XAVIER PIGEON

SYNTHÈSE DE β-AMINOFLUOROALCÈNES PAR L'ACTIVATION DE LIENS C-F

Mémoire présenté

à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval dans le cadre du programme de maîtrise en chimie pour l'obtention du grade de Maître ès sciences (M. Sc.)

DÉPARTEMENT DE CHIMIE FACULTÉ DES SCIENCES ET GÉNIE UNIVERSITÉ LAVAL QUÉBEC

2010

© XAVIER PIGEON, 2010

Résumé

L'introduction d'un atome de fluor dans une molécule bioactive peut bien souvent modifier son activité biologique en modifiant sa lipophilie, sa solubilité, sa stabilité métabolique, sa conformation ou encore sa réactivité chimique. C'est pourquoi la synthèse de produits organofluorés suscite un intérêt marqué dans le secteur de l'agrochimie et de la chimie pharmaceutique. D'ailleurs, les moyens d'accès à ces produits sont en constante augmentation. Non seulement la formation mais également l'activation de liaisons C-F sont des sujets de recherche très prometteurs pour la conception de produits organiques fluorés. Les métaux de transition tels que le nickel, le palladium et le rhodium jouent un rôle important dans l'activation de liens C-F.

Dans ce mémoire, il sera question de la synthèse des β -aminofluoroalcènes qui sont une classe de molécules organofluorées suscitant un intérêt particulier en chimie médicinale, car ils peuvent être utilisés comme isostères de la liaison peptidique. Cependant, il n'existe pas de voie directe afin d'accéder à cette classe de composés. Nous nous sommes donc intéressés à rechercher des voies de synthèses permettant l'obtention de β -aminofluoroalcènes. Dans ce mémoire, deux stratégies seront abordées pour la synthèse des β -aminofluoroalcènes. D'une part, une méthode basée sur la réaction d'amination allylique de dérivés de 3,3-difluoropropènes sera présentée. Celle-ci est catalysée par le palladium via l'activation d'un lien C-F. D'autre part, une stratégie basée sur une réaction de type S_N2' utilisant les amidures de lithium sur des systèmes allyliques de dérivés de 3,3-difluoropropène constituera la dernière partie de ce mémoire.

Remerciements

Je voudrais dans un premier temps remercier le professeur Jean-François Paquin, mon directeur, de m'avoir donné un projet aussi prometteur. Ce fut un plaisir de travailler avec lui.

Je voudrais aussi remercier tous les membres du groupe Paquin (2008-2010) de m'avoir encouragé et « enduré » durant mon périple de 2 ans. Je n'oublierai jamais les moments passés à leurs côtés.

J'aimerais aussi remercier mes coéquipiers d'équipe de hockey, « Les Raies », ainsi que mes *partners* de gym (B, Grégos et Chris) qui m'ont permis de décrocher du domaine scientifique.

J'aimerais aussi remercier mes parents, Lise De Roy et Jean-Pierre Pigeon, de m'avoir continuellement encouragé afin que je puisse réussir dans la vie; mes sœurs Marjorie et Sophie sur lesquelles je pouvais compter lorsque j'avais un ennui; ma blonde, Ariane Beaupré, qui a ensoleillé toutes mes journées...



Pidge

| Table des figures5 | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Table des schémas6 | | | | |
| Table des tableaux9 | | | | |
| 1. Introduction | | | | |
| 1.1 Le fluor, son histoire12 | | | | |
| 1.2 Les produits naturels fluorés13 | | | | |
| 1.3 Les propriétés de l'atome de fluor14 | | | | |
| 1.4 Les fluoroalcènes | | | | |
| 1.5 Les β -aminoalcènes et leurs dérivés fluorés | | | | |
| 1.6 Activation de liens carbone halogène 22 | | | | |
| 2. Synthèse des produits de départ | | | | |
| 2.1 Prémisses des travaux | | | | |
| 2.2. Préparation des produits de départ, la difluoration | | | | |
| 2.3 Préparation des produits de départ, réaction de Wittig | | | | |
| 3. Synthèse de β -aminofluoroalcènes par l'activation de liens C-F allyliques par le | | | | |
| palladium | | | | |
| 3.1 Optimisation de la réaction40 | | | | |
| 3.2 Mécanisme de la réaction d'amination allylique catalysée au palladium 44 | | | | |
| <i>3.3 Étendue de la réaction</i> 47 | | | | |
| 3.3.1 Utilisation d'amines secondaires | | | | |
| 3.3.2 Utilisation d'amines primaires | | | | |
| 3.3.3 Étendue de la réaction, utilisation des dérivés de la tétralone | | | | |
| 3.3.4 Étendue de la réaction, alcènes trisubstitués | | | | |
| 3.3.5 Étendue de la réaction, utilisation des anilines | | | | |
| 3.3.6 Étendue de la réaction, synthèse d'amines primaires | | | | |
| 3.4 Cristallisation du complexe de palladium π -allyle fluoré | | | | |
| 4. Utilisation des amidures de lithium pour la synthèse de β -aminofluoroalcènes 66 | | | | |
| <i>4.1 Introduction au projet</i> 66 | | | | |
| 4.2 Optimisation de la réaction68 | | | | |
| 5. Conclusion | | | | |
| Experimental | | | | |
| Références | | | | |

Table des matières

Table des figures

| igure 1 : Composés naturels fluorés14 |
|---|
| igure 2 : Volumes de liaisons et analogues fluorés de groupements fonctionnels 15 |
| igure 3 : Importance du fluor en chimie médicinale16 |
| igure 4 : Quelques médicaments fluorés parmi les meilleurs vendeurs 17 |
| igure 5 : Isostères de la liaison amide18 |
| igure 6 : Isomérisation <i>cis / trans</i> de la liaison amide |
| igure 7 : Motifs de fluoroalcènes intéressants19 |
| igure 8 : Amines allyliques 20 |
| igure 9 : Motif de β-aminofluoroalcènes21 |
| igure 10 : Acide mandélique et l'acide sulfonique de camphre |

Table des schémas

| Schéma 1 : Principales méthodes utilisées pour la synthèse des allylamines 20 |
|---|
| Schéma 2 : Exemple de synthèse d'un inhibiteur MAO/ β -aminofluoroalcènes 21 |
| Schéma 3 : Un des premiers couplages croisés entre un aryle fluoré et un réactif de |
| Grignard22 |
| Schéma 4 : Exemple de couplage de Suzuki-Miyaura d'aryle fluoré 23 |
| Schéma 5 : Insertion du palladium dans un lien C-F dirigée par un groupement nitro 23 |
| Schéma 6 : Réaction d'hydrogénolyse sur un composé allylique fluoré 24 |
| Schéma 7 : Réaction de Heck impliquant l'activation d'un lien C-F lors de la béta |
| élimination |
| Schéma 8 : Premier cas d'insertion dans un lien C-F sur un système π -allyle fluoré 25 |
| Schéma 9 : Synthèse de fluoroalcènes par une réduction à l'aide de PhSiH $_3$ sur un |
| système π allyle fluoré |
| Schéma 10 : Substitution d'une liaison C-F par une liaison C-C à l'aide d'une espèce |
| Pd(0) sur un système allylique monofluoré26 |
| Schéma 11 : Réactions d'alkylation allylique mettant en compétition l'atome de fluor |
| vis-à-vis d'autres groupes partants 26 |
| Schéma 12 : Amination allylique de substrats 3,3-difluoropropène catalysée au |
| palladium |
| Schéma 13 : Préparation du produit de départ de la tétralone α, α -difluorée 29 |
| Schéma 14 : Méthode de difluoration de la thiochromanone 32 |
| Schéma 15 : Transformation de l'acide 5-phénylvalérique en chlorure d'acide |
| correspondant |
| Schéma 16 : Réaction de Friedel-Craft intramoléculaire pour la synthèse de la |
| benzosubérone |
| Schéma 17 : Difluoration de la benzosubérone |
| Schéma 18 : Synthèse de la 3-phénylcyclohex-2-énone |
| Schéma 19 : Difluoration de la 3-phénylcyclohex-2-énone |
| Schéma 20 : Préparation de la 2,2-difluoro-1-phénylbut-3-én-1-ol à l'aide de l'indium |
| |
| Schéma 21 : Préparation de la 2,2-difluoro-1-phénylbut-3-én-1-ol à l'aide de bismuth |
| |
| métallique |
| métallique |

| Schéma 23 : Réaction de Wittig entre l'ylure de méthylphosphonium et la tétralone |
|---|
| difluorée |
| Schéma 24 : Préparation de l'iodure d'éthyltriphénylphosphonium et du bromure de |
| phénylméthyltriphénylphosphonium |
| Schéma 25 : Réaction de Wittig entre l'ylure d'éthyltriphénylphosphonium et la |
| tétralone difluorée |
| Schéma 26 : Réaction de Wittig entre l'ylure de phénylméthyltriphénylphosphonium |
| sur la tétralone difluorée |
| Schéma 27 : Nouvelles conditions pour la réaction de Wittig entre l'ylure de |
| méthylphosphonium et la tétralone difluorée |
| Schéma 28 : Optimisation de la réaction d'amination allylique en utilisant Pd(PPh ₃) ₄ et |
| différents solvants |
| Schéma 29 : Optimisation de la réaction d'amination allylique avec des conditions aux |
| micro-ondes |
| Schéma 30 : Mécanisme proposé pour la formation des produits 3-1, 3-2, 3-3 45 |
| Schéma 31 Mécanisme proposé d'élimination du complexe de palladium 3-4 pour la |
| formation du produit secondaire 3-3. $B^- = F^-$ ou morpholine |
| Schéma 32 : Mélange de produits mono et dialkylé lors de l'utilisation d'amines |
| primaires |
| Schéma 33 : Possibilité de création d'un centre chiral sur les β-aminofluoroalcènes en |
| utilisant les alcènes trisubstitués |
| Schéma 34 : Utilisation des acides de Mosher pour la détermination des énantiomères |
| du mélange racémique |
| Schéma 35 : Réaction d'amination allylique en utilisant l'aniline |
| Schéma 36 : Accès aux amines primaires via réaction d'amination allylique |
| Schéma 37 : Première méthode pour l'accès des amines primaires, hydrolyse d'un |
| phtalimide |
| Schéma 38 : Accès aux amines primaires, utilisation de HMDS61 |
| Schéma 39 : Mécanisme proposé pour la formation du dérivé naphtalène fluoré 3-3.62 |
| Schéma 40 : Accès aux amines primaires, utilisation de TMSN ₃ 62 |
| Schéma 41 : Complexe π -allyle fluoré, utilisation de Pd(PPh ₃) ₄ 63 |
| Schéma 42 : Complexe π -allyle fluoré, utilisation de Pd ₂ (dba) ₃ /dppf en présence de |
| MeOH |
| Schéma 43 : Complexe π -allyle fluoré, utilisation de Pd ₂ (dba) ₃ /dppf et de NH ₄ PF ₆ 64 |
| Schéma 44 : Complexe π -allyle fluoré, utilisation de Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂ 65 |

| Schéma 45 : Complexe π -allyle fluoré, étude par RMN ¹ H, ¹⁹ F et ³¹ P65 |
|---|
| Schéma 46 : Synthèse de β -aminofluoroalcène via réaction de type $S_N 2'$ 66 |
| Schéma 47 : Addition d'un ion fluorure sur un système allylique difluoré via une |
| réaction de type $S_N 2'$ |
| Schéma 48 : Réduction sélective d'un substrat de type alcool δ,δ -difluoroallylique via |
| une réaction de type $S_N 2'$ |
| Schéma 49 : Réduction sélective d'un substrat de type alcool δ,δ -difluoroallylique via |
| une réaction de type $S_N 2'$ en utilisant des réactifs d'organocuprates67 |
| Schéma 50 : Réaction test entre un amidure de lithium et un substrat de type 3,3- |
| difluoropropène |
| Schéma 51 : Mécanisme probable de la formation d'un sous produit d'amino- |
| naphtalène généré via une réaction $S_N 2$ |
| Schéma 52 : Conditions optimales pour la réaction d'amination allylique71 |
| Schéma 53 : Addition oxydante dans un lien C-F, formation d'un π -allyle fluoré74 |
| Schéma 54 : Synthèse d'amine primaire à partir de substrat dérivés 3,3- |
| difluoropropène75 |
| Schéma 55 : Synthèse de $\beta\text{-aminofluoroalcènes}$ via réaction de type $S_{N}2'$ des amidures |
| de lithium sur un système de dérivés de 3,3-difluoropropène76 |
| Schéma 56 : Schéma récapitulatif des objectifs de maîtrise76 |

Table des tableaux

| Tableau 1 : Préparation des produits de départ de diverses cétones α, α -difluorées 31 |
|--|
| Tableau 2 : Préparation de substrats 3,3-difluoropropène par réaction de Wittig 37 |
| Tableau 3 : Données récapitulatives de l'optimisation de la réaction d'amination |
| allylique sur le produit 2-27 43 |
| Tableau 4 : Optimisation de la réaction d'amination allylique en utilisant une base |
| externe |
| Tableau 5 : Étendue de la réaction en utilisant une variété d'amines secondaires 47 |
| Tableau 6 : Optimisation de la réaction d'amination allylique avec l'utilisation d'amines |
| primaires |
| Tableau 7 : Étendue de la réaction en utilisant divers substrats de type 3,3- |
| difluoropropène |
| Tableau 8 : Étendue de la réaction, utilisation d'un substrat acyclique de type 3,3- |
| difluoropropène |
| Tableau 9 : Étendue de la réaction, utilisation d'un substrat acyclique dérivé de la |
| propiophénone |
| Tableau 10 : Optimisation de la réaction d'amination allylique, utilisation d'alcène |
| trisubstitués |
| Tableau 11 : Étendue de la réaction d'amination allylique sur un alcène trisubstitué . 55 |
| Tableau 12 : Optimisation de la réaction d'amination allylique sur un carbonate |
| allylique en utilisant la N-méthylaniline57 |
| Tableau 13 : Optimisation de la réaction d'amination allylique sur un substrat de type |
| 3,3-difluoropropène allylique en utilisant la N-méthylaniline |
| Tableau 14 : Optimisation des conditions réactionnelles pour l'utilisation d'un |
| phtalimide61 |
| Tableau 15 : Optimisation de la température pour la réaction d'amination allylique en |
| utilisant un réactif d'amidure de lithium69 |
| Tableau 16 : Optimisation du solvant pour la réaction d'amination allylique en utilisant |
| un réactif d'amidure de lithium (suite)70 |
| Tableau 17 : Optimisation du contre-ion pour la réaction d'amination allylique en |
| utilisant un réactif d'amidure de lithium (suite)71 |
| Tableau 18 : Étendue de la réaction d'amination allylique en utilisant divers amidures |
| |

Abréviations et structures

| Ac | acétate |
|-------------------|--|
| binap | 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle |
| Bu | butyle |
| BOC | tert-butyloxycarbonyle |
| Bz | benzoyle |
| CFC | chlorofluorocarbone |
| dba | dibenzylidèneacétone |
| DIBAL-H | hydrure de diisobutylaluminium |
| DMF | N,N-diméthylformamide |
| dppe | 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane |
| dppf | 1,1-bis(diphénylphosphino)ferrocène |
| dppp | 1,3-bis(diphénylphosphinol)propane |
| GC | « gaz chromatography » |
| HMDS | hexaméthyldisilazane |
| HPLC | « high performance liquid chromatography » |
| HOESY | « heteronuclear Overhauser effect spectroscopy » |
| LDA | diisopropylamidure de lithium |
| LiHMDS | hexaméthyldisilazane de lithium |
| М | molaire |
| MAO | monoamine oxydase |
| м.о. | micro-onde |
| NFSI | N-fluorobenzènesulfonimide |
| pKa | logarithme de la constate d'acidité |
| PPV | poly(<i>p</i> -phénylène vinylène) |
| PTSA | acide <i>p</i> -toluènesulfonique |
| RMN | résonance magnétique nucléaire |
| TFA | acide trifluoroacétique |
| THF | tétrahydrofurane |
| TMEDA | N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine |
| TMSN ₃ | azoture de triméthysilyle |









PPh₃ *t*-Bu₃P triphénylphosphine tri-*tert*-butylphosphine

dba dibenzylidèneacétone

PCy₃ tricyclohexylphosphine







dppe dppp 1,2-bis(diphénylphosphanyl)éthane 1,3-bis(diphénylphosphanyl)propane

dppf 1,1-bis(diphénylphosphino) ferrocène

 $\left< \left(- \operatorname{Pd}_{CI}^{CI} \operatorname{Pd}_{T} \right) \right>$

dimère de chlorure d'allyle de palladium

1. Introduction

1.1 Le fluor, son histoire

C'est en 1886, à la faculté de Pharmacie de Paris, que le fluor élémentaire fut isolé pour la toute première fois par Henri Moissan. D'ailleurs, cette découverte lui permit d'obtenir le prix Nobel en 1906. Malgré la découverte de cet élément chimique, la chimie des composés organofluorés fut très lente à démarrer. Or, à cette époque, Henri Moissan ne consacra qu'environ 26 de ses 303 pages de son livre attribuées aux dérivés organiques, principalement aux fluorures d'alkyles. La chimie des dérivés fluorés organiques est longtemps restée une curiosité en laboratoire.

La chimie du fluor a joué un rôle significatif dans divers développements technologiques au cours des 80 dernières années. Par exemple, l'une des premières utilités de cet élément fut la fabrication des gaz fréons utilisés pour la réfrigération. Par la suite, la chimie du fluor connut un essor important à la suite de son utilité dans le projet Manhattan, soit la réalisation d'armes nucléaires. Afin de mettre en marche ce projet, l'enrichissement isotopique de l'uranium était requis. Les chercheurs de l'époque transformèrent l'uranium sous forme gazeuse, soit en hexafluorure d'uranium. Pour ce faire, ils ont eu recours à une grande quantité d'acide fluorhydrique et de fluor élémentaire pour produire ce gaz.^{1,2}

De plus en plus populaire, la chimie du fluor a participé au développement technologique dans les domaines des polymères ainsi que dans les secteurs pharmaceutique et agrochimique. En effet, c'est dans les années 1950 que les premières grandes industries, Dupont de Nemours étant la première, ont exploité la chimie du fluor pour le développement de matériaux très prometteurs comme le Téflon[™], le Téfal[™], et le Gortex[™]. De plus, les découvertes des anesthésiques généraux fluorés et des propriétés antitumorales de composés naturels fluorés permirent de donner naissance à un tout nouveau domaine : la chimie médicinale des composés organofluorés.^{1,2}

Événements marquants de l'histoire du fluor

- 1886 : isolation du fluor élémentaire par Henri Moissan
- 1892 : découverte de l'échange Cl/F de SbF₃ par Swarts
- 1928 : invention des Fréons[®] par Midgley
- 1938 : naissance de la chimie des fluoropolymères et commercialisation du Téflon[®]
- 1947 : découverte par Fowler du CoF₃, composé utile pour la perfluoration
- 1954 : premiers travaux portant sur l'influence de l'atome de fluor sur les propriétés thérapeutiques des molécules organiques
- 1962 : découverte du gaz noble, XePtF₆ par Bartlett
- 1974 : mise en évidence des effets néfastes des CFC sur la couche d'ozone par Molina et Rowland
- 1979 : découverte d'une méthode directe de perfluoration par Margraves
- 2003 : isolation de la fluorinase par O'Hagan

1.2 Les produits naturels fluorés

Le fluor, sous sa forme minérale le fluorure, est l'halogène le plus abondant de l'écorce terrestre.¹ Cependant, il existe moins d'une vingtaine de composés naturels possédant un atome de fluor, dont près de la moitié sont des dérivés d'acides ω -fluoro oléiques, tandis qu'on compte plus de 3 500 composés naturels possédant un halogène autre que le fluor.³ Cela vient du fait que les sources potentielles de fluor dans la croûte terrestre sont difficilement accessibles par les divers organismes vivants, comme les plantes, pour la biosynthèse de produits naturels organofluorés. En effet, l'ion fluorure présent dans la croûte terrestre est fortement solvaté par l'eau. Ce phénomène naturel limite donc l'accès de ces ions pour la biosynthèse de composés organiques fluorés. Les sources potentielles de fluorure se retrouvent majoritairement dans la croûte terrestre sous formes minérales : la fluorite (CaF₂), cryolite (Na₃[AlF₆]) et la phosphorite (Ca₅[F,CI][PO₄]₃).¹

Le premier composé naturel possédant un atome de fluor à avoir été isolé est le fluoroacétate (figure 1).^{2,3} Ce dernier est un puissant inhibiteur du cycle respiratoire de Krebs, très toxique pour de nombreux systèmes vivants. Cependant, certains types de

plantes d'Afrique, d'Amérique du Sud et d'Australie sont capables de biosynthétiser le fluoroacétate et de l'emmagasiner à des concentrations relativement importantes.



