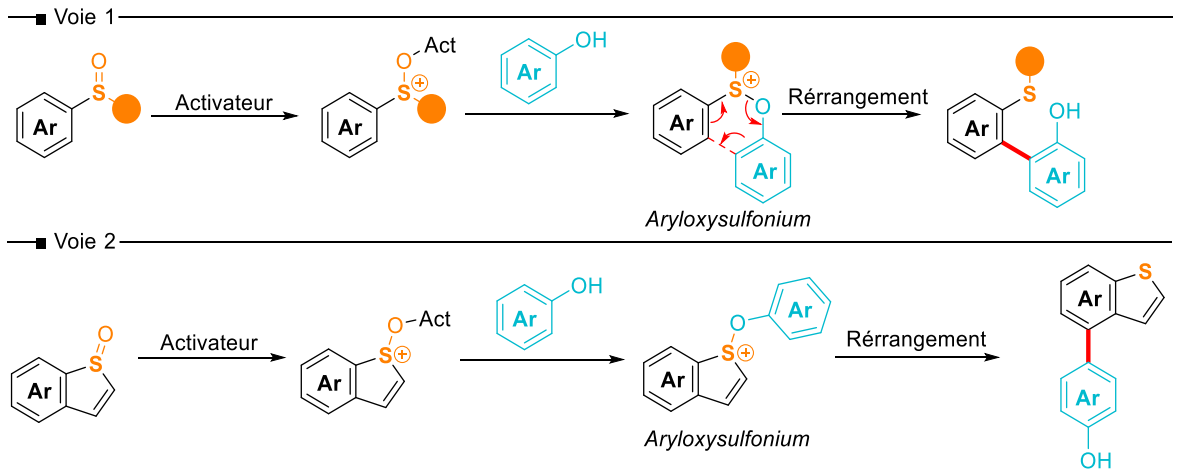


Schéma 2

Avec les sulfoxydes dérivés du benzène, le groupe de Yorimitsu a montré que le processus d'isomérisation impliquait un réarrangement sigmatropique [3,3] (voie 1).[4(a)] Il conduit à la création d'une liaison aryle-aryle en *ortho* de la fonction soufrée, mais aussi en *ortho* du phénol. Par ailleurs, les travaux de Yorimitsu et de Procter ont montré une régiosélectivité différente avec des substrats

[3] Neville Jones D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* ***1***, 1972, 1329-1335

[4] (a) Yanagi, T.; Nogi, K.; Yorimitsu, H. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2951–2959. (b) Yanaga, T. ; Yorimitsu, H. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 13450–13456. (c) Bisht, R.; Popescu, M.V.; He, Z.; Ibrahim, A.M.; Crisenza, G.E.M.; Paton, R.S.; Procter D.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202302418.

hétéroaromatiques, comme les benzothiophènes et les benzazoles (voie 2).[5] Dans ce cas, l'implication d'un complexe à transfert de charges a été proposé. Il est à noter que les résultats étaient aussi compatibles initialement avec une sigmatropie [5.5]. Cette méthodologie de fonctionnalisation a également été étendue avec succès à l'utilisation d'autres nucléophiles, comme les anilines (travaux de Yorimitsu)[6] et des nitriles (travaux de Peng).[7]

Au vu de ces antécédents de la bibliographie, nous avons souhaité examiner cette stratégie de fonctionnalisation en série [2.2]PCP (**Schéma 3**). Elle permettrait d'accéder à une bibliothèque de [2.2]PCP à chiralité plane inédits, substitués sur le même cycle aromatique par un groupement sulfuré et un phénol. La fonctionnalisation pourrait avoir lieu en position *ortho*, comme observé avec les substrats aromatiques classiques. Toutefois, en raison de l'encombrement stérique de cette position sur le [2.2]PCP, une régiosélectivité différente, notamment en position *para*, n'est pas à écarter. Cette étude en méthodologie de synthèse constitue donc le cœur des recherches menées au cours de ma thèse.

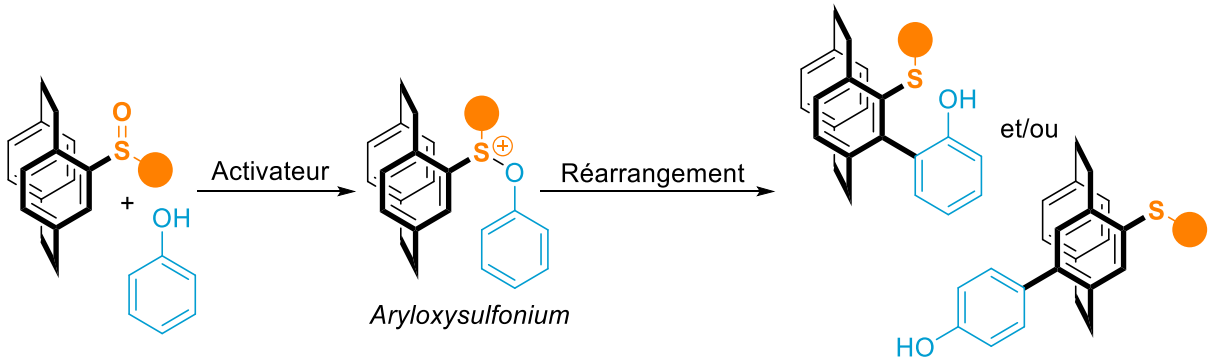


Schéma 3

Ce manuscrit de thèse sera structuré de la façon suivante.

Un **premier chapitre** sera consacré à la **bibliographie**. Dans un premier temps, nous présenterons les caractéristiques du [2.2]PCP. Nous porterons ensuite un accent particulier sur ses dérivés qui comportent une fonction soufrée. Pour des raisons de clarté et afin d'éviter une surcharge d'informations, nous nous limiterons aux structures les plus proches des molécules exploitées dans notre étude, à savoir i) celles dans lesquelles l'atome de soufre est directement porté par l'un des noyaux aromatiques du [2.2]PCP (formule générique [2.2]PCP–S), puis ii) celles dans lesquelles l'hétéroatome est séparé par un atome de carbone hybridé sp^3 (formule [2.2]PCP–C–S). Cet état de

[5] (a) Yanagi, T.; Yorimitsu, H. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 13450–13456. (b) Bisht, R.; Popescu, M.V.; He, Z.; Ibrahim, A.M.; Crisenza, G.E.M.; Paton, R.S.; Procter D.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202302418.
[6] Yanagi, T.; Nogi, K.; Yorimitsu, H. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 783–787.
[7] Zhang, L.; Hu, M.; Peng, B. *Synlett.* **2019**, *30*, 2203–2208.

l'art permettra de mettre en évidence le fait que les dérivés du [2.2]PCP, substitués sur le même noyau aromatique par un groupement sulfuré et un autre substituant quelconque ont été peu décrits jusqu'à présent.

Nous poursuivrons avec **deux chapitres** consacrés à la **description des résultats**. Dans un premier temps, nous aborderons la réaction d'arylation envisagée, à partir des sulfoxydes de formule générale [2.2]PCP–S(O)R, en présence de phénols ou de dérivés apparentés dans des conditions de réaction de Pummerer. Nous examinerons ensuite l'extension de cette méthodologie aux sulfoxydes homologues, de structure [2.2]PCP–CH_2–S(O)R. Nous terminerons par une conclusion générale et les perspectives liées à ce travail.

Une dernière section sera consacrée à la partie expérimentale, rédigée en anglais.

CHAPITRE 1

Chapitre 1 : Bibliographie

Ce chapitre bibliographique est consacré à la présentation des dérivés du [2.2]paracyclophane ([2.2]PCP). Après un bref historique, nous aborderons la structure tridimensionnelle de ces systèmes carbonés, ainsi que la nomenclature utilisée en fonction de la nature de la substitution. Nous décrirons également les deux propriétés intrinsèques et largement exploitées de ces composés, à savoir la chiralité plane et l'effet *trans*-annulaire. Nous présenterons ensuite des considérations synthétiques, centrées sur les méthodologies et les précurseurs commerciaux disponibles. Une dernière partie, sera dédiée à une sélection subjective de quelques applications, notamment dans les domaines des matériaux, de la synthèse organique et de la catalyse asymétrique. Enfin, nous porterons une attention particulière aux dérivés sulfurés du [2.2]PCP. Ceux-ci seront classés selon la position de l'atome de soufre sur le squelette [2.2]PCP. Nous aborderons, dans un premier temps, les structures dans lesquelles l'hétéroatome est directement porté par le [2.2]PCP (structure générale : [2.2]PCP-$S(O)_nR$, n = 0–3), puis celles dans lesquelles le centre sulfuré est un centre plus loin, sur une chaine latérale en position benzylique (structure générale : [2.2]PCP-CH_2-$S(O)_nR$, n = 0 et 2). Nous présenterons l'accès à ces dérivés à travers les principales transformations utilisées pour introduire l'hétéroatome. Ces rappels bibliographiques assureront la transition avec notre travail. Nous conclurons en présentant le projet de recherche et les objectifs visés.

I. Historique

Le [2.2]PCP **1** a été découvert de manière accidentelle en 1949 par Brown et Farthing, alors qu'ils effectuaient des expériences de polymérisation du *para*-xylène à très haute température (950 °C).[8] Cette transformation a conduit à la formation du [2.2]PCP, via un intermédiaire réactif de type xylylène (**Schéma 4a**). Malgré les quantités infimes isolées, les auteurs ont élucidé sa structure tridimensionnelle grâce à une analyse par diffraction des rayons X. Quelques années plus tard, Cram a entrepris un projet de recherche approfondi sur la réactivité de cette plateforme très originale.[9] Il a notamment développé une méthode plus efficace pour accéder au [2.2]PCP **1**, fondée sur la génération de l'intermédiaire xylylène par élimination 1,6-d'Hofmann à partir d'un sel d'ammonium benzylique (**Schéma 4b**).[10]

[8] Brown, C. J. ; Farthing, A. C. *Nature*, **1949**, *164*, 915-916.
[9] (a) Cram, D.J.; Cram, M. J. *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *4*, 204–213. (b) Cram, D. J.; Steinberg, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 5691–5704.
[10] Winberg, H. E. ; Fawcett F. S. *Org. Synth*., **1962**, *42*, 83-86.

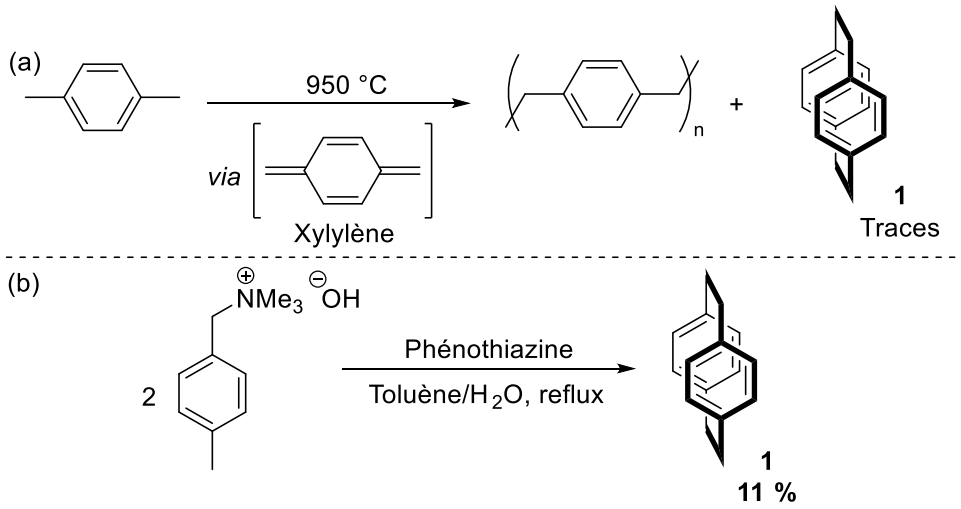
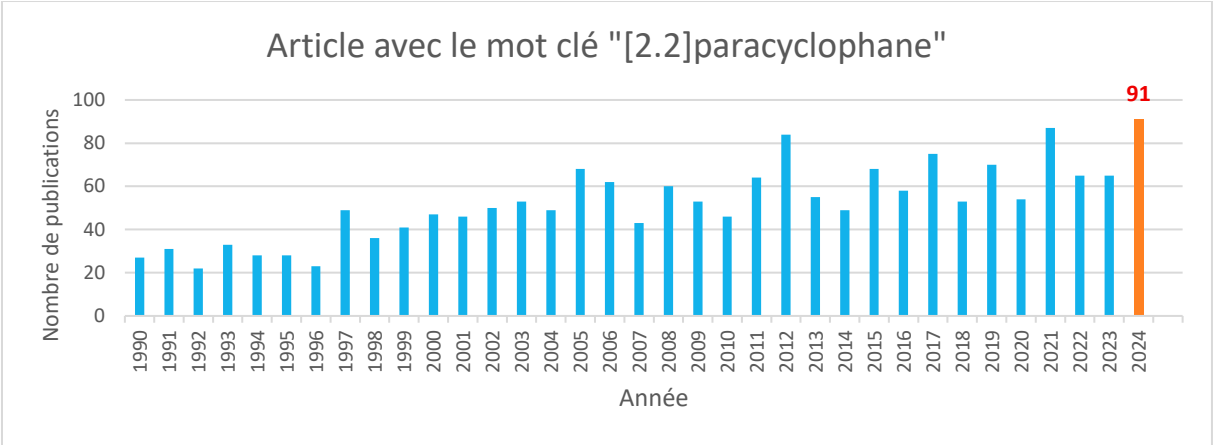


Schéma 4

Depuis leur découverte, les [2.2]PCPs ont suscité un intérêt croissant, en raison de leur large champ d'applications. Ces développements s'étendent des matériaux polymères, aux architectures supramoléculaires, à la chimie de coordination, à la synthèse stéréocontrôlée, et au domaine biomédical.[11] Une recherche sur la banque de données SciFinder avec le terme générique «[2.2]paracyclophane» de 1990 à 2025, souligne l'intérêt croissant porté à ces structures, avec au minimum une quarantaine de publications répertoriée par an depuis 1999 (**Graphique 1**). Un chiffre record de 91 articles a été atteint l'an dernier, en 2024.



Graphique 1

II. Description structurale

Le [2.2]paracyclophane ([2.2]PCP) est une structure tridimensionnelle composée de seize atomes de carbone (**Schéma 5a**). Il se caractérise par deux noyaux benzéniques disposés de manière

[11] (a) Kim, J.; Patra, A.; Pal, S.; Abbott, N. L.; Lahann, J. *Adv. Funct. Mater.* **2024**, *34*, 2315891. (b) Hu, S.-M.; Lee, C.-Y.; Ramli, T. C.; Christy, J.; Chang, Y.-M.; Lee, K. J.; Chou, F.-Y.; Chiang, Y.-C.; Chen, H.-Y. *Adv. Funct. Mater.* **2024**, *34*, 2313511. (c) Hassan, Z.; Spuling, E.; Knoll, D. M.; Bräse, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2156–2170. (d) Felder, S.; Wu, S.; Brom, J.; Micouin, L.; Benedetti, E. *Chirality* **2021**, *33*, 506–527. (e) Teng, J.-M.; Zhang, D.-W.; Chen, C.-F. *ChemPhotoChem* **2022**, *6*, e202100228. (f) David, O. R. P. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8977–8993.

compacte en vis-à-vis, et reliés de manière covalente en position *para* par deux ponts CH_2CH_2. Bien que le [2.2]PCP soit généralement représenté avec des cycles plans pour plus de clarté, les analyses cristallographiques aux rayons X ont révélé que les deux arènes adoptent une conformation de type bateau. Quelques valeurs de distances déterminées par diffractions des rayons X sont données ci -après dans le cas particulier du [2.2]PCP-4-thiol (**Schéma 5b**).[12] La distance entre les atomes de carbone du pont CH_2CH_2 (C1–C2) le plus proche du motif soufré est de 1,57 Å. La distance mesurée entre les atomes de carbone quaternaires aromatiques (C14 et C3) portés par ce pont est de 2,76 Å, tandis que celle entre les atomes aromatiques C13 et C4 est plus longue (3,10 Å). Cette dernière valeur est significativement plus courte que la distance moyenne observée dans les empilements aromatiques intermoléculaires classiques (~3,4 Å), ce qui confère au [2.2]PCP un caractère unique pour l'étude des interactions π–π intramoléculaires.

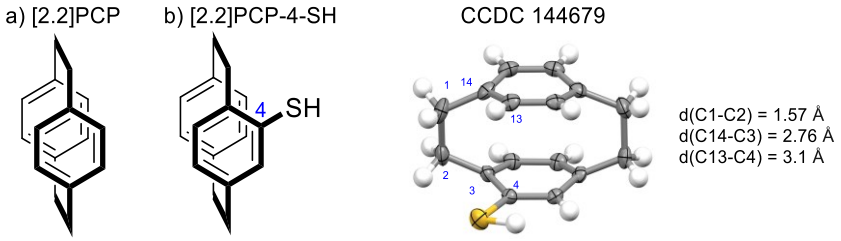


Schéma 5

III. Terminologies et chiralités pour les dérivés substitués

III.1. Dérivés monosubstitués

L'introduction d'un substituant sur l'un des noyaux aromatiques du [2.2]PCP parent entraîne la perte du plan de symétrie de la molécule (**Schéma 6**). Il y a ainsi deux énantiomères possibles. Par conséquent, tout dérivé monosubstitué du [2.2]PCP est chiral et la chiralité mise en jeu est une chiralité plane.

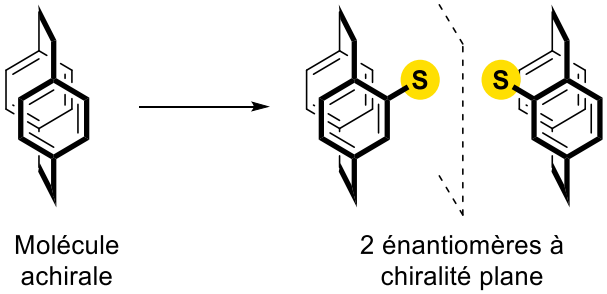


Schéma 6

[12] Vincent, A.; Deschamps, D.; Martzel, T.; Lohier, J.-F.; Richards, C. J.; Gaumont, A.-C.; Perrio, S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3961.

La stéréochimie des [2.2]PCP à chiralité plane est désignée par les stéréodescripteurs (R_P) et (S_P), conformément aux règles établies par Cahn, Ingold et Prelog (CIP). Un exemple est donné ci-après dans le cas du [2.2]paracyclophane-4-thiol (**Schéma 7**). L'attribution de la configuration commence par l'identification du plan chiral ; c'est le cycle aromatique portant le substituant. L'atome le plus proche, situé hors de ce plan, est désigné sous le terme d'atome pilote (•) et constitue ensuite le point d'observation pour la détermination du sens de rotation. La priorité des substituants se détermine en suivant les règles CIP à partir de l'atome pilote. On identifie d'abord l'atome du plan chiral qui lui est directement lié (C_a), puis son voisin immédiat (C_b), et enfin l'atome (C_c) qui porte le substituant. Lorsque la séquence $C_a \rightarrow C_b \rightarrow C_c$ suit le sens horaire, la configuration est (R_P) ; elle est (S_P) dans le cas contraire. L'atome pilote sert également de référence pour la numérotation des positions sur le squelette carboné. Ainsi, dans le cas des dérivés monosubstitués, le substituant est systématiquement situé en position 4.

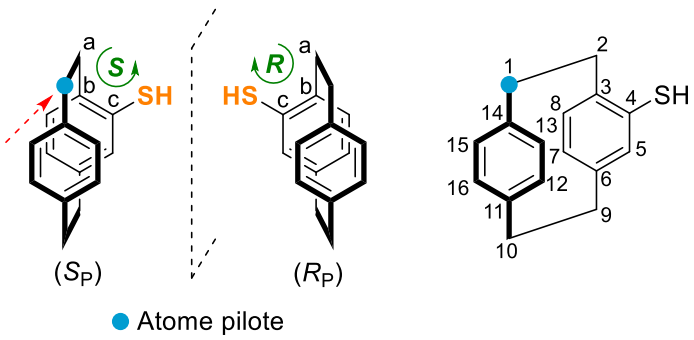


Schéma 7

En complément des considérations liées à la chiralité, il convient de souligner la stabilité configurationnelle des dérivés chiraux du [2.2]PCP. Bien que des phénomènes de racémisation aient déjà été rapportés dans la bibliographie, ceux-ci se produisent à des températures particulièrement élevées, de l'ordre de 200 °C.[13] Dans ces conditions, le processus envisagé implique la rupture homolytique de la liaison CH_2–CH_2 d'un pont, suivie d'une rotation (notée en rouge) et d'une recombinaison du diradical intermédiaire, comme illustré dans le **Schéma 8**.

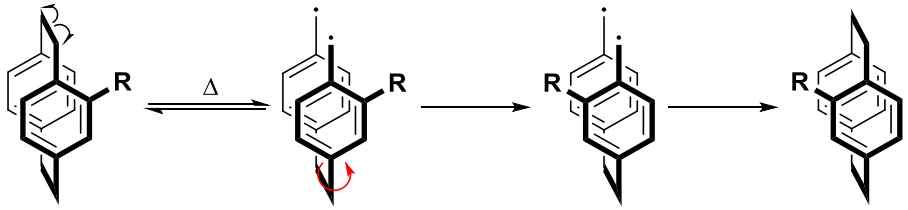


Schéma 8

[13] Christoph, H.; Grunenberg, J.; Hopf, H.; Dix, I.; Jones, P. G.; Scholtissek, M.; Maier, G. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5604.

III.2. Dérivés disubstitués

L'introduction d'un second substituant dans une structure [2.2]PCP engendre une diversité d'isomères de position (**Schéma 9**). De nombreux exemples mettent en œuvre des systèmes où les deux substituants sont sur le même noyau aromatique. Les préfixes *ortho*, *méta* et *para*, classiquement utilisés pour les dérivés du benzène sont alors utilisés. Le composé **A** est qualifié ainsi de composé *ortho*. En revanche, les termes *pseudo-gem* et *pseudo-ortho* sont utilisés respectivement pour les structures **B** et **C**, dans lesquelles les substituants sont portés par deux cycles différents, Ces désignations peuvent être généralisées à d'autres cas par analogie.

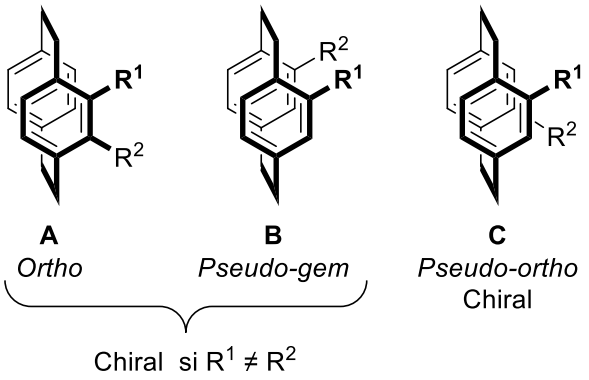


Schéma 9

La désignation de la stéréochimie pour ces dérivés chiraux plans du [2.2]PCP repose sur une extension des règles présentées pour les monosubstitués. L'atome pilote est défini comme le carbone du pont le plus proche du substituant prioritaire entre R^1 et R^2. Deux exemples représentatifs, illustrant une configuration *(S_P)* dans les cas *ortho* et *pseudo-gem*, sont présentés dans le **Schéma 10**. Le thiol (SH) est alors prioritaire sur l'aldéhyde (CHO).

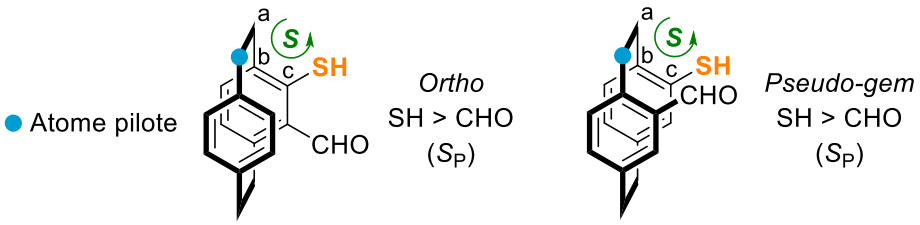


Schéma 10

Après ces considérations stéréochimiques, nous allons aborder les propriétés électroniques des dérivés du [2.2]PCP. Elles trouvent leur origine dans le recouvrement orbitalaire des deux cycles aromatiques. Cette interaction intramoléculaire est désignée sous le terme d'interaction *trans*-annulaire.

IV. Interaction *trans*-annulaire

La proximité des deux noyaux aromatiques dans les structures de type [2.2]PCP (la distance inter-centres est de seulement 3,1 Å) engendre une forte interaction entre les orbitales π, conduisant à la formation d'un système π–π étendu tridimensionnel (**Schéma 11**). Cette interaction donne lieu à un phénomène particulier, désigné sous le nom d'effet *trans*-annulaire, bien documenté par spectroscopie électronique, photoélectronique ainsi que par des études théoriques.[14]

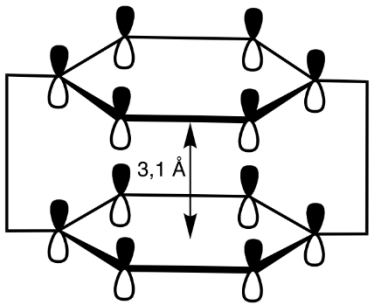


Schéma 11

L'intensité de cette interaction est modulée par la présence de substituants électrodonneurs ou électroattracteurs sur les cycles aromatiques, influençant ainsi le comportement électronique global du système. Ces propriétés électroniques uniques expliquent l'intérêt croissant de cette plateforme dans des applications avancées en science des matériaux et des polymères, notamment dans les domaines du transfert de charge, de l'électroluminescence et de l'optique non linéaire.[15]

L'effet *trans-annulaire* se manifeste également dans la réactivité des [2.2]PCPs. Par exemple, la bromation du 4-(*N,N*-diéthylamido)-[2.2]PCP **2** catalysée par le fer conduit majoritairement, et avec un excellent rendement de 96 %, au dérivé **3** bromé en position *pseudo-gem* (**Schéma 12**).[16] Bien que défavorisé d'un point de vue stérique, cet isomère correspond au produit cinétique de la réaction. Cette régiosélectivité est attribuée à une déprotonation intramoléculaire particulièrement efficace dans l'intermédiaire de Wheland. Cette réaction qui conduit à la réaromatisation du cycle est favorisée par la proximité spatiale du substituant carbonylé, qui agit comme base de Lewis. Ce contrôle *trans*-annulaire est fréquemment observé en présence d'autres groupes électroattracteurs, tels que NO_2, CHO, CO_2H, $P(O)Ph_2$ ou SO_2Tol.

[14] (a) Langer, E. ; Lehner, H. *Tetrahedron*, **1973**, *29*, 375–383. (b) Morisaki, Y. ; Chujo,Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn* **2009**, *82*, 1070-1082. (c) Poater, J. ; Bofill, J. M. ; Alemany, P. ; Solà, M. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 1700-1702. (d) Lyssenko, K.A.; Antipin, M.Y.; Antonov, D.Y. *ChemPhysChem.* **2003**, *4*, 817–823.

[15] (a) Goromaru, H.; Shigeiwa, N.; Murata, M.; Maeda, S. Material. JP 4918803 B2, **2012**. (b) Yu, C.-Y.; Sie, C.-H.; Yang, C.-Y. *New J. Chem.* **2014**, *38*, 5003–5008. (c) Bartholomew, G. P.; Ledoux, I.; Mukamel, S.; Bazan, G. C.; Zyss, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13480–13485. (d) Zyss, J.; Ledoux, I.; Volkov, S.; Chernyak, V.; Mukamel, S.; Bartholomew, G. P.; Bazan, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11956–11962. (e) Delcourt, M.-L.; Reynaud, C.; Turcaud, S.; Favereau, L.; Crassous, J.; Micouin, L.; Benedetti, E. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 888–899.

[16] Pelter, A. ; Mootoo, B. ; Maxwell, A. ; Reid, A. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 8391-8394.

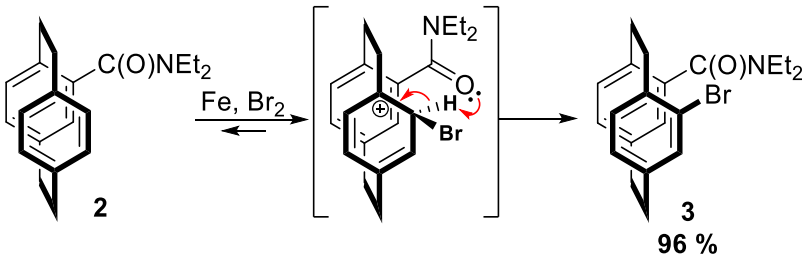


Schéma 12

V. Stratégies de synthèse et précurseurs disponibles

La synthèse de dérivés du [2.2]PCP a historiquement été décrite à partir de dérivés du *para*-xylène,[17] selon une stratégie fondée sur la réaction de Winberg (**Schéma 13**). Elle consiste en une élimination 1,6, suivie d'une dimérisation du xylylène intermédiaire. Bien que cette approche permette d'accéder à des substrats symétriques et hautement substitués, cette approche présente souvent des rendements modestes, comme dans le cas du [2.2]PCP octabromé **4** (rendement de 20 %). Néanmoins, ce type de structure est aussi difficilement accessible par des méthodes classiques de polybromation électrophile à partir du [2.2]PCP parent.

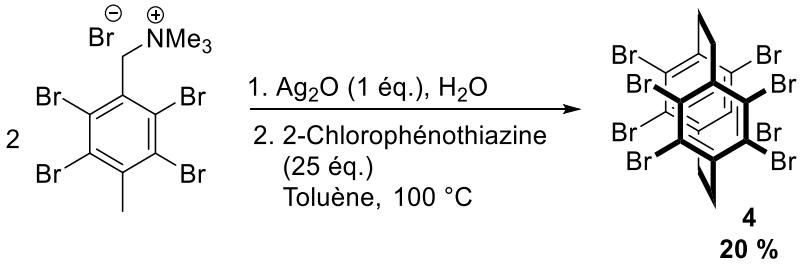
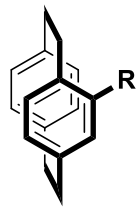


Schéma 13

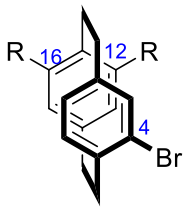
En pratique, l'obtention de la plupart des dérivés fonctionnalisés du [2.2]PCP repose sur l'utilisation de précurseurs possédant le squelette tridimentionnel, suivie de la fonctionnalisation des cycles aromatiques. Toutefois, la diversité structurale et fonctionnelle des précurseurs disponibles dans le commerce reste limitée (**Schéma 14**). L'hydrocarbure parent et le 4-bromo-[2.2]paracyclophane racémique sont disponibles. Certains composés disubstitués sont également commercialisés, notamment les dibromo-[2.2]PCP (*pseudo-ortho* et *pseudo-para*) et des diphosphines utilisées en catalyse organométallique. L'exemple le plus connu est le PhanePhos.[18] Des échantillons énantiopurs de ces précurseurs sont proposés, mais leur coût élevé limite leur utilisation. À titre indicatif, le prix du PhanePhos varie entre 1072 et 1280 € le gramme. Certaines diphosphines [2.2]PCP énantiopures peuvent atteindre des coûts jusqu'à 4000 € le gramme.

[17] Chow, H.-F. ; Low, K.-H. ; Wong, K. Y. *Synlett*, **2005**, 2130-2134.

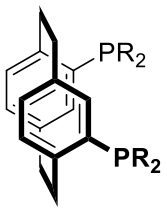
[18] (a) Benaglia, M.; Rossi, S. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3824–3830. (b) Marinetti, A.; Voituriez, A. *Synlett* **2010**, 174–194. (c) Tang, W. J.; Zhang, X. M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029–3070. (d) Wills, M.; Tye, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1109–1132.



R = H, **5–15 €/g**
= Br, **41 €/g**



R = 4,16-di-Br, **26 €/g**
= 4,12-di-Br, **18–140 €/g**



R = Ph (PhanePhos), **> 1072 €/g**
= 4-anisyl, **> 1540 €/g**
= (R_P) 3,5-xylyl, **4000 €/g**

Schéma 14

L'architecture tridimensionnelle du [2.2]PCP se distingue par une robustesse remarquable, ce qui constitue un atout majeur pour la manipulation chimique de ces systèmes. Elle reste inchangée dans des conditions sévères, qu'elles soient oxydante, basique ou acide. Elle résiste également à l'exposition lumineuse. Bien que la fonctionnalisation des cycles aromatiques du [2.2]PCP repose sur la réactivité bien connue des dérivés benzénique, l'accès aux analogues fonctionnalisés de cette structure peut être complexe. Les synthèses ne sont pas toujours de simples transpositions de protocoles optimisés dans la chimie du benzène. Des ajustements opératoires spécifiques sont fréquemment nécessaires. Ces adaptations sont souvent liées à la faible solubilité des précurseurs, en particulier celle de l'hydrocarbure parent, mais également à des défis intrinsèques tels que la régiosélectivité, des réactions de polysubstitution, ou encore l'encombrement stérique induit par la structure contrainte du [2.2]PCP. Des réactivités inattendues sont également observées.

Par ailleurs, aucune méthode de synthèse asymétrique n'a, à ce jour, été développée à partir de l'hydrocarbure parent du [2.2]PCP. L'introduction d'un premier substituant sur ce dernier conduit systématiquement à un mélange racémique, en raison de l'apparition de la chiralité plane. L'obtention de substrats énantiopurs repose exclusivement sur des méthodes de dédoublement, appliquées soit à des briques moléculaires simples (telles que des dérivés portant les groupes CO_2H, CHO, Br, OH, NH_2 ou $C(O)CH_3$), soit sur la molécule cible.[19] Dans ce contexte, le groupe de Benedetti a récemment publié une revue exhaustive sur les stratégies de fonctionnalisation sélective des [2.2]PCPs.[20] Ces approches incluent notamment des dédoublements chimiques, faisant intervenir une copule chirale, des procédés enzymatiques, ainsi que des séparations chromatographiques à l'échelle semi-préparative en utilisant des supports chiraux.

[19] Pour une revue : G. J. Rowlands *Org. Biomol. Chem.,* **2008**, *6*, 1513-1534.
[20] Wu, S.; Felder, S.; Brom, J.; Pointillart, F.; Maury, O.; Micouin, L.; Benedetti, E. *Adv. Optical Mater.* **2024**, *12*, 2400934.

VI. Quelques applications des dérivés du [2.2]PCP

Le [2.2]PCP suscite un intérêt croissant en raison de ses caractéristiques structurales uniques, notamment sa rigidité, sa chiralité plane et sa capacité à moduler les interactions électroniques intramoléculaires. Ces propriétés ont conduit à son intégration dans de nombreux domaines de la chimie organique et au-delà. Nous avons sélectionné quelques exemples. Ils sont décrits ci-après.

VI.1. Utilisation dans le domaine des polymères

La première application que nous avons choisi de présenter concerne le domaine des polymères. En effet, les dérivés du [2.2]PCP constituent une source privilégiée pour la formation de films polymères de type parylène, issus de la famille des poly-*para*-xylylènes (**Schéma 15**). Pour rappel, les [2.2]PCP présentent une bonne stabilité thermique et résistent jusqu'à des températures d'environ 200 °C. Au-delà, la rupture homolytique des ponts éthylène entraîne l'ouverture du motif [2.2]PCP. Cette propriété a été exploitée pour la synthèse de polymères aromatiques à l'échelle industrielle, notamment via des procédés de pyrolyse à basse pression ou de dépôt chimique en phase vapeur (CVD), selon le processus de Gorham.[21] Cette méthode, toujours utilisée aujourd'hui,[22] constitue la voie de référence pour la production de différents **parylènes**, parmi lesquels les N,[23] C,[24] VT-4 et AF-4[25] sont les plus répandus et les plus exploités dans des applications variées.

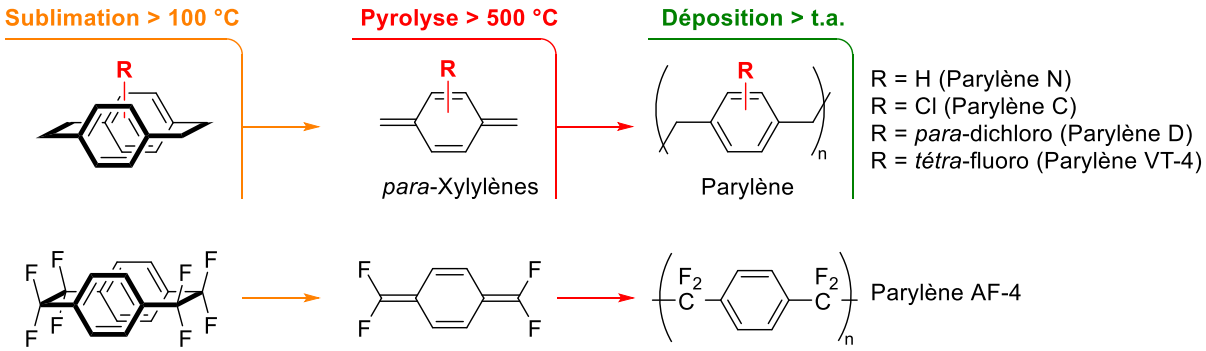


Schéma 15

Le principe du dépôt par CVD repose sur trois étapes successives : 1) la sublimation du dérivé du [2.2]PCP par chauffage à plus de 100 °C sous vide primaire (environ 10^{-1} Pa), 2) la pyrolyse des vapeurs à plus de 500 °C, générant deux molécules de *para*-xylylène hautement réactives 3) le refroidissement dans la chambre de déposition, induisant une adsorption sur les surfaces et une polymérisation spontanée. Ce procédé présente l'avantage majeur de se dérouler sans catalyseur,

[21] Gorham, W. F. *J. Polym. Sci., Part A-1: Polym. Chem.* **1966**, *4*, 3027–3039.
[22] Selbmann, F.; Baum, M.; Meinecke, C.; Wiemer, M.; Kuhn, H.; Joseph, Y. *ECS J. Solid State Sci. Technol*. **2021**, *10*, 074010.
[23] (a) Kahouli, A.; Sylvestre, A.; Pairis, S.; Laithier, J.-F. *Polymer* **2012**, *53*, 3001–3007. (b) Kachroudi, A.; Kahouli, A.; Legrand, J.; Jomni, F. *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119*, 6428–6435.
[24] Menon, P. R.; Li, W.; Tooker, A.; Tai, Y.-C. In *Proceedings of the TRANSDUCERS 2009.* 2009; pp 1892–1895.
[25] (a) Kahouli, A.; Sylvestre, A.; Laithier, J.-F.; Lutsen, L.; Pairis, S.; André, E.; Garden, J.-L. *Mater. Chem. Phys.* **2014**, *143*, 908–914. (b) Nitti, A.; Debattista, F.; Abbondanza, L.; Bianchi, G.; Po, R.; Pasini, D. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2017**, *55*, 1601–1610.

initiateur, ni solvant. Des développements ont permis de moduler les propriétés des films en introduisant des fonctions chimiques par le biais, par exemple, de groupements chloro, amino ou alcynyle.[26]

Les poly(*para*-xylylènes) peuvent également être obtenus par des méthodes électrochimiques, même si ces méthodes sont moins couramment employées à l'échelle industrielle.[27] Le [2.2]PCP non substitué est disponible commercialement à faible coût, notamment en raison de son utilisation industrielle en tant que monomère de départ dans la synthèse du parylène. Ce polymère, aux propriétés remarquables (conformabilité, inertie chimique, transparence optique, et excellente tenue diélectrique) est particulièrement adapté pour la protection uniforme de surfaces sensibles. Le parylène est largement utilisé comme revêtement barrière, notamment pour des composants électroniques, des dispositifs optiques et dans le domaine biomédical.[28]

VI.2. Exploitation de la chiralité plane

En raison de leur chiralité plane, les dérivés du [2.2]PCP constituent une plateforme moléculaire particulièrement intéressante dans le domaine de la synthèse asymétrique. Leur intégration dans des ligands chiraux permet d'induire des sélectivités élevées dans des processus catalytiques, conduisant à des produits présentant un excès énantiomérique important.[29] Un exemple représentatif est illustré sur le **Schéma 16** avec une réaction de cycloaddition [3+2] catalysée par le zinc, entre un iminoester et un *N*-méthylmaléimide.[30] La réaction est réalisée en présence de triflate de zinc (10 mol%) et d'un ligand chiral de type [2.2]PCP (ligand **5**, 11,5 mol%), dans le dichlorométhane, en présence d'une base (10 mol %).

[26] (a) Deng, X. ; Friedmann, C. ; Lahann, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6522-6526. (b) Chen, H.-Y. ; Hirtz, M. ; Deng, X. ; Laue, T. ; Fuchs, H. ; Lahann, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 18023-18025.

[27] Utley, J. H. P.; Gruber, J. *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 1613–1624.

[28] (a) Golda-Cepa, M.; Engvall, K.; Hakkarainen, M.; Kotarba, A. *Prog. Org. Coat.* **2020**, *140*, 105493. (b) Tan, C. P. ; Craighead, H. G. *Materials*, **2010**, *3*, 1803-1832.

[29] (a) Kumar, S. V.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1677–1681. (b) Zippel, C.; Hassan, Z.; Parsa, A. Q.; Hohmann, J.; Bräse, S. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 2861–2865. (c) Chen, Z.; Huo, Y.; An, P.; Wang, X.; Song, C.; Ma, Y. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1725–1737. (d) Zhao, L.; Ma, Y.; He, F.; Duan, W.; Chen, J.; Song, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1677–1681.

[30] Kumar, S. V.; Guiry, P. J. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2022**, *61*, e20220551.

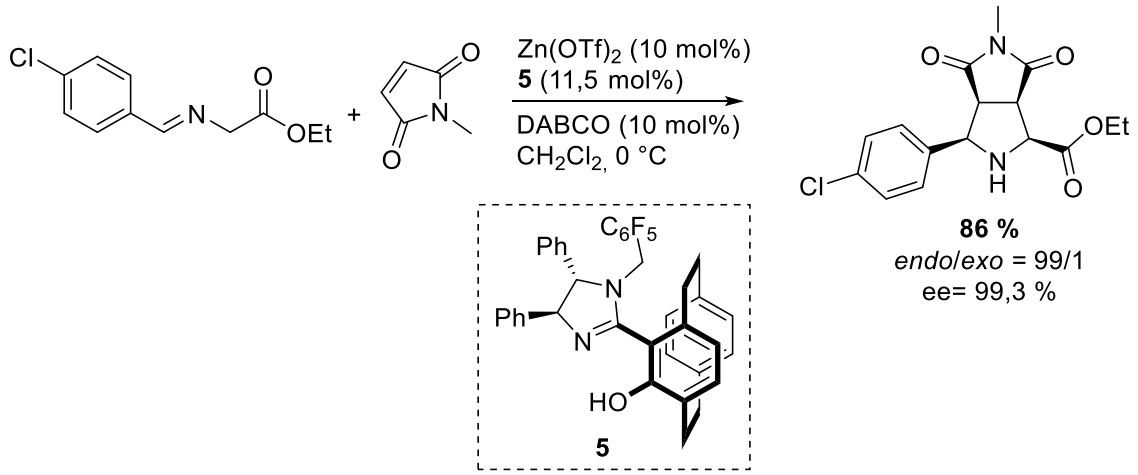


Schéma 16

Dans les conditions optimales, le cycloadduit a été obtenu avec un rendement de 86 %, une sélectivité *endo*/*exo* de 99:1, et un excès énantiomérique de 99,3 %. En complément, au cours de cette même étude, huit autres ligands dérivés du [2.2]PCP ont été évalués. Les résultats obtenus ont montré des excès énantiomériques compris entre 63,7 et 95,4 %, associés à des sélectivités endo élevées, variant de 87:13 jusqu'à 99:1.

L'exploitation de la chiralité plane des dérivés du [2.2]PCP a récemment été étendue à la conception de structures hélicoïdales chirales, démontrant ainsi la grande polyvalence stéréochimique de ce motif. La chiralité hélicoïdale est largement utilisée dans le domaine des matériaux organiques, notamment pour la conception de matériaux π-conjugués. À titre d'exemple, le groupe de Hasegawa a utilisé le 4,12-dibromo[2.2]PCP **6** (*pseudo-ortho*) pour synthétiser des hydrocarbures présentant des chiralités hélicoïdales (**Schéma 17**). Ces motifs ont été obtenues par incorporation de segments poly(*p*-phénylène), tels que le motif diphénylène dans la structure **7**.[31] Ces composés ont été synthétisés en version énantiopure grâce au dédoublement préalable d'un intermédiaire par CLHP. Chaque énantiomère a montré des propriétés photophysiques et chiroptiques distinctes.

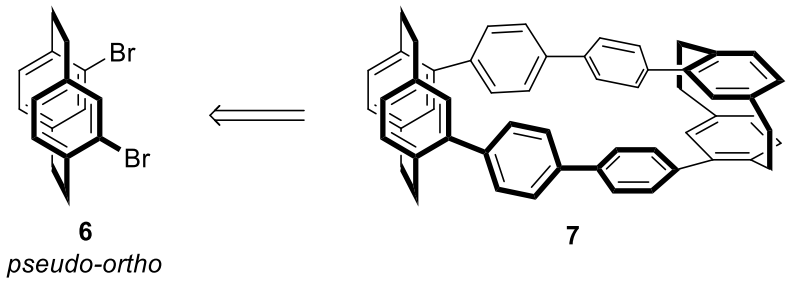


Schéma 17

D'autres travaux récents illustrent cette transition de la chiralité plane vers une chiralité hélicoïdale en exploitant notamment des motifs thién-2-yl insérés comme unités séparatrices, capables

[31] Hasegawa, M.; Ishida, Y.; Sasaki, H.; Ishioka, S.; Usui, K.; Hara, N.; Kitahara, M.; Imai, Y.; Mazaki, Y. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 16225–16231.

d'imposer une torsion hélicoïdale au sein de structures conjuguées étendues.[32] Ces avancées ouvrent des perspectives intéressantes pour le développement de matériaux chiraux fonctionnels, notamment dans le domaine de l'optoélectronique ou du reconnaissance chirale.

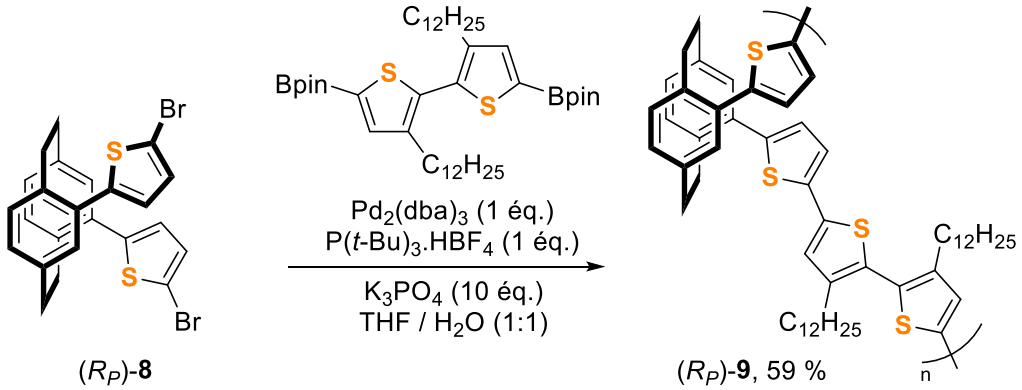


Schéma 18

VI.3. Propriétés optiques

Un dernier exemple important d'application des [2.2]paracyclophanes concerne le domaine de l'optique, où ces structures se révèlent particulièrement prometteuses. Les travaux récents du groupe de Benedetti se sont focalisés sur l'élaboration de matériaux optiques chiraux innovants, en exploitant les propriétés singulières du [2.2]PCP.[20] Dans ce cadre, des luminophores à chiralité plane ont été développés à partir d'aldéhydes optiquement actifs, obtenus par dédoublement cinétique et désymétrisation. Ces dérivés énantiopurs, en particulier ceux intégrant des motifs dérivés de coumarines, présentent des propriétés chiroptiques remarquables (**Schéma 19**). Des mesures en dichroïsme circulaire (CD) et en luminescence circulairement polarisée (CPL) ont révélé des facteurs de dissymétrie d'absorption et d'émission particulièrement élevés. Ces architectures fonctionnelles sont accessibles en trois étapes à partir du [2.2]PCP-4-méthanal énantiopur, avec un rendement global de 21 % et un excès énantiomérique de 95 %.

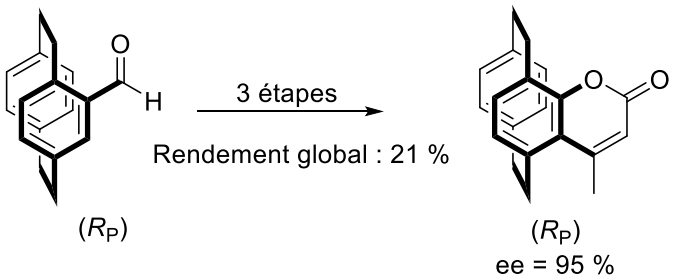


Schéma 19

[32] (a) Weiland, K. J.; Brandl, T.; Atz, K.; Prescimone, A.; Häussinger, D.; Šolomek, T.; Mayor, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2104–2110. (b) Weiland, K. J.; Münch, N.; Gschwind, W.; Häussinger, D.; Mayor, M. *Helv. Chim. Acta* **2019**, *102*. (c) Hasegawa, M.; Kobayakawa, K.; Matsuzawa, H.; Nishinaga, T.; Hirose, T.; Sako, K.; Mazaki, Y. *Chem Eur. J* **2017**, *23*, 3267–3271.

Ces caractéristiques rendent ces composés particulièrement attractifs pour des applications émergentes telles que la cryptographie moléculaire, l'imagerie biologique chirale, ou encore les technologies d'affichage optique avancées. Par ailleurs, les [2.2]PCP-coumarines ont démontré une efficacité remarquable comme antennes photosensibles pour la complexation de lanthanides. En transférant efficacement l'énergie lumineuse vers les ions métalliques, ces luminophores pallient la faible absorption intrinsèque des lanthanides, optimisant ainsi leur réponse optique.[33]

Les trois applications précédemment présentées illustrent le large potentiel d'exploitation des [2.2]PCPs dans divers domaines de recherche, en particulier en biologie et en chimie médicinale. Ces composés peuvent notamment être utilisés pour leur conversion en parylène, ouvrant la voie à des applications liées à la biocompatibilité,[34] ou encore pour leur chiralité, exploitable dans des contextes tels que l'immunologie.[35]

À la suite de ces considérations générales sur les [2.2]PCPs, la seconde partie de ce chapitre est consacrée à une présentation plus ciblée des systèmes incorporant un atome de soufre. À notre connaissance, aucune revue n'a, à ce jour, été consacrée spécifiquement à ce thème.

VII. Les [2.2]paracyclophanes sulfurés

VII.1. Introduction

Comme présenté précédemment, les dérivés du [2.2]PCP trouvent des applications dans de nombreux domaines. Plusieurs revues ont été publiées sur la chimie des [2.2]PCPs abordant notamment les aspects stéréochimiques ainsi que leurs applications dans les domaines de la catalyse asymétrique,[36] des polymères[37] et des matériaux.[38] Cependant, de façon surprenante, très peu d'entre elles se sont concentrées sur des familles structurales spécifiques de dérivés du [2.2]PCP.[39] Les [2.2]PCP portant des fonctions soufrées sur le noyau aromatique demeurent peu documentés, malgré leur potentiel intérêt. Cette section vise à proposer une vue d'ensemble exhaustive des [2.2]PCP soufrés.

[33] Delcourt, M.-L.; Reynaud, C.; Turcaud, S.; Favereau, L.; Crassous, J.; Micouin, L.; Benedetti, E. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 888–899.

[34] (a) Lahann, J.; Höcker, H.; Langer, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (4). (b) Bichlmaier, L.; Teshima, T. F.; Kostenko, A.; Al Boustani, G.; Wilhelm, R.; Stigler, S.; Tanaka, S.; Onoe, H.; Wolfrum, B.; Inoue, S. *Adv. Mater. Interfaces* **2025**, *12*, 2400701.

[35] (a) Zhou, Z.; Zhang, Y.; Ji, H.; Jin, Y.; Chen, S.; Duan, P.; Liu, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e20230108. (b) Rajan, R.; Schepmann, D.; Steigerwald, R.; Schreiber, J. A.; El-Awaad, E.; Jose, J.; Seebohm, G.; Wünsch, B. *ChemMedChem* **2021**, *16*, 3201–3209.

[36] (a) Paradies, J. *Synthesis* **2011**, 3749. (b) Hassan, Z.; Spuling, E.; Knoll, D. M.; Lahann, J.; Bräse, S. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 6947. (c) Felder, S.; Wu, S.; Brom, J.; Micouin, L.; Benedetti, E. *Chirality* **2021**, *33*, 506.

[37] (a) Morisaki, Y.; Chujo, Y. *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 1249. (b) Hu, S.-M.; Lee, C.-Y.; Ramli, T. C.; Christy, J.; Chang, Y.-M.; Lee, K. J.; Chou, F.-Y.; Chiang, Y.-C.; Chen, H.-Y. *Adv. Funct. Mater.* **2024**, *34*, 2313511.

[38] (a) Elacqua, E.; MacGillivray, L. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6883. (b) Marrocchi, A.; Tomasi, I.; Vaccaro, L. *Isr. J. Chem.* **2012**, *52*, 41. (c) Morisaki, Y.; Chujo, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2019**, *92*, 265. (d) Teng, J.-M.; Zhang, D.-W.; Chen, C.-F. *ChemPhotoChem* **2022**, *6*, e202100228. (e) Liu, W.; Li, H.; Huo, Y.; Yao, Q.; Duan, W. *Molecules* **2023**, *28*, 2891. (f) Felder, S.; Delcourt, M.-L.; Contant, D.; Rodriguez, R.; Favereau, L.; Crassous, J.; Micouin, L.; Benedetti, E. *J. Mater. Chem. C* **2023**, *11*, 2053. (g) Hassan, Z. *Adv. Funct. Mater.* **2024**, *34*, 2311828. (h) Tappert, H. Bräse, S. *Macromol. Rapid Commun.* **2025**, under the press.

[39] (a) Aly, A. A.; Brown, A. B. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8055. (b) Rowlands, G. J. *Isr. J. Chem.* **2012**, *52*, 60. (c) David, O. R. P. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8977. (d) Weiland, K. J.; Gallego, A.; Mayor, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3073.

Jusqu'à présent, seuls les [2.2]PCP portant une fonction phosphorée ont été mis en avant dans le cadre de la chimie des hétéroatomes.[40] L'analyse présentée ici sera organisée en fonction de la nature et de la position de la fonction soufrée au sein du squelette [2.2]PCP (**Schéma 20**).

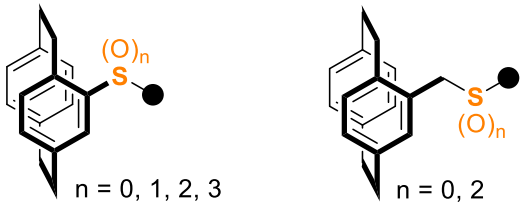


Schéma 20

Notre attention se portera sur les dérivés [2.2]PCP dans lesquels l'atome de soufre est 1) directement lié au [2.2]PCP (formule générale : [2.2]PCP–$S(O)_n$, avec *n* = 0–3), ou 2) ou relié à la chaîne latérale en position benzylique (formule générale : [2.2]PCP–C–$S(O)_nR$, avec *n* = 0 ou 2). La position des substituants sur le squelette [2.2]PCP sera indiquée par la numérotation officielle du squelette carboné (**Schéma 7**), ou par les désignations classiques *ortho*, *meta* et *para* (i.e. substituants portés par le même cycle aromatique). Les appellations étendues *pseudo-gem*, *pseudo-ortho, pseudo-méta* et *pseudo-para* seront utilisées pour des substituants situés sur des cycles distincts. Enfin, la configuration des composés [2.2]PCP sera systématiquement précisée lorsqu'il s'agira de composés chiraux non racémiques.

VII.2. Dérivés [2.2]PCP avec des groupement $S(O)_n$ (n = 0–3)

Les dérivés du [2.2]PCP dans lesquels l'atome de soufre est directement lié à l'un des noyaux aromatiques sont les composés les plus largement étudiés. Cette section abordera successivement les thiols et les sulfures (n = 0), les sulfoxydes (n = 1), les sulfones (n = 2), et enfin les dérivés d'acides sulfoniques (n = 3). Les voies de synthèse de ces composés sont classées en fonction de la nature des intermédiaires utilisés ou des types de réaction qui ont été exploitées.

VII.2.1) Thiols et sulfures

VII.2.2) Par réaction d'organolithiens dérivés du [2.2]PCP

Les dérivés lithiés du [2.2]PCP sont des précurseurs privilégiés pour la synthèse de dérivés sulfurés du [2.2]PCP. Ces espèces hautement réactives peuvent être générées *in situ* par des réactions d'échange brome–lithium, ou par des réactions de lithiation en présence d'un groupement fonctionnel *ortho*-directeur.

[40] Rowlands, G. J. *Isr. J. Chem.* **2012**, *52*, 60.

En 2001, Hopf et ses collaborateurs ont illustré cette stratégie à travers la première synthèse du [2.2]PCP-4-thiol **1** (**Schéma 21a**).[41] Celle-ci a été réalisée par le biais d'un échange brome-lithium à partir du 4-bromo [2.2]PCP **2** en présence de *n*-BuLi**,** conduisant à la formation du 4-lithio-[2.2]PCP **3**. Cet intermédiaire a ensuite été mis en réaction *in situ* avec le soufre élémentaire (S_8). La réduction du produit brut obtenu, à l'aide d'hydrure de lithium et d'aluminium ($LiAlH_4$), a permis d'isoler le [2.2]PCP thiol **1** avec un rendement modéré de 46 %.

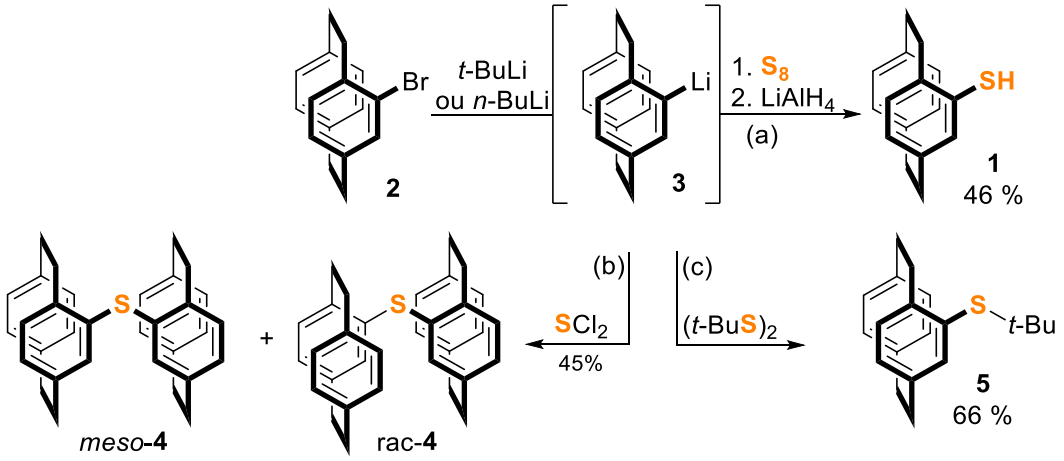


Schéma 21

Le groupe d'Ernst a utilisé le dichlorure de soufre (SCl_2) comme source soufrée électrophile alternative (**Schéma 21b**).[42] Cette réaction a conduit au mélange équimoléculaire de diastéréoisomères du sulfure de bis([2.2]PCP) **4**, avec un rendement global de 45 %. Des études structurales basées sur la DFT ont été menées sur le stéréoisomère *méso* du sulfure **4**,[43] ainsi que sur le [2.2]PCP thiol **3** précédemment cité.[44] L'objectif de ces calculs était de prédire leur lipophilie, un paramètre clé pour envisager l'introduction de ces motifs dans des applications biomédicales. Par ailleurs, le groupe de Rowlands a montré que la réaction du 4-lithio-[2.2]PCP **3** avec le disulfure de di-*tert*-butyle conduisait au sulfure de *tert*-butyle et de [2.2]PCP **5**, avec un rendement de 66 % (**Schéma 21bc**).[45] Le groupe de Pelter a également réussi à introduire un groupement phénylsulfanyle sur le squelette du [2.2]PCP en utilisant le benzènethiosulfonate de *S*-phényle comme réactif de sulfanylation.[46]

Le groupe de Hu a rapporté la synthèse de [2.2]PCP sulfures au travers d'une lithiation *ortho*-dirigée par un groupement oxazolinyle (**Schéma 22**).[47] Le point de départ est un mélange 1:1 des deux diastéréoisomères de la [2.2]PCP oxazoline **7**, qui ne diffèrent que par leur chiralité plane. Ce précurseur

[41] Kane, V. V; Gerdes, A.; Grahn, W.; Ernst, L.; Dix, I.; Jones, P. G.; Hopf, H. Tetrahedron Lett. **2001**, *42*, 373.
[42] Ernst, L.; Wittkowski, L. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1653.
[43] Jones, P. G.; Ernst, L.; Dix, I.; Wittkowski, L. *Acta. Cryst.* **2000,** *56*, 239.
[44] Michalík, M. ; Poliak, P.; Lukeš, V. *Acta. Chimica. Slovaca.* **2016**, *9*, 6.
[45] Hitchcock, P. B.; Rowlands, G. J.; Seacome, R. J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3873.
[46] Marchand, A.; Maxwell, A.; Mootoo, B.; Pelter, A.; Reid, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7331.
[47] Hou, X.-L.; Wu, X.-W.; Dai, L.-X.; Cao, B.-X.; Sun, J. *Chem. Commun.* **2000**, 1195.

a été obtenu à partir de l'acide carboxylique [2.2]PCP **6**, avec un rendement global de 93 %. La métallation du composé **7** à l'aide de *n*-BuLi en présence de TMEDA, suivie d'un traitement avec le disulfure de diphényle, a permis d'isoler trois produits dérivés du [2.2]PCP. Deux d'entre eux, les composés (*S*,R_P)-**8a** et (*S*,S_P)-**8b** sont issus de la réaction d'*ortho*-lithiation envisagée. Ils ont été obtenus avec des rendements respectifs de 28 % et de 19 %. En revanche, le composé (2*R*,*S*,S_P)-**9**, isolé avec un rendement de 12 %, résulte d'une métallation compétitive sur le pont du [2.2]PCP. Ces trois ligands-*N*,*S* se sont révélés être des catalyseurs efficaces pour l'alkylation allylique assistée par des sels de palladium, avec le malonate de diméthyle comme nucléophile. La meilleure induction asymétrique (ee de 94 %) a été obtenue avec le sulfure (2*R*,*S*,S_P)-**9**.

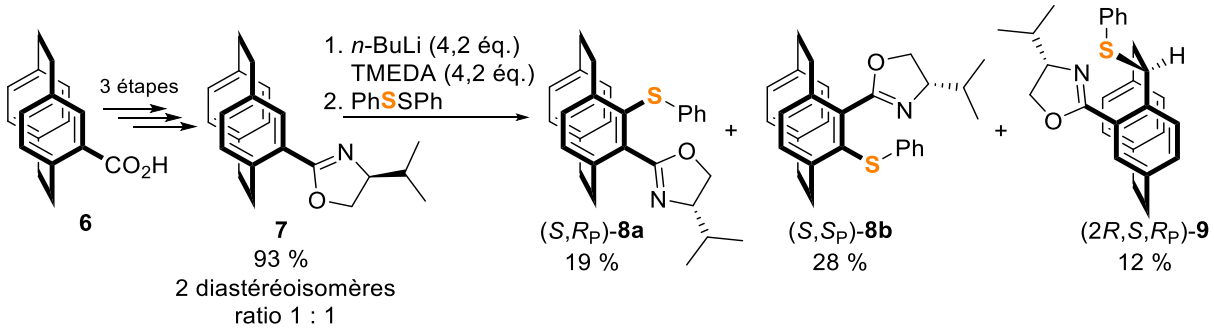


Schéma 22

Bräse *et al*. ont également étudié la lithiation en position *ortho* du [2.2]PCP **10**, portant un groupement *N*,*N*-diméthylaminométhyle (R^1 = H, **Schéma 23**).[48] La métallation à l'aide de *s*-BuLi, suivie d'un traitement avec du disulfure de diméthyle, a permis d'obtenir le méthylsulfanyl [2.2]PCP **12**, mais avec un faible rendement de 26 %. Une lithiation compétitive sur le pont du [2.2]PCP a également été observée, conduisant au sulfure **13**. Ce composé est majoritaire et a été isolé avec un rendement de 41 %. Il est important de noter que l'utilisation du groupement *N*,*N*-diméthylaminoéthyle, à partir du précurseur **11** (R^1 = Me), a permis d'effectuer la métallation en position *pseudo-ortho*, donnant accès au sulfure de [2.2]PCP **15**, avec un rendement correct de 57 %.

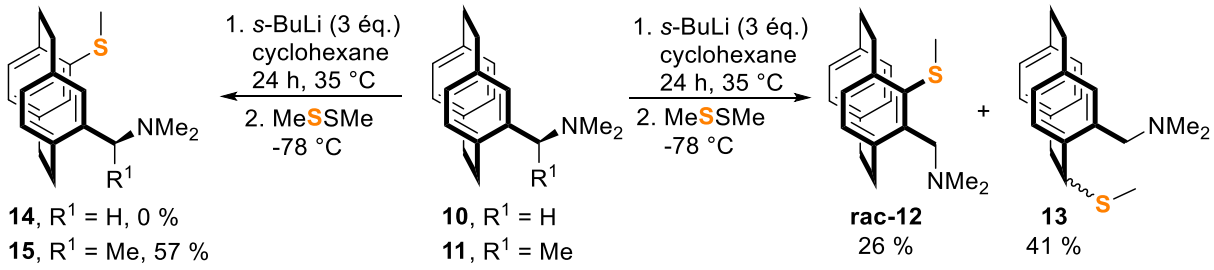


Schéma 23

[48] Enders, M.; Friedmann, C. J.; Plessow, P. N.; Bihlmeier, A.; Nieger, M.; Klopper, W.; Bräse, S. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4793.

Comme l'a démontré le groupe de Peter, le substituant *N,N*-diméthylsulfonamide peut également être utilisé comme groupement *ortho*-directeur (**Schéma 24**).[49] Le [2.2]PCP sulfonamide **16** a été synthétisé en deux étapes à partir du 4-bromo-[2.2]PCP **2**. La métallation a été réalisée à l'aide de la combinaison *n*-BuLi/TMEDA, suivie d'un traitement avec le soufre élémentaire (S_8). La réduction du produit brut à l'aide de $LiAlH_4$ a permis d'obtenir le [2.2]PCP-4,5-dithiol **17**, avec un rendement faible de 26 %. Le traitement subséquent avec le dichlorure de soufre (SCl_2) a conduit au trisulfure de [2.2]PCP **18**, qui a été isolé avec un rendement de 73 %. Les propriétés électrochimiques du composé **18** ont ensuite été étudiées et ont révélé un faible potentiel rédox. L'oxydation mono-électronique du composé **18** à l'aide de l'hexafluorophosphate de nitrosonium ($NOPF_6$) a conduit à la formation du radical cation **19**, caractérisé par une couleur bleu foncé intense.

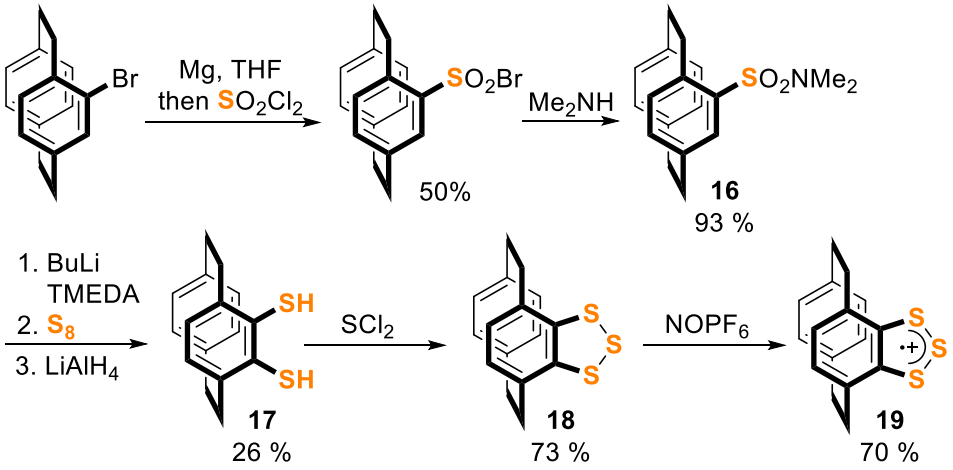


Schéma 24

Le groupe de Pelter a également mis en évidence un processus d'*ortho*-lithiation dirigée par un amide tertiaire, permettant d'obtenir une sélectivité accrue, ainsi qu'un rendement plus élevé (**Schéma 25**).[50] La réaction du [2.2]PCP-4-carboxamide énantiopur (*R*)-**20** avec un mélange *t*-BuLi/TMEDA, suivie du piégage de l'espèce lithée transitoire par le benzènethiosulfonate de *S*-phényle, a permis d'obtenir le sulfure de [2.2]PCP (*S*)-**21** avec un rendement remarquable de 92 %.

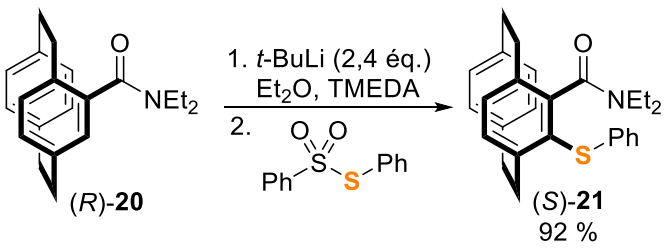


Schéma 25

[49] Ogawa, S.; Nakajo, S.; Muraoka, H.; Kawai, Y.; Sato, R. *J. Sulfur Chem.* **2009**, *30*, 293.
[50] Pelter, A.; Mootoo, B.; Maxwell, A.; Reid, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8391.

Rowlands et ses collaborateurs ont également montré que l'*ortho*-lithiation du sulfoxyde de *t*-butyle **22** était possible à l'aide de *n*-BuLi (2 équiv.) dans le THF à une température de 0 °C (**Schéma 26**).[45] Dans ces conditions, la réaction avec le disulfure de diphényle a permis l'introduction régiosélective d'une fonction sulfure, conduisant au composé [2.2]PCP **23**, portant deux substituants soufrés différents, avec un rendement de 59 %.

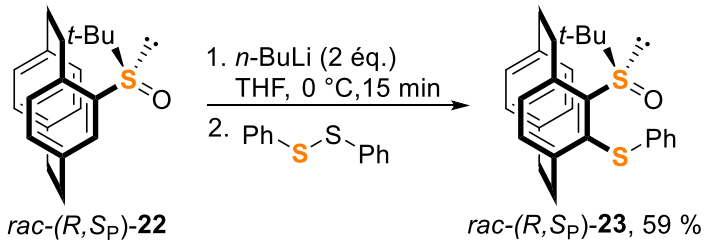


Schéma 26

VII.2.2.a. Par réaction de substitution électrophile aromatique

Le groupe de Menichetti a rapporté la sulfénylation du 4-hydroxy-[2.2]PCP **24** à l'aide du chlorure de phtalimidesulfényle PhtNSCl (**Schéma 27**).[51] En utilisant une quantité stœchiométrique de ce réactif, la réaction de S_EAr a conduit à un mélange 3:2 des isomères *ortho*- et *para*-[2.2]PCP *N*-sulfanylphthalimides **25** and **26** (réaction a). Une meilleure sélectivité a été observée en utilisant 2,2 équivalents de PhtNSCl (réaction b). Dans ce cas, le [2.2]PCP bis-sulfénamide **27** a été isolé avec un excellent rendement de 82 %. En présence de NEt_3, le composé **25**, possédant une fonction hydroxy et sulfanyl en position *ortho* a ensuite été converti en *ortho*-thioquinone correspondante (réaction c). Cet intermédiaire a ensuite réagi facilement selon une réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse. En présence de cyclopentadiène (réaction d) et de l'éther d'éthyle et de vinyle (réaction e) comme diénophiles, la cycloaddition a conduit à la formation des hétérocycles **28** et **29**, fusionnés au squelette [2.2]PCP, avec des rendements respectifs de 92 % et de 86 %. Les deux produits ont été obtenus sous forme d'un régio- et stéréoisomère.

[51] Menichetti, S.; Faggi, C.; Lamanna, G.; Marrocchi, A.; Minuti, L.; Taticchi, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5626.

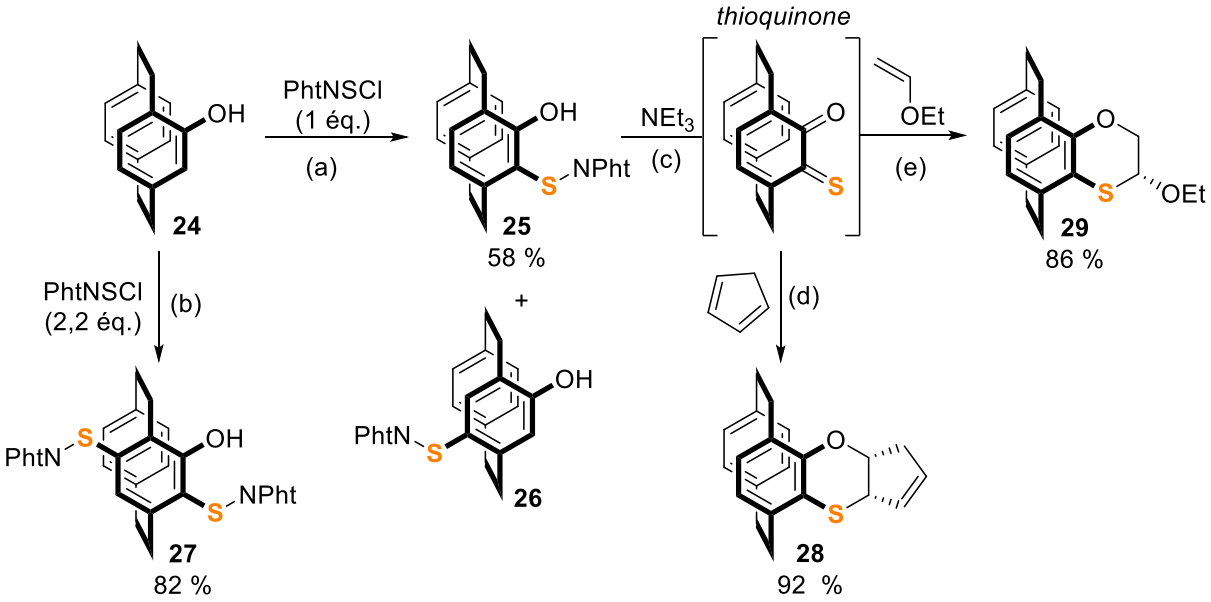


Schéma 27

Notre groupe a rapporté une synthèse monotope du [2.2]PCP sulfanyl ester **32** à partir du [2.2]PCP parent (**Schéma 28**).[52] L'étape clé repose sur une réaction de S_EAr, médiée par le sel de sulfonium **30**. Ce sel est généré *in situ* par la réaction d'un sulfoxyde symétrique, qui porte deux groupements $CH_2CH_2CO_2Et$, avec l'anhydride triflique (Tf_2O). Le [2.2]PCP sulfonium **31** est ensuite traité par la triéthylamine pour initier une réaction de fragmentation. Elle conduit à la libération d'acrylate de méthyle et à la formation du [2.2]PCP sulfanyl ester **32** avec un excellent rendement de 75 %. La présence du groupement ester dans ce sulfure permet d'effectuer une réaction de rétro-Michael en présence de *t*-BuOK, menant à la formation du thiolate de potassium correspondant ([2.2]PCP-SK). Cet anion peut ensuite être S-alkylé pour fournir les [2.2]PCP sulfures **33–35**, ou bien protoné pour générer le [2.2]PCP-4-thiol **1**. Actuellement, cette méthode constitue l'approche la plus efficace et la plus directe pour la synthèse du [2.2]PCP thiol **1**, avec un rendement global de 67 % à partir du [2.2]PCP hydrocarbure. En outre, une HPLC semi-préparative sur une échelle de 1,3 g (colonne Chiralpak Daicel IA) a été utilisée pour séparer les deux énantiomères du [2.2]PCP sulfanyl ester **32**, permettant ainsi d'accéder à des échantillons énantiopurs du thiol [2.2]PCP **1**.[53]

[52] Lohier, J.-F.; Foucoin, F.; Jaffres, P.-A.; Garcia, J. I.; Sopkova-de Oliveira Santos, J.; Perrio, S.; Metzner, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1271.
[53] Beqa, L.; Deschamps, D.; Perrio, S.; Gaumont, A.-C.; Knoppe, S.; Bürgi, T. *J. Phys. Chem. C.* **2013**, *117*, 21619.

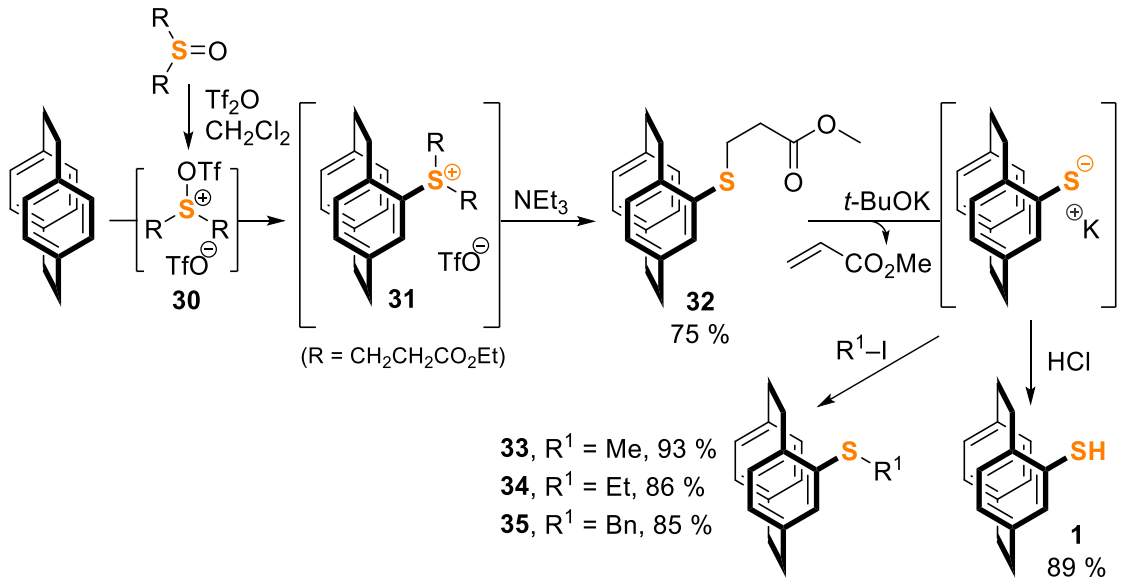


Schéma 28

Notre groupe est également parvenu à réaliser le dédoublement du [2.2]PCP-thiol **1** racémique, en utilisant le chlorure d'acide dérivé de la *N*-phtaloyl-(S)-isoleucine comme auxiliaire chiral (**Schéma 29**).[54] Après séparation des thiolesters **36** diastéréoisomères par deux cristallisations fractionnées suivies d'une chromatographie sur colonne, et d'une déprotection à l'aide de $LiAlH_4$, il a été possible d'isoler les deux énantiomères du [2.2]PCP thiol **1**. Ce procédé a fourni ces composés avec un rendement global d'environ 40 %, et une pureté énantiomérique élevée (ee > 93 %).

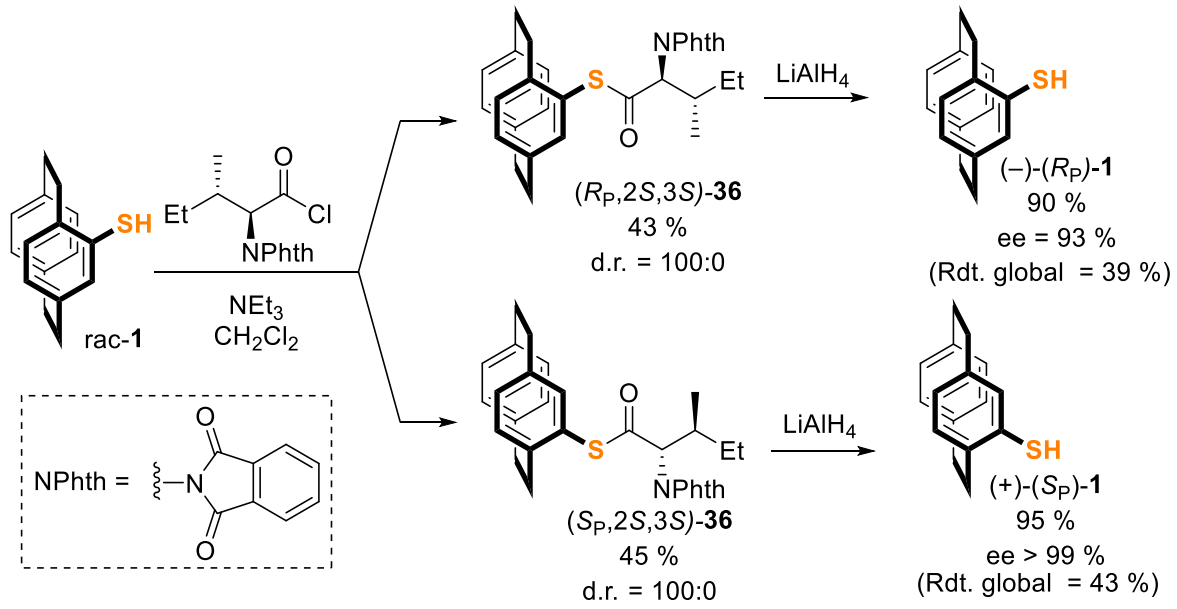


Schéma 29

Dans le cadre d'un projet collaboratif avec le groupe de Bürgi, nous avons étudié l'échange de ligands entre le cluster d'or $Au_{38}(SCH_2CH_2Ph)_{24}$ et l'énantiomère (R_P) du [2.2]PCP-4-thiol **1**.[53] La

[54] Vincent, A.; Deschamps, D.; Martzel, T.; Lohier, J.-F.; Richards, C. J.; Gaumont, A.-C.; Perrio, S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3961.

substitution a eu lieu sur plusieurs sites distincts. Cependant, un seul régioisomère a pu être isolé par HPLC. Ce composé s'est révélé stable à température ambiante. En revanche, à une température élevée de 80 °C, un processus dynamique a été observé, impliquant la migration du thiolate vers d'autres sites au sein du cluster.

Très récemment, en 2025, Yu et Zhou ont mis au point une méthodologie originale permettant d'introduire sur une structure [2.2]PCP un groupement butylsulfanyle, fonctionnalisé en position terminale par une fonction phosphorée (**Schéma 30**).[55] Cette stratégie repose sur la réaction du sel de [2.2]PCP thiolanium **37** avec des oxydes de phosphine secondaire en présence de *t*-BuOK. Ces conditions basiques permettent de générer le nucléophile phosphoré et d'accéder aux [2.2]PCP phosphorosulfurés **38** avec de très bons rendements (jusqu'à 96 %). Ces composés se sont révélés être des ligands-*P*,*S* efficaces dans des réactions de couplage croisés de type Suzuki et Sonogashira.

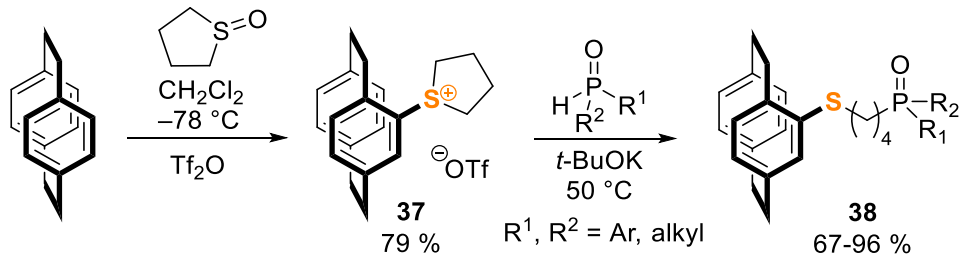


Schéma 30

En 2021, le groupe de Miura a décrit la réaction de trifluorométhylsulfanylation de l'hydrocarbure [2.2]PCP, dans des conditions d'organocatalyse avec le sulfure de triptycène Trip–SMe (5 mol%) (**Schéma 31**).[56] Cette transformation s'effectue dans des conditions douces, à l'aide du réactif commercial **39** à base de SCF_3 et dérivé de la saccharine, en présence de TfOH. Le mécanisme clé implique la formation de l'intermédiaire sulfonium hautement électrophile **40**, qui permet d'améliorer de manière significative l'efficacité de transfert du groupe SCF_3. Dans ces conditions, le 4-trifluorométhylsulfanyl [2.2]PCP **41** a été isolé avec un rendement de 74 %.

[55] Li, M., Ma, J., Wang, L., Wu, K., Zhou, Y.-G., & Yu, Z. *J. Org. Chem.* **2025**, *90*, 9593–9607.
[56] Kurose, R.; Nishii, Y.; Miura, M. Org. Lett. **2021**, *23*, 2380.

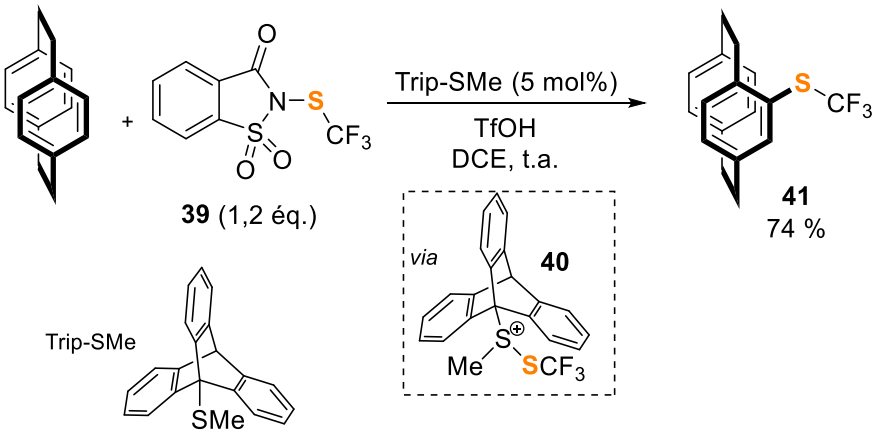


Schéma 31

VII.2.2.b. Par réaction de substitution nucléophile aromatique

Le groupe de Ma a étudié la réaction du thiolate de sodium dans le DMSO avec le sel de diazonium du [2.2]PCP bromé énantiopur (S_P)-**42**, conduisant au phénylsulfanyl [2.2]PCP correspondant (S_P)-**43** avec un rendement de 53 % (**Schéma 32**). Ce processus s'est déroulé avec rétention de configuration. Les auteurs ont proposé un mécanisme radicalaire, impliquant la rupture homolytique de la liaison C(sp^2)–N. Par ailleurs, le thiocyanato [2.2]paracyclophane **44** a été préparé dans l'acétonitrile, avec un rendement de 60 %, en utilisant le thiocyanate de potassium comme source soufrée. Cependant, une racémisation totale a été observée. Elle a été interprétée par la formation d'un ion bromonium ponté intermédiaire.

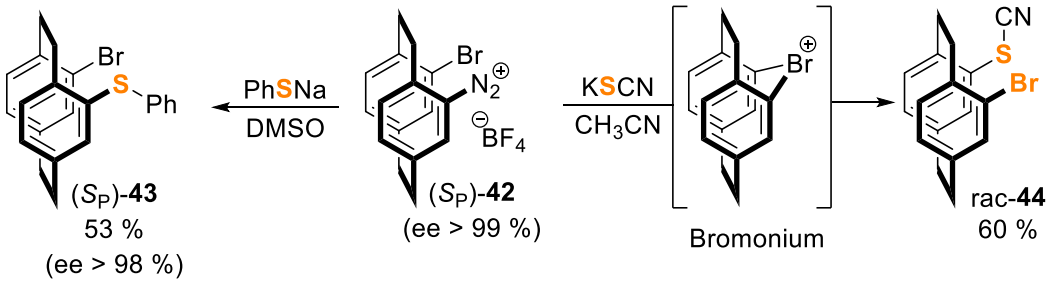


Schéma 32

Les [2.2]PCPs polyfluorés suscitent un vif intérêt en raison de leurs applications potentielles dans les revêtements.[57] La présence d'atomes de fluor permet d'améliorer à la fois la stabilité thermique et la résistance aux UV, tout en conférant une faible constante diélectrique. Le groupe de Dolbier s'est intéressé à la réaction de S_NAr entre le benzenethiolate de sodium et le perfluoro[2.2]paracyclophane **45** (**Schéma 33**).[58] Avec une quantité stœchiométrique de cet anion soufré, le contrôle de la réaction de monosubstitution s'est avéré difficile. Le dérivé prépondérant **46**, isolé avec un rendement de 30 %, possède deux groupements phénylsulfanyle en *para*. L'extension de

[57] Hicks, C.; Duffy, B.; Hargaden, G. C. *Org. Chem. Front.* **2014**, 1, 716.
[58] Zhang, L.; Ogawa, K.; Ghiviriga, I.; Dolbier Jr., W. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6831.

cette approche avec le benzène-1,2-dithiol est plus efficace, menant à la formation du [2.2]PCP 1,4-dithiane **47** avec un excellent rendement de 75 %.

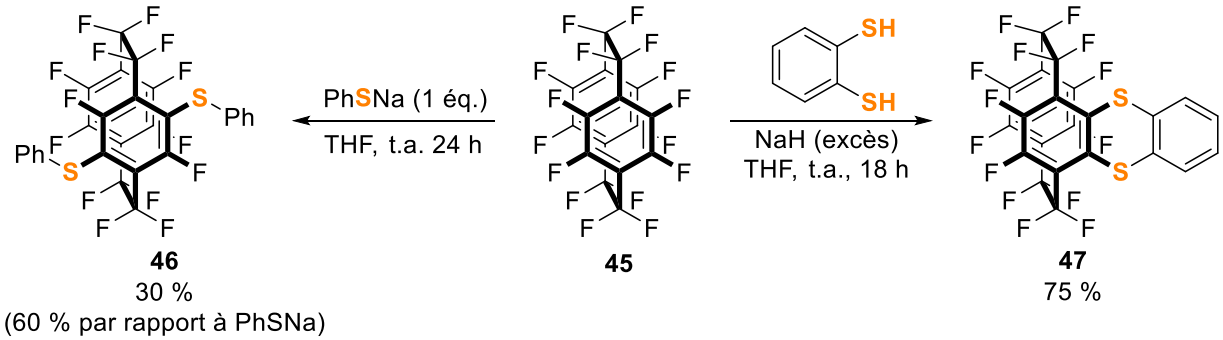


Schéma 33

L'irradiation par une lampe solaire de l'iodo-octafluoro[2.2]PCP **48**, en solution de DMF et en présence de thiolates aromatiques, a permis d'obtenir efficacement les [2.2]PCP sulfures **49a–c**, avec des rendements compris entre 70 et 91 % (**Schéma 34**). [59] Les auteurs ont proposé un mécanisme de substitution aromatique radicalo-nucléophile ($S_{RN}1$) pour cette réaction.

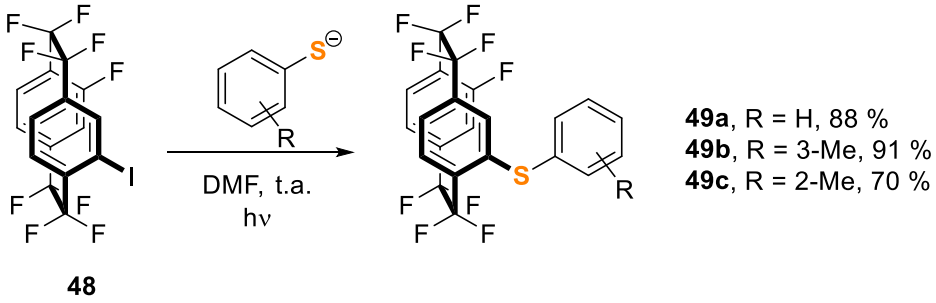


Schéma 34

Le groupe de Hopf a eu recours au réarrangement de Newman-Kwart, afin de convertir le 4-hydroxy-[2.2]PCP **24** en [2.2]PCP-4-thiol **1** (**Schéma 35**).[41] Le *N,N*-diméthyl-*O*-aryl thiocarbamate **50**, préparé par traitement du précuseur **24** avec le chlorure de *N,N*-diméthylthiocarbamoyle, a été chauffé à une température de 208 °C dans Ph_2O pendant 50 heures. Cette réaction de substitution nucléophile intramoléculaire (en *ipso*) a conduit au *N,N*-diméthyl-*S*-aryl thiocarbamate **51**, avec un rendement de modéré de 55 %. Deux sous-produits issus de l'ouverture du cycle ont également été isolés, probablement en raison des conditions dures requises pour le réarrangement (durée relativement longue et température élevée). Après réduction par $LiAlH_4$, le [2.2]PCP-4-thiol **1** attendu a été isolé avec un excellent rendement de 96 %.

[59] Wu, K.; Dolbier Jr., W. R.; Battiste, M. A.; Zhai, Y. *Mendeleev Communications.* **2006**, 146.

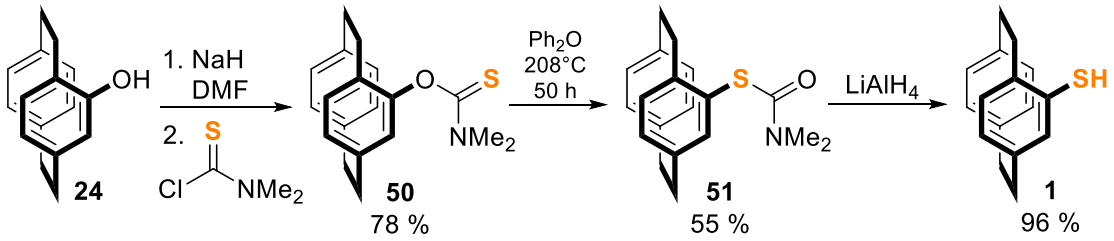


Schéma 35

VII.2.2.c. Par couplage organométallique

Le groupe de Bräse a développé une synthèse pallado-catalysée du [2.2]PCP-4-thiol **54** protégé par le groupement silylé TIPS, à partir des halogéno [2.2]PCP **52** et **2** ou du [2.2]PCP triflate énantiopur (*R*)-**53** (**Schéma 36**).[60] Cette transformation est basée sur l'utilisation du triisopropylsilyl thiol TIPS-SH en présence d'un système catalytique composé de $Pd(OAc)_2$ et de PPh_3. La déprotection ultérieure du composé **54** (issu de l'énantiomère (*R*)-**53**) à l'aide de TBAF a permis l'obtention du [2.2]PCP-4-thiol **1** énantiopur. La formation de la liaison C–S s'est révélée moins efficace à partir de l'iodo [2.2]PCP **55**, substitué en *ortho* par le motif carbamate de diéthyle.[61] Le composé cible **56** a été formé avec un rendement décevant de 38 %, avec des conditions légèrement modifiées en utilisant le palladium tétrakis $Pd(Ph_3)_4$ comme catalyseur.

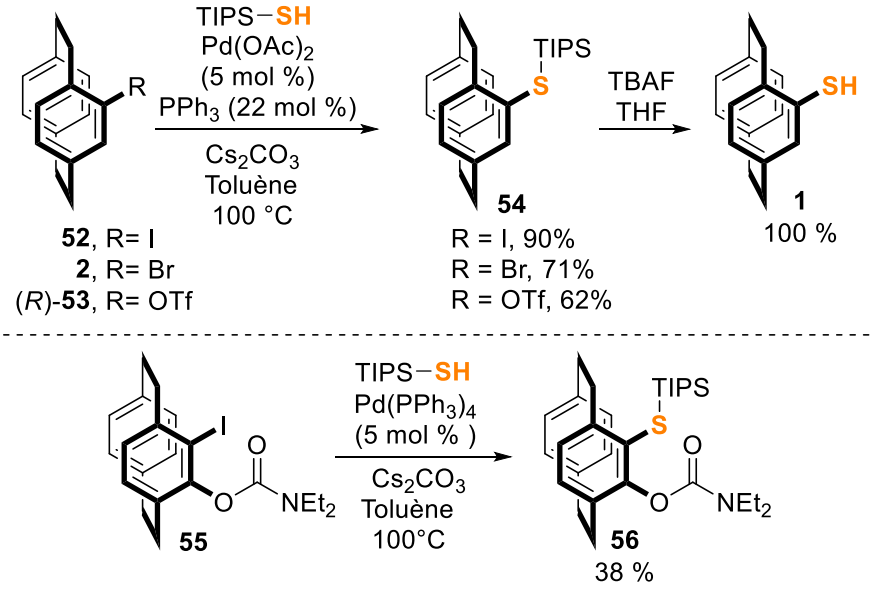


Schéma 36

Le groupe de Rowlands a également étendu les réactions de couplage C–S métallocatalysées, en faisant réagir le pyridine-4-thiol avec le 4-bromo-[2.2]PCP **2** (Schéma 37). En présence du système catalytique $Pd(OAc)_2/PCy_3$, le 4-pyridylsulfanyl [2.2]PCP **58a** a été isolé avec un rendement de 46 %. Dans des conditions similaires, la réaction entre le pyridine-4-sulfinate de sodium et le [2.2]PCP **57**

[60] Kreis, M.; Bräse, S. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 313.
[61] Kreis, M.; Nieger, M.; Brase, S. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2171.

dibromé en *pseudo-para* a permis d'obtenir le composé bromo pyridylsulfanyl [2.2]PCP **58b**, avec un rendement plus modeste de 20 %.[62]

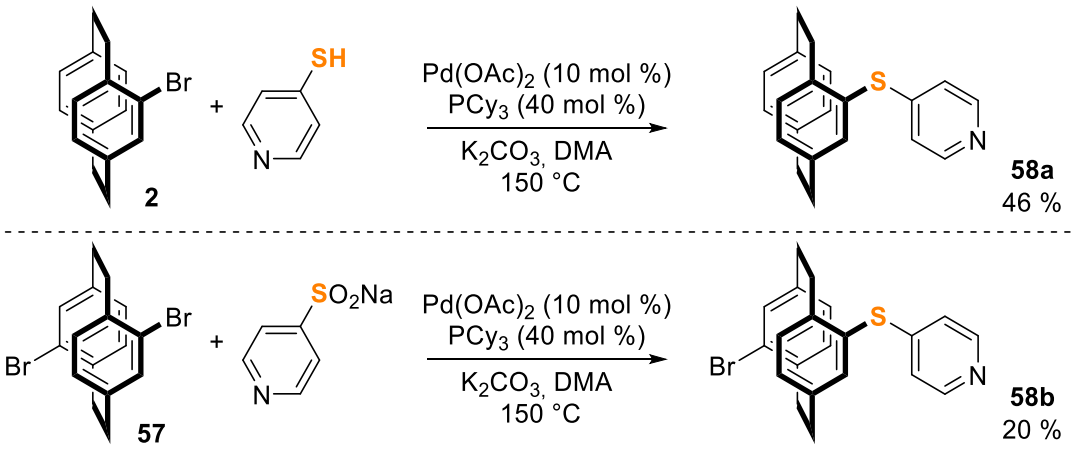


Schéma 37

VII.2.2.d. Par réduction d'un sulfoxyde

Le sulfoxyde de *tert*-butyle et de [2.2]PCP (S_P,R_S)-**22** a été réduit en sulfure (S_P)-**5** avec un rendement modéré de 41 %, en présence d'un large excès de trichlorosilane et de triéthylamine (**Schéma 38**).[63] L'échange du groupement *tert*-butyle par le groupement acétyle a ensuite été réalisé avec l'utilisation du chlorure d'acétyle, en présence de tribromure de bore (BBr_3). Le [2.2]PCP thioacétate ainsi obtenu a ensuite été soumis à une hydrolyse basique, conduisant au [2.2]PCP-4-thiol (S_P)-**1**, avec un faible rendement de 18 %.

