

DISS. ETH NO. 23804

**Novel Pentafluorosulfanyl-Substituted Building Blocks
and Evaluation of their Physicochemical Properties
and
Polycationic Hexasaccharides Derived
from α -Cyclodextrin**

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH ZURICH)

presented by

ADRIEN JOLITON

Master of Science and Diplôme d'Ingénieur, INSA Rouen

born on 19.07.1987

citizen of France

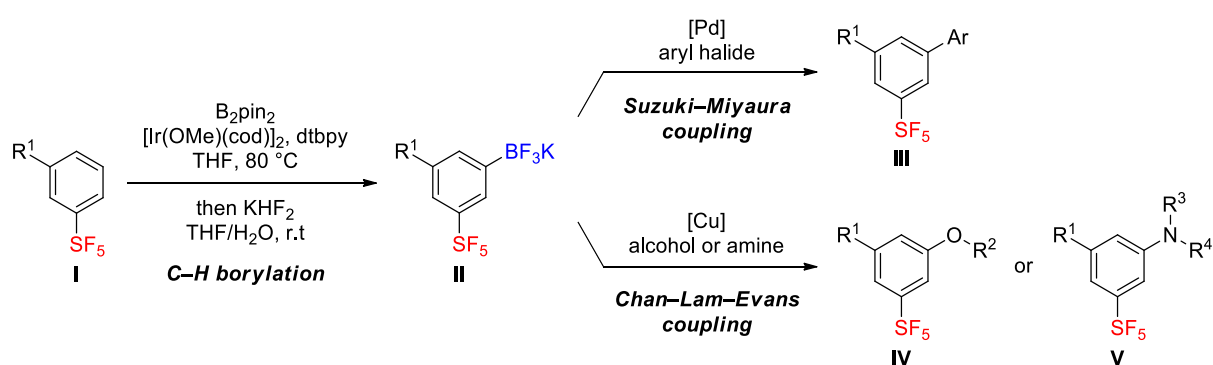
accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Erick M. Carreira, examiner
Prof. Dr. Karl-Heinz Altmann, co-examiner

2016

Abstract

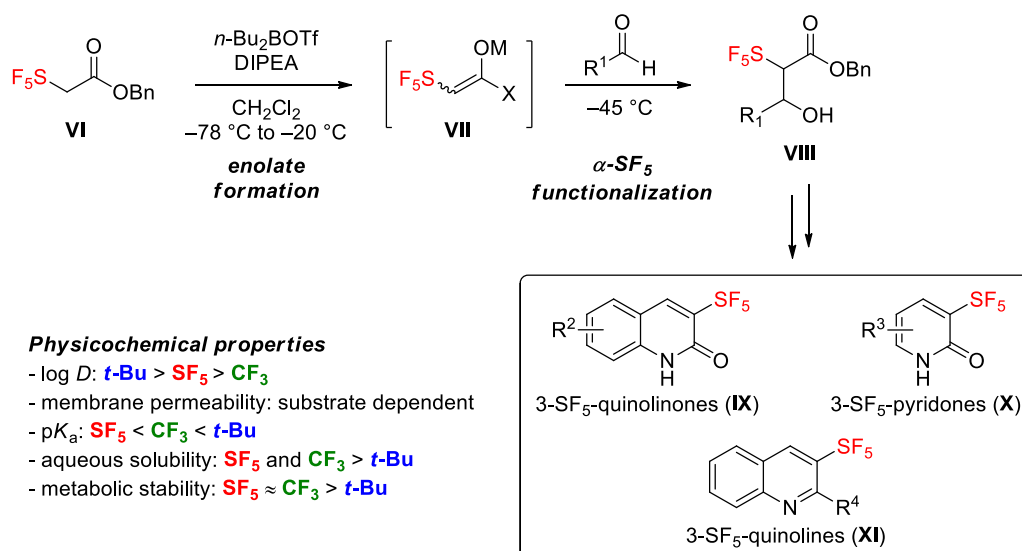
Among the fluorine-containing substituents, the pentafluorosulfanyl group (SF₅) is emerging as an attractive entity because of its unique combination of properties. For example, it is more electron-withdrawing, more lipophilic, and more chemically and thermally stable than the trifluoromethyl group. Despite these assets, and the reported potential utility of this substituent in pharmaceuticals, agrochemicals and materials, more extensive applications of the SF₅ group are limited due to the scarcity of methods to prepare SF₅-substituted building blocks, in particular SF₅ heterocycles. In this context, the first part of this thesis describes the synthesis of unprecedented SF₅ compounds as well as the investigation of their reactivity.