Figure 1 : Composés naturels fluorés

Il est à noter que la majorité de ces composés naturels fluorés découlent directement de la biosynthèse à partir du fluoroacétate. Cependant, le 5-fluorouracile semble faire exception. Certains affirment qu'il serait produit par biosynthèse de déchets industriels chinois. Les chercheurs ont découvert ce composé en 2003, plus précisément dans certains extraits de plantes marines que l'on trouve dans le sud de la Chine.³

1.3 Les propriétés de l'atome de fluor

La substitution d'atomes d'hydrogène par un atome de fluor dans une molécule organique affecte ses propriétés physiques et chimiques.^{1,4} Cette substitution atomique engendre évidemment des modifications physicochimiques, ce qui joue un rôle important dans le comportement de la molécule organofluorée lorsqu'elle est placée dans un environnement biologique. Dans cette section, il sera question des généralités sur les propriétés structurales, physiques et chimiques des composés fluorés ainsi que des effets du fluor sur les molécules bioactives. Pour commencer, l'atome de fluor possède un rayon de Van der Waals de 1,47 Å. Sa taille se situe entre celui de l'atome d'hydrogène, qui est de 1,20 Å, et celui de l'atome d'oxygène, qui est de 1,52 Å. De ce fait, la substitution d'un atome d'hydrogène ou d'oxygène par un atome de fluor ne provoque que de faibles perturbations stériques. L'atome de fluor peut mimer stériquement un hydrogène ou un groupement hydroxyle, sans toutefois perturber de façon significative les interactions avec la cible enzymatique. Cependant, il en va tout autrement lors du remplacement d'un groupement méthylène (CH₂) par un CF₂ et même d'un CH₃ par un CF₃. En effet, ces groupements fluorés sont beaucoup plus volumineux que leur homologue non-fluoré. Par exemple, le groupement trifluorométhyle se compare plutôt à un isopropyle (figure 2).^{1,5,6}



Volume de liaison 3,3 5,8 3,7 10,2 15,3 11,7 (cm³·mol⁻¹)



Figure 2 : Volumes de liaisons et analogues fluorés de groupements fonctionnels

L'énergie de la liaison carbone fluor est la liaison simple la plus forte que peut former le carbone (486 kJ/mol)⁷ avec tout autre atome. À titre comparatif, l'énergie de la liaison C-H est de 414 kJ/mol et celle du lien C-Cl est de 461 kcal/mol.⁶ De plus, cette force de liaison s'accentue directement avec le nombre d'atomes de fluor portés par le carbone, contrairement aux autres halogènes.

Avec sa configuration 1s² 2s² 2p⁵, le fluor est l'élément le plus électronégatif du tableau périodique, ce qui lui procure un puissant effet inductif électroattracteur. De ce fait, l'introduction sélective d'un atome de fluor peut bien souvent changer l'activité biologique d'un composé en modifiant certaines propriétés physico-chimiques comme son pK_a, sa lipophile, sa conformation ainsi que son aptitude à créer des interactions électrostatiques. Les propriétés métaboliques vont parfois être également modifiées puisque la présence d'un atome de fluor peut dans certains cas ralentir le métabolisme oxydatif, protéger un principe actif du métabolisme d'hydrolyse ou encore éviter une racémisation *in vivo*.⁸

L'utilisation de l'atome de fluor pour ses propriétés thérapeutiques a été mise en évidence pour la toute première fois dans la famille des corticostéroïdes.⁹ C'est en 1954, que Fried décida de substituer l'atome de l'hydrogène en position 9α par un atome de fluor, ce qui engendra une augmentation d'environ 11 fois l'activité de ce stéroïde. De plus, ce changement structural diminua les effets secondaires du stéroïde (figure 3).



Figure 3 : Importance du fluor en chimie médicinale

Depuis cette découverte, la chimie des composés organofluorés a connu un essor considérable. Concrètement, on compte de nos jours environ 20% des composés de l'industrie pharmaceutique qui possèdent au moins un atome de fluor. D'ailleurs, 8 composés contenant au moins un atome de fluor se classent parmi le top 25 des médicaments les plus vendus aux États-Unis en 2006 (figure 4).¹⁰

16



Figure 4 : Quelques médicaments fluorés parmi les meilleurs vendeurs

L'industrie agrochimique affiche également un intérêt prononcé pour les composés organofluorés. Effectivement, en 2005, près de 40% des produits de traitement de cultures possédaient au moins un atome de fluor.¹¹ En conséquence, on comprend pourquoi la demande pour le développement de nouvelles méthodes d'introduction d'atomes de fluor a augmenté de façon importante au cours des dernières années.

1.4 Les fluoroalcènes

En chimie médicinale, les alcènes simples et les fluoroalcènes sont considérés comme étant de bons isostères de la liaison peptidique (Figure 5).¹² Par définition, les isostères sont des groupes d'atomes possédant des caractéristiques physiques et chimiques semblables. De toute évidence, les alcènes simples et les fluoroalcènes possèdent des

longueurs et des angles de liaison similaires à ceux d'une liaison amide. De plus, ils sont plus résistants à la dégradation enzymatique, contrairement à la liaison peptidique qui subit un métabolisme d'hydrolyse rapide *in vivo*. Dans les faits, ceci explique que les peptides possèdent une mauvaise biodisponibilité lorsqu'ils sont administrés par voie orale.



Figure 5 : Isostères de la liaison amide

Un autre inconvénient de la liaison peptide est l'isomérisation possible entre l'amide *cis* et sa forme *trans* qui, bien souvent, va provoquer un effet négatif sur l'activité biologique du composé bioactif. Avec leur structure plus rigide, les alcènes simples et les fluoroalcènes ne permettent pas la rotation,^{12a,c} ce qui évite l'isomérisation (figure 6).



Figure 6 : Isomérisation cis / trans de la liaison amide

D'un point de vue électronique, les fluoroalcènes sont de bien meilleurs isostères que les alcènes simples. Certes, l'introduction de l'atome de fluor permet de mieux mimer la distribution de charge de la liaison peptidique. L'électronégativité du lien C-F est similaire à la liaison C-O de la liaison peptidique.

La fonction fluoroalcène est également un motif que l'on retrouve dans certains composés pharmaceutiques et d'intérêt dans le domaine des polymères (Figure 7). Dans la famille des oxazolidinones, une nouvelle classe thérapeutique connaît de nombreuses applications cliniques. Entre autres, les laboratoires Abbott ont développé un composé possédant une activité antibiotique actuellement en phase de tests *in vivo.*¹³ Dans une autre famille de composés, certains rétinoïdes de 3^e génération, incluant le motif fluoroalcène, détiennent une activité anticancéreuse.¹⁴ Tel que noté précédemment, le modèle de fluoroalcène est aussi exploité dans la chimie des polymères pour la fabrication de poly(*p*-phénylène vinylène) fluoré (PPV fluoré) utilisé dans les diodes électroluminescentes.¹³



CO₂H

rétinoïde de 3ième génération propriétés anticancéreuses



antibiotique de 2ième génération dérivé du Linezolid (Abbot)

Figure 7 : Motifs de fluoroalcènes intéressants



PPV fluorés polymères utilisés dans les DEL

1.5 Les β-aminoalcènes et leurs dérivés fluorés

Les amines allyliques, ou β -aminoalcènes, sont des motifs très intéressants en chimie organique car leurs synthèses sont souvent employées en industrie (figure 8).¹⁵ En effet, les allylamines peuvent être rencontrées dans divers produits synthétiques. Le plus souvent, elles sont directement transformés pour obtenir des produits plus fonctionnalisés comme des dérivés de stéroïdes,¹⁶ des α et β acides aminés,¹⁷ différents alcaloïdes¹⁸ ainsi que des glucides.¹⁹

Figure 8 : Amines allyliques

La synthèse des β -aminoalcènes peut s'effectuer par trois différentes voies de synthèse dont deux sont illustrées dans le schéma 1. Le premier type (a) de réaction consiste en la substitution d'un groupement partant par une amine. Le second type (b) est une addition directe d'une amine sur un alcène. Ces deux classes de réactions sont des méthodes très efficaces pour l'obtention de β -aminoalcènes. Il est fréquent de retrouver dans la littérature des réactions connues telles que les réactions de Mitsunobu, la synthèse de Gabriel et les aminations catalysées par les métaux de transition.¹⁵



Schéma 1 : Principales méthodes utilisées pour la synthèse des allylamines

Le troisième type de réaction est une approche moins directe pour la synthèse de β aminoalcènes. Plusieurs de ces méthodes incluent des réactions sur des systèmes de type α , β -imine et oxime insaturées, des réarrangements d'aziridines et des éliminations d'un groupe H₂O sur des amino-alcools vicinaux.^{15, 20}

Malgré cette grande variété de méthodes, peu d'entre elles ont été utilisées afin d'accéder aux β -aminofluoroalcènes (figure 9), d'autant plus que certains de ces composés sont reconnus pour leur activité biologique.²¹ En effet, cette classe de composés est connue pour être un inhibiteur de la monoamine oxidase (MAO). D'ailleurs, elle a suscité un intérêt particulier auprès des scientifiques dans les années 1950. Les inhibiteurs MOA constituaient une classe d'antidépresseurs.



Figure 9 : Motif de β-aminofluoroalcènes

Dans les années 1980, de nombreux dérivés de β-aminofluoroalcènes ont été préparés pour tester leur efficacité bio-inhibitrice. Le schéma 2 représente un exemple de synthèse.²¹



Schéma 2 : Exemple de synthèse d'un inhibiteur MAO/ β -aminofluoroalcènes.

Conditions : a) acétate de *tert*-butyle, $HCIO_4$; b) LDA, $CICO_2Et$; c) *tert*-butoxide de sodium, $CICHF_2$; d) CF_3CO_2H ; e) NaOH; f) DIBAL-H; g) PBr₃; h) phtalimide de potassium; i) NH_2NH_2 ; j) HCI.

1.6 Activation de liens carbone halogène

L'utilisation des métaux de transition dans le domaine de la chimie organique pour la formation de lien C-C est bien connue et documentée dans la littérature.^{22e} Comme dans les couplages croisés, la fonctionnalisation sélective des liens sp^2 carbone halogène a trouvé une place importante dans la chimie moderne, entre autres dans la synthèse de produits naturels et synthétiques. Dans le cas des couplages croisés impliquant les métaux de transition, la première étape est l'addition oxydante d'un lien C-X par une espèce telle que Pd(0). La majorité des produits de départ utilisés sont des aryles iodés ou bromés. Cependant, de plus en plus de chimistes organiciens utilisent les aryles chlorés puisque leurs coût est moindre, ce qui engendre des répercussions économiques favorables en milieux industriels. D'ailleurs, il existe un bon nombre de publications documentant les réactions de Stille et de Suzuki-Miyaura dans l'utilisation de ces aryles chlorés.²³ Cependant, le progrès dans les réactions de couplages croisés impliquant les substrats aromatiques et vinyliques fluorés est plutôt limité. La raison vient du fait que l'activation de lien C-F par les métaux de transition est beaucoup moins favorisée qu'avec les autres halogènes. En effet, la liaison carbone fluor est la liaison simple la plus forte que peut donner le carbone avec tout autre atome. Néanmoins, de nombreuses applications fort intéressantes peuvent découler de l'insertion des métaux de transition dans un lien C-F, tout particulièrement dans les secteurs pharmaceutiques et des polymères, où les composés fluorés sont d'un vif intérêt.22e

En 1973, Tamao et Kumada ont été les premiers à démontrer qu'il était possible d'effectuer des réactions de couplages croisés entre un aryle fluoré et un réactif de Grignard en présence d'un catalyseur de nickel (schéma 3).²⁴





La chimie de catalyse au nickel, dans les couplages croisés de molécules fluorées, ouvre la porte à une multitude de réactions impliquant des métaux de transition pour l'obtention de nouveaux motifs organiques. D'ailleurs, plusieurs chercheurs étudient ardemment l'utilisation d'autres métaux de transition comme le palladium. Les premières réactions impliquant l'activation de liens C-F avec le palladium ont demandé des conditions réactionnelles draconiennes, surtout dans le cas des réactions de Suzuki-Miyaura. En effet, pour que le couplage ait lieu, il est nécessaire que le substrat fluoré soit pauvre en électrons. L'utilisation d'un complexe de chrome semble efficace pour ce type de réactions, puisque ce dernier peut affaiblir la densité électronique du cycle aromatique (schéma 4).^{22e, 25}



Schéma 4 : Exemple de couplage de Suzuki-Miyaura d'aryle fluoré

Par ailleurs, l'introduction de groupements électroattracteurs, comme les groupements nitro et carboxyle, peut elle aussi diminuer la densité électronique des aryles fluorés pour favoriser l'insertion du palladium dans le lien C-F. Certains chercheurs ont démontré qu'il était nécessaire d'avoir un groupement nitro en ortho du fluor sur l'aryle pour que l'activation C-F soit facilitée (schéma 5).²⁶





La chimie de catalyse au palladium d'aryles fluorés a suscité un intérêt particulier auprès des chimistes, bien qu'il existe moins de cas d'activation de lien C-F sur des

23

chaînes aliphatiques.²⁷ Les premières études mécanistiques impliquant ce type de substrat furent réalisées par Hudlicky en 1989. ^{27a} Assurément, il a étudié en détail la réaction d'hydrogénolyse du lien C-F avec la participation de lien π sur des systèmes allyliques, vinyliques, benzyliques et aromatiques fluorés. Malgré la vitesse de réaction plus lente sur des molécules fluorées qu'avec des substrats bromés,²⁸ il reste que ce type de réaction peut être effectué dans des conditions relativement douces (schéma 6).



Schéma 6 : Réaction d'hydrogénolyse sur un composé allylique fluoré

Ichikawa et son groupe ont travaillé sur des réactions de Heck impliquant une béta élimination du fluor. La réaction débute par l'addition oxydante d'une espèce Pd(0) dans un lien N-O d'un composé possédant un groupement oxime pentafluorobenzoyle. Par la suite, il y a une attaque intramoléculaire de type S_N2' (schéma 7).^{27c}





Aussi, le groupe de recherche d'Antognio Togni a été le premier à démontrer qu'il était possible de faire une addition oxydante dans un lien C-F sur une chaîne aliphatique (schéma 8).^{27b} En effet, Togni et son groupe ont exploré ce type de réaction sur un modèle allylique fluoré en présence de complexes de palladium et de platine. Ils ont été les premiers à pouvoir étudier la structure cristallographique de ce complexe.



Schéma 8 : Premier cas d'insertion dans un lien C-F sur un système π -allyle fluoré

À la suite de cette découverte, la chimie des systèmes π -allyles fluorés a été étudiée plus intensément par plusieurs chimistes. D'une part, le groupe du professeur Nobutaka Fujii a élaboré une nouvelle voie de synthèse pour l'obtention de fluoroalcènes à partir de composés allyliques difluorés (Schéma 9).^{27d} À l'aide d'une source d'hydrure, son groupe a pu effectuer une réduction sélective pour obtenir une variété de fluoroalcènes.





D'autre part, le groupe de Véronique Gouverneur a été plus audacieux, démontrant ainsi la possibilité de substituer une liaison C-F par une liaison C-C à l'aide d'une espèce Pd(0) sur un système allylique monofluoré (schéma 10).^{27e}

25



Schéma 10 : Substitution d'une liaison C-F par une liaison C-C à l'aide d'une espèce Pd(0) sur un système allylique monofluoré

Cette réaction démontre que le fluor peut être considéré comme un groupement sortant dans les réactions d'alkylations allyliques. Par contre, elle ne quantifie pas la réactivité du fluor en tant que groupe partant vis-à-vis des autres halogènes, carbonates, acétates, etc. Afin de démontrer le potentiel de l'atome de fluor comme groupe partant, Gouverneur et son groupe de recherche ont effectué une série de réactions d'alkylations allyliques mettant en compétition certains groupes sortants (schéma 11).²⁹



Schéma 11 : Réactions d'alkylation allylique mettant en compétition l'atome de fluor vis-à-vis d'autres groupes partants

Force nous est d'admettre que la stratégie employée par Gouverneur démontre clairement que le fluor peut être un groupement labile lors de réactions d'alkylations

allyliques. En effet, la réaction entre le fluoroester racémique **1a** avec un malonate a conduit au produit non fluoré **1-2**. La formation de ce produit est une preuve que le fluor est un meilleur groupe partant que l'acétate puisque le palladium préfère effectuer l'addition oxydante dans le lien C-F que dans celui de C-OAc. Par la suite, en traitant le substrat **1-2** dans les mêmes conditions que la réaction précédente, il a été possible de remplacer le lien carbone acétate par une nouvelle liaison C-C. Toutefois, les réactions entre les fluoroesters racémiques **1-1b** et **1-1c** dans les mêmes conditions que les réactions précédentes ont conduit plutôt au produit fluoré **1-3**. En considérant que le OCO₂Me est un meilleur groupement partant que le OBz, on peut établir l'ordre relatif de réactivité suivant : OCO₂Me > OBz >> F > OAc.²⁹

2. Synthèse des produits de départ

2.1 Prémisses des travaux

Dans le but de développer de nouvelles méthodes pour la synthèse de molécules fluorées, nous nous sommes intéressés à rechercher une voie de synthèse permettant d'obtenir des β -aminofluoroalcènes. Connaissant le progrès énorme dans le domaine de la chimie organométallique, nous nous sommes demandés s'il était possible d'utiliser les métaux de transition afin d'obtenir le motif de β -aminofluoroalcènes. À notre connaissance, aucun exemple, jusqu'à ce jour, n'utilise la chimie des métaux de transition pour obtenir de tels composés.

La stratégie envisagée ici consiste à effectuer une addition oxydante sur des substrats de type 3,3-difluoropropène à l'aide d'une espèce Pd(0) afin de générer un système π -allyle fluoré (schéma 12). Par la suite, l'attaque nucléophile d'une amine sur ce π -allyle pourrait former un nouveau composé fluoré où un des deux liens C-F serait remplacé par un lien C-N.



Schéma 12 : Amination allylique de substrats 3,3-difluoropropène catalysée au palladium

Afin d'obtenir le motif de β -aminofluoroalcène, il est nécessaire que l'attaque de l'amine soit dirigée sur le carbone C₁ du π -allyle fluoré. Autrement, cette réaction ne donnerait pas le composé désiré. De ce fait, une optimisation des conditions réactionnelles s'impose. Nous avons choisi d'utiliser le 2,2-difluoro-1-méthylène tétrahydrophtalène comme substrat de départ. D'ailleurs, une partie de ces travaux a fait l'objet d'une publication.³⁰

2.2. Préparation des produits de départ, la difluoration

D'entrée de jeu, il est important de mentionner que la grande majorité des produits de départ de type 3,3-difluoropropène a été effectuée en 4 étapes. Dans cette section du présent chapitre, nous aborderons notre stratégie de difluoration.

Nous avons tout d'abord débuté par la difluoration de la tétralone **2-1**. Pour ce faire, nous avons utilisé une méthode de fluoration développée par Stavber.³¹ Elle consiste à faire réagir un composé ayant une fonction cétone, en présence de *n*-butylamine et d'acide trifluoroacétique dans le benzène, à reflux afin de former une imine **2-2**. Par la suite, ce composé peut réagir avec le SelectfluorTM **2-3**,³² une source de fluor électrophile. L'imine α,α -difluorée peut, ensuite, être hydrolysée pour former le composé **2-4**. Dans notre cas, nous avons obtenu un rendement de 75% après purification sur gel de silice (schéma 13).

Il est à noter qu'il est nécessaire d'utiliser l'imine pour la difluoration, puisque l'énamine est plus réactive que l'énolate.^{32, 33} En effet, même si l'énolate est un site riche en électrons pour réagir avec le SelectfluorTM, le produit majoritaire formé serait monofluoré. Ceci s'explique par la présence des paires d'électrons du fluor situées en α de la cétone, qui déstabilisent l'énolate. Cette dernière ne peut réagir avec une autre molécule de SelectfluorTM pour donner le produit difluoré.



Schéma 13 : Préparation du produit de départ de la tétralone α, α -difluorée

Nous avons décidé d'appliquer cette méthode de difluoration à une variété de molécules possédant une fonction cétone. À l'évidence, elle nous a permis d'obtenir une multitude de dérivés de la tétralone difluorée (tableau 1).

Il a été possible d'effectuer la difluoration des dérivés de la tétralone possédant des substituants méthoxy en position 7 ou 6 (2-5 et 2-6). De surcroît, il est possible d'en faire autant en utilisant la chromanone (2-7). Cependant, le rendement après la purification de la chromanone difluoré est plutôt faible, qui peut s'expliquer par la formation d'hydrates générés lors de l'hydrolyse de l'imine. En effet, il est connu que les hydrates de cétones α, α -difluorées sont généralement des composés stables.³³ Les réactions avec l'indanone (2-8), la propriophénone (2-9) et l'acétophénone (2-10) ont donné des rendements satisfaisants. Toutefois, en utilisant la β-tétralone (2-11) et la thiochromanone (2-12), les réactions ne semblent pas compatibles avec la méthode de difluoration de Stavber. D'une part, la réaction avec la β -tétralone donne un mélange de plusieurs produits fluorés non-séparables par chromatographie sur gel de silice. Le problème vient du fait que les deux positions en alpha de la cétone sont propices à la mono- et à la difluoration. D'autre part, la réaction avec la thiochromanone (2-12) conduit à la formation de plusieurs composés fluorés. Un des adduits majoritaires de cette réaction est un produit fluoré en position 4 de la thiochromanone. En effet, il est connu que le Selectfluor[™] possède la propriété d'oxyder certains atomes, notamment le soufre. D'ailleurs, nous avons aperçu des signaux RMN ¹⁹F justifiant ce phénomène.