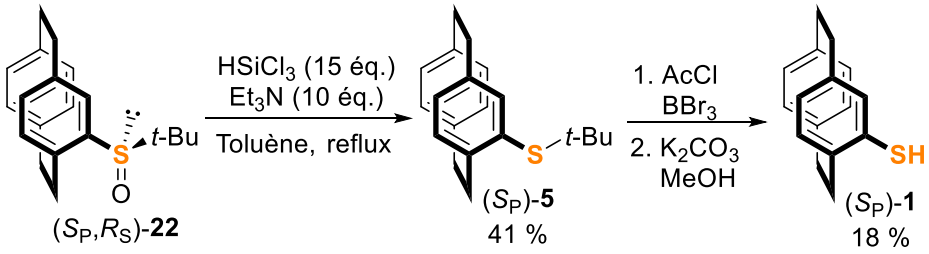


Schéma 38

Le groupe de Bräse a ensuite décrit une amélioration significative de la réduction du groupement *tert*-butylsulfinyle, en utilisant le tribromure de bore (BBr_3) en présence de 3,3-diméthylbutène comme piège de dibrome (**Schéma 39**). [64] Le thiol intermédiaire **1** n'a pas été isolé, mais a été immédiatement traité par le chlorure d'acétyle, pour former le [2.2]PCP thiolester **59** avec un excellent rendement de 94 %.

[62] Mungalpara, M. N.; Plieger, P. G.; Rowlands, G. J. Adv. Synth. Catal. **2021**, *363*, 1069.
[63] Rowlands, G. J.; Seacome, R. J. *Beilstein. J. Org. Chem.* **2009**, *5*, No. 9.
[64] Friedmann, C.; Bräse, S. *Synlett* **2010**, 774.

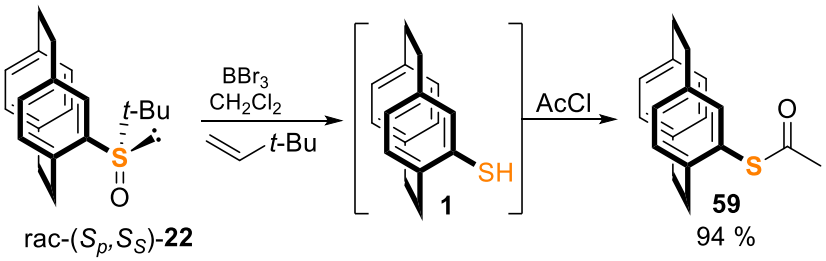


Schéma 39

VII.2.2.e. Par utilisation d'une espèce de type benzyne dérivée du [2.2]PCP

En 1966, le groupe de Cram a décrit la synthèse de l'*ortho*-hydroxy méthylsulfanyl [2.2]PCP **60**, par réaction du 4-bromo [2.2]PCP **2** avec le DMSO, en présence de l'alcoolate *t*-BuOK (**Schéma 40**).[65] Malgré un rendement faible de 10 %, cette étude a fourni la première preuve de la formation d'un intermédiaire de type aryne dans la série des [2.2]PCPs.

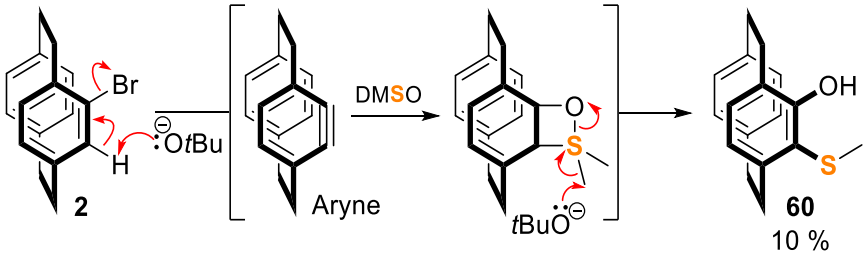


Schéma 40

Plus récemment, les groupes de Hosoya[66] et de Xu[67] ont réalisé des avancées significatives dans la synthèse de l'intermédiaire de type aryne à partir du [2.2]PCP **61** disubstitué en *ortho* par des groupements triflate (OTf) et TMS (**Schéma 41**). L'amélioration a été obtenue en traitant ce précurseur par des sources d'anions fluorure (CsF ou KF). L'aryne ainsi formé a ensuite été piégé *in situ* par des arynophiles soufrés, pour conduite à la formation du [2.2]PCP amino sulfure **62**, du [2.2]PCP **63** fusionné avec un thiophène et de la [2.2]PCP phénoxathiine **64**.[66]

[65] Cram, D. J.; Day, A. C. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1227.
[66] Taguchi, J.; Omoto, Y.; Uto, K.; Tabuchi, H.; Uekusa, H.; Niwa, T.; Hosoya, T. *Adv. Synth. Catal.* **2025**, *367*, e202400986.
[67] Zhang, X.; Zhou, Y.; Yu, Z.-X.; Tung, C.-H.; Xu, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2025**, *64*, e202420667.

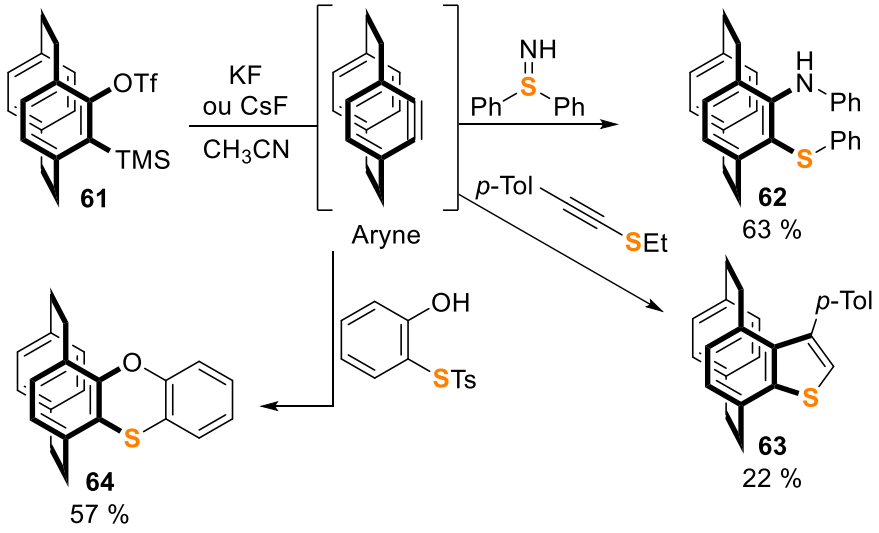


Schéma 41

VII.2.3) Sulfoxydes

La synthèse des [2.2]PCP sulfoxydes a été décrite par la formation de la liaison S–C, à partir d'organolithiens dérivés du [2.2]PCP, ou par la chimie du sulfinate [2.2]PCPSO$^-$. Une autre voie consiste à créer la liaison S–O par oxydation du [2.2]PCP sulfure correspondant.

VII.2.3.a. Par réaction d'organolithiens dérivés du [2.2]PCP

La réactivité des espèces organométalliques (réactifs nucléophiles) avec des dérivés sulfinylés énantiopurs (réactifs électrophiles) constitue une méthode bien établie pour introduire un groupe sulfinyle avec un excellent contrôle stéréochimique. Ce procédé, qui permet de créer une liaison S–O, est communément désigné sous le nom d'approche d'Andersen. Il s'agit d'une réaction de type S_N2 avec inversion de configuration au niveau du centre soufré. Les électrophiles sulfinylés énantiopurs les plus couramment utilisés sont le (–)-(*S*)-*p*-toluènesulfinate de menthyle **65** et le (*R*)-thiosulfinate d'Ellman **74** (**Schéma 42**). Ces réactifs permettent d'introduire respectivement les groupements *p*-tolylsulfinyle et *t*-butylsulfinyle. Appliquée à la série [2.2]PCP, cette chimie permet la formation de sulfoxydes diastéréoisomères énantiopurs. Cette approche de synthèse a été exploitée avec succès pour le dédoublement de quelques dérivés du [2.2]PCP racémiques.

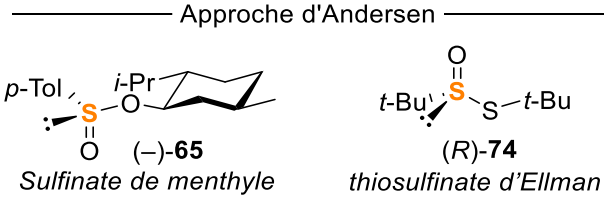


Schéma 42

VII.2.3.a.a) Sulfoxydes de *p*-tolyle

En 1991, le groupe de Reich a décrit la synthèse du [2.2]PCP *p*-tolyl sulfoxyde **66** par réaction du 4-lithio-[2.2]PCP **3** racémique, (généré par échange halogène métal en présence de *n*-BuLi à partir du 4-bromo [2.2]PCP **2**) avec le (–)-menthyl-(*S*)-*p*-toluènesulfinate **65** (**Schéma 43**).[68] Les diastéréoisomères formés, de configurations (R_P,S_S) et (S_P,S_S), ont ensuite été séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice. Ils ont été isolés avec des rendements respectifs de 33 % et de 34 %.

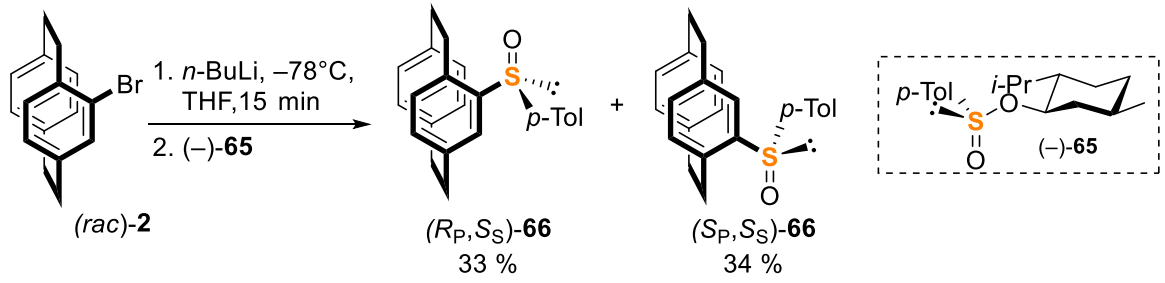


Schéma 43

Le groupe de Rowlands a ensuite décrit l'échange sulfinyle–métal par réaction du [2.2]PCP *p*-tolyl sulfoxyde énantiopur (S_P,S_S)-**66** avec l'organomagnésien EtMgBr ou le dérivé lithié *t*-BuLi (**Schéma 44**). [69,73] Le piégeage *in situ* par des électrophiles variés de l'espèce organométallique formée, a permis d'accéder à une large gamme de [2.2]PCP monosubstitués énantiopurs. Il convient toutefois de noter que l'incorporation d'un atome d'iode (avec I_2), de brome (avec Br_2) ou d'un groupement acétyle (avec AcCl) n'a pas été possible par cette approche. L'ensemble de ces travaux a été résumé dans une courte revue publiée en 2008.[70]

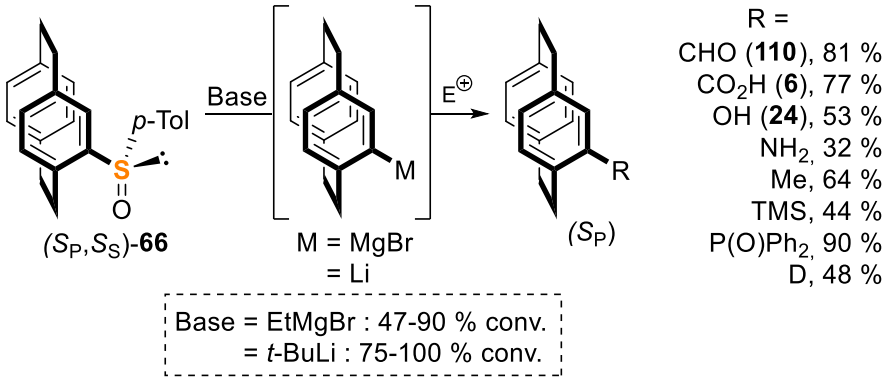


Schéma 44

La réaction du [2.2]PCP sulfoxyde (R_P,S_S)-**67** bromé en *pseudo-ortho* avec un excès de *t*-BuLi a conduit au 4,12-dilithio-[2.2]PCP, par le biais d'un double échange sulfinyle-lithium et brome-lithium

[68] Reich, H. J.; Yelm, K. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5672.
[69] Hitchcock, P. B.; Rowlands, G. J.; Parmar, R. *Chem. Commun.* **2005**, 4219.
[70] Rowlands, G. J. *Org. Biomol. Chem*. **2008**, *6*, 1527.

(**Schéma 45**). Ce [2.2]PCP dianion a ensuite été piégé efficacement par divers électrophiles, incluant notamment le DMF, une chlorophosphine, le 1,2-diiodoéthane et le dioxyde de carbone CO_2. Les dérivés [2.2]PCP *pseudo-ortho* disubstitués (R_P)-**68-71** ont été isolés avec de bons rendements. [71,72,75]

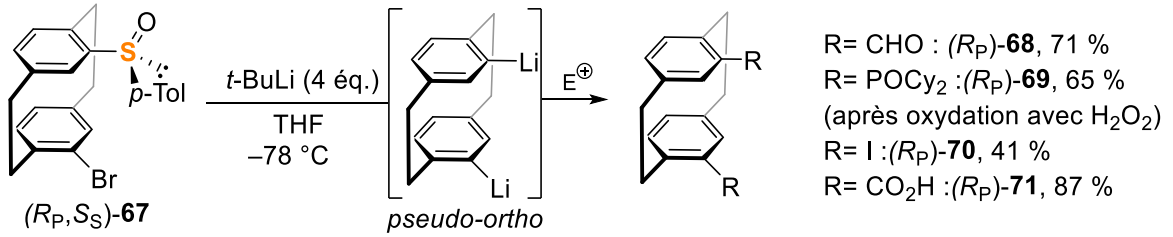


Schéma 45

Rowlands et ses collaborateurs ont également montré que la présence d'un groupement *p*-tolylsulfinyle sur un squelette [2.2]PCP permettait de contrôler très efficacement la régiosélectivité en position *pseudo-gem* d'une réaction de substitution électrophile aromatique (**Schéma 46**).[73] Ainsi, le traitement du [2.2]PCP sulfoxyde (S_P,S_S)-**66** par le dibrome en présence de fer a permis d'obtenir le bromo *p*-tolylsulfinyle [2.2]PCP (R_P,S_S)-**72** avec un rendement de 57 %. La synthèse du diastéréoisomère (S_P,S_S)-**72** a été réalisée avec un rendement plus faible, de 35 %. Une dérivatisation ultérieure, impliquant un échange brome–métal sélectif, s'est révélée difficile à mettre au point. Seule l'utilisation du magnésiate d'Oshima (*i*-PrBu$_2$MgLi) a permis de réaliser l'opération souhaitée. La méthylation *in situ* avec l'iodométhane (MeI) a conduit au [2.2]PCP disubstitué (S_P,S_S)-**73** avec un rendement de 48 %. Il est à noter que la formation du [2.2]PCP parent a été également observée (rendement de 20 %).

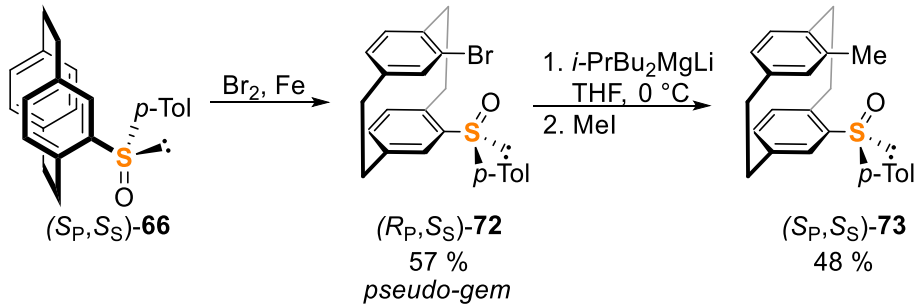


Schéma 46

VII.2.3.a.b) Sulfoxydes de *t*-butyle

Le groupe de Rowlands a également appliqué l'approche d'Andersen avec le thiosulfinate d'Ellman énantiopur (*R*)-**74** comme source sulfurée électrophile (**Schéma 47**).[45] Les deux diastéréoisomères du [2.2]PCP *t*-butyl sulfoxyde **22** ont été formés dans un ratio de 1,4:1 (séparable par chromatographie sur gel silice) avec un rendement global de 72 %. La réaction d'*ortho*-lithiation du

[71] Morisaki, Y.; Hifumi, R.; Lin, L.; Inoshita, K. ; Chujo, Y. *Polym. Chem.* **2012**, *3*, 2727.
[72] Henderson, W. R.; Fagnani, D. E.; Grolms, J.; Abboud, K. A.; Castellano, R. K. *Helv. Chim. Acta.* **2019**, *102*, e1900047.
[73] Parmar, R.; Coles, M. P.; Hitchcock, P. B.; Rowlands, G. J. *Synthesis.* **2010**, *24*, 4177.

[2.2] PCP sulfoxyde (R_P,R_S)-**22** en présence de *n*-BuLi, suivie du piégeage du [2.2]PCP organolithien formé avec divers électrophiles, a permis d'accéder à une librairie de dérivés énantiopurs du [2.2]PCP *ortho*-substitués **23** avec des rendements satisfaisants.[45,68]

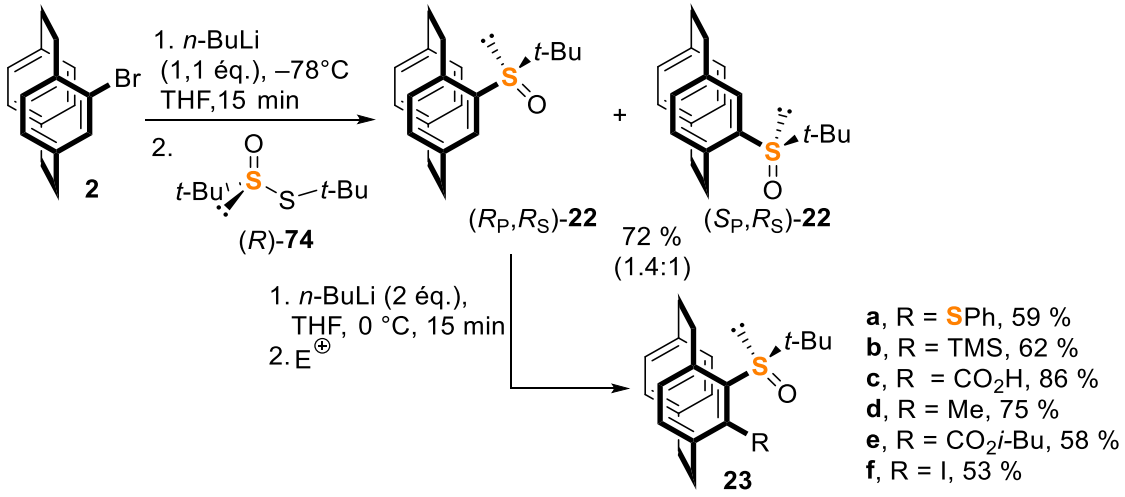


Schéma 47

Rowlands a également décrit la première synthèse d'un benzothiazole à chiralité plane énantiomériquement enrichi à partir du [2.2]PCP *t*-butyl sulfoxyde **22** précédemment obtenu (**Schéma 48**).[63] Après une réaction d'*ortho*-lithiation en présence de *n*-BuLi, le lithio [2.2]PCP formé a été traité *in situ* par l'azoture de tosyle. L'azo [2.2]PCP résultant a ensuite été réduit *in situ* pour conduire à l'amino [2.2]PCP (R_P,R_S)-**75** avec un bon rendement de 66 %. La réduction du centre soufré en sulfure de *t*-Bu a ensuite été réalisée en présence de trichlorosilane ($HSiCl_3$). Enfin, une cyclisation en présence d'acide chlorhydrique concentré, de paraformaldéhyde et de pyridine a conduit à la formation du [2.2]PCP (R_P)-**76** fusionné avec l'hétérocycle benzothiazole. Le rendement pour la séquence depuis l'étape de réduction de la fonction sulfoxyde en sulfure est de 11 %.

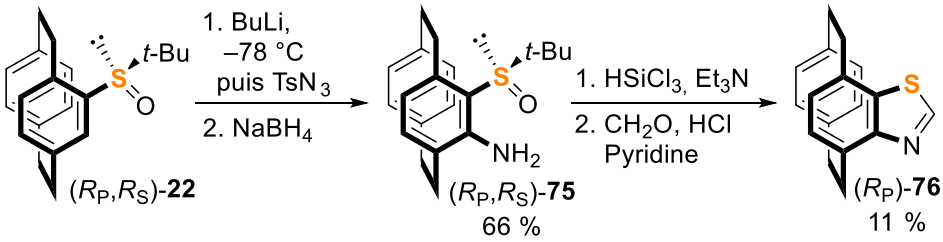


Schéma 48

Le groupe d'Enders a également décrit une réaction de mono-lithiation sélective du 4,12-dibromo [2.2]PCP, **77** en présence de *n*-BuLi (**Schéma 49**). La réaction subséquente avec le thiosulfinate d'Ellman énantiopur (*S*)-**74** a donné lieu au mélange des deux *t*-butylsulfinyl [2.2]PCP bromés (S_P,R_S)-

78 et (R_P,R_S)-**78**, mais avec de faibles rendements respectifs de 20 % et de 18 %.[74] Morisaki et Chujo ont décrit la réaction apparentée avec le (–)-(*S*)-*p*-toluènesulfinate de menthyle (–)-**65**. Un rendement plus élevé a alors été observé (rendements de 39 % environ pour chaque diastéréoisomère).[75]

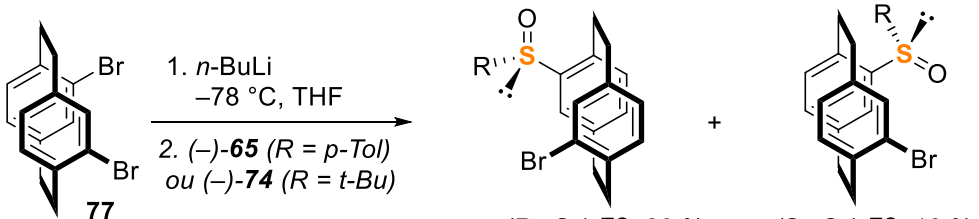


Schéma 49

VII.2.3.b. Par réaction d'oxydation

Le groupe de Rowlands a mentionné une diastéréosélectivité totale lors de l'oxydation du [2.2]PCP *t*-butyl sulfure **5** avec le *m*-CPBA (**Schéma 50**).[45] En revanche, notre groupe a observé des diastéréosélectivités plus faibles lors de l'oxydation des [2.2]PCP sulfures **32–35** portant des chaînes alkyles plus petites (Me, Et, Bn, $CH_2CH_2CO_2Me$).[52] Cette différence a été attribuée aux conformations **A** et **B** , privilégiées selon la taille du substituant alkyle. Pour le thioéther encombré **5**, le groupement *t*-butyle serait orienté perpendiculairement au cycle aromatique du [2.2]PCP (conformère **A**). Pour les plus petits groupements alkyles (**32**–**35**), le substituant se situerait dans le plan de l'arène, du côté opposé à l'arche CH_2CH_2 (conformère **B**).

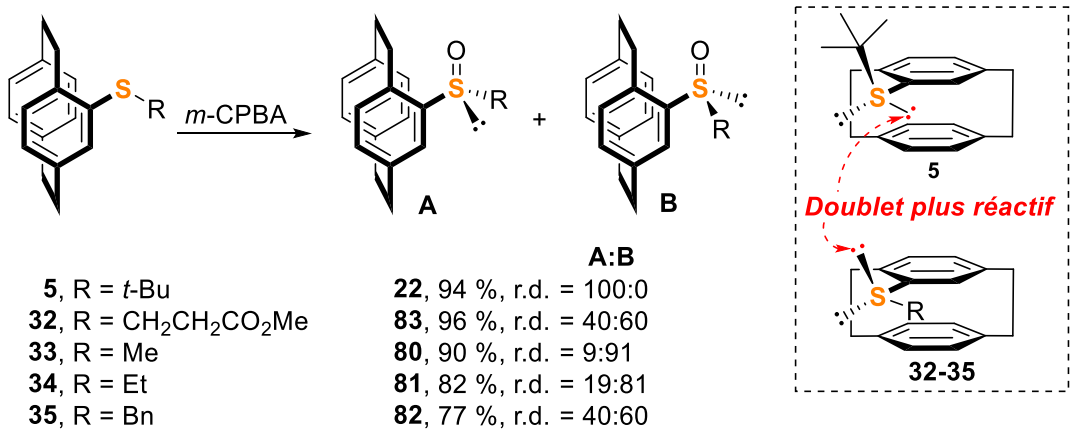


Schéma 50

VII.2.3.c. Par la chimie de l'ion sulfénate [2.2]PCP-SO$^-$

Notre groupe a montré que le [2.2]PCP sulfinyl ester **83** était un précurseur de choix pour la synthèse d'autres [2.2]PCP sulfoxydes, par le biais de la chimie de l'anion sulfénate [2.2]PCP-SO$^-$

[74] Enders, D.; Ludwig, M.; Raabe, G. *Chirality* **2012**, *24*, 215.
[75] Morisaki, Y.; Hifumi, R.; Lin, L.; Inoshita, K.; Chujo. Y. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 990.

(**Schéma 51**).[52] Dans ce cas, la liaison C–S est créée à partir d'un nucléophile soufré et d'un électrophile carboné (à noter que les polarités sont inversées par rapport à l'approche d'Andersen abordée précédemment). Le traitement du [2.2]PCP sulfinylé **83** à basse température par une solution de *t*-BuOK dans le THF, initie une réaction de rétro-Michael. Elle conduit à la libération conjointe du sulfinate de potassium [2.2]PCP-SOK et d'acrylate de méthyle. Le piégeage *in situ* de cet anion avec des halogénures d'alkyle (S-réaction) a permis d'accéder aux [2.2]PCP sulfoxydes **80**–**82**. Une diastéréosélectivité totale en faveur des [2.2]PCP sulfinylés de stéréochimie (S_P,S_S)* a été observée. Un modèle d'induction asymétrique avec un transfert de la chiralité plane du [2.2]PCP vers le centre sulfuré a été proposé ; il s'appuie sur des calculs théoriques et l'implication du conformère mentionné sur le **Schéma 51**. La *S*-alkylation se produit préférentiellement sur le doublet non liant de l'atome de soufre le plus accessible, orienté à l'opposé de la face supérieure du [2.2]PCP. Le [2.2]PCP sulfénate a été aussi engagé dans une réaction d'arylation pallado-catalysée. Ainsi, notre groupe a décrit que cet intermédiaire pouvait être formé par la pyrolyse du [2.2]PCP *t*-butyl sulfoxyde **22** en présence d'une base inorganique (K_3PO_4). [76] La réaction implique alors la formation de l'acide sulfénique [2.2]PCP–SOH accompagnée de la libération d'isobutène, suivie d'une réaction acido-basique. La liaison S–C est ensuite créée par un couplage organométallique, en présence du système catalytique $Pd_2(dba)_3$/Xantphos. En utilisant l'iodobenzène comme agent arylant, le phénylsulfinyl [2.2]PCP **84** a été isolé avec un rendement de 91 %. La diastéréosélectivité n'est pas totale, contrairement aux réactions d'alkylation précédentes. Un mélange de deux diastéréoisomères dans un rapport de 3:1 a été obtenu.

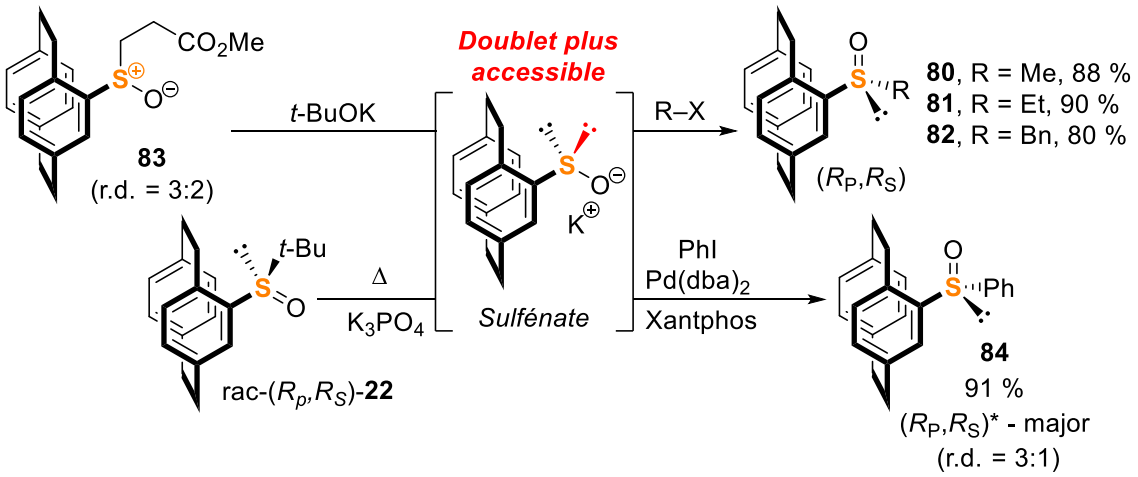


Schéma 51

[76] Gelat, F.; Lohier, J.-F.; Gaumont, A.-C.; Perrio, S. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2011.

VII.2.4) Sulfones

Le groupe de Reich a rapporté l'oxydation du diastéréoisomère (R_P,S_S) du [2.2]PCP *p*-tolyl sulfoxyde **66** par le *m*-CPBA, conduisant à la formation de la [2.2]PCP sulfone énantiopure (*R*)-**85** (**Schéma 52**). Le traitement de ce composé par le dibrome en présence de fer a ensuite fourni le tosyl [2.2]PCP bromé (*R*)-**86** (réaction sur la position *pseudo-gem*) avec un bon rendement de 78 %.[68] Ce résultat a été interprété par la combinaison de l'effet électroattracteur du groupe sulfonyle et de l'effet *trans*-annulaire au sein de la structure [2.2]PCP (cf Schéma 25 pour la réaction analogue avec un sulfoxyde).

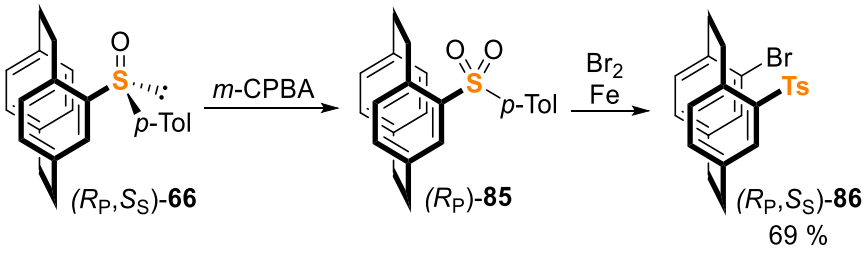


Schéma 52

Par ailleurs, Yu et Xu ont utilisé une approche singulière à partir de l'aryne dérivé du [2.2]PCP pour préparer la [2.2]PCP *p*-tolyl sulfone **85** avec un rendement de 82 %. La source sulfurée est alors le sel de sodium de l'acide *p*-toluènesulfinique (**Schéma 53**).[67]

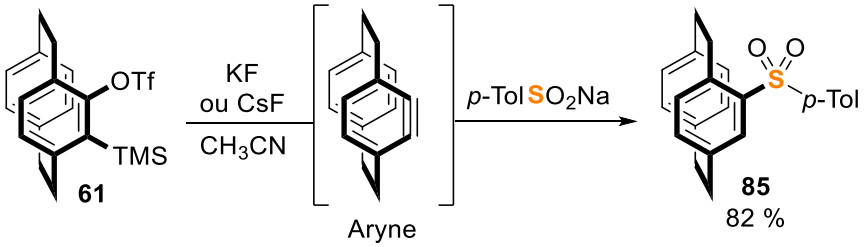


Schéma 53

Notre groupe a rapporté la double oxydation du sulfure de propargyle **86** dérivé du [2.2]PCP en présence de *m*-CPBA (**Schéma 54**).[77] Ce précurseur avait été obtenu préalablement avec un rendement de 59 % par substitution nucléophile entre le [2.2]PCP-4-thiol **1** et le mésylate acétylénique approprié. La [2.2]PCP sulfone a été ensuite isomérisée en allényl sulfone **87**, avec un rendement de 73 %, en présence d'une quantité catalytique de triéthylamine. La réaction du cumulène **87** avec la phényl vinyl sulfone, dans des conditions d'organocatalyse avec l'*o*-toluènesulfinate de sodium (5 mol %), a permis d'obtenir la [2.2]PCP sulfone fonctionnalisée **88** et comportant un centre stéréogène quaternaire avec un rendement de 62 %.

[77] Martzel, T.; Lohier, J.-F.; Gaumont, A.-C.; Briere, J.-F.; Perrio, S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 96.

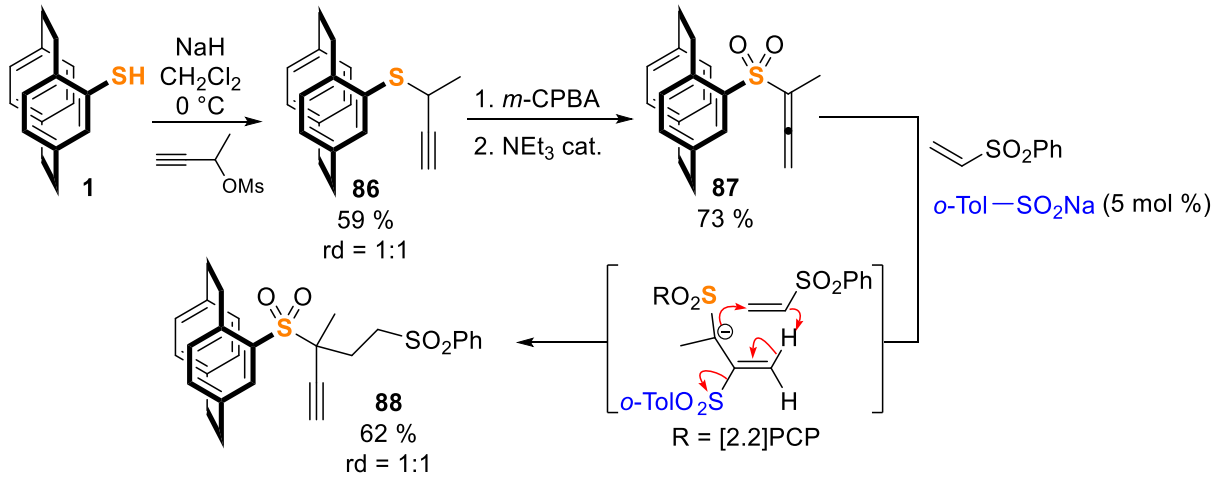


Schéma 54

Nous avons également démontré que le sel de sodium du [2.2]PCP-4-thiol **1** pouvait être converti facilement en sulfinate correspondant **89** à chiralité plane (rendement de 80 %) par une réaction de double oxydation, à basse température, en présence d'une *N*-sulfonyl oxaziridine dérivée du benzaldéhyde (2 éq.) (**Schéma 55**). Cet anion a ensuite été *S*-alkylé en présence l'iodure d'éthyle, dans des conditions de transfert de phase, pour former l'éthylsulfonyl [2.2]PCP **90** avec un rendement de 38 %.

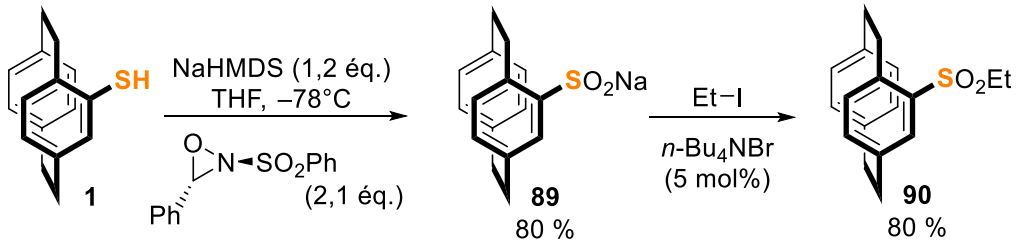


Schéma 55

VII.2.5) Dérivés d'acides sulfoniques

L'un des premiers exemples de réaction de S_EAr en série [2.2]PCP décrit dans la bibliographie a été une réaction de sulfonation utilisant le trioxyde de soufre ou l'acide sulfurique concentré. Le groupe de Cerfontain a montré que le 1,4-dioxane pouvait agir comme modérateur de réaction, permettant la synthèse sélective de l'acide [2.2]PCP sulfonique **91**, ou de l'anhydride disulfonique **92** (**Schéma 56**).[78,79] En présence de 1,2 équivalent de 1,4-dioxane, seul l'acide monosulfonique **91** a été obtenu. Le rendement est excellent, de 98 %. En l'absence de cet additif, l'acide sulfonique **91** est formé avec seulement 10 % de rendement. Le produit majoritaire étant alors l'anhydride disulfonique **92**. La formation de **92** a été améliorée en augmentant la quantité de trioxyde de soufre à 4 équivalents

[78] van Lindert, H. C. A.; Koeberg-Telder, A.; Cerfontain, H. *Recl. des Trav. Chim. des Pays-Bas* **1992**, *111*, 379.
[79] De Ridder, D. J. A.; Goubitz, K.; Fontijn, M.; Capkova, P.; Dova, E.; Schenk, H. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci.* **2001**, *B57*, 780.

(conditions a, rendement de 87 %) ou en utilisant 6 équivalents d'acide chlorosulfurique (conditions b, rendement de 97 %).[80] Par ailleurs, le traitement avec l'acide sulfurique concentré a conduit à l'isomère *pseudo-gem* de l'acide [2.2]PCP disulfonique **94**, avec un rendement de 83 %. Par ailleurs, la réaction de l'anhydride sulfonique **92** avec des amines primaires, en présence de P_2O_5, a fourni les [2.2]PCP disulfonimides **93** avec des rendements modérés (32–56 %).

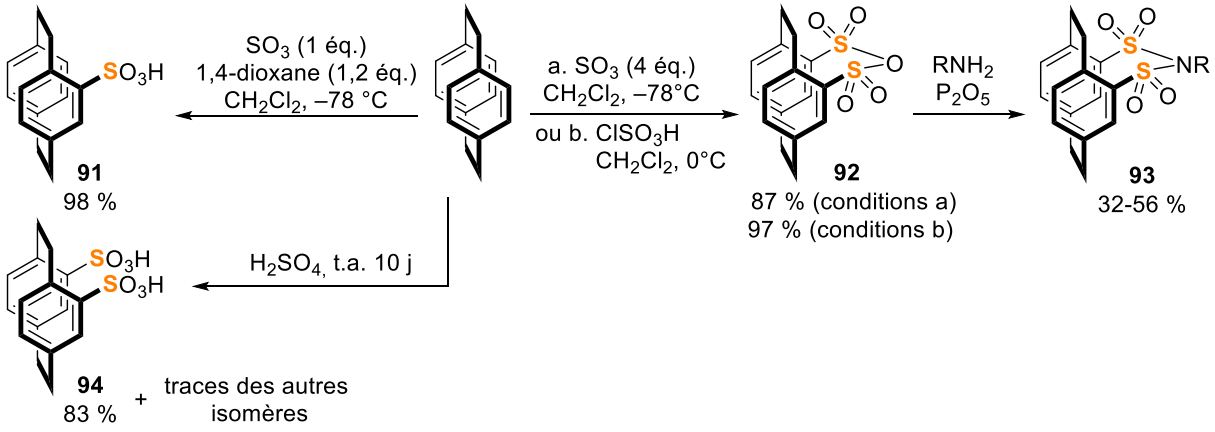


Schéma 56

L'ouverture de cycle de l'anhydride disulfonique **92** a été réalisée à l'aide de potasse (KOH), suivie du traitement par le pentachlorure de phosphore (PCl_5) pour conduire à la formation du bis-chlorure de sulfonyle **95** dérivé du [2.2]PCP, dans lequel les substituants sont en *pseudo-gem* (**Schéma 57**).[81] La réduction subséquente par le dichlorure d'étain ($SnCl_2$) a permis d'accéder au [2.2]PCP-4,13-dithiol **95** avec un rendement modéré de 46 %. Cet intermédiaire a ensuite été utilisé pour la synthèse des dérivés dithia- (**97**) et trithiaphane (**98**). En présence d'un catalyseur à base de ruthénium, le *pseudo-gem* bis-chlorure de sulfonyle **95** a été converti en son isomère *pseudo-méta* **99**. Cette transposition est supposée passer par l'ouverture radicalaire du pont CH_2CH_2 suivie d'une réorganisation rotationnelle.

[80] van Lindert, H. C. A.; van Doorn, J. A.; Bakker, B. H.; Cerfontain, H. *Recl. des Trav. Chim. des Pays-Bas* **1996**, *115*, 167.
[81] Christoph, H.; Grunenberg, J.; Hopf, H.; Dix, I.; Jones, P. G.; Scholtissek, M.; Maier, G. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5604.

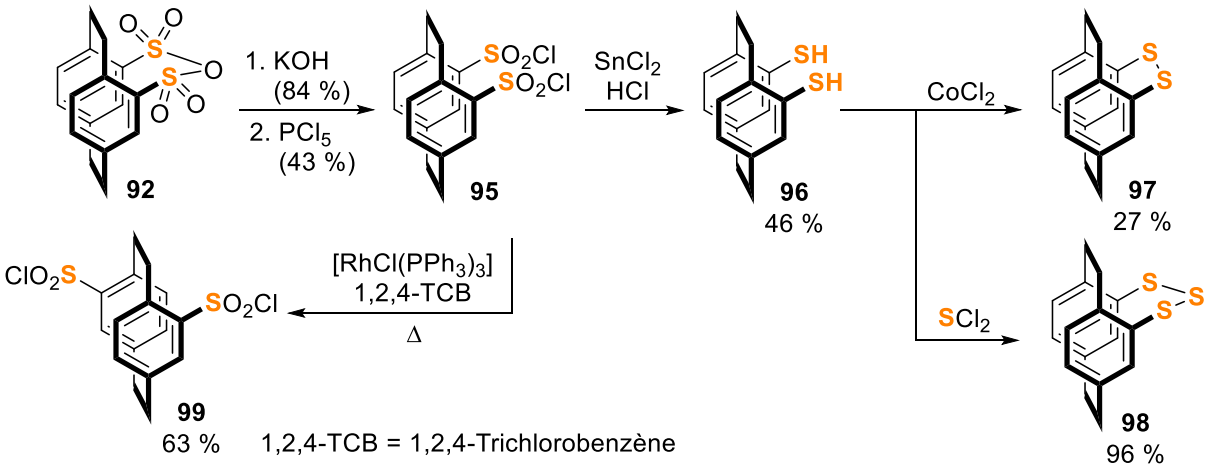


Schéma 57

En 2004, le groupe de Braddock a décrit que le [2.2]PCP *bis*-acétate **100**, dérivé du 4,12-dihydroxy [2.2]PCP (PHANOL), pouvait subir une réaction de double chlorosulfonation régiosélective en présence d'acide chlorosulfinique (**Schéma 58**).[82] Le [2.2]PCP tétrasubstitué **101** résultant a ensuite été chauffé dans le DMF à une température de 60 °C, en présence de *N*,*N*-diéthylamine pour conduire à la formation du [2.2]PCP *bis*-sulfonamide **102**, avec un rendement global de 16 %. Ce composé a ensuite été évalué comme organocatalyseur en tant que donneur de liaisons hydrogène dans les réactions de Diels–Alder et d'ouverture d'époxydes. Cependant, son activité catalytique s'est avérée modérée.

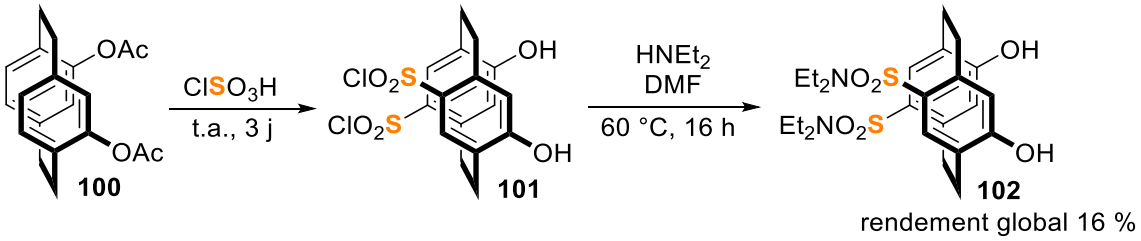


Schéma 58

Enfin, le groupe d'Enders a publié la conversion des [2.2]PCP *t*-butyl sulfures énantiopurs (R_P)-**103a-c**, portant chacun un groupement encombrant en position *pseudo-ortho*, en acides sulfoniques correspondants (R_P)-**104a–c** (**Schéma 59**).[74] Cette méthodologie repose sur la déprotection du motif *t*-butylsulfanyle (AcCl, BBr_3, puis KOH), suivie de l'oxydation du thiolate correspondant en présence de dioxygène.

[82] Braddock, D. C.; MacGilp, I. D.; Perry, B. G. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1117.

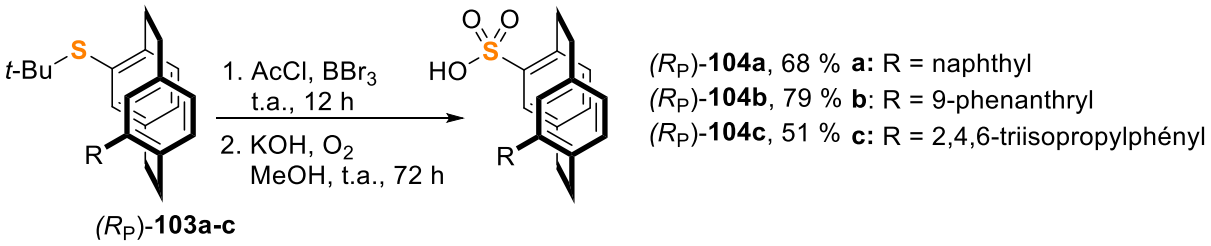


Schéma 59

VII.2.6) Autres fonctions

Le groupe de Zheng a conçu l'isothiourée à chiralité plane **106**, fusionnée avec un [2.2]PCP, pour l'utiliser comme organocatalyseur pour une réaction de fluoration énantiosélective d'acides carboxyliques avec le NFSI (**Schéma 60**).[83] Cette réaction permet d'atteindre des excès énantiomériques jusqu'à 99,5 %. Cette isothiourée a été synthétisée à partir de l'hydroxy thiourée **105**. Une première réaction de cyclisation a été conduite en présence de Br_2 et permis d'accéder à un [2.2]PCP aminothiazole. La seconde cyclisation a ensuite permis d'obtenir le catalyseur isothiourée ciblé **106**, par le biais de la formation d'un mésylate intermédiaire.

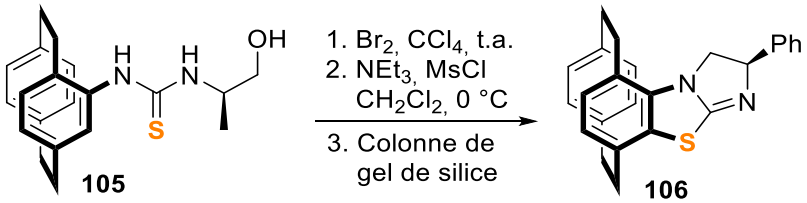


Schéma 60

Après avoir décrit la préparation et la réactivité des dérivés du [2.2]PCP du type [2.2]PCP–$S(O)_n$, nous allons nous intéresser maintenant aux composés dans lesquels l'hétéroatome est séparé du [2.2]PCP par un atome de carbone hybridé sp^3. La diversité chimique est alors plus limitée.

VII.3. Dérivés du [2.2]PCP avec des groupement C-$S(O)_nR$ (n = 0 et 2)

VII.3.1) Thiols et sulfures

La chimie des [2.2]PCP portant une fonction thiol ou sulfure en position benzylique a connu un développement relativement lent. L'approche la plus courante pour accéder à cette famille de substrats consiste à effectuer une réaction de substitution nucléophile avec déplacement d'un atome de brome. Comme le montre le **Schéma 61**, l'utilisation de la thiourée comme source sulfurée nucléophile a

[83] Yuan, S.; Liao, C.; Zheng, W.-H. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4142.

permis d'obtenir les [2.2]PCP bis-thiols isomères **107**, avec des rendements compris entre 70 et 87 %, via les sels isothiouronium correspondants.[84]

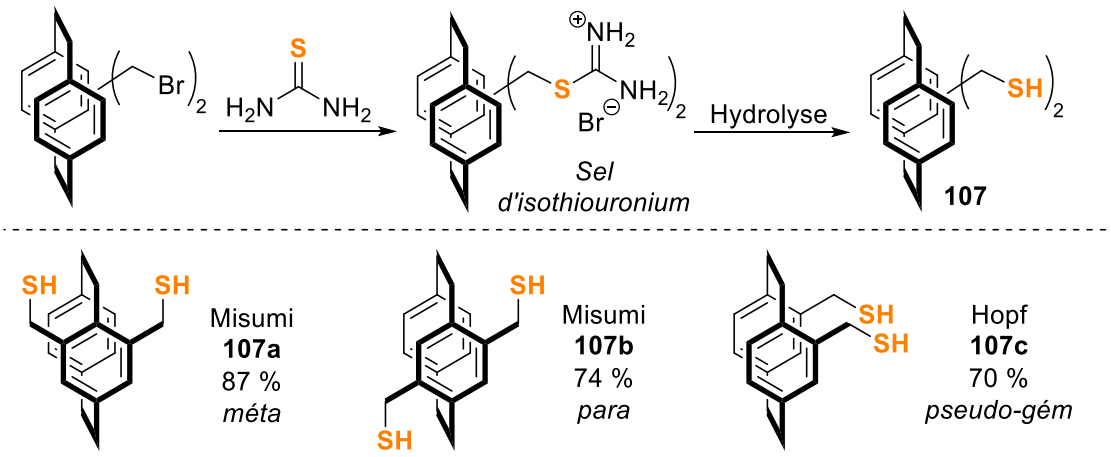


Schéma 61

Le traitement du *pseudo-gem* bis-thiol **107c** mentionné juste précédemment avec des 1,2- et 1,3-dibromoxylylènes a conduit aux [2.2]PCP bis-sulfures **108a** et **108b**, avec des rendements respectifs de 62 % et de 80 %, au travers de la formation successive de liaisons C–S de manière inter- et intramoléculaire (**Schéma 62a**).[84c] Un rendement plus faible de 32 % a été obtenu avec le dibromo arène 1,4-substitué correspondant, probablement en raison du caractère contraint des intermédiaires formés. Des [2.2]PCP sulfures ont également été préparés en inversant les groupements soufrès et bromés dans les partenaires de réaction (**Schéma 62b**). Ainsi, le bromométhyl [2.2]PCP monosubstitué (n = 1) a été converti, avec un rendement de 74 %, en [2.2]PCP sulfure de pyridyle **108c** en présence de pyridine-2-thiol (PySH).[85] La réaction du dibromométhyl [2.2]PCP *para*-substitué (n = 2) avec le 1,3-xylylènethiol a conduit au dithia [2.2]PCP **108d**, dans lequel trois noyaux benzéniques sont empilés par le biais de ponts CH_2CH_2 et CH_2SCH_2.[86] Ce composé a ensuite été transformé en hydrocarbure tridimensionnel **109** par une réaction de photodésulfuration en solution de triéthylphosphite. Dans les années 1970–1980, cette méthodologie de contraction de cycle a été largement explorée par le groupe de Misumi. Elle a permis l'obtention d'une librairie de cyclophanes multicouches.[87,88] Plus récemment, les développements se sont concentrés sur l'évaluation des interactions π *trans*-annulaires[89] dans ces

[84] (a) Higuchi, H.; Kobayashi, E.; Sakata, Y.; Misumi, S. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1731. (b) Kannen, N.; Otsubo, T.; Misumi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 3208. (c) Kannan, A.; Hopf, H.; Dix, I.; Jones, P. G.; Ernst, L. *Can. J. Chem.* **2017**, *95*, 278.

[85] Deschamps, D.; Gazzeh, H.; Bonciani, A.; Richards, C. J.; Gaumont, A.-C.; Perrio, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, *27*, e202301181.

[86] Kannen, N.; Otsubo, T.; Sakata, Y.; Misumi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 3307.

[87] Pour des exemples représentatifs des structures tricouches , voir : (a) Tatemitsu, H.; Otsubo, T.; Sakata, Y.; Misumi, S. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3059. (b) Otsubo, T.; Kitasawa, M.; Misumi, S. *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 977. (c) Otsubo, T.; Kohda, T.; Misumi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 512. (d) Machida, H.; Tatemitsu, H.; Otsubo, T.; Sakata, Y.; Misumi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 2943. (e) Higuchi, H.; Takatsu, K.; Otsubo, T.; Sakata, Y.; Misumi, S. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 671.

[88] For tetralayered structures, see: Otsubo, T.; Horita, H.; Misumi, S. *Synth. Commun.* **1976**, *6*, 591.

[89] Schneebeli, S. T.; Kamenetska, M.; Cheng, Z.; Skouta, R.; Friesner, R. A.; Venkataraman, L.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2136.

systèmes ainsi que sur la synthèse de cibles[90] spécifiquement conçues pour des applications en chimie supramoléculaire.

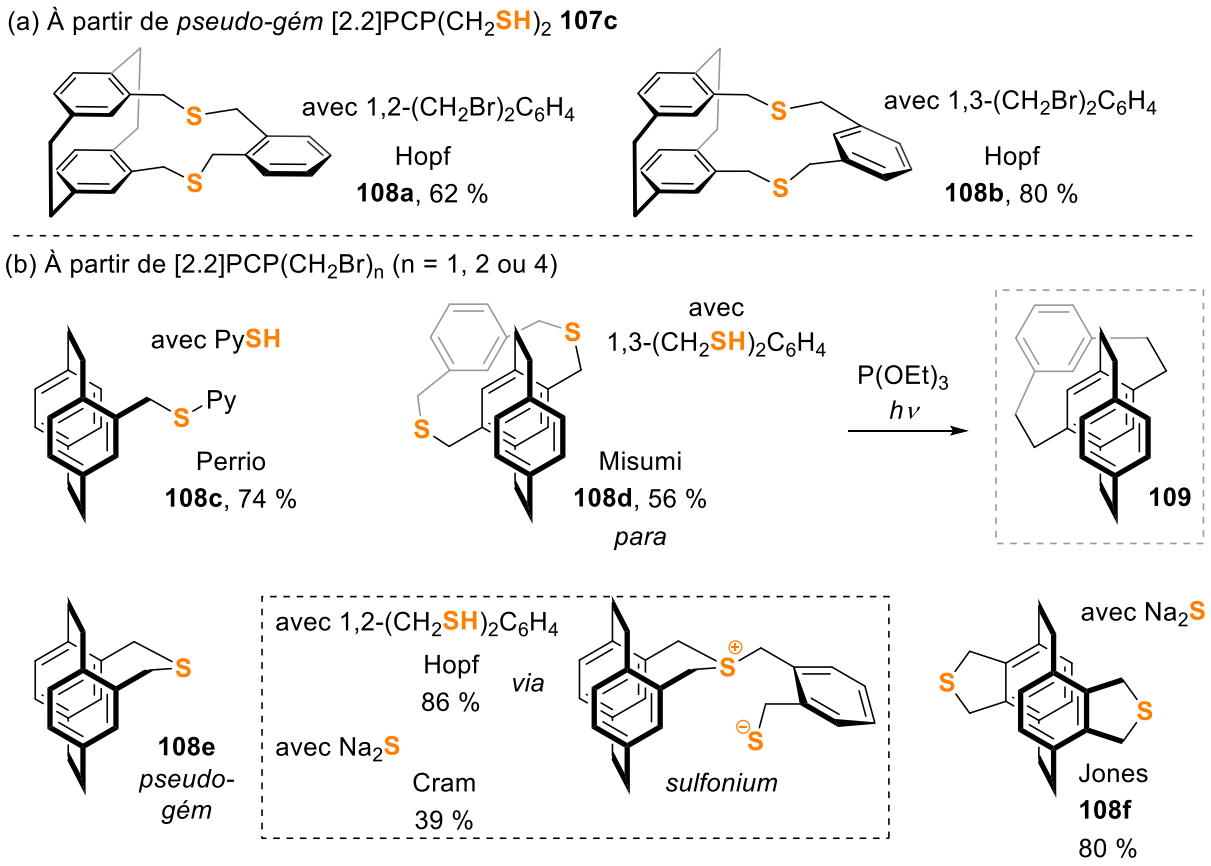


Schéma 62

Lorsque le dibromométhyl [2.2]PCP *pseudo-gem* a été soumis à l'*ortho*-xylylènedithiol, le [2.2]PCP bis-sulfure attendu n'a pas été détecté.[84c] Dans ce cas, le dithiol a réagi comme un substitut de sulfure de sodium (Na_2S), conduisant au [3.2.2]thiacyclophane triplement ponté **108e** avec un excellent rendement de 86 %. Ce résultat inattendu a été interprété par la formation transitoire d'un sel de sulfonium, favorisée par la proximité spatiale des substituants. À titre de comparaison, l'utilisation de Na_2S comme source sulfurée nucléophile plus classique a fourni le produit **108e** avec un rendement inférieur de 39 %.[91] Enfin, le sulfure de sodium s'est révélé adapté pour convertir efficacement (rendement de 80 %) un tétrabromométhyl [2.2]PCP (n = 4) en [2.2]PCP **108f** fusionné avec deux thiolanes, via des réactions homoannulaires contrôlées.[92]

Notre groupe a décrit une réaction de sulfanylation réductrice efficace, impliquant le [2.2]paracyclophane-4-carboxaldéhyde **110** et des thiols, pour conduire à la formation des [2.2]PCP

[90] Bléger, D.; Kreher, D.; Mathevet, F.; Attias, A.-J.; Arfaoui, I.; Metgé, G.; Douillard, L.; Fiorini-Debuisschert, C.; Charra, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8412.
[91] Truesdale, E. A.; Cram, D. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3974.
[92] Kannan, A.; Dix, I.; Hopf, H.; Jones, P. G. *Acta Crystallogr. Sect. E* **2005**, *61*, o3562.

thioéthers **111** (**Schéma 63**).[93] Ce procédé est médié par $BF_3{\cdot}OEt_2$ en tant qu'acide de Lewis et le triéthylsilane comme agent réducteur (conditions a). La combinaison acide de Brønstedt/réducteur impliquant le système acide trifluoroacétique/$BH_3{\cdot}THF$ constitue une alternative (conditions b). L'extension de la méthodologie au [2.2]PCP acétylé a permis de développer une version diastéréosélective de la méthodologie. Les [2.2]PCP sulfures ont alors été obtenus avec des rendements compris entre 79 % et 85 %, et des ratios diastéréoisomériques allant jusqu'à 93:7.

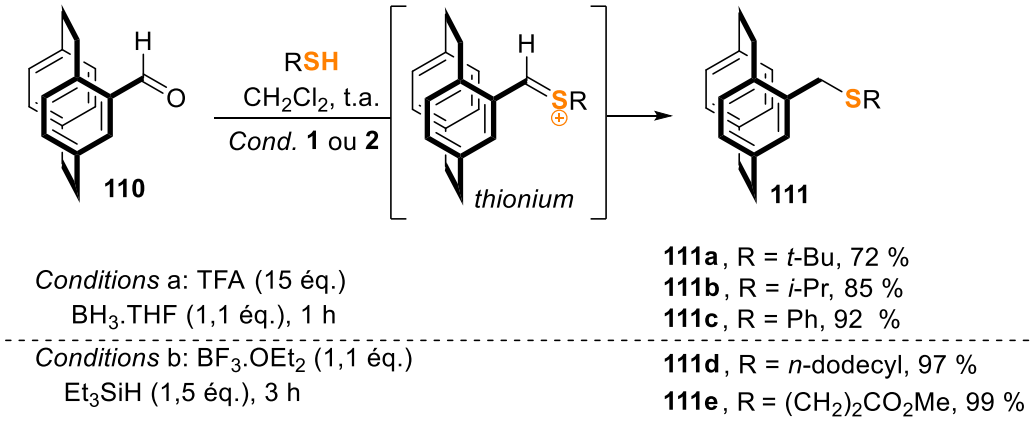


Schéma 63

La diversité moléculaire a été accrue à partir du [2.2]PCP sulfanyl ester **111e**, en exploitant une réaction de rétro-Michael initiée par une base, générant le thiolate de potassium [2.2]PCP-CH_2-SK (**Schéma 64**). Le piégeage de cette espèce avec l'iodure de méthyle a conduit au méthylsulfanyl [2.2]PCP **111f** avec un rendement de 79 %, tandis que le thiol **112** a été isolé avec une efficacité similaire par acidification avec une solution d'HCl aqueux. Un dédoublement particulièrement efficace par CLHP sur support chiral a également été développé en utilisant une colonne Chiralpak IA. Il a permis d'isoler les deux énantiomères du [2.2]PCP sulfanyl ester **111e** avec une pureté énantiomérique élevée (ee > 99 %). L'application de la séquence rétro-Michael/acidification à chaque échantillon a permis d'obtenir les deux énantiomères du [2.2]PCP thiol **112** sous des formes énantiopures.

[93] Deschamps, D.; Lohier, J.-F.; Richards, C. J.; Gaumont, A.-C.; Perrio, S. *J. Org. Chem.* **2021** *86*, 507.

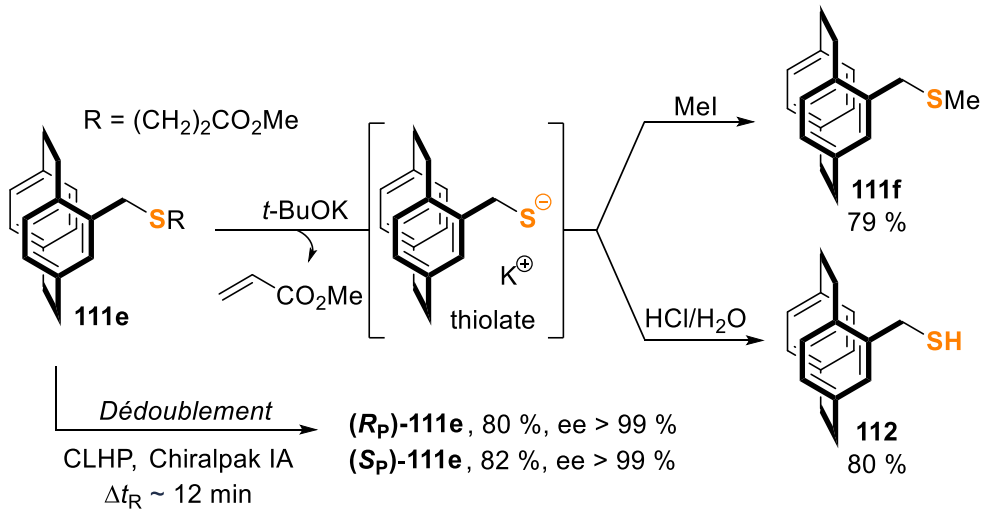


Schéma 64

La réactivité des [2.2]PCP sulfures **111** avec diverses sources de palladium (PdL_2, L = TFA, OAc, OPiv, Cl, Br) a été étudiée par notre groupe (**Schéma 65**).[85] De manière inattendue, la perte du groupement SR (R = Py, Ph, *n*-dodécyl, Me) et l'incorporation d'un ligand L du palladium, sur la position benzylique latérale du [2.2]PCP, ont été observées pour la plupart des substrats testés (**Schéma 65a**). Une réactivité distincte a été mise en évidence avec le *t*-butylsulfanyl [2.2]PCP **111a** (R = t-Bu) en présence de $Pd(OAc)_2$ (**Schéma 65b**). Une réaction de C(sp^2)–H activation en *ortho* s'est produite. Après un échange de ligand avec le sel Na(hfacac), elle a permis d'isoler le [2.2]PCP *SC*-palladacycle à chiralité plane **113**, de manière efficace et hautement diastéréosélective (rendement de 83 %, un seul diastéréoisomère).

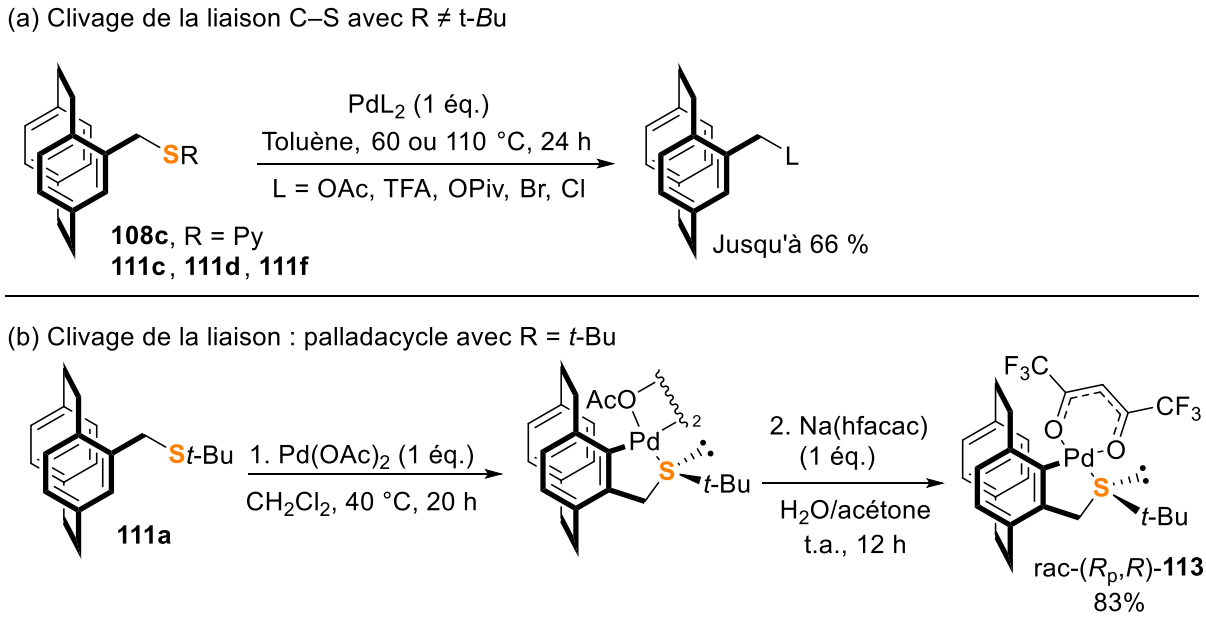


Schéma 65

VII.3.2) Sulfones

De manière surprenante, aucun exemple de [2.2]PCP sulfoxyde n'a été décrit dans cette série. Un seul cas de sulfones a été mentionné à notre connaissance. Ainsi, Hopf et collaborateurs ont décrit la double oxydation des centres sulfurés du *pseudo-gem* [2.2]PCP *bis*-sulfure **108b** avec un excès de *m*-CPBA (4,8 éq.) pour conduire à la formation de la [2.2]PCP *bis*-sulfone **114** avec un rendement excellent de 90 % (**Schéma 66**).[84c]

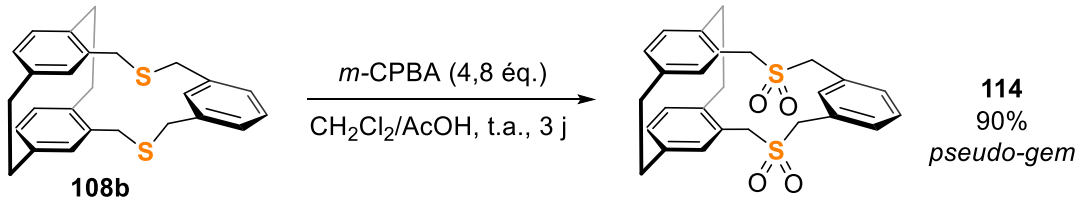


Schéma 66

VII.3.3) Dithiocarbonates

Le groupe de Bräse a également réussi à incorporer un atome de soufre en position benzylique d'un [2.2]PCP par le biais d'un réarrangement de Schönberg, réalisée dans des conditions réactionnelles douces (**Schéma 67**).[94] À titre d'exemple, l'alcool primaire **115** dérivé du [2.2]PCP a été déprotoné à l'aide d'hydrure de sodium NaH. La réaction du [2.2]PCP alcoolate avec le disulfure de carbone (CS_2), suivie d'une réaction de *S*-alkylation avec l'iodométhane (MeI), a permis de former le [2.2]PCP *S,O*-dithiocarbonate **116**. Le traitement de composé sur gel de silice dans une solution de *n*-hexane, à température ambiante, a ensuite provoqué la réaction d'isomérisation thione-thiol. Le [2.2]PCP *S,S'*-dithiocarbonate **117** a été isolé avec un rendement global excellent de 78 %. Les auteurs ont proposé un mécanisme de type S_N1, avec la formation d'un carbocation intermédiaire stabilisé par résonance. Cette hypothèse s'appuie sur les diastéréosélectivités observées lors d'études supplémentaires à partir d'alcools secondaires dérivés du [2.2]PCP.

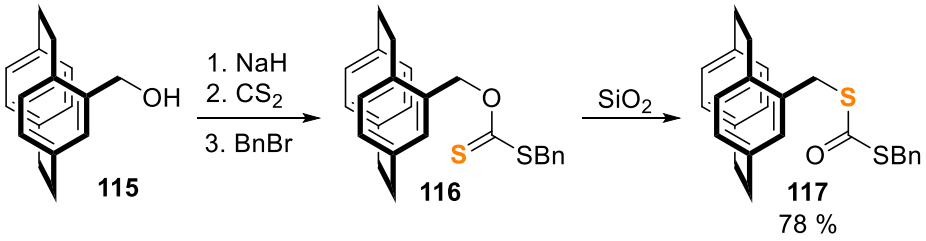


Schéma 67

[94] Frank, D.; Nieger, M.; Friedmann, C.; Lahann, J.; Bräse, S. *Isr. J. Chem.* **2012**, *52*, 143.

L'accès aux [2.2]PCP sulfurés maintenant, recensé, nous allons poursuivre avec une dernière partie, afin de présenter le projet de thèse. Il concerne la fonctionnalisation de dérivés du [2.2]PCP comportant un atome de soufre.

VIII. Conclusion

Au cours de cette étude bibliographique, nous avons mis en évidence que le [2.2]paracyclophane est une molécule aux applications variées. Ses usages s'étendent en effet aux domaines des polymères, des matériaux, de la synthèse asymétrique, de la catalyse, ainsi qu'à la biologie et à la chimie médicinale. Nous avons également souligné l'intérêt particulier des dérivés sulfurés du [2.2]PCP, aussi bien en position aromatique qu'en position benzylique, tout en montrant que l'introduction d'un atome de soufre dans cette structure reste une tâche délicate.

Cette étude a mis en évidence que les exemples de [2.2]PCP bifonctionnalisés, portant à la fois une fonction soufrée et un autre substituant sur le même noyau aromatique, sont en revanche peu nombreux. Les cas rapportés concernent presque exclusivement des à [2.2]PCP *ortho*-fonctionnalisés, et demeurent limités à un nombre restreint de substituants tels que les acides carboxyliques, amides, amines, esters, groupements méthyle, iodo ou triméthylsilyle.

IX. Présentation du projet

Dans le cadre de ce projet de thèse, l'objectif était de développer une méthode simple et efficace pour accéder à des [2.2]PCP disubstitués portant simultanément un atome de soufre et un groupement aryle sur un même noyau aromatique (**Schéma 68**). Les dérivés [2.2]PCP–Ar sont particulièrement étudiés dans le domaine de l'optique, car la conjugaison du motif [2.2]PCP associée aux interactions π–π renforce leurs propriétés d'absorption UV, d'émission et d'excitation fluorescentes.[95] L'introduction conjointe d'un groupement aryle et d'une fonction soufrée sur un [2.2]PCP pourrait ainsi permettre d'accroître la conjugaison électronique du système tout en apportant une plus grande flexibilité conformationnelle grâce au soufre. Ces motifs sont également d'intérêt pour l'obtention de parylènes arylés, pour l'obtention de film poreux nano-filtrants.[96] Toutefois, l'accès aux dérivés [2.2]PCP–Ar repose le plus souvent sur des conditions délicates, faisant intervenir des réactions de couplage organométallique, ce qui limite leur accessibilité.[97]

[95] (a) Nurmukhametov, R. N.; Shapovalov, A. V.; Antonov, D. Yu. *J. Appl. Spectrosc.* **2016**, *83*, 27–34. (b) Ishioka, S.; Hasegawa, M.; Hara, N.; Sasaki, H.; Nojima, Y.; Imai, Y.; Mazaki, Y. *Chem. Lett.* **2019**, *48*, 640–643.
[96] Shii, T.; Hatori, M.; Yokota, K.; Hattori, Y.; Kimura, M. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 15596–15603.
[97] (a) Cakici, M.; Bräse, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6132–6135. (b) Pu, J.; Chen, L.; Wu, R.-R.; Ye, P.; Li, H.-L.; Wang, S.; Xu, Z.-Y.; Lou, S.-J.; Xu, D.-Q. *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 9348–9351. (c) Zhou, K.; Wu, R.-R.; Zhong, X.-R.; Pu, J.; Yang, X.; Liu, K.; Wang, Y.; Xu, D.-Q.; Lou, S.-J. *Chem. Commun.* **2025**, *61*, 11665–11668.

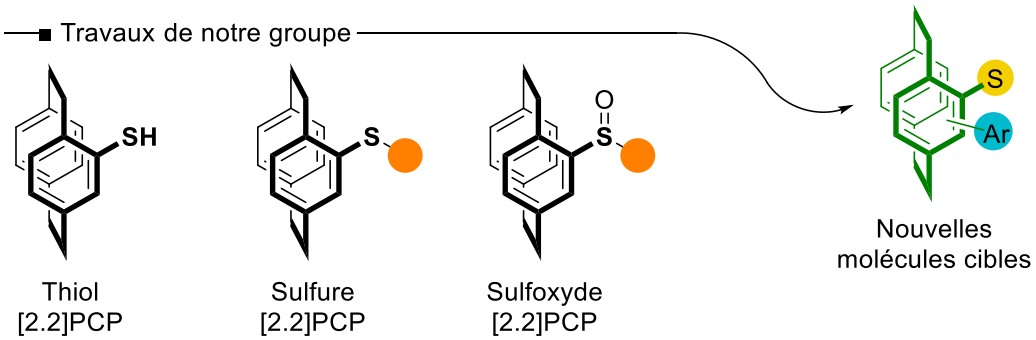


Schéma 68

Deux types d'approche ont été décrits dans la bibliographie pour accéder à des [2.2]PCP soufrés, avec une substitution apparentée (groupement R quelconque) à celle de nos molécules cibles (**Schéma 69**). Dans la première approche, le groupement sulfuré est déjà présent (fonction sulfoxyde). Le groupement R est introduit par le biais d'une réaction d'*ortho*-lithiation.[98]

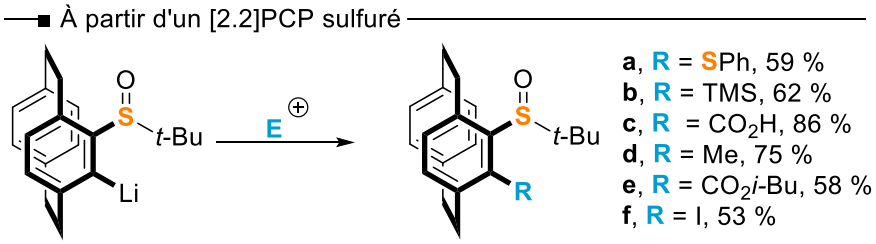


Schéma 69

Dans la seconde stratégie, le groupement R est présent sur le [2.2]PCP et la fonction soufrée (sulfure en général) est installée en exploitant une réaction de couplage organométallique (**Schéma 70a,b**)[99] ou un échange halogène-métal (**Schéma 70c**).[100]

[98] Hitchcock, P.; Rowlands, G. J.; Seacome, R. J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3873–3876.
[99] (a) Enders, M.; Friedmann, C. J.; Plessow, P. N.; Bihlmeier, A.; Nieger, M.; Klopper, W.; Bräse, S. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4793–4795. (b) Pelter, A.; Mootoo, B.; Maxwell, A.; Reid, A. *Tetrahedron. Lett.* **2001**, *42*, 8391–8394.
[100] Kreis, M.; Nieger, M.; Bräse, S. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2171–2181.

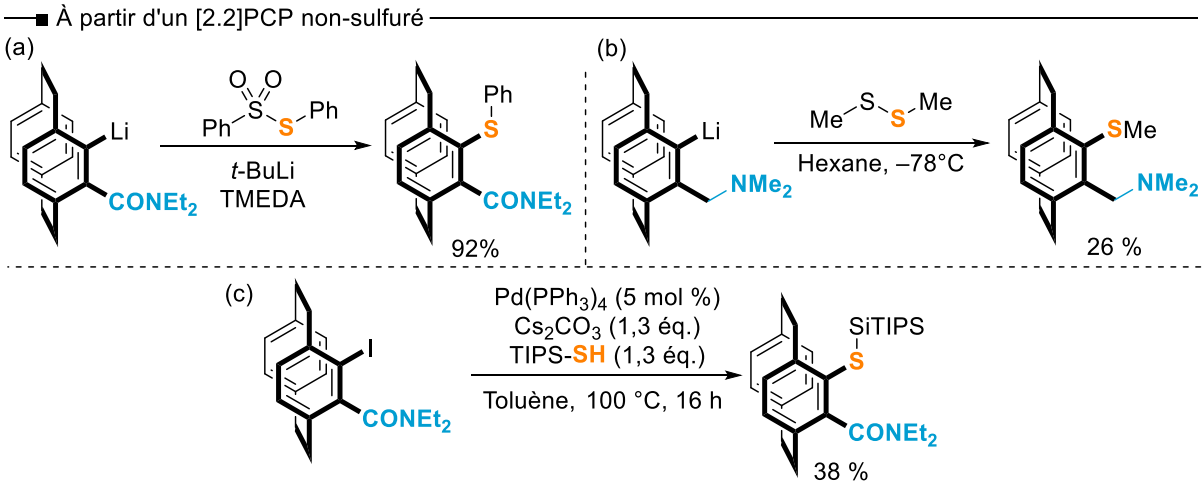


Schéma 70

Ces méthodes présentent deux inconvénients majeurs. Le premier concerne la régiosélectivité: elles conduisent exclusivement à des composés *ortho*-disubstitués. Le second réside dans la nature des groupements introduits, cette approche ne permettant pas l'introduction de substituants aryles sur le [2.2]PCP. Un désavantage supplémentaire, bien que secondaire, est l'utilisation de réactifs lithiés, abondants mais fortement polluants et qui nécessite des conditions très particulières. Pour ce projet, nous avons donc envisagé une méthodologie qui implique la présence initiale d'un sulfoxyde (**Schéma 69**) et l'utilisation des conditions de la réaction de Pummerer en présence d'un phénol. Les précurseurs sulfinylés dérivés du [2.2]PCP requis sont facilement accessibles en exploitant les travaux antérieurs de notre groupe.

Si l'on s'appuie sur la littérature, on note que des études récentes menées par Yorimitsu[101] et Procter[102] ont mis en avant des réactions d'arylation sur des motifs aromatiques (comme le benzène ou le naphtalène) mais pas sur le 2,2 PCP. Leurs groupes ainsi que celui de Maulide ont étudiés la réaction sur des motifs hétéroaromatiques (tels que le benzothiophène ou l'indole).[103] Ces travaux ont souligné l'importance des effets électroniques et stériques dans le contrôle de la régiosélectivité. Ainsi, une *ortho*-fonctionnalisation du phénol par rapport à l'atome de soufre est observée pour les noyaux aromatiques, tandis qu'une substitution sur une position plus éloignée de l'atome de soufre a été observée avec des structures hétérocycles comme les benzothiophènes (**Schéma 71**).

[101] (a) Yanagi,T.; Yorimitsu, H. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 13450–13456. (b) Yanagi, T.; Nogi, K.; Yorimitsu, H. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2951–2959.

[102] (a) Bisht, R.; Popescu, M. V.; He, Z.; Ibrahim, A. M.; Crisenza, G. E. M.; Paton, R. S.; Procter, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, e202302418. (b) He, Z.; Shrives, H.J.; Fernández-Salas, J.A.; Abenglzar, A.; Neufeld, J.; Yang, K.; Pulis, A.P.; Procter. D.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5759 –5764.

[103] (a) Kaiser, D.; Klose, I.; Oost, R.; Neuhaus, J.; Maulide, N. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 9701–8780. (b) Pulis, A. P.; Procter, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.***2016**, *55*, 9842–9860.

Travaux de H. Yorimitsu ou D.J. Procter

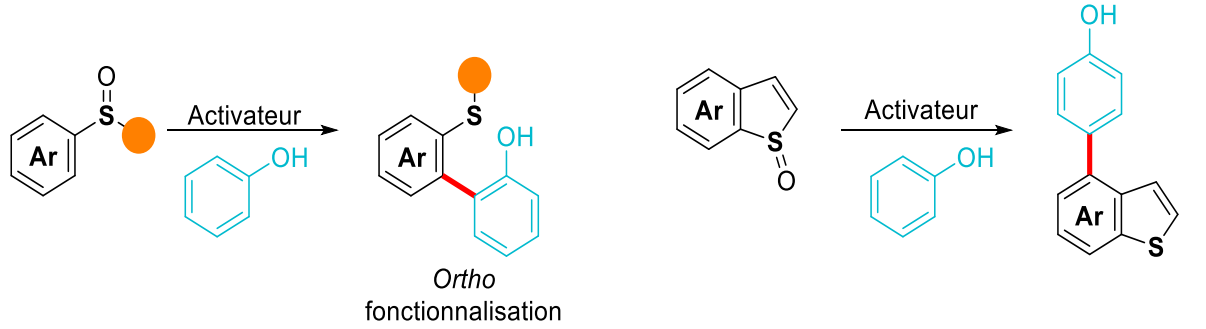


Schéma 71

À ce jour, de telles approches n'ont jamais été appliquées à la série des [2.2]PCP. Elles nous semblent pourtant prometteuses, bien que leur faisabilité et leur régiosélectivité restent à démontrer.[104,105] (**Schéma 72**).

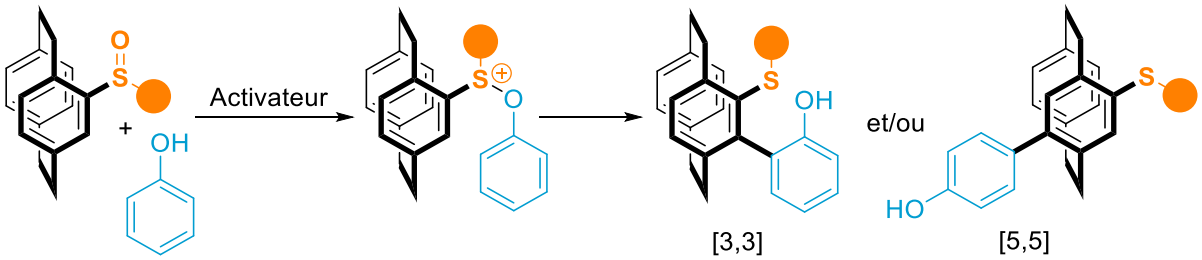


Schéma 72

Dans cette perspective, le **Chapitre 2** sera consacré à l'arylation d'un [2.2]PCP comportant un groupement sulfoxyde, pour lequel plusieurs voies de synthèse pertinentes ont été mises en avant.

[104] Invernizzi, F.; Nitti, A.; Pasini, D. *Phosphorus Sulfur Silicon Rel. Elem.* **2021**, *196*, 189–194.
[105] Beno, B. R.; Fennen, J.; Houk, K. N.; Lindner, H. J.; Hafner. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998,** *120,* 10490–10493.

CHAPITRE 2

Chapitre 2 : Arylation des [2.2]paracyclophanes de type [2.2]PCP-S(O)R

I. Introduction

Dans cette première section de présentation des résultats, nous allons aborder la réactivité de [2.2]PCP à chiralité plane comportant une fonction sulfoxyde, de type [2.2]PCP–S(O)R, en présence de phénols et d'un agent d'activation (conditions d'une réaction de Pummerer) (**Schéma 73**). En accord avec des antécédents de la bibliographie, une réaction d'arylation devrait avoir lieu en *ortho* du groupement sulfuré du [2.2]PCP.[106] Toutefois, en raison de l'encombrement stérique autour de cette position, une régiosélectivité différente n'est pas à écarter, notamment en *para*.

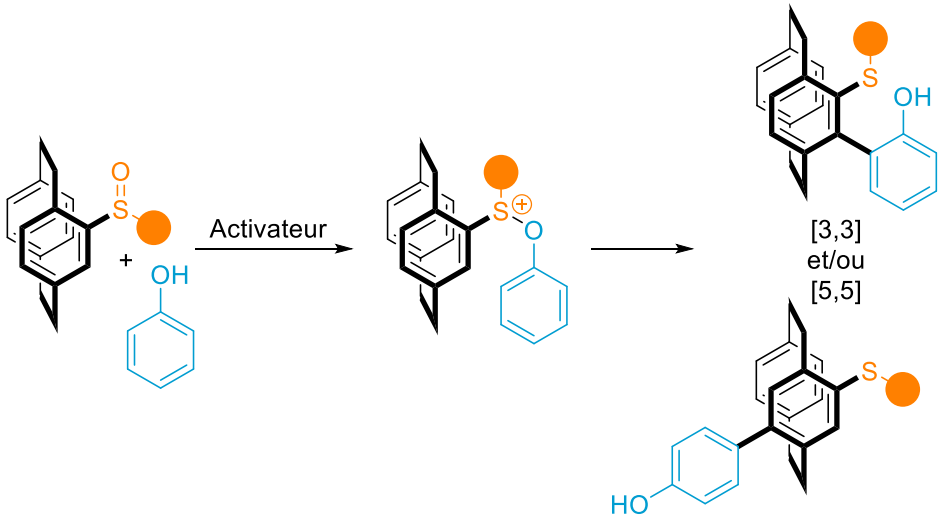


Schéma 73

Ce chapitre sera structuré de la façon suivante. Dans un premier temps, je présenterai la validation de la méthodologie d'arylation sur un exemple modèle et la conclusion en termes de contrôle de la sélectivité. Je poursuivrai avec une phase d'optimisation en examinant l'influence de la nature du groupement sulfinylé S(O)R, puis des conditions opératoires. Des calculs théoriques par DFT permettront ensuite de proposer un mécanisme réactionnel, compatible avec les résultats observés. Enfin, je terminerai avec une exemplification, au travers de la variation de la structure du composé aromatique hydroxylé.

II. Validation du concept

Pour la phase exploratoire, nous avons utilisé arbitrairement le 4-éthylsulfinyl [2.2]PCP racémique **1a** de stéréochimie (R_P, R_S)* comme composé de départ (**Schéma 74**). Un échantillon de ce sulfoxyde diastéréopur était, en effet, disponible au laboratoire dans une quantité suffisante pour

[106] Yanagi, T.; Otsuka, S.; Kasuga, Y.; Fujimoto, K.; Murakami, K.; Nogi, K.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14582–14585.

effectuer un premier test (sa synthèse sera décrite ultérieurement p. 75). La réaction a été réalisée, dans le dichlorométhane, avec 50 mg de ce composé (**1a**), 2,0 équivalents de phénol non substitué **2a** et 1,5 équivalents d'anhydride trifluoroacétique. Ces conditions réactionnelles sont inspirées de celles, optimales, utilisées par le groupe de Yorimitsu en série benzénique.[106] Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel a été hydrolysé. L'analyse par CCM a montré la disparition totale du sulfoxyde de départ **1a**. Par ailleurs, 2 spots ont été révélés sur la plaque, l'un correspondant au phénol **2a** qui n'a pas réagi (il a été introduit en excès) et l'autre à un composé nouveau.

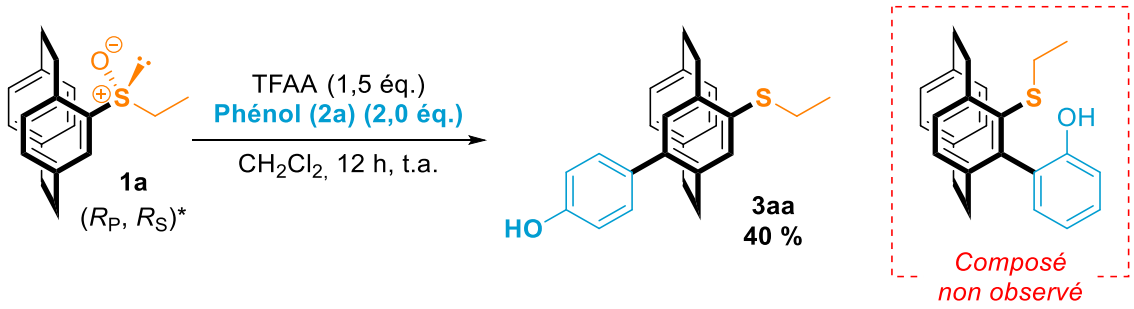


Schéma 74

Après purification sur colonne de gel de silice, ce produit de structure encore inconnue a été analysé finement par RMN ^{1}H. En accord avec les valeurs de la courbe d'intégration, 10 protons sont visibles dans la zone des atomes d'hydrogène portés par des atomes de carbone hybridés sp^2 (7,37–6,36 ppm). Ce résultat est en accord avec l'incorporation d'un groupement phényle substitué sur le [2.2]PCP. On détecte également, à 4,84 ppm, un singulet (avec une intégration pour 1H), qui disparaît avec l'ajout d'une goutte de D_2O. Cette observation est compatible avec la présence d'un groupent OH dans le composé. Par ailleurs, 13 protons dans la région des atomes d'hydrogène de carbones aliphatiques (3,51–1,30 ppm) sont observés : 8 peuvent correspondre aux deux ponts CH_2-CH_2 du [2.2]PCP et les 5 restants aux protons du groupement éthyle. On peut donc affirmer, à ce stade, que la structure du [2.2]PCP est conservée, et que le centre soufré porte toujours le groupement éthyle.

Toutefois, une analyse approfondie des multiplicités sur le spectre de RMN ^{1}H montre qu'il ne s'agit pas du produit qui résulterait de l'arylation en *ortho* du motif sulfuré, mais de son isomère *para* **3aa** (**Schéma 75**). En effet, on distingue deux signaux caractéristiques d'un système AA'XX' (encadrés en bleu), intégrants chacun pour 2H. La même conclusion a été tirée à partir du spectre de RMN ^{13}C. 2 singulets, d'intensité plus intense que les autres (encadrés en orange) et caractéristiques d'une symétrie, sont bien visibles. L'exploitation d'un pack d'analyse de RMN 2D (COSY ^{1}H-^{1}H, HSQC, HMBC) a permis de confirmer la structure proposée **3aa**.

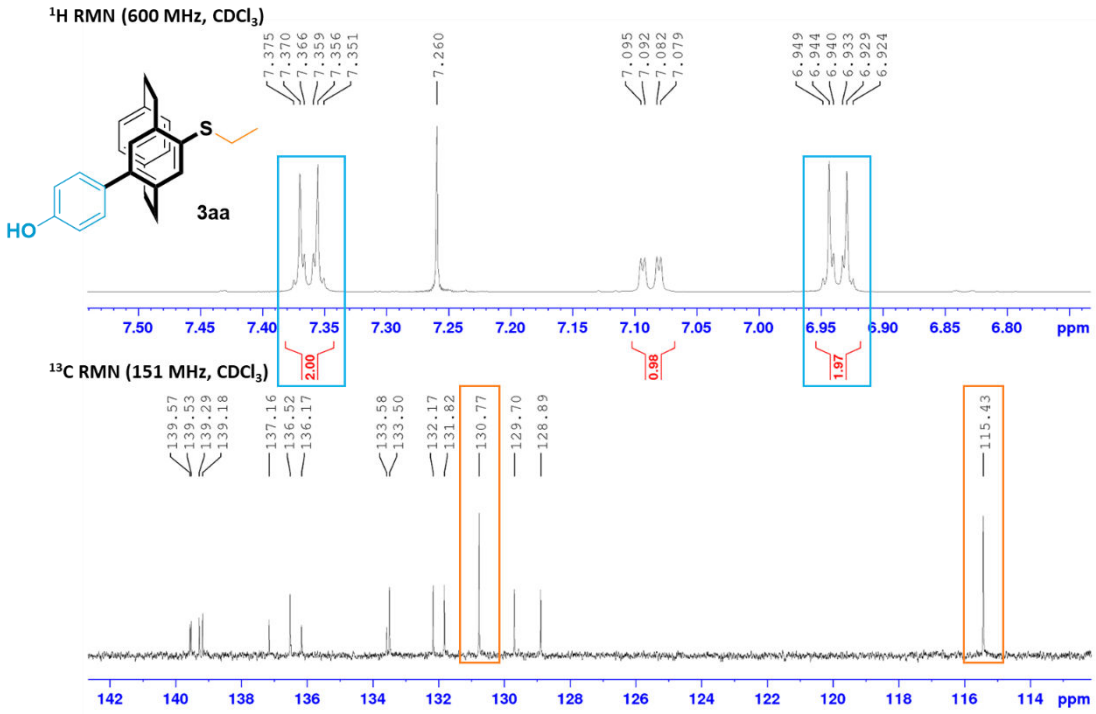


Schéma 75

Nous avons également eu la possibilité d'obtenir des monocristaux de ce composé, afin d'effectuer une analyse par diffraction de rayons X (**Schéma 76**). Ces données ont confirmé la structure **3aa** au produit isolé. Il y a donc eu fonctionnalisation du [2.2]PCP en *para* du motif sulfuré et la liaison C(sp^2)–C(sp^2) a été créée en *para* du phénol.

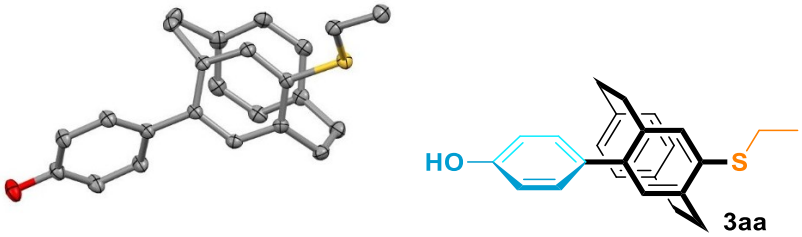


Schéma 76

Cette étude préliminaire a donc validé la preuve de concept de la méthodologie d'arylation envisagée à partir des sulfoxydes dérivés du [2.2]PCP. Elle met aussi en exergue une réactivité différente de celle observée avec les dérivés analogues du benzène. Pour rappel, la fonctionnalisation était alors observée exclusivement en *ortho* de l'atome de soufre.[106]

Sur l'exemple modèle, le composé **3aa** a été obtenu avec un rendement de 40% (**Schéma 74**). Ce résultat prometteur, mais améliorable, nous a conduit à entreprendre une phase d'optimisation. Nous avons choisi d'examiner dans un premier temps l'influence du groupement sulfinylé S(O)R.

III. Influence du groupement sulfinylé

III.1. Synthèse des [2.2]PCP sulfoxydes précurseurs

III.1.1) Schéma rétro-synthétique

Comme mentionné dans le chapitre 1 bibliographique, les dérivés soufrés du [2.2]PCP ne sont pas disponibles dans le commerce. Ainsi, leur accès repose sur des synthèses multi-étapes à partir de l'hydrocarbure parent.

La synthèse des [2.2]PCP sulfoxydes dont nous avons besoin est compatible avec deux approches distinctes (**Schéma 77**). La première (voie 1), la plus classique, est basée sur la création de la liaison S–O par oxydation des sulfures correspondants. La seconde (voie 2) s'appuie sur la formation d'une liaison S–C(sp^3) ou S–C(sp^2), par le biais de la chimie des ions sulfénates dérivés du [2.2]PCP ([2.2]PCP-SO^-).[107] Chaque stratégie met en jeu une réaction de rétro-Michael, initiée par une base, afin de générer ces deux types de précurseur (sulfures et anion sulfénate). Ainsi, le β-sulfanyl ester **4f** (n = 0) permet d'accéder au thiolate [2.2]PCP-S^-. En présence d'un électrophile carboné, celui-ci est converti en sulfure **4**. A partir du β-sulfinyl ester **1f** (n = 1), un protocole apparenté permet de générer *in situ* l'anion sulfénate [2.2]PCP-SO^-. Le choix de ces composés de départ (**4f** et **1f**) est associé à la méthodologie que nous avons retenue, et que nous maitrisons parfaitement au Laboratoire, pour l'introduction initiale de l'atome de soufre sur le squelette carboné du [2.2]PCP.[108] Nous avons sélectionné des [2.2]PCP sulfoxydes (**1**) avec des groupements carbonés différents, d'un point de vue stérique et électronique (alkyle ou aryle). La synthèse des substrats avec les groupements méthyle (**1a**), éthyle (**1b**), *tert*-butyle (**1c**), benzyle (**1d**) et *p*-tolyle (**1e**) a donc été entreprise.

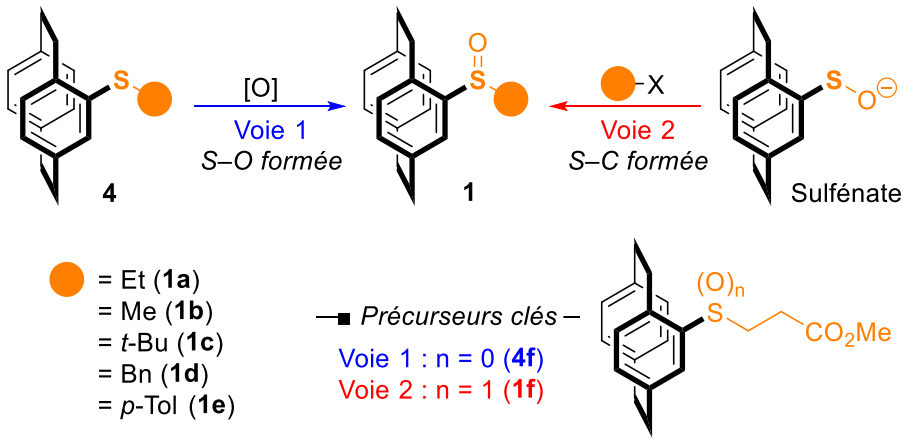


Schéma 77

[107] Pour une revue récente sur la formation de sulfoxydes, à partir de sulfénates: Saito, F. *Synthesis* **2024,** *56*, 220–228.
[108] Lohier, J.-F.; Foucoin, F.; Jaffrès, P. -A.; Garcia, J. I.; Sopková−de Oliveira Santos, J.; Perrio, S.; Metzner, P. *Org. Lett.,* **2008**, *10*, 1271–1274.