Firstly, regioselective iridium catalyzed C–H borylation of 3-substituted SF₅-aryl compounds **I** delivered novel SF₅-substituted potassium aryltrifluoroborates **II** (Scheme I). The versatility of these boron reagents was demonstrated by using them in Suzuki–Miyaura and Chan–Lam–Evans cross-coupling reactions. This methodology enabled access to a variety of uncommon 1,3,5-trisubstituted SF₅-substituted aryl compounds, such as biaryls **III**, aryl ethers **IV**, and anilines **V**.



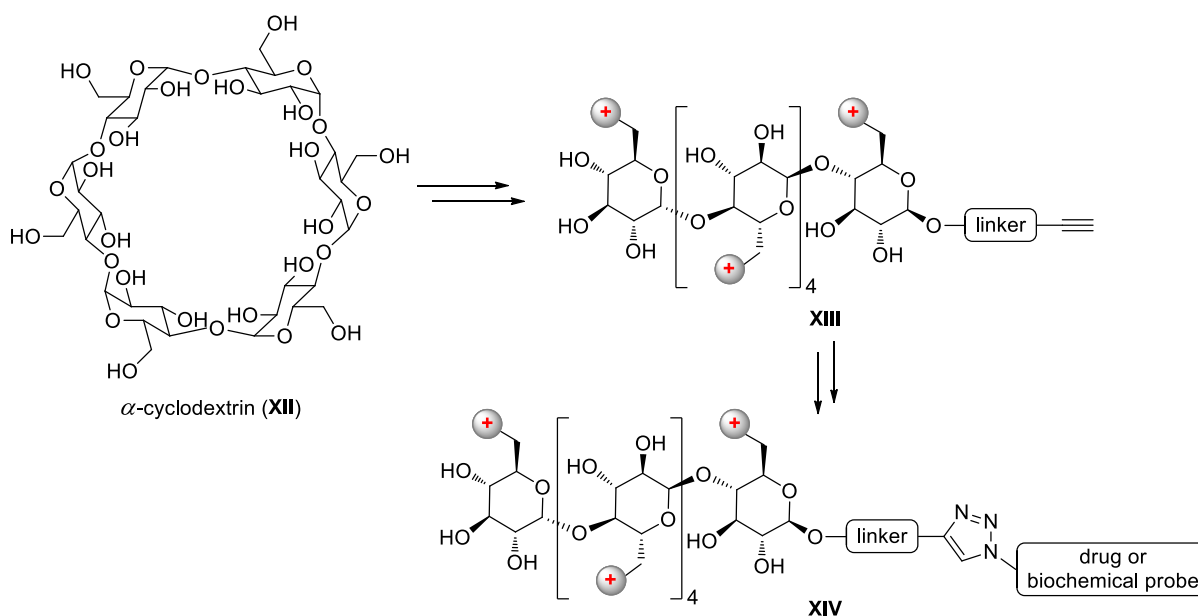
Scheme I. Preparation of 1,3,5-trisubstituted SF₅-aryl compounds *via* C–H borylation.

Subsequently, efforts towards the synthesis of novel SF₅-containing *N*-heterocycles were achieved. Initial approaches involving direct pentafluorosulfanylation of aryl compounds were unfruitful. Therefore, the boron-mediated generation of an α -SF₅-enolate **VII** from benzyl SF₅-acetate **VI** and its participation in aldol reactions was developed (Scheme II). This unprecedented α -functionalization of the SF₅ group afforded adducts **VIII** in high yields. Further elaborations culminated in the synthesis of 3-SF₅-quinolones **IX**, 3-SF₅-pyridones **X**, and 3-SF₅-quinolines **XI**. Moreover, the comparison of their physicochemical data with those of their trifluoromethyl and *tert*-butyl analogues was performed, and it was confirmed that the SF₅ group can be considered as a surrogate for these substituents with property-modulating effects.



Scheme II. Synthesis of 3-SF₅-quinolones, 3-SF₅-pyridones, and 3-SF₅-quinolines via generation of an α -SF₅-enolate.

The second part of this thesis describes the concise preparation of a clickable polycationic hexasaccharide **XIII** derived from α -cyclodextrin **XII** (Scheme III). The synthesis relies on ring cleavage, followed by glycosylation of a linker and cationization at 6-positions. One example of conjugation with biotin by click chemistry was also performed.



Scheme III. Preparation of a polycationic hexasaccharide from α -cyclodextrin and its conjugation by click chemistry.