Tableau 1 : Préparation des produits de départ de diverses cétones α,α-difluorées

Afin de remédier à ce problème, nous avons effectué l'énolate de la thiochromanone à l'aide d'une base forte pour la faire réagir à une solution de NFSI **2-14**, soit un autre agent de fluoration électrophile (schéma 14). En employant cette méthode une seconde fois sur la thiochromanone monofluorée **2-15**, il a été possible d'obtenir le composé difluoré **2-12**.



Schéma 14 : Méthode de difluoration de la thiochromanone

Comme il est possible de l'observer dans le schéma 14, il a été possible de synthétiser la thiochromanone α,α -difluorée avec un rendement global de 77%.

Nous avons aussi fait la synthèse d'un autre substrat, en l'occurrence la benzosubérone **2-18**. Il est à noter que ce produit est disponible commercialement, mais nous avons décidé d'en faire sa synthèse puisqu'elle est simple à partir de l'acide 5-phénylvalérique **2-16**. En faisant réagir cet acide avec le chlorure d'oxalyle en présence de DMF dans le dichlorométhane, nous avons obtenu le chlorure d'acide correspondant **2-17** (schéma 15).



Schéma 15 : Transformation de l'acide 5-phénylvalérique en chlorure d'acide correspondant

Par la suite, nous avons fait une réaction de Friedel-Craft intramoléculaire pour obtenir la benzosubérone **2-18.** Le rendement global de ces réactions est de 51% (schéma 16).



Schéma 16 : Réaction de Friedel-Craft intramoléculaire pour la synthèse de la benzosubérone

Nous avons appliqué la méthode de Stavber afin de difluorer la benzosubérone **2-18** et nous avons obtenu un rendement de 42 % (schéma 17).



Schéma 17 : Difluoration de la benzosubérone

Jusqu'à maintenant, nous avons discuté des méthodes de fluoration sur des dérivés de la tétralone. Afin d'élargir l'inventaire de composés fluorés, nous avons décidé de travailler avec d'autres substrats cycliques.

Pour ce faire, la synthèse de substrats fluorés à partir de la cyclohex-2-énone a été effectuée. Il faut faire réagir le cyclohexane-1,3-diénone **2-20** en présence d'acide *para*-toluène sulfonique et d'éthanol dans le toluène à reflux pour obtenir le composé **2-21** avec un excellent rendement (schéma 18). À partir de ce dernier composé, il est possible de substituer le groupement éthoxy par un phényle en utilisant le réactif de Grignard approprié (schéma 18).^{34,35} Une fois le 3-phénylcyclohex-2-énone **2-22** synthétisé, nous avons appliqué la méthode de Stavber afin de difluorer ce composé. Cependant, cette méthode ne semble pas compatible avec ce type de composés. En effet, nous avons remarqué que la formation de l'imine était incomplète et qu'il y avait aussi des produits secondaires inconnus sur les spectres RMN ¹H. Malheureusement, les produits secondaires ne peuvent pas être séparés, car les imines formées ne sont

pas purifiables sur gel de silice, l'acidité de ce gel pouvant dégrader les imines. Nous avons quand même tenté de faire la difluoration à partir du mélange réactionnel de l'imine, mais en vain (schéma 19); aucun signal sur le spectre RMN ¹⁹F n'indique la présence du produit fluoré **2-23**.



Schéma 18 : Synthèse de la 3-phénylcyclohex-2-énone



Schéma 19 : Difluoration de la 3-phénylcyclohex-2-énone

Devant cet échec, nous nous sommes dirigés vers la synthèse de produits fluorés acycliques. Effectivement, à partir de dérivés d'aldéhydes et de 3-bromo-3,3difluoropropène **2-24**, il est possible d'obtenir d'autres motifs intéressants de type 3,3difluoropropène.^{36,37}

D'une part, nous avons effectué une réaction d'allylation de type Barbier³⁸ entre le benzaldéhyde et le 3-bromo-3,3-difluoropropène à l'aide d'indium métallique (schéma 20) dans l'eau. Nous avons été capables d'obtenir le 2,2-difluoro-1-phénylbut-3-en-1-ol **2-25** avec un excellent rendement de 88% après purification.



Schéma 20 : Préparation de la 2,2-difluoro-1-phénylbut-3-én-1-ol à l'aide de l'indium

D'autre part, une méthode plus verte a été envisagée pour la préparation de ce même substrat acyclique fluoré. L'idée est de remplacer l'indium par le bismuth. Il faut dire que le bismuth peut jouer le même rôle dans la réaction d'allylation de type Barbier que les autres métaux tels que l'étain, le zinc et l'indium.^{39,40} À cause de sa basse toxicité^{41,42} et de son faible coût, le bismuth nous paraissait une meilleure option pour la synthèse du 2,2-difluoro-1-phénylbut-3-en-1-ol **2-25** (schéma 21). Cependant, la réactivité de ce métal semble moins efficace que l'indium pour notre type de réaction. En effet, nous avons obtenu une faible conversion du produit de départ, soit environ 10%.



Schéma 21 : Préparation de la 2,2-difluoro-1-phénylbut-3-én-1-ol à l'aide de bismuth métallique

2.3 Préparation des produits de départ, réaction de Wittig

La dernière étape afin d'obtenir nos substrats de type 3,3-difluoropropène est d'effectuer une réaction de Wittig sur nos cétones α,α -difluorées synthétisées précédemment. La réaction de Wittig est une réaction entre un composé carbonylé (un aldéhyde ou une cétone) et une espèce appelée ylure de phosphonium qui consiste à générer des substrats éthyléniques peu substitués. La préparation des ylures de phosphonium se fait à partir des sels de phosphonium par déprotonation à l'aide d'une base forte.

Dans la littérature, on compte un bon nombre d'exemples d'utilisation de la réaction de Wittig en synthèse organique.⁴³ Cependant, il n'existe pas vraiment de cas où cette réaction a été effectuée sur des composés cétones α,α -difluorées. Par contre, l'addition d'ylure de phosphore sur ce type de molécule devrait théoriquement bien fonctionner, puisque la densité électronique du carbonyle est appauvrie par les deux atomes de fluor. Nous avons donc testé la réaction de Wittig sur la tétralone difluorée (**2-4**) (schéma 23).

Pour ce faire, nous avons préparé l'iodure de méthyltriphénylphosphonium (schéma 22), en faisant réagir la triphénylphosphine et l'iodure de méthyle dans le toluène durant trois heures.

$$PPh_3 + Mel \xrightarrow{PhMe} IPPh_3Me \\ 3 h, 20 °C 2-26$$

Schéma 22 : Préparation de l'iodure de méthyltriphénylphosphonium

Par la suite, nous avons fait réagir le sel de phosphonium avec une base forte telle que hexaméthyldisilazane de lithium pour générer l'ylure correspondant et ensuite faire réagir ce mélange réactionnel sur la tétralone difluorée **2-4** (schéma 23). Le rendement pour cette réaction a été de 85% après purification sur gel de silice.



Schéma 23 : Réaction de Wittig entre l'ylure de méthylphosphonium et la tétralone difluorée
Nous avons appliqué la réaction de Wittig à tous les composés difluorés synthétisés antérieurement, afin d'obtenir une variété de composés 3,3-difluoropropène (tableau 2). Les rendements pour ces réactions sont généralement bons. Dans certains cas, nous avons remarqué que nos composés 3,3-difluoropropènes étaient plus volatiles, notamment les produits **2-31 et 2-33**.

Afin de varier le plus possible la structure des composés de type 3,3-difluoropropène, nous avons fait d'autres réactions de Wittig impliquant des sels de phosphonium différents de celui utilisé précédemment. Par exemple, nous avons préparé l'iodure d'éthyltriphénylphosphonium **2-34** et le bromure de phényltriphénylphosphonium **2-35** (schéma 24). Il est à noter que les réactions avec ces nouveaux ylures de phosphonium peuvent générer des alcènes trisubstitués.

Tableau 2 : Préparation de substrats 3,3-difluoropropène par réaction de Wittig





Schéma 24 : Préparation de l'iodure d'éthyltriphénylphosphonium et du bromure de phénylméthyltriphénylphosphonium

En utilisant les sels de phosphonium synthétisés précédemment (schéma 24), nous avons effectué les réactions de Wittig sur la tétralone difluorée **2-4** (schéma 25 et 26). La réaction utilisant l'iodure d'éthyltriphénylphosphonium (schéma 25) a donné un mélange d'alcènes *Z/E* 4 pour 1. Ce ratio a été déterminé à l'aide de la RMN ¹⁹F. De plus, à l'aide de la RMN HOESY ¹H / ¹⁹F, nous avons été en mesure de confirmer la géométrie des deux isomères présents dans le mélange réactionnel. La séparation du mélange a été possible par chromatographie sur gel de silice. Le rendement réactionnel du mélange des deux isomères pour cette réaction est de 70 %.



Schéma 25 : Réaction de Wittig entre l'ylure d'éthyltriphénylphosphonium et la tétralone difluorée

La réaction de Wittig en utilisant l'ylure de phénylméthyltriphénylphosphonium (schéma 26) a quant à elle donné un mélange isomérique *Z/E* de 9 pour 1. Cette fois, la RMN HOESY ¹H / ¹⁹F n'a pu nous aider pour la détermination de la géométrie de l'isomère majoritaire. De plus, la séparation de ce mélange d'isomères s'avère particulièrement difficile. Le rendement de cette réaction est de 80%.

Les conditions réactionnelles pour cette réaction ont été modifiées. Nous avons découvert que la réaction de Wittig ne nécessitait pas de chauffage, ce qui est avantageux puisque l'utilisation de bases fortes dans des solvants, tels que le THF, peut causer des réactions secondaires.⁴⁴



Schéma 26 : Réaction de Wittig entre l'ylure de phénylméthyltriphénylphosphonium sur la tétralone difluorée

Dorénavant, nous appliquerons cette nouvelle condition réactionnelle pour les réactions de Wittig. De plus, nous nous sommes aperçus que la réaction est complète en moins d'une heure (schéma 27).



Schéma 27 : Nouvelles conditions pour la réaction de Wittig entre l'ylure de méthylphosphonium et la tétralone difluorée

Synthèse de β-aminofluoroalcènes par l'activation de liens C-F allyliques par le palladium

3.1 Optimisation de la réaction

Comme il a été mentionné tout au début du chapitre 2, la synthèse des β aminofluoroalcènes nécessite l'activation d'un lien C-F allylique par des métaux de transition tel que le palladium. Afin d'optimiser ce type de réactions, nous avons choisi le 2,2-difluoro-1-méthylène tétrahydrophtalène **2-27** comme substrat de départ et la morpholine comme amine. Nous avons voulu optimiser la réaction d'amination allylique en faisant varier plusieurs systèmes catalytiques de palladium. De plus, nous avions comme but que les conditions réactionnelles finales soient simples et douces.

Le premier système catalytique testé a été le palladium tétrakis triphénylphosphine (5,0 mol%) en présence de morpholine (2,5 équivalents) dans le CH_3CN à 70 °C (schéma 28). À notre grande surprise, la réaction a fonctionné à notre première tentative. Le rendement pour cette réaction est de 31%, mais la conversion n'était pas complète.



Schéma 28 : Optimisation de la réaction d'amination allylique en utilisant Pd(PPh₃)₄ et différents solvants

Afin d'augmenter la conversion du produit de départ, nous avons décidé d'élever la température. Nous avons alors utilisé le micro-onde pour soumettre la réaction à une température de 160 °C, et ce, durant 15 min (schéma 29). Nous avons aperçu non seulement la formation du β -aminofluoroalcène, le produit désiré **3-1**, mais aussi la présence de produits secondaires. Après analyse des spectres RMN ¹H et ¹⁹F, nous

avons été en mesure de déduire la structure de ces produits. Il s'agissait d'un dérivé d'aminonaphthalène **3-2** et d'un dérivé 2-fluoro-1-méthylnaphthalène **3-3** (schéma 29).





L'utilisation des micro-ondes n'a pas augmenté le rendement de façon significative. Cependant, elle nous a permis de mettre en évidence la formation des produits secondaires. Nous avons été en mesure de séparer les trois produits de la réaction par une simple chromatographie sur gel de silice.

Nous avons poursuivi l'optimisation de la réaction en essayant d'autres systèmes catalytiques afin d'augmenter la formation du produit majoritaire. En présence de [Pd(PPh₃)₂Cl₂], il n'y a eu que quelques traces du produit **3-1** (tableau 3, entrée 4). Ce résultat démontre que la réaction d'amination allylique est sensible à la nature du système catalytique employé.

D'autres ligands monodentates ont été testés pour la réaction d'amination allylique. Nous avons obtenu un rendement modéré de 52% avec une bonne sélectivité pour le produit **3-1** en utilisant Pd(OAc)₂/PPh₃ (entrée 5). Nous avons aussi essayé des ligands plus riches en électrons (entrée 6 et 7) tels que *t*-Bu₃P et Cy₃P, mais ils nous ont conduit à des rendements plutôt faibles de 12% et 26% respectivement. Cependant, nous avons observé par RMN ¹H et ¹⁹F que l'on conservait une très bonne sélectivité pour la formation du produit majoritaire.

Afin d'améliorer le rendement de notre réaction, tout en gardant la sélectivité obtenue lors des essais avec les ligands monodentates, nous voulions évaluer l'impact de l'utilisation de ligands bidentates. Dans un premier temps, l'utilisation des ligands comme dppe, dppp et dppf (entrées 8 à 10) nous ont conduit à des rendements de modérés à bons tout en conservant encore une fois une excellente sélectivité pour le produit majoritaire **3-1**. C'est en utilisant le $[Pd(dppf)Cl_2] \cdot CH_2Cl_2$ (entrée **11**) que nous avons obtenu notre meilleur rendement, soit de 68%. De plus, la sélectivité avec ce catalyseur est excellente. Ainsi, nous n'avons obtenu que le β -aminofluoroalcène sans trace des deux produits secondaires. Avec ce même système catalytique, nous nous sommes rendu compte qu'il était possible de diminuer la quantité catalytique de palladium. En effet, il est possible d'utiliser seulement 2,5 mol%, voire 0,5 mol%, de [Pd(dppf)Cl₂]·CH₂Cl₂ (entrées 12 et 13) tout en conservant la même sélectivité et le même rendement. Bien entendu, il est nécessaire de prolonger le temps de la réaction si l'on utilise une plus faible quantité de ce système catalytique. Rappelons que l'utilisation de 2,5 mol% nécessite environ 16 heures et que le temps pour 0,5 mol% est d'environ 60 heures. Pour des raisons pratiques, nous avons décidé de continuer notre étude sur la réaction d'amination allylique en utilisant 2,5 mol% de $[Pd(dppf)Cl_2] \cdot CH_2Cl_2.$

Une fois l'optimisation du système catalytique terminée, d'autres solvants ont aussi été essayés. Par exemple, le toluène et le DMF peuvent être utilisés. Nous n'avons pas noté de changement de sélectivité et le rendement lors de l'utilisation de ces solvants reste semblable. De plus, nous avons remarqué que la présence d'eau dans la réaction n'avait pas d'impact majeur sur la formation du β -aminofluoroalcène. En effet, un mélange de solvant CH₃CN/H₂O 9 :1 nous a permis de faire cette observation. Bref, il semble que la réaction d'amination allylique soit compatible avec une variété de solvants.

À des fins pratiques, nous avons pensé utiliser une base externe pour diminuer la quantité d'amine. Cette base externe joue le rôle non seulement de nucléophile, mais aussi de piège pour le HF généré. Dans certains cas, l'utilisation de cette base externe serait favorable, par exemple, si l'amine utilisée est coûteuse ou très fonctionnalisée. De ce fait, nous avons essayé d'introduire dans nos conditions actuelles des bases organiques et inorganiques. Nous avons suivi la réaction par RMN ¹H et ¹⁹F pour nous assurer de conserver la sélectivité et la conversion complète du produit de départ en β -aminofluoroalcène **3-1**.

 Tableau 3 : Données récapitulatives de l'optimisation de la réaction d'amination allylique sur le produit 2-27



| Entrée | Système catalytique | Temps | Rendement | Ratio |
|--------|--|-------|-----------|-------------|
| | | (h) | (%) | 3-1/3-2/3-3 |
| 1 | - | 16 | 0 | - |
| 2 | [Pd(PPh ₃) ₄] | 6 | 31 | 93:4:3 |
| 3 | [Pd(PPh ₃) ₄] | 0,25 | 34 | 77:20:3 |
| 4 | $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ | 3,5 | traces | - |
| 5 | [Pd(OAc) ₂ /PPh ₃ (1:2) | 6 | 52 | 86:11:3 |
| 6 | [Pd ₂ (dba) ₃]/tBu ₃ P (1:2) | 6 | 12 | 95:2:3 |
| 7 | [Pd ₂ (dba) ₃]/Cy ₃ P (1:2) | 6 | 26 | 90:10:0 |
| 8 | $[Pd_2(dba)_3]/dppe (1:2)$ | 6 | 44 | 97:3:0 |
| 9 | [Pd ₂ (dba) ₃]/dppp (1:2) | 6 | 62 | 93:7:0 |
| 10 | [Pd ₂ (dba) ₃]/dppf (1:2) | 6 | 63 | 95:5:0 |
| 11 | $[Pd(dppf)Cl_2] \cdot CH_2Cl_2$ | 3,5 | 68 | 100:0:0 |
| 12 | $[Pd(dppf)Cl_2] \cdot CH_2Cl_2^a$ | 22 | 72 | 100:0:0 |
| 13 | $[Pd(dppf)Cl_2] \cdot CH_2Cl_2^b$ | 60 | 70 | 100:0:0 |

^a 2,5 mol% du catalyseur a été utilisé; ^b 0,5 mol% du catalyseur a été utilisé.

Tel qu'illustré au tableau **4**, l'utilisation de 1,5 équivalent de morpholine et de 1,5 à 2,0 équivalents de K_2CO_3 et de Et_3N (entrées 2 à 4) nous a donné une conversion totale du produit de départ, et ce, tout en conservant la sélectivité de 100:0:0 pour le produit **3**-**1**. Nous avons réussi à diminuer la quantité de morpholine à 1,2 équivalent et utilisant 1,5 équivalent de *i*-Pr₂NEt (entrée 5).

Tableau 4 : Optimisation de la réaction d'amination allylique en utilisant une base

externe



| entrée | quantité de Pd | morpholine | base externe | temps | conversion |
|--------|----------------|------------|--------------------------------------|-------|------------|
| | (mol%) | (équiv.) | (équiv.) | (h) | (%) |
| 1 | 2,5 | 2,5 | - | 20 | 100 |
| 2 | 2,5 | 1,5 | K ₂ CO ₃ (2,0) | 20 | 100 |
| 3 | 2,5 | 1,5 | Et ₃ N (2,0) | 20 | 100 |
| 4 | 2,5 | 1,5 | Et ₃ N (1,5) | 20 | 100 |
| 5 | 5,0 | 1,2 | <i>i</i> -Pr ₂ NEt (1,5) | 3 | 100 |

3.2 Mécanisme de la réaction d'amination allylique catalysée au palladium

Dans cette section, il sera question du mécanisme de réaction d'amination allylique catalysée au palladium. Bien que nous n'ayons pas fait d'étude mécanistique, nous sommes en mesure de proposer un mécanisme (schéma 30).

La réaction débute par l'addition oxydante dans un lien C-F allylique par une espèce palladium(0) afin de générer un π -allyle fluoré **3-4**.^{45,46} Il est à noter que la formation du complexe **3-4** est irréversible. En effet, il a été prouvé que l'élimination réductrice du complexe F-Pd^{II}-allyle est cinétiquement défavorisée.^{27b} De plus, nous pensons que l'atome de palladium dans le complexe **3-4** serait plus près du carbone C₃ que du C₁. Cela serait engendré par la présence de l'atome de fluor, très électroatracteur, en position C₃.

Par la suite, l'attaque d'une source externe d'amine (R_2NH) en position la moins encombrée (la position C_1) sur le complexe **3-4**, peut générer le composé majoritaire désiré **3-1**. Cependant, il est possible que l'amine attaque en position C_3 pour générer le composé **3-5**, puis rapidement se transformer en un dérivé d'aminonaphthalène **3-2** via une perte de HF, suivie d'une tautomérisation. Enfin, la formation du produit **3-3** peut être expliquée par l'élimination d'un proton, en position C_4 , par une base présente en solution (amine ou F⁻) afin d'expulser le complexe de palladium **3-4** (schéma 31).



Schéma 30 : Mécanisme proposé pour la formation des produits 3-1, 3-2, 3-3 $R_2NH = morpholine$



Schéma 31 Mécanisme proposé d'élimination du complexe de palladium **3-4** pour la formation du produit secondaire **3-3**. B⁻ = F⁻ ou morpholine.

3.3.1 Utilisation d'amines secondaires

Ayant déjà optimisé les conditions réactionnelles pour la réaction d'amination allylique, nous avons voulu voir l'étendue de la réaction en employant une variété d'amines. Dans un premier temps, nous avons testé notre réaction en utilisant une multitude d'amines secondaires (tableau 5).