Les [2.2]PCP sulfoxydes présentent deux chiralités distinctes, à savoir la chiralité planaire inhérente à la structure des [2.2]PCP monosubstitués et la chiralité centrale liée au groupement sulfinyle. La formation de diastéréoisomères est donc considérée dans la synthèse de ces composés. Même si le caractère stéréogène du centre sulfuré est perdu au cours de la réaction d'arylation que nous souhaitons développer, l'obtention d'un mélange de diastéréoisomères complexifie la caractérisation de ces précurseurs par RMN ^{1}H et ^{13}C. Les deux approches envisagées (voie 1 et voie 2) sont connues pour être complémentaires et peuvent être choisie en fonction des rendements obtenus et de la compatibilité de chaque substrat avec les conditions opératoires. Sur le plan pratique, la voie par la chimie des sulfénates (voie 2) s'avère souvent plus efficace. Elle réduit le nombre d'étapes (plusieurs sulfoxydes sont accessibles à partir de cet anion) et évite les complications associées à d'éventuelles réactions de suroxydation. Par ailleurs, la haute diastéréosélectivité, généralement observée, permet également de faciliter l'analyse de ces substrats.

Selon les données de la bibliographie,[108] une différence remarquable de déplacement chimique est généralement observée pour les sulfoxydes diastéréoisomères du [2.2]PCP, comme illustré sur le **Schéma 78** dans le cas du composé portant le groupement benzylsulfinyle (R = Bn). Ce phénomène est attribué à l'anisotropie marquée du groupement sulfinyle.[109] Plus précisément, le signal (ddd) correspondant à l'un des protons H-2 diastéréotopes (mis en évidence en vert sur le pont) présente des variations significatives en fonction de la stéréochimie du composé. Ainsi, pour le diastéréoisomère de configuration (R_P, S_S)*, le signal est isolé et déblindé aux alentours de **3,3 ppm**. En revanche, le diastéréoisomère de configuration (R_P, R_S)* présente ce signal à champ plus fort (δ autour de **3 ppm** ; il se retrouve alors dans un groupe de multiplets avec les autres atomes d'hydrogènes des ponts CH_2CH_2). Cette nette distinction dans les déplacements chimiques permet une attribution simple et fiable de la stéréochimie des sulfoxydes dérivés du [2.2]PCP.

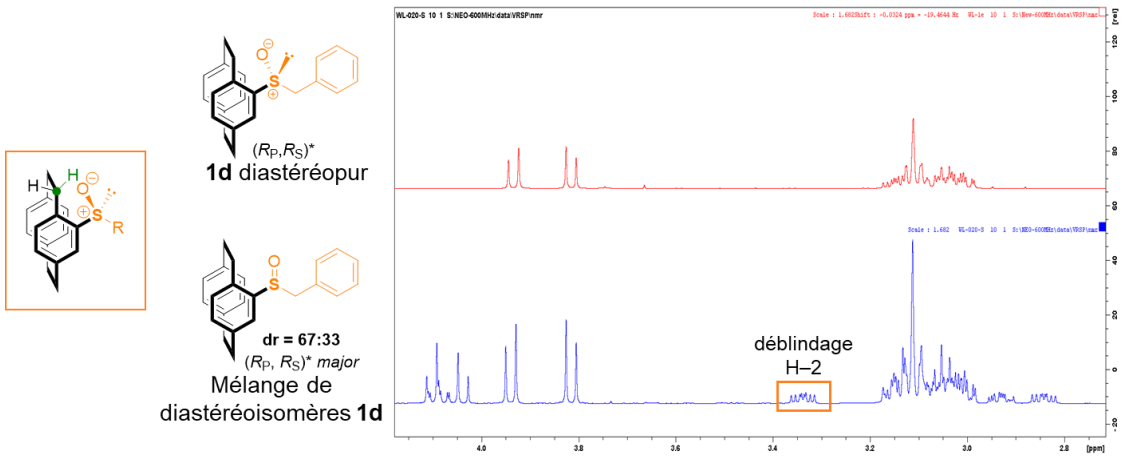


Schéma 78

[109] Green, C. H.; Hellier, D. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1972**, 458–463.

Après cette introduction centrée sur les différentes approches envisagées pour accéder aux [2.2]PCP sulfoxydes **1** que nous avons retenus, nous allons décrire leur synthèse.

III.1.2) Synthèse des composés clés [2.2]PCP–S(O)$_n$–CH$_2$CH$_2$–CO$_2$Me (n = 0, 1)

Dans un premier temps, la synthèse du sulfanyl ester **4f** et du sulfoxyde apparenté **1f**, composés pivot pour la suite, a été entreprise.

Les deux premières étapes consistent à préparer le réactif qui permettra ensuite d'introduire l'atome de soufre sur l'hydrocarbure [2.2]PCP. La synthèse débute avec une addition de sulfa-Michael entre le 3-sulfanylpropanoate de méthyle (composé commercial) et l'acrylate de méthyle (1,1 éq.), en présence d'une quantité catalytique de carbonate de potassium (5 mol%) (**Schéma 79**). Cette réaction a permis d'obtenir le sulfure symétrique **6b**, avec un excellent rendement de 95 %, jusqu'à une échelle de 20 g. Le produit brut est utilisé, sans purification supplémentaire, dans l'étape suivante.

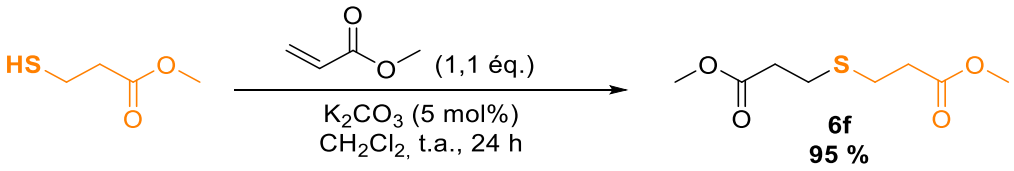


Schéma 79

La deuxième étape consiste à oxyder le centre sulfuré de **6b** pour accéder au sulfoxyde analogue **5b** (**Schéma 80**). Une précaution essentielle est de limiter la réaction parasite de suroxydation en sulfone. Pour cela, les réactions sont généralement menées avec un contrôle de la température (ambiante ou plus basse). Dans le cas présent, deux oxydants ont été testés : le périodate de sodium ($NaIO_4$) et l'acide *méta*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA). Le sel inorganique $NaIO_4$ permet d'atteindre un rendement en sulfoxyde de 85 % après 24 h de réaction, avec l'avantage d'un coût modéré.[110] Le *m*-CPBA, plus cher,[111] conduit à une oxydation complète (99 %), en seulement 3 h. Dans les deux cas, aucune trace de sulfone n'a été observée, confirmant le bon contrôle des conditions réactionnelles. Le choix entre ces deux méthodes dépend simplement du temps disponible pour la synthèse. L'emploi de $NaIO_4$ est privilégié pour son faible coût, tandis que le *m*-CPBA est retenu pour des besoins plus urgents. Les deux réactions ont été lancées sur une échelle de 20 g, sans perte d'efficacité.

[110] Coût moyen chez Thermo Fischer Scientific en juin 2025 ; $NaIO_4$: 0,44€ le gramme.
[111] Coût moyen chez Thermo Fischer Scientific en juin 2025 ; *m*-CPBA 0,77€ le gramme.

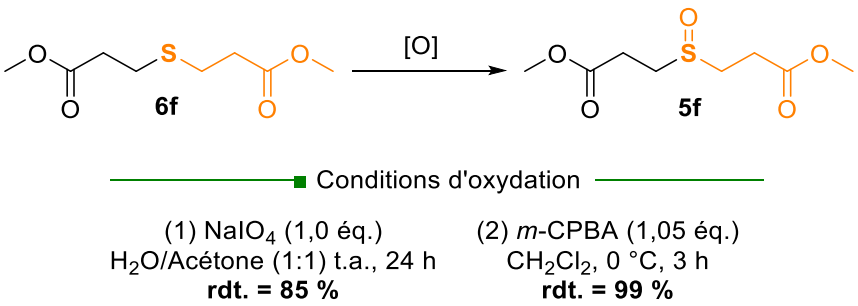


Schéma 80

La troisième étape repose sur une réaction de substitution électrophile aromatique (S_EAr), impliquant le sulfoxyde **5b** précédemment obtenu (**Schéma 81**). Celui-ci est activé par l'anhydride triflique, dans le dichlorométhane, dans des conditions classiques d'une réaction de Pummerer, conduisant à la formation du sel de sulfonium **A**. Cet intermédiaire intervient ensuite comme source sulfurée électrophile et le [2.2]PCP en tant que nucléophile pour générer le sulfonium **B** dérivé du [2.2]PCP. Après un changement de solvant au profit du THF, cet intermédiaire subit ensuite une réaction de rétro-Michael, en présence d'un excès de triéthylamine. Le [2.2]PCP sulfanyl ester **4f** désiré (précurseur des autres sulfures **4**, voie 1) a ainsi été isolé avec un excellent rendement de 94 %, pour 5 g de produit. En raison de la symétrie du [2.2]PCP, toutes les positions aromatiques sont équivalentes. Il n'y a donc pas de souci de régiosélectivité dans la fonctionnalisation. Par ailleurs, aucun produit pouvant résulter d'une éventuelle double S_EAr n'a été détecté.

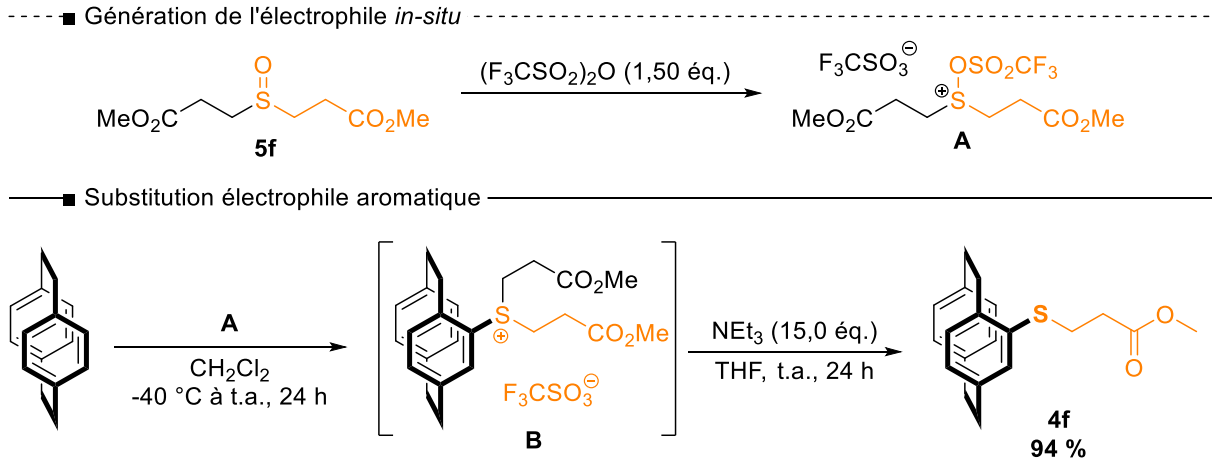


Schéma 81

Nous avons toutefois observé que cette transformation perdait en efficacité, si elle est conduite sur plus grande échelle. Le rendement chute, en effet, à 62 %, sur 10 g. La réaction a donc été lancée trois fois sur 5 g, et les trois lots ont été rassemblés et purifiés, avec un rendement global des 3 lots réunis de 92 %.

Le sulfanyl [2.2]PCP **4f** a ensuite été oxydé pour former le sulfinyl [2.2]PCP correspondant **1f**, précurseur de sulfénate (voie 2) (**Schéma 82**). Le rapport diastéréoisomérique varie selon l'oxydant

utilisé. Lorsque l'oxydation est réalisée avec l'eau oxygénée (H_2O_2), un rendement de 70 % est obtenu, avec rapport diastéréoisomérique de 60:40 en faveur du diastéréoisomère de configuration (R_P, S_S)*. En revanche, l'utilisation du *m*-CPBA permet d'augmenter le rendement à 83 %, mais avec un rapport diastéréoisomérique de 70:30, en faveur de l'autre diastéréoisomère de stéréochimie (R_P, R_S)*. Dans chaque cas, l'oxydation a lieu de manière sélective, sans formation de sulfone. La stéréochimie du [2.2]PCP sulfoxyde n'ayant pas a priori d'impact dans la réaction d'arylation, l'oxydation par le peracide *m*-CPBA a ensuite été privilégiée. Cette méthode présente l'avantage d'être rapide, tout en offrant un excellent rendement. La réaction a ainsi pu être mise en œuvre sur une échelle de 15 g, avec la même efficacité.

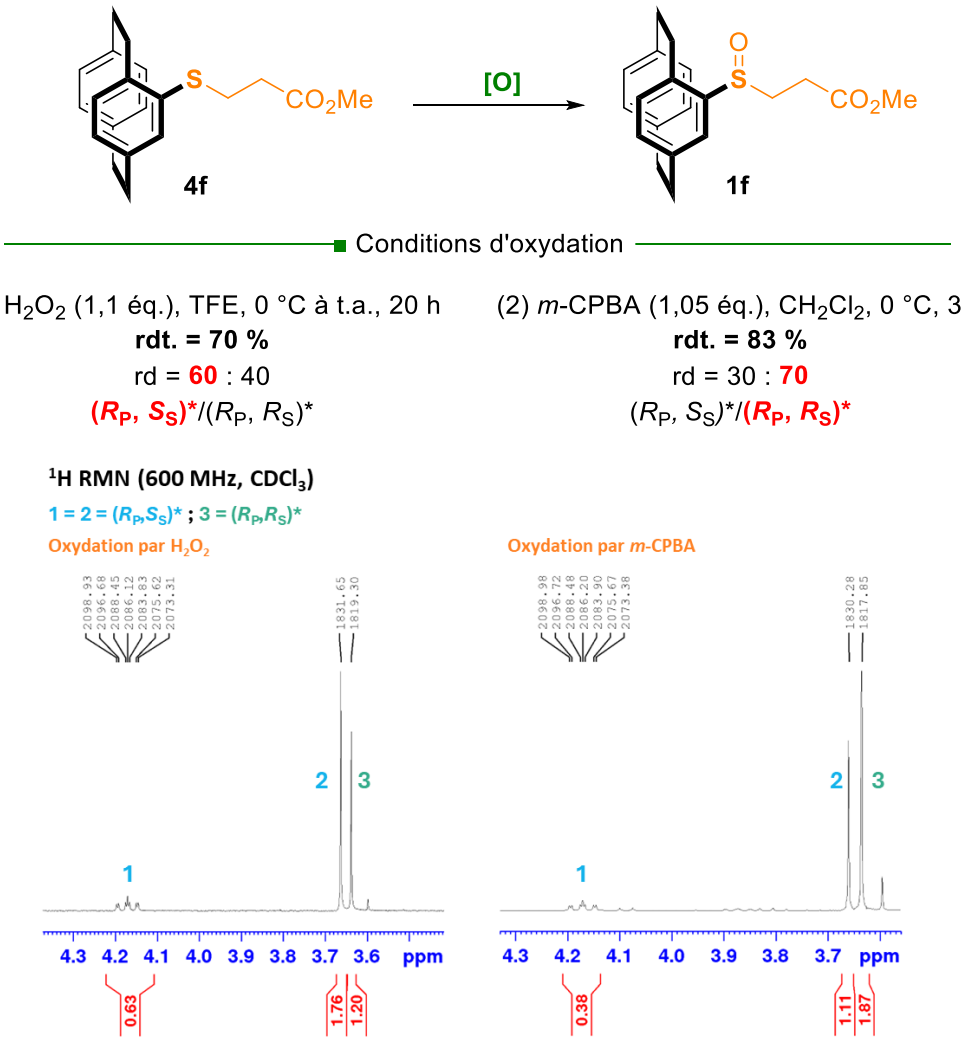


Schéma 82

Ayant à disposition une quantité siffisante de [2.2]PCP sulfoxyde **1f**, nous pouvons l'exploiter pour la synthèse des différents [2.2]PCP sulfoxydes ciblés **1**, par la voie 1 basée sur la chimie des sulfénates. Nous avons conduit successivement des réactions d'alkylation et d'arylation.

III.1.3) Synthèse des [2.2]PCP sulfoxydes par piégeage d'un sulfénate

III.1.3.a. Réaction d'alkylation

Comme décrit précédemment, la chimie des anions sulfénates permet d'accéder à des sulfoxydes variés (création d'une liaison S–C), en variant la nature de l'électrophile. Pour effectuer des réactions d'alkylation, des halogéno alcanes sont les réactifs de choix. La méthodologie utilisée, décrite sur le **Schéma 83**, est la suivante. Le β-sulfinyl ester **1f** et l'halogéno alcane approprié sont solubilisés dans le THF. Le mélange est ensuite refroidit à basse température (–78 °C) et 1,1 équivalents *t*-BuOK (solution commerciale de concentration 1M dans le THF) sont ajoutés. Cette base non nucléophile permet une déprotonation régiosélective en position α de l'ester. L'énolate résultant se décompose ensuite, par un processus d'élimination, en [2.2]PCP sulfénate avec libération concomitante d'acrylate de méthyle. L'anion soufré est ensuite piégé *in situ* par l'électrophile (S-réaction), déjà présent dans le milieu réactionnel pour conduire au sulfoxyde **1** cible, dérivé du [2.2]PCP. Le piégeage est totalement diastéréosélectif et permet de générer exclusivement le diastéréoisomère de configuration (R_P, R_S)*. Dans le cas des [2.2]PCP, les deux doublets non-liants de l'atome de soufre du sulfénate sont diastéréotopes. La diastéréolectivité totale est interprétée par une conformation privilégiée du sulfénate, dans laquelle la liaison S–O est dans le plan de l'aromatique du [2.2]PCP, pointant à l'opposé du pont CH_2-CH_2. Le doublet non-liant, représenté en rouge, est ainsi encombré par le deuxième noyau aromatique du [2.2]PCP. Le doublet non-liant, représenté en bleu, est donc plus accessible et réagit préférentiellement.

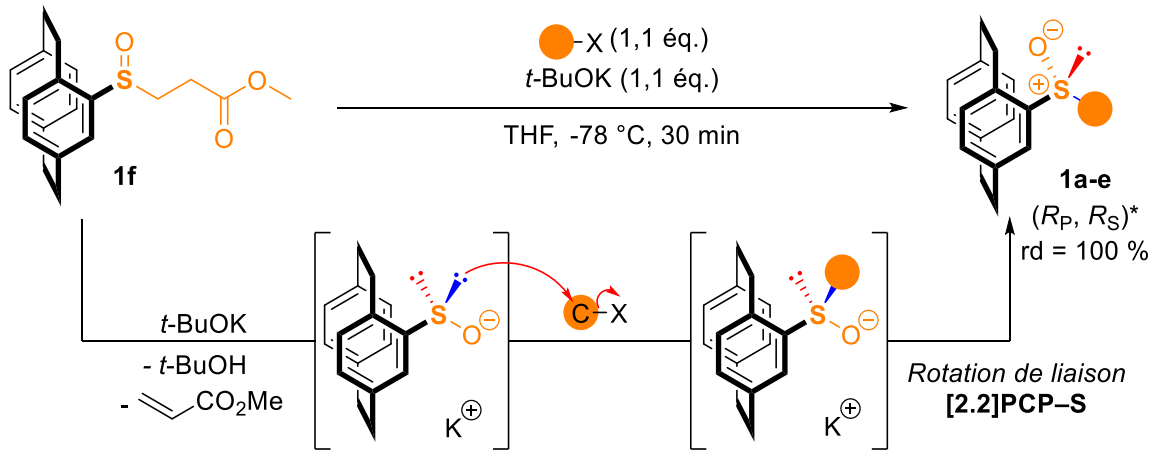


Schéma 83

Ce protocole opératoire a été appliqué avec l'iodoéthane, l'iodométhane et le bromure de benzyle comme agents de piégeage. Il a permis d'isoler les [2.2]PCP sulfoxydes diastéréopurs (configuration R_P, R_S*) portant les substituants éthyle (**1a**), méthyle (**1b**) et benzyle (**1d**), avec d'excellents rendements respectifs de 89, de 94 et de 80 %.

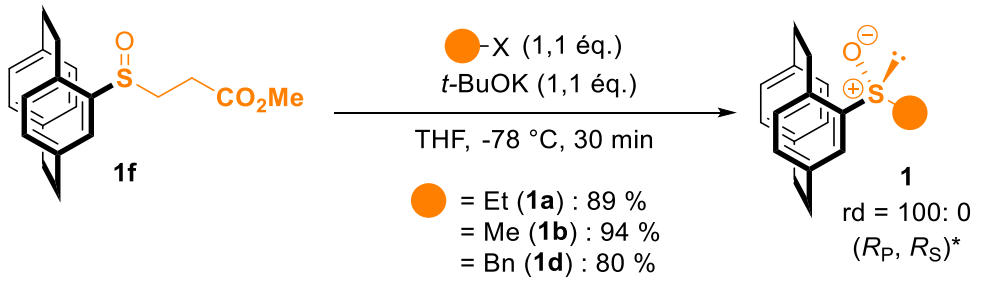


Schéma 84

III.1.3.b. Réaction d'arylation

La synthèse du sulfoxyde de *p*-tolyle **1e** est basée sur une réaction d'arylation du [2.2]PCP sulfénate. En accord avec les travaux du groupe de C. Bolm, nous avons opté pour l'utilisation d'un sel d'iodonium comme agent d'arylation.[112] Plus précisément, nous avons retenu le triflate de bis(4-méthylphényl)iodonium **7** (**Schéma 86**). Ce composé a été préparé, en présence d'acide triflique, à partir du 4-iodotoluène, du toluène et du *m*-CPBA en solution dans le dichlorométhane.[113] La réaction, conduite dans des conditions monotopes, met en jeu une réaction d'oxydation qui permet de passer d'une espèce avec un atome d'iode au degré d'oxydation I ($I^{(I)}$) à un intermédiaire au degré d'oxydation III ($I^{(III)}$), suivie d'un échange de ligand avec le toluène. Le sel de diaryliodonium **7e** a été isolé, après précipitation, avec un rendement de 73 %.

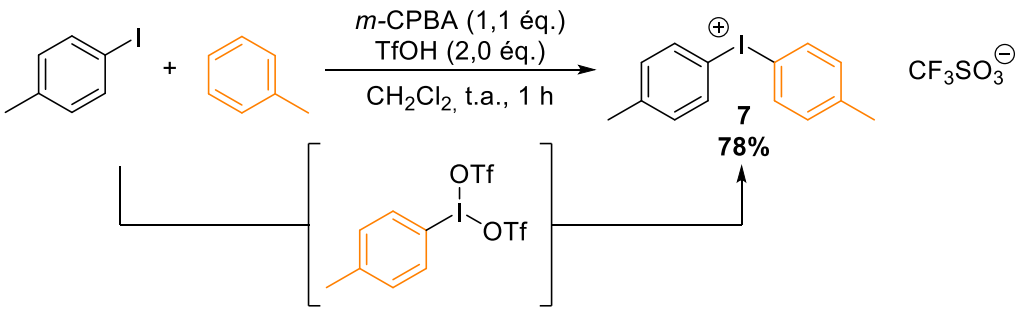


Schéma 85

Le [2.2]PCP sulfénate est ensuite généré *in-situ*, en présence du sel d'iodonium **7**, par traitement du [2.2]PCP sulfinyl ester **1f** avec une solution aqueuse de soude (NaOH) à 50 %, dans un mélange biphasique toluène/eau. La réaction de S-arylation subséquente a conduit au sulfoxyde de *p*-tolyle **1e** souhaité. Cette transformation s'est révélée particulièrement performante. Le produit est en effet isolé avec un excellent rendement de 94 %, et sous forme diastéréopure. Sa configuration est (R_P, R_S)*.

[112] Yu, H.; Li, Z.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7104–7106.
[113] Villo, P.; Kervefors, G.; Olofsson, B. *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 8810-8813.

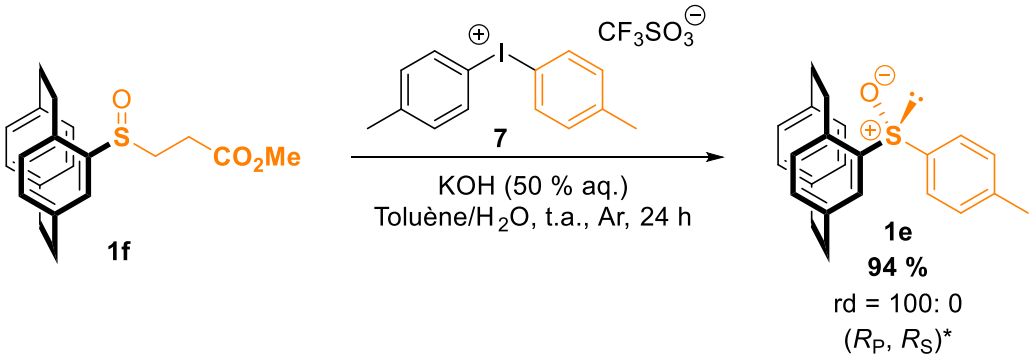


Schéma 86

Le [2.2]PCP *tert*-butyl sulfoxyde **1c** n'était pas accessible par la chimie des sulfénates (voie 2). Nous l'avons préparé par oxydation du sulfure apparenté (voie 1). Les résultats sont décrits ci-après.

III.1.4) Synthèse des [2.2]PCP sulfoxydes par oxydation de sulfures

III.1.4.a. Oxydation du sulfure de *tert*-butyle

La synthèse du sulfoxyde de [2.2]PCP et de *tert*-butyle **1c** a été effectuée par oxydation du sulfure correspondant **4c**. Ce précurseur a été généré à partir du [2.2]paracyclophane-4-thiol **8**, comme décrit ci-après.

La synthèse du [2.2]paracyclophane-4-thiol **8** a été effectuée en suivant un protocole expérimental mis au point par notre groupe (**Schéma 87**). La synthèse étant optimisée, la réaction a été reproduite à l'identique. Une réaction de rétro-Michael, induite par l'ajout d'une solution de *t*-BuOK (concentration 1M dans le THF), permet de convertir, à basse température (–78 °C), le [2.2]PCP sulfanyl ester **4f** en [2.2]PCP-4-thiolate de potassium. Après 30 minutes de réaction, le mélange réactionnel a été versé dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique diluée (1M) et froide (0 °C). Cette réaction d'hydrolyse, dans des conditions inverses, a permis d'obtenir le [2.2]paracyclophane-4-thiol **8** avec un excellent rendement de 95 %. Il est à noter qu'aucune trace de disulfure symétrique de [2.2]PCP n'a été détectée. La synthèse a été effectuée sur une échelle de 5 g.

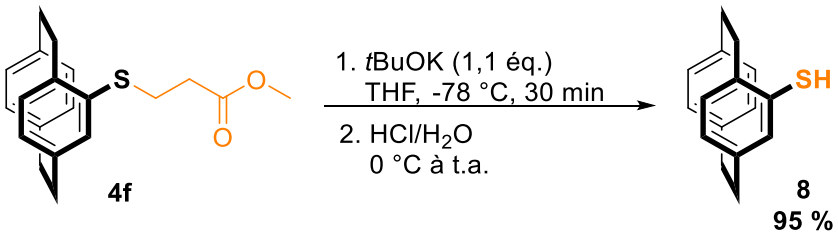


Schéma 87

Le sulfure de *t*-butyle **4c** a ensuite été généré par une réaction d'alkylation du [2.2]PCP thiol **8**,[114] mais il n'a pas été isolé (**Schéma 88**). En effet, la réaction de S-oxydation est compatible avec le milieu réactionnel de la réaction précédente et a été conduite dans la foulée, sans concentration. Ainsi, le [2.2]PCP thiol **8** a été alkylé par le *tert*-butanol, activé par une combinaison d'anhydride acétique (Ac_2O) et d'acide perchlorique ($HClO_4$), pour former le sulfure de [2.2]PCP et de *tert*-butyle **4c**. Celui-ci a été ensuite oxydé *in situ* par l'ajout d'une quantité stœchiométrique d'eau oxygénée (H_2O_2). Les conditions acides de la réaction d'alkylation précédente sont un atout dans l'efficacité de la réaction. La séquence réactionnelle a permis d'obtenir le sulfoxyde désiré **1c** avec un rendement global de 95 %, sur les deux étapes. Par ailleurs, l'oxydation est totalement diastéréosélective et la stéréochimie (R_P, R_S) a été attribuée à ce composé. Sur la base des travaux de Rowlands,[115] cette sélectivité est interprétée par la conformation privilégiée du [2.2]PCP sulfure **4c**, dans laquelle le groupement *tert*-butyle très encombrant pointe à l'opposé des ponts CH_2-CH_2 (**Schéma 88**). Le doublet non liant, mentionné en rouge, est le plus accessible et réagit exclusivement avec l'oxydant.

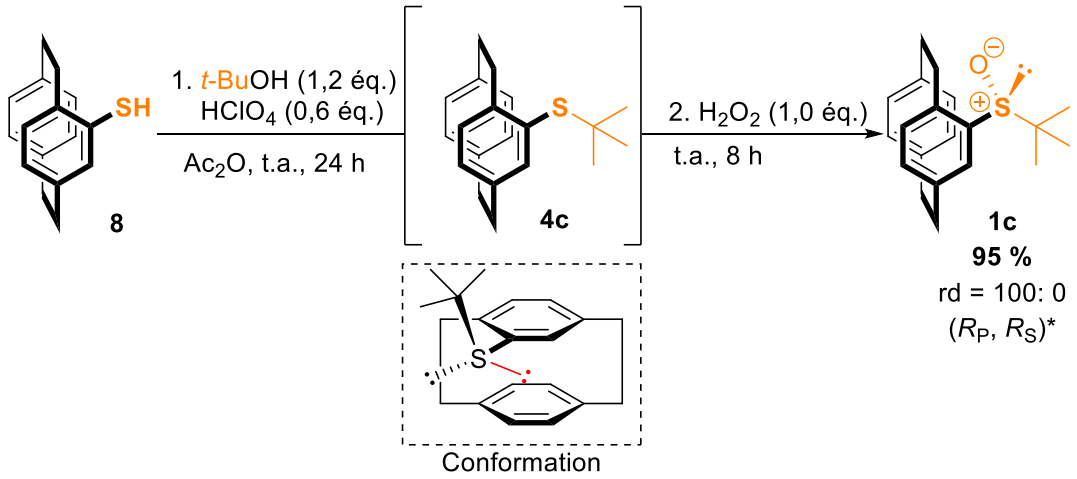


Schéma 88

Nous avons également exploré la voie d'oxydation pour la synthèse de deux sulfoxydes déjà obtenus par l'approche sulfénate. Ces expériences permettront de comparer les deux méthodologies. Nous avons sélectionné les [2.2]PCP sulfures, substitués en portant les groupements benzyle (**1d**) et *p*-tolyle (**1e**) pour cette étude comparative.

III.1.4.b. Oxydation du sulfure de benzyle

À partir [2.2]PCP sulfanyl ester **4f**, une réaction de rétro-Michael, analogue à celle mise en œuvre précédemment pour accéder au thiol **8**, a été réalisée (**Schéma 89**). Le thiolate résultant a ensuite été piégé par le bromure de benzyle pour fournir le sulfure de [2.2]PCP et de benzyle **4d**, avec

[114] Gelat, F., Lohier, J.-F., Gaumont, A.-C., Perrio, S. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2011–2016
[115] Hitchcock, P. B.; Rowlands, G. J.; Seacome, R. J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3873–3876.

un bon rendement de 87 %. L'oxydation du centre sulfuré par le *m*-CPBA, à 0 °C dans le dichlorométhane, pendant 1 h, a permis d'isoler le sulfoxyde correspondant **1d** avec un rendement de 81 %. Un mélange de deux diastéréoisomères est obtenu, dans un ratio de 67:33, en faveur de celui de configuration (R_P, R_S)*. Pour rappel, la réaction impliquant l'anion [2.2]PCP sulfénate avait conduit exclusivement à ce diastéréoisomère, avec un rendement sensiblement identique de 80 %.

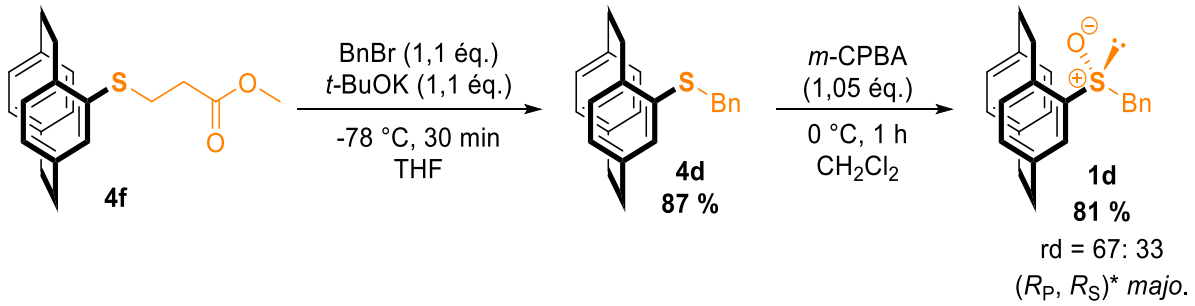


Schéma 89

III.1.4.c. Oxydation du sulfure de *p*-tolyle

Le sulfure de [2.2]PCP et de *p*-tolyle **4e** a été préparé, selon la séquence résumée sur le **Schéma 90**. Une réaction de sulfa-Michael entre le *p*-thiocrésol et l'acrylate de méthyle a permis d'obtenir le sulfanyl ester **6e** correspondant avec un excellent rendement de 96 %. Le centre sulfuré est ensuite monooxydé par le *m*-CPBA (1,0 eq.) pour conduire au sulfinyl ester **5e**, avec un rendement de 96 %. Le rendement global de 92 %, sur les deux étapes, est excellent. Le groupement *p*-tolylsulfanyle a été ensuite introduit sur le [2.2]PCP parent, grâce à la formation d'un sel de sulfonium généré *in situ* par réaction du sulfinyl ester **5e** avec l'anhydride triflique (Tf_2O). L'ajout final de triéthylamine a permis d'initier une réaction de rétro-Michael, menant à la formation du sulfure de [2.2]PCP et de *p*-tolyle **4e** avec un rendement de 95 %.

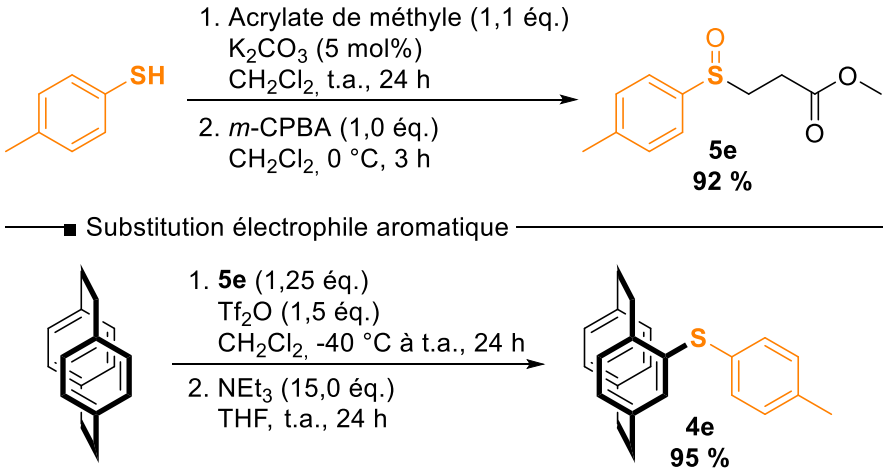


Schéma 90

L'oxydation du thioéther **4e**, qui possède un caractère diaromatique, en sulfoxyde correspondant **1e** s'est révélée plus complexe que prévu. La principale difficulté provient de la

formation d'une quantité non négligeable de sulfone, issu d'une suroxydation (**Schéma 91**). Ce produit parasite présente sur CCM un R_f identique à celui de l'un des deux diastéréoisomères du sulfoxyde **1e** (celui de configuration (R_P, S_S*)).

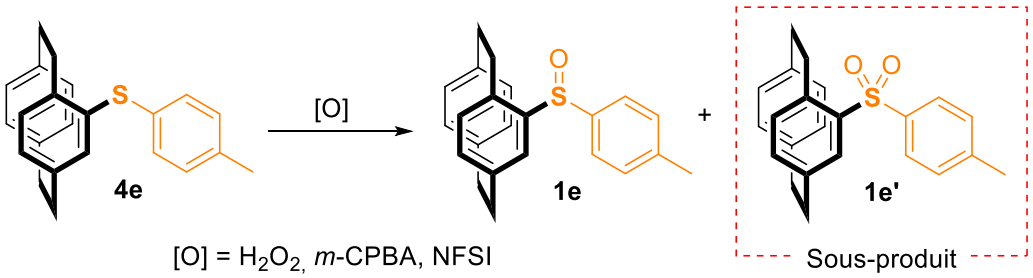


Schéma 91

Plusieurs conditions d'oxydation ont été testées, mais la formation persistante de sulfone, même en modifiant les paramètres (6 conditions différentes),[116] a posé problème. Cette voie a donc été abandonnée, bien qu'un cas particulier observé avec l'utilisation de NFSI puisse constituer une piste intéressante pour des travaux futurs.

III.1.5) Bilan des précurseurs disponibles

En bilan, nous disposons d'une palette de six sulfoxydes distincts, dérivés du [2.2]PCP (**1a-f**) et portant des groupement R variés. Le **Schéma 92** fait l'inventaire de ces structures. Trois d'entre eux possèdent des chaînes alkyles de taille croissante (**1a** : éthyle, **1b** : méthyle et **1c** : *tert*-butyle), permettant d'évaluer l'impact de l'encombrement stérique. Deux autres sont substitués par des motifs aromatiques (**1d** : benzyle et **1e** : *para*-tolyle), introduisant des effets électroniques différents. Enfin, le dernier composé **1f** porte la chaine fonctionnalisée $CH_2CH_2CO_2Et$. Cette structure peut paraitre exotique, mais ce sulfoxyde (**1f**) a été obtenu d'une manière précoce. Il est le composé clé qui permet d'accéder à tous la plupart des sulfoxydes dérivés du [2.2]PCP, par la voie 2 des sulfénates. En outre, cet exemple supplémentaire permettra d'examiner l'influence de la fonctionnalisation par le groupement électroattracteur CO_2Me.

[116] (a) Xu, X.; Xan, L.; Wang, S.; Wang, P.; Yang, A.-X.; Li, X.; Lu, H.; Cao, Z.-Y. *Org. Biomol. Chem*., **2021**, *19*, 8691–8695. (b) Xu, W. L.; Li, Y. Z.; Zhang, Q. S.; Zhu, H.S. *Synth. Commun.,* **2004**, *34*, 231–237. (c) Sato, K. ; Hyodo, M.; Aoki, M.; Zheng, X.-Q.; Noyori, R. *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 2469–2476. (d) Ravikumar; K. S.; Zhang, Y. M.; Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 293722940

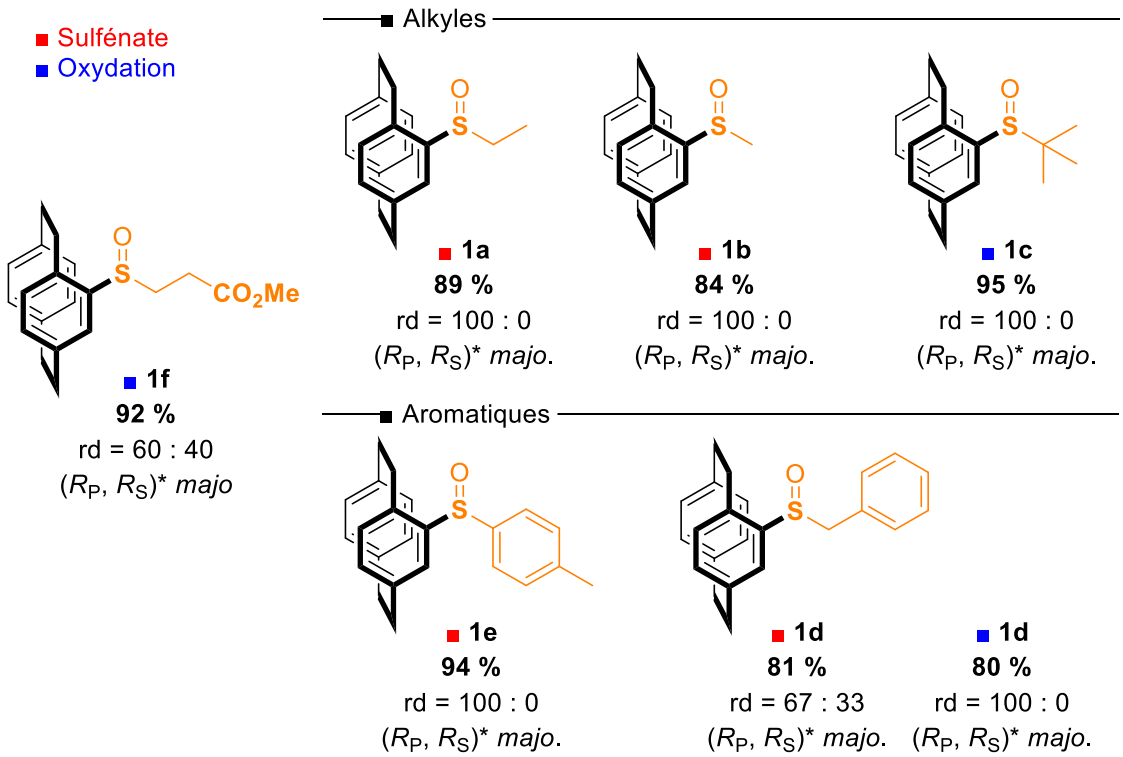
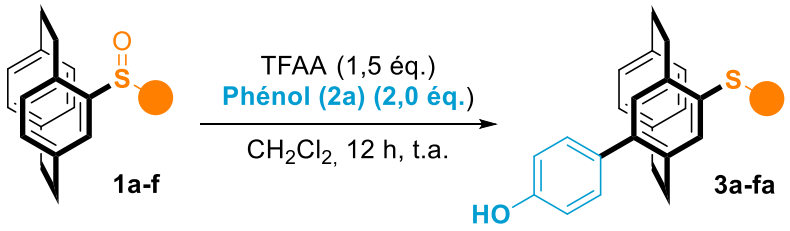


Schéma 92

III.2. Evaluation des [2.2]PCP sulfoxydes dans la réaction d'arylation

Dans la continuité du résultat préliminaire encourageant obtenus avec le [2.2]PCP sulfoxyde d'éthyle **1a**, nous avons choisi dans un premier temps d'examiner la compatibilité de la méthodologie avec d'autres groupements sulfinylés. Le mécanisme supposé est basée sur une réaction de Pummerer interrompue, dans laquelle la formation d'un intermédiaire aryloxy sulfonium est impliquée. La nature du sulfoxyde de départ est probablement un paramètre déterminant, justifiant ainsi l'étude de son influence. La réaction a été reproduite avec les différents sulfoxydes **1** dérivés du [2.2]PCP, dans les conditions de l'étude préliminaire. Les [2.2]PCP sulfoxydes **1** ont donc été mis en réaction sur une échelle de 50 mg, avec 2,0 équivalents de phénol **2a** et 1,5 équivalent d'anhydride trifluoroacétique dans le dichlorométhane, pendant 12 heures. Les résultats obtenus sont compilés dans le **Tableau 1**. Pour rappel, un rendement de 40 % en produit d'arylation **3aa** a été auparavant obtenu avec le sulfoxyde d'éthyle (entrée 1).

Tableau 1



Entrée	Précurseur	●	rd (R_P,R_S)*/(R_P,S_S)*	Produit	Rdt. (%)
1	**1a**	Et	100 : 0	**3aa**	40
2	**1b**	Me	100 : 0	**3ba**	30
3	**1c**	*t*-Bu	100 : 0	**3ca**	0
4	**1d**	Bn	100 : 0	**3da**	62
5	**1d**	Bn	67 : 33	**3da**	62
6	**1e**	*p*-Tol	100 : 0	**3ea**	32
7	**1f**	$CH_2CH_2CO_2Me$	60 : 40	**3fa**	75

L'utilisation du sulfoxyde de méthyle **1b** a mené à un rendement en produit d'arylation légèrement inférieur de 30 % (entrée 2). Le sulfoxyde de *tert*-butyle **1c** n'a pas conduit à la moindre trace du [2.2]PCP arylé (entrée 3). Dans ce cas, la réaction a conduit quantitativement au [2.2]PCP thiol **8**. Nous pensons que la présence du groupement *tert*-butyle favorise fortement la formation d'un ester sulfénique, avec élimination concomitante d'isobutène (**Schéma 93**).[117] Ce dernier, activé par le groupement trifluoroacétate, serait ensuite hydrolysé dans des conditions acides pour générer le thiol **8**. Même si cet exemple est décevant dans le cadre de notre étude méthodologique, il montre que le groupement (*tert*-butyl)sulfinyle peut servir, en série [2.2]PCP, de groupement protecteur de thiol. Les conditions de déprotection sont, en effet, particulièrement douces.

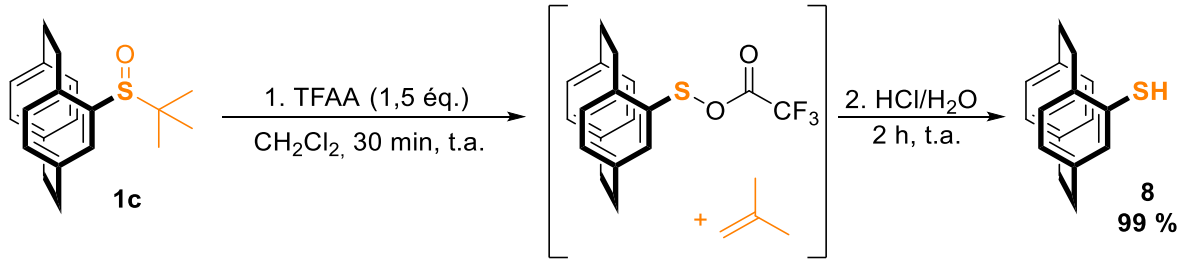


Schéma 93

Avec le groupement benzylsulfinyle, une nette amélioration a été observée (entrée 4). Le composé d'arylation **3da** a été isolé avec un rendement de 62 %. Le résultat est identique, que le

[117] Wei, J.; Sun, Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5396–5399.

précurseur **1d** soit utilisé sous une forme diastéréopure (entrée 4) ou d'un mélange de diastéréoisomères (entrée 5). Ce résultat indique que la stéréochimie du sulfoxyde n'a pas d'influence sur la réactivité, et notamment que les deux diastéréoisomères sont bien activés au départ par l'anhydride trifluoroacétique. Le test du groupement *p*-tolylsulfinyle n'a pas conduit à un résultat concluant. Un rendement en composé **3ea**, seulement de 32 %, a été obtenu (entrée 6). Dans tous les cas de ce screening, la régiosélectivité a été totale, en faveur de la formation de la liaison C(sp^2)–C(sp^2) en *para* du groupement sulfuré du [2.2]PCP et du groupement OH du phénol.

Finalement, le meilleur rendement a été atteint avec le sulfoxyde **1f** qui comporte la chaine $CH_2CH_2CO_2Me$ (entrée 7). Le [2.2]PCP **3fa** a alors été isolé avec un rendement de 75 %. Ce résultat est particulièrement intéressant d'un point de vue synthèse, dans la mesure où le sulfoxyde **1f** permet d'accéder à l'ensemble des autres sulfoxydes de départ.

III.3. Variation du groupement électroattracteur (GEA) du motif CH_2CH_2-GEA

Face au résultat satisfaisant obtenu avec le sulfoxyde **1f** qui possède le motif $CH_2CH_2CO_2Me$, il nous a paru intéressant d'examiner l'influence de la nature du groupement électroattracteur au bout de la chaine carbonée. Deux variations ont été envisagées, à savoir le remplacement de la fonction ester (GEA = CO_2Me) par un nitrile (GEA = CN), ou par une sulfone (GEA = SO_2Ph). Les sulfoxydes correspondant **1g** et **1h** sont inédits. Leur synthèse est décrite ci-après, avec en premier celle du précurseur **1g** avec le motif cyanoéthyle (GEA = CN).

Dans un premier temps, nous avons envisagé de préparer le composé **1g** par addition de Michael du [2.2]PCP sulfénate avec l'acrylonitrile (**Schéma 94**). Le [2.2]PCP sulfoxyde **1f** a donc été mis en réaction, avec 1,1 équivalents du nitrile conjugué et 1,1 équivalents de *t*-BuOK (solution commerciale 1M dans le THF), dans le THF à –78 °C pendant 30 min. L'analyse par RMN ^{1}H révèle que le produit brut est constitué du cyano sulfoxyde désiré **1g** et du sulfinyl ester de départ **1f**. Après purification sur colonne de gel de silice, le composé d'intérêt **1g** a été isolé avec un rendement de 40 %, tandis que le composé de départ **1f** avec un rendement de 60 %. Ce résultat est interprété par la compétition entre les deux électrophiles présents dans le milieu : l'acrylonitrile initial et l'acrylate de méthyle libéré par la méthode utilisée pour générer le [2.2]PCP sulfénate. Au regard des rendements, l'addition sur l'ester conjugué est légèrement plus favorable. Cette réaction non désirée a donc lieu au détriment de la formation du produit souhaité **1g**.

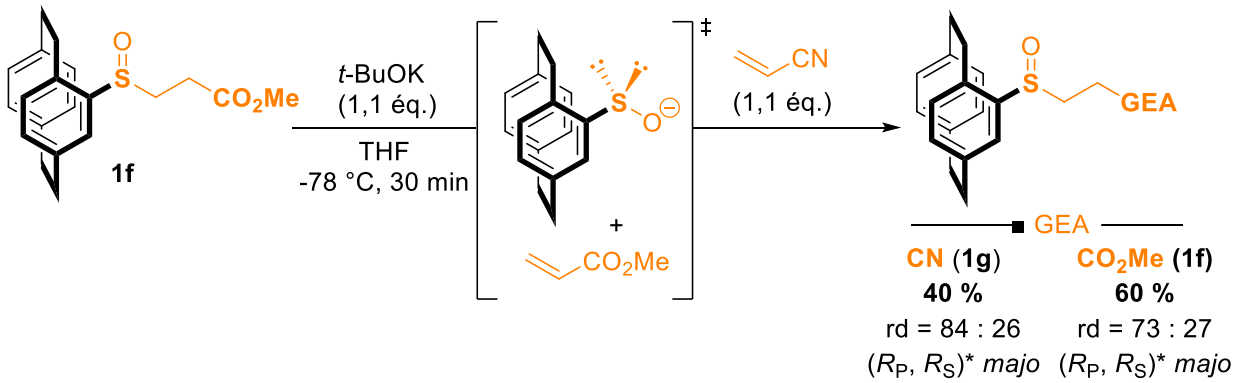


Schéma 94

Face à ce résultat décevant, une approche plus longue, en deux étapes a été envisagée à partir du [2.2]PCP-4-thiol **8** (**Schéma 95**). L'addition de Michael du [2.2]PCP thiol **8** avec l'acrylonitrile, en présence d'une quantité catalytique de K_2CO_3 (5 mol%) a conduit au sulfanyl nitrile **4g** avec un rendement satisfaisant de 65 %. Avec la phényl vinyl sulfone, l'adduit **4h** a été isolé avec un meilleur rendement de 72 %. Ces deux sulfures **4g-h** ont ensuite été oxydés sélectivement en sulfoxydes **1g-h** par une quantité stœchiométrique de *m*-CPBA, à une température controlée de 0 °C. Les [2.2]PCP sulfinylés sulfoxydes **1g** et **1h**, ont ainsi été obtenus avec d'excellents rendements, respectifs de 85 et de 91 %. Chaque échantillon est un mélange de diastéréoisomères (ratios de 70:30 et de 80:20).

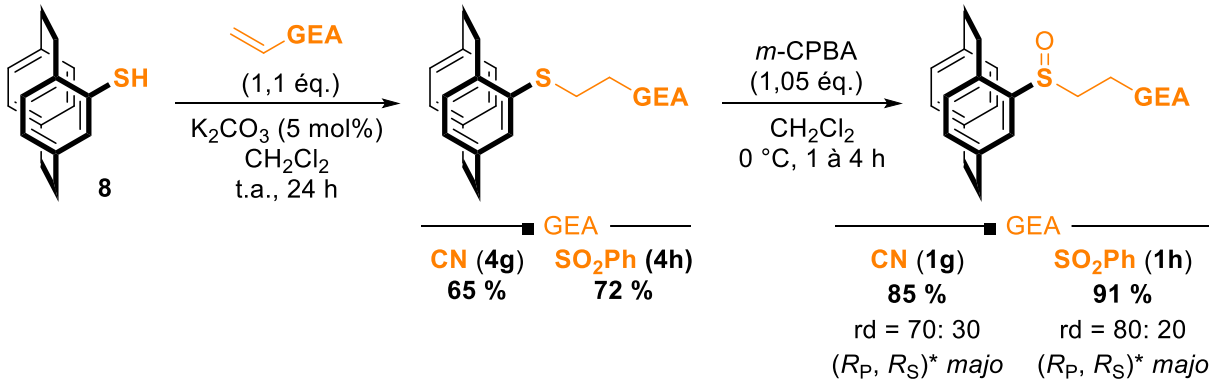


Schéma 95

Ces deux sulfoxydes ont ensuite été évalués dans la réaction d'arylation avec le phénol non substitué **2a** (**Schéma 96**). Pour rappel, un rendement de 75 % en produit d'arylation **3fa** a été obtenu avec le [2.2]PCP sulfoxyde **1f** qui comporte la fonction ester (GEA = CO_2Me). Le substrat **1g** avec le groupement cyano (GEA = CN) a été arylé avec une efficacité légèrement plus faible. En effet, le composé **3ga** a été isolé avec un rendement de 67 %. En revanche, la présence du groupement phénylsulfonyle (GEA = SO_2Ph) dans le précurseur **1h** a été néfaste. Un rendement très faible de 14 % a été obtenu pour le composé **3ha**. Ce résultat pourrait s'expliquer par un « *π-stacking* » entre le groupement phényle de la sulfone et le [2.2]PCP, susceptible d'entraver l'interaction entre le phénol et le [2.2]PCP.

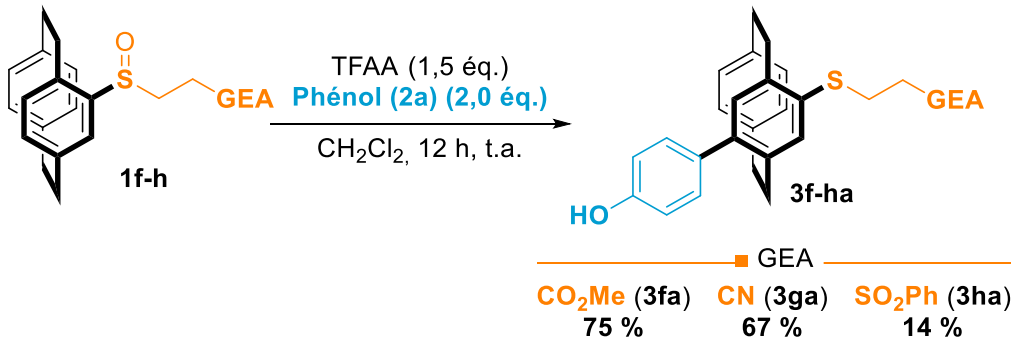


Schéma 96

III.4. Etude complémentaire

Tous les [2.2]PCP sulfoxydes testés jusqu'à présent, à l'exception de celui portant un groupement *tert*-butyle (**1c**), ont conduit aux dérivés arylés souhaités, mais avec des rendements variables. Les CCM des produits bruts sont simples (2 spots dont le phénol **2a** en excès). Un produit unique comportant l'architecture [2.2]PCP a été isolé chaque cas. Par ailleurs, la disparition totale des sulfoxydes de départ **1** a été observée systématiquement. Ce constat surprenant nous a conduit à essayer d'interpréter pourquoi les rendements n'étaient alors pas quantitatifs. Le traitement final était probablement à l'origine des mauvais bilans massiques observés, au travers de la perte de matière en phase aqueuse. Il faut rappeler que l'intermédiaire supposé est un sel d'aryloxy sulfonium flanqué d'un anion triflate, probablement hydrosoluble.

Dans tous les essais réalisés jusqu'alors, une hydrolyse a été effectuée en fin de réaction, dans des conditions neutres. Nous avons alors testé des lavages acides ou basiques, mais aucun n'a permis de détecter de composés supplémentaires. Par ailleurs, la concentration du milieu réactionnel, sans hydrolyse, a mené à un mélange complexe, difficile à analyser. Cette dégradation est probablement liée à la présence d'anhydride trifluoroacétique résiduelle et d'acide trifluoroacétique, qui induit une acidité trop importante lors de la concentration à sec. En revanche, un résultat intéressant a été observé en purifiant directement les milieux réactionnels par chromatographie sur colonne gel de silice (pas de traitement préalable, ni de concentration). Une fraction supplémentaire a été détectée pour chaque substrat. L'analyse RMN permet de mettre en évidence qu'il s'agit des [2.2]PCP sulfures **4**, issus de la réduction des [2.2]PCP sulfoxydes de départ **1**. Ce résultat peut être interprété par la rupture de la liaison S–O de l'aryloxy sulfonium intermédiaire sur la silice. En accord avec des observations du groupe de Yorimitsu en série aromatique,[118] ce clivage pourrait être induit par le phénol **2a** (**Schéma 97**). Les produits de réaction seraient alors les sulfures **4** et un biphénol (dimérisation du phénol **2a**).

[118] Yanagi, T.; Yorimitsu, H. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 13450 – 13456.

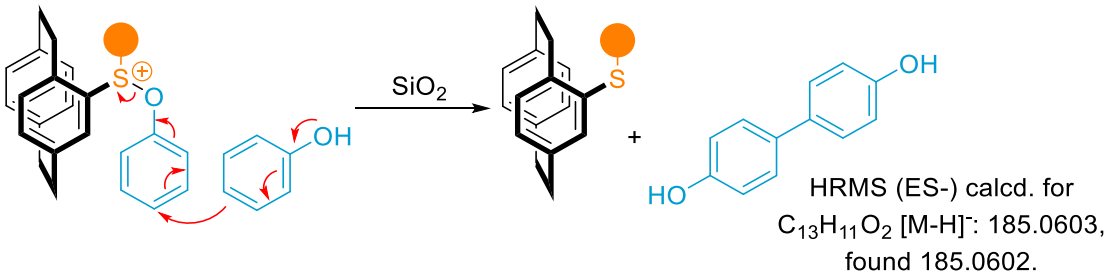


Schéma 97

Nous avons cherché à détecter l'éventuelle présence de biphénol par CCM. Les conditions de révélation ont donc été ajustées, en utilisant un mélange pentane/dichlorométhane/triéthylamine (94:5:1). Une fraction, qui correspond au biphénol et qui possède le même R_f que celui du phénol . L'analyse HRMS avec un ionisation par electrospray, en mode négatif, confirme la présence de ce composé dans la fraction. Pour la formule $C_{12}H_9O_2$ $[M-H]^-$, une valeur *m/z* de 185,0603 est attendue. La valeur expérimentale est de 185,0602. Les analyses RMN ^1H et ^{13}C n'ont pas permis une caractérisation complète du composé, en raison du chevauchement des signaux. Toutefois, parmi les régioisomères connus du biphénol, un signal caractéristique du 4,4'-biphénol a été observé à 7,42 ppm en RMN ^1H. Ce signal bien isolé permet d'attribuer avec certitude la structure para au régioisomère détecté.

Les résultats obtenus au travers de la variation de la nature du [2.2]PCP sulfoxyde a confirmé la pertinence de notre approche méthodologique d'arylation de [2.2]PCP. Il a notamment été montré que le motif β-sulfinyl ester (précurseur **1f**) était le plus performant pour réaliser la fonctionnalisation. Toutefois, le rendement de 75 % en produit d'arylation (**3fa**) est améliorable (l'isomérisation de l'aryloxy sulfonium intermédiaire n'est pas complet). Nous avons donc entrepris une étude plus approfondie, en examinant l'impact des différents paramètres de la réaction. Les résultats sont décrits ci-après.

IV. Optimisation du protocole

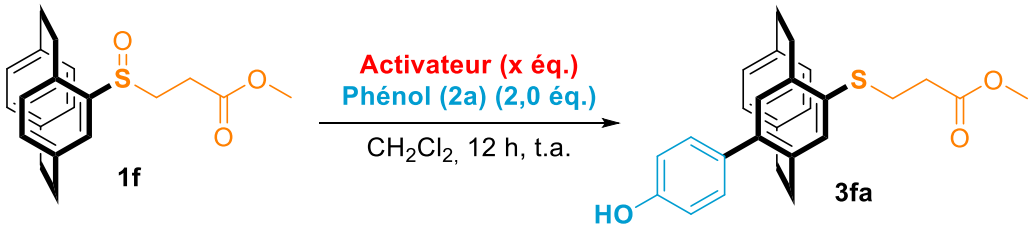
Dans la phase d'optimisation des conditions opératoires, nous avons fait varier les différents paramètres de la réaction. Nous avons successivement abordé l'influence de l'agent d'activation, de la nature du solvant, de la stœchiométrie, du temps de réaction et de l'ordre d'ajout des réactifs. Cette étude a été menée sur l'exemple qui a conduit au meilleur résultat jusqu'alors avec le [2.2]PCP sulfoxyde **1f**.

IV.1. Influence de l'agent d'activation

Pour étudier l'impact de l'agent d'activation, nous avons conservé un excès de phénol **2a** (2 éq.) par rapport au [2.2]PCP sulfinyl ester **1f** et le dichlorométhane comme solvant. Les réactions ont été

conduites à température ambiante pendant 12 h. Les mélanges réactionnels ont été directement purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice, sans concentration préalable. C'est pourquoi, nous avons aussi intégré la proportion de composé **4f,** résultant de la réduction parasite du sulfoxyde de départ. Le **Tableau 2** regroupe les résultats obtenus. Dans l'entrée 1, nous avons rappelé le résultat optimal obtenu (rendement de 75 %) avec 1,5 équivalents d'anhydride trifluoroacétique (TFAA).

Tableau 2



Entrée	Activateur	Équivalent(s)	Rdt. de 3fa (%)	Rdt. de 4f (%)
1	**TFAA**	**1,5**	75	25
2	**TFAA**	**1,0**	41	59
3	**TFAA**	**1,25**	51	49
4	**TFAA**	**2,0**	77	23
5	**Tf_2O**	**1,5**	3[a]	0
6	**Ac_2O**	**1,5**	52	48
7	**$(COCl)_2$**	**1,5**	44	56
8	**TMSOTf**	**1,5**	0[c]	0
9	**TFAA + 10 % Tf_2O**	**1,5**	3	97
10	**Tf_2O**[c]	**1,5**	16[a]	0
11	**Tf_2O**[d]	**1,5**	28	72

[a] Mélange complexe isolé, rendant l'analyse compliquée. **[b]** Aucune conversion du sulfoxyde **1f**. **[c]** Utilisation d'une solution diluée de Tf_2O (1M dans CH_2Cl_2). **[d]** Réaction dans le système biphasique H_2O/CH_2Cl_2.

Une première série d'expériences a concerné la variation de la quantité de TFAA (entrées 1–4). Les résultats montrent une augmentation quasi-linéaire du rendement jusqu'à 1,5 équivalents. L'ajout d'un plus large excès de 2,0 équivalents permet une amélioration peu significative, de 2 %, suggérant un plateau pour la réactivité à partir de cette quantité.

L'utilisation d'anhydride triflique (Tf_2O), activateur plus puissant a conduit à un mélange complexe, qu'il n'a pas été possible d'analyser (entrée 5). Les activateurs plus doux, comme l'anhydride acétique ou le chlorure d'oxalyle (entrées 6 et 7) ont permis d'obtenir la molécule cible **3fa** avec des rendements modérés (48 et 56 %). En revanche, le triflate de triméthylsilyle (TMSOTf), déjà utilisé avec

succès dans des réactions de type Pummerer,[119] n'a pas permis d'activer le sulfoxyde de départ **1f** (entrée 8). Celui-ci est récupéré intégralement.

Nous avons ensuite persévéré avec l'utilisation de l'anhydride triflique Tf_2O, qui avait conduit à la dégradation du milieu réactionnel lors du test initial (entrée 5). Lorsqu'il est ajouté en quantité catalytique (10 mol%) en tant qu'additif au TFAA (1,5 éq.), la réaction échoue (entrée 10). Le rendement isolé de **3fa** n'est que de 3 %. La dilution de Tf_2O dans le dichlorométhane (solution 1M) améliore légèrement le rendement (16 %, entrée 11), mais il reste largement en deçà du meilleur résultat. Enfin, lorsque la réaction est menée en milieu biphasique (H_2O/CH_2Cl_2), un rendement de 28 % est obtenu (entrée 12). Ces observations suggèrent que l'acide triflique (TfOH), généré lors de l'activation initiale du sulfoxyde **1f** par l'anhydride Tf_2O, est néfaste au milieu réactionnel. L'ajout d'eau permet probablement de faire passer cet acide en phase aqueuse, limitant ainsi son impact sur la dégradation du milieu réactionnel.

Il est important de noter que dans tous les cas (excepté celui des entrées 5 et 10 avec l'anhydride triflique), le sulfure **4f**, résultant de la réduction du [2.2]PCP sulfoxyde de départ **1f**, est détecté. Sa quantité correspond systématiquement au complément pour atteindre 100 %, du rendement obtenu pour le produit d'arylation. Cette observation montre que les bilans massiques sont désormais corrects, et que les possibilités de conversion du composé de départ **1f** clairement identifiées.

En bilan de cette première phase d'optimisation, le meilleur résultat reste celui des conditions initiales (rendement de 75 %) en présence d'anhydride trifluoroacétique (1,5 éq.) comme agent activateur (entrée 1).

IV.2. Influence de la nature du solvant

La deuxième phase de l'optimisation a porté sur l'étude de l'influence du solvant. Une limitation évidente dans le screening est inhérente à la solubilité limitée du [2.2]PCP sulfoxyde de départ **1f** dans beaucoup de solvants classiques (**Schéma 98**). Les solvants polaires chlorés, le nitrométhane, le DMF et le DMSO (estampillés en vert) permettent une solubilisation satisfaisante du réactif **1f**. L'acétate d'éthyle et le THF, ne sont pas adaptés, même s'ils sont légèrement solubilisants. Les alcools offrent une solubilité intermédiaire, mais leur réactivité vis-à-vis de l'anhydride trifluoroacétique empêche leur utilisation dans notre contexte. Pour finir, le précurseur **1f** est totalement insoluble dans l'éther et les hydrocarbures.

[119] (a) Higuchi, K.; Tayu, M. *Heterocycles.* **2021**, *102*,783–824. (b) Haraguchi, K.; Matsui, H.; Takami, S.; Tanaka, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2616–2619.

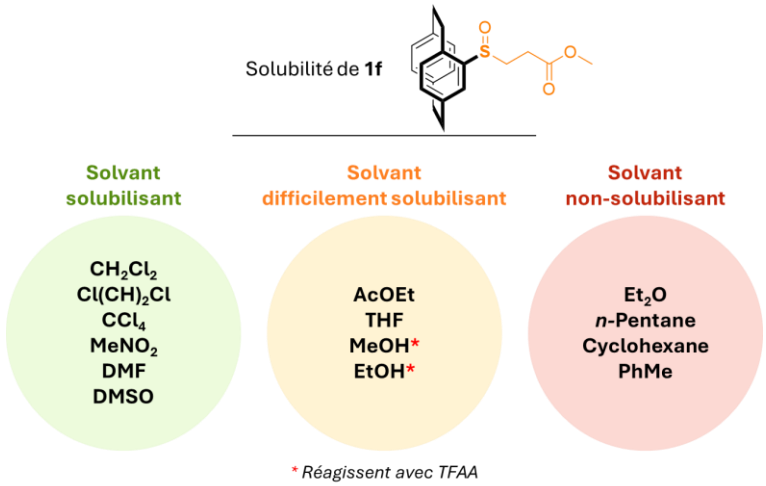


Schéma 98

La réaction d'arylation a été testée avec les solvants jugés compatibles. Le DMSO a néanmoins été écarté car ce solvant qui possède une fonction sulfoxyde pourrait interférer avec le TFAA. Les résultats sont rassemblés sur le **Schéma 99**. Il est important de mentionner que, pour tous ces tests, la conversion du sulfoxyde initial **1f** est totale. Par ailleurs, la somme du rendement en produit d'arylation **3fa** et de celui en sulfure **4f**, forme réduite du sulfoxyde **1f**, atteint 100 %.

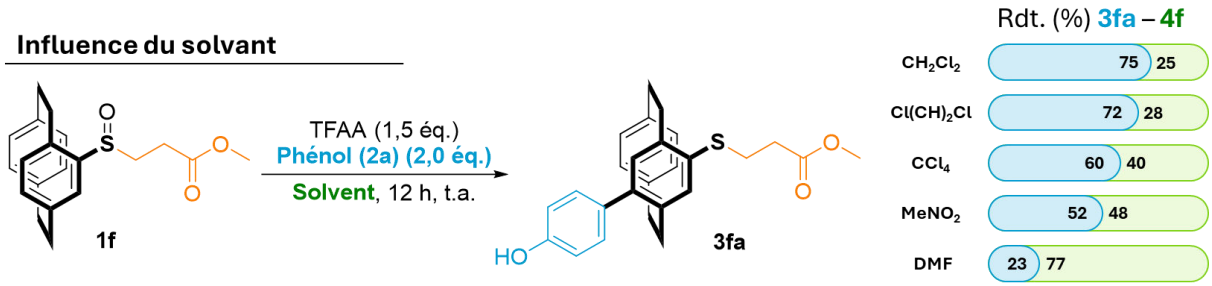


Schéma 99

Le 1,2-dichloroéthane offre des performances similaires au dichlorométhane (72 % contre 75 %). Ce solvant à plus haut point d'ébullition pourrait être une alternative s'il était nécessaire d'augmenter la température de réaction. Le tétrachlorométhane (CCl_4) et le nitrométhane ($MeNO_2$) donnent des rendements acceptables, respectivement de 60 % et de 52 %. En revanche, le DMF n'est pas approprié. Un rendement très faible de 23 % est alors obtenu.

En bilan, la nature du milieu réactionnel a un impact significatif sur l'efficacité de la réaction d'arylation, et le dichlorométhane reste le meilleur solvant. L'utilisation du 1,2-dichloroéthane est toutefois à garder en mémoire, si par la suite, l'utilisation de conditions thermiquement plus exigeantes devait être envisagées.

IV.3. Influence de la stœchiométrie du phénol

Nous nous sommes ensuite penchés sur l'impact de la quantité de phénol **2a**. Initialement, nous avons utilisé de manière arbitraire un léger excès (2 éq.) du réactif d'arylation. Une étude a donc été menée en faisant varier la quantité de phénol de la stœchiométrie à 3,0 équivalents. Le **Schéma 100** résume sur un graphique les résultats obtenus.

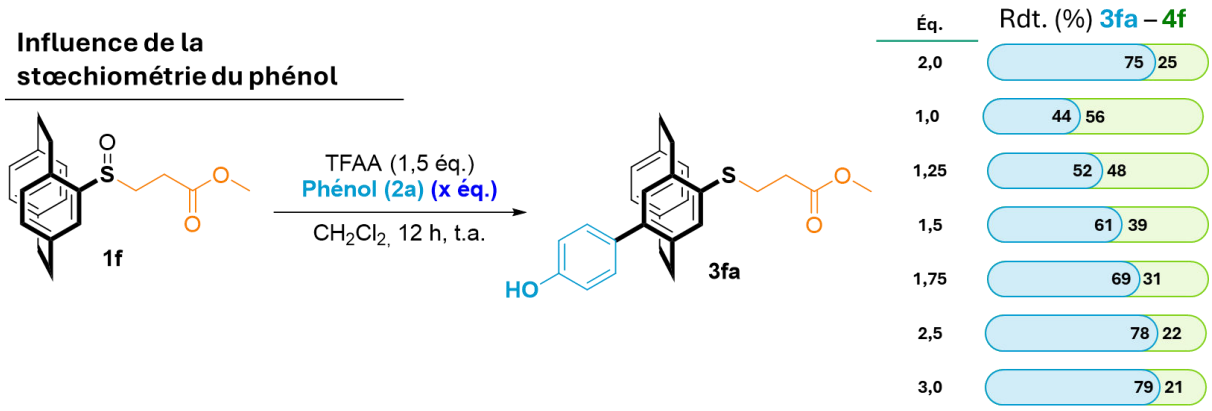


Schéma 100

Avec un seul équivalent, le rendement en produit **3fa** chute à 44 % (pour rappel, il était de 75 % avec 1,5 éq.), soulignant le rôle crucial d'un excès de phénol pour assurer une fonctionnalisation efficace. Il est légèrement meilleur avec 1,25 équivalents (52 %). Une progression est observée en augmentant par incréments réguliers la quantité jusqu'à 1,75 équivalents. Le rendement atteint alors les 69 %. Au-delà de 2,0 équivalents, un plateau est atteint et aucune amélioration notable (1–3 %) n'est observée. Ces résultats indiquent que 2,0 équivalents constituent un bon compromis entre l'efficacité de la réaction et l'économie de matière. Au cours de ces essais, nous n'avons pas observé la formation de produits secondaires qui résulteraient d'une réaction, non souhaitée, entre l'anhydride triflique et le phénol qui a été introduit jusqu'en très large excès (3 éq.). Il est important de signaler à nouveau la détection du sulfure **4f**, issu de la réduction du sulfoxyde de départ **1f**. Sa proportion est toujours le complément à 100 % du rendement en produit d'arylation **3fa**.

IV.4. Influence du temps de réaction

Nous avons ensuite abordé l'examen de l'influence du temps de réaction. La réaction a été lancée avec 10 durées différentes, en présence de 2,0 équivalents de phénol et de 1,5 équivalent d'anhydride trifluoroacétique, à température ambiante dans le dichlorométhane (**Schéma 101**).

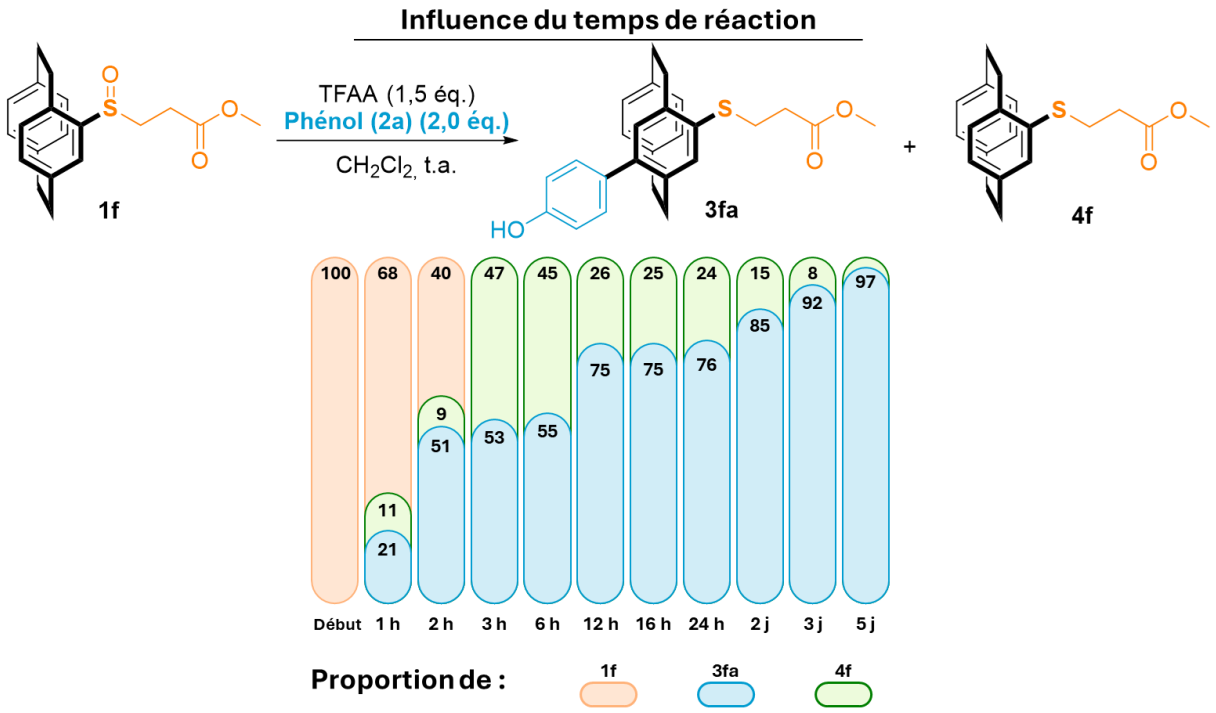


Schéma 101

Il est important de noter qu'aucune perte de matière n'a été constatée pour ces différents essais. La composition entre le réactif **1f** et les produits **3fa** (produit d'arylation) et **4f** (produit de réduction du sulfoxyde **1f**) est toujours de 100 %. Dans ces conditions, le sulfoxyde **1f** a totalement disparu après 3 heures de réaction. Le rendement en produit arylé **3fa** est alors de 53 %. La réaction progresse ensuite, pour atteindre un rendement de 75 % en 12 heures (conditions initiales). La conversion en **3fa** évolue ensuite lentement. Néanmoins, une transformation quasi-complète (97 % de rendement) est observée pour une durée prolongée de 5 jours. Ce temps de réaction est difficilement compatible pour entreprendre, à ce stade, une étude approfondie de l'étendue et des limites de la réaction. Elle démontre néanmoins qu'une conversion totale en produit arylé **3fa** est envisageable.

IV.5. Ajustement de l'ordre d'ajout des réactifs

A l'issue de ces phases d'optimisation, les meilleures conditions restent celles initiales. Nous nous sommes alors penchés sur l'étude de l'influence de l'ordre d'ajout des réactifs. Jusqu'alors, les réactifs ont été introduits successivement, mais sans délai (à la suite le [2.2]PCP **1f**, le phénol **2a** et en dernier l'anhydride trifluoroacétique). Un rendement optimal en produit d'arylation **3fa** de 75 % a été obtenu en 12 heures de réaction (essai **A**). Un résumé des principales modifications testées est présenté dans le **Schéma 102**.

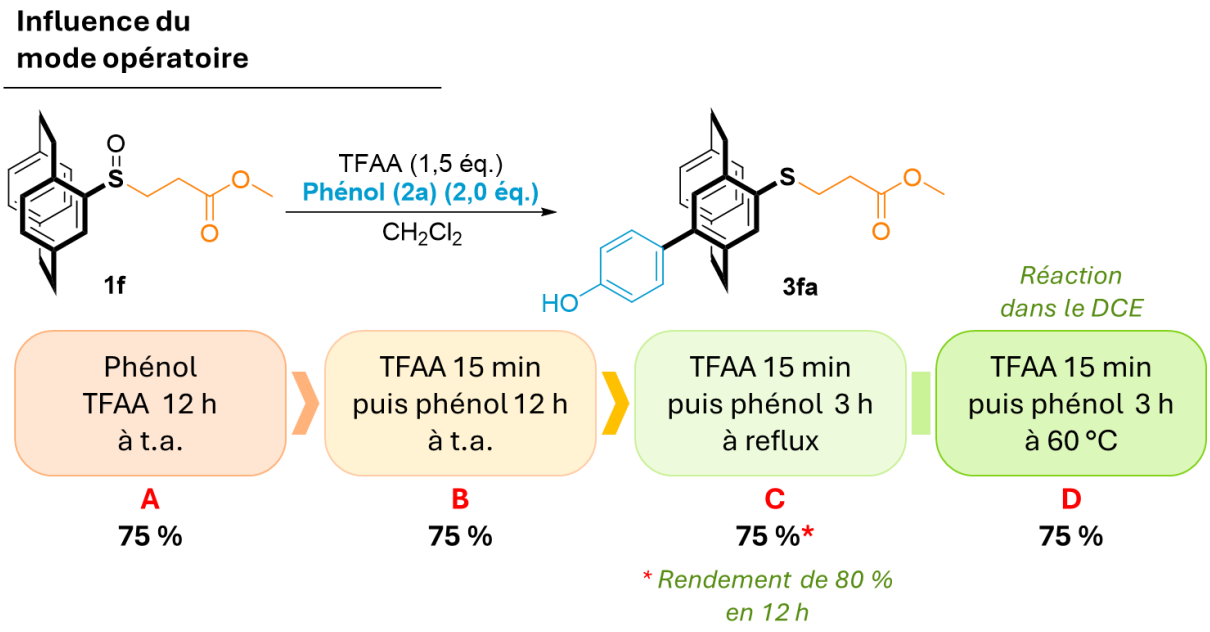


Schéma 102

Dans un premier temps, l'influence d'ajouts différés des réactifs et des temps d'attente et de réaction différents a été examinée. Une première modification a consisté à activer le [2.2]PCP sulfoxyde **1f** avec l'anhydride triflique pendant 15 minutes, puis d'ajouter le phénol **2a** (essai **B**). Le rendement en produit d'arylation **3fa** est inchangé, en conservant un temps de réaction de 12 h. La pré-activation du sulfoxyde **1f**, combinée à un chauffage à reflux, a conduit à un résultat similaire, mais le temps de réaction été réduit significativement à 3 heures (essai **C**). Une prolongation du temps de chauffage à 12 heures apporte un gain négligeable en efficacité (rendement de 80 %).Nous avons ensuite tenté d'élever la température en utilisant le 1,2-dichloroéthane (DCE) comme solvant. A la température de reflux de 83 °C, une dégradation du milieu réactionnel a été observée, et le produit brut est difficilement analysable. Néanmoins, à la température légèrement plus basse de 60 °C, la réaction a conduit au produit d'arylation **3fa** avec un rendement de 75 % (essai **D**). Pour vérifier l'effet néfaste d'une température de réaction trop élevée, la réaction a également été conduite dans le dichlorométhane, en tube scellé, à 70 et 80 °C. On constate à nouveau la formation de mélanges complexes et le produit souhaité est formé en quantité infime (5 % environ).

En bilan de cette étude, nous avons montré que la pré-activation du sulfoxyde **1f** pendant 15 minutes, suivie d'un chauffage à reflux en présence du phénol **2a** dans le dichlorométhane à reflux permettait d'obtenir la molécule cible **3fa** avec un rendement de 75 % (essai 3). Ce résultat est identique à celui acquis auparavant à température ambiante, mais pour un temps de réaction nettement plus court de 3 h (au lieu de 12 h). Avec cette petite avancée, mais pas complètement concluante, nous nous sommes orientés, d'une manière ultime, vers une activation par les micro-ondes. Les résultats de cette étude sont présentés ci-après.

Ces observations ont motivé l'exploration du chauffage par micro-ondes. En effet, malgré la réduction notable du temps de réaction obtenue par chauffage classique optimisé, ce dernier reste limité. Les micro-ondes, en revanche, offrent un chauffage rapide et homogène, susceptible de réduire encore la durée du procédé tout en maintenant, voire en améliorant, le rendement.

IV.6. Exploitation de conditions micro-ondes

IV.6.1) Présentation du principe d'activation par les micro-ondes

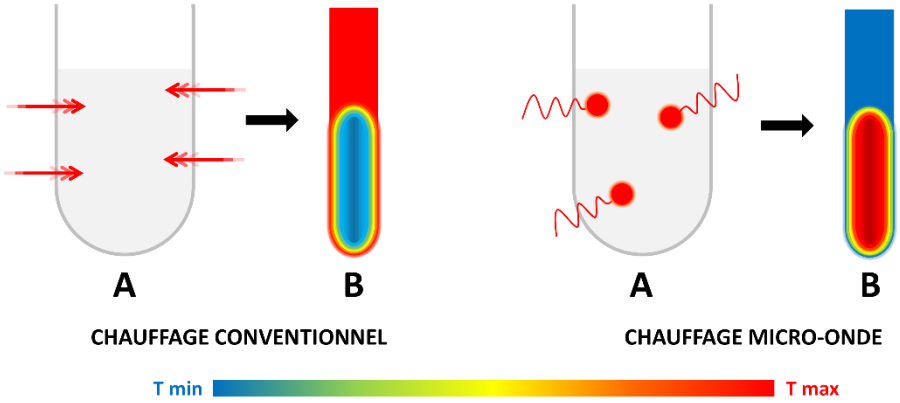
Le chauffage conventionnel constitue la méthode la plus simple et la plus couramment employée pour fournir l'énergie nécessaire à une réaction chimique. Dans notre contexte, le principal intérêt du chauffage par micro-ondes réside donc dans sa capacité à apporter l'énergie directement au milieu réactionnel de façon uniforme, ce qui pourrait favoriser une activation plus efficace des réactifs. Ce mode de chauffage permet, dans de nombreux cas, de remplacer plusieurs heures de réaction par quelques minutes, tout en limitant les gradients thermiques susceptibles de générer des sous-produits.

Les différences essentielles entre chauffage conventionnel et chauffage par micro-ondes tiennent à la nature, la vitesse et l'homogénéité du transfert d'énergie au milieu réactionnel. En chauffage classique, la chaleur est transmise par conduction ou convection depuis une source externe, créant souvent des gradients de température et un chauffage non uniforme. À l'inverse, les micro-ondes interagissent directement avec les espèces polaires et ioniques du milieu par rotation dipolaire et conduction ionique, modifiant leur polarité et stimulant l'agitation moléculaire.[120] Cette interaction spécifique se traduit par un chauffage volumique, où l'énergie est délivrée instantanément, de manière constante et homogène dans tout le mélange avec une inertie thermique quasi nulle (**Schéma 103**). Ces caractéristiques confèrent plusieurs avantages majeurs : réduction spectaculaire du temps de réaction ; Accélérations cinétique et thermodynamique renforcées par la modification transitoire de la polarisabilité qui peut faciliter certaines étapes réactionnelles.[121] Amélioration de la sélectivité et réduction des sous-produits grâce à un contrôle thermique précis et à des effets spécifiques du champ électromagnétique.

Ainsi, le chauffage par micro-ondes ne se limite pas à un simple gain de temps : il combine un mode de transfert d'énergie optimisé avec des interactions moléculaires spécifiques, offrant un outil puissant pour accélérer, rendre plus propres et parfois orienter les réactions chimiques.

[120] Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250–6284. (b) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279–282.

[121] A de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, Á.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164–178. (b) Perreux, L.; Loupy, A.; Petit, A.; de la Hoz, A., Loupy, A., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2012**; Chapter 4.



(A) *Introduction de la chaleur* (B) *Distribution de la chaleur*

Schéma 103

Lors des réactions assistées par micro-ondes, le choix du solvant repose principalement sur sa constante diélectrique, qui détermine sa capacité à absorber l'énergie. Plus cette constante est élevée, plus le solvant peut capter l'énergie à la place des réactifs. Ce phénomène peut limiter l'efficacité de l'activation directe des espèces impliquées dans la réaction. Dans notre cas, les dérivés [2.2]PCP, peu solubles dans la plupart des solvants, restreignent les options de solvants et simplifient ce choix.

IV.6.2) Variation du temps de réaction

Ces différents essais ont été conduits sur un appareil micro-onde : « *CEM*® Microwave Synthesizer : *Discover S* ». Les paramètres initiaux ont été choisis de manière arbitraire, sur la base de l'expérience de notre équipe avec les réactions assistées par les micro-ondes. Le protocole initial était le suivant (**Schéma 104**). Le sulfoxyde **1f** est activé dans un tube en Pyrex de 10 mL, à température ambiante, dans le dichlorométhane, en présence de 1,5 équivalents de TFAA. La solution est agitée pendant 15 minutes. 2,0 équivalents de phénol **2a** sont ensuite ajoutés, le mélange réactionnel est scellé avec un bouchon-septum en téflon et est directement soumis à une irradiation micro-ondes à une puissance de 50 W, pendant 15 minutes avec un contrôle de la température à 40 °C.

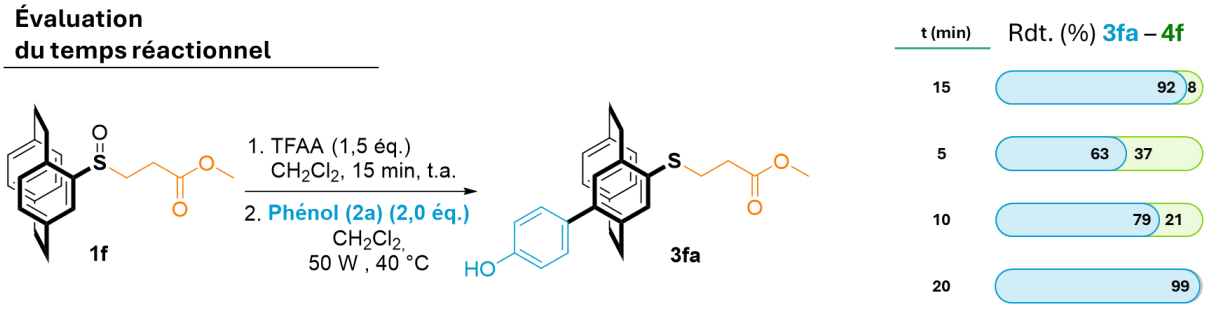


Schéma 104

Dans ces conditions, un excellent rendement de 92 % a été obtenu. L'influence du temps de réaction a ensuite été étudiée plus en détail. Avec seulement 5 minutes d'irradiation, un rendement

satisfaisant de 63 % est déjà observé. Une irradiation de 10 minutes permet d'atteindre un rendement de 79 %. Pour finir, nous avons eu le grand plaisir d'observer une transformation quantitative (99 %) en **3fa** pour 20 minutes d'activation dans le four micro-onde.

IV.6.3) Variation de la puissance

L'appareil utilisé dans cette étude permet d'atteindre une puissance maximale de 300 W. Une évaluation de l'influence de la puissance a été ensuite entreprise. Sur la base du résultat précédent, montrant qu'un rendement de 63 % pouvait être obtenu en seulement 5 minutes d'irradiation avec une puissance de 50 W, nous avons fait varier la puissance de l'appareil en maintenant un temps d'irradiation constant de 5 minutes (**Schéma 105**).

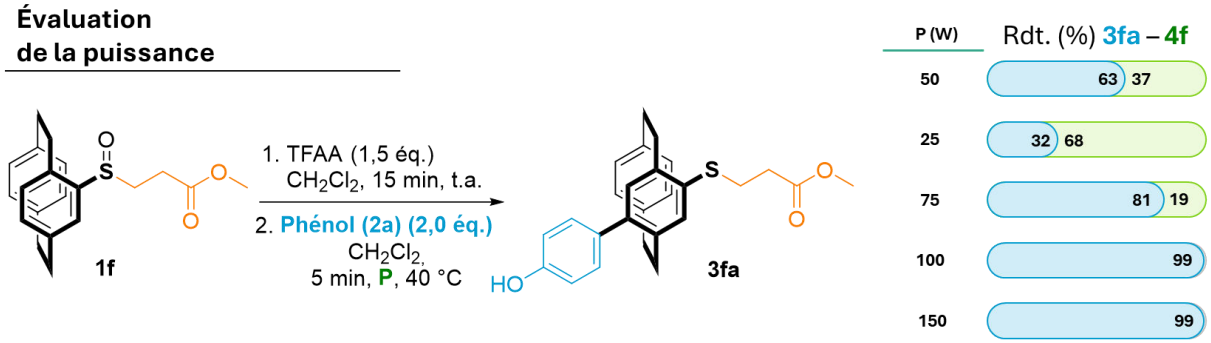


Schéma 105

Avec une puissance de 25 W, l'irradiation est suffisante pour initier la réaction, mais le rendement en produit d'arylation **3fa** n'est que de 32 %. Il croît ensuite rapidement et de manière progressive avec la puissance, jusqu'à atteindre une valeur quantitative pour 100 W. Une irradiation, plus élevée à 150 W, a également été testée afin d'évaluer l'effet des micro-ondes sur la stabilité du milieu réactionnel. Aucune destruction n'a alors été observée et le rendement en **3fa** reste quantitatif.

Trois autres [2.2]PCP sulfoxydes ont été soumis aux mêmes conditions optimisées (100 W, 5 minutes) afin d'évaluer l'impact de ces paramètres sur ces substrats (**Schéma 106**). Nous avons sélectionné le composé avec un groupement éthyle (**1a**), celui avec méthyle (**1b**) et avec *p*-tolyle (**1e**). Pour chacun, une amélioration du rendement en produit d'arylation a été observée, avec des gains allant de 12 à 24 % par rapport aux conditions thermiques classiques. Toutefois, contrairement au sulfoxyde **1f**, il n'a pas été possible d'atteindre une conversion totale dans ces conditions. La présence du motif $CH_2CH_2CO_2Me$ dans le sulfoxyde de départ **1f** est donc particulièrement bénéfique dans l'efficacité de la réaction d'arylation.

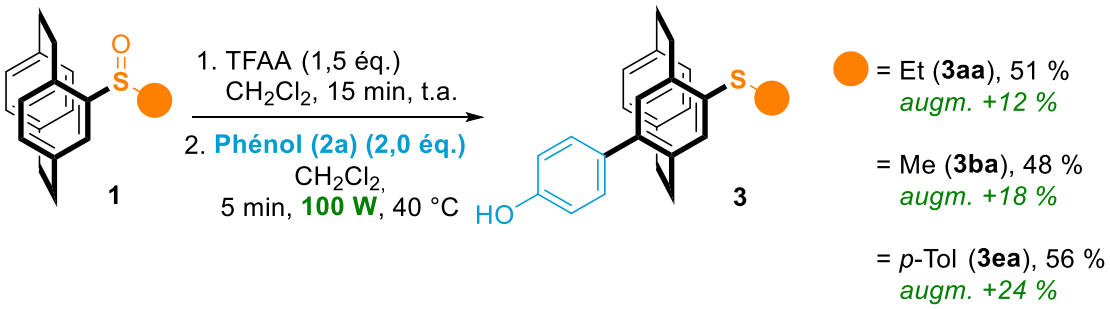
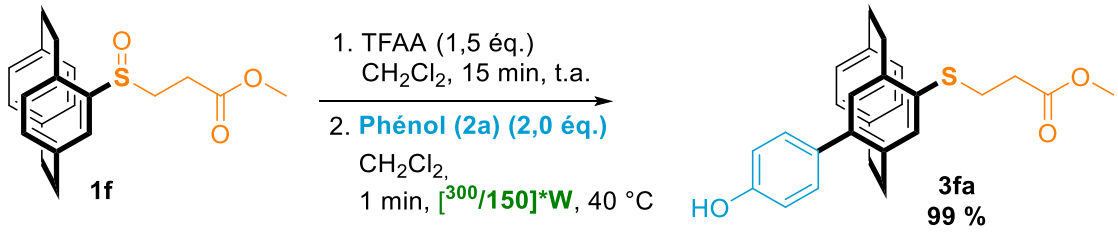


Schéma 106

Après avoir établi les conditions optimales de temps et de puissance, une dernière optimisation a été entreprise dans le but de réduire encore la durée de la réaction. Pour cela, une stratégie d'irradiation en impulsion a été appliquée. Le milieu est d'abord soumis à une puissance élevée pendant une courte période correspondant à 20 % au maximum du temps total de réaction, suivie d'une phase à puissance fixe. Dans le cas présent, une impulsion initiale à 300 W pendant 10 secondes a été suivie d'un maintien de la puissance à 150 W pendant 50 secondes (**Schéma 107**). Ces conditions ont permis d'obtenir un rendement quantitatif en composé **3fa** en seulement 1 minute. Compte tenu de ce temps de réaction extrêmement court et l'efficacité de la réaction, les paramètres suivant (^{300}/150 W, 1 minute, 40 °C) sont à conserver.



** [^{300}/150] = Impulsion de 10 secondes à 300 W, puis réglé à 150 W*

Schéma 107

Pour confirmer l'intérêt spécifique de l'utilisation des conditions micro-ondes, il a été nécessaire d'évaluer si l'efficacité observée était liée à l'apport de haute énergie thermique ou bien à l'effet spécifique des micro-ondes (vibrations dipolaires, chauffage localisé, etc.).

Le [2.2]PCP sulfoxyde **1f** a donc été mis en réaction dans un bain d'huile chauffé à haute température (150 °C) pendant une courte durée (20 minutes), en tube scellé, afin de mimer l'intensité énergétique des micro-ondes (**Schéma 108**). Dans ces conditions, une dégradation du milieu réactionnel a été observée et la réaction a délivré le composé **3fa** avec un rendement faible de 10 %. Ce résultat confirme que l'effet thermique seul ne suffit pas à initier et contrôler efficacement cette transformation.

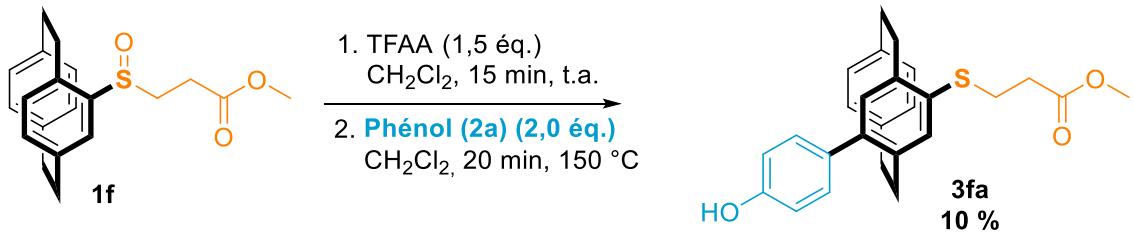
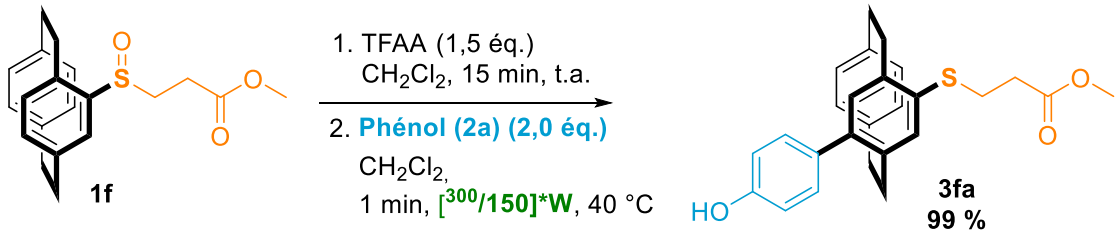


Schéma 108

IV.6.4) Un dernier ajustement

Dans ces conditions optimisées, la question de l'utilité d'un excès de réactifs s'est posée. L'activation initiale n'étant pas réalisée sous irradiation micro-ondes, la quantité de TFAA a été maintenue à 1,5 équivalent. En revanche, la réaction a été répétée avec seulement 1,2 équivalent de phénol (**Schéma 109**). Malgré cette diminution, une conversion complète en [2.2]PCP sulfure **3fa** a été observée, démontrant que l'excès initialement utilisé n'est pas indispensable dans ce protocole optimisé. La réaction a ensuite été reproduite sur une échelle plus élevée, en partant de 500 mg de [2.2]PCP sulfanyl ester **1f**. Aucune baisse d'efficacité du processus d'arylation n'a été observé. Le rendement est toujours quantitatif et un échantillon de 605 mg de dérivé **3fa** a ainsi été isolé.