Résumé

Parmi les substituants fluorés, le groupe pentafluorure de soufre (SF₅) est en train d'émerger comme une entité attractive du fait de la combinaison particulière de ses propriétés. En effet, il possède un effet électronique plus attracteur que le groupe trifluorométhyle, et est également plus lipophile, et plus stable chimiquement et thermiquement. Malgré ces atouts, et les quelques rapports sur le potentiel bénéfique de ce substituant en chimie pharmaceutique, en agrochimie et dans la science des matériaux, l'utilisation à plus grande échelle du groupe SF₅ reste limitée. Cela est dû à la rareté des méthodes connues pour préparer des composés incluant ce substituant, en particulier des hétérocycles. Ainsi, la première partie de cette thèse décrit la synthèse de composés inédits substitués avec un groupe SF₅, ainsi que l'investigation de leur réactivité.

Tout d'abord, de nouveaux aryltrifluoroborates de potassium **II**, comprenant le groupe SF₅, ont été préparés à partir de pentafluorures de soufre arylés **I**, substitués en position 3, *via* borylation par activation C–H catalysée par l'iridium (Schéma I). L'utilisation de ces dérivés boroniques dans les réaction de couplage de Suzuki–Miyaura et de Chan–Lam–Evans a illustré leur polyvalence. Cette méthode a ainsi permis d'accéder à des composés benzéniques 1,3,5-trisubstitués incorporant un groupe SF₅ sans précédent, tels que des biaryles **III**, des éthers d'aryle **IV**, et des anilines **V**.

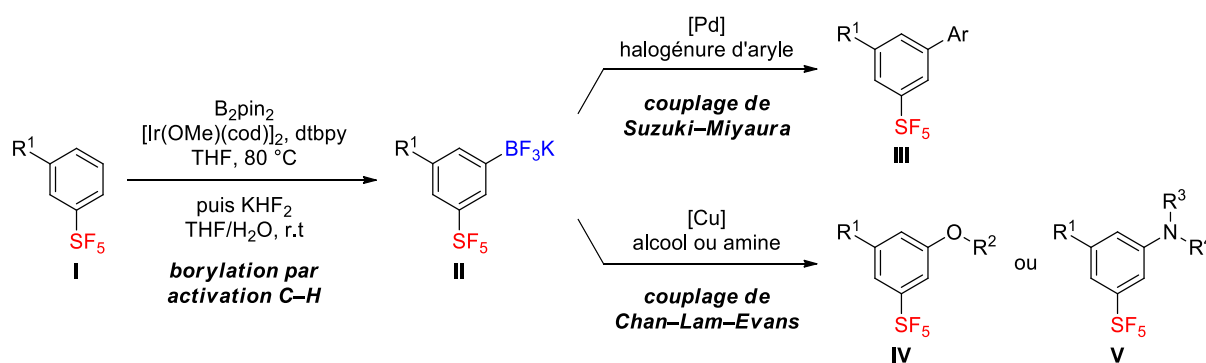


Schéma I. Préparation de composés 1,3,5-trisubstitués contenant le groupe SF₅ *via* borylation par activation C–H catalysée par l'iridium.

Par la suite, les efforts ont été concentrés sur la synthèse de nouveaux hétérocycles azotés contenant le groupe SF₅. Les approches initiales impliquant une introduction directe du substituant SF₅ sur un cycle aromatique ont échouées. Par conséquent, la génération d'un énolate de bore en position α du SF₅ **VII** à partir de l'acetate de benzyle **VI**, et sa participation dans des aldolisations, ont été développées avec succès (Schéma II). Cette fonctionnalisation inédite en position α du groupe SF₅ a ainsi permis la préparation de produits d'addition **VIII** avec de hauts rendements. La transformation de ces composés a ensuite culminé avec la

synthèse de 3-SF₅-quinolones **IX**, de 3-SF₅-pyridones **X**, et de 3-SF₅-quinolines **XI**. De plus, la comparaison de leurs données physico-chimiques avec celles de leurs analogues trifluorométhylés and *tert*-butylés a été effectuée, et a confirmée que le SF₅ peut être considéré comme un substitut de ces groupes fonctionnels conférant une modulation des propriétés.