Tableau 5 : Étendue de la réaction en utilisant une variété d'amines secondaires



Comme il est possible de le remarquer, la réaction d'amination allylique est compatible avec une multitude d'amines secondaires. En effet, nous avons obtenu de bons rendements en utilisant la morpholine, la diéthylamine, la piperidine, la pyrrolidine et la N-méthylbenzylamine (3-1, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10 tableau 5). La réaction est aussi compatible avec l'utilisation de la L-proline méthylester 3-10. Cependant, il est nécessaire d'utiliser des conditions un peu plus vigoureuses, puisque l'amine est moins nucléophile dû à la présence du groupement ester. D'ailleurs, il a fallu doubler la quantité du catalyseur et augmenter la température à 85° C pour obtenir une conversion complète. De plus, il est important de mentionner que l'utilisation d'une base externe a été nécessaire puisque que cette amine a été employée sous forme de chlorhydrate. Pour continuer, lors de l'utilisation de la 2-(méthylamino) éthanol, nous nous sommes aperçu qu'il n'était pas requis de protéger l'alcool. En effet, nous n'avons observé que de la N-alkylation 3-12. Pour terminer, nous avons aussi testé la réaction avec la 3,3-difluoropyrrolidine et nous avons obtenu un faible rendement de 53%. Des changements de conditions réactionnelles ont été essayés afin d'améliorer ce rendement. Malheureusement, l'augmentation de la quantité du catalyseur de palladium et de la température n'a pas conduit à de meilleurs rendements, mais plutôt à la dégradation du produit. Il est à noter que l'utilisation d'une base externe a été nécessaire puisque cette amine est elle aussi sous la forme de sel de HCI.

Force est d'admettre que l'utilisation des amines secondaires est compatible avec la réaction d'amination allylique. Cependant, nous avons eu quelques problèmes lors de l'utilisation des amines primaires. En effet, nous nous sommes aperçu qu'il y avait formation d'un mélange de composés mono et dialkylé (schéma 32). La prochaine section portera sur l'optimisation de la réaction pour la formation de β -aminofluoroalcènes monoalkylés.



Schéma 32 : Mélange de produits mono et dialkylé lors de l'utilisation d'amines primaires

3.3.2 Utilisation d'amines primaires

Comme il a été mentionné précédemment, l'utilisation d'amines primaires comme la benzylamine ou la *n*-butylamine conduit à des mélanges de mono et de dialkylation dans les conditions réactionnelles standard. De ce fait, nous avons pensé utiliser un large excès de nucléophiles pour diminuer le plus possible la formation de produit dialkylé (tableau 6).

Tableau 6 : Optimisation de la réaction d'amination allylique avec l'utilisation d'amines primaires



| entrée | <i>n</i> -BuNH ₂ | temps | ratio | rendement |
|--------|-----------------------------|-------|---------------|-----------|
| | (équiv.) | (h) | (3-14 / 3-15) | (%) |
| 1 | 2,5 | 22 | 40 / 60 | |
| 2 | 5 | 20 | 90 / 10 | - |
| 3 | 10 | 20 | 100 / 0 | 70 |

Afin de déterminer le ratio du mélange de produits mono/dialkylé (**3-14/3-15**), nous avons eu recours à la RMN ¹⁹F, puisque ces deux produits donnent des signaux différents. En portant notre regard sur le tableau **6**, nous pouvoir voir que l'utilisation de 2,5 équivalents de *n*-butylamine a conduit à un mélange 40/60 favorisant le produit dialkylé (entrée 1). Cependant, en augmentant considérablement le nombre d'équivalents d'amine primaire, nous avons été en mesure de réduire la formation du produit non désiré. En effet, l'utilisation de 5 équivalents a mené à un ratio de 90/10 favorisant la formation de produit monoalkylé (entrée 2). Enfin, c'est en utilisant un

plus large excès de *n*-butylamine, soit 10 équivalents, que nous avons obtenu uniquement le produit désiré (monoalkylé) avec un rendement de 70% (entrée 3).

3.3.3 Étendue de la réaction, utilisation des dérivés de la tétralone

Afin de démontrer la grande compatibilité de notre réaction pour différents substrats, nous avons fait des réactions d'aminations allyliques sur des substrats de type 3,3difluoropropène dont la synthèse a été présentée au chapitre 2.

Il a été possible d'effectuer la réaction d'amination allylique sur des dérivés de la tétralone de type 3,3 difluoropropène (tableau 7). En effet, en utilisant différentes amines secondaires, nous avons obtenu de bons rendements de 70% et 65% respectivement pour les dérivés substitués par des méthoxy en positions 6 et 7 (**3-16** et **3-17**). Les réactions avec les dérivés de l'indanone ont eux aussi donné de bons rendements allant de 70 à 74% (**3-18** et **3-19**). De plus, la réaction semble compatible avec les dérivés de la chromanone (**3-20**). Le rendement obtenu avec ce substrat est de 77%. Pour terminer, les meilleurs rendements ont été obtenus en employant un dérivé de la thiochromanone (**3-21** et **3-22**), soit de plus de 90%.

 Tableau 7 : Étendue de la réaction en utilisant divers substrats de type 3,3difluoropropène



Par la suite, la réaction a aussi été testée sur des substrats acycliques de type 3,3difluoropropène (tableau 8). La réaction d'amination allylique sur ce type de substrat fonctionne très bien. Ainsi, en utilisant la *N*-méthylbenzylamine, la diéthylamine et la 3,3-difluoropyrrolidine, nous avons obtenu d'excellents rendements de 86%, 97% et 90% respectivement (composés **3-23** à **3-25**). De plus, nous avons obtenu une sélectivité favorisant la formation de fluoroalcènes Z avec un ratio de 20 :1. **Tableau 8 :** Étendue de la réaction, utilisation d'un substrat acyclique de type 3,3

 difluoropropène



D'autres réactions d'amination allylique ont été réalisées sur d'autres substrats acycliques (tableau 9).

Tableau 9 : Étendue de la réaction, utilisation d'un substrat acyclique dérivé de la

| F F | $\frac{\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2 (2,5 \text{ mol } \%)}{\text{amine } (2,5 \text{ équiv.})}$ $CH_3\text{CN, 16-18 h}$ | F NR2 | F R |
|------|--|-------|-----|
| 2-31 | | E | Z |

| entrée | amine | т (°С) | ratio (<i>E/Z</i>) | rendement (%) |
|--------|---------|-----------|-------------------------|------------------|
| 1 | 0NH | 70 | 33 / 66 | 50 |
| | 3-26 | | | |
| 2 | ó`NH | 50 | 31 / 69 | 55 |
| | 3-26 | | | |
| 3 | HN / | 50 | 31 / 69 | 61ª |
| | 3-27 | | | |

^a rendement brut

propiophénone

Le tableau 9 nous permet de remarquer que les réactions réalisées sur ce type de substrats génèrent un mélange d'alcène E/Z. Par exemple, l'emploi de la morpholine à 70° C a formé un mélange isomérique favorisant l'alcène Z (entrée 1). On peut aussi remarquer que la diminution de température n'affecte pas de façon significative le ratio d'isomères obtenu précédemment. En contrepartie, nous avons noté une augmentation du rendement de 5% (entrée 2). De plus, il semble que l'utilisation d'une autre amine, comme la *N*-méthylbenzylamine à 50° C, ne change pas le ratio isomérique (entrée 3).

Pour conclure, il serait pertinent de réaliser d'autres réactions d'amination allylique en utilisant une variété d'amines et de substrats afin de favoriser davantage la formation de l'alcène majoritaire. L'utilisation de différents solvants pourrait aussi influencer la géométrie des produits finaux.

3.3.4 Étendue de la réaction, alcènes trisubstitués

Afin d'élargir au maximum l'étendue de la réaction, nous avons effectué des aminations allyliques sur des alcènes trisubstitués. Sous certaines conditions réactionnelles, cette réaction sur de tels substrats peut générer des β -aminofluoroalcènes possédant un centre chiral (schéma 33).



Schéma 33 : Possibilité de création d'un centre chiral sur les β-aminofluoroalcènes en utilisant les alcènes trisubstitués

Pour commencer, nous avons testé nos conditions réactionnelles de départ. Malheureusement, avec l'utilisation de $Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2$, nous avons obtenu seulement le produit de départ (entrée 1,2 tableau 10). Devant cet échec, nous avons essayé d'autres systèmes catalytiques. L'utilisation de $Pd_2(dba)_3$ et de ligands bidentates telles que dppe et dppp n'a permis qu'une faible conversion du produit de départ (entrées 3 et 4). Avec le $Pd(OAc)_2/PPh_3$ nous avons obtenu une faible conversion, soit de 28% (entrée 5). Cependant, lors de l'ajout de $[Pd(allyl)Cl]_2/rac$ binap dans le milieu réactionnel, nous avons obtenu une conversion totale du produit de départ (entrée 6), mais le rendement de cette réaction est de 63% après purification sur gel de silice.

Par la suite, nous avons appliqué nos nouvelles conditions réactionnelles pour différentes amines en utilisant le même type d'alcènes trisubstitués. En effet, l'utilisation de la n-BuNH₂ et de la (R)-1-phényléthanamine nous a donné des rendements de 60% et d'environ 62% respectivement (tableau 11).

Tableau 10 : Optimisation de la réaction d'amination allylique, utilisation d'alcène trisubstitués



| entrée | système catalytique (mol%) | ligand (mol%) | conversion (%) | rendement (%) |
|--------|--|-------------------------|-------------------|------------------|
| 1 | $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (2,5) | - | 0 | 0 |
| 2 | $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2 (5,0)$ | - | 0 | 0 |
| 3 | Pd ₂ (dba) ₃ (2,5) | dppe (5,0) | <10 | - |
| 4 | $Pd_2(dba)_3(2,5)$ | dppp (5,0) | <10 | - |
| 5 | Pd(OAc) ₂ (2,5) | PPh ₃ (10,0) | 28 | - |
| 6 | [Pd(allyl)Cl] ₂ (2,5) | <i>rac</i> -binap (5,0) | 100 | 63 |

Tableau 11 : Étendue de la réaction d'amination allylique sur un alcène trisubstitué





Avant d'optimiser l'excès énantiomérique des molécules chirales, nous devons d'abord procéder à la séparation des énantiomères générés lors des réactions précédentes. Plusieurs essais en utilisant des HPLC et GC chirales n'ont pu permettre de différencier ces énantiomères. D'autres méthodes peuvent être utilisées pour séparer les mélanges racémiques. En effet, nous avons essayé de faire les sels d'ammonium tertiaires à l'aide de l'un ou de l'autre des deux énantiomères de l'acide de Mosher (schéma 34).



Schéma 34 : Utilisation des acides de Mosher pour la détermination des énantiomères du mélange racémique

Malheureusement, nous n'avons pas observé de signal en RMN ¹⁹F et ¹H correspondant aux interactions des acides de Mosher avec le mélange racémique des sels d'ammonium tertiaires. Cependant, d'autres types d'acides peuvent être employés, comme l'acide mandélique et l'acide sulfonique de camphre (figure 10).



Figure 10 : Acide mandélique et l'acide sulfonique de camphre

3.3.5 Étendue de la réaction, utilisation des anilines

Un grand nombre de composés naturels comprenant des amines aromatiques sont reconnus pour leurs effets biologiques en chimie médicinale.^{47,48,49} Il existe quelques approches pour la synthèse de tels composés, mais chacune de ces méthodes a ses

limites.^{50,51} Une façon d'introduire un groupement aromatique aminé dans une molécule organique est sans aucun doute la substitution allylique catalysée par les métaux de transition.⁵² Cependant, les amines aromatiques n'ont pas été utilisées souvent dans les réactions d'amination allylique à cause de leur faible nucléophilie.^{53,54,55}

Considérant la faible nucléophilie des amines aromatiques, nous avons voulu tester notre réaction d'amination sur un substrat plus réactif que le 3,3-difluoropropène. Pour ce faire, nous avons choisi d'utiliser un carbonate allylique ainsi que la *N*-méthylaniline comme amine de départ.

Tableau 12 : Optimisation de la réaction d'amination allylique sur un carbonate allylique en utilisant la *N*-méthylaniline



| | entree | source de palladium | (mol%) | rendement (%) |
|---|--------|----------------------------|-----------------|------------------|
| | 1 | $Pd(PPh_3)_4$ | - | 89 |
| | 2 | [Pd(allyl)Cl] ₂ | rac-Binap (5,0) | 91 |
| _ | 3 | $Pd_2(dba)_3$ | rac-Binap (5,0) | 95 |
| _ | | | | |

Comme vous pouvez le constater, nous sommes capables d'effectuer le couplage entre la *N*-méthylaniline et le carbonate allylique, et ce, sans égard à la source de palladium utilisée. Les rendements obtenus pour ces réactions se situent entre 89% et 95%. Nous avons par la suite essayé la réaction d'amination allylique sur un substrat de type 3,3-difluoropropène. **Tableau 13 :** Optimisation de la réaction d'amination allylique sur un substrat de type3,3-difluoropropène allylique en utilisant la *N*-méthylaniline



| entrée | solvant | source de palladium | ligand (mol%) | conversion (%) |
|--------|--------------------|----------------------------|------------------------|-------------------|
| 1 | CH ₃ CN | $Pd_2(dba)_3$ | binap (5,0) | 0 |
| 2 | CH ₃ CN | $Pd_2(dba)_3$ | PCy ₃ (5,0) | <3 |
| 3 | THF | $Pd_2(dba)_3$ | PCy ₃ (5,0) | <3 |
| 4 | CH ₃ CN | $Pd_2(dba)_3$ | dppp (5,0) | 20 |
| 5 | CH ₃ CN | $Pd_2(dba)_3$ | dppf (5,0) | 25 |
| 6 | CH ₃ CN | [Pd(allyl)Cl] ₂ | dppf (5,0) | <3 |

Même en utilisant les meilleures conditions réactionnelles optimisées précédemment, nous n'avons pas obtenu le produit désiré (entrée 1). Nous avons donc décidé d'optimiser de nouveau les conditions réactionnelles. L'utilisation de ligands monodentates comme le PCy₃ dans le CH₃CN et dans le THF n'a pas augmenté la conversion de façon significative (entrées 2 et 3). Par la suite, l'utilisation de ligands tels que le dppp et le dppf en présence de Pd₂(dba)₃ a conduit pour la première fois à la formation du produit désiré (entrées 4 et 5). Nous nous sommes aperçu qu'il y avait aussi formation de produits secondaires, ce qui nous a empêché d'isoler le β -aminofluoroalcène. Nous avons donc changé la source de palladium tout en gardant le ligand dppf. Malheureusement, en présence de [Pd(allyl)Cl]₂, nous avons obtenu une conversion très faible du produit de départ (entrée 6). En compilant les résultats de ces tentatives, nous nous sommes demandés si la structure de l'amine utilisée pouvait causer des problèmes d'ordre stérique sur notre substrat de type 3,3-difluoropropène. De ce fait, nous avons décidé de changer la *N*-méthylaniline par une amine moins fonctionnalisée, soit l'aniline (schéma 35).



Schéma 35 : Réaction d'amination allylique en utilisant l'aniline

Effectivement, cette substitution d'amine nous a conduits à une conversion totale du produit de départ. De plus, nous avons réussi à isoler le produit désiré. Cependant, nous n'avons pas été en mesure d'identifier la nature exacte des produits secondaires formés lors de la réaction.

Pour terminer, nous sommes en mesure d'affirmer que l'utilisation de dérivés d'aniline dans notre réaction est possible avec les substrats de type 3,3-difluoropropène. Cependant, il semble que cette réaction d'amination allylique soit sensible à la nature de l'aniline.

3.3.6 Étendue de la réaction, synthèse d'amines primaires

Comme vous avez pu le constater jusqu'à maintenant, la réaction d'amination allylique sur des substrats de type 3,3-difluoropropène permet d'obtenir une multitude de motifs de β -aminofluoroalcènes. Afin de démontrer la grande compatibilité de notre réaction, nous nous sommes demandé s'il était possible d'accéder directement aux motifs de β -aminofluoroalcènes possédant un groupement fonctionnel NH₂ terminal (schéma 36).



Schéma 36 : Accès aux amines primaires via réaction d'amination allylique

Dans la littérature, il existe quelques méthodes de synthèse d'amines primaires pour obtenir des amines allyliques.⁵⁶ Nous les avons donc appliquées à notre réaction d'amination allylique. La première stratégie envisagée a été de créer le couplage d'un phtalimide sur un substrat allylique difluoré, puis faire l'hydrolyse (schéma 37).



Schéma 37 : Première méthode pour l'accès des amines primaires, hydrolyse d'un phtalimide

Dans un premier temps, nous voulions connaître la meilleure source de phtalimide pour réaliser la réaction. Nous avons donc comparé deux sources de phtalimide en utilisant nos conditions réactionnelles optimisées (entrées 1 et 2, tableau 14). Ni le phtalimide ni son équivalent sous forme de sel de potassium n'ont généré le produit désiré. Nous avons alors tenté de refaire la réaction en présence d'une source de palladium(0), soit le Pd₂(dba)₃, avec du dppf (entrée 3). Encore une fois, il n'y a pas eu de conversion du produit de départ. Nous avons convenu d'utiliser le micro-ondes (entrée 4). En regardant les spectres RMN ¹⁹F et ¹H, il est possible de voir une conversion totale du substrat 3,3-difluoropropène. Cependant, aucun des deux spectres RMN ne démontre la formation du produit désiré. Le produit majoritaire de cette réaction est plutôt le dérivé de naphtalène fluoré (**3-3**).

Tableau 14 : Optimisation des conditions réactionnelles pour l'utilisation d'un phtalimide



| entrée | x | palladium | ligand (mol%) | т (°С) | temps (h) | conversion |
|--------|---|------------------------------------|------------------|---------------|--------------|------------|
| 1 | н | $[Pd(dppf)Cl_2] \cdot CH_2Cl_2$ | - | 70 | 16 | 0 |
| 2 | к | $[Pd(dppf)Cl_2] \cdot CH_2Cl_2$ | - | 70 | 16 | 0 |
| 3 | н | $Pd_2(dba)_3$ | dppf | 70 | 16 | 0 |
| 4 | н | Pd ₂ (dba) ₃ | dppf | 160 (M.O.) | 0,5 | 100 |

Devant ces échecs, nous avons décidé d'employer une autre méthode pour avoir accès aux amines primaires. Nous avons alors pensé utiliser HMDS comme source d'amine et par la suite déprotéger les groupements silylés pour enfin obtenir une amine primaire (schéma 38).



Schéma 38 : Accès aux amines primaires, utilisation de HMDS.

En regardant les spectres RMN ¹H et ¹⁹F de la réaction avec le HMDS, nous avons remarqué qu'il y avait une conversion totale du produit de départ. Malheureusement, le produit désiré n'a pas été formé. Le produit majoritaire de cette réaction était encore une fois le dérivé de naphtalène fluoré (**3-3**). Ce produit peut s'expliquer par la

génération d'ions fluorure lors de la formation du complexe π -allyle. En effet, ces ions fluorures attaquent les groupements silylés de la molécule de HMDS, ce qui génère une base relativement forte. Cette base peut alors arracher un proton sur la molécule **3-4** du complexe π -allyle, ce qui favorise l'élimination du complexe de palladium qui peut à son tour former le dérivé naphtalène fluoré (schéma 39).



Schéma 39 : Mécanisme proposé pour la formation du dérivé naphtalène fluoré 3-3

Face à ces constats négatifs, nous avons identifié une autre méthode afin d'avoir accès aux amines primaire. Nous avons tenté d'effectuer la réduction d'un groupement azide (schéma 40). Pour ce faire, nous avons utilisé une source de N₃ telle que TMSN₃. Cependant, nous n'avons obtenu que le produit de départ. Dans le but d'optimiser cette réaction, il serait pertinent d'utiliser une source de fluorure pour favoriser l'attaque du groupement azide. En effet, l'ion fluorure a une très grande affinité pour les groupements silylés du TMS, ce qui fait augmenter la nucléophilie de N₃.



Schéma 40 : Accès aux amines primaires, utilisation de TMSN₃

3.4 Cristallisation du complexe de palladium π -allyle fluoré

Afin de valider notre mécanisme pour la réaction d'amination allylique, nous voulions connaître la nature et la structure exacte du complexe de palladium π -allyle fluoré. Pour ce faire, nous nous sommes basés sur les travaux précédents de Togni. À ce jour, on ne compte aucun exemple illustrant la structure cristallographique de complexes π -allyle fluoré dans la littérature.

Tel que mentionné plus tôt, la formation du π -allyle fluoré exige préalablement une insertion dans un lien C-F par une espèce Pd(0). Dans un premier temps, nous avons voulu former le complexe π -allyle fluoré avec le Pd(PPh₃)₄ puisque ce catalyseur est une source de Pd(0). Pour ce faire, nous avons utilisé 1 équivalent de Pd(PPh₃)₄ dans deux différents solvants, soit le THF et le PhMe à température ambiante (schéma 41). Malheureusement, après deux semaines, les cristaux obtenus étaient composés d'oxyde de triphénylphosphine.