** [300/150] = Impulsion de 10 secondes à 300 W, puis réglé à 150 W*

Montée en échelle (500 mg de **1f**) : 99 % de **3fa**

Schéma 109

Face à cet excellent résultat, nous avons considéré que nous étions au terme de la phase d'optimisation. Un résumé des conditions mises au point fait l'objet de la section suivante.

IV.7. Bilan de la phase d'optimisation

L'optimisation des conditions réactionnelles, particulièrement chronophage, a reposé sur l'évaluation d'un large éventail de paramètres : la nature des groupements sulfinylés, la source d'activation, la stœchiométrie des réactifs, le choix du solvant, ainsi que les aspects thermochimiques et cinétiques. Chacun de ces paramètres a contribué à la mise au point de conditions optimales permettant une conversion totale en un temps de réaction extrêmement court.

Ainsi, la transformation initiale du [2.2]PCP sulfoxyde d'éthyle **1a**, qui menait à un rendement de 40 % du composé **3aa** après 12 heures de réaction à température ambiante, a été considérablement

améliorée (**Schéma 110**). Les conditions finales optimisées avec le [2.2]PCP sulfoxyde **1f** sont les suivantes : le [2.2]PCP sulfoxyde **1f** est mis en réaction avec 1,5 équivalent de TFAA pendant 15 minutes, suivi de l'ajout de 1,2 équivalent de phénol **2a**. Le mélange réactionnel est ensuite placé dans un appareil micro-onde, soumis à une impulsion de 300 W pendant 10 secondes, puis maintenu à 150 W pendant 45 secondes. Dans ces conditions, le rendement en produit d'arylation **3fa** est quantitatif.

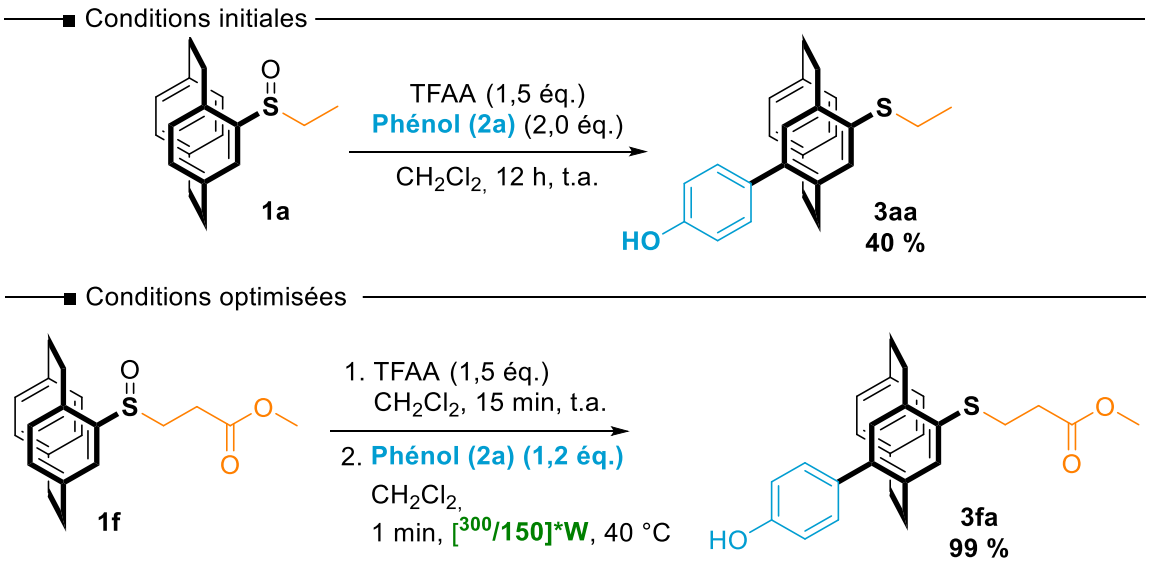


Schéma 110

Après cette phase d'optimisation, il nous a paru important de nous questionner sur le mécanisme de la réaction. Les résultats sont décrits dans la section suivante.

V. Étude du mécanisme réactionnel

V.1. Mécanismes compatibles avec les résultats expérimentaux

Il est essentiel de déterminer le mécanisme réactionnel afin de mieux comprendre la réactivité différenciée observée selon la nature des composés. L'activation du sulfoxyde dans des conditions de type Pummerer constitue un cas classique, reposant sur une séquence d'addition/élimination entre le sulfoxyde et un activateur tel que le TFAA. Cette étape est généralement rapide, ce qui a pu être constaté expérimentalement.

En revanche, l'étape d'isomérisation de l'intermédiaire aryloxy sulfonium supposé a nécessité une optimisation poussée, afin d'avoir une pleine conversion. Cela suggère qu'elle constitue une étape limitante de la réaction dans certains cas. La compréhension fine de cette transformation a fait l'objet d'une étude mécanistique spécifique. Concernant la fonctionnalisation en position *para* observée dans cette étude, deux mécanismes principaux sont compatibles (**Schéma 111**). Il peut s'agir d'un

réarrangement sigmatropique [5,5] ou d'une substitution électrophile aromatique sur une espèce complexe–π entre un cation phénoxonium et un [2.2]PCP sulfure.

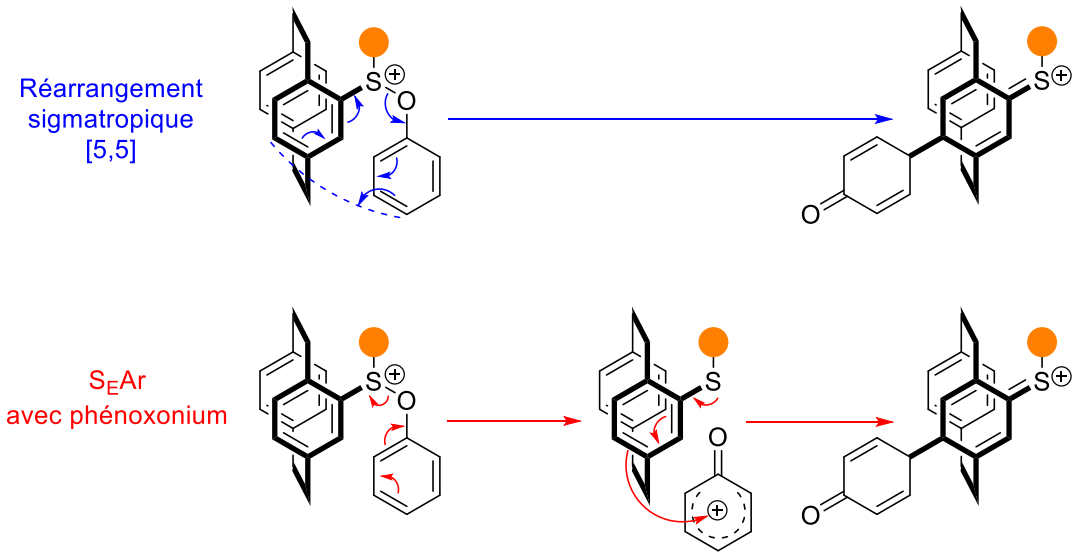


Schéma 111

Afin de déterminer avec précision le chemin réactionnel suivi, des calculs théoriques ont été envisagés. Le laboratoire de Caen (anciennement LCMT) dispose d'un serveur dédié aux calculs de chimie théorique, rendant ce type d'étude accessible en interne. Dans ce cadre, une prise de contact a été initiée avec Vincent Tognetti, Maître de Conférences au Laboratoire CARMeN (ex-COBRA) de l'Université de Rouen Normandie, à Mont-Saint-Aignan.

Vincent Tognetti a accepté de m'accueillir pour une formation individuelle d'une semaine, centrée sur l'apprentissage de la mise en œuvre et du lancement de calculs théoriques. À l'issue de cette formation, il a également accepté d'assurer un suivi tout au long du processus de modélisation de la réaction. Par conséquent, il est désormais officiellement collaborateur sur ce projet de recherche, dans l'objectif de contribuer à la proposition du mécanisme réactionnel.

V.2. Étude approfondie du mécanisme à l'aide de la DFT

V.2.1) Principe de la DFT

V.2.1.a. Introduction générale

La modélisation théorique des structures moléculaires constitue un outil indispensable dans la compréhension et la prédiction des comportements chimiques. En particulier, la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT, pour Density Functional Theory en anglais) s'est imposée au cours des dernières décennies comme une méthode de choix dans les études de structure électronique. Fondée sur le principe que toutes les propriétés fondamentales d'un système électronique dans son état fondamental (et stationnaire) peuvent être décrites à partir de sa densité électronique $\rho(\vec{r})$ qui mesure

le nombre moyen d'électrons par unité de volume, cette méthode permet de s'affranchir du traitement intégral de la fonction d'onde électronique, souvent prohibitif pour les systèmes moléculaires de grande taille.

Plus précisément, les deux théorèmes de Hohenberg-Kohn[122] démontrent que l'énergie électronique peut exactement être calculée, en minimisant la fonctionnelle $\int \rho(\vec{r})v(\vec{r})d^3r + F[\rho(\vec{r})]$ où $v(\vec{r})$ est directement relié à la géométrie de la molécule et F la fonctionnelle universelle de Hohenberg-Kohn, dont l'expression analytique n'est malheureusement pas connue. L'approche de Kohn-Sham[123] permet de ramener ce problème variationnel à la résolution d'un ensemble d'équations monoélectroniques couplées (résolues par un algorithme d'auto-cohérence – acronyme SCF en anglais pour Self Consistent Field), dans lesquelles l'énergie d'échange-corrélation (l'une des contributions de F) joue un rôle crucial.

V.2.1.b. Bases et fonctionnelles

Le choix d'une base est essentiel pour décrire la densité électronique d'un système. Les bases sont un ensemble de fonctions mathématiques (souvent gaussiennes et centrées sur les atomes) servant à développer les orbitales moléculaires occupées φ_i par combinaison linéaire. Ces mêmes orbitales moléculaires permettent d'exprimer la densité électronique du système selon la relation $\rho(\vec{r}) = \sum_i |\varphi_i(\vec{r})|^2$. Une base minimale (ex. STO-3G) peut être insuffisante pour capturer des effets subtils, tandis qu'une base étendue (ex. def2-TZVP) permet une meilleure précision au prix d'un coût computationnel accru.[124]

Comme déjà mentionné, la fonctionnelle d'échange-corrélation est l'élément central de toute approche DFT.[125] Il existe plusieurs familles d'approximation que l'on peut classer selon l'échelle de Perdew : LDA (Local Density Approximation), adaptée aux systèmes homogènes ; GGA (Generalized Gradient Approximation), tenant compte du gradient de la densité ; Fonctionnelles hybrides, comme B3LYP, intégrant une part d'échange exact. Le choix de la fonctionnelle doit être adapté à la nature du système étudié et à la propriété ciblée.

V.2.1.c. Applications en chimie organique

La DFT est largement utilisée en chimie organique pour 1) optimiser les géométries moléculaires, 2) évaluer la stabilité relative d'intermédiaires réactionnels, 3) déterminer les états de transition dans des mécanismes réactionnels et 4) étudier l'effet de substituants sur la réactivité

[122] Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864–B871.
[123] Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133–A1138.
[124] Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865–3868.
[125] Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.

chimique. Elle fournit ainsi des données thermodynamiques et cinétiques essentielles à l'interprétation des résultats expérimentaux.[126]

L'énergie libre de Gibbs standard G° est accessible par le biais de calculs de fréquences vibrationnelles harmoniques (qui permettent également de déterminer la nature des points stationnaires sur la surface d'énergie potentielle, un minimum étant caractérisé par l'absence de fréquences imaginaires, alors qu'un état de transition en présente une seule, associée à la coordonnée de réaction) à 298 K, combinés à l'énergie électronique obtenue par optimisation de géométrie. Les logiciels de calcul quantique fournissent ces valeurs directement, après correction des énergies zéro-point et thermiques. Ces données permettent de déterminer des constantes d'équilibre ou d'estimer des barrières énergétiques avec une précision utile en synthèse organique. L'énergie de Gibbs est calculée à partir des formules ci-dessous, la seconde incluant une correction d'entropie permettant de compenser la surestimation de l'entropie en solution issue de l'utilisation de formules adaptées à la phase gazeuse.

$$G° = H - T.S$$

$$G° = H - T(s_t+s_r+s_v)$$

H = Enthalpie
S = Entropie
t = translation
r = rotation
v = vibration

Correction

$$G°' = H - T(\alpha s_t+\alpha s_r+s_v)\ ;\ \alpha = 0{,}675$$

D'un point de vue théorique, ces effets de solvant peuvent être décrits par deux approches principales (en réalité non exclusives l'une de l'autre).[127] La première correspond à la prise en compte explicite de molécules de solvant dans le problème quantique à résoudre. La seconde, dite implicite, modélise le solvant par un continuum diélectrique qui va venir polariser la densité électronique du soluté (acronyme anglais : PCM pour Polarizable Continuum Model) principalement par effets électrostatiques. Considérablement moins coûteuse en termes de ressources calculatoires, c'est celle utilisée pour notre étude.

V.2.1.d. Limites de la DFT

La DFT n'est pas exempte de limites. Sa précision dépend fortement du choix de la fonctionnelle d'échange-corrélation et de la base. Certaines interactions faibles, telles que les forces de van der Waals, sont mal décrites, sans corrections spécifiques. De plus, la description des états excités nécessite

[126] Cramer, C. J. *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*, 2nd ed.; Wiley: Chichester, U.K., 2013.
[127] Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999–3094.

des méthodes dérivées (comme la TD-DFT).[128] Malgré ces limites, les développements récents en matière de fonctionnelles et de corrections (dispersion, entropie) permettent d'élargir le champ d'application de la DFT.

V.2.1.e. Conclusion

La DFT s'impose aujourd'hui comme un outil théorique incontournable pour la chimie organique. Elle offre un compromis idéal entre coût calculatoire et précision, et permet une exploration fine des propriétés structurales et électroniques des molécules. En maîtrisant les concepts fondamentaux de base, de fonctionnelle, et d'analyse énergétique, le chimiste peut tirer un profit maximal de cette approche pour appuyer, compléter, voire prédire des résultats expérimentaux.

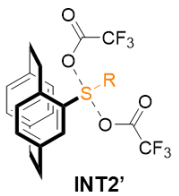
V.2.2) Calculs DFT

Dans le but d'établir le mécanisme réactionnel, une série de calculs DFT a donc été réalisée. Ces calculs visent à identifier la voie la plus favorable d'un point de vue énergétique. La première étape de cette étude consiste à formuler des hypothèses sur les intermédiaires impliqués. Chaque intermédiaire supposé a ensuite été optimisé afin de déterminer sa conformation la plus stable. En prenant l'exemple de l'intermédiaire **INT2'** représenté sur le **Schéma 112** ci-dessous, nous pouvons mettre en évidence la démarche impliquée, comme présenté ci-dessous. Ce schéma associé met en évidence les précautions méthodologiques à considérer lors de la mise en œuvre des calculs.

Comparaison conformationnelle : choix de l'intermédiaire le plus stable

			Résultat 1	Résultat 2
		ΔG° (Ha)	*ΔG° (kcal.mol^{-1})*	*ΔG° (kcal.mol^{-1})*
M06-2X	1	**-2374,747240**	**0,0**	2,0
	2	-2374,749452	-1,4	0,6
	3	-2374,749939	-1,7	0,3
	4	**-2374,750461**	-2,0	**0,0**
ωB97X-D	5	-2375,364572	-387,4	-385,4

R = $CH_2CH_2CO_2Me$



INT2'

Schéma 112

Il convient de rappeler que l'énergie issue d'un calcul DFT est une enthalpie libre relative, par conséquent, cette valeur n'a de sens que dans un cadre comparatif entre plusieurs structures. Il faut donc fixer une molécule comme origine énergétique pour interpréter les résultats Si nous prenons l'exemple ci-dessus, les lignes 1 à 4 sont toutes associées aux calculs de l'énergie de la molécule **INT2'** et chaque résultat est issu de conformations différentes. Toute structure chimique tendra vers la

[128] (a) Grimme, S. *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 1787–1799. (b) Cohen, A. J.; Mori-Sánchez, P.; Yang, W. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 289–320.

conformation d'énergie de Gibbs minimale, par conséquent la colonne de résultat 2 est la plus pertinente, en effet la **ligne 4** étant la conformation la plus stable.

Il est essentiel que tous les calculs utilisés dans la comparaison soient effectués au même niveau de théorie. Cela implique l'emploi d'une base et d'une fonctionnelle identiques pour l'ensemble des structures. À titre d'exemple, l'entrée 5, calculée avec la fonctionnelle ωB97X-D,[129] ne peut être comparée directement aux entrées 1 à 4 obtenues avec M06-2X.[130] Ce point souligne l'importance de la cohérence méthodologique dans l'interprétation énergétique.

Par ailleurs, la comparaison d'intermédiaires n'est valide que si ceux-ci partagent la même formule brute. Lorsqu'un mécanisme implique l'ajout ou la perte d'atomes, il est nécessaire de « corriger » les énergies correspondantes. Ces corrections permettent de ramener les espèces comparées à une composition atomique équivalente à celle de la molécule (ou ensemble de molécules) choisie comme origine.

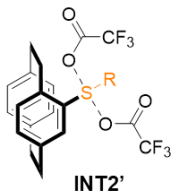
Exemple : En comparant les lignes 4, 6 et 7, l'intermédiaire **INT2'** a été défini comme référence énergétique (**Schéma 113**). En partant de cette référence, l'intermédiaire **INT3** diffère de **INT2'** par l'addition d'un phénol, suivie de la perte d'une molécule d'acide trifluoroacétique (TFA). L'énergie corrigée de **INT3** est donc obtenue selon l'expression suivante :

Énergie de **INT3** (ligne 6) − Énergie du phénol + Énergie de TFA

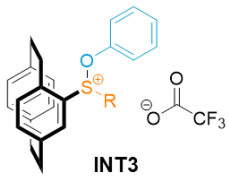
Le résultat obtenu (ligne 7) représente ainsi une valeur énergétique ajustée, correspondant à une entité chimique de « même » composition que **INT2'**. Cette approche permet une comparaison rigoureuse et interprétable entre les différentes étapes du mécanisme proposé.

Comparaison énergétique : ajustement des valeurs calculées

		ΔG° (Ha)	*ΔG° (kcal.mol^{-1})*
INT2'	4	**-2374,750461**	**0,0**
INT3	6	-2155,435942	137622,1
	7	-2374,789208	-24,3



INT2'



INT3

Schéma 113

Une fois les intermédiaires réactionnels identifiés et optimisés, l'étape suivante consiste à déterminer le chemin réactionnel le plus favorable, ce chemin correspond à la séquence d'étapes présentant le coût énergétique le plus faible sur la surface d'énergie potentielle. Pour aider à la

[129] Chai, J.-D.; Head-Gordon, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615–6620.
[130] Zhao, Y.; Truhlar, D.G. *Theor. Chem. Account.* **2008**, *120*, 215–241.

localisation des états de transition, plusieurs méthodes de modélisation peuvent être mises en œuvre, notamment reposant sur la contrainte de certains paramètres géométriques. Les techniques de scans relaxés consistent en une série d'optimisations de géométrie partielles le long d'un chemin déterminé par la variation d'une longueur de liaison, d'un angle entre deux liaisons ou d'un angle dièdre impliquant trois liaisons. Ce processus conduit à la localisation éventuelle et approchée d'un point selle, correspondant à un état de transition. Une fois la géométrie de cet état de transition complètement optimisée (sans plus aucune contrainte), un calcul d'IRC (*Intrinsic Reaction Coordinate*)[131] est réalisé afin de valider son interprétation chimique. Le calcul d'IRC permet de suivre le chemin d'énergie minimale qui relie l'état de transition aux minima adjacents, c'est-à-dire les réactifs et les produits. Cette étape confirme que l'état de transition identifié connecte bien les deux espèces considérées sur la surface d'énergie potentielle. Elle constitue ainsi une validation essentielle pour l'établissement d'un mécanisme réactionnel fiable.

V.2.3) Proposition du mécanisme

Au cours de ma thèse, j'ai réalisé de manière autonome l'ensemble des calculs théoriques, en m'appuyant sur les outils mis à disposition par le Laboratoire de Caen. Vincent Tognetti m'a accompagné tout au long de ce travail. Il assurait un encadrement régulier, m'aidant à interpréter certains résultats, à corriger les erreurs potentielles, et à approfondir ma maîtrise des outils de calcul DFT. Des réunions étaient organisées régulièrement afin de discuter les résultats obtenus et valider leur cohérence avec le système étudié.

Ces calculs théoriques ont été effectués avec le logiciel Gaussian (version 09 Revision E.01)[132] à l'aide de la base et fonctionnelle suivante ***M06-2X/6-31++G(d,p),*** *q*ui représente un niveau de théorie standard. Les calculs ont également été fait en prenant en compte le solvant du milieu (dichlorométhane) de manière implicite.

Ces calculs ont permis d'élucider le mécanisme réactionnel (**Schéma 114**). Dans un premier temps, il a été observé que le composé de départ **1f** est thermodynamiquement stabilisé en présence du TFAA (**INT0**). Comme attendu dans un mécanisme de type Pummerer, le sulfoxyde réagit avec l'un des carbonyles du TFAA, via une addition nucléophile dont la barrière énergétique est de 13,1 kcal/mol (**INT0** → **TS1** → **INT1**), suivie d'une élimination d'un anion trifluoroacétate (**INT1** → **TS2** → **INT2**).

[131] Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363–368.
[132] M. J. Frisch and al., *Gaussian, Inc.*, Wallingford CT, **2013**.

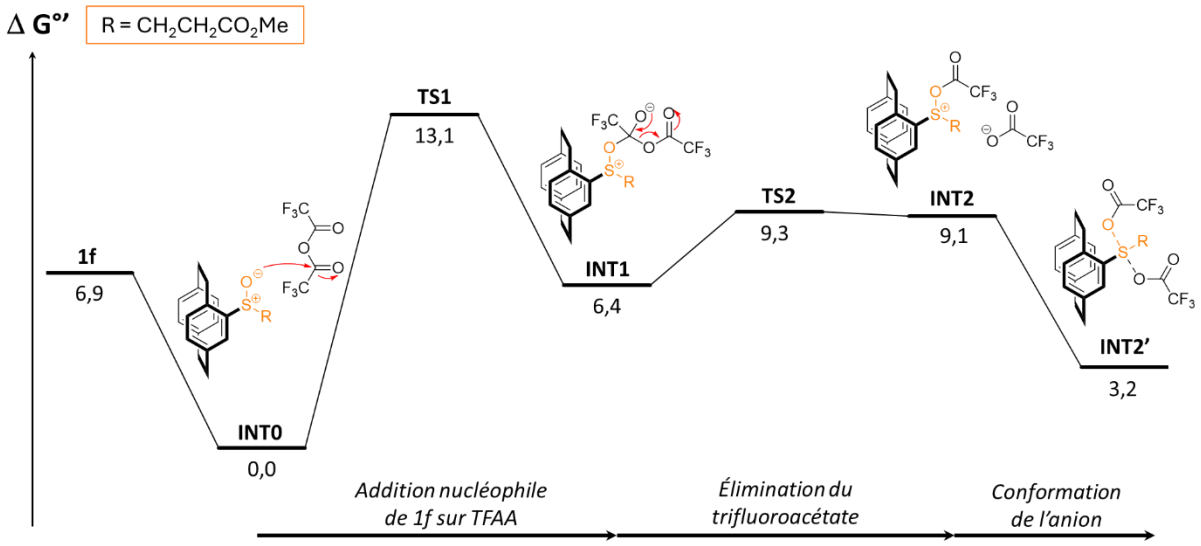


Schéma 114

L'intermédiaire **INT2**, résultant de cette élimination, subit ensuite une réorganisation conformationnelle, correspondant à un réajustement de la position du contre-ion trifluoroacétate, ce qui conduit à un intermédiaire plus stable, noté **INT2'**.

L'ajout du phénol dans le milieu réactionnel permet la stabilisation de l'intermédiaire **INT3**, avec une diminution d'énergie libre à ΔG° = –10,4 kcal/mol. Dans ce processus, le phénol agit comme nucléophile, en remplaçant le trifluoroacétate initialement lié au soufre, menant à la formation de l'intermédiaire [2.2]PCP–phénoxy–sulfonium (**INT4**) (**Schéma 115**). Cet intermédiaire subit ensuite une réorganisation conformationnelle, par rotation autour de la liaison [2.2]PCP–S, conduisant à une géométrie plus favorable pour l'étape d'attaque suivante **INT4'**. Cette nouvelle conformation présente cependant une déstabilisation évaluée à ΔG = –1,7 kcal/mol.

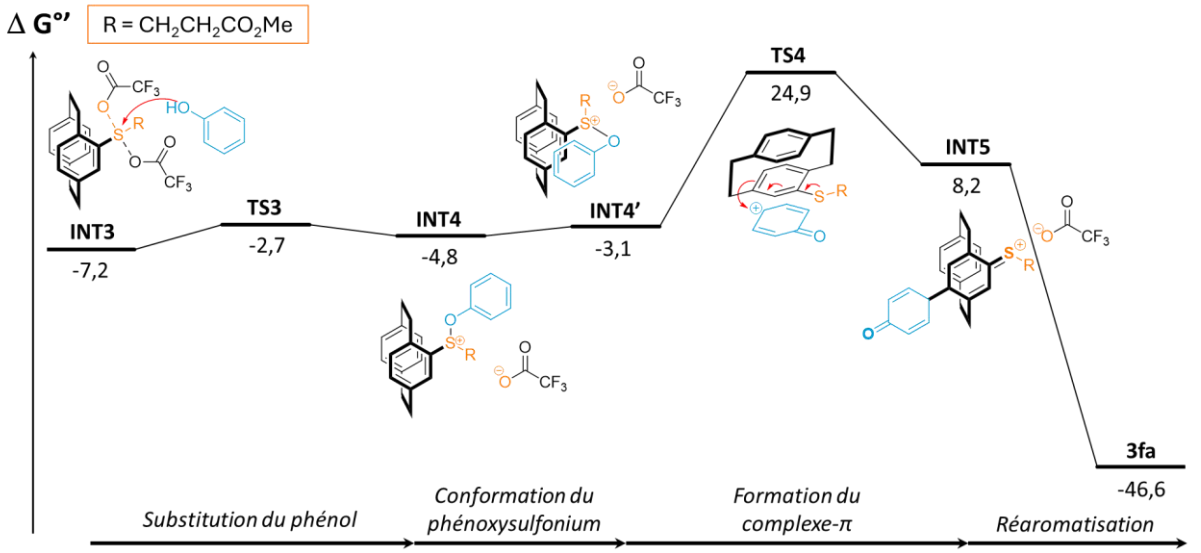


Schéma 115

L'étape cruciale de cette étude, justifiant pleinement l'utilisation des calculs théoriques, concerne la nature exacte de l'isomérisation du phénol au cours de la réaction. Plusieurs travaux antérieurs ont proposé que, pour qu'un réarrangement sigmatropique [5,5] ait lieu, deux paramètres structuraux doivent être simultanément respectés à l'état de transition : la distance entre les deux atomes dont la liaison est rompue (notée 1–1') doit être inférieure ou égale à 1,62 Å; la distance entre les deux atomes dont la nouvelle liaison est formée (notée 5–5') doit être inférieure ou égale à 1,93 Å (**Schéma 116**).[133,134] Si ces deux distances sont supérieures à ces seuils critiques, cela exclut un mécanisme de type réarrangement sigmatropique [5,5], et suggère l'intervention d'un autre type de transformation.

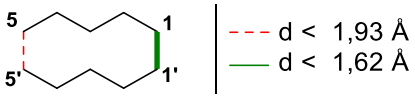
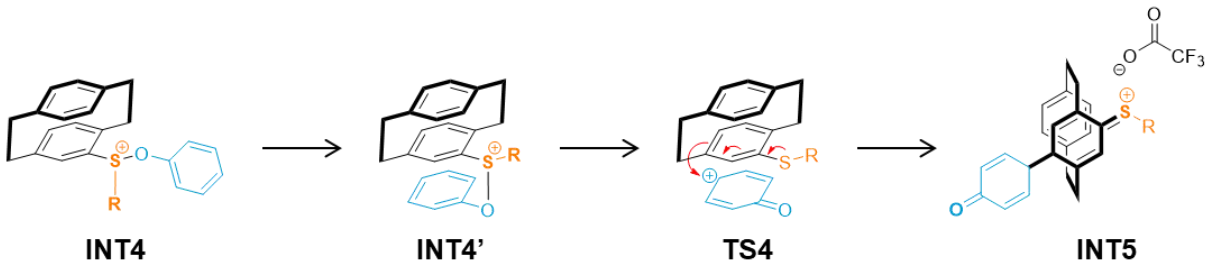


Schéma 116

Grâce à ces calculs, l'état de transition **TS4** a pu être localisé, mettant en évidence la formation d'une espèce complexe-π, et plus précisément d'un phénoxonium (**Schéma 117**). Les distances calculées montrent que la liaison rompue (**S**–**O**) est de 4,45 Å, tandis que la future liaison formée (**C^3**–**C^4**) est de 3,16 Å. Ces valeurs sont bien au-delà des critères admis pour un réarrangement sigmatropique [5,5], confirmant ainsi un mécanisme alternatif, dans notre cas une implication d'un phénoxonium. Ce phénoxonium, espèce hautement électrophile, est stabilisé au sein de l'état de transition par des interactions non covalentes avec le contre-anion trifluoroacétate. Plus précisément, les distances observées entre les atomes d'oxygène de ce trifluoroacétate et les atomes d'hydrogène ortho et méta du phénoxonium se situent dans la plage des liaisons hydrogène (entre 1,5 et 3,0 Å).[135,136] L'oxygène engagé en interaction avec le proton ortho est également en liaison hydrogène avec le proton en position α de l'ester.

[133] Beno, B. R.; Fennen, J.; Houk, K. N.; Lindner, H. J.; Hafner, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998,** *120,* 10490-10493.
[134] Houk, K. N.; Beno, B. R.; Nendel, M.; Black, K.; Yoo, H. Y.; Wilsey, S.; Lee, J. K. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1997**, *169,* 398-399.
[135] Charry, J.; Tkatchenko, A. J. *Chem. Theory Comput.* **2024**, *20*, 7469−7478.
[136] Alvarez, S. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 8617–8636.



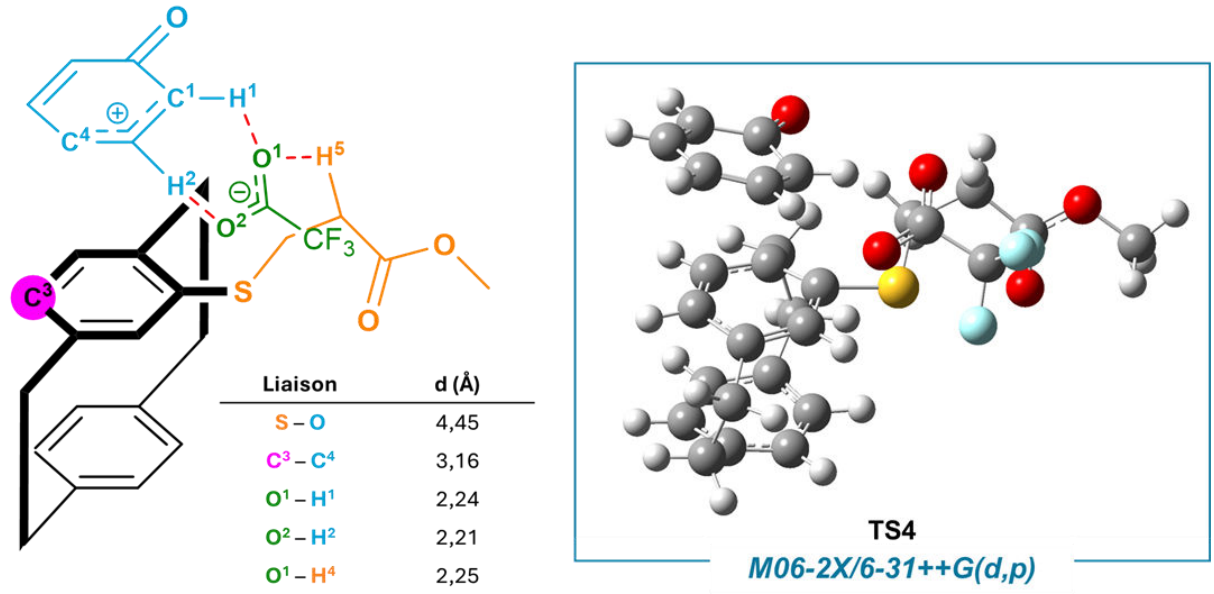


Schéma 117

Ainsi, l'ensemble de ces données structurelles permet de conclure que la réaction suit un mécanisme impliquant la formation d'un phénoxonium, et non un réarrangement concerté de type sigmatropique. Ce résultat corrobore les observations expérimentales, et valide la pertinence des calculs pour la compréhension mécanistique fine du processus.

Le mécanisme se présente donc de la façon suivante : l'intermédiaire **INT4'** évolue par la rupture de la liaison S–O, un processus clé qui entraîne la génération simultanée du phénoxonium, une espèce hautement électrophile, et du [2.2]PCP sulfure **4f**, formé in situ. Le mécanisme proposé repose alors sur une réaction de S_EAr, dans laquelle le [2.2]PCP sulfure **4f** agit comme nucléophile en attaquant le phénoxonium. Cette étape soutient l'hypothèse mécanistique selon laquelle la réactivité observée résulte d'un équilibre entre activation du sulfoxyde, formation d'un intermédiaire électrophile réactif, et intervention d'un nucléophile organique généré au cours de la transformation.

Par ailleurs, la géométrie de la molécule ne semble pas favorable à une substitution simultanée en position ortho du soufre du [2.2]PCP et en position ortho de l'oxygène du phénoxonium. En effet, les positions para respectives des deux unités sont correctement alignées, alors que le carbone ortho à l'oxygène du phénoxonium se retrouve placé au-dessus du carbone en alpha du soufre sur le [2.2]PCP, ce qui génère une contrainte spatiale défavorable à cette réactivité.

V.2.4) Validation expérimentale

Avant d'entreprendre les calculs DFT, une investigation expérimentale du mécanisme a été menée. Dans ce cadre, un nucléophile autre que le phénol, l'anisole, a été utilisé (**Schéma 118**). Ce dernier, ne pouvant pas réagir directement avec l'intermédiaire [2.2]PCP sulfonium. Nous avons donc émis l'hypothèse que, si une réaction devait avoir lieu, elle pourrait se produire par une S_EAr en position para de l'anisole, ce dernier jouant le rôle de nucléophile et le [2.2]PCP activé en sulfonium trifluoroacétate jouant celui d'électrophile. Une telle transformation impliquerait le départ de l'anion trifluoroacétate, suivi d'une ré-aromatisation, pour finalement former le [2.2]PCP sulfure **3PA**, analogue au composé **3fa**.

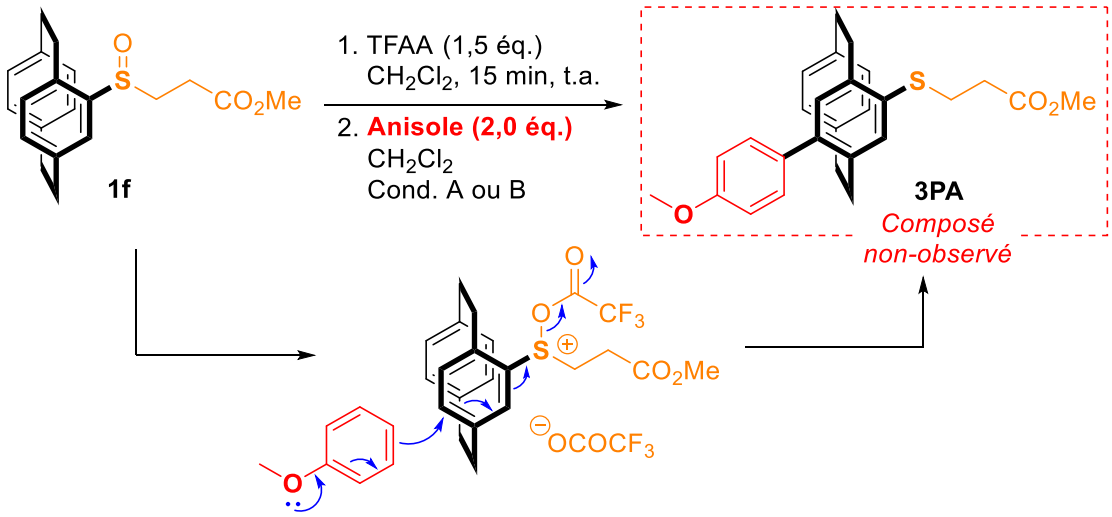


Schéma 118

Cependant, le produit attendu n'a pas été observé. Après traitement et purification, la totalité du composé de départ **1f** a été récupérée. Ce résultat permet d'affirmer deux points, essentiels :

1. Le sulfonium trifluoroacétate du [2.2]PCP n'est pas un électrophile suffisamment activé pour subir une SEAr avec un nucléophile comme l'anisole ou bien le phénol.

2. La formation de l'intermédiaire [2.2]PCP aryloxy-sulfonium à partir d'un phénol semble être une étape clé et indispensable pour permettre l'arylation du [2.2]PCP sulfuré.

La même expérience a été reproduite dans des conditions identiques en utilisant cette fois la *N,N*-diméthylaniline comme nucléophile. Là encore, aucune réaction d'arylation **n'a** été observée : après hydrolyse et purification, le [2.2]PCP sulfoxyde **1f** a été récupéré en totalité. Ce second résultat confirme que, l'absence d'un intermédiaire aryloxy-sulfonium empêche toute progression de la réaction**.** Cela renforce l'idée que la formation de ce complexe est indispensable pour activer le système en vue d'une arylation efficace.

La caractérisation des systèmes π-complexes est compliquée. Ces systèmes sont des intermédiaires très réactifs, donc peu stables, ce qui rend leur caractérisation délicate. Plusieurs méthodes analytiques ont été utilisées pour mettre en évidence ces intermédiaires, mais il est rare d'obtenir une caractérisation du composé. Pour faciliter la caractérisation de ces composés , des recherches exploitent la complexation avec des métaux rares comme l'iridium.[137]

Une stratégie de piégeage du cation phénoxonium a donc été mise en place. Lors du clivage de la liaison S–O, le cation phénoxonium est supposé être généré, aboutissant à la formation du sulfure dérivé du [2.2]PCP **4f**. L'objectif était donc d'introduire dans le milieu réactionnel une espèce plus nucléophile que le sulfure **4f**, capable d'intercepter cet intermédiaire réactif. À cette fin, la réaction a été relancée en présence de 2,1 équivalents d'anisole (**Schéma 119**), dans le but d'obtenir le produit diarylé **2DA**.

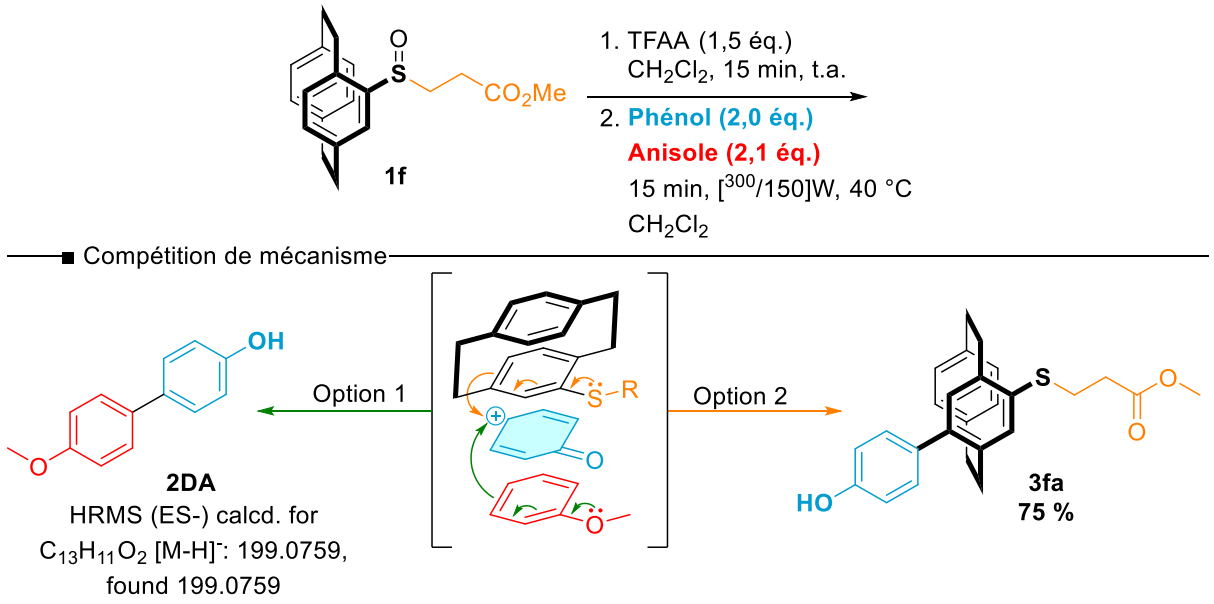


Schéma 119

Avec ces conditions, la réaction a conduit majoritairement au produit d'arylation **3fa** avec un rendement de 75 %, ainsi qu'au sulfure **4f** à hauteur de 25 %, correspondant au produit de réduction. L'analyse RMN des différentes fractions ne permet pas d'identifier avec certitude le composé diarylé. Néanmoins, cette espèce, si elle correspond bien au produit attendu, présente un *Rf* équivalent à celui du 4,4'-biphénol. Une analyse HRMS a été réalisée, confirmant la formation du composé diarylé recherché. Cette expérience permet ainsi de valider expérimentalement la présence transitoire du cation phénoxonium, corroborant le mécanisme proposé à la lumière des calculs théoriques.

[137] (a) Wang, Y.-T.; Wang, J.; Platz, M. S.; Novak, M. *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 14566–14567. (b) Vigalok, A.; Rybtchinski, B.; Gozin, Y.; Koblenz, T. S.; Ben-David, Y.; Rozenberg, H.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc*. **2003**, *125*, 15692–15693. (c) Li, M.-D.; Albright, T. R.; Hanway, P. J.; Liu, M.; Lan, X.; Li, S.; Peterson, J.; Winter, A.H.; Phillips, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 32, 10391–10398. (d) Du, L.; Qiu, Y.; Lan, X.; Zhu, R.; Phillips, D. L.; Li, M. -D.; Dutton, A. S.; Winter, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 42, 15054–15059

Le cation phénoxonium se distingue en tant qu'espèce hautement réactive électrophile. La délocalisation induite pour générer cette espèce, augmente le caractère des sites électrophiles du noyau, plus marqués sur les positions *ortho* et *para* par rapport à l'atome d'oxygène (**Schéma 120**). Ce résultat est affirmé grâce à la DFT, à la fois sous contrôle de charge et contrôle orbitalaire (LUMO). Le [2.2]PCP réagit en tant que nucléophile sur le cation phénoxonium formé in situ au travers de la rupture de la liaison S–OPh.

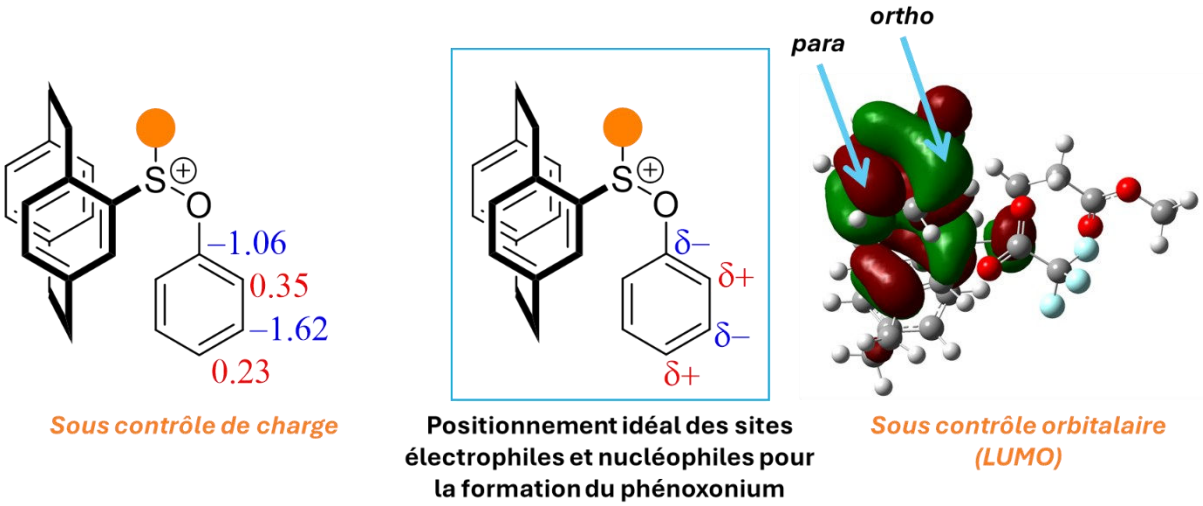


Schéma 120

En suivant ce qui a été énoncé, la formation du cation phénoxonium intermédiaire clé du mécanisme, sera favorisé si un groupement positionné en *méta* est électrodonneur et si un groupement positionnée en *ortho* est électroattracteur.

V.2.5) Conclusion : mécanisme réactionnel

Pour conclure, le mécanisme réactionnel a pu être déterminé à l'aide de calculs DFT (**Schéma 121**). Dans un premier temps, le sulfoxyde est activé par l'anhydride trifluoroacétique via un processus d'addition–élimination, conduisant à la formation du sulfonium trifluoroacétylé (**INT2'**). Le phénol réagit ensuite avec ce sulfonium et est déprotoné de façon concertée, générant ainsi l'intermédiaire phénoxy-sulfonium (**INT3**). Ce dernier évolue via un état de transition correspondant à un complexe–π (**TS4**), produit par le clivage de la liaison S–O, qui libère simultanément un cation phénoxonium et le [2.2]PCP sulfure **4**. ans un processus de S_EAr, le [2.2]PCP sulfure 4 joue alors le rôle de nucléophile vis-à-vis du cation phénoxonium, conduisant, après réaromatisation, au [2.2]PCP sulfure arylé **3**. Ce mécanisme a été validé par les résultats expérimentaux obtenus en présence de nucléophiles compétitifs.

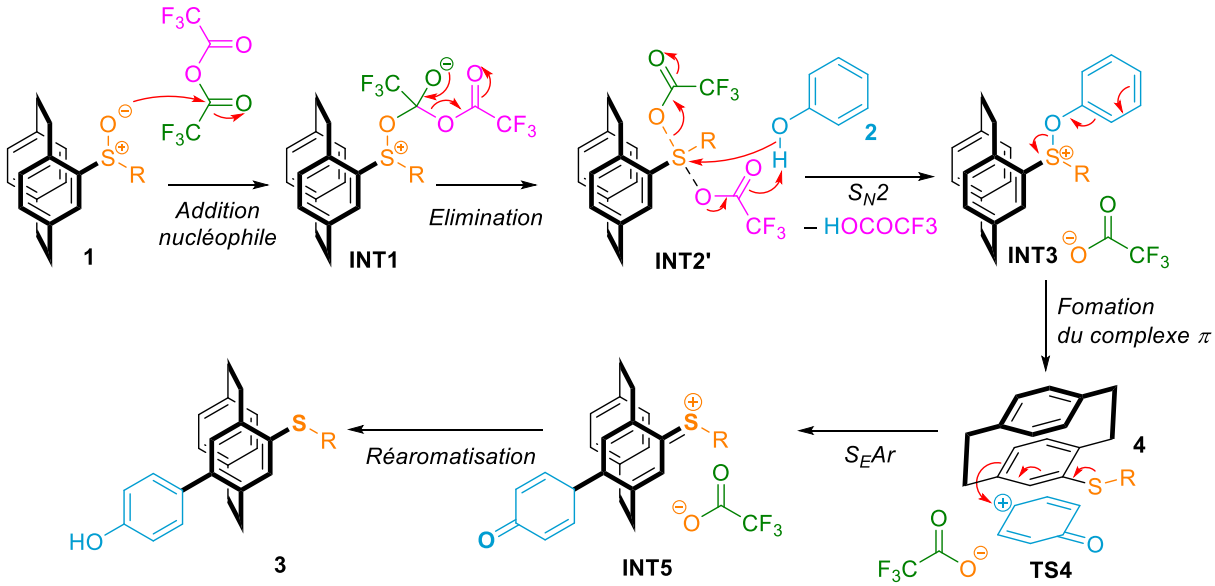


Schéma 121

Par ailleurs, l'analyse théorique a permis de mettre en évidence la distribution idéale des charges au sein des intermédiaires, ouvrant la voie à une prédiction plus fine de la réactivité en fonction de la nature des phénols ou dérivés engagés. Cette approche sera approfondie dans l'étude suivante, consacrée à l'évaluation de l'étendue et des limites de cette réaction.

V.3. Étendue et limites de la réaction

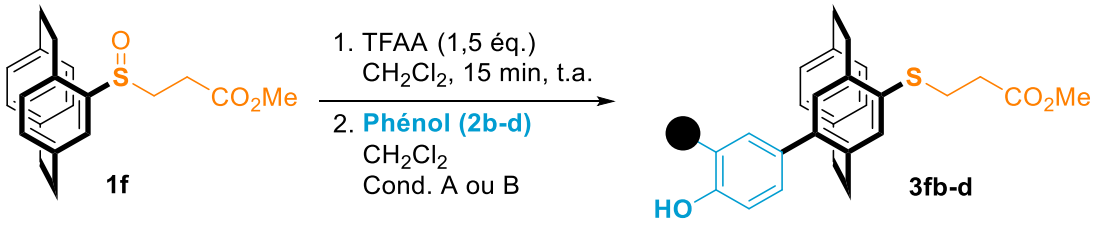
V.3.1) Application à plusieurs phénols

Après avoir optimisé sur un exemple modèle la méthodologie d'arylation à partir du sulfoxyde **1f** dérivé du [2.2]PCP et proposé un mécanisme compatible avec la régiosélectivité observée, nous allons maintenant aborder l'étude de l'étendue et des limites de cette approche. Nous avons ainsi testé une série de phénols **2** présentant des substituants avec des propriétés électroniques variées. Cette exploration visait à 1) accéder une librairie inédite de [2.2PCP fonctionnalisés par un groupement sulfuré et un motif hydroxybenzène, 2) évaluer l'influence de la nature électronique du phénol sur l'efficacité du processus et 3) vérifier si les résultats corroborent le mécanisme réactionnel proposé avec l'implication d'un cation phénoxonium intermédiaire. Dans cette optique, chaque exemple a été effectué à la fois sous conditions micro-ondes (Conditions A, [^{300}/150]W, 1–5 min) et avec un chauffage conventionnel (Conditions B, 3 h). L'utilisation de ces conditions distinctes permettront de vérifier si elles sont complémentaires. Les réactions ont été effectuées dans le dichlorométhane avec une pré-activation du [2.2]PCP sulfinyl ester **1f** avec 1,5 équivalents d'anhydride trifluoroacétique. Le phénol est ensuite ajouté (1,2 éq. pour la réaction médiée par les micro-ondes et 2 éq. pour la réaction avec un chauffage thermique). Dans les deux cas, la température pour effectuer le réarrangement de l'intermédiaire [2.2]PCP aryloxy sulfonium est maintenu constant à 40 °C.

Les résultats des tests des différents phénols **2** sont présentés ci-après. Nous avons décidé de les décrire selon la position du substituant sur le composé aromatique. Le cas des phénols substitués en *ortho* est abordé en premier.

V.3.1.a. Phénols substitués en *ortho*

Nous avons débuté le screening des phénols *ortho*-substitués avec ceux qui ont un groupement électroattracteur (**Schéma 122**). Ainsi, les phénols qui possèdent un substituant formyle (**2b**) et cyano (**2c**) ont conduit aux produits d'arylation correspondants **3fb** et **3fc** avec des rendements similaires et quasi-quantitatifs (98 %). Le rendement est légèrement inférieur avec l'approche thermique classique, mais atteint 89 % dans le cas le moins favorable. Il y a donc une influence bénéfique de ces substituants électroattracteurs sur l'efficacité du processus dans les conditions thermiques. Pour rappel, le rendement était plus faible (75 %) avec le phénol non substitué **2a**. La présence de ces substituants à effet mésomère attracteur (–M) a pour effet d'accroître le caractère électrophile en position *para* du cation phénoxonium, favorisant ainsi la réaction d'arylation au sein du complexe-π intermédiaire. Le cas du phénol nitré **2d** conduit à des résultats plus tranchés. La réaction, réalisée avec les conditions micro-ondes, n'a pas permis d'accéder au composé **3fd** souhaité. Dans ces conditions, on observe la perte du groupement nitro, menant à la formation du composé parent **3fa** avec un rendement de 99 %. En revanche, les conditions thermiques permettent de préserver le groupement nitro. La molécule cible **3df** a alors été isolée avec un bon rendement de 75 %. Ce résultat montre clairement que pour certains cas, l'utilisation d'un chauffage classique est à garder en mémoire.



Conditions A : **2b-d** (1,2 éq.), 1 min, [300/150]W 40 °C
Conditions B : **2b-d** (2,0 éq.), 3 h, 40 °C

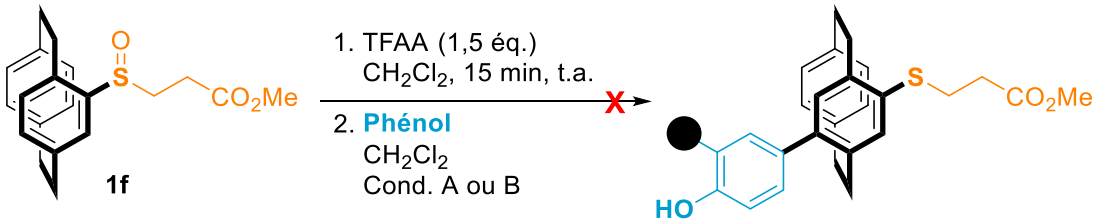
● =	CHO(3fb)	CN(3fc)	NO_2(3fd)
Conditions A	**98 %**	**98 %**	**00%**[1]
Conditions B	89 %	97 %	75 %

[1] La réaction a été lancée avec 0.8 éq. de napht-1-ol, dû à des problèmes de séparations.

Schéma 122

Une limitation de notre méthodologie a toutefois été observée avec le 2-iodophénol, l'*ortho*-crésol et le 2-méthoxyphénol (**Schéma 123**). En effet, aucune des conditions testées n'a permis d'accéder aux produits d'arylation correspondants. La réaction a conduit invariablement au [2.2]PCP sulfanyl ester **4f**, résultant de la réduction du [2.2]PCP sulfoxyde de départ **1f.** Un cas particulier est celui du 2-iodophénol, pour lequel aucune réaction avec le [2.2]PCP sulfonium trifluoroacétate ne semble avoir eu lieue, après purification et lavage aqueux, le composé de départ **1f** a été intégralement

récupéré**.** Néanmoins, ce résultat négatif supporte le mécanisme que nous avons proposé. Les groupements électrodonneurs en position *ortho* (Me, OMe) sont défavorables, probablement à cause de la stabilisation du cation phénoxonium intermédiaire.



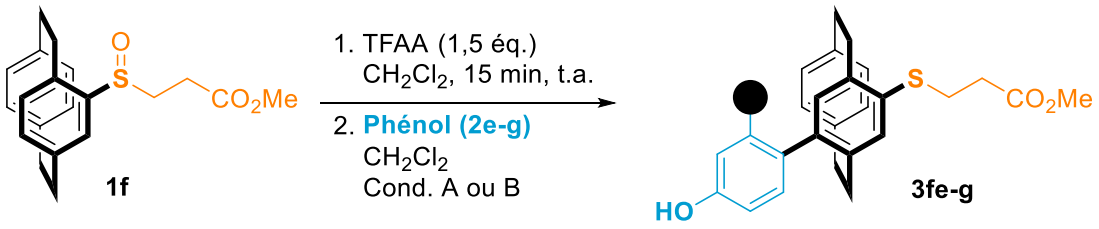
Conditions A : **Phénol** (1,2 éq.), 1 min, [300/150]W 40 °C
Conditions B : **Phénol** (2,0 éq.), 3 h, 40 °C

● =	I	Me	OMe
	00 %	**00 %**	**00%**
	00 %	00 %	00 %

Schéma 123

V.3.1.b. Phénols substitués en *meta*

Nous avons ensuite examiné la réactivité de trois phénols *méta*-substitués. Les résultats acquis sont résumés dans le **Schéma 124**.



Conditions A : **2e-g** (1,2 éq.), 1 min, [300/150]W 40 °C
Conditions B : **2e-g** (2,0 éq.), 3 h, 40 °C

● =	Me(3fe)	OMe(3ff)	Cl(3fg)
	90 %	**97 %**	**82%**
	53 %	69 %	00 %

Schéma 124

Le *méta*-crésol **2e** s'est montré un réactif d'arylation pertinent. Dans les conditions utilisant les micro-ondes (conditions A), le [2.2]PCP **3fe** a été isolé avec un excellent rendement de 90 %. La réaction est moins efficace avec les conditions thermiques (conditions B), mais le rendement atteint déjà les 53 %. Le même tendance a été observée avec le 3-méthoxyphénol **2f**. Le composé d'arylation **3ff** a été formé avec un rendement de 97 % dans les conditions A. Il est plus faible, de 69 % , avec les conditions B. Les résultats sont plus marqués avec le phénol **3g**, substitué par un atome de chlore (groupement électro-attracteur). Aucune conversion en produit d'arylation **3fg** n'a été observée avec les conditions classiques de chauffage (conditions B). Le seul dérivé [2.2]PCP isolé est alors le thioéther **4f**, résultant de la réduction du [2.2]PCP sulfanyl ester initial **4f**. En revanche, les conditions micro-ondes (conditions A) se sont révélées être particulièrement pertinentes. Le composé souhaité **3fg** a alors été obtenu avec un rendement très satisfaisant de 82 %. Ce résultat souligne non seulement la compatibilité du

protocole avec certains groupements électroattracteurs, mais aussi l'intérêt de recourir à l'activation micro-ondes pour surmonter les limites observées en chauffage conventionnel.

V.3.1.c. Un phénol substitué en *para*

Il nous a paru ensuite intéressant de tester un phénol substitué en *para*. La position *para* déjà occupée par un substituant n'est pas réactive avec ce type de structure. Néanmoins, il pouvait être envisagé d'orienter la réactivité vers la position *ortho*. Une transposition sigmatropique [3.3] pourrait alors être mise en jeu dans la réaction, comme décrit auparavant en série aromatique classique.[138] Dans ce contexte, le *para*-crésol a testé (**Schéma 125**). Malheureusement, les conditions A et B n'ont pas permis d'accéder au [2.2]PCP arylé souhaité. À la place, la réduction totale du [2.2]PCP de départ a été observée et le sulfure **4f** a été isolé de manière quantitative. Ce résultat décevant (même s'il pouvait être prévisible) ne permet pas d'envisager, dans la suite du projet, une réaction de double arylation séquencée de la structure [2.2]PCP. En effet, il aurait été particulièrement intéressant d'être à même d'introduire, dans un premier temps, un substituant hydroxyaryle en *para*, et, dans un second temps, un autre substituant en *ortho*.

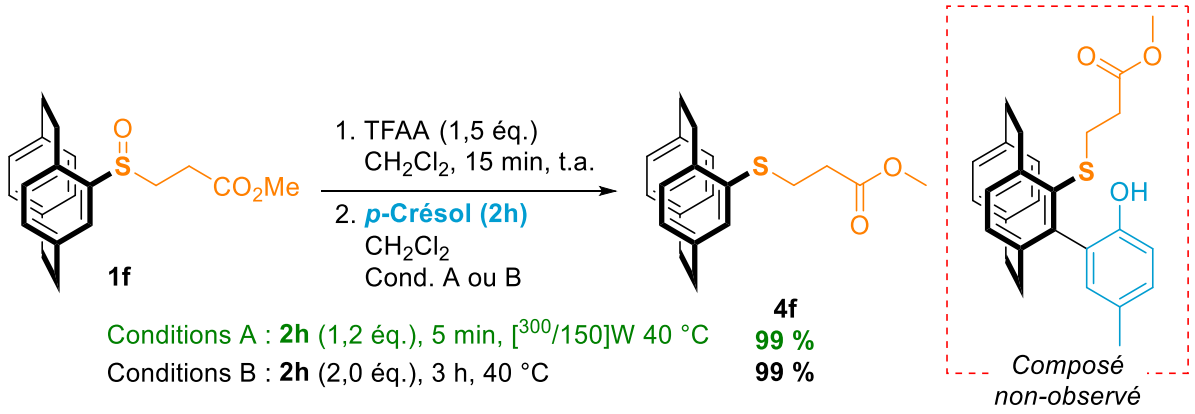


Schéma 125

V.3.1.d. Réaction de compétition

Nous avons ensuite abordé l'étude d'une réaction de compétition entre trois phénols différents (**Schéma 126**). La réaction d'arylation du [2.2]PCP sulfinyl ester **1f** a été testée dans les conditions micro-ondes avec un mélange équimolaire du phénol parent **2a**, du dérivé **2b** avec le groupement formyle, et le composé **2g** avec un atome de chlore en *méta*. Il est à noter que chacun ont conduit à des rendements très satisfaisants dans la phase d'exemplification précédente (**2a** : 99 %, **2b** : 98 % et **2g** : 82 %). Outre leurs propriétés électroniques distinctes influençant la réactivité, les composés formés (**3fa**, **3fb** et **3fg**) présentent des valeurs de R_f différentes, ce qui a permis une isolation individuelle et une quantification précise des rendements après purification.

[138] Kawashima, H.; Yanagi, T.; Wu, C.-C.; Nogi, K.; Yorimitsu, H. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2022**, *10*, 2569−2586.

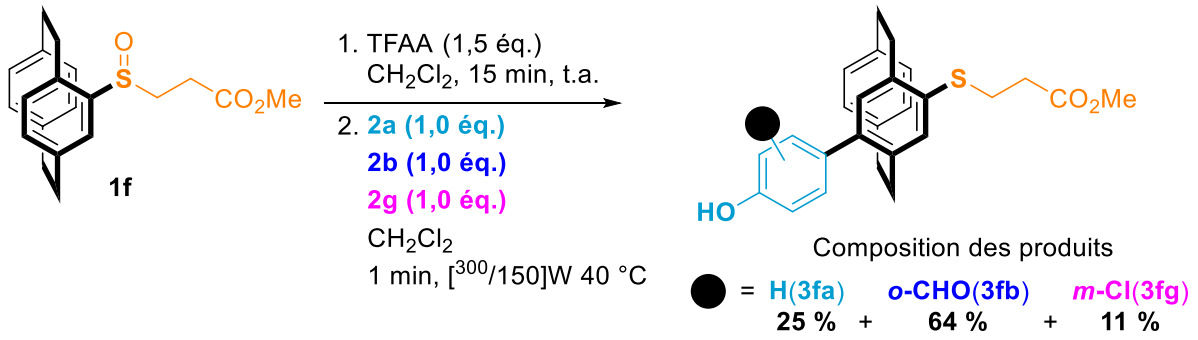
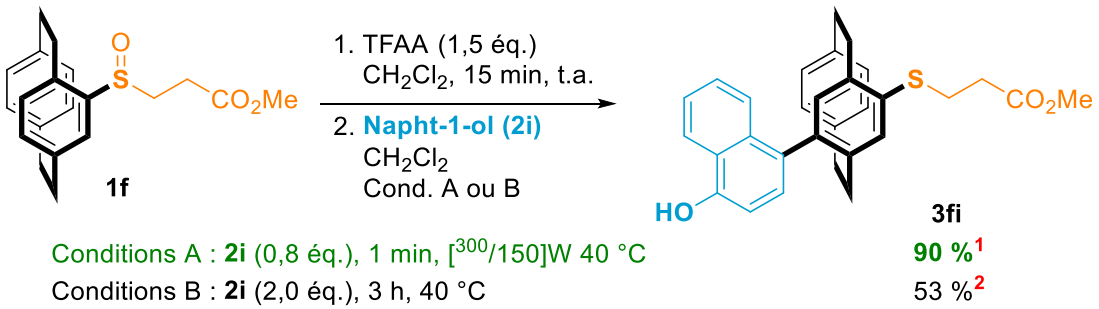


Schéma 126

La conversion totale du sulfoxyde **1f** a été observée. Par ailleurs, une sélectivité partielle été mise en évidence dans la réactivité des phénols engagés. Le composé principal, formé à 64 %, est celui portant le groupement formyle (**3fb**). Le [2.2]PCP **3fa**, dérivé du phénol non substitué **2a**, est formé à 25 %. Le composé minoritaire (11%) est le produit chloré **3fg**. Cette distribution est en accord avec l'ordre de réactivité que l'on pouvait anticiper au regard des résultats précédents de la phase d'exemplification.

V.3.2) Extension au napht-1-ol

Nous avons ensuite souhaité étendre la méthodologie de fonctionnalisation du [2.2]PCP **1f** au napht-1-ol **2i** (**Schéma 127**). Le motif polycyclique a été introduit avec un rendement modéré de 53 % dans les conditions classiques de chauffage. Il est meilleur avec les conditions micro-ondes et le composé **3fi** a été isolé très bon rendement de 90 %. Il est important de noter que des problèmes de séparation entre le composé final **3fi** et le léger excès de napht-1-ol **2i** ont compliqué les purifications des bruts réactionnels. Nous avons contourné cette difficulté en adaptant la stœchiométrie des réactifs. Dans ce cas particulier, le napht-1-ol **2i** a été utilisé en défaut (0,8 éq.) par rapport au sulfoxyde **1f**.



[1] La réaction a été lancée avec 0.8 éq. de napht-1-ol, dû à des problèmes de séparations. **[2]** Le napht-1-ol en excès n'est pas séparable du composé obtenu **3fi** ; le rendement est déterminé par calcul du rapport des intégrations RMN.

Schéma 127

Nous avions envisagé que le composé **3fi** pourrait présenter de l'atropoisomérie, au travers d'une rotation empêchée autour de la liaison napthyl–[2.2]PCP, menant à un mélange de diastéréoisomères. Néanmoins, les analyses RMN confirment la présence d'un composé unique (un seul jeu de signaux).

V.3.3) Extension au [2.2]paracyclopan-4-ol

Pour finir, nous avons souhaité examiner une application de notre méthodologie avec le [2.2]paracyclophan-4-ol **2j**, comme réactif d'arylation. Le composé formé comporterait alors un motif [2.2]PCP–[2.2]PCP.

La synthèse de l'hydroxy [2.2]PCP **2j** a été réalisée en deux étapes à partir de l'hydrocarbure parent (**Schéma 128**). Une réaction de formylation de Rieche permet tout d'abord d'accéder au [2.2]PCP-4-carboxaldéhyde **9** avec un bon rendement de 85 %.[139] Les réactifs utilisés sont l'éther de dichlorométhyle et de méthyle (1,05 éq.) et le tétrachlorure de titane (IV) (2 éq.). L'aldéhyde **9** dérivé du [2.2]PCP constitue une brique essentielle qui sera exploitée dans le **chapitre 3**. Pour cette raison, la réaction a été conduite sur une échelle de 10 g de substrat. Sur une échelle plus petite de 100 mg, une oxydation de type Dakin (variante de la réaction de Baeyer–Villiger) a permis de convertir l'aldéhyde en alcool. Les conditions utilisées sont celles décrites par l'équipe de Bräse.[140] L'hydroxy [2.2]PCP **2j** a été isolé avec un bon rendement de 83 %.

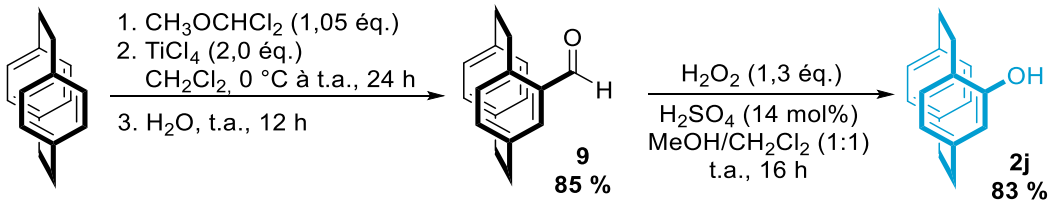


Schéma 128

Le composé **2j** a ensuite été engagé dans la réaction d'arylation, en présence du [2.2]PCP sulfanyl ester **1f** (**Schéma 129**). Le composé attendu **3fj** a été obtenu avec d'excellents rendements, aussi bien avec une activation par les micro-ondes (99 %), que part chauffage thermique classique (95 %). Le produit **3fj** a été obtenu sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères, dans les proportions 6:4 déterminé à partir du spectre de RMN ^{1}H. Ce résultat stéréochimique n'est pas surprenant. En effet, deux motifs [2.2]PCP à chiralité plane sont présents dans la structure de **3fj** et les deux précurseurs à base de [2.2]PCP (**1f** et **2j**) ont été utilisés sous la forme d'un mélange racémique.

[139] Vincent, A.; Deschamps, D.; Martzel, T. ; Lohier, J.-F.; Richards, C.J.; Gaumont, A.-C.; Perrio, S. *J. Org. Chem.* **2016,** *81*, 3961–3966.
[140] Friedmann, C. J.; Ay, S.; Bräse, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4612–4614.

Nous n'avons pas réussi à trouver des conditions qui permettent de séparer sur colonne de gel de silice ces deux stéréoisomères.

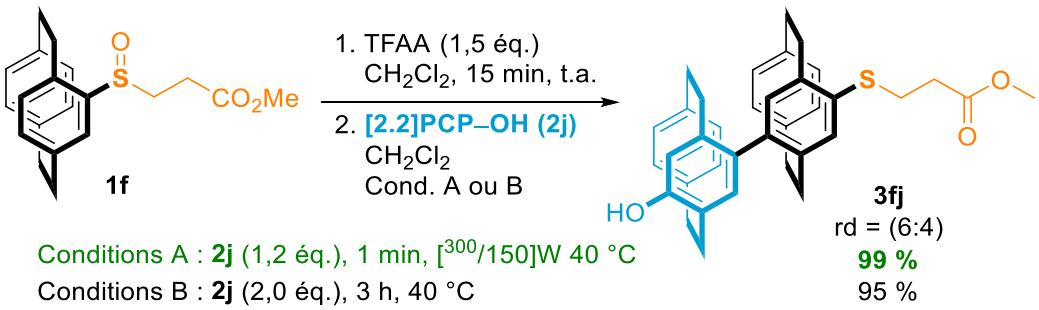


Schéma 129

VI. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons abordé la synthèse de sulfoxydes **1** dérivés du [2.2]PCP et leur exploitation dans une réaction d'arylation hautement régiosélective en position *para*. Cette transformation a fait l'objet d'une optimisation approfondie sur plusieurs aspects afin d'atteindre des rendements élevés et une bonne reproductibilité. L'étude a tout d'abord mis en évidence l'influence déterminante de la nature du groupement sulfinylé, les sulfoxydes électroattracteurs s'étant révélés les plus efficaces dans cette réaction. L'optimisation s'est ensuite portée sur d'autres paramètres clés : la nature de l'activateur, la stœchiométrie, le choix du solvant et les conditions opératoires. Ces efforts ont conduit à l'établissement de deux protocoles complémentaires :

- Des conditions classiques de chauffage, adaptées aux substrats thermosensibles.
- Des conditions sous micro-ondes, permettant d'atteindre des rendements très élevés en un temps très court.

Parallèlement, des calculs DFT ont été réalisés afin de mieux comprendre le mécanisme réactionnel, notamment l'étape d'isomérisation du phénol. Cette modélisation a permis d'identifier les intermédiaires clés, comme le phénoxonium, et d'anticiper le comportement de différents nucléophiles.

Un total de onze dérivés de phénols, ainsi qu'un napht-1-ol et un [2.2]PCP–OH, ont été mis en réaction dans les conditions développées (**Schéma 130**). L'ensemble des résultats obtenus, bien que contrastés, a permis d'évaluer à la fois l'étendue et les limites de cette méthodologie. Ces données ont également mis en lumière l'influence déterminante des effets électroniques sur la réactivité des substrats. Les tendances observées sont en accord avec les prédictions issues des calculs DFT, confortant ainsi les hypothèses mécanistiques proposées.

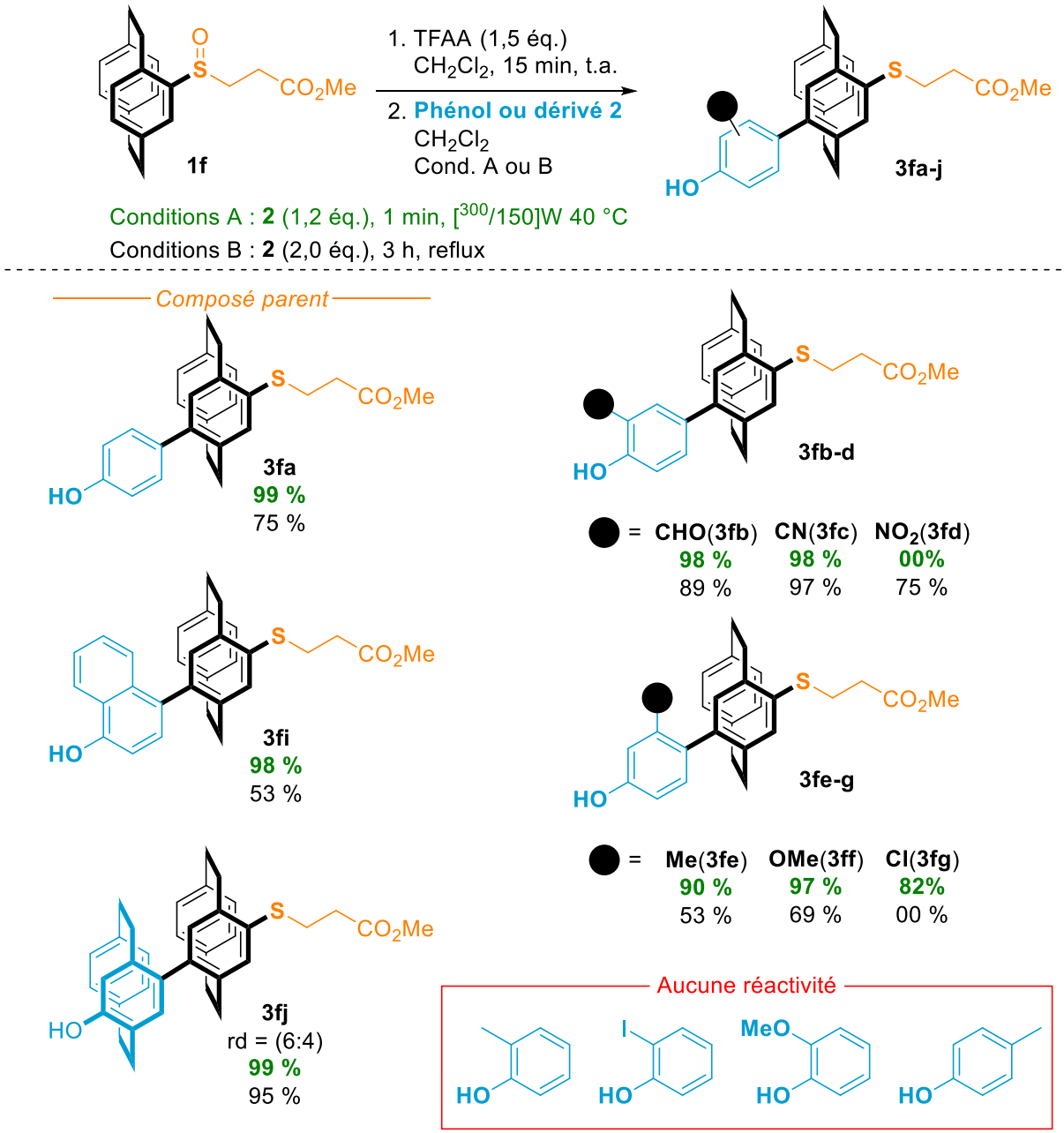


Schéma 130

Cette étude d'arylation des [2.2]PCP–S(O)R s'est ainsi révélée être une réussite, tant sur le plan expérimental que mécanistique, et ouvre des perspectives intéressantes. C'est pourquoi, dans le chapitre suivant, nous nous intéresserons à la réactivité des analogues benzylés, de type [2.2]PCP–C–S(O)R. En effet, au vu du mécanisme proposé, ces structures devraient être compatibles avec les conditions développées, offrant ainsi un nouvel accès à des motifs fonctionnels dérivés du [2.2]PCP.

L'accès à ces dérivés présente un intérêt marqué en science des matériaux, notamment en chimie de l'or. Le soufre, grâce à sa forte affinité pour l'or, constitue un précurseur de choix. Les développements récents soulignent l'emploi de thiols aromatiques ou benzyliques, et sont très convoités lorsqu'ils sont

chiraux et/ou encombrés.[141] Par ailleurs, l'introduction de motifs biaryles est également recherchée.[142] Le [2.2]PCP répond pleinement à ces critères.

Dans ce contexte, une étude réalisée sur un [2.2]PCP sulfoxyde en position benzylique a conduit à la formation d'un [2.2]PCP arylé inattendu. Compte tenu du potentiel de cette transformation, nous avons jugé pertinent d'en approfondir l'étude, qui fera l'objet du chapitre suivant.

[141] (a) Zhao, Z.; Fukushima, T.; Zharnikov, M. *J. Phys. Chem. C* **2023**, *127*, 15582−15590. (b) Lee, N.; Lee, J.; Oh, S.; Lee, R.-G.; Yeo, H.; Kim, Y.-H.; Lee, J. *ACS Nano* **2025**, *19*, 9779−9787.

[142] Garrett, E.; Tang, S.; Canning, E. K.; Williams, D. J.; Bergin, A. F.; Kelly, E.; Wadzinski, L.; Robinson, E. R.; Conlon, A.; Sette-Ducati, J.; Renzi, S.; Landis, E. C.; Avila-Bront, L. G. *J. Phys. Chem. C* **2025**, *129*, 9844−9856.

CHAPITRE 3

Chapitre 3 : Réactivité des [2.2]paracyclophanes de type [2.2]PCP–C–S(O)R

I. Introduction

Dans cette deuxième partie de présentation des résultats, nous allons nous intéresser à la réactivité de sulfoxydes dérivés du [2.2]PCP de type [2.2]PCP–CH_2–S(O)R, en présence de phénols et d'un agent d'activation (**Schéma 131**). Sur la base du mécanisme précédemment établi, impliquant la formation d'un cation phénoxonium intermédiaire, nous avons envisagé d'étendre la méthodologie d'arylation à un autre type de sulfoxydes dérivés du [2.2]PCP. La fonction sulfurée n'est alors plus directement liée au noyau aromatique, mais est séparée par un atome de carbone. Conformément aux travaux antérieurs menés au sein du groupe, ces [2.2]PCP sulfoxydes peuvent être obtenus de manière efficace à partir du [2.2]PCP-4-carboxaldéhyde.[143] Cette transformation repose sur une réaction de sulfanylation réductrice avec le thiol approprié, en présence d'un couple impliquant un acide de Lewis ou de Brønstedt et un réducteur, suivie d'une mono-oxydation du centre sulfuré. Cette voie de synthèse, simple et robuste, constitue un point d'entrée idéal pour étudier la réactivité de ces nouveaux substrats dans le cadre de la réaction d'arylation envisagée.

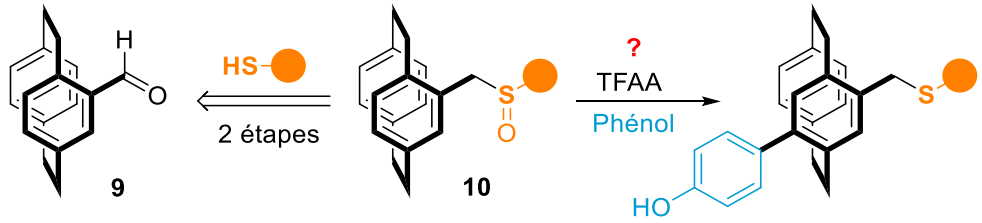


Schéma 131

Ce chapitre sera structuré de la manière suivante. Dans un premier temps, nous examinerons la validité de la méthodologie à l'aide d'une réaction modèle. Nous présenterons ensuite une phase d'optimisation, où nous examinerons l'influence de la nature du groupement sulfinylé et des paramètres de la réaction. Nous aborderons ensuite l'étude de l'étendue et des limites de la méthodologie, à l'aide d'une série d'exemples impliquant différents types de nucléophiles. Les travaux se poursuivront par le test de la faisabilité de cette transformation sur des sulfoxydes de [2.2]PCP, comportant un substituant supplémentaire. Enfin, je conclurai ce chapitre par l'étude exploratoire d'une réaction de réduction secondaire, que nous avons observée de manière inattendue au cours de ces travaux.

[143] Vincent, A.; Deschamps, D.; Martzel, T. ; Lohier, J.-F.; Richards, C.J.; Gaumont, A.-C.; Perrio, S. *J. Org. Chem.* **2016,** *81*, 3961–3966.

II. Validation de la méthodologie

II.1. Etude exploratoire avec le [2.2]PCP–CH_2–S(O)Me

Pour la phase exploratoire, une première expérience a été réalisée à partir du sulfoxyde de méthyle **10a** dérivé du [2.2]PCP (nous disposions d'une quantité suffisante dans notre stock pour effectuer un test ; sa synthèse sera décrite ultérieurement, voir **page 130**), en présence de 1,5 équivalent d'anhydride trifluoroacétique (TFAA) et de 2,0 équivalents de phénol parent **2a**, dans le dichlorométhane à température ambiante (**Schéma 132**). Ces conditions sont identiques à celles qui résultent de la phase d'optimisation précédemment développée avec les substrats de formule générale [2.2]PCP–S(O)R. Après agitation pendant 3 heures à température ambiante, le milieu réactionnel a été hydrolysé et l'analyse par CCM a montré une disparition totale du sulfoxyde initial **10a**. Nous pouvons également observer deux spots, en plus de celui du phénol **2a** qui a été introduit en excès.

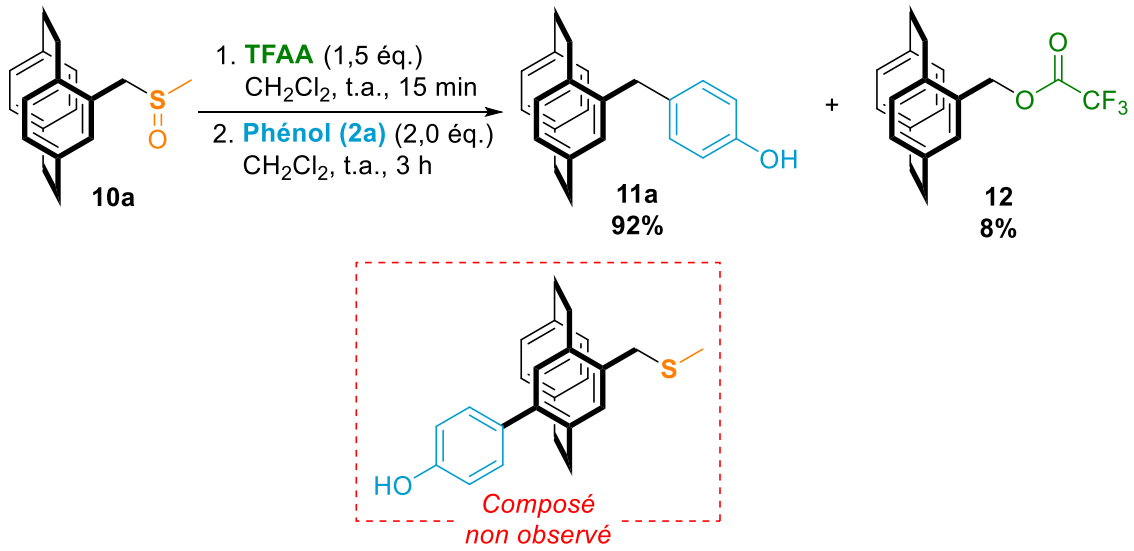


Schéma 132

Après purification sur colonne de gel de silice, un composé très majoritaire en termes de masse a été isolé. L'analyse de son spectre de RMN ^{1}H a révélé très rapidement l'absence d'un singulet (intégration pour 3H) qui correspondrait à la présence du motif sulfuré. Ce groupement a donc été perdu au cours de la transformation. Par ailleurs, on détecte 11 protons dans la région aromatique, suggérant que le phénol a été introduit sur le [2.2]PCP, mais pas sur l'un des cycles du [2.2]PCP , cette substitution étant compatible avec seulement 10 protons. On observe également un signal, sous la forme d'un singulet, de déplacement chimique 4,85 ppm et qui intègre pour 1H. Sa disparition après addition d'une goutte D_2O, suggère la présence d'un groupe hydroxyle. Dans la zone aliphatique, 10 protons sont détectés : 8 sont attribués aux hydrogènes des ponts du [2.2]PCP et les 2 restants correspondent aux protons de la chaîne latérale du [2.2]PCP. Par ailleurs, le spectre montre également

deux signaux caractéristiques d'un système *para*-disubstitué de type AA'XX', chacun intégrant pour 2H. Cela indique que l'arylation s'est produite en position *para* du phénol. L'analyse des spectres de RMN 2D (^{1}H–^{1}H COSY, HSQC, HMBC) a fourni des informations supplémentaires. Le spectre HMBC a notamment mis en évidence des corrélations entre les protons en position benzylique du [2.2]PCP et les atomes de carbone du motif hydroxyphényle.

La combinaison de ces données a permis d'attribuer sans ambiguïté la structure **11a** à ce dérivé du [2.2]PCP (**Schéma 132**). Une recherche bibliographie a révélé que ce type de structure était inédit. L'arylation a donc conduit à la formation d'une liaison C(sp^2)–C(sp^3) sur la chaîne latérale du [2.2]PCP, accompagnée de la perte du groupe sulfuré. Ces observations suggèrent un mécanisme de substitution nucléophile, dans lequel le sulfoxyde, sous sa forme activée, intervient comme un excellent groupement partant. Il est à noter que le nucléophile oxygéné n'a pas réagi par son hétéroatome pour conduire à un éther (réaction de Willamson), mais par l'atome de carbone de la position *para*. Compte tenu de la quantité de produit isolé, la réaction d'arylation a été efficace. Le rendement en [2.2]PCP arylé **11a** a été calculé à 92 %.

Le résultat obtenu avec le [2.2]PCP sulfoxyde **10a** est plutôt inattendu. A notre connaissance, ce type de réactivité n'a pas, non plus, été décrite avec les composés de la série benzènique. Elle est toutefois cohérente avec des travaux antérieurs de notre groupe (**Schéma 133**)[149] impliquant la réaction entre des sulfures benzylique dérivés du [2.2]PCP (formule [2.2]PCP-CH_2-SR) et des complexes de palladium(II) (PdL_2). Cette réaction a permis d'isoler des composés de formule [2.2]PCP-CH_2-L, le motif sulfuré ayant été substitué par l'un des ligands L du palladium. Le mécanisme n'a pas été établi, mais nous pensons que le groupement partant a probablement été généré par la création d'une liaison soufre-palladium par une réaction entre une base de Lewis (le centre sulfuré) et un acide de Lewis (atome de palladium).

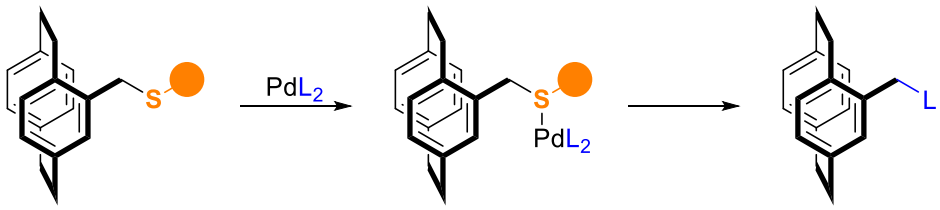
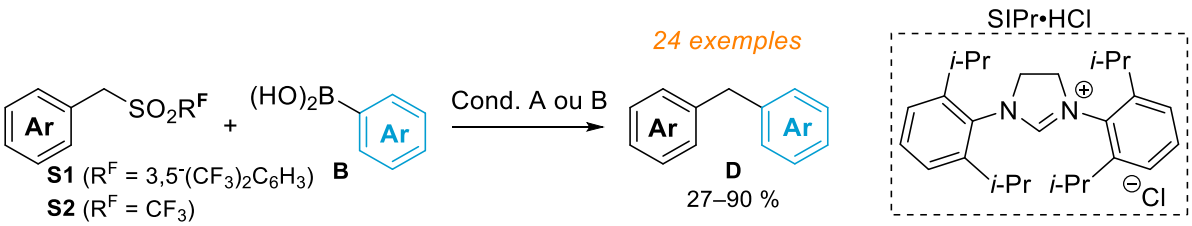


Schéma 133

A notre connaissance, il n'existe qu'un seul précédent dans la bibliographie pour accéder à ces motifs diarylméthanes en exploitant la caractère nucléofuge d'un groupe sulfuré (**Schéma 134**).[144] La méthodologie décrite est un couplage de type Suzuki–Miyaura à partir de sulfones Ar–CH_2–SO_2R, exploité sur plus de 24 exemples avec des rendement variés pouvant aller jusqu'à 90 %.

[144] Nambo, M.; Keske, E.C.; Rygus, J.P.G.; Yim, J.C.-H.; Crudden, C.M. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1108–1112.



Cond. A : **B** (2 éq.) $[PdCl(allyl)]_2$ (2,5 mol %), SIPr•HCl (10 mol %), K_3PO_4 (3 éq.), EtOH, 120 °C, 12 h.
Cond. B : **B** (1,5 éq.) [PdCl(allyl)(SiPr)] (5 mol %), Cs_2CO_3 (1,5 éq.), toluène, 100 °C, 18 h.

Schéma 134

Le dérivé [2.2]PCP **11a** obtenu dans le cadre de cette étude préliminaire présente une structure apparentée à celle d'un diarylméthane. Ces motifs sont généralement accessibles par réduction des benzophénones correspondantes. Très peu d'exemples de réactions nucléophiles sont décrits dans la série [2.2]PCP, mais aucun n'a fait l'objet du développement d'une méthodologie (**Schéma 135**). On peut citer un couplage croisé de type Suzuki–Miyaura (**a**), réalisé à partir d'un trifluoroborate de potassium en présence d'un catalyseur de palladium et de ruthénium.[145] D'autres transformations incluent l'utilisation de réactifs de Grignard, *via* une substitution nucléophile sur un alcool benzylique (**b**),[146] une double addition sur un 4,13-diformyl[2.2]paracyclophane, suivie d'un transfert d'hydrure *trans*-annulaire (**c**).[147] Enfin, une structure de type bis-([2.2]paracyclophan-4-yl)méthane a pu être obtenue par réduction d'une *bis*-[2.2]PCP cétone (**d**).[148]

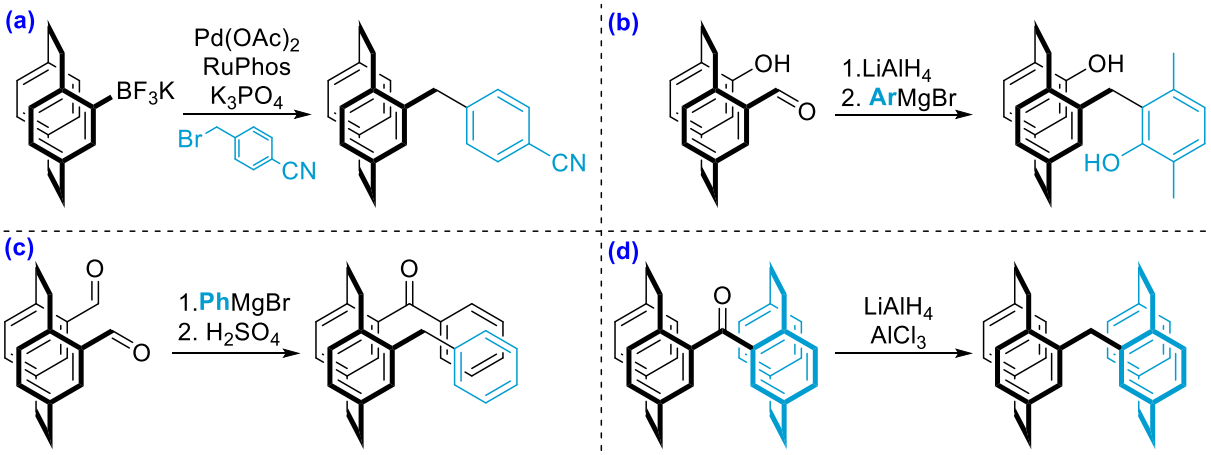


Schéma 135

L'identification du second produit de réaction, présent en quantité nettement plus faible, a mis en évidence qu'il s'agit du trifluoroacétate de 4-méthyl[2.2]PCP **12**, composé dont nous connaissions déjà les caractéristiques grâce à une étude antérieure menée au sein de notre groupe.[149] Ce composé

[145] Knoll, D. M.; Šimek, H.; Hassan, Z.; Bräse, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 6198–6202.
[146] Rozenberg, V.I.; Antonov, D.Y.; Zhuravsky, R.P.; Vorontsov, E.V.; Khrustalev, V.N.; Ikonnikov N.S.; Belokon, Y.N. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 2683–2693.
[147] Birsa, M. L.; Jones, P. G. ; Hopf, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3263–3270.
[148] Ernst, L.; Wittkowki, L. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1653–1663.
[149] Deschamps, D.; Gazzeh, H.; Bonciani, A.; Richards, C.J; Gaumont, A.-C.; Perrio, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, *27*, e202301181.

résulte de la perte du motif sulfuré au profit du trifluoroacétate résultant de l'anion $CF_3CO_2^-$ libéré au cours de l'activation du [2.2]PCP sulfoxyde initial **10a** . Le rendement de cet ester est de 8 %.

La formation conjointe des deux dérivés du [2.2]PCP, le composé arylé **11a** (rendement de 92 %) et l'ester **12** (rendement de 8 %), a permis de mettre en évidence, sur un exemple à partir de **10a**, une réactivité originale des sulfoxydes dérivés du [2.2]PCP dans la série homologue. Le groupement sulfuré agit alors comme un très bon nucléofuge. Deux réactions de substitution nucléophiles sont alors en compétition. Celle avec le phénol **2a** est la plus favorable dans l'exemple étudié, tandis que l'autre fait intervenir l'ion trifluoroacétate libéré lors de l'étape d'activation initiale.

II.2. Comparaison avec d'autres types de substrats

Compte tenu du résultat précédent, il apparaît que la forme activée du sulfoxyde se comporte comme un groupe partant à partir des composés de type [2.2]PCP–CH_2–S(O)R. Partant de l'hypothèse selon laquelle un bon nucléofuge est indispensable à la réaction d'arylation observée, nous avons évalué la réactivité des dérivés bromés et iodés analogues [2.2]PCP–CH_2–Br (**14a**) et [2.2]PCP–CH_2–I (**14b**). Le dérivé iodé **14b** a été généré *in situ* en partant du dérivé bromé **14a** en présence d'une quantité catalytique d'iodure d'ammonium (conditions de Finkelstein). Ces composés ont été mis en présence de phénol, dans des conditions basiques variées, avec des ajustements de stœchiométrie et de paramètres opératoires (**Schéma 136**).

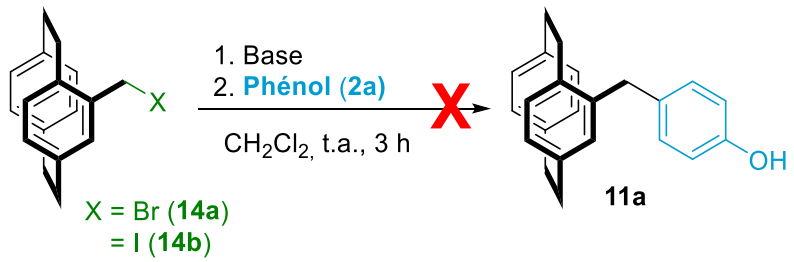


Schéma 136

Cependant, dans aucun des cas étudiés, le produit attendu de substitution nucléophile n'a pu être détecté, et le composé bromé **14a** a été intégralement récupéré après réaction. Ce résultat met en évidence la spécificité du groupement sulfuré comme nucléofuge particulièrement performant dans la série benzylique des composés [2.2]PCP.

Enfin, une expérience comparative a été réalisée en série aromatique classique (**Schéma 137**). Le sulfoxyde de benzyle et de méthyle a été soumis aux mêmes conditions que celles utilisées pour les composés [2.2]PCP, à savoir 1,5 équivalent de TFAA et 2,0 équivalents de phénol. La réaction conduit également à la substitution du groupement sulfuré en position benzylique par le phénol. Toutefois, contrairement au système [2.2]PCP dans lequel l'arylation s'effectue sélectivement en position *para* du

phénol, le phénol réagit ici via son atome d'oxygène. L'éther de benzyle et de phényle **16** a été isolé avec un rendement quantitatif. Cette observation souligne une différence marquée de régiosélectivité, directement liée à l'influence structurale du squelette [2.2]PCP.

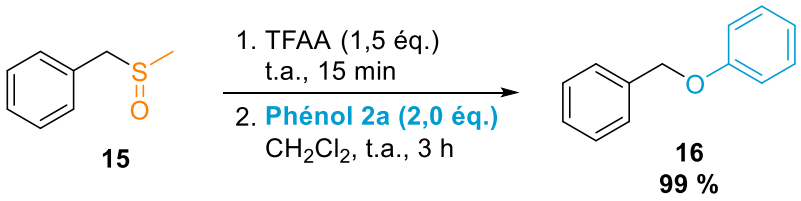


Schéma 137

III. Influence de la nature du motif sulfinylé

III.1. Synthèse des [2.2]PCP sulfoxydes

La réaction décrite précédemment repose sur le caractère nucléofuge du motif sulfuré. Nous avons souhaité évaluer, dans un premier temps, l'influence de la nature de ce substituant. Comme la réaction d'arylation étudiée conduit à la perte de ce motif, nous avons privilégié un choix restreint, mais représentatif (**Schéma 138**). Nous avons sélectionné quatre [2.2]PCP sulfoxydes (**10**) présentant des groupements carbonés différents, sur le plan stérique et électronique (alkyle, aryle ou chaîne carbonée fonctionnalisée). Nous avons donc entrepris la synthèse des substrats avec les groupements méthyle (**1a**), $CH_2CH_2CO_2Me$ (**10b**), benzyle (**10c**) et *p*-tolyle (**10d**). Deux types d'approche ont été envisagées pour les préparer : par oxydation des sulfures analogues **13** (voie 1, formation de la liaison S–O) ou par piégeage du sulfénate [2.2]PCP-CH_2-SO^- (voie 2, formation de la liaison S–C).