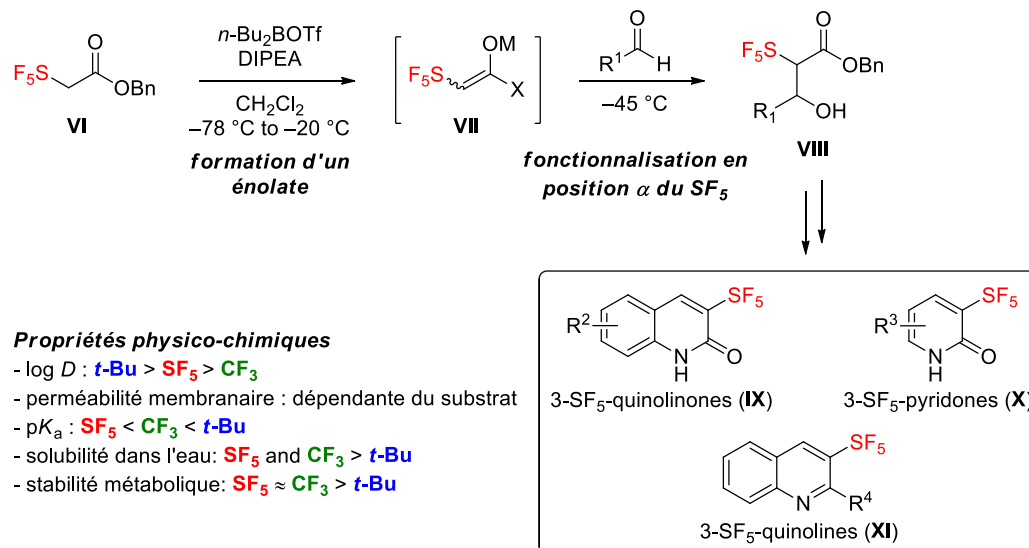


Schéma II. Synthèse de 3-SF₅-quinolones, de 3-SF₅-pyridones, et de 3-SF₅-quinolines *via* génération d'un énolate en position α du groupe SF₅.

La seconde partie de cette thèse décrit la préparation concise d'un hexasaccharide polycationique fonctionnalisable par chimie click **XIII**, À partir de l' α -cyclodextrine **XII** (Schéma III). La synthèse repose sur l'ouverture de la cyclodextrine, suivie de la glycosylation d'un lieu et de la cationisation aux positions 6. Un exemple de conjugaison avec la biotine par cycloaddition a aussi été réalisé.

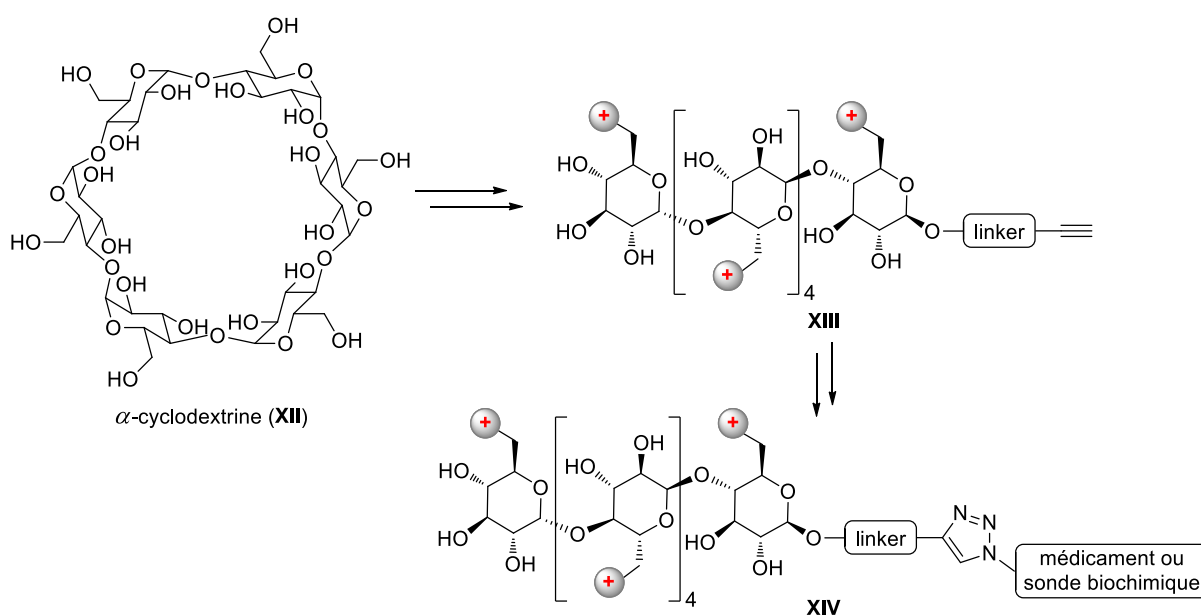


Schéma III. Préparation d'un hexasaccharide polycationique à partir de l' α -cyclodextrine et sa conjugaison par chimie click.