Schéma 41 : Complexe π-allyle fluoré, utilisation de Pd(PPh₃)₄

À l'issue de ces insuccès avec le Pd(PPh₃)₄, nous nous sommes demandé si le contre ion fluorure généré, lors de la formation du π -allyle fluoré, pouvait nuire à la cristallisation du complexe organométallique. Dans la littérature, il n'existe pas de preuve directe que cet ion peut se coordonner sur l'atome de palladium ou sur les phosphines des ligands utilisés. Cependant, dans un solvant aprotique, le F⁻ peut se comporter comme une base relativement forte, ce qui peut engendrer des réactions secondaires. À ce sujet, le groupe d'Antognio Togni explique qu'il serait possible de supprimer l'ion fluorure en utilisant un solvant protique, comme le méthanol, afin de solvater F⁻ via des ponts hydrogènes. Une autre stratégie envisagée serait d'établir un échange de contre ion en utilisant NH₄PF₆.⁵⁷ Dans un premier temps, nous avons essayé de refaire notre complexe organofluoré avec du Pd₂(dba)₃ et du dppf en présence d'un solvant protique, le MeOH. (schéma 42). Cependant, nous n'avons pas été en mesure d'isoler le complexe organométallique.



Schéma 42 : Complexe π -allyle fluoré, utilisation de Pd₂(dba)₃/dppf en présence de MeOH

Nous avons ensuite cherché à faire l'échange de contre ion en utilisant du NH₄PF₆. Malheureusement, nous n'avons pas observé le complexe organofluoré désiré (schéma 43).



Schéma 43 : Complexe π -allyle fluoré, utilisation de Pd₂(dba)₃/dppf et de NH₄PF₆.

Nous nous sommes aussi demandé si la présence du ligand dba en solution pouvait nuire à la formation de notre complexe. Nous avons donc utilisé directement le Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂. Afin de réduire cette source de Pd(II) en Pd(0), il a été nécessaire d'utiliser 2 équivalents de BuLi (schéma 44). Cependant, cette stratégie a également échoué.



Schéma 44 : Complexe π-allyle fluoré, utilisation de Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂

Pour l'instant, l'isolation du complexe π -allyle fluoré ne semble pas évidente. Par contre, il existe une autre méthode envisageable pour l'étude de la structure du complexe organométallique, soit à l'aide de la RMN. D'ailleurs, nous avons réalisé une expérience afin de former le complexe organométallique dans un tube RMN (schéma 45).



Schéma 45 : Complexe π -allyle fluoré, étude par RMN ¹H, ¹⁹F et ³¹P

Malheureusement, les signaux RMN ¹H, ¹⁹F et ³¹P obtenus sont similaires à ceux des produits de départ utilisés.

Force est d'admettre que l'isolation du complexe π -allyle fluoré est une tâche ardue, mais elle demeure nécessaire pour valider notre mécanisme de la réaction d'amination allylique.

Utilisation des amidures de lithium pour la synthèse de βaminofluoroalcènes

4.1 Introduction au projet

Jusqu'à présent, nous avons vu que la synthèse de β -aminofluoroalcènes nécessite l'activation d'un lien C-F par des métaux de transition comme le palladium. Cependant, nous nous sommes questionnés à savoir s'il était possible de faire la synthèse de ces mêmes motifs de fluoroalcènes en employant des amidures de lithium. L'idée est d'effectuer une réaction de type S_N2' sur des composés de type 3,3-difluoropropène (schéma 46).



via réaction S_N2'

Schéma 46 : Synthèse de β -aminofluoroalcène via réaction de type $S_N 2'$

Il existe quelques exemples dans la littérature témoignant de la possibilité d'effectuer des réactions de type S_N2' sur des substrats allyliques difluorés. Par exemple, le groupe de Karpov a démontré qu'il était possible d'additionner un fluorure, sur un système allylique fluoré⁵⁸ via une réaction S_N2' (schéma 47).



Schéma 47 : Addition d'un ion fluorure sur un système allylique difluoré via une réaction de type $S_N 2'$

Le groupe de Taguchi a lui aussi contribué à cette branche de la chimie. Il a développé une nouvelle méthode afin d'obtenir des dérivés d'alcools δ -fluoro et δ , δ difluorohomoallyliques. Pour ce faire, il effectue une réduction sélective à l'aide de LiAlH₄ sur des substrats de type alcool δ , δ -difluoroallyliques via une réaction S_N2' (schéma 48).⁵⁹



Schéma 48 : Réduction sélective d'un substrat de type alcool δ , δ -difluoroallylique via une réaction de type $S_N 2'$

Plus récemment, ce même groupe a développé une autre méthode afin d'obtenir les mêmes motifs d'alcènes fluorés en utilisant cette fois-ci des réactifs organocuprates (schéma 49).⁶⁰



Schéma 49 : Réduction sélective d'un substrat de type alcool δ , δ -difluoroallylique via une réaction de type S_N2' en utilisant des réactifs d'organocuprates

4.2 Optimisation de la réaction

Pour débuter, nous avons testé ce type de réaction à l'aide de notre substrat 3,3 difluoropropène **2-27** en faisant réagir l'amidure de lithium de la piperidine sous conditions micro-ondes à 150° C dans le THF pendant 1 heure. Il est important de mentionner que la formation de l'amidure de lithium a été préalablement préparée en déprotonant la piperidine à l'aide du *n*-butyllithium.



Schéma 50 : Réaction test entre un amidure de lithium et un substrat de type 3,3difluoropropène

Grâce aux spectres RMN ¹⁹F et ¹H, nous nous sommes rendu compte qu'il y avait formation du produit désiré, soit le β -aminofluoroalcène. Le rendement pour cette réaction a été de 50% après purification sur gel de silice. Cependant, ces conditions réactionnelles n'ont pas généré exclusivement que la formation du β aminofluoroalcène. En effet, il a aussi été possible d'observer la formation d'un sousproduit d'amino-naphtalène **4-2** généré via une réaction S_N2' ainsi que de quelques produits de dégradation (schéma 51).



Schéma 51 : Mécanisme probable de la formation d'un sous produit d'aminonaphtalène généré via une réaction $S_N 2$

Ensuite, nous avons décidé de diminuer la température graduellement et d'utiliser un chauffage thermique pour minimiser les produits indésirables. Il semble que ce type de réaction soit très rapide. En effet, en suivant la réaction par CCM, on peut constater que la réaction ne nécessite que quelques minutes. Tel qu'illustré au tableau 15, la diminution de la température semble favoriser la formation du produit désiré. D'ailleurs, on peut voir que le rendement augmente lorsque la température de la réaction passe de 70 °C à -35 °C (entrées 1 à 4). Nous avons obtenu un excellent rendement de 82% à -35 °C. Toutefois, à une température de – 78 °C, la réaction est incomplète (entrée 5).

Tableau 15 : Optimisation de la température pour la réaction d'amination allylique enutilisant un réactif d'amidure de lithium



| entrée | température | conversion | ratio | rendement |
|--------|-------------|------------|-----------|-----------|
| | (°C) | (%) | (3-1/3-2) | (%) |
| 1 | 70 | 100 | 90/10 | 63 |
| 2 | 20 | 100 | 90/10 | 73 |
| 3 | 0 | 100 | 90/10 | 73 |
| 4 | -35 | 100 | 95/5 | 82 |
| 5* | -78 | 20 | 100/0 | - |

* 2 heures

En outre, en étudiant l'influence de la concentration du substrat de départ, nous avons constaté qu'une dilution du substrat diminuait la formation du dérivé d'aminonaphtalène. Nous avons donc préféré utiliser une concentration de 0,1 M plutôt que de 0,2 M comme dans les cas des réactions précédentes. D'ailleurs, nous avons obtenu un excellent rendement de 95% en ajoutant cette nouvelle condition réactionnelle (tableau 16, entrée 1). Nous avons aussi étudié l'influence de différents solvants sur la réaction d'amination allylique. Nous nous sommes rendu compte que la réaction n'est pas compatible avec l'éther diéthylique ainsi que l'hexane. Le problème vient du fait qu'il y a formation d'agrégats lors de la réaction entre le *n*-buthyllithium et l'amine lorsque l'on utilise ces solvants. Ainsi qu'on peut le voir au tableau 16, les réactions, en utilisant ces solvants, n'ont tout simplement pas conduit à la formation du produit désiré (entrées 2 et 3).

Tableau 16 : Optimisation du solvant pour la réaction d'amination allylique en utilisantun réactif d'amidure de lithium (suite)



| Entrée | solvant | Température | Conversion | Ratio | Rendement |
|--------|-------------------|-------------|------------|-----------|-----------|
| | | (°C) | (%) | (3-1/3-2) | (%) |
| 1 | THF | -35 | 98 | 100/0 | 95 |
| 2 | hexane | -35 | 0 | - | 0 |
| 3 | Et ₂ O | -35 | 0 | | 0 |

Nous avons continué l'optimisation en étudiant cette fois l'influence des contre-ions dans le milieu réactionnel. Jusqu'à présent, le contre ion utilisé est le Li⁺ qui provient directement de la réaction de déprotonation entre le *n*-buthyllithium et l'amine. Bien que nous n'ayons pas encore de preuve évidente, nous pensons que le rôle du lithium est d'activer suffisamment la liaison C-F dans les substrats de type 3,3-difluoropropènes pour faciliter l'addition de l'amidure sur la double liaison. D'ailleurs, il a été prouvé qu'il existe des interactions entre le fluor et le lithium.⁶¹

70

Tableau 17 : Optimisation du contre-ion pour la réaction d'amination allylique en utilisant un réactif d'amidure de lithium (suite)



| Entrée | Solvant | Température | Conversion | Rendement |
|--------|-------------------|-------------|------------|-----------|
| | | (°C) | (%) | (%) |
| 1 | THF | -35 | 0 | 0 |
| 2 | hexane | -35 | 0 | 0 |
| 3 | Et ₂ O | -35 | 0 | 0 |

Le tableau 17 traduit notre étude de l'influence de la substitution du contre-ion Li⁺ par celui MgBr. Nous avons rapidement réalisé que l'utilisation de ce contre-ion ne favorisait pas la formation du produit désiré, et ce, quelque soit le solvant utilisé. De plus, nous avons observé la formation d'agrégats en solution, ce qui a certainement nuit à la réaction. Pour l'instant, il semble que le lithium soit un meilleur contre-ion que le bromure de magnésium. Cependant, avant de conclure au sujet du contre-ion MgBr, d'autres tests devraient être effectués à plus haute température pour faciliter la solubilité des composés en solution.



Schéma 52 : Conditions optimales pour la réaction d'amination allylique

Par la suite, nous avons essayé de diminuer la quantité de nucléophile utilisée dans la réaction. Dans un premier temps, l'utilisation de seulement 1,05 équivalent d'amidure de lithium nous a conduit à des conversions incomplètes. De plus, les réactions n'étaient pas totalement reproductibles. Nous avons donc décidé d'augmenter la

quantité à 1,2 équivalent. Encore une fois, les réactions étaient plus ou moins reproductibles en utilisant les conditions réactionnelles optimisées. Cependant, nous nous sommes aperçus que la réaction était plus reproductible à des températures plus élevées. D'ailleurs, l'utilisation de 1,2 équivalent d'amidure de lithium à 20° C, nous a conduit à un rendement de 99% (schéma 52).

Tableau 18 : Étendue de la réaction d'amination allylique en utilisant divers amidures

 de lithium



Le tableau 18 nous permet de constater que la réaction semble aussi compatible avec d'autres amines secondaires telles que la diéthylamine et la *N*-méthylbenzylamine. Cependant, l'utilisation de la pyrrolidine et la *N*-Boc piperazine ne semble pas fonctionner. Le problème vient du fait que la formation des amidures de lithium, à partir de ces amines secondaires réagissant avec le *n*-buthyllithium, forment des agrégats en solution, ce qui semble diminuer fortement la formation de β -aminofluoroalcènes. Dans le cas de la pyrrolidine, nous avons essayé de chauffer la réaction à reflux pendant une durée de 16 heures. Malheureusement, nous n'avons obtenu qu'une faible conversion du produit de départ, soit environ 5%. Afin de rendre soluble les amidures de lithium dans le THF, nous avons aussi essayé d'utiliser du TMEDA. Plusieurs tests ont été effectués en utilisant des quantités de TMEDA allant de
1,5 à 5 équivalents. Nous n'avons toutefois jamais été capables d'obtenir plus de 5 % de conversion du produit de départ.

Dans la littérature, il est connu que certaines espèces d'amidures de lithiums sont renommées pour former des oligomères cycliques pouvant aller de 2 à 4 membres.⁶² D'ailleurs, le groupe de recherche du professeur Armstrong a prouvé que la lithiation de la pyrrolidine dans l'hexane conduit à un solide amorphe et insoluble dans plusieurs solvants. De plus, lorsqu'on ajoute du TMEDA, il semble qu'avec la pyrrolidine, il y a conservation du même système cristallin. En effet, ils ont été capables d'isoler un cristal et de confirmer cette structure par rayon X.

Pour l'instant, il semble que certaines amines ne soient pas compatibles avec cette méthode d'amination allylique. Cependant, d'autres tests resteraient à effectuer, notamment l'utilisation d'additifs comme LiCl qui pourraient peut-être briser les agrégats en solution et ainsi aider l'addition de l'amidure de lithium sur la double liaison du système allylique difluoré.

5. Conclusion

Comme vous avez pu le constater jusqu'à présent, nous avons démontré qu'il était possible de synthétiser le motif de β -aminofluoroalcène par deux différentes méthodes. Elles ont en commun l'activation d'un lien C-F sur un système allylique difluoré.

Un des objectifs était de développer une méthode simple et efficace pour avoir accès à ces systèmes allyliques difluorés. En effet, nous avons été en mesure d'élaborer une nouvelle voie de synthèse pour la formation de plusieurs substrats de dérivés 3,3difluoropropènes. De façon générale, nous avons appliqué la méthode de Stavber à une variété de molécules afin d'obtenir une gamme de produits cétone α,α -difluorée. Pour terminer, ces produits ont été soumis à des conditions de Wittig.

D'une part, la première stratégie envisagée pour la synthèse de β -aminofluoroalcènes était d'effectuer une addition oxydante dans un des liens C-F sur des substrats de type 3,3-difluropropènes. Effectivement, il a été possible d'effectuer cette addition oxydante à l'aide de sources de Pd(0) afin de générer un π -allyle fluoré. Par la suite, l'attaque nucléophile d'une amine sur ce système π -allyle fluoré a bien formé un nouveau composé fluoré, où un des deux liens C-F a été remplacé par un lien C-N (schéma 53).



Schéma 53 : Addition oxydante dans un lien C-F, formation d'un π -allyle fluoré

L'attaque de cette amine est davantage dirigée vers le carbone C_1 du π -allyle fluoré. Plusieurs sources de palladium ainsi que de ligands mono et bidentates utilisés ont tous favorisé cette attaque dirigée. Cette excellente sélectivité peut être causée par le fait que l'atome de palladium dans le complexe organométallique serait plus près du carbone C_3 que du C_1 . Cela serait l'effet de la présence de l'atome de fluor, très électroatracteur, en position C_3 . Cependant, il semble que la nature du système catalytique utilisé ait un impact sur le rendement de la réaction. Par exemple, l'utilisation de $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$, $[Pd_2(dba)_3]/tBu_3P$ (1:2) et $[Pd_2(dba)_3]/PCy_3$ (1:2) a conduit à de faibles rendements. En revanche, l'emploi de $[Pd(dppf)Cl_2]\cdot CH_2Cl_2$ nous a donné de très bons rendements tout en possédant une excellente sélectivité pour la formation du produit majoritaire.

Nous avons aussi démontré que notre réaction d'amination allylique de dérivé 3,3difluoropropène était compatible avec une très grande variété d'amines secondaires, et ce, sur divers substrats. Pour ce qui est de l'utilisation d'amine primaire, elle nécessite des conditions réactionnelles spécifiques. En effet, on doit utiliser un large excès de nucléophile pour minimiser le phénomène de dialkylation. Nous avons aussi démontré qu'il était possible d'employer des amines aromatiques. Cependant, les conditions catalytiques doivent être optimisées. Pour l'instant, l'utilisation des dérivés d'anilines est limitée. Malheureusement, nous n'avons pas été en mesure d'avoir accès à la synthèse d'amine primaire à partir de nos substrats dérivés de 3,3-difluoropropène (schéma 54).



Schéma 54 : Synthèse d'amine primaire à partir de substrat dérivés 3,3difluoropropène

Nous avons aussi travaillé sur une version asymétrique en utilisant comme substrat de départ un alcène trisubstitué. Malheureusement, nous n'avons pas encore été en mesure de séparer les deux énantiomères présents dans le mélange réactionnel.

Afin d'étudier plus en détail le mécanisme de la réaction d'amination allylique catalysée au palladium, nous avons tenté d'obtenir la structure cristallographique du π -allyle fluoré. Cependant, l'isolation de cet intermédiaire est une tâche plutôt ardue. En effet, même après plusieurs tentatives, nous n'avons pas été capables d'obtenir une structure cristalline représentant ce complexe. D'autre part, la seconde stratégie envisagée pour la synthèse de β -aminofluoroalcènes était d'effectuer une réaction de type $S_N 2'$ d'amidure de lithium sur un système allylique difluoré. Après optimisation des conditions réactionnelles, nous avons été en mesure d'obtenir d'excellents rendements. Pour l'instant, il semble que cette réaction soit limitée; certaines amines comme la pyrrolidine et la *N*-Boc piperazine ne sont pas compatibles avec les conditions réactionnelles.







Pour terminer, voici un schéma récapitulatif des objectifs de maîtrise accomplis :



Schéma 56 : Schéma récapitulatif des objectifs de maîtrise

Experimental

The following includes general experimental procedures, specific details for representative reactions, and isolation and spectroscopic information for the new compounds prepared. ¹H, ¹³C and ¹⁹F spectra were recorded on a VARIAN Inova 400 MHz or a Bruker AC 300 MHz in CDCl₃ at ambient temperature using tetramethylsilane (¹H NMR) or residual CHCl₃ (¹H and ¹³C NMR) as the internal standard, or CFCl₃ (¹⁹F NMR) as the external standard. Infrared spectra were recorded on a Bomem FT-IR MB-Series spectrometer. Low-resolution mass spectra were obtained on a Hewlett Packard Series II GC with a HP-5989A EI mass spectrometer. High-resolution mass spectra were obtained on a LC/MS-TOF Agilent 6210 using either electrospray ionization (ESI) or atmospheric pressure photoionization ionization (APPI). Melting points were recorded on a Uni-Met capillary melting point apparatus and are uncorrected.

Synthesis of the α, α -difluoroketones



2,2-difluoro-1-tetralone (2-4) The fluoroketone was prepared following a literature protocol, with the exception that benzene was used instead of cyclohexane as the solvent.⁶³ Spectroscopic data were in agreement with the literature.⁶³



2,2-difluoro-7-methoxy-1-tetralone (**2-5**) The fluoroketone was prepared following a literature protocol.⁶³ On a 1.46 mmol scale, the desired product (134 mg, 46%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 10% Et₂O/hexane. IR (neat) v = 3021, 2978, 1710, 1610, 1497, 1076, 944, 818 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.21-7.13 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.10 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 2.54 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -111.4 (t, 2F, J = 14.6 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 185.1 (t, $J_{C-F} = 26.1$ Hz), 158.9, 135.6, 130.2, 123.8, 113.7 (t, $J_{C-F} = 247$ Hz), 110.1, 55.6, 32.6 (t, $J_{C-F} = 22.6$ Hz), 24.8 (t, $J_{C-F} = 5.6$ Hz); HRMS-ESI calcd for C₁₁H₁₁F₂O₂ [M+H]⁺ 213.0722, found 213.0726.



2,2-difluoro-6-methoxy-1-tetralone (2-6) The fluoroketone was prepared following a literature protocol.⁶³ On a 2.84 mmol scale, the desired product (200 mg, 34%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 10% Et₂O/hexane. IR (neat) v = 3358, 3075, 3013, 2982, 2949, 2921, 2845, 1686, 1598, 1495, 1450, 1331, 1235, 1145, 860, 725, 610 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.88 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.72 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.12 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 2.52 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -111.0 (t, 2F, J = 14.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 183.7 (t, $J_{C-F} = 25.7$ Hz), 165.0 , 145.6, 131.2, 123.5 (t, $J_{C-F} = 273$ Hz), 114.4, 113.8, 112.7, 110.5, 55.7, 32.5 (t, $J_{C-F} = 23.1$ Hz), 25.9 (t, $J_{C-F} = 5.6$ Hz); HRMS-ESI calcd for C₁₁H₁₁F₂O₂ [M+H]⁺ 213.0722, found 213.0725.