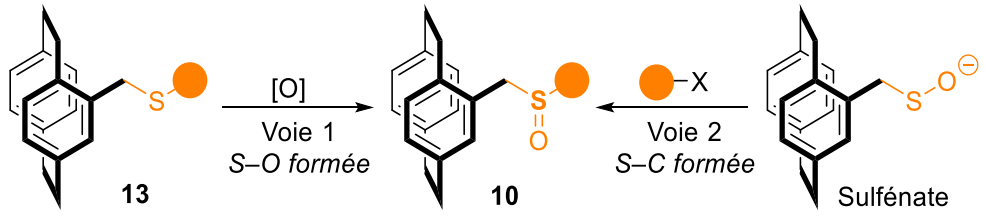


Schéma 138

III.1.1) Synthèse des sulfures

La synthèse des [2.2]PCP sulfures **13** a été abordée dans un premier temps. Ces composés sont accessibles par une réaction de sulfanylation réductrice à partir de l'aldéhyde **9** dérivé du [2.2]PCP. Sa synthèse a déjà été décrite dans le chapitre précédent (**Schéma 128**). Elle met en jeu une formylation de Rieche à partir de l'hydrocarbure [2.2]PCP (**Schéma 139**). Le rendement est de 85 %.

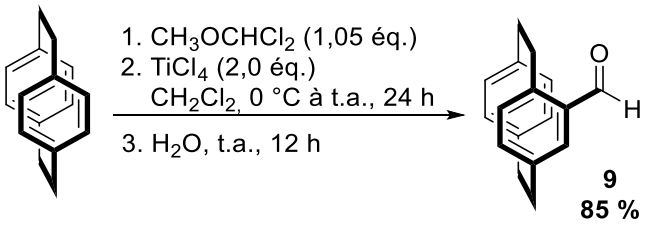


Schéma 139

Le [2.2]PCP aldéhyde **9** a ensuite été engagé dans une réaction de sulfanylation réductrice en présence de 1,1 équivalent du thiol adéquat, d'un acide de Lewis/de Brønstedt et d'un réducteur (**Schéma 140**). Il convient de souligner qu'il n'est pas possible d'envisager la synthèse directe du [2.2]PCP sulfure de méthyle **13a** (R = Me) par cette approche, à cause de l'état gazeux du méthanethiol. Les conditions optimales pour cette réaction dépendent de la nature du mercaptan utilisé. Le 3-sulfanylpropanoate de méthyle (R = $CH_2CH_2CO_2Me$) et le thiol benzylique (R = Bn) ont ainsi été mis en réaction avec 1,1 équivalent de diéthylétherate de trifluorure de bore ($BF_3{\cdot}OEt_2$) et 1,5 équivalent de triéthylsilane, à température ambiante pendant 3 heures. Ces conditions ont permis d'obtenir les sulfanyl [2.2]PCP **13b** (R = $CH_2CH_2CO_2Me$) et **13c** (R = Bn), avec des rendements respectifs de 95 % et de 67 %.

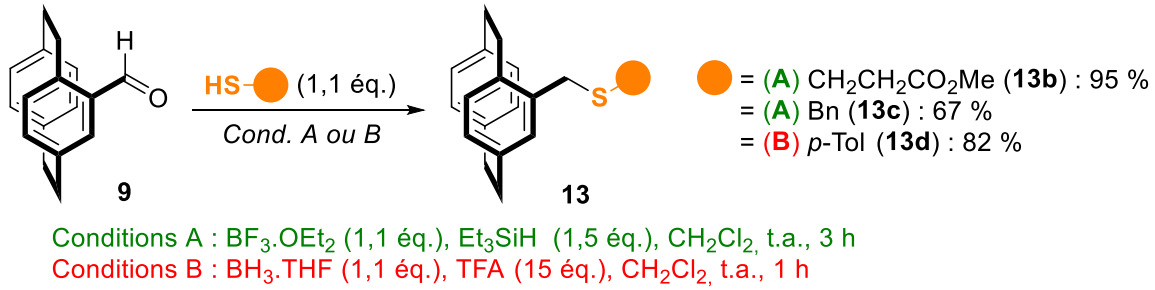
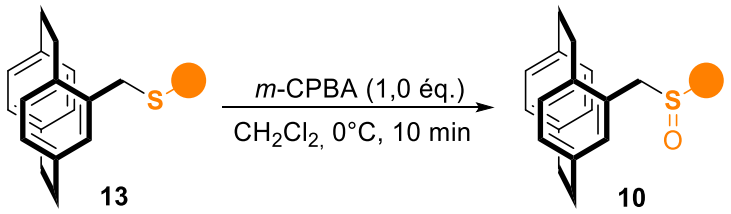


Schéma 140

Le *p*-thiocrésol (R = *p*-Tol) a été utilisé en présence de 1,1 équivalent du complexe borane–THF (solution commerciale 1 M) et de 15 équivalents d'acide trifluoroacétique (TFA), à température ambiante pendant 1 heure. Ce protocole a permis d'isoler le sulfure correspondant **13d** (R = *p*-Tol) avec un rendement de 82 %.

III.1.2) [2.2]PCP sulfoxydes par oxydation

Les trois sulfures **13b-d** ont ensuite été soumis à des conditions d'oxydation, afin de générer les sulfoxydes **10** correspondants (**Schéma 141**). Cette étape a été réalisée avec un protocole identique pour les trois cas : 1,0 équivalent de *m*-CPBA a été ajouté à une solution du sulfure **13** dans le dichlorométhane à 0 °C, avec un temps de réaction court de seulement 10 minutes.



● = $CH_2CH_2CO_2Me$ (**10b**) : 83 % - rd = 60:40
= Bn (**10c**) : 99 % - rd = 50:50
= *p*-Tol (**10d**) : 25 % - rd = 50:50

Schéma 141

Les résultats de ces transformations se sont révélés variables selon le [2.2]PCP sulfure de départ. Le composé **10b** qui porte la chaîne $CH_2CH_2CO_2Me$ a été obtenu avec un bon rendement de 83 % et un rapport diastéréoisomérique de 60:40 (les diastéréoisomères sont séparables sur colonne de gel de silice). En l'absence de données antérieures sur des structures analogues de type [2.2]PCP–CH_2–S(O)R, l'attribution de la configuration des diastéréoisomères n'a pas été réalisée. Le sulfoxyde de benzyle (**10c**) a été formé quantitativement, sous la forme d'un mélange équimoléculaire des deux diastéréoisomères (50:50). L'oxydation du dérivé *p*-tolyle (**10d**) s'est avérée moins efficace. Le rendement obtenu est faible (25 %) et le rapport diastéréoisomérique est de 50:50. L'allongement du temps de réaction du dérivé *p*-tolyle à 24 h n'entraîne aucune amélioration du rendement. Aucune sur-oxydation n'est observée, et les 75 % restants correspondent au sulfure initial n'ayant pas réagi.

III.1.3) [2.2]PCP sulfoxydes par la chimie des sulfénates

Le sulfoxyde de méthyle **10a** a été obtenu par la chimie du sulfénate [2.2]PCP-CH_2-SO^- (Schéma 142). Cet anion sulfuré, inédit, a été généré par un processus de rétro-Michael, initié par une base, à partir du [2.2]PCP sulfanyl ester **10b** que nous avions préparé auparavant. Ce composé a été dissous dans le dichlorométhane à –78 °C en présence de 1,1 équivalent d'iodométhane. L'ajout de 1,1 équivalent de *t*-BuOK (solution commerciale à 1 M dans le THF) a permis de générer le sulfénate de potassium, qui a été piégé (*S*-réaction) par l'iodure de méthyle déjà présent dans le milieu. Le [2.2]PCP sulfoxyde de méthyle **10a** a ainsi été isolé avec un rendement de 74 % et un rapport diastéréoisomérique de 60:40. Il est important de noter la diastéréosélectivité très médiocre qui a été obtenue avec ce sulfénate dérivé du [2.2]PCP. Un mauvais transfert de chiralité de la chiralité plane du [2.2]PCP vers la chiralité centrale du centre sulfuré stéréogène formé est observé avec ces structures où le [2.2]PCP est plus éloigné du groupement sulfuré. Il est important de noter que l'électrophile doit impérativement être présent dans le milieu avant la génération du sulfénate, faute de quoi la transformation n'a pas lieu.

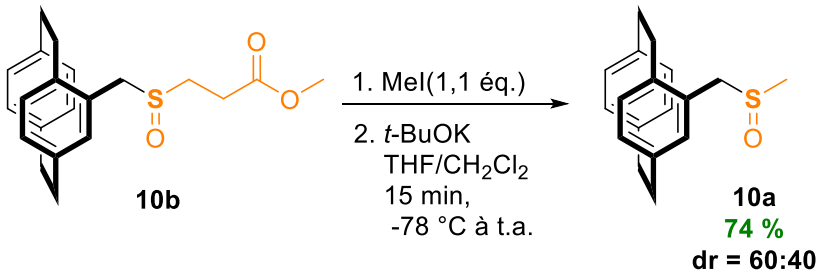


Schéma 142

Par ailleurs, nous avons envisagé d'exploiter la chimie des sulfénates pour améliorer la synthèse du *p*-tolylsulfinyl [2.2]PCP **10d** (R^1 = *p*-Tol), qui s'est avérée décevante par la voie d'oxydation du sulfure. La réaction a été testée en utilisant le sel d'iodonium **7** comme agent d'arylation (**Schéma 143**).[150] Malheureusement, cette tentative s'est révélée infructueuse. Une voie alternative a ensuite été explorée en utilisant le sulfoxyde de *p*-tolyle **5e** comme source de sulfénate et le 4-bromométhyl [2.2]PCP en tant qu'électrophile. Malheureusement, cette réaction s'est également soldée par un échec.

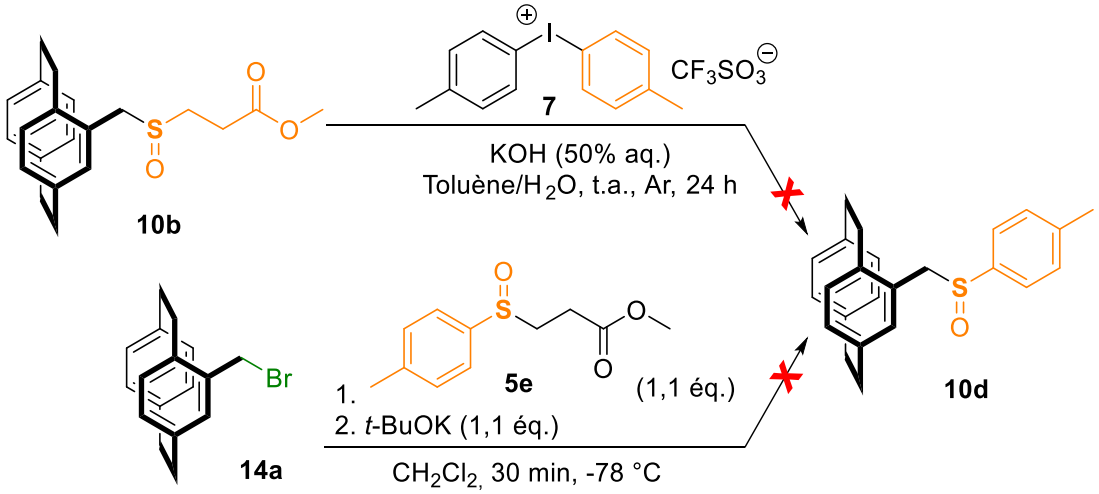


Schéma 143

Comme le motif sulfinylé intervient dans la réaction d'arylation en tant que nucléofuge, les optimisations visant à obtenir le sulfoxyde **10d** ont été mises en suspens, dans l'attente de résultats sur sa réactivité.

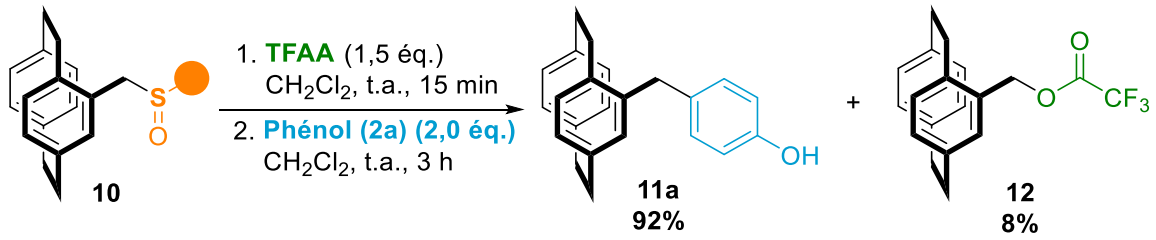
III.1.4) Évaluation dans la réaction d'arylation

Les quatre [2.2]PCP sulfoxydes synthétisés **10a-d** ont été engagés sur une échelle de 50 mg dans les conditions de la réaction d'arylation (1,5 éq. de TFAA et 2 éq. de phénol **2a** dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 3 h). Les résultats sont présentés dans le **Tableau 3**. Pour rappel, un rendement de 92 % a été obtenu pour le [2.2]PCP arylé **11a**, dans la réaction de

[150] Yu, H.; Li, Z.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7104–7106.

référence avec le sulfoxyde de méthyle **10a** (entrée 1). Une réaction parasite a conduit au trifluoroacétate de [2.2]PCP-4-méthyle **12** avec un rendement de 8 %.

Tableau 3



Entrée	Précurseur	●	Rdt. **11a** (%)	Rdt. **12** (%)
1	**10a**	Me	92	8
2	**10b**	$CH_2CH_2CO_2Me$	87	13
3	**10c**	Bn	75[a]	-
4	**10d**	*p*-Tol	0	99
5	**10d**[b]	*p*-Tol	40	60

[a] Le reste de matière correspond à l'éther $PhOCH_2Ph$ **16**. [b] Ajout de **2a** dans le milieu réactionnel, avant le TFAA.

Le [2.2]PCP sulfinyl ester ($R^1 = CH_2CH_2CO_2Me$) a été converti en produit d'arylation **11a** avec un rendement de 87 % (entrée 2). Le trifluoroacétate **12** a également été isolé avec un rendement de 13 %. Le cas du sulfoxyde benzyle **10c** s'est révélé particulièrement singulier (entrée 3). En effet, la réaction a conduit à la formation de deux produits, mais un seul possède une structure [2.2]PCP % (**Schéma 144**). Le [2.2]PCP arylé **11a** a été obtenu avec un rendement de 75 %. L'autre produit est l'éther de benzyle et de phényle **16**, obtenu avec un rendement de 25 %. Ce résultat s'explique par la compétition entre les deux positions à caractère benzylique dans le précurseur **10c**. Il est important de noter que le site réactif du phénol diffère ; il s'agit de l'atome de carbone en *para* pour obtenir **11a** et de l'atome d'oxygène pour mener à l'éther **16**.

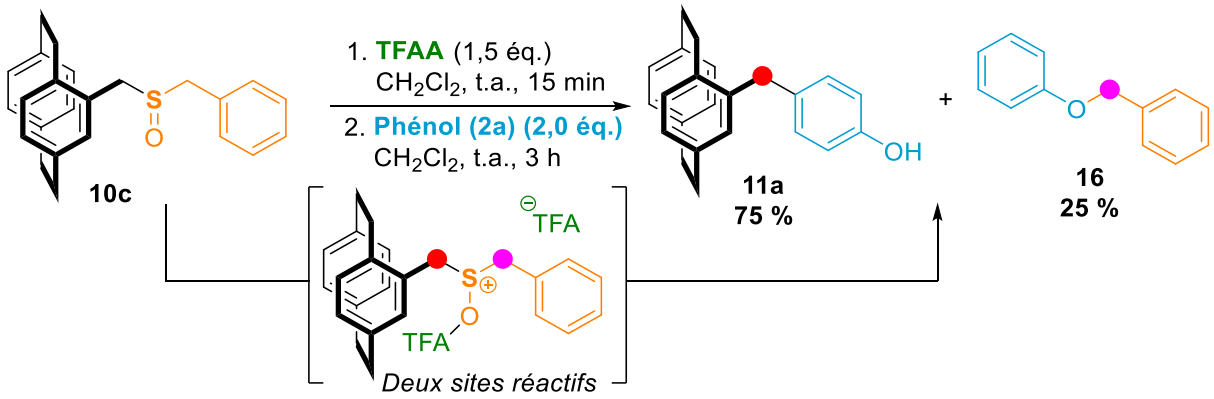


Schéma 144

Enfin, le sulfoxyde de *p*-tolyle a mené exclusivement à la formation de l'ester trifluoré **12** dans les conditions standart (entrée 4). Toutefois, si le phénol est introduit dès le début de la réaction , avant l'ajout de l'agent d'activation TFAA, un rendement de l'ordre de 40 % pour le [2.2]PCP arylé **11a** a été obtenu (entrée 5).

En conclusion, le [2.2]PCP sulfoxyde de méthyle **10a** a permis d'obtenir le meilleur rendement de cette réaction d'arylation, avec la formation du composé **11a** avec un rendement de 92 %. Il convient toutefois de rappeler que la structure du composé final n'est pas influencée par la nature du groupement sulfuré de départ, qui est perdu au cours de la réaction. Même si le rendement en [2.2]PCP arylé **11a** à partir du sulfinyl ester **10b** est légèrement plus faible (87 %), ce précurseur présente un intérêt synthétique plus marqué. En effet, il permet d'accéder au sulfoxyde de méthyle **10a** par une séquence réactionnelle de rétro-Michael et de méthylation. Le rendement combiné de la méthylation (74 %) suivie de l'arylation (92 %) n'est alors que de 68 %. Ainsi, pour les prochaines optimisations, le sulfinyl ester **10b** sera retenu comme substrat de référence.

IV. Optimisation des conditions réactionnelles

IV.1. Détermination du rendement par RMN ^{1}H en présence d'un étalon interne

Pour chaque expérience de la phase d'optimisation avec le sulfinyl ester **10b**, le rendement en [2.2]PCP arylé **11a** a été estimé par RMN ^{1}H, en présence d'un étalon interne (**Schéma 145**). Notre choix s'est porté sur l'iodoforme (CHI_3). Ce composé présente, dans le $CDCl_3$, un singulet au déplacement chimique de 4,90 ppm, qui n'interfère pas avec d'autres signaux des produits du brut réactionnel. Les réactions ont été conduites en partant de 50 mg du [2.2]PCP sulfinyl ester **10b** (M = 356,14 g·mol^{-1}), soit sur une échelle de 0,140 mmol. 50 mg du standard interne CH_3I (M = 393,73 g·mol^{-1}, soit 0,121 mmol) ont été ajoutés au milieu réactionnel, après l'étape d'hydrolyse.

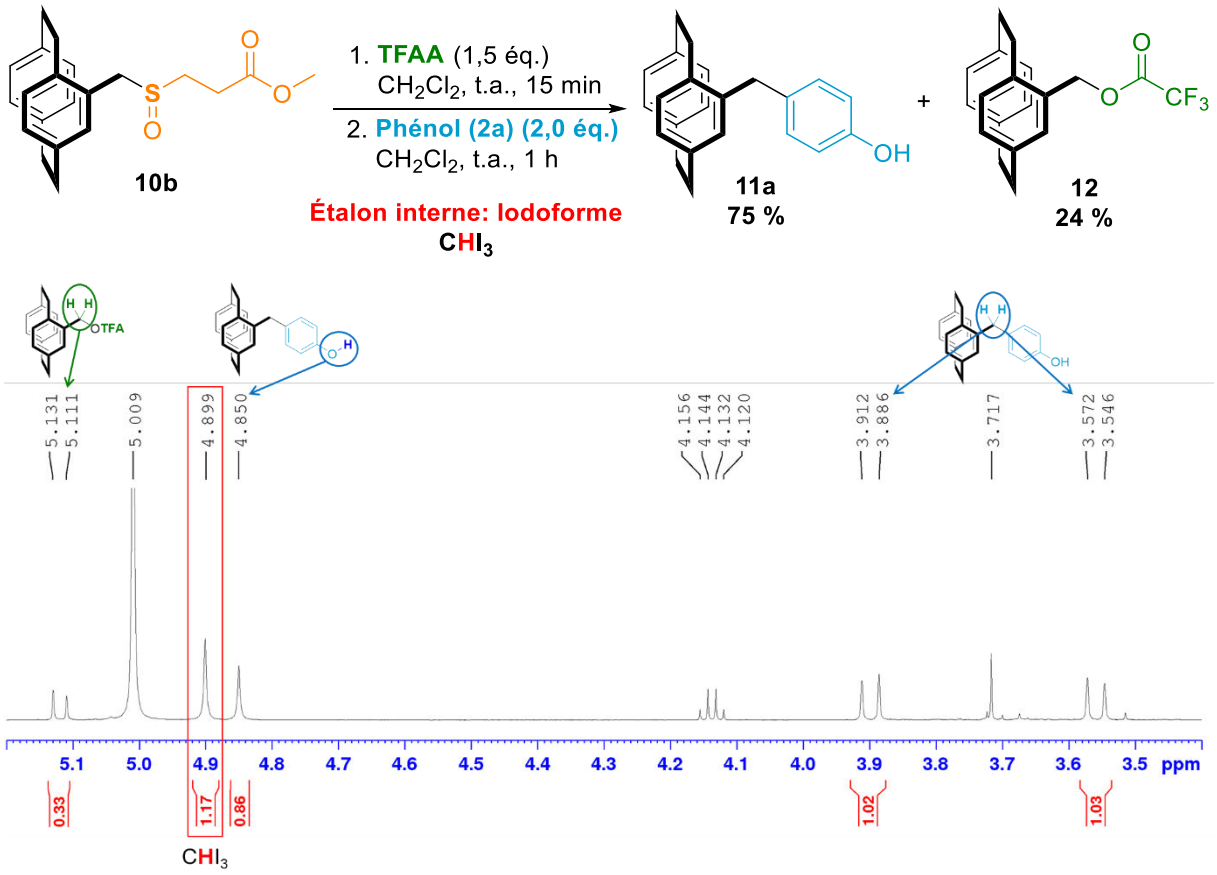


Schéma 145

Une partie du spectre de RMN ^{1}H obtenu à partir de la réaction de référence est reproduit sur le **Schéma 145**. L'analyse se concentre sur la région comprise entre 5,20 et 3,50 ppm, qui contient les signaux caractéristiques du produit **11a**. Les deux protons diastéréotopes, en position benzylique, apparaissent respectivement à 3,90 et 3,56 ppm, chacun sous la forme d'un doublet (couplage ^{2}J). Le proton labile du motif hydroxyle (OH) est observé à 4,85 ppm. Un proton aromatique isolé (intégration pour 1H) permet de calibrer l'intégration relative des signaux. L'intégration du signal de l'iodoforme est mesurée avec une intégration de 1,17H, qui correspond aux 0,121 mmol introduite dans le mélange réactionnel. Les doublets des protons benzylique de la chaine latérale du composé **11a** intègrent pour 1,02H et 1,03H, permettant de calculer précisément la quantité de matière formée. D'après cette intégration, le rendement du composé **11a** est estimé à 75 %.

Il en va de même pour le sous-produit trifluoroacétate **12a**, dont la structure se caractérise également par des signaux distinctifs en RMN ^{1}H. Les deux protons diastéréotopes en position benzylique apparaissent respectivement à 5,31 et 5,13 ppm, chacun sous la forme d'un doublet (couplage ^{2}J). Pour la quantification, seul le doublet situé à 5,13 ppm a pu être exploité (le signal à 5,31 ppm étant superposé à des restes du solvant CH_2Cl_2). L'intégration de ce signal correspond à 0,33H, ce qui permet, après application du calcul, d'obtenir un rendement estimé de 24 %.

La réaction a été répétée sur la même échelle, et les mêmes proportions ont été déterminées. La purification des échantillons par chromatographie sur colonne de gel de silice a conduit à un rendement en produit isolé **11a** de 75 % similaire à celui obtenu par RMN. Ce résultat confirme ainsi la fiabilité de la méthode de quantification employée.

IV.2. Influence de l'agent d'activation

Une des premières étapes de l'optimisation a consisté à évaluer l'efficacité de différents agents d'activation (**Schéma 146**). Pour rappel, la réaction de l'étude initiale à partir du [2.2]PCP sulfinyl ester **10b**, en présence d'anhydride trifluoroacétique (TFAA) avait conduit à un mélange du [2.2]PCP arylé **11**a et du trifluoroacétate **12a** avec des rendements respectifs de 87 et de 13 %. Nous avons testé deux autres anhydrides : l'anhydride triflique (Tf_2O) et l'anhydride acétique (Ac_2O).

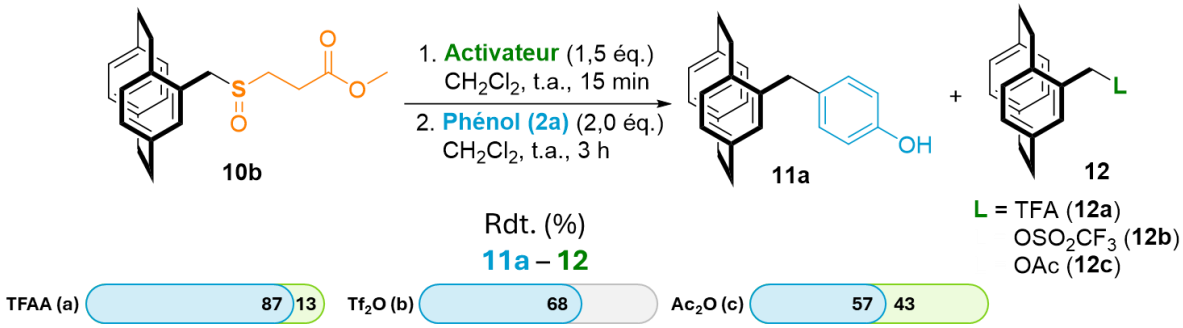


Schéma 146

L'anhydride triflique, qui s'était montré inefficace avec les substrats de la série précédente, a permis la formation du produit désiré **11a** avec un rendement de 68 %. Toutefois, il n'a pas été possible de déterminer la structure des sous-produits formés (mélange complexe). L'utilisation de l'anhydride acétique a fourni un rendement plus modeste de 57 % pour le produit cible **11a**. On détecte également la formation de l'acétate **12c**, avec un rendement de 43 %. Ce composé, cohérent avec le résultat obtenu auparavant avec le TFAA, est interprété par la substitution du motif sulfuré par l'ion acétate AcO^- libéré lors de l'activation du [2.2]PCP sulfoxyde **10b**.

Par ailleurs, une approche alternative a été explorée à partir du [2.2]PCP sulfanyl ester **13b** (**Schéma 147)**. Ce sulfure a été mis en présence de 1,1 équivalent de *N*-chlorosuccinimide (NCS), afin de générer un chlorosulfonium intermédiaire.[151] Lorsque le phénol **2a** (2 éq.) a été ajouté après le NCS, on observe la formation exclusive du 4-chlorométhyl[2.2]PCP **14**, avec un rendement de 87 %. En revanche, l'ajout préalable du phénol **2a** permet de détecter le [2.2]PCP arylé **11a**. Il est obtenu avec un rendement de 15 %, après 2 h de réaction à température ambiante. Le [2.2]PCP chloré **14** est toujours le produit majoritaire ; il est formé avec un rendement de 85 %.

[151] Nishide, K.; Patra, P.K.; Matoba, M.; Shanmugasundaram, K.; Node, M. *Green Chem.*, **2004**, *6*, 142–146.

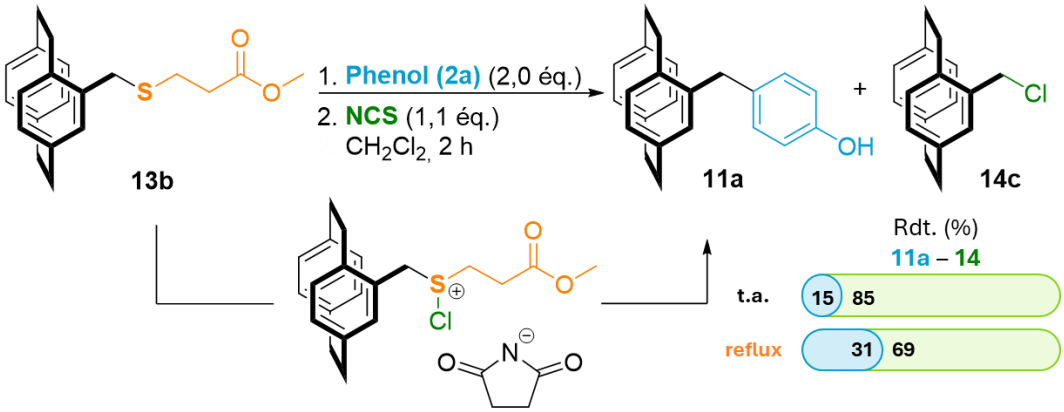


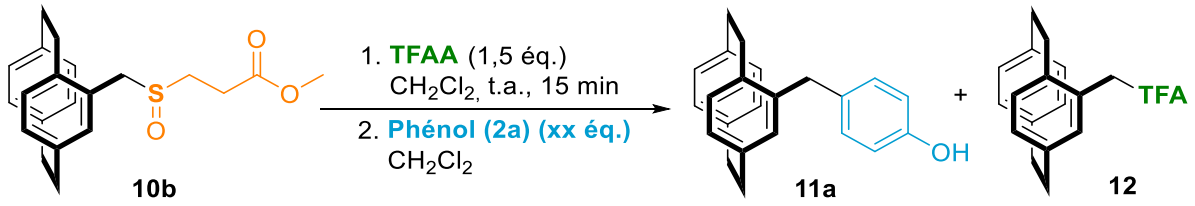
Schéma 147

Au vu de ces résultats, les optimisations ultérieures seront conduites avec le [2.2]PCP sulfanyl ester **10b** comme substrat et 1,5 équivalent de TFAA comme agent d'activation.

IV.3. Influence des autres paramètres de la réaction

Les conditions initiales impliquent la mise en réaction du [2.2]PCP sulfoxyde **10b** avec 1,5 équivalent de TFAA, pendant 15 minutes. Ensuite, 2,0 équivalents de phénol ont été ajoutés, et le mélange a été agité à température ambiante pendant 3 heures. Dans ces conditions, un rendement de 87 % a été obtenu pour le [2.2]PCP arylé **11a** (entrée 1). Plusieurs paramètres ont été testés et sont répertoriés dans le **Tableau 4**.

Tableau 4



Entrée	Phénol **2a** (éq.)	Conditions	Rdt. **11a** (%)	Rdt. **12** (%)
1	2,0	3 h – t.a.	87	13
2	2,0	24 h – t.a.	97	0
3	2,0	3 h – reflux	86	13
4	2,0	5 min – 150 W – 40 °C	60	17
5	1,0	3 h – t.a.	63	36
6	1,0	24 h – t.a.	92	7
7	1,0	3 h – reflux	70	28
8	1,0	24 h – reflux	97	*traces*
9	1,0	5 min – 150 W – 40 °C	57	13

La réaction a été prolongée jusqu'à 24 h à température ambiante afin de déterminer la durée nécessaire pour atteindre une conversion complète (entrée 2). Dans ces conditions, un excellent rendement de 97 % en composé **11a** a été obtenu, confirmant la nécessité d'un temps de réaction étendu. Parallèlement, l'impact du chauffage a été évalué en maintenant la réaction au reflux du dichlorométhane pendant 3 h. Toutefois, cette modification n'apporte aucune plus-value, avec 86 % de rendement pour **11a** (entrée 3). Un essai avec une activation par les micro-ondes (150 W, 5 min, 40 °C) a également été réalisé (entrée 4). Malheureusement, un rendement plus faible de 60 % en produit d'arylation **11a** a été obtenu, avec la formation de 17 % du composé **12**. La stœchiométrie du phénol **2a** a ensuite été examinée. Ainsi, la réaction a été relancée avec seulement 1,0 équivalent de phénol (entrées 5–9). Après 3 h à température ambiante, un rendement modéré de 63 % a été obtenu (entrée 5). En prolongeant la durée à 24 h, la conversion atteint alors 92 % (entrée 6). L'application d'un chauffage s'est révélée ici particulièrement bénéfique : un rendement de 70 % est obtenu en 3 h (+7 % – entrée 7) et une conversion complète est atteinte en 24 h avec un rendement de 97 % (entrée 8).

IV.4. Bilan

L'optimisation des conditions réactionnelles a été relativement succincte, compte tenu de l'efficacité initiale de la transformation (**Schéma 148**). Les paramètres étudiés ont concerné la nature du groupement sulfinylé, la source d'activation, les conditions de température et la stœchiométrie des réactifs. Par ailleurs, une méthode de quantification par étalon interne en RMN ^{1}H a été mise en place, offrant un outil fiable pour évaluer rapidement l'impact des conditions opératoires. Ainsi, la réaction initiale à partir du sulfoxyde de méthyle **10a**, qui menait à un rendement de 92 % en [2.2]PCP arylé **11a** (soit un rendement global de 68 % depuis le sulfanyl ester **10b**) a été améliorée. Les conditions issues de la phase d'optimisation à partir du [2.2]PCP sulfanyl ester **10b** mettent en jeu 1,5 équivalent de TFAA, 1,0 équivalent de phénol et un chauffage au reflux du dichlorométhane pendant 24 h. Après purification sur colonne de gel de silice, le composé **11a** a été isolé avec un excellent rendement de 97 %.

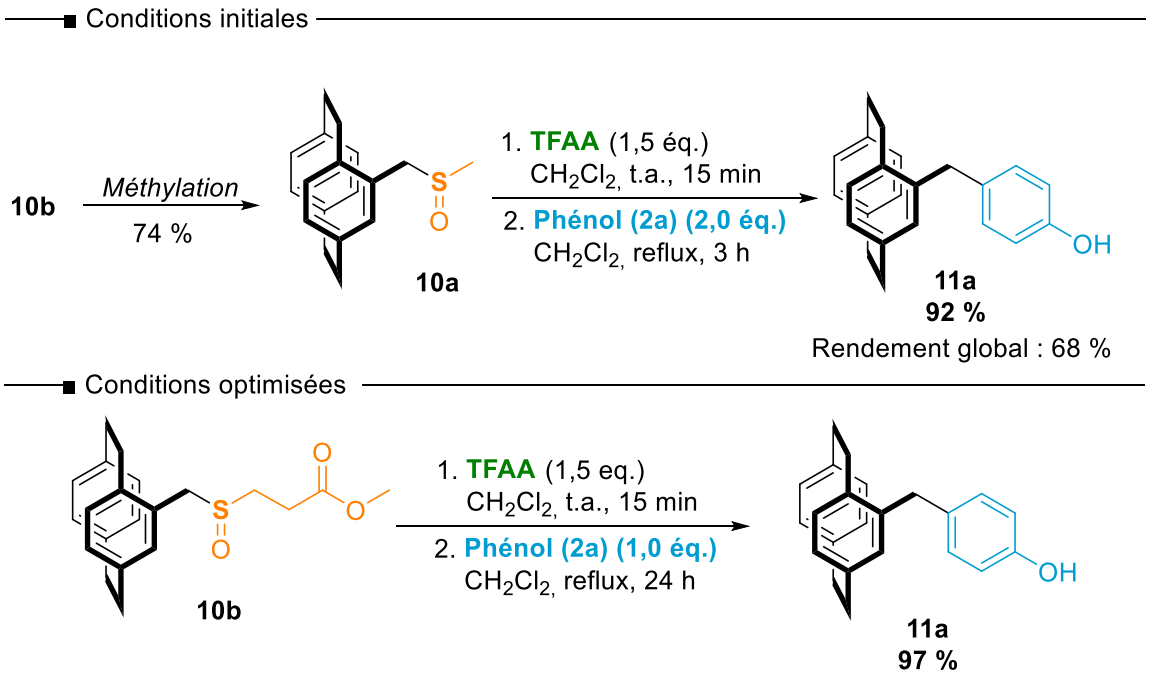


Schéma 148

V. Étendue et limites de la réaction

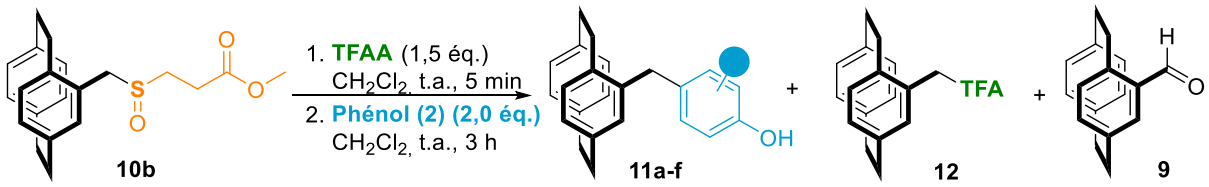
La réaction, a été étendue à une série de nucléophiles présentant des structures variées. Cette étude inclut des phénols substitués, des arènes et un alcool aliphatique. L'objectif était d'examiner la compatibilité structurale de ces substrats avec le mécanisme réactionnel.

*À noter que les nucléophiles portent le numéro **2**. Les lettres ont été attribuées sans logique particulière.*

V.1. Avec des phénols substitués

Les premiers nucléophiles testés ont été les phénols substitués **2a-f**, dont les résultats sont présentés dans le **Tableau 5**. Le résultat avec le phénol non substitué est rappelé dans l'entrée 1. Le phénol *ortho*-méthylé **2b** a permis la formation du [2.2]PCP arylé **11b** avec un rendement de 85 % (entrée 2). Un meilleur résultat a été obtenu avec le salicylaldéhyde **2c** (entrée 3). Le rendement en [2.2]PCP **11c** est alors de 95 %. L'utilisation du phénol *meta*-bromé **2d** a conduit à un rendement satisfaisant de 60 % pour le produit d'arylation **11d** (entrée 4). Dans chaque cas, le complément de matière jusqu'à 100 % correspond à l'ester **12**, issu de la substitution concurrente par l'anion trifluoroacétate.

Tableau 5



Entrée	Phénol	●	Rdt. **11** (%)	Rdt. **12** (%)	Rdt. **9** (%)
1	**2a**	H	87 (**11a**)	13	0
2	**2b**	*o*-Me	85 (**11b**)	15	0
3	**2c**	*o*-CHO	95 (**11c**)	5	0
4	**2d**	*m*-Br	60 (**11d**)	40	0
5	**2e**	*o*-Br	0 (**11e**)	100	0
6	**2f**	*o*-CN	0 (**11f**)	0	100

Les deux cas suivants ont conduit à des résultats différents. Le *ortho*-bromophénol **2e** a conduit à une conversion complète en [2.2]PCP trifluoroacétate **12**, sans formation du produit d'arylation souhaité (entrée 5). De manière encore plus intrigante, le phénol **2f** substitué en *ortho* par un groupement cyano n'a pas mené au produit d'arylation ciblé **11f**, ni à l'ester **12** (entrée 6). À la place, le [2.2]PCP-4-carboxaldéhyde **9** a été isolé avec un rendement quantitatif. La formation de ce composé carbonylé peut s'expliquer par un mécanisme classique de réarrangement de Pummerer en présence de TFAA (**Schéma 149**).[152] Ces résultats très tranchés pour les deux dernières entrées suggèrent qu'il y a compétition entre plusieurs mécanismes dans les conditions réactionnelles.

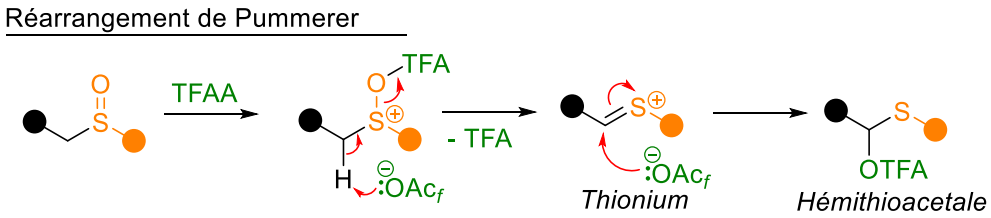


Schéma 149

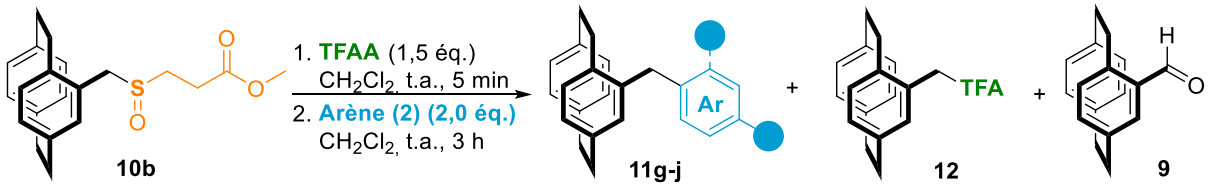
V.2. Avec des arènes non hydroxylés

Des composés aromatiques, autres que des phénols, ont ensuite été testés en tant que nucléophiles. Les résultats sont compilés dans le **Tableau 3**. L'anisole a conduit à un rendement modéré de 60 % en produit d'arylation **11g** (entrée 1). La régiosélectivité est totale en faveur de la position en *para* du groupement méthoxy. Le [2.2]PCP trifluoroacétate **12** est également détecté, avec un rendement de 40 %. Avec le 1,3-diméthoxybenzène, le produit d'arylation **11h** a été formé avec la même efficacité (rendement de 60 %) (entrée 2). L'arylation a eu lieu sur la position 4 de l'aromatique,

[152] Neville Jones D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1972**, *1*, 1329-1335.

à savoir en *para* d'un méthoxy et en *ortho* de l'autre. A noter que le sous-produit de la réaction est le [2.2]PCP-4-carboxaldéhyde **9** (rendement de 40 %). Le bromobenzène a très peu réagi (entrée 3). Il a conduit au [2.2]PCP désiré **11i** fonctionnalisé en position *para* de l'atome de brome avec un rendement faible de 9 %. Le composé prépondérant est alors le trifluoroacétate **12** (91 % de rendement). Enfin, le toluène a conduit essentiellement à la formation du composé **12**, sans trace du [2.2]PCP arylé **11j** souhaité (entrée 4).

Tableau 6



Entrée	Arène	Ar	Rdt. **11** (%)	Rdt. **12** (%)	Rdt. **9** (%)
1	**2g**	C_6H_5-OMe	60 (**11g**)	40	0
2	**2h**	1,3-$(OMe)_2C_6H_4$	60 (**11h**)	0	40
3	**2i**	C_6H_5-Br	9 (**11i**)	91	0
4	**2j**	C_6H_5-Me	0 (**11j**)	100	0

V.3. Avec l'alcool *iso*-propylique

Pour terminer la phase d'exemplification, l'isopropanol a également été testé en tant que nucléophile (**Schéma 150**). Cependant, cette tentative n'a pas permis d'obtenir l'éther **11k**. La réaction a conduit exclusivement au [2.2]PCP trifluoroacétate **12**.

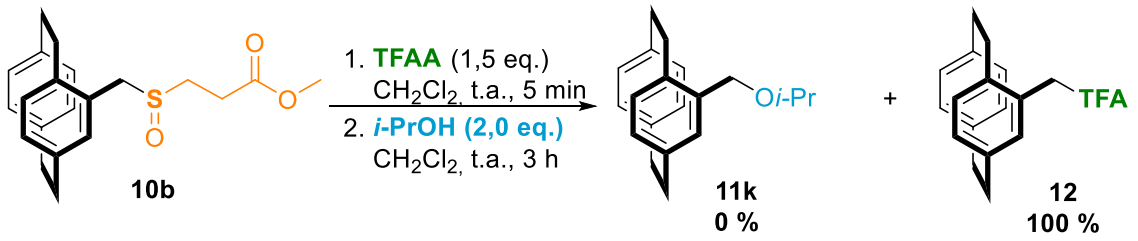


Schéma 150

VI. Développement d'une série diastéréosélective

VI.1. Préparation des sulfoxydes précurseurs

Une version diastéréosélective de la réaction d'arylation a ensuite été explorée en utilisant des substrats portant un groupement méthyle sur la chaine latérale du [2.2]PCP (**Schéma 151**). Avec ce type de structure, il y a un centre stéréogène en plus de la chiralité plane du [2.2]PCP, ouvrant ainsi la

possibilité d'obtenir des diastéréoisomères. L'accès aux précurseurs **17** a été possible en partant de l'acétyl [2.2]PCP **20**, et en effectuant une réaction de sulfanylation réductrice et une *S*-oxydation.

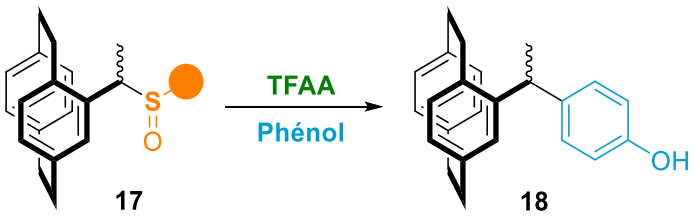


Schéma 151

La cétone **20** a été préparée par une réaction d'acylation de Friedel-Crafts appliquée sur l'hydrocarbure [2.2]PCP (**Schéma 152**). Celle-ci a été réalisée à l'aide de 2,1 équivalents de chlorure d'acétyle et de 1,75 équivalent de chlorure d'aluminium(III), dans le dichlorométhane à -50 °C pendant 30 minutes. Cette réaction a permis d'isoler la méthyl cétone dérivée du [2.2]PCP **20** avec un rendement de 65 %. Aucun produit résultant d'une possible réaction de diacylation n'a été observé. Les 35 % restant correspondent au [2.2]PCP qui n'a pas réagi.

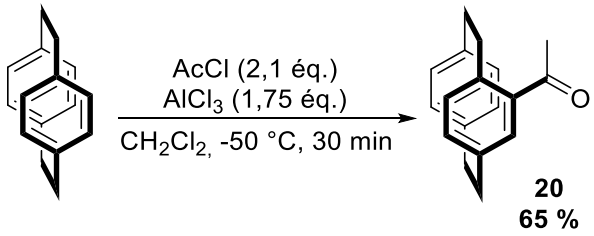
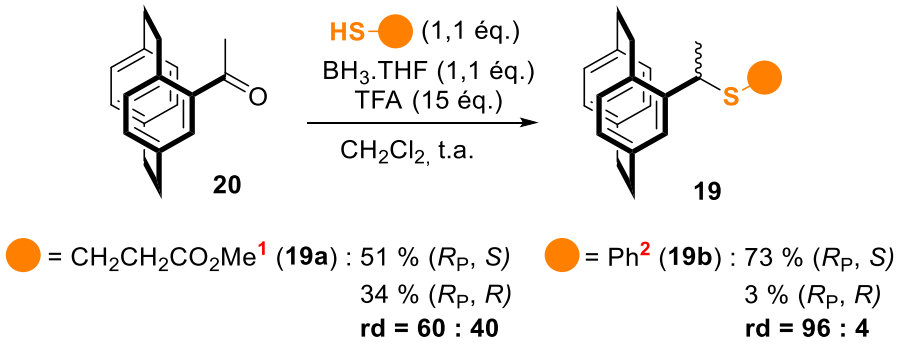


Schéma 152

La [2.2]PCP cétone **20** a ensuite été soumise à une réaction de sulfanylation réductrice en présence de 1,1 équivalent de thiol pour conduire aux [2.2]PCP sulfures **19** (**Schéma 153**). En accord avec les travaux antérieurs du groupe, les conditions mettent en jeu 1,1 équivalent de complexe borane–THF (solution 1 M) et 15 équivalents d'acide trifluoroacétique (TFA), à température ambiante.[153] Nous avons choisi deux mercaptans : le 3-sulfanylpropanoate de méthyle et le thiophénol. L'obtention d'échantillons diastéréopurs pour les [2.2]PCP thioéthers est essentielle pour la suite de l'étude. En effet, lors de l'étape d'oxydation suivante, l'introduction d'un nouveau centre stéréogène (lié à la création d'un centre sulfuré stéréogène) pourrait conduire à un mélange de diastéréoisomères, difficiles à analyser.

[153] Deschamps, D.; Lohier, J.-F.; Richards, C.J.; Gaumont, A.-C.; Perrio, S. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 507–514.



[1] Temps de réaction de 5 h. **[2]** Temps de réaction de 1 h.

Schéma 153

Le [2.2]PCP sulfanyl ester **19a**, composé inédit, a été obtenu avec un rendement de 85 %, après 5 heures de réaction. Il s'agit d'un mélange de deux diastéréoisomères dans les proportions 60:40. L'analyse du spectre de RMN ^{1}H a permis d'attribuer la stéréochimie (R_P, *S*) au stéréoisomère majoritaire. En accord avec les antécédents de la bibliographie, le doublet du groupement CH_3 est significativement plus déblindé, entre 1,67 et 1,84 ppm pour le diastéréoisomère (R_P, *S*), contre un déplacement de 1,32 à 1,51 ppm pour le diastéréoisomère (R_P, *R*).[153] La purification sur colonne de gel de silice n'a pas permis une séparation complète de ces isomères. Toutefois, une grande partie du diastéréoisomère majoritaire a pu être isolée et a été utilisée pour la suite des transformations. Le [2.2]PCP sulfure **19b** (déjà décrit dans la bibliographie) a été obtenu avec un rendement de 76 %, après un temps de réaction de 1 h. La diastéréosélectivité est excellente (rapport 96:4 des deux diastéréoisomères) ; le composé majoritaire est de stéréochimie (R_P, *S*). Ces deux diastéréoisomères ont été séparés sur colonne de gel de silice.

Les [2.2]PCP sulfures **19** ont ensuite été oxydés par 1,0 équivalent de m-CPBA dans le dichlorométhane, à 0 °C pendant 1 heure (**Schéma 154**). La conversion n'est pas complète (il reste du sulfure de départ) ; aucune suroxydation en sulfone n'a été observée dans ces conditions opératoires.

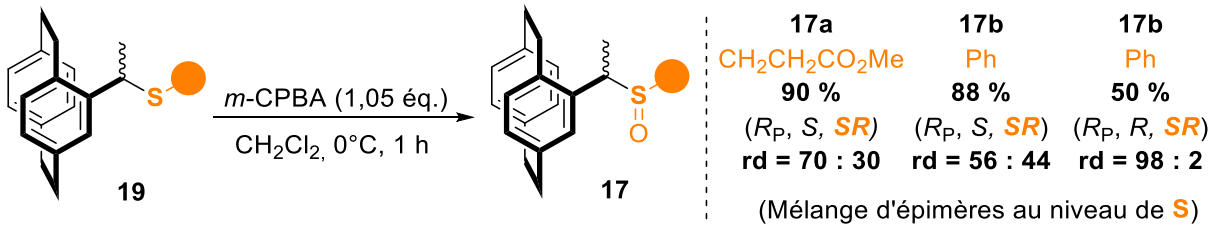


Schéma 154

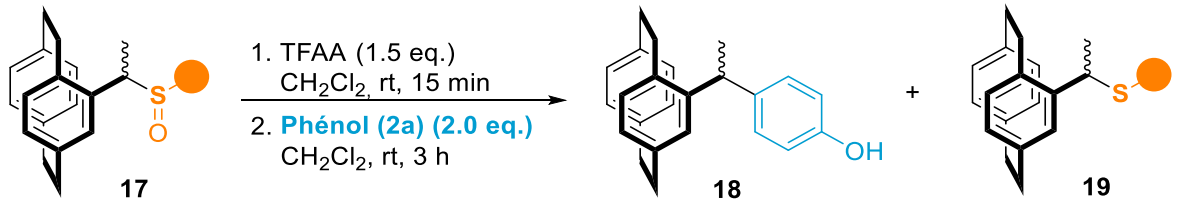
L'oxydation de ces sulfures a conduit systématiquement à la formation de deux épimères. Les rapports diastéréoisomériques obtenus varient en fonction de la nature du substrat engagé. Ainsi, le [2.2]PCP sulfinyl ester **17a** de configuration (R_P, *S*, ***SR***) a été obtenu avec un rendement de 90 % et un rapport diastéréoisomérique de 70:30. Le phénylsulfinyl [2.2]PCP **17b** de configuration (R_P, *S*, ***SR***) a été

isolé avec un rendement de 88 % et un rapport diastéréoisomérique de 56:44. Enfin, le [2.2]PCP sulfoxyde **17b** de configuration (R_P, *R*, ***SR***), issu de l'autre sulfure diastéréoisomère, a été formé avec un rendement plus modeste de 50 %. La diastéréosélectivité est toutefois plus marquée, avec un rapport diastéréoisomérique de 98:2. Ces résultats soulignent l'impact déterminant de la configuration du substrat de départ sur la diastéréosélectivité de l'oxydation.

VI.2. Réaction d'arylation

Les [2.2]PCP sulfoxydes **17** ont ensuite été engagés, sous forme diastéréopure, dans la réaction d'arylation. L'activation a été réalisée avec 1,5 équivalent de TFAA pendant 15 minutes, suivie de l'addition de 2,0 équivalents de phénol **2a**. Le mélange réactionnel a ensuite été agité à température ambiante pendant 3 heures. Les résultats sont compilés dans le **Tableau 7**.

Tableau 7



	Sulfoxyde 17		Produit arylé 18		Sulfure 19
Entrée	**PCP–CH(CH$_3$]–S(O)–R**	**Stéréochimie**	**Rdt. (%)**	**rd**	**Rdt. (%)**
1	$CH_2CH_2CO_2Me$ (**17a**)	(R_P, *S*, ***SR***)	89 (**18a**)	60 : 40	11
2	Ph (**17b**)	(R_P, *S*, ***SR***)	80 (**18b**)	55 : 45	20
3	Ph (**17b**)	(R_P, *R*, ***SR***)	76 (**18b**)	60 : 40	24

Le sulfanyl ester **17a** de stéréochimie (R_P, *S*, ***SR***) a conduit au composé d'arylation **18a** avec un rendement de 89 % et un rapport diastéréoisomérique de 60:40 (entrée 1). Le phénylsulfinyl [2.2]PCP **17b** de configuration (R_P, *S*, ***SR***) a été converti en [2.2]PCP **18b** avec un rendement de 80 %, et un rapport diastéréoisomérique de 55:45 (entrée 2). Enfin, le sulfure de phényle **17b** de configuration (R_P, *R*, ***SR***) a fourni le produit arylé **18b** avec un rendement de 76 % et un rapport diastéréoisomérique de 60:40 (entrée 3). L'obtention systématique de diastéréoisomères pour les produits **18** apporte des pistes sur le mécanisme réactionnel de la réaction d'arylation. L'implication d'un processus de substitution nucléophile d'ordre 2 (S_N2) aurait conduit à un seul diastéréoisomère (en écartant un risque d'épimérisation en position benzylique avec l'anion trifluoroacétate libéré après l'activation du sulfoxyde). En revanche, un processus S_N1 impliquant la formation d'un carbocation intermédiaire est compatible avec le bilan stéréochimique de cette étude.

Il est important de mentionner que la formation de trifluoroacétate dérivé du [2.2]PCP n'a pas été observée dans cette série. Les sous-produits qui sont systématiquement détectés sont les [2.2]PCP sulfures **19** dérivés des [2.2]PCP sulfoxydes de départ **17** (**Tableau 7**). Ces composés sont isolés sous forme diastéréopure et les configurations sont en accord avec celles des sulfoxydes de départ. Cette réaction de réduction parasite est compatible avec le mécanisme proposé dans le chapitre précédent (**Schéma 155**). En effet, le biphénol est détecté dans les produits bruts.

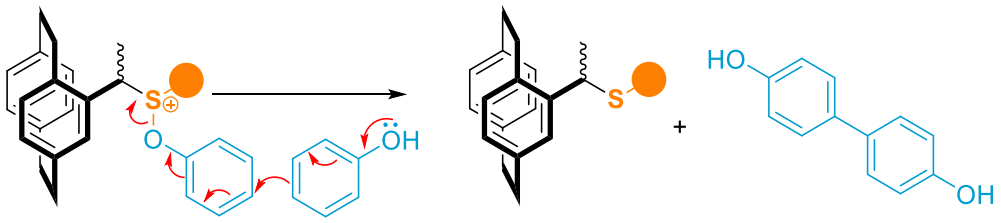


Schéma 155

VII. Étude du mécanisme : suivi LC-MS et étude cinétique

Les résultats obtenus avec les substrats [2.2]PCP-CH_2-S(O)R suggèrent la coexistence d'au moins deux mécanismes réactionnels : 1) un processus de type Pummerer interrompu, conduisant à la formation des composés [2.2]PCP arylés **11** ou aux trifluoroacétates dérivés du [2.2]PCP **12**, et 2) un mécanisme de type Pummerer classique, aboutissant à la formation du [2.2]PCP aldéhyde **9**. Afin de caractériser les intermédiaires réactionnels impliqués, un suivi de la transformation a été réalisé par chromatographie en phase liquide ultra performante couplée à la spectrométrie de masse (UPLC-MS), ces analyses ont été effectuée grâce au concours de Karine Jarsalé, ingénieure d'étude, au sein de l'institut CARMeN Caen (**Schéma 156**). Ces analyses ont été réalisées sur un appareil Q-TOF LC/MS en mode ESI positif, avec une incertitude de ± 0,02 Da. Certains intermédiaires ont pu être isolés et analysés en infusion, permettant d'obtenir des mesures en haute résolution (HRMS) avec une incertitude de ± 0,0001 Da. Les cations sont observés par les espèces $[M\text{-}TFA]^+$, tandis que les molécules neutres sont détectées sous les formes $[M+H]^+$, $[M+Na]^+$ ou $[M-H]^-$.

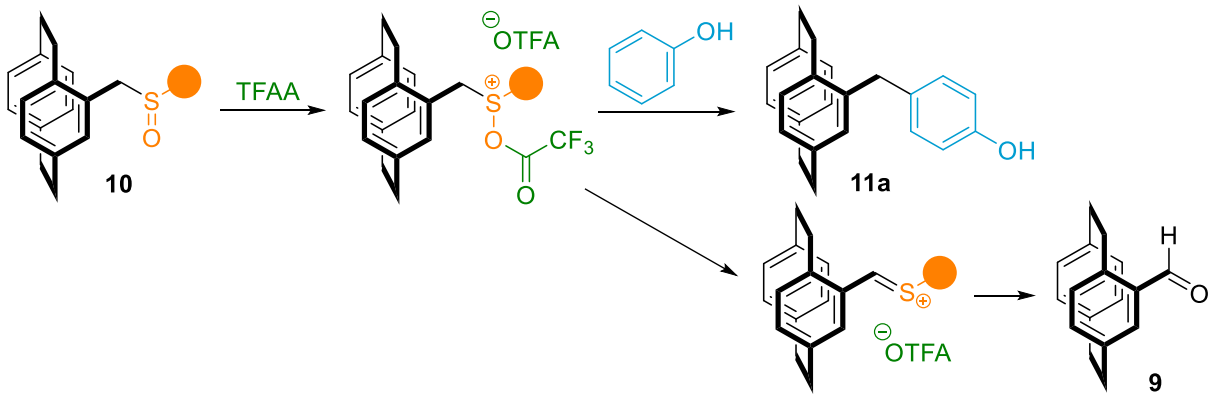


Schéma 156

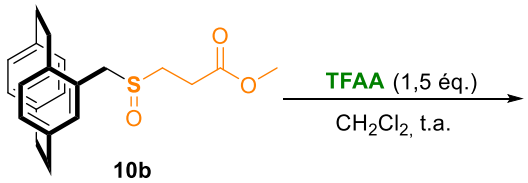
VII.1. Suivi de la réaction de Pummerer

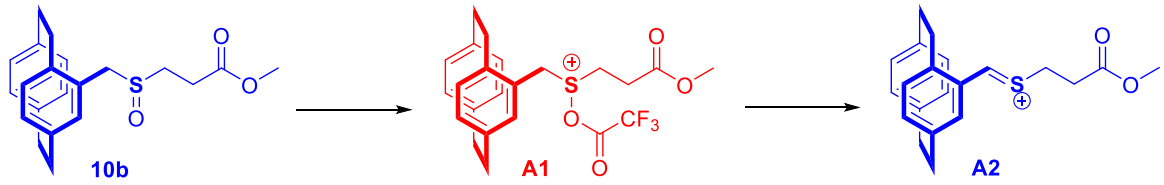
La première réaction explorée a consisté à soumettre le [2.2]PCP sulfinyl ester **10b** en réaction seul avec 1,5 équivalent de TFAA. Cette expérience visait à observer le comportement intrinsèque du sulfoxyde dans des conditions de type Pummerer. Le mélange réactionnel a été analysé par UPLC-MS immédiatement après l'ajout du TFAA (t = 0 min), puis après 15, 30, 60 et 120 minutes. Les espèces détectées sont résumées dans le **Tableau 8**.

Le réactif de départ **10b** est encore détectable jusqu'à 30 minutes (entrée 3), mais disparaît complètement au-delà (entrées 4 et 5). Le sulfonium trifluoroacétylé **A1** n'a été observé à aucun moment de l'analyse. En revanche, l'intermédiaire thionium **A2**, typiquement impliqué dans les réarrangements de Pummerer — apparaît dès 15 minutes (entrée 2), ce qui soutient l'hypothèse d'un mécanisme de type Pummerer classique. Par la suite, l'hémithioacétal **A3** (connu pour être un groupement protecteur d'aldéhydes) est détecté à partir de 30 minutes de réaction (entrée 3). Il convient de noter que la formule $[M + H]^+$ de l'intermédiaire **A3** est identique à la formule $[M - TFA]^+$ attendue pour **A1**, ce qui rend leur distinction délicate. Toutefois, la détection de **A3** n'intervient qu'après l'apparition de l'intermédiaire **A2**, ce qui suggère qu'il s'agit bien d'**A3**.

Enfin, il est important de souligner que l'aldéhyde **9** commence également à être détecté à partir de 30 minutes, parallèlement à l'apparition de l'hémithioacétal **A3** (entrée 3). Cela suggère que la formation du thionium **A2** est un processus rapide, tandis que sa conversion en l'aldéhyde *via* l'hémithioacétal constitue l'étape cinétiquement déterminante.

Tableau 8

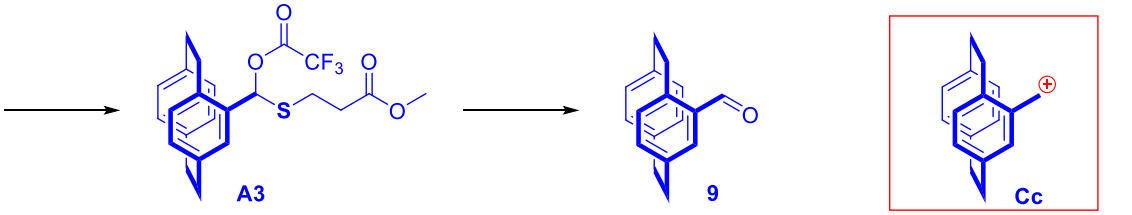




HRMS (ES$^+$) calculée pour $C_{21}H_{24}O_3SNa$ [M+Na]$^+$: 379,1344, trouvée 379,1345

Chemical Formula: $C_{23}H_{24}F_3O_4S^+$

HRMS (ES$^+$) calculée pour $C_{21}H_{23}O_2S$ [M-TFA]$^+$: 339,1419, trouvée 339,1415



HRMS (ES$^+$) calculée pour $C_{23}H_{24}F_2O_4S$ [M+H]$^+$: 453,1347, trouvée 453,1335

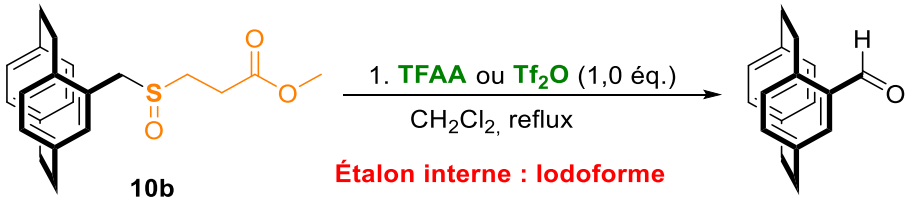
HRMS (ES$^+$) calculée pour $C_{17}H_{17}O$ [M+H]$^+$: 237,1279, trouvée 237,1279

HRMS (ES$^+$) calculée pour $C_{17}H_{17}$ [M-TFA]$^+$: 221,1330, trouvée 221,1329

Entrée	Temps de réaction	Intermédiaire(s) détecté(s)					
		10b	**A1**	**A2**	**A3**	**9**	**Cc**
1	0 min	✓	×	×	×	×	×
2	15 min	✓	×	✓	×	×	✓
3	30 min	✓	×	✓	✓	✓	✓
4	60 min	×	×	✓	✓	✓	✓
5	120 min	×	×	✓	✓	✓	×

✓ : Intermédiaire détecté et analysé en infusion. × : Intermédiaire non détecté.

La formation du [2.2]PCP aldéhyde **9** a également été évaluée par suivi en RMN ^{1}H, en utilisant l'iodoforme comme référence interne (**Schéma 157**). Deux séries d'expériences ont été menées : l'une en présence de 1,0 équivalent d'anhydride trifluoroacétique (TFAA), l'autre avec 1,0 équivalent d'anhydride triflique (Tf_2O). Les réactions ont été suivies à intervalles réguliers de 30 minutes.



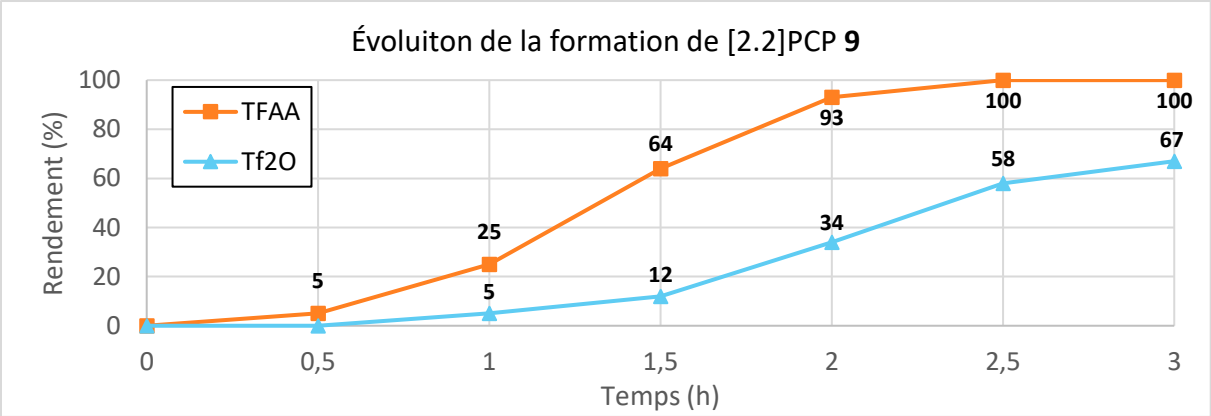


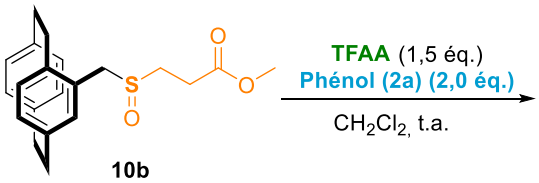
Schéma 157

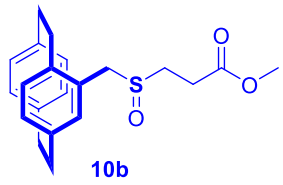
Dans le cas de l'anhydride trifluoroacétique, la formation de l'aldéhyde **9** est détectée dès 30 minutes, mais avec un rendement faible de 5 %. Ce rendement croît progressivement pour atteindre 93 % après 2 heures de réaction. La conversion est complète après 2 heures 30. En revanche, avec l'anhydride triflique, l'apparition de l'aldéhyde **9** est plus lente : aucun produit n'est observé avant 1 h 30, puis un rendement de 5 % est mesuré. Le rendement en aldéhyde atteint 67 % après 3 heures de réaction. Ces résultats confirment les observations issues du suivi UPLC-MS, à savoir une formation initialement lente de l'aldéhyde, suivie d'une accélération progressive de la conversion. Ils mettent également en évidence une différence notable d'efficacité entre les deux anhydrides, le TFAA apparaissant plus performant que le Tf_2O dans ces conditions réactionnelles.

VII.2. Suivi de la réaction d'arylation

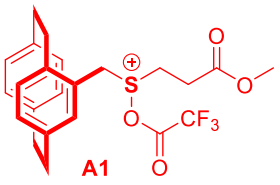
Le suivi UPLC-MS a également été réalisé sur la réaction en présence de phénol, c'est-à-dire avec le [2.2]PCP sulfinyl ester **10b** mis en réaction en présence de 1,5 équivalent de TFAA et de 2,0 équivalents de phénol **2a**. L'évolution du mélange réactionnel a été analysée par UPLC-MS immédiatement après l'ajout du TFAA (t = 0 min), puis aux temps de 15, 30, 60 et 120 minutes. Les espèces détectées au cours de ce suivi sont résumées dans le **Tableau 9**.

Tableau 9

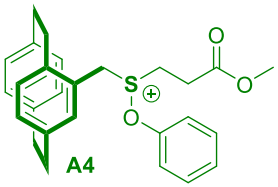




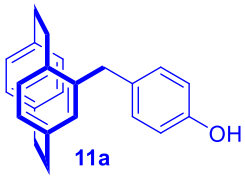
HRMS (ES$^+$) calculée pour $C_{21}H_{24}NaO_3S$ [M+Na]$^+$: 379,1344, trouvée 379,1345



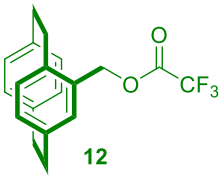
Chemical Formula: $C_{23}H_{24}F_3O_4S^+$



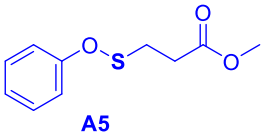
HRMS (ES$^+$) calculée pour $C_{27}H_{29}O_3S$ [M-TFA]$^+$: 433,18, trouvée 433,18



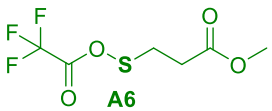
HRMS (ES$^-$) calculée pour $C_{23}H_{21}O$ [M-H]$^-$: 313,1592, trouvée 313,1597



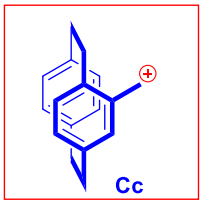
HRMS (ES$^+$) calculée pour $C_{19}H_{17}F_3O_2$ [M+H]$^+$: 335,13, trouvée 335,13



HRMS (ES$^+$) calculée pour $C_{10}H_{12}NaO_3S$ [M]$^+$: 235,0405, trouvée 235,0399



HRMS (ES$^-$) calculée pour $C_{23}H_{21}O$ [M-H]$^-$: 231,13 trouvée 231,13



HRMS (ES$^+$) calculée pour $C_{17}H_{17}$ [M-TFA]$^+$: 221,1330, trouvée 221,1329

Entrée	Temps de réaction	Intermédiaire(s) détecté(s)							
		10b	**A1**	**A4**	**11a**	**12**	**A5**	**A6**	**Cc**
1	0 min	✓	×	×	×	×	×	×	×
2	15 min	✓	×	■	✓	×	✓	■	✓
3	30 min	✓	×	■	✓	■	✓	■	✓
4	60 min	×	×	■	✓	■	✓	■	✓
5	120 min	×	×	×	✓	■	✓	■	×

✓ : Intermédiaire détecté et analysé en infusion. ■ : Intermédiaire seulement détecté en UPLC-MS.

× : Intermédiaire non détecté.

Le réactif de départ **10b** est détecté jusqu'à 30 minutes de réaction (entrée 3), au-delà aucune trace n'est plus observable. Comme dans le cas précédent, le sulfonium trifluoroacétylé **A1** n'a pas été détecté. En revanche, un intermédiaire de type phénoxy-sulfonium **A4** est mis en évidence après 15 minutes, puis plus détecté au-delà de 60 minutes. La formation de l'intermédiaire **A4** suggère

l'implication d'un mécanisme de type Pummerer interrompu dans le milieu. Le produit final [2.2]PCP arylé **11a** est détecté à partir de 15 minutes, en même temps que deux esters sulféniques, **A5** (ester sulfénique de trifluoroacétyle) et **A6** (ester sulfénique de phényle). La détection simultanée de ces sous-produits confirme le caractère fortement nucléofuge des intermédiaires sulfoniums, et suggère qu'un mécanisme de substitution nucléophile est mis en jeu. Le produit secondaire **12a** apparaît quant à lui à partir de 30 minutes. La présence conjointe des esters sulféniques **A5** et **A6** indique que le phénol peut réagir indifféremment avec l'intermédiaire non détecté **A1** ou avec l'intermédiaire **A4**, mettant ainsi en évidence la coexistence de plusieurs voies réactionnelles compétitives.

VII.3. Conclusion

Au regard des résultats obtenus, il est possible de proposer un mécanisme réactionnel cohérent impliquant, dans un premier temps, la formation d'un sulfonium activé (**Schéma 158**). Celui-ci évoluerait ensuite vers un intermédiaire de type phénoxy-sulfonium, détecté par UPLC-MS. Ces deux espèces réactives présentent un caractère fortement électrophile, permettant la formation du composé arylé **11a** via un mécanisme de substitution nucléophile. La détection conjointe des esters sulféniques et du produit final renforce l'hypothèse de voies réactionnelles multiples mais convergentes, dominées par une dynamique de type Pummerer interrompu.

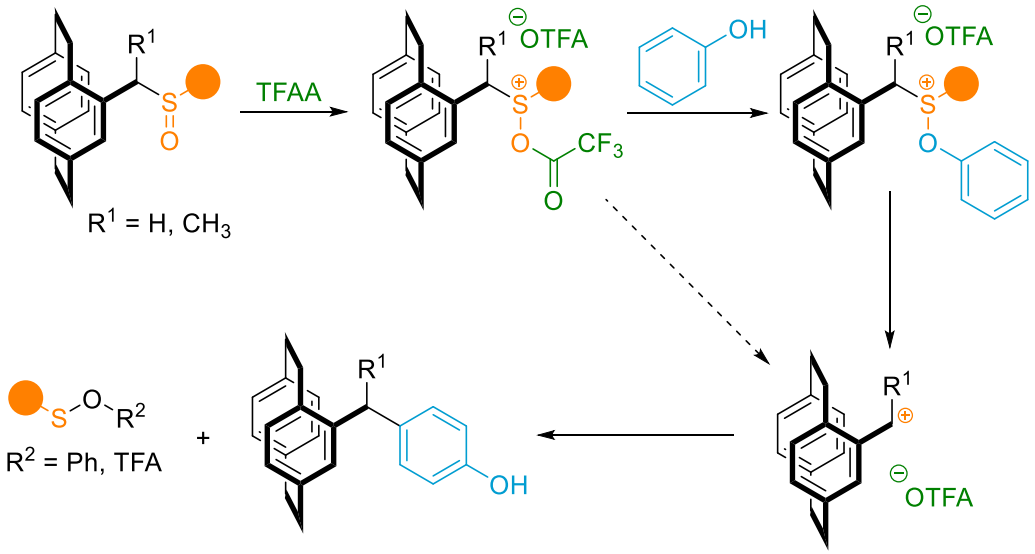


Schéma 158

VIII. Extension a des dérivés disubstitués

VIII.1. Choix des précurseurs

L'étude précédente s'est focalisée sur la réactivité de composés [2.2]PCP substitués sur la chaîne latérale sulfinylée par un groupement méthyle ([2.2]PCP–CH(CH_3)–S(O)R). Dans la continuité de

ces travaux, il nous a paru pertinent d'évaluer la compatibilité de cette transformation avec des systèmes [2.2]PCP disubstitués.

Nous avons retenu trois cibles : un dérivé portant un motif méthylsulfonyle (**21b**), un autre comportant une fonction acétyle en position *pseudo-gem* (**21a**), et un dernier présentant un groupement méthoxy en position *para* (**21c**) (**Schéma 159**). Les précurseurs formylés comportant les groupements acétyle[154] (**23a**) et méthoxy[155] (**23c**) sont déjà décrits dans la bibliographie. En revanche, le composé **23b** avec la fonction sulfone est inédit. Nous pensons que ce groupement électroattracteur devrait désactiver le noyau aromatique qui le porte et favoriser ainsi une réaction de formylation régiosélective sur l'autre noyau aromatique, en position *pseudo-gem* dû à l'effet *trans*-annulaire.

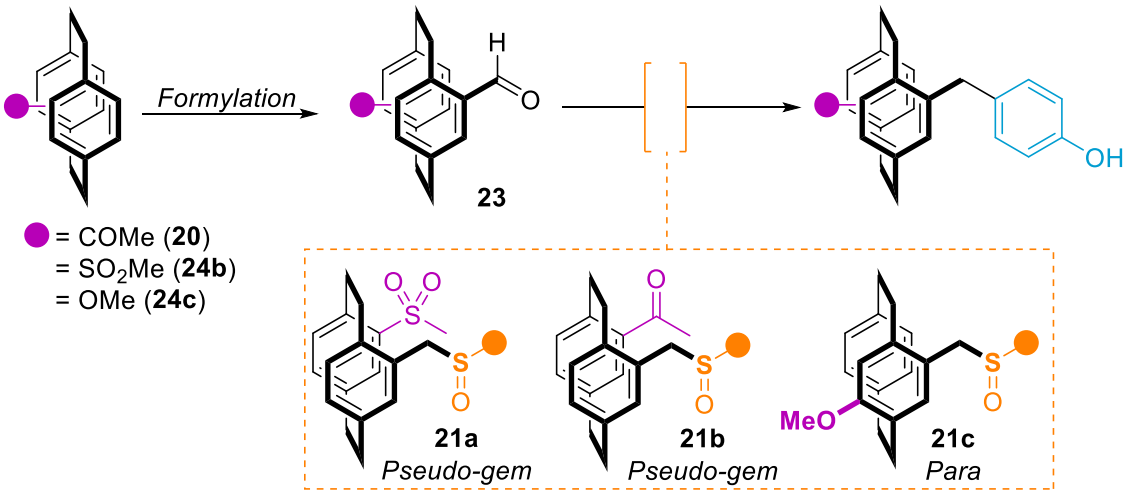


Schéma 159

Ces dérivés disubstitués du [2.2]PCP ont été préparés à partir des [2.2]PCP monosubstitués par les groupements acétyle, méthylsulfonyle et méthoxy en tirant profit d'une formylation de Rieche. Cette étape est suivie d'une sulfanylation réductrice, puis d'une oxydation du centre sulfuré. Les sulfoxydes ainsi obtenus ont été ensuite engagés dans la réaction d'arylation. Les résultats obtenus sont décrits ci-après.

VIII.2. Synthèse des précurseurs

VIII.2.1) Synthèse des précurseurs monosubstitués

L'acétyl [2.2]PCP **20** a déjà été synthétisé en quantité suffisante dans le cadre de l'étude précédente (**p.141**). La [2.2]PCP méthyl sulfone **24b** a été obtenue par une réaction de *S*-oxydation du [2.2]PCP sulfoxyde **1b**, déjà préparé au cours de notre étude (**Schéma 160**). Les conditions impliquent

[154] Mandal, S.; Mukhopadhyay, A.; Moorthy, J.N. *Eur. J. Org. Chem*. **2015**, 1403–1408.
[155] Sergeeva, E.V.; Rozenberg, V.I.; Antonov, D.Y.; Vorontsov, E.V.; Starikova, Z.A. Fedyanin, I.V.; Hopf, H. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6944 – 6961.

1,1 équivalent de *m*-CPBA dans le dichlorométhane, à 0 °C pendant 1 heure. La [2.2]PCP sulfone **24b** a ainsi été isolée avec un excellent rendement de 99 %.

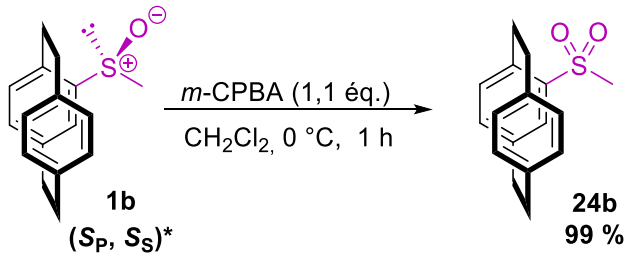


Schéma 160

Le méthoxy [2.2]PCP **24c** a été obtenu via une réaction de Williamson à partir de l'hydroxy [2.2]PCP (**Schéma 161**).[156] La déprotonation a été réalisée avec 3,1 équivalents de K_2CO_3 à une température de 40 °C pendant 1 heure, suivie de l'addition de 3,1 équivalents d'iodométhane. Le mélange réactionnel a ensuite été chauffé à 70 °C pendant 3 jours, pour conduire au composé **24c** avec un rendement de 99 %.

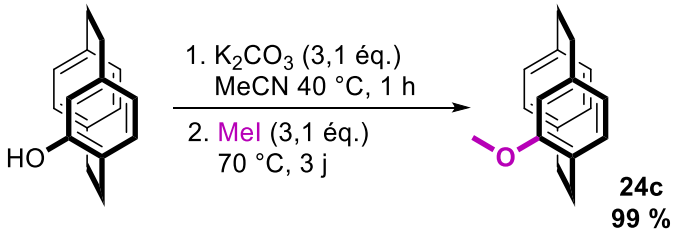


Schéma 161

VIII.2.2) Réaction de formylation de Rieche

Les précurseurs [2.2]PCP **23** portant respectivement un groupement acétyle, méthylsulfonyle ou méthoxy ont été soumis à une formylation selon les conditions précédemment décrites (**Schéma 162**). Les composés acétylé (**23a**) et sulfoné (**23b**) ont conduit à une formylation en position *pseudo-gem*, avec des rendements respectifs de 85 % et 99 %.

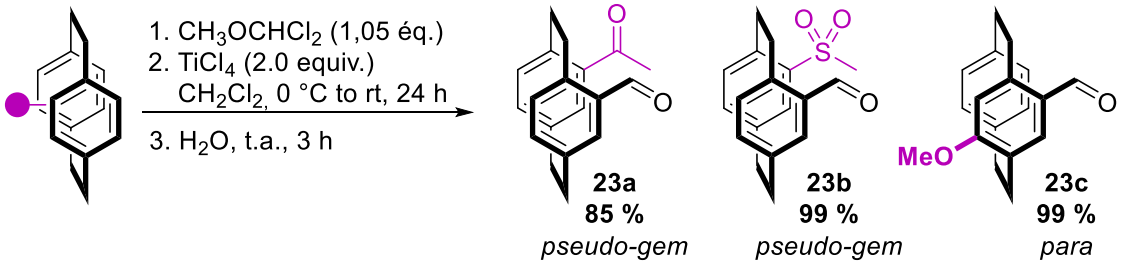


Schéma 162

[156] Braun, C.; Spuling, E.; Hein, N.B.; Cakici, M.; Nieger, M.; Bräse, S. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1664–1670.

Une analyse ^{1}H–^{1}H NOESY du composé **23a** déjà connu, a été réalisée.[154] Cette analyse permet de vérifier si une corrélation NOE caractéristique d'une disubstitution *pseudo-géminale* est observée. L'expérience a confirmé cette corrélation, permettant de valider sans ambiguïté une fonctionnalisation en position *pseudo-géminale*. Cette méthode a ainsi permis de confirmer que la formylation du [2.2]PCP sulfone **24b** a bien lieu en position *pseudo-gem*.

VIII.2.3) Réaction de sulfanylation réductrice

Conformément aux méthodologies précédemment établies, les [2.2]PCP aldéhydes **22** ont été soumis à une réaction de sulfanylation réductrice en présence de 1,1 équivalent de 3-sulfanylpropanoate de méthyle, 1,1 équivalent de complexe borane–THF (solution 1 M) et 15 équivalents d'acide trifluoroacétique (TFA), à température ambiante (**Schéma 163**). Les substrats disubstitués en position *pseudo-gem* ont pu être transformés avec d'excellents rendements. Les temps de réaction varient selon la nature du substituant. Ainsi, le composé acétylé **23a** a réagi rapidement (15 minutes) pour fournir le sulfure **22a** avec un rendement de 95 %. La chimiosélectivité est totale, en faveur de la fonction aldéhyde. Le dérivé méthylsulfone **23b** a été converti en sulfure **22b**, avec un temps de réaction plus long de 3 heures, pour atteindre un rendement de 97 %.

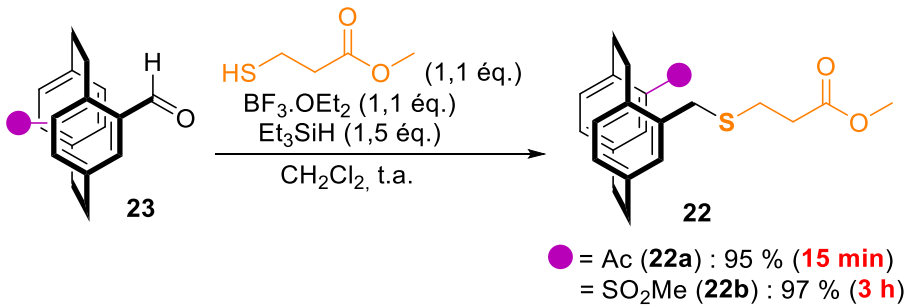
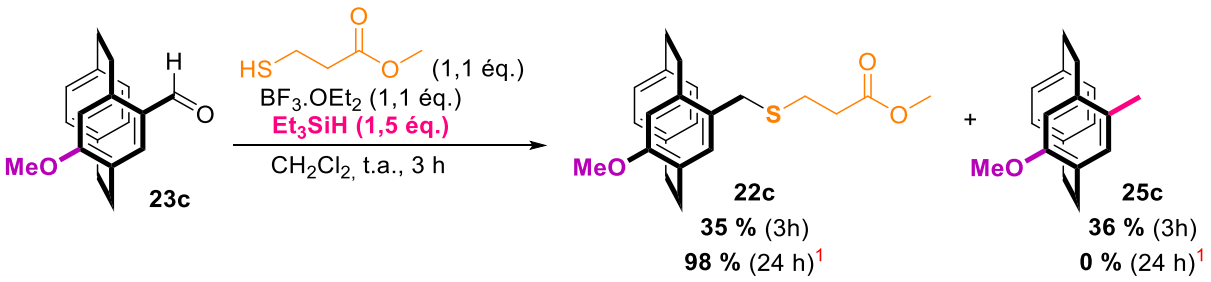


Schéma 163

Le composé méthoxy **23c** a été également engagé dans la réaction de sulfanylation réductrice. Toutefois, des ajustements ont été nécessaires pour avoir un résultat satisfaisant. Dans les conditions générales, le [2.2]PCP **23c** et le thiol ont été dissous dans le dichlorométhane, puis l'acide de Lewis $BF_3.OEt_2$ et le triéthylsilane ont été ajoutés successivement goutte à goutte (**Schéma 164**). Appliquées au [2.2]PCP aldéhyde **23c** avec un temps de réaction de 3 heures, une conversion partielle en [2.2]PCP sulfure **22c** a été observée. Le rendement est seulement de 35 %. On isole, par ailleurs, avec un rendement de 36 %, le [2.2]PC **25c**, qui résulte de la réduction totale du groupement formyle en méthyle. Cette réaction de réduction inattendue dans des conditions douces sera développée plus en détail dans la section suivante (**p. 155**). Les 29 % de matière restante, correspondent au réactif [2.2]PCP **23c** n'ayant pas réagi.



[1] $BF_3{\cdot}OEt_2$ ajouté, agitation 3 h, puis ajout de Et_3SiH et agitation 21 h.

Schéma 164

Dans l'optique d'améliorer la conversion en [2.2]PCP sulfure **22c**, nous avons légèrement modifié le protocole opératoire. L'aldéhyde **23c** a été mis en présence de $BF_3.OEt_2$ et du thiol pendant 3 heures, jusqu'à consommation complète de l'aldéhyde (suivie par RMN ^1H et CCM). Le triéthylsilane a été ensuite ajouté et le mélange réactionnel a été agité pendant 21 heures à température ambiante. Le [2.2]PCP sulfure **22c** a alors été isolé avec un rendement quasi quantitatif (98 %).

VIII.2.4) Réaction d'oxydation

Les trois [2.2]PCP sulfures **22** ont ensuite été soumis à une oxydation par le *m*-CPBA afin d'obtenir les [2.2]PCP sulfoxydes **21** correspondants (**Schéma 165**). L'oxydation de l'acétyl [2.2]PCP **22a** s'est déroulée avec une excellente efficacité, donnant le sulfinyl [2.2]PCP **21a** avec un rendement de 99 % et un rapport diastéréoisomérique de 67:33. Le dérivé sulfone **22b** a également conduit au sulfoxyde désiré **21b** avec un rendement de 90 % et un rapport diastéréoisomérique de 60:40. En revanche, l'oxydation du dérivé méthoxy **22c** n'a pas permis d'obtenir le sulfoxyde correspondant **21c**, même après 48 heures de réaction. Pour chaque essai, le sulfure initial **22c** a été récupéré intégralement. Nous n'avons pas eu le temps de tester d'autres conditions d'oxydation pour obtenir cette molécule cible **21c**.

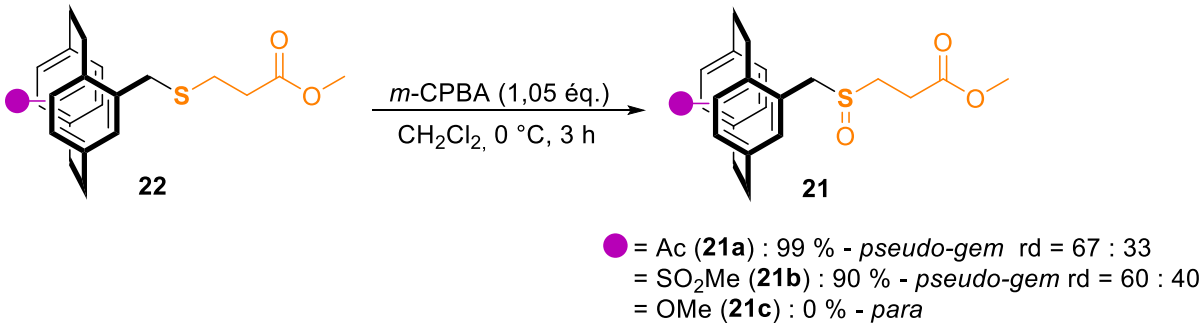


Schéma 165

VIII.3. Résultat de la réaction d'arylation

Le [2.2]PCP sulfoxyde **21a** comportant le groupement acétyle (mélange de deux diastéréoisomères dans le ratio 67:33) a été mis en réaction avec 1,5 équivalent de TFAA et 2,0

équivalents de phénol **2a**, sous agitation pendant 3 heures à température ambiante dans le dichlorométhane (**Schéma 166**). Malheureusement, cette réaction n'a pas conduit à la formation du composé arylé attendu. À la place, une réaction classique de Pummerer a eu lieu, menant à la formation de l'aldéhyde [2.2]PCP **23a** avec un rendement de 60 %. On isole aussi du [2.2]PCP sulfoxyde **21a** de départ avec un rendement de 37 % sous la forme d'un seul diastéréoisomère (le majoritaire), ce qui suggère que ce dernier est plus difficile à activer dans les conditions utilisées.

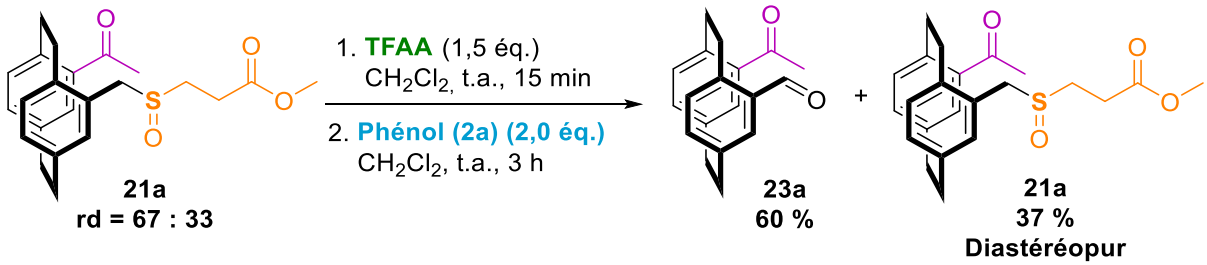


Schéma 166

Le [2.2]PCP methylsulfonyl sulfoxyde **21b** a également été soumis aux conditions de la réaction d'arylation (**Schéma 167**). Une transformation complète en [2.2]PCP aldéhyde **23b** a été observée, par le biais d'une réaction de Pummerer classique. Aucune trace du composé d'arylation souhaité n'a été détectée.

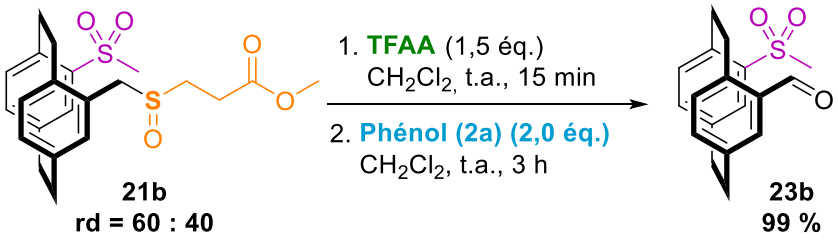


Schéma 167

Cette phase d'exemplification n'a pas permis d'obtenir les produits arylés attendus en partant de [2.2]PCP disubstitués. Ce résultat illustre la forte influence des substituants sur les structures [2.2]PCP. Plusieurs points méritent toutefois d'être soulignés. Les réactions de formylation de Rieche sont compatibles avec des [2.2]PCP fonctionnalisés et d'excellents contrôles de la régiosélectivité ont été observés. Enfin, une réaction secondaire de réduction d'un groupement formyle en méthyle a été observée sur un exemple. Cette réaction inattendue fera l'objet de la dernière étude de ce travail.

IX. Développement d'une réaction de réduction de groupements carbonylés en alkyles

IX.1. Validation de la réaction

Au cours d'une étape de sulfanylation réductrice, une réaction secondaire a suscité notre intérêt (**p.152**). La mise en réaction du méthoxy [2.2]PCP **23c** avec 1,1 équivalent du 3-sulfanyl propanoate de méthyle, 1,1 équivalent de $BF_3{\cdot}OEt_2$ et 1,5 équivalent de Et_3SiH, a conduit au [2.2]PCP sulfure **22c** souhaité, avec un rendement décevant de 35 % (**Schéma 168**). On observe également la formation du méthyl [2.2]PCP **25c**, correspondant à la réduction totale de la fonction aldéhyde. Ce composé **25c** a été isolé avec un rendement de 36 %. Par ailleurs, le substrat **23c** a été détecté dans le produit brut (29 % récupéré).

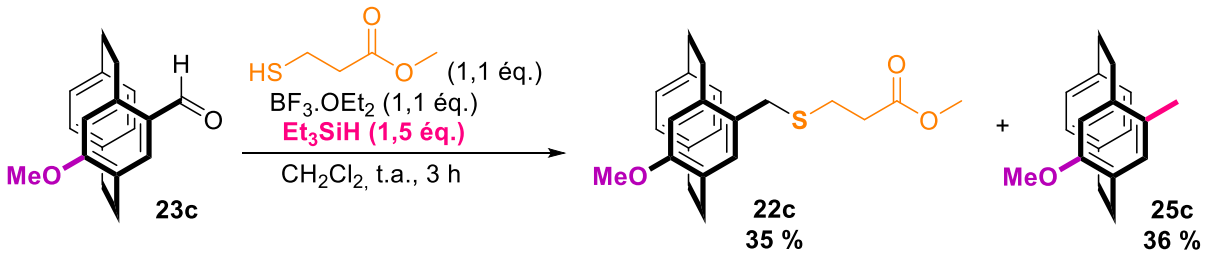


Schéma 168

La réaction a été reproduite dans des conditions strictement identiques, mais en l'absence du thiol. Le méthoxy [2.2]PCP **23c** a été mis en réaction avec 1,1 équivalent de $BF_3{\cdot}OEt_2$ et 1,5 équivalent de Et_3SiH, à température ambiante pendant 3 heures (**Schéma 169**). Cette expérience a conduit à la formation du méthyl [2.2]PCP **25c**, avec un rendement satisfaisant de 74 %. Aucune trace d'alcool primaire qui résulterait de la mono-réduction du groupement carbonyle n'a été détectée. Afin d'optimiser cette transformation, la quantité de silane a été augmentée à 2,0 équivalents. Dans ces conditions, l'aldéhyde **23c** a été entièrement réduit et le méthyl 2.2]PCP **25c** a été isolé avec un excellent rendement de 98 %.

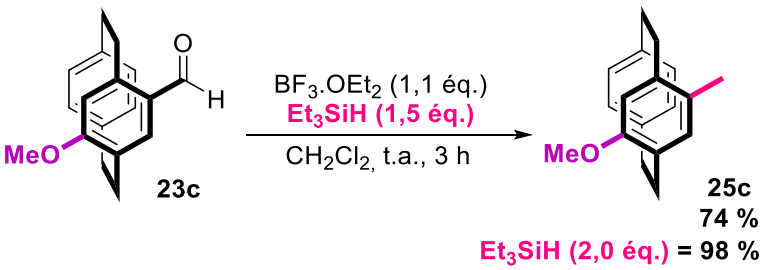


Schéma 169

Ce type de réduction de fonctions carbonyle portées par un squelette [2.2]PCP est très peu documenté dans la bibliographie. Les rares exemples connus reposent essentiellement sur des conditions drastiques de type Wolff–Kishner (**Schéma 170**).[157]

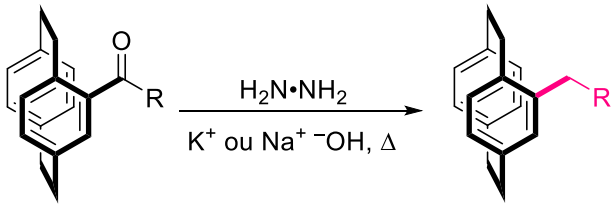


Schéma 170

Afin de mieux cerner la spécificité de cette transformation, la réaction a également été menée à partir du *p*-anisaldéhyde, utilisé comme analogue benzénique. Même si la réduction a eu lieu, le rendement en 4-méthyl anisole **26** est très faible. Il ne dépasse pas les 25 % (**Schéma 171**).

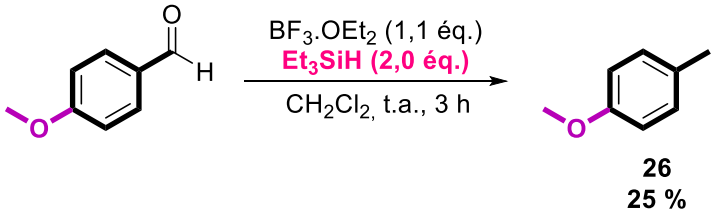


Schéma 171

En accord avec des observations déjà recensée, où la réduction ne fonctionne que sur des motifs diarylméthane appauvris (**Schéma 172a**), [158] ou bien avec des conditions de réduction utilisant un acide de Lewis hautement désactivé le $B(C_6F_5)_3$ (**Schéma 172b**).[159] Ce résultat met clairement en évidence l'influence déterminante du squelette [2.2]PCP dans ces conditions opératoires. Ce résultat suggère un nouveau mode d'accès à des [2.2]PCP alkylés via une réduction douce, jusque-là inexplorée. En effet, la seule méthode exploitée à ce jour pour une alkylation directe, consiste à faire réagir un [2.2]PCP lithien ou magnésien avec du iodométhane (**Schéma 172c**).[160] Nous avons pensé que ce comportement original justifiait une étude plus approfondie de cette transformation.