3,3-difluorochroman-4-one The fluoroketone was prepared following a literature protocol.⁶³ On a 6.75 mmol scale, the desired product (200 mg, 16%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 10% Et₂O/hexane. IR (neat) v = 3073, 2924, 2860, 1710, 1605, 1467, 1274, 1238, 1176, 1148, 1115, 1103, 1052, 947, 911, 823, 755 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, 1H, J = 1.3, 7.9 Hz), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.16 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 4.57 (t, 2H, J = 12.5 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -121.5 (t, 2F, J = 12.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 180.3 (t, $J_{C-F} = 25.2$ Hz), 160.9, 137.8, 128.2, 123.0, 118.8, 118.4, 108.5 (t, $J_{C-F} = 25.2$ Hz), 160.9, 137.8, 128.2, 123.0, 118.8, 118.4, 108.5 (t, $J_{C-F} = 25.2$ Hz), 160.9, 137.8, 128.2, 123.0, 118.8, 118.4, 108.5 (t, $J_{C-F} = 25.2$ Hz), 160.9, 137.8, 128.2, 123.0, 118.8, 118.4, 108.5 (t, $J_{C-F} = 25.2$ Hz), 160.9, 137.8, 128.2, 123.0, 118.8, 118.4, 108.5 (t, $J_{C-F} = 25.2$ Hz), 160.9, 137.8, 128.2, 123.0, 118.8, 118.4, 108.5 (t, $J_{C-F} = 25.2$ Hz), 160.9, 137.8, 128.2, 123.0, 118.8, 118.4, 108.5 (t, $J_{C-F} = 25.2$ Hz), 160.9, 137.8, 128.2, 123.0, 118.8, 118.4, 108.5 (t, $J_{C-F} = 25.2$ Hz), 160.9, 137.8, 128.2, 123.0, 118.8, 118.4, 108.5 (t, $J_{C-F} = 25.2$ Hz), 160.9, 137.8, 128.2, 123.0, 118.8, 118.4, 108.5 (t, $J_{C-F} = 25.2$ Hz), 160.9, 137.8, 128.2, 123.0, 118.8, 118.4, 108.5 (t, $J_{C-F} = 25.2$ Hz), 160.9, 137.8, 128.2, 123.0, 118.8, 118.4, 108.5 (t, $J_{C-F} = 25.2$ Hz), 160.9, 137.8, 128.2, 123.0, 118.8, 118.4, 108.5 (t, $J_{C-F} = 25.2$ Hz), 160.9, 137.8, 128.2, 123.0, 118.8, 118.4, 108.5 (t, $J_{C-F} = 25.2$ Hz), 160.9, 137.8, 128.2, 123.0, 118.8, 118.4, 108.5 (t, $J_{C-F} = 25.2$ Hz), 160.9, 137.8, 128.2, 123.0, 118.8, 118.4, 108.5 (t, $J_{C-F} = 25.2$ Hz), 160.9, 137.8, 128.2, 123.0, 118.8, 118.4, 108.5 (t, $J_{C-F} = 25.2$ Hz), 160.9, 137.8, 128.2, 123.0, 118.8, 118.4, 108.5 (t, $J_{C-F} = 25.2$ Hz), 160.9, 137.8, 128.2, 123.0, 118.8, 118.4, 108.5 (t, $J_{C-F} = 25$

253 Hz), 69.7 (t, J_{C-F} = 30.8 Hz); HRMS-ESI calcd for C₉H₅F₂O [M+H]⁺-[H₂O] 167.0303, found 167.0314.



2,2-difluoro-1-indanone The fluoroketone was prepared using a literature protocol.⁶³ Spectroscopic data were in agreement with the literature.⁶³



2,2-difluoro-1-phenylpropan-1-one (2-9) The fluoroketone was prepared using a literature protocol.⁶³ Spectroscopic data were in agreement with the literature.⁶⁴



2,2-difluoro-1-phenylethanone (2-10) The fluoroketone was prepared using a literature protocol.⁶³ Spectroscopic data were in agreement with the literature.⁶⁴



3,3-difluorothiochroman-4-one (2-12). The fluoroketone **2-15** was prepared using a literature protocol.⁶⁵ Spectroscopic data were in agreement with the literature.⁶⁵

80

The fluoroketone **2-12** was prepared using the monofluoroketone **2-15** and using a literature protocol.⁶⁵ On a 8.59 mmol scale, the desired product (1.47 g, 85%) was isolated as a yellow solid by flash chromatography using 10% acetone/hexane. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 3.56 (t, 2H, *J* = 12.8 Hz); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -110.8 (t, 2F, *J* = 13.9 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 181.8 (t, *J*_{C-F} = 26.1 Hz), 140.6, 134.8, 130.8, 128.7, 127.3, 125.9, 109.9 (t, *J*_{C-F} = 252.0 Hz), 33.5 (t, *J*_{C-F} = 27.1 Hz); HRMS-ESI calcd for C₉H₅F₂O [M+H]⁺ 200.0107, found 200.0149.



6,6-difluoro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-one (2-19) The fluoroketone was prepared using a literature protocol.⁶³ Spectroscopic data were in agreement with the literature.⁶³



3-ethoxycyclohex-2-enone (2-21) The compound **2-21** was prepared using a literature protocol.⁶⁶ Spectroscopic data were in agreement with the literature.⁶⁶



3-phenylcyclohex-2-enone (2-22) The compound **2-22** was prepared using a literature protocol.⁶⁷ Spectroscopic data were in agreement with the literature.⁶⁷



2,2-difluoro-1-phenylbut-3-en-1-ol (2-25) The compound **2-25** was prepared using a literature protocol.⁶⁸ Spectroscopic data were in agreement with the literature.⁶⁸

Synthesis of the 3,3-difluoropropenes



2,2-difluoro-1-methylene tetrahydronaphtalene (2-27) (General protocol for the Wittig reaction) A phosphonium salt was prepared by mixing methyl iodide and triphenyl phosphine in toluene at room temperature for five hours. Following removal of the excess methyl iodide by washing with hexanes, the phosphonium salt was deprotonated with LiHMDS in THF at 0°C over 30 minutes to provide the phosphonium ylide PPh₃=CH₂. The fluoroketone was diluted in THF and slowly added to the Wittig reagent at 0 °C. The resulting solution was stirred at 20 °C for 1 hour. On a 2.74 mmol scale, the desired product (420 mg, 85%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexane (dry pack). IR (neat) v = 3068, 3021, 2967, 2940, 2911, 2855, 1636, 1487, 1445, 1363, 1264, 1118, 1048, 955 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 5.91-5.82 (m, 2H), 3.07 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 2.40-2.30 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -98.5 (m, 2F); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 139.3 (t, *J*_{C-F} = 22.2 Hz), 134.7, 131.8 (t, *J*_{C-F} = 2.5 Hz), 129.1, 128.8, 127.0, 124.7, 119.6 (t, *J*_{C-F} = 240 Hz), 111.2 (t, *J*_{C-F} = 7.6 Hz), 32.2 (t, *J*_{C-F} = 24.9 Hz), 26.7 (t, *J*_{C-F} = 5.9 Hz); GC-MS calcd for C₁₁H₁₀F₂ [M]⁺ 180, found 180.



2,2-difluoro-7-methoxy-1-methylene tetrahydronaphtalene (2-28) Following the general protocol for the Wittig reaction on a 0.66 mmol scale of difluoroketone, the desired product (94 mg, 68%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexane (dry pack). IR (neat) v = 3003, 2940, 2855, 1609, 1495, 1268, 1146, 1072, 1040 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.14-7.06 (m, 2H), 6.86-6.82 (m, 1H),

5.83 (s, 1H), 5.78 (t, 1H, J = 1.9 Hz), 3.83 (s, 3H), 2.97 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.20 (sep, 2H, J = 6.7 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -98.4 (t, 2F, J = 13.4 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.5, 139.2 (t, $J_{C-F} = 22.7$ Hz), 132.5, 129.9 , 127.0, 119.3 (t, $J_{C-F} = 240$ Hz), 115.3, 111.1 (t, $J_{C-F} = 7.3$ Hz), 108.8, 55.4, 32.2 (t, $J_{C-F} = 24.8$ Hz), 25.7 (t, $J_{C-F} = 5.3$ Hz); HRMS-ESI calcd for C₁₂H₁₃F₂O [M]⁺ 211.0929, found 211.0916.



2,2-difluoro-6-methoxy-1-methylene tetrahydronaphtalene (2-29) Following the general protocol for the Wittig reaction on a 0.95 mmol scale of difluoroketone, the desired product (100 mg, 50%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexane (dry pack). IR (neat) v = 2949, 2867, 1607, 1498, 1242, 1067, 1034, 951 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.81 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.66 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 5.72 (s, 1H), 5.65 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.01 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 2.30 (sep, 2H, J = 6.7 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -98.7 (td, 2F, J = 13.5, 2.0 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.0, 138.7 (t, $J_{C-F} = 21.8$ Hz), 136.2 (t, $J_{C-F} = 1.5$ Hz), 126.1 (t, $J_{C-F} = 0.9$ Hz), 124.7, 122.0 (t, $J_{C-F} = 257$ Hz), 113.7, 113.0, 108.9 (t, $J_{C-F} = 7.7$ Hz), 55.5, 32.2 (t, $J_{C-F} = 25$ Hz), 27.0 (t, $J_{C-F} = 5.8$ Hz); HRMS-ESI calcd for C₁₂H₁₃F₂O [M+H]⁺ 211.0929, found 211.0928.



3,3-difluoro-4-methylenechroman (**2-30**) Following the general protocol for the Wittig reaction on a 0.36 mmol scale of difluoroketone, the desired product (40 mg, 62%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using hexane. IR (neat) v = 3432, 2959, 2926, 2853, 1638, 1484, 1462, 1276, 1173, 1062, 932, 763 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (dd, 1H, *J* = 7.9, 1.4 Hz), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.05-6.94

(m, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.75 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 4.26 (t, 2H, J = 10.6 Hz); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -93.6 (t, 2F, J = 15.1 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 152.6, 134.2 (t, $J_{C-F} = 21.5$ Hz), 130.4, 124.4, 122.3, 118.8, 117.7, 113.6 (t, $J_{C-F} = 244$ Hz), 109.1 (t, $J_{C-F} = 6.7$ Hz), 68.1 (t, $J_{C-F} = 32.1$ Hz); GC-MS calcd for C₁₀H₈F₂O [M]⁺ 182, found 182.



2,2-difluoro-1-methylene-2,3-dihydro-1H-indene (2-31) Following the general protocol for the Wittig reaction on a 6.4 mmol scale of difluoroketone, the desired product (0.7 g, 66%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexane (dry pack). IR (neat) v = 3029, 2930, 1659, 1612, 1475, 1345, 1294, 1228, 1202, 1147, 1050, 910, 862, 729 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.54 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 3H), 5.85 (t, 1H, J = 3.2 Hz), 5.73 (t, 1H, J = 3.2 Hz), 3.50 (t, 2H, J = 14.3 Hz); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -93.6 (t, 2F, J = 15.1 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 145.2 (t, $J_{C-F} = 23.2$ Hz), 138.2 (t, $J_{C-F} = 5.1$ Hz), 136.6 (t, $J_{C-F} = 3.7$ Hz), 129.9, 127.8, 125.9 (t, $J_{C-F} = 247$ Hz), 125.3, 121.2, 109.0 (t, $J_{C-F} = 3.0$ Hz), 41.4 (t, $J_{C-F} = 27.0$ Hz); GC-MS calcd for C₁₀H₈F₂ [M]⁺ 166, found 166.



(3,3-difluorobut-1-en-2-yl)benzene (2-32) Following the general protocol for the Wittig reaction on a 9.7 mmol scale of difluoroketone, the desired product (1.14 g, 70%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexane . IR (neat)

v = 3058, 3035, 2945, 1496, 1384, 1248, 1130, 1074, 916, 724 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, 2H, *J* = 4.3 Hz), 7.59 (d, 3H, *J* = 4.1 Hz), 5.99 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 1.96 (t, 3H, *J* = 18.3 Hz); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -88.3 (t, 2F, *J* = 16.3 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 146.5 (t, *J*_{C-F} = 23.8 Hz), 137.3, 128.6, 128.5, 128.3, 121.7 (t, *J*_{C-F} = 239.9 Hz), 117.3, (t, *J*_{C-F} = 8.5 Hz), 24,0 (t, *J*_{C-F} = 28.7 Hz) ; HRMS-APPI calcd for C₁₀H₁₀F₂ [M*]⁺ 198.0745, found 198.0783.



3,3-difluoro-4-methylenethiochroman (2-33) Following the general protocol for the Wittig reaction on a 2.5 mmol scale of difluoroketone, the desired product (0.32 g, 66%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using hexane . IR (neat) $v = 3061, 3007, 2934, 1592, 1469, 1282, 1170, 1135, 1024, 927, 765, 737 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) <math display="inline">\delta$ 7.59 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.22-7.15 (m, 3H), 5.89 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 3.35 (t, 2H, *J* = 11.7 Hz); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -95.3 (s, 2F); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.3 (t, *J*_{C-F} = 22.8 Hz), 131.2 (d, *J*_{C-F} = 3.7 Hz), 128.9, 126.9, 125.7, 116.4 (t, *J*_{C-F} = 243.4 Hz), 114.5 (t, *J*_{C-F} = 7.4 Hz), 33.6 (t, *J*_{C-F} = 30.2 Hz); HRMS-APPI calcd for C₁₀H₈F₂S [M*]⁺ 198.0360, found 198.0315.



(Z)-1-ethylidene-2,2-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (2-36) Following the general protocol for the Wittig reaction on a 8.2 mmol scale using $Ph_3P=CH_2CH_3$ instead of $Ph_3P=CH_3$, the desired product (523 mg, 33%) was isolated as a colorless oil

by flash chromatography using hexane. IR (neat) $v = 3066, 3023, 2967, 2918, 2857, 1641, 1484, 1444, 1359, 1257, 1144, 1064, 948, 757 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) <math>\delta$ 7.50 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.22-7.11 (m, 3H), 6.55-6.47 (m, 1H), 2.83 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 2.30-2.19 (m, 2H) 2.16-2.13 (m, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -88.0 (m, 2F); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 135.7, 134.5 (t, $J_{C-F} = 4.5$ Hz), 132.1 (t, $J_{C-F} = 21.7$ Hz), 130.7, 128.1, 127.2, 127.1, 124.1, 122,4 (t, $J_{C-F} = 240, 6$ Hz), 34,4 (t, $J_{C-F} = 25.0$ Hz), 26.4 (t, $J_{C-F} = 5.4$ Hz), 15,3; HRMS-ESI calcd for C₁₂H₁₂F₂ [M]⁺ 194.0907, found 194.0907. The stereochemistry of the alkene was proven by NOE experiments.



(*Z*)-1-benzylidene-2,2-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (2-37) Following the general protocol for the Wittig reaction on a 2.7 mmol scale of difluoroketone, the desired product (0.55g, 80% (*E*+*Z*)) was isolated as a white solid by flash chromatography using hexane (melting point 61.4 – 63.6 °C). IR (neat) v = 3080, 2962, 2911, 1493, 1260, 1148, 987, 862, 790, 727, 693 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.26 (m, 1H), 7.19-7.18 (m, 3H), 6.95-6.91 (m, 2H), 3.06 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz), 2.49-2.38 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -96.1 (dt, 2F, *J* = 15.1, 2.2 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 136.6 (d, *J*_{C-F} = 48.6 Hz), 132.2 (t, *J*_{C-F} = 21.1 Hz), 131.4 (t, *J*_{C-F} = 1.9 Hz), 129.6, 128.9, 128.5, 128.3, 127.8, 127.3 (t, *J*_{C-F} = 7.8 Hz), 126.6, 120,9 (t, *J*_{C-F} = 243.3 Hz), 33,0 (t, *J*_{C-F} = 25,7 Hz), 26.6 (t, *J*_{C-F} = 4,5 Hz); HRMS-APPI calcd for C₁₇H₁₄F₂ [M]⁺ 256.1058, found 256.1060.

Allylic amination reactions



4-((2-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)morpholine) (General protocol for the Pd-catalyzed allylic amination reaction – 2.5 mol% Pd) (3-1) Into a 10 ml flask under nitrogen was added $Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2$ (5.6 mg, 6.92 µmol) and 0.4 ml of CH₃CN. The substrate (2-27) (50 mg, 0.277 mmol) and the morpholine (60 μL, 0,693mmol) were mixed separately in 1 mL of CH₃CN into the flask. The reaction mixture was heated at 70 °C overnight. The reaction was quenched by the addition of H_2O and Et_2O . The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3×). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, and the solvent was evaporated. The desired product (49 mg, 72%) was isolated as pale yellow oil by flash chromatography using 20% Et₂O/hexane. IR (neat) $v = 3062, 2943, 2852, 2689, 1682, 1487, 1289, 1117, 1070, 1004, 760 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR $(300 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3) \delta 7.58 \text{ (d, 1H, } J = 7.7 \text{ Hz}), 7.24 - 7.13 \text{ (m, 1H,)}, 7.12 - 7.11 \text{ (m, } H_2)$ 2H), 3.69 (t, 4H, J = 4.4 Hz) 3.41 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 2.98 (dt, 2H, J = 6.0, 2.0Hz), 2.61 – 2.56 (m, 2H,), 2.52 (br t, 4H,); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -101.9 (s, 1F); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.5 (d, J_{C-F} = 268.7 Hz), 134.4 (d, J_{C-F} = 6.0 Hz), 132.4, 127.4, 126.9, 126.4 (d, $J_{C-F} = 2.0 \text{ Hz}$), 124.6 (d, $J_{C-F} = 6.5 \text{ Hz}$), 110.3 (d, $J_{C-F} = 12.6$ Hz), 67.2, 53.7, 51.7 (d, $J_{C-F} = 3.7$ Hz), 28.9 (d, $J_{C-F} = 7.1$ Hz), 25.1 (d, $J_{C-F} = 24.8$ Hz) ; HRMS-ESI cald for C₁₅H₁₉FNO [M+H]⁺ 248.1455, found 248.1446.



4-(1-methylnaphthalen-2-yl)morpholine (3-2) IR (neat) v = 3065, 2955, 2851, 1729, 1620, 1593, 1450, 1369, 1262, 1221, 1116, 1016, 748 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.81 (dt, 1H, *J* = 8.1, 0.7 Hz), 7.75 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 4.00 (br s, 4H), 3.09 (br m, 3H), 2.74 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 133.9, 131.1, 128.0, 127.4, 126.3, 124.8, 124.5, 119.3, 67.5, 52.3, 13.5; HRMS-ESI calcd for C₁₅H₁₈NO [M+H]⁺ 228.1383, found 228.1387.



2-fluoro-1-methylnaphthalene (3-3) Spectroscopic data were in agreement with the literature.⁶⁹



N-ethyl-*N*-((2-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)ethanamine (3-7) Following the general protocol on a 0.28 mmol scale of **2-27** using diethylamine (5.0 equiv.) instead of morpholine (2.5 equiv.), the desired product (55 mg, 85%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 20% Et_2O /hexane. IR

(neat) v = 3062, 3019, 2967, 2932, 2896, 1680, 1486, 1452, 1376, 1151, 1013, 755 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.10 (d, 2H, J = 3.9 Hz), 3.48 (d, 2H, J = 2.8 Hz), 2.97 (td, 2H, J = 8.2, 2.6 Hz), 2.66-2.54 (m, 6H), 1.07 (t, 6H, J = 7.3 Hz); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -102.7 (s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 132.7 , 127.2 , 126.8 , 126.2 , 124.3 , 124.2 , 46.5 , 45.8 , 28.7 (d, J_{C-F} = 7.1 Hz), 25.0 (d, J_{C-F} = 24.7 Hz), 10.9 (s); HRMS-ESI calcd for C₁₅H₂₀FN [M+H]⁺ 234.1685, found 246.1688.



1-((2-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)piperidine (3-8) Following the general protocol on a 0.28 mmol mmol scale of **2-27** using piperidine instead of morpholine, the desired product (49.3 mg, 73%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 20% Et₂O/hexane. IR (neat) v = 3061, 3019, 2935, 2850, 2755, 1680, 1487, 1452, 1152, 1011, 757 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 3.38 (d, 2H, *J* = 2.5 Hz), 2.99 (td, 2H, *J* = 8.2, 2.3 Hz), 2.63-2.56 (br m, 2H), 2.46 (br s, 4H), 1.58 (br m, 4H), 1.45 (br m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -102.4 (s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.8 (d, *J*_{C-F} = 268 Hz), 135.0 (d, *J*_{C-F} = 6.1 Hz), 133.0, 127.2, 126.9, 126.1 (d, *J*_{C-F} = 2.0 Hz), 124.9 (d, *J*_{C-F} = 6.5 Hz), 111.4 (d, *J*_{C-F} = 11.3 Hz), 54.6, 52.3 (d, *J*_{C-F} = 3.6 Hz), 29.0 (d, *J*_{C-F} = 7.2 Hz) 26.3, 25.2 (d, *J* = 25.1), 24.8; HRMS-ESI calcd for C₁₆H₂₀FN [M+H]⁺ 246.1653, found 246.1658.



1-((2-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)pyrrolidine (3-9) Following the general protocol on a 0.28 mmol scale of **2-27** using pyrrolidine instead of morpholine, the desired product (46 mg, 72%) was isolated as pale yellow oil by flash chromatography using 20% Et₂O/hexane. IR (neat) v = 3066, 3019, 2955, 2927, 2786, 1682, 1453, 1227, 1152, 761, 730 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.11 (d, 2H, *J* = 4.2Hz), 3.56 (d, 2H, *J* = 2.7Hz), 2.98 (dt, 2H, *J* = 5.8 Hz, 2.2 Hz), 2.60 - 2.55 (m, 6H), 1.77 (m, 4H) ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -102.8 (s, 1F); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.6 (d, *J*_{C-F} = 268 Hz), 134.6 (d, *J*_{C-F} = 6.2 Hz), 132.9, 127.3, 127.1, 126.2 (d, *J*_{C-F} = 2.0 Hz), 124.3 (d, *J*_{C-F} = 6.6 Hz), 112.3 (d, *J*_{C-F} = 11.2 Hz), 54.2, 48,4 (d, *J*_{C-F} = 3.7 Hz), 28.9 (d, *J*_{C-F} = 7.3 Hz), 25.1 (d, *J*_{C-F} = 25.4Hz), 23.8; HRMS-ESI cald for C₁₅H₁₉FN [M+H]⁺ 232.1496, found 232.1505.



(S)-methyl 1-((2-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)pyrrolidine-2carboxylate (3-10) Following the general protocol on a 0.28 mmol for scale of 2-27 using L-proline methyl ester hydrochloride salt with *N*-ethyl diisopropylamine instead of morpholine, the desired product (52 mg, 65%) was isolated as pale yellow oil by flash chromatography using 20% Et₂O/hexane. IR (neat) v = 3060, 3019, 2949, 2838,1746, 1682, 1489, 1200, 1179, 736, 731 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d,

1H, J = 7.7 Hz), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.10 – 7.08 (m, 2H), 3.74- 3.59 (m, 5H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.58-2.48 (m, 3H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 2.00 – 1.75 (m, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -101.9 (s, 1F); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.9, 160.9, (d, $J_{C-F} = 268.6$ Hz), 134.3 (d, $J_{C-F} = 6.0$ Hz), 132.8, 128.2 (d, $J_{C-F} = 61.8$ Hz), 127.9, 127.1 (d, $J_{C-F} = 12.5$ Hz), 126.2 (d, $J_{C-F} = 1.9$ Hz), 124.6 (d, $J_{C-F} = 6.5$ Hz), 111.9 (d, $J_{C-F} = 10.8$ Hz), 65.7, 53.5, 51.8, 47.1 (d, $J_{C-F} = 3.9$ Hz), 29.8, 28.9 (d, $J_{C-F} = 7.3$ Hz), 25.1 (d, $J_{C-F} = 25.0$ Hz), 23.3; HRMS-ESI cald for $C_{17}H_{21}FNO_2$ [M+H]⁺ 290.1551, found 290.1567.



N-benzyl-1-(2-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)-*N*-methylmethanamine (3-11) Following the general protocol for 2.5 mol% Pd on a 0.28 mmol scale of 2-27 using *N*-methylbenzylamine instead of morpholine, the desired product (62 mg, 80%) was isolated as pale yellow oil by flash chromatography using 20% Et₂O/hexane. IR (neat) v = 3062, 3027, 2944, 2838, 1681, 1488, 1453, 1372, 1181, 731 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.34 – 7.11 (m, 8H), 3.58 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.97 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz), 2.58 (dt, 2H *J* = 8.0 Hz, 5.3 Hz), 2.24 (s, 3H) ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -102.8 (s, 1F); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.0 (d, *J*_{C-F} = 269.4 Hz), 139.7, 134.4 (d, *J*_{C-F} = 6.1 Hz), 133.0, 129.5, 127.1, 128.4, 127.3, 127.2, 126.8, 126.2 (d, *J*_{C-F} = 19 Hz), 124.8 (d, *J*_{C-F} = 6.4 Hz), 112.0 (d, *J*_{C-F} = 10 Hz), 62.5, 50.7 (d, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 42.3, 28.9 (d, *J*_{C-F} = 7.2 Hz), 25.2 (d, *J*_{C-F} = 25.0 Hz) ; HRMS-ESI cald for C₁₉H₂₁FN [M+H]⁺ 282.1653, found 282.1666.



2-(((2-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)(methyl)amino)ethanol (3-12) Following the general protocol for 2.5 mol% Pd on a 0.28 mmol scale of **2-27** using 2-(methylamino)ethanol instead of morpholine, the desired product (46 mg, 70%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 20% Et₂O/hexane. IR (neat) v= 3416, 3062, 3019, 2944, 2890, 2842, 2797, 1681, 1487, 1452, 1180, 1152, 1011, 760, 730 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 3.60 (t, 2H, *J* = 5.2 Hz), 3.52 (d, 2H, *J* = 2.0 Hz), 2.99 (td, 2H, *J* = 8.2, 2.4 Hz), 2.79 (s, 1H), 2.64-2.56 (m, 4H), 2.29 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -102.1 (s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.2 (d, *J*_{C-F} = 269 Hz), 133.9 (d, *J*_{C-F} = 6.0 Hz), 133.1, 127.6, 127.0, 126.4, 124.0 (d, *J*_{C-F} = 6.5 Hz), 111.5 (d, *J*_{C-F} = 10.8 Hz), 58.6, 58.4, 50.9 (d, *J*_{C-F} = 4.1 Hz), 41.3, 28.8 (d, *J*_{C-F} = 7.2 Hz), 25.2 (d, *J*_{C-F} = 24.7 Hz); HRMS-ESI calcd for C₁₇H₂₃FNO [M+H]⁺ 276.1758, found 276.1760.



2-(((2-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)(methyl)amino)ethanol (3-13) Following the general protocol on a 0.28 mmol scale of **2-27** using 3,3-difluoropyrrolidine hydrochloride instead of morpholine, the desired product (39 mg, 53%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 5% Et_2O /hexane. IR (neat) ν = 3066, 3020, 2948, 2896, 2836, 1682, 1487, 1264, 1224, 1152, 1109, 925 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.25-7.19

(m, 1H), 7.14-7.12 (m, 2H), 3.57 (d, 2H, J = 2.7 Hz), 3.04-2.95 (m, 4H), 2.81 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.26 (sep, 2H, J = 7.0 Hz); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -92.3 (t, 2F, J = 13.7 Hz), -102.0 (s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.8 (d, $J_{C-F} = 270$ Hz), 133.9 (d, $J_{C-F} = 5.7$ Hz), 132.6, 130.1 (t, $J_{C-F} = 248$ Hz), 127.2, 126.8, 126.3 (d, $J_{C-F} = 2.3$ Hz), 124.1 (d, $J_{C-F} = 6.8$ Hz), 110.8 (d, $J_{C-F} = 11.1$ Hz), 61.6 (t, $J_{C-F} = 28.9$ Hz), 51.7 (t, $J_{C-F} = 3.9$ Hz), 47.9 (d, $J_{C-F} = 4.2$ Hz), 36.1 (t, $J_{C-F} = 24.3$ Hz), 28.6 (d, $J_{C-F} = 7.9$ Hz), 24.9 (d, $J_{C-F} = 24.8$ Hz); HRMS-ESI calcd for C₁₅H₁₇F₃N [M+H]⁺ 268.1308, found 268.1316.



N-((2-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)butan-1-amine (3-14) Following the general protocol on a 0.28 mmol scale of 2-27 using 5.0 mol% Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ and *n*-butylamine (10 equiv.) instead of morpholine (2.5 equiv.), the desired product (45.3 mg, 70%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 30% EtOAc/hexane. IR (neat) v = 3062, 3019, 2956, 2928, 2870, 2859, 1727, 1681, 1487, 1463, 1151, 1070, 1011, 761, 730 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 2H), 3.71 (d, 2H, J = 1.7 Hz), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.66 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 2.59-2.52 (m, 2H), 1.57-1.43 (m, 3H), 1.39-1.29 (m, 2H), 0.89 (t, 3H, J = 7.3 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -103.2 (s, 1F); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.9 (d, $J_{C-F} = 267.8$ Hz), 133.6 (d, $J_{C-F} = 6.6$ Hz), 133.1, 127.5, 126.8, 126.1, 122.8 (d, $J_{C-F} = 6.7$ Hz), 112.7 (d, $J_{C-F} =$ 25.1 Hz), 20.5, 13.9; HRMS-ESI calcd for C₁₅H₂₀FN [M+H]⁺ 233.1580, found 233.1606.



2-(((2-fluoro-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)(methyl)

amino)ethanol (3-16) Following the general protocol on a 0.24 mmol scale of **2-29** using 2-(methylamino)ethanol instead of morpholine, the desired product (40 mg, 70%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 90 % EtOAc/MeOH. IR (neat) v = 3066, 3020, 2948, 2896, 2836, 1682, 1487, 1264, 1224, 1152, 1109, 925 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.69-6.68 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.49 (d, 2H, *J* = 2.5 Hz), 2.95 (td, 2H, *J* = 8.2, 2.6 Hz), 2.63-2.54 (m, 5H), 2.28 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -105.6 (s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.3 (d, *J*_{C-F} = 266 Hz), 158.1 (d, *J*_{C-F} = 2.1 Hz), 134.7, 126.3 (d, *J*_{C-F} = 5.3 Hz), 124.8 (d, *J*_{C-F} = 6.7 Hz), 114.0, 111.2, 110.8 (d, *J*_{C-F} = 11.3 Hz), 58.4, 58.2, 55.3, 50.8 (d, *J*_{C-F} = 4.5 Hz), 41.2, 28.9 (d, *J*_{C-F} = 7.5 Hz), 24.9 (d, *J*_{C-F} = 24.9 Hz); HRMS-ESI calcd for C₁₅H₂₁FNO₂ [M+H]⁺ 266.1551, found 266.1557.



(11-((2-fluoro-7-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)piperidine (3-17) Following the general protocol on a 0.24 mmol scale of 2-28 using piperidine instead of morpholine, the desired product (42.5 mg, 65%) was isolated as pale yellow oil by flash chromatography using 20% AcOEt/hexane. IR (neat) v = 3057, 2995, 2936, 2834, 1681, 1606, 1492, 1312, 1217, 1181, 1032, 1014 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.01 (d, 1H, $J_{C-F} = 8.2$ Hz), 6.66-6.63 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.36 (s, 2H),2.92-2.88 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.45 (s, 4H), 1.59 – 1.53 (m, 4H), 1.43 – 1.42 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -101.7 (s, 1F); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.7 (d, J_{C-F} = 268.5 Hz), 158.6, 135.9 (d, J_{C-F} = 6.7 Hz), 127.7, 124.9, 111.0 (d, J_{C-F} = 6.5 Hz), 110.8 (d, J_{C-F} = 1.6 Hz), 55.2, 54.1, 51.7 (d, J_{C-F} = 3.3 Hz), 27.8 (d, J_{C-F} = 7.1 Hz), 25.8, 25.4, 25.1, 24.2; HRMS-ESI cald for $C_{17}H_{21}FNO_2$ [M+H]⁺ 290.1551, found 290.1567.



2-(((2-fluoro-1H-inden-3-yl)methyl)(methyl)amino)ethanol (3-18) Following the general protocol on a 0.30 mmol scale of **2-31** using 2-(methylamino)ethanol instead of morpholine, the desired product (45 mg, 67%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 50% acetone/hexane. IR (neat) $v = 3380, 3047, 2947, 2801, 1668, 1460, 1318, 1028, 761, 643 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) <math>\delta$ 7.40-7.26 (m, 3H), 7.20-7.15 (m, 1H), 3.65 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 3.52 (br s, 4H), 2.93 (br s, 1H), 2.65 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 2.32 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -125.1 (s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.3 (d, $J_{C-F} = 281$ Hz), 143.0 (d, $J_{C-F} = 6.8$ Hz), 135.0 (d, $J_{C-F} = 7.9$ Hz), 129.0, 127.2, 124.8 (br d, $J_{C-F} = 4.3$ Hz), 123.9 (br d, $J_{C-F} = 1.2$ Hz), 119.9 (d, $J_{C-F} = 6.7$ Hz), 58.7, 58.6, 50.1, 41.9, 35.2 (d, $J_{C-F} = 21.0$ Hz); HRMS-ESI calcd for C₁₃H₁₇FNO [M+H]⁺ 222.1289, found 222.1298.



N-benzyl-1-(2-fluoro-1H-inden-3-yl)-*N*-methylmethanamine (3-19) Following the general protocol on a 0.30 mmol scale of 2-31 using *N*-methylbenzylamine instead of morpholine, the desired product (59.7 mg, 74%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 20% Et₂O/hexane. IR (neat) v = 2963, 2909, 2856, 1719, 1670, 1457, 1317, 1261, 799, 761, 698 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.15 (m, 9H), 3.61 (s, 2H), 3.51 (s, 4H), 2.27 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -125.3 (s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.8 (d, J_{C-F} = 282 Hz), 143.0 (d, J_{C-F} = 6.6 Hz), 139.1, 134.8 (d, J_{C-F} = 8.2 Hz), 129.2, 128.3, 127.1, 126.9, 124.4 (d, J_{C-F} = 4.5 Hz), 123.4 (br d, J_{C-F} = 1.7 Hz), 120.5 (d, J_{C-F} = 6.8 Hz), 116.0 (d, J_{C-F} = 8.4 Hz), 62.3, 49.8, 42.4, 35.0 (d, J_{C-F} = 20.8 Hz); HRMS-ESI calcd for C₁₈H₁₉FN [M+H]⁺ 268.1496, found 268.1505.



1-((3-fluoro-2H-chromen-4-yl)methyl)pyrrolidine (3-20) Following the general protocol on a 0.11 mmol scale of **2-30** using pyrrolidine (5.0 equiv.) instead of morpholine (2.5 equiv.), the desired product (19.6 mg, 77%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 20% Et₂O/hexane. IR (neat) v = 3063, 2963, 2928, 2875, 2819, 1702, 1576, 1489, 1456, 1182, 1053, 1042, 753 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.97 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 6.83 (dd, 1H, J = 8.0, 1.0 Hz), 4.80 (br d, 2H, J = 1.5 Hz), 3.62 (br d, 2H, J = 1.4 Hz), 2.68 (br s, 4H), 1.82 (m, 4H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -117.5; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 152.3 (d, $J_{C-F} = 272$ Hz), 151.5, 128.1 (br d, $J_{C-F} = 2.0$ Hz), 124.7, 124.6, 122.2, 115.7, 108.6 (d,

 J_{C-F} = 9.3 Hz), 63.4 (d, J_{C-F} = 37.3 Hz), 57.3, 46.7, 23.5; HRMS-ESI calcd for $C_{14}H_{17}FNO$ [M+H]⁺ 234.1289, found 234.1298.



4-((3-fluoro-2H-thiochromen-4-yl)methyl)morpholine (3-21) Following the general protocol on a 0.25 mmol scale of **2-33** using morpholine, the desired product (62 mg, 91%) was isolated as a pale pink oil by flash chromatography using 10% AcOEt/hexane. IR (neat) v = 3057, 2957, 2852, 1643, 1471, 1332, 1270, 1117, 1033, 754, 724 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) & 7.72-7.70 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.19-7.07 (m, 2H), 3.68 (t, 4H,*J*= 4.4 Hz), 3.58 (d, 2H,*J*= 8.8 Hz), 3.41 (d, 2H,*J*= 3.4 Hz), 2.50 (t, 4H,*J*= 4.1 Hz); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) & -96.9 ; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) & 154.5 (d,*J*_{C-F} = 274.0 Hz), 133.6 (d,*J*_{C-F} = 4.5 Hz), 128.8, 126.9 (d,*J*_{C-F} = 1.9 Hz), 126.7, 126.4 (d,*J*_{C-F} = 5.6 Hz), 126.1, 112.1 (d,*J*_{C-F} = 13.3 Hz), 67.1, 53.2, 52.7 (d,*J*_{C-F} = 3.9 Hz), 25.5 (d,*J*_{C-F} = 31.7 Hz),; HRMS-ESI calcd for C₁₄H₁₆FNOS [M+H]⁺ 265.0937, found 265.0957.



N-benzyl-1-(3-fluoro-2H-thiochromen-4-yl)-*N*-methylmethanamine (3-22) Following the general protocol on a 0.25 mmol scale of **2-33** using pyrrolidine (5.0 equiv.) instead of morpholine (2.5 equiv.), the desired product (71 mg, 94%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 10% AcOEt/hexane. IR (neat) v = 3060, 2944, 2921, 2788, 1464, 1326, 1196, 1015, 744, 700 cm⁻¹; ¹H NMR (300

98

MHz, CDCl₃) δ 7.59 (dd, 1H, J = 6.3, 1.3 Hz), 7.33-7.27 (m, 6H), 7.19-7.10 (m, 2H), 3.61-3.58 (m, 4H), 3.49 (d, 2H, J = 3.5 Hz), 2.25 (s, 3H), 2.68; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -97.7; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154.2 (d, $J_{C-F} = 274.2$ Hz), 139.3, 133.4 (d, $J_{C-F} = 4.5$ Hz), 129.2, 128.9, 128.2, 127.1, 126.8, 126.7, 126.6, 125.9, 113.4, 62.1, 51.4 (d, $J_{C-F} = 4.3$ Hz), 41.9, 25.6 (d, $J_{C-F} = 31.7$ Hz); HRMS-ESI calcd for C₁₈H₁₈FNS [M+H]⁺ 299.1144, found 299.1166.



(*Z*)-4-(benzyl(methyl)amino)-2-fluoro-1-phenylbut-2-en-1-ol (3-23) Following the general on a 0.27 mmol scale of **2-25** using *N*-methylbenzylamine instead of morpholine, the desired product (61 mg, 86%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 50% acetone/hexane. IR (neat) v = 3330, 3086, 3063, 3030, 2926, 2848, 2796, 1707, 1494, 1453, 1368, 1268, 1192, 1061, 741 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.27 (m, 10H), 5.32-5.15 (m, 2H), 4.22 (br s, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.18 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 2.21 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -118.4 (dd, 1F, J = 36.7, 10.7 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 161.7 (d, $J_{C-F} = 261$ Hz), 139.7, 137.4, 129.5, 128.6, 128.4, 128.3, 127.5, 126.8, 102.8 (d, $J_{C-F} = 10.8$ Hz), 72.3 (d, $J_{C-F} = 31.7$ Hz), 61.5, 50.1 (d, $J_{C-F} = 4.4$ Hz), 41.6; HRMS-ESI calcd for C₁₈H₂₁FNO [M+H]⁺ 286.1602, found 286.1611.



(*Z*)-4-(diethylamino)-2-fluoro-1-phenylbut-2-en-1-ol (3-24) Following the general protocol on a 0.271 mmol scale of **2-25** using diethylamine (5.0 equiv.) instead of morpholine (2,5 equiv.), the desired product (64 mg, 97%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 50% acetone/hexane. IR (neat) v = 3317, 3063, 2971, 2932, 1705, 1453, 1379, 1192, 1062, 759, 701 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.28 (m, 5H), 5.27-5.14 (m, 2H), 4.46 (br s, 1H), 3.26 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.57 (q, 4H, *J* = 7.2 Hz), 1.06 (t, 6H, *J* = 7.2 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ - 118.1 (d, 1F, *J* = 33.4 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.3 (d, *J*_{C-F} = 261.2 Hz), 140.0, 128.8, 128.5 126.9, 102.0, 72.2 (d, *J*_{C-F} = 32.0 Hz), 46.7, 45.7 (d, *J*_{C-F} = 4.4 Hz), 11.2; HRMS-ESI calcd for C₁₄H₂₁FNO [M+H]⁺ 238.1602, found 238.1610.



(*Z*)-4-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-2-fluoro-1-phenylbut-2-en-1-ol (3-25) Following the general protocol on a 0.27 mmol scale of **2-25** using 3,3difluoropyrrolidine hydrochloride with *N*-ethyl diisopropylamine instead of morpholine, the desired product (66 mg, 90%) was isolated as a pale yelllow oil by flash chromatography using 50% acetone/hexane. IR (neat) ν = 3366, 3066, 3332, 2976, 2830, 1709, 1627, 1494, 1372, 1223, 924, 705 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.31 (m, 5H), 5.20-5.08 (m, 2H), 3.87 (br s, 1H), 3.21 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz), 2.90 (t, 2H, *J* = 13.0 Hz), 2.74 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 2.30-2.19 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz,

100

CDCl₃) δ -92.9 (m, 2F), -117.3 (dd, 1F, J = 35.7, 9.8 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 161.7 (d, $J_{C-F} = 262$ Hz), 139.4, 129.5 (t, $J_{C-F} = 249$ Hz), 128.7, 128.5, 126.8, 102.0 72.2 (d, $J_{C-F} = 31.7$ Hz), 61.2 (t, $J_{C-F} = 29.4$ Hz), 51.7 (t, $J_{C-F} = 4.0$ Hz), 48.2 (d, $J_{C-F} = 4.6$ Hz), 35.7 (t, $J_{C-F} = 24.7$ Hz); HRMS-ESI calcd for C₁₄H₁₇F₃NO [M+H]⁺ 272.1257, found 272.1267.



(*Z*)-4-(3-fluoro-2-phenylbut-2-enyl)morpholine (3-26b) Following the general protocol on a 0.29 mmol scale of **2-32** using morpholine, the desired product (36 mg, 55%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 20% acetone/hexane; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.21 (m, 5H), 3.65 (t, 3H, *J* = 4.5 Hz), 3.21 (s, 1H), 2.45 (t, 3H, *J* = 4.3 Hz), 2.13 (d, 2H, *J* = 18.4 Hz); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -92.7 (q, *J* = 17,9 Hz); HRMS-ESI calcd for C₁₄H₁₈FNO [M+H]⁺ 235.1372, found 235.1391.



(*E/Z*)-*N*-benzyl-3-fluoro-*N*-methyl-2-phenylbut-2-en-1-amine (3-27) Following the general protocol on a 0.29 mmol scale of **2-32** using *N*-methylbenzylamine. The desired product was not isolated, but the product was observed by ¹H and ¹⁹F NMR; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.10 (m, 10H,), 3.71 (s, 2H), 3.46-3.44 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.87 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -93.8 (q, *J* = 18,4 Hz).