[157] (a) Xiao, G. J. *Chem. Research.* **2023**, *47*, 1–8. (b) Gready, J. E.; Hambley, T. W.; Kakiuchi, K.; Kobiro, K.; Sternhell, S.; Tansey, C. W.; Tobe,Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7537–7540.

[158] (a) Smonou, I. *Synth. Comm.* **1994**, *24*, 1999–2002. (b) Chang, Y.-H.; Pinnick, H. W. *J. Org. Chem.* **1978,** *43*, 374–375.

[159] (a) Lucas, K. M.; Kleman, A. F.; Sadergaski, L. R.; Jolly, C. L.; Bollinger, B. S.; Mackesey, B. L.; McGrath, N. A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5774–5778. (b) Rendler, S.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5997–6000. (c) West, C. T.; Donnelly, S. J.; Kooistra, D. A.; Doyle, M. P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2675–2681. (d) Parks, D. J.; Blackwell, J. M.; Piers, W. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3090–3098.

[160] (a) Hitchcock, P. B.; Rowlands, G. J.; Parmar, R. *Chem. Commun.* **2005**, 4219–4221. (b) Nie, B.; Sun, G.; Wang, Z.; Wang, D. *Org. Lett.* **2025**, *27*, 5141–5145.

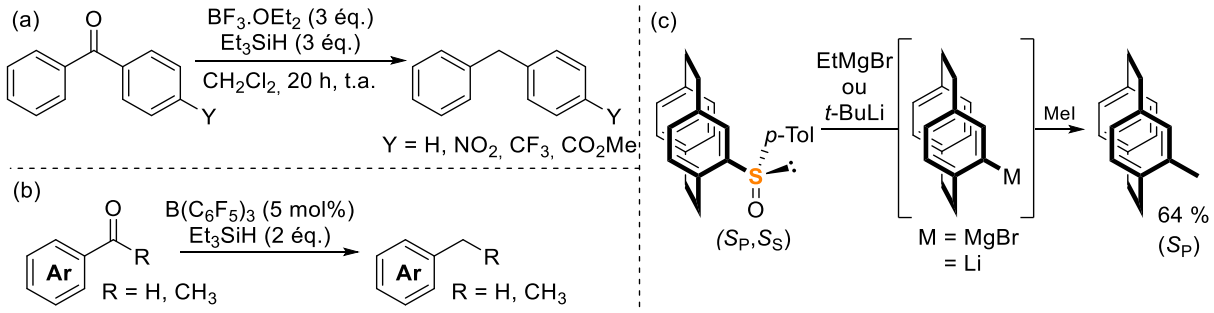


Schéma 172

IX.2. Extension de la méthodologie à d'autres substrats

IX.2.1) Dérivés monosubstitués

Ces résultats intéressant et prometteurs, ont été étudié avec d'autre substrat carbonylés dérivés du [2.2]PCP. L'aldéhyde [2.2]PCP **9** et la cétone [2.2] **20** ont été mis en réaction avec 1,1 équivalent de $BF_3.OEt_2$ et 2,0 équivalents de Et_3SiH, à température ambiante dans le dichlorométhane pendant 3 h (**Schéma 173**). Cela a permis d'obtenir le 4-méthyl-[2.2]PCP **25d** , issu de la réduction de l'aldéhyde avec un rendement quantitatif (98 %). Le 4-éthyl-[2.2]PCP **25e** a également été obtenu, cependant avec un faible rendement de 35 %. Ces résultats montrent que la méthodologie de réduction de carbonyle dans des conditions douces est adapté à certains motifs [2.2]PCP avec, comme attendu, une meilleure réactivité de l'aldéhyde vis-à-vis de la cétone.

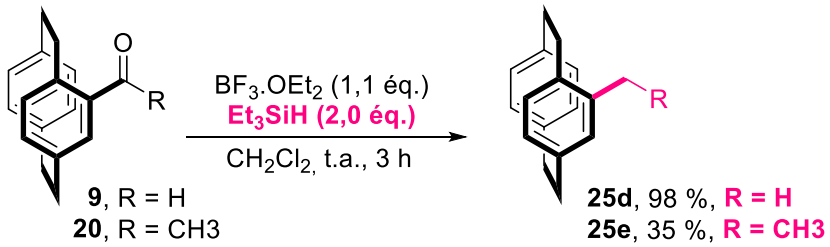


Schéma 173

IX.2.2) Dérivé *pseudo-gem* méthylsulfone formyle [2.2]PCP

La réaction a également été tentée sur le [2.2]PCP disubstitué **23b**, portant un aldéhyde et une sulfone méthylique en position *pseudo-gem*, en présence de 1,1 équivalent de $BF_3.OEt_2$ et de 2,0 équivalents de Et_3SiH, dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 3 heures (**Schéma 174**). Dans ces conditions, aucune conversion n'a été observée, et le composé de départ **23b** a été récupéré intégralement. Ce résultat pourrait s'expliquer par une gêne stérique induite par la présence du groupement sulfone.

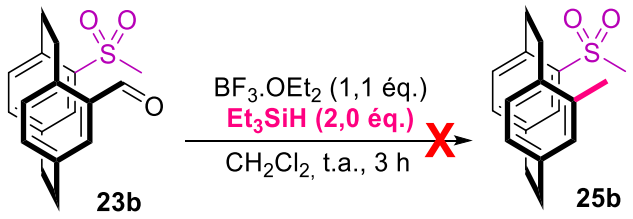


Schéma 174

IX.3. Chimiosélectivité

Afin d'évaluer la chimiosélectivité de cette réduction, une expérience de compétition intramoléculaire a été réalisée à partir du [2.2]PCP difonctionnalisé **23a**, portant une fonction aldéhyde et une cétone en position *pseudo-gem* (**Schéma 175**). Le substrat a été mis en réaction avec 1,1 équivalent de $BF_3{\cdot}OEt_2$ et 2,0 équivalents de Et_3SiH dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 3 h. Dans ces conditions, seule la fonction aldéhyde a été réduite, avec une conversion complète, tandis que la cétone est restée intacte. Même en doublant les quantités de réactifs, aucune réduction du groupement acétyle n'a été observée. Ce résultat met en évidence une chimiosélectivité marquée en faveur de la fonction aldéhyde, en accord avec les observations précédentes.

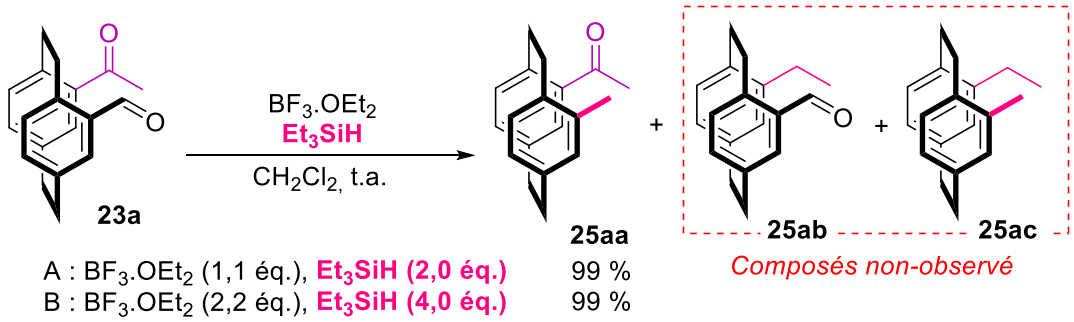
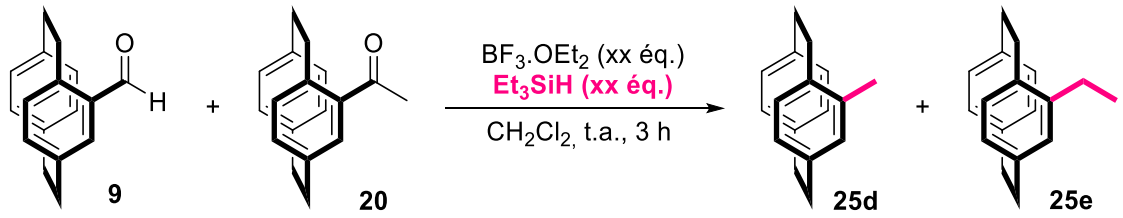


Schéma 175

Une étude de compétition intermoléculaire a également été menée. Un mélange équimoléculaire du [2.2]PCP aldéhyde **9** et de la [2.2]PCP cétone **20** a été soumis à différentes conditions réactionnelles, à température ambiante dans le dichlorométhane pendant 3 heures. Les résultats sont présentés dans le **Tableau 10**.

Tableau 10



Entrée	$BF_3.OEt_2$ (éq.)	Et_3SiH (éq.)	Rdt. de 25d (%)	Rdt. de 25e (%)
1	1,1	2,0	95	5
2	2,2	4,0	99	15
3	4,4	8,0	99	30

Dans un premier temps, la réaction a été effectuée dans les conditions initiales, avec 1,1 équivalent de $BF_3{\cdot}OEt_2$ et 2,0 équivalents de Et_3SiH (entrée 1). Dans ces conditions, une réduction quasi-exclusive de la fonction aldéhyde a été observée. Le composé méthylé **25d** a été isolé avec un rendement de 95 %, tandis que l'analogue **25e** substitué par un éthyle (réduction de l'acétyle) est formé avec seulement 5 % de rendement (entrée 2). Lorsque les quantités de réactifs ont été doublées, la réduction de l'aldéhyde est totale (99 % de rendement pour **25d**). La réduction du groupement a peu progressé. Le composé **25e** a été isolé avec un rendement de 15 %. Enfin, l'utilisation de quantités quadruplées de réactifs a permis d'atteindre un taux de réduction de 30 % pour la cétone (entrée 3).

Ces résultats confirment à nouveau la forte chimiosélectivité de la réaction de réduction, en faveur des fonctions aldéhydes par rapport aux cétones, même en présence d'un large excès du système de réduction.

X. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons décrit la synthèse de sulfoxydes **10** positionnés sur une chaîne latérale du [2.2]PCP et leur exploitation dans une réaction d'arylation. Cette étude a mis en évidence le caractère hautement nucléofuge de la fonction soufrée ainsi qu'une bonne régiosélectivité associée. La réaction d'arylation a été optimisée en tenant compte de plusieurs paramètres, tels que la nature de l'activation, la stœchiométrie et les conditions opératoires, ce qui a permis d'établir un protocole expérimental efficace pour accéder à des motifs diarylméthanes.

Au total, dix nucléophiles aromatiques et un alcool ont été engagés dans la réaction ; seuls six ont conduit au produit désiré. Ces résultats ont permis d'évaluer à la fois l'étendue et les limites de cette méthodologie. Par ailleurs, certaines observations ont contribué à une meilleure compréhension du mécanisme réactionnel. L'étude a également été étendue à des dérivés méthylés, ouvrant la voie à une approche diastéréosélective. De plus, un suivi par UPLC-MS a permis de proposer des

intermédiaires et des voies réactionnelles impliquées. Il convient toutefois de noter que cette méthodologie n'est pas adaptée à des composés disubstitués sur les noyaux aromatiques.

Enfin, l'exploitation d'une réaction secondaire a été mise à profit : la réduction de [2.2]PCP carbonyles a permis d'obtenir des [2.2]PCP alkylés dans des conditions relativement douces.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Conclusion générale

L'objectif de cette thèse était d'explorer et de développer de nouvelles méthodologies d'arylation régiosélective de [2.2]PCPs à chiralité plane, à partir de phénols et de [2.2]PCP sulfoxydes activés dans des conditions apparentées à la réaction de Pummerer. Ce projet s'inscrivait dans la continuité des travaux antérieurs menés au sein de notre groupe, qui avaient permis d'accéder à des dérivés soufrés monosubstitués. Nous avons tout d'abord étudié la réactivité des [2.2]PCP sulfoxydes de formule générale [2.2]PCP–S(O)R. Nous avons ensuite étendu nos travaux aux substrats homologues, de formule [2.2]PCP–CH_2–S(O)R.

Dans un premier temps, un travail de synthèse a été effectué afin de préparer une série de précurseurs dérivés du [2.2]PCP (**1**), comportant des substituants sulfinylés variés (**Schéma 176**). La mise au point et l'optimisation de ces synthèses ont permis de constituer une bibliothèque de composés représentatifs. Deux approches distinctes ont été développées pour les synthétiser. La première (voie 1) repose sur la mono-oxydation des [2.2]PCP sulfures **4** correspondants (création de la liaison S–O). La seconde (voie 2) consiste à former une liaison S–C par le biais de la chimie de l'ion sulfénate dérivé du [2.2]PCP (soit l'intermédiaire[2.2]PCP–SO^-). Ces stratégies complémentaires ont permis d'obtenir huit [2.2]PCP sulfoxydes (**1a-h**), avec de bons rendements compris entre 80 et 95 %.

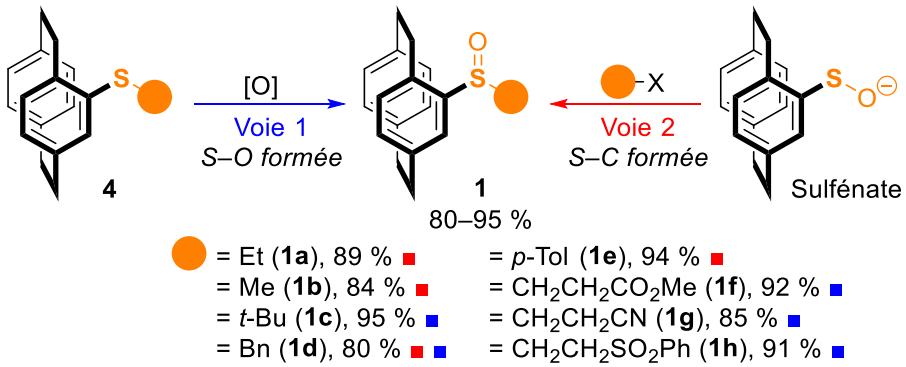


Schéma 176

Les composés **1** ont ensuite servi de précurseurs pour évaluer de manière systématique leur réactivité, dans des conditions de réaction de Pummerer (activation de la fonction sulfoxyde pour former un groupement partant) et en présence du phénol non substitué **2a** (**Schéma 177**). Les [2.2]PCP sulfoxydes ont initialement été engagés avec 1,5 équivalent d'anhydride trifluoroacétique (TFAA, agent d'activation) et 2,0 équivalents du phénol **2a**, à température ambiante pendant 12 h dans le dichlorométhane. Ces conditions ont permis d'accéder aux [2.2]PCP sulfures **3** arylés en *para*, avec des rendements variant selon la nature du substrat. Le meilleur résultat, avec un rendement de 75 % en

sulfanyl [2.2]PCP **3fa**, a été obtenu avec le précurseur **1f** qui possède le groupement $CH_2CH_2CO_2Me$. Ces résultats ont révélé une régiosélectivité singulière avec le système [2.2]PCP, contrairement aux substrats aromatiques classiques tels que le benzène ou le naphtalène (arylation en position *ortho*). La fonctionnalisation en position *para* de l'atome de soufre, positionnant ainsi l'oxygène du phénol en *para* du [2.2]PCP sulfure, a pu être confirmée par la combinaison d'analyses RMN. Ce résultat a été confirmé par l'obtention de monocristaux du composé **3aa** qui comporte un groupement éthyle, suivie d'une analyse par diffraction des rayons X.

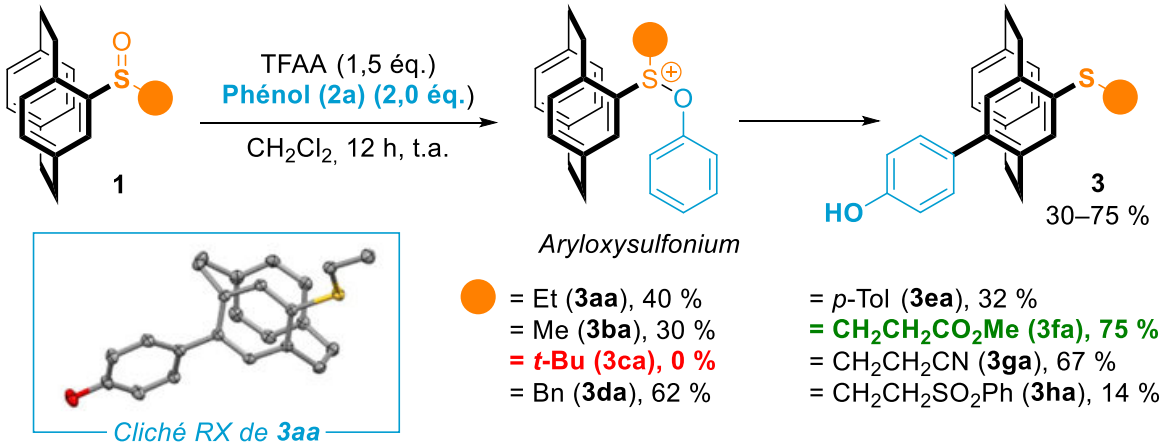


Schéma 177

L'optimisation des paramètres expérimentaux a été ensuite réalisée en utilisant comme substrat de référence le [2.2]PCP sulfinyl ester **3fa**, qui avait donné les meilleurs résultats lors de l'étude préliminaire précédente. Les optimisations ont porté sur l'influence de l'agent d'activation, de la nature du solvant, de la stœchiométrie et de l'ordre d'addition des réactifs (**Schéma 178**). Ces ajustements ont permis d'améliorer de manière significative le rendement de la réaction. Les conditions optimales que nous avons identifiées consistent à mettre en réaction le [2.2]PCP sulfoxyde **1f** avec 1,5 équivalent de TFAA pendant 15 minutes, puis à ajouter 2,0 équivalents de phénol **2a** en une seule fois, et enfin à chauffer le mélange réactionnel à une température de 40 °C, sous irradiation micro-ondes (150 W pendant 1 minute). Ces conditions ont permis d'obtenir le [2.2]PCP arylé **3fa** avec un rendement quantitatif.

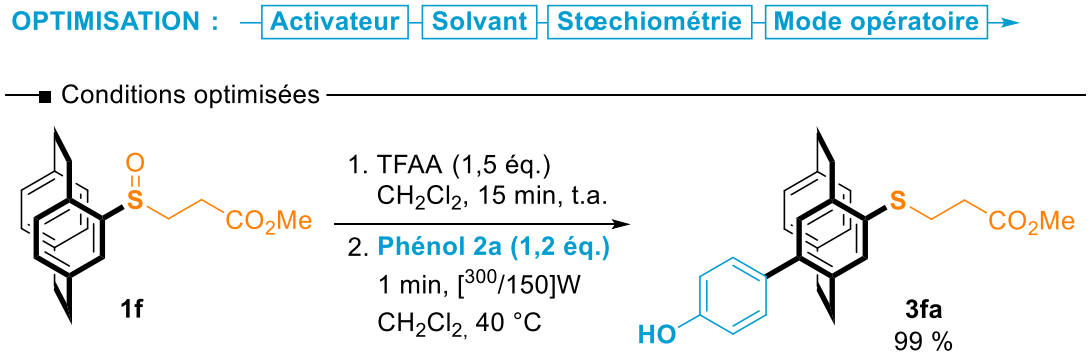


Schéma 178

Des calculs théoriques ont été effectués pour déterminer le mécanisme réactionnel associé à cette transformation. Ces calculs ont été réalisés sur le serveur dédié à la chimie théorique du site de Caen de l'Institut CARMeN, ce qui rend ce type d'étude accessible en interne. Ils ont été effectués sous l'encadrement de **Vincent Tognetti**, Maître de Conférences sur le site rouennais du Laboratoire CARMeN. Ces investigations ont permis de proposer le mécanisme réactionnel, résumé sur le **Schéma 179**. Dans un premier temps, le [2.2]PCP sulfoxyde **1f** serait activé par l'anhydride trifluoroacétique selon une séquence d'addition–élimination (**INT2'**). Ce processus est analogue à celui du début d'une réaction de Pummerer classique. Le phénol **2a** interviendrait ensuite comme nucléophile pour conduire à la formation d'un aryloxysulfonium (**INT3**). Cet intermédiaire évoluerait ensuite vers la formation d'un complexe–π donneur-accepteur (**TS4**), résultant de l'interaction entre un cation phénoxonium et un [2.2]PCP sulfure. Enfin, ce dernier agirait en tant que nucléophile dans un mécanisme de S_EAr, permettant d'obtenir le [2.2]PCP arylé **3**. L'implication du cation phénoxonium a par ailleurs été confirmée par une expérience de piégeage compétitif avec l'anisole (l'adduit correspondant a été détecté par HRMS).

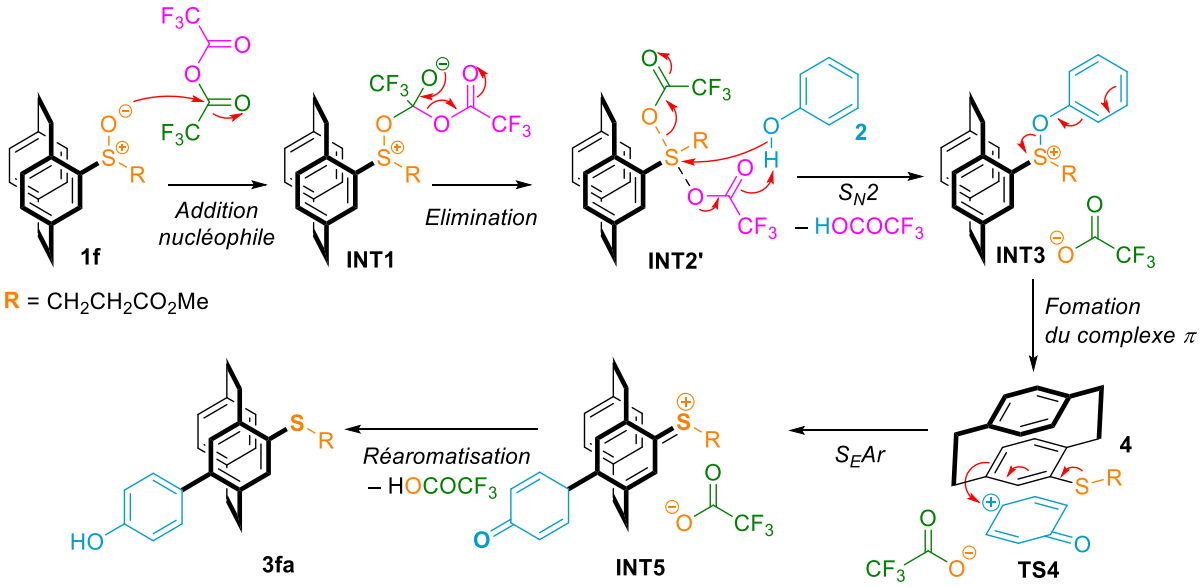


Schéma 179

L'étendue et les limites de cette réaction d'arylation ont ensuite été étudiées (**Schéma 180**). Ainsi, les phénols *ortho*-substitués par des groupements électroattracteurs (formyle (**2b**) et cyano (**2c**)) ont conduit aux [2.2]PCP arylés (**3fb**, **3fc**) avec d'excellents rendements. En revanche, les conditions avec les micro-ondes n'ont pas permis d'obtenir le dérivé nitro **3fd**. Néanmoins, des conditions thermiques alternatives [*TFAA (1,5 éq.) 15 min, puis phénol* **2d** *(2,0 éq.) 3 h à reflux, dans dichlorométhane*] ont été testées avec succès, et permis d'obtenir le nitro [2.2]PCP **3fd** avec un rendement satisfaisant de 75 %. En revanche, les groupements électrodonneurs (méthyle, méthoxy) ainsi que les substituants encombrants (iodo) n'ont pas permis d'obtenir les composés souhaités.

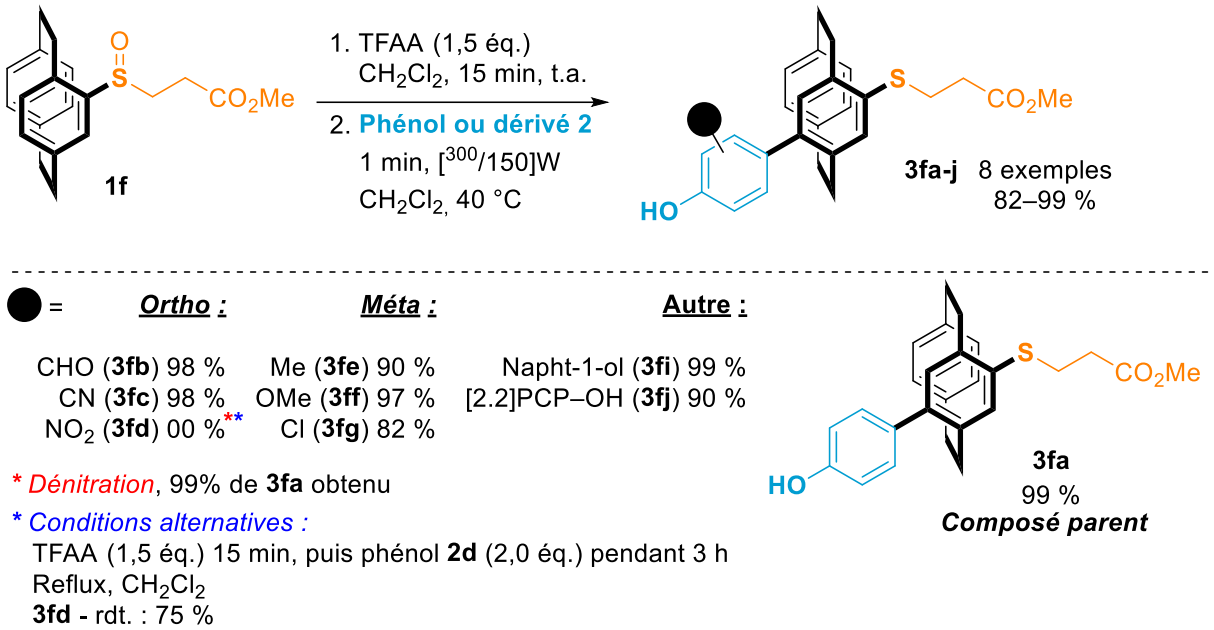


Schéma 180

Concernant les phénols *méta*-substitués, des rendements plus variables ont été observés. Les groupements donneurs (méthyle (**2e**) et méthoxy (**2f**)) se sont révélés plus efficaces (90–97 %) que le groupement électroattracteur (chloro (**2g**) 82 %). Par ailleurs, l'essai avec le *para*-crésol, a montré qu'un blocage de la position *para* ne permettait pas d'orienter la régiosélectivité vers la position *ortho*. Dans ce cas, aucune réaction d'arylation n'a été détectée. Enfin, l'extension de la réaction au napht-1-ol **2i** et au [2.2]paracyclophan-4-ol racémique **2j**, a été un succès.

L'ensemble de ces résultats est en parfait accord avec le mécanisme réactionnel proposé, dont l'efficacité dépend fortement de la stabilité de l'intermédiaire cation phénoxonium. Ces observations apportent ainsi une confirmation solide et définitive de la validité du mécanisme envisagé.

Lors de la deuxième partie des travaux, nous avons étudié la réactivité des dérivés de formule [2.2]PCP–CH_2–S(O)R **10** (**Schéma 181**). Sur la base du mécanisme précédemment établi, impliquant un cation phénoxonium, nous avons cherché à étendre la méthodologie d'arylation à ces nouveaux sulfoxydes, où la fonction sulfurée est séparée du noyau aromatique par un carbone. Conformément aux travaux antérieurs du groupe, ces composés ont été préparés efficacement à partir du [2.2]PCP aldéhyde **9** par une réaction de sulfanylation réductrice avec un thiol, suivie d'une mono-oxydation du centre sulfuré. Cette voie de synthèse, simple et robuste constitue un point d'entrée idéal pour explorer leur réactivité dans un processus d'arylation. Toutefois, le résultat observé est différent de celui de la série précédente. On observe la perte du groupement sulfuré, qui se traduit alors par la création d'une liaison C(sp^2)–C(sp^3) sur la chaine latérale du [2.2]PCP, conduisant à la formation de motifs

diarylméthanes. Plusieurs tests complémentaires ont mis en évidence l'excellent caractère nucléofuge des fonctions soufrées en série [2.2]PCP.

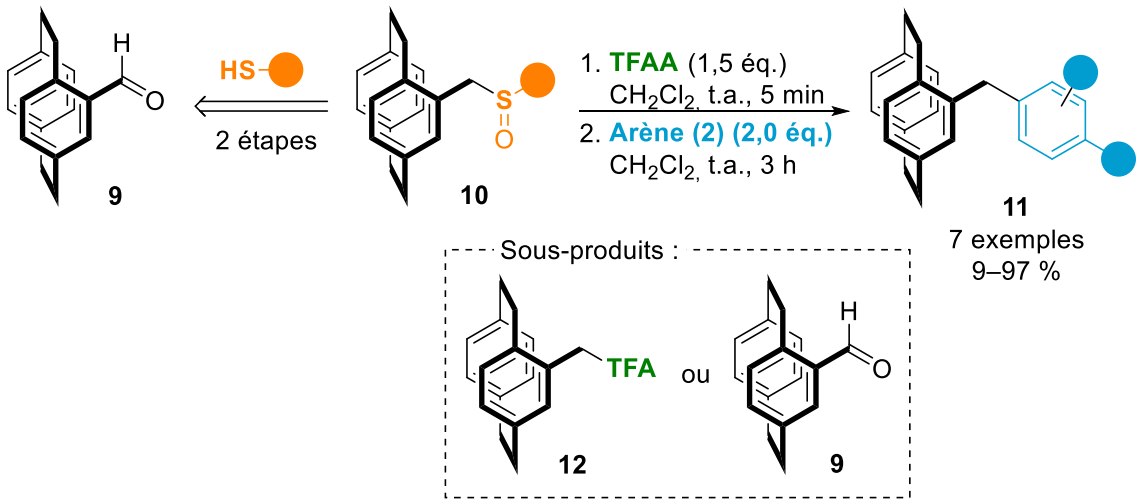


Schéma 181

Cette réactivité originale a été ensuite étudiée et optimisée. Les conditions retenues consistent à mettre en réaction le [2.2]PCP sulfoxyde **10** avec 1,5 équivalent de TFAA pendant 5 minutes, puis à ajouter 2,0 équivalents d'un nucléophile aromatique en une seule fois, puis à laisser le mélange réactionnel agiter pendant 3 h à température ambiante. L'étude des substrat a porté sur quatre phénols substitués (phénol (97 %), salicylaldéhyde (95 %), *ortho*-crésol (85 %) et *méta*-bromophénol (60 %)) et trois dérivés benzéniques (anisole (60 %), 1,3-diméthoxybenzène (60 %) et bromobenzène (9 %). Les résultats obtenus ont montré des rendements très variables, reflétant l'influence déterminante de la nature du nucléophile engagé.

Lors de ces réactions, les produits secondaires identifiés correspondent soit au [2.2]PCP trifluoroacétylé **12** ou le [2.2]PCP aldéhyde **9**. Dans ce dernier cas, la formation de l'aldéhyde peut être expliquée par une réaction de Pummerer classique, conduisant à un hémithioacétal qui joue le rôle de fonction protectrice de l'aldéhyde (**Schéma 182**). Plusieurs essais complémentaires, bien que non concluants, ont conduit de façon exclusive à l'un ou l'autre de ces produits secondaires (**12** ou **9**), sans permettre l'obtention du composé attendu.

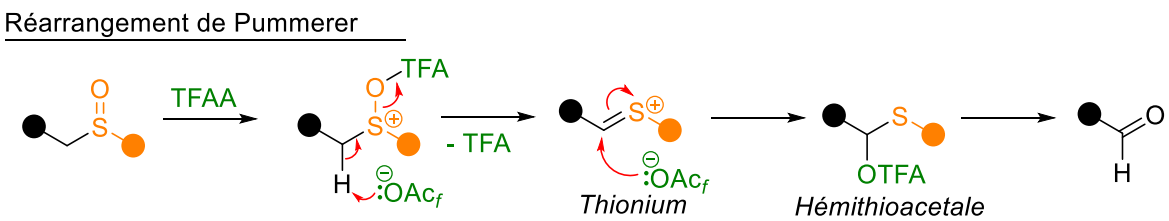


Schéma 182

Une version diastéréosélective a ensuite été abordée à partir des sulfinyl [2.2]PCP **17** qui comportent un centre stéréogène en position benzylique (**Schéma 183**). Ces composés de départ ont été engagés, sous forme diastéréopure, dans la réaction d'arylation. Le composés arylé **18** souhaité a été isolé avec des rendements compris entre 76 et 89 %, et un rapport diastéréoisomérique de 60:40. Ce résultat stéréochimique suggère le passage par un carbocation selon un mécanisme de substitution nucléophile d'ordre 1 (S_N1).

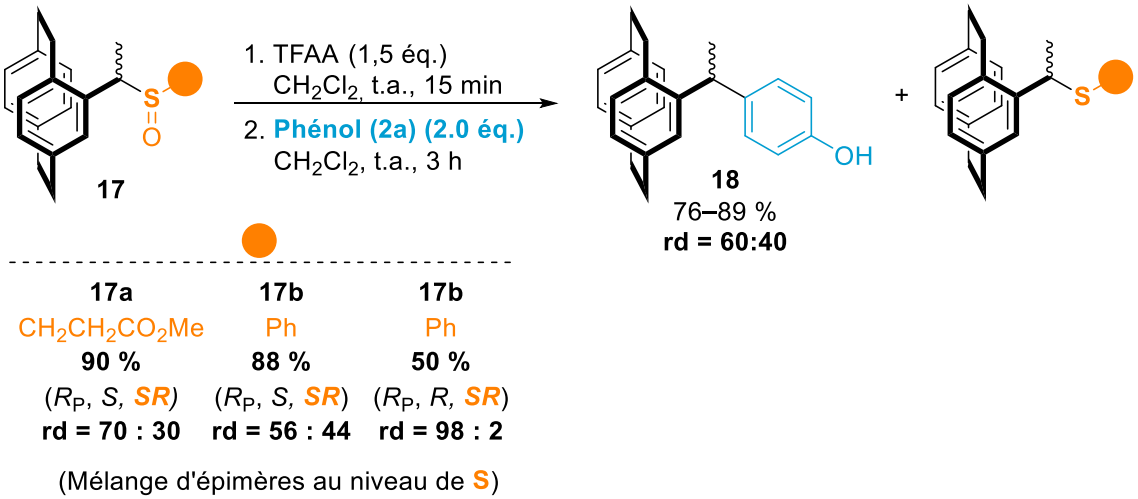


Schéma 183

Nous avons ensuite souhaité étendre la méthodologie d'arylation à des [2.2]PCP disubstitués sur le noyau aromatique (**Schéma 184**). Nous avons ainsi préparé les [2.2]PCP sulfoxydes **21** substitués en position *pseudo-gem* par un groupement acétyle (**21a**) ou un substituant méthylsulfonyle (**21b**). Par ailleurs, nos tentatives pour obtenir le sulfinyl [2.2]PCP **21c**, substitué en position *para* par un méthoxy, ont échoué. L'utilisation des conditions d'arylation avec les [2.2]PCP sulfoxydes **21a** et **21b** n'ont pas permis d'obtenir les hydroxyphényl [2.2]PCPs désirés. Dans ce cas, les [2.2]PCP ont été isolés, conformément à une réaction de Pummerer classique.

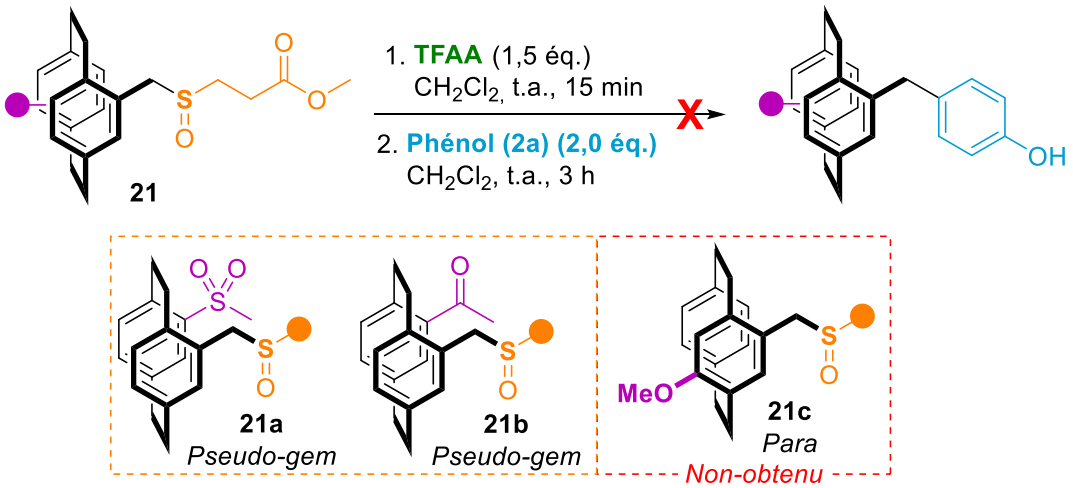


Schéma 184

Enfin, une réaction parasite a été mise en évidence lors des réactions de sulfanylation réductrice. Nous avons montré que la réduction d'un groupement formyle (R = H) en méthyle pouvait être effectuée d'une manière efficace et dans des conditions particulièrement douces, en présence de Et_3SiH (**Schéma 185**). La réduction d'un groupement acétyle (R = Me) en éthyle a également été mise en évidence. Cette transformation présente l'avantage d'introduire simplement un groupement alkyle sur un squelette [2.2]PCP, et ce dans des conditions de réduction très spécifiques à ce type de structures.[161]

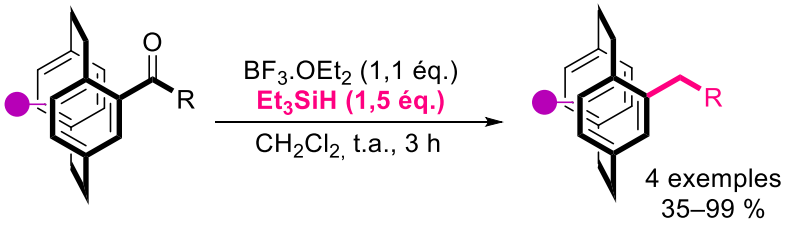


Schéma 185

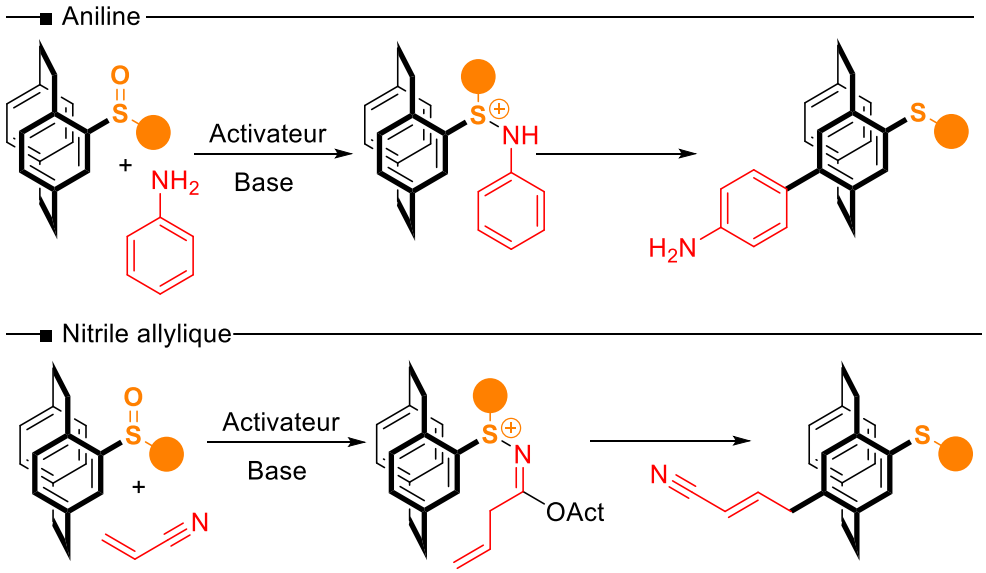
Au terme de ces travaux, plusieurs contributions majeures peuvent être mises en avant. La validation d'une méthodologie inédite d'arylation de [2.2]PCP sulfoxydes, démontrant la faisabilité d'une stratégie de difonctionnalisation efficace. La mise en évidence d'une régiosélectivité singulière**,** en *para* du motif soufré, ouvrant de nouvelles perspectives pour la construction de motifs structuraux originaux. La constitution d'une bibliothèque de sulfoxydes variés**,** préparés et caractérisés. L'approfondissement des connaissances mécanistiques, grâce aux calculs théoriques, permettant de mieux comprendre les étapes clés du processus réactionnel. Ces apports renforcent la place des

[161] (a) Smonou, I. *Synth. Comm.* **1994**, *24*, 1999–2002. (b) Chang, Y.-H.; Pinnick, H. W. *J. Org. Chem.* **1978,** *43*, 374–375.

[2.2]PCPs dans la chimie organique moderne, en tant que plateformes structurales originales et modulables, capables de donner accès à des architectures moléculaires inédites.

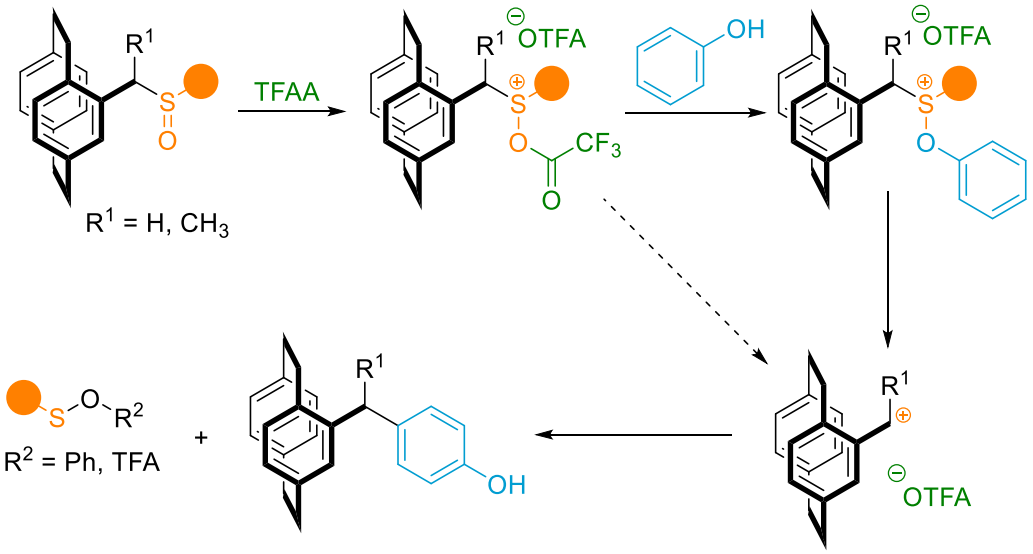
Les perspectives ouvertes par ce travail sont nombreuses :

Extension à d'autres substrats : l'approche développée pourrait être étendue à des nucléophiles autres que les phénols, ouvrant ainsi une plus grande diversité de motifs introduits sur le [2.2]PCP. Des travaux antérieurs ont en effet montré que cette réaction d'isomérisation pouvait être réalisée, dans des conditions basiques appropriées, sur des dérivés d'anilines[162] ainsi que sur des nitriles allyliques.[163]



Études mécanistiques approfondies : des analyses cinétiques, des expériences de marquage isotopique et/ou des calculs théoriques complémentaires permettraient de mieux comprendre les étapes clés du mécanisme (arylation Csp^2–Csp^3) et d'affiner la rationalisation des observations expérimentales.

[162] Yanagi, T.; Nogi, K.; Yorimitsu, H. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 783–787.
[163] Zhang, L.; Hu, M.; Peng, B. *Synlett.* **2019**, *30*, 2203–2208



En conclusion, ces travaux de thèse apportent une contribution significative à la chimie des [2.2]paracyclophanes sulfurés, en proposant une stratégie originale de difonctionnalisation par arylation. Les résultats obtenus démontrent la faisabilité et la pertinence de cette approche, tout en mettant en lumière les avantages et la complexité de la réactivité des [2.2]PCP. Ils ouvrent ainsi de nouvelles perspectives pour l'exploitation de ces motifs structuraux dans des domaines variés allant de la science des matériaux à la chimie fine.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

I. Material and general procedures 177

AROMATIC SERIES 178

II. Synthesis of sulfanyl [2.2]PCP precursors (sulfide, thiol functions) 178

II.1. Synthesis of [2.2]PCP sulfanyl ester 4f 178

II.2. Synthesis of [2.2]PCP thiol 8 180

II.3. Synthesis of [2.2]PCP sulfides 181

III. Synthesis of [2.2]PCP sulfoxide precursors 183

III.1. By oxidation of [2.2]PCP sulfides 184

III.2. By trapping reactions of sulfenate 189

IV. Metal-free arylation mediated by phenol derivatives 193

IV.1. Variation of the [2.2]PCP sulfoxide, in the presence of parent phenol 194

IV.2. Variation of the phenol, in the presence of [2.2]PCP sulfinyl ester 199

IV.3. Extension to the use of racemic 4-hydroxy [2.2]paracyclophane 204

IV.3.1) Synthesis of racemic 4-hydroxy [2.2]PCP 204

IV.3.2) Arylation 206

V. Miscellaneous 207

BENZYLIC SERIES 209

VI. Synthesis of sulfanyl [2.2]PCP precursors 13 209

VII. Synthesis of sulfinyl [2.2]PCP precursors 212

VII.1. By oxidation of [2.2]PCP sulfides 212

VII.2. By trapping reaction of sulfenate 214

VIII. Metal-free arylation of nucleophilic derivatives 215

VIII.1. Phenol derivatives 215

VIII.2. Arene derivatives 218

IX. Diastereoisomeric series 220

IX.1. [2.2]PCP precursors synthesis 220

IX.2. Arylation reaction 225

X. Disubstituted series 226

X.1. [2.2]PCP precursors synthesis 226

X.2. Rieche formylation 228

X.3. Reductive sulfanylation 230

X.4. Synthesis of [2.2]PCP sulfoxide by oxidation 232

XI. Mild reductives conditions of [2.2]PCP carbonyl derivatives 234

XII. RXD pattern 238

XIII. DFT Studies 240

I. Material and general procedures

Dry THF, CH_2Cl_2 and acetonitrile were obtained by a passage down an activated alumina column. All other reagents and solvents were used as received from commercial sources. Due to the stench of thiols, all glassware and syringes were washed with bleach after use. The heated reactions were performed on a hot plate stirrer equipped with an aluminium heating block. Column chromatography was carried out on silica gel Si 60 (0.040–0.063 nm) or with an automated system using prepacked cartridges (50 micrometers) with gradient elution.

Thin layer chromatography (TLC) was carried out on silica gel 60 F254 (1.1 mm) with spot detection under UV light and/or through $KMnO_4$ oxidation. Melting points (mp) were obtained on a capillary apparatus and are uncorrected.

Chemical shifts (δ) in NMR spectra are quoted in parts per million (ppm). The chemical shifts are calibrated to TMS (δ H 0.00) or residual proton and carbon resonance of the solvent $CDCl_3$ (δ H 7.26 and δ C 77.16). ^{19}F chemical shifts are referred to $CFCl_3$ as external reference. Coupling constants (J) are given in Hertz (Hz). The following abbreviations are used to designate the multiplicity of the signals: s = singlet; d = doublet; t = triplet; q = quadruplet; quint = quintuplet; sext = sextuplet; sept = septuplet; m = multiplet; br = broad; app = apparent and combinations thereof.

Nucleus	Gyromagnetic ratio γ (10^7.rad.T^{-1}.s^{-1})	Natural abundance (%)	Spin	Reference
^1H	26.75	99.9	$^1/_2$	TMS
^{13}C	6.73	1.1	$^1/_2$	TMS
^{19}F	25.2	100	$^1/_2$	$CFCl_3$

IR spectra were recorded on an ATR-FT-IR instrument equipped with a diamond ATR probe. Wavenumbers are quoted in cm^{-1}. Mass spectra were obtained with a QTOF LC/MS instrument. X-ray diffraction experiments were performed with graphite–monochromatized Mo Kα radiation on a CCD area detector diffractometer.

The microwave assisted experiments were carried out in a dedicated monomode microwave apparatus, operating at a frequency of 2.45 GHz with continuous irradiation power from 0 to 300 W and utilizing the standard absorbance level of 100 W. The reactions were carried out in a Pyrex microwave vial (10 mL), sealed with Teflon septum, and placed in the microwave cavity. The reactions

were irradiated at the required set temperature for the mentioned time, and then cooled to ambient temperature with air jet cooling.

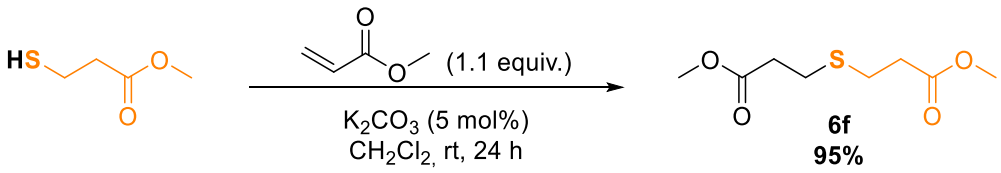
AROMATIC SERIES

II. Synthesis of sulfanyl [2.2]PCP precursors (sulfide, thiol functions)

II.1. Synthesis of [2.2]PCP sulfanyl ester 4f

The C–S bond was created on the [2.2]paracyclophane core by an aromatic electrophilic substitution, mediated by a sulfonium salt generated by activation of symmetrical sulfinyl diester **6**.[164] [2.2]PCP sulfanyl ester **4f** was thus the common precursor of all the sulfur-based [2.2]PCP derivatives involved of this study.

Methyl 3-[(2-carboxymethyl)ethylsulfanyl]propanoate (6f) [164]



Methyl acrylate (8.3 mL, 91.5 mmol, 1.1 equiv.) was added to a mixture of methyl 3-sulfanylpropanoate (9.2 mL, 83.2 mmol, 1.0 equiv.) and K_2CO_3 (11 mg, 4.0 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL). The resulting heterogeneous mixture was stirred for 24 hours at room temperature. After dilution with CH_2Cl_2 (20 mL), the reaction mixture was washed successively with water (2 x 20 mL) and brine (20 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure to furnish the expected sulfanyl diester **5** (16.3 g, 79.1 mmol, 95% yield). The product was used in the next step without further purification. The spectral data were identical to those previously reported by us.[1]

CAS RN: 4131-74-2

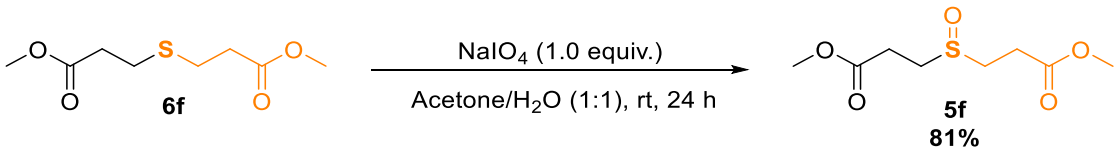
TLC (CH_2Cl_2) Rf = 0.2.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 3.65 (s, 6H), 2.76 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 2.57 (t, J = 7.0 Hz, 4H).

^{13}C {^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 172.1 (C=O), 51.7, 34.4, 26.8.

[164] Lohier, J.-F.; Foucoin, F.; Jaffrès, P.-A.; Garcia, J. I.; Sopková–de Oliveira Santos, J.; Perrio, S.; Metzner, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1271–1274.

Methyl 3-[(2-carboxymethyl)ethylsulfinyl]propanoate (5f)[1]



A solution of sulfanyl diester **5** (15.0 g, 72.8 mmol, 1.0 equiv.) in a mixture of acetone (50 mL) and H_2O (50 mL) was cooled to 0 °C. $NaIO_4$ (15.6 g, 72.8 mmol, 1.0 equiv.) was added portionwise and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. Liberated $NaIO_3$ was filtered and rinsed with CH_2Cl_2 (50 mL). The volatiles were removed under vacuum, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. Purification by chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH, 95:5) afforded the desired sulfinyl diester **6** (13.1 g, 59.0 mmol, 81% yield). The spectral data were identical to those previously reported by us.[1]

CAS RN: 33622-50-3

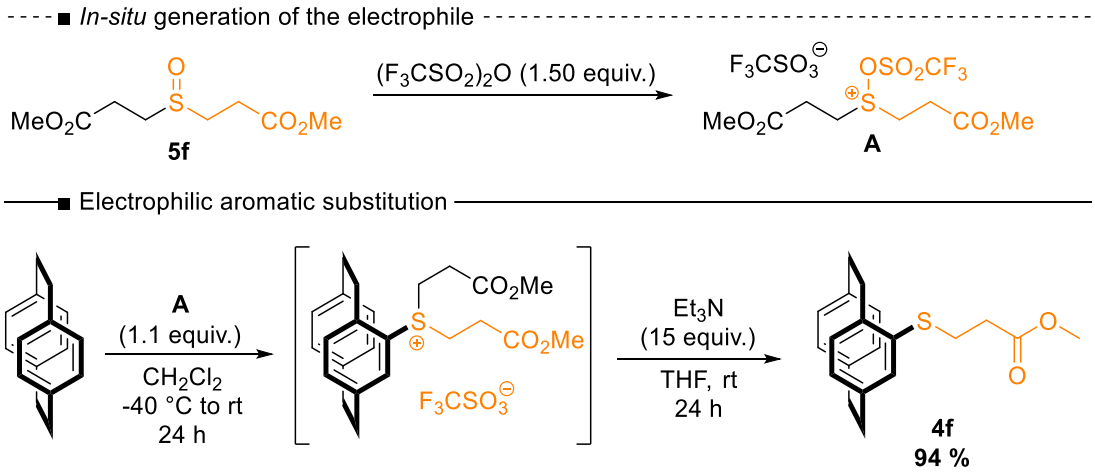
TLC (CH_2Cl_2/MeOH, 95:5) R_f = 0.60. White solid.

mp: 64–65 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ3.73 (s, 6H), 3.07 (dt, J = 12.9 and 7.9 Hz, 2H), 2.95–2.89 (m, 2H), 2.87–2.83 (m, 4H).

^{13}C {^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ171.6 (C=O), 52.3, 47.2, 26.9.

Methyl 3-{[2.2]paracyclophan-4-yl}sulfanylpropanoate (4f)[1]



Sulfinyl diester **5f** (6.4 g, 28.8 mmol, 1.2 equiv.) was added to a solution of [2.2]paracyclophane (5.0 g, 24.0 mmol, 1.0 equiv.) in dry CH_2Cl_2 (5 mL). The reaction mixture was cooled to –40 °C and triflic anhydride (6.0 mL, 36.0 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise, during which time a purple color

appeared. After stirring the reaction mixture successively at –35 °C for 20 min, 0 °C for 30 min and room temperature for 24 h, the volatiles were removed under reduced pressure. The resulting black oil was then dissolved in THF (10 mL), and dry Et_3N (5.0 mL, 360.0 mmol, 40.0 equiv.) was added. The solution was stirred vigorously at room temperature for 24 h. After concentration under reduced pressure, CH_2Cl_2 (30 mL) was added and the resulting solution was washed successively with aqueous 1M HCl solution (30 mL), brine (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under vacuum. Purification of the crude product obtained by chromatography on silica gel (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) afforded the desired [2.2]PCP sulfanyl ester **4f** (7.2 g, 22.6 mmol, 94% yield). The spectral data were identical to those previously reported by us.[1]

CAS RN: 1469425-81-7

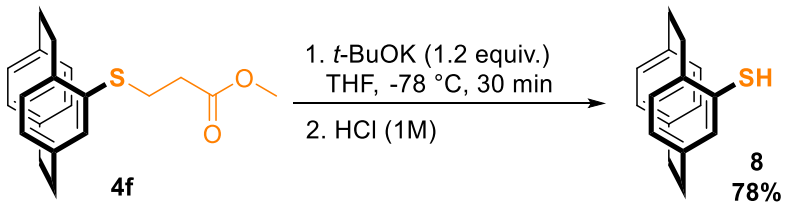
TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.70. Yellow oil.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (dd, *J* = 1.8 and 7.5 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 1.9 and 7.9 Hz, 1H), 6.48–6.42 (m, 3H), 6.39–6.36 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.52 (ddd, *J* = 2.5, 10.4 and 13.1 Hz, 1H), 3.20 (ddd, *J* = 5.9, 10.2 and 13.1 Hz, 1H), 3.11–3.04 (m, 4H), 3.00–2.92 (m, 3H), 2.80 (ddd, *J* = 5.9, 10.5 and 13.4 Hz, 1H), 2.52 (dt, *J* = 7.2 and 2.1 Hz, 2H).

^{13}C {^{1}H} NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 172.3 (C=O), 140.6 (ArC), 140.4 (ArC), 139.5 (ArC), 139.2 (ArC), 136.0 (ArC), 135.6 (ArCH), 134.8 (ArCH), 133.3 (ArCH), 132.8 (ArCH), 132.0 (ArCH), 131.4 (ArCH), 129.0 (ArCH), 51.8, 35.3, 35.0, 34.4, 34.3, 33.8, 28.9.

II.2. Synthesis of [2.2]PCP thiol 8

[2.2]Paracyclophane-4-thiol (8)[165]



4f **8**
78%

A solution of sulfanyl ester **4f** (1.36 g, 4.16 mmol, 1.0 equiv.) in dry THF (22 mL) was cooled to –78 °C and *t*-BuOK (5 mL, 1M solution in THF, 5 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise. After stirring at –78 °C for 30 min, the reaction mixture was poured into a mixture of ice and aqueous 1M HCl solution (30 mL). The resulting precipitate was dissolved in CH_2Cl_2 (40 mL). The organic and aqueous phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 × 40 mL). The organic fractions were

[165] Vincent, A.; Deschamps, D.; Martzel, T. ; Lohier, J.-F.; Richards, C.J.; Gaumont, A.-C.; Perrio, S. *J. Org. Chem.* **2016,** *81*, 3961–3966.

combined, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to dryness. The resulting crude product was then purified by column chromatography on silica gel (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 90:10) to afford the expected [2.2]PCP thiol **7** (779.0 mg, 3.24 mmol, 78% yield). The spectral data were identical to those previously reported by us.[2]

CAS RN: 333793-59-2

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.51. White solid.

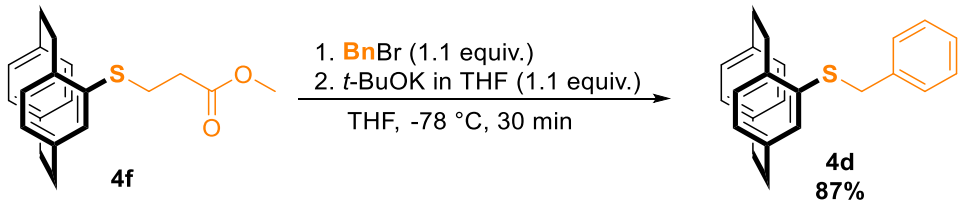
mp: 139–140 °C.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (dd, J = 1.9 and 7.9 Hz, 1H), 6.57 and 6.46 (AB part of ABMX pattern, J_{AB} = 7.8, J_{AM} = 1.8 and J_{BX} = 1.9 Hz, 2H), 6.43 (dd, J = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.40–6.37 (m, 2H), 6.21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.39 (ddd, J = 2.0, 10.1 and 13.6 Hz, 1H), 3.26 (ddd, J = 4.6, 8.6 and 14.7 Hz, 1H), 3.13 (s, 1H, SH), 3.09–3.00 (m, 4H), 2.89–2.86 (m, 1H), 2.79 (ddd, J = 2.1, 11.6 and 12.7 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 140.3 (ArC), 139.3 (ArC), 139.2 (ArC), 138.4 (ArC), 135.6 (ArCH), 134.8 (ArCH), 133.4 (ArCH), 132.8 (ArCH), 131.9 (ArCH), 131.6 (ArC), 130.5 (ArCH), 127.7 (ArCH), 35.3, 34.9, 34.6, 33.2.

II.3. Synthesis of [2.2]PCP sulfides

4-Benzylsulfanyl[2.2]paracyclophane (4d)



A solution of sulfanyl ester **4f** (500 mg, 1.533 mmol, 1.0 equiv.) and benzyl bromide (286 mg, 1.687 mmol, 1.1 equiv.) in dry THF (5 mL) was cooled to –78 °C. *t*-BuOK (1.68 mL, 1 M solution in THF, 1.687 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise. After stirring for 30 min at –78 °C, the volatiles were removed under vacuum. H_2O (5 mL) was then added, and the aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2 (10 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The residue was then purified by column chromatography on silica gel (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) to afford the expected [2.2]PCP sulfide **4d** (440 mg, 1.334 mmol, 87% yield). The spectral data were identical to those previously reported by us.[1]

CAS RN: 1012338-33-8

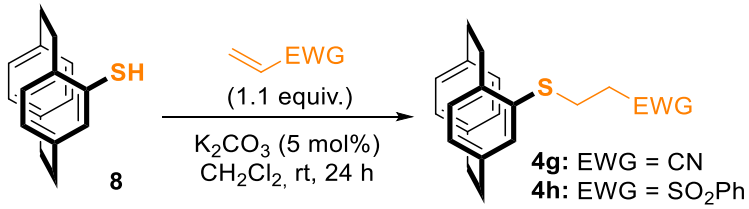
TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.68. White solid.

mp: 107–108 °C.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (d, *J* = 4.3 Hz, 4H), 7.26–7.24 (m, 1H), 6.95 (dd, *J* = 1.6 and 7.8 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J*= 1.6 and 7.8 Hz, 1H), 6.47–6.471 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 6.27 (dd, *J* = 1.6 and 7.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.48 (ddd, *J* = 2.3, 10.5 and 13.1 Hz, 1H), 3.23 (ddd, *J* = 5.8, 10.2 and 13.0 Hz, 1H), 3.06–3.02 (m, 4H), 2.94–2.88 (m, 1H), 2.76 (ddd, *J* = 5.8, 10.6 and 13.4 Hz, 1H).

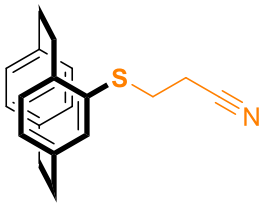
^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 140.3 (ArC), 139.7 (ArC), 139.4 (ArC), 139.1 (ArC), 137.6 (ArC), 137.4 (ArC), 134.6 (ArCH), 134.3 (ArCH), 133.3 (ArCH), 132.8 (ArCH), 131.8 (ArCH), 130.9 (ArCH), 128.9(1) (ArCH), 128.8(8) (ArCH), 128.5 (ArCH), 127.1 (ArCH), 38.5, 35.4, 35.0, 34.2, 33.7.

General procedure A (Sulfa-Michael reaction)



To a solution of thiol **7** (1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (5 mL), Michael acceptor (1.1 equiv.) and K_2CO_3 (0.05 equiv.) were successively added. The heterogeneous reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was then diluted with CH_2Cl_2 (5 mL) and washed successively with water (2 x 5 mL) and brine (10 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Purification by chromatography on silica gel (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 90:10) afforded the desired [2.2]PCP sulfide **4g-h**.

3-{[2.2]Paracyclophane-4-yl}sulfanylpropanenitrile (4g) (New)



According to the *general procedure A*, the [2.2]PCP sulfanyl nitrile **4g** was obtained from the [2.2]PCP thiol **7** (100 mg, 0.42 mmol, 1.0 equiv.), acrylonitrile (EWG = CN, 24 mg, 0.46 mmol, 1.1 equiv.) and K_2CO_3 (2.9 mg, 0.02 mmol). 78 mg, 0.27 mmol, 65% yield.

TLC (pentane/CH_2Cl_2) R_f = 0.75. Colorless oil.

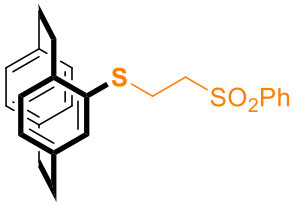
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.83 (dd, *J* = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.55–6.49 (m, 5H), 6.42 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 3.59 (ddd, *J* = 2.6, 10.4 and 13.2 Hz, 1H), 3.21 (ddd, *J* = 5.9, 10.2 and 13.2 Hz, 1H), 3.13–3.05 (m, 4H), 3.00–2.96 (m, 1H), 2.93–2.85 (m, 3H), 2.40 (dt, *J* = 1.8 and 7.2 Hz, 2H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 142.0 (ArC), 140.7 (ArC), 139.3 (ArC), 139.1 (ArC), 137.9 (ArCH), 135.0 (ArCH), 133.8 (ArC), 133.2 (ArCH), 132.9 (ArCH), 132.8 (ArCH), 132.1 (ArCH), 129.5 (ArCH), 118.1 (C≡N), 35.2, 34.8, 34.4, 34.1, 30.4, 18.3.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3457, 2926, 2855, 2228, 1595, 1588.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{19}H_{20}NS$ $[M+H]^+$: 294.1316, found 294.1321.

4-{2-(Phenylsulfonyl)ethylsulfanyl}[2.2]paracyclophane (4h) (New)



According to the *general procedure A,* the [2.2]PCP sulfanyl sulfone **4h** was obtained from the [2.2]PCP thiol **7** (100 mg, 0.42 mmol, 1.0 equiv.), phenyl vinyl sulfone (EWG = SO_2Ph, 77 mg, 0.46 mmol, 1.1 equiv.) and K_2CO_3 (2.9 mg, 0.02 mmol). 122 mg, 0.30 mmol, 72% yield.

TLC (CH_2Cl_2) *Rf* = 0.78. White oil.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) *δ* 7.84–7.82 (m, 2H), 7.66 (tt, *J* = 1.4 and 7.4 Hz, 1H), 7.57–7.53 (m, 2H), 6.79 (dd, *J* = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 2.0 and 7.9 Hz, 1H), 6.45 (m, 2H), 6.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.41 (ddd, *J* = 2.7, 10.4 and 13.3 Hz, 1H), 3.21 (ddd, *J* = 6.5, 10.1 and 14.1 Hz, 1H), 3.15–3.10 (m, 2H), 3.06–3.00 (m, 4H), 2.97 (ddd, *J* = 3.5, 6.2 and 10.2 Hz, 2H), 2.92–2.84 (m, 1H), 2.76 (ddd, J = 13.5, 10.5 and 5.9 Hz, 1H).

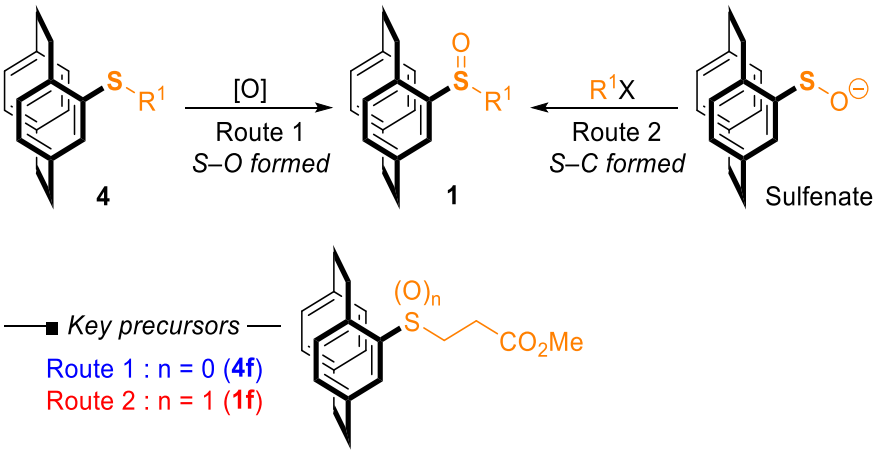
^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 141.1 (ArC), 140.7 (ArC), 139.6 (ArC), 139.3 (ArC), 139.2 (ArC), 138.6 (ArC), 136.1 (ArCH), 135.1 (ArCH), 134.1 (ArCH), 133.9 (ArCH), 133.2 (ArCH), 133.0 (ArCH), 132.9 (ArCH), 132.2 (ArCH), 132.0 (ArCH), 129.4 (ArCH), 129.2 (ArCH), 128.1 (ArCH), 55.9, 35.7, 35.3, 34.9, 34.3, 34.0.
IR (neat, cm^{-1}) v: 3064, 3030, 3008, 2923, 2852, 1899, 1582, 1446.

HRMS (ESI, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{24}H_{24}O_2S_2$ $[M]^+$: 408.1218, found 408.1210.

III. Synthesis of [2.2]PCP sulfoxide precursors

Two strategies have been used for the synthesis of the [2.2]PCP sulfoxides **1**: i) creation of the S–O bond by mono-oxidation of the corresponding sulfides [2.2]PCP-S-R[1] **4** (which as to be previously prepared) or ii) creation of the S–C bond by S-reaction of the sulfenate salt [2.2]PCP-SO^- with carbon electrophiles. The precursors will be obtained by a retro-Michael reaction initiated by base followed by alkylation from sulfanyl ester (**4f**) or sulfinyl ester (**1f**). The sulfenate salts are generated in situ from [2.2]PCP sulfanyl ester **1f**, through a retro-Michael reaction initiated by a base.[166]

[166] For a recent review on the use of sulfenate anions towards sulfoxides: Saito, F. *Synthesis* **2024,** *56*, 220–228.

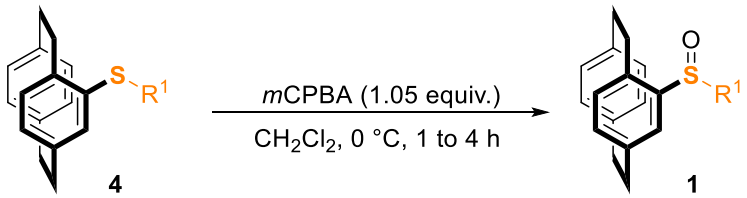


As the targeted [2.2]PCP sulfoxides **1** display both planar ([2.2]PCP) and central (sulfur center) chiralities, the formation of diastereoisomers has to be taken into account in these syntheses. According to literature data, a remarkable difference in chemical shift, related to the strong anisotropy of the sulfinyl group,[167] is observed for the signals (with a ddd pattern) of one diastereotopic H-2 (identified in green on the scheme below). A significant deshielding, at δ = 4.1–4.2 ppm, is observed for the **(R_P,S_S)*** diastereoisomers (some compounds have reduced deshielding at δ = 3.2–3.4 ppm), whereas it occurs around 3 ppm for diastereoisomers of **(R_P,R_S)*** configuration. These distinct signals allow also a straightforward and accurate determination of the diastereoisomeric ratios, using the integration curve.

Except the case of the *t*-butyl sulfoxide **1c** (R^1 = *t*-Bu),[168] a mixture of diastereoisomers is generally observed for the oxidation approach.[164] In contrast, a total diastereocontrol in favor of the (R_P,R_S) product is reached for the sulfenate route.[164]

III.1. By oxidation of [2.2]PCP sulfides

General procedure B (S–O bond formation)

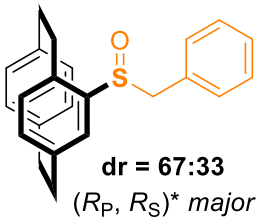


[2.2]PCP sulfide **4** (1.0 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 and cooled to 0 °C. 3-Chloroperoxybenzoic acid (>70% pure, 1.05 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 and the solution was added portionwise. The mixture was stirred at 0 °C and the reaction was followed by TLC monitoring. After completion, an aqueous solution of saturated $NaHCO_3$ was added, and the mixture was stirred vigorously at room

[167] Green, C. H.; Hellier, D. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1972**, 458–463.
[168] Hitchcock, P. B.; Rowlands, G. J.; Seacome, R. J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3873–3876.

temperature for 30 min. The aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Purification by chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) afforded the desired [2.2]PCP sulfoxide **1**.

4-Benzylsulfinyl[2.2]paracyclophane (1d)[164]



According to the *general procedure B*, the [2.2]PCP benzyl sulfoxide **1d**, was obtained as a mixture of two inseparable diastereoisomers (67:33 ratio) from the [2.2]PCP benzyl sulfide **4d** (100 mg, 0.31 mmol, 1.0 equiv.) and 3-chloroperoxybenzoic acid (>70% pure, 55 mg, 0.32 mmol, 1.05 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL). 86 mg, 0.25 mmol, 81% yield. The spectral data were identical to those previously reported by us.[164]

CAS RN: 1013394-22-3

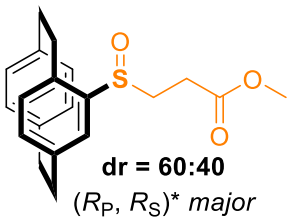
TLC (pentane/CH_2Cl_2, 50:50) R_f = 0.36. Yellow powder.

mp: 107–108 °C.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28–7.17 (m, 3H), 6.97–6.95 (m, 2H), 6.88 (d, 1,9 Hz, 0.67H, *major*), 6.84 (dd, *J* = 1.7 and 7.9 Hz, 0.33H, *minor*), 6.77 (dd, *J* = 1.7 and 7.7 Hz, 0.67H, *major*), 6.62 (dd, *J* = 1.9 and 7.7 Hz, 0.67H, *major*), 6.59 (dd, *J* = 1.7 and 7.7 Hz, 0.33H, *minor*), 6.56–6.39 (m, 4H), 4.10 (d, *J* = 12.6 Hz, 0.33H), 4.09 (d, *J* = 2.2, 11.7 and 13.9 Hz, 0.33H), 4.04 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.33H), 3.94 (d, *J* = 12.6 Hz, 0.67H), 3.82 (d, *J* = 12.6 Hz, 0.67H), 3.34 (ddd, *J* = 5.2, 10.6 and 12.7 Hz, 0.33H), 3.18–2.97 (m, 6H), 2.93 (m, 0.33H), 2.84 (ddd, 5.2, 10.6 and 12.7 Hz, 0.33H), 2.64 (ddd, 5.5, 10.5 and 13.9 Hz, 0.67H).

^{13}C {^{1}H} NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 142.2 (ArC), 141.8 (ArCH), 141.4 (ArC), 140.4 (ArC), 140.3 (ArC), 139.6 (ArC), 139.1 (ArC), 139.0 (ArC), 138.7 (ArC), 137.9 (ArC), 137.0 (ArC), 136.4 (ArC), 135.9 (ArCH), 134.7 (ArCH), 133.6 (ArCH), 133.1 (ArCH), 133.1 (ArCH), 132.9 (ArCH), 132.7 (ArCH), 132.6 (ArCH), 132.5 (ArCH), 132.4 (ArCH), 131.5 (ArCH), 130.5 (2ArCH), 130.3 (2ArCH), 130.2 (ArC), 129.6 (ArCH), 128.4 (ArCH), 128.3 (2ArCH), 128.2 (ArCH), 128.1 (ArCH), 128.0 (ArCH), 62.7, 61.9, 35.9, 35.9, 35.3, 35.2, 35.2, 34.9, 34.5, 33.1, 32.4.

Methyl 3-{[2.2]paracyclophan-4-yl}sulfinylpropanoate (1f)[164]



According to the *general procedure B*, the [2.2]PCP sulfinyl ester **1f** was obtained as a mixture of two inseparable diastereoisomers (60:40 ratio) from the [2.2]PCP sulfanyl ester **4f** (5 g, 15.3 mmol, 1.0 equiv.) and 3-chloroperoxybenzoic acid (>70% pure, 2.8 g, 16.1 mmol, 1.05 equiv.) in

CH_2Cl_2 (50 mL). 4.8 g, 14.1 mmol, 92% yield. The spectra data were identical to those previously reported by us.[164]

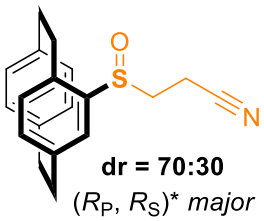
CAS RN: 1012338-28-1

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.38. Yellow paste.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 6.94 (d, *J* = 1.6 Hz, 0.6H, *major*), 6.85–6.81 (m, 1H), 6.66 (dd, *J* = 1.9 and 7.7 Hz, 0.6H, *major*), 6.62 (dd, *J* = 1.6 and 7.7 Hz, 0.4H, *minor*), 6.58–6.49 (m, 4H), 6.46 (dd, *J* = 1.7 and 7.9 Hz, 0.4H, *minor*), 4.17 (ddd, *J* = 2.3, 10.5 and 12.9 Hz, 0.4H, *minor*), 3.66 (s, 1.14H, *minor*), 3.63 (s, 1.84H, *major*), 3.38–3.29 (m, 1H), 3.25–2.98 (m, 7H), 2.95–2.88 (m, 1H), 2.79–2.66 (m, 1.73H), 2.59 (ddd, *J* = 5.9, 8.4 and 17.2 Hz, 0.4H, *minor*), 2.40–2.34 (m, 0.6H, *major*).

^{13}C {^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 171.9 (C=O), 171.7 (C=O), 142.2 (ArC), 141.9 (ArC), 141.0 (ArC), 140.9 (ArC), 140.1 (ArC), 139.6 (ArC), 139.2 (ArC), 139.1 (ArC), 138.9 (ArC), 137.9 (ArC), 136.4 (ArCH), 136.0 (ArCH), 135.8 (ArCH), 135.3 (ArCH), 133.2 (ArCH), 133.1 (ArCH), 133.0 (ArCH), 132.9 (ArCH), 132.7 (ArCH), 132.6 (ArCH), 132.6 (ArCH), 131.6 (ArCH), 130.9 (ArCH), 128.5 (ArCH), 52.1, 52.0, 49.6, 49.5, 35.8, 35.2 (2C), 35.1, 34.9, 34.4, 33.1, 32.5, 27.4, 25.8.

3-{[2.2]Paracyclophan-4-yl}sulfinylpropanenitrile (1g)[164] (New)



dr = 70:30
(R_P, R_S)* *major*

According to the *general procedure B,* the [2.2]PCP sulfinyl nitrile **1g**, was obtained as a mixture of two inseparable diastereoisomers (70:30 ratio) from the [2.2]PCP sulfanyl nitrile **4g** (100 mg, 0.34 mmol, 1.0 equiv.) and 3-chloroperoxybenzoic acid (>70% pure, 61 mg, 0.36 mmol, 1.05 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL). 90 mg, 0.29 mmol, 85% yield.

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.14. Yellow solid.

mp: 85–86 °C.

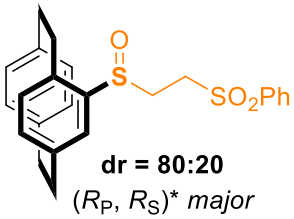
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (d, *J* = 1.8 Hz, 0.7H), 6.82–6.79 (m, 1H), 6.70 (dd, *J* = 1.7 and 7.7 Hz, 1H), 6.58–6.55 (m, 1H), 6.54–6.47 (m, 3.3H), 4.13 (ddd, *J* = 2.0, 10.7 and 12.7 Hz, 0.3H), 3.30–2.90 (m, 11H), 2.78–2.71 (m, 2H), 2.82 (m, 0.7H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 142.2 (ArC), 141.3 (ArC), 141.1 (ArC), 140.4 (ArC), 139.9 (ArC), 139.6 (ArC), 139.2 (ArC), 138.7 (ArC), 138.3 (ArCH), 138.0 (ArC), 136.8 (ArCH), 136.4 (ArCH), 135.8 (ArC), 135.6 (ArCH), 133.2 (ArCH), 133.1 (ArCH), 133.0 (ArCH), 132.8 (ArCH), 132.7 (ArCH), 132.6 (ArCH), 132.5 (ArCH), 131.6 (ArCH), 130.8 (ArCH), 128.6 (ArCH), 117.5 (CN), 117.2 (CN), 49.4, 48.4, 35.8, 35.2, 35.1, 35.0, 34.9, 34.4, 33.1, 32.4, 11.3, 9.2.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3455, 2924, 2854, 2228, 1596, 1583.

HRMS (ESI, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{19}H_{20}NOS$ $[M+H]^+$: 310.1269, found 310.1266.

4-{2-(Phenylsulfonyl)ethylsulfinyl}[2.2]paracyclophane (1h)[164] (New)



According to the *general procedure B,* the [2.2]PCP sulfinyl sulfone **1h** was obtained as a mixture of two inseparable diastereoisomers (80:20 ratio) from the [2.2]PCP sulfanyl sulfone **4h** (100 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.) and 3-chloroperoxybenzoic acid (>70% pure, 44 mg, 0.26 mmol, 1.05 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL). 94 mg, 0.22 mmol, 91% yield.

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.27. Colorless oil.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (dd, *J* = 1.1 and 8.3 Hz, 0.4H, *minor*), 7.79 (dd, *J* = 1.1 and 8.3 Hz, 1.6H, *major*), 7.67–7.63 (m, 1H, *minor*), 7.57–7.51 (m, 2H, *major*), 6.81 (d, *J* = 1.8 Hz, 0.8H), 6.77–6.74 (m, 1H), 6.66 (dd, *J* = 1.7 and 7.7 Hz, 0.8H), 6.53–6.47 (m, 4H), 4.03 (ddd, *J* = 2.2, 10.6 and 12.9 Hz, 0.2H, *minor*), 3.43 (ddd, *J* = 4.0, 12.0 and 14.2 Hz, 0.8H, *major*), 3.31–3.04 (m, 9H), 2.97–2.92 (m, 0.8H), 2.82–2.75 (m, 1.6H).

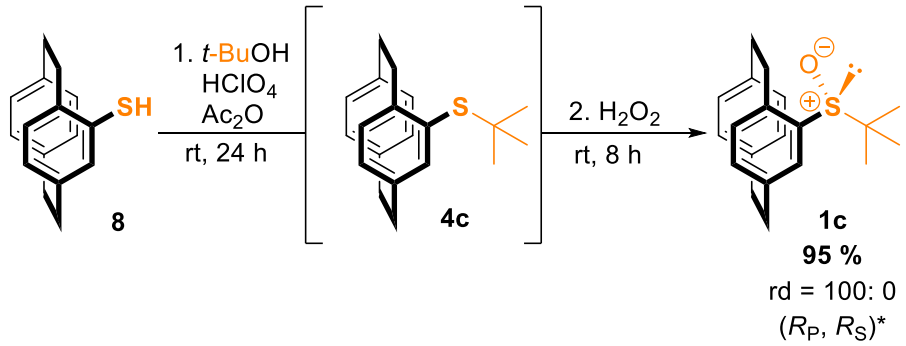
^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 142.0 (ArC), 141.1 (ArC), 141.0 (ArC), 140.7 (ArC), 139.9 (ArC), 139.6 (ArC), 139.1 (ArC), 138.6 (ArC), 138.4 (ArC), 138.3 (ArC), 138.3 (ArC), 138.1 (ArCH), 137.9 (ArCH), 136.7 (ArCH), 136.3 (ArCH), 135.7 (ArC), 135.6 (ArCH), 134.1 (ArCH), 134.1 (ArCH), 133.1 (ArCH), 133.1 (ArCH), 132.9 (ArCH), 132.8 (ArCH), 132.6 (ArCH), 132.6 (ArCH), 132.4 (ArCH), 131.3 (ArCH), 130.7 (ArCH), 129.5 (ArCH), 129.4 (2ArCH), 128.6 (ArCH), 128.0 (ArCH), 127.9 (ArCH), 127.9 (2ArCH), 49.5, 47.7, 46.9, 45.7, 35.7, 35.1, 35.1, 35.0, 34.8, 34.3, 33.0, 32.4.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3063, 3032, 3005, 2927, 2853, 1899, 1583, 1446.

HRMS (ESI, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{24}H_{25}O_3S_2$ $[M+H]^+$: 425.1248, found 425.1245.

*Specific procedure for t-butyl sulfoxide **1c** with a tandem sulfide formation and oxidation*

(R_P,R_S)*- 4-*tert*-Butylsulfinyl[2.2]paracyclophane (1c)[168]



t-Butyl alcohol (47 µL, 0.50 mmol, 1.2 equiv.) was added to a solution of glacial acetic acid (0.1 mL), perchloric acid (15 µL, aqueous 65% solution, 0.25 mmol, 0.6 equiv.) and acetic anhydride (0.1 mL) was cooled to 0°C and stirred for 10 min. The solution was added to the [2.2]PCP thiol **7** (100 mg, 0.42 mmol, 1 equiv.) solution in CH_2Cl_2 (15 mL), the mixture was stirred at room temperature for 24 h. The reaction was cooled to 0 °C and hydrogen peroxide (32 µL, aqueous 30% solution, 0.42 mmol, 1 equiv.) was added dropwise. After 8 h of stirring at room temperature, the reaction mixture was diluted with saturated brine (5 mL) and extracted with diethyl ether (2 × 10 mL). The combined organic extracts were washed successively with an aqueous saturated $NaHCO_3$ solution (2 × 10 mL), an aqueous 0.5M sodium sulfite (Na_2SO_3) solution (10 mL), water (10 mL), dried over $MgSO_4$ and filtered. After solvent removal under reduced pressure, column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) gave the pure [2.2]PCP *tert*-butyl sulfoxide **1c** (128 mg, 0.40 mmol, 95% yield) as a single diastereoisomer of (R_P,R_S)* configuration. The spectral data were identical to those previously reported by us.[169]

CAS RN: 872850-94-7

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.63. White solid.

mp: 125–126 °C.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 1.9 and 7.7 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.50 (m, 2H), 6.46 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.51 (ddd, J = 3.0, 10.4 and 13.6 Hz, 1H), 3.25 (ddd, J = 5.4, 10.2 and 13.3 Hz, 1H), 3.13–3.03 (m, 5H), 2.87 (ddd, J = 5.4, 10.5 and 13.8 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H).

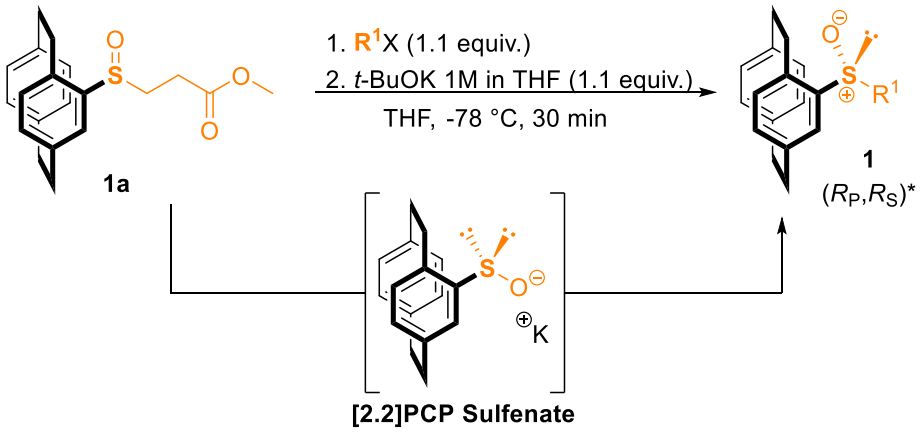
[169] Gelat, F., Lohier, J.-F., Gaumont, A.-C., Perrio, S. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2011–2016

^{13}C {^{1}H} NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 140.6 (ArC), 139.4 (ArC), 139.0 (ArC), 138.9 (ArC), 135.9 (ArCH), 134.5 (ArC), 133.0 (ArCH), 132.6 (ArCH), 132.5 (ArCH), 132.2 (ArCH), 130.1 (ArCH), 35.1 (ArCH), 35.0, 34.6, 33.5, 22.6 (3C).

III.2. By trapping reactions of sulfenate

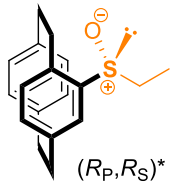
Alkylation reactions with alkyl halides

General procedure C (S–C bond formation with alkyl halides)



A solution of sulfinyl ester **1f** (1 equiv.) and alkyl halide (1.1 equiv.) in dry THF (2.5 mL) was cooled to –78 °C. *t*-BuOK (1M solution in THF, 1.1 equiv.) was added dropwise. After stirring for 30 min at –78 °C, H_2O was added, and the aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2 (10 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The residue was then purified by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to afford the anticipated [2.2]PCP sulfoxide **1**, as a single diastereoisomer of (R_P,R_S)* configuration.

(R_P,R_S)*-4-Ethylsulfinyl[2.2]paracyclophane (1a)[164]



According to the *general procedure C*, the [2.2]PCP ethyl sulfoxide **1a** was obtained as a single diastereoisomer of (R_P,R_S)* configuration from the [2.2]PCP sulfinyl ester **1f** (150 mg, 0.43 mmol, 1 equiv.), iodoethane (R^1 = Et, 38 µL, 0.48 mmol, 1.1 equiv.) and *t*-BuOK (0.785 mL, 0.6M solution in THF, 0.48 mmol, 1.1 equiv.) in THF (10 mL). 110 mg, 0.39 mmol, 89% yield. The spectral data were identical to those previously reported by us.[164]

CAS RN: 1013394-24-5

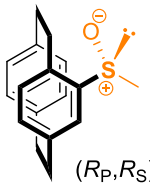
TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.29. White solid.

mp: 84–85 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 1.5 and 7.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 1.8 and 7.7 Hz, 1H), 6.56–6.48 (m, 4H), 3.33 (ddd, J = 2.7, 10.3 and 13.3 Hz, 1H), 3.27–3.20 (m, 1H), 3.18–3.04 (m, 5H), 2.90 (ddd, J = 5.2, 10.5 and 13.5 Hz, 1H), 2.82–2.75 (m, 1H), 2.63–2.54 (m, 1H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 140.2 (ArC), 139.46 (ArC), 139.45 (ArC), 139.1 (ArC), 137.5 (ArC), 134.5 (ArCH), 133.8 (ArCH), 133.3 (ArCH), 132.8 (ArCH), 131.8 (ArCH), 130.3 (ArCH), 128.6 (ArCH), 35.1, 34.3, 33.6, 27.4, 14.4.

(R_P,R_S)*-4-Methylsulfinyl[2.2]paracyclophane (1b)[164]


(R_P,R_S)*

According to the *general procedure C*, the [2.2]PCP methyl sulfoxide **1b** was obtained as a single diastereoisomer of (R_P,R_S)* configuration from the [2.2]PCP sulfinyl ester **1f** (150 mg, 0.43 mmol, 1 equiv.), iodomethane (R^1 = Me, 29 µL, 0.48 mmol, 1.1 equiv.) and *t*-BuOK (0.49 mL, 1M solution in THF, 0.48 mmol, 1.1 equiv.) in THF (10 mL). 108 mg, 0.40 mmol, 93% yield. The spectral data were identical to those previously reported by us.[164]

CAS RN: 1013394-23-4

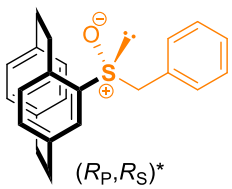
TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.29. White solid.

mp: 95–96 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.04 (dd, J = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 1.9 and 7.9 Hz, 1H), 6.46–6.34 (m, 4H), 6.09 (m, 1H), 3.52 (ddd, J = 2.0, 10.1 and 13.5 Hz, 1H), 3.25 (ddd, J = 6.0, 10.1 and 13.0 Hz, 1H), 3.09–2.91 (m, 5H), 2.78 (ddd, J = 6.0, 10.6 and 13.6, 1H), 2.34 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 145.1 (ArC), 142.1 (ArC), 139.6 (ArC), 138.8 (ArC), 135.6 (ArCH), 135.3 (ArC), 135.2 (ArCH), 133.1 (ArCH), 133.0 (ArCH), 132.9 (ArCH), 131.0 (ArCH), 127.5 (ArCH), 42.4, 35.2, 35.1, 34.4, 32.4.

(R_P,R_S)*-4-Benzylsulfinyl[2.2]paracyclophane (1d)[164]


(R_P,R_S)*

According to the *general procedure C*, the [2.2]PCP benzyl sulfoxide **1d** was obtained as a single diastereoisomer of (R_P,R_S)* configuration from the [2.2]PCP sulfinyl ester **1f** (150 mg, 0.43 mmol, 1 equiv.), benzyl bromide (R^1 = Bn, 57 µL, 0.48 mmol, 1.1 equiv.) and *t*-BuOK (0.480 mL, 1M solution in THF, 0.48 mmol, 1.1 equiv.) in THF (10 mL). 132 mg, 0.38 mmol, 87% yield. The spectral data were identical to those previously reported by us.[164]

CAS RN: 1013394-22-3

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.42. White solid.

mp: 84–85 °C.

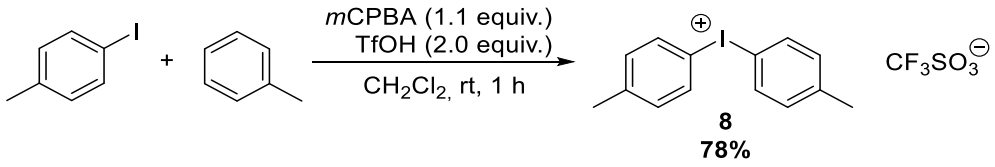
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30–7.28 (m, 1H), 7.26–7.24 (m, 2H), 7.00–6.99 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 1.7 and 7.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 1.8 and 7.7 Hz, 1H), 6.55–6.51 (m, 2H), 6.49 (dd, *J* = 1.7 and 7.8 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.21–3.11(m, 4H), 3.10–3.02 (m, 3H), 2.68 (ddd, *J* = 5.4, 10.6 and 14.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 142.1 (ArC), 141.7 (ArC), 139.5 (ArC), 138.9 (ArC), 136.9 (ArC), 135.8 (ArCH), 134.6 (ArCH), 133.0 (ArCH), 132.9 (ArCH), 132.8 (ArCH), 131.4 (ArCH), 130.4 (ArCH), 129.6 (ArC), 128.2 (ArCH), 128.1 (ArCH), 128.0 (ArCH), 62.6, 35.2, 35.1, 34.4, 32.3.

Sulfenate arylation with a (diaryl)iodonium salt

Introduction of the *p*-tolyl group was achieved using iodonium triflate **8** as the electrophile.[170] The synthesis of this reagent is described below.

Bis(4-methylphenyl)iodonium triflate (8)[171]



8
78%

Toluene (487 µL, 4.59 mmol, 1.0 equiv.) was added to a solution of 4-iodotoluene (1 g, 4.59 mmol, 1.0 equiv.) and 3-chloroperoxybenzoic acid (>70% pure, 1.25 g, 5.05 mmol, 1.1 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL). The reaction mixture was cooled to 0 °C and triflic acid (810 µL, 9.18 mmol, 2.0 equiv.) was added dropwise. The solution mixture was then stirred at room temperature for 1 h. The solvent was removed under reduced pressure, and the white solid residue was dissolved in diethyl ether (30 mL). The resulting solution was stored in the fridge (4 °C) for 30 min, during which time white crystals appeared. After filtration, the white solid was washed with cold Et_2O (10 mL), and dried to furnish the desired iodonium salt **8** (1.6 g, 3.58 mmol, 78% yield). The spectra data were identical to those previously reported in the literature.[3]

CAS RN: 123726-16-9

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.51. White solid.

[170] Yu, H.; Li, Z.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7104–7106.
[171] Bielawski, M.; Zhu, M.; Olofsson, B. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2610–2618.

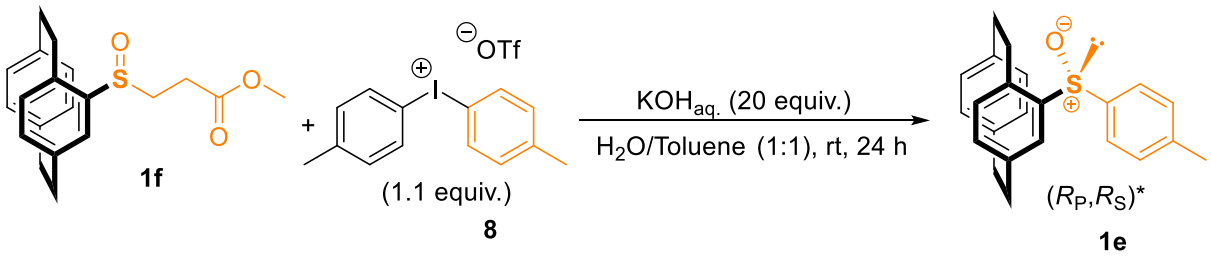
mp: 133–135 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d^6) δ 8.08 (d_{app}, J = 8.3 Hz, 4H), 7.32 (d_{app}, J = 8.3 Hz, 4H), 2.33 (s, 6H).

^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d^6) δ –77.7.

^{13}C {^{1}H} NMR (126 MHz, DMSO-d^6) δ 142.9 (ArC), 135.5(2ArCH), 132.8 (2ArCH), 120.7 (q, J = 320 Hz, $CF_3SO_3^-$), 113.4 (ArC), 21.3.

(R_P,R_S)*-4-*p*-Tolylsulfinyl[2.2]paracyclophane (1e)[172]



[2.2]PCP sulfinyl ester **1f** (136 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv.) and bis(4-methylphenyl)iodonium triflate **8** (202 mg, 0.44 mmol, 1.1 equiv.) were poured in mixture of H_2O (2.5 mL) and toluene (2.5 mL). The mixture was prepared under argon atmosphere. An aqueous KOH solution (5 mL, 8.00 mmol, 20 equiv.) was added dropwise. The reaction was stirred for 24 h at room temperature, and then quenched with aqueous HCl solution (1M) to reach a pH of 7. After addition of water (10 mL) followed by extraction with CH_2Cl_2 (2 × 10 mL), the organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. Purification by chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) afforded the desired [2.2]PCP tolyl sulfoxide **1e** as a single diastereoisomer of (R_P,R_S)* configuration (120 mg, 0.37 mmol, 94% yield). The spectral data were identical to those previously reported in the literature.[172]

CAS RN: 135637-17-1

TLC (pentane/CH_2Cl_2, 50:50) R_f = 0.36. Yellow powder.

mp: 107–108 °C.

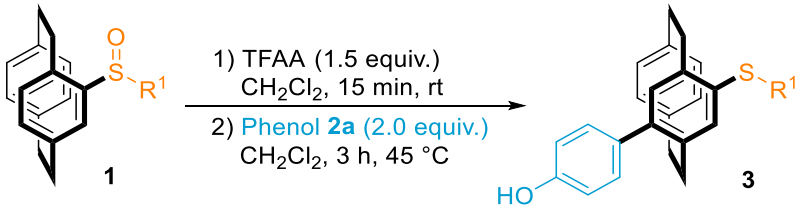
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (d_{app}, J = 8.3 Hz, 2H), 7.15 (d_{app}, J =8.2 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.63–6.59 (m, 2H), 6.53–6.52 (m, 2H), 6.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.50 (ddd, J = 2.9, 10.5 and 13.6 Hz, 1H), 3.33 (ddd, J = 5.4, 10.3 and 13.2 Hz, 1H), 3.19–3.05 (m, 6H), 2.87 (ddd, J = 5.5, 10.6 and 13.2 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H).

[172] Parmar, R.; Coles, M. P.; Hitchcock, P. B.; Rowlands, G. J. *Synthesis* **2010**, *24*, 4177–4187.

^{13}C {^{1}H} NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 144.2 (ArC), 142.0 (ArC), 141.7 (ArC), 141.2 (ArC), 139.5 (ArC), 138.9 (ArC), 136.4 (ArC), 135.7 (ArCH), 135.3 (ArCH), 133.0 (ArCH), 132.9 (ArCH), 132.9 (ArCH), 131.4 (ArCH), 129.8 (2ArCH), 127.7 (ArCH), 125.6 (2ArCH), 35.1, 35.1, 34.5, 32.8, 21.2.

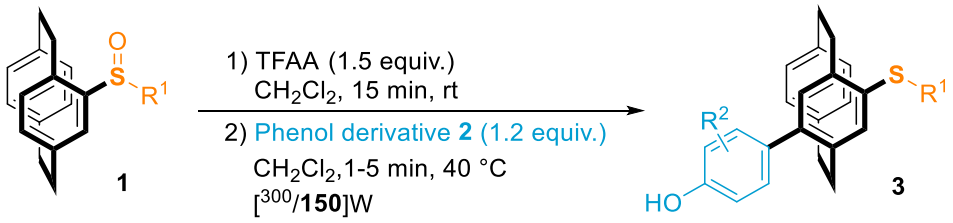
IV. Metal-free arylation mediated by phenol derivatives

General procedure D (arylation, classical thermal conditions)



In a sealed tube (Ace-pressure tube of 7.5 mL), [2.2]PCP sulfoxide **1** (1 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (3 mL) and trifluoroacetic anhydride (1.5 equiv.) was added slowly dropwise. The resulting mixture was stirred at room temperature for 15 min. The phenol derivative **2** (2 equiv.) was then added all at once. The tube was sealed and the reaction mixture was heated at 45 °C (bath temperature) for 3 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was directly purified (without concentration) by column flash chromatography on silica gel (gradient from: *n*-pentane/CH_2Cl_2, 95:5 to CH_2Cl_2), to afford the desired aryl-substituted [2.2]PCP sulfide **3**.

General procedure E (arylation, microwave-assisted conditions)

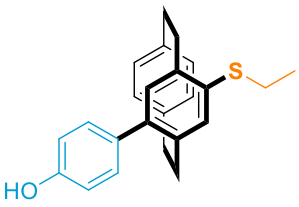


In a Pyrex microwave vial (10 mL), [2.2]PCP sulfoxide **1** (1 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (3 mL) and trifluoroacetic anhydride (1.5 equiv.) was added slowly dropwise. The resulting mixture was stirred at room temperature for 15 min. The phenol derivative **2** (1.2 equiv.) was then added all at once and the vessel was sealed and placed on microwave reactor. A boost of 300 W was applied for 10 sec, followed by a wattage control of 150 W for 45 sec to 5 min (the parameters were initially programmed to maintain the temperature below 40 °C). The reaction solution was directly purified (without concentration) by column flash chromatography on silica gel (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 95:5), to afford the desired aryl-substituted [2.2]PCP sulfide **3**.

For all compounds, the OH signal in the ^{1}H NMR spectra was identified by recording the spectrum in the presence of a drop of D_2O.

IV.1. Variation of the [2.2]PCP sulfoxide, in the presence of parent phenol

4-{7-(Ethylsulfanyl)[2.2]paracyclophan-4-yl}phenol (3aa) (New)



According to the *general procedure D* (classical thermal conditions), arylated [2.2]PCP sulfide **3aa** was obtained from [2.2]PCP ethyl sulfoxide **1a** (R^1 = Et, 50 mg, 0.176 mmol), trifluoroacetic anhydride (55 mg, 0.264 mmol) and phenol **2a** (R^2 = H, 33 mg, 0.352 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL),. 46 mg, 0.110 mmol, 75% yield.

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.57. White solid.

mp: 114–115 °C.

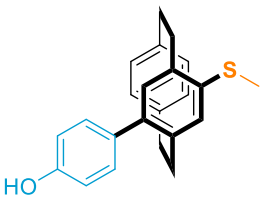
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.35 (m, 2H), 7.09 (dd, *J* = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.95–6.93 (m, 2H), 6.66 (dd, *J* = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.45–6.43 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.84 (s, 1H, OH), 3.51, (ddd, *J* = 2.1, 10.5 and 13.0 Hz, 1H), 3.44 (ddd, *J* = 2.9, 10.2 and 13.3 Hz, 1H), 3.27 (ddd, *J* = 6.2, 10.2 and 13.1 Hz, 1H), 3.13–3.08 (m, 1H), 2.86 (ddd, *J* = 2.6, 10.3 and 13.0 Hz, 1H), 2.82–2.72 (m, 4H), 2.59 (ddd, *J* = 5.9, 10.0 and 13.1 Hz, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 154.6 (ArC), 139.6 (ArC), 139.5 (ArC), 139.3 (ArC), 139.2 (ArC), 137.2 (ArC), 136.5 (ArCH), 136.2 (ArC), 133.6 (ArCH), 133.5 (ArCH), 132.2 (ArCH), 131.8 (ArCH), 130.8 (2ArCH), 129.7 (ArCH), 128.9 (ArCH), 115.4 (2ArCH), 34.4, 34.0, 33.9, 33.5, 27.6, 14.5.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3441, 3017, 2971, 2953, 2924, 2853, 1598, 1492.

HRMS (ASAP, positive ion mode) *m/z* calcd. for $C_{24}H_{24}OS$ $[M]^+$: 360.1513, found 360.1517.

4-{7-(Methylsulfanyl)[2.2]paracyclophan-4-yl}phenol (3ba) (New)



According to the *general procedure D* (classical thermal conditions), arylated [2.2]PCP sulfide **3ba** was obtained from [2.2]PCP methyl sulfoxide **1b** (R^1 = Me, 50 mg, 0.185 mmol), trifluoroacetic anhydride (58 mg, 0.278 mmol) and phenol **2a** (R^2 = H, 35 mg, 0.370 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL). 21 mg, 0.061 mmol, 33% yield.

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.82. White solid.

mp: 101–102 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d_{app}, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.14 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.94 (d_{app}, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.67 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 1.6 and 7.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.42 (dd, *J* = 1.7 and 7.8 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.00 (s, 1H, OH), 3.47–3.43 (m, 2H), 3.30 (ddd, *J* = 6.2, 10.1 and 13.0

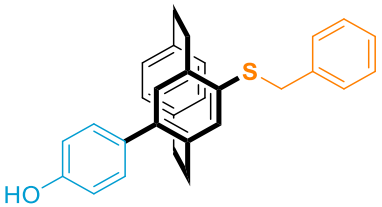
Hz, 1H), 3.10 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.86 (ddd, *J* = 2.5, 10.3 and 12.8 Hz, 1H), 2.80–2.74 (m, 2H), 2.62 (ddd, *J* = 5.6, 10.0 and 12.9 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 154.6 (ArC), 139.3 (ArC), 139.0 (ArC), 138.8 (ArC), 137.7 (ArC), 137.5 (ArC), 137.3 (ArC), 133.6 (ArCH), 133.5 (ArC), 133.0 (ArCH), 132.4 (ArCH), 131.4 (ArCH), 130.7 (2ArCH), 129.8 (ArCH), 128.3 (ArCH), 115.4 (2ArCH), 34.4, 33.9, 33.7, 33.1, 15.4.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3445, 3019, 2968, 2954, 2923, 2855, 1599, 1492.

HRMS (ASAP, negative ion mode) *m/z* calcd. for $C_{23}H_{21}OS$ [M-H]$^-$: 345.1313, found 345.1320.

4-{7-(Benzylsulfanyl)[2.2]paracyclophan-4-yl}phenol (3da) (New)



According to the *general procedure D* (classical thermal conditions), arylated [2.2]PCP sulfide **3da** was obtained from [2.2]PCP benzyl sulfoxide **1d** (R^1 = Bn, 50 mg, 0.144 mmol), trifluoroacetic anhydride (45 mg, 0.217 mmol) and phenol **2a** (R^2 = H, 27 mg, 0.289 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL). 38 mg, 0.089 mmol, 62% yield.

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.86. White solid.

mp: 76–77 °C.

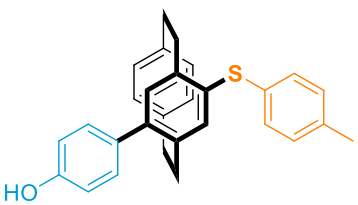
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) *δ* 7.37–7.35 (m, 2H), 7.34–7.32 (m, 4 H), 7.27–7.26 (m, 1H)*, 7.04 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.95–6.93 (m, 2H), 6.64 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 1.7 and 7.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.33 (dd, *J* = 1.7 and 7.8 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H, OH), 3.96 (s, 2H), 3.48–3.41 (m, 2H), 3.27 (ddd, *J* = 6.1, 10.2 and 13.1 Hz, 1H), 3.11–3.07 (m, 1H), 2.83 (ddd, *J* = 2.6, 10.3 and 12.9 Hz, 1H), 2.73 (ddd, *J* = 6.0; 10.4 and 13.4 Hz, 2 H), 2.58 (ddd, *J* = 5.8, 9.9 and 13.0 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 154.7 (ArC), 140.1 (ArC), 139.7 (ArC),139.3 (ArC), 139.2 (ArC), 137.6 (ArC), 137.3(ArC), 137.0 (ArC), 136.1 (ArC), 133.5 (ArCH), 133.4 (ArC), 132.1 (ArCH), 131.9 (ArCH), 130.8 (2ArCH), 129.7 (ArCH), 129.1 (ArCH), 129.0 (2ArCH), 128.5 (2ArCH), 127.2 (ArCH), 115.5 (2ArCH), 38.8, 34.4, 34.0, 33.9, 33.6.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3457, 3017, 2975, 2924, 2852, 1596, 1491, 1448.

HRMS (ESI, negative ion mode) *m/z* calcd. for $C_{29}H_{25}OS$ [M-H]$^-$: 421.1626, found 421.1624. * Signal overlapping with residual $CHCl_3$ singlet.

4-{7-(*p*-Tolylsulfanyl)[2.2]paracyclophan-4-yl}phenol (3ea) (New)



According to the *general procedure D* (classical thermal conditions), arylated [2.2]PCP sulfide **3ea** was obtained from [2.2]PCP *p*-tolyl sulfoxide **1e** (R^1 = *p*-tolyl, 50 mg, 0.144 mmol), trifluoroacetic anhydride (45 mg, 0.217 mmol) and phenol **2a** (R^2 = H, 27 mg, 0.289 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL),. 24 mg, 0.056 mmol, 33% yield.

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.59. White solid.

mp: 85–86 °C.

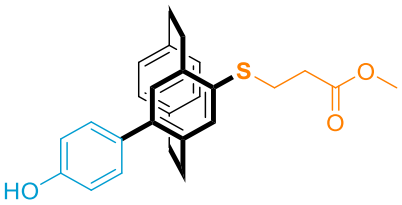
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38–7.36 (m, 2H), 7.19 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 7.17–7.15 (m, 2H), 7.07 (d_{app}, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.95–6.94 (m, 2H), 6.66 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 1.7 and 7.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.45 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.88 (s, 1H, OH), 3.43–3.37 (m, 2H), 3.31 (ddd, *J* = 6.0, 10.2 and 12.9 Hz, 1H), 3.15–3.11 (m, 1H), 2.84 (ddd, *J* = 2.7, 10.2 and 12.9 Hz, 1H), 2.72 (ddd, *J* = 6.0, 10.7 and 13.3 Hz, 1H), 2.68 (ddd, *J* = 6.0, 10.3 and 13.7 Hz, 1H), 2.56 (ddd, *J* = 6.0, 9.9 and 13.1 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 155.6 (ArC), 141.2 (ArC), 141.1 (ArC), 139.5 (ArC), 139.3 (ArC), 139.2 (ArCH), 137.7 (ArC), 134.1 (ArCH), 132.6 (ArC), 132.2(1) (ArC), 132.1(7) (ArC), 132.1 (ArC), 130.8 (ArCH), 130.1 (ArCH), 130.0 (ArCH), 129.9(4) (ArCH), 129.9(1) (ArCH), 129.8(8) (ArCH), 129.8 (ArCH), 128.7 (ArCH), 129.3 (ArCH), 120.8 (ArCH), 115.4 (ArCH), 34.4, 34.2, 33.9, 33.8, 29.7, 21.1.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3456, 3017, 2971, 2924, 2853, 1595, 1491, 1448.

HRMS (ESI, negative ion mode) *m/z* calcd. for $C_{29}H_{25}OS$ $[M-H]^-$: 421.1626, found 421.1629.

Methyl 3-{7-(4'-hydroxyphenyl)[2.2]paracyclophan-4-yl}sulfanylpropanoate (3fa) (New)



Arylated [2.2]PCP sulfide **3fa** was obtained from [2.2]PCP sulfinyl ester **1f** (R^1 = $CH_2CH_2CO_2Me$, 50 mg, 0.146 mmol), trifluoroacetic anhydride (48 mg, 0.219 mmol) and phenol **2a** (R^2 = H, 27 mg, 0.292 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL). With the *general procedure D* (classical thermal conditions): 46 mg, 0.110 mmol, 75% yield. With the *general procedure E* (microwave-assisted conditions): 61 mg, 0.145 mmol, 99% yield.

According to the *general procedure E* (microwave-assisted conditions), arylated [2.2]PCP sulfide **3fa** was also obtained by a larger scale reaction, from [2.2]PCP sulfinyl ester **1f** (R^1 = $CH_2CH_2CO_2Me$, 500 mg, 1.461 mmol), trifluoroacetic anhydride (460 mg, 2.192 mmol) and phenol **2a** (R^2 = H, 275 mg, 2.923 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL),. 605 mg, 1.447 mmol, 99% yield.

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.86. White solid.

mp: 76–77 °C.

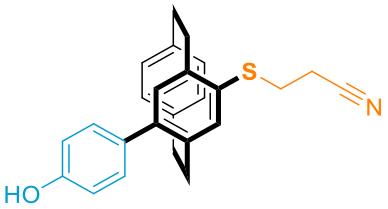
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.34 (m, 2H), 7.00 (dd, *J* = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.95–6.92 (m, 2H), 6.64 (dd, *J* = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 1.8 and 7.9 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.44 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H, OH), 3.67 (s, 3H), 3.53 (ddd, *J* = 2.2, 10.4 and 13.0 Hz, 1H), 3.43 (ddd, *J* = 2.9, 10.2 and 13.3 Hz, 1H), 3.24 (ddd, *J* = 6.2, 10.2 and 13.1 Hz, 1H), 3.13–3.09 (m, 1H), 2.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.86 (ddd, *J* = 2.7, 10.3 and 13.0 Hz, 1H), 2.79–2.73 (m, 2H), 2.61–2.53 (m, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 172.4 (C=O), 154.8 (ArC), 140.8 (ArC), 140.6 (ArC), 139.3 (ArC), 139.2 (ArC), 138.5, 137.4 (ArC), 134.5 (ArC), 133.7, 133.3 (ArC), 132.1, 132.0, 130.8 (2ArCH), 129.7, 129.2, 115.5 (2ArCH), 51.8, 34.4, 34.3, 34.2, 33.9, 33.7, 29.1.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3383, 3063, 3005,2926, 2852, 1893, 1730, 1712, 1610, 1590.

HRMS (ASAP, positive ion mode) *m/z* calcd. for $C_{26}H_{26}O_3S$ $[M]^+$: 418.1605, found 418.1603.

3-{7-(4'-Hydroxyphenyl)[2.2]paracyclophan-4-yl}sulfanylpropanenitrile (3ga) (New)



According to the *general procedure D* (classical thermal conditions), arylated [2.2]PCP sulfide **3ga** was obtained from [2.2]PCP sulfinyl nitrile **1g** (R^1 = CH_2CH_2CN, 50 mg, 0.161 mmol), trifluoroacetic anhydride (51 mg, 0.242 mmol) and phenol **2a** (R^2 = H, 30 mg, 0.322 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL). 42 mg, 0.108 mmol, 67% yield.

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.32. White solid.

mp: 121–122 °C.

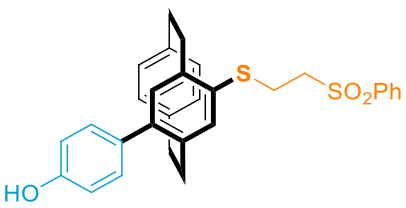
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) *δ* 7.36–7.35 (m, 2H), 6.96–6.95 (m, 2H), 6.92 (ddd, *J* = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.55 (dd, *J* = 1.8 and 7.9 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.47 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H, OH), 3.58 (ddd, *J* = 2.4, 10.4 and 13.0 Hz, 1H), 3.43 (ddd, *J* = 3.0, 10.2 and 13.3 Hz, 1H), 3.24 (ddd, J = 6.2, 10.1 and 13.2 Hz, 1H), 3.18–3.14 (m, 1H), 2.92 (dt, *J* = 1.6 and 7.2 Hz, 2H), 2.88 (ddd, *J* = 2.8, 10.3 and 13.1 Hz, 1H), 2.81 (ddd, *J* = 6.2, 10.3 and 13.2 Hz, 1H), 2.78 (ddd, *J* = 5.9, 10.1 and 13.4 Hz, 1H), 2.60 (ddd, *J* = 5.8, 9.9 and 13.1 Hz, 1H), 2.4 (dt, *J* = 1.6 and 7.2 Hz, 2H).

^{13}C {^{1}H} NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 155.0 (ArC), 142.4 (ArC), 142.0 (ArC), 141.0 (ArCH), 139.4 (ArC), 139.2 (ArC), 137.9 (ArC), 134.0 (ArCH), 133.1 (ArC), 132.3 (ArC), 132.3 (ArCH), 132.1 (ArCH), 130.8 (2ArCH), 129.8 (ArCH), 129.7 (ArCH), 118.3 (C≡N), 115.6 (2ArCH), 34.3, 34.3, 34.1, 33.8, 30.6, 18.5.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3064, 3032, 3005, 2927, 2853, 2254, 1899, 1583.

HRMS (ASAP, positive ion mode) *m/z* calcd. for $C_{25}H_{23}NOS$ $[M]^+$: 385.1505, found 385.1502.

4-{7-(2-(Phenylsulfonyl)ethyl)sulfanyl)[2.2]paracyclophan-4-yl}phenol (3ha) (New)



According to the *general procedure D* (classical thermal conditions), arylated [2.2]PCP sulfide **3ha** was obtained from [2.2]PCP sulfinyl sulfone **1h** (R^1 = $CH_2CH_2SO_2Ph$, 50 mg, 0.118 mmol), trifluoroacetic anhydride (37 mg, 0.177 mmol) and phenol **2a** (R^2 = H, 22 mg, 0.236 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL). 8 mg, 0.017 mmol, 14% yield.

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.53. White solid.

mp: 250–251 °C.

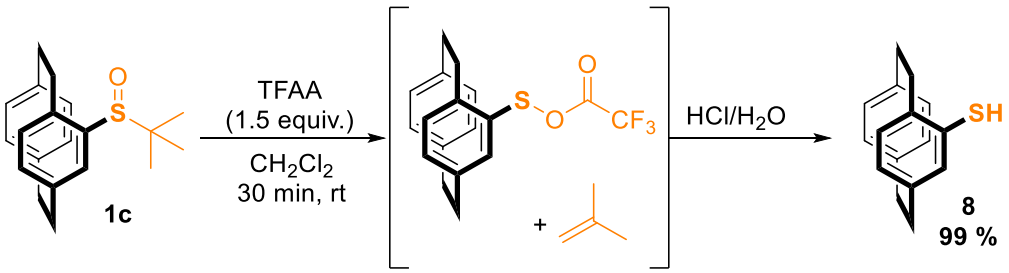
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85–7.83 (m, 2H), 7.66 (tt, *J* = 1.3 and 7.5 Hz, 1H), 7.56–7.54 (m, 2H), 7.35–7.33 (m, 2H), 6.96–6.94 (m, 2H), 6.89 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.39 (dd, *J* = 1.7 and 7.8 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.89 (s, 1H, OH), 3.40 (ddd, *J* =2.8, 10.2 and 13.2 Hz, 2H), 3.26–3.08 (m, 4H), 2.98 (dd, *J* = 7.8 and 8.9 Hz, 2H), 2.83 (ddd, *J* = 2.7, 10.3 and 13.0 Hz, 1H), 2.75–2.67 (m, 2H), 2.57 (ddd, *J* = 5.9, 9.9 and 13.1 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 154.9 (ArC), 143.6 (2ArCH), 143.4 (ArC), 142.3 (2ArCH), 141.3 (ArC), 140.9 (ArC), 139.8 (ArC), 139.5 (ArC), 139.4 (ArC), 138.8 (ArC), 136.3 (ArCH), 135.3 (ArCH), 134.3 (ArCH), 134.1 (ArCH), 133.5 (ArCH), 133.2 (ArCH), 133.1 (ArCH), 132.4 (ArCH), 132.2 (ArCH), 129.6 (ArCH), 129.4 (ArCH), 128.3 (ArCH), 56.1, 35.9, 35.5, 35.1, 34.5, 34.2.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3380, 3067, 3032, 3008, 2929, 2855, 1899, 1583, 1448, 1712, 1610, 1590, 1583, 1448.

HRMS (ASAP, positive ion mode) *m/z* calcd. for $C_{30}H_{28}O_3S_2$ $[M]^+$: 500.1512, found 500.1513.

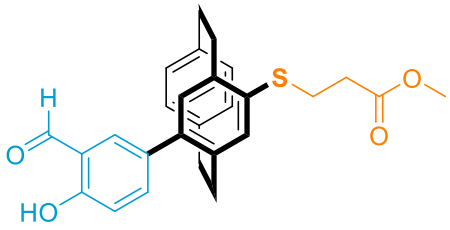
The [2.2PCP *t*-butyl sulfoxide **4c** (R^1 = *t*-Bu) failed to provide the corresponding arylated [2.2]PCP sulfide in the present of phenol **2a** (R^2 = H), with the *general procedure D* (classical thermal conditions). A control experiment consisting in treatment of the [2.2]PCP sulfoxide **4c**, at room temperature for 30 min, with trifluoroacetic anhydride (1.5 equiv.), followed by acidic hydrolysis in cooled HCl (1M) led to the isolation of [2.2]PCP thiol **8** in a quantitative yield.[173] The spectral data of thiol **8** were identical to those previously reported in the Supporting Information (S180).



[173] For liberation of ethylene from *t*-butyl sulfoxides, see: Brichard, M.-H.; Musick, M.; Janousek, Z.; Viehe, H. G. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2379–2386.

IV.2. Variation of the phenol, in the presence of [2.2]PCP sulfinyl ester

Methyl 3-{7-(3'-formyl-4'-hydroxyphenyl)[2.2]paracyclophan-4-yl}sulfanyl propanoate (3fb) (New)



Arylated [2.2]PCP sulfide **3fb** was obtained from [2.2]PCP sulfinyl ester **1f** (R^1 = $CH_2CH_2CO_2Me$, 50 mg, 0.146 mmol), trifluoroacetic anhydride (48 mg, 0.219 mmol) and 2-hydroxybenzaldehyde **2b** (R^2 = CHO, 36 mg, 0.292 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL). With the *general procedure D* (classical thermal conditions): 58 mg, 0.130 mmol, 89% yield. With the *general procedure E* (microwave-assisted conditions): 63 mg, 0.143 mmol, 98% yield.

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.36. Pink film.

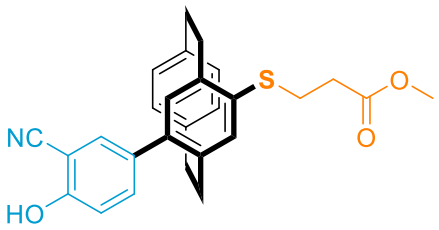
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 11.06 (s, 1H, OH), 10.02 (s, 1H, CHO), 7.67 (dd, *J* = 2.2 and 8.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 1.7 and 7.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 1.7 and 7.9 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 1.7 and 7.9 Hz, 1H), 6.47–6.45 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.54, (ddd, *J* = 2.1, 10.5 and 13.1 Hz, 1H), 3.37 (ddd, *J* = 2.8, 10.2 and 13.3 Hz, 1H), 3.27 (ddd, *J* = 6.2, 10.2 and 13.1 Hz, 1H), 3.15–3.10 (m, 1H), 3.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.91 (ddd, *J* = 2.5, 10.4 and 12.9 Hz, 1H), 2.84–2.76 (m, 2H), 2.62–2.55 (m, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 196.6 (CHO), 172.2 (C=O), 160.8 (ArC), 140.9 (ArC), 139.3 (ArC), 139.2 (ArC), 138.9 (ArC), 138.2 (ArCH), 138.1 (ArCH), 137.3 (ArC), 135.7 (ArC), 134.2 (ArCH), 133.4 (ArCH), 132.6 (ArC), 132.0(9) (ArCH), 132.0(7) (ArCH), 129.5 (ArCH), 129.3 (ArCH), 120.8 (ArC), 118.0 (ArCH), 51.8, 34.4, 34.3, 34.1, 33.7, 33.6, 28.9.

IR (neat, cm^{-1}) v: 2926, 2852, 1735, 1653, 1587.

HRMS (ESI, positive ion mode) *m/z* calcd. for $C_{27}H_{26}O_4S$ $[M]^+$: 446.1550, found 446.1552.

Methyl 3-{7-(3'-cyano-4'-hydroxyphenyl)[2.2]paracyclophan-4-yl}sulfanyl propanoate (3fc) (New)



Arylated [2.2]PCP sulfide **3fc** was obtained from [2.2]PCP sulfinyl ester **1f** (R^1 = $CH_2CH_2CO_2Me$, 50 mg, 0.146 mmol), trifluoroacetic anhydride (48 mg, 0.219 mmol) and 2-hydroxybenzonitrile **2c** (R^2 = CN, 36 mg, 0.292 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL). With the *general procedure D* (classical thermal conditions): 62 mg, 0.141 mmol, 97% yield. With the *general procedure E* (microwave-assisted conditions): 63 mg, 0.143 mmol, 98% yield.

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.81. White solid.

mp: 90–91 °C.

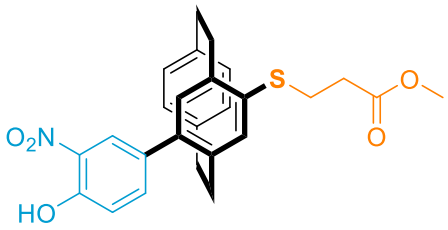
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) *δ* 7.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 2.2 and 8.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 1.8 and 7.9 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.45–6.44 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.38 (s, 1H, OH), 3.70 (s, 3H), 3.31 (ddd, *J* = 3.0, 10.3 and 13.5 Hz, 1H), 3.25 (ddd, *J* = 6.2, 10.2 and 13.2 Hz, 1H), 3.15–3.11 (m, 1H), 3.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.90 (ddd, *J* = 2.6, 10.4 and 13.1 Hz, 1H), 2.82–2.75 (m, 2H), 2.61–2.55 (m, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 172.5 (C=O), 157.3 (ArC), 140.9 (ArC), 139.3 (ArC), 139.1 (ArC), 138.1 (ArC), 137.9 (ArCH), 137.3 (ArC), 136.1 (ArC), 135.9 (ArCH), 133.9 (ArC), 133.4 (ArCH), 133.1 (ArCH), 132.1 (ArCH), 132.0 (ArCH), 129.4 (ArCH), 129.2 (ArCH), 116.9 (ArCH), 116.3 (C≡N), 100.0 (ArC), 51.9, 34.4, 34.3, 34.1, 33.6, 33.5, 28.8.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3456, 2926, 2853, 2228, 1733, 1596, 1582.

HRMS (ASAP, positive ion mode) *m/z* calcd. for $C_{27}H_{25}NO_3S$ $[M]^+$: 443.1605, found 443.1603.

Methyl 3-{7-(4'-hydroxy-3'-nitrophenyl)[2.2]paracyclophan-4-yl}sulfanyl propanoate (3fd) (New)



Arylated [2.2]PCP sulfide **3fd** was obtained from [2.2]PCP sulfinyl ester **1f** (R^1 = $CH_2CH_2CO_2Me$, 50 mg, 0.146 mmol), trifluoroacetic anhydride (48 mg, 0.219 mmol) and 2-nitrophenol **2d** (R^2 = 2-NO_2, 41 mg, 0.292 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL). With the *general procedure D* (classical thermal conditions): 50 mg, 0.110 mmol, 75% yield. With the *general procedure E* (microwave-assisted conditions), the reaction failed to give the nitro [2.2]PCP derivative **3fd**. The nitro group was removed during the process, thus providing arylated [2.2]PCP sulfide **3fa** in quantitative yield (65 mg, 0.145 mmol).

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.65. Yellow film.

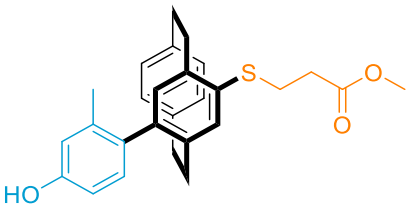
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) *δ* 10.63 (s, 1H, OH), 8.23 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 2.2 and 8.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.59–6.58 (m, 2H), 6.46–6.45 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.53 (ddd, *J* = 2.2, 10.6 and 13.1 Hz, 1H), 3.33 (ddd, *J* = 2.8, 10.3 and 13.4 Hz, 1H), 3.26 (ddd, *J* = 6.2, 10.2 and 13.2 Hz, 1H), 3.06–3.02 (m, 3H), 2.93 (ddd, *J* = 2.0, 10.9 and 13.5 Hz, 1H), 2.88–2.78 (m, 2H), 2.61–2.55 (m, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 172.2 (C=O), 154.2 (ArC), 140.9 (ArC), 139.3 (ArC), 139.0 (ArCH), 138.9 (ArC), 137.8 (ArCH), 137.7 (ArC), 137.4 (ArC), 136.5 (ArC), 133.7 (ArC), 133.5 (ArCH), 133.2 (ArC), 132.1(1) (ArCH), 132.0(6) (ArCH), 129.3(3) (ArCH), 129.2(9) (ArCH), 124.9 (ArCH), 120.2 (ArCH), 51.9, 34.4, 34.2, 34.0, 33.7, 33.5, 28.8.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3241, 2950, 2927, 2853, 1736, 1617, 1590.

HRMS (ASAP, positive ion mode) *m/z* calcd. for $C_{26}H_{25}NO_5S$ $[M]^+$: 463.1532, found 463.1534.

Methyl 3-{7-(4'-hydroxy-2'-methylphenyl)[2.2]paracyclophan-4-yl}sulfanyl propanoate (3fe) (New)



Arylated [2.2]PCP sulfide **3fe** was obtained from [2.2]PCP sulfinyl ester **1f** (R^1 = $CH_2CH_2CO_2Me$, 50 mg, 0.146 mmol), trifluoroacetic anhydride (48 mg, 0.219 mmol) and 3-methylphenol **2e** (R^2 = 3-Me, 31 mg, 0.292 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL). With the *general procedure D* (classical thermal conditions): 33 mg, 0.077 mmol, 53% yield. With the *general procedure E* (microwave-assisted conditions): 57 mg, 0.131 mmol, 90% yield.

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.74. White solid.

mp: 75–78 °C.

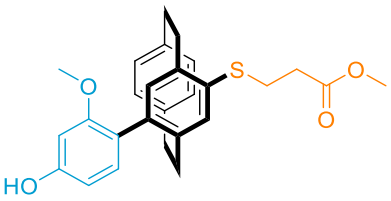
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 2.6 and 8.2 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 1.7 and 7.9 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 1.6 and 7.9 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.80 (s, 1H, OH), 3.69 (s, 3H), 3.53 (ddd, *J* = 2.5, 10.3 and 12.9 Hz, 1H), 3.25 (ddd, *J* = 5.5, 10.3 and 13.1 Hz, 1H), 3.12–3.07 (m, 1H), 3.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.84–2.77 (m, 5H), 2.58 (m,2H).

^{13}C {^{1}H} NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 172.4 (C=O), 154.6 (ArC), 140.3 (ArC), 139.4 (ArC), 139.1 (ArC), 138.7 (ArC), 138.2 (ArC), 136.4 (ArCH), 135.1 (ArCH), 134.4 (ArCH), 133.5 (ArC), 132.5 (ArCH), 131.9 (ArCH), 131.0(8) (ArC), 131.0(6) (ArC), 129.6 (ArCH), 128.8 (ArCH), 116.8 (ArCH), 112.9 (ArCH), 51.8, 34.8, 34.4, 34.1, 33.6, 33.0, 28.9, 20.3.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3013, 2970, 2924, 2852, 1735, 1596.

HRMS (ASAP, positive ion mode) *m/z* calcd. for $C_{27}H_{28}O_3S$ $[M]^+$: 432.1759, found 432.1759.

Methyl 3-{7-(4'-hydroxy-2'-methoxyphenyl)[2.2]paracyclophan-4-yl}sulfanylpropanoate (3ff) (New)



Arylated [2.2]PCP sulfide **3ff** was obtained from [2.2]PCP sulfinyl ester **1f** (R^1 = $CH_2CH_2CO_2Me$, 50 mg, 0.146 mmol), trifluoroacetic anhydride (48 mg, 0.219 mmol) and 3-methoxyphenol **2f** (R^2 = 3-OMe, 36 mg, 0.292 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL). With the *general procedure D* (classical thermal conditions): 45 mg, 0.101 mmol, 69% yield. With the *general procedure E* (microwave-assisted conditions): 65 mg, 0.145 mmol, 99% yield.

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.78. White solid.

mp: 85–86 °C.

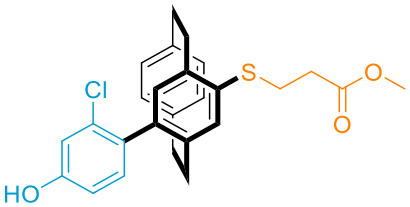
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.3 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.61 (dt, J = 2.1 and 8.1 Hz, 2H), 6.49 (dt, J = 2.3 and 8.1 Hz, 3H), 6.46–6.45 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.00 (s, 1H, OH), 3.74 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.52 (ddd, J = 2.2, 10.6 and 13.1 Hz, 1H), 3.23 (ddd, J = 6.0, 10.3 and 13.1 Hz, 1H), 3.11–3.07 (m, 1H), 3.00–2.97 (m, 4H), 2.84–2.80 (m, 2H), 2.79–2.75 (m, 2H), 2.63–2.54 (m, 2H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 172.5 (C=O), 157.4 (ArC), 156.3 (ArC), 140.2 (ArC), 140.0 (ArC), 139.6 (ArC), 139.1 (ArC), 136.7 (ArCH), 134.8 (ArC), 134.1 (ArCH), 132.4 (ArCH), 132.0 (ArCH), 131.8 (ArCH), 129.6 (ArCH), 129.0 (ArC), 128.9 (ArCH), 122.8 (ArC), 107.3 (ArCH), 99.1 (ArCH), 55.4, 51.8, 34.7, 34.5, 34.2, 33.8, 33.6, 29.0.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3019, 3017, 2969, 2923, 2853, 1738, 1594, 1492.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{27}H_{28}O_4S$ $[M]^+$: 448.1718, found 448.1722.

Methyl 3-{7-(2'-chloro-4'-hydroxyphenyl)[2.2]paracyclophan-4-yl}sulfanylpropanoate (3fg) (New)



Arylated [2.2]PCP sulfide **3fg** was obtained from [2.2]PCP sulfinyl ester **1f** (R^1 = $CH_2CH_2CO_2Me$, 50 mg, 0.146 mmol), trifluoroacetic anhydride (48 mg, 0.219 mmol) and 3-chlorophenol **2g** (R^2 = 3-Cl, 37 mg, 0.292 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL). With the *general procedure D* (classical thermal conditions): the product was not obtained and led to 100% yield of the [2.2]PCP sulfide **4f**. With the *general procedure E* (microwave-assisted conditions): 55 mg, 0.121 mmol, 83% yield.

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.86. Yellow oil.

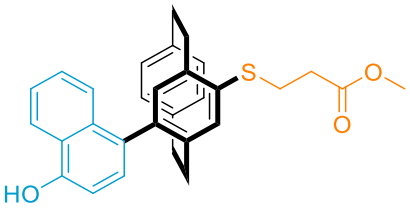
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.97–6.95 (m, 2H), 6.61 (dd, J = 1.8 and 7.9 Hz, 1H), 6.49–6.48 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.23 (s, 1H, OH), 3.69 (s, 3H), 3.51 (ddd, J = 2.3, 10.6 and 13.2 Hz, 1H), 3.25 (ddd, J = 5.9, 10.3 and 13.1 Hz, 1H), 3.11–3.06 (m, 1H), 3.02 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.98–2.83 (m, 3H), 2.79–2.74 (m, 2H), 2.60 (m, 2H).

^{13}C {^{1}H} NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 172.5 (C=O), 155.3 (ArC), 139.9 (ArC), 139.7 (ArC), 139.5 (ArC), 139.0 (ArC), 136.2 (ArC), 136.1(6)(ArC), 136.0(5) (ArCH), 134.2 (ArCH), 134.0 (ArCH), 132.3(2) (ArCH), 132.2(8) (ArCH), 132.2(ArC), 132.1 (ArC), 131.9 (ArCH), 129.3 (ArC), 128.8 (ArCH), 116.8 (ArCH), 114.4 (ArCH), 51.9, 34.8, 34.3, 34.0, 33.5, 28.6.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3241, 2953, 2927, 2856, 1736, 1593.

HRMS (ESI, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{26}H_{25}ClO_3S$ $[M+H]^+$ with ^{35}Cl isotope : 452.1214, found 452.1213.

Methyl 3-{7-(4'-hydroxynaphthalen-1-yl)[2.2]paracyclophan-4-yl}sulfanylpropanoate (3fh) (New)



Arylated [2.2]PCP sulfide **3fh** was obtained from [2.2]PCP sulfinyl ester **1f** (R^1 = $CH_2CH_2CO_2Me$, 50 mg, 0.146 mmol), trifluoroacetic anhydride (48 mg, 0.219 mmol) and 1-naphthol **2h** (16 mg, 0.117 mmol, 0.8 equiv.) in CH_2Cl_2 (3 mL). With the *general procedure D* (classical thermal conditions): 29 mg, 0.062 mmol, 53% yield. With the *general procedure E* (microwave-assisted conditions): 54 mg, 0.115 mmol, 98% yield.

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.85, White solid.

mp: 146–147 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19–8.18 (m, 1H), 7.83–7.81 (m, 1H), 7.50–7.49 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* 7.4 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.48–6.45 (m, 3H), 6.40–6.37 (m, 2H), 5.34 (s, 1H, OH), 3.67 (s, 3H), 3.53 (ddd, *J* = 2.1, 10.4 and 13.0 Hz, 1H), 3.20 (ddd, *J* 5.9, 10.2 and 12.9 Hz, 1H), 3.11–3.03 (m, 5H), 3.00–2.92 (m, 4H), 2.80 (ddd, *J* = 5.9, 10.6 and 13.3 Hz, 2H), 2.55–2.52 (m, 2H).

^{13}C {^{1}H} NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 172.4 (C=O), 151.4 (ArC), 140.7 (ArC), 140.4 (ArC), 139.5 (ArC), 139.2 (ArC), 136.0 (ArC), 135.6 (ArC), 134.8 (2ArC), 133.3 (ArCH), 132.8 (ArCH), 132.0 (ArCH), 131.5 (ArCH), 129.1 (ArCH), 127.7 (ArCH), 126.4 (ArCH), 125.8 (ArCH), 125.2 (ArCH), 124.4 (ArC), 121.5 (ArCH), 120.6 (ArCH), 108.6 (ArCH), 51.8, 35.4, 35.0, 34.4, 339, 29.0.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3296, 3049, 2950, 2926, 2852, 1908, 1835, 1735, 171, 1633, 1596, 1579.

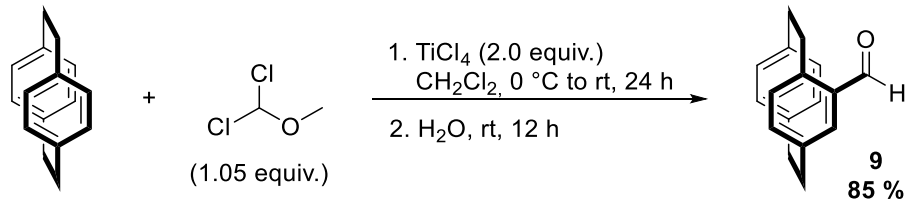
HRMS (ASAP, positive ion mode) *m/z* calcd. for $C_{30}H_{28}O_3S$ $[M+H]^+$: 469.1837, found 469.1824.

IV.3. Extension to the use of racemic 4-hydroxy [2.2]paracyclophane

IV.3.1) Synthesis of racemic 4-hydroxy [2.2]PCP

4-Hydroxy [2.2]paracyclophane **2j** was prepared in two steps from [2.2]PCP hydrocarbon, consisting in a Rieche formylation reaction, followed by a Dakin oxidation.

1-([2.2]Paracyclophan-4-yl)methanal (9)[165]



[2.2]Paracyclophane (10 g, 47.9 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (250 mL) and cooled to 0 °C, and titanium tetrachloride (10.4 mL, 95.9 mmol, 2.0 equiv.) was added dropwise (the medium turned to orange). Dichloromethyl methyl ether (4.6 mL, 50.3 mmol, 1.05 equiv.) was then added dropwise (the medium turned to black). The reaction mixture was then stirred at room temperature for 24 h. An ice-water mixture (200 mL) was added and stirring was maintained for 12 h. The aqueous layer was then extracted with CH_2Cl_2 (2 × 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product was then purified by column chromatography on silica gel (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 50:50) to afford the expected [2.2]PCP aldehyde **9** (9.95 g, 42.0 mmol, 85% yield). The spectral data were identical to those previously reported by us.[2]

CAS RN: 729-30-6

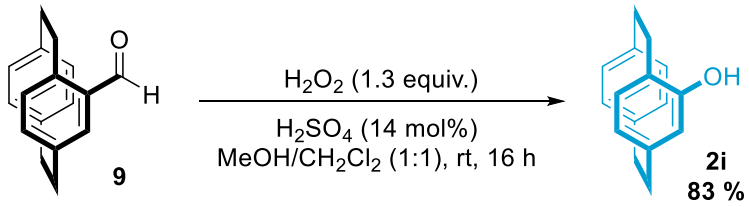
TLC (CH_2Cl_2) *Rf* = 0.73. White solid.

mp: 149–150 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 9.95 (s, 1H, CHO), 7.01 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 1.9 and 7.7 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 4.10 (ddd, *J* = 2.0, 10.5 and 12.9 Hz, 1H), 3.29–3.25 (m, 1H), 3.22–3.17 (m, 2H), 3.10–3.03 (m, 3H), 2.95 (ddd, *J* = 6.8, 10.3 and 13.2 Hz).

^{13}C {^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 151 MHz) δ 191.9 (CHO), 143.2 (ArC), 140.6 (ArC), 139.5 (ArC), 139.4 (ArC), 138.1 (ArCH), 136.6 (ArC), 136.3 (ArCH), 136.1 (ArCH), 133.3 (ArCH), 132.9 (ArCH), 132.4 (ArCH), 132.1 (ArCH), 35.3, 35.1, 35.0, 33.6

[2.2]Paracyclophan-4-ol (2i)[174]



([2.2]Paracyclophan-4-yl)methanal **9** (100 mg, 0.42 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a mixture of methanol (2 mL) and CH_2Cl_2 (2 mL). Concentrated H_2SO_4 (5 µL, 0.059 mmol) and hydrogen peroxide (30% w/w, 50 µL, 0.55 mmol, 1.3 equiv.) were successively added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. The volatiles were removed under reduced pressure and CH_2Cl_2 (10 mL) and water (10 mL) were added. After separation of the two layers, the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (10 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 70:30) to afford the expected hydroxy [2.2]PCP **2i** (78 mg, 0.35 mmol, 83%). The spectral data were identical to those previously reported in the literature.[174]

CAS RN: 5628-11-5

TLC (CH_2Cl_2) *Rf* = 0.47. Yellow solid.

mp: 223–225 °C.

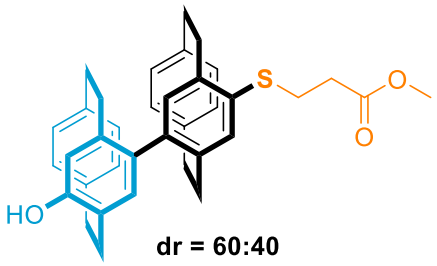
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 6.99 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 1.5 and 7.8 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H, OH), 3.35–3.30 (m, 1H), 3.12–2.95 (m, 5H), 2.93–2.88 (m, 1H), 2.68–2.63 (m, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 153.6 (ArC), 142.0 (ArC), 139.6 (ArC), 138.8 (ArC), 135.4 (ArCH), 133.6 (ArCH), 132.7 (ArCH), 131.8 (ArCH), 128.9 (ArCH), 125.3 (ArC), 125.0 (ArCH), 122.5 (ArCH), 35.3, 34.8, 33.8, 31.1.

[174] Friedmann, C. J.; Ay, S.; Bräse, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4612–4614.

IV.3.2) Arylation

Methyl 3-{7-(4'-hydroxy[2.2]paracyclophan-2'-yl)[2.2]paracyclophan-4-yl}sulfanyl propanoate (3fg) (New)



dr = 60:40

[2.2]PCP sulfide **3fg** was obtained as a mixture of two inseparable diastereoisomers (60:40 ratio) from[2.2]PCP sulfinyl ester **1f** (R^1 = $CH_2CH_2CO_2Me$, 50 mg, 0.146 mmol), trifluoroacetic anhydride (48 mg, 0.219 mmol) and **racemic** [2.2]paracyclophan-4-ol **2g** (65 mg, 0.292 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL). With the *general procedure D* (classical thermal conditions): 76 mg, 0.139 mmol, 95% yield, dr = 60:40. With the *general procedure E* (microwave-assisted conditions), 79 mg, 0.144 mmol, 99% yield, dr = 60:40.

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.23. White solid.

mp: 201–202 °C.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10 (d_{app}, 0.6H, *major*), 7.03–7.06 (m, 1H), 6.99 (dd, 0.4H, *minor*), 6.37–6.57 (m, 8H), 6.34–6.31 (m, 1H), 5.65 (s, 0.4H, *minor*), 5.62 (s, 0.6H, *major*), 4.53–4.56 (m_{app}, $1H_{OH}$), 3.74 (s, 1.12H, *minor*), 3.73 (s, 1.74H, *major*), 3.57–2.61 (m, 20H), 2.37 (ddd, 0.4H, *J* = 5.5, 10.2 and 13.1 Hz, *minor*), 2.30 (ddd, *J* = 6.3, 10.0 and 13.1 Hz, 0.4H, *minor*).

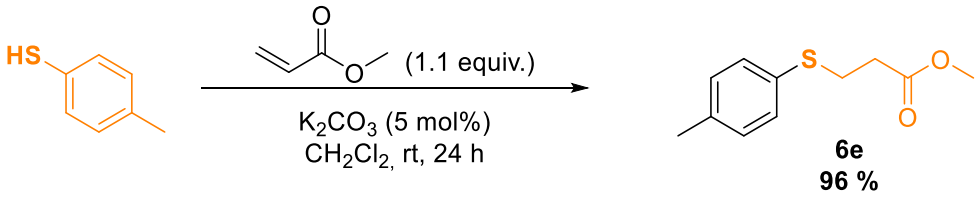
^{13}C {^{1}H} NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 172.9 (C=O), 172.5 (C=O), 153.4 (ArC), 152.8 (ArC), 140.1 (ArC), 140.0 (ArC), 139.8 (ArC), 139.5 (ArC), 139.4(4) (ArC), 139.3(6) (ArC), 139.3 (ArC), 139.2(4) (ArC), 139.2(2) (ArC), 139.1(3) (ArC), 139.1(1) (ArC), 139.0(6) (ArC), 139.0(4) (ArC), 139.0(1) (ArC), 138.5 (ArC), 138.4(2) (ArC), 138.3(8) (ArC), 137.8 (ArCH), 136.5 (ArCH), 136.4 (ArCH), 135.3 (ArCH), 134.7 (ArCH), 134.1(2) (ArC), 134.0(5) (ArCH), 133.2 (ArCH), 132.9 (ArC), 132.6 (2ArCH), 132.4 (ArCH), 131.7(7) (ArCH and ArC), 131.7(6) (ArCH), 131.4 (ArCH), 131.3 (ArCH), 130.3 (ArCH), 130.2 (ArCH), 130.0 (ArCH), 129.6 (ArCH), 128.9(7) (ArCH), 128.9(5) (ArCH), 128.3 (ArCH), 128.2 (ArCH), 125.3 (ArCH), 125.1 (ArC), 125.0 (ArC), 124.2 (ArCH), 53.4, 52.0(4), 52.0(3), 35.2, 34.8(3), 34.7(8), 34.5(1), 34.4(6), 34.4, 34.3(1), 34.2(8), 34.1(1), 34.0(9), 34.0(7), 33.8, 33.7, 33.5(1), 33.4(7), 33.3, 31.5, 31.3, 28.7, 28.7, 22.3.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3576, 3451, 3008, 2950, 2924, 2889, 2851, 1890, 1731, 1720, 1596, 1566, 1498.

HRMS (ESI, negative ion mode) *m/z* calcd. for $C_{36}H_{35}O_3S$ $[M–H]^–$: 547.2307, found 547.2314.

V. Miscellaneous

Methyl 3-(*p*-Tolylsulfanyl)propanoate (6e)[175]



Methyl acrylate (2.4 mL, 22.0 mmol, 1.1 equiv.) was added to a mixture of 4-methylthiophenol (2.48 g, 20.0 mmol, 1.0 equiv.) and K_2CO_3 (138.2 mg, 1 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL). The resulting heterogeneous mixture was stirred for 24 hours at room temperature. After dilution with CH_2Cl_2 (20 mL), the reaction mixture was washed successively with water (2 x 20 mL) and brine (20 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure to furnish the expected sulfanyl diester **6e** (4.03 g, 19.2 mmol, 96%). The product was used in the next step without further purification. The spectral data were identical to those previously reported by us.[1]

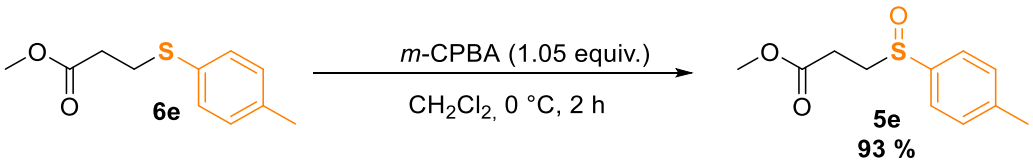
CAS RN: 197247-43-1

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.79. Yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) $\delta\delta$ 7.30–7.27 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 172.2 (C=O), 136.8, 131.2, 131.0 (2C), 129.8(2C), 51.7, 34.2, 29.7, 21.0.

Methyl 3-(*p*-Tolylsulfinyl)propanoate (5f)[176]



Sulfide **6e** (200 mg, 0.95 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (5 mL) and cooled to 0 °C. 3-Chloroperoxybenzoic acid (>70% pure, 172 mg, 1.00 mmol, 1.05 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (5 mL) and the solution was added portionwise. The mixture was stirred for 3 h at 0 °C. An aqueous

[175] Lücking,A.Scholz, D. Kosemund,R. Bohlmann,H. Briem, P. Lienau,G.Siemeister,I.Terebesi, K. Meyer,K.Prelle,R. Valencia, S.; Ince,F. von Nussbaum, D. Mumberg, K. Ziegelbauer,M.Brands,*Cancer. Res.***2017**, *77*, 984.

[176] Cui, H.; Wei, W.; Yang, D.; Zhang, Y.; Zhao, H.; Wang, L.; Wang, H. Visible-Light-Induced Selective Synthesis of Sulfoxides from Alkenes and Thiols Using Air as the Oxidant. *Green Chem.* **2017**, *19*, 3520–3524.

solution of saturated $NaHCO_3$ (20 mL) was added, and the mixture was stirred vigorously at room temperature for 30 min. The aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Purification by chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) afforded the desired [2.2]PCP sulfoxide **5e** (200 mg, 0.88 mmol, 93% yield).

CAS RN: 1249703-42-1

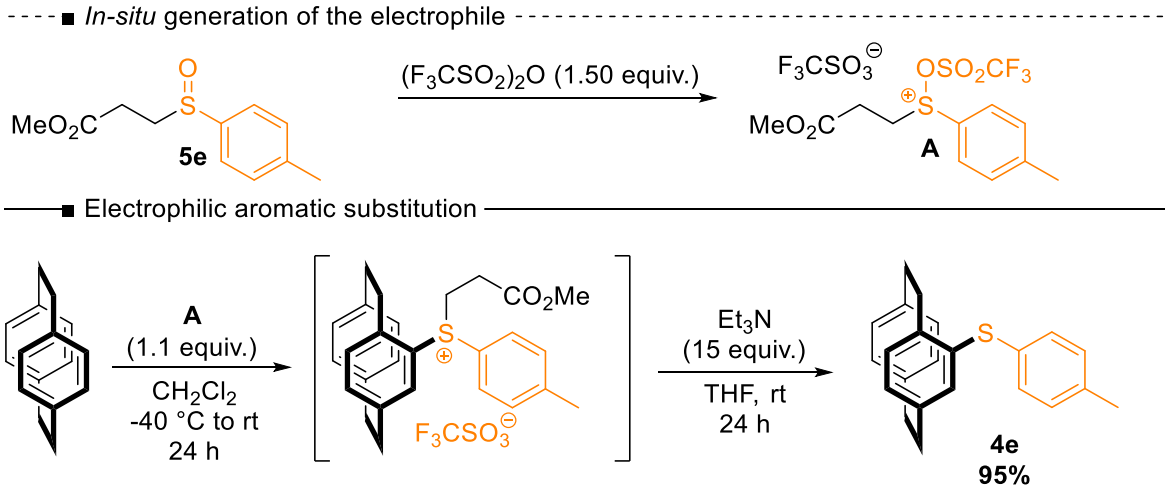
TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.13. White oil.

mp: 64–65 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.50–7.48 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.19 (ddd, *J* = 6.7, 8.5 and 13.5 Hz, 1H), 2.98–2.91 (m, 1H), 2.81 (ddd, *J* = 6.7, 8.4 and 17 Hz, 2H), 2.53 (ddd, *J* = 5.8, 8.6 and 17 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 171.7 (C=O), 141.7, 139.5, 130.0 (2C), 124.0 (2C), 52.1, 51.1, 26.0, 21.3.

4-*p*-Tolylsulfanyl[2.2]paracyclophane (4e)



Sulfinyl diester **5e** (500 mg, 2.2 mmol, 1.2 equiv.) was added to a solution of [2.2]paracyclophane (355 mg, 1.7 mmol, 1.0 equiv.) in dry CH_2Cl_2 (5 mL). The reaction mixture was cooled to –40 °C and triflic anhydride (420 µL, 2.6 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise, during which time a purple color appeared. After stirring the reaction mixture successively at –35 °C for 20 min, 0 °C for 30 min and room temperature for 24 h, the volatiles were removed under reduced pressure. The resulting black oil was then dissolved in THF (10 mL), and dry Et_3N (20.0 mL, 8.5 mmol, 15.0 equiv.) was added. The solution was stirred vigorously at room temperature for 24 h. After concentration under reduced pressure, CH_2Cl_2 (30 mL) was added and the resulting solution was washed successively with aqueous 1M HCl solution (30 mL), brine (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under vacuum. Purification of the crude product obtained by chromatography on silica gel (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1)

afforded the desired [2.2]PCP sulfanyl ester **4e** (533 mg, 16. mmol, 95% yield). The spectral data were identical to those previously reported by us.

CAS RN: 1289455-69-1

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.52. Yellow oil.

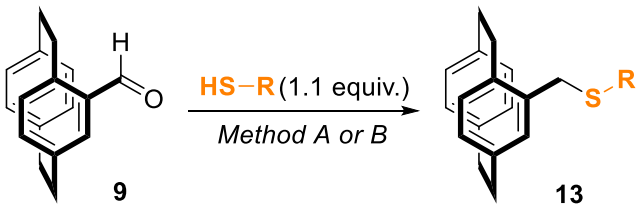
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15–7.12 (m, 2H), 7.09 (dd, *J* = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 7.06—7.05 (m, 2H), 6.54 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.50—6.46 (m, 3H), 6.39 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.39 (ddd, *J* = 2.3, 10.4 and 13.0, 1H), 3.27 (ddd, *J* = 5.8, 10.2 and 13.0, 1H), 3.09—3.00 (m, 4H), 2.90—2.83 (m, 1H), 2.75 (ddd, *J* = 5.8, 10.6 and 13.3, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 141.0, 140.7, 139.5, 139.2, 136.4, 135.1, 133.3, 132.8, 132.0, 131.9, 130.0 (2C), 129.8 (2C), 129.0, 35.3, 34.9, 34.4, 33.9, 21.0.

BENZYLIC SERIES

VI. Synthesis of sulfanyl [2.2]PCP precursors 13

General procedure F (Reductive sulfanylation)



Method A : $BF_3.OEt_2$ (1.1 equiv.), Et_3SiH (1.5 equiv.), CH_2Cl_2, rt, 3 h
Method B : $BH_3.THF$ (1.1 equiv.), TFA (15 equiv.), CH_2Cl_2, rt, 1 h

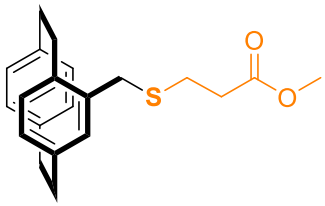
Method A:

The appropriate thiol (1.1 equiv.) was added to a solution of 1-([2.2]paracyclophan-4-yl)methanal **9** (1.0 equiv.) in CH_2Cl_2. The stirred mixture was then stirred and charged successively dropwise with $BF_3.OEt_2$ (1.1 equiv.) and Et_3SiH (1.5 equiv.). The reaction mixture was then stirred at room temperature for 3 h, after which a saturated aqueous $NaHCO_3$ solution (20 mL) was added. The mixture was then extracted with CH_2Cl_2 (20 mL), and the organic layer was washed with H_2O (20 mL). The collected aqueous layers were extracted with CH_2Cl_2 (2 × 20 mL). The organic fractions were combined, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. Purification of the residue by column chromatography on silica gel (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) afforded the desired [2.2]PCP sulfide **13**.

Method B:

The appropriate thiol (1.1 equiv.) was added to a solution of 1-([2.2]paracyclophan-4-yl)methanal **9** (1.0 equiv.) in CH_2Cl_2. The stirred mixture was then stirred and charged successively dropwise with trifluoroacetic acid (TFA) (15.6 equiv.) and BH_3.THF complex (1.1 equiv.). The reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 h. After addition of a saturated aqueous $NaHCO_3$ solution (20 mL), the reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 (20 mL), and the organic layer was washed with H_2O (20 mL). The collected aqueous layers were extracted with CH_2Cl_2 (2 × 20 mL). The organic fractions were combined, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. Purification of the residue by column chromatography on silica gel (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) afforded the desired [2.2]PCP sulfide **13**.

Methyl 3-{1-([2.2]paracyclophane-4-yl)methyl}sulfanyl propanoate (13b)[177]



According to the *general procedure F – method A*, the [2.2]PCP sulfanyl ester **13b** was obtained from the [2.2]PCP aldehyde **9** (1 g, 4.23 mmol, 1.0 equiv.), methyl 3-sulfanylpropanoate (559 mg, 4.65 mmol, 1.1 equiv.), $BF_3.OEt_2$ (661 mg, 4.65 mmol, 1.1 equiv.) and Et_3SiH (738 mg, 6.35 mmol, 1.5 equiv.) in CH_2Cl_2 (100 mL). 1.37 g, 4.02 mmol, 95% yield. The spectral data were identical to those previously reported by us.[15]

CAS RN: 2570948-69-3

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.39. White solid.

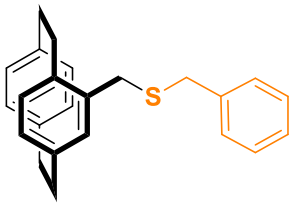
mp: 57–58 °C.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.66 (dd, *J* = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.50–6.45 (m, 3H), 6.42 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.67 (s), 3.44 (ddd, *J* = 2.0, 10.3 and 13.7 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.24 (ddd, *J* = 2.0, 11.1 and 13.3 Hz, 1H), 3.20–2.97 (m, 5H), 2.86 (ddd, *J* = 6.2, 10.8 and 13.8 Hz, 1H), 2.61–2.58 (m, 2H), 2.50–2.48 (m, 2H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 172.2, 139.8, 139.3, 139.1, 137.7, 137.0, 135.1, 134.9, 133.3, 133.1, 132.0, 131.5, 128.7, 51.6, 35.1, 35.0, 34.8, 34.3, 34.2, 33.2, 26.2.

[177] Deschamps, D.; Lohier, J.-F.; Richards, C. J.; Gaumont, A.-C.; Perrio, S. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 507−514.

4-(1-(Benzylsulfanyl)methyl) [2.2]paracyclophane (13c) (New)



According to the *general procedure F – method A*, the [2.2]PCP sulfanyl **13c** was obtained from the [2.2]PCP aldehyde **9** (200 mg, 0.85 mmol, 1.0 equiv.), benzylthiol (116 mg, 0.93 mmol, 1.1 equiv.), $BF_3.OEt_2$ (132 mg, 0.93 mmol, 1.1 equiv.) and Et_3SiH (148 mg, 1.26 mmol, 1.5 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL). 195 g, 0.57 mmol, 67% yield.

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.52. White oil.

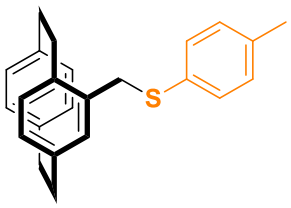
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33–7.24 (m, 3H), 7.15–7.14 (m, 2H), 6.61 (dd, *J* = 1.5 and 14.1 Hz, 2H), 6.55–6.48 (m, 2H), 6.48–6.41 (m, 3H), 4.05 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.09–3.01 (m, 2H), 3.06 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.86–2.74 (m, 3H), 2.65–2.63 (m, 2H), 2.77–2.22 (m, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 140.3, 139.3, 138.9, 138.2, 138.1, 137.4, 137.0, 135.0, 132.8, 132.5(3), 132.4(7), 132.1, 131.9, 131.2,129.2, 128.4, 127.2, 126.8, 36.1, 35.3, 35.0, 34.6, 34.4, 32.9.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3017, 2963, 2917, 2878, 1585, 1482, 1448.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{24}H_{24}S$ $[M+H]^+$: 345.52230, found 345.52234.

4-(1-(*p*-Tolylsulfanyl)methyl) [2.2]paracyclophane (13d) (New)



According to the *general procedure F – method B*, the [2.2]PCP sulfanyl **13d** was obtained from the [2.2]PCP aldehyde **9** (200 mg, 0.85 mmol, 1.0 equiv.), 3-methylthiophenol (116 mg, 0.93 mmol, 1.1 equiv.), borane tetrahydrofuran complex (13 mg, 0.93 mmol, 1.1 equiv.) and TFA (1.45 g, 12.7 mmol, 15 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL). 239 mg, 0.69 mmol, 82% yield.

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.65. White solid.

mp: 64–65 °C.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23–7.22 (m, 2H), 7.09–7.08 (m, 1H), 6.67 (dd, *J* = 1.7 and 7.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 1.7 and 7.8 Hz, 1H), 6.50–6.43 (m, 4H), 6.41–6.38 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.06 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.42 (ddd, *J* = 2.0, 10.4 and 13.7 Hz, 1H), 3.18–3.14 (m, 1H), 3.09–3.95 (m, 5H), 2.85 (ddd, *J* = 6.0, 10.9 and 13.8 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 139.9, 139.5, 1393, 137.9, 136.4, 136.3, 135.1, 134.9, 133.4, 133.2, 133.0(8), 133.0(7), 132.1, 131.8, 130.3, 129.5(3), 129.5(2), 128.8, 38.8, 35.2, 34.9, 34.3, 33.3, 21.0.

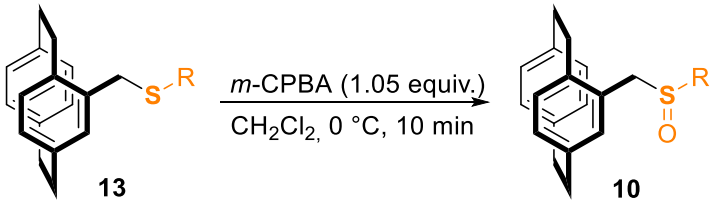
IR (neat, cm^{-1}) v: 3009, 2963, 2916, 2877, 1584, 1482, 1447.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{24}H_{24}S$ $[M+H]^+$: 345.52230, found 345.52236.

VII. Synthesis of sulfinyl [2.2]PCP precursors

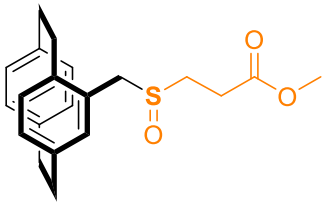
VII.1. By oxidation of [2.2]PCP sulfides

General procedure G (S–O bond formation)



[2.2]PCP sulfide **13** (1.0 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 and cooled to 0 °C. 3-Chloroperoxybenzoic acid (>70% pure, 1.05 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 and the solution was added portionwise. The mixture was stirred at 0 °C and the reaction was followed by TLC monitoring. After completion, an aqueous solution of saturated $NaHCO_3$ was added, and the mixture was stirred vigorously at room temperature for 30 min. The aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Purification by chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) afforded the desired [2.2]PCP sulfoxide **10**.

Methyl 3-{1-([2.2]paracyclophane-4-yl)methyl}sulfinyl propanoate (10b) (New)



According to the *general procedure G*, the [2.2]PCP sulfinyl ester **10b** was obtained as a mixture of two inseparable diastereoisomers (60:40 ratio), from the [2.2]PCP sulfanyl ester **13b** (500 mg, 1.47 mmol, 1.0 equiv.) and 3-chloroperoxybenzoic acid (>70% pure, 380 mg, 1.54 mmol, 1.05 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL). 435 mg, 1.22 mmol, 83% yield.

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.21. White solid.

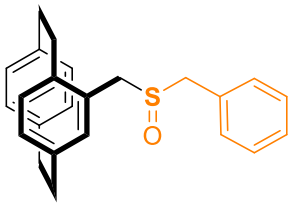
mp: 96–97 °C.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.63 (dt, *J* = 7.8 and 2.1 Hz, 1H), 6.57–6.48 (m, 4H), 6.44 (dd, *J* = 1.8 and 7.9 Hz, 0.4H, *minor*), 6.42 (dd, *J* = 1.8 and 7.9 Hz, 0.6H, *major*), 6.26–6.24 (m, 1H), 4.23 (d, *J* = 12.7 Hz, 0.6H, *major*), 4.04 (d, *J* = 12.9 Hz, 0.4H,*minor*), 3.83 (d, *J* = 12.9 Hz, 0.4H, *minor*), 3.66 (s, 1.4H, *minor*), 3.64 (s, 1.6H, *major*), 3.63 (d, *J* = 13.3 Hz, 0.6H, *major*), 3.45 (ddd, *J* = 2.0, 10.3 and 14.0 Hz, 0.6H, *major*), 3.41 (ddd, *J* = 1.9, 9.9 and 13.7 Hz, 0.4H, *minor*), 3.21–3.17 (m, 1.2H), 3.12–2.88 (m, 7H), 2.80–2.77 (m, 0.4H, *minor*), 2.70–2.60 (m, 3.2H), 2.57–2.53 (m, 0.6H, *major*).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 171.7(2), 172.6(9), 140.9, 140.4, 139.5(8), 139.5(6), 139.1(4), 139.0(7), 138.8, 138.7, 137.3, 136.6, 136.2, 135.7, 135.5, 133.5(2), 133.4(7), 133.3, 133.2, 132.8, 132.3, 132.0, 129.2, 129.1, 128.6, 128.3, 58.7, 57.0, 52.1(1), 52.0(9), 45.1, 44.9, 35.3, 35.2, 34.9(1), 34.8(9), 34.4, 34.1, 33.9, 33.5, 26.9, 26.4.

HRMS (ES, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{21}H_{24}O_3SNa$ $[M+Na]^+$: 379.1344, found 379.1345.

4-(1-(Benzylsulfinyl)methyl) [2.2]paracyclophane (10c) (New)



According to the *general procedure G*, the [2.2]PCP sulfoxide **10c** was obtained as a mixture of two inseparable diastereoisomers (50:50 ratio), from the [2.2]PCP sulfide **13c** (100 mg, 0.29 mmol, 1.0 equiv.) and *m*-CPBA (>70% pure, 75 mg, 0.30 mmol, 1.05 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL). 104 mg, 0.29 mmol, 99% yield.

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.37. White solid.

mp: 112–113 °C.

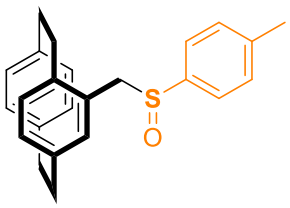
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30–7.21 (m, 3H), 7.17–7.12 (m, 2H), 6.66 (dd, *J* = 2.2 and 7.9 Hz, 1H), 6.54–6.46 (m, 4H), 6.41 (dd, *J* = 1.9 and 8.0 Hz, 1H), 6.30–6.27 (m, 1H), 4.27 (d, *J* = 12.1 Hz, 0.5H), 4.04 (d, *J* = 12.4 Hz, 0.5H), 3.86 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.5H), 3.49 (ddd, *J* = 2.2, 10.4 and 14.1 Hz, 0.5H), 3.15 (ddd, *J* = 2.2, 11.0 and 13.4 Hz, 0.5H), 3.13–3.05 (m, 2.5H), 2.98–2.82 (m, 4H), 2.62–2.56 (m, 0.5H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 140.3, 139.4, 139.3, 138.6, 136.4, 133.2, 132.0, 131.1 (2C), 131.0, 129.9 (2C), 129.8, 129.7, 129.5, 129.2, 128.2, 128.0, 36.4, 35.6, 35.2, 32.7.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3018, 2956, 2910, 2855, 1596, 1491, 1448, 1053.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. calcd. for $C_{24}H_{25}OS$ $[M+H]^+$: 360.1507, found 360.1508.

4-(1-(*p*-Tolylsulfinyl)methyl) [2.2]paracyclophane (10d) (New)



According to the *general procedure G*, the [2.2]PCP sulfoxide **10d** was obtained as a mixture of two inseparable diastereoisomers (50:50 ratio), from the [2.2]PCP sulfide **13d** (100 mg, 0.29 mmol, 1.0 equiv.) and *m*-CPBA (>70% pure, 75 mg, 0.30 mmol, 1.05 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL). 26 mg, 0.07 mmol, 25% yield.

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.46. White solid.

mp: 86–87 °C.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22–7.21 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.07–7.06 (m 1H), 6.56 (dd, *J* = 1.5 and 7.8 Hz, 0.5H), 6.53 (dd, *J* = 1.9 and 7.8 Hz, 0.5H), 6.50–6.45 (m, 3H), 6.41–6.38 (m, 1.5H), 6.31 (dd, *J* = 1.5 and 7.8 Hz, 0.5H), 6.22 (d, *J* = 1.6 Hz, 0.5 H), 5.70 (s, 0.5H), 4.31 (d, *J* = 12.2 Hz, 0.5H), 3.99 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.5H), 3.89 (d, *J* = 12.4 Hz, 0.5H), 3.57 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.5H), 3.45 (ddd, *J* = 2.1, 10.3 and 14.0 Hz, 0.5H), 3.17 (ddd, *J* = 2.1, 11.1 and 13.3 Hz, 0.5H), 3.09–3.02 (m, 2.5H), 3.00–2.94 (m, 2H), 2.89–2.80 (m, 2H), 2.58–2.54 (m, 0.5H), 2.38 (s, 1.5H), 2.33 (s, 1.5H).

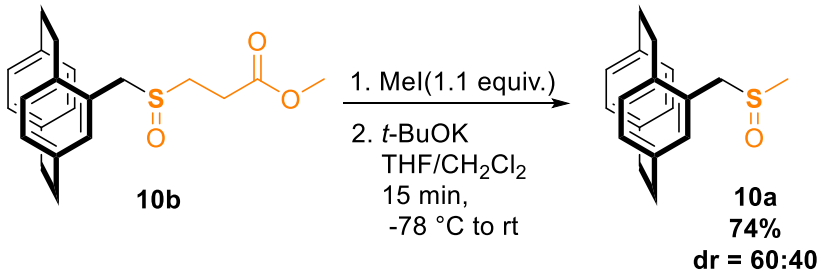
^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 142.0, 141.6, 140.5(7), 140.5(6), 139.8, 139.6, 139.3 (2C), 139.1, 138.8, 138.7, 134.4, 134.1, 131.8, 131.6, 131.5, 131.5, 130.6, 130.2, 129.9 (2C), 129.8(4), 129.7(8), 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 128.8 (2C), 128.0(0), 127.9(7), 125.9, 124.9 (2C), 124.1, 60.7, 60.2, 36.1, 35.9, 35.6, 35.2, 35.1, 34.7, 32.3, 32.0, 21.3, 20.5.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3009, 2963, 2916, 2877, 1584, 1482, 1447, 1012.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{24}H_{25}OS$ $[M+H]^+$: 360.1507, found 360.1507.

VII.2. By trapping reaction of sulfenate

4-(1-(methylsulfanyl)methyl) [2.2]paracyclophane (10a) (New)



A solution of [2.2]PCP sulfinyl ester **10b** (200 mg, 0.56 mmol, 1 equiv.) and iodomethane (88 mg, 0.62 mmol, 1.1 equiv.) in dry CH_2Cl_2 (5 mL) was cooled to –78 °C. *t*-BuOK (1M solution in THF, 69 mg, 0.62 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise. After stirring for 30 min at –78 °C, H_2O was added, and the aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2 (10 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The residue was then purified by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to afford the anticipated [2.2]PCP sulfoxide **1**, as a mixture (60:40) of inseparable diastereoisomers (118 mg, 0.42 mmol, 74% yield).

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.18. White solid.

mp: 101–102 °C.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.64–6.62 (m, 1H); 6.55–6.47 (m, 4H), 6.44 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 0.4H, *minor*), 6.42 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 0.6H, *major*), 6.23–6.22 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.6H, *major*),

3.99 (d, *J* = 12.7 Hz, 0.4H, *minor*), 3.83 (d, *J* = 12.7 Hz, 0.4H, *minor*), 3.54 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.6H, *major*), 3.44–3.40 (m, 1H), 3.21–3.16 (m, 1H), 3.11–3.04 (m, 3.2H), 3.01–2.94 (m, 1.8H), 2.91–2.86 (m, 1H), 2.31 (s, 1.4H, *minor*), 2.22 (s, 1.6H, *major*).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 140.8, 140.3, 139.4(7), 139.4(6), 139.1, 139.0, 138.7, 138.6, 136.6, 136.2, 135.6, 133.5, 133.4, 133.2(2), 133,1(5), 133.1, 132.6,132.2, 131.9, 129.3, 129.1, 128.8, 128.7, 60.7, 58.5, 37.3, 36.9, 35.14, 34.8, 34.0, 33.4.

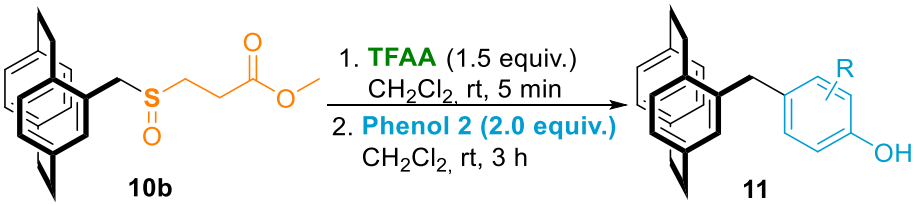
IR (neat, cm^{-1}) v: 3009, 2927, 2841, 1584, 1490, 1425, 1012.

HRMS (ES, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{18}H_{21}OS$ $[M+H]^+$: 284.1133, Found: 284.1129.

VIII. Metal-free arylation of nucleophilic derivatives

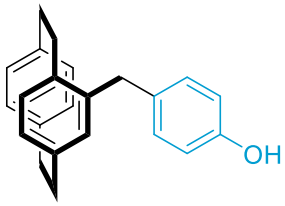
VIII.1. Phenol derivatives

General procedure H (arylation)



The [2.2]PCP sulfoxide **10b** (1 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (3 mL) and trifluoroacetic anhydride (TFAA, 1.5 equiv.) was added slowly dropwise. The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 min. The phenol **2** (2 equiv.) was then added all at once. The mixture was stirred for 3 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was directly purified (without concentration) by column flash chromatography on silica gel (gradient from: *n*-pentane/CH_2Cl_2, 95:5 to CH_2Cl_2), to afford the desired arylated [2.2]PCP **11**.

4-(1-[2.2]Paracyclophan-4-ylmethyl)phenol (11a) (New)



According to the *general procedure H*, the arylated [2.2]PCP **11a** was obtained from the [2.2]PCP sulfinyl ester **10b** (50 mg, 0.14 mmol, 1 equiv.), TFAA (44 mg, 0.21 mmol, 1.5 equiv.) and phenol **2a** (26 mg, 0.28 mmol, 2 equiv.) in CH_2Cl_2 (3 mL). 43 mg, 0.14 mmol, 97% yield.

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.26. White solid.

mp: 104–105 °C.

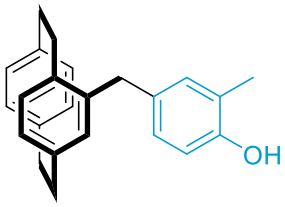
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.96–6.95 (m, 2H), 6.83 (dd, *J* = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.71–6.70 (m, 2H), 6.55 (dd, *J* =1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.45–6.41 (m, 3H), 6.03 (s, 1H), 4.85 (s, $1H_{OH}$), 3.90 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* =, 15.6 Hz, 1H), 3.32(ddd, *J* = 2.1, 10.2 and 13.6 Hz, 1H), 3.16 (ddd, *J* = 2.0, 11.0 and 13.2 Hz, 1H), 3.10–3.01 (m, 4H), 2.94–2.89 (m, 2H), 2.79 (ddd, *J* = 6.4, 10.9 and 13.8 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 153.7, 140.4, 139.8, 138.5, 139.4, 137.8, 135.0, 134.8, 133.3, 133.2, 132.7, 132.1, 130.6, 130.0, 128.4, 115.2, 39.3, 35.28, 34.97, 34.13, 33.5.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3448, 3012, 2969, 2955, 2927, 2855, 1599, 1495.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{23}H_{22}O$ $[M+H]^+$: 314.1671, found 314.1674.

2-Methyl-4-(1-[2.2]paracyclophan-4-ylmethyl)phenol (11b) (New)



According to the *general procedure H*, the arylated [2.2]PCP **11b** was obtained from the [2.2]PCP sulfinyl ester **10b** (50 mg, 0.14 mmol, 1 equiv.), TFAA (44 mg, 0.21 mmol, 1.5 equiv.) and 2-methylphenol **2b** (30 mg, 0.28 mmol, 2.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (3 mL). 39 mg, 0.12 mmol, 85% yield.

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.25. Colourless oil.

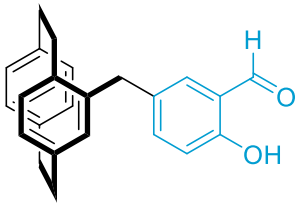
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.00–6.98 (m, 2H), 6.91 (dd, *J* = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.79 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.51–6.48 (m, 2H), 6.46 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.59 (s, $1H_{OH}$), 3.97 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.40 (ddd, *J* = 2.1, 10.1 and 13.6 Hz, 1H), 3.17 (ddd, *J* = 2.1, 10.9 and 13.2 Hz, 1H), 3.12–3.02 (, 4H), 3.92–2.87 (m, 1H), 2.81 (ddd, *J* = 6.3, 10.7 and 13.7 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 155.4, 139.1, 140.9, 140.1, 138.5, 135.0, 131.9, 133.7, 130.4, 128.9, 131.0, 130.6, 130.3, 128.0, 126.6, 127.8, 122.5, 117.3, 40.7, 37.0, 34.4, 35.9, 33.3, 15.2.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3448, 3008, 2969, 2955, 2927, 2924, 2836, 1585, 1498.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{24}H_{25}O$ $[M+H]^+$: 329.1412, found 329.1414.

2-Hydroxy-5-([2.2]paracyclophan-4-ylmethyl)benzaldehyde (11c) (New)



According to the *general procedure H*, the arylated [2.2]PCP **11c** was obtained from the [2.2]PCP sulfinyl ester **10b** (50 mg, 0.14 mmol, 1 equiv.), TFAA (44 mg, 0.21 mmol, 1.5 equiv.) and 2-hydroxybenzaldehyde **2c** (34 mg, 0.28 mmol, 2.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (3 mL). 46 mg, 0.13 mmol, 95% yield.

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.17. Yellow film.

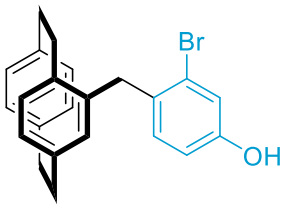
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 10.86 (s, $1H_{OH}$), 9.77 (s, 1H), 7.28 (dd, *J* = 2.3 and 8.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.51–6.48 (m, 3H), 6.43 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.95 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.28 (ddd, *J* = 2.0, 10.3 and 13.5 Hz, 1H), 3.21–3.16 (m, 2H), 3.10–3.02 (m, 5H), 2.95–2.92 (m, 2H), 2.81 (ddd, *J* = 6.2, 10.8 and 13.7 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 196.6, 159.9, 140.2, 139.6, 139.4, 139.3, 137.9, 137.7, 135.1, 135.1, 133.4, 133.3, 133.2, 132.2, 132.1, 131.0, 128.4, 120.4, 117.5, 39.1, 35.3, 35.0, 34.2, 33.6.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3457, 3014, 2975, 2956, 2924, 2836, 1698, 1585, 1496.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{24}H_{23}O_2$ $[M+H]^+$: 343.1671, found 343.1673.

3-Bromo-4-(1-[2.2]paracyclophan-4-ylmethyl)phenol (11d) (New)



According to the *general procedure H*, the arylated [2.2]PCP **11d** was obtained from the [2.2]PCP sulfinyl ester **10b** (50 mg, 0.14 mmol, 1 equiv.), TFAA (44 mg, 0.21 mmol, 1.5 equiv.) and 3-bromophenol **2c** (49 mg, 0.28 mmol, 2.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (3 mL). 33 mg, 0.08 mmol, 60% yield.

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.27. White solid.

mp: 145–146 °C.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.70 (dd, *J* = 1.7 and 7.8 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.63–6.58 (m, 4H), 6.52 (dd, *J* = 1.6 and 7.8 Hz, 2H), 6.45 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 5.15 (s, $1H_{OH}$), 4.39 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.51–5.47 (m, 1H), 323–3.18 (m, 1H), 3.13–2.97 (m, 4H), 2.67–2.62 (m, 2H).

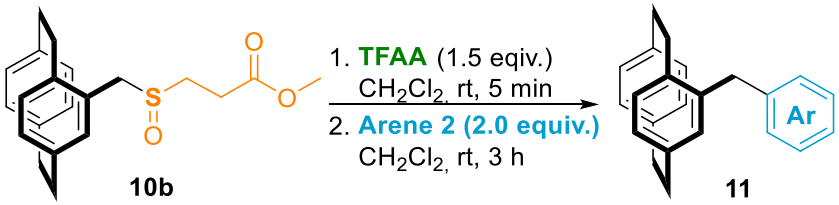
^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 157.3, 139.6, 141.1, 138.4, 138.0, 135.3, 133.6, 130.4, 131.3, 128.9, 130.5, 128.8, 129.3, 128.4, 126.2, 124.5, 121.4, 119.4, 42.8, 35.4, 36.8, 36.2, 33.5.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3465, 3002, 2969, 2956, 2923, 2838, 1585, 1496, 610.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{23}H_{22}BrO$ $[M+H]^+$ with ^{79}Br isotope: 394.3223, found 394.3225.

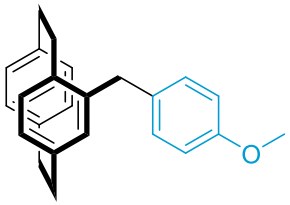
VIII.2. Arene derivatives

General procedure I (arylation)



The [2.2]PCP sulfoxide **10b** (1 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (3 mL) and trifluoroacetic anhydride (TFAA, 1.5 equiv.) was added slowly dropwise. The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 min. Arene **2** (2 equiv.) was then added all at once. The mixture was stirred for 3 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was directly purified (without concentration) by column flash chromatography on silica gel (gradient from: *n*-pentane/CH_2Cl_2, 95:5 to CH_2Cl_2), to afford the desired arylated [2.2]PCP **11**.

1-(4-Methoxybenzyl)[2.2]paracyclophane (11g) (New)



According to the *general procedure I*, the arylated [2.2]PCP **11g** was obtained from the [2.2]PCP sulfinyl ester **10b** (50 mg, 0.14 mmol, 1 equiv.), TFAA (44 mg, 0.21 mmol, 1.5 equiv.) and anisole **2g** (30 mg, 0.28 mmol, 2.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (3 mL). 28 mg, 0.08 mmol, 60% yield.

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.38. Yellow solid.

mp: 131–132 °C.

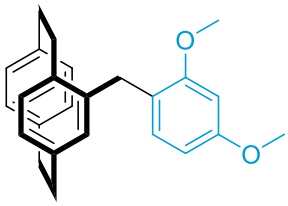
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.01–6.99 (m, 2H), 6.83 (dd, *J* = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.79–6.77 (m, 2H), 6.55 (dd, *J* = 2.8 and 6.8 Hz, 1H), 6.50–6.48 (m, 1H), 6.45–6.41 (m, 3H), 6.03 (s, 1H), 3.91 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.57 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.33 (ddd, *J* = 2.1, 10.2 and 13.6 Hz, 1H), 3.18–3.14 (m, 1H), 3.10–3.02 (m, 4H), 2.93–2.88 (m, 1H), 2.79 (ddd, *J* = 6.2, 10.7 and 13.6 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 139.8, 139.5, 139.4, 137.9, 135.0, 134.8, 133.3, 133.2(4), 133.2(1), 133.0, 132.6, 132.1, 130.5, 129.8 (2C), 128.4, 113.7 (2C), 55.2, 39.3, 35.3, 35.0, 34.1, 33.6.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3002, 3000, 2987, 2969, 2956, 2927, 2838, 1586, 1489.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{24}H_{24}O$ $[M+H]^+$: 328.1827, found 328.1817.

1-(2-4-Dimethoxybenzyl)[2.2]paracyclophane (11h) (New)



According to the *general procedure I*, the arylated [2.2]PCP **11h** was obtained from the [2.2]PCP sulfinyl ester **10b** (50 mg, 0.14 mmol, 1 equiv.), TFAA (44 mg, 0.21 mmol, 1.5 equiv.) and 1,3-dimethoxybenzene **2h** (39 mg, 0.28 mmol, 2.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (3 mL). 30 mg, 0.08 mmol, 60% yield.

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.24. Yellow oil.

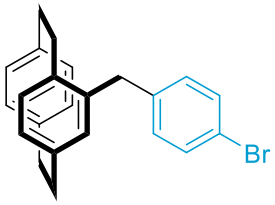
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.13–7.11 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.86 (dd, *J* = 1.5 and 7.3 Hz, 1H), 6.74–6.70 (m, 3H), 4.44 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.29 (ddd, *J* = 2.2, 10.3 and 13.7 Hz, 1H), 3.21–3.12 (m, 1H), 2.94–2.32 (m, 6H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 160.9, 158.5, 140.3, 139.8, 139.4(5), 139.4(1), 134.2, 132.7, 131.4, 129.8(4) (2C), 129.8(0) (2C), 129.7, 127.3, 125.0, 106.9, 99.3, 56.8, 56.0, 36.4, 35.6, 35.2, 33.4, 32.7.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3006, 3002, 2985, 2969, 2958, 2929, 2830, 1591, 1488.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{25}H_{27}O_2$ $[M+H]^+$: 358.1672, found 358.1673.

1-(4-Bromobenzyl)[2.2]paracyclophane (11i) (New)



According to the *general procedure I*, the arylated [2.2]PCP **11i** was obtained from the [2.2]PCP sulfinyl ester **10b** (50 mg, 0.14 mmol, 1 equiv.), TFAA (44 mg, 0.21 mmol, 1.5 equiv.) and bromobenzene **2i** (30 mg, 0.28 mmol, 2.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (3 mL). 5 mg, 0.01 mmol, 9% yield.

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.50. White solid.

mp: 146–147 °C.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.06–6.98 (m, 2H), 6.85 (dd, *J* = 2.0 and 7.9 Hz, 1H), 6.75–6.72 (m, 2H), 6.58 (dd, *J* = 2.7 and 6.7 Hz, 1H), 6.47–6.43 (m, 1H), 6.42–6.38 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 3.96 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.29 (ddd, *J* = 2.3, 10.3 and 13.8 Hz, 1H), 3.22–3.13 (m, 1H), 3.15–3.06 (m, 4H), 2.97–2.92 (m, 1H), 2.82 (ddd, *J* = 6.4, 10.8 and 13.5 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 140.6, 139.7, 139.5, 137.9, 135.0, 134.9, 133.7, 133.3, 133.2, 133.0, 132.5, 131.8, 130.6, 129.6 (2C), 128.4, 113.8 (2C), 39.4, 35.8, 35.2, 34.2, 33.4.

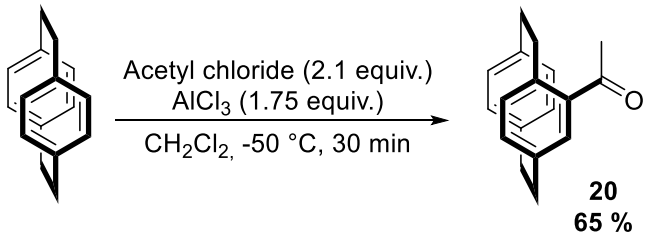
IR (neat, cm^{-1}) v: 3006, 2985, 2969, 2935, 2830, 1591, 1488, 545.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{23}H_{22}Br$ $[M+H]^+$ with ^{79}Br isotope: 378.0912, found 378.0913.

IX. Diastereoisomeric series

IX.1. [2.2]PCP precursors synthesis

1-([2.2]Paracyclophan-4-yl)ethan-2-one (20)



A solution of [2.2]paracyclophane (3.0 g, 14.4 mmol, 1 equiv.) in dry CH_2Cl_2 (20 mL) was cooled to –50 °C. A solution of acetyl chloride (2.2 mL, 30.2 mmol, 2.1 equiv.) and $AlCl_3$ (3.4 g, 25.2 mmol, 1.75 equiv.) was added dropwise. After stirring at –50 °C for 15 min, the reaction mixture was allowed to warm to –20 °C and stirred at this temperature for an additional 15 min. The resulting mixture was poured into an aqueous 6M HCl solution (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 × 30 mL). The organic fractions were combined, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to dryness. The resulting crude product was then purified by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to afford the expected [2.2]PCP ketone **20** (2.3 g, 9.3 mmol, 65%). The analytical data were in agreement with those reported in the literature.[178]

CAS RN: 10029-00-2

TLC (CH_2Cl_2) *Rf* = 0.64. White solid.

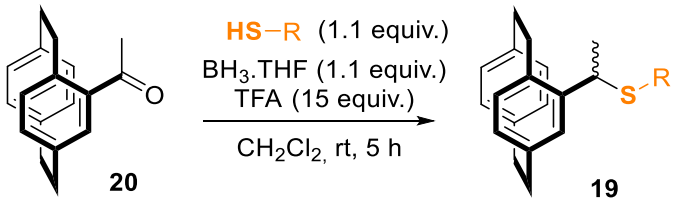
mp: 101–102 °C.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 1.7 and 7.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 1.9 and 7.9 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 1.9 and 7.9 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 1.7 and 7.6 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 1.8 and 7.7 Hz, 1H), 3.99 (ddd, *J* = 3.1, 8.6 and 12.0 Hz, 1H), 3.22–3.14 (m, 4H), 3.05–3.00 (m, 2H), 2.87–2.82 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 200.1, 141.4, 140.1, 139.6, 139.0, 137.7, 136.3, 136.2, 134.1, 132.9, 132.7, 131.9, 131.0, 35.9, 35.0(4), 35.0(0), 34.8, 28.6.

[178] Frank, D.; Nieger, M.; Friedmann, C.; Lahann, J.; Bräse, S. *Isr. J. Chem.*, **2012**, *52*, 143-148.

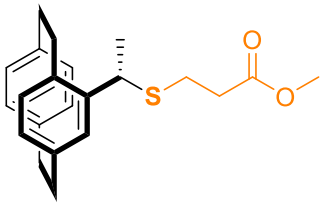
General procedure J (reductive sulfanylation)



The appropriate thiol (1.1 equiv.) was added to a solution of acetyl [2.2]PCP **20** (1.0 equiv.) in CH_2Cl_2. The stirred mixture was then charged dropwise successively with triflic acid (TFA, 15.6 equiv.) and BH_3.THF (1.1 equiv.).The reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 h. After addition of an aqueous saturated $NaHCO_3$ solution (20 mL) and extraction with CH_2Cl_2 (20 mL), the organic layer was washed with H_2O (20 mL). The collected aqueous layers were extracted with CH_2Cl_2 (2 × 20 mL). The organic fractions were combined, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. Purification of the residue by column chromatography on silica gel (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) afforded the desired [2.2]PCP sulfide **19**.

Methyl 3-{1-([2.2]paracyclophan-4-yl)ethyl}sulfanyl propanoate (19a) (New)

According to the *general procedure J*, the [2.2]PCP sulfide **19a** was obtained as a mixture of two daistereoisomers (60: 40 ratio), from the [2.2]PCP ketone **20** (500 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv.), methyl 3-sulfanylpropanoate (264 mg, 2.2 mmol, 1.1 equiv.), BH_3.THF (30 mg, 2.2 mmol, 1.1 equiv.) and TFA (1.14 g, 30.0 mmol, 15 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL). 602 mg, 1.7 mmol, 85% yield. Separation of the two diastereoisomers was achieved by column chromatography on silica gel.



(R_P, *S*)* – 19a (Major)

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.15. White solid.

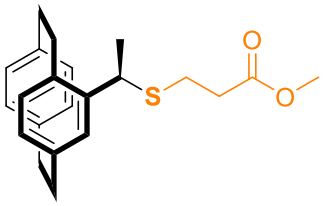
mp: 125–126 °C.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.54–6.50 (m, 3H), 6.45 (s, 2H), 6.40 (d, *J* = 7.5Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.04 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.56 (ddd, *J* = 2.2, 10.7 and 12.4 Hz, 1H), 3.19 (ddd, *J* = 1.9, 11.0 and 13.1 Hz, 1H), 3.13–2.96 (m, 5H), 2.90 (ddd, *J* = 6.3, 11.0 and 13.7 Hz, 1H), 2.64–2.61 (m, 1H), 2.52–2.48 (m, 1H), 2.37 (dt, *J* = 2.1 and 7.1 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 172.5, 140.1, 140.0, 139.5, 139.4, 137.8, 135.4, 133.5, 132.9, 132.0, 131.8, 129.9, 129.8, 51.7, 39.7, 35.3, 35.2, 34.7, 34.6, 33.6, 24.8.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3002, 3000, 2987, 2927, 2848, 1736, 1560, 1440, 1356, 1235.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{22}H_{27}O_2S$ $[M+H]^+$: 355.1436, found 355.1436.



(R_P, *R*)* – 19a (Minor)

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) *Rf* = 0.18. White solid.

mp: 135–136 °C.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 6.83 (dd, *J* = 1.6 and 8.0 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 2H), 6.49 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.07 (q, *J* = 6.7Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.36 (ddd, *J* = 3.6, 9.0 and 12.6 Hz, 1H), 3.21–2.88 (m, 7H), 2.87–2.83 (m, 2H), 2.80 (t, *J* = 7.2. Hz, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 171.3, 139.0, 139.1, 139.5, 139.7, 139.7, 134.6, 132.8, 133.5, 131.7, 131.5, 128.1, 129.3, 51.3, 39.9, 34.8, 35.1, 34.6, 34.1, 34.4, 18.5.

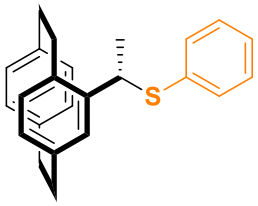
IR (neat, cm^{-1}) v: 3002, 3000, 2987, 2927, 2848, 1736, 1560, 1440, 1356, 1235.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{22}H_{27}O_2S$ $[M+H]^+$: 355.1436, found 355.1436.

4-[1'-(Phenylsulfanyl)ethyl]-[2.2]paracyclophane (19b) [15]

According to the *general procedure J,* the [2.2]PCP sulfide **19b** was obtained as a mixture of two diastereoisomers (96: 4 ratio), from the [2.2]PCP ketone **20** (263 mg, 1.05 mmol, 1.0 equiv.), thiophenol (127 mg, 1.16 mmol, 1.1 equiv.), BH_3.THF (16 mg, 1.16 mmol, 1.1 equiv.) and TFA (600 mg, 5.27 mmol, 15 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL). 275 mg, 0.80 mmol, 73% yield. Separation of the two diastereoisomers was achieved by column chromatography on silica gel.

CAS RN: 2572501-59-6



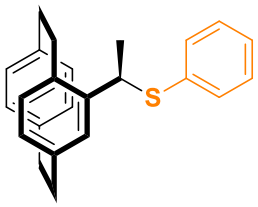
(R_P, *S*)* – 19b (Major)

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) *Rf* = 0.23. White solid.

mp: 111–112 °C.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.30 (m, 2H), 7.30–7.25 (m, 3H), 6.54–6.50 (m, 3H), 6.49–6.46 (m, 2H), 6.40–6.35 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.33 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.65 (ddd, *J* = 1.9, 10.1 and 13.6 Hz, 1H), 3.26–3.18 (m, 1H), 3.13–2.94 (m, 5H), 2.91 (ddd, *J* = 6.1, 10.9 and 13.6 Hz, 1H), 1.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 140.0, 139.7(2), 139.6(8), 139.5, 138.3, 135.4, 134.8, 133.8, 133.6, 133.1, 132.1, 132.0, 130.4, 129.6, 128.8, 127.5, 44.5, 35.4, 35.2, 34.7, 33.9, 19.0.



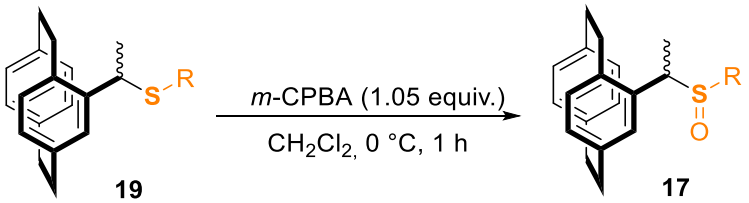
(R_P, *R*)* – 19b (Minor)

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.35. White oil.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67–7.63 (m, 2H), 7.44–7.39 (m, 2H), 7.34–7.30 (m, 1H), 6.91–6.86 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.60–6.58 (m, 2H), 6.46–6.42 (m, 1H), 6.42–6.38 (m, 2H), 4.46 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.42 (ddd, *J* = 3.7, 9.3 and 13.2 Hz, 1H), 3.22–3.10 (m, 4H), 3.07–2.92 (m, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

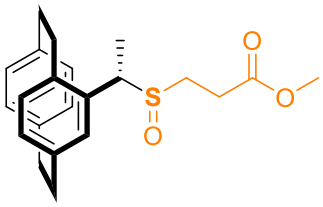
^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 141.1, 140.6, 139.6, 139.2, 136.4, 136.2, 135.5, 133.3, 132.8, 132.5, 132.4(2), 132.3(8), 132.2, 130.1, 129.2, 127.3, 45.0, 35.5, 35.3, 35.2, 33.1, 25.3.

General procedure K (S–O bond formation)



[2.2]PCP sulfide **19** (1.0 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 and cooled to 0 °C. 3-Chloroperoxybenzoic acid (*m*-CPBA, >70% pure, 1.05 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 and the solution was added in portions. The reaction mixture was stirred at 0 °C and the reaction progress was followed by TLC monitoring. After completion, an aqueous solution of saturated $NaHCO_3$ was added, and the mixture was stirred vigorously at room temperature for 30 min. The aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Purification of the residue by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) afforded the desired [2.2]PCP sulfoxide **17**, as a mixture of two diastereosiomers (epimers on the stereogenic sulfur center).

(R_P, *S, SR*)* Methyl 3-{1-([2.2]paracyclophan-4-yl)ethyl}sulfanyl propanoate (17a) (New)



According to the *general procedure K*, the [2.2]PCP sulfinyl ester **17a** was obtained as a mixture of two inseparable epimers (60:40 ratio), from the [2.2]PCP sulfanyl ester **19a** (100 mg, 0.28 mmol, 1.0 equiv.) and *m*-CPBA (>70% pure, 73 mg, 0.30 mmol, 1.05 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL). 94 mg, 0.25 mmol, 90% yield.

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.26. White solid.

mp: 138–139 °C.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.69–6.54 (m, 5H), 6.48–6.42 (m, 2H), 4.50 (q, *J* = 7.3 Hz, 0.4H, *minor*), 4.00 (q, *J* = 7.0 Hz, 0.6H, *major*), 3.74 (ddd, *J* = 2.3, 10.6 and 12.5 Hz, 0.4H, *minor*), 3.55 (ddd, *J* = 2.1, 10.8

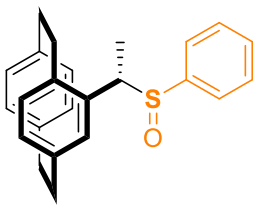
and 12.3 Hz, 0.6H, *major*), 3.28–3.18 (m, 1H), 3.15–2.88 (m, 6H), 2.68–2.50 (m, 4H), 1.79 (d, *J* = 6.7 Hz, 1.2H, *minor*), 1.64 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.8H, *major*).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 172.5, 171.9, 141.0, 140.1, 140.0, 139.6, 139.5, 139.4, 138.7, 138.3, 137.8, 136.6, 135.4, 134.3, 133.8, 133.5, 132.9, 132.7, 132.0, 131.8, 131.5, 129.9, 129.8, 129.2, 128.9, 52.3, 51.7, 40.5, 39.7, 36.1, 35.3, 35.2, 34.7, 34.6, 34.3, 33.8, 33.6, 32.7, 25.5, 24.8.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3006, 3004, 2985, 2927, 2851, 1730, 1568, 1442, 1356, 1234, 1075.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{22}H_{26}NaO_3S$ $[M+Na]^+$: 393.2654, found 393.2652.

(R_P, *S, SR*)* 4-[1'-(Phenylsulfinyl)ethyl]-[2.2]paracyclophane (17b) (New)



According to the *general procedure K*, the phenylsulfinyl [2.2]PCP sulfinyl **17b** was obtained as a mixture of two inseparable epimers (56:44 ratio), from the [2.2]PCP sulfide **19b** (100 mg, 0.29 mmol, 1.0 equiv.) and *m*-CPBA (>70% pure, 75 mg, 0.30 mmol, 1.05 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL). 92 mg, 0.25 mmol, 88% yield.

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.13. White solid.

mp: 124–125 °C.

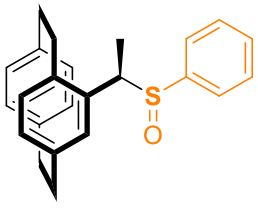
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40–7.33 (m, 5H), 6.57–6.48 (m, 3H), 6.52–6.44 (m, 2H), 6.43–6.31 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.47 (q, *J* =7.2 Hz, 0.44H, *minor*), 4.04 (q, *J* = 7.1 Hz, 0.56H, *major*), 3.69 (ddd, *J* = 2.0, 10.0 and 13.7 Hz, 1H), 3.30–3.14 (m, 1H), 3.16–2.90 (m, 3H), 2.95 (ddd, *J* = 6.2, 11.0 and 13.5 Hz, 1H), 2.68 (ddd, *J* = 6.3, 10.7 and 14.2 Hz, 0.88H, *minor*), 2.63 (ddd, *J* = 6.2, 10.7 and 14.1 HZ, 1.12H, *major*), 1.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 1.32H, *minor*), 1.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 1.68H, *major*).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 140.8, 140.2, 140.0, 139.7(2), 139.6(8), 139.5, 139.3, 138.7, 138.3, 138.2, 136.6, 135.4, 134.8, 134.6, 134.2, 133.8(4), 133.8(1), 133.6, 133.2, 131.8, 133.1, 132.1, 132.0, 131.1, 130.6, 130.4, 129.9, 129.6, 129.1, 128.8, 127.8, 127.5, 44.5, 44.0, 36.1, 35.4, 35.2, 34.9, 34.7, 34.2, 33.9, 33.1, 19.9, 19.0.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3018, 2968, 2957, 2956, 2910, 2855, 1596, 1491, 1448, 1041.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{24}H_{25}OS$ $[M+H]^+$: 360.1125, found 360.1127.

(R_P, *R, SR*)* 4-[1'-(Phenylsulfinyl)ethyl]-[2.2]paracyclophane (17b) (New)



According to the *general procedure K*, the phenylsulfinyl [2.2]PCP **17b** was obtained as a mixture of two inseparable epimers (98:2 ratio), from the [2.2]PCP sulfide**19b** (100 mg, 0.29 mmol, 1.0 equiv.) and *m*-CPBA (>70% pure, 75 mg, 0.30 mmol, 1.05 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL). 52 mg, 0.15 mmol, 50% yield.

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.24. White solid.

mp: 124–125 °C.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70–7.62 (m, 2H), 7.45–7.37 (m, 2H), 7.36–7.28 (m, 1H), 6.92–6.83 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.62–6.55 (m, 2H), 6.47–6.40 (m, 1H), 6.44–6.36 (m, 2H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 0.98 H), 3.71 (q, *J* = 7.2 Hz, 0.02 H), 3.42 (ddd, *J* = 3.8, 9.2 and 13.4 Hz, 1H), 3.24–3.08 (m, 4H), 3.09–2.88 (m, 3H), 1.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 2.94H), 1.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 0.06H).

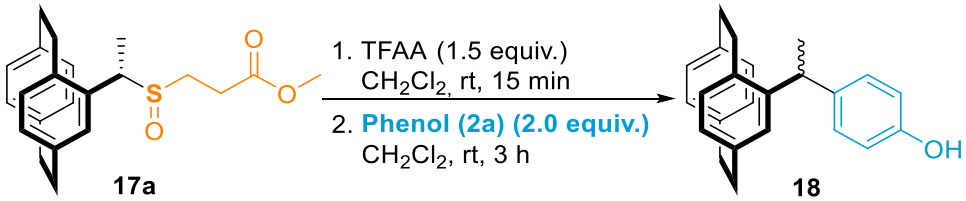
^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 142.0, 141.7, 141.1, 140.8, 140.6, 139.6, 139.3, 139.2, 137.1, 136.5, 136.4, 136.2, 136.0, 135.5, 133.9, 133.3, 133.1, 132.9, 132.8, 132.8, 132.5, 132.4(2), 132.3(8), 132.2, 132.0, 131.4, 130.7, 130.1, 129.5, 129.2, 128.4, 127.3, 45.0, 44.3, 36.3, 35.9, 35.5, 35.3, 35.2, 34.8, 33.4, 33.1, 26.0, 25.3.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3018, 2968, 2957, 2956, 2910, 2855, 1596, 1491, 1448, 1041.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{24}H_{25}OS$ $[M+H]^+$: 360.1125, found 360.1127.

IX.2. Arylation reaction

4-(1-[2.2]Paracyclophan-4-ylethyl)phenol (18) (New)



17a **18**

The [2.2]PCP sulfoxide **17a** (50 mg, 0.13 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (3 mL) and trifluoroacetic anhydride (TFAA, 43 mg, 0.20 mmol, 1.5 equiv.) was added slowly dropwise. The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 min. The phenol **2a** (26m, 0.27mmol, 2 equiv.) was then added all at once. The mixture was stirred for 3 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was directly purified (without concentration) by column flash chromatography on silica gel (gradient from: *n*-pentane/CH_2Cl_2, 95:5 to CH_2Cl_2), to afford the desired arylated [2.2]PCP **18** (39 mg, 0.12 mmol, 89 %) as an inseparable mixture of diastereoisomers (60:40 ratio).

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.48. White solid.

mp: 114–115 °C.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.85–6.83 (m, 0.8H and 0.4H, *minor*), 6.80–6.78 (m, 1.2H, *major*), 6.69 (dd, *J* = 2.0 and 7.8 Hz, 0.6H, *major*), 6.65–6.61 (m, 2H), 6.53–6.41 (m, 5H), 6.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.6H, *major*), 6.31 (d, *J* = 7.4 Hz, 0.4H, *minor*), 4.71 (s, 0.4H, *minor*, OH), 4.63 (s, 0.6H, *major*, OH), 3.97–3.95 (m, 0.4H,

minor), 3.90 (q, *J* = 7.0 Hz, 0.6H, *major*), 3.70–3.67 (m, 0.4H, *minor*), 3.30–3.27 (m, 0.6H, *major*), 3.19–2.99 (m, 7.4H), 1.83 (d, *J* = 7.5 Hz, 1.2H, *minor*), 1.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1.8H, *major*).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 154.0, 153.4, 143.5, 142.1, 140.2, 139.7, 139.6, 139.5(3), 139.4(8), 139.4, 138.3, 138.0, 135.8, 135.3, 133.5(2), 133.5(1), 133.1, 132.8, 132.2, 132.0, 131.2, 130.7, 130.6, 130.5, 129.5, 129., 128.9, 128.6, 126.6, 115.0(1), 114.9(8), 46.3, 41.3, 41.0, 35.4, 35.2(6), 35.2(5), 34.1, 34.0(1), 33.9(4), 33.8, 315, 22.1.

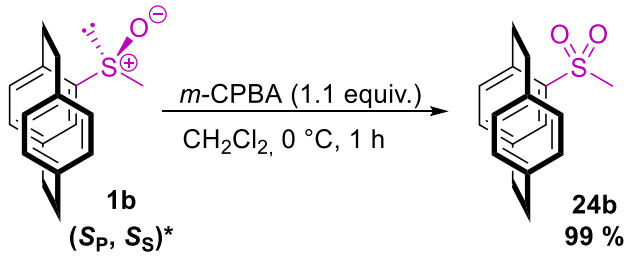
IR (neat, cm^{-1}) v: 3448, 3012, 2969, 2957, 2956, 2955, 2927, 2855, 1599, 1495.

HRMS (ASAP, negative ion mode) m/z calcd. for $C_{24}H_{23}O$ $[M\text{-}H]^-$: 327.1215, found 327.1217.

X. Disubstituted series

X.1. [2.2]PCP precursors synthesis

4-Methylsulfonyl[2.2]paracyclophane (24b) (New)



The [2.2]PCP sulfoxide **1b** (70 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 and cooled to 0 °C. 3-Chloroperoxybenzoic acid (*m*-CPBA, >70% pure, 70 mg, 0.28 mmol, 1.1 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 and the solution was added portionwise. The mixture was stirred at 0 °C and the reaction mixture was followed by TLC monitoring. After completion, an aqueous solution of saturated $NaHCO_3$ was added, and the reaction mixture was stirred vigorously at room temperature for 30 min. The aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) afforded the desired [2.2]PCP sulfone **24b** (73 mg, 0.26 mmol, 99%).

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.63. White solid.

mp: 195–196 °C.

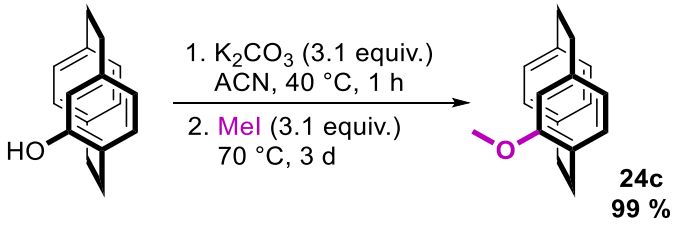
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 1.7 and 7.9 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 1.6 and 7.7 Hz, 1H), 6.60–6.53 (m, 3H), 6.45 (dd, *J* = 1.6 and 7.9 Hz, 1H), 3.86 (ddd, *J* = 1.9, 10.7 and 12.8 Hz, 1H), 3.36 (ddd, *J* = 5.5, 10.6 and 12.6 Hz, 1H), 3.24–3.20 (m, 2H), 3.16–2.98 (m, 6H), 2.89 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 141.6, 139.3(4), 139.2(7), 138.3, 137.5, 136.7, 133.8, 133.7, 132.7, 131.7, 131.0, 45.1, 35.6, 35.0, 34.9, 34.7.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3010, 2961, 2957, 2951, 2912, 2853, 1580, 1495, 1446, 1041, 1028.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{17}H_{18}O_2S$ $[M+H]^+$: 287.1413, found 287.1416.

4-Methoxy[2.2]paracyclophane (24c)[179]



24c
99 %

The [2.2]paracyclophane-4-ol (300 mg, 1.47 mmol, 1.00 equiv.) and potassium carbonate (630 mg, 4.56 mmol, 3.10 equiv.) were dissolved in MeCN at 40 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 min. Iodomethane (647 mg, 4.56 mmol, 3.10 equiv.) was added slowly and the reaction mixture was stirred for 3 days at 70 °C. After evaporation of the volatiles under reduced pressure, the aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Purification of the residue by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) afforded the desired 4-methoxy[2.2]paracyclophane **24c** (347 mg, 1.46 mmol, 99%). The spectra data were identical to those previously reported in the literature.[15]

CAS RN: 5628-12-6

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) Rf = 0.49. White solid.

mp: 114–115 °C.

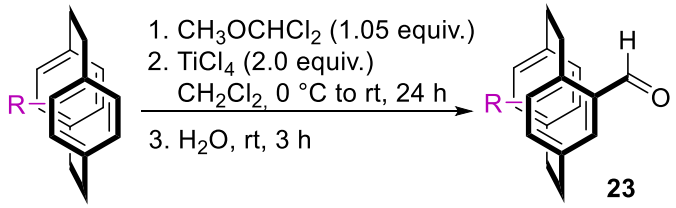
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.75 (dd, J = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.36(dd, J = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 1.5 and 7.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.44–3.40 (m, 1H), 3.09–2.98 (m, 6H), 2.62–2.57 (m, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 157.6, 142.1, 140.2, 138.8, 135.0, 133.6, 133.1, 131.5, 128.3, 127.5, 124.4, 116.7, 54.2, 35.5, 35.4, 34.1, 31.6.

[179] Braun, C.; Spuling, E.; Heine, N. B.; Cakici, M.; Nieger, M.; Bräse, S. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1664–1670.

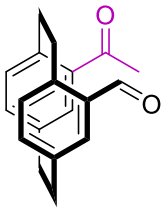
X.2. Rieche formylation

General procedure L (formylation)



The [2.2]PCP derivative (1.0 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 and cooled to 0 °C, and titanium tetrachloride (2.0 equiv.) was added dropwise (the medium turned to orange). Dichloromethyl methyl ether (1.05 equiv.) was then added dropwise. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 24 h, after which an ice-water mixture was added. Stirring was maintained for a further 12 h. The aqueous layer was then extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product was then purified by column chromatography on silica gel (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 50:50) to afford the expected [2.2]PCP aldehyde **23**.

1-(13-Acetyl-[2.2]paracyclophan-4-yl)methanal (23a)[180]



According to the *general procedure L*, the [2.2]PCP aldehyde **23a** was obtained from the [2.2]PCP ketone **20** (100 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv.), $TiCl_4$ (151 mg, 0.80 mmol, 2.0 equiv.) and dichloromethyl methyl ether (48 mg, 0.42 mmol, 1.05 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL). 95 mg, 0.34 mmol, 85% yield. The spectra data were identical to those previously reported in the literature.[180]

CAS RN: 1649461-49-3

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.30. White solid.

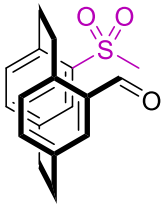
mp: 152–153 °C.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9.99 (s, 1H), 7.10 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.73–6.72 (m, 2H), 6.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.07–3.99 (m, 2H), 3.22–3.08 (m, 5H), 3.01–2.95 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 200.5, 189.8, 144.0, 140.8, 139.9(4), 139.8(6), 138.2, 137.5, 136.5, 136.0, 135.5, 133.3, 131.5, 35.4, 34.8, 34.6, 31.0, 28.8.

[180] Mandal, S.; Mukhopadhyay, A.; Moorthy, J.N. *Eur. J. Org. Chem*. **2015**, 1403–1408.

1-(13-methylsulfonyl[2.2]paracyclophan-4-yl)methanal (23b) (New)



According to the *general procedure L*, the [2.2]PCP aldehyde **23b** was obtained from the methylsulfonyl [2.2]PCP **24b** (100 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv.), $TiCl_4$ (132 mg, 0.70 mmol, 2.0 equiv.) and dichloromethyl methyl ether (42 mg, 0.38 mmol, 1.05 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL). 109 mg, 0.35 mmol, 99% yield.

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.56. White solid.

mp: 160–161 °C.

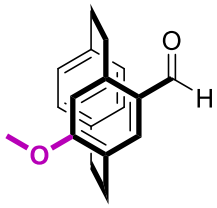
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 10.04 (s, 1H), 7.15 (dd, *J* = 1.8 and 19.1 Hz, 2H), 6.85 (dd, *J* = 1.7 and 7.7 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 1.9 and 7.7 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.16 (ddd, *J* = 4.5, 10.6 and 12.9 Hz, 1H), 4.01 (ddd, *J* = 2.4, 10.6 and 12.9 Hz, 1H), 3.24–3.06 (m, 8H), 2.78 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 199.4, 141.8, 141.5, 140.4, 140.2, 138.5, 137.6, 132.3, 131.7, 131.4, 130.1, 128.5, 127.4, 41.6, 36.2, 36.1, 34.2, 32.7.

IR (neat, cm^{-1}) ν: 3019, 2959, 2956, 2952, 2913, 2854, 1749, 1577, 1496, 1443, 1042, 1035.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{18}H_{18}O_3S$ $[M+H]^+$: 315.1671, found 315.1674.

1-(7-Methyoxy[2.2]paracyclophan-4-yl)methanal (23c)[181]



According to the *general procedure L*, the [2.2]PCP aldehyde **23c** was obtained from the methoxy [2.2]PCP **24c** (100 mg, 0.42 mmol, 1.0 equiv.), $TiCl_4$ (159 mg, 0.84 mmol, 2.0 equiv.) and dichloromethyl methyl ether (51 mg, 0.44 mmol, 1.05 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL). 110 mg, 0.42 mmol, 99% yield. The spectra data were identical to those previously reported in the literature.[181]

CAS RN: 874566-80-0

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.34. White solid.

mp: 143–144°C.

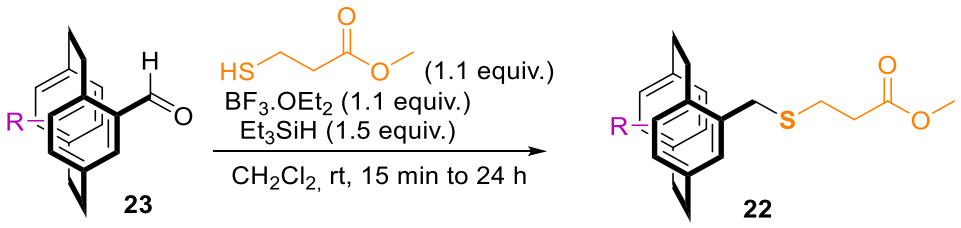
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9.88 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.72 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 1.9 and 7.9 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 1.5 and 7.9 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.09 (ddd, *J* = 1.8, 10.6 and 12.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.41 (ddd, *J* = 1.2, 9.9 and 13.1 Hz, 1H), 3.23–3.19 (m, 1H), 3.15–3.11 (m, 1H), 3.06–3.01 (m, 2H), 2.82 (ddd, *J* = 6.7, 10.4 and 13.1 HZ, 1H), 2.63 (ddd, *J* = 6.9, 10.4 and 13.2 Hz, 1H).

[181] Sergeeva, E.V.; Rozenberg, V.I.; Antonov, D.Y.; Vorontsov, E.V.; Starikova, Z.A. Fedyanin, I.V.; Hopf, H. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6944 – 6961.

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 190.3, 162.0, 147.3, 140.0, 138.4(9), 138.4(7), 132.7(0), 132.6(8), 131.1, 130.1, 128.5, 128.3, 119.0, 54.8, 35.2, 33.5, 33.1, 31.3.

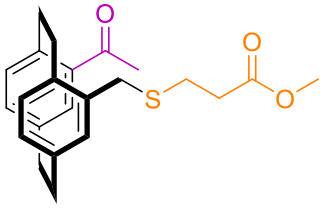
X.3. Reductive sulfanylation

General procedure M (reductive sulfanylation)



Methyl 3-sulfanylpropanoate (1.1 equiv.) was added to a solution of [2.2]PCP aldehyde **23** (1.0 equiv.) in CH_2Cl_2. The stirred mixture was then stirred and charged successively dropwise with $BF_3.OEt_2$ (1.1 equiv.) and Et_3SiH (1.5 equiv.). The reaction mixture was then stirred at room temperature for 3 h, after which a saturated aqueous $NaHCO_3$ solution (20 mL) was added. The mixture was then extracted with CH_2Cl_2 (20 mL), and the organic layer was washed with H_2O (20 mL). The collected aqueous layers were extracted with CH_2Cl_2 (2 × 20 mL). The organic fractions were combined, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. Purification of the residue by column chromatography on silica gel (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) afforded the desired [2.2]PCP sulfide **13**.

Methyl 3-{1-(13-acetyl-[2.2]paracyclophan-4-yl)methyl}sulfanyl propanoate (22a) (New)



According to the *general procedure M*, the [2.2]PCP sulfanyl ester **22a** was obtained from the acetyl [2.2]PCP aldehyde **23a** (100 mg, 0.36 mmol, 1.0 equiv.), methyl 3-sulfanylpropanoate (47 mg, 0.40 mmol, 1.1 equiv.), $BF_3.OEt_2$ (56 mg, 0.40 mmol, 1.1 equiv.) and Et_3SiH (63 mg, 0.54 mmol, 1.5 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL). 130 mg, 0.34 mmol, 95% yield.

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.46. White solid.

mp: 124–125 °C.

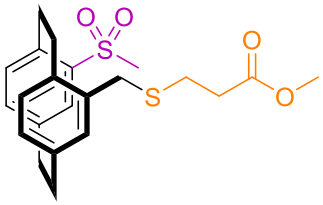
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 1.7 and 7.7 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 1.8 and 7.7 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.40–4.14 (m, 1H), 3.70 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.49–3.42 (m, 1H), 3.19 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.16–3.12 (m, 1H), 3.09–2.97 (m, 6H), 2.46 (s,3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 171.7, 140.9, 138.2, 139.0, 137.7, 138.6, 137.6, 136.5, 135.6, 134.3, 134.5, 132.3, 131.7, 63.2, 57.3, 52.1, 45.1, 34.1, 33.5, 35.0, 32.9, 32.2.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3012, 2964, 2962, 2954, 2920, 2853, 1733, 1728, 1582, 1495, 1446.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{23}H_{26}NaO_3S$ $[M+Na]^+$: 405.1512, found 405.1513.

Methyl 3-{1-(13-methylsulfonyl-[2.2]paracyclophan-4-yl)methyl}sulfanyl propanoate (22b) (New)



According to the *general procedure M*, the [2.2]PCP sulfanyl ester **22b** was obtained from the methyl sulfonyl [2.2]PCP aldehyde **23b** (100 mg, 0.32 mmol, 1.0 equiv.), methyl 3-sulfanylpropanoate (42 mg, 0.35 mmol, 1.1 equiv.), $BF_3.OEt_2$ (50 mg, 0.35 mmol, 1.1 equiv.) and Et_3SiH (55 mg, 0.48 mmol, 1.5 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL). 129 mg, 0.31 mmol, 97% yield.

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.59. White solid.

mp: 201–202 °C.

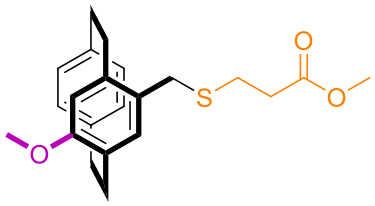
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 1.4 and 7.6 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 1.9 and 7.7 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* =1.5 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.13 (ddd, *J* = 2.3, 10.4 and 12.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.54 (ddd, *J* = 4.4, 10.4 and 13.2 Hz, 1H), 3.37 (d, *J* = 13.5Hz, 1H), 3.23–3.19 (m, 1H), 3.16–3.12 (m, 1H), 3.06–2.94 (m, 4H), 2.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.48–2.46 (m, 1H), 2.44–2.41 (m, 1H), 1.59 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 172.3, 141.1, 139.4, 139.0, 138.7, 138.2, 137.7, 137.3,136.1, 134.7, 133.7, 131.7, 131.6, 56.2, 51.6, 45.9, 34.7, 34.5, 34.4, 33.8, 33.3, 26.1.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3012, 2963, 2959, 2952, 2914, 2853, 1726, 1580, 1493, 1443, 1040, 1032.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{22}H_{27}O_4S_2$ $[M+H]^+$: 419.1912, found 419.1914.

Methyl 3-{1-(7-methoxy-[2.2]paracyclophan-4-yl)methyl}sulfanyl propanoate (22c) (New)



According to the *general procedure M*, the [2.2]PCP sulfanyl **22c** was obtained from the methoxy [2.2]PCP aldehyde **23c** (100 mg, 0.38 mmol, 1.0 equiv.), methyl 3-sulfanylpropanoate (50 mg, 0.41 mmol, 1.1 equiv.), $BF_3.OEt_2$ (59 mg, 0.41 mmol, 1.1 equiv.) and Et_3SiH (65 mg, 0.56 mmol, 1.5 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL). 136 mg, 0.37 mmol, 98% yield.

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.40. White solid.

mp: 98–99 °C.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15 (s, 1H), 6.80–6.58 (m, 3H), 6.52 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.70 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.19 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.04–3.00 (m, 2H), 2.96–2.76 (m, 8H), 2.77 (ddd, *J* = 2.3, 10.4 and 12.8 Hz, 1H).

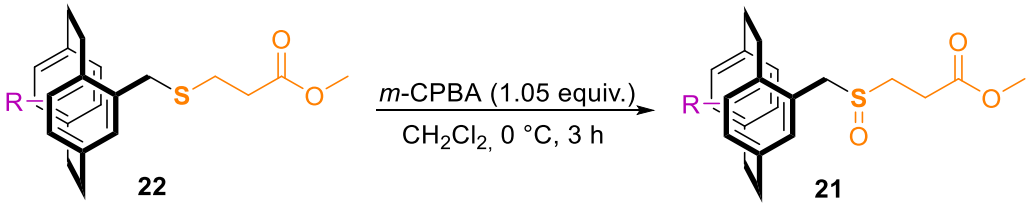
^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 171.8, 154.3, 139.4(4), 139.3(9), 138.1, 131.5, 130.8, 129.8, 129.8(3), 129.8(0), 129.7(8), 127.5, 117.7, 56.8, 51.8, 36.2, 36.0, 35.2(2), 35.1(8), 33.4, 31.0, 25.8.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3019, 2959, 2956, 2954, 2952, 2913, 2910, 2854, 1730, 1578, 1490, 1450.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{22}H_{26}NaO_3S$ $[M+H]^+$: 393.1318, found 393.1319.

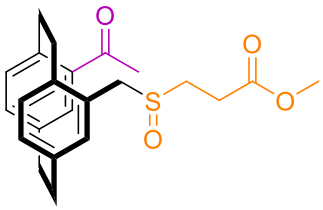
X.4. Synthesis of [2.2]PCP sulfoxide by oxidation

General procedure N (S–O bond formation)



[2.2]PCP sulfide **22** (1.0 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 and cooled to 0 °C. 3-Chloroperoxybenzoic acid (*m*-CPBA, >70% *pure*, 1.05 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 and the solution was added portionwise. The mixture was stirred at 0 °C and the reaction was followed by TLC monitoring. After completion, an aqueous solution of saturated $NaHCO_3$ was added, and the mixture was stirred vigorously at room temperature for 30 min. The aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Purification of the residue by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) afforded the desired [2.2]PCP sulfoxide **21** as a mixture of two diastereoisomers.

Methyl 3-{1-(13-acetyl-[2.2]paracyclophan-4-yl)methyl}sulfinyl propanoate (21a)



According to the *general procedure N*, the [2.2]PCP sulfinyl ester **21a** was obtained as a mixture of two inseparable diastereoisomers (67:33 ratio), from the [2.2]PCP sulfanyl ester **22a** (100 mg, 0.28 mmol, 1.0 equiv.) and *m*-CPBA (>70% pure, 73 mg, 0.30 mmol, 1.05 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL). 94 mg, 0.25 mmol, 90% yield

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.28. White solid.

mp: 130–131 °C.

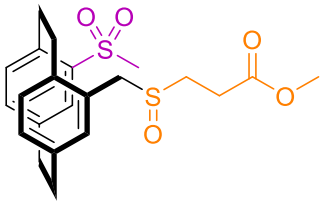
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93–6.91 (m, 0.67H, *major*), 6.88 (d, *J* = 1.8 Hz, 0.33H, minor), 6.71–6.67 (m, 1H), 6.62–6.54 (m, 3H), 6.52–6.49 (m, 1H), 6.38 (dd, *J* = 1.7 Hz, 0.33H), 6.29 (dd, *J* = 1.8 and 4.7 Hz, 0.67H), 4.49 (d, *J* = 14.6 Hz, 0.33H), 4.25 (d, *J* = 12.8 Hz, 0.67H), 4.16 (d, *J* = 13.0 Hz, 0.67H), 3.70 (d, *J*= 14.2 Hz, 0.33H), 3.64 (s, 2.01H, *major*), 3.61 (s, 0.99H, *minor*), 3.52–3.40 (m, 1H), 3.21 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.18–2.95 (m, 7H), 2.42 (s, 2.01H, *major*), 2.39 (s, 0.99H, *minor*).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 171.7, 171.1, 141.6, 140.9, 139.0, 138.5, 138.2, 137.9, 137.7, 137.6, 137.4, 136.9, 136.5, 136.1, 135.6, 135.0, 134.8, 134.5, 134.3, 133.7, 133.2, 132.3, 131.7, 131.5, 130.9, 63.2, 62.6, 58.1, 57.3, 52.1, 51.4, 45.1, 44.3, 36.0, 35.0, 34.9, 34.1, 33.5, 33.4, 32.9, 32.6, 32.2, 31.7

IR (neat, cm^{-1}) v: 3011, 2965, 2963, 2951, 2926, 2853, 1730, 1724, 1582, 1495, 1446, 1065.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{23}H_{27}O_4S$ $[M+H]^+$: 399.1671, found 399.1673.

Methyl 3-{1-(13-methylsulfonyl-[2.2]paracyclophan-4-yl)methyl}sulfanyl propanoate (21b)



According to the *general procedure N*, the [2.2]PCP sulfinyl ester **21b** was obtained as a mixture of two inseparable diastereoisomers (60:40 ratio), from the [2.2]PCP sulfanyl ester **22b** (100 mg, 0.28 mmol, 1.0 equiv.) and *m*-CPBA (>70% pure, 73 mg, 0.30 mmol, 1.05 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL). 94 mg, 0.25 mmol, 90% yield

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.32. White solid.

mp: 64–65 °C.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.95–6.89 (m, 1H), 6.74–6.68 (m, 1H), 6.65–6.57 (m, 3H), 6.55–6.50 (m, 1H), 6.35 (dd, *J* = 1.8 Hz, 0.3H), 6.26 (dd, *J* = 1.9 and 4.8 Hz, 0.7H), 4.46 (d, *J* = 14.5 Hz, 0.3H), 4.28 (d, *J* = 12.9 Hz, 0.7H), 4.13 (d, *J* = 12.9 Hz, 0.7H), 3.73 (d, *J* = 14.3 Hz, 0.3H), 3.67 (s, 2.01H, *major*), 3.58 (s, 0.99H, *minor*), 3.55–3.42 (m, 1H), 3.23 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.16–2.93 (m, 7H), 1.63 (s, 1.8H, *major*), 1.55 (s, 1.2H, *minor*).

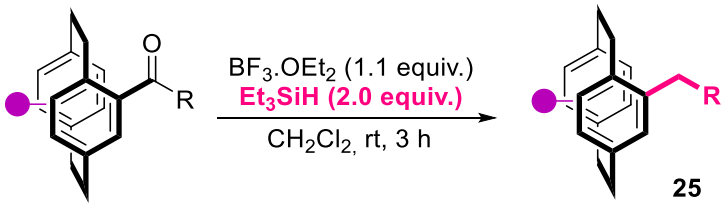
^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 172.3, 171.6, 141.7, 141.1, 139.8, 139.4, 139.0, 138.7, 138.6, 138.2, 137.9, 137.7, 137.3, 137.2, 136.6, 136.1, 136.0, 135.5, 134.7, 134.0, 133.7, 132.8, 132.1, 131.7, 131.6, 130.9, 56.2, 55.8, 52.3, 51.6, 45.9, 45.1, 35.5, 35.0, 34.7, 34.5, 34.4, 34.2, 33.8, 33.6, 33.3, 32.5, 26.1, 25.3.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3012, 2963, 2959, 2952, 2914, 2853, 1726, 1580, 1493, 1443, 1065, 1040, 1032.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{22}H_{27}O_5S_2$ $[M+H]^+$: 435.1213, found 435.1213.

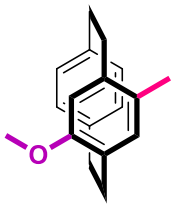
XI. Mild reductives conditions of [2.2]PCP carbonyl derivatives

General procedure O (carbonyl reduction)



The [2.2]PCP carbonyl compound (1.0 equiv.) was dissolved in CH_2Cl_2, then was charged dropwise with $BF_3.OEt_2$ (1.1 equiv.) and Et_3SiH (2.0 equiv.). The reaction was then stirred at room temperature for 3 h. After addition of a saturated $NaHCO_3$ aqueous solution (20 mL) and extraction with CH_2Cl_2 (20 mL), the organic layer was washed with H_2O (20 mL). The collected aqueous layers were extracted with CH_2Cl_2 (2 × 20 mL). The organic fractions were combined, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. Purification of the residue by column chromatography on silica gel (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 9:1) afforded the desired alkyl [2.2]PCP **25**.

4-Methoxy-7-methyl[2.2]paracyclophane (25c) (New)



According to the *general procedure N*, the methyl [2.2]PCP **25c** was obtained from the methoxy [2.2]PCP aldehyde **23c** (50 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv.), $BF_3.OEt_2$ (29 mg, 0.21 mmol, 1.1 equiv.) and Et_3SiH (44 mg, 0.38 mmol, 2.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL). 46 mg, 0.18 mmol, 98% yield.

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.50. White solid.

mp: 125–126 °C.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.78 (dd, *J* = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.39 (ddd, *J* = 3.1, 8.8 and 13.0 Hz, 1H), 3.25 (ddd, *J* = 2.9, 10.0 and 13.1 Hz, 1H), 3.09–3.00 (m, 4H), 2.70 (ddd, *J* = 6.4, 10.4 and 13.4 Hz, 1H), 2.49 (ddd, *J* = 7.3, 9.7 and 13.1 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 155.9, 140.1, 139.6, 138.7, 137.2, 132.8, 131.7, 129.1, 128.9(1), 128.8(7), 126.7, 117.7, 54.3, 33.6, 33.6, 33.2, 31.2, 19.1.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3019, 2959, 2956, 2954, 2910, 2854, 1578, 1490, 1450.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{18}H_{21}O$ $[M+H]^+$: 253.1557, found 253.1558.

4-Methyl[2.2]paracyclophane (25d)[182]



According to the *general procedure N*, the methyl [2.2]PCP **25d**, was obtained from the formyl [2.2]PCP **9** (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv.), $BF_3.OEt_2$ (33 mg, 0.23 mmol, 1.1 equiv.) and Et_3SiH (49 mg, 0.42 mmol, 2.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL). 46 mg, 0.21 mmol, 98% yield. The spectra data were identical to those previously reported in the literature.[19]

CAS RN: 24262-07-5

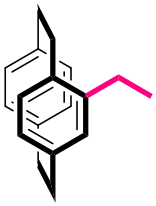
TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.63. White solid.

mp: 148–149°C.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.80 (dd, *J* = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 1.7 and 7.8 Hz, 1H), 6.40–6.38 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 3.30 (ddd, *J* =, 2.4, 10.5 and 13.2 Hz, 1H), 3.07–2.99 (m, 5H), 2.96–2.91 (m, 2H), 2.78 (ddd, *J* =6.1, 10.8 and 13.5 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 139.5, 139.4, 139.4, 135.3, 134.1, 133.2, 133.2, 133.0(2), 132.9(9), 129.9, 127.6, 35.4, 35.0, 33.8, 33.4, 20.1.

4-Ethyl[2.2]paracyclophane (25e) [183]



According to the *general procedure N*, the ethyl [2.2]PCP **25e**, was obtained from the acetyl [2.2]PCP **20** (50 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.), $BF_3.OEt_2$ (31 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) and Et_3SiH (46 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL). 17 mg, 0.07 mmol, 35% yield. The spectra data were identical to those previously reported in the literature.[20]

CAS RN: 16070-18-1

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.65. White solid.

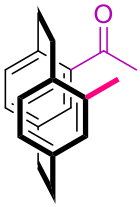
mp: 200–201 °C.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.69 (dd, *J* = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 1.9 and 7.8 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 1.8 and 7.8Hz, 1H), 6.43–6.42 (m, 2H), 6.40 (dd, *J* = 1.6 and 7.8 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.36 (ddd, *J* = 2.0, 10.2 and 13.5 Hz, 1H), 3.15–2.95 (m, 5H), 2.80 (ddd, *J* = 6.2, 10.8 and 13.5 Hz, 1H), 2.66–2.59 (m, 1H), 1.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[182] Parmar, R.; Coles, M. P.; Hitchcock, P. B.; Rowlands, G. J. *Synthesis* **2010**, *2010* (24), 4177–4187.
[183] Li, T.; Liu, Q.; Teng, K.; Jin, Z. CN118666740, **2024-09-20**.

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 143.2, 139.8, 139.4 (2C), 137.3, 134.5, 133.4, 133.3, 133.1, 132.1, 130.0, 128.6, 35.6, 35.3, 35.1, 34.1, 33.3, 26.9, 14.3.

1-(13-Methyl[2.2]paracyclophan-4-yl)ethan-2-one (25aa) (New)



According to the *general procedure N*, the methyl [2.2]PCP **25aa**, was obtained from the acetyl [2.2]PCP **23a** (50 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.), $BF_3.OEt_2$ (28 mg, 0.20 mmol, 1.1 equiv.) and Et_3SiH (42 mg, 0.36 mmol, 2.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL). 47 mg, 0.18 mmol, 99% yield. The spectral data were identical to those previously reported by us.

TLC (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 1:1) R_f = 0.43. White solid.

mp: 187–188 °C.

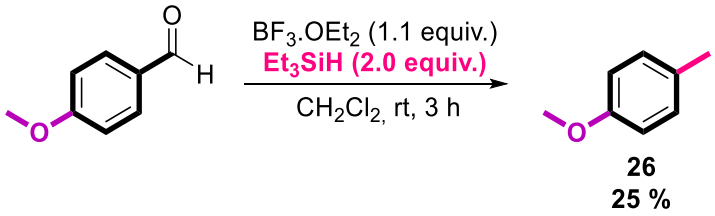
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.03 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 1.7 and 7.6 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 1.5 and 7.7 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.16 (ddd, *J* = 3.9, 9.8 and 13.6 Hz, 1H), 3.36 (ddd, *J* = 3.9, 9.8 and 13.6 Hz, 1H), 3.16–3.11 (m, 1H), 3.07–2.98 (m, 4H), 2.91 (ddd, *J* = 3.8, 10.3 and 13.7 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 142.1, 139.1, 138.9, 138.5, 138.0, 136.7, 136.5, 136.0, 133.9, 133.8, 133.7, 129.9, 34.9, 34.7, 33.4, 32.6, 28.8, 20.0.

IR (neat, cm^{-1}) v: 3002, 2962, 2956, 2954, 2910, 2854, 1731, 1578, 1490, 1450.

HRMS (ASAP, positive ion mode) m/z calcd. for $C_{19}H_{20}NaO$ $[M+Na]^+$: 287.1416, found 287.1415.

1-Methoxy-4-methylbenzene (26)[184]



26
25 %

p-Methoxybenzaldehyde (100 mg, 0.73 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in CH_2Cl_2, then was charged dropwise with $BF_3.OEt_2$ (115 mg, 0.81 mmol, 1.1 equiv.) and Et_3SiH (171 mg, 1.47 mmol, 2.0 equiv.). The reaction was then stirred at room temperature for 3 h. After addition of a saturated $NaHCO_3$ aqueous solution (20 mL), extraction with CH_2Cl_2 (20 mL), the organic layer was washed with H_2O (20 mL). The collected aqueous layers were extracted with CH_2Cl_2 (2 × 20 mL). The organic fractions were combined, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. Purification of the residue by

[184] Gschwend, D.; Soltic, P.; Wokaun, A.; Vogel, F. *Energy Fuels* **2019**, *33*, 2186–2196.

chromatography on silica gel (*n*-pentane/CH_2Cl_2, 9:1) afforded the desired *p*-methyl anisole **26** (22 mg, 0.18 mmol, 25%). The spectra data were identical to those previously reported in the literature.[20]

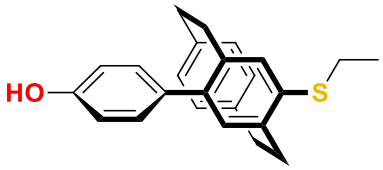
CAS RN: 104-93-8

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.45. Colorless oil.

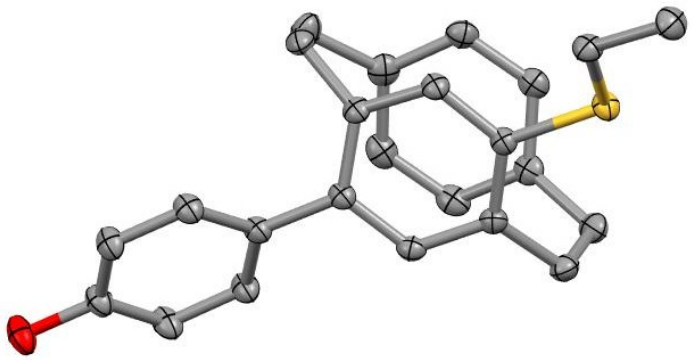
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10–7.08 (m, 2H), 6.82–6.80 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 157.4 (2C), 129.9 (2C), 113.7 (2C), 55.3, 20.4.

XII. RXD pattern

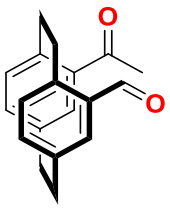


X-Ray Crystal Structure of 3fa

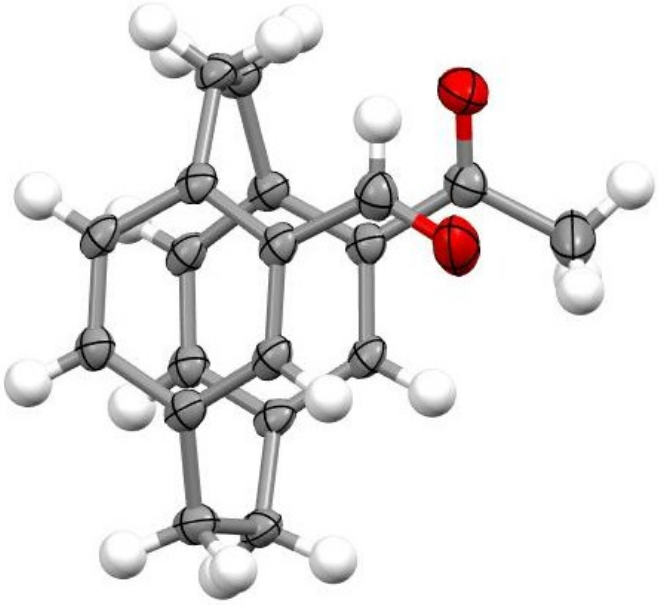


Displacement ellipsoids drawn at the 50% probability level

Single crystals suitable for X–ray crystallographic analysis were obtained by slow evaporation of CH_2Cl_2/cyclohexane (4:6) solution. X–ray diffraction experiments for monocrystal of **3fa** were performed at 150 K with graphite–monochromatized Mo K_α radiation (λ = 0.71073 Å) on a Bruker D8 QUEST diffractometer. Formula $C_{24}H_{24}OS$, formula weight 360.51. Crystal system triclinic, space group *P-1*, *a* = 7.4333(5) Å, *b* = 11.9233(11) Å, *c* = 24.292(2) Å, α = 98.973(4) °, β = 92.494(3) °, γ = 90.590(3) °, V = 2124.3(3) Å^3, Z = 2, calculated density = 1.265 g/cm^3, μ = 0.17 mm^{-1}, R_{int} = 0.0955, R[F^2>2σ(F^2)] = 0.0723, wR(F^2) = 0.1752. Independent reflections = 15216. GOF=1.103, 535 parameters, final difference map within 0.430 and -0.540 eÅ^{-3}. The structure was solved using direct methods and refined by full-matrix least-squares analysis on F^2. Selected bond lengths (Å) and angles (deg): S1-C4 1.7741(19), S1-C17 1.8163(19), O1-C22 1.369(2), 4), C4-S1-C17 101.87(9). Program(s) used to solve structure: SHELXT 2018/2 (Sheldrick 2018). Program(s) used to refine structure: SHELXL-2019/3 (Sheldrick, 2019). CCDC 2469712 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Center via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.



X-Ray Crystal Structure of 23a



Displacement ellipsoids drawn at the 50% probability level

Single crystals suitable for X–ray crystallographic analysis were obtained by slow evaporation of CH_2Cl_2 solution. X–ray diffraction experiments for monocrystal of **23a** were performed at 150 K with graphite–monochromatized Cu K_α radiation (λ = 1.54184 Å) on a Rigaku XtaLAB Synergy, Dualflex, Eiger 1M diffractometer. Formula $C_{19}H_{18}O_2$, formula weight 278.33. Crystal system monoclinic, space group *P2₁/c, a* = 7.52365(17) Å, *b* = 11.1478(2) Å, *c* = 16.7934(4) Å, α= γ = 90°, β =97.787(2)°, V = 1395.52(5) $Å^3$, Z =4, calculated density = 1.325 g/cm^3, μ = 0.667 mm^{-1}, R_{int} = 0.0342, R[$F^2>2\sigma(F^2)$] = 0.0557, wR(F^2) = 0.1601. Indepedent reflections = 2883. GOF=1.047, 191 parameters, final difference map within 0.73 and -0.19 e$Å^{-3}$. The structure was solved using direct methods and refined by full-matrix least-squares analysis on F^2. Program(s) used to solve structure: SHELXT2019 (Sheldrick 2019). Program(s) used to refine structure: SHELXL-2019/1 (Sheldrick, 2019).

XIII. DFT Studies

All geometry optimizations and frequency calculations were conducted by both the Gaussian 16 package and Gaussian 9 package. Calculations shown were conducted at the M06-2X/6-31++G(d,p) level of theory. The solvation effects were incorporated for all calculations by using SMD solvation model (CH_2Cl_2). Energies of all structures were corrected to a reference state of 1 mol/L at 298.15 K through addition of RTln(0.08206×T) = 1.89 kcal/mol to every species. Stability tests of wavefunctions of the transition states and labile intermediates of the sigmatropic rearrangement steps were performed to confirm that there is no internal instability of the wavefunctions. Calculated frequencies were used to verify the nature of all stationary points as either minima (no imaginary frequencies) or transition states (one imaginary frequency). IRC calculations were performed to further confirm whether the transition state is connected to the corresponding intermediates. Some IRC calculations were conducted by GRRM 17 program6 associated with Gaussian16 program. NPA charge and WBI were calculated by using NBO 7.0.5 program7 associated with Gaussian16 program.

Cartesian coordinates (in Å), three lowest wavenumbers (in cm-1) and selected energies (in Hartree) for the optimized structures at the M06-2X/6-311++G(d,p) level of theory in PCM dichloromethane

1f (SM)

O	-1.13132000	-1.38243300	-2.38353800
S	-1.06940700	-1.78061300	-0.91426900
C	-2.80299300	-1.70512700	-0.31662400
C	-3.55667900	-0.50401300	-0.86856800
C	-3.32844600	0.81037200	-0.15730000
O	-3.13584700	0.65932900	1.15549500
C	-2.88488400	1.86327700	1.89162400
O	-3.37044800	1.89109700	-0.70467700
C	-0.40781600	-0.35964400	-0.01828300
C	0.04475700	-0.53016800	1.29686700
C	0.34815600	-1.89292600	1.89109400
C	1.59178700	-2.60452800	1.20009000
C	2.47076900	-1.62635900	0.45176100
C	2.33779300	-1.46283400	-0.93279700
C	2.66424700	-0.25128200	-1.54258900
C	3.13156900	0.82279500	-0.77725500
C	3.53844900	0.54673500	0.53398100
C	3.21478100	-0.66386900	1.14246500
C	0.49390100	0.62825400	1.93843100
C	0.77235400	1.79238700	1.21958200
C	0.60338600	1.82828600	-0.16677000
C	1.42047000	2.74914900	-1.04370800
C	2.92624500	2.25475300	-1.21888900
C	-0.12966000	0.78683700	-0.74931200
H	-2.77029300	-1.72718000	0.77557400
H	-3.24937300	-2.63372200	-0.67989700
H	-3.31780600	-0.35678900	-1.92500200
H	-4.63205100	-0.70643700	-0.80354700
H	-3.76456800	2.50925000	1.86602300
H	-2.02734900	2.38471000	1.46218900
H	-2.66851000	1.54567100	2.90959700
H	0.57215200	-1.75148400	2.95192300
H	-0.50525400	-2.57740600	1.83990300
H	1.22247300	-3.36309600	0.50389800
H	2.14796700	-3.12514700	1.98575700
H	1.83710500	-2.23203000	-1.51829200
H	2.40503200	-0.09681900	-2.58803800
H	3.97731100	1.34117500	1.13379000
H	3.40229200	-0.79196100	2.20686300
H	0.79412100	0.56826200	2.98196200
H	1.27711700	2.61489700	1.72171800
H	1.44272500	3.76401700	-0.63566300
H	0.95551100	2.80468100	-2.03183100
H	3.20190600	2.38839400	-2.26925000
H	3.57389100	2.90731500	-0.62616300
H	-0.35208400	0.78698200	-1.81425300

	1	**2**	**3**
	A	**A**	**A**
Frequencies --	3206.1581	3209.6008	3212.1411
Red. masses --	1.0902	1.0950	1.1069
Frc consts --	6.6027	6.6463	6.7287
IR Inten --	1.7236	27.3341	13.6748
Sum of electronic and zero-point Energies=			-1398.406694
Sum of electronic and thermal Energies=			-1398.385035
Sum of electronic and thermal Enthalpies=			-1398.384091
Sum of electronic and thermal Free Energies=			-1398.458104

TFAA

C	-1.18896800	0.70662100	-0.11022400
C	-2.32449200	-0.33196200	0.02854400
O	-1.35567400	1.86416200	-0.29997300
F	-2.25000400	-0.93784600	1.21488800
F	-2.22054800	-1.25796400	-0.92643700
F	-3.49953000	0.27079700	-0.07767000
O	0.00000100	0.04101300	0.00024100
C	1.18901600	0.70663600	0.11042500
C	2.32448500	-0.33198900	-0.02848400
O	1.35574800	1.86419400	0.29999500
F	2.22022300	-1.25863700	0.92574800
F	2.25021900	-0.93703200	-1.21534200
F	3.49954700	0.27059600	0.07840500

	1	**2**	**3**
	A	**A**	**A**
Frequencies --	1385.4227	1920.0144	1997.9705
Red. masses --	12.4191	13.3020	13.1950
Frc consts --	14.0445	28.8918	31.0340
IR Inten --	123.7079	182.1692	440.0494
Sum of electronic and zero-point Energies=			-976.803583
Sum of electronic and thermal Energies=			-976.791882
Sum of electronic and thermal Enthalpies=			-976.790938
Sum of electronic and thermal Free Energies=			-976.844742

Phenol

C	-0.01021200	-1.15347900	1.20671300
C	-0.01021200	0.24109900	1.21044400
C	-0.00272300	0.93212700	0.00000000
C	-0.01021200	0.24109900	-1.21044400
C	-0.01021200	-1.15347900	-1.20671300
C	-0.00907600	-1.85412200	0.00000000
H	-0.01439400	-1.69193800	2.14923900
H	-0.01795100	0.80205000	2.13975300
H	-0.01795100	0.80205000	-2.13975300
H	-0.01439400	-1.69193800	-2.14923900
H	-0.01070100	-2.93923400	0.00000000
O	-0.05594100	2.31509700	0.00000000
H	0.83881500	2.67875800	0.00000000

	1	**2**	**3**
	A	**A**	**A**
Frequencies --	3234.2844	3241.2983	3864.2777
Red. masses --	1.0962	1.0992	1.0667
Frc consts --	6.7563	6.8041	9.3852
IR Inten --	21.4044	6.6379	169.1992
Sum of electronic and zero-point Energies=			-307.250019
Sum of electronic and thermal Energies=			-307.244867
Sum of electronic and thermal Enthalpies=			-307.243923
Sum of electronic and thermal Free Energies=			-307.278815

TFA

C	-0.58081700	0.00420900	-0.00001200
C	0.96208200	-0.14761200	-0.00000200
O	1.44608400	-1.24280100	-0.00001600
O	1.66518100	0.97257000	0.00000900
H	1.10970500	1.76899700	-0.00012900
F	-1.09622800	-0.57731600	1.08116300
F	-1.09634500	-0.57819600	-1.08063400
F	-0.95047300	1.29476400	-0.00050000

	1	**2**	**3**
	A	**A**	**A**
Frequencies --	1446.1795	1924.2006	3813.5173
Red. masses --	7.3736	11.1571	1.0666
Frc consts --	9.0861	24.3390	9.1392
IR Inten --	220.2275	452.2246	256.5655
Sum of electronic and zero-point Energies=			-526.599454
Sum of electronic and thermal Energies=			-526.593264
Sum of electronic and thermal Enthalpies=			-526.592320
Sum of electronic and thermal Free Energies=			-526.631147

INT 0

O	1.17781600	0.06595900	-0.48483800
S	0.04891200	0.02921800	-1.52231900
C	0.10587100	1.67099000	-2.32429700
C	-1.47585500	0.19665000	-0.58161400
C	0.12829600	2.82637000	-1.33441800
H	-0.74022200	1.71654300	-3.01465400
H	1.03402400	1.63557800	-2.90075800
C	-2.68571200	-0.19636900	-1.17110900
C	-1.36415200	0.47751900	0.77190700
C	-1.21317200	3.28943800	-0.81187300
H	0.75962100	2.59490800	-0.47275800
H	0.58224400	3.69526300	-1.82529500
C	-2.73980600	-1.08651900	-2.39763000
C	-3.83009800	0.02227200	-0.40013400
C	-2.49287700	0.39247200	1.59453600
H	-0.37105900	0.59741000	1.19833900
O	-2.20877600	3.07788000	-1.67625300
O	-1.36267000	3.84475400	0.25463300
C	-2.19104100	-2.55860700	-2.12375400
H	-3.78363200	-1.15478800	-2.71455500
H	-2.18390700	-0.66814600	-3.24309200
C	-3.73684800	0.30995500	0.96429100
H	-4.80430900	-0.20274700	-0.82770100
C	-2.32494200	0.09404800	3.06645500
C	-3.51223200	3.48579400	-1.24007700
C	-2.03550300	-2.86017600	-0.64870700
H	-1.22159000	-2.66946600	-2.61840200
H	-2.88299900	-3.25836600	-2.60191700
H	-4.64289900	0.30850200	1.56571500
C	-1.85310300	-1.40636000	3.34397200
H	-3.27532400	0.26389100	3.57972000
H	-1.58822900	0.76825100	3.51323900
H	-3.54416300	4.57015400	-1.11929600
H	-3.75422600	2.99873900	-0.29377100
H	-4.19721300	3.16475500	-2.02213600
C	-0.79014100	-2.75747500	-0.01932600
C	-3.16377400	-2.96301100	0.17493400
C	-1.86310000	-2.27216200	2.10344300
H	-0.84107200	-1.38001000	3.75783200
H	-2.50815300	-1.82437600	4.11421700
C	-0.70482100	-2.45954000	1.34241400
H	0.11853200	-2.75644500	-0.61814400
C	-3.07775900	-2.67602800	1.53389600
H	-4.14267700	-3.11729100	-0.27498800
H	0.26628900	-2.21970200	1.77008300
H	-3.99078400	-2.61478800	2.12286600
C	3.17814100	1.29893900	0.56396300
C	2.52479000	1.42658000	1.95929300
O	3.30863900	2.22283400	-0.17055300
F	3.46434300	1.74926500	2.85793100
F	1.93676900	0.30261300	2.35680700
F	1.61681600	2.39963500	1.93110000
O	3.60099900	0.01890200	0.37651100
C	3.58408100	-0.48780600	-0.89268600
C	3.22086000	-1.98948200	-0.86753100
O	3.87483500	0.07585500	-1.89616800
F	4.33896500	-2.70595400	-1.05455300
F	2.66440900	-2.37880100	0.27253500
F	2.38756400	-2.25895900	-1.87268400

	1	**2**	**3**
	A	**A**	**A**
Frequencies --	3212.3638	3213.1944	3220.8050
Red. masses --	1.0954	1.1065	1.0892
Frc consts --	6.6602	6.7311	6.6569
IR Inten --	15.3626	15.2673	11.3457
Sum of electronic and zero-point Energies=			-2375.226475
Sum of electronic and thermal Energies=			-2375.191492
Sum of electronic and thermal Enthalpies=			-2375.190548
Sum of electronic and thermal Free Energies=			-2375.300195

TS1

C	0.35037878	0.98484847	0.00000000
C	-0.57812322	0.55417147	0.95071300
C	1.67950978	1.01403247	0.44453700
C	-0.17511522	-0.09274253	2.11166000
S	2.88018378	1.76787847	-0.65135000
O	4.10998578	1.90465447	0.43613100
C	2.36259378	3.51661447	-0.63899300
H	3.19989178	4.02163847	-1.12898000
H	1.49629778	3.56765447	-1.30510100
C	5.29009778	-0.73608953	-0.14781900
O	6.08316178	0.13960747	0.27659200
C	5.36731278	2.09088947	-0.13776400
C	5.69523378	-2.19180153	0.21742700
C	6.31917578	2.58796147	0.96523200
F	5.24909878	-3.08310353	-0.67758700
F	5.14651178	-2.51867753	1.40879000
F	7.01745078	-2.35748953	0.33023500
F	6.10115978	2.03250747	2.15145100
F	6.11272978	3.91352547	1.09208100
F	7.58176878	2.40004047	0.60834100
O	4.21593178	-0.61158653	-0.74873200
O	5.53302678	2.30962047	-1.30252000
C	2.07498178	4.08317647	0.74499500
H	2.22259978	5.16775647	0.68681600
H	2.76927778	3.70656047	1.49877400
C	0.66348378	3.87617947	1.25142400
O	0.38036078	3.67196047	2.40885900
O	-0.24172422	4.02282947	0.27800300
C	-1.61518822	3.94105747	0.68373900
H	-1.84753922	4.75540647	1.37215800
H	-2.19793822	4.03161447	-0.23058000
H	-1.80141122	2.98365547	1.17363700
C	2.11540978	0.33663747	1.58371900
H	3.17625178	0.24753247	1.79572100
C	1.17779878	-0.35560953	2.35417600
H	-1.63438222	0.57033947	0.69169800
H	-0.92811122	-0.54029753	2.75522000
C	1.56986278	-1.52846153	3.22240800
H	2.61844178	-1.43701753	3.51762500
H	0.97130678	-1.52785953	4.13761500
C	-0.07135122	1.09638047	-1.45254700
H	-0.84976122	1.85653747	-1.57448900
H	0.76996578	1.41387947	-2.07842700
C	-0.60481822	-0.28520153	-2.02608000
H	-1.69833722	-0.26594153	-2.02419900
C	1.36249578	-2.93571353	2.49088500
H	0.66467878	-3.53295153	3.08420700
H	2.32463378	-3.45597053	2.49524200
H	-0.28333622	-0.34964553	-3.07016700
C	-0.12629422	-1.46872853	-1.21019700
C	-0.99534222	-2.16755853	-0.36658500
C	1.24652978	-1.69015653	-1.04914700
C	-0.51067922	-2.82723153	0.76695000
H	-2.07026722	-2.06730153	-0.50219200
C	1.72736678	-2.34476053	0.07821800
H	1.96325278	-1.21521653	-1.71707300
C	0.85290078	-2.79586753	1.07414000
H	-1.21703122	-3.23296253	1.48810600
H	2.79953278	-2.36034053	0.25041000

	1	**2**	**3**
	A	**A**	**A**
Frequencies --	3204.9537	3207.3495	3207.9760
Red. masses --	1.0939	1.0954	1.1051
Frc consts --	6.6205	6.6394	6.7006
IR Inten --	0.0384	10.1454	11.3651
Sum of electronic and zero-point Energies=			-2375.211420
Sum of electronic and thermal Energies=			-2375.177796
Sum of electronic and thermal Enthalpies=			-2375.176852
Sum of electronic and thermal Free Energies=			-2375.279349

INT1

C	0.32118057	2.32638885	0.00000000
C	-0.69938643	1.90148585	0.85443600
C	1.59400857	2.40536785	0.58413300
C	-0.41768043	1.30586185	2.07885900
S	2.91318957	3.10624985	-0.40633800
O	4.08078357	3.09798085	0.70446600
C	2.50421857	4.88165885	-0.40603300
H	3.43033457	5.33050885	-0.77543600
H	1.72261157	5.01830885	-1.15733000
C	5.62069657	0.85611185	0.03276500
O	6.14610957	1.98020485	0.46346200
C	5.47611657	3.25944885	0.06329900
C	6.51553157	-0.33489515	0.44715000
C	6.11553557	4.26903485	1.05206600
F	6.05302157	-1.46847615	-0.07203200
F	6.52593057	-0.45609415	1.78194700
F	7.77494457	-0.16100815	0.03761900
F	6.02617157	3.89485185	2.33387000
F	5.50160457	5.45549385	0.92987700
F	7.40888557	4.44003185	0.76041600
O	4.58925457	0.68806285	-0.56357100
O	5.47327357	3.54679785	-1.14030000
C	2.10643857	5.41343185	0.96329500
H	2.29902957	6.49257485	0.96860500
H	2.71304257	4.97640985	1.76042200
C	0.64512757	5.23717985	1.31903800
O	0.23604557	5.02422685	2.43707900
O	-0.15294443	5.41690985	0.26001200
C	-1.56183443	5.34937885	0.51833200
H	-1.85351943	6.14792685	1.20289800
H	-2.04410943	5.47580885	-0.44865300
H	-1.81307643	4.38155285	0.95656300
C	1.90238357	1.79536085	1.79905200
H	2.93235357	1.75286085	2.13651000
C	0.90286557	1.10384085	2.48891700
H	-1.71986643	1.88528085	0.47812800
H	-1.22814043	0.85308085	2.64492100
C	1.24403557	-0.01884315	3.43941900
H	2.24128257	0.14252385	3.85711600
H	0.53881457	-0.03214915	4.27512100
C	0.05373457	2.39879185	-1.48806600
H	-0.87287343	2.95345085	-1.66323100
H	0.84055457	2.94764685	-2.01399400
C	-0.08026243	0.95496285	-2.15803500
H	-1.11260943	0.82924285	-2.49544300
C	1.20863257	-1.45289415	2.73393500
H	0.43636157	-2.05586615	3.21944600
H	2.16960257	-1.94087015	2.92069100
H	0.55767457	0.94368385	-3.04642600
C	0.28922357	-0.16749015	-1.21429400
C	-0.68477743	-0.85114115	-0.47975900
C	1.62566357	-0.35271415	-0.84171700
C	-0.36280343	-1.45109215	0.73957100
H	-1.72795143	-0.78834615	-0.78226500
C	1.94547157	-0.94717715	0.37481200
H	2.42120057	0.09900185	-1.43070500
C	0.93783857	-1.37447015	1.24835800
H	-1.16042943	-1.84695815	1.36456800
H	2.98224557	-0.94205215	0.70517800

	1	**2**	**3**
	A	**A**	**A**
Frequencies --	3207.4405	3221.2097	3234.1808
Red. masses --	1.0951	1.1069	1.0916
Frc consts --	6.6378	6.7669	6.7272
IR Inten --	0.7015	10.5583	6.4975
Sum of electronic and zero-point Energies=			-2375.224846
Sum of electronic and thermal Energies=			-2375.191938
Sum of electronic and thermal Enthalpies=			-2375.190994
Sum of electronic and thermal Free Energies=			-2375.290036

TS2

C	-1.61524505	-0.78920309	-0.02066601
C	-2.54374705	-1.21988009	0.93004699
C	-0.28611405	-0.76001909	0.42387099
C	-2.14073905	-1.86679409	2.09099399
S	0.91455995	-0.00617309	-0.67201601
O	2.14436195	0.13060291	0.41546499
C	0.39696995	1.74256291	-0.65965901
H	1.23426795	2.24758691	-1.14964601
H	-0.46932605	1.79360291	-1.32576701
C	3.32447395	-2.51014109	-0.16848501
O	4.11753795	-1.63444409	0.25592599
C	3.40168895	0.31683791	-0.15843001
C	3.72960995	-3.96585309	0.19676099
C	4.35355195	0.81390991	0.94456599
F	3.28347495	-4.85715509	-0.69825301
F	3.18088795	-4.29272909	1.38812399
F	5.05182695	-4.13154109	0.30956899
F	4.13553595	0.25845591	2.13078499
F	4.14710595	2.13947391	1.07141499
F	5.61614495	0.62598891	0.58767499
O	2.25030795	-2.38563809	-0.76939801
O	3.56740295	0.53556891	-1.32318601
C	0.10935795	2.30912491	0.72432899
H	0.25697595	3.39370491	0.66614999
H	0.80365395	1.93250891	1.47810799
C	-1.30214005	2.10212791	1.23075799
O	-1.58526305	1.89790891	2.38819299
O	-2.20734805	2.24877791	0.25733699
C	-3.58081205	2.16700591	0.66307299
H	-3.81316305	2.98135491	1.35149199
H	-4.16356205	2.25756291	-0.25124601
H	-3.76703505	1.20960391	1.15297099
C	0.14978595	-1.43741409	1.56305299
H	1.21062795	-1.52651909	1.77505499
C	-0.78782505	-2.12966109	2.33350999
H	-3.60000605	-1.20371209	0.67103199
H	-2.89373505	-2.31434909	2.73455399
C	-0.39576105	-3.30251309	3.20174199
H	0.65281795	-3.21106909	3.49695899
H	-0.99431705	-3.30191109	4.11694899
C	-2.03697505	-0.67767109	-1.47321301
H	-2.81538505	0.08248591	-1.59515501
H	-1.19565805	-0.36017209	-2.09909301
C	-2.57044205	-2.05925309	-2.04674601
H	-3.66396105	-2.03999309	-2.04486501
C	-0.60312805	-4.70976509	2.47021899
H	-1.30094505	-5.30700309	3.06354099
H	0.35900995	-5.23002209	2.47457599
H	-2.24896005	-2.12369709	-3.09083301
C	-2.09191805	-3.24278009	-1.23086301
C	-2.96096605	-3.94161009	-0.38725101
C	-0.71909405	-3.46420809	-1.06981301
C	-2.47630305	-4.60128309	0.74628399
H	-4.03589105	-3.84135309	-0.52285801
C	-0.23825705	-4.11881209	0.05755199
H	-0.00237105	-2.98926809	-1.73773901
C	-1.11272305	-4.56991909	1.05347399
H	-3.18265505	-5.00701409	1.46743999
H	0.83390895	-4.13439209	0.22974399

	1	**2**	**3**
	A	**A**	**A**
Frequencies --	3214.0566	3222.8792	3223.8502
Red. masses --	1.0994	1.0921	1.0915
Frc consts --	6.6911	6.6835	6.6837
IR Inten --	5.6992	7.0735	1.8137
Sum of electronic and zero-point Energies=			-2375.217994
Sum of electronic and thermal Energies=			-2375.184355
Sum of electronic and thermal Enthalpies=			-2375.183411
Sum of electronic and thermal Free Energies=			-2375.285442

INT2

O	-2.06463198	0.00897666	0.00000000	H	5.83945202	0.16781566	0.61731000
C	-2.41758098	1.16669866	-0.08760800	H	4.86481402	2.75284166	-0.18420600
O	-3.68067798	1.54977966	-0.24916000	H	5.53751902	2.42578266	-2.47517300
C	-4.62300598	0.49073866	-0.45135500	H	1.97421302	0.27077466	-3.34580100
C	-1.46825298	2.33639366	-0.04305500				
C	-0.04700798	1.87538766	0.26487100				
S	0.49451602	0.79201066	-1.11091500				
O	2.11310302	5.97786466	0.12315800				
C	2.62418302	5.49469766	-0.87602300				
C	4.07806102	5.66351166	-1.14808900				
C	4.68940002	4.94556266	-2.09695400				
C	3.95584002	3.91855266	-2.90657900				
C	2.46817302	4.01818666	-2.83383600				
C	1.85232202	4.72449966	-1.87438000				
C	2.10430002	1.21523066	-1.39990800				
C	3.04288602	1.71398766	-0.39543800				
C	3.00792902	1.23532666	1.04384500				
C	3.19346702	-0.32500834	1.16586500				
C	4.03862002	-0.86629734	0.03448700				
C	3.46804402	-1.63739034	-0.98214400				
C	4.04449902	-1.68827634	-2.25343100				
C	5.17781702	-0.92563434	-2.54023600				
C	5.45572302	-0.42094334	-3.93879900				
C	4.45911502	0.75371966	-4.33539800				
C	5.87916402	-0.37572834	-1.45859100				
C	5.32621302	-0.36386534	-0.18197000				
C	4.13992202	2.33466466	-0.87892500				
C	4.45118102	2.42728966	-2.32936800				
C	3.79662802	1.35132466	-3.12545500				
C	2.59552602	0.88690166	-2.70124500				
O	-0.59928798	3.19359866	-2.95249300				
C	-0.41265798	2.25521966	-3.75041600				
C	-1.63032898	1.29347566	-3.93942100				
F	-2.47049398	1.30999966	-2.87946600				
F	-2.36057798	1.62692266	-5.01810300				
F	-1.24921498	0.01286166	-4.09889700				
O	0.59053602	1.93930666	-4.41517600				
H	-5.58586198	0.97874266	-0.58736900				
H	-4.64081798	-0.17051134	0.41723200				
H	-4.34789998	-0.07914934	-1.34090200				
H	-1.79713198	3.03994266	0.72901900				
H	-1.50765098	2.85307166	-1.01245800				
H	-0.00755198	1.31081966	1.19887300				
H	0.62791602	2.73404766	0.29418400				
H	4.60839102	6.37659966	-0.52365000				
H	5.75917402	5.05166966	-2.27186200				
H	4.29441702	3.92724566	-3.94876500				
H	1.87169302	3.44607866	-3.54607400				
H	0.76657802	4.73534166	-1.82150200				
H	3.84055802	1.72926866	1.55412000				
H	2.10295502	1.52202166	1.58210000				
H	2.21307902	-0.81244734	1.14631200				
H	3.63455602	-0.52487934	2.14817000				
H	2.49550002	-2.09814734	-0.82201000				
H	3.51114602	-2.18685034	-3.05981200				
H	5.35391002	-1.21262034	-4.68631300				
H	6.48319702	-0.04920134	-3.99484100				
H	3.67961302	0.35863866	-4.99191500				
H	5.01242702	1.51106266	-4.90095100				
H	6.81905402	0.14267866	-1.63876300				

	1	**2**	**3**
	A	**A**	**A**
Frequencies --	3213.3661	3223.3152	3230.6358
Red. masses --	1.1026	1.0920	1.0907
Frc consts --	6.7078	6.6845	6.7071
IR Inten --	6.3984	5.9307	1.9423
Sum of electronic and zero-point Energies=			-2375.217926
Sum of electronic and thermal Energies=			-2375.183524
Sum of electronic and thermal Enthalpies=			-2375.182580
Sum of electronic and thermal Free Energies=			-2375.285698

INT2'

O	-1.23877919	1.28366246	0.00000000	H	6.66530481	1.44250146	0.61731000
C	-1.59172819	2.44138446	-0.08760800	H	5.69066681	4.02752746	-0.18420600
O	-2.85482519	2.82446546	-0.24916000	H	6.36337181	3.70046846	-2.47517300
C	-3.79715319	1.76542446	-0.45135500	H	2.80006581	1.54546046	-3.34580100
C	-0.64240019	3.61107946	-0.04305500				
C	0.77884481	3.15007346	0.26487100				
S	1.32036881	2.06669646	-1.11091500				
O	2.93895581	7.25255046	0.12315800				
C	3.45003581	6.76938346	-0.87602300				
C	4.90391381	6.93819746	-1.14808900				
C	5.51525281	6.22024846	-2.09695400				
C	4.78169281	5.19323846	-2.90657900				
C	3.29402581	5.29287246	-2.83383600				
C	2.67817481	5.99918546	-1.87438000				
C	2.93015281	2.48991646	-1.39990800				
C	3.86873881	2.98867346	-0.39543800				
C	3.83378181	2.51001246	1.04384500				
C	4.01931981	0.94967746	1.16586500				
C	4.86447281	0.40838846	0.03448700				
C	4.29389681	-0.36270454	-0.98214400				
C	4.87035181	-0.41359054	-2.25343100				
C	6.00366981	0.34905146	-2.54023600				
C	6.28157581	0.85374246	-3.93879900				
C	5.28496781	2.02840546	-4.33539800				
C	6.70501681	0.89895746	-1.45859100				
C	6.15206581	0.91082046	-0.18197000				
C	4.96577481	3.60935046	-0.87892500				
C	5.27703381	3.70197546	-2.32936800				
C	4.62248081	2.62601046	-3.12545500				
C	3.42137881	2.16158746	-2.70124500				
O	0.22656481	4.46828446	-2.95249300				
C	0.41319481	3.52990546	-3.75041600				
C	-0.80447619	2.56816146	-3.93942100				
F	-1.64464119	2.58468546	-2.87946600				
F	-1.53472519	2.90160846	-5.01810300				
F	-0.42336219	1.28754746	-4.09889700				
O	1.41638881	3.21399246	-4.41517600				
H	-4.76000919	2.25342846	-0.58736900				
H	-3.81496519	1.10417446	0.41723200				
H	-3.52204719	1.19553646	-1.34090200				
H	-0.97127919	4.31462846	0.72901900				
H	-0.68179819	4.12775746	-1.01245800				
H	0.81830081	2.58550546	1.19887300				
H	1.45376881	4.00873346	0.29418400				
H	5.43424381	7.65128546	-0.52365000				
H	6.58502681	6.32635546	-2.27186200				
H	5.12026981	5.20193146	-3.94876500				
H	2.69754581	4.72076446	-3.54607400				
H	1.59243081	6.01002746	-1.82150200				
H	4.66641081	3.00395446	1.55412000				
H	2.92880781	2.79670746	1.58210000				
H	3.03893181	0.46223846	1.14631200				
H	4.46040881	0.74980646	2.14817000				
H	3.32135281	-0.82346154	-0.82201000				
H	4.33699881	-0.91216454	-3.05981200				
H	6.17976281	0.06206546	-4.68631300				
H	7.30904981	1.22548446	-3.99484100				
H	4.50546581	1.63332446	-4.99191500				
H	5.83827981	2.78574846	-4.90095100				
H	7.64490681	1.41736446	-1.63876300				

	1	**2**	**3**
	A	**A**	**A**
Frequencies --	3219.6057	3229.2549	3230.3117
Red. masses --	1.0950	1.0918	1.1060
Frc consts --	6.6879	6.7081	6.7996
IR Inten --	10.3746	1.6574	0.3070
Sum of electronic and zero-point Energies=			-2375.226432
Sum of electronic and thermal Energies=			-2375.191892
Sum of electronic and thermal Enthalpies=			-2375.190948
Sum of electronic and thermal Free Energies=			-2375.295242

INT3

O	-0.68222622	0.52962297	0.00000000	H	-1.55831422	4.28996097	-0.94996600
S	0.12692978	1.63749297	-0.69531300	C	-0.07609822	5.39373097	-0.43181200
C	-0.62940222	1.70994297	-2.36487400	C	0.91735778	6.27294497	-0.86675000
C	1.67819978	0.84911197	-1.15953900	C	-0.24032822	5.12772697	0.92976900
C	-1.05418722	0.31887497	-2.80822100	C	1.74557478	6.88820997	0.06877100
H	0.11144778	2.15874897	-3.03048300	H	1.02776578	6.46174397	-1.93026600
H	-1.49269222	2.37393897	-2.28227900	C	0.59529378	5.75287097	1.85470200
C	2.69998478	1.63338097	-1.70731600	H	-1.00043622	4.42299497	1.25574200
C	1.88540178	-0.46214603	-0.75288400	C	1.59106678	6.63391197	1.43283700
C	-2.27747722	-0.14331903	-2.05135600	H	2.51879878	7.56972597	-0.27329800
H	-1.33219322	0.36250097	-3.86745000	H	0.46724578	5.53958497	2.91185100
H	-0.25025722	-0.41397803	-2.70627600	H	2.24132478	7.11338797	2.15696900
C	2.74342878	3.13992297	-1.55022800				
C	3.83432278	0.93408597	-2.13258900				
C	3.14393378	-1.05161603	-0.92123200				
H	1.10589578	-0.95438303	-0.17569300				
O	-2.28469922	-1.45249103	-1.82953700				
O	-3.19291522	0.59210697	-1.73336800				
C	3.02830078	3.58458997	-0.04894200				
H	3.54076578	3.52492997	-2.19207400				
H	1.81559778	3.62907497	-1.87243500				
C	4.05367178	-0.38947303	-1.75037300				
H	4.63280678	1.48093497	-2.62824700				
C	3.57815078	-2.17614503	-0.00857200				
C	-3.42616122	-1.94876903	-1.11417500				
C	3.61375178	2.47110097	0.78862300				
H	2.08714878	3.91521897	0.39876200				
H	3.69128878	4.45456197	-0.08418700				
H	5.01741978	-0.84748603	-1.96218200				
C	4.46688078	-1.66516603	1.20927100				
H	4.15235878	-2.93128903	-0.55417300				
H	2.68775378	-2.66940703	0.39191500				
H	-4.33466322	-1.78171703	-1.69593800				
H	-3.50726322	-1.43812703	-0.15308600				
H	-3.24576222	-3.01240403	-0.97525900				
C	2.78587478	1.68427697	1.60057200				
C	4.91745678	2.01604297	0.56874200				
C	4.33306378	-0.17559303	1.43677200				
H	4.17713278	-2.23618203	2.09674000				
H	5.51408578	-1.90014403	0.99696300				
C	3.14396778	0.37619397	1.92597800				
H	1.78951878	2.04399097	1.85939000				
C	5.27055378	0.70537897	0.88511700				
H	5.61223078	2.63296897	0.00180000				
H	2.42060378	-0.26474203	2.42494100				
H	6.23456578	0.32218097	0.55722800				
C	-3.35624322	2.07270597	0.38876800				
C	-4.86691422	1.96975797	0.08881200				
O	-2.66816022	2.94348197	-0.05099700				
F	-5.51478622	2.66032097	1.04306200				
F	-5.31580222	0.72030897	0.11341300				
F	-5.14406122	2.52214897	-1.08304800				
O	-2.99575322	1.11985197	1.26634000				
C	-1.77773122	1.21904297	1.91603100				
C	-1.39500322	-0.15905303	2.48728600				
O	-1.24240122	2.23160797	2.23344800				
F	-0.08423422	-0.22413603	2.68834700				
F	-2.00557822	-0.29112303	3.67880200				
F	-1.77822122	-1.17422203	1.72181700				
O	-0.85809322	4.80221297	-1.38146300				

	1	**2**	**3**
	A	**A**	**A**
Frequencies --	3220.2695	3227.1001	3827.1364
Red. masses --	1.0956	1.0994	1.0657
Frc consts --	6.6940	6.7460	9.1966
IR Inten --	3.1907	12.5980	503.3893
Sum of electronic and zero-point Energies=			-2682.502335
Sum of electronic and thermal Energies=			-2682.461129
Sum of electronic and thermal Enthalpies=			-2682.460185
Sum of electronic and thermal Free Energies=			-2682.577545

TS4

O	-2.56578941	0.36184210	0.00000000	H	-10.32788741	0.79557510	-0.63030000
C	-2.13768441	1.49784010	0.00730000	H	-9.64767641	3.40337210	0.54570000
O	-0.84078341	1.79533510	0.09610000	H	-10.29797941	2.84267510	2.83710000
C	0.05021159	0.68113110	0.23750000	H	-6.38328641	1.21615810	3.56150000
C	-2.98807941	2.73784410	-0.07480000	H	-6.38328641	1.21615810	3.56150000
C	-4.47078041	2.42905010	-0.23680000				
S	-5.07708441	1.50855310	1.22790000				
O	-6.40306841	5.25345910	-0.77680000				
C	-7.03136841	5.28546110	0.27510000				
C	-8.33636541	5.96456710	0.39570000				
C	-8.89616541	6.13216910	1.61330000				
C	-8.24826741	5.63486610	2.81340000				
C	-7.06297041	4.94696110	2.76730000				
C	-6.48197141	4.66165910	1.51660000				
C	-6.66388241	2.10946010	1.62550000				
C	-7.63377941	2.65896410	0.70070000				
C	-7.58208141	2.38446410	-0.79060000				
C	-7.60568741	0.84156410	-1.12340000				
C	-8.37949141	0.04716710	-0.08920000				
C	-7.70029441	-0.73483590	0.85640000				
C	-8.27009541	-0.99923290	2.09970000				
C	-9.52879341	-0.47972790	2.42150000				
C	-9.88239141	-0.14652690	3.85580000				
C	-8.96988641	1.02136910	4.42210000				
C	-10.31039141	0.01257510	1.37020000				
C	-9.74339041	0.26897310	0.12190000				
C	-8.91297841	2.98146910	1.22390000				
C	-9.27907941	2.66307110	2.50310000				
C	-8.40588341	1.87636710	3.31330000				
C	-7.08978341	1.73566110	2.91950000				
O	-3.59787341	4.19484710	2.75180000				
C	-3.90517641	3.37014810	3.63520000				
C	-2.84328141	2.25574310	3.89920000				
F	-2.04458241	2.01874010	2.84120000				
F	-2.03218041	2.61204010	4.92120000				
F	-3.39698641	1.07894610	4.23840000				
O	-4.90507741	3.29755210	4.37000000				
H	1.04511359	1.11142710	0.32710000				
H	-0.01219141	0.03463110	-0.63970000				
H	-0.20539041	0.11183210	1.13300000				
H	-2.65207741	3.32714310	-0.93520000				
H	-2.81387741	3.33844310	0.82590000				
H	-4.65298341	1.82305110	-1.12800000				
H	-5.01377641	3.36985310	-0.32380000				
H	-8.78386441	6.34736910	-0.51580000				
H	-9.84126241	6.65577310	1.71620000				
H	-8.70576641	5.85816810	3.77290000				
H	-6.55667141	4.58845910	3.65970000				
H	-5.44407241	4.33415410	1.49680000				
H	-8.47177941	2.84706710	-1.22830000				
H	-6.72607941	2.84666010	-1.28820000				
H	-6.58068941	0.46135910	-1.17110000				
H	-8.03538841	0.74336610	-2.12530000				
H	-6.66509541	-1.01253990	0.67550000				
H	-7.66449741	-1.46773590	2.87310000				
H	-9.76329541	-1.00592690	4.52220000				
H	-10.92939041	0.16547810	3.90490000				
H	-8.14048841	0.58596610	4.98470000				
H	-9.56718441	1.62037210	5.11650000				
H	-11.32568941	0.34828010	1.56990000				

	1	**2**	**3**
	A	**A**	**A**
Frequencies --	3231.4392	3236.1202	3241.6973
Red. masses --	1.0956	1.0941	1.0992
Frc consts --	6.7408	6.7509	6.8059
IR Inten --	14.3347	2.6284	5.3405
Sum of electronic and zero-point Energies=			-2155.842415
Sum of electronic and thermal Energies=			-2155.808501
Sum of electronic and thermal Enthalpies=			-2155.807557
Sum of electronic and thermal Free Energies=			-2155.908309

INT4

O	-0.44883304	1.46319567	0.00000000	C	5.87847396	4.16326167	3.12295600
C	0.34031296	1.09265467	0.84095000	F	7.02918196	4.37909167	2.46426600
O	0.04182896	0.22156367	1.80579600	F	5.52288296	5.34195467	3.68474100
C	-1.30637804	-0.26822433	1.80724800	F	6.15082996	3.31861267	4.12754800
C	1.79563596	1.50144167	0.90276700				
C	2.08523496	2.80825467	0.17904200				
S	1.82411396	4.25136567	1.25790700				
O	1.69926596	5.34662967	0.04017900				
C	1.93479296	6.68993467	0.40490200				
C	0.96392996	7.60943167	0.03381400				
C	1.16068596	8.95076867	0.36148700				
C	2.30635796	9.34426167	1.05251000				
C	3.27362696	8.39875267	1.39690100				
C	3.10118096	7.05502467	1.06708400				
C	0.13755296	4.02340367	1.77802900				
C	-0.02856804	3.42942767	3.03778600				
C	1.01385996	3.47072267	4.14016600				
C	1.24337396	4.94177267	4.68690500				
C	0.04052496	5.83476067	4.46375400				
C	0.02866796	6.74669567	3.39971500				
C	-1.17102204	7.13475867	2.80624600				
C	-2.38663104	6.61314667	3.26075600				
C	-3.56620704	6.47008267	2.32262900				
C	-3.28988404	5.42309667	1.16180500				
C	-2.37950804	5.96016767	4.49905200				
C	-1.17917904	5.57856067	5.09891600				
C	-1.34144804	3.04170467	3.33400100				
C	-2.41989804	3.52293067	2.59843100				
C	-2.22383904	4.41914967	1.54059700				
C	-0.92682804	4.52786867	1.03488200				
H	-1.37220804	-0.94213633	2.65839100				
H	-1.51349904	-0.79966833	0.87691500				
H	-2.00222104	0.56609867	1.91829200				
H	2.36264896	0.71452167	0.39200100				
H	2.15926496	1.51052667	1.93266900				
H	1.42166596	2.96057667	-0.67665200				
H	3.13690196	2.90628867	-0.09243800				
H	0.07638196	7.27948567	-0.49611600				
H	0.41036696	9.68373367	0.08376800				
H	2.44920696	10.38691167	1.31543900				
H	4.17363896	8.70446467	1.92002500				
H	3.85053796	6.30468367	1.30529700				
H	0.64714496	2.84402867	4.95733700				
H	1.98627696	3.06879467	3.83637300				
H	2.11075096	5.37391367	4.17442400				
H	1.50415996	4.85578867	5.74615200				
H	0.96911796	7.05092267	2.94212500				
H	-1.14390504	7.72028767	1.88954700				
H	-3.83120904	7.42200667	1.85190900				
H	-4.43688504	6.13666867	2.89504600				
H	-2.96186504	5.96324267	0.26879800				
H	-4.23609904	4.93117167	0.91654400				
H	-3.31746704	5.60639567	4.92160600				
H	-1.20495804	4.93523167	5.97633400				
H	-1.52844604	2.49353167	4.25382500				
H	-3.42884504	3.33196567	2.95742100				
H	-0.72991104	5.11155767	0.14075700				
O	4.68950496	4.25155267	1.08601200				
C	4.73772496	3.66582567	2.18699400				
O	3.97896796	2.80460867	2.66732500				

	1	**2**	**3**
	A	**A**	**A**
Frequencies --	3217.0519	3224.8967	3231.7886
Red. masses --	1.0914	1.0883	1.0919
Frc consts --	6.6550	6.6688	6.7189
IR Inten --	48.2241	10.7489	1.0639
Sum of electronic and zero-point Energies=			-2155.887981
Sum of electronic and thermal Energies=			-2155.853968
Sum of electronic and thermal Enthalpies=			-2155.853024
Sum of electronic and thermal Free Energies=			-2155.955669

INT4'

O	-0.59245961	1.17594253	0.00000000	H	-7.81150561	2.02564953	-1.07135000
C	-0.16313361	1.57522453	1.06097400	H	-7.46037961	4.60669253	0.39635300
O	1.08564439	1.37486353	1.47977500	H	-8.85723261	3.93131853	2.28369400
C	1.93248739	0.62770253	0.59347200	H	-5.36383061	2.63412353	4.39207700
C	-0.96708061	2.35349153	2.07433200				
C	-2.35910861	2.62029753	1.52097700				
S	-3.30434861	3.49640353	2.80032700				
O	-2.89746561	5.00817753	2.19003500				
C	-3.17866761	6.07060353	3.05715600				
C	-4.21872261	6.92882653	2.72041400				
C	-4.47516161	8.02335253	3.54600600				
C	-3.70564961	8.23565253	4.68981800				
C	-2.67099661	7.35588253	5.01231800				
C	-2.39840261	6.26234253	4.19271900				
C	-5.05155761	3.49113253	2.44740800				
C	-5.61749761	3.90744953	1.22760200				
C	-4.99211661	3.78084353	-0.14353000				
C	-5.06518061	2.29401353	-0.71538600				
C	-6.05699361	1.42610953	0.03061200				
C	-5.63312861	0.70471153	1.15331600				
C	-6.52217661	0.36852553	2.16919000				
C	-7.86689961	0.74217953	2.08359400				
C	-8.67360761	0.96274053	3.34618700				
C	-8.08811661	2.14236553	4.23296900				
C	-8.33090461	1.19387153	0.84183600				
C	-7.43665161	1.53335153	-0.17621200				
C	-6.98187861	4.20589853	1.28598500				
C	-7.77866061	3.81294953	2.35773600				
C	-7.23472161	3.09023053	3.42012000				
C	-5.84086461	3.08205453	3.52535200				
O	-1.98630761	1.33906053	5.10388200				
C	-3.01095461	0.86395553	4.60808300				
C	-3.76416461	-0.22866247	5.42230100				
F	-3.11430261	-0.61353847	6.52678500				
F	-4.97310361	0.23218053	5.81219700				
F	-3.98806561	-1.33221247	4.68590300				
O	-3.59575261	1.13547753	3.52723900				
H	2.89392039	0.56016153	1.09688400				
H	2.03115239	1.15112453	-0.35883200				
H	1.51360139	-0.36568447	0.42611100				
H	-0.43522561	3.28455053	2.29649900				
H	-1.02287861	1.77805953	3.00601400				
H	-2.89218661	1.69541653	1.31985500				
H	-2.33757361	3.26603053	0.64336100				
H	-4.80373461	6.73535453	1.82699400				
H	-5.27987361	8.70642653	3.29509900				
H	-3.91113961	9.08671253	5.33050700				
H	-2.07062261	7.52162353	5.90058000				
H	-1.59417961	5.56953653	4.42214700				
H	-5.55571661	4.42977053	-0.81844600				
H	-3.95890861	4.13318053	-0.17260800				
H	-4.06948361	1.84412953	-0.65559400				
H	-5.31980961	2.36709353	-1.77661100				
H	-4.57575461	0.52512553	1.32345900				
H	-6.12118061	-0.03197647	3.09834300				
H	-8.70458261	0.06452153	3.97073700				
H	-9.70506061	1.20462653	3.07292100				
H	-7.47553561	1.71657553	5.03256900				
H	-8.92747161	2.66210653	4.70511000				
H	-9.38577861	1.43004753	0.71927700				

	1	**2**	**3**
	A	**A**	**A**
Frequencies --	3240.5539	3246.2664	3254.5973
Red. masses --	1.0963	1.0994	1.1040
Frc consts --	6.7832	6.8259	6.8901
IR Inten --	7.4750	7.6525	6.3238
Sum of electronic and zero-point Energies=			-2155.881290
Sum of electronic and thermal Energies=			-2155.846736
Sum of electronic and thermal Enthalpies=			-2155.845792
Sum of electronic and thermal Free Energies=			-2155.952993

3fa

C	0.21543986	0.36804308	0.00000000
C	0.73829286	0.79503508	1.23762700
C	-0.12189114	0.84492408	2.34004200
C	-1.47762614	0.51963508	2.25947400
C	-2.02671814	0.44827908	0.97108600
C	-1.17590314	0.35667808	-0.13264000
H	0.30804786	1.02815008	3.32356400
H	-1.61437214	0.12218608	-1.10055900
C	-2.19206614	0.01857708	3.49439500
C	1.04297986	-0.38439692	-1.02815800
S	-3.77709314	0.22005908	0.70979100
C	-4.42389714	1.86610108	1.19443500
C	-3.62479214	3.03589008	0.62354900
C	-2.47799014	3.44895808	1.52039700
C	-0.26682214	4.24101808	1.59721400
C	2.18837186	1.05014808	1.42845400
C	2.87220286	0.60174908	2.56533300
C	2.91126486	1.79333308	0.48243300
C	4.22780686	0.86394708	2.74811400
H	2.34358486	0.02464508	3.31882200
C	4.26316386	2.06452808	0.65019600
H	2.39594986	2.18627308	-0.39006300
C	4.92610886	1.59361308	1.78569700
H	4.74115486	0.49900708	3.63404000
H	4.81435086	2.64638608	-0.08134700
O	6.25240486	1.88339808	1.90211300
O	-2.56196714	3.55438108	2.72652500
O	-1.37515614	3.75185908	0.83129200
C	0.65418286	-2.33443292	0.59607800
C	1.02205486	-2.27365392	1.94547700
C	0.05484286	-2.22015092	2.94871200
C	-1.30499914	-2.22926392	2.61958300
C	-1.64497114	-2.59911792	1.31238500
C	-0.67746114	-2.65275392	0.31044200
H	2.06732586	-2.11648392	2.20195700
H	0.35956386	-2.00987192	3.97278800
H	-2.69533414	-2.68892392	1.04137400
H	-0.99210114	-2.78081992	-0.72375800
C	1.56906786	-1.76648492	-0.46869900
C	-2.33374814	-1.56209792	3.50603500
H	-2.25288314	-1.89565992	4.54566400
H	-3.33419614	-1.82285692	3.14931600
H	2.56110886	-1.61073592	-0.03148800
H	1.68705986	-2.44502992	-1.32041000
H	1.90761086	0.17583708	-1.39209000
H	0.40215886	-0.58072692	-1.89347000
H	-1.61010014	0.32377308	4.36913500
H	-3.19037514	0.45223908	3.60313800
H	-5.44396814	1.87504208	0.80478300
H	-4.47463714	1.94575908	2.28326500
H	-3.25839514	2.82604408	-0.38369400
H	-4.27918714	3.91434008	0.56582400
H	-0.03399214	3.54633708	2.40531100
H	0.56573686	4.30713008	0.89898800
H	-0.50405714	5.22459608	2.00913800
H	6.60547886	1.51910508	2.72380300

	1	**2**	**3**
	A	**A**	**A**
Frequencies --	3211.4130	3219.7692	3878.2401
Red. masses --	1.0942	1.0953	1.0666
Frc consts --	6.6487	6.6903	9.4523
IR Inten --	5.7382	5.8583	174.4488

Sum of electronic and zero-point Energies=	-1629.347910
Sum of electronic and thermal Energies=	-1629.321710
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-1629.320766
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-1629.404135

Résumé

Au cours des dernières années, la chimie du [2.2]paracyclophane ([2.2]PCP) a connu des avancées considérables, tant dans les stratégies de fonctionnalisation que dans leurs applications. Cependant, les exemples de structures intégrant un atome de soufre restent limités. Dans le cadre de cette thèse, nous avons développé une méthode de synthèse de thioéthers dérivés du [2.2]PCP, fonctionnalisés en *para* par des groupements aromatiques hydroxylés. Notre approche repose sur une réaction de Pummerer interrompue, à partir de sulfoxydes de formule générale [2.2]PCP–S(O)R. En présence d'anhydride trifluoroacétique et d'un phénol, et en exploitant des conditions d'activation par les micro-ondes, nous avons obtenu les sulfanyl [2.2]PCP avec des rendements élevés de 75 à 99 %, et des temps de réaction très courts (< 20 minutes). Cette stratégie a permis de constituer une bibliothèque de quinze [2.2]paracyclophanes fonctionnalisés. Le mécanisme réactionnel a été étudié par modélisation DFT, puis confirmé expérimentalement. Il impliquerait la formation d'un intermédiaire phénoxonium. Nous avons ensuite appliqué les conditions précédentes en série homologue, à partir des sulfoxydes de structure [2.2]PCP–CH_2–S(O)R. Dans ce cas, la perte du motif sulfuré a été observée. Enfin, nous avons mis en évidence une réaction de réduction douce de [2.2]PCP carbonylés en alkyl [2.2]PCPs. Ces trois approches permettent d'accéder efficacement et rapidement à de nouveaux motifs à base de [2.2]PCP, dans des conditions douces et sélectives.

Abstract

In recent years, the chemistry of [2.2]paracyclophane ([2.2]PCP) has seen considerable advances, in terms of functionalization strategies and applications. However, examples of structures incorporating a sulfur atom remain limited. As part of this thesis, we have developed a straightforward access to thioethers derived from [2.2]PCP, functionalized in the *para* position by hydroxylated aromatic groups. Our approach is based on an interrupted Pummerer reaction, starting from sulfoxides of the general formula [2.2]PCP–S(O)R. In the presence of trifluoroacetic anhydride and a phenol reagent, and using microwave activation conditions, the sulfanyl [2.2]PCP were obtained with high yields of 75 to 99%, and very short reaction times (<20 minutes). This strategy allowed us to create a library of fifteen functionalized [2.2]PCPs. The reaction mechanism was first studied by DFT calculations, and then confirmed experimentally. It should involve the formation of a phenoxonium intermediate. We then applied the above conditions in the homologous series, starting from sulfoxides with the structure [2.2]PCP–CH_2–S(O)R. In this case, the loss of the sulfur moiety was observed. Finally, we demonstrated a mild reduction reaction of carbonylated [2.2]PCPs to give alkyl [2.2]PCPs. These three approaches provide an efficient and rapid access to unprecedented [2.2]PCP scaffolds under mild and selective conditions.

Mots clés : [2.2]paracyclophanes, sulfoxydes, sulfures, phénols, arylation, réduction

Spécialité : chimie organique

Institut CARMeN UMR CNRS 6064, 6 bd Maréchal Juin, 14050, Caen