N,N-diethyl-1-(2-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)ethanamine (3-28) Following the general protocol on a 0.26 mmol scale of **2-36** using $[Pd(allyl)Cl]_2$ (2.5 mol%)/*rac*-binap (5 mol%) instead for 2.5 mol% Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ and diethylamine (5.0 equiv.) instead of morpholine (2.5 equiv.), the desired product (40 mg, 63%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 20% EtOAc/hexane. IR (neat) v = 3058, 3017, 2968, 2930, 1727, 1670, 1452, 1372, 1363, 1150, 1080, 926, 768, 735 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.16-7.07 (m, 3H), 4.15 (q, 1H, *J* = 6.6 Hz), 2.99-2.79 (m, 2H,), 2.68 (q, 4H, *J* = 7.14 Hz), 2.62-2.41 (m, 2H), 1.34 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.97 (t, 6H, *J* = 6.9 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -101.5 (s, 1F); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.3 (d, *J*_{C-F} = 265.8 Hz), 133.9 (d, *J*_{C-F} = 5.8 Hz), 133.7, 126.9, 126.5, 126.4, 126.2, 125.7 (d, *J*_{C-F} = 1.4 Hz), 117.1 (d, *J*_{C-F} = 9.1 Hz), 51.9 (d, *J*_{C-F} = 3.7 Hz), 42.7, 25.3 (d, *J*_{C-F} = 26.4 Hz), 17.9 (d, *J*_{C-F} = 2.3 Hz), 10.9; HRMS-ESI calcd for C₁₇H₂₃FNO [M+H]⁺ 247.1736, found 247.1740.



N-(1-(2-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yi)ethyl)propan-1-amine (3-29) Following the general protocol on a 0.26 mmol scale of **2-36** using [Pd(allyl)Cl]₂ (2,5 mol%)/*rac*-binap (5 mol%) instead for 2.5 mol% Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ and *n*-butylamine (10.0 equiv.) instead of morpholine (2.5 equiv.), the desired product (38 mg, 60%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 20% EtOAc/hexane. IR (neat) ν = 3059, 2957, 2929, 1485, 1362, 1197, 870, 763, 733 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.26-7.08 (m, 3H), 4.10 (q, 1H, J = 6.6 Hz), 3.03-2.83 (m, 2H,), 2.67-2.44 (m, 4H), 1.55-1.44 (m, 5H), 1.40-1.23 (m, 2H, J = 6.6 Hz), 0,88 (t, 3H, J = 7.2 Hz); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -102.7 ; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.2 (d, J_{C-F} = 267.6 Hz), 133.7 (d, J_{C-F} = 7.1 Hz), 133.5, 127.5, 126.6, 126.0, 123.7, 116.6 (d, J_{C-F} = 8.0 Hz), 50.6 (d, J_{C-F} = 2.5 Hz), 47.5, 32.1, 29.1 (d, J_{C-F} = 6.9 Hz), 25.3 (d, J_{C-F} = 25.1 Hz), 20.6, 20.5, 13.9; HRMS-ESI calcd for C₁₆H₂₂FN [M+H]⁺ 247.1748, found 247.1736.



1-(2-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)-N-((S)-1-phenylethyl)ethanamine

(3-30) Following the general protocol on a 0.26 mmol scale of **2-36** using $[Pd(allyl)Cl]_2$ (5,0 mol%)/*rac*-binap (10 mol%) instead for 2.5 mol% $Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2$ and (*R*)-1-phenylethanamine (10.0 equiv.) instead of morpholine (2.5 equiv.), the desired product (37.9 mg, 60%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 20% EtOAc/hexane; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.04 (m, 9H), 4.10 (q, 1H, *J* = 6.4 Hz), 4.10 (q, 1H, *J* = 6.6 Hz), 3.94-3.81 (m, 1H,), 2.99-2.82 (m, 2H), 2.62-2.41 (m, 2H), 1.58-1.38 (m, 6H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -103.5, -102,3 ; HRMS-ESI calcd for C₂₀H₂₂FN [M+H]⁺ 295.1736, found 295.1710.



N-allyl-N-methylaniline (3-32) Following the general protocol on a 0.38 mmol scale of **2-31** using $[Pd(allyl)Cl]_2$ (2.5 mol%)/*rac*-binap (5 mol%) instead for 2.5 mol%) Pd(dppf)·CH₂Cl₂ and *N*-methylaniline (2.5 equiv.) instead of morpholine (2.5 equiv.), the desired product (54 mg, 60%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 10% EtOAc/hexane. Spectroscopic data were in agreement with the literature.⁷⁰



N-((2-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)-*N*-methylaniline (3-33) Following the general protocol on a 0.28 mmol scale of **2-27** using $[Pd_2(dba)_3]_2$ (2.5 mol%)/dppf (5.0 mol%) instead for 2.5 mol% Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ and *N*-methylaniline (2.5 equiv.) instead of morpholine (2.5 equiv.), the desired product (13.7 mg, 19%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 1% EtOAc/hexane; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.25 (m, 3H), 7.15-7.09 (m, 3H), 6.97 (d, 2H, *J* = 3.8 Hz), 6.83 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz) 4.31 (s, 2H), 3.01 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz), 2.83 (s, 3H), 2.64 (dd, 2H, *J* = 13.2, 7.8 Hz); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -102.1.



N-((2-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methyl)aniline (3-34) Following the general protocol on a 0.28 mmol scale of 2-27 using $[Pd_2(dba)_3]_2$ (2.5 mol%)/dppf (5.0 mol%) instead for 2.5 mol% Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ and aniline (5.0 equiv.) instead of morpholine (2.5 equiv.), the desired product (14 mg, 20%) was isolated as a yellow oil by flash chromatography using 1% EtOAc/hexane; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.18 (m, 5H), 7.13 (d, 2H, *J* = 4.2 Hz), 6.85-6.78 (m, 3H), 4.23 (s, 2H), 2.96 (td, 2H, *J* = 8.3, 2.3 Hz), 2.58 (dd, 2H, *J* = 13.3, 5.0 Hz); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -100.6. HRMS-ESI calcd for C₁₇H₁₆FN [M+H]⁺ 253.1267, found 253.1274.

Synthesis of β -aminofluoroalkenes with use of lithium amidure



Lithium morpholine was prepared by the following standard procedure. To a solution of morpholine (1.2 equiv.) in tetrahydrofuran (1-2 ml·mmol⁻¹) cooled in an ice-water bath was added a solution of *n*-butyllithium (1.2 equiv.). The cold bath was removed and the mixture was stirred at room temperature for 30 min prior to use. (solution A)

Into a 10 ml flask (or a microwave tube) under nitrogen was added the substrate **2-27** (50 mg, 0.28 mmol) and 2.8 ml of THF. The solution A was added dropwise into this reaction mixture and was stirred at room temperature for 30 min. The reaction was diluted with EtOAc then quenched by the addition of saturated NaHCO₃ solution. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3×). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, and the solvent was evaporated. The desired product was isolated as pale yellow oil by flash chromatography using 10% EtOAc/hexane. Spectroscopic data were in agreement with the literature. For spectroscopic informations see page 87.

Références

² Dolbier, W. R. J. Fluorine Chem. 2005, 126, 157.

³ Deng, H.; O'Hagan, D.; Schaffrath, C. Nat. Prod. Rep. 2004, 21, 773.

⁴ (a) Hamashima, I.; Sodeoka, M. *Synlett* **2006**, 1467. (b) Fluoroorganic Chemistry: Challenges and Biomedical Rewards: Tetrahedron Symposia-in-Print No. 58, Resnati, G.; Soloshonok, V. A. (Éds), *Tetrahedron* **1996**, 52, 233.

⁵ (a) Bott, G.; Field, L. D.; Sternhell, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3618. (b) Nagai, T.; Nishioka, G.; Koyama, M.; Ando, A.; Miki, T.; Kumadaki, I.; *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 233.

⁶ Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. Chimie bioorganique et médicinale du fluor; EDP Sciences, CNRS Editions : Paris, **2005**.

⁷ O'Hagan, D. Chem. Soc. Rev. **2008**, 37, 308.

⁸ Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. Chem. Soc. Rev. **2008**, *37*, 320.

⁹ Fried, J.; Sabo, E.F. J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 1455.

¹⁰http://drugtopics.modernmedicine.com/drugtopics/data/zrticalestandard//drugtopics/ 072007/405100/article.pdf

¹¹ Maienfisch, P.; Hall, R. G. Chimia **2004**, *58*, 1455.

¹² (a) Dutheuil, G.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecoucke, X. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 1290. (b) Couve-Bonnaire, S.; Cahard, C.; Pannecoucke, X. Org. Biomol. Chem. 2007, 1151. (c) Niida, A.; Tomita, K.; Mizumoto, M.; Tanigaki, H.; Terada, T.; Oishi, S.; Otaka, A.; Inui, K.-i.; Fujii, N. Org. Lett. 2006, 8, 613. (d) Abraham, R. J.; Ellison, S. L. R.; Schonholzer, P.; Thomas, W. A. Tetrahedron 1986, 42, 2101. (e) Wipf, P.; Henninger, T. C.; Geib, S. J. J. Org. Chem. 1998, 63, 6088. (f) Welch, J. T.; Lin, J. Tetrahedron 1996, 52, 291. (g) Dugave, C.; Demange, L. Chem. Soc. Rev. 2003, 103, 2475. (f) Allmendiger, T.; Furet, P.; Hungerbühler, E. Tetrahedron Lett. 1990, 31, 7297.

¹³ (a) Sciotti, R. S.; Pliushchev, M.; Wiedeman, P. E.; Balli, D.; Flamm, R.; Nilius, A. M.; Marsh, K.; Stolarik, D.; Jolly, R.; Ulrich, R.; Djuric, S. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2121. (b) Gordeev, M. F.; Luehr, G. W.; Patel, D. V.; Gadwood, R. C. PCT Patent Application WO 99/37630.

¹⁴ Bonchev, D.; Seitz, W. A.; Mountain, C. F.; Balaban, A. T. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2300.

¹ Hiyama, T. In *organofluorine compounds; chemistry and applications;* Yamamoto, H., Ed.; Springer: New York, **2000**.

¹⁵ Johannsen, M.; Jorgensen, K. A. Chem. Soc. Rev. **1998**, 98, 1689.

¹⁶ Cheikh, R. B.; Chaabouni, R.; Laurent, A.; Mison, P.; Nafti, A. Synthesis 1983, 685.

¹⁷ (a) Bower, J. F.; Jumnah, R.; Williams, A. C.; Williams, J. M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 **1997**, 1411. (b) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y.; Nishioka, E.; Miura, H.; Yanagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301. (c) Jumnah, R.; Williams, J. M. J.; Williams, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6619.

¹⁸ (a) Magnus, P.; Lacour, J.; Coldham, I.; Mugrage, B.; Bauta, W. B. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11087. (b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *101*, 1199.

¹⁹ Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 444.

²⁰ Cheikh, R. B.; Chaabouni, R.; Laurent, A.; Mison, P.; Nafti, A. Synthesis **1983**, 685.

²¹ Bey, P.; Fozard, J.; Lacoste, J. M.; Mcdonald, I. A.; Zreika, M.; Palfreyman, M. G. J. Med. Chem. **1984**, *27*, 9.

²² (a) Kiplinger, J. L.; Richmond, T. G.; Ostenberg, C. E.; *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *94*, 373; (b) Braun, T.; Perutz, R. N.; *Chem. Commun.* **2002**, 2749; (c) Mazurek, U.; Schwarz, H.; *Chem. Commun.* **2003**, 1321; (d) Torrens, H. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 1957; (e) Amii, H.; Uneyama, K.; *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *109*, 2119; (f) Meier, G.; Braun, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1546.

²³ (a) Gouda, K.; Hagiwara, E.; Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7232; (b) Mowery, M. E.; DeShong, P. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2137. (c) Lee, H. M.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2053.

²⁴ (a) Kiso, Y.; Tamao, K.; Kumada, M. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *50*, C12. (b)
 Tamao, K.; Sumitani, K.; Kiso, Y.; Zembayashi, M.; Fujioka, A.; Kodama, S.;
 Nakajima, I.; Minato, A.; Kumada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1958.

²⁵ (a) Widdowson, D. A.; Wilhelm, R. *Chem. Commun.* **1999**, 2211. (b) Wilhelm, R.; Widdowson, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 **2000**, 3808.

²⁶ (a) Widdowson, D. A.; Wilhelm, R. *Chem. Commun.* **2003**, 578. (b) Mikami, K.;
Miyamoto, T.; Hatano, M. *Chem. Commun.* **2004**, 2082. (c) Kim, Y. M.; Yu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1696. (d) Bahmanyar, S.; Borer, B. C.; Kim, Y. M.; Kurtz, D. M.; Yu, S. Org.Lett. **2005**, *7*, 1011.

²⁷ (a) Hudlicky, M., J. Fluorine Chem. **1989**, 44, 345; b) Hintermann, L.; Lang, F.;
 Maire, P.; Togni, A. Eur. J. Inorg. Chem. **2006**, 1397; c) Ichikawa, J.; Nadano, R.; Ito,
 N. Chem. Commun. **2006**, 4425; d) Narumi, T.; Tomita, K.; Inokuchi, E.; Kobayashi,
 K.; Oishi, S.; Ohno, H.; Fujii, N. Org. Lett. **2007**, 9, 3465; e) Hazari, A.; Gouverneur,
 V.; Brown, J. M. Angew. Chem. Int. Ed. **2009**, 48, 1296.

(a) Asigner, F.; Vogel, H.H. in Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, Vol. V/la, G. Thieme, Stuttgart, **1970**, p. 288. (b) Horner, L.; Schlafer. L.; Kammerer, H.; *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 1700. (c) Ham, G. E.; Coker, W. P. J. Org. Chem, 29, **1964**, 194. (d) Baltzly, R.; Phillips, A. P. J. Am. Chem. Soc. **1946**, *68*, 261. (e) Augustine, R. L. Catalytic Hydrogenation, Marcel Dekker, New York, **1965**. (f) Freifelder, M. *Practical*
Catalic Hydrogenation. Wiley-Interscience, New York, **1971**. (g) Freifelder, M. Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis. Wiley-Interscience, New York, **1978**. (h) Rylander, P.N. Catalytic Hydrogenation over platinum Metals. Academic Press, New York, **1967**.

²⁹ Hazari, A.; Gouverneur, V.; Brown, J. M. Angew. Chem. Int. Ed. **2009**, 48, 1296.

³⁰ Pigeon, X.; Bergeron, M.; Barabé, F.; Dubé, P.; Frost, H. N.; Paquin, J. F. Angew. Chem. Int. Ed. **2010**, 49, 1123.

³¹ Pravst, I.; Zupan, M.; Stavber, S. Synthesis **2005**, 3140.

³² Banks, R. E.; Mohialdin-khaffaf, S. N.; Lal, G. S.; Sharif, I.; Syvret, R. G. J. Chem. Soc. Chem. Comm. **1992**, 595.

³³ Stavber, S.; Jereb, M.; Zupan, M. Synthesis **2002**, 2609.

³⁴ Findley, T. J. K.; Sucunza, D.; Miller, L. C.; Davies, D. T.; Procter, D. J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6862.

³⁵ Tietze, L. F.; Schirok, H.; Wohrmann, M. Chem. Eur. J. **2000**, 6, 510.

³⁶ Kirihara, M.; Takuwa, T.; Takizawa, S.; Momose, T.; Nemoto, H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8275.

³⁷ Smith, K.; Lock, S.; El-Hiti, G. A.; Wada, M.; Miyoshi, N. Org. Biomol. Chem. **2004**, 2, 935.

³⁸ Blomberg, C.; Hartog, F. A. Synthesis, **1977**, 18.

³⁹ Lubineau, A.; Augé. J.; Queneau, Y. Synthesis, **1994**, 741.

⁴⁰ Andrews, P. C.; Raston, C. L. J. Organomet. Chem. Soc. Jpn., **1990**, 63, 1738.

⁴¹ Suzuki, H.; Ikegami, T.; Matano, T. Synthesis, **1997**, 249.

⁴² Sadler, P. J.; Li. H., Sun, H. Coord. Chem. Rev. **1999**, 185, 689.

⁴³ (a) O'Brien, C. J.; Tellez, J. L.; Nixon, Z. S.; Kang, L. J.; Carter, A. L.; Kunkel, S. R.; Przeworski, K. C.; Chass, G. A. Angew. Chem. Int. Ed. **2008**, 48, 6836. (b) Wang, Z.; Zhang, G.; Guzei, I.; Verkade, J. G.; J. Org. Chem., **2001**, 66, 3521-3524. (c) Aggarwal, V. K.; Fulton, J. R.; Sheldon, C. G.; de Vicente, J. J. Am. Chem. Soc. **2003**, 125, 6034. (d) Taber, D. F.; Sheth, R.B.; J. Org. Chem. **2008**, 73, 8030. (e) El-Batta, A.; Jiang, C.; Zhao, W.; Anness, R.; Cooksy, A. L.; Bergdahl, M. J. Org. Chem. **2007**, 72, 5244. (f) Murphy, A.; Commeureuc, A. G. J.; Snaddon, T. N.; McGuire, T. M.; Khan, T.A.; Hisler, K.; Dewis, M. L.; Carling, R. Org. Lett., **2005**, 7, 1427. (g) Murelli, R. P.; Snapper, M. L. Org. Lett. **2007**, 9, 1749-1752.

⁴⁴ Clayden, J. *Chimie organique* De Boeck: Paris, **2003**, p.332.

⁴⁵ Burckhardt, U.; Baumann, M.; Togni, A. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1997**, *8*, 155.

⁴⁶ (a) Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M. A.; Meyer, G.; Mottier, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 873; (b) Cantat, T.; Génin, E.; Giroud, C.; Meyer, G.; Jutand, A.; *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 365.

⁴⁷ Nicolaou, K.C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis.* Wiley : Weinheim, **1996**.

⁴⁸ Beller M, Bolm C. *Transition Metals for Organic Synthesis, Bulding Blocks and Fine Chemicals,* Vols 1 and 2. Wiley: Weinheim, **1998**.

⁴⁹ Glasby, J. S. *Encyclopedia of the Alkaloids*, Vol. 1-5, Plenum, New York, NY, **1975**.

⁵⁰ Masuyama, Y.; Kagawa, M. and Kurusu, Y. Chem. Lett. **1995**, 1121.

⁵¹ Ozawa, F.; Okamoto, H.; Kawagishi, S.; Yamamoto, S.; Minami, T.; Yoshifuji, M. J. Am. Chem. Soc. **2002**, *124*, 10968.

⁵² Shu, C. T.; Leitner, A.; Hartwig, J. F. Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 4797.

⁵³ Yang, S. C.; Hung, C. W. J. Org. Chem. **1999**, 64, 5000.

⁵⁴ Ozawa, F.; Okamoto, H.; Kawagishi, S.; Yamamoto, S.; Minami, T.; Yoshifuji, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10968.

⁵⁵ Takeuchi, R.; Ue, N.; Yamashita, K.; Shiga, N. J. Am. Chem. Soc. **2001**, 123, 9525.

⁵⁶ (a) Trost, B. M.; VanVranken, D. L. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *96*, 395. (b) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *103*, 2921. (c) Johannsen, M.; Jorgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *98*, 1689. (d) Pouy, M. J.; Leitner, A.; Weix, D. J.; Ueno, S.; Hartwig, J. F. Org. Lett. **2007**, *9*, 3949. (e) Yamashita, Y.; Gopalarathnam, A.; Hartwig, J. F. J. Am. Chem. Soc. **2007**, *129*, 7508. (f) Nagano, T.; Kobayashi, S. J. *Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4200.

⁵⁷ Burckhardt, U.; Baumann, M.; Togni, A. *Tetrahedron : Asymmetry* **1997**, *8*, 155.

⁵⁸ Karpov, V. M. J. Fluorine Chem. **1983**, 22, 459.

⁵⁹ Nakamura, Y.; Okada, M.; Horikawa, H.; Taguchi, T. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *117*, 143.

⁶⁰ Nakamura, Y.; Okada, M.; Sato, A.; Horikawa, H.; Koura, M.; Saito, A.; Taguchi, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5741.

⁶¹ Uneyama, K. Organofluorine Chemistry, Ed.; Blackwell Publishing **2006.**

⁶² Armstrong, D. R.; Barr, D.; Clegg, W.; Hodgson, S. M.; Mulvey, R. E.; Reed, D.; Snaith, R.; Wright, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4719.

63 Zupan, M.; Stavber, S. Synthesis 2005, 3140.

64 Peng, W. M.; Shreeve, J. M. J. Org. Chem. 2005, 70, 5760.

⁶⁵ Bélanger, E.; Houze, C.; Guimond, N.; Cantin, K.; Paquin, J. F. Chem. Commun. **2008**, 3251.

⁶⁶ Findley, T. J. K.; Sucunza, D.; Miller, L. C.; Davies, D. T.; Procter, D. J. Chem. Eur. J. **2008**, *14*, 6862.

⁶⁷ Martin, N. J. A.; List, B. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 13368.

⁶⁸ Kirihara, M.; Takuwa, T.; Takizawa, S.; Momose, T.; Nemoto, H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8275.

69 Laali, K. K.; Borodkin, G. I. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 2002, 953.

⁷⁰ Tao, Y. S.; Wang, B.; Wang, B. M.; Qu, L. H.; Qu, J. P. Org. Lett. **2010**, *12*, 2